

Forschung, Wissenschaft

Das Immunsystem unter besonderer Berücksichtigung der Erkennungsstrukturen auf B- und T-Lymphozyten *

Hans Binz **, Martin Fenner und Silvio Hemmi

Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich, Gloriastr. 30, CH-8028 Zürich

Abstract

The essential function of the immune system is to defend against infection. Individuals with defects in central parts of this system continuously suffer from infections and without medical care often die. The immune system consists of lymphocytes, macrophages and antibodies which are synthesized by the lymphocytes. Specific immune reactions are induced by antigens. Any substance can serve as antigen and induce immune responses in the host. Antigenic determinants are called epitopes. In case of proteins, an epitope is formed by about 10 aminoacids. Epitopes are recognized by antibodies or immunoglobulins. These are built up of 4 polypeptide chains, namely two identical heavy and two identical light chains. Within each chain one can distinguish a constant and a variable part. The variable parts of heavy and light chains form the antigenbinding site or paratope. Each paratope fits to an epitope as a key fits to its lock. As there exist millions of epitopes there must exist millions of paratopes formed by the variable regions of heavy and light chains. It is not yet fully understood how nature creates this enormous variability.

The immune response is initiated by the recognition of epitopes by receptors located on the surface of lymphocytes. Once the antigen is recognized, the lymphocytes get activated and start to produce antibodies which have the same specificity that means the same variable regions as the lymphocyte receptors. The production of specific antibodies is only one branch, namely the humoral response of the immune answer. The other branch includes the production of specific lymphocytes which represents the cellular immune response.

The lymphocytes can be divided into two major classes, namely B and T lymphocytes. Both have their stemcells in the bone marrow and B lymphocytes mature under the influence of a not yet fully characterized central lymphoid organ. In birds this organ is the Bursa of Fabricii. T lymphocytes mature in the thymus. B lymphocytes are responsible for the production of antibodies. Once activated, B cells differentiate either into plasmacells which secrete the immunoglobulins or into memory cells which wait within the body for a further contact with the same antigen against which the memory cells can very rapidly response in a so-called secondary immune response. In order to produce antibodies, B lymphocytes need the help of T lymphocytes. These T cells are called helper cells which represent one of

the three subpopulation of T cells. The other two are killer cells and suppressor cells. The killer T cells can eliminate other cells and are e. g. activated in the course of a transplant rejection and responsible for it. Suppressor cells, once activated can specifically suppress an immune response.

A central problem of modern immunology is the question how lymphocytes can recognize epitopes. B cells do that by the use of immunoglobulin receptors. At the B cell level surface receptors and the effector molecules, the antibodies, are more or less the same. The nature of the T cell receptor is not yet known. There is ample evidence that T cells use in part the same variable regions as B cells in order to create the antigenbinding regions.

Einführung

Die eigentliche Aufgabe des Immunsystems besteht darin, Individuen vor Infektionen zu schützen. Neugeborene, die an einem Defekt des Immunsystems leiden, erkranken sehr oft an Infektionskrankheiten oder sterben, wenn unbehandelt, innerhalb von Wochen oder Monaten.

Der immunologische Apparat hat sich während der Phylogenese immer weiter entwickelt. Einige Wirbellose eliminieren Infekterreger mittels Phagozytose, das heisst einige spezialisierte Zellen können die Erreger durch Auffressen und Verdauen eliminieren. Die Wirbeltiere hingegen haben die Fähigkeit, auf einen Erreger spezifisch zu reagieren. Die primitive, unspezifische Abwehrform der Phagozytose, die auch bei diesen Tieren noch vorhanden ist, wird durch spezifische, von den Erregern induzierte, Reaktionsmechanismen unterstützt und perfektioniert. Das Abwehrsystem ist während der Phylogenese spezifischer, flexibler und viel effizienter geworden. Spezifische Reaktionen, immunologisches Gedächtnis und die Erkennung von «non-self» stellen die zentralen Eigenschaften des Immunsystems dar.

Nur selten erkrankt ein Mensch zweimal an Masern. Bei der Erstinfektion induzieren die Masernviren im Träger ein immunologisches Gedächtnis und eine lebenslange Immunität. Ein Zweitkontakt mit demselben Erreger löst, dank des immunologischen Gedächtnisses, eine Sekundärreaktion aus, die sehr rasch und spezifisch die

* Korrespondenz an: Prof. Dr. H. Binz, Institut für Immunologie und Virologie, Gloriastrasse 30, CH-8028 Zürich.

** Nach einem Vortrag vor der Berner Chemischen Gesellschaft am 2. Dezember 1981. Eingang des Manuskriptes am 25. März 1982.

Erreger eliminiert, bevor Krankheitssymptome erneut auftreten können.

Vom immunologischen Standpunkt aus ist es nicht erstaunlich, dass der Patient, der Masern durchgemacht hat, ohne weiteres an Röteln erkranken kann. Die Etablierung des immunologischen Gedächtnisses gegen Masern schützt den Patienten nicht gegen andere, nicht verwandte Organismen. Er kann ohne weiteres an Röteln, Polio oder Mumps erkranken.

Das Immunsystem kann also die nicht verwandten Mikroorganismen unterscheiden. Mehr noch, es kann differenzieren, was körpereigen («self») und was körperfremd («non-self») ist. Wäre das nicht der Fall, so könnten Komponenten des eigenen Körpers eine Immunantwort auslösen. Dies würde unter Umständen zu einer fatalen Autoimmunantwort führen. In der Natur kommen tatsächlich solche Entgleisungen des Immunsystems vor, die sich in den Autoimmunkrankheiten äussern.

Burnet folgerte aus verschiedensten Experimenten, dass der Körper die Fähigkeit habe, zwischen «self» und «non-self» zu unterscheiden. Er postulierte, dass das Immunsystem während der Ontogenese lerne, zwischen «self» und «non-self» zu unterscheiden. Ein Unvermögen, immunologisch gegen körpereigene Substanzen zu reagieren, werde etabliert, so dass später normalerweise eine permanente Toleranz gegenüber «self» ausgebildet sei. Diese Spekulationen wurden voll bestätigt.

Was gehört zum Immunsystem?

Das Immunsystem besteht aus Lymphozyten, Makrophagen und Antikörpern. Die Zellen und die Antikörper patrouillieren im Wirt und erreichen die meisten Gewebe, indem sie den Blutstrom durch die Kapillarwände verlassen. Lymphgefässe sammeln die Lymphozyten und Antikörper zusammen mit anderen Zellen, Molekülen und der interstitiellen Flüssigkeit. Diese gelangen im Venenwinkel wieder in den Blutstrom, wo der Kreislauf erneut beginnt. In den lymphatischen Geweben wie Milz, Lymphknoten, Thymus, Mandeln, Wurmfortsatz und Knochenmark treten Lymphozyten und Makrophagen gehäuft auf.

Der menschliche Körper beherbergt zirka 2×10^{12} , also 2 Billionen Lymphozyten und zirka 10^{20} also 100 Trillionen Antikörpermoleküle, die von den Lymphozyten produziert und sezerniert werden. Das ganze Immunsystem wiegt zusammen ungefähr 1 kg. Sowohl die Antikörpermoleküle als auch die Lymphozyten werden dauernd aus dem Körper eliminiert und immer wieder erneuert. Sie haben bis jetzt ungefähr 4 Minuten gelesen und in dieser Zeit hat ihr Körper 40 Millionen neue Lymphozyten und 4 Billiarden neue Antikörpermoleküle produziert. Das wäre nicht einmal so erstaunlich, wenn sämtliche Zellen und Antikörpermoleküle identisch wären. Sie sind es aber nicht. Millionen verschiedener Moleküle und Zellen sind notwendig, um die Millionen von fremden Substanzen erkennen zu können, so wie Millionen verschiedener

Schlüssel notwendig sind, um in Millionen verschiedene Schlösser zu passen.

Antigene

Das Immunsystem kann, wie gesagt, fremde Substanzen erkennen und gegen diese eine Immunantwort einleiten. Moleküle, gegen die der immunologische Apparat reagiert, nennt man Antigene. Fast sämtliche bekannten Substanzen, vielleicht mit Ausnahme des Wassers, können als Antigene wirksam sein. Die besten unter ihnen sind Proteine wie Enzyme, Hormone, Membranproteine und Transportproteine. Das Immunsystem erkennt die äusseren Strukturen, die durch die Faltung der Polypeptidketten zustande kommen. Eine einzelne antigene Determinante auf einem Proteinmolekül nennt man Epitop. Ein Epitop umfasst etwa 5–10 Aminosäuren. Alfred Nisonoff konnte an verschiedenen Cytochrom-c-Molekülen zeigen, dass das Ersetzen einer einzigen Aminosäure durch eine andere zu einem völlig neuen Epitop führen kann.

Antikörper

Epitope werden von Antikörpern – auch Immunglobuline genannt – erkannt. Sie wurden vor fast 90 Jahren von Emil von Behring entdeckt. Antikörper sind Proteine, die aus mehr als 20000 Atomen bestehen. Vier Polypeptidketten, nämlich zwei identische leichte Ketten und zwei identische schwere Ketten, die untereinander durch Disulfidbrücken verbunden sind, stellen ein Antikörpermolekül dar. Eine leichte Kette besteht aus 214 Aminosäuren, eine schwere aus zirka 440 Aminosäuren. Siehe Abb. 1. Disulfidbrücken innerhalb der Ketten unterteilen diese in Domänen. Eine leichte Kette hat eine variable (VL) und eine konstante (CL) Domäne; die schwere Kette zum Beispiel vom Typ Gamma eine variable (VH) und drei konstante (CH) Domänen. Antikörper sind, mit Ausnahme der variablen Region, untereinander sehr ähnlich. Ungefähr innerhalb der ersten 110 N-terminalen Aminosäuren finden sich etwa 50 variable Aminosäure-

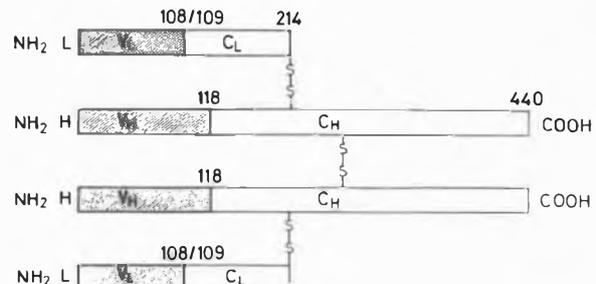


Abb. 1: Grundstruktur von Immunglobulin G. Die zwei schweren (H; γ) und die zwei leichten (L; κ oder λ)-Ketten werden durch Disulfidbrücken zusammengehalten. Die Antigenbindungsstelle (Paratop) wird durch die variablen Teile der leichten (VL)- und schweren (VH)-Ketten gebildet. Die für die Immunglobulinklasse charakteristischen Eigenschaften liegen im konstanten Teil (CH) der schweren Kette.

positionen. Diese variable Region ist dreidimensional komplementär zum Epitop gefaltet. Die Antigenbindungsstelle des Antikörpers, auch Paratop genannt, hat ein mehr oder weniger konkaves Relief, das nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip genau zum konvexen Epitop passt. Die Bindung zwischen Epitop und Paratop beruht auf intermolekularen Kräften wie auf elektrostatischen Anziehungskräften, Van-der-Waals-Kräften, Wasserstoffbrücken und hydrophoben Wechselwirkungen. Je besser Paratop und Epitop aufeinander passen, desto besser kommen die verschiedenen Kräfte zur Geltung. Die Bindung ist reversibel, da keine kovalenten Bindungen zwischen Paratop und Epitop vorhanden sind. Wenn Antigen und Antikörper nur schlecht aufeinander passen, so ist die Bindung schwach. Der Komplex kann sehr leicht dissoziieren. Die Bindungsstärke zwischen Antigen und Antikörper wird durch die Affinitätskonstante definiert. Ob sich ein Antikörpermolekül an ein Epitop binden kann oder nicht, hängt von der Aminosäuresequenz im variablen Teil ab. Würden innerhalb der 50 variablen Aminosäuren der schweren und leichten Ketten zwei Aminosäuren unabhängig und zufällig ausgetauscht, ergäben sich 2^{100} potentiell verschiedene Antikörpermoleküle. Wie diese ausserordentliche Vielfalt innerhalb des variablen Teils der Immunoglobuline zustande kommt, wird weiter unten besprochen.

Wir unterscheiden 5 Klassen von Immunoglobulinen, in denen noch Subklassen verborgen sind, nämlich IgG, IgM, IgA, IgD und IgE. Die Unterschiede liegen in der Aminosäuresequenz des konstanten Teils der schweren Polypeptidketten. Die leichten Ketten der Immunoglobuline sind entweder vom Typ Kappa oder vom Typ Lambda. Die schon erwähnten vier Polypeptidketten dienen dem Aufbau der Grundstruktur der 5 Immunoglobulinklassen. Beim IgM und IgA fügen sich mehrere solcher Grundeinheiten zu Polymeren zusammen. Beim IgM sind 20 Polypeptidketten zu einem einzigen Molekül vereint. 1972 erhielten R. Porter und G. M. Edelman den Nobelpreis als Anerkennung für die Strukturaufklärung der Immunoglobuline.

Lymphozyten

Vor rund 25 Jahren entdeckten *J. Gowans* und *D. McGregor*, dass Lymphozyten zum Immunsystem gehören. Die Lymphozyten sezernieren Antikörpermoleküle. Allerdings ist nur ein kleiner Teil – nämlich etwa 2% – der Lymphozyten direkt an der Antikörpersynthese beteiligt. Unter dem Lichtmikroskop identisch aussehende Lymphozyten können immunologisch in verschiedene Subpopulationen eingeteilt werden. Wir unterscheiden zunächst zwei grosse Gruppen, nämlich B- und T-Lymphozyten. Sie sind ungefähr in gleichen Anteilen vertreten. Die beiden Zelltypen lassen sich mit einfachsten immunologischen Methoden voneinander unterscheiden und trennen. B-Lymphozyten tragen auf ihrer Oberfläche speziesspezifisches Immunoglobulin, das mittels Fluoreszenztechnik sehr leicht nachgewiesen werden

kann. T-Lymphozyten exprimieren keine Immunoglobuline sondern andere Antigene auf ihrer Oberfläche. Zum Beispiel besitzen T-Lymphozyten der Maus ein Antigen, das Theta-Antigen, welches nur auf dieser Lymphozytengruppe zu finden ist. Auch hier ist es möglich, mittels Antikörpern und Fluoreszenztechnik dieses Antigen für das Auge sichtbar zu machen. Menschliche T-Lymphozyten haben die Eigenschaft, mit Schaferythrozyten spontan Rosetten zu bilden.

Sowohl B- als auch T-Lymphozyten haben ihre Stammzellen im Knochenmark und differenzieren sich unabhängig voneinander. Immunokompetente B-Lymphozyten, das heisst B-Zellen, die mit einem Antigen reagieren können, differenzieren sich aus Stammzellen im Knochenmark. Für diesen Differenzierungsprozess sind bei den Säugern wahrscheinlich mehrere Organe notwendig, die bis heute nicht genau bekannt sind. Bei den Vögeln ist die Bursa Fabricii, differenziert aus einer dorsalen Ausstülpung des Enddarmes, das zentrale Organ für die B-Zelldifferenzierung.

Sind die immunokompetenten B-Lymphozyten mit dem entsprechenden Antigen in Kontakt getreten, so haben sie damit das Signal erhalten, sich zu teilen und zu Plasmazellen zu differenzieren. Reife Plasmazellen produzieren pro Sekunde ungefähr 2000 spezifische identische Antikörpermoleküle. Unter günstigen Bedingungen entstehen *in vitro* aus einer einzigen B-Zelle zwischen 10 und 500 antikörpersezernierende Zellen. *In vivo* sind die Verhältnisse wahrscheinlich sehr ähnlich. Eine solche Gruppe von Zellen bezeichnet man als Klon. B-Zellklone produzieren Antikörper von identischer Struktur und Spezifität, sogenannte monoklonale Antikörper. Heute kann man solche Antikörper relativ einfach durch Zellhybridisierung gewinnen. Dabei werden Myelomzellen (Tumorzelle von der B-Lymphozyten Reihe) und antigen-spezifische B-Lymphozyten fusioniert. Die Hybride teilen sich beliebig oft und synthetisieren monoklonale Antikörper von identischer Struktur, Spezifität und Affinität.

Ein Antigen aktiviert jeweils verschiedene B-Lymphozyten, die das Antigen mehr oder weniger gut erkennen können. Dementsprechend ist die Immunantwort gegen ein Antigen normalerweise polyklonal. So werden Antikörpermoleküle produziert, die im variablen Teil ziemlich verschieden sind und doch mehr oder weniger gut zum Epitop passen. Mit Hilfe der isoelektrischen Fokussierung lassen sich die verschiedenen Immunoglobuline direkt sichtbar machen. Nicht alle B-Lymphozyten, die durch Antigenkontakt stimuliert werden, differenzieren sich zu Plasmazellen. Einige ziehen sich als Gedächtniszellen zurück und warten, bis das entsprechende Antigen wieder auftaucht, gegen das sie in einer sekundären Immunantwort rascher und heftiger reagieren können. Wie schon erwähnt, wird uns das immunologische Gedächtnis am eindrücklichsten anhand der Kinderkrankheiten demonstriert.

Subpopulationen von T-Lymphozyten

T-Lymphozyten haben wie die B-Lymphozyten ihre Stammzellen im Knochenmark. Während der Ort der Ontogenese für die B-Lymphozyten unsicher ist, weiss man, dass die T-Lymphozyten im Thymus «zur Schule» gehen. Der Thymus ist ein zentrales lymphatisches Organ, das hinter dem Brustbein liegt. Die Präthymozyten wandern in den Thymus ein und reifen unter hormonellem Einfluss zu immunokompetenten T-Lymphozyten. Sie haben nun gelernt, Antigene zu erkennen. Als reife T-Lymphozyten verlassen sie den Thymus wieder, um sich in peripheren lymphatischen Organen, wie z.B. Milz oder Lymphknoten, niederzulassen oder um im Blut und Lymphstrom zu zirkulieren.

Die immunokompetenten T-Lymphozyten können wir in mindestens drei Subpopulationen einteilen. Ihre Charakterisierung ist E. Boyse, H. Cantor und R. Gershon gelungen. Ihrer Funktion gemäss heissen diese verschiedenen T-Lymphozyten Helferzellen, Killerzellen und Suppressorzellen. (Siehe Abb. 2.) Lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch sind die drei Subpopulationen nicht voneinander unterscheidbar. Immunologisch lassen sie sich aber klar trennen. Einerseits besitzen die Subpopulationen verschiedene Oberflächenantigene; es sind die sogenannten T-Lymphozyten spezifischen Antigene Lyt und die Ia-Antigene. Letztere stehen unter der Kontrolle der Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes. Mit Hilfe von Antikörpern gegen diese verschiedenen Antigene ist es möglich, die Subpopulationen von T-Lymphozyten genau zu unterscheiden und zu reinigen. Andererseits besitzen die einzelnen Zelltypen verschiedene funktionelle Eigenschaften.

Helferzellen helfen den B-Lymphozyten mittels antigen-spezifischer Reaktionen, Antikörper gegen ein Antigen zu produzieren. Die Zusammenarbeit von Helfer-T-Zellen und B-Lymphozyten fassen wir unter dem Begriff der T-B-Zellkollaboration zusammen. Die Helferzellen – auch sie müssen Antigen erkennen – wirken nur als Handlanger. Die Spezifität der Antikörper wird durch die B-Zellen bestimmt. Die B-Zellen brauchen die Hilfe der Helferzellen für fast sämtliche Antigene. Die Proteine beispielsweise fallen unter diese Antigenklasse. Es gibt aber einige Substanzen, gegen die das Immunsystem ohne die Hilfe der Helferzellen Antikörper produzieren kann. Zu diesen Substanzen gehören zum Beispiel Lipopolysaccharide von gram-negativen Bakterien. Solche Antigene nennt man thymusunabhängige Antigene.

In nackten Mäusen induzieren thymusabhängige Antigene keine Immunantwort. Die nackten Mäuse haben einerseits keine Haare und werden andererseits ohne Thymus geboren. Sie können daher nur gegen thymusunabhängige Antigene reagieren.

Das Immunsystem reagiert gegen thymusunabhängige Antigene nur mit einer Immunoglobulinklasse, nämlich IgM. Selbst in der immunologischen Gedächtnisreaktion oder der sogenannten Sekundärantwort können durch diese Antigene nur IgM induziert werden. In der Reak-

tion auf thymusabhängige Antigene dagegen findet im Verlaufe der Primärantwort und vor allem in der Sekundärantwort immer ein Wechsel von IgM zu IgG statt. T-Helferzellen können auch anderen T-Zellen helfen, sich in spezifische Killerzellen zu differenzieren. Diese Zusammenarbeit nennt man T-T-Zellkollaboration. (Siehe Abb. 2.)

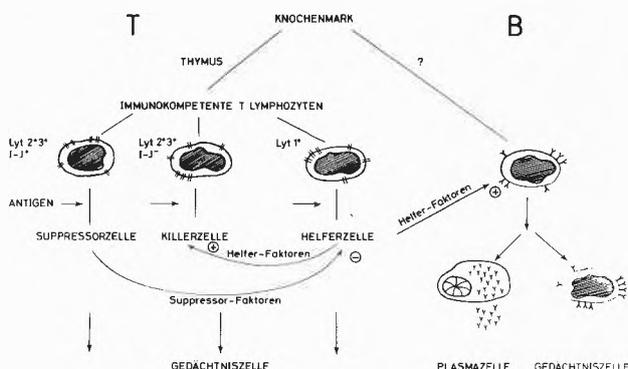


Abb. 2: B- und T-Lymphozyten differenzieren sich aus Stammzellen im Knochenmark. Das zentrale Organ für die B-Zelldifferenzierung ist nicht bekannt (?). T-Lymphozyten reifen im Thymus zu immunokompetenten T-Lymphozyten. Die Lymphozyten reagieren auf einen antigenen Reiz mit Proliferation und Differenzierung. Für weitere Einzelheiten siehe Text.

T-Helferzellen transformieren sich nach Antigenkontakt zu Blasten und geben während der Proliferation lösliche Faktoren, sogenannte Helferfaktoren ab. Diese können einerseits wieder T-Helferzellen rekrutieren und andererseits antigen-spezifische B-Lymphozyten zur Proliferation und zum Ausüben ihrer Funktion aktivieren. Nachdem die Helferzellen ihre Funktion ausgeübt haben, verwandeln sie sich wieder in kleine Lymphozyten und warten als sogenannte Gedächtniszellen auf einen nächsten Antigenkontakt.

Killerzellen haben die Fähigkeit, andere Zellen zu eliminieren. Sie brauchen für ihre Differenzierung die Kollaboration der Helferzellen. Die Killerzellen sind dafür verantwortlich, dass ein allogenes Transplantat (Transplantat zwischen zwei verschiedenen Individuen der gleichen Spezies) von einem immunokompetenten Empfänger abgestossen wird. Nachdem die Killerzellen durch das Transplantat angelockt wurden, infiltrieren sie das fremde Gewebe und üben dort ihr zerstörerisches Werk aus. Sie wandern von einer Zielzelle zur anderen und geben den Opfern den Todeskuss. Diese sterben dann innert weniger Minuten ab. Der Mechanismus der Zellelimination durch Killerzellen ist nicht genau bekannt. Killerzellen üben ihre Funktion offenbar durch Zellkontakt aus. Sie geben jedenfalls keine löslichen Faktoren ab, die, ähnlich den Helferfaktoren, die Funktion der Zellen übernehmen könnten. In der Primärantwort teilen sich die Killerzellen zuerst und differenzieren sich zu Blasten, um als solche ihre Opfer zu töten. In der Sekundärantwort ist diese Zellteilung nicht nötig. Die

kleinen Gedächtniszellen haben also ihre lytische Kapazität nicht verloren. Die Aktivität der Killer-T-Zellen lässt sich *in vitro* sehr leicht im ^{51}Cr -Freisetzungstest nachweisen.

Suppressorzellen können eine Immunantwort spezifisch unterdrücken. Unter ihrem Einfluss wird das Immunsystem nicht im üblichen Sinne aktiviert. Die Bildung von Antikörpern und antigen-spezifischen T-Lymphozyten wird unterdrückt. Die Suppressorzellen üben ihre Funktion durch antigen-spezifische Faktoren aus, die die Funktion der Suppressorzellen übernehmen können. Die Helferzellen werden durch die Suppressorfaktoren selektiv und irreversibel inaktiviert. Dadurch verlieren sie die Fähigkeit, den entsprechenden T- und B-Lymphozyten zu helfen. Suppressorzellen werden normalerweise durch grosse Antigendosen induziert. Sie sind langlebig und können noch Monate nach der Induktion nachgewiesen werden.

Antigenerkennung

Am Anfang der Immunantwort, die in den allermeisten Fällen hochspezifisch ist, erfolgt die Erkennung der antigenen Determinanten durch die Lymphozyten. Das eingedrungene Antigen wird von Makrophagen aufgenommen und verarbeitet und den Lymphozyten zur Erkennung präsentiert. Die eigentliche Erkennung der Epitope wird durch antigen-spezifische Rezeptoren vermittelt. Diese sitzen auf der Oberfläche von Lymphozyten und sind in der Membran verankert. Die Spezifität der zellständigen B-Lymphozytenrezeptoren ist identisch mit derjenigen der entsprechenden, zirkulierenden Antikörpermoleküle. Für jedes erdenkliche Antigen sind im menschlichen Körper bereits Lymphozyten vorhanden. Sie tragen Rezeptoren, welche zu Antigenen passen und den Lymphozyten die Information zur Zellteilung und Differenzierung weiterleiten können. Da es Millionen verschiedener Antigene gibt, muss es entsprechend Millionen verschiedener Lymphozyten geben. Viele von ihnen werden ihr passendes Antigen nie sehen und somit nie aktiviert werden.

Wie kommt diese aussergewöhnliche Vielfalt zustande? Man weiss es nicht genau. Sie ist entweder im Genom verankert (Germ-line Theorie) oder entsteht durch somatische Mutationen* (Somatic Theorie). Es ist aber während den letzten Jahren immerhin gelungen, Einblick in die Anordnung der Immunoglobulingene zu erhalten.

Organisation der Immunoglobulingene

Genetische Studien und Sequenzanalysen der Immunoglobuline haben bewiesen, dass 3 Genfamilien für den Aufbau der Immunoglobulinmoleküle verantwortlich sind, nämlich zwei Familien für die leichten Ketten

(L = Lambda und K = Kappa) und eine für die schwere Kette (H). Bei der Maus liegt die K-Genfamilie auf dem Chromosom 6, die H-Genfamilie auf dem Chromosom 12 und die L-Genfamilie auf Chromosom 16.

Mittels molekularbiologischer Methoden ist es gelungen, die genetische Feinstruktur der drei Genfamilien bei der Maus zu analysieren. Konstante (C-) und variable (V-) Region codierende Gene (C- und V-Gene) sind in allen drei Genfamilien voneinander getrennt. Die Gene für die konstanten Teile der schweren Ketten sind in der Reihenfolge C_{μ} , C_{δ} , $C_{\gamma 3}$, $C_{\gamma 1}$, $C_{\gamma 2b}$, $C_{\gamma 2a}$, C_{ϵ} und C_{α} aufgeführt. Die Distanzen zwischen diesen Genen und die dazwischen liegenden Strukturen sind sehr genau untersucht worden. Die Anzahl der V-Gene konnte bis heute nur approximativ bestimmt werden; für die K- und H-Familie beträgt sie mehrere hundert, für die L-Familie nur zwei. Bei der Maus fand man drei konstante L-Regionen, aber vier CL-Gene. Eines dieser Gene ist ein sogenanntes Pseudogen, das nicht exprimiert wird.

Bei den Kappa-Ketten ist nur eine Sequenz der konstanten Region bekannt, und man hat nur ein CK-Gen gefunden.

Einige Überraschung hat der Befund ausgelöst, dass nur die 97 N-terminalen Aminosäuren der VL-Region auf den V-Genen der L-Familie codiert werden, die restlichen 13 werden von einem zusätzlichen J (= joining)-Gen codiert, das in der Genfamilie zwischen den V- und C-Genen liegt. (Siehe Abb. 3.) Während der Lymphozytenreifung wird ein VL-Gen mit dem JL-Gen unter Deletion der dazwischenliegenden DNA durch somatisches Rearrangement in Kontakt gebracht. Der Abstand zwischen JL- und CL-Gen bleibt aber bis zur reifen Plasmazelle intakt. Transkribiert wird somit die ganze DNA-Sequenz VL/JL-----CL und erst danach durch RNA-Spaltung der eigentliche Messenger für die L-Kette gebildet. Im Falle der K-Kette sind die Verhältnisse insofern komplizierter, als nicht nur ein, sondern fünf J-Gene existieren, wovon eines ein Pseudogen ist. Um eine komplette VK-Region zu codieren, braucht es jeweils ein V-Gen und ein J-Gen. Dies erhöht die Anzahl der codierbaren VK-Regionen um den Faktor vier.

In der H-Familie hat man vier J-Gene gefunden. Zwischen V- und J-Genen konnten noch zusätzlich unabhängige D (= diversity)-Gene ausgemacht werden, die ähnlich wie die J-Gene bei den leichten Ketten durch einen somatischen Rearrangierungsschritt mit Deletion der dazwischenliegenden DNA während der Lymphozytenreifung zwischen V- und J-Genen gelangen. Die variable Region der H-Kette wird somit von einem V-Gen, einem D-Gen und einem J-Gen codiert, die alle durch ein DNA-Rearrangement in engen Kontakt miteinander gebracht werden. Auf diese Weise erhöht sich die Anzahl der codierbaren variablen Regionen der H-Kette noch ein weiteres Mal. Eine zusätzliche Vergrösserung der Variabilität wird sowohl durch ungenaues V-J- und V-D-J-Rearrangement als auch durch Basensubstitutionen oder Verluste eines oder mehrerer Anfangscodons der J-

* Jede Art von Genomänderung ausserhalb von Zellen der Keimbahn.

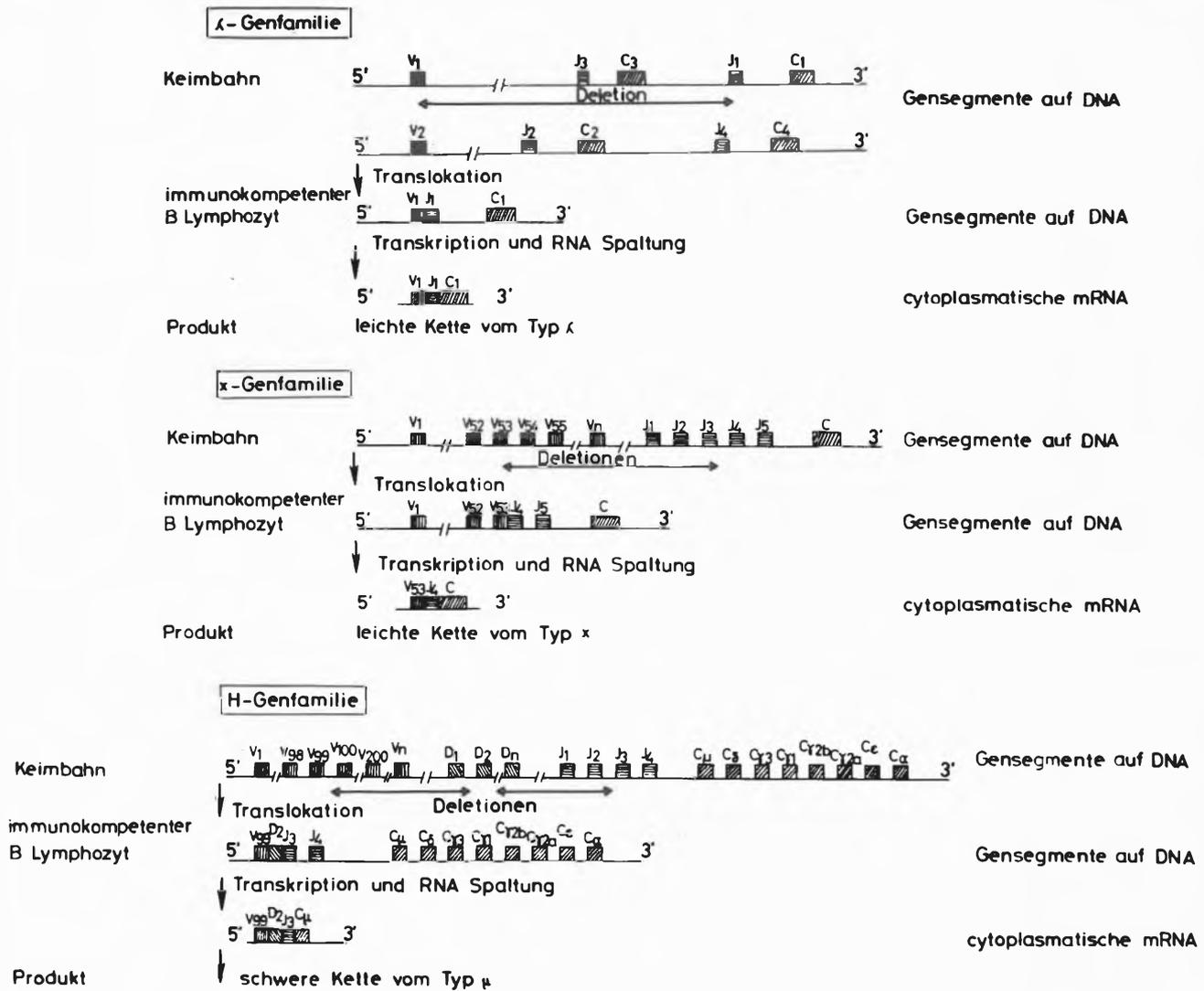


Abb. 3: Anordnung der L-, K- und H-Genfamilien in einer Keimbahnzelle und in einem die entsprechende Kette produzierenden Lymphozyten. Die beim V-J- und V-D-J-Rearrangement verlorenen DNA-Abschnitte sind gekennzeichnet (Deletion). Der Abstand zwischen den zwei L-Subfamilien (V1 und V2) auf Chromosom 16 ist nicht genau bekannt. Eine Kombination von VL1 mit CL2 ist bisher nicht beobachtet worden. Umgekehrt kommt offenbar auch kein Rearrangement zwischen VL2 und CL1 und CL3 vor. Das häufigste (80%) aller Rearrangements in der Lambda-Genfamilie tritt zwischen VL1 und CL1 auf. Insgesamt sind bei der Maus allerdings nur 5% aller leichten Immunoglobulinketten Lambda-Ketten. Die Figuren verdeutlichen, dass bei den Deletionen im Zuge des V-J- bzw. V-D-J-Rearrangements nur diejenigen V-Gene verlorengehen, die sich 3' vom exprimierten V-Gen befinden. Ebenso gehen nur diejenigen J-Gene verloren, die sich 5' des exprimierten Gens befinden. 3' von C μ in der H-Genfamilie werden die Gene für den konstanten Anteil der T-Zellrezeptoren vermutet.

Gene erreicht. Diese Mechanismen genügen insgesamt aber immer noch nicht, um die beobachtete immense Variabilität der Immunoglobuline zu erklären, so dass das Zustandekommen somatischer Mutationen gefordert werden muss.

Antigen-spezifische Rezeptoren auf B-Lymphozyten

B-Lymphozyten haben im Gegensatz zu den T-Lymphozyten eine hohe Konzentration von Immunoglobulinen auf ihrer Oberfläche. Diese Immunoglobuline werden von den B-Zellen synthetisiert und dienen als antigen-erkennende Rezeptoren. Die Rezeptorimmunoglobuline

sind primär von der Klasse IgM, das in monomerer Form vorliegt. Nach Antigenkontakt wird bei der T-zellabhängigen Immunantwort das IgM der B-Zellen durch IgG abgelöst. In der Frühphase der Immunantwort kann es daher vorkommen, dass sowohl IgM als auch IgG auf ein- und derselben B-Zelle auftreten. Ein grosser Prozentsatz der peripheren B-Lymphozyten besitzt gleichzeitig monomeres IgM und IgD. In der Ontogenese erscheint IgD nach IgM. Die Rolle des IgD ist bis heute nicht genau bekannt. Man weiss, dass Mäuse, die keine IgD-tragenden B-Lymphozyten besitzen, normale Immunantworten gegen verschiedene Antigene machen

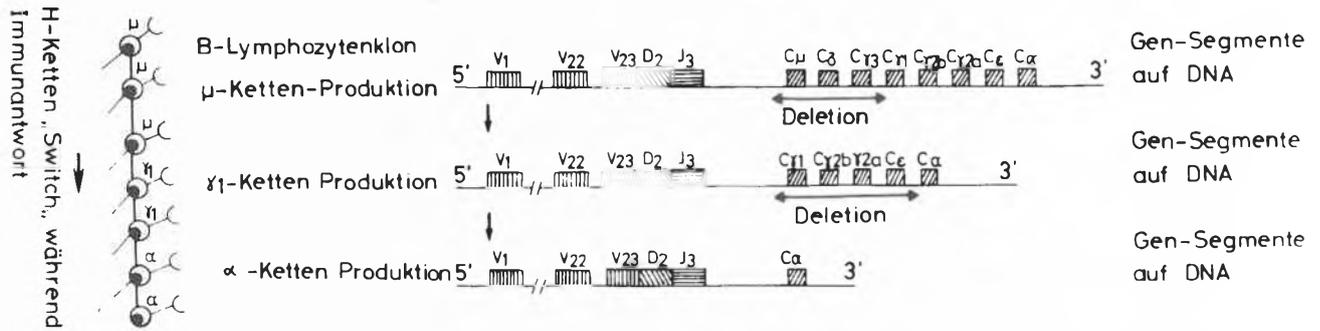


Abb. 4: Anordnung der H-Genfamilie in einem Lymphozytenklon, welcher im Laufe der Zeit von der Produktion von μ -Ketten auf γ_1 -Ketten und dann auf die Produktion von α -Ketten umschaltet. Im μ -Ketten produzierenden Lymphozyten hat das V-D-J-Rearrangement schon stattgefunden. Der skizzierte Lymphozyt hat also die Information von V24 bis vor D2 und die Information von nach D2 bis J2 bereits verloren. Im Verlaufe der Zeit verliert der Lymphozyt durch weitere Deletionen auch noch zuerst C_{μ} bis C_{γ_3} und danach C_{γ_1} bis C_{ϵ} . Die verlorenen DNA-Abschnitte sind gekennzeichnet (Deletion). 5' und 3' der C-Gene der H-Genfamilie befinden sich auf der DNA bestimmte Sequenzen, die die Klassenumschaltung durch Deletion der dazwischenliegenden DNA ermöglichen.

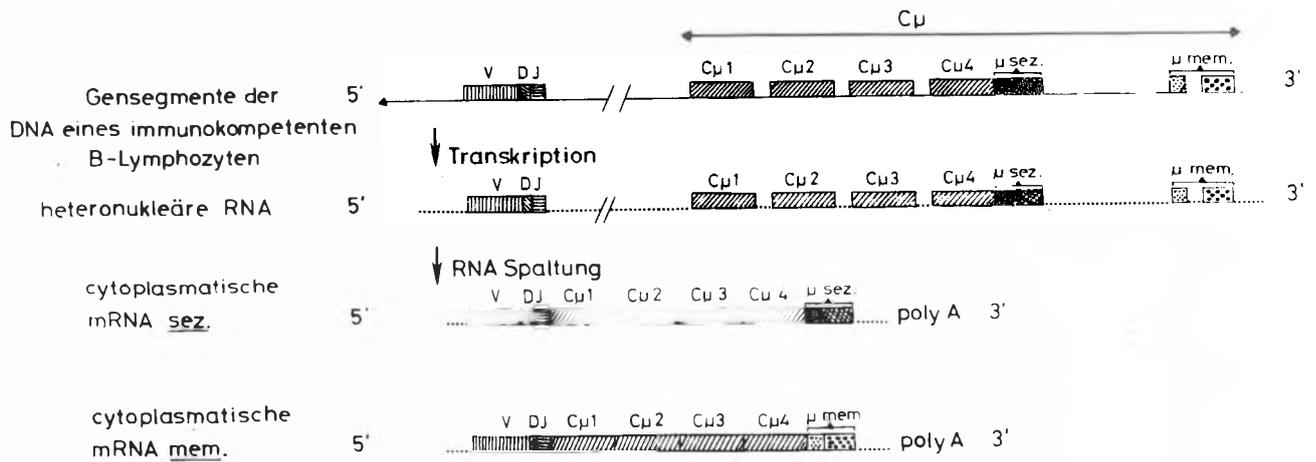


Abb. 5: Genomabschnitt eines IgM tragenden Lymphozyten. Auf der linken Seite ist der rearrangierte, die V-Region codierende V-D-J-Abschnitt zu sehen und in der Mitte die in die entsprechenden Domänen der μ -Kette unterteilte DNA des C_{μ} -Gens; direkt an die vierte Domäne anschliessend folgen die Codons für den C-terminalen Abschnitt der sezernierten μ -Kette (▨) und unmittelbar darauf eine bestimmte, aber nicht strukturgebende Sequenz (▩). In einem Abstand folgen die Codons für das C-terminale Ende des IgM-Rezeptormoleküls (▧) und der entsprechenden nicht strukturgebenden Sequenz (▦). Vom ganzen μ -Kettengen (das heisst, vom Initiationscodon vor dem V-Gen, bis zum Stopcodon nach dem μ -mem-Gen) wird eine Vorläufer-RNA (= heteronukleäre RNA, hn RNA) abgelesen, welche durch Modifizierungen in die cytoplasmatische mRNA sowohl für die sezernierte μ -Kette (mRNA sez.) als auch für die membranständige (= Rezeptor-) μ -Kette (mRNA mem.) gebracht werden kann.

können. Die variablen Teile der μ -Ketten und der delta-Ketten des IgM respektive des IgD auf ein- und derselben Zelle sind identisch.

Wie schon oben erwähnt, schalten die Lymphozyten während der Immunantwort gegen ein thymusabhängiges Antigen, bei gleichbleibender Antigen-spezifität, auf andere Immunoglobulinklassen um. Man konnte zeigen, dass im entsprechenden Genomstück des Lymphozyten das nächst dem rearrangierten VDJ-Genstück liegende CH-Gen transkribiert wird. Schaltet also beispielsweise ein Lymphozyt von der Expression von C_{μ} auf C_{γ_1} um, so verliert er die dazwischenliegende Information von C_{μ} , C_{δ} und C_{γ_3} . Ein Umschalten auf C_{α} zum Beispiel wird durch eine weitere DNA-Deletion erreicht. (Siehe Abb. 4.) B-Lymphozyten erkennen also antigene Determinanten

mittels klassischer Immunoglobuline. Zellständige Erkennungsstrukturen und das Produkt der Effektorzellen, die Antikörper, sind im B-Zellsystem mehr oder weniger identisch. Die membranständigen Rezeptoren unterscheiden sich von den sezernierten Immunoglobulinen nur am C-terminalen Ende der H-Kette, was durch die unterschiedliche Spaltung der transkribierten RNA zustande kommt. (Siehe Abb. 5.)

Antigen-spezifische Rezeptoren auf T-Lymphozyten

Wie erkennen nun die T-Lymphozyten Epitope? Nachdem man die B-Zellrezeptoren definiert hatte, war es vor rund 10 Jahren naheliegend anzunehmen, dass auch die T-Lymphozyten klassische Immunoglobuline als antigen-spezifische Rezeptoren verwenden. Man hat nach

diesen Immunoglobulinen gesucht und sie zunächst auch gefunden. Somit schien auch das Problem dieses Rezeptors gelöst. Nach und nach merkte man aber, dass man mit der Interpretation der erhaltenen Daten voreilig gewesen war und dass die T-Lymphozyten kein eigenes Immunoglobulin synthetisieren. Kleinere Mengen von Immunoglobulinen können auf der Oberfläche von T-Lymphozyten vorkommen. Diese sind aber mittels Fc-Rezeptoren passiv adsorbiert worden und stellen somit kein Produkt der T-Zellen dar. Die Struktur, mit der die T-Zellen Antigene erkennen, ist bis heute nicht genau bekannt. Sämtlichen konventionellen Untersuchungsmethoden konnte der Rezeptor widerstehen. Man spricht daher vom «elusive T-cell receptor».

Das Geheimnis des antigen-spezifischen T-Zellrezeptors konnte während der letzten Jahre aber ein wenig gelüftet werden. T- und B-Lymphozyten können die gleichen antigenen Determinanten erkennen. Die Spezifität eines Rezeptors wird durch die Aminosäuresequenz im variablen Teil des Rezeptors bestimmt. Es ist daher logisch anzunehmen, dass T- und B-Zellen, die die Information besitzen, gegen die gleichen Antigene zu reagieren, die

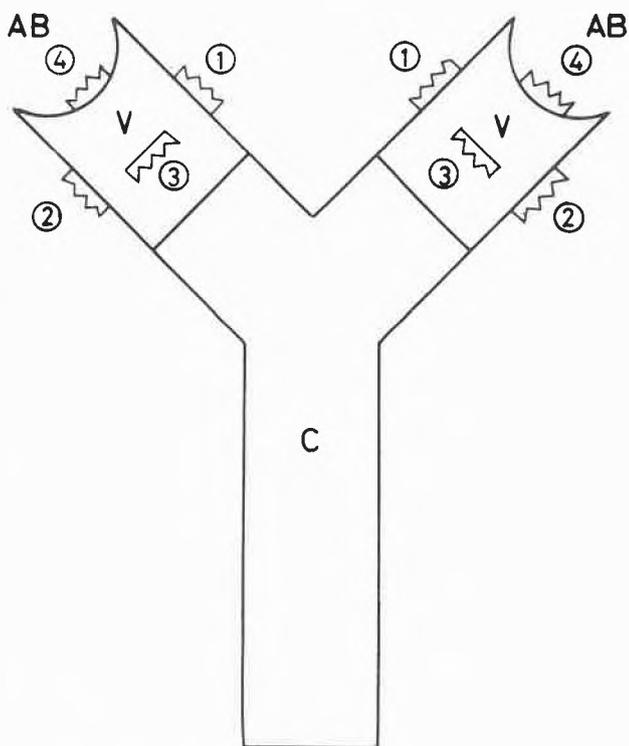


Abb. 6: Die Figur zeigt ein Immunoglobulin, das aus der konstanten (C)- und der variablen (V)-Region besteht. Die Antigenbindungsstelle (AB) wird vom variablen Teil der schweren und der leichten Kette gebildet. Die variable Region kann als Antigen verwendet werden. Diese Determinanten nennt man Idiotypen. Sie liegen entweder im variablen Teil der schweren Kette (1), im variablen Teil der leichten Kette (2) oder werden durch beide Teile gebildet (3). Idiotypische Determinanten liegen oft in der Nähe der Antigenbindungsstelle (AB) und können somit die Bindung des Antikörpers an das Antigen hemmen (4).

gleichen oder wenigstens teilweise identischen variablen Regionen tragen. Um diese Annahme zu verifizieren, ging man von der Voraussetzung aus, dass die antigen-erkennenden Strukturen selber als Antigen wirksam sein können.

Es ist seit 1963 bekannt, dass der variable Teil eines Immunoglobulins als Antigen verwendet werden kann. (Siehe Abb. 6.) Man nennt solche antigenen Determinanten Idiotypen. Sie wurden von Oudin am Institut Pasteur entdeckt. Idiotypen liegen entweder im variablen Teil der schweren oder leichten Kette oder kommen durch eine Kombination der beiden variablen Teile der schweren und leichten Kette zustande. Oft sind sie auch mit der Antigenbindungsstelle der Antikörper vergesellschaftet. Antikörper, die gegen die Idiotypen gerichtet sind, nennt man Anti-Idiotypen. Mit Hilfe von solchen anti-idiotypischen Antikörpern ist es in den letzten Jahren gelungen, T-Zellrezeptoren wenigstens teilweise biochemisch und serologisch zu charakterisieren. Es konnte gezeigt werden, dass B- und T-Lymphozyten, die gegen die gleichen Antigene reagieren, identische oder sehr ähnliche Idiotypen tragen. Mit anderen Worten müssen die T- und B-Lymphozyten in ihren variablen Teilen die gleiche oder eine sehr ähnliche Aminosäuresequenz aufweisen. Wenn wir mit diesen Überlegungen noch einen Schritt weiter gehen, müssen wir annehmen, dass die variablen Teile beider Zelltypen unter der Kontrolle der gleichen Gene stehen. Dies konnte bis zu einem gewissen Grade in verschiedenen Systemen gezeigt werden. Man fand, dass T-Zellidiotypen durch Gene kodiert werden, die mit denjenigen Genen, die die konstante Region von schweren Immunoglobulinketten bestimmen, gekoppelt sind. Dies bedeutet, dass T-Zellen für den Aufbau ihrer idiotypischen Determinanten nur eine Kette verwenden. In der Tat konnten keine leichten Ketten vom Typ Kappa oder Lambda mit irgendeiner Methode auf T-Zellen nachgewiesen werden. Schwere Ketten wurden aber von verschiedenen T-Zelltypen extrahiert. Diese schweren Ketten bestehen aus einem variablen und einem konstanten Teil. Im variablen Teil liegen die idiotypischen Determinanten. Man hat versucht, den konstanten Teil dieser schweren Kette, die heute allgemein als Tau-Kette bezeichnet wird, zu charakterisieren. Auch hier ist man von der Annahme ausgegangen, dass dieser konstante Teil (oder ein Teil davon) selbst antigen-wirksam sein kann. Bei diesen Untersuchungen hat man gesehen, dass die T-Zellrezeptoren in ihrem konstanten Teil keine antigenen Determinanten tragen, die auf den bisher bekannten Immunoglobulinen vorkommen. Sie sind also keine IgM, IgG, IgA, IgD oder IgE. Der konstante Teil des T-Zellrezeptors muss also ein von den bisher bekannten Immunoglobulinen verschiedenes Produkt darstellen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine noch nicht bekannte Immunoglobulinklasse.

Fassen wir das Gesagte kurz zusammen: T-Zellen scheinen als Erkennungsstruktur nur schwere Ketten zu verwenden, welche in ihrem variablen Teil idiotypische

Tabelle 1: T-Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren

Autoren	Funktion der Moleküle	Spezifität	Molekulargewicht	Vorhandensein von Idiotypen (V _h)	Vorhandensein von H-2-Determinanten	Plasmin Spaltbarkeit
<i>Binz, H.</i>	T-Zellrezeptor	anti-Ratten-MHC	150 K, 70 K	+	-	+
<i>Rubin, B.</i>	T-Zellrezeptor	H-2 ^b anti-H-2 ^k	70 K	+	-	?
<i>Cramer, M.</i>	T-Zellrezeptor	anti-NP	150 K	+	-	?
<i>Owen, F.</i>	Suppressor T-Zellmoleküle	?	70 K, 45 K, 25 K	?	-	?
<i>Owen, F.</i>	«Inducer» T-Zellmoleküle	?	62 K, 45 K, 17 K	?	-	?
<i>Tada, T.</i>	Suppressor Faktor	anti-KLH	50 K-70 K	+	+	?
<i>Cantor, H.</i>	Suppressor Faktor	anti-SRBC	70 K	+	-	+
<i>Gershon, R.</i>	Suppressor Faktor	anti-TNP	70 K, 150 K	+	-	+
<i>Goodman, J.</i>	Suppressor Faktor	anti-ABA	92 K	+	-	?
<i>Kontinenen, S.</i>	Suppressor Faktor	anti-KLH	80 K	+	+	?
<i>Greene, M. J.</i>	Suppressor Faktor	anti-ABA	33 K-68 K	+	+	?
<i>Thèze, J.</i>	Suppressor Faktor	anti-GAT	40 K-70 K	+	+	?
<i>Mozes, E.</i>	Helferfaktor	anti-(T,G)-A--L	45 K, 70 K	+	+	?
<i>Howie, S.</i>	Helferfaktor	anti-(T,G)-A--L	50 K-60 K	+	+	?

NP = 4-hydroxy-3-nitrophenyl-acetyl; KLH = keyhole lipet hemocyanin; ABA = azobenzene arsonate; TNP = Trinitrophenyl; (T,G)-A--L = Polymer of poly(L-Tyr, L-Glu)-poly(D,L-Ala)-poly(L-Lys); GAT = L-glutamic acid⁶⁰-L-alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰; SRBC = Schaferythrozyten

Determinanten tragen, die ähnlich den idiotypischen Determinanten auf den entsprechenden B-Zellen sind. Der variable Teil ist mit einem noch zu definierenden konstanten Teil verbunden. Das Molekulargewicht der bis jetzt beschriebenen T-Zellrezeptoren liegt bei zirka 70 000. Die schwere Kette der T-Zellrezeptoren wird heute allgemein Tau-Kette genannt.

Wie oben erwähnt, können wir die T-Lymphozyten in mindestens drei verschiedene Subpopulationen einteilen, die sich unabhängig voneinander differenzieren. Mit Ausnahme der Killerzellen, die ihre Aufgabe durch Zellkontakt ausführen, üben die anderen T-Zellen, die Helfer- und Suppressorzellen, ihre Funktion mittels spezifischer Faktoren aus. Solche Faktoren sind biochemisch und serologisch zum Teil charakterisiert worden. Einige von ihnen sind zusammen mit den beschriebenen T-Zellrezeptoren in Tabelle 1 aufgeführt. Die gemeinsamen Eigenschaften dieser Faktoren sind folgende:

1. Fehlen von antigenen Determinanten, die auf konventionellen Immunoglobulinen (H- oder K/L-Ketten) vorhanden sind. Sie stellen also keine Immunoglobuline dar.
2. Die meisten dieser Rezeptoren und Faktoren tragen Idiotypen (VH-Genprodukte).

Einige der beschriebenen Rezeptoren und Faktoren, die ein Molekulargewicht von 70 000 haben und eine einfache Polypeptidkette darstellen, lassen sich mit Hilfe von Plasmin oder Papain in zwei Bruchstücke mit Molekulargewichten von 45 000 und 25 000 spalten, wobei das kleinere die Antigenbindungsstelle enthält.

Sind T-Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren identisch? Ein Ja wäre hier die einfachste und plausibelste Erklärung. Die Erkennungsstrukturen auf den T-Lymphozyten dienen einerseits als Oberflächenrezeptoren auf den T-Lymphozyten und sind somit für die Auslösung der Stimulation der T-Zellen verantwortlich. Andererseits können

dieselben Strukturen oder proteolytische Abbauprodukte in löslicher Form von den T-Zellen abgegeben werden und die Effektorfunktion der T-Zellen übernehmen. Dieses Modell, das T-Zell-Rezeptoren als Erkennungsstrukturen auf der Oberfläche von T-Lymphozyten und T-Zellfaktoren als Effektormoleküle gleichstellt, wäre somit eine Kopie des B-Zellsystems, wo zellständige Rezeptoren und die Effektormoleküle (Serumantikörper) mehr oder weniger identisch sind. Dieses Modell wird dadurch gestärkt, dass variable Regionen (VH), die den variablen Regionen der schweren Immunoglobulinkette ähnlich sind, auf T-Lymphozyten, T-Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren gefunden worden sind. Ebenso sind Antigene, die durch Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes kodiert werden (I-J-determinierte Antigene), auf T-Lymphozyten und auf einigen der beschriebenen Faktoren gefunden worden. Zudem werden T-Zellrezeptoren von den T-Lymphozyten an die Umgebung abgegeben. So suggestiv diese Befunde auch sind, sie konnten bis heute nicht hundertprozentig überzeugen, dass die beschriebenen Strukturen (VH-Teile und I-J-Determinanten) auf ein- und demselben Molekül der Zelloberfläche und der Faktoren liegen. Selbstverständlich können gegen die gemachte Annahme, dass T-Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren identisch sind, Einwände erhoben werden. Killer-T-Lymphozyten können antigene Determinanten erkennen, und sie töten ihre Opfer durch Zellkontakt. Bis jetzt sind keine antigen-spezifischen Faktoren von Killerzellen beschrieben worden, die die Funktion der Killerzellen übernehmen könnten. Zusätzlich gibt es Antigen-systeme, die von T-Zellen erkannt werden, welche aber keine antigen-spezifischen Helfer- oder Suppressorfaktoren induzieren; dies zeigt, dass die Produktion von antigen-spezifischen Faktoren nicht ein generelles T-Zellphänomen ist. Zwischen T-

Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren bestehen zum Teil auch wesentliche biochemische und serologische Unterschiede. Ein Teil der Faktoren trägt Determinanten, die durch den Haupthistokompatibilitätskomplex bestimmt werden. Suppressorfaktoren tragen I-J-Determinanten, die nicht auf isolierten Rezeptoren gefunden werden konnten. Man kann allerdings einwenden, dass diese Determinanten auf serologischem Weg nachgewiesen worden sind und dass bis jetzt ein strukturelles Korrelat fehlt. Der positive serologische Befund könnte beispielsweise durch unspezifische Kreuzreaktionen mit Zuckern erklärt werden, die das Vorhandensein der I-J-Determinanten vortäuschen. Wenn wir einen fundamentalen Unterschied zwischen T-Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren annehmen, ergeben sich auch Vorteile. Alle T-Zellen könnten den gleichen Rezeptor als Erkennungsstruktur verwenden und die verschiedenen T-Zellsubpopulationen würden zusätzlich verschiedene Effektormoleküle (Faktoren) produzieren.

Wie oben erwähnt, besitzen T-Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren in ihren variablen Teilen VH-Determinanten. Man müsste daher die entsprechenden Gene in der DNA finden können. In einigen T-Zelltumoren konnte man ein intaktes V-J-Rearrangement und/oder auch μ -Ketten codierende RNA feststellen. Aus den Experimenten mit congenen Stämmen hat man Hinweise dafür erhalten, dass für die T-Zellfunktion bei der Maus der Anteil des Chromosoms 12, welcher die konstanten Anteile der H-Ketten codiert, wichtig ist. Obwohl die genauen molekularbiologischen Beweise derzeit noch fehlen, wird angenommen, dass sich die Gene für den konstanten Teil der T-Zellrezeptoren (Tau-Ketten) 3' von *Ca* befinden. Ähnliche Schritte, wie sie bei der H-Genfamilie vorkommen (Rearrangement und Deletion), dürften bei den T-Zellen die Produktion von verschiedenen Rezeptoren- und Faktorenklassen ermöglichen und die Kombination mit rearrangierten V-Genen gestatten. Wie oben beschrieben, können T-Lymphozyten und B-Lymphozyten zusammenarbeiten. Diese Zusammenar-

beit ist nur möglich, wenn beide Zelltypen die gleichen Histokompatibilitätsantigene der Klasse II tragen. Von den Experimenten von R. Zinkernagel und P. Doherty wissen wir, dass Killer-T-Zellen, die gegen ein Virus gerichtet sind, nur dann ihre Opfer (virusinfizierte Zellen) töten können, wenn Effektor- und Zielzellen die gleichen Histokompatibilitätsantigene der Klasse I tragen. Diese T-Lymphozyten müssen also nebst den antigenen Determinanten auch noch syngene, eigene Strukturen erkennen. Dies kann theoretisch auf zwei Wegen geschehen. Entweder erkennen die T-Zellen beide Determinanten (Antigen und «Selbst») unabhängig voneinander mit zwei verschiedenen Rezeptoren (dual recognition) oder die T-Zellen erkennen mit einem einzigen Rezeptor Antigen und «Selbst» in Kombination (altered self).

Wir haben also während der vergangenen 10 Jahre gelernt, wie die B-Zellen Antigene erkennen können, und man hat auch einige Erkenntnis über T-Zellrezeptoren und T-Zellfaktoren gewonnen. Wie angedeutet sind noch viele Fragen offen, und es wird wahrscheinlich noch einige Zeit verstreichen, bis wir in einer immunologischen Grundlagenvorlesung die Struktur des T-Zellrezeptors mit einigen wenigen Strichen an die Wandtafel zeichnen können.

Übersichtsartikel und Bücher

- I. Roitt*: Essential Immunology. 4th Edition. Blackwell Scientific Publications (1980).
H. H. Fudenberg, D. P. Stites, J. L. Caldwell and J. V. Wells: Basic and Clinical Immunology. Lange Medical Publications, California USA (1976).
K. Eichmann: Expression and function of idiotypes on lymphocytes. Adv. Immunology 26, 195 (1978).
T. Tada and K. Okumura: The role of antigen-specific T cell factors in the immune response. Adv. Immunology 28, 1 (1979).
E. S. Vitetta and J. D. Capra: The protein products of the murine 17th chromosome: Genetics and structure. Adv. Immunology 26, 148 (1978).