

Die Moleküle des Immunsystems

Die Proteine, die fremde Eindringlinge erkennen oder ein Individuum auszeichnen, zählen zu den vielfältigsten Proteinen überhaupt. Codiert werden sie von Hunderten getrennter Genteile, die sich in millionenfacher Weise miteinander kombinieren und zudem noch abwandeln können.

Von Susumu Tonegawa

Ein funktionierendes Immunsystem ist überlebensnotwendig: Versagt es, bedeutet dies fast unausweichlich den Tod durch Infektion. Von seiner lebenswichtigen Rolle einmal abgesehen, ist es ein faszinierendes Beispiel für die Genialität der Natur.

Unablässig patrouillieren die Zellen und Moleküle dieses Abwehrsystems auf der Suche nach Krankheitserregern durch den Körper. Sie können eine praktisch unbegrenzte Vielfalt fremder Zellen und Substanzen erkennen und von körpereigenen unterscheiden. Dringt ein Krankheitserreger in den Körper ein, so spüren sie ihn auf und machen regelrecht mobil, um ihn außer Gefecht zu setzen. Sie „erinnern“ sich zudem an jede Infektion, so daß sie bei neuerlichem Zusammentreffen mit dem gleichen Organismus wirkungsvoller fertigwerden. Das alles bewerkstelligen sie überdies mit einem ziemlich kleinen Verteidigungsbudget, beanspruchen sie doch nur einen bescheidenen Anteil des Genoms und der körperlichen Ressourcen.

Entscheidend für das Auslösen einer Immunantwort ist, die chemischen Marker zu erkennen, in denen sich „Selbst“ von „Nichtselbst“ unterscheidet. Mit dieser Aufgabe sind Proteine betraut, deren faszinierendste Eigenschaft ihre strukturelle Variabilität ist.

Im allgemeinen sind alle Moleküle eines bestimmten Proteins in einem Individuum absolut identisch: Sie haben dieselbe Aminosäuresequenz. Höchstens sind zwei Versionen anzutreffen, die eine vom mütterlichen, die andere vom väterlichen Gen codiert. Die Erkennungsproteine des Immunsystems treten dagegen in Millionen, vielleicht auch Milliarden abgewandelten Formen auf. Dank dieser Unterschiede kann jedes Molekül ein spezifisches Ziel erkennen.

Die bekanntesten Erkennungsproteine sind die Antikörper, die Immunglo-

buline. Man hat inzwischen wesentliche Einblicke in ihre Struktur und in den genetischen Mechanismus gewonnen, der für ihre Vielfalt verantwortlich ist. Und zwar gehen die unzähligen verschiedenen Antikörper aus einem Repertoire relativ weniger Genteile hervor, die sich in allen möglichen Kombinationen zu funktionstüchtigen Antikörper-Genen zusammenstellen lassen. Damit liefern die Antikörper-Gene den schlagenden Beweis, daß die DNA eines Individuums kein fest sortiertes Archiv ist, sondern sich im Laufe des Lebens verändern kann. Das Ausschneiden und Zusammenfügen von Gensequenzen für die Antikörper-Synthese ist keine zufällige Eigenart des genetischen Prozesses, sondern die wesentliche Voraussetzung für das Funktionieren des Immunsystems.

Eine weitere Klasse von Erkennungsmolekülen umfaßt die *T*-Zell-Rezeptoren, antennenartige Proteine auf der Oberfläche bestimmter Immunzellen. Da sie sich schwieriger isolieren lassen, sind ihre Eigenschaften noch nicht so gut erforscht wie die der Antikörper.

Strukturell und der Abstammung nach sind sie eindeutig mit den Antikörpern verwandt. Auch ihre Vielfalt geht auf einen entsprechenden genetischen Mechanismus zurück, aber ihre Arbeitsweise ist etwas anders. Ein *T*-Zell-Rezeptor erkennt nur solche Zellen, die sowohl körpereigene als auch körperfremde Marker tragen (Bild 3). Aufgrund dieser Eigentümlichkeit können die *T*-Zellen direkt gegen Virusinfektionen vorgehen und zudem andere Komponenten des Immunsystems regulieren.

Die *B*-Zellen

Die wichtigsten Zellen des Immunsystems sind die Lymphocyten, eine Gruppe weißer Blutkörperchen. Wie andere

Blutzellen gehen auch sie aus Stammzellen im Rückenmark hervor. Die eine Klasse von Lymphocyten, die *B*-Zellen, vollenden bei Säugern ihre Reifung im Knochenmark. Eine zweite Klasse, die *T*-Zellen, differenzieren sich in der Thymusdrüse weiter. Die Zellen beider Klassen ähneln sich in Größe und Ausse-

Bild 1: Antikörper erkennen körperfremde Stoffe; entscheidend dabei ist die Bindung zwischen Antigen und Antikörper. Das Computerbild zeigt als gebundene Substanz allerdings kein vollständiges Antigen, sondern ein Hapten, einen niedermolekularen Stoff mit einer Affinität zu einem bestimmten Antikörper (Haptene wirken nur in Verbindung mit einem makromolekularen Träger immunogen). Bei dem dargestellten Hapten handelt es sich um Phosphocholin. Elektrostatische Wechselwirkungen lenken es an die Antigen-Bindungsstelle des Antikörpers, wo es genau in eine Tasche der Oberfläche paßt. Wie es sich während der Annäherung an die Bindungsstelle ausrichtet (Mitte oben), läßt sich aus Berechnungen von Elizabeth D. Getzoff, John A. Tainer und Arthur J. Olson vom Forschungsinstitut der Scripps-Klinik schließen. Ihre Kalkulation basiert auf der atomaren Struktur des Antikörper-Hapten-Komplexes, die von Eduardo A. Padlan, Gerson H. Cohen und David R. Davis von den National Institutes of Health bestimmt wurde. Das Grundgerüst des Proteins und des sich nähernden Hapten-Moleküls ist von einem Schwarm farbiger Punkte umhüllt, der die für Wassermoleküle zugängliche Oberfläche darstellt. Von einem anderen Hapten – es sitzt eingeklemmt an der Antigen-Bindungsstelle direkt unterhalb des ersten Haptens – ist nur das Skelett angegeben. Die Farbe der Punkte kennzeichnet das berechnete elektrostatische Potential von verschiedenen Regionen der Moleküloberfläche: Blau entspricht dem positiven, rot dem negativen Maximum des Potentials. Die Pfeile geben die Richtung des elektrostatischen Feldes an, ihre Farben das elektrostatische Potential an ihren Ursprungspunkten. Das Bild wurde mit Hilfe zweier Programme erstellt: mit GRAMPS, entwickelt von Olson und T. J. O'Donnell von den Abbot-Laboratorien, und mit GRANNY, geschrieben von Olson und Michael L. Connolly von der Scripps-Klinik.

hen, sind aber an verschiedenen Formen der Immunantwort beteiligt.

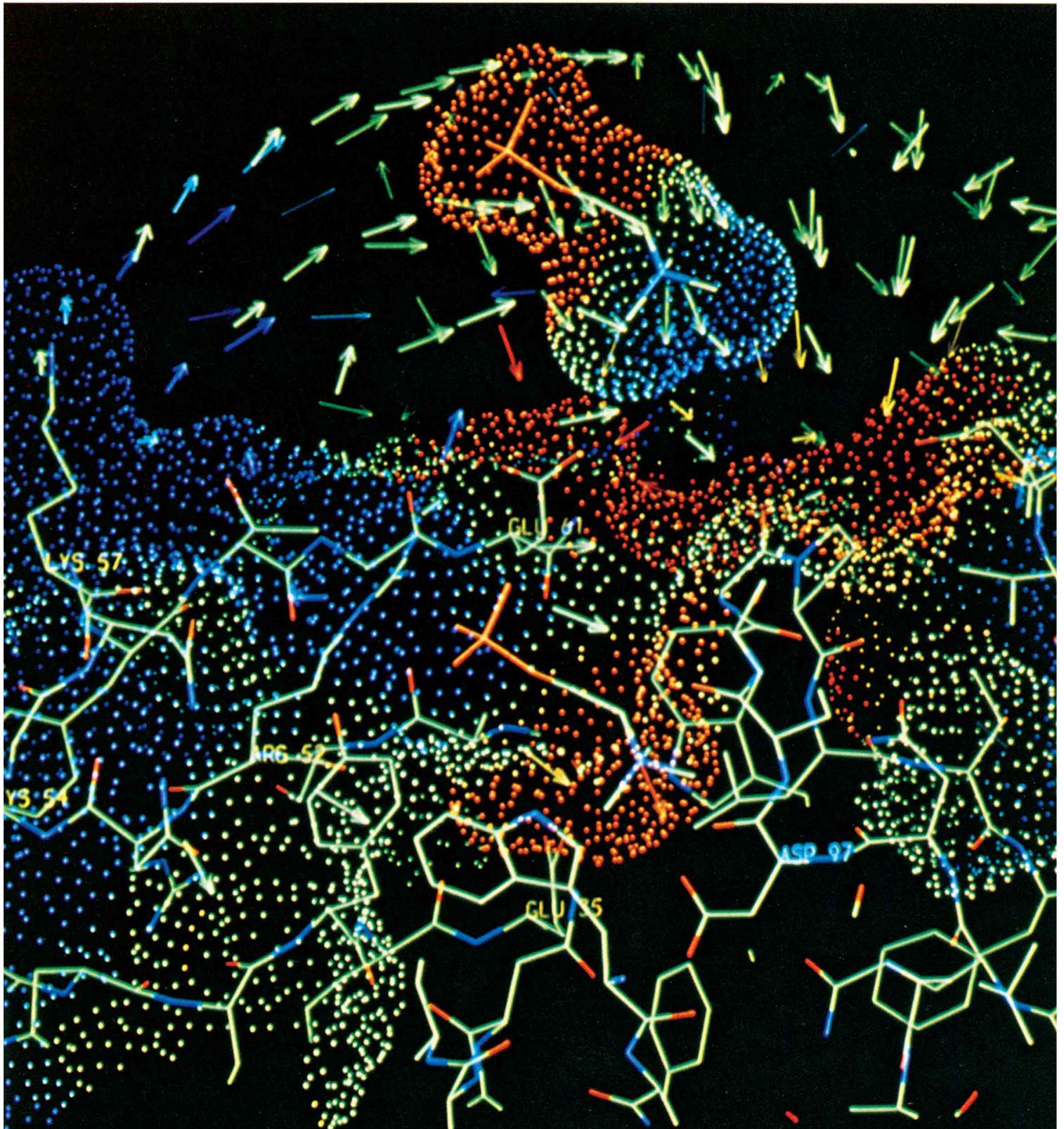
Die *B*-Lymphocyten synthetisieren die Antikörper. Ihre grundlegende Arbeitsweise läßt sich mittels der klonalen Selektionstheorie verstehen, die von Sir Macfarlane Burnet vor 30 Jahren vorgeschlagen worden ist. Jede *B*-Zelle wird während ihrer Reifung im Rückenmark auf die Synthese von Antikörpern festgelegt, die ein spezifisches Antigen, eine bestimmte molekulare Struktur also, er-

kennen. Im einfachsten Fall behalten alle Nachkommen einer Zelle dieselbe Spezifität, sie bilden daher einen Klon immunologisch identischer Zellen. (In Wirklichkeit entstehen einige Varianten, während sich die Zellen vermehren.)

Die von einer *B*-Zelle synthetisierten Antikörper werden zunächst nicht abgegeben; sie bleiben an der Außenseite der Zellmembran als Rezeptormoleküle sitzen (Bild 2). Bindet sich ein Antigen an einen solchen membranständigen Anti-

körper, so wird die zugehörige Zelle zur Vermehrung angeregt. Dieser Prozeß ist die klonale Selektion. Im allgemeinen reagieren viele Klone auf einen einzigen Erreger. Denn die von den Antikörpern erkannten antigenen Marker sind vergleichsweise kleine molekulare Strukturen, und ein einzelnes Virus oder Bakterium trägt viele verschiedene solcher Erkennungszeichen.

Einige Nachkommen der selektierten Klone bleiben als zirkulierende *B*-Lym-



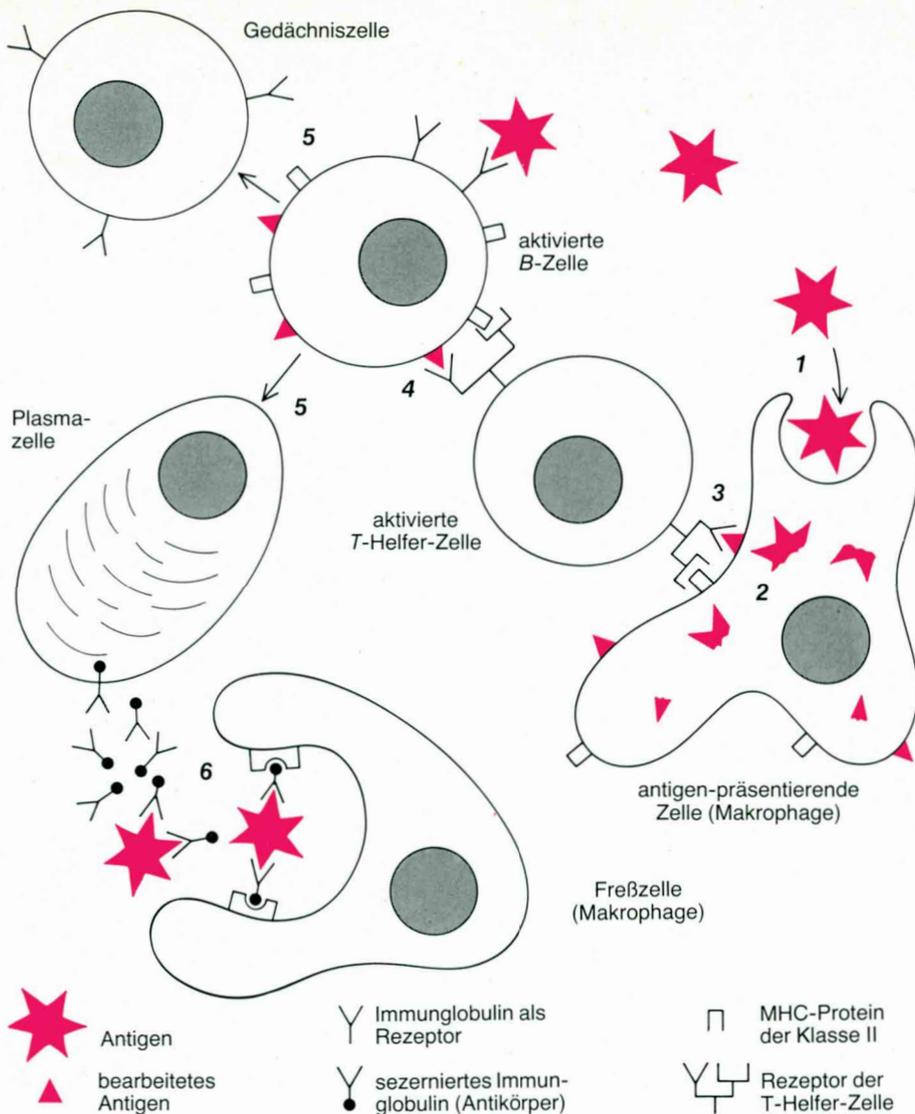


Bild 2: Eine Infektion mobilisiert mehrere kooperierende Populationen von Immunzellen. Die B-Zellen tragen Immunglobuline als Oberflächenrezeptoren, die zirkulierende Antigene erkennen und sie binden. Im allgemeinen jedoch werden sie allein davon nicht aktiviert. Zuerst muß das Antigen von einer antigen-präsentierenden Zelle aufgenommen werden (1); diese Funktion kann ein Makrophage übernehmen. Das Antigen wird von ihm bearbeitet (2) und erscheint dann an seiner Oberfläche. Wenn eine T-Helfer-Zelle es erkennt, wird sie akti-

viert (3) und aktiviert ihrerseits B-Zellen, die das gleiche bearbeitete Antigen tragen (4). Diese B-Zellen vermehren sich und differenzieren sich aus. (5): Einige Nachkommen werden zu Gedächtniszellen, die bei neuerlicher Infektion eine schnellere Immunreaktion ermöglichen, andere entwickeln sich zu antikörperausscheidenden Plasmazellen. Die freien Antikörper (ebenfalls Immunglobuline) binden sich an das Antigen und markieren es damit für die Zerstörung durch andere Elemente des Immunsystems, unter anderem durch Makrophagen (6).

phocyten erhalten. Sie bilden das Gedächtnis des Immunsystems und sorgen bei neuerlichem Kontakt mit demselben Antigen für eine schnellere Immunreaktion. Die Gedächtniszellen sind für die Immunität verantwortlich, die sich auf viele Infektionen hin oder aufgrund einer Impfung entwickelt.

Andere Zellen aus den selektierten B-Zell-Klonen durchlaufen eine Enddifferenzierung: Sie werden größer, teilen sich nicht mehr und widmen sich sozusagen mit ganzer Kraft der Antikörperproduktion. In diesem Stadium werden sie als Plasmazellen bezeichnet. Sie leben zwar nur noch einige Tage, geben aber große Mengen an Immunglobulinen ab.

Antikörper-Moleküle können einen fremden Organismus nicht direkt vernichten, sie markieren ihn nur als Angriffsziel für andere, zerstörende Abwehrsysteme. Eines davon ist das Komplement-System. Es umfaßt mehr als ein Dutzend verschiedene Proteine, die nacheinander auf der Oberfläche einer Zelle aktiviert werden, wenn diese mit Antigen-Antikörper-Komplexen besetzt ist. Die Komplement-Proteine sorgen letztlich für eine Perforation der Zellmembran.

Antigen-Antikörper-Komplexe ziehen auch Makrophagen an, die fremde Partikel verschlingen und verdauen. Eine Reihe anderer Zellen kann ebenfalls an der Immunreaktion beteiligt sein.

Struktur von Antikörpern

Wie erkennt nun ein Antikörper-Molekül sein Antigen? Die Antwort brachte die Analyse der Aminosäuresequenz und der Raumstruktur. Ein charakteristisches Antikörper-Molekül besteht aus vier Polypeptidketten: zwei identischen leichten Ketten von ungefähr 220 Aminosäuren Länge und zwei identischen schweren Ketten von 330 oder 440 Aminosäuren Länge (Bilder 4 und 5). Alle vier sind über Disulfidbrücken und nicht-kovalente Bindungen zu einem Y-förmigen Molekül verbunden.

Gemeinsames Bauelement der schweren wie der leichten Ketten ist eine strukturelle Untereinheit, eine Domäne, von rund 110 Aminosäuren Länge. Es sieht also so aus, als ob sich im Laufe der Evolution ein Gen für ein etwa so großes Ur-Protein wiederholt verdoppelt und verändert und auf diese Weise die längeren Gene beider Immunglobulin-Ketten hervorgebracht hat. Eine leichte Kette enthält zwei etwas verschiedene Kopien der Domäne, eine schwere Kette drei oder vier (Bild 5). Sämtliche Kopien falten sich räumlich weitgehend gleich auf.

Bei den schweren wie den leichten Ketten unterscheidet sich die Domäne

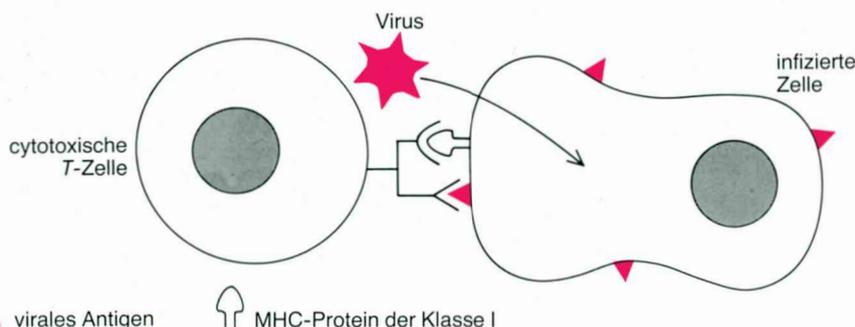


Bild 3: Virusinfektionen rufen andere Elemente des Immunsystems auf den Plan. Dringt ein Virus in eine Zelle ein, so bleiben virale Proteine in der Zellmembran zurück. Cytotoxische T-Zellen (Killer-Zellen) erkennen spezifisch solche fremden Moleküle, die zusammen mit

charakteristischen wirtseigenen Proteinen dargeboten werden, und zwar mit den Klasse-I-Proteinen des Haupthistokompatibilitäts-Komplexes (englisch *major histocompatibility complex*, abgekürzt MHC). Die infizierte Zelle wird dann von der cytotoxischen T-Zelle getötet.

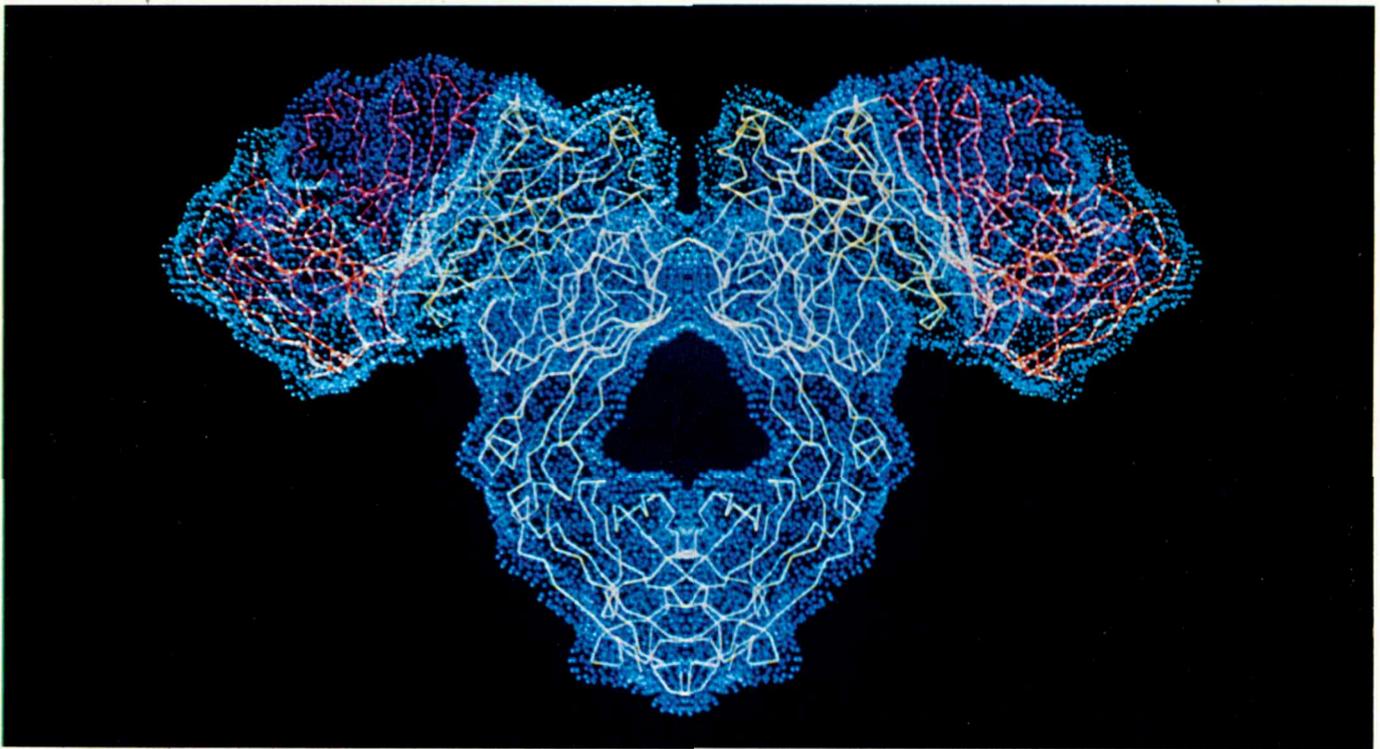


Bild 4: Typische Antikörpermoleküle bestehen aus vier Polypeptidketten, die zusammen eine Y-förmige Struktur erzeugen. Den Stamm des Ypsilon bilden zwei schwere Ketten (blaue Oberflächen), die sich bis in die beiden Arme erstrecken; zwei leichte Ketten (grüne Oberflächen) beschränken sich nur auf die Arme. Jedes Polypeptid besitzt konstante Regionen (weiß und gelb) und variable (rot). Alle Antikörper eines

stimmten Typs haben dieselben konstanten Regionen, während sich die variablen Regionen von einem *B*-Zell-Klon zum anderen unterscheiden. Am Ende jeden Armes sind die variablen Regionen der schweren und leichten Kette zu einer Antigen-Bindungsstelle gefaltet. Die Computerzeichnung hat Olson mit Hilfe derselben Programme erstellt, die auch für die Darstellung der Antigen-Bindung in Bild 1 benutzt wurden.

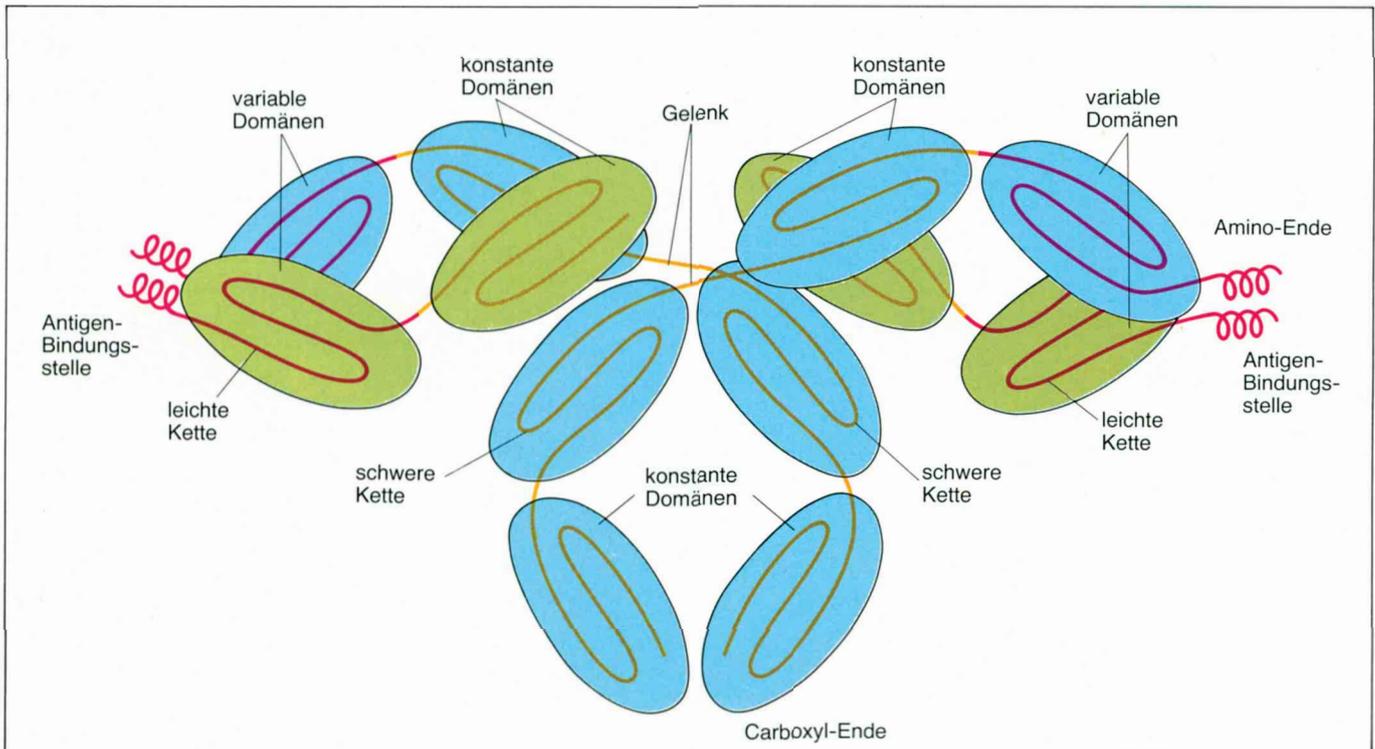


Bild 5: Ein Antikörper ist aus sich wiederholenden Domänen aufgebaut, das sind unabhängige Faltungseinheiten der Polypeptidketten. Eine leichte Kette besteht aus zwei solcher Domänen, die hier gezeigten schweren Ketten besitzen vier davon. In der Domäne ist die Polypeptidkette auf charakteristische Weise gefaltet: Einige Abschnitte darin bilden eine sogenannte Beta-Faltblattstruktur. Die variable Region jeder Kette beschränkt sich auf eine einzige Domäne am Amino-Ende. In ihr gibt es

drei Schleifen (die hypervariablen Regionen), die zur Antigen-Bindungsstelle beitragen. Die Domänenstruktur ist hier stark schematisch wiedergegeben, die Kette in Wirklichkeit komplizierter gefaltet. Ähnliche Domänen kommen in den Rezeptoren der *T*-Zellen vor (Bild 8) sowie in den Proteinen des Haupthistokompatibilitäts-Komplexes (MHC), welche die körpereigenen Zellen kennzeichnen. Alle drei Molekülfamilien haben sich wahrscheinlich aus einem gemeinsamen Vorfahren entwickelt.

am Amino-Ende – das als erstes synthetisiert wird – entscheidend von den anderen. Hier sind die meisten Veränderungen in der Aminosäuresequenz zu finden. Man unterscheidet daher variable und konstante Regionen. Im Antikörper-Molekül nehmen diese variablen Bereiche die äußere Hälfte eines jeden Y-Arms ein. Sie stammen jeweils von einer schweren und einer leichten Kette.

In jeder variablen Region gibt es drei kleine Abschnitte, wo die Aminosäuresequenzen besonders stark variieren. Diese „hypervariablen“ Teile legen sich an den Enden beider Arme zu einer taschenartigen Vertiefung, der Bindungsstelle für das Antigen, zusammen. Die Spezifität des Moleküls hängt von der Form der Tasche und von den Eigenschaften der chemischen Gruppen ab, die ihre Wände auskleiden. Welcher Antikörper welches Antigen erkennt, wird also hauptsächlich von der Aminosäuresequenz in den hypervariablen Regionen bestimmt.

Aber selbst in den konstanten Regionen stimmen nicht alle Moleküle überein. So existieren bei Säugern für die leichten Ketten zwei Typen von konstanten Regionen: Sie werden mit den griechischen Buchstaben Kappa und Lambda gekennzeichnet. Bei den schweren Ketten kennt man fünf Typen konstanter Regionen: Mü, Delta, Gamma, Epsilon und Alpha. (Sie bestimmen die Klassenzugehörigkeit.) Antikörper mit denselben variablen Regionen, aber anderen Klassen von schweren Ketten erkennen zwar dieselben Antigene, haben aber unterschiedliche Funktionen bei der Immunantwort. Beispielsweise besitzen die membrangebundenen Antikörper, die als B-Zell-Rezeptoren fungieren, Mü- oder Delta-Ketten. Die Antikörper hin-

gegen, die auf einen Antigen-Kontakt hin ausgeschüttet werden, enthalten zu meist Gamma- oder Alpha-Ketten.

Worauf beruht die Vielfalt?

Viele Jahre lang gab es zwei konkurrierende Theorien zur genetischen Grundlage der Antikörper-Vielfalt. Die eine besagt, daß in der Keimbahn (das ist die Gesamtheit aller Gene, die von einer Generation auf die nächste weitergegeben wird) für jedes Polypeptid, das in einem Antikörper erscheint, ein eigenes Gen vorhanden sein müsse. Demnach würden die Immunglobulin-Gene genauso wie alle anderen Protein-Gene exprimiert. Die Keimbahn-Theorie verlangt zwar keine speziellen genetischen Bearbeitungsmechanismen, setzt aber enorm viele Immunglobulin-Gene voraus.

Nach der zweiten Theorie gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Antikörper-Genen in der Keimbahn. Sie sollten sich dann irgendwie in vielfältiger Weise verändern, während sich die B-Lymphocyten aus ihren Stammzellen entwickeln. Die Vielfalt entstünde nach dieser Theorie in somatischen Zellen, Körperzellen also, und nicht in Keimzellen, also Eizellen und Samenzellen.

Eine interessante Variante der Keimbahn-Theorie stellten 1965 William J. Dreyer und J. Claude Bennett vom California Institute of Technology auf. Für jeden Typ Antikörper-Ketten soll die Keimbahn demnach viele V-Gene enthalten – nämlich für jede mögliche variable Region eines (daher V) –, aber nur ein einziges C-Gen für die konstante Region (abgekürzt C, nach englisch *constant*). Während der Reifung wählt die Zelle zufällig eines der V-Gene aus

und vereinigt es mit dem C-Gen zu einem einzigen DNA-Stück, das die Information für die vollständige Kette enthält.

Das Dreyer-Bennett-Modell weist gewisse Vorzüge auf, die es besonders attraktiv machen. Es verlangt keine riesigen DNA-Mengen für die Antikörper-Gene, und es bietet eine natürliche Erklärung dafür an, wie Antikörper in einem Strukturteil stark variieren, in anderen aber konstant bleiben können.

Bis Mitte der siebziger Jahre stand jedoch seiner Anerkennung eines vor allem im Wege: Es benötigte Mechanismen, welche Gene in den somatischen Zellen irgendwie neu ordnen können. Kein einziger war aber bekannt, und viele Wissenschaftler hielten es für unwahrscheinlich, daß überhaupt welche existieren. Daß ein Gen immer für ein Polypeptid codiert und das Genom während der gesamten Entwicklung eines Organismus unverändert bleibt, wurde damals als allgemein bewiesenes Prinzip der Biologie angesehen.

In den vergangenen zehn Jahren hat sich nun mittels der neuartigen gentechnologischen Untersuchungsmöglichkeiten herausgestellt, daß die Immunglobulin-Gene tatsächlich eine somatische Rekombination durchlaufen – aber auf eine viel kompliziertere Art, als Dreyer und Bennett vorgeschlagen hatten. Aus diesen komplexen Um- und Neuordnungen geht die große Vielfalt der V-Regionen hervor.

Kombinationen, Ungenauigkeiten und Mutationen

Den ersten Hinweis auf eine somatische Rekombination bei Immunglobulin-Genen entdeckte 1976 Nobumichi

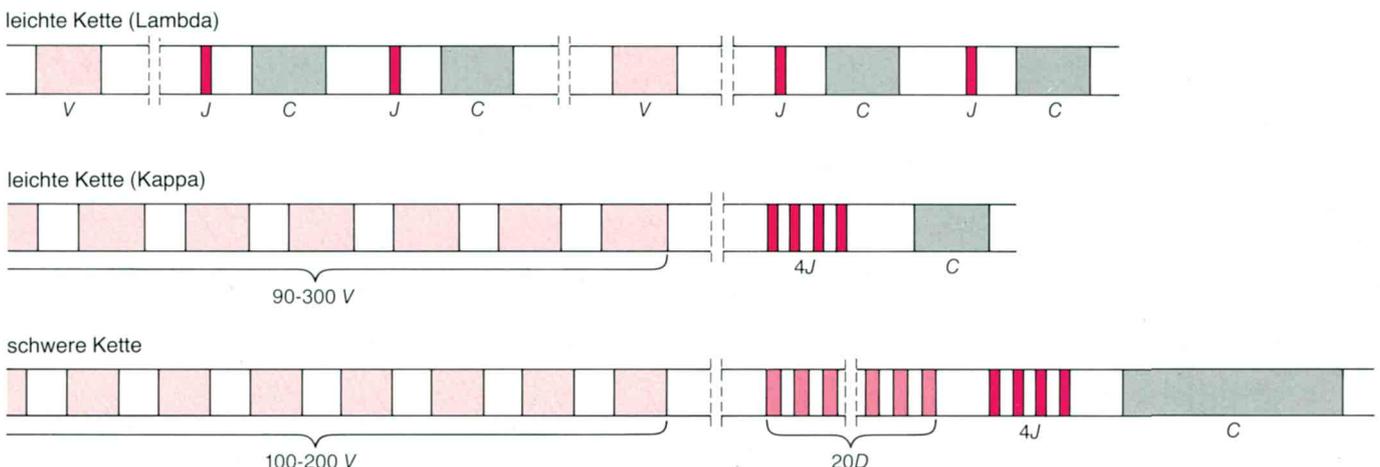


Bild 6: Die Gene für die verschiedenen Ketten der Antikörper sind in etliche kleine, weit auseinander liegende Stücke aufgeteilt. Bei Säugern gibt es zwei verschiedene Typen von leichten Ketten: Lambda und Kappa. Bei der leichten Lambda-Kette der Maus codieren zwei V-Gene für den größten Teil der variablen Region und vier C-Gene für die konstante Region. Vor jedem C-Gen befindet sich ein kurzer DNA-Abschnitt, das J-Segment (J für englisch *joining*, verbindend), das die übrige variable

Region bestimmt. Jedes V-Gen läßt sich mit jedem J-C-Paar kombinieren. Für die leichte Kappa-Kette existieren einige hundert V-, vier J-Segmente und ein einziges C-Gen. Die Gene für die schweren Ketten sind ähnlich organisiert, doch ist hier die DNA für die variable Region noch weiter unterteilt: Zusätzlich zu den V- und J-Abschnitten gibt es rund 20 D-Segmente (D für englisch *diversity*, Vielfalt). Die Gene für die T-Zell-Rezeptoren sind ganz ähnlich wie die für die schweren Ketten aufgebaut.

Hozumi gemeinsam mit mir. Wir arbeiteten damals am Institut für Immunologie in Basel mit Restriktionsenzymen, die DNA-Moleküle an spezifischen Stellen durchschneiden. Die Ergebnisse zeigten, daß bei embryonalen Mäusezellen die für die *V*- und *C*-Regionen der leichten Ketten codierenden DNA-Sequenzen einigen Abstand zueinander haben, bei einer reifen, Antikörper sezernierenden Zelle aber viel enger beieinander liegen. (Wir nahmen dazu keine normalen reifen *B*-Zellen, sondern Zellen aus einem Myelom, einem Lymphocyten-Krebs. Solche entarteten Zellen lassen sich viel besser in Kultur halten.)

Wie das Umordnen der Immunglobulin-DNA-Sequenzen geschieht, zeigte sich, als DNA-Fragmente in Bakterien kloniert (vermehrt) und schließlich analysiert wurden. Die ersten derartigen Experimente führten Ora Bernard und ich in Basel aus, und zwar in Zusammenarbeit mit Allan Maxam und Walter Gilbert von der Harvard-Universität. Wir verwendeten einen DNA-Klon, der embryonalen Mäusezellen entstammte, und bestimmten die Nucleotidsequenz eines DNA-Abschnittes, der das *V*-Gen einer leichten Lambda-Kette enthielt. Zu unserer Überraschung fehlten die Nucleotide, die den letzten dreizehn Aminosäuren der variablen Region entsprechen.

Christine Brack aus meinem Labor entdeckte sie dann: Tausende von Basenpaaren von dem DNA-Abschnitt für die restliche *V*-Region entfernt und rund 1300 Basenpaare „stromaufwärts“ vor der *C*-Region (Bild 6 oben). Dieses kurze Stück erhielt wegen seiner verbindenden (englisch: *joining*) Funktion die Bezeichnung *J*-Segment. Jede leichte Lambda-Kette wird durch Kombination der verstreut liegenden *V*-, *J*- und *C*-Abschnitte zusammengestellt.

Bald darauf wurden auch die leichte Kappa-Kette und die variable Region der schweren Kette auf ähnliche Weise analysiert. An diesen Arbeiten waren verschiedene Laboratorien beteiligt, vor allem mein eigenes in Basel, das von Philip Leder an den amerikanischen National Institutes of Health und das von Leroy E. Mood am California Institute of Technology.

Auch die Kappa-Kette ist in *V*-, *J*- und *C*-Abschnitten verschlüsselt. Bei ihr gibt es, wie sich herausstellte, ein paar hundert *V*-Segmente mit etwas unterschiedlicher Aminosäuresequenz sowie vier verschiedene *J*-Segmente (Bild 6 Mitte). Die Multiplikation beider Zahlen ergibt die Anzahl der möglichen Regionen für die Kappa-Ketten.

Die potentielle Vielfalt der schweren Ketten ist sogar noch größer. Zusätzlich zu den *V*- und *J*-Segmenten enthalten die Gene für die variable Region der

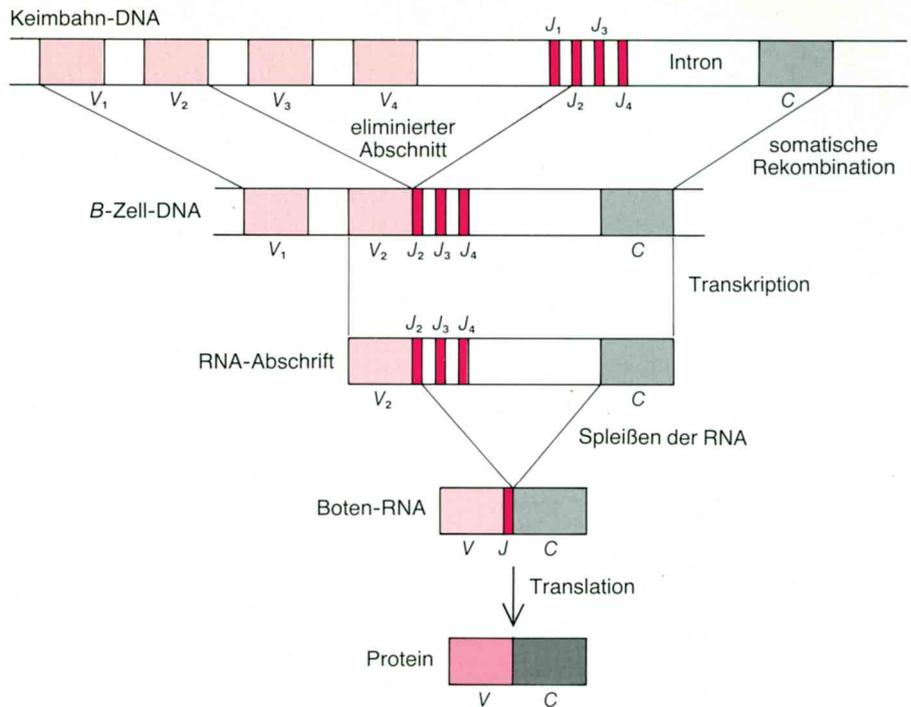


Bild 7: Ein Antikörper-Gen wird, wie hier am Beispiel einer leichten Kappa-Kette dargestellt, in zwei Schritten zusammengebaut. Als erstes werden zufällig ausgewählte *V*- und *J*-Abschnitte mit Hilfe von Enzymen verbunden, die sämtliche dazwischenliegende DNA eliminieren: hier das Stück mit *V*₃, *V*₄ und *J*₁, so daß *V*₂ und *J*₂ zusammenkommen. Als nächstes wird

die DNA auf ganzer Länge vom Start des *V*₂-Gens bis zum Ende des *C*-Gens in RNA umgeschrieben. Standard-Spleißenzyme, die an der Expression vieler Gene beteiligt sind, schneiden dann die ganze RNA vom Ende des *J*₂-Segments bis zum Beginn des *C*-Gens heraus. Die zusammengespleißte Sequenz der reifen Boten-RNA wird schließlich in Protein übersetzt.

schweren Kette noch ein drittes Stück, das den Buchstaben *D* erhielt (für englisch *diversity*, Vielfalt). Die Keimbahn-Zellen der Maus beispielsweise besitzen über hundert *V*-, rund 20 *D*- und vier *J*-Segmente, das heißt, im Prinzip existieren allein dafür weit über 10 000 Kombinationsmöglichkeiten (Bild 6 unten). Leichte und schwere Kette zusammen können wahrscheinlich mehr als 10 Millionen verschiedene Antigen-Bindungsstellen zustande bringen.

Die zusammenhängende Information für eine funktionsfähige Immunglobulin-Kette entsteht in zwei Schritten (Bild 7). Als erstes werden auf der DNA die *V*- und *J*-Abschnitte (im Falle einer leichten Kette) beziehungsweise die *V*-, *D*- und *J*-Segmente (im Falle einer schweren Kette) zusammengebracht. Dann wird die DNA in ein durchgehendes RNA-Molekül umgeschrieben: Es umfaßt den *V/J*- oder *V/D/J*-Komplex, das *C*-Gen sowie das Intron, das nichtcodierende Stück dazwischen. Schließlich wird das Intron mitsamt den überflüssigen *J*-Elementen herausgeschnitten, die Boten-RNA aus dem Zellkern ausgeschleust und in Protein übersetzt.

Dieser zweite Schritt beruht auf RNA-Spleißmechanismen, die vielen Familien eukaryontischer Gene gemeinsam sind. Der erste Schritt, bei dem die DNA

selbst und nicht ihre RNA-Abschrift in hochspezifischer Weise verändert wird, ist weniger üblich und könnte sogar auf das Immunsystem beschränkt sein. Offensichtlich ist daran eine Gruppe von Enzymen beteiligt, die entfernte *V*-, *D*- und *J*-Abschnitte zusammenbringen können und die oftmals die gesamte DNA dazwischen entfernen.

Die Enzyme selbst sind noch nicht isoliert, doch hat man Signalsequenzen entdeckt, die wahrscheinlich ihre Aktivität steuern. So liegt direkt hinter jedem *V*-Gen der Kappa-Kette eine charakteristische Konstellation aus einem Heptamer – einer Gruppe aus sieben Nucleotiden – gefolgt von einem Spacer, einem „Abstandhalter“, und einem Nonamer – einer Gruppe aus neun Nucleotiden. Direkt vor dem *J*-Segment befindet sich eine annähernd komplementäre Einheit, also Nonamer, Abstandhalter und Heptamer. Diese Einheiten könnten Enzymen, welche die Doppelhelix spalten und wieder verbinden, als Orientierungshilfe dienen. Ähnliche Signalsequenzen sind bei den Genen für die schweren Ketten zu finden, und zwar so angeordnet, daß beim Spleißen ein *D*-Segment zwischen die *V*- und *J*-Segmente eingeschlossen wird.

Die vielen Kombinationsmöglichkeiten, die sich aus mehreren hundert Gen-

Abschnitten ergeben, liefern den Schlüssel für die Vielfalt der Antikörper, doch tragen noch mindestens zwei weitere Dinge dazu bei. Erstens arbeitet die Maschinerie, welche die *V*-, *D*- und *J*-Abschnitte miteinander verbindet, etwas ungenau, so daß sich die Vereinigungsstelle um mehrere Basenpaare verschieben kann. Bei der Vereinigung werden zudem manchmal noch zusätzliche Basenpaare eingeschoben. Beides vermag die Aminosäuresequenz des Polypeptids zu ändern. Selbst wenn also zwei Antikörper aus derselben Kollektion von Genschnitten hervorgehen, können sie etwas verschiedene Antigen-Bindungsstellen haben.

Zweitens wird die Vielfalt entscheidend durch somatische Mutationen vergrößert. Im Jahr 1970 bestimmte Martin Weigert – er arbeitete im Labor von Melvin Cohn am Salk-Institut für Biologische Studien in San Diego (Kalifornien) – die Aminosäuresequenz leichter Lambda-Ketten von 18 Mäuse-Myelomen. Alle Tiere gehörten demselben Inzuchtstamm an, hätten also genetisch identisch sein sollen. Tatsächlich waren auch 12 der 18 Lambda-Ketten identisch, die anderen sechs aber davon wie auch untereinander verschieden.

Die Abweichungen beruhen wahrscheinlich auf spontanen genetischen Veränderungen in den sich entwickelnden Zellen, überzeugende Indizien aber brachte erst die Klonierung und Sequenzierung der Immunglobulin-Gene. Im Jahre 1977 konnten Brack und Bernard zeigen, daß der Inzucht-Mäusestamm nur ein Keimbahn-Gen für die *V*-Region der Lambda-Kette trägt und daß dessen Nucleotidsequenz der Aminosäuresequenz entspricht, die in 12 der 18 Myelome vorkommt. Die logische Folgerung daraus ist, daß die sechs Varianten durch somatische Mutation entstanden sind.

Inzwischen wurden auch mehrere Aminosäuresequenzen von Kappa-Ketten und schweren Ketten mit Keimbahn-Nucleotidsequenzen verglichen. In jedem Fall waren die Proteine vielfältiger als die Keimbahn-DNA. Die Mutationen treten in der variablen Domäne und in den unmittelbar benachbarten Regionen auf, nicht aber in den konstanten Domänen.

Der geschätzten Mutationsrate nach sollte sich alle drei bis dreißig Zellteilungen eine Veränderung in der *V*-Region ereignen. Dies liegt um einige Größenordnungen über der durchschnittlichen Mutationsrate eukaryontischer Gene. Die *B*-Zellen oder ihre Vorläufer scheinen daher eine spezielle Ausstattung von Enzymen zu besitzen, die in der variablen Region von Immunglobulin-Genen Mutationen induzieren. Wie diese Enzyme aussehen, ist bislang gänzlich unklar.

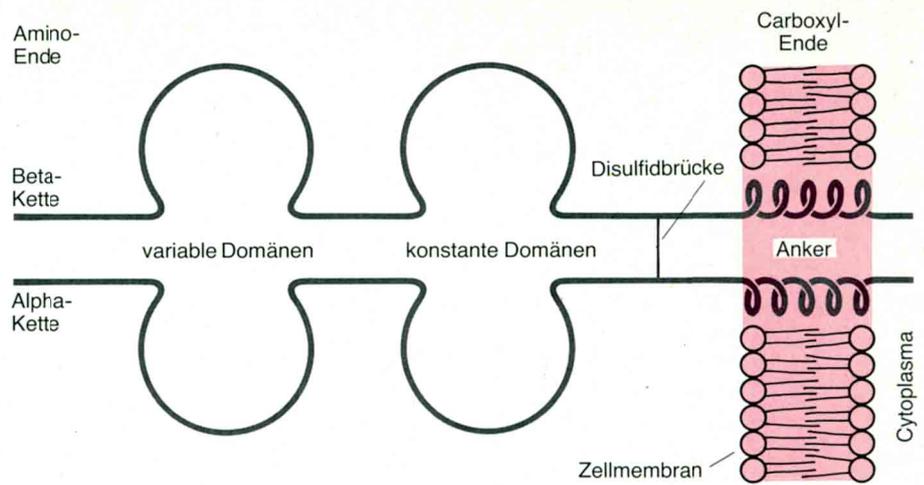


Bild 8: Die Struktur des *T*-Zell-Rezeptors ist noch nicht im einzelnen bekannt, seine Polypeptidkomponenten aber hat man bereits identifiziert. Jedes Rezeptormolekül enthält eine

Alpha- und eine Beta-Kette, jede Kette wiederum eine konstante und eine variable Domäne. Eine an hydrophoben Aminosäuren reiche Region verankert das Protein in der Zellmembran.

Das Faszinierende ist, daß kombinatorische wie auch mutationserzeugende Prozesse zur Vielfalt der Antikörper-Gene beitragen. Warum haben sich im Laufe der Evolution zwei Systeme mit demselben Zweck entwickelt? Eine plausible Erklärung deuten neuere Untersuchungen an. Beide Mechanismen scheinen während der Individualentwicklung der *B*-Lymphocytenentwicklung unter strenger Kontrolle zu stehen.

Als erstes werden die verschiedenen Abschnitte der Immunglobulin-Gene rekombiniert. Dieser Prozeß ist um den Zeitpunkt herum abgeschlossen, wenn die Zellen erstmals in Kontakt mit Antigenen kommen. Er hat eine Zellpopulation mit einer großen Variationsbreite in der Spezifität hervorgebracht, aus der jedes gegebene Antigen nur wenige Zellen selektiert. Während der Proliferation dieser ausgewählten *B*-Zell-Klone beginnt der Mutationsmechanismus tätig zu werden. Er verändert einzelne Nucleotidbasen und besorgt so die Feinabstimmung der Immunantwort: Es entstehen Immunglobulin-Gene, deren Produkte genauer zum Antigen passen.

Wie stark die ungenaue Vereinigung der DNA-Abschnitte, der Einbau zusätzlicher Basen und die somatischen Mutationen die Antikörper-Vielfalt erhöhen, läßt sich nur schwer quantitativ erfassen; alles zusammen vergrößert aber die Anzahl unterschiedlicher Antigen-Bindungsstellen sicherlich auf das Hundertfache, wahrscheinlich sogar mehr. Wenn also die kombinatorischen Prozesse allein schon 10 Millionen verschiedene Antikörper hervorbringen, könnte die Gesamtzahl gut mehr als eine Milliarde erreichen.

Da *B*-Zellen und ihre Antikörper produzierende Maschinerie bereits so kom-

pliziert sind, ist es etwas entmutigend, daß sie erst das halbe Immunsystem ausmachen. Die *T*-Zellen sind nicht minder komplex und für die immunologische Kompetenz unerlässlich. Ein Tier ohne *T*-Zellen kann gegen die meisten Antigene keine wirkungsvolle Immunantwort aufbauen, auch wenn seine *B*-Zellen unversehrt sind.

Die *T*-Zellen und ihr Rezeptor

Man kennt drei Subpopulationen von *T*-Zellen. Sie sehen alle gleich aus, unterscheiden sich aber in ihren Funktionen (Bild 2). Die eine umfaßt die cytotoxischen *T*-Zellen, die Killer-Zellen, die ihre Zielzellen direkt töten. Die Vernichtungsmethode ist nicht bekannt. Eine aktivierte cytotoxische *T*-Zelle heftet sich zwar an ihr Angriffsziel, verschlingt es aber nicht (wie es ein Makrophage, eine Freßzelle, tut); sie erzeugt eine tödliche Verletzung (Bild 3).

Die beiden anderen Unter-Populationen, die Helfer-Zellen und Suppressor-Zellen, haben eine regulatorische Funktion. Wenn die Helfer-Zellen ein Antigen erkennen, stimulieren sie andere Teile des Immunsystems, darunter die *B*-Zellen und sonstige, für dasselbe Antigen spezifische *T*-Zellen. Die Suppressor-Zellen wirken genau entgegengesetzt, das heißt, sie schwächen die Aktivität derselben Zellgruppen ab.

Der Name Helfer-Zellen läßt an eine unterstützende und untergeordnete Rolle denken, so als würden sie nur eine Reaktion fördern, die auch ohne sie stattfände. Tatsächlich aber dürften die Helfer-*T*-Zellen die Schlüsselrolle im Immunsystem spielen. *B*-Zellen beispielsweise erkennen Antigene unabhängig

von der *T*-Zell-Stimulation, aber sie müssen gewöhnlich von Helfer-Zellen aktiviert werden, damit sie proliferieren und sich ausdifferenzieren können.

Die Suppressor-Zellen scheinen wohl genauso wichtig zu sein: indem sie für die negative Rückkopplung sorgen, durch die sich die Immunreaktion selbst Zügel anlegt. Sie könnten auch an der Elimination von *B*- und *T*-Zellen beteiligt sein, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind.

Da die *T*-Zellen antigen-spezifisch sind, müssen sie Rezeptormoleküle tragen, analog den membrangebundenen Immunglobulinen der *B*-Zellen. Dies wurde zwar bereits vor mehr als 20 Jahren erkannt, aber die *T*-Zell-Rezeptoren erwiesen sich als schwer zu analysieren oder auch nur zu identifizieren, denn sie werden nicht wie Antikörper in großen Mengen ausgeschüttet.

Erstmals zu fassen bekamen sie James P. Allison von der Universität von Texas in Austin, John W. Kappler vom National Jewish Hospital in Denver (Colorado) und Ellis L. Reinherz von der Medizinischen Fakultät der Harvard-Universität. Sie präparierten Antikörper, die sich an ein Protein auf der Oberfläche der *T*-Zellen binden; das darauf identifizierte Protein wurde als recht guter Rezeptor-Anwärter angesehen, da seine Struktur von Zellklon zu Zellklon variiert. Es ist ungefähr ein Drittel kleiner als ein Immunglobulin und besteht aus zwei Ketten, die mit den griechischen Buchstaben Alpha und Beta gekennzeichnet werden.

Tak W. Mak und seine Mitarbeiter an der Universität Toronto sowie Mark M. Davis und seine Kollegen an der Medizinischen Fakultät der Stanford-Universität klonierten und sequenzierten 1984 ein Gen, das in *T*-, nicht aber in *B*-Zellen exprimiert und neu zusammengestellt wird. Mak arbeitete mit Zellen einer menschlichen *T*-Zell-Leukämie und Davis mit einem Hybridom, einer Zell-Linie, die durch Fusion von Mäuse-Helfer-Zellen mit malignen *T*-Zellen erzeugt worden war. Trotz ihrer unterschiedlichen Herkunft codieren beide Gene, wie sich herausstellte, für dasselbe Protein.

Die von Mak und Davis analysierten Nucleotidsequenzen sind mit denen der Immunglobulin-Gene homolog, und es existieren auch globale Merkmale, die eine Familienähnlichkeit mit den Immunglobulinen anzeigen. Die Gene sind in verstreut liegende Abschnitte unterteilt, die in der sich entwickelnden *T*-Zelle neu geordnet werden können. Ihre „vorderen“ Abschnitte (sie entsprechen dem zum Amino-Ende hin gelegenen Bereich des Polypeptids) sind variabel, die hinteren dagegen haben eine konstante Sequenz (Bild 8). Wie die mem-

brangebundenen Immunglobuline enthält das Proteinmolekül nahe an seinem Carboxyl-Ende eine Reihe hydrophober (wasserabweisender) Aminosäuren, die es in der Membran verankern. Eine direkte Bestimmung der Aminosäuresequenz durch Reinherz und seine Mitarbeiter hat inzwischen bestätigt, daß die beiden Gene für die Beta-Untereinheit des *T*-Zell-Rezeptors codieren.

Zwei weitere *T*-Zell-DNA-Klone wurden isoliert, und zwar von Haruo Saito in meinem Labor am Massachusetts Institute of Technology und von David M. Kranz am Labor von Herman N. Eisen, ebenfalls am MIT. In diesem Fall kamen die Gene aus cytotoxischen Mäuse-*T*-Zellen. Trotzdem stimmt der hintere Abschnitt der einen DNA-Sequenz im wesentlichen mit dem Gen für die konstante Region der Beta-Kette von Hel-

fer-Zellen überein. Die zweite DNA-Sequenz hat eine Reihe von Eigenschaften mit den Genen für die Beta-Kette gemein. Sie ist Immunglobulin-Genen homolog, besteht aus Abschnitten, die nur in *T*-Zellen neu geordnet und exprimiert werden, und besitzt einen Bereich für den hydrophoben Anker. Die logische Hypothese daraus war, daß dieses Gen für die Alpha-Kette des Rezeptormoleküls codiert.

Kurz darauf isolierte aber Saito aus demselben Klon cytotoxischer *T*-Zellen ein drittes Gen. Es besitzt ebenfalls alle von einem *T*-Zell-Rezeptor zu erwartenden Eigenschaften; doch zu seinen Gunsten spricht noch mehr. Die parallel mit der Gen-Klonierung durchgeführte chemische Analyse des Proteins ergab, daß der Rezeptor Kohlenhydrat-Seitenketten besitzt, die über die Aminosäure

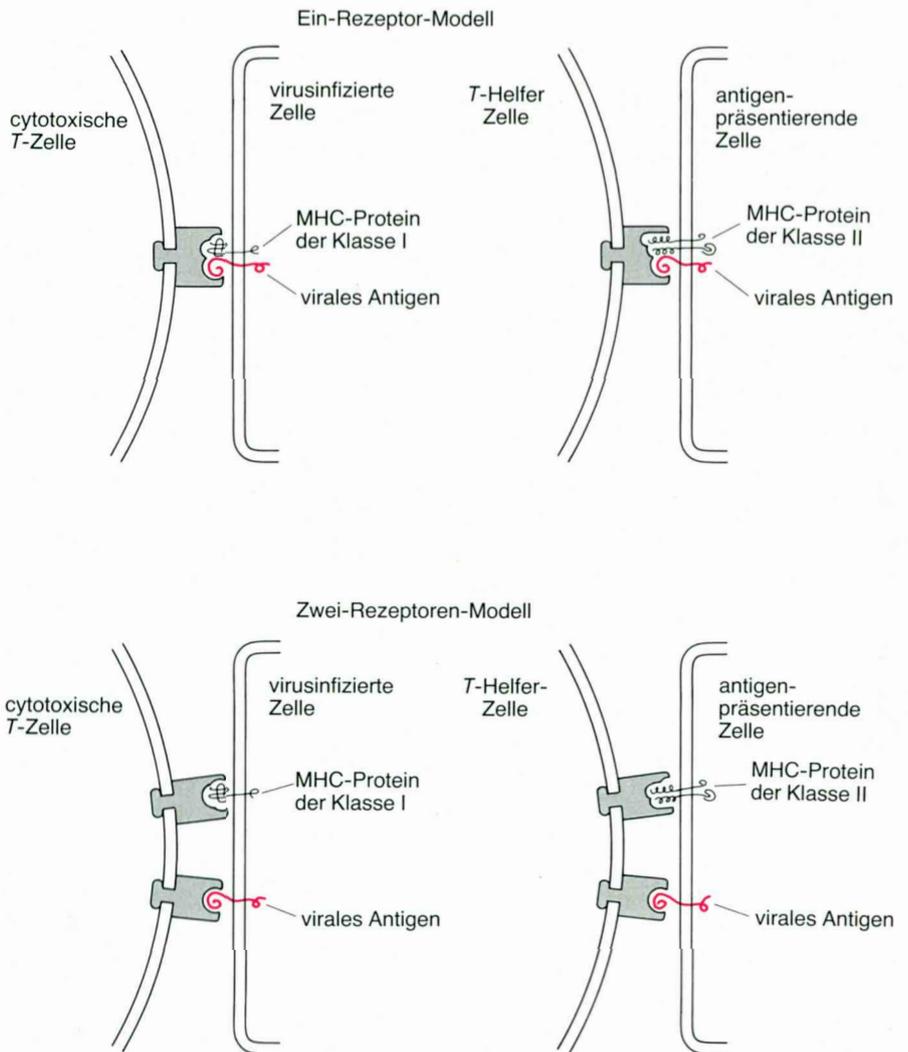


Bild 9: Das Rezeptorsystem der *T*-Zelle reagiert nicht – wie ein Antikörpermolekül – auf ein Antigen allein: Dieses muß an der Oberfläche einer Zelle geboten werden, die zugleich eines der Proteine des Haupthistokompatibilitäts-Komplexes (MHC) trägt. Cytotoxische *T*-Zellen erkennen ein Antigen in Verbindung mit einem auf fast allen Körperzellen vorkommen-

den MHC-Protein der Klasse I. *T*-Helfer-Zellen binden sich dagegen an ein Antigen, das mit einem MHC-Protein der Klasse II assoziiert ist; diese Moleküle kommen nur auf Zellen des Immunsystems wie Makrophagen und Lymphocyten vor. Noch unklar ist, ob die *T*-Zellen einen Rezeptor mit zwei Bindungsstellen besitzen oder zwei getrennte Rezeptormoleküle.

Asparagin mit ihm verbunden sind. Dem früheren Alpha-Ketten-Anwärter fehlen geeignete Asparagin-Einheiten, der neue hingegen besitzt mehrere in passenden Positionen. Eine Teilsequenzierung der Alpha-Protein-Untereinheit durch Kappler und seine Mitarbeiter bestätigte, daß der dritte DNA-Klon das wahre Gen für die Alpha-Kette ist. Das gleiche Gen wurde auch von Y.-H. Chien und anderen in Davis' Labor in Stanford aus einem Helfer-Zell-Hybridom isoliert.

Damit ist das zweite von Saito und Kranz gefundene Gen – der verworfene Alpha-Ketten-Kandidat – scheinbar ohne Funktion. Es ist jedoch so eng mit den anderen Genen verwandt, daß es fast mit Sicherheit irgendeine Rolle bei der Erkennung von Antigenen spielt. Es codiert vermutlich für ein Protein, das man jetzt als Gamma-Kette bezeichnet. Ich werde später noch auf seine mögliche Funktion eingehen.

Aus den Nucleotidsequenzen für die Alpha- und Beta-Ketten läßt sich die Struktur des *T*-Zell-Rezeptors weitgehend ableiten. Jede Kette besteht aus zwei Domänen, die in ihrer Gesamtstruktur der sich wiederholenden Domäne der Immunglobuline ähneln (Bild 8). Der Homologiegrad zu den Immunglobulinen bewegt sich zwischen 25 und 35 Prozent. Die beiden Ketten sind über eine Disulfidbrücke zwischen ihrer konstanten Region und ihrem Membran-Anker verbunden. Moleküle aus Helfer-Zellen und cytotoxischen *T*-Zellen haben in ihren Alpha- und Beta-Ketten identische konstante Regionen.

Auch in ihrer Molekulargenetik ähneln die *T*-Zell-Rezeptoren verblüffend Immunglobulinen. Die variablen Regionen beider Rezeptorketten sind in drei den *V*-, *D*- und *J*-Segmenten entsprechenden Abschnitten verschlüsselt, die sich in den Keimzellen über ein Chromosom verteilen, in reifen *T*-Lymphocyten aber miteinander verbunden sind. Die den Immunglobulin-Genteilen benachbarten Heptamer-Nonamer-Signalsequenzen sind ebenfalls in der Nähe der Genteile für den *T*-Zell-Rezeptor zu finden – ein Hinweis darauf, daß die somatische Rekombination von dem gleichen oder zumindest einem sehr ähnlichen Enzymsystem bewerkstelligt wird.

Die „Selbst“-Erkennung

Angesichts all dieser genetischen Ähnlichkeiten zwischen Immunglobulinen und *T*-Zell-Rezeptoren darf man wohl mit gutem Grund annehmen, daß die beiden Proteine auch ihre Antigene auf gleiche Weise erkennen. Die *T*-Zell-Rezeptoren könnten also eine Antigen-Bindungsstelle haben, die von den variablen

Regionen der Alpha- und Beta-Ketten gebildet wird, und zwar von Gruppen hochvariabler, in spezifischen Bereichen lokalisierter Aminosäuren. Dies ist eine verlockende Hypothese, denn sie erklärt die Erkennungsfähigkeiten beider Proteine auf dieselbe Weise.

Aber auch wenn sich die Hypothese als richtig erweisen sollte, kann sie doch nicht alles erklären. Denn die Bedingungen, unter denen die beiden Teile des Immunsystems ihre Antigene erkennen, sind verschieden. Eine *B*-Zelle kann schon auf Antigene allein reagieren, die *T*-Zellen eines Individuums aber werden nur dann aktiviert, wenn das Antigen auf der Oberfläche einer Zelle sitzt, die auch körpereigene Marker trägt.

Hier kommen die Moleküle ins Spiel, die die Identität eines Individuums kennzeichnen. Es sind dies Proteine, die von einer großen Ansammlung von Genen, dem Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex (englisch *major histocompatibility complex*, abgekürzt MHC), codiert werden. Sie bilden eine dritte Klasse von Proteinen mit einer lebenswichtigen Rolle bei der Immunerkennung.

Die MHC-Proteine wurden bei experimentellen Gewebe-Transplantationen entdeckt. Sind Spender und Empfänger eines Transplantats nicht genetisch identisch (wie das bei eineiigen Zwillingen öfter bei Mäusen eines Inzuchtstammes der Fall ist), so wird es im allgemeinen abgestoßen. Denn der Empfänger entwickelt eine Immunreaktion gegen die MHC-Proteine des Spenders.

Die verbreitete Abstoßung von fremdem Gewebe bedeutet, daß nicht verwandte Individuen fast immer verschiedene Gruppen von MHC-Genen exprimieren. Tatsächlich sind die MHC-Proteine – neben den Immunglobulinen und den *T*-Zell-Rezeptoren – die vielfältigsten, die man kennt. Antikörper und *T*-Zell-Rezeptoren variieren von Zelle zu Zelle, MHC-Proteine hingegen von Individuum zu Individuum.

Zwei Klassen von MHC-Proteinen hat man identifiziert. Moleküle der Klasse I bestehen aus einer großen Polypeptidkette (ungefähr so groß wie eine schwere Immunglobulin-Kette), die mit einer viel kleineren Untereinheit, dem sogenannten Beta-2-Mikroglobulin, verbunden ist. Sie kommen auf fast allen Zellen vor. Die MHC-Proteine der Klasse II erscheinen hingegen nur auf einigen an der Immunantwort beteiligten Zelltypen wie den *B*-Lymphocyten, Makrophagen und spezialisierten Epithelzellen. Auch diese Moleküle setzen sich aus zwei Polypeptidketten zusammen. Beide sind ungefähr so groß wie eine leichte Immunglobulin-Kette. Alle MHC-Polypeptide zeigen eine gewisse Homologie zu den Immunglobulinen, die Ähnlichkeit ist aber

nicht so stark wie die zwischen *T*-Zell-Rezeptoren und Immunglobulinen.

Da eine Gewebeübertragung zwischen Individuen in der Natur kaum vorkommt, kann die Transplantat-Abstoßung nicht die Hauptaufgabe der MHC-Proteine sein. Ihre eigentliche Funktion haben sie woanders im Immunsystem, sie steuern nämlich die Reaktionen der *T*-Zellen. Eine *T*-Zelle erkennt ein Antigen, wenn es zusammen mit einem Selbst-MHC-Protein auf der Oberfläche derselben Zelle auftritt. Daß beide Signale zusammen zur Erkennung erforderlich sind, bezeichnet man als MHC-Restriktion (Bild 9). Cytotoxische *T*-Zellen reagieren auf eine Kombination aus Antigen und einem MHC-Protein der Klasse I; *T*-Helfer-Zellen brauchen ein Protein der Klasse II.

Was für einen Nutzen zieht der Organismus aus der MHC-Restriktion? Sie lenkt doch die Aktivitäten der *T*-Zellen auf körpereigene Zellen und nicht auf Bakterien oder freie Fremdmoleküle. Eine plausible Erklärung ist, daß sich die cytotoxischen Zellen, die Killer-Zellen, zum Schutz gegen Virusinfektionen entwickelt haben. Eine Zelle, in die ein Virus eingedrungen ist, trägt vom viralen Genom codierte Hüllproteine auf ihrer Plasmamembran. Sie zeigt also genau das richtige Muster an Oberflächenmarkern, um von *T*-Zellen erkannt zu werden: ein fremdes Molekül in Kombination mit eigenen, individuellen Proteinen. Eine cytotoxische Zelle, die nun das virale Antigen und eines der Klasse-I-Proteine erkennt, kann die infizierte Zelle töten, ehe sich das Virus vermehrt.

Die Proteine der Klasse II und die regulatorischen *T*-Zellen haben sich vielleicht entwickelt, damit die Immunantwort effizienter wird. Helfer-Zellen lassen sich von anderen Zellen aktivieren, die zirkulierende Antigene aufnehmen und zusammen mit MHC-Proteinen der Klasse II auf ihrer Oberfläche präsentieren. Die auf *B*-Lymphocyten und Makrophagen vorhandenen Klasse-II-Proteine könnten den Schlüssel dafür liefern, wie Helfer-Zellen mit beiden Zellen kommunizieren und sie dabei zu einer Immunantwort heranziehen.

„Berufsausbildung“ zu *T*-Zellen

Wenn eine *T*-Zelle zwei Oberflächenmarker erkennen muß, stellt sich zwangsläufig die Frage, ob sie dafür zwei getrennte Rezeptoren besitzt oder nur einen mit einer Doppelfunktion. Einige neuere Experimente scheinen für das Ein-Rezeptor-Modell zu sprechen, die Ergebnisse sind aber keineswegs schlüssig. Wenn doch noch ein zweiter Rezeptor gefunden werden sollte, könnte er

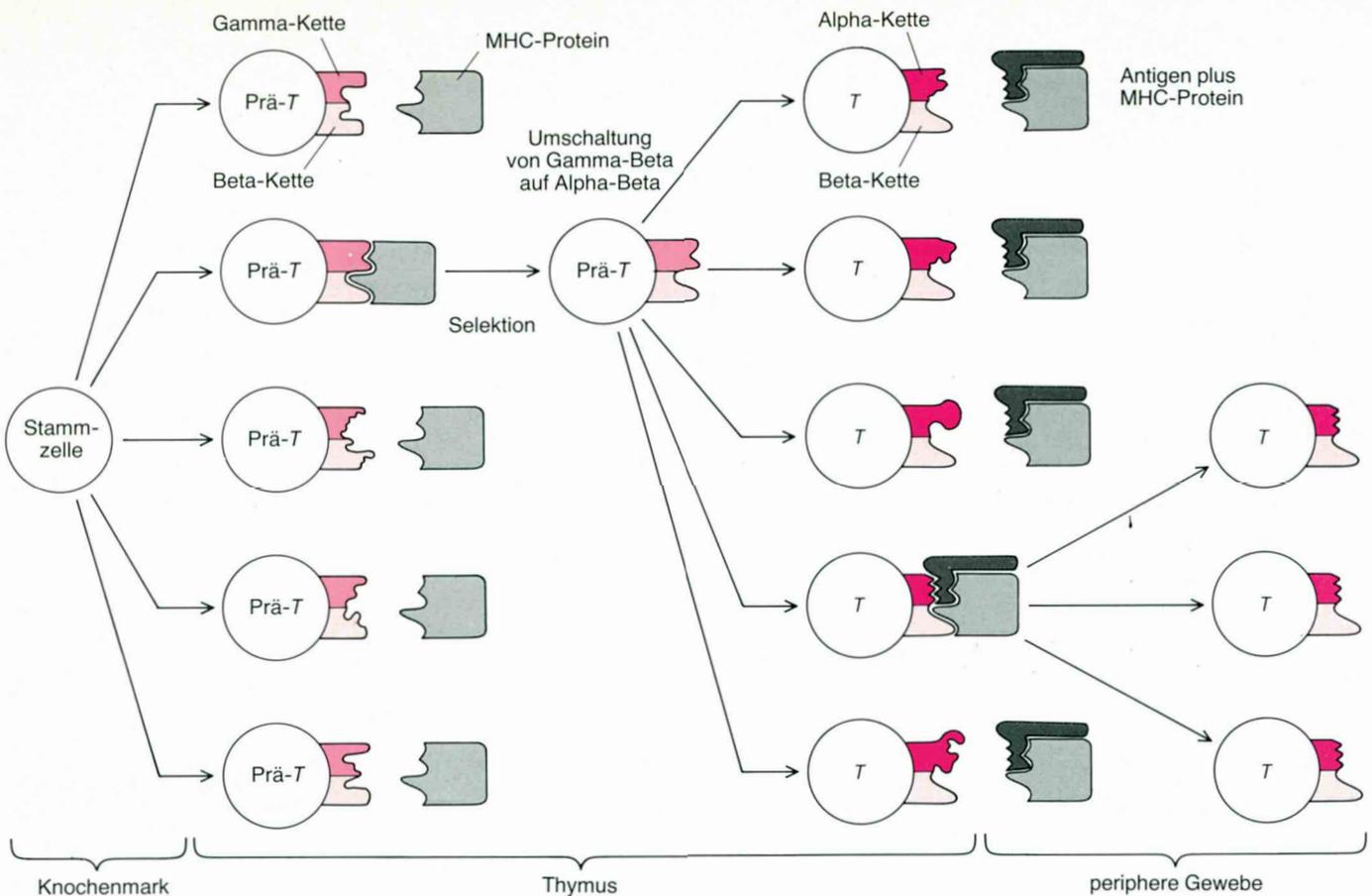


Bild 10: Die „Thymus-Ausbildung“ ist für die Entwicklung funktionsfähiger T-Lymphocyten unerlässlich. David Raulat und der Autor haben eine mögliche Erklärung für diesen Prozeß vorgeschlagen. Gemäß ihrem Modell stellen unreife T-Zellen zuerst Rezeptoren her, die aus je einer Gamma- und Beta-Kette bestehen. Im Thymus werden die Lymphocyten mit MHC-Proteinen konfrontiert. Dort dürfen nur jene Zellen sich vermehren, deren Affinität zu diesen „Selbst“-Markern hinreichend groß ist.

Würden die selektierten Zellen aber aus dem Thymus entlassen werden, so würden sie körpereigenes Gewebe angreifen. Die Affinität der Rezeptormoleküle für die Selbst-Antigene muß deshalb reduziert werden. Jeder Rezeptor behält die Beta-Kette des selektionierten Klon, seine Gamma-Kette aber wird gegen eine aus einer Vielzahl verschiedener Alpha-Ketten ausgetauscht. Die modifizierten T-Zellen sprechen dann auf ein Selbst-MHC-Protein einzig in Kombination mit einem Antigen an.

vielleicht die „verwaiste“ Gamma-Kette enthalten, die zwar alle von einem Rezeptorprotein erwarteten Eigenschaften aufweist, im Schema der T-Zell-Operationen aber noch keinen Platz hat.

Für die Gamma-Kette ist noch eine andere Funktion denkbar. Die T-Lymphocyten werden erst nach einer gewissen Aufenthaltszeit im Thymus reif und funktionsfähig, und diese thymale „Berufsausbildung“ bringt sie dazu, Antigene nur in Kombination mit den körpereigenen MHC-Proteinen zu erkennen. Wie die Ausbildung geschieht, ist noch nicht endgültig geklärt, doch sind viele Immunologen der Meinung, daß als entscheidender Schritt eine Subpopulation unreifer T-Zellen selektiert werden muß, und zwar durch deren Wechselwirkung mit Selbst-MHC-Proteinen, die ihnen von Thymuszellen dargeboten werden.

Einer Modellvorstellung nach reagiert jede unreife T-Zelle nur auf ein bestimmtes MHC-Protein (oder auf eine kleine Gruppe davon), die Population als Ganzes umfaßt aber Zellen, die auf alle möglichen Marker ansprechen. Im Thy-

mus dürfen sich dabei nur die Zellen vermehren und weiter differenzieren, die eine genügend hohe Affinität zu den körpereigenen MHC-Proteinen haben.

Damit dieses System funktioniert, müssen unreife T-Zellen die MHC-Moleküle allein, also ohne ein begleitendes Antigen, erkennen und auf sie reagieren können. Werden die reifen T-Zellen aus dem Thymus entlassen, so haben sie offenkundig diese Fähigkeit verloren, denn sonst würden sie die körpereigenen Gewebe angreifen. Worauf beruht dieser Wechsel in der Reaktivität?

Neuere Untersuchungen zeigen, daß unreife T-Zellen das Alpha-Gen gering exprimieren, die Beta- und Gamma-Gene aber stärker, so daß deren Proteine in größeren Mengen produziert werden. Auf diesen Befunden aufbauend haben David Raulat vom MIT und ich ein Modell der T-Zell-Entwicklung vorgeschlagen, das wir Umschalten von Gamma-Beta auf Alpha-Beta nennen. Danach besitzen unreife Zellen Rezeptoren, die aus einer Gamma- und einer Beta-Kette bestehen und nur auf MHC-Proteine

reagieren (Bild 10). Im Laufe der Differenzierung wird das Gamma-Gen ab- und das Alpha-Gen angeschaltet, so daß die reifen Zellen Alpha-Beta-Rezeptoren haben. Diese Veränderung reduziert die Affinität der Zelle zu Selbst-MHC-Proteinen, löscht sie aber, da die Beta-Kette noch vorhanden ist, nicht völlig aus. Ein analoger Mechanismus ist in den roten Blutkörperchen am Werk, wenn sie von der fetalen auf die Adultform des Hämoglobins umschalten.

Die von uns vorgeschlagene Funktion der Gamma-Kette ist noch experimentell zu überprüfen, doch hat man jetzt das Rüstzeug, diese und viele andere Fragen zum T-Zell-Rezeptor zu klären. Im Idealfall werden strukturelle und genetische Untersuchungen ein ebenso tiefes Verständnis dieser Moleküle ermöglichen, wie man sie inzwischen von den Immunglobulinen hat. Dann bestünde Hoffnung, einige der größten Rätsel der Immunologie zu lösen: wie sich die T-Lymphocyten im Thymus entwickeln, wie sie ihre Zielzellen erkennen und wie sie das restliche Immunsystem kontrollieren.