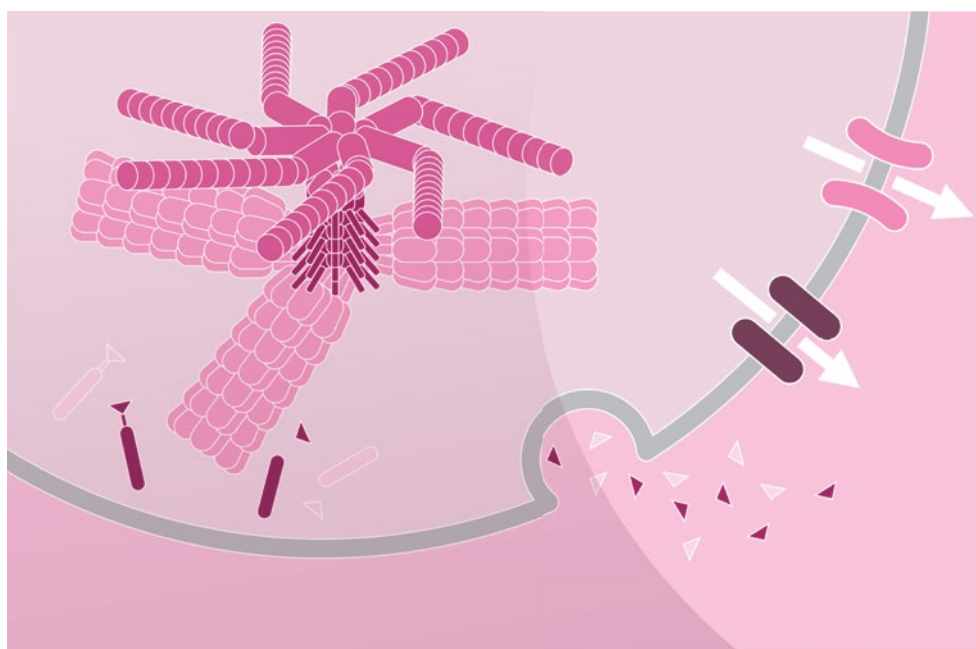


Antigenerkennung durch B-Zell- und T-Zell-Rezeptoren



4.1	Die Struktur eines typischen Antikörpermoleküls	179
4.2	Die Wechselwirkung des Antikörpermoleküls mit einem spezifischen Antigen ..	186
4.3	Die Antigenerkennung durch T-Zellen	194
Aufgaben	213
Literatur	214

Zuerst verteidigen die angeborenen Immunantworten den Körper gegen Infektionen. Diese Immunantworten kontrollieren aber nur Pathogene, die bestimmte Molekülmuster aufweisen oder die Produktion von Interferonen und andere unspezifische Abwehrformen induzieren. Um das große Spektrum von Pathogenen, mit dem ein Individuum in Berührung kommen kann, zu erkennen und zu bekämpfen, haben die Lymphocyten des adaptiven Immunsystems in der Evolution die Fähigkeit entwickelt, eine Vielzahl unterschiedlicher **Antigene** von Bakterien, Viren und anderen krankheitserregernden Organismen zu erkennen. Antigene sind alle Moleküle oder Teile von Molekülen, die von den hoch spezialisierten Erkennungsproteinen der Lymphocyten erkannt werden können. Bei den B-Zellen sind das die **Immunglobuline (Ig)**, die von den B-Zellen mit einem großen Spektrum von Antigenespezifitäten produziert werden, wobei jede B-Zelle ein Immunglobulin mit einer einzigen Spezifität synthetisiert (Abschn. 1.3.5). Eine membrangebundene Form des Immunglobulins auf der B-Zell-Oberfläche dient als Antigenrezeptor der Zelle und heißt **B-Zell-Rezeptor (BCR)**. Die sezernierte Form eines Immunglobulins mit derselben Antigenespezifität ist der **Antikörper**, der von ausdifferenzierten B-Zellen – den Plasmablasten und Plasmazellen – produziert wird. Die Sekretion von Antikörpern, welche Pathogene oder ihre toxischen Produkte in den extrazellulären Räumen des Körpers binden (Abb. 1.25), ist die wesentliche Funktion der B-Zellen in der erworbenen Immunität.

Von den an der spezifischen Immunantwort beteiligten Molekülen wurden zuerst die Antikörper charakterisiert, von denen inzwischen viele Einzelheiten bekannt sind. Das Antikörpermolekül hat zwei unterschiedliche Funktionen: Die eine besteht darin, das Pathogen oder seine Produkte spezifisch zu binden, welche die Immunantwort hervorgerufen haben, die zweite darin, andere Zellen und Moleküle zu rekrutieren, die das Pathogen zerstören, wenn der Antikörper daran gebunden ist. Die Bindung durch einen Antikörper kann zum Beispiel Viren neutralisieren und Pathogene markieren, die dann von Phagocyten und dem Komplement zerstört werden (Kap. 2 und 3). Die Erkennungs- und Effektorfunktionen sind innerhalb des Antikörpermoleküls strukturell voneinander getrennt. Ein Teil erkennt und bindet spezifisch das Pathogen oder Antigen, während der andere für verschiedene Eliminierungsmechanismen zuständig ist. Die antigenbindende Region ist von Antikörper zu Antikörper sehr unterschiedlich. Man bezeichnet diesen Bereich daher als die **variable Region (V-Region)**. Die Unterschiedlichkeit der Antikörper erlaubt es jedem dieser Moleküle, ein ganz bestimmtes Antigen zu erkennen. Die Summe aller Antikörper, die ein einzelnes Individuum herstellt (sein Antikörperrepertoire), kann nahezu jede Struktur erkennen. Die Region des Antikörpermoleküls, die für die Effektormechanismen des Immunsystems zuständig ist, variiert nicht in der gleichen Weise und heißt daher **konstante Region (C-Region)**. Es gibt davon fünf Hauptformen, die man als **Isotypen** bezeichnet und die jeweils auf die Aktivierung unterschiedlicher Effektormechanismen spezialisiert sind. Der membrangebundene B-Zell-Rezeptor verfügt nicht über diese Effektorfunktionen, da die konstante Region in der Membran der B-Zelle eingebaut bleibt. Er fungiert als Rezeptor, der ein Antigen mit seinen variablen Regionen, die sich auf der Zelloberfläche befinden, erkennt und bindet, und er vermittelt dadurch ein Signal, das eine B-Zell-Aktivierung hervorruft und zur klonalen Expansion und spezifischen Antikörperproduktion führt. Für diese Funktion ist der B-Zell-Rezeptor mit einer Reihe intrazellulärer Signalproteine assoziiert (Kap. 7). Aufgrund ihrer hochspezifischen Aktivitäten sind Antikörper inzwischen zu einer wichtigen Form von Wirkstoffen geworden, deren therapeutische Anwendung wir in Kap. 16 besprechen.

Die antigenerkennenden Moleküle der T-Zellen existieren ausschließlich als membrangebundene Proteine, die mit einem intrazellulären Signalübertragungskomplex assoziiert sind; ihre Funktion besteht lediglich darin, T-Zellen ein Signal zur Aktivierung zu geben. Diese **T-Zell-Rezeptoren (TCR)** sind mit Immunglobulinen sowohl hinsichtlich der Proteinstruktur – beide haben variable und konstante Regionen – als auch hinsichtlich des genetischen Mechanismus verwandt, der ihre große Variabilität erzeugt (Kap. 5). Der T-Zell-Rezeptor unterscheidet sich jedoch vom B-Zell-Rezeptor in einem wesentlichen Punkt: Er erkennt und bindet ein Antigen nicht als solches, sondern erkennt kurze Peptidfragmente von Proteinantigenen eines Pathogens, die von **MHC-Molekülen** auf der Oberfläche von Körperzellen präsentiert werden.

Die MHC-Moleküle sind Transmembranglykoproteine, die von einer großen Gruppe von Genen codiert werden, dem **Haupthistokompatibilitätskomplex** (*major histocompatibility*

complex, MHC). Das auffälligste strukturelle Merkmal von MHC-Molekülen ist eine Spalte an ihrer Oberfläche außerhalb der Zelle, in der Peptide gebunden werden können. MHC-Moleküle sind hoch **polymorph**, das heißt, innerhalb der Bevölkerung gibt es von jedem Typ von MHC-Molekül viele verschiedene Versionen. Diese werden von jeweils etwas unterschiedlichen Varianten der einzelnen Gene, die man als **Allele** bezeichnet, codiert. Die meisten Menschen sind daher heterozygot für MHC-Moleküle, das heißt, sie exprimieren zwei unterschiedliche Formen jedes Typs von MHC-Molekülen. Dies erhöht die Zahl der von Pathogenen stammenden Peptide, die gebunden werden können. T-Zell-Rezeptoren erkennen Merkmale des Peptidantigens und auch des MHC-Moleküls, an das dieses gebunden ist. Dies eröffnet eine neue Dimension für die Antigenerkennung durch T-Zellen, die sogenannte **MHC-Restriktion** (MHC-Abhängigkeit). Jeder T-Zell-Rezeptor ist spezifisch für ein bestimmtes Peptid und das jeweilige MHC-Molekül, an welches das Peptid gebunden ist.

In diesem Kapitel konzentrieren wir uns auf die Struktur und die antigenbindenden Eigenschaften von Immunglobulinen und T-Zell-Rezeptoren. Obwohl B- und T-Zellen fremde Moleküle auf unterschiedliche Weise erkennen, haben die Rezeptormoleküle, die sie dafür benutzen, eine sehr ähnliche Struktur. Wir werden sehen, wie diese Grundstruktur Möglichkeiten für eine große Variabilität der Antigenpezifität bietet und wie sie es Immunglobulinen und T-Zell-Rezeptoren ermöglicht, ihre Funktionen als Antigenerkennungsmoleküle der adaptiven Immunantwort wahrzunehmen. Mit diesem Grundwissen werden wir uns dann wieder mit den Auswirkungen des MHC-Polymorphismus auf die Antigenerkennung und die Entwicklung der T-Zellen beschäftigen (Kap. 6 beziehungsweise Kap. 8).

4.1 Die Struktur eines typischen Antikörpermoleküls

Antikörper sind die sezernierte Form des B-Zell-Rezeptors. Da Antikörper löslich sind und in großen Mengen in das Blut sezerniert werden, kann man sie leicht isolieren und untersuchen. Daher stammt das meiste, was wir über den B-Zell-Rezeptor wissen, aus Untersuchungen an Antikörpern.

Antikörpermoleküle besitzen ungefähr die Form eines Y, wie ► Abb. 4.1 in drei verschiedenen Darstellungen zeigt. Dieser Teil des Kapitels erläutert, wie sich diese Struktur bildet und wie sie es dem Antikörpermolekül ermöglicht, seine zweifache Aufgabe zu erfüllen: die Bindung einer Vielzahl von Antigenen und die Bindung an Effektormoleküle und Zellen, die das Antigen zerstören. Für jede dieser Aufgaben ist ein anderer Teil des Moleküls zuständig. Die Enden der beiden „Arme“ des Y – die V-Regionen – binden das Antigen. Ihre genauen Strukturen variieren bei den einzelnen Antikörpern. Das „Bein“ des Y – die C-Region – ist bei Weitem nicht so variabel und interagiert mit den Effektormolekülen und Effektorzellen. Es gibt fünf verschiedene **Klassen** von Immunglobulinen, die sich anhand der verschiedenen Strukturen und Eigenschaften ihrer C-Regionen unterscheiden. Man bezeichnet sie mit **Immunglobulin M (IgM)**, **Immunglobulin D (IgD)**, **Immunglobulin G (IgG)**, **Immunglobulin A (IgA)** und **Immunglobulin E (IgE)**.

Alle Antikörper sind auf die gleiche Weise aus paarigen schweren und leichten Ketten aufgebaut; die Gattungsbezeichnung Immunglobulin verwendet man für alle diese Proteine. Noch feinere Unterschiede innerhalb der variablen Region sind für die Spezifität der Antigenbindung verantwortlich. Am Beispiel des IgG-Antikörpermoleküls werden wir die allgemeinen strukturellen Merkmale von Immunglobulinen beschreiben.

4.1.1 IgG-Antikörper bestehen aus vier Polypeptidketten

IgG-Antikörper sind große Moleküle mit einer Molekülmasse von ungefähr 150 kDa, die aus zwei verschiedenartigen Polypeptidketten zusammengesetzt sind. Die eine Kette mit

Abb. 4.1 Struktur eines Antikörpermoleküls.

a Die Röntgenstruktur eines IgG-Antikörpers ist als Bändermodell des Rückgrats der Polypeptidketten dargestellt, die beiden schweren Ketten in *gelb* und *violett*, die beiden leichten Ketten in *rot*. Drei globuläre Bereiche bilden eine Y-förmige Struktur. Die beiden Antigenbindungsstellen befinden sich an den Enden der Arme, die über eine bewegliche Gelenkregion mit dem Bein des Y verbunden sind. Gekennzeichnet sind die variable (V_L -) und die konstante (C_L -) Region der leichten Ketten. Die variable (V_H -) Region und die V_L -Region bilden zusammen die Antigenbindungsstelle des Antikörpers. **b** Schematische Darstellung der Struktur von **a**. Die Immunglobulinomänen sind als voneinander getrennte Rechtecke zu erkennen. Die Gelenkregion, welche die erste konstante (C_{H1} -) Region jeder schweren Kette mit ihrer zweiten (C_{H2} -) Region verbindet, ist als *dünne violette oder gelbe Linie* dargestellt. Die Antigenbindungsstellen sind in Form von konkaven Bereichen in der V_L - und V_H -Kette angedeutet. Positionen von Kohlenhydratmodifikationen und Disulfidbrücken sind ebenfalls eingezeichnet. **c** Eine vereinfachte schematische Darstellung eines Antikörpermoleküls, wie sie in diesem Buch verwendet wird. Die variable Region ist *rot* und die konstante Region *blau* dargestellt. (**a** mit freundlicher Genehmigung von R. L. Stenfield und I. A. Wilson)

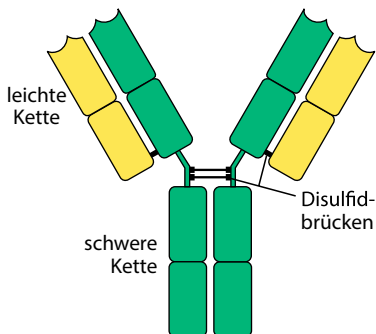
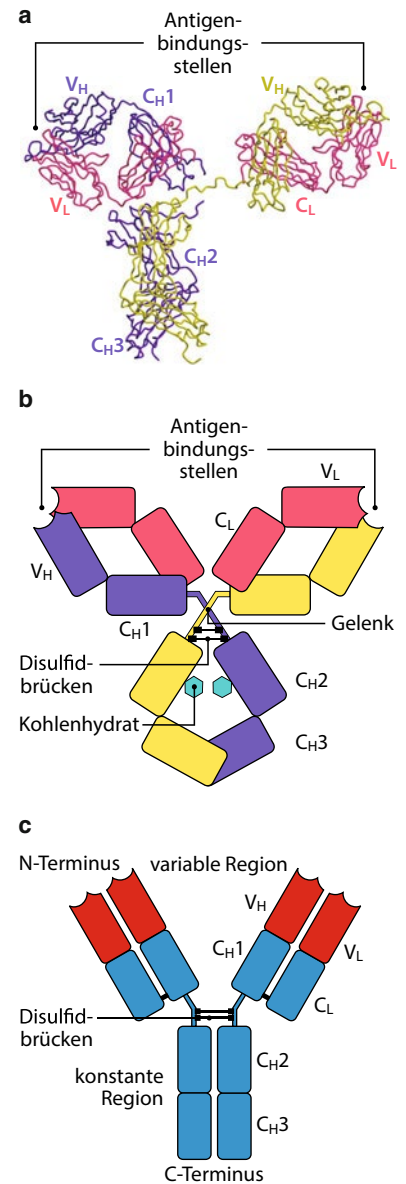


Abb. 4.2 Immunglobulinmoleküle bestehen aus zwei verschiedenen Arten von Polypeptidketten, den schweren Ketten und den leichten Ketten. Jedes Immunglobulinmolekül besteht aus zwei mit einem Gelenk versehenen schweren Ketten (*grün*) und zwei leichten Ketten (*gelb*), die über Disulfidbrücken so verknüpft sind, dass jede schwere Kette mit einer leichten Kette und die beiden schweren Ketten miteinander verbunden sind

annähernd 50 kDa bezeichnet man als die **schwere** (*heavy*) oder **H-Kette**, die andere mit 25 kDa als die **leichte** (*light*) oder **L-Kette** (► Abb. 4.2). Jedes IgG-Molekül besteht aus zwei schweren und zwei leichten Ketten. Die beiden schweren Ketten sind durch Disulfidbrücken miteinander verbunden und jede schwere Kette ist ebenfalls durch eine Disulfidbrücke mit einer leichten Kette verknüpft. In jedem Immunglobulinmolekül sind jeweils die beiden schweren Ketten und die beiden leichten Ketten identisch; das Antikörpermolekül hat damit zwei identische Antigenbindungsstellen. So kann ein Antikörper gleichzeitig an zwei identische Antigene an einer Oberfläche binden, sodass die Stärke der Wechselwirkung insgesamt ansteigt. Die Stärke der Wechselwirkungen insgesamt bezeichnet man als **Avidität**. Die Stärke der Wechselwirkung zwischen einer einzelnen Antigenbindungsstelle und ihrem Antigen bezeichnet man als **Affinität**.

Es gibt in Antikörpern zwei Typen von leichten Ketten, die man als **Lambda**-(λ -) und **Kappa**-(κ -)Kette bezeichnet. Ein Immunglobulin hat entweder nur κ -Ketten oder nur λ -Ketten, nie jeweils eine. Zwischen Antikörpern mit λ -Ketten und solchen mit κ -Ketten ließen sich bis jetzt keine funktionellen Unterschiede feststellen und beide Typen von

leichten Ketten können in jeder der fünf Hauptklassen von Antikörpern vorhanden sein. Das Verhältnis der beiden Typen von leichten Ketten variiert von Spezies zu Spezies. Bei Mäusen beträgt das Verhältnis von κ zu λ 20:1, bei Menschen 2:1 und bei Rindern 1:20. Der Grund für diese Unterschiede ist nicht bekannt. Abweichungen von diesen Werten lassen sich manchmal dazu verwenden, eine anormale Proliferation eines B-Zell-Klons aufzudecken, da dann sämtliche Nachkommen einer bestimmten B-Zelle die gleiche leichte Kette exprimieren. So kann beispielsweise ein anormal hoher Titer von leichten Ketten des λ -Typs bei einem Menschen auf einen λ -Ketten-produzierenden B-Zell-Tumor hinweisen.

Die Klasse und damit die Effektorfunktion eines Antikörpers werden von der Struktur seiner schweren Kette festgelegt. Es gibt fünf **Hauptklassen** von schweren Ketten oder **Isotypen**, von denen einige mehrere Subtypen haben; sie bestimmen die funktionelle Aktivität eines Antikörpermoleküls. Die fünf wichtigsten Immunglobulinklassen bezeichnet man mit IgM, IgD, IgG, IgA und IgE und ihre schweren Ketten mit dem entsprechenden kleinen griechischen Buchstaben (μ , δ , γ , α , und ϵ). So bezeichnet man die konstante Region der schweren Kette von IgM mit $C\mu$. IgG kommt am weitaus häufigsten vor und hat noch mehrere Unterklassen (beim Menschen IgG1, 2, 3 und 4). Die charakteristischen funktionellen Eigenschaften der einzelnen Klassen und Unterklassen der Antikörper erhalten die schweren Ketten durch ihre carboxyterminale Hälfte, die nicht mit der leichten Kette in Verbindung steht. Die allgemeinen Struktureigenschaften aller Isotypen ähneln sich, besonders in Bezug auf die Antigenbindung. Hier betrachten wir IgG als typisches Beispiel für ein Antikörpermolekül, doch wir wollen die Strukturen und Funktionen der verschiedenen schweren Ketten in Kap. 5 besprechen.

Die Struktur des B-Zell-Rezeptors ist mit der seines entsprechenden Antikörpers identisch, mit Ausnahme eines kleinen Teilstücks im Carboxyterminus in der C-Region der schweren Kette. Das Carboxylende besteht im B-Zell-Rezeptor aus einer hydrophoben Sequenz, die das Molekül in der Membran verankert, im Antikörpermolekül dagegen aus einer hydrophilen Sequenz, die die Sekretion ermöglicht.

4.1.2 Die schweren und leichten Ketten der Immunglobuline setzen sich aus konstanten und variablen Regionen zusammen

Man kennt inzwischen die Aminosäuresequenzen vieler leichter und schwerer Immunglobulinketten. Sie zeigen zwei wichtige Merkmale von Antikörpermolekülen. Erstens besteht jede Kette aus einer Reihe von ähnlichen, jedoch nicht identischen Sequenzen, die jeweils ungefähr 110 Aminosäuren lang sind. Jede dieser Wiederholungen entspricht einem eigenen, kompakt gefalteten Abschnitt der Proteinstruktur, der **Immunglobulindomäne** oder **Ig-Domäne**. Die leichte Kette besteht aus zwei Ig-Domänen, die schwere Kette des IgG-Antikörpers dagegen enthält vier (► Abb. 4.2). Das lässt vermuten, dass sich die Immunglobulinketten durch wiederholte Verdopplungen eines Ur-Gens entwickelt haben, das einer einzelnen Ig-Domäne entspricht.

Das zweite wichtige Merkmal besteht darin, dass die aminoterminalen Sequenzen sowohl der schweren als auch der leichten Ketten zwischen verschiedenen Antikörpern erheblich variieren. Die Variabilität beschränkt sich auf die ersten 110 Aminosäuren, was der ersten Immunglobulindomäne entspricht. Dagegen sind die übrigen Domänen in den Immunglobulinketten desselben Isotyps konstant. Die aminoterminalen **variablen Domänen** oder **V-Domänen** der schweren und leichten Ketten (V_H beziehungsweise V_L) bilden zusammen die variable Region des Antikörpers und bestimmen seine Antigenspezifität. Die **konstanten Ig-Domänen (C-Domänen)** der schweren und leichten Ketten (C_H beziehungsweise C_L) dagegen bilden die konstante Region (► Abb. 4.1). Die schwere Kette ist aus mehreren konstanten Domänen aufgebaut, die man vom Aminoterminal zum Carboxylende durchzählt, zum Beispiel C_{H1} , C_{H2} und so weiter.

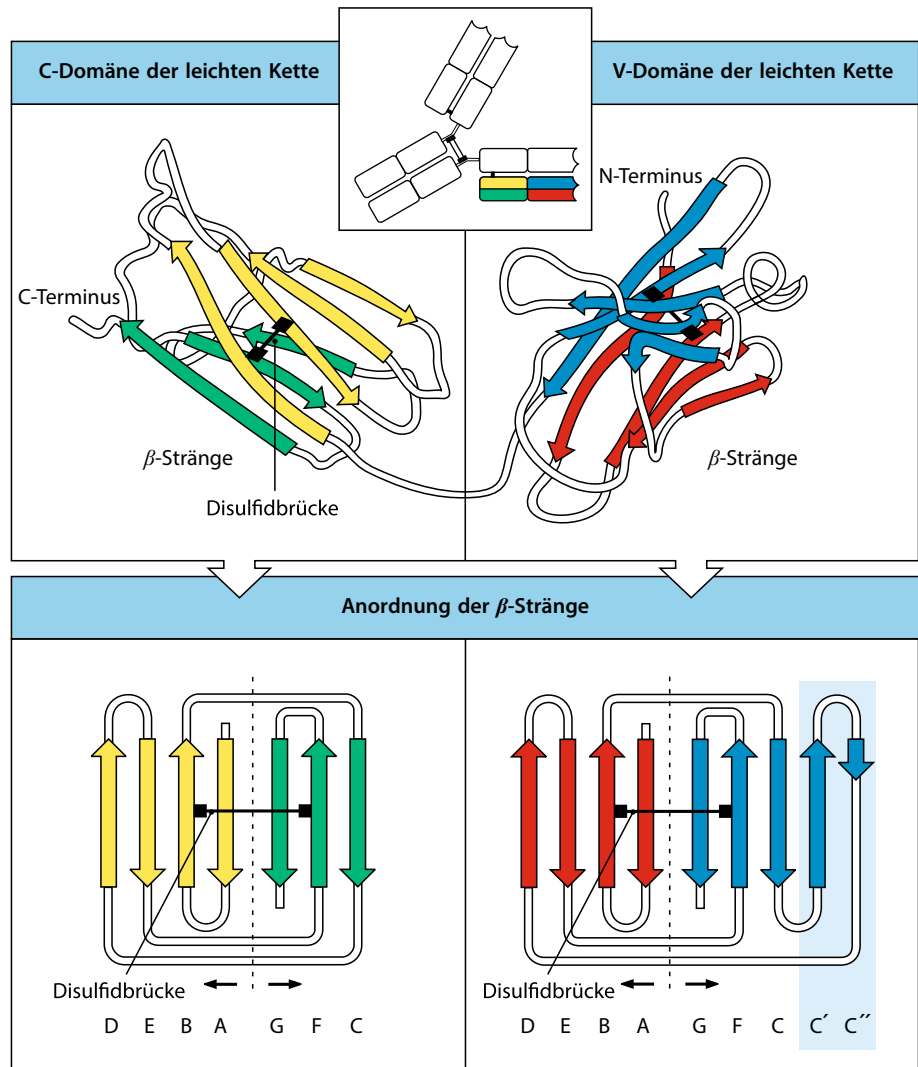


Abb. 4.3 Die Struktur der variablen und konstanten Immunglobulin-domänen. Die oberen Teilabbildungen zeigen schematisch das Faltungsmuster der variablen und der konstanten Domäne einer leichten Immunglobulinkette. Jede Domäne hat die Struktur eines flachgedrückten Zylinders (β -Sandwich), in der mehrere Polypeptidketten (β -Stränge) antiparallel zu zwei β -Faltblättern gepackt sind (*grün* und *gelb* in der Darstellung der C-Domäne, *rot* und *blau* in der Darstellung der V-Domäne), die von einer Disulfidbrücke zusammengehalten werden. Die Anordnung der Polypeptidketten ist besser zu sehen, wenn die Faltblätter ausgebreitet sind, wie in den unteren Teilabbildungen. Die β -Stränge sind entsprechend ihrem Auftreten innerhalb der Aminosäuresequenz der Domänen der Reihe nach mit Buchstaben bezeichnet; die Anordnung in jedem β -Faltblatt ist charakteristisch für Immunglobulin-domänen. Die β -Stränge C' und C'', die es nur in variablen und nicht in konstanten Domänen gibt, sind *hellblau* hinterlegt. Die charakteristischen Vier-plus-drei-Stränge-Muster (Domänentyp der C-Region) oder Vier-plus-fünf-Stränge-Muster (Domänentyp der variablen Region) sind typische Bausteine der Immunglobulinsuperfamilie, die man sowohl in Antikörpern als auch in T-Zell-Rezeptoren und in einer Reihe anderer Proteine findet

4.1.3 Alle Domänen eines Immunglobulinmoleküls besitzen eine ähnliche Struktur

Die schweren und leichten Immunglobulinketten bestehen aus einer Reihe von Immunglobulin-domänen mit jeweils ähnlich gefalteter Struktur. Innerhalb dieser grundlegenden Struktur gibt es Unterschiede zwischen den variablen und konstanten Domänen. Diese

lassen sich der Darstellung einer leichten Kette in ► Abb. 4.3 entnehmen. Jede V- oder C-Domäne besteht aus zwei **β -Faltblättern**. Ein β -Faltblatt wiederum besteht aus mehreren **β -Strängen**. Das sind Proteinregionen, in denen das Peptidrückgrat mehrerer aufeinanderfolgender Polypeptidketten in einer gestreckten oder flachen Konformation vorliegt. β -Stränge in Proteinen werden häufig als Band mit Pfeilspitze dargestellt, um die Richtung des Polypeptidrückgrats anzudeuten (► Abb. 4.3). β -Stränge können sich Seite an Seite nebeneinanderlegen, wobei benachbarte Stränge lateral durch jeweils zwei oder drei Wasserstoffbrücken des Peptidrückgrats stabilisiert werden. Diese Anordnung bezeichnet man als β -Faltblatt. Die Ig-Domäne enthält zwei β -Faltblätter, die wie zwei Brotscheiben übereinandergefaltet sind, ein **β -Sandwich**. Die beiden „Scheiben“ werden von einer Disulfidbrücke zwischen Cysteinresten jedes β -Faltblatts zusammengehalten. Diese besondere Struktur bezeichnet man als **Immunglobulinfaltung**.

Die Ähnlichkeiten und Unterschiede der V- und C-Domänen sind in den beiden unteren Teilabbildungen von ► Abb. 4.3 zu sehen. Dort sind die Immunglobulindomänen ausgebreitet; man sieht so, wie sich die Polypeptidkette zu den einzelnen β -Faltblättern faltet und zwischen aufeinanderfolgenden β -Strängen, wo sich die Richtung der Peptidkette jeweils ändert, flexible Schleifen bildet. Der Hauptunterschied zwischen den Strukturen der V- und C-Domänen besteht darin, dass die V-Domäne größer ist als die C-Domäne und die zusätzlichen β -Stränge C' und C'' besitzt. Die flexiblen Schleifen zwischen einigen der β -Stränge in den V-Domänen tragen zur Antigenbindungsstelle des Immunglobulinmoleküls bei.

Viele der Aminosäuren, die bei den C- und V-Domänen von Immunglobulinketten übereinstimmen, liegen im Zentrum der Immunglobulinfaltung und sind entscheidend für die Stabilität der Struktur. Man hat andere Proteine mit ähnlichen Sequenzen wie die Immunglobuline entdeckt, die Domänen mit einer ähnlichen Struktur besitzen, die man als **immunglobulinähnliche Domänen** bezeichnet. Diese Domänen gibt es in vielen Proteinen des Immunsystems, etwa bei den KIR-Rezeptoren der NK-Zellen (Kap. 3). Diese sind häufig an Zell-Zell-Erkennungsprozessen und Adhäsionsphänomenen beteiligt. Zusammen mit den Immunglobulinen und den T-Zell-Rezeptoren bilden sie die große **Immunglobulin-superfamilie**.

4.1.4 Das Antikörpermolekül lässt sich leicht in funktionell unterschiedliche Fragmente spalten

Fertig zusammgebaut besteht das Antikörpermolekül aus drei gleich großen globulären Teilen, wobei die beiden „Arme“ mit dem „Bein“ über ein bewegliches Stück der Polypeptidkette (die **Gelenkregion**, *hinge*) miteinander verknüpft sind (► Abb. 4.1b). Jeder Arm dieser Y-förmigen Struktur setzt sich aus einer leichten Kette und der aminoterminalen Hälfte einer schweren Kette zusammen; die V_H- und die V_L-Domäne sowie die C_{H1}- und C_L-Domäne sind miteinander verbunden. Die beiden Antigenbindungsstellen an den Enden der beiden Arme werden jeweils gemeinsam von den verknüpften variablen Domänen V_H und V_L gebildet (► Abb. 4.1b). Das Bein des Y wird von den aneinandergelagerten carboxyterminalen Hälften zweier schwerer Ketten gebildet. Auch die beiden C_{H3}-Domänen interagieren miteinander, nicht jedoch die C_{H2}-Domänen, da zwischen den beiden schweren Ketten Kohlenhydratseitenketten von C_{H2} liegen.

Proteolytische Enzyme (Proteasen) waren bei den ersten Untersuchungen der Antikörperstruktur ein wichtiges Werkzeug und es ist durchaus sinnvoll, die damit verbundene Terminologie noch einmal zusammenzufassen. Durch eine partielle Spaltung mit der Protease Papain entstehen aus den Antikörpermolekülen drei Fragmente (► Abb. 4.4). **Papain** schneidet das Antikörpermolekül an der aminoterminalen Seite von Disulfidbrücken, die die beiden schweren Ketten verbinden, sodass die beiden Arme des Antikörpermoleküls als zwei identische Fragmente freigesetzt werden, die jeweils eine Antigenbindungsstelle enthalten. Deshalb bezeichnet man diese als **Fab-Fragmente** (Fab für *fragment antigen binding*). Das andere Fragment enthält keine antigenbindende Aktivität, aber da es leicht zu kristallisieren

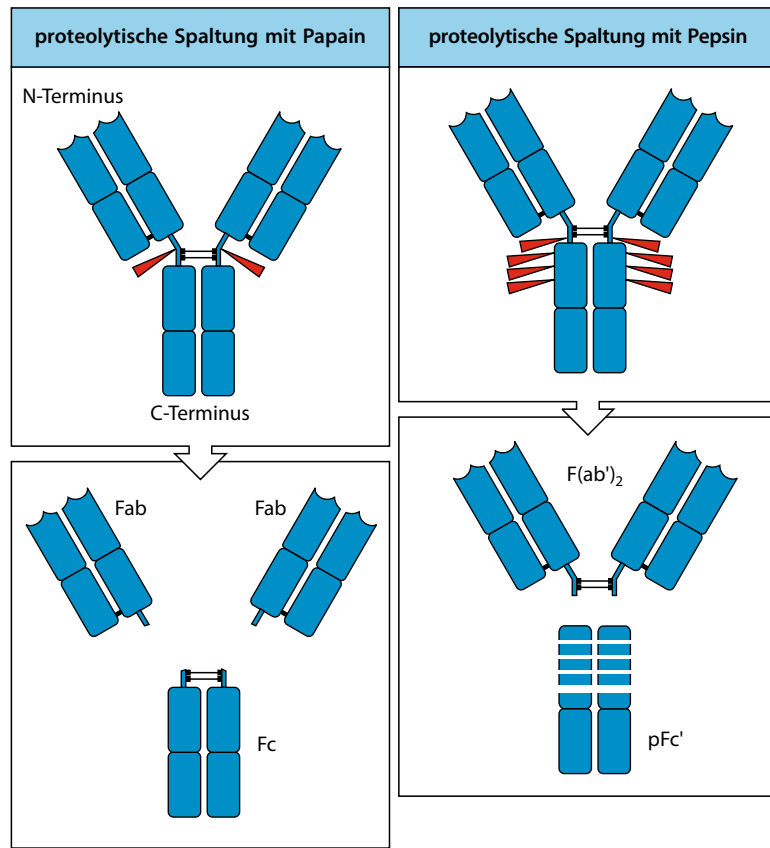


Abb. 4.4 Das Y-förmige Immunglobulinmolekül kann durch Proteasen partiell gespalten werden. *Oben:* Papain schneidet das Immunglobulinmolekül in drei Stücke: zwei Fab-Fragmente und ein Fc-Fragment. Das Fab-Fragment enthält die variablen Regionen und bindet Antigene. Das Fc-Fragment lässt sich kristallisieren und enthält die konstanten Regionen. *Unten:* Die Spaltung mit Pepsin ergibt ein F(ab')₂-Fragment und viele kleine Stücke des Fc-Fragments; das größte bezeichnet man als pFc'-Fragment. F(ab')₂ hat einen Strichindex erhalten, da es einige Aminosäuren mehr enthält als Fab (unter anderem die Cysteine, welche die Disulfidbrücken bilden)

ist, bezeichnete man es als **Fc-Fragment** (Fc für *fragment crystallizable*). Es entspricht den aneinandergelagerten C_H2- und C_H3-Domänen. Das Fc-Fragment ist der Teil des Antikörpermoleküls, der nicht mit Antigenen, sondern mit Effektormolekülen und Effektorzellen interagiert und für die Unterschiede zwischen den Isotypen der schweren Kette verantwortlich ist.

Eine andere Protease, **Pepsin**, spaltet in der gleichen Region des Antikörpers, jedoch auf der carboxyterminalen Seite der Disulfidbrücken (► Abb. 4.4). Dadurch entsteht das **F(ab')₂-Fragment**, in dem die beiden antigenbindenden Arme des Antikörpermoleküls miteinander verknüpft bleiben. Das restliche Stück der schweren Kette wird von Pepsin in mehrere kleine Fragmente geschnitten. Das F(ab')₂-Fragment besitzt genau dieselben Bindungseigenschaften für das Antigen wie der ursprüngliche Antikörper, kann jedoch nicht mit Effektormolekülen (etwa C1q- oder Fc-Rezeptoren) in Wechselwirkung treten. So lässt es sich im Experiment einsetzen, um die Funktion der Antigenbindung von den Effektorfunktionen getrennt untersuchen zu können.

Mithilfe gentechnischer Methoden ist es möglich, aus Antikörpern abgeleitete Moleküle herzustellen. Heute nutzt man viele Antikörper und daraus abgeleitete Moleküle, um eine Reihe verschiedener Krankheiten zu behandeln. Wir werden uns damit noch einmal in Kap. 16 beschäftigen, wenn wir die verschiedenen therapeutischen Antikörper besprechen, die in den vergangenen zwei Jahrzehnten entwickelt wurden.

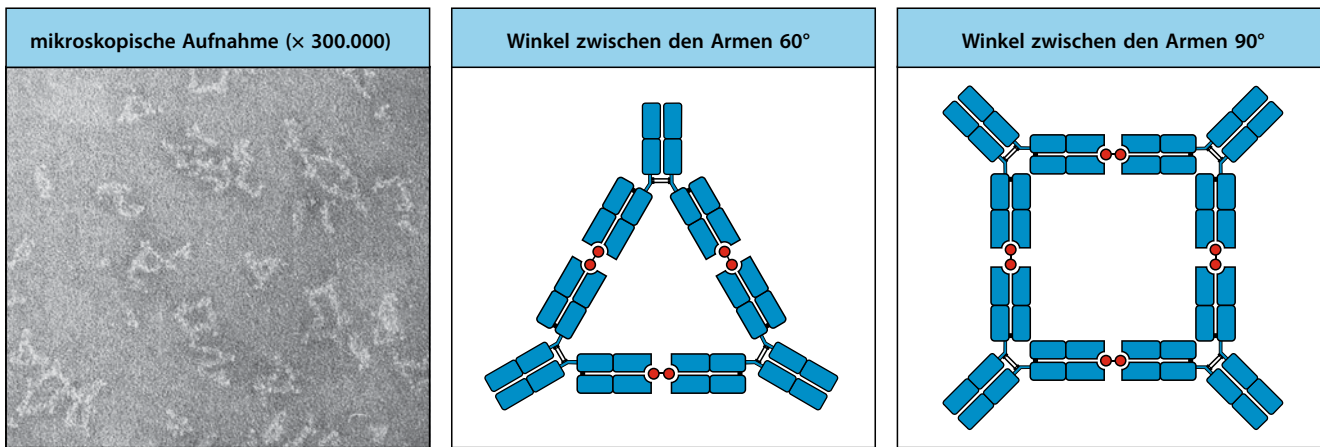


Abb. 4.5 Die Antikörperarme sind durch ein flexibles Gelenk verbunden. Ein Antigen aus zwei Haptenmolekülen (*rote Kugeln in den Schemazeichnungen*), das zwei Antigenbindungsstellen miteinander verknüpfen kann, dient der Herstellung von Antigen:Antikörper-Komplexen, die in der elektronenmikroskopischen Aufnahme zu erkennen sind. Wie man sieht, bilden die Komplexe lineare, dreieckige und viereckige Formen mit kurzen Ausläufern oder Stacheln. Eine partielle Spaltung mit Pepsin entfernt diese Stacheln (nicht dargestellt), die demnach dem Fc-Anteil des Antikörpers entsprechen; die $F(ab')_2$ -Stücke bleiben durch das Antigen verknüpft. Die schematischen Darstellungen zeigen die Interpretation von einigen der Komplexe. Der Winkel zwischen den Armen der Antikörpermoleküle ist unterschiedlich. In den dreieckigen Formen ist der Winkel 60° und in den viereckigen Formen 90° , was zeigt, dass die Verbindung zwischen den Armen beweglich ist. (Fotografien von Green, N.M.: Electron microscopy of the immunoglobulins. *Adv. Immunol.* 1969, 11:1–30. Mit Genehmigung von © Elsevier 1969)

4.1.5 Durch die Gelenkregion ist das Immunglobulinmolekül für die Bindung vieler Antigene ausreichend beweglich

Die Gelenkregion zwischen dem Fc- und dem Fab-Anteil des Antikörpermoleküls ermöglicht bis zu einem gewissen Grad unabhängige Bewegungen der beiden Fab-Arme. So sind beispielsweise im Antikörpermolekül in ► Abb. 4.1a nicht nur die beiden Gelenkregionen unterschiedlich geneigt, sondern auch die Winkel zwischen der V- und der C-Domäne in jedem der beiden Fab-Arme unterscheiden sich. Aufgrund dieser Beweglichkeit nennt man das Verbindungsstück zwischen den beiden Domänen auch „molekulares Kugelgelenk“. Diese Flexibilität lässt sich bei Untersuchungen von Antikörpern zeigen, die an kleine Moleküle, **Haptene**, gebunden haben. Dies sind kleine Moleküle unterschiedlichster Art, typischerweise so groß wie eine Tyrosinseitenkette. Sie werden zwar von einem Antikörper erkannt, können jedoch nur die Produktion von Anti-Hapten-Antikörpern auslösen, wenn sie an ein Protein gebunden sind (Anhang I, Abschn. A.1). Ein Antigen aus zwei identischen Haptenmolekülen, verbunden durch eine kurze flexible Region, kann zwei oder mehr Anti-Hapten-Antikörper verknüpfen, sodass sich Dimere, Trimere, Tetramere und so weiter bilden, die im Elektronenmikroskop sichtbar sind (► Abb. 4.5). Die Formen dieser Komplexe zeigen, dass Antikörper an der Gelenkregion beweglich sind. Das Verbindungsstück zwischen der V- und der C-Domäne besitzt ebenfalls eine gewisse Flexibilität, sodass die V-Domäne gegenüber der C-Domäne gebogen und gedreht werden kann. Eine Flexibilität in der Gelenkregion und im V-C-Verbindungsstück ist notwendig, damit die beiden Arme des Antikörpermoleküls an Stellen binden können, die unterschiedlich weit voneinander entfernt sind. Das ist zum Beispiel bei den Polysacchariden der bakteriellen Zellwand der Fall. Die Beweglichkeit des Gelenks ermöglicht auch die Wechselwirkung der Antikörper mit den antikörperbindenden Proteinen, die Immuneffektormechanismen vermitteln.

Zusammenfassung

Der IgG-Antikörper besteht aus vier Polypeptidketten: zwei identischen leichten und zwei identischen schweren Ketten. Man kann sie sich als bewegliche Y-förmige Struktur vorstellen. Jede der vier Ketten besitzt eine variable (V-)Region an ihrem Aminoterminus, die zur antigenbindenden Stelle beiträgt, und eine konstante (C-)Region. Die leichten Ketten sind über viele nichtkovalente Wechselwirkungen und Disulfidbrücken an die schweren Ketten gebunden. Die variablen Regionen der schweren und leichten Ketten legen sich paarweise zusammen. So entstehen zwei identische antigenbindende Stellen, die an den Spitzen der Arme des Y liegen. Dadurch können Antikörpermoleküle Antigene vernetzen und sie stabiler und mit höherer Avidität binden. Das Bein des Y, das Fc-Fragment, besteht aus den carboxyterminalen Domänen der beiden schweren Ketten. Und diese Domänen bestimmen den Isotyp des Antikörpers. Die flexiblen Gelenkregionen verbinden die Arme des Y mit seinem Bein. Das Fc-Fragment und die Gelenkregionen unterscheiden sich bei Antikörpern verschiedener Isotypen. Unterschiedliche Isotypen besitzen verschiedene Eigenschaften und unterscheiden sich dadurch in ihrer Wechselwirkung mit Effektormolekülen und den verschiedenen Zelltypen. Der allgemeine Aufbau aller Isotypen ist jedoch ähnlich.

4.2 Die Wechselwirkung des Antikörpermoleküls mit einem spezifischen Antigen

In diesem Teil des Kapitels werden wir die Antigenbindungsstelle näher betrachten und die verschiedenen Weisen erörtern, wie Antigene an Antikörper binden können. Außerdem wenden wir uns der Frage zu, wie die Variabilität der Sequenzen in den V-Domänen des Antikörpers die Spezifität für ein Antigen bestimmt.

4.2.1 Bestimmte Bereiche mit hypervariabler Sequenz bilden die Antigenbindungsstelle

Die variablen Regionen eines bestimmten Antikörpers unterscheiden sich von denen jedes anderen Antikörpers. Die Sequenzvariabilität ist jedoch nicht gleichmäßig über die V-Regionen verteilt, sondern konzentriert sich in bestimmten Abschnitten. Die Verteilung von variablen Aminosäuren lässt sich am besten mit einem **Variabilitätsplot** darstellen (► Abb. 4.6), der die Sequenzen vieler verschiedener variabler Antikörperregionen miteinander vergleicht. Es gibt drei besonders variable Regionen in den V_H - und V_L -Domänen. Man nennt sie **hypervariable Regionen** und bezeichnet sie mit HV1, HV2 und HV3. In den schweren Ketten liegen sie ungefähr zwischen den Aminosäuren 30–36, 49–65 und 95–103, in den leichten Ketten ungefähr zwischen den Aminosäuren 28–35, 49–59 und 92–103. Der variabelste Teil der Domäne liegt in der HV3-Region. Die Abschnitte zwischen den hypervariablen Regionen, die den Rest der variablen Domäne bilden, zeigen weniger Variabilität. Man nennt sie **Gerüstregionen** (*framework regions*). Es gibt in jeder V-Domäne vier davon: FR1, FR2, FR3 und FR4.

Die Gerüstregionen, das heißt die strukturelle Basis der Immunglobulindomäne, bilden β -Faltblätter. Die Sequenzen der hypervariablen Region entsprechen drei Schleifen an einem Rand des β -Sandwichs (► Abb. 4.7). Die Sequenzvielfalt ist also nicht nur auf ganz bestimmte Teile der variablen Regionen beschränkt, sondern auch räumlich einem bestimmten Bereich der Oberfläche des Moleküls zugeordnet. Darüber hinaus kommen durch das Aneinanderlagern der V_H - und V_L -Immunglobulindomänen im Antikörpermolekül die hypervariablen Schleifen jeder Domäne zusammen und bilden so einen einzigartigen hypervariablen Bereich an der Spitze jedes Arms des Moleküls. Dies ist die **Antigenbindungsstelle** (*antigen binding site* oder *antibody combining site*), welche die Antigenspezifität des Antikörpers bestimmt. Diese sechs hypervariablen Schleifen bezeichnet man mehr verallgemeinert als **komplemen-**

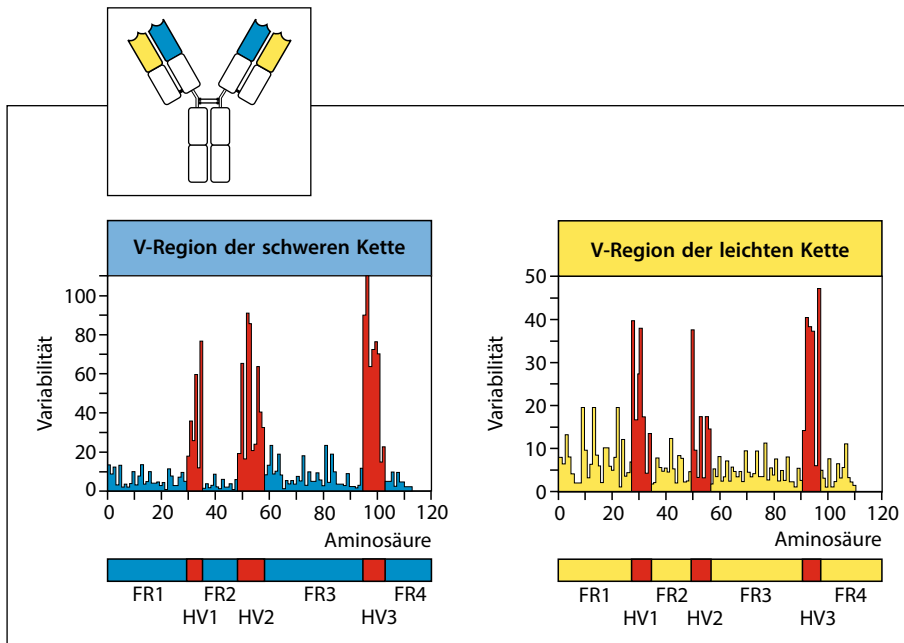


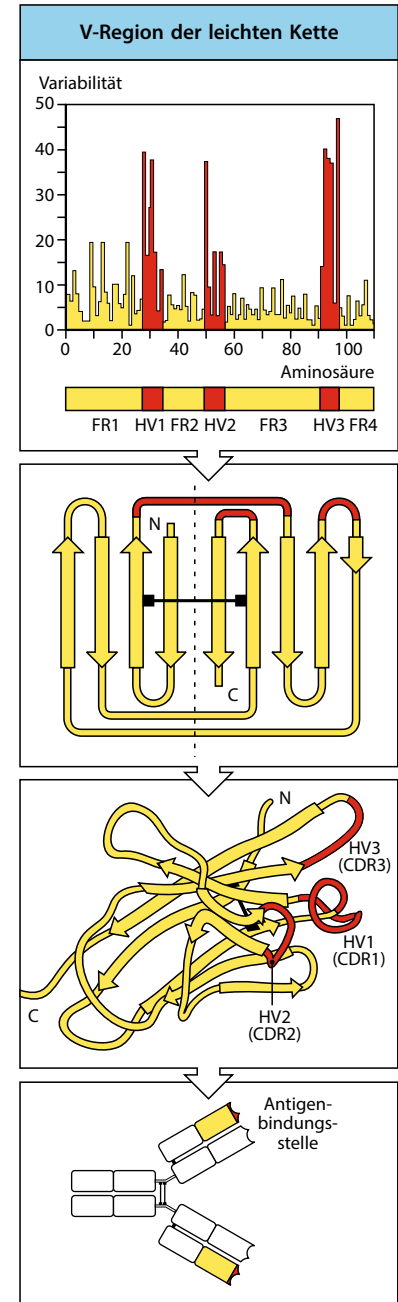
Abb. 4.6 In den variablen Domänen gibt es definierte hypervariable Bereiche. Die hypervariablen Regionen der schweren und der leichten Kette tragen zur Antigenbindung durch das Antikörpermolekül bei. Die Abbildung zeigt einen Variabilitätsplot: eine Sequenzvergleichsanalyse von mehreren Dutzend variablen Regionen aus schweren und leichten Ketten. Der Variabilitätsgrad an jeder Aminosäureposition ist gleich dem Quotienten aus der Anzahl verschiedener Aminosäuren, die man bei Betrachtung aller Sequenzen an der entsprechenden Stelle findet, und der Häufigkeit der an dieser Stelle üblichsten Aminosäure. Rot dargestellt sind drei hypervariable Bereiche (HV1, HV2 und HV3). Sie sind umgeben von den weniger variablen Gerüstregionen FR1, FR2, FR3 und FR4 (blau oder gelb)

taritätsbestimmende Regionen (*complementarity determining regions*, **CDRs**), weil die Oberfläche, die sie zusammen bilden, zum Antigen komplementär ist, das sie binden. Es gibt von der schweren und von der leichten Kette jeweils drei CDRs (CDR1, CDR2 und CDR3). Meistens tragen die CDRs der V_H - wie auch der V_L -Domäne zur antigenbindenden Stelle bei, sodass letztendlich die Kombination der schweren und der leichten Kette die Antigen-spezifität bestimmt (► Abb. 4.6). Es gibt jedoch einige Fab-Kristallstrukturen, bei denen die Wechselwirkung mit dem Antigen nur durch die schwere Kette erfolgt. So geht beispielsweise in einem Anti-Influenza-Fab die Antigenwechselwirkung größtenteils von der V_H -CDR3-Region aus, während es mit den übrigen CDRs nur geringe Kontakte gibt. Eine Möglichkeit, wie das Immunsystem Antikörper unterschiedlicher Spezifitäten erzeugen kann, besteht also darin, unterschiedliche Kombinationen von variablen Regionen schwerer und leichter Ketten zu bilden. Das bezeichnet man als **kombinatorische Vielfalt**. In Kap. 5 werden wir eine zweite Form dieser kombinatorischen Vielfalt kennenlernen, wenn wir uns damit beschäftigen, wie die Gene, welche die variablen Regionen der schweren und der leichten Ketten codieren, aus kleineren DNA-Segmenten zusammengesetzt werden.

4.2.2 Antikörper binden Antigene durch Kontakte mit Aminosäuren in den CDRs, die zur Größe und Form des Antigens komplementär sind

Für die ersten Untersuchungen der Bindung von Antigenen an Antikörper dienten Tumoren von antikörpersezernierenden Zellen als einzig verfügbare Quelle für große Mengen eines bestimmten Antikörpertyps. Die Antigen-spezifitäten der Antikörper aus Tumoren waren unbekannt. Daher musste man viele Verbindungen überprüfen, um Liganden zu identifizieren, die sich für Untersuchungen der Antigenbindung eigneten. Es stellte sich heraus,

Abb. 4.7 Die hypervariablen Regionen liegen in bestimmten Schleifen der gefalteten Struktur. *Erstes Bild:* Positionen der hypervariablen Regionen (*rot*) auf der Karte einer codierenden Region der V-Domäne. *Zweites Bild:* In der Darstellung als zweidimensionales Bändermodell ist zu erkennen, dass die hypervariablen Regionen in Schleifen angeordnet sind, die bestimmte β -Stränge miteinander verbinden. *Drittes Bild:* In der gefalteten Struktur der V-Domäne liegen diese Schleifen (*rot*) beieinander und bilden die antigenbindende Region. *Viertes Bild:* Im vollständigen Antikörpermolekül führt die Paarung der schweren und leichten Ketten die hypervariablen Schleifen beider Ketten zusammen. So entsteht eine hypervariablen Oberfläche, welche die Antigenbindungsstelle an der Spitze jedes Arms bildet. Da die hypervariablen Regionen zur Antigenoberfläche komplementär sind, bezeichnet man sie allgemein auch als komplementaritätsbestimmende Regionen (CDRs). N, aminoterminales Ende; C, carboxyterminales Ende



dass im Allgemeinen Haptene wie Phosphorylcholin oder Vitamin K₁ an diese Antikörper binden (Abschn. 4.1.5). Die Strukturanalyse von Antikörperkomplexen mit ihren Haptensliganden lieferte den ersten direkten Beweis dafür, dass die hypervariablen Regionen die Antigenbindungsstelle bilden, und zeigte die strukturelle Grundlage für die Haptenspezifität. Die Entdeckung von Methoden zur Herstellung monoklonaler Antikörper (Anhang I, Abschn. A.7) ermöglichte es dann, große Mengen vieler verschiedener reiner Antikörper zu produzieren, die jeweils nur für ein Antigen spezifisch sind. So entstand ein umfassenderes Bild davon, wie Antikörper mit ihren Antigenen interagieren. Es bestätigte und erweiterte das Wissen über Antikörper-Antigen-Wechselwirkungen aus den Untersuchungen von Haptenen.

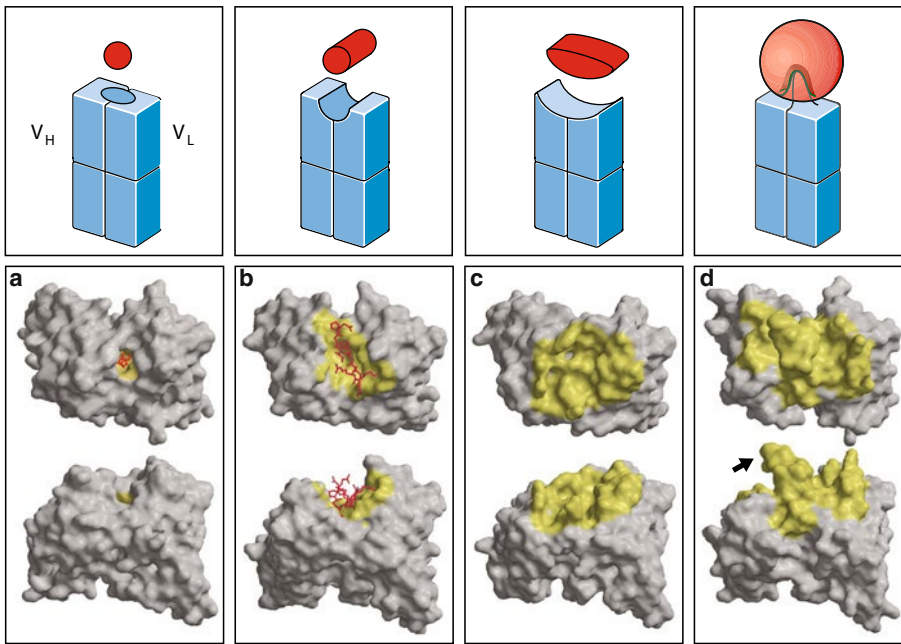


Abb. 4.8 Antigene können in Taschen, Furchen oder an ausgedehnte Oberflächen innerhalb der Bindungsstellen von Antikörpern binden. Die Grafiken in der oberen Reihe zeigen schematisch die verschiedenen Typen von Bindungsstellen in einem Fab-Fragment eines Antikörpers: *links* eine Tasche, dann eine Furchung, eine ausgeglichene Oberfläche und *rechts* eine vorgewölbte Oberflächenstruktur. Darunter sind Beispiele für jeden Typ zu sehen. **a** Das obere Bild zeigt die molekulare Oberfläche der Wechselwirkung eines kleinen Haptens mit den komplementaritätsbestimmenden Regionen (CDRs) eines Fab-Fragments; der Blick geht in die Antigenbindungsstelle hinein. Das Hapten Ferrocen (*rot*) ist in der antigenbindenden Tasche (*gelb*) gebunden. Auf dem unteren Bild (und entsprechend bei **b**, **c** und **d** ist das Molekül um 90° gedreht, sodass man auf die Bindungsstelle schaut. **b** Im Komplex eines Antikörpers mit einem Peptid aus dem HI-Virus bindet das Peptid (*rot*) längs einer Furchung (*gelb*) zwischen den variablen Regionen der leichten und schweren Kette. **c** Komplex aus dem Lysozym des Hühner-Eiweißes und dem Fab-Fragment seines spezifischen Antikörpers (HyHel5). Die Oberfläche, die mit dem Lysozym in Kontakt steht, ist gelb gefärbt. Alle sechs CDRs des Antikörpers sind an der Bindung beteiligt. **d** Ein Antikörpermolekül gegen das HIV-gp120-Antigen hat ausgedehnte CDR3-Schleifen, die in eine Vertiefung an einer Seite des Antigens ragen. Die Struktur des Komplexes aus diesem Antikörper und gp120 ist inzwischen aufgeklärt. In diesem Fall interagiert nur die schwere Kette mit gp120. (Computergrafiken mit freundlicher Genehmigung von R. L. Stanfield und I. A. Wilson)

Dort, wo auf der Oberfläche des Antikörpermoleküls CDRs von schweren und leichten Ketten nebeneinander liegen, befindet sich die Antigenbindungsstelle. Da die Aminosäuresequenzen der CDRs in verschiedenen Antikörpern unterschiedlich sind, unterscheiden sich natürlich auch die Formen der Oberflächen, die von diesen CDRs gebildet werden. Prinzipiell binden Antikörper Liganden, deren Oberflächen komplementär zu denen der Antigenbindungsstelle sind. Ein kleines Antigen wie ein Hapten oder ein kurzes Peptid bindet im Allgemeinen in einer Tasche oder Furchung zwischen den V-Domänen der schweren und leichten Ketten (► Abb. 4.8a,b). Andere Antigene, zum Beispiel ein Proteinmolekül, sind möglicherweise gleich groß oder größer als das Antikörpermolekül und passen nicht in eine Furchung oder Tasche. Dann ist die Kontaktfläche zwischen den Molekülen oft eine ausgedehnte Oberfläche, die alle CDRs und, in einigen Fällen, auch einen Teil der Gerüstregion des Antikörpers umfasst (► Abb. 4.8c). Diese Oberfläche muss nicht unbedingt konkav sein, sondern kann auch flach, gewellt oder sogar konvex sein. Manchmal können Antikörpermoleküle mit fingerförmigen Ausläufern in eine kleine Vertiefung auf der Oberfläche des Antigens hineinragen; ein Beispiel ist ein Antikörper gegen das HIV-gp120-Antigen, der eine lange Schleife in sein Ziel hineinstreckt (► Abb. 4.8d).

4.2.3 Antikörper binden mithilfe nichtkovalenter Kräfte an strukturell passende Bereiche auf den Oberflächen von Antigenen

Die biologische Funktion von Antikörpern besteht darin, an Pathogene und deren Produkte zu binden und ihre Entfernung aus dem Körper zu erleichtern. Ein Antikörper erkennt im Allgemeinen nur eine kleine Region auf der Oberfläche eines großen Moleküls, zum Beispiel eines Polysaccharids oder Proteins. Die Struktur, die von einem Antikörper erkannt wird, bezeichnet man als **Antigendeterminante** oder **Epitop**. Einige der wichtigsten Krankheitserreger besitzen Polysaccharidhüllen. Antikörper, die Epitope aus den Zuckeruntereinheiten dieser Moleküle erkennen, sind wichtig für den immunologischen Schutz vor solchen Pathogenen. In vielen Fällen sind jedoch Proteine die Antigene, die eine Immunantwort auslösen. Antikörper, die vor Viren schützen, erkennen zum Beispiel virale Hüllproteine. In solchen Fällen liegen die Strukturen, die der Antikörper erkennt, auf der Oberfläche des Proteins. Die Aminosäuren derartiger Stellen auf Proteinoberflächen stammen wahrscheinlich von verschiedenen Teilen der Polypeptidkette, die durch Faltungsvorgänge nebeneinander zu liegen kommen. Antigendeterminanten dieser Art bezeichnet man als **Konformations-** oder **diskontinuierliche Epitope**, da die erkannte Stelle aus Abschnitten des Proteins besteht, die in der Primärsequenz nicht unmittelbar zusammenhängen, in der dreidimensionalen Struktur jedoch nahe beieinander liegen. Ein Epitop, das aus einem einzigen Segment einer Polypeptidkette besteht, bezeichnet man dagegen als **kontinuierliches** oder **lineares Epitop**. Die meisten Antikörper, die gegen intakte, vollständig gefaltete Proteine gerichtet sind, erkennen diskontinuierliche Epitope. Einige binden jedoch auch Peptidfragmente des Proteins. Umgekehrt binden Antikörper gegen Peptidfragmente eines Proteins oder gegen synthetische Peptide, die einem Teil seiner Sequenz entsprechen, gelegentlich auch an das native gefaltete Protein. Daher lassen sich in einigen Fällen in Impfstoffen synthetische Peptide verwenden, die die Bildung von Antikörpern gegen ein intaktes Protein eines Krankheitserregers anregen sollen.

Die Wechselwirkung zwischen einem Antikörper und seinem Antigen kann durch hohe Salzkonzentrationen, extreme pH-Werte, Detergenzien und manchmal auch durch eine Verdrängungsreaktion mit hohen Konzentrationen des reinen Epitops gestört werden. Die Bindung ist also eine reversible, nichtkovalente Wechselwirkung. ► Abb. 4.9 zeigt die Kräfte oder Bindungsarten, die daran beteiligt sind. **Elektrostatische Wechselwirkungen** gibt es zwischen geladenen Aminosäureseitenketten, wie bei Ionenbindungen, oder zwischen elektrischen Dipolen, wie bei Wasserstoffbrücken, und durch Van-der-Waals-Kräfte, die über kurze Entfernungen wirken. Hohe Salzkonzentrationen und extreme pH-Werte schwächen elektrostatische Interaktionen und/oder Wasserstoffbrücken und zerstören so die Antigen-Antikörper-Bindung. Dieses Prinzip wird bei der Aufreinigung von Antigenen über eine Affinitätschromatographie an immobilisierten Antikörpern oder beim entsprechenden Verfahren zur Reinigung von Antikörpern mithilfe von Antigenen angewandt (Anhang I, Abschn. A.3). Zu **hydrophoben Wechselwirkungen** kommt es, wenn zwei hydrophobe Oberflächen unter Ausschluss von Wasser zusammenkommen. Die Stärke hydrophober Interaktionen ist proportional zur Größe der Oberfläche, die dem Wasser abgewandt ist. Bei einigen Antigenen sind wahrscheinlich die hydrophoben Wechselwirkungen für den größten Teil der Bindungsenergie verantwortlich. In einigen Fällen werden Wassermoleküle in Taschen zwischen Antigen und Antikörper festgehalten. Diese Wassermoleküle, besonders zwischen polaren Aminosäureresten, tragen möglicherweise auch zur Bindung und damit zur Spezifität bei.

Der Beitrag jeder dieser Kräfte zur Gesamtwechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper hängt von dem jeweiligen Antikörper und dem Antigen ab. Ein wesentlicher Unterschied zu anderen natürlichen Protein-Protein-Wechselwirkungen besteht darin, dass Antikörper an ihren Antigenbindungsstellen viele aromatische Reste besitzen. Diese sind vor allem an Van-der-Waals-Wechselwirkungen und hydrophoben Wechselwirkungen beteiligt sowie manchmal auch an Wasserstoffbrücken und **Kation- π -Wechselwirkungen**. Tyrosin zum Beispiel kann sich sowohl an Wasserstoffbrücken als auch an hydrophoben Wechselwirkungen beteiligen und ist daher besonders geeignet, zur Vielfalt der Antigenerkennung beizutragen; in

nichtkovalente Kräfte	Ursache	
elektrostatische Kräfte	Anziehung zwischen entgegengesetzten Ladungen	$\text{---NH}_3^+ \quad \text{OOC}^-$
Wasserstoffbrücken	gemeinsames Wasserstoffatom zwischen elektronegativen Atomen	$\text{>N}(\delta^-) \text{---H}(\delta^+) \text{---O}(\delta^-) \text{=C<}$
Van-der-Waals-Kräfte	Fluktuationen in den Elektronenwolken von Molekülen führen zur entgegengesetzten Polarisierung benachbarter Atome	$\delta^+ \leftrightarrow \delta^-$ $\delta^- \leftrightarrow \delta^+$
hydrophobe Kräfte	die Wechselwirkung hydrophober Gruppen mit Wasser ist ungünstig, sodass sich diese Gruppen zusammenlagern und Wassermoleküle ausschließen; an der Anziehung sind auch Van-der-Waals-Kräfte beteiligt	$\text{H}_2\text{O} \quad \text{H}_2\text{O} \quad \text{H}_2\text{O}$ $\delta^+ \quad \delta^- \quad \delta^- \quad \delta^+$
Kation- π -Wechselwirkung	nichtkovalente Wechselwirkung zwischen einem Kation und der Elektronenwolke einer nahe gelegenen aromatischen Gruppe	Na^+ $\delta^- \quad \delta^- \quad \delta^- \quad \delta^-$

Abb. 4.9 Die nichtkovalenten Kräfte, die den Antigen:Antikörper-Komplex zusammenhalten. Partielle Ladungen in elektrischen Dipolen sind mit δ^+ oder δ^- bezeichnet. Elektrostatische Kräfte nehmen umgekehrt proportional zum Quadrat der Entfernung zwischen den Ladungen ab. Van-der-Waals-Kräfte, die bei den meisten Antigen-Antikörper-Kontakten häufiger sind, verringern sich dagegen mit der sechsten Potenz des Abstands und wirken deshalb nur über sehr kurze Entfernungen. Kovalente Bindungen kommen zwischen Antigenen und natürlichen Antikörpern nicht vor

Antigenbindungsstellen ist Tyrosin demzufolge überrepräsentiert. Im Allgemeinen wirken die hydrophoben Wechselwirkungen und Van-der-Waals-Kräfte nur über kurze Entfernungen und halten zwei Oberflächen zusammen, die in ihrer Struktur komplementär sind. Hügel auf der einen Oberfläche müssen in Täler auf der anderen passen, damit eine feste Bindung entsteht. Andererseits umfassen elektrostatische Bindungen zwischen geladenen Seitenketten und Wasserstoffbrücken zwischen Sauerstoff- und/oder Stickstoffatomen spezifische chemische Wechselwirkungen und verstärken gleichzeitig die Gesamtwechselwirkung. Die Seitenketten von aromatischen Aminosäuren mit geladenen Seitenketten wie Tyrosin können über ihr π -Elektronensystem mit in der Nähe befindlichen Kationen interagieren. Das können auch stickstoffhaltige Seitenketten sein, die im protonierten Zustand ein Kation darstellen.

4.2.4 Die Wechselwirkung zwischen einem Antikörper und dem vollständigen Antigen wird durch sterische Blockaden beeinflusst

Ein Beispiel für den Einfluss einer bestimmten Aminosäure in einem Antigen beim Kontakt mit dem Antikörper ist der Komplex aus Hühnereiweißlysozym und dem Antikörper D1.3 (► Abb. 4.10). In dieser Struktur bilden sich starke Wasserstoffbrücken zwischen dem

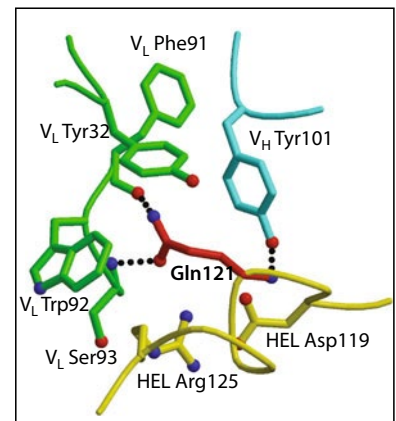
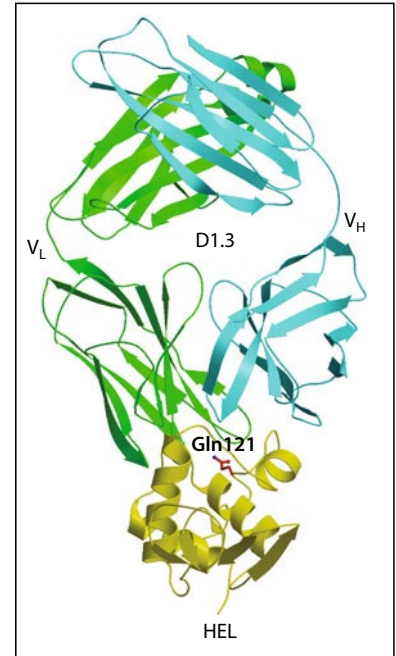


Abb. 4.10 Der Komplex von Lysozym mit dem Antikörper D1.3. Oben: Dargestellt ist die Wechselwirkung des Fab-Fragments von D1.3 mit Hühnereiweißlysozym (HEL), wobei HEL gelb, die schwere Kette (V_H) türkis und die leichte Kette (V_L) grün eingezeichnet sind. Unten: Die Seitenkette (rot) eines Glutaminrestes (Gln121), der aus HEL (gelb) herausragt, ragt zwischen die V_L - und die V_H -Domäne (Farben wie oben) der Antigenbindungsstelle hinein und bildet mit den Hydroxylgruppen (rote Punkte) der jeweils markierten Aminosäuren beider Domänen Wasserstoffbrücken aus. Diese Wasserstoffbrücken sind wichtig für die Bindung zwischen Antigen und Antikörper. (Mit freundlicher Genehmigung von R. Mariuzza und R. J. Poljak)

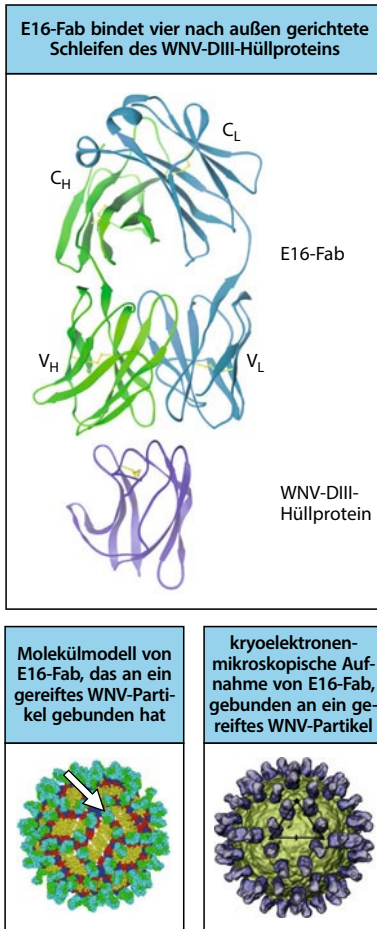


Abb. 4.11 Eine sterische Blockade verhindert die Bindung eines Antikörpers an sein natives Antigen im West-Nile-Virion. *Oben:* Der monoklonale Antikörper E16 erkennt DIII, eine von drei Strukturdomänen im Glykoprotein E des West-Nile-Virus. Dargestellt ist die Röntgenstruktur des E16-Fab-Fragments, das an das DIII-Epitop gebunden ist. *Unten links:* Mithilfe eines Computermodells hat man das E16-Fab-Fragment an das reife West-Nile-Virion angedockt. Die E16-Fragmente konnten an 120 von 180 DIII-Epitopen binden. Sechzig der in Fünfergruppen angeordneten DIII-Epitope sind durch die Bindung von Fab an vier nahe gelegene DIII-Epitope sterisch blockiert. Ein Beispiel für ein solches ausgeschlossenes Epitop ist der *blaue* Bereich, auf den der *Pfeil* zeigt. *Unten rechts:* Die Rekonstruktion der Struktur aus gefriererelektronenmikroskopisch gewonnenen Daten von der gesättigten Bindung des E16-Fab-Fragments an das West-Nile-Virion bestätigte die vorhergesagte sterische Blockade. Die Mittelsenkrechten des eingezeichneten Dreiecks markieren die ikosaedrischen Symmetrieachsen

Antikörper und einem bestimmten Glutaminrest im Lysozymmolekül, das in den Spalt zwischen den V_H - und V_L -Domänen hineinragt. Die Lysozyme von Rebhuhn und Truthahn enthalten an dieser Stelle statt Glutamin eine andere Aminosäure und binden daher nicht an den Antikörper. Der Komplex aus Hühnereiweißlysozym und einem anderen Antikörper mit hoher Affinität, HyHel5 (► Abb. 4.8c), enthält zwei Ionenbindungen zwischen zwei basischen Argininresten auf der Oberfläche des Lysozyms und zwei Glutaminsäureresten, die in der CDR1- beziehungsweise in der CDR2-Schleife der V_H -Kette liegen. Lysozyme, denen einer der beiden Argininreste fehlt, besitzen eine 1000-fach niedrigere Affinität zu dem Antikörper. Demnach leistet anscheinend die Summe der komplementären Oberflächen zusammen einen wichtigen Beitrag zur Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper. In den meisten bisher detailliert untersuchten Antikörpern tragen jedoch nur einige wenige Aminosäuren wesentlich zur Bindungsenergie und damit zur eigentlichen Spezifität bei. Natürliche Antikörper binden ihre Liganden mit hoher Affinität, aber im nanomolaren Bereich. Mithilfe gentechnischer Methoden wie der ortsspezifischen Mutagenese ist es möglich, einen Antikörper gezielt so zu verändern, dass er sogar noch stärker an sein Epitop bindet.

Selbst wenn Antikörper eine Affinität für Antigene auf einer größeren Struktur besitzen, etwa auf einem vollständigen Viruspartikel, kann die Bindung des Antikörpers aufgrund der besonderen Anordnung dieser Antigene behindert sein. So besteht beispielsweise das West-Nile-Virion aus einem ikosaedrischen Gerüst aus 90 Homodimeren des in einer Membran verankerten Hüllglykoproteins E, das die drei Domänen DI, DII und DIII umfasst. Die DIII-Domäne enthält vier Polypeptidschleifen, die aus dem Viruspartikel herausragen. E16, der neutralisierende Antikörper gegen das West-Nile-Virus, erkennt diese Schleifen der DIII-Domäne (► Abb. 4.11). Theoretisch sollte es auf dem West-Nile-Virions 180 mögliche Antigenbindungsstellen geben. Mithilfe einer Kombination aus Röntgenstrukturanalysen und elektronenmikroskopischen Aufnahmen ließ sich zeigen, dass selbst bei einem Überschuss des E16-Fab-Fragments nur etwa 120 der insgesamt 180 DIII-Domänen ein E16-Fab-Fragment binden können (► Abb. 4.11).

Das ist anscheinend die Folge der sterischen Blockade, durch die ein gebundenes Fab-Fragment verhindert, dass ein weiteres Fragment an einige nahe gelegene E-Proteinstellen bindet. Eine solche sterische Blockade wirkt sich bei dem vollständigen Antikörper wahrscheinlich noch gravierender aus als bei dem kleineren Fab-Fragment. Aus diesen Untersuchungen ergaben sich auch Hinweise darauf, dass Antikörper – je nach Orientierung des erkannten Antigens – nicht immer mit beiden Antigenbindungsstellen an das Antigen binden müssen. Diese Beschränkungen wirken sich auf die Fähigkeit der Antikörper aus, ihr Antigen zu neutralisieren.

4.2.5 Einige Spezies erzeugen Antikörper mit alternativen Strukturen

Der Schwerpunkt dieses Kapitels lag bis jetzt auf der Struktur von Antikörpern, die der Mensch hervorbringt. Diese stimmt bei den meisten Säugerspezies im Prinzip überein, beispielsweise auch bei den Mäusen, die in der immunologischen Forschung ein wichtiger Modellorganismus sind. Einige Säuger können jedoch auch eine andere Form von Antikörpern erzeugen, die darauf beruht, dass eine einzelne V_H -Domäne ohne V_L -Domäne mit einem Antigen interagieren kann (► Abb. 4.12). Es ist schon seit einiger Zeit bekannt, dass das Serum von Kamelen große Mengen an immunglobulinähnlichen Molekülen enthält, die aus Dimeren der schweren Kette bestehen, die nicht mit leichten Ketten assoziiert sind und trotzdem weiterhin Antigene binden können. Diese Antikörper bezeichnet man als **hcIgGs** (*heavy-chain-only IgGs*). Die Form gibt es auch bei anderen Camelidae, etwa bei Lamas und Alpakas. Diese Spezies besitzen zwar noch die Gene für die leichten Ketten der Immunglobuline und einige IgG-ähnliche Moleküle enthalten assoziierte leichte Ketten, aber es ist nicht geklärt, was in der Evolution zu dieser partiellen Anpassung geführt hat. Die Camelidae erzeugen hcIgGs aufgrund von Mutationen, die ein alternatives Spleißen der mRNA

für die schweren Ketten ermöglichen, sodass das C_H1 -Exon verloren geht und die V_H -Domäne im Protein direkt mit der C_H2 -Domäne verknüpft wird. Weitere Mutationen stabilisieren diese Struktur auch ohne V_L -Domänen.

Knorpelfische, insbesondere der Hai, verfügen ebenfalls über ein Antikörpermolekül, das sich deutlich von den Antikörpern von Mensch und Maus unterscheidet (► Abb. 4.12). Wie die Camelidae besitzen auch die Haifische Gene, die sowohl die schwere als auch die leichte Immunglobulinkette codieren, und sie erzeugen Immunglobuline, die beide Arten von Ketten enthalten. Haifische produzieren aber auch einen **IgNAR-Rezeptor** (*immunoglobulin new antigen receptor*) und einen Antikörper nur aus schweren Ketten (*heavy-chain-only antibody*), bei dem die V_H -Domäne an das C_H1 -Exon gepleißt ist. Hier wird dieses Exon also nicht wie bei den Camelidae durch das Spleißen entfernt. Diese Unterschiede deuten darauf hin, dass die Erzeugung von hIgGs bei Haifischen und Camelidae auf eine konvergente Evolution zurückzuführen ist. Die Fähigkeit der V_H -Domänen bei den Camelidae, mit Antigenen effizient zu interagieren, bildet die Grundlage für die Produktion von **Einzelkettenantikörpern** (*single chain antibodies*). Die Reduktion auf nur eine einzige Domäne für die Antigenerkennung hat inzwischen dazu geführt, dass monoklonale Antikörper mit nur einer Kette als Alternative zur Standardform für Therapie Zwecke infrage kommen (Kap. 16).

Zusammenfassung

Röntgenstrukturanalytische Untersuchungen von Antigen:Antikörper-Komplexen haben ergeben, dass die hypervariablen Schleifen (das heißt die komplementaritätsbestimmenden Regionen, CDRs) der variablen Immunglobulinregionen die Spezifität von Antikörpern festlegen. Der Kontakt zwischen einem Antikörpermolekül und einem Proteinantigen erfolgt normalerweise in einem großen Areal seiner Oberfläche, das zu der erkannten Oberfläche des Antigens komplementär ist. Elektrostatische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken, Van-der-Waals-Kräfte, hydrophobe und Kation- π -Wechselwirkungen können zur Bindung beitragen. Je nach Größe des Antigens treten Aminosäureseitenketten in den meisten oder allen hypervariablen Schleifen mit dem Antigen in Kontakt und bestimmen sowohl die Spezifität als auch die Stärke der Interaktion. Andere Teile der variablen Region spielen beim direkten Kontakt mit dem Antigen normalerweise kaum eine Rolle, liefern jedoch ein stabiles strukturelles Gerüst für die hypervariablen Schleifen und tragen dazu bei, Position und Konformation festzulegen. Antikörper gegen native Proteine binden ge-

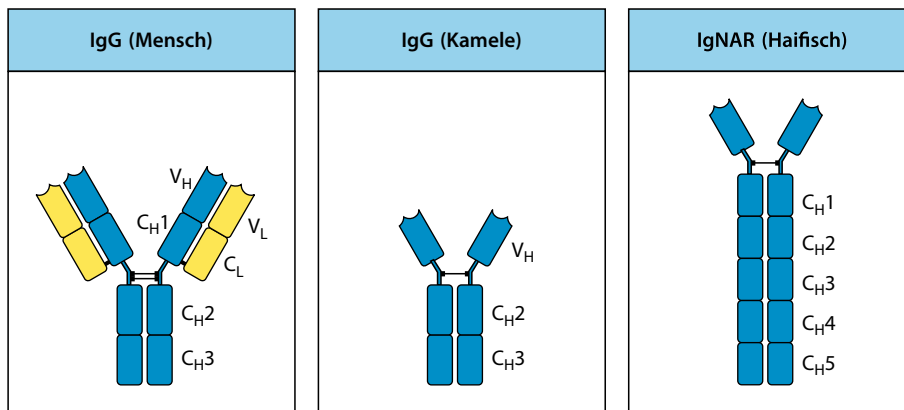


Abb. 4.12 Antikörper der Camelidae und von Haifischen können nur aus einer einzigen Kette bestehen. In den Antikörpern mit nur einer schweren Kette bei den Camelidae kann durch einen Spleißvorgang in der mRNA der reifen schweren Kette das Exon entfernt werden, das die C_H1 -Region der schweren Kette codiert. Dadurch entsteht im Leseraster eine Gelenkregion, welche die V_H1 -mit der C_H2 -Region verbindet. Beim Haifisch bleibt hingegen die C_H1 -Kette erhalten. Das deutet darauf hin, dass diese Antikörperform möglicherweise vor der Evolution der leichten Ketten entstanden ist. In beiden Fällen kommt es für die Erzeugung des Repertoires der Antigenbindungsstellen in der langen CDR3-Region der V_H -Domäne zu umfangreichen Variationen

wöhnlich an die Oberfläche des Proteins und treten mit Aminosäureresten in Kontakt, die in der Primärstruktur des Moleküls nicht nebeneinander liegen. Sie können jedoch gelegentlich auch mit Peptidfragmenten des Proteins in Wechselwirkung treten. Antikörper gegen Peptide, die von einem Protein stammen, lassen sich manchmal dazu verwenden, das native Proteinmolekül aufzuspüren. Normalerweise binden Peptide im Spalt zwischen den variablen Regionen der schweren und leichten Ketten an Antikörper, wo sie spezifische Kontakte mit einigen, aber nicht notwendigerweise mit allen hypervariablen Schleifen eingehen. Dies ist auch die übliche Art der Reaktion mit Kohlenhydratantigenen und kleinen Molekülen wie Haptenen.

4.3 Die Antigenerkennung durch T-Zellen

Im Gegensatz zu den Immunglobulinen, die mit Krankheitserregern und ihren toxischen Produkten in den Extrazellularräumen des Körpers interagieren, erkennen T-Zellen nur fremde Antigene, die von den Oberflächen körpereigener Zellen präsentiert werden. Diese Antigene können von Pathogenen wie Viren oder intrazellulären Bakterien stammen, die sich innerhalb von Zellen replizieren, oder von Pathogenen oder deren Produkten, die Zellen durch Endocytose aus der extrazellulären Flüssigkeit aufgenommen haben.

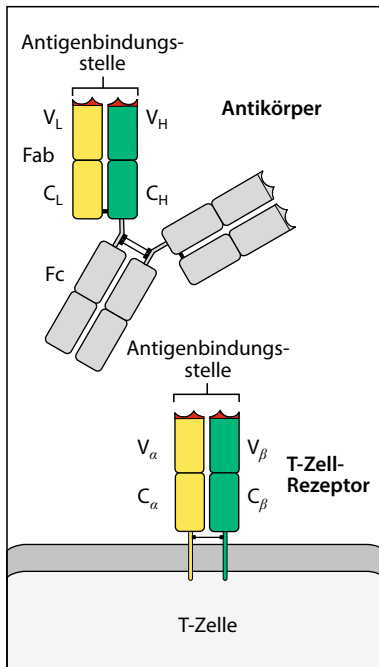


Abb. 4.13 Der T-Zell-Rezeptor ähnelt einem membrangebundenen Fab-Fragment.

Das Fab-Fragment von Antikörpermolekülen ist ein durch Disulfidbrücken verknüpftes Heterodimer. Jede Kette enthält eine konstante Immunglobulin-domäne und eine variable Domäne. Die nebeneinanderliegenden variablen Domänen bilden die Antigenbindungsstelle (Abschn. 4.2.1). Der T-Zell-Rezeptor ist ebenfalls ein durch Disulfidbrücken verknüpftes Heterodimer. Jede Kette enthält eine den Immunglobulinen ähnliche konstante und eine variable Region. Wie im Fab-Fragment bilden die nebeneinanderliegenden variablen Domänen die Antigenbindungsstelle

T-Zellen können die Anwesenheit eines intrazellulären Krankheitserregers erkennen, weil infizierte Zellen auf ihrer Oberfläche Peptidfragmente tragen, die von den Proteinen des Pathogens stammen. Spezialisierte Glykoproteine der Wirtszelle, die MHC-Moleküle, transportieren diese fremden Peptide zur Zelloberfläche. Diese Glykoproteine werden von einer großen Gruppe von Genen codiert, die man aufgrund ihrer starken Wirkung auf die Immunantwort auf transplantierte Gewebe entdeckte. Aus diesem Grund bezeichnete man diesen Genkomplex als Haupthistokompatibilitätskomplex (*major histocompatibility complex*, MHC) und die peptidbindenden Glykoproteine als MHC-Moleküle. Eine der charakteristischen Aufgaben von T-Zellen ist die Erkennung eines Antigens in Form eines kleinen Peptidfragments, das an ein MHC-Molekül gebunden ist und auf der Zelloberfläche präsentiert wird. Mit dieser Funktion wird sich dieser Teil des Kapitels vor allem beschäftigen. In Kap. 6 werden wir dann erfahren, wie Peptidfragmente von Antigenen entstehen und Komplexe mit MHC-Molekülen bilden.

In diesem Teil des Kapitels beschreiben wir die Struktur und die Eigenschaften des T-Zell-Antigenrezeptors oder T-Zell-Rezeptors, kurz TCR. Wie man aufgrund ihrer Funktion als hoch variable Antigenerkennungsstrukturen erwarten sollte, sind T-Zell-Rezeptoren hinsichtlich der Struktur ihrer Gene eng verwandt mit Immunglobulinen. Es bestehen jedoch auch wichtige Unterschiede zwischen T-Zell-Rezeptoren und Immunglobulinen, die die besonderen Merkmale der Antigenerkennung durch den T-Zell-Rezeptor widerspiegeln.

4.3.1 Das TCR- α : β -Heterodimer ähnelt dem Fab-Fragment eines Immunglobulins

T-Zell-Rezeptoren wurden erstmals mithilfe von monoklonalen Antikörpern identifiziert, die nur an eine bestimmte klonierte T-Zell-Linie binden konnten und die Antigenerkennung durch diesen T-Zell-Typ spezifisch blockierten oder aktivierten, indem sie das Antigen imitierten (Anhang I, Abschn. A.20). Mit diesen **klonotypischen** Antikörpern ließ sich dann zeigen, dass jede T-Zelle etwa 30.000 Antigenrezeptoren auf ihrer Oberfläche trägt. Jeder Rezeptor besteht aus zwei verschiedenen Polypeptidketten, der **T-Zell-Rezeptor- α -(TCR α -)** und der **T-Zell-Rezeptor- β -(TCR β -)Kette**. Jede Kette des α : β -Heterodimers besteht aus zwei IgG-Domänen und die beiden Ketten sind durch eine Disulfidbrücke verbunden, ähnlich dem Fab-Fragment eines Immunglobulins (► Abb. 4.13). Die

α : β -Heterodimere sind für die Antigenerkennung durch die meisten T-Zellen verantwortlich. Eine Minderheit der T-Zellen trägt einen anderen, strukturell ähnlichen Typ des T-Zell-Rezeptors aus anderen Polypeptidketten, die mit γ und δ bezeichnet werden. **γ : δ -T-Zell-Rezeptoren** besitzen anscheinend andere Antigenerkennungseigenschaften als **α : β -T-Zell-Rezeptoren**. Die Funktionen der γ : δ -T-Zellen innerhalb der Immunantwort werden anhand der verschiedenen Liganden, die sie erkennen, immer noch erforscht (Abschn. 6.3.5). Im Rest des Kapitels und auch im übrigen Buch bezieht sich der Begriff T-Zell-Rezeptor, wenn nicht anders angegeben, auf den α : β -Rezeptor. Beide T-Zell-Rezeptor-Typen unterscheiden sich von dem membrangebundenen Immunglobulin, das als B-Zell-Rezeptor dient, im Wesentlichen in zweierlei Hinsicht: Ein T-Zell-Rezeptor hat nur eine Antigenbindungsstelle, ein B-Zell-Rezeptor dagegen zwei, und T-Zell-Rezeptoren werden nie sezerniert, während Immunglobuline als Antikörper sezerniert werden können.

Weitere Hinweise auf die Struktur und Funktion des α : β -T-Zell-Rezeptors lieferten Untersuchungen von klonierter cDNA, die die Rezeptorketten codiert. Die Aminosäuresequenzen, die sich aus den T-Zell-Rezeptor-cDNAs ableiten ließen, zeigten, dass beide Ketten des Rezeptors eine aminoterminal variable Region mit Homologie zu V-Domänen von Immunglobulinen besitzen, ferner eine konstante Region mit Homologie zu C-Domänen von Immunglobulinen und eine kurze Stielregion mit einem Cysteinrest für die Disulfidbrücke zwischen den Ketten (► Abb. 4.14). Jede Kette durchdringt die Lipiddoppelschicht mit einer hydrophoben Transmembrandomäne und endet in einem kurzen cytoplasmatischen Schwanzstück. Diese Gemeinsamkeiten der T-Zell-Rezeptor-Ketten und der schweren und leichten Immunglobulinketten ermöglichten erstmals die Voraussage, dass das T-Zell-Rezeptor-Heterodimer und ein Fab-Fragment eines Immunglobulins strukturell sehr ähnlich sind.

Die mithilfe von Röntgenstrukturanalysen ermittelte dreidimensionale Struktur des T-Zell-Rezeptors zeigt (► Abb. 4.15), dass die Proteinketten des T-Zell-Rezeptors größtenteils genauso gefaltet sind wie die Proteinregionen, die das Fab-Fragment in ► Abb. 4.1a bilden. Es gibt jedoch einige wichtige strukturelle Unterschiede zwischen T-Zell-Rezeptoren und Fab-Fragmenten. Der wesentliche Unterschied besteht in der C_α -Domäne: Dort findet man eine andere Faltung als bei allen übrigen immunglobulinähnlichen Domänen. Die Hälfte der C_α -Domäne, die direkt neben der C_β -Domäne liegt, bildet ein β -Faltblatt, ähnlich dem in anderen immunglobulinähnlichen Domänen, aber die andere Hälfte der Domäne besteht aus locker gepackten Strängen und einem kurzen Segment einer α -Helix (► Abb. 4.15b). Die intramolekulare Disulfidbrücke, die in immunglobulinähnlichen Domänen normalerweise zwei β -Stränge verknüpft, verbindet in einer C_α -Domäne einen β -Strang mit diesem Stück α -Helix.

Es bestehen auch Unterschiede hinsichtlich der Wechselwirkungen zwischen den Domänen. Die Kontaktfläche zwischen den V- und C-Domänen beider T-Zell-Rezeptor-Ketten ist ausgedehnter als in Antikörpern. Außerdem vermutet man bei der Interaktion zwischen der C_α - und C_β -Domäne die Mitwirkung eines Kohlenhydrats; ein Zuckerrest aus der C_α -Domäne bildet dabei eine Reihe von Wasserstoffbrücken mit der C_β -Domäne (► Abb. 4.15b). Schließlich zeigt ein Vergleich der variablen Bindungsstellen, dass sich die Schleifen der komplementaritätsbestimmenden Region (CDR) zwar recht gut mit denen des Antikörpers zur Deckung bringen lassen; relativ zum Antikörpermolekül gibt es jedoch auch Strukturverschiebungen (► Abb. 4.15c). Diese sind besonders ausgeprägt in der V_α -CDR2-Schleife. Aufgrund einer Verlagerung in dem β -Strang, der ein Ende der Schleife von einer Seite der Domäne an der anderen befestigt, steht die V_α -CDR2-Schleife ungefähr im rechten Winkel zur entsprechenden Schleife in der variablen Domäne des Antikörpers. Eine Strangverschiebung verursacht in manchen V_β -Domänen auch eine Änderung der Orientierung der V_β -CDR2-Schleife. Diese Unterschiede zu Antikörpern haben Auswirkungen darauf, wie die T-Zell-Rezeptoren ihre spezifischen Antigene erkennen (nächster Abschnitt). Neben den drei hypervariablen Regionen, die T-Zell-Rezeptoren mit den Immunglobulinen gemeinsam haben, gibt es noch in beiden Ketten die vierte hypervariable Region HV4 (► Abb. 4.15c). Diese Regionen liegen entfernt von der Antigenbindungsstelle des Rezeptors und man hat ihnen andere Funktionen des T-Zell-Rezeptors zugeordnet, beispielsweise die Bindung von Superantigenen (Abschn. 6.2.5).

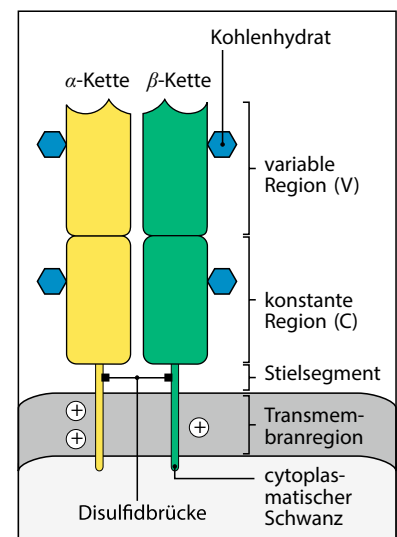


Abb. 4.14 Die Struktur des T-Zell-Rezeptors. Das T-Zell-Rezeptor-Heterodimer besteht aus den beiden Transmembranglykoproteinketten α und β . Der extrazelluläre Teil jeder Kette besteht aus zwei Domänen, die den variablen beziehungsweise konstanten Immunglobulin-domänen ähneln. Beide Ketten weisen an jeder Domäne Kohlenhydratseitenketten auf. Ein kurzes Stielsegment, analog der Gelenkregion im Immunglobulin, verbindet die immunglobulinähnlichen Domänen mit der Membran und enthält das Cystein, das an der Disulfidbrücke zwischen den Ketten beteiligt ist. Die Transmembranhelices beider Ketten sind insofern ungewöhnlich, als sie positiv geladene (basische) Reste innerhalb des hydrophoben Transmembransegments enthalten. Die α -Kette besitzt zwei solche Reste, die β -Kette einen. (Modellstruktur nachgedruckt mit Genehmigung der AAS: Garcia, K.C., et al.: An $\alpha\beta$ T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science* 1996, 274:209–219)

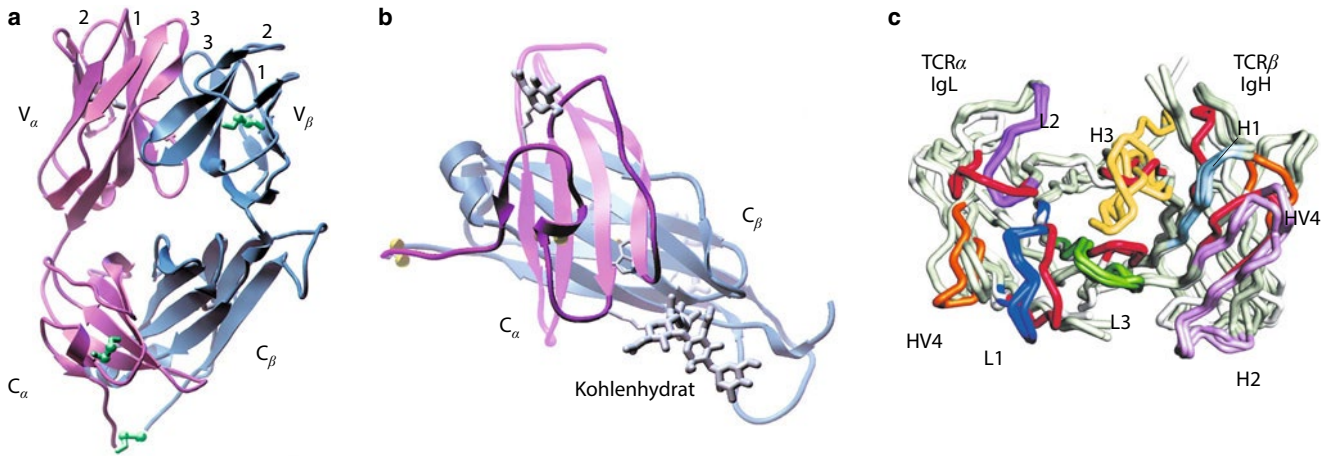


Abb. 4.15 Die Kristallstruktur eines α : β -T-Zell-Rezeptors bei einer Auflösung von 0,25 nm. Auf den Bildern **a** und **b** sind die α -Kette *rosa*, die β -Kette *blau* und die Disulfidbrücken *grün* dargestellt. **a** Seitenansicht des T-Zell-Rezeptors, wie er auf der Zelloberfläche sitzen würde. Die CDR-Schleifen (mit 1, 2 und 3 bezeichnet), die die Antigenbindungsstelle bilden, sind über seine verhältnismäßig flache Oberseite verteilt. **b** Abgebildet sind die C_{α} - und die C_{β} -Domäne. Die C_{α} -Domäne faltet sich nicht zu einer typischen immunoglobulinähnlichen Domäne; die von C_{β} abgewandte Seite der Domäne besteht vor allem aus unregelmäßigen Polypeptidsträngen und nicht aus einem β -Faltblatt. Die intramolekulare Disulfidbrücke verbindet einen β -Strang mit diesem Segment, das eine α -Helix enthält. Die Interaktion zwischen der C_{α} - und C_{β} -Domäne kommt mithilfe eines Kohlenhydrats zustande (*grau* und in der Abbildung beschriftet), wobei ein Zuckerrest aus der C_{α} -Domäne Wasserstoffbrücken mit der C_{β} -Domäne bildet. **c** Der T-Zell-Rezeptor ist mit den Antigenbindungsstellen von drei verschiedenen Antikörpern zur Deckung gebracht. Man blickt in die Antigenbindungsstelle hinein. Die V_{α} -Domäne des T-Zell-Rezeptors liegt parallel zu den V_L -Domänen der Antigenbindungsstellen der Antikörper und die V_{β} -Domäne parallel zu den V_H -Domänen. Die CDRs des T-Zell-Rezeptors und der Immunglobulinmoleküle sind farbig markiert: CDR1, 2 und 3 des TCR sind *rot*, die HV4-Schleife *orange* dargestellt. Von den variablen Immunglobulindomänen sind die CDR1-Schleifen der schweren (H1) und der leichten Kette (L1) *hell- und dunkelblau*, die CDR2-Schleifen (H2, L2) *hell- und dunkelviolett* gezeigt. Die CDR3-Schleifen der schweren Kette (H3) sind *gelb*, die der leichten Kette (L3) *hellgrün* dargestellt. Zu den HV4-Schleifen des TCR (*orange*) gibt es in Immunglobulinen kein hypervariables Gegenstück. (Modelle mit freundlicher Genehmigung von I. A. Wilson)

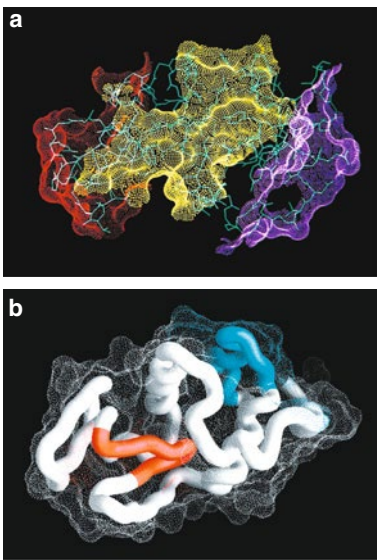


Abb. 4.16 Unterschiede bei der Erkennung von Hühnereiweißlysozym durch Immunglobuline und T-Zell-Rezeptoren. Röntgenkristallographische Untersuchungen zeigen, dass Antikörper an Epitope auf der Oberfläche von Proteinen binden können. **a** Epitope für drei Antikörper (*in unterschiedlichen Farben*) auf der Oberfläche des Hühnereiweißlysozyms (siehe auch ► Abb. 4.10). Dagegen müssen die Epitope, die T-Zell-Rezeptoren erkennen, nicht auf der Oberfläche des Moleküls liegen, da der T-Zell-Rezeptor nicht das antigene Protein selbst, sondern ein Peptidfragment des Proteins erkennt. **b** zeigt die Peptide, die zwei T-Zell-Epitopen des Lysozyms entsprechen; ein Epitop (*blau*) liegt auf der Oberfläche, aber ein zweites (*rot*) liegt größtenteils im Zentrum und ist im gefalteten Protein unzugänglich. Daraus folgt, dass T-Zell-Rezeptoren ihre Epitope nicht im nativen Protein erkennen. (**a** mit freundlicher Genehmigung von S. Sheriff)

4.3.2 T-Zell-Rezeptoren erkennen ein Antigen in Form eines Komplexes aus einem fremden Peptid und einem daran gebundenen MHC-Molekül

Die Antigenerkennung durch T-Zell-Rezeptoren unterscheidet sich deutlich von der Erkennung durch B-Zell-Rezeptoren und Antikörper. Das Immunglobulin auf B-Zellen bindet direkt an das native Antigen und wie in Abschn. 4.2.3 beschrieben, binden Antikörper typischerweise an die Oberfläche von Proteinantigenen und treten in Kontakt mit Aminosäuren, die in der Primärstruktur nicht direkt hintereinander liegen, sondern erst im gefalteten Protein zusammenkommen. α : β -T-Zellen dagegen reagieren mit kurzen zusammenhängenden Aminosäuresequenzen in Proteinen. Wie in Abschn. 1.3.3 bereits beschrieben, liegen diese Sequenzen oft tief in der nativen Struktur des Proteins verborgen. Deshalb können Antigene von T-Zell-Rezeptoren nicht direkt erkannt werden, wenn das Proteinantigen nicht entfaltet und in Peptidfragmente prozessiert wird (► Abb. 4.16). In Kap. 6 werden wir erfahren, wie dies geschieht.

Wie ein Antigen beschaffen sein muss, damit es von T-Zellen erkannt werden kann, wurde bei der Entdeckung deutlich, dass Peptide, die T-Zellen stimulieren, nur dann erkannt werden, wenn sie an ein MHC-Molekül gebunden sind. Der Ligand, den die T-Zelle erkennt, ist also ein Komplex aus Peptid und MHC-Molekül. Der Nachweis für die Beteiligung des MHC an der Erkennung von Antigenen durch T-Zellen wurde zunächst indirekt erbracht; den endgültigen Beweis lieferte die Stimulation von T-Zellen mit gereinigten Peptid:MHC-Komplexen. Der T-Zell-Rezeptor interagiert mit diesen Liganden, indem er sowohl mit dem MHC-Molekül als auch mit dem antigenen Peptid in Kontakt tritt.

4.3.3 Es gibt zwei Klassen von MHC-Molekülen mit unterschiedlichem Aufbau der Untereinheiten, aber ähnlichen dreidimensionalen Strukturen

Es gibt zwei Klassen von MHC-Molekülen – **MHC-Klasse I** und **MHC-Klasse II** –, die in ihrer Struktur und dem Expressionsmuster in Geweben des Körpers unterschiedlich sind. Trotz der strukturellen Unterschiede innerhalb der Untereinheiten ähneln sich MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Moleküle jedoch stark in ihrer Gesamtstruktur (► Abb. 4.17 und ► 4.18). In beiden Klassen ähneln die beiden gepaarten Proteindomänen, die der Membran am nächsten liegen, Immunglobulindomänen. Die beiden entfernt von der Membran lokalisierten Domänen falten sich und bilden zusammen einen langen Spalt oder eine Furche, worin dann ein Peptid gebunden wird. Einzelheiten der Struktur von MHC-Molekülen und der Art, wie sie Peptide binden, ergaben sich aus der strukturellen Charakterisierung von gereinigten Peptid:MHC-Klasse-I- und Peptid:MHC-Klasse-II-Komplexen.

Der Aufbau von MHC-Klasse-I-Molekülen ist in ► Abb. 4.17 dargestellt. Die Moleküle dieser Klasse bestehen aus zwei Polypeptidketten, einer größeren α -Kette, die im MHC-Locus codiert ist (beim Menschen auf Chromosom 6), und einer kleineren, nichtkovalent angelagerten Kette, dem β_2 -Mikroglobulin, die auf einem anderen Chromosom codiert ist (beim Menschen auf Chromosom 15). Nur die Klasse-I- α -Kette durchspannt die Membran. Das vollständige MHC-Klasse-I-Molekül besitzt vier Domänen. Drei werden von der MHC-codierten α -Kette gebildet, eine steuert das β_2 -Mikroglobulin bei. Die α_3 -Domäne und das β_2 -Mikroglobulin haben eine gefaltete Struktur, die einer Immunglobulindomäne stark ähnelt. Die gefalteten Domänen α_1 und α_2 bilden die Wände eines Spaltes auf der Oberfläche des Moleküls: Dieser stellt den **peptidbindenden Spalt** dar. MHC-Moleküle sind hoch polymorph und die wesentlichen Unterschiede liegen an der antigenbindenden Stelle, womit die Peptide, die sie binden können, bestimmt und die Spezifität der Antigenerkennung von T-Zellen beeinflusst werden. Im Gegensatz dazu ist das β -Mikroglobulin, das nicht direkt zur Bindung von Peptiden beiträgt, nicht polymorph.

Ein MHC-Klasse-II-Molekül besteht aus einem nichtkovalenten Komplex der zwei Ketten α und β , die beide die Membran durchspannen (► Abb. 4.18). Die MHC-Klasse-II- α -Kette ist ein anderes Protein als die MHC-Klasse-I- α -Kette. Die MHC-Klasse-II- α - und - β -Ketten sind jeweils im MHC-Locus codiert. Die Kristallstruktur des MHC-Klasse-II-Moleküls zeigt, dass seine gefaltete Struktur derjenigen des MHC-Klasse-I-Moleküls sehr ähnlich ist. In MHC-Klasse-II-Molekülen wird der peptidbindende Spalt jedoch von zwei Domänen verschiedener Ketten gebildet, der α_1 - und der β_1 -Domäne. Der wesentliche Unterschied besteht darin, dass die Enden des Spaltes bei MHC-Klasse-II-Molekülen weiter geöffnet sind. Dies hat vor allem zur Folge, dass die Enden eines Peptids, das an ein MHC-Klasse-I-Molekül gebunden ist, größtenteils im Inneren des Moleküls verborgen sind, wohingegen die Enden von Peptiden, die an MHC-Klasse-II-Moleküle gebunden sind, zugänglich sind. Sowohl in MHC-Klasse-I- als auch in MHC-Klasse-II-Molekülen liegen die gebundenen Peptide zwischen den jeweiligen α -helikalen Bereichen (► Abb. 4.19). Der T-Zell-Rezeptor interagiert mit diesem Ligandenkomplex und geht Kontakte sowohl mit dem MHC-Molekül als auch mit dem Peptidantigen ein. Wie bei den MHC-Klasse-I-Molekülen liegen die hoch polymorphen Stellen bei MHC-Klasse-II-Molekülen im peptidbindenden Spalt.

4.3.4 Peptide werden fest an MHC-Moleküle gebunden und dienen auch der Stabilisierung des MHC-Moleküls auf der Zelloberfläche

Ein Lebewesen kann von vielen verschiedenen Pathogenen infiziert werden, deren Proteine nicht notwendigerweise gemeinsame Peptidsequenzen aufweisen. Da T-Zellen ein äußerst breites Spektrum möglicher Infektionen erkennen können, sollten die MHC-Moleküle (der Klassen I und II) eines Individuums in der Lage sein, fest an viele unter-

schiedliche Peptide zu binden. Dieses Verhalten unterscheidet sich deutlich von dem anderer peptidbindender Rezeptoren wie denjenigen für Peptidhormone, die üblicherweise nur ein einziges Peptid ganz spezifisch binden. Die Kristallstrukturen von Pep-

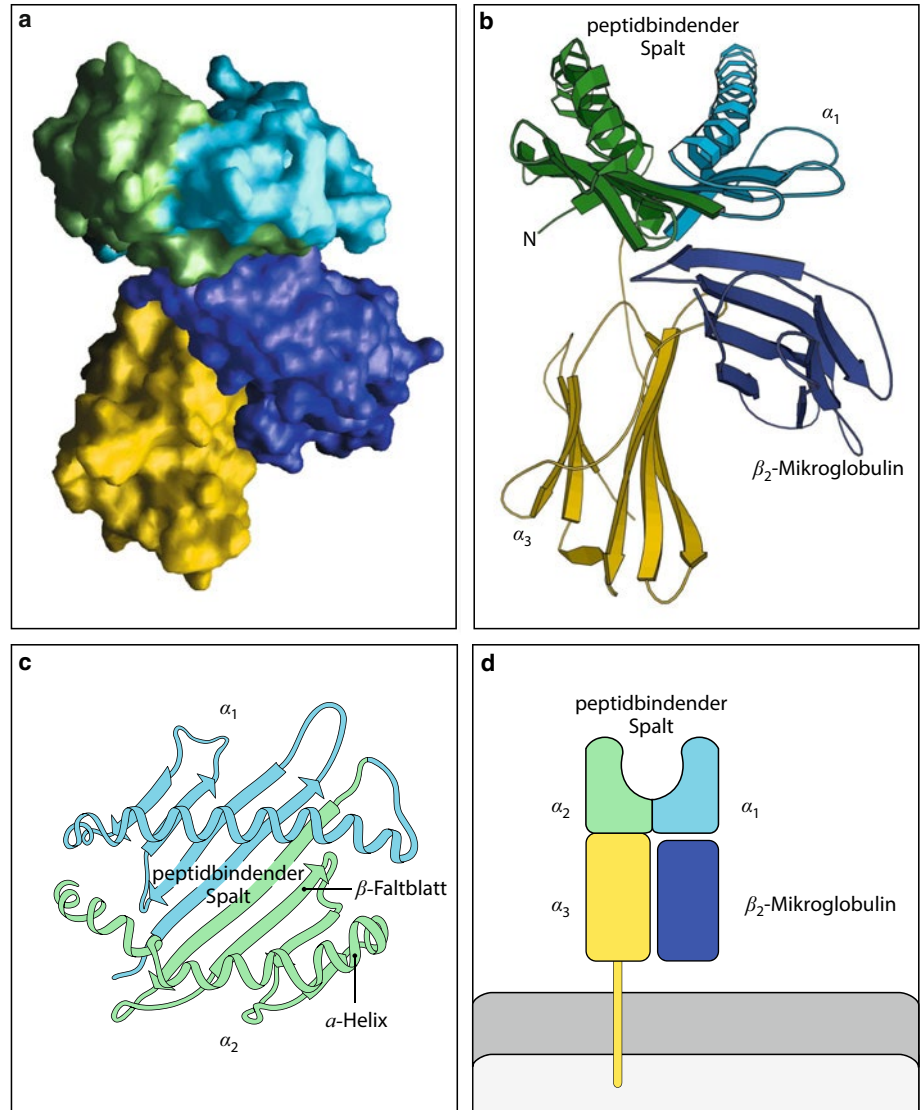


Abb. 4.17 Die Struktur eines MHC-Klasse-I-Moleküls, bestimmt durch Röntgenkristallographie. **a** Computergrafische Darstellung des menschlichen MHC-Klasse-I-Moleküls HLA-A2, das durch das Enzym Papain von der Zelloberfläche abgespalten wurde. Man sieht die Oberfläche des Moleküls, die Domänen sind in allen Abbildungen farbig gleich markiert. **b**, **c** Bändermodelle dieser Struktur. Wie **d** schematisch zeigt, ist das MHC-Klasse-I-Molekül ein Heterodimer einer α -Kette (43 kDa), die sich durch die Membran erstreckt und nichtkovalent mit dem β_2 -Mikroglobulin (12 kDa) assoziiert ist. Dieses Molekül durchspannt die Membran nicht. Die α -Kette faltet sich in die drei Domänen α_1 , α_2 und α_3 . Die α_3 -Domäne und das β_2 -Mikroglobulin weisen in ihrer Aminosäuresequenz Ähnlichkeiten mit konstanten Domänen von Immunglobulinen auf und haben eine ähnliche gefaltete Struktur. Die α_1 - und die α_2 -Domäne falten sich dagegen zusammen zu einer Struktur aus zwei getrennten α -Helices, die auf einem Faltblatt aus acht antiparallelen β -Strängen liegen. Die Faltung der α_1 - und der α_2 -Domäne erzeugt einen langen Spalt oder eine Furche. Dort binden Peptidantigene an die MHC-Moleküle. Bei den Klasse-I-Molekülen ist diese Furche nur zu einer Seite hin offen. Die Transmembranregion und das kurze Peptidstück, das die externen Domänen mit der Zelloberfläche verbindet, sind in **a** und **b** nicht zu sehen, da sie durch die Spaltung mit Papain entfernt wurden. **c** zeigt einen Blick von oben auf das Molekül. Wie man sieht, werden die Seiten des Spaltes von den Innenseiten der beiden α -Helices gebildet, während das flache β -Faltblatt aus den gepaarten Domänen α_1 und α_2 den Boden des Spaltes bildet.

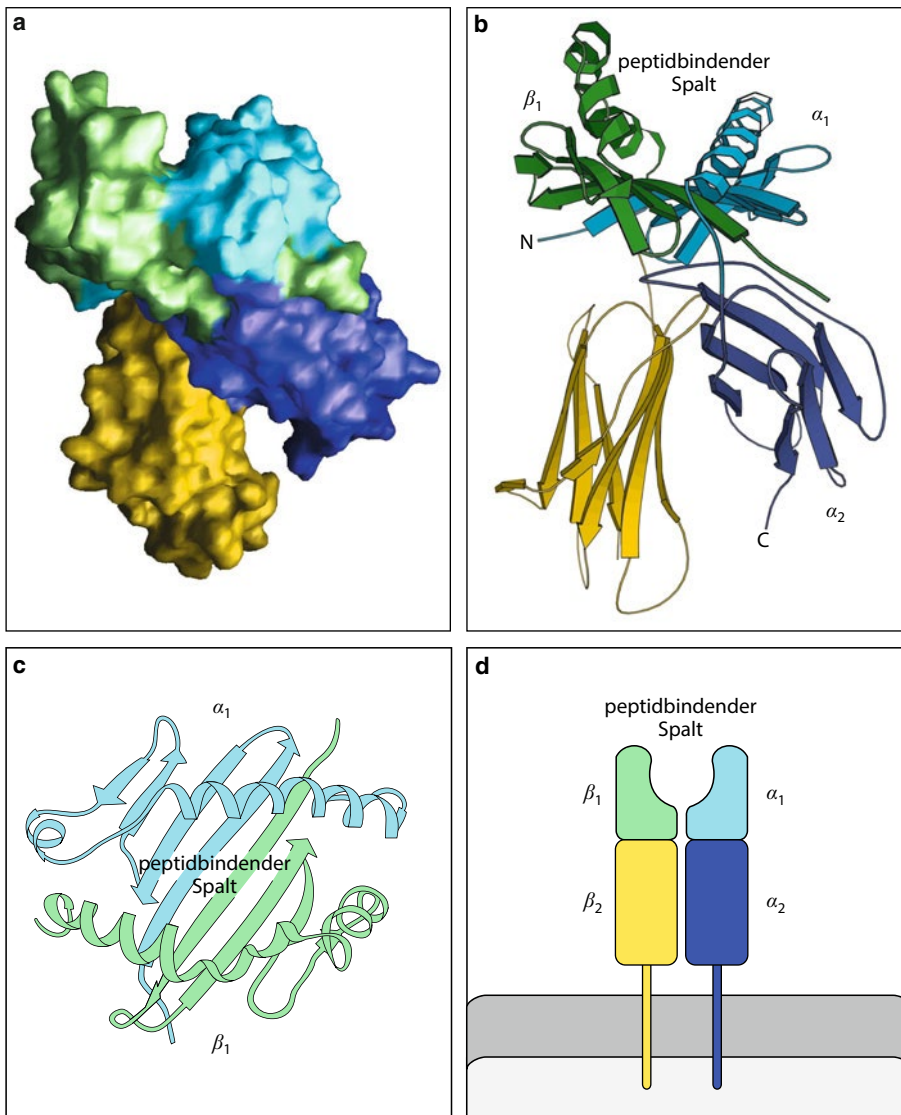


Abb. 4.18 MHC-Klasse-II-Moleküle ähneln in ihrer Struktur MHC-Klasse-I-Molekülen. Das MHC-Klasse-II-Molekül besteht, wie schematisch in **d** dargestellt, aus den zwei Transmembrannglykoproteinketten α (34 kDa) und β (29 kDa). Jede Kette hat zwei Domänen. Beide Ketten bilden zusammen eine kompakte Struktur aus vier Domänen, die der des Klasse-I-Moleküls ähnelt (► Abb. 4.17). **a** zeigt eine Computergrafik der Oberfläche des MHC-Klasse-II-Moleküls (in diesem Fall das humane Protein HLA-DR1) und **b** das entsprechende Bändermodell. Die α_2 - und die β_2 -Domäne haben, wie die Domänen α_3 und β_2 -Mikroglobulin des MHC-Klasse-I-Moleküls, ähnliche Aminosäuresequenzen und Strukturen wie die konstanten Domänen von Immunglobulinen. Im MHC-Klasse-II-Molekül gehören die beiden Domänen, die den peptidbindenden Spalt bilden, zu verschiedenen Ketten und sind daher nicht durch eine kovalente Bindung verknüpft (**c**, **d**). Ein weiterer wichtiger Unterschied, der aber nicht aus der Abbildung hervorgeht, besteht darin, dass der peptidbindende Spalt bei MHC-Klasse-II-Molekülen an beiden Enden offen ist. N, Aminoterminus; C, Carboxyterminus

tid:MHC-Komplexen zeigten, wie eine einzelne Bindungsstelle ein Peptid mit hoher Affinität binden kann, während gleichzeitig die Fähigkeit erhalten bleibt, eine Reihe vieler verschiedener Proteine zu binden.

Ein wichtiges Merkmal der Bindung von Peptiden an MHC-Moleküle besteht darin, dass MHC-Moleküle die Peptide als integralen Bestandteil ihrer Struktur binden; ohne Peptid sind sie instabil. Diese Abhängigkeit von der Bindung eines Peptids findet sich sowohl bei

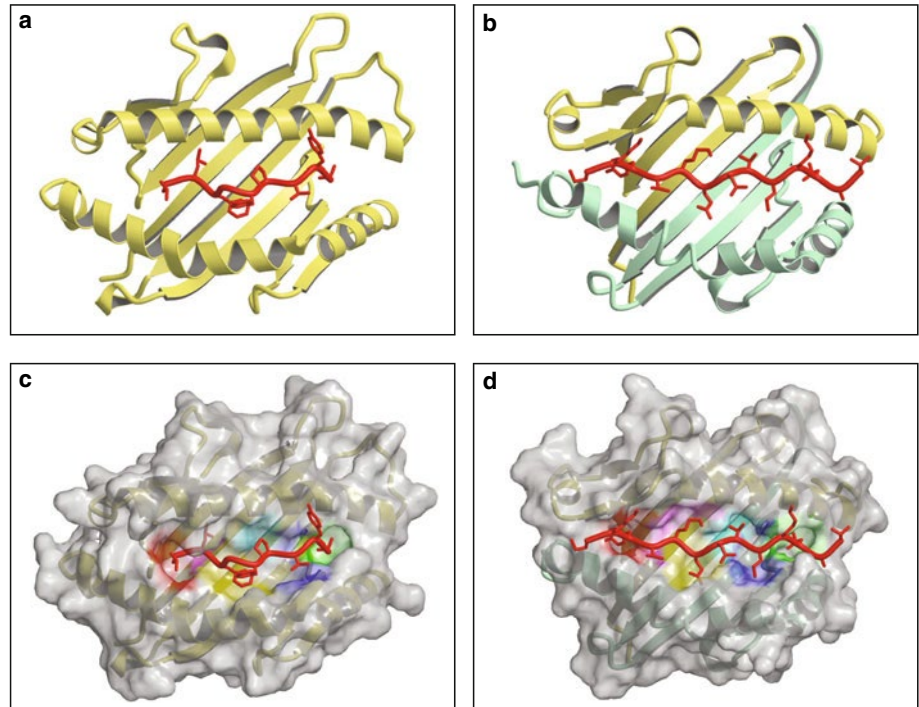


Abb. 4.19 MHC-Moleküle binden Peptide fest innerhalb des Spaltes. Wenn man MHC-Moleküle mit einem einzigen synthetischen Peptidantigen kristallisiert, kann man Einzelheiten der Peptidbindung erkennen. MHC-Klasse-I-Moleküle (**a** und **c**) binden das Peptid in einer ausgestreckten Konformation, wobei seine beiden Enden an dem jeweiligen Ende des Spaltes fest gebunden sind. MHC-Klasse-II-Moleküle (**b** und **d**) binden das Peptid ebenfalls in ausgestreckter Konformation. Die Enden des Peptids sind jedoch nicht fest gebunden und das Peptid ragt über den Spalt hinaus. T-Zellen erkennen die Oberseite des Peptid:MHC-Komplexes, die sich aus Aminosäureresten des MHC-Moleküls und des Peptids zusammensetzt. Die Aminosäureseitenketten des Peptids ragen in Taschen hinein, die sich im peptidbindenden Spalt des MHC-Moleküls befinden. Diese Taschen wiederum sind mit Aminosäureresten ausgekleidet, die innerhalb des MHC polymorph sind. **c** und **d** zeigen die Oberflächen der einzelnen Taschen für die verschiedenen Aminosäuren in unterschiedlichen Farben. (Strukturen mit freundlicher Genehmigung von R. L. Stanfield und I. A. Wilson)

MHC-Klasse-I- als auch bei MHC-Klasse-II-Molekülen. Diese feste Bindung ist wichtig, da es sonst an der Zelloberfläche zum Austausch von Peptiden kommen würde und die Peptid:MHC-Komplexe somit keine verlässlichen Indikatoren für eine Infektion oder die Aufnahme eines spezifischen Antigens wären. Die Stabilität führt dazu, dass die gebundenen Peptide bei der Isolierung der MHC-Moleküle aus Zellen mit aufgereinigt und so analysiert werden können. Dabei eluiert man die Peptide aus den MHC-Molekülen durch Denaturierung des Komplexes mit Säure, reinigt sie auf und sequenziert sie. Es ist auch möglich, reine synthetische Formen dieser Peptide in leere MHC-Moleküle einzubauen und die Struktur des Komplexes zu bestimmen. So lassen sich Einzelheiten der Kontakte zwischen dem MHC-Molekül und dem Peptid ermitteln. Durch solche Untersuchungen erhielt man ein genaues Bild von den Wechselwirkungen bei der Bindung. Wir werden zunächst die peptidbindenden Eigenschaften von MHC-Klasse-I-Molekülen besprechen.

4.3.5 MHC-Klasse-I-Moleküle binden die beiden Enden von kurzen, acht bis zehn Aminosäuren langen Peptiden

Die Bindung eines Peptids in der peptidbindenden Spalte eines MHC-Klasse-I-Moleküls wird an beiden Enden durch Kontakte zwischen Atomen in den freien Amino- und Carboxylenden des Peptids und den unveränderlichen Bereichen stabilisiert, die sich an jedem

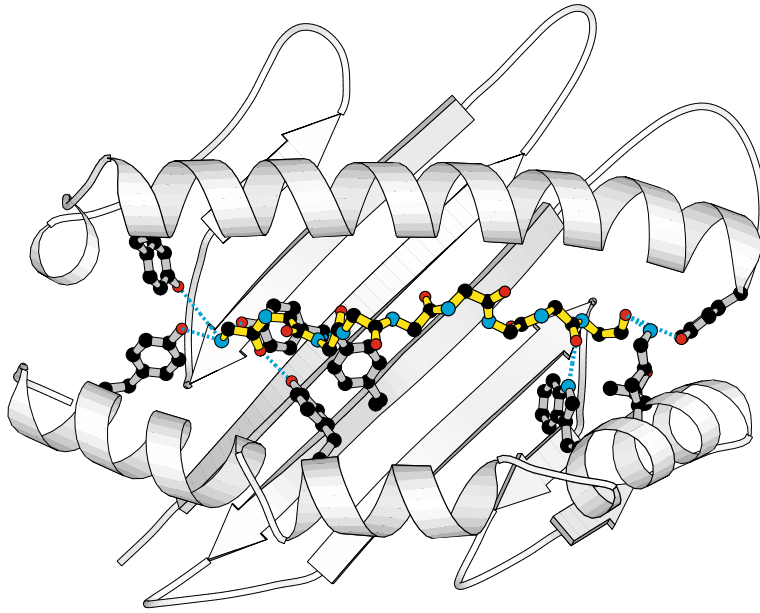


Abb. 4.20 Peptide sind über ihre Enden an MHC-Klasse-I-Moleküle gebunden. MHC-Klasse-I-Moleküle interagieren mit dem Rückgrat eines gebundenen Peptids (gelb) durch eine Reihe von Wasserstoffbrücken und ionische Wechselwirkungen (punktierte blaue Linien) an jedem Ende des Peptids. Der Aminoterminal des Peptids zeigt nach links, der Carboxyterminal nach rechts. Die schwarzen Kreise sind Kohlenstoffatome, während die roten Sauerstoff und die blauen Stickstoff darstellen. Die Aminosäuren, die diese Bindungen im MHC-Molekül eingehen, sind in allen MHC-Klasse-I-Molekülen gleich und ihre Seitenketten sind im Bändermodell der MHC-Klasse-I-Furche grau eingezeichnet. Eine Gruppe von Tyrosinresten, die alle MHC-Klasse-I-Moleküle besitzen, bildet die Wasserstoffbrücken zum Aminoterminal des gebundenen Peptids. Eine zweite Gruppe von Resten bildet Wasserstoffbrücken und ionische Wechselwirkungen mit dem Peptidrückgrat am Carboxylende und mit dem Carboxyterminal selbst

Ende der Spalte aller MHC-Klasse-I-Moleküle befinden (► Abb. 4.20). Man nimmt an, dass diese Kontakte die wesentlichen stabilisierenden Bindungen für die Peptid:MHC-Klasse-I-Komplexe darstellen, da synthetische Peptidanaloga ohne endständige Amino- und Carboxylgruppen MHC-Klasse-I-Moleküle nicht stabil binden können. Andere Reste im Peptid dienen als zusätzliche Verankerungen. Peptide, die an MHC-Klasse-I-Moleküle binden, sind gewöhnlich acht bis zehn Aminosäuren lang. Man nimmt an, dass längere Peptide zwar ebenfalls Bindungen eingehen können, insbesondere an ihren Carboxylenden, dann jedoch von Exopeptidasen des endoplasmatischen Retikulums, wo die Bindung stattfindet, auf acht bis zehn Aminosäuren verkürzt werden. Das Peptid liegt längs der Furche in ausgestreckter Konformation; unterschiedliche Peptidlängen lassen sich anscheinend in den meisten Fällen durch Knicken des Peptidrückgrats anpassen. In einigen Fällen werden jedoch Längenunterschiede auch dadurch ausgeglichen, dass das Peptid an seinem Carboxylende über die Furche im MHC-Klasse-I-Molekül herausragt.

Diese Wechselwirkungen verleihen den MHC-Klasse-I-Molekülen ihre breite Peptidbindungsspezifität. Außerdem sind MHC-Moleküle äußerst polymorph. Wie bereits erwähnt, gilt dies auch für die entsprechenden Gene. Es gibt Hunderte von verschiedenen Versionen oder **Allelen** der MHC-Klasse-I-Gene in der menschlichen Population und jedes Individuum trägt nur eine kleine Auswahl davon. Die Hauptunterschiede zwischen den allelischen MHC-Varianten finden sich an bestimmten Stellen im peptidbindenden Spalt, wodurch unterschiedliche Aminosäuren an den Schlüsselpositionen für die Peptidwechselwirkung lokalisiert sind. Dadurch binden unterschiedliche MHC-Varianten bevorzugt unterschiedliche Peptide. Die Peptide, die an eine bestimmte MHC-Variante binden können, haben an zwei oder drei definierten Positionen innerhalb der Peptidsequenz dieselben oder sehr ähnliche Aminosäurereste. Die Aminosäureseitenketten an diesen Stellen ragen in Taschen des MHC-Moleküls, die mit den polymorphen Aminosäureresten ausgekleidet sind. Da die

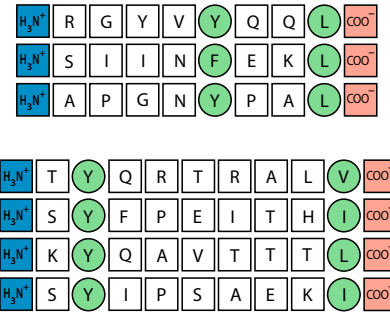


Abb. 4.21 Peptide binden über strukturell verwandte Verankerungsreste an MHC-Moleküle. *Oben* und *unten* sind Peptide dargestellt, die aus zwei unterschiedlichen MHC-Klasse-I-Molekülen herausgelöst wurden. Die Verankerungsreste (*grün*) unterscheiden sich bei Peptiden, die unterschiedliche Allele von MHC-Molekülen binden, sie ähneln sich dagegen bei allen Peptiden, die an dasselbe MHC-Molekül binden. Die Verankerungsreste, die ein bestimmtes MHC-Molekül binden, müssen nicht identisch sein. Sie sind aber immer verwandt (so sind sowohl Phenylalanin (F) als auch Tyrosin (Y) aromatische Aminosäuren, während Valin (V), Leucin (L) und Isoleucin (I) große hydrophobe Aminosäuren sind). Peptide binden auch mit ihren Amino- (*blau*) und Carboxylenden (*rot*) an MHC-Klasse-I-Moleküle

Bindung dieser Seitenketten das Peptid am MHC-Molekül verankert, spricht man bei den entsprechenden Aminosäuren von **Verankerungsresten** (► Abb. 4.21). Diese können sich, je nach MHC-Klasse-I-Variante, die das Peptid bindet, sowohl in der Position als auch in der Aminosäure an sich unterscheiden. Die meisten Peptide, die an MHC-Klasse-I-Moleküle binden, haben jedoch einen hydrophoben (oder manchmal basischen) Verankerungsrest am Carboxylende, der auch dazu dient, das Peptid in der Furche zu verankern. Der Austausch eines Verankerungsrestes kann die Bindung des Peptids verhindern. Umgekehrt binden nicht alle synthetischen Peptide mit passender Länge und den richtigen Verankerungsresten an das entsprechende MHC-Klasse-I-Molekül. Die Bindungsfähigkeit muss also auch von anderen Aminosäuren an anderen Positionen im Peptid abhängen. In manchen Fällen besetzen bestimmte Aminosäuren bevorzugte Positionen, manchmal verhindern bestimmte Aminosäuren die Bindung. Man bezeichnet diese zusätzlichen Positionen als sekundäre Verankerungsreste. Diese Eigenschaften der Bindung von Peptiden führen dazu, dass ein einzelnes MHC-Klasse-I-Molekül ein breites Spektrum verschiedener Peptide binden kann. Darüber hinaus können unterschiedliche allelische MHC-Klasse-I-Varianten verschiedene Peptidgruppen binden. In Kap. 15 werden wir erfahren, dass sich die MHC-Polymorphismen auch auf die Bindung von Peptiden auswirken können, die von körpereigenen Proteinen stammen, was wiederum die individuelle Anfälligkeit für verschiedene Autoimmunkrankheiten beeinflusst.

4.3.6 Die Länge der Peptide, die von MHC-Klasse-II-Molekülen gebunden werden, ist nicht beschränkt

Wie MHC-Klasse-I-Moleküle sind auch MHC-Klasse-II-Moleküle instabil, wenn sie kein Peptid gebunden haben. Die Bindung von Peptiden an MHC-Klasse-II-Moleküle hat man ebenfalls durch Elution von gebundenen Peptiden und Röntgenstrukturanalysen untersucht. Sie unterscheidet sich von der Bindung der Peptide an MHC-Klasse-I-Moleküle in mehrfacher Hinsicht. Natürliche Peptide, die an MHC-Klasse-II-Moleküle binden, sind mindestens 13 Aminosäuren lang oder sogar wesentlich länger. Die Gruppen von konservierten Aminosäuren, die bei MHC-Klasse-I-Molekülen an die Peptidenden binden, kommen bei MHC-Klasse-II-Molekülen nicht vor; die Peptidenden werden nicht gebunden. Das Peptid liegt stattdessen in ausgestreckter Konformation in dem peptidbindenden Spalt des MHC-Klasse-II-Moleküls. Dort wird es von Peptidseitenketten festgehalten, die in flache und tiefe Taschen hineinragen, die wiederum mit polymorphen Aminosäureresten ausgekleidet sind. Außerdem interagiert das Peptidrückgrat mit Seitenketten konservierter Aminosäure-

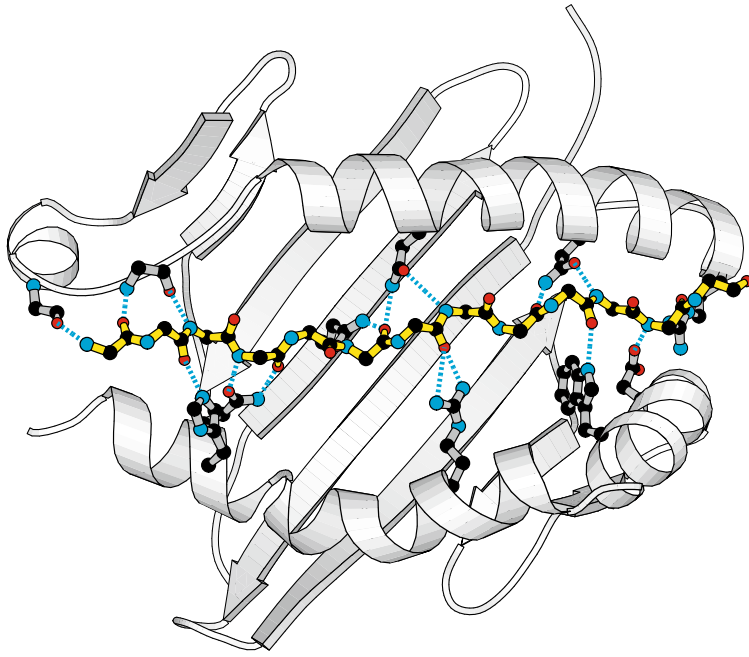


Abb. 4.22 Peptide binden durch Wechselwirkungen entlang des bindenden Spalts an MHC-Klasse-II-Moleküle. Ein Peptid (gelb; nur als Peptidrückgrat dargestellt; Aminoterminus links, Carboxyterminus rechts) ist über eine Reihe von Wasserstoffbrücken (punktierte blaue Linien), die entlang des Peptids verteilt liegen, an ein MHC-Klasse-II-Molekül gebunden. Die Wasserstoffbrücken mit dem Aminoterminus des Peptids bilden sich mit dem Rückgrat der MHC-Klasse-II-Polypeptidkette; über die ganze Länge des Peptids entstehen dagegen Bindungen mit Aminosäureresten, die in allen MHC-Klasse-II-Molekülen hoch konserviert sind. Die Seitenketten dieser Reste sind in dem Bändermodell der MHC-Klasse-II-Furche grau dargestellt

reste, die alle MHC-Klasse-II-Bindungsfurchen auskleiden (► Abb. 4.22). Strukturdaten zeigen, dass die Seitenketten der Aminosäuren 1, 4, 6 und 9 eines MHC-Klasse-II-gebundenen Peptids in diesen Bindungstaschen festgehalten werden können.

Diese Taschen können ein größeres Spektrum an verschiedenen Aminosäureseitenketten aufnehmen als beim MHC-Klasse-I-Molekül, sodass es schwieriger ist, Verankerungsreste zu bestimmen und vorherzusagen, welche Peptide an bestimmte Varianten der MHC-Klasse-II-Moleküle binden können (► Abb. 4.23). Dennoch findet man im Allgemeinen durch Sequenzvergleich bekannter bindender Peptide Bindungsmuster von „zulässigen“ Aminosäuren für verschiedene Allele von MHC-Klasse-II-Molekülen und kann nachvollziehen, wie die Aminosäuren dieses Peptidsequenzmotivs mit denen interagieren, die den peptidbindenden Spalt bilden. Weil das Peptidrückgrat gebunden wird und das Peptid an beiden Seiten des bindenden Spalts herausragen kann, gibt es im Prinzip keine Längenbegrenzung für die Peptide, die an MHC-Klasse-II-Moleküle binden. Ein Beispiel dafür ist das Protein, das als **invariante Kette** bezeichnet wird und von dem schon während der Synthese der MHC-Klasse-II-Moleküle im endoplasmatischen Reticulum ein Abschnitt quer zum peptidbindenden Spalt des entstehenden MHC-Moleküls liegt. In Kap. 6 werden wir uns mit der Funktion der invarianten Kette bei der Beladung von MHC-Klasse-II-Molekülen beschäftigen. Meistens werden längere Peptide nach ihrer Bindung an MHC-Klasse-II-Moleküle von Peptidasen auf eine Länge von 13–17 Aminosäuren verkürzt.

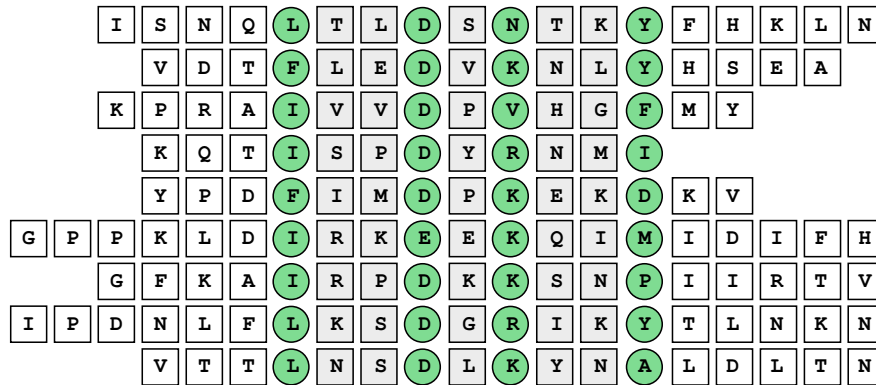
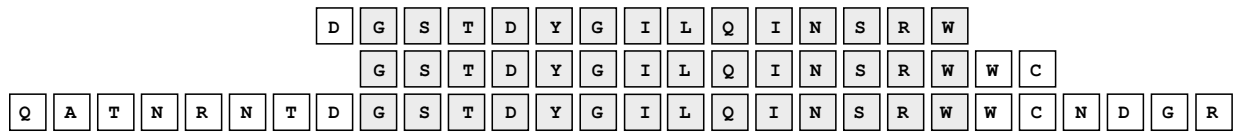
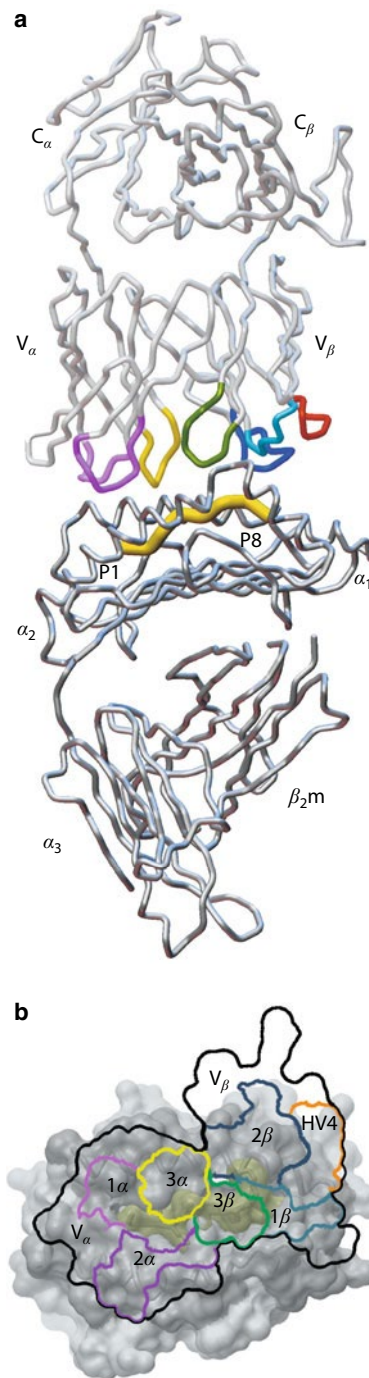


Abb. 4.23 Peptide, die an MHC-Klasse-II-Moleküle binden, sind unterschiedlich lang und ihre Verankerungsreste sind von den Enden des Peptids unterschiedlich weit entfernt. Im oberen Teil sind die Sequenzen einer Gruppe von Peptiden dargestellt, die an das MHC-Klasse-II-A^k-Molekül der Maus binden. Sie enthalten alle dieselbe Kernsequenz (grau schattiert), unterscheiden sich jedoch in der Länge. Im unteren Teil sind verschiedene Peptide gezeigt, die an das MHC-Klasse-II-Molekül HLA-DR3 des Menschen binden. Die Verankerungsreste sind als grüne Kreise dargestellt. Die Länge dieser Peptide kann variieren; darum erhält der erste Verankerungsrest laut Konvention die Bezeichnung 1. Allen Peptiden ist ein hydrophober Rest an Position 1 und ein negativ geladener Rest – Asparaginsäure (D) oder Glutaminsäure (E) – an Position 4 gemeinsam. Außerdem haben sie oft sie einen basischen Rest – Lysin (K), Arginin (R), Histidin (H), Glutamin (Q) – an Position 6 und einen hydrophoben Rest – Tyrosin (Y), Leucin (L), Phenylalanin (F) – an Position 9

4.3.7 Die Kristallstrukturen mehrerer Peptid:MHC:T-Zell-Rezeptor-Komplexe zeigen eine ähnliche Orientierung des T-Zell-Rezeptors in Bezug auf den Peptid:MHC-Komplex

Zusammen mit der ersten röntgenkristallographisch ermittelten Struktur eines T-Zell-Rezeptors wurde auch die Struktur desselben T-Zell-Rezeptors, gebunden an einen Peptid:MHC-Klasse-I-Liganden, veröffentlicht. Diese Struktur zeigte, dass der T-Zell-Rezeptor diagonal über dem Peptid und dem peptidbindenden Spalt liegt (► Abb. 4.24). Die TCR- α -Kette liegt über der α_2 -Domäne und dem Aminoterminus des gebundenen Peptids, die β -Kette des T-Zell-Rezeptors über der α_1 -Domäne und dem Carboxylende des Peptids (Seitenansicht in ► Abb. 4.24a). Die TCR- β -Kette befindet sich über der α_1 -Domäne des MHC-Moleküls und näher am Carboxyterminus des Peptids. ► Abb. 4.24b zeigt diese Struktur so, als würde man durch einen transparenten T-Zell-Rezeptor hindurchblicken, sodass erkennbar ist, wo der Kontakt mit dem MHC-Molekül erfolgt. Die CDR3-Schleifen der T-Zell-Rezeptor- α - und - β -Kette treffen sich über den zentralen Aminosäuren des Peptids. Der T-Zell-Rezeptor schlängelt sich durch eine Vertiefung zwischen den beiden Erhebungen auf den beiden umgebenden α -Helices, die die Wände des peptidbindenden Spalts bilden. Das ist in ► Abb. 4.25 zu erkennen, wo man vom Ende des Spalts auf den Peptid:MHC-Klasse-II:T-Zell-Rezeptor-Komplex blickt. Ein Vergleich verschiedener Peptid:MHC:T-Zell-Rezeptor-Komplexe zeigt, dass die Achse des TCR bei der Bindung an die Oberfläche des MHC-Moleküls relativ zum peptidbindenden Spalt des MHC-Moleküls etwas gedreht ist (► Abb. 4.24b). In dieser Orientierung tritt die V_α -Domäne vor allem mit der aminoterminalen Hälfte des gebundenen Peptids in Kontakt, die V_β -Domäne hingegen vor allem mit dessen carboxyterminaler Hälfte. Beide Ketten interagieren auch mit den α -Helices des MHC-Klasse-I-Moleküls (► Abb. 4.24). Die Kontakte des T-Zell-Rezeptors sind nicht sym-

Abb. 4.24 Der T-Zell-Rezeptor bindet an den Peptid:MHC-Komplex. **a** Der T-Zell-Rezeptor bindet an die Oberseite des Peptid:MHC-Klasse-I-Komplexes und berührt dabei die Helices der α_1 - und α_2 -Domäne. Die CDR des T-Zell-Rezeptors sind farbig dargestellt: die CDR1- und CDR2-Schleife der β -Kette hellblau beziehungsweise dunkelblau; die CDR1- und CDR2-Schleife der α -Kette hell- beziehungsweise dunkelviolett. Die CDR3-Schleife der α -Kette ist gelb, die der β -Kette grün dargestellt. Die HV4-Schleife der β -Kette ist orange gezeigt, die dicke gelbe Linie von P1 bis P8 stellt das gebundene Peptid dar. **b** Der Umriss der Bindungsstelle des T-Zell-Rezeptors (dicke schwarze Linie) ist über die Oberseite des Peptid:MHC-Komplexes gelegt (das Peptid ist hellgelb hinterlegt). Der T-Zell-Rezeptor liegt etwa diagonal über dem Peptid:MHC-Komplex, wobei die CDR3-Schleifen der α - und β -Ketten des T-Zell-Rezeptors (3α – gelb, 3β – grün) mit dem Zentrum des Peptids in Kontakt stehen. Die CDR1- und CDR2-Schleife der α -Kette (1α – hell-, 2α – dunkelviolett) kontaktieren die MHC-Helices am Aminoende des gebundenen Peptids, während die CDR1- und CDR2-Schleife der β -Kette (1β – hell-, 2β – dunkelblau) Kontakte mit den Helices am Carboxylende des gebundenen Peptids eingehen. (Modellstruktur nachgedruckt mit Genehmigung der AAS: Garcia, K.C., et al.: An $\alpha\beta$ T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science* 1996, 274:209–219)



metrisch über das MHC-Molekül verteilt. Die CDR1- und CDR2-Schleife von V_α stehen dagegen in engem Kontakt mit den Helices des Peptid:MHC-Komplexes am Aminoterminus des gebundenen Peptids. Die CDR1- und CDR2-Schleife der V_β -Region, die mit dem Komplex am Carboxylende des gebundenen Peptids in Wechselwirkung treten, tragen jedoch unterschiedlich zur Bindung bei.

Ein Vergleich der dreidimensionalen Struktur des T-Zell-Rezeptors mit der desselben T-Zell-Rezeptors im Komplex mit seinem Peptid:MHC-Liganden zeigt, dass der T-Zell-Rezeptor die Konformation seiner dreidimensionalen Struktur etwas ändert (induzierte Anpassung, *induced fit*), wenn er seinen spezifischen Liganden bindet, und zwar insbeson-

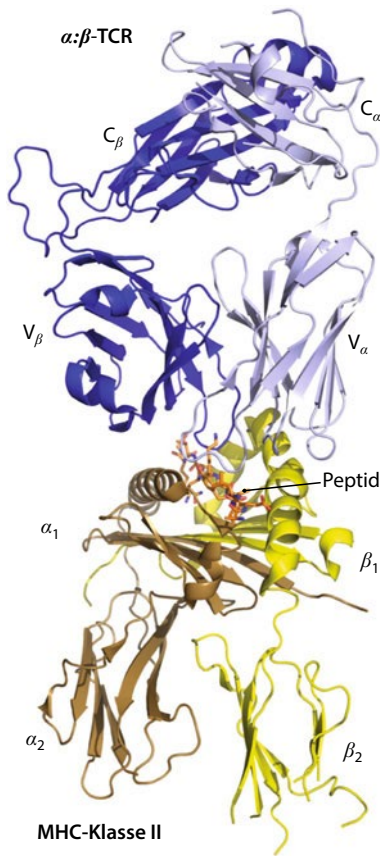


Abb. 4.25 Der T-Zell-Rezeptor interagiert mit MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Molekülen auf ähnliche Weise. Dargestellt ist die Struktur eines T-Zell-Rezeptors, der für ein Peptid aus Cytochrom *c* von Hühnern spezifisch ist und an ein MHC-Klasse-II-Molekül gebunden hat. Diese Bindung des T-Zell-Rezeptors erfolgt an einer äquivalenten Stelle und in äquivalenter Orientierung wie bei dem MHC-Klasse-I-Molekül in ► Abb. 4.24. Die α - und β -Kette des T-Zell-Rezeptors ist hell- beziehungsweise dunkelblau, das Cytochrom-*c*-Peptid orange dargestellt. Der T-Zell-Rezeptor sitzt in einer Art flachem Sattel, den die α -helikalen Regionen der α - und β -Kette (braun beziehungsweise gelb) des MHC-Klasse-II-Moleküls in einem Winkel von ungefähr 90° zur Längsachse des MHC-Klasse-II-Moleküls und zum gebundenen Peptid bilden. (Mit freundlicher Genehmigung von E.-L. Reinherz und J.-H. Wang)

dere innerhalb der V_α -CDR3-Schleife. Geringfügige Unterschiede bei den Aminosäuren, die mit dem T-Zell-Rezeptor in Kontakt treten, können jedoch deutlich verschiedene Wirkungen haben, wenn dieselbe T-Zelle eines der beiden Peptide im Komplex mit dem MHC erkennt. Diese beiden Strukturen verdeutlichen die Flexibilität der CDR3-Schleife und helfen zu verstehen, wie der T-Zell-Rezeptor Konformationen annehmen und so verwandte, aber unterschiedliche Peptidliganden erkennen kann.

Die Spezifität der T-Zell-Erkennung umfasst sowohl das Peptid als auch sein präsentierendes MHC-Molekül. Kinetische Analysen der Bindung von T-Zell-Rezeptoren an Peptid:MHC-Liganden lassen vermuten, dass die Interaktionen zwischen dem T-Zell-Rezeptor und dem MHC-Molekül zu Beginn des Kontakts dominieren, dass aber anschließende Wechselwirkungen mit dem Peptid und dem MHC-Molekül das letztendliche Ergebnis bestimmen – also Bindung oder Dissoziation. Wie bei den Interaktionen zwischen Antikörper und Antigen sind wahrscheinlich nur wenige Aminosäuren an der Grenzfläche für die wesentlichen Kontakte verantwortlich, die die Spezifität und die Stärke der Bindung beeinflussen. Selbst der Austausch eines Leucinrestes durch einen Isoleucinrest im Peptid reicht beispielsweise aus, die T-Zell-Antwort so stark zu verändern, dass anstelle eines schnellen Abtötens überhaupt keine Reaktion mehr erfolgt. Mutationen einzelner Reste in den präsentierenden MHC-Molekülen können die gleiche Wirkung haben. Diese doppelte Spezifität der Antigenerkennung durch T-Zellen ist die Grundlage für die MHC-Restriktion der T-Zell-Antworten; dieses Phänomen war lange vor den peptidbindenden Eigenschaften von MHC-Molekülen bekannt. Eine weitere Folge dieser doppelten Spezifität ist, dass T-Zell-Rezeptoren eine gewisse inhärente Spezifität besitzen müssen, um in der richtigen Weise mit der antigenpräsentierenden Oberfläche der MHC-Moleküle interagieren zu können. In Kap. 6 werden wir uns diesem Thema wieder zuwenden, wenn wir die Entdeckung der MHC-Restriktion im Zusammenhang mit der Antigenerkennung durch T-Zellen und den MHC-Polymorphismen besprechen. Und in Kap. 8 behandeln wir die Auswirkungen dieser Phänomene auf die Entwicklung der T-Zellen im Thymus.

4.3.8 Für eine effektive Immunantwort auf Antigene sind die T-Zell-Oberflächenproteine CD4 und CD8 notwendig, die mit MHC-Molekülen in direkten Kontakt treten

In Abschn. 1.4.3 haben wir die zwei Hauptgruppen der T-Zellen eingeführt, die sich durch die Zelloberflächenproteine **CD4** und **CD8** unterscheiden. CD8-Proteine werden von cytotoxischen T-Zellen exprimiert, CD4 hingegen von T-Zellen, deren Funktion darin besteht, andere Zellen zu aktivieren. CD4 und CD8 kannte man bereits als Marker für diese funktionellen Gruppen von T-Zellen, als man entdeckte, dass sie auch eine wichtige Rolle bei der Erkennung von MHC-Molekülen spielen. Heute wissen wir, dass CD8 an MHC-Klasse-I-Moleküle bindet, während CD4 MHC-Klasse-II-Moleküle erkennt. Bei der Antigenerkennung assoziiert je nach T-Zell-Typ das CD4- oder das CD8-Molekül auf der T-Zell-Oberfläche mit dem T-Zell-Rezeptor und bindet an unveränderliche Stellen auf dem MHC-Teil des Peptid:MHC-Komplexes, die entfernt von der Peptidbindungsstelle liegen. Diese Bindung ist für eine effiziente Reaktion der T-Zelle notwendig. Aus diesem Grund bezeichnet man CD4 und CD8 als **Corezeptoren**.

CD4 ist ein einzelkettiges Molekül aus vier immunglobulinähnlichen Domänen (► Abb. 4.26). Die ersten beiden Domänen (D_1 und D_2) des CD4-Moleküls sind fest zu einem starren Stab mit einer Länge von ungefähr 6 nm verpackt. Dieser ist über ein flexibles Gelenk mit einem ähnlichen Stab aus der dritten und vierten Domäne (D_3 und D_4) verbunden. Die MHC-bindende Region liegt vor allem an der seitlichen Oberfläche der D_1 -Domäne. CD4 bindet im Bereich einer hydrophoben Spalte der Verbindungsstelle der α_2 und β_2 -Domäne des MHC-Klasse-II-Moleküls (► Abb. 4.27a). Diese Stelle ist recht weit von der Stelle entfernt, an die der T-Zell-Rezeptor bindet, wie in der vollständigen Kristallstruktur eines T-Zell-Rezeptors, der an einen Peptid:MHC-Klasse-II-Komplex gebunden ist, an das wiederum CD4 gebunden hat, zu erkennen ist (► Abb. 4.28). Diese Struktur zeigt,

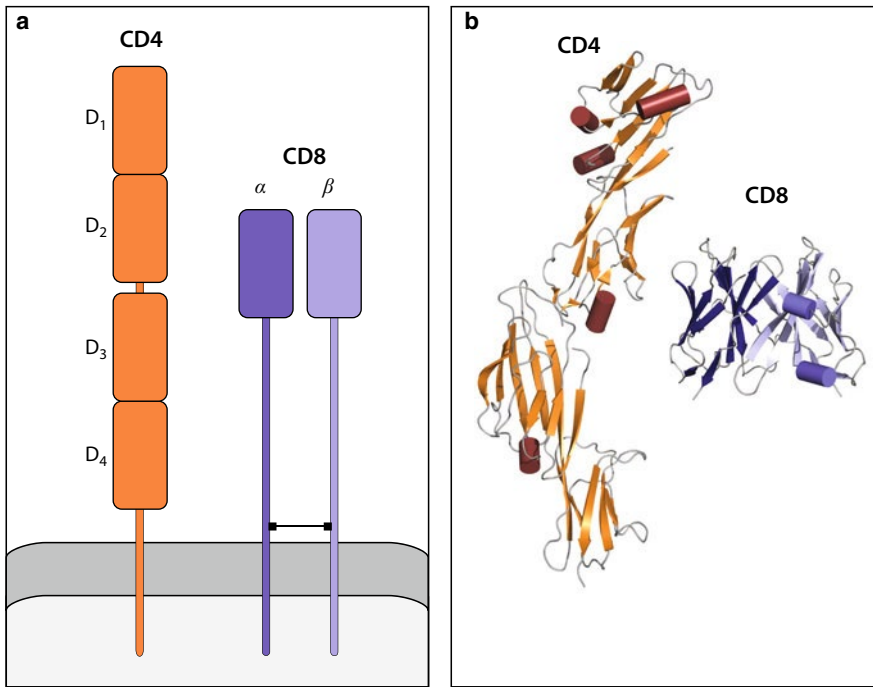


Abb. 4.26 Die Struktur des CD4- und CD8-Corezeptor-Moleküls. Das CD4-Molekül enthält vier immunglobulinähnliche Domänen. **a** zeigt eine schematische Darstellung, **b** ein Bändermodell der kristallisierten Struktur. Die aminoterminalen Domäne D₁ besitzt eine ähnliche Struktur wie eine variable Immunglobulin-domäne. Die zweite Domäne D₂ ist zwar deutlich verwandt mit den Immunglobulin-domänen, unterscheidet sich jedoch von V- und C-Domänen und wird als C2-Domäne bezeichnet. Die ersten beiden Domänen des CD4-Moleküls bilden eine starre stabförmige Struktur, die mit den beiden carboxyterminalen Domänen flexibel verbunden ist. An der Bindungsstelle für MHC-Klasse-II-Moleküle ist vor allem die D₁-Domäne von CD4 beteiligt. Das CD8-Molekül ist ein Heterodimer aus einer α - und einer β -Kette, die kovalent über eine Disulfidbrücke verbunden sind; eine weitere Form von CD8 existiert als Homodimer von α -Ketten. Das Heterodimer ist in **a** dargestellt, während **b** ein Bändermodell des Homodimers zeigt. Die CD8 α - und CD8 β -Kette sind sehr ähnlich strukturiert. Jede besitzt eine einzelne Domäne, die einer variablen Immunglobulinregion ähnelt, und ein Stück Polypeptidkette, das, wie man annimmt, in einer relativ ausgestreckten Konformation vorliegt und die V-ähnliche Domäne in der Zellmembran verankert

dass das CD4-Molekül und der T-Zell-Rezeptor gleichzeitig mit demselben Peptid:MHC-Klasse-II-Komplex reagieren können. Durch CD4 erhöht sich die Empfindlichkeit einer T-Zelle für Antigene und sie ist mit CD4 etwa um den Faktor 100 empfindlicher als ohne CD4. Die Verstärkung kommt zustande, indem der intrazelluläre Anteil von CD4 an die cytoplasmatische Tyrosinkinase **Lck** binden kann. Wie wir in Kap. 7 besprechen werden, unterstützt die Assoziation von Lck mit dem T-Zell-Rezeptor die Aktivierung einer Signalkaskade, die von der Antigenerkennung ausgelöst wird.

CD8 ist dagegen ein Dimer aus zwei verschiedenen Ketten, α und β , die durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind und je eine immunglobulinähnliche Domäne enthalten, welche über ein langgestrecktes Polypeptidsegment mit der Membran verknüpft ist (► Abb. 4.26). Dieses Segment ist vielfach glykosyliert, wodurch nach derzeitiger Ansicht seine ausgestreckte Konformation stabilisiert wird und so vor dem Abbau durch Proteasen geschützt ist. CD8 α -Ketten können Homodimere bilden; diese treten jedoch normalerweise nicht auf, wenn CD8 β exprimiert wird. Naive T-Zellen exprimieren CD8 $\alpha\beta$, aber das CD8 $\alpha\alpha$ -Homodimer kann von aktivierten T-Effektor- und T-Gedächtniszellen exprimiert werden. CD8 $\alpha\alpha$ wird auch von einer Lymphocytenpopulation in den Epithelien exprimiert, die man als **mucosaassoziierte invariante T-Zellen (MAIT-Zellen)** bezeichnet. Diese Zellen erkennen Stoffwechselprodukte der Folsäure, die von Bakterien produziert werden, wenn an sie das nichtklassische MHC-Klasse-I-Molekül **MR1** gebunden ist (Kap. 6).

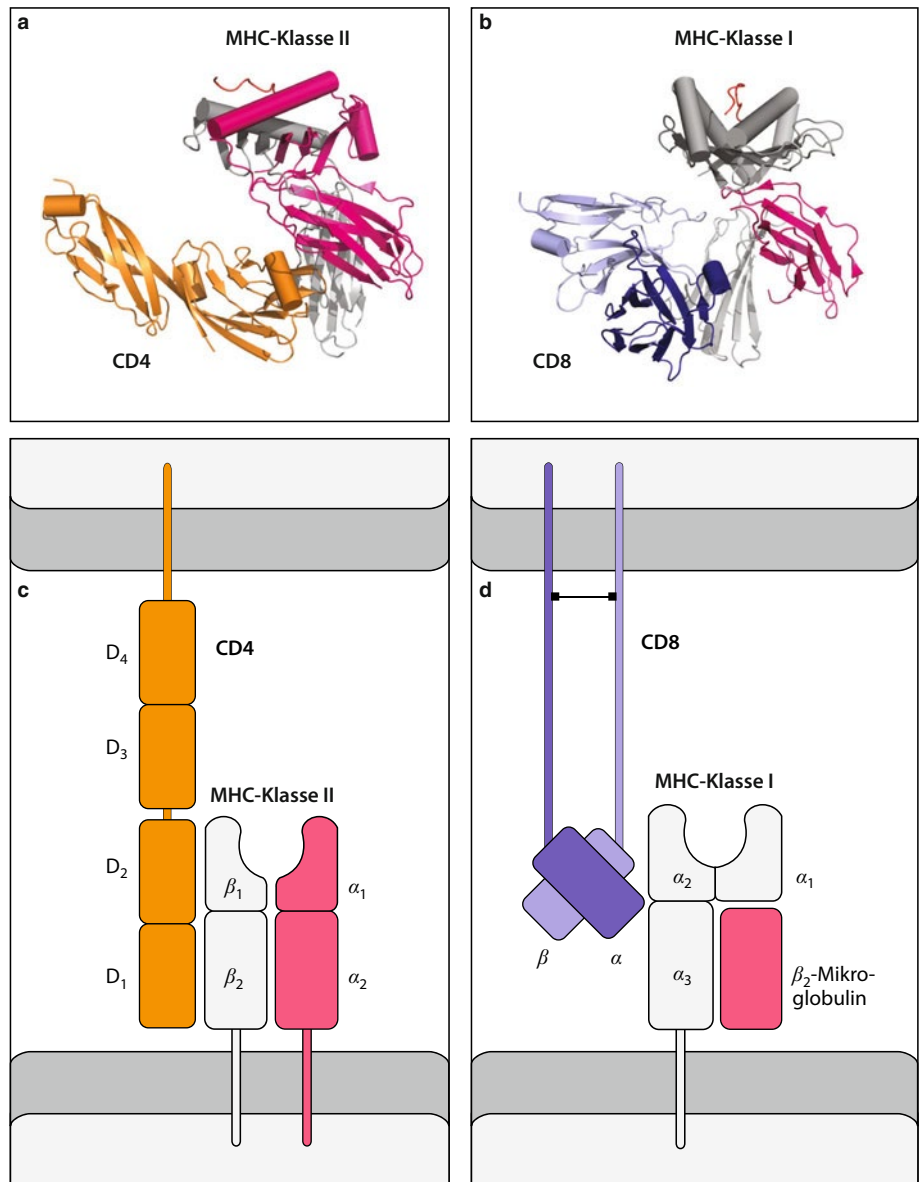


Abb. 4.27 Die Bindungsstellen für CD4 und CD8 auf MHC-Klasse-II- und -Klasse-I-Molekülen liegen in den immunglobulinähnlichen Domänen. Die Bindungsstellen für CD8 und CD4 auf MHC-Klasse-I- beziehungsweise -Klasse-II-Molekülen liegen in den immunglobulinähnlichen Domänen ganz nahe an der Membran und weit entfernt vom peptidbindenden Spalt. In **a** ist die Bindungsstelle von CD4 an das MHC-Klasse-II-Molekül in einem Bändermodell, in **c** schematisch dargestellt. Die α -Kette des Klasse-II-Moleküls ist violett, die β -Kette weiß, CD4 goldfarben. **a** zeigt nur die D₁- und die D₂-Domäne von CD4. Die Bindungsstelle für CD4 liegt an der Basis der β_2 -Domäne eines MHC-Klasse-II-Moleküls in der hydrophoben Vertiefung zwischen der β_2 - und α_2 -Domäne. In **b** ist die Bindungsstelle für CD8 an das MHC-Klasse-I-Molekül im Modell, in **d** schematisch dargestellt. Die schwere Kette des MHC-Klasse-I-Moleküls ist weiß, β_2 -Mikroglobulin violett und die beiden Ketten des CD8-Dimers sind hellviolett (CD8 β) und dunkelviolett (CD8 α). Die Bindungsstelle von CD8 auf dem MHC-Klasse-I-Molekül liegt an einer ähnlichen Position wie diejenige von CD4 auf MHC-Klasse-II-Molekülen, aber sie umfasst auch die Basis der α_1 - und α_2 -Domäne. Daher entspricht die Bindung von CD8 an MHC-Klasse I nicht vollständig derjenigen von CD4 an MHC-Klasse II. Die Strukturen wurden aus PDB 3S4S (CD4/MHC-Klasse-II) und PDB 3DMM (CD8 $\alpha\beta$ /MHC-Klasse-I) abgeleitet. (Mit freundlicher Genehmigung von K. C. Garcia)

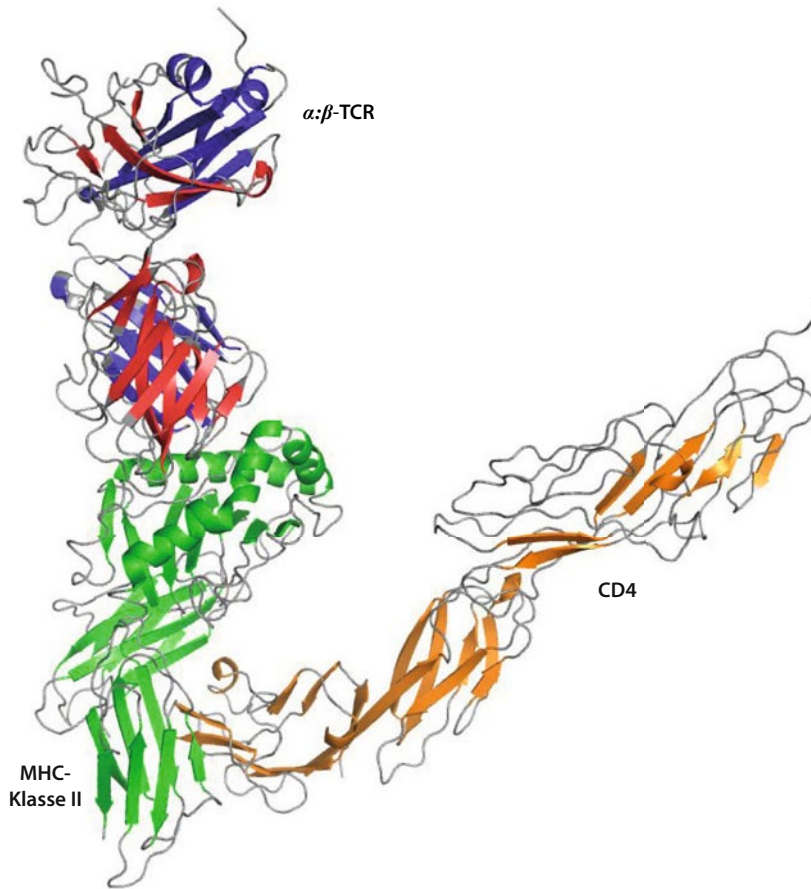


Abb. 4.28 CD4 und der T-Zell-Rezeptor binden an verschiedene Regionen des MHC-Klasse-II-Moleküls. Dargestellt ist ein Bändermodell, das aus der Kristallstruktur eines vollständigen ternären α : β -TCR:Peptid:MHC:CD4-Komplexes abgeleitet wurde. Die α - und die β -Kette des T-Zell-Rezeptors (TCR) sind *blau* beziehungsweise *rot*, das MHC-Klasse-II-Molekül *grün*, das gebundene Peptid *grau* und CD4 *orange* dargestellt. Die Struktur wurde aus PDB 3TOE abgeleitet. (Mit freundlicher Genehmigung von K. C. Garcia)

CD8 $\alpha\beta$ bindet schwach an eine unveränderliche Stelle in der α_3 -Domäne von MHC-Klasse-I-Molekülen (► Abb. 4.27b). Die CD8 β -Kette interagiert mit Aminosäureresten an der Basis der α_2 -Domäne des MHC-Klasse-I-Moleküls, während die α -Kette weiter unten mit der α_3 -Domäne des MHC-Klasse-I-Moleküls in Wechselwirkung tritt. Die Stärke der Bindung von CD8 an das MHC-Klasse-I-Molekül ist abhängig von der Glykosylierung von CD8; mit zunehmender Anzahl von Sialinsäureresten an den Kohlenhydratketten von CD8 verringert sich die Intensität der Interaktion. Das Sialylierungsmuster von CD8 ändert sich während der Reifung von T-Zellen und auch nach deren Aktivierung; es ist anzunehmen, dass es eine Rolle bei der Modulierung der Antigenerkennung spielt.

Wie bei den Wechselwirkungen der MH-Klasse-II-Moleküle können auch der T-Zell-Rezeptor und CD8 gleichzeitig mit einem MHC-Klasse-I-Molekül interagieren (► Abb. 4.29). Wie CD4 bindet auch CD8 über den cytoplasmatischen Schwanz der α -Kette an die Lck-Kinase und CD8 $\alpha\beta$ erhöht die Empfindlichkeit der T-Zellen für Antigene, die von MHC-Klasse-I-Molekülen präsentiert werden, um etwa das Hundertfache. Die molekularen Einzelheiten sind zwar noch unklar, aber anscheinend ist das CD8 $\alpha\alpha$ -Homodimer als Corezeptor weniger effizient als CD8 $\alpha\beta$ und reguliert möglicherweise die Aktivierung auf negative Weise. Anders als CD8 dimerisiert CD4 wahrscheinlich nicht.

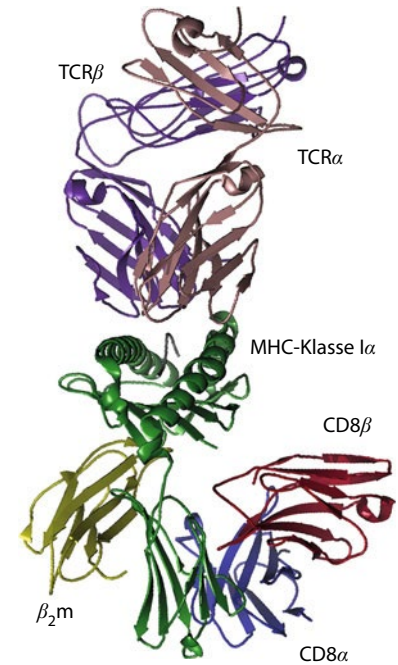


Abb. 4.29 CD8 bindet an eine Stelle im MHC-Klasse-I-Molekül, die von der Bindungsstelle des Rezeptors entfernt liegt. In dieser hypothetischen Darstellung der Wechselwirkung des T-Zell-Rezeptors und des CD8-Moleküls mit dem MHC-Klasse-I-Molekül (α -Kette in *dunkelgrün* und β_2 -Mikroglobulin in *hellgrün*) sind die relativen Bindungspositionen der beteiligten Moleküle zu erkennen. Die α - und die β -Kette des T-Zell-Rezeptors sind *braun* beziehungsweise *violett* dargestellt. Das CD8 $\alpha\beta$ -Heterodimer hat an die MHC-Klasse-I- α_3 -Domäne gebunden. Die CD8 α -Kette ist *blau*, die CD8 β -Kette *rot* dargestellt. (Mit freundlicher Genehmigung von Chris Nelson und David Fremont)

Gewebe	MHC-Klasse I	MHC-Klasse II
Lymphgewebe		
T-Zellen	+++	+*
B-Zellen	+++	+++
Makrophagen	+++	++
dendritische Zellen	+++	+++
Epithelzellen des Thymus	+	+++
andere kernhaltige Zellen		
Neutrophile	+++	–
Hepatocyten	+	–
Niere	+	–
Gehirn	+	–†
Zellen ohne Zellkern		
rote Blutkörperchen	–	–

Abb. 4.30 Die Expression von MHC-Molekülen unterscheidet sich in verschiedenen Geweben. MHC-Klasse-I-Moleküle gibt es auf allen kernhaltigen Zellen. Am stärksten ist die Expression jedoch in hämatopoetischen Zellen. MHC-Klasse-II-Moleküle werden gewöhnlich nur in einer Untergruppe der blutbildenden Zellen und von Zellen des Thymusstromas exprimiert. Allerdings können andere Zelltypen nach Einwirkung des inflammatorischen Cytokins Interferon- γ (IFN- γ) ebenfalls MHC-II-Moleküle exprimieren. *Beim Menschen exprimieren aktivierte T-Zellen MHC-Klasse-II-Moleküle, während bei Mäusen alle T-Zellen MHC-Klasse-II-negativ sind. †Im Gehirn sind die meisten Zellen MHC-Klasse-II-negativ. Die mit den Makrophagen verwandten Mikroglia sind jedoch MHC-Klasse-II-positiv

4.3.9 Die beiden Klassen von MHC-Molekülen werden auf Zellen unterschiedlich exprimiert

MHC-Klasse-I- und -Klasse-II-Moleküle kommen auf unterschiedlichen Zelltypen vor. Dies spiegelt die verschiedenen Effektorfunktionen der T-Zellen wider, die sie erkennen (► Abb. 4.30). MHC-Klasse-I-Moleküle präsentieren Peptide von Krankheitserregern (im Allgemeinen Viren) den cytotoxischen CD8-T-Zellen. Diese Zellen sind darauf spezialisiert, jede Zelle zu töten, die sie spezifisch erkennen. Da Viren jede Zelle infizieren können, die einen Zellkern besitzt, exprimieren fast alle diese Zellen MHC-Klasse-I-Moleküle. Der Umfang der konstitutiven Expression variiert jedoch zwischen den einzelnen Zelltypen. Zellen des Immunsystems tragen zum Beispiel sehr viele MHC-Klasse-I-Moleküle auf ihrer Oberfläche, während es bei Leberzellen (Hepatocyten) verhältnismäßig geringe Mengen sind (► Abb. 4.30). Kernlose Zellen wie die roten Blutkörperchen der Säugetiere exprimieren wenige oder überhaupt keine MHC-Klasse-I-Moleküle. Darum ist das Innere von roten Blutkörperchen ein Ort, an dem eine Infektion von cytotoxischen T-Zellen nicht entdeckt wird. Bei einer viralen Infektion hat das keine großen Auswirkungen, da sich rote Blutkörperchen für die Replikation von Viren nicht eignen. Dagegen sind die fehlenden MHC-Klasse-I-Moleküle wahrscheinlich der Grund dafür, dass die *Plasmodium*-Parasiten, die Malaria verursachen, in dieser besonderen Umgebung überleben können.

Die Hauptfunktion der CD4-T-Zellen, die MHC-Klasse-II-Moleküle erkennen, ist im Gegensatz dazu die Aktivierung anderer Effektorzellen des Immunsystems. Darum findet man MHC-Klasse-II-Moleküle normalerweise auf dendritischen Zellen, B-Lymphocyten und Makrophagen (diese antigenpräsentierenden Zellen sind Teil des Immunsystems), nicht jedoch auf anderen Gewebezellen (► Abb. 4.30). Die von MHC-Klasse-II-Molekülen auf dendritischen Zellen präsentierten Peptide können naive CD4-T-Zellen aktivieren. Wenn bereits aktivierte CD4-T-Zellen Peptide erkennen, die an MHC-Klasse-II-Moleküle auf B-Zellen gebunden sind, sezernieren die T-Zellen Cytokine, die sich auf den Antikörperisotyp auswirken können, den diese B-Zellen schließlich produzieren. Nachdem CD4-T-Zellen Peptide erkannt haben, die von MHC-Klasse-II-Molekülen auf Makrophagen präsentiert werden, aktivieren sie diese Zellen, auch hier teilweise durch Cytokine, die Krankheitserreger in ihren Vesikeln zu zerstören.

Cytokine (insbesondere Interferone), die im Verlauf einer Immunantwort freigesetzt werden, regulieren sowohl die Expression der MHC-Klasse-I- als auch die der MHC-Klasse-II-Moleküle. Interferon- α (IFN- α) und IFN- β können beispielsweise die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen bei allen Zelltypen verstärken, während IFN- γ die Expression von MHC-Klasse-I- und -Klasse-II-Molekülen verstärkt und bei bestimmten Zelltypen die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen auslösen kann, die diese Moleküle normalerweise nicht herstellen. Interferone unterstützen auch die antigenpräsentierende Funktion von MHC-Klasse-I-Molekülen, indem sie die Expression von wichtigen Bestandteilen des intrazellulären Apparats induzieren, der für die Beladung der MHC-Moleküle mit Peptiden zuständig ist.

4.3.10 Eine bestimmte Untergruppe von T-Zellen trägt einen alternativen Rezeptor aus einer γ - und einer δ -Kette

Bei der Suche nach dem Gen für die α -Kette des T-Zell-Rezeptors entdeckte man unerwartet ein anderes T-Zell-Rezeptor-ähnliches Gen. Dieses Gen nannte man TCR γ , und seine Entdeckung führte zur Suche nach weiteren T-Zell-Rezeptor-Genen. Mithilfe eines Antikörpers gegen die vorhergesagte Sequenz der γ -Kette fand man noch eine weitere Rezeptorkette und bezeichnete sie als δ -Kette. Bald erkannte man, dass eine kleine Population von T-Zellen einen eigenen Typ des T-Zell-Rezeptors aus γ : δ -Heterodimeren trägt. In Abschn. 8.2.2 und 8.2.3 beschreiben wir die Entwicklung dieser Zellen.

Die γ : δ -T-Zellen kommen wie die α : β -T-Zellen in den lymphatischen Geweben aller Vertebraten vor, aber man kennt sie auch als Lymphocytenpopulationen in den Epithelien, vor allem in der Haut und im weiblichen Genitaltrakt, wobei deren Rezeptoren nur eine sehr begrenzte Diversität aufweisen. Anders als die α : β -T-Zellen erkennen jedoch die γ : δ -T-Zellen nicht nur Antigene in Form von Peptiden, die von MHC-Molekülen präsentiert werden, und die γ : δ -T-Rezeptoren sind nicht auf die „klassischen“ MHC-Klasse-I- und -Klasse-II-Moleküle beschränkt, die Peptide binden und sie den T-Zellen präsentieren. γ : δ -T-Zell-Rezeptoren können ihre Zielantigene anscheinend auch direkt erkennen und sind deshalb wahrscheinlich in der Lage, Moleküle, die viele verschiedene Zelltypen exprimieren, zu erkennen und schnell darauf zu reagieren. Ihre Liganden ließen sich nur schwierig identifizieren, aber einige sind inzwischen bekannt und lassen darauf schließen, dass γ : δ -T-Zellen eine intermediäre Funktion zwischen vollständig angeborenen und vollständig adaptiven Immunantworten besitzen.

Wie die Liganden des NK-Zell-Rezeptors, etwa die Proteine MIC und RAET1 (Abschn. 3.2.13), werden auch viele Liganden der γ : δ -T-Zellen durch zellulären Stress oder Zellschäden hervorgebracht. γ : δ -T-Zellen binden auch möglicherweise Antigene, die von „nichtklassischen“ **MHC-Klasse-Ib-Molekülen** präsentiert werden (Kap. 6). Diese Proteine sind in ihrer Struktur mit den MHC-Proteinen verwandt, die wir bereits besprochen haben. Aber sie besitzen andere Funktionen als die Bindung von Peptiden zur Präsentation. Weitere Liganden können Hitzeschockproteine und Nichtpeptidliganden sein, beispielsweise phosphorylierte Moleküle oder Lipidantigene der Mycobakterien. γ : δ -T-Zellen können auch auf ungewöhnliche Nucleotide und Phospholipide reagieren. Die Erkennung von Molekülen, die aufgrund einer Infektion exprimiert werden, und weniger die Erkennung der pathogenspezifischen Antigene selbst, unterscheidet die intraepithelialen γ : δ -T-Zellen von den übrigen Lymphocyten, sodass sie wohl mehr in die Gruppe der angeborenen Immunzellen gehören. Aus diesem Grund hat man den Begriff der **transitionalen Immunität** entwickelt, um die Funktion der γ : δ -T-Zellen zu verdeutlichen, da deren Funktion anscheinend tatsächlich zwischen angeborener und adaptiver Immunität liegt.

Die kristallographische Struktur eines γ : δ -T-Zell-Rezeptors zeigt, dass seine Gestalt der von α : β -T-Zell-Rezeptoren ähnelt. ► Abb. 4.31 zeigt die Kristallstruktur eines γ : δ -T-Rezeptorkomplexes, der an eines der oben erwähnten nichtklassischen MHC-Klasse-I-Moleküle gebunden ist, das man mit **T22** bezeichnet. Die Struktur zeigt, dass sich die Orientierung des γ : δ -T-Zell-Rezeptors zum MHC-Molekül insgesamt von der des α : β -T-Zell-Rezeptors deutlich unterscheidet, indem er nur mit einem Ende des T22-Moleküls interagiert. Die CDR3-Regionen des γ : δ -T-Zell-Rezeptors spielen für die Erkennung weiterhin eine entscheidende Rolle, ähnlich wie bei den Antikörpern und den α : β -T-Zell-Rezeptoren. Außerdem ist die CDR3-Region des γ : δ -T-Zell-Rezeptors länger als bei den beiden anderen Antigenrezeptoren. Das hat wahrscheinlich Auswirkungen auf die Art von Antigenen, die der γ : δ -T-Zell-Rezeptor erkennt, da auch die CDR3-Region innerhalb des Repertoires der γ : δ -T-Zell-Rezeptoren eine beträchtliche kombinatorische Vielfalt aufweist. In Kap. 6 und 8 werden wir diese Liganden und die Entwicklung der γ : δ -T-Zellen genauer besprechen.

Zusammenfassung

Der Antigenrezeptor auf den meisten T-Zellen ist der α : β -T-Zell-Rezeptor. Er besteht aus zwei Proteinketten, der T-Zell-Rezeptor- α -($\text{TCR}\alpha$ -) und der T-Zell-Rezeptor- β -($\text{TCR}\beta$ -) Kette. Er ähnelt in vieler Hinsicht einem einzelnen Fab-Fragment eines Immunglobulins. α : β -T-Zell-Rezeptoren sind immer membrangebunden und erkennen einen zusammengesetzten Liganden aus einem Peptidantigen und einem daran gebundenen MHC-Molekül. Jedes MHC-Molekül bindet an eine Vielzahl von verschiedenen Peptiden, aber jede der Varianten erkennt bevorzugt Gruppen von Peptiden mit spezieller Sequenz und besonderen physikalischen Eigenschaften. Das Peptidantigen entsteht intrazellulär und wird fest in einem peptidbindenden Spalt auf der Oberfläche des MHC-Moleküls gebunden. Es gibt zwei Klassen von MHC-Molekülen, die in ihren nichtpolymorphen Domänen von CD8- und CD4-Molekülen gebunden werden, welche wiederum zwei funktionell unterschiedliche Klassen von α : β -T-Zellen charakterisieren. CD8 bindet an MHC-Klasse-I-Moleküle und potenziell auch gleichzeitig an denselben Peptid:MHC-Klasse-I-Komplex, der von einem

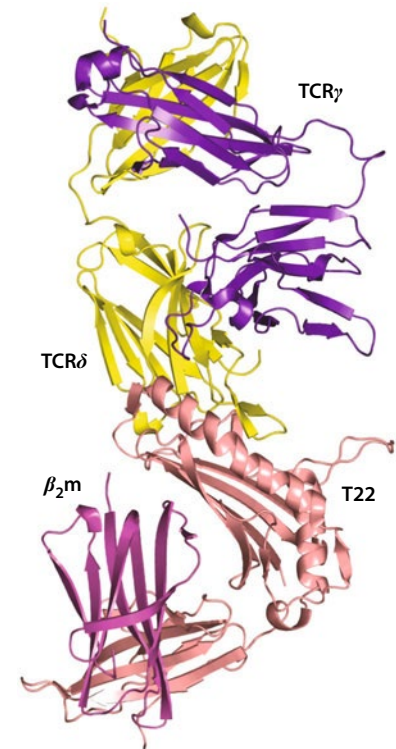


Abb. 4.31 Strukturen des γ : δ -T-Zell-Rezeptors, der an das nichtklassische MHC-Klasse-I-Molekül T22 gebunden ist. Der γ : δ -T-Zell-Rezeptor besitzt insgesamt eine kleinere Struktur als der α : β -T-Zell-Rezeptor und das Fab-Fragment eines Immunglobulinmoleküls. Die C_δ -Domäne ähnelt mehr einer Immunglobulinomäne als die entsprechende C_α -Domäne des α : β -T-Zell-Rezeptors. In dieser Struktur unterscheidet sich die Orientierung des γ : δ -T-Zell-Rezeptors relativ zum nichtklassischen MHC-Molekül T22 deutlich von der Orientierung eines α : β -T-Zell-Rezeptors zum MHC-Klasse-I- oder -Klasse-II-Molekül. Der γ : δ -T-Zell-Rezeptor liegt nicht direkt über dem peptidbindenden Spalt, sondern bindet viel mehr an einem Ende und weniger an dem anderen. Das passt zum fehlenden Peptidkontakt und zur nicht vorhandenen MHC-Restriktion bei der Erkennung

T-Zell-Rezeptor erkannt wird; CD8 kann also als Corezeptor agieren und die T-Zell-Antwort verstärken. CD4 bindet MHC-Klasse-II-Moleküle und agiert als Corezeptor für T-Zell-Rezeptoren, die Peptid:MHC-Klasse-II-Komplexe erkennen. T-Zell-Rezeptoren interagieren direkt mit dem antigenen Peptid und mit polymorphen Abschnitten des MHC-Moleküls, von dem es präsentiert wird. Diese zweifache Spezifität unterliegt der MHC-Restriktion von T-Zell-Antworten. Ein zweiter Typ der T-Zell-Rezeptoren besteht aus einer γ - und einer δ -Kette. Er ähnelt dem α : β -T-Zell-Rezeptor strukturell, bindet aber andere Liganden, beispielsweise Nichtpeptide, nichtpolymorphe nichtklassische MHC-Moleküle und bestimmte Lipide. Man nimmt an, dass er nicht der MHC-Restriktion unterliegt. Man findet den Rezeptor in einer kleinen Population von T-Zellen, den γ : δ -T-Zellen.

Kapitelzusammenfassung

B-Zellen und T-Zellen verwenden unterschiedliche, aber strukturell ähnliche Moleküle zur Erkennung von Antigenen. Die Antigenerkennungsmoleküle von B-Zellen sind Immunglobuline. Sie entstehen als membrangebundene Rezeptoren für Antigene, die B-Zell-Rezeptoren, sowie als sezernierte Antikörper, die Antigene binden und humorale Effektorfunktionen auslösen. Die Antigenerkennungsmoleküle von T-Zellen existieren dagegen nur als Rezeptoren auf der Zelloberfläche und lösen nur zelluläre Effektorfunktionen aus. Immunglobuline und T-Zell-Rezeptoren sind hoch variable Moleküle; die Vielfalt konzentriert sich in der variablen (V-)Region des Moleküls, die das Antigen bindet. Immunglobuline binden an viele verschiedene, chemisch unterschiedliche Antigene. Die Hauptform des T-Zell-Rezeptors, der α : β -T-Zell-Rezeptor, erkennt dagegen hauptsächlich Peptidfragmente fremder Proteine, wenn sie an MHC-Moleküle gebunden sind, die auf allen Zelloberflächen vorkommen.

Die Bindung von Antigenen durch Immunglobuline hat man vor allem mithilfe von Antikörpern untersucht. Die Bindung eines Antikörpers an sein entsprechendes Antigen ist hochspezifisch; diese Spezifität ergibt sich aus der Gestalt und den physikochemischen Eigenschaften der Antigenbindungsstelle. Der Teil des Antikörpers, der die Art der Effektorfunktionen festlegt, die der Antikörper hervorruft, liegt an dem der Antigenbindungsstelle entgegengesetzten Ende des Moleküls und wird als konstante oder Fc-Region bezeichnet. Es gibt fünf funktionelle Hauptklassen von Antikörpern; jede hat einen anderen Typ der konstanten Region. Wie wir in Kap. 10 sehen werden, interagieren diese jeweils mit unterschiedlichen Bestandteilen des Immunsystems, lösen damit eine Entzündungsreaktion aus und eliminieren das Antigen.

T-Zell-Rezeptoren unterscheiden sich in mehrfacher Hinsicht von den Immunglobulinen der B-Zellen. Einer der wichtigsten Unterschiede besteht darin, dass es keine sezernierte Form des Rezeptors gibt. Das spiegelt die funktionellen Unterschiede zwischen T-Zellen und B-Zellen wider. B-Zellen haben es mit Pathogenen und ihren Proteinprodukten zu tun, die im Körper zirkulieren. Durch die Freisetzung eines löslichen Antigenerkennungsmoleküls kann die B-Zelle in den gesamten extrazellulären Räumen des Körpers zur Beseitigung des Antigens beitragen. T-Zellen dagegen sind auf die aktive Überwachung von Krankheitserregern spezialisiert, und bei der Antigenerkennung durch T-Zellen sind keine löslichen, sezernierten Rezeptoren beteiligt. Einige dieser Zellen, beispielsweise die CD8-T-Zellen, können intrazelluläre Infektionen erkennen und infizierte Zellen töten, die fremde antigene Peptide auf ihrer Oberfläche tragen. Andere, etwa die CD4-T-Zellen, interagieren mit Zellen des Immunsystems, die ein fremdes Antigen aufgenommen haben und es auf der Zelloberfläche präsentieren.

Der T-Zell-Rezeptor erkennt auch einen zusammengesetzten Liganden aus einem fremden Peptid und einem körpereigenen MHC-Molekül, also kein vollständiges Antigen. Das heißt, dass T-Zellen nur mit einer Körperzelle interagieren können, die das Antigen

präsentiert, nicht mit dem intakten Pathogen oder Protein. Jeder T-Zell-Rezeptor ist spezifisch für eine ganz bestimmte Kombination aus einem körpereigenen Peptid und einem Selbst-MHC-Molekül. MHC-Moleküle werden von einer Familie hoch polymorpher Gene codiert. Die Expression einer Vielzahl verschiedener MHC-Moleküle, von denen jedes ein anderes Spektrum von Peptiden bindet, trägt dazu bei, dass die T-Zellen eines Individuums zumindest einige Peptide von nahezu jedem Pathogen erkennen können.

Aufgaben

4.1 Richtig oder falsch: Aus einem Antikörper, der von Papain proteolytisch gespalten wird, geht ein Fragment hervor, das eine höhere Avidität für das zugehörige Antigen besitzt als der Antikörper, der von Pepsin gespalten wird.

4.2 Kurze Antwort: Warum ist die Bindung der CD4- und CD8-Corezeptoren wichtig für die Signalgebung der T-Zell-Rezeptoren?

4.3 Kurze Antwort: Warum und auf welche Weise ist es vorteilhaft, wenn der MHC-Locus heterozygot ist?

4.4 Bitte zuordnen: Welcher Begriff passt am besten zu welcher Beschreibung?

- | | |
|---|---|
| A. Antigen determinante | i. die Struktur (das Epitop), die ein Antikörper erkennt |
| B. Konformationsepitope, diskontinuierliche Epitope | ii. Bereiche der V-Region, die eine signifikante Sequenzvariabilität aufweisen |
| C. Lineare Epitope, kontinuierliche Epitope | iii. ein Epitop, das aus einem einzigen Abschnitt einer Polypeptidkette besteht |
| D. hypervariable Region | iv. ein Epitop, das sich aus Aminosäuren von verschiedenen Teilen einer Polypeptidkette zusammensetzt, die durch die Proteinfaltung zusammengebracht werden |

4.5 Bitte ergänzen: Die meisten Vertebraten, so auch der Mensch und die Maus, produzieren Antikörper, die aus _____ und _____ Ketten bestehen. Diese enthalten _____ Regionen, die Antigene erkennen, und _____ Regionen, welche die Klasse und den Isotyp der Antikörper festlegen. Camelidae und Knorpelfische produzieren jedoch _____ beziehungsweise _____, welche die Grundlage für die Herstellung von Einzelkettenantikörpern für klinische Anwendungen bilden.

4.6 Multiple Choice: Welche der folgenden Aussagen trifft *nicht* zu?

- Die α - und die β -Kette der T-Zell-Rezeptoren lagern sich zusammen, aber die α -Kette kann durch eine γ - oder eine δ -Kette ersetzt werden.
- Zwischen geladenen Aminosäuren kommt es zu elektrostatischen Wechselwirkungen (beispielsweise in Form einer Ionenbindung).
- Zwischen zwei hydrophoben Oberflächen kommt es zu hydrophoben Wechselwirkungen, wodurch Wasser ausgeschlossen wird.
- Antikörper enthalten in ihrer Antigenbindungsstelle häufig mehrere aromatische Aminosäuren wie Tyrosin.
- Die MHC-Restriktion ist ein Effekt, durch den T-Zellen eine spezifische Gruppe von Peptiden erkennen, die an ein bestimmtes MHC-Molekül gebunden ist.

4.7 Multiple Choice: Welches der folgenden Immunglobuline kommt bei ausgewachsenen gesunden Menschen oder Mäusen am häufigsten vor?

- A. IgA
- B. IgD
- C. IgE
- D. IgG
- E. IgM

4.8 Multiple Choice: Welche der folgenden Aussagen beschreibt die Struktur einer Immunglobulinfaltung?

- A. zwei antiparallele β -Faltblätter mit einem α -helikalen Verbindungsstück und einer Disulfidbrücke als Verknüpfung
- B. zwei β -Stränge, die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind
- C. vier α -Helices, die durch zwei Disulfidbrücken verbunden sind
- D. sieben antiparallele α -Helices nacheinander
- E. ein β -Sandwich aus zwei β -Faltblättern, die zusammengefaltet und durch eine Disulfidbrücke verbunden sind

4.9 Multiple Choice: Antikörper sind an verschiedenen Stellen im Molekül beweglich, besonders in der Gelenkregion zwischen der Fc- und der Fab-Region sowie zu einem gewissen Maß an der Verbindungsstelle zwischen der V- und der C-Region. Welche der folgenden Eigenschaften eines Antikörpers werden durch diese Flexibilität nicht beeinflusst?

- A. Bindung kleiner Antigene (Haptene)
- B. Avidität gegenüber einem Antigen
- C. Affinität gegenüber einem Antigen
- D. Wechselwirkung mit antikörperbindenden Proteinen
- E. Bindung von räumlich getrennten Antigenen

4.10 Multiple Choice: Welche Region des Antigenrezeptors der B- und der T-Zellen besitzt für die Antigenerkennung und die Antigenspezifität die größte Bedeutung?

- A. FR1
- B. CDR1
- C. FR2
- D. CDR2
- E. FR3
- F. CDR3
- G. FR4

Literatur

Allgemeine Literatur

- Garcia, K.C., Degano, M., Speir, J.A., and Wilson, I. A.: **Emerging principles for T cell receptor recognition of antigen in cellular immunity.** *Rev. Immunogenet.* 1999, **1**:75–90.
- Garcia, K.C., Teyton, L., and Wilson, I. A.: **Structural basis of T cell recognition.** *Annu. Rev. Immunol.* 1999, **17**:369–397.

- Moller, G. (ed): **Origin of major histocompatibility complex diversity.** *Immunol. Rev.* 1995, **143**:5–292.
- Poljak, R.J.: Structure of antibodies and their complexes with antigens. *Mol. Immunol.* 1991, **28**:1341–1345.
- Rudolph, M.G., Stanfield, R.L., and Wilson, I.A: **How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2006, **24**:419–466.
- Sundberg, E.J. and Mariuzza, R.A.: **Luxury accommodations: the expanding role of structural plasticity in protein-protein interactions.** *Structure* 2000, **8**:R137–R142.

Literatur zu den einzelnen Abschnitten

Abschnitt 4.1.1

- Edelman, G.M.: **Antibody structure and molecular immunology.** *Scand. J. Immunol.* 1991, **34**:4–22.
- Faber, C., Shan, L., Fan, Z., Guddat, L.W., Furebring, C., Ohlin, M., Borrebaeck, C.A.K., and Edmundson, A.B.: **Three-dimensional structure of a human Fab with high affinity for tetanus toxoid.** *Immunotechnology* 1998, **3**:253–270.
- Harris, L.J., Larson, S.B., Hasel, K.W., Day, J., Greenwood, A., and McPherson, A.: **The three-dimensional structure of an intact monoclonal antibody for canine lymphoma.** *Nature* 1992, **360**:369–372.

Abschnitte 4.1.2 und 4.1.3

- Barclay, A.N., Brown, M.H., Law, S.K., McKnight, A.J., Tomlinson, M.G., and van der Merwe, P.A. (eds): *The Leukocyte Antigen Factsbook*, 2nd ed. London: Academic Press, 1997.
- Brummendorf, T. and Lemmon, V.: **Immunoglobulin superfamily receptors: cis-interactions, intracellular adapters and alternative splicing regulate adhesion.** *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001, **13**:611–618.
- Marchalonis, J.J. Jensen, I., and Schluter, S.F.: **Structural, antigenic and evolutionary analyses of immunoglobulins and T cell receptors.** *J. Mol. Recog.* 2002, **15**:260–271.
- Ramsland, P.A. and Farrugia, W.: **Crystal structures of human antibodies: a detailed and unfinished tapestry of immunoglobulin gene products.** *J. Mol. Recog.* 2002, **15**:248–259.

Abschnitt 4.1.4

- Porter, R.R.: **Structural studies of immunoglobulins.** *Scand. J. Immunol.* 1991, **34**:382–389.
- Yamaguchi, Y., Kim, H., Kato, K., Masuda, K., Shimada, I., and Arata, Y.: **Proteolytic fragmentation with high specificity of mouse IgG—mapping of proteolytic cleavage sites in the hinge region.** *J. Immunol. Methods.* 1995, **181**:259–267.

Abschnitt 4.1.5

- Gerstein, M., Lesk, A.M., and Chothia, C.: **Structural mechanisms for domain movements in proteins.** *Biochemistry* 1994, **33**:6739–6749.
- Jimenez, R., Salazar, G., Baldrige, K.K., and Romesberg, F.E.: **Flexibility and molecular recognition in the immune system.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003, **100**:92–97.
- Saphire, E.O., Stanfield, R.L., Crispin, M.D., Parren, P.W., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Burton, D.R., and Wilson, I. A.: **Contrasting IgG structures reveal extreme asymmetry and flexibility.** *J. Mol. Biol.* 2002, **319**:9–18.

Abschnitt 4.2.1

- Chitarra, V., Alzari, P.M., Bentley, G.A., Bhat, T.N., Eiselé, J.-L., Houdusse, A., Lescar, J., Souchon, H. and Poljak, R.J.: **Three-dimensional structure of a heteroclitic antigen-antibody cross-reaction complex.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1993, **90**:7711–7715.
- Decanniere, K., Muyldermans, S., and Wyns, L.: **Canonical antigen-binding loop structures in immunoglobulins: more structures, more canonical classes?** *J. Mol. Biol.* 2000, **300**:83–91.
- Gilliland, L.K., Norris, N.A., Marquardt, H., Tsu, T.T., Hayden, M.S., Neubauer, M.G., Yelton, D.E., Mittler, R.S., and Ledbetter, J.A.: **Rapid and reliable cloning of antibody variable regions and generation of recombinant single-chain antibody fragments.** *Tissue Antigens* 1996, **47**:1–20.
- Johnson, G. and Wu, T.T.: **Kabat Database and its applications: 30 years after the first variability plot.** *Nucleic Acids Res.* 2000, **28**:214–218.
- Wu, T.T. and Kabat, E.A.: **An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity.** *J. Exp. Med.* 1970, **132**:211–250.
- Xu, J., Deng, Q., Chen, J., Houk, K.N., Bartek, J., Hilvert, D., and Wilson, I. A.: **Evolution of shape complementarity and catalytic efficiency from a primordial antibody template.** *Science* 1999, **286**:2345–2348.

Abschnitte 4.2.2 und 4.2.3

- Ban, N., Day, J., Wang, X., Ferrone, S., and McPherson, A.: **Crystal structure of an anti-anti-idiotypic shows it to be self-complementary.** *J. Mol. Biol.* 1996, **255**:617–627.
- Davies, D.R. and Cohen, G.H.: **Interactions of protein antigens with antibodies.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996, **93**:7–12.
- Decanniere, K., Desmyter, A., Lauwereys, M., Ghahroudi, M.A., Muyldermans, S., and Wyns, L.: **A single-domain antibody fragment in complex with RNase A: non-canonical loop structures and nanomolar affinity using two CDR loops.** *Structure Fold. Des.* 1999, **7**:361–370.
- Padlan, E.A.: **Anatomy of the antibody molecule.** *Mol. Immunol.* 1994, **31**:169–217.
- Saphire, E.O., Parren, P.W., Pantophlet, R., Zwick, M.B., Morris, G.M., Rudd, P.M., Dwek, R.A., Stanfield, R.L., Burton, D.R., and Wilson, I. A.: **Crystal structure of a neutralizing human IgG against HIV-1: a template for vaccine design.** *Science* 2001, **293**:1155–1159.
- Stanfield, R.L. and Wilson, I. A.: **Protein-peptide interactions.** *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1995, **5**:103–113.
- Tanner, J.J., Komissarov, A.A., and Deutscher, S.L.: **Crystal structure of an antigen-binding fragment bound to single-stranded DNA.** *J. Mol. Biol.* 2001, **314**:807–822.
- Wilson, I. A. and Stanfield, R.L.: **Antibody-antigen interactions: new structures and new conformational changes.** *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1994, **4**:857–867.

Abschnitt 4.2.4

- Braden, B.C. Goldman, E.R., Mariuzza, R.A., and Poljak, R.J.: **Anatomy of an antibody molecule: structure, kinetics, thermodynamics and mutational studies of the antilysozyme antibody D1.3.** *Immunol. Rev.* 1998, **163**:45–57.
- Braden, B.C., and Poljak, R.J.: **Structural features of the reactions between antibodies and protein antigens.** *FASEB J.* 1995, **9**:9–16.
- Diamond, M.S., Pierson, T.C., and Fremont, D.H.: **The structural immunology of antibody protection against West Nile virus.** *Immunol Rev.* 2008, **225**:212–225.
- Lok, S.M., Kostyuchenko, V., Nybakken, G.E., Holdaway, H.A., Battisti, A.J., Sukupolvi-Petty, S., Sedlak, D., Fremont, D.H., Chipman, P.R., Roehrig, J.T., *et al.*: **Binding of a neutralizing antibody to dengue virus alters the arrangement of surface glycoproteins.** *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008, **15**:312–317.

- Ros, R., Schwesinger, F., Anselmetti, D., Kubon, M., Schäfer, R., Plückthun, A., and Tiefenauer, L.: **Antigen binding forces of individually addressed single-chain Fv antibody molecules.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998, **95**:7402–7405.

Abschnitt 4.2.5

- Hamers-Casterman, C., Atarhouch, T., Muyldermans, S., Robinson, G., Hamers, C., Songa, E.B., Bendahman, N., and Hamers, R.: **Naturally occurring antibodies devoid of light chains.** *Nature* 1993, **363**:446–448.
- Muyldermans, S.: **Nanobodies: natural single-domain antibodies.** *Annu. Rev. Biochem.* 2013, **82**:775–797.
- Nguyen, V.K., Desmyter, A., and Muyldermans, S.: **Functional heavy-chain antibodies in Camelidae.** *Adv. Immunol.* 2001, **79**:261–296.

Abschnitt 4.3.1

- Al-Lazikani, B., Lesk, A.M., and Chothia, C.: Canonical structures for the hypervariable regions of T cell $\alpha\beta$ receptors. *J. Mol. Biol.* 2000, **295**:979–995.
- Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Brooks, A.G., Purcell, A.W., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **The 1.5 Å crystal structure of a highly selected antiviral T cell receptor provides evidence for a structural basis of immunodominance.** *Structure (Camb.)* 2002, **10**:1521–1532.
- Machius, M., Cianga, P., Deisenhofer, J., and Ward, E.S.: **Crystal structure of a T cell receptor V α 11 (AV11S5) domain: new canonical forms for the first and second complementarity determining regions.** *J. Mol. Biol.* 2001, **310**:689–698.

Abschnitt 4.3.2

- Garcia, K.C. and Adams, E.J.: **How the T cell receptor sees antigen—a structural view.** *Cell* 2005, **122**:333–336.
- Hennecke, J. and Wiley, D.C.: **Structure of a complex of the human $\alpha\beta$ T cell receptor (TCR) HA1.7, influenza hemagglutinin peptide, and major histocompatibility complex class II molecule, HLA-DR4 (DRA*0101 and DRB1*0401): insight into TCR cross-restriction and alloreactivity.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:571–581.
- Luz, J.G., Huang, M., Garcia, K.C., Rudolph, M.G., Apostolopoulos, V., Teyton, L., and Wilson, I. A.: **Structural comparison of allogeneic and syngeneic T cell receptor–peptide–major histocompatibility complex complexes: a buried alloreactive mutation subtly alters peptide presentation substantially increasing V β interactions.** *J. Exp. Med.* 2002, **195**:1175–1186.
- Reinherz, E.L., Tan, K., Tang, L., Kern, P., Liu, J., Xiong, Y., Hussey, R.E., Smolyar, A., Hare, B., Zhang, R., *et al.*: **The crystal structure of a T cell receptor in complex with peptide and MHC class II.** *Science* 1999, **286**:1913–1921.
- Rudolph, M.G., Stanfield, R.L., and Wilson, I. A.: **How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors.** *Annu. Rev. Immunol.* 2006, **24**:419–466.

Abschnitte 4.3.3 und 4.3.4

- Bouvier, M.: **Accessory proteins and the assembly of human class I MHC molecules: a molecular and structural perspective.** *Mol. Immunol.* 2003, **39**:697–706.
- Dessen, A., Lawrence, C.M., Cupo, S., Zaller, D.M., and Wiley, D.C.: **X-ray crystal structure of HLA-DR4 (DRA*0101, DRB1*0401) complexed with a peptide from human collagen II.** *Immunity* 1997, **7**:473–481.
- Fremont, D.H., Hendrickson, W.A., Marrack, P., and Kappler, J.: **Structures of an MHC class II molecule with covalently bound single peptides.** *Science* 1996, **272**:1001–1004.

- Fremont, D.H., Matsumura, M., Stura, E.A., Peterson, P.A., and Wilson, I. A.: **Crystal structures of two viral peptides in complex with murine MHC class I H-2Kb.** *Science* 1992, **257**:919–927.
- Fremont, D.H., Monnaie, D., Nelson, C.A., Hendrickson, W.A., and Unanue, E.R.: **Crystal structure of I-Ak in complex with a dominant epitope of lysozyme.** *Immunity* 1998, **8**:305–317.
- Macdonald, W.A., Purcell, A.W., Mifsud, N.A., Ely, L.K., Williams, D.S., Chang, L., Gorman, J.J., Clements, C.S., Kjer-Nielsen, L., Koelle, D.M., *et al.*: **A naturally selected dimorphism within the HLA-B44 supertype alters class I structure, peptide repertoire, and T cell recognition.** *J. Exp. Med.* 2003, **198**:679–691.
- Zhu, Y., Rudensky, A.Y., Corper, A.L., Teyton, L., and Wilson, I. A.: **Crystal structure of MHC class II I-Ab in complex with a human CLIP peptide: prediction of an I-Ab peptide-binding motif.** *J. Mol. Biol.* 2003, **326**:1157–1174.

Abschnitt 4.3.5

- Bouvier, M. and Wiley, D.C.: **Importance of peptide amino and carboxyl termini to the stability of MHC class I molecules.** *Science* 1994, **265**:398–402.
- Govindarajan, K.R., Kanguane, P., Tan, T.W., and Ranganathan, S.: **MPID: MHC-Peptide Interaction Database for sequence–structure–function information on peptides binding to MHC molecules.** *Bioinformatics* 2003, **19**:309–310.
- Saveanu, L., Fruci, D., and van Endert, P.: **Beyond the proteasome: trimming, degradation and generation of MHC class I ligands by auxiliary proteases.** *Mol. Immunol.* 2002, **39**:203–215.
- Weiss, G.A., Collins, E.J., Garboczi, D.N., Wiley, D.C., and Schreiber, S.L.: **A tricyclic ring system replaces the variable regions of peptides presented by three alleles of human MHC class I molecules.** *Chem. Biol.* 1995, **2**:401–407.

Abschnitt 4.3.6

- Conant, S.B. and Swanborg, R.H.: **MHC class II peptide flanking residues of exogenous antigens influence recognition by autoreactive T cells.** *Autoimmun. Rev.* 2003, **2**:8–12.
- Guan, P., Doytchinova, I. A., Zygouri, C., and Flower, D.R.: **MHCPred: a server for quantitative prediction of peptide–MHC binding.** *Nucleic Acids Res.* 2003, **31**:3621–3624.
- Lippolis, J.D., White, F.M., Marto, J.A., Luckey, C.J., Bullock, T.N., Shabanowitz, J., Hunt, D.F., and Engelhard, V. H.: **Analysis of MHC class II antigen processing by quantitation of peptides that constitute nested sets.** *J. Immunol.* 2002, **169**:5089–5097.
- Park, J.H., Lee, Y.J., Kim, K.L., and Cho, E.W.: **Selective isolation and identification of HLA-DR-associated naturally processed and presented epitope peptides.** *Immunol. Invest.* 2003, **32**:155–169.
- Rammensee, H.G.: **Chemistry of peptides associated with MHC class I and class II molecules.** *Curr. Opin. Immunol.* 1995, **7**:85–96.
- Rudensky, A.Y., Preston-Hurlburt, P., Hong, S.C., Barlow, A., and Janeway Jr., C.A.: **Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules.** *Nature* 1991, **353**:622–627.
- Sercarz, E.E. and Maverakis, E.: **MHC-guided processing: binding of large antigen fragments.** *Nat. Rev. Immunol.* 2003, **3**:621–629.
- Sinnathamby, G. and Eisenlohr, L.C.: **Presentation by recycling MHC class II molecules of an influenza hemagglutinin-derived epitope that is revealed in the early endosome by acidification.** *J. Immunol.* 2003, **170**:3504–3513.

Abschnitt 4.3.7

- Buslepp, J., Wang, H., Biddison, W.E., Appella, E., and Collins, E.J.: **A correlation between TCR Va docking on MHC and CD8 dependence: implications for T cell selection.** *Immunity* 2003, **19**:595–606.
- Ding, Y.H., Smith, K.J., Garboczi, D.N., Utz, U., Biddison, W.E., and Wiley, D.C.: **Two human T cell receptors bind in a similar diagonal mode to the HLA-A2/Tax peptide complex using different TCR amino acids.** *Immunity* 1998, **8**:403–411.
- Garcia, K.C., Degano, M., Pease, L.R., Huang, M., Peterson, P.A., Leyton, L., and Wilson, I.A.: **Structural basis of plasticity in T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen.** *Science* 1998, **279**:1166–1172.
- Kjer-Nielsen, L., Clements, C.S., Purcell, A.W., Brooks, A.G., Whisstock, J.C., Burrows, S.R., McCluskey, J., and Rossjohn, J.: **A structural basis for the selection of dominant $\alpha\beta$ T cell receptors in antiviral immunity.** *Immunity* 2003, **18**:53–64.
- Newell, E.W., Ely, L.K., Kruse, A.C., Reay, P.A., Rodriguez, S.N., Lin, A.E., Kuhns, M.S., Garcia, K.C., and Davis, M.M.: **Structural basis of specificity and cross-reactivity in T cell receptors specific for cytochrome c-I-E(k).** *J. Immunol.* 2011, **186**:5823–5832.
- Reiser, J.B., Darnault, C., Gregoire, C., Mosser, T., Mazza, G., Kearney, A., van der Merwe, P.A., Fontecilla-Camps, J.C., Housset, D., and Malissen, B.: **CDR3 loop flexibility contributes to the degeneracy of TCR recognition.** *Nat. Immunol.* 2003, **4**:241–247.
- Sant'Angelo, D.B., Waterbury, G., Preston-Hurlburt, P., Yoon, S.T., Medzhitov, R., Hong, S.C., and Janeway Jr., C.A.: **The specificity and orientation of a TCR to its peptide-MHC class II ligands.** *Immunity* 1996, **4**:367–376.
- Teng, M.K., Smolyar, A., Tse, A.G.D., Liu, J.H., Liu, J., Hussey, R.E., Nathenson, S.G., Chang, H.C., Reinherz, E.L., and Wang, J.H.: **Identification of a common docking topology with substantial variation among different TCR–MHC–peptide complexes.** *Curr. Biol.* 1998, **8**:409–412.

Abschnitt 4.3.8

- Chang, H.C., Tan, K., Ouyang, J., Parisini, E., Liu, J.H., Le, Y., Wang, X., Reinherz, E.L., and Wang, J.H.: **Structural and mutational analyses of CD8 $\alpha\beta$ heterodimer and comparison with the CD8 $\alpha\alpha$ homodimer.** *Immunity* 2005, **6**:661–671.
- Cheroutre, H., and Lambolez, F.: **Doubting the TCR coreceptor function of CD8 $\alpha\alpha$.** *Immunity* 2008, **28**:149–159.
- Gao, G.F., Tormo, J., Gerth, U.C., Wyer, J.R., McMichael, A.J., Stuart, D.I., Bell, J.I., Jones, E.Y., and Jakobsen, B.Y.: **Crystal structure of the complex between human CD8 $\alpha\alpha$ and HLA-A2.** *Nature* 1997, **387**:630–634.
- Gaspar Jr., R., Bagossi, P., Bene, L., Matko, J., Szollosi, J., Tozser, J., Fesus, L., Waldmann, T.A., and Damjanovich, S.: **Clustering of class I HLA oligomers with CD8 and TCR: three-dimensional models based on fluorescence resonance energy transfer and crystallographic data.** *J. Immunol.* 2001, **166**:5078–5086.
- Kim, P.W., Sun, Z.Y., Blacklow, S.C., Wagner, G., and Eck, M.J.: **A zinc clasp structure tethers Lck to T cell coreceptors CD4 and CD8.** *Science* 2003, **301**:1725–1728.
- Moody, A.M., North, S.J., Reinhold, B., Van Dyken, S.J., Rogers, M. E., Panico, M., Dell, A., Morris, H.R., Marth, J.D., and Reinherz, E.L.: **Sialic acid capping of CD8 β core 1-O-glycans controls thymocyte-major histocompatibility complex class I interaction.** *J. Biol. Chem.* 2003, **278**:7240–7260.
- Walker, L.J., Marrinan, E., Muenchhoff, M., Ferguson, J., Kloverpris, H., Cheroutre, H., Barnes, E., Goulder, P., and Klenerman, P.: **CD8 $\alpha\alpha$ expression marks terminally differentiated human CD8+ T cells expanded in chronic viral infection.** *Front Immunol.* 2013, **4**:223.
- Wang, J.H. and Reinherz, E.L.: **Structural basis of T cell recognition of peptides bound to MHC molecules.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1039–1049.

- Wang, R., Natarajan, K., and Margulies, D.H.: **Structural basis of the CD8 $\alpha\beta$ /MHC class I interaction: focused recognition orients CD8 β to a T cell proximal position.** *J. Immunol.* 2009, **183**:2554–2564.
- Wang, X.X., Li, Y., Yin, Y., Mo, M., Wang, Q., Gao, W., Wang, L., and Mariuzza, R.A.: **Affinity maturation of human CD4 by yeast surface display and crystal structure of a CD4-HLA-DR1 complex.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2011, **108**:15960–15965.
- Wu, H., Kwong, P.D., and Hendrickson, W.A.: **Dimeric association and segmental variability in the structure of human CD4.** *Nature* 1997, **387**:527–530.
- Yin, Y., Wang, X.X., and Mariuzza, R.A.: **Crystal structure of a complete ternary complex of T-cell receptor, peptide-MHC, and CD4.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012, **109**:5405–5410.
- Zamoyska, R.: **CD4 and CD8: modulators of T cell receptor recognition of antigen and of immune responses?** *Curr. Opin. Immunol.* 1998, **10**:82–86.

Abschnitt 4.3.9

- Steimle, V., Siegrist, C.A., Mottet, A., Lisowska-Grosperre, B., and Mach, B.: **Regulation of MHC class II expression by interferon- γ mediated by the transactivator gene CIITA.** *Science* 1994, **265**:106–109.

Abschnitt 4.3.10

- Adams, E.J., Chien, Y.H., and Garcia, K.C.: **Structure of a $\gamma\delta$ T cell receptor in complex with the nonclassical MHC T22.** *Science* 2005, **308**:227–231.
- Allison, T.J. and Garboczi, D.N.: **Structure of $\gamma\delta$ T cell receptors and their recognition of non-peptide antigens.** *Mol. Immunol.* 2002, **38**:1051–1061.
- Allison, T.J., Winter, C.C., Fournie, J.J., Bonneville, M., and Garboczi, D.N.: **Structure of a human $\gamma\delta$ T-cell antigen receptor.** *Nature* 2001, **411**:820–824.
- Das, H., Wang, L., Kamath, A., and Bukowski, J.F.: **V γ 2V δ 2 T-cell receptor-mediated recognition of aminobisphosphonates.** *Blood* 2001, **98**:1616–1618.
- Luoma, A.M., Castro, C.D., Mayassi, T., Bembinster, L.A., Bai, L., Picard, D., Anderson, B., Scharf, L., Kung, J.E., Sibener, L.V., et al.: **Crystal structure of V δ 1 T cell receptor in complex with CD1d-sulfatide shows MHC-like recognition of a self-lipid by human $\gamma\delta$ T cells.** *Immunity* 2013, **39**:1032–1042.
- Vantourout, P. and Hayday, A.: **Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology.** *Nat. Rev. Immunol.* 2013, **13**:88–100.
- Wilson, I. A. and Stanfield, R.L.: **Unraveling the mysteries of $\gamma\delta$ T cell recognition.** *Nat. Immunol.* 2001, **2**:579–581.
- Wingren, C., Crowley, M.P., Degano, M., Chien, Y., and Wilson, I. A.: **Crystal structure of a $\gamma\delta$ T cell receptor ligand T22: a truncated MHC-like fold.** *Science* 2000, **287**:310–314.
- Wu, J., Groh, V., and Spies, T.: **T cell antigen receptor engagement and specificity in the recognition of stress-inducible MHC class I-related chains by human epithelial $\gamma\delta$ T cells.** *J. Immunol.* 2002, **169**:1236–1240.