

Blut und Immunsystem

Überblick

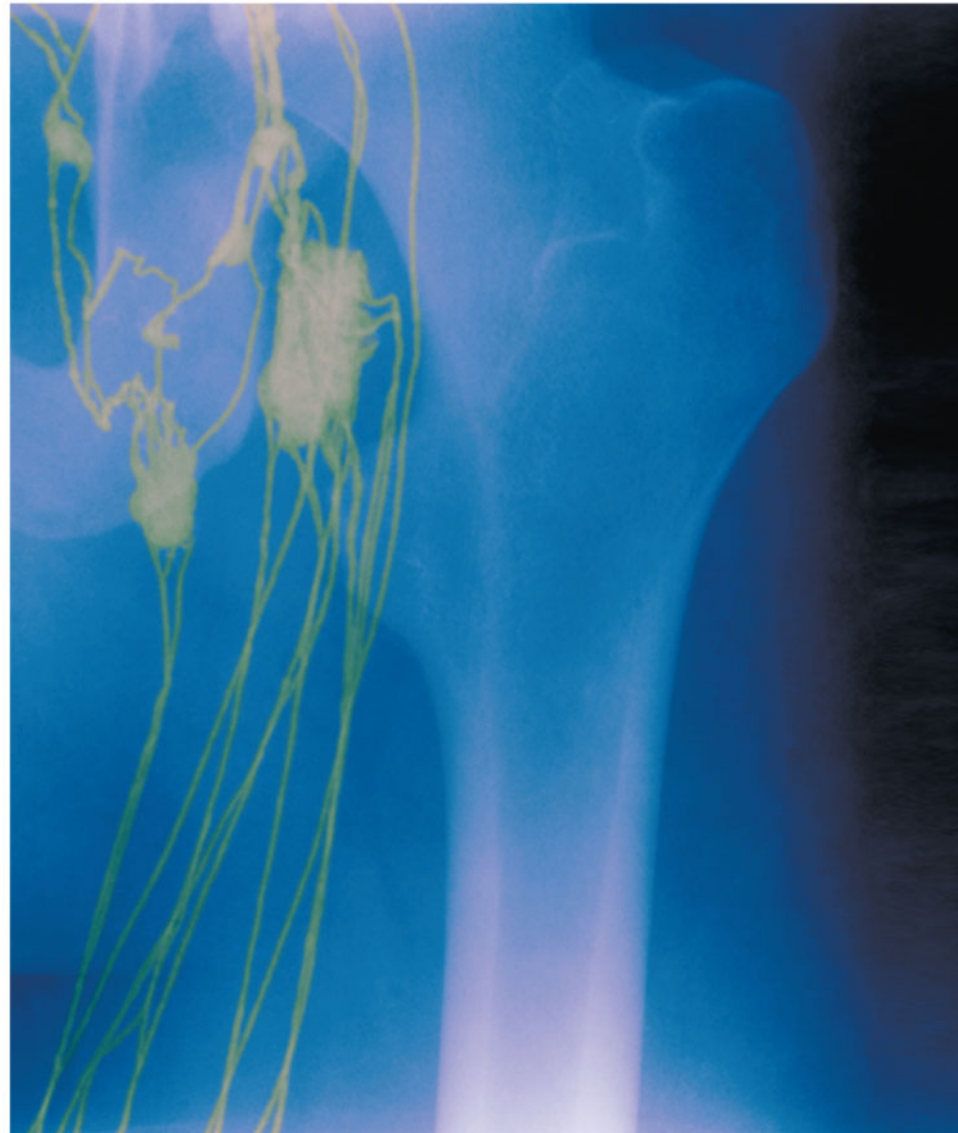
Blut und Lymphgefäße

- Das lymphatische System
- Bestandteile des Blutes
- Blutstammzellen und Blutzelldifferenzierung

Aufbau und Funktion des Immunsystems

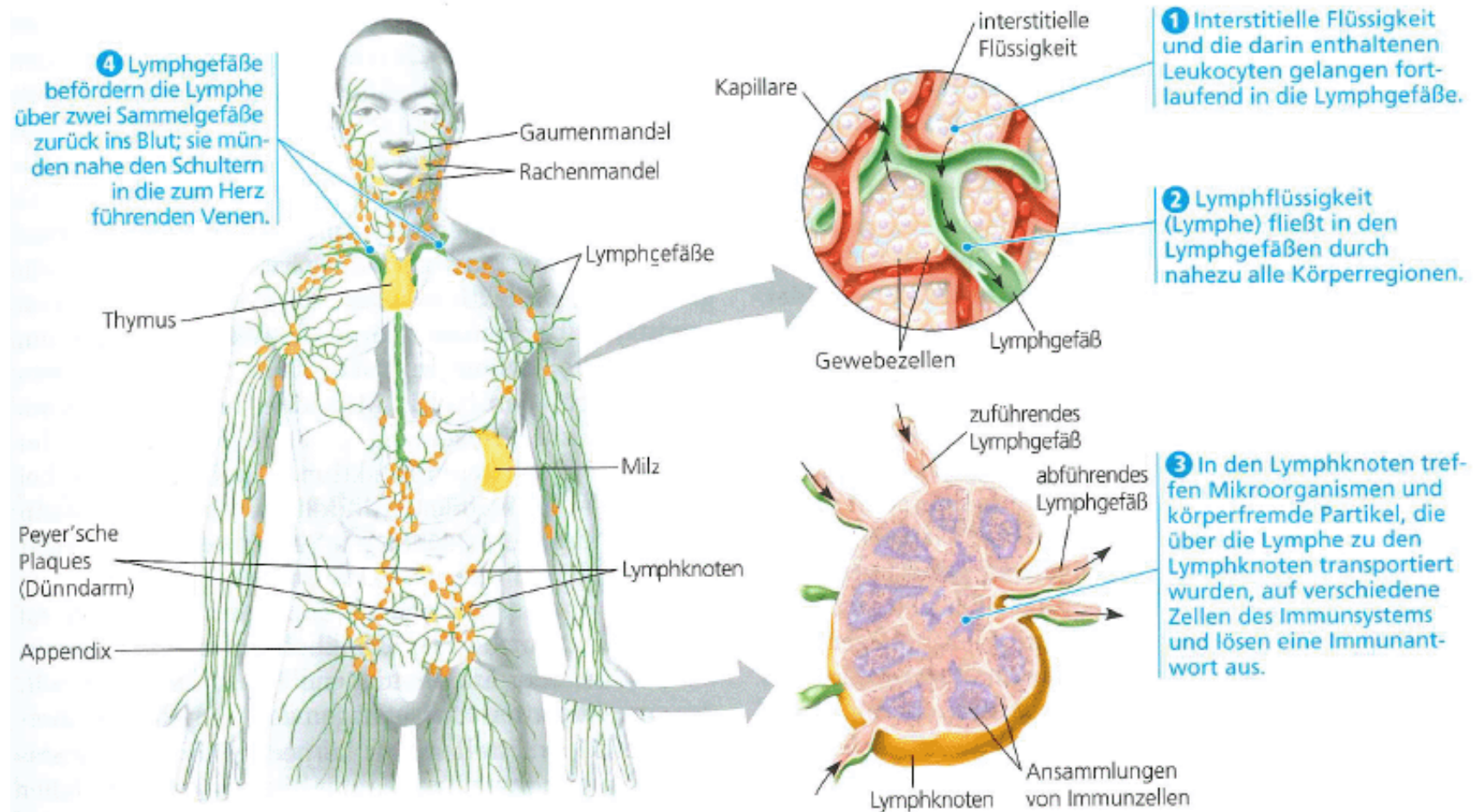
- Angeborene Immunität
- Erworbene (adaptive) Immunität
- T-Zell Rezeptor und Funktion
- B-Zellen und Antikörper
- Krankheiten und das Immunsystem

Lymphgefäße und Lymphknoten



Lymphgefäße und
Lymphknoten
im Bereich des
Hüftgelenks

Lymphgefäße und Lymphknoten



- Rückleitung von interstitieller Flüssigkeit ins venöse Blut, (Chylomikronen)
Die Lymphe wird über Sammelgefäße im Schulterbereich ins Blut geleitet.
- Lymphknoten, Milz und Thymus sind wichtige Organe der Immunabwehr

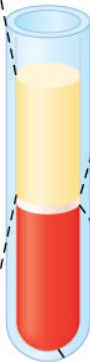
Bestandteile des Blutes

- Blut enthält Komponenten, die für den Stofftransport, Gasaustausch, Verletzungen und Abwehr von Infektionen eine Rolle spielen.
- Blut steht im Austausch mit der Körperflüssigkeit durch Blutkapillaren und durch Lymphgefäße, die aus dem Gewebe in den venösen Teil des Blutgefäßsystems führen.

Bestandteile des Blutes

Plasma 55%	
Bestandteil	Hauptfunktion
Wasser	Lösemittel, Hauptbestandteil (90%)
Ionen Natrium Kalium Kalzium Magnesium Chlorid Bicarbonat	Osmotisches Gleichgewicht, pH Pufferung Transportprozesse und Regulation der Membranpermeabilität
Plasmaproteine Albumin Fibrinogen Immunoglobuline (Antikörper)	Osmotisches Gleichgewicht und pH Pufferung Blutgerinnung Abwehr
Substanzen die im Blut transportiert werden: Nährstoffe Abfallprodukte Atemgase (O ₂ und CO ₂) Hormone	

Durch Zentrifugation getrennte Blutbestandteile



Zellen 45%		
Zelltyp	Anzahl pro μL (mm ³) Blut	Funktion
Leukocyten (weisse Blutkörperchen) Basophile Lymphocyten Eosinophile Neutrophile Monocyten	5,000–10,000	Abwehr und Immunität
Thrombocyten (Blutplättchen) 	250,000–400,000	Blutgerinnung
Erythrocyten (rote Blutkörperchen) 	5–6 Millionen	Transport von O ₂ und einen Teil des CO ₂

- Viele Nährstoffe werden im Plasma gelöst und transportiert, zB 5 mM Glukose, Aminosäuren
- Auch ein Teil des CO_2 wird als Bikarbonat im Plasma transportiert. Ca. 25% des CO_2 werden an Hämoglobin gebunden in den **Erythrocyten** transportiert.
- **Erythrocyten** transportieren Sauerstoff und beinhalten Hämoglobin. Sie sind spezialisierte Zellfragmente, die weder Zellkern noch Mitochondrien aufweisen (in Erwachsenen).
- Fette werden als Chylomikronen und Lipoprotein-komplexe (zB: LDL) transportiert.
- Abfallprodukte (zB Harnstoff) werden auch gelöst transportiert.

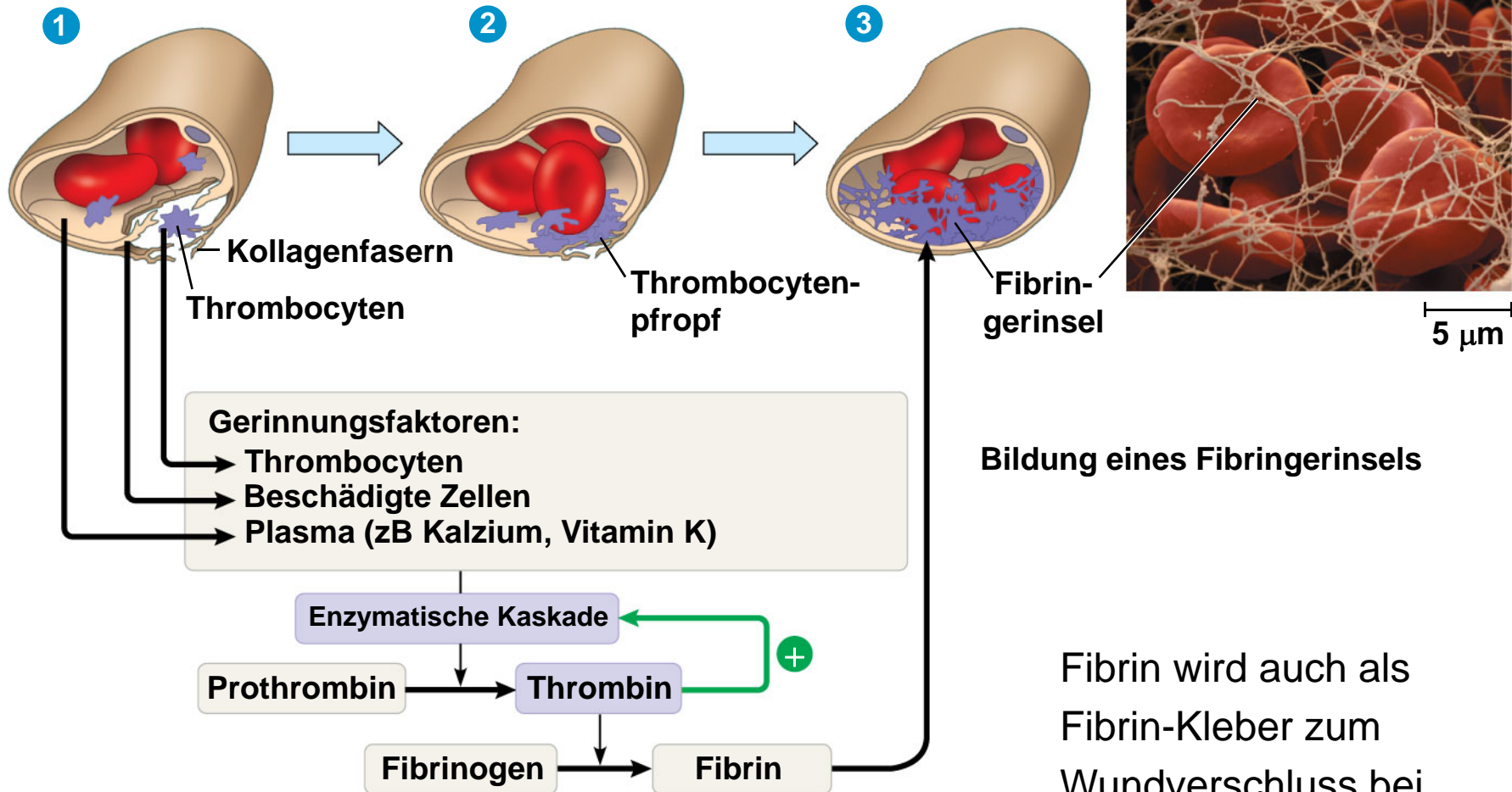
Blutgerinnung

- Bei Gefäßverletzungen sorgt die Blutgerinnung für einen raschen Verschluss um Blutverluste zu verhindern.
- Bei der Bluterkrankheit fehlen wichtige Bestandteile des Gerinnungsprozesses und dadurch können Verletzungen zu lebensgefährlichen Blutverlusten führen.

Blutgerinnung

- Thrombozyten sind Zellfragmente, die eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung haben
- Sie heften sich bei Gefäßverletzungen an das freiliegende Bindegewebe (Kollagenfasern)
- Dadurch werden kleine Risse evtl. verschlossen
- In der weiteren Folge wird eine enzymatische Kaskade ausgelöst bei der Gerinnungsfaktoren, die im Blut als inaktive Vorstufen gelöst sind, aktiviert werden.
- Am Ende der Kaskade wird Thrombin aktiviert das Fibrinogen spaltet und Fibrin freisetzt
- Fibrin koaguliert zu einem Faserfilz der zum Wundverschluss führt (Gerinsel oder Thrombus).

Blutgerinnung



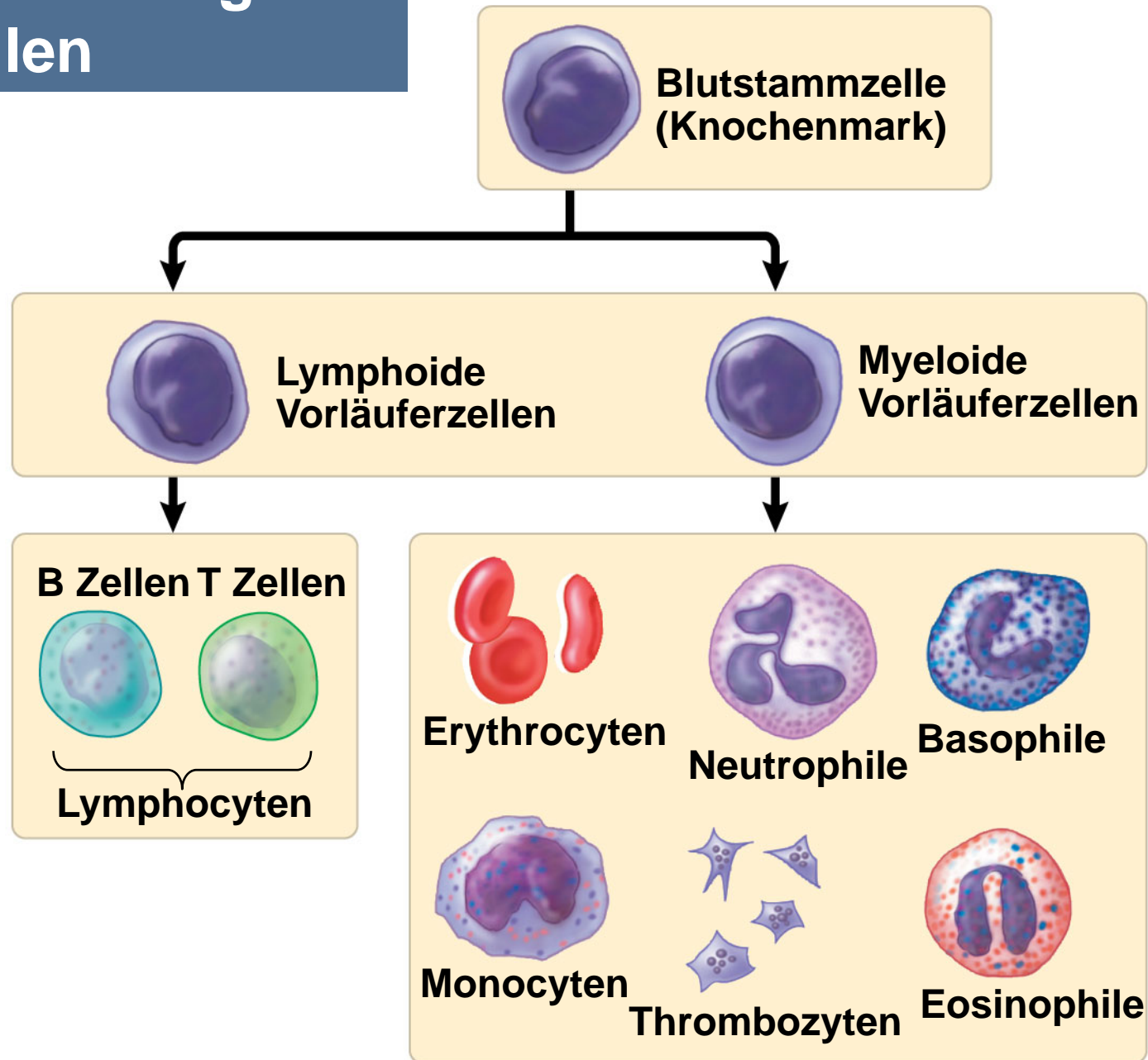
Bildung eines Fibringerinsels

Fibrin wird auch als Fibrin-Kleber zum Wundverschluss bei Operationen in der Medizin eingesetzt.

Blutstammzellen

- Alle Blutzellen werden ständig durch neue Zellen ersetzt. Die durchschnittliche Lebensdauer eines Erythrocyten beträgt in etwa 120 Tage.
- Alle Blutzellen werden aus Stammzellen durch Zelldifferenzierung gebildet
- Im erwachsenen Menschen befinden sich die Blutstammzellen (Hämatopoietische Stammzelle) geschützt im roten Knochenmark von Rippen, Wirbel, Brustbein und Hüftknochen
- Die Produktion von Blutzellen werden durch Hormone geregelt, zB **Erythropoietin (EPO)** erhöht die Produktion von Erythrocyten bei geringen O₂ Werten

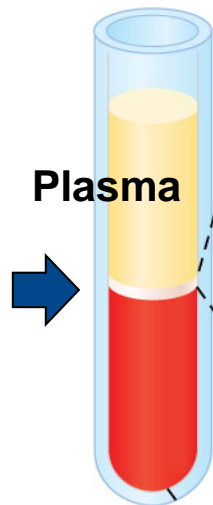
Differenzierung der Blutzellen

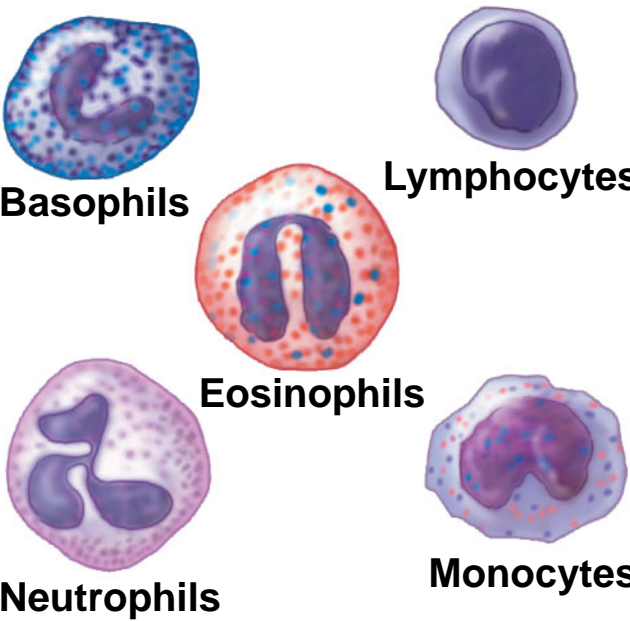




Störungen der Blutzellendifferenzierung

- Mangel an Blutzellen führen zu Anämie, zB Mangel an roten Blutzellen
- Überproduktion von Blutzellen durch unkontrolliertes Wachstum von Vorläuferzellen oder Blockade des Differenzierungsprozesses führt zu Leukämien (Blutkrebs)
- Mangelernährung, Infektionen, Erkrankungen und Gifte können die Blutzellendifferenzierung beeinträchtigen.

Nach Zentrifugation
getrennte
Blutbestandteile



Blutzellen 45%		
Zelltyp	Anzahl pro μL (mm^3) Blut	Funktion
Leukocyten (weisse Blutkörperchen) 	5,000–10,000	Abwehr und Immunität
Thrombocyten 	250,000–400,000	Blutgerinnung
Erythrocyten (rote Blutkörperchen) 	5–6 Millionen	O_2 und CO_2 Transport

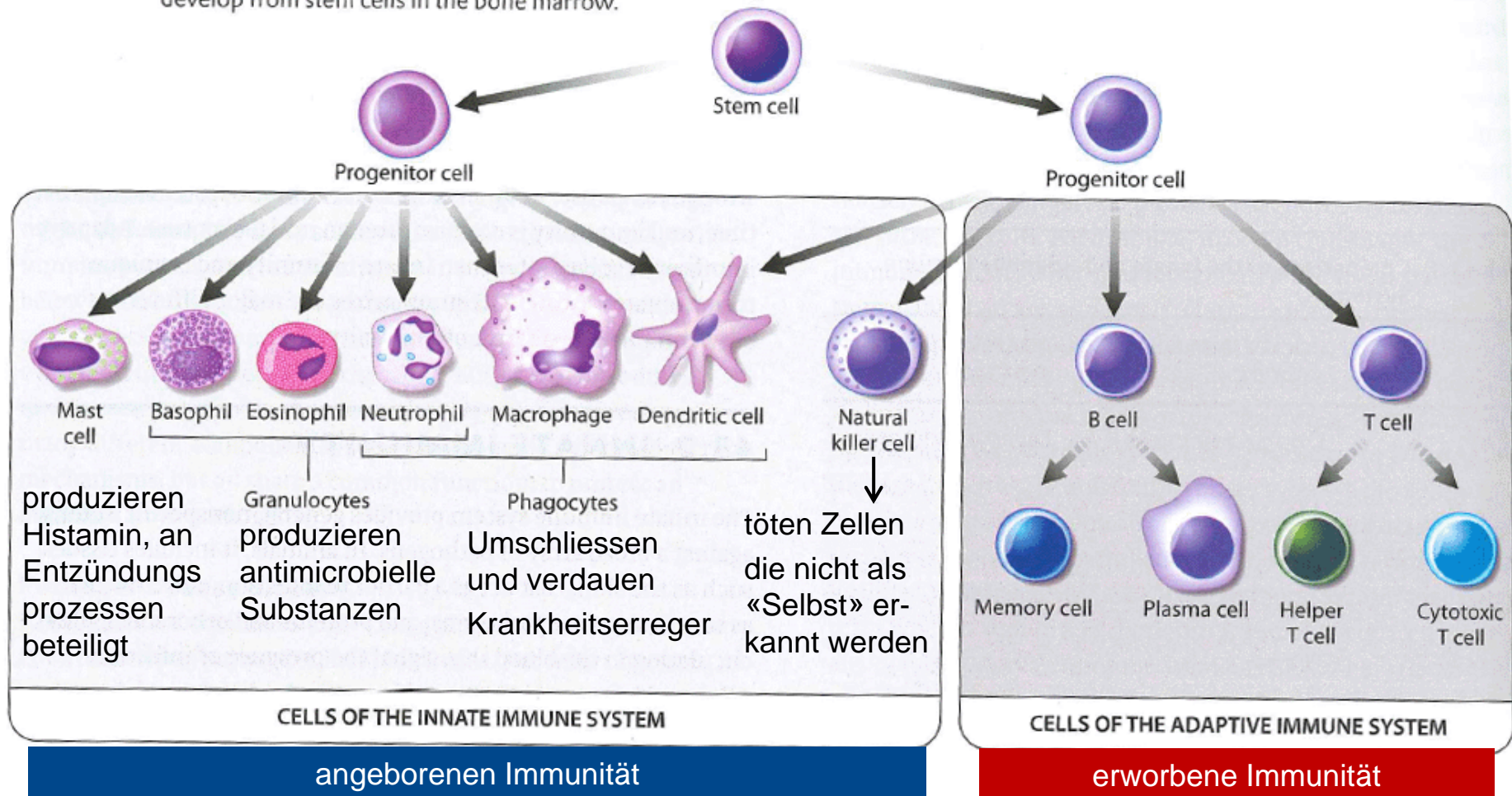
Leukocyten – weisse Blutkörperchen

Leukocyten haben Aufgaben bei der Abwehr von Krankheitserregern. Es gibt 5 Haupttypen von **Leukocyten**:

- Monocyten (differenzieren in Makrophagen)
 - Neutrophile
 - Basophile
 - Eosinophile
 - Lymphocyten
- } Granulocyten
- Sie können Blutgefäße verlassen und ins Gewebe übertreten um dort Infektionen abzuwehren.

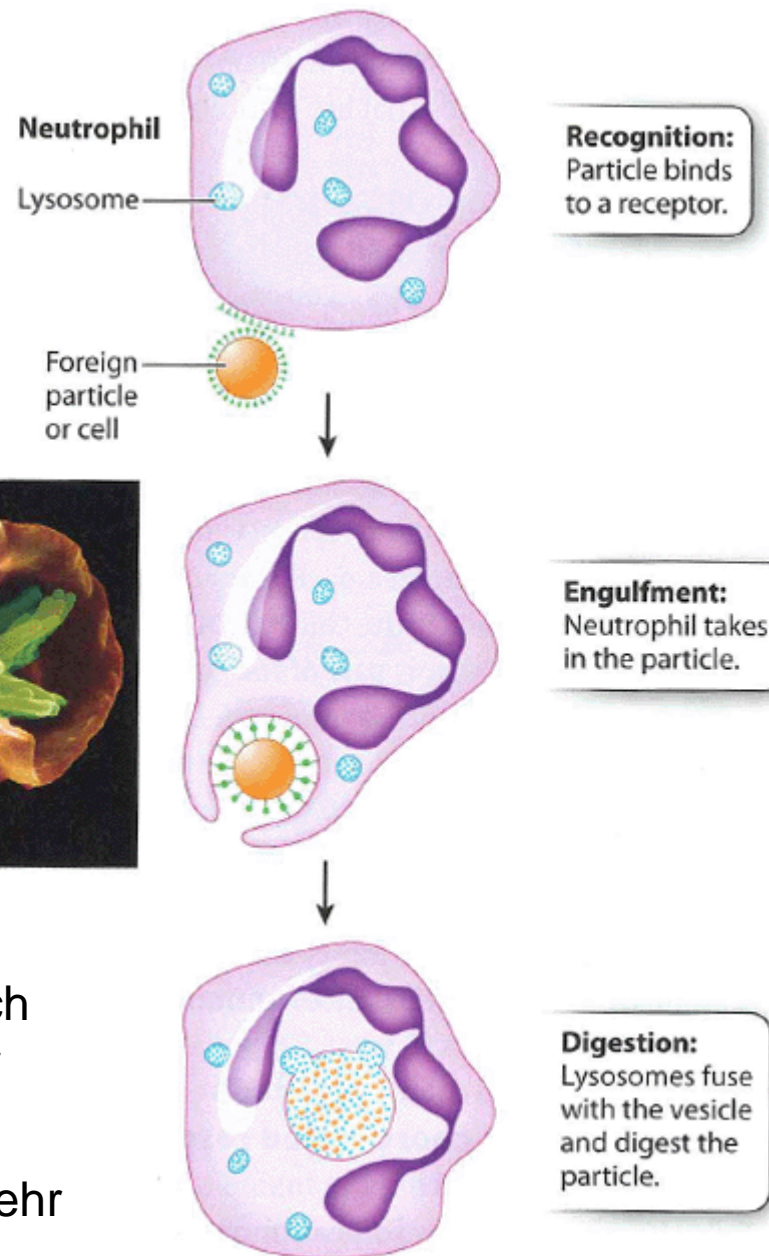
Leukocyten – weisse Blutkörperchen

FIG. 43.3 White blood cells. There are many different types of white blood cell that function in the innate and adaptive immune systems. They develop from stem cells in the bone marrow.



Phagocytose von Fremdkörpern

- Krankheitserreger
- Abfallprodukte
zB Zellkerne von Erythrocyten



Erkennung der Fremdkörper durch
TLRs oder gebundene Antikörper

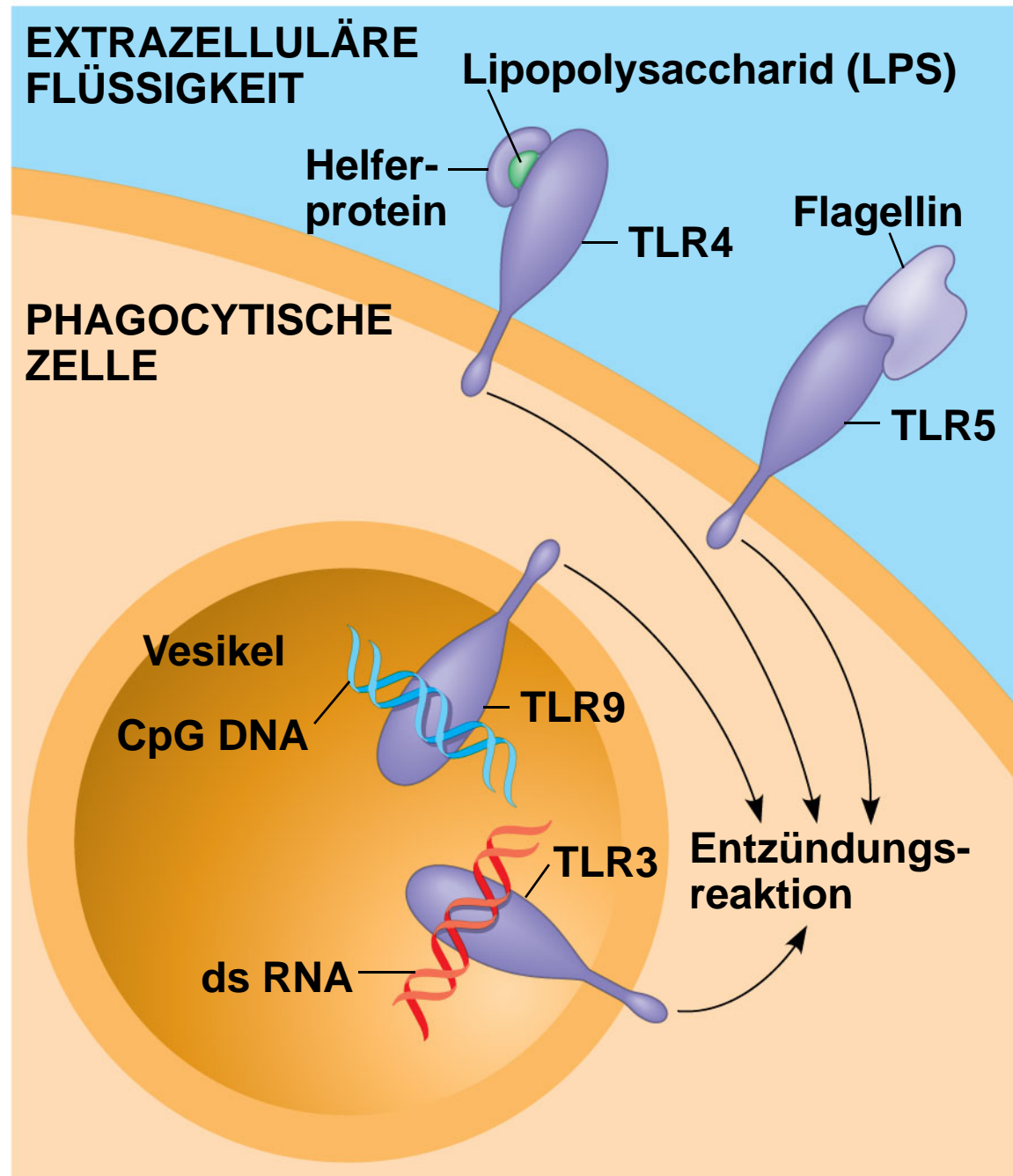
Teil der angeborenen Immunabwehr

TOLL-like Rezeptoren
(TLR) erkennen
Fremdmoleküle

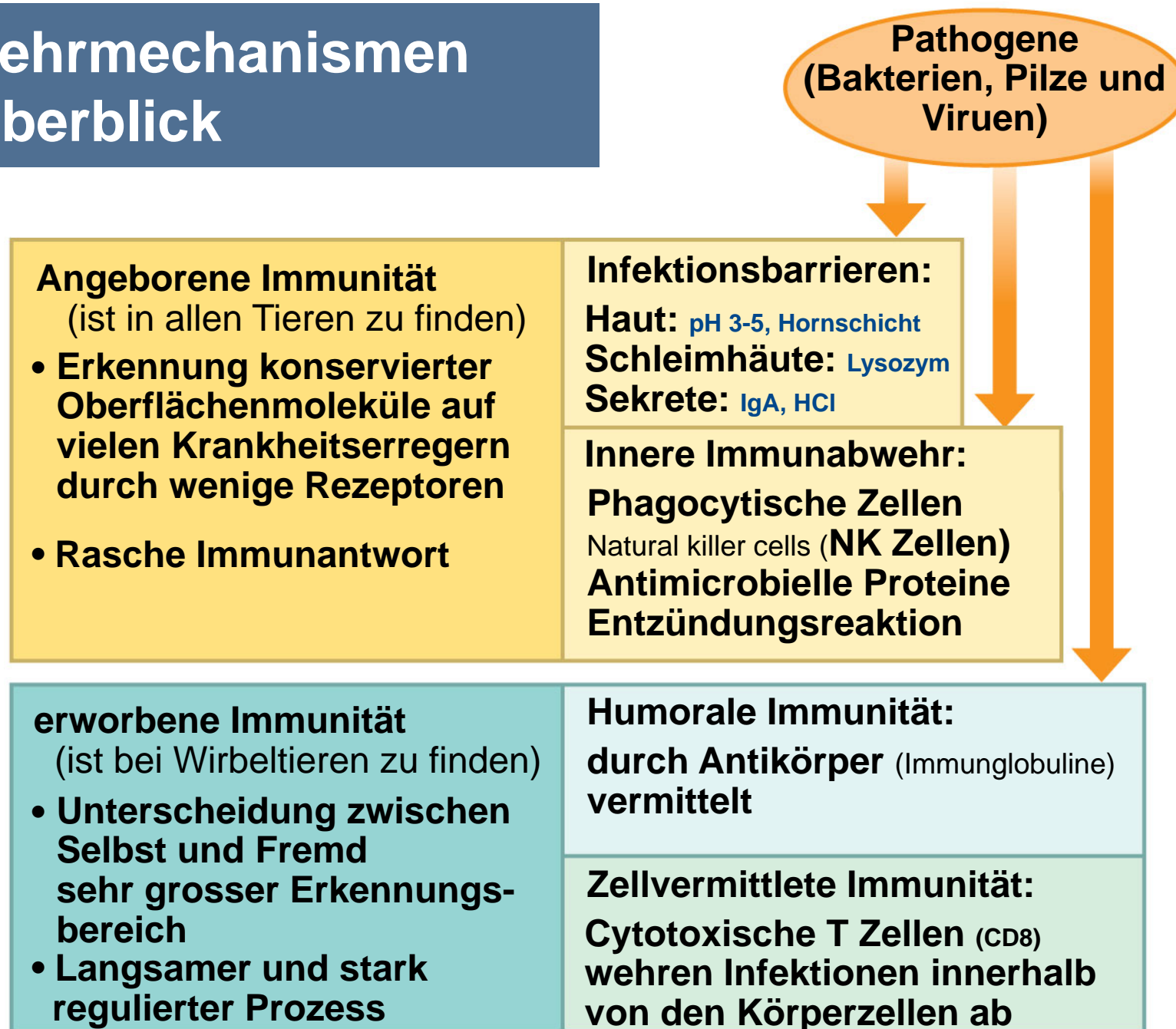
TLR4 erkennt
Bestandteile der
Zellwände Gram-
negativer Bakterien

TLR5 erkennt das
Hauptprotein
bakterieller Geisseln

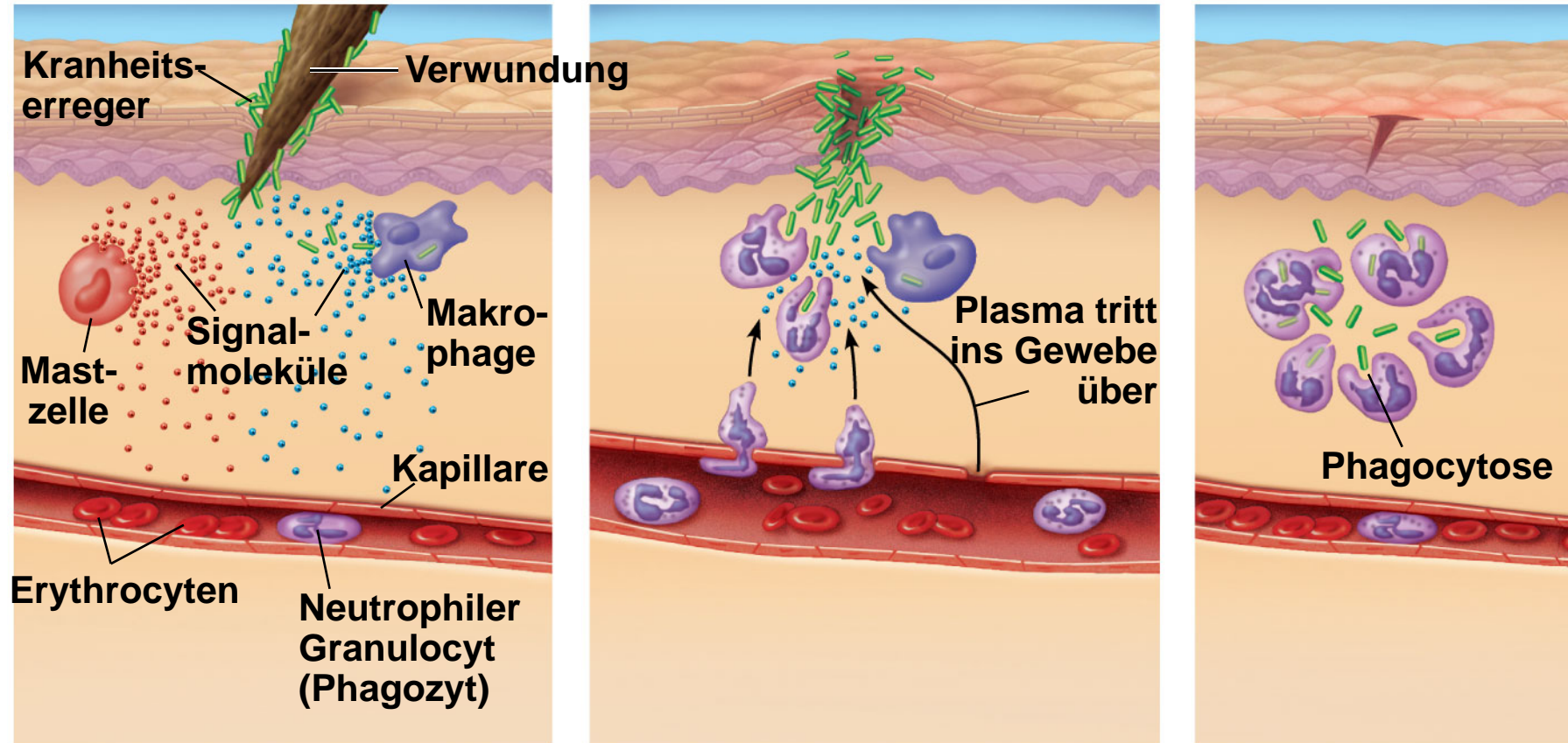
Durch TLR erkannte
Fremdstoffe werden
phagocytiiert und
Signale die eine
Immunantwort
verstärken werden
ausgelöst.



Abwehrmechanismen im Überblick



Angeborene Immunität: Entzündungsreaktion

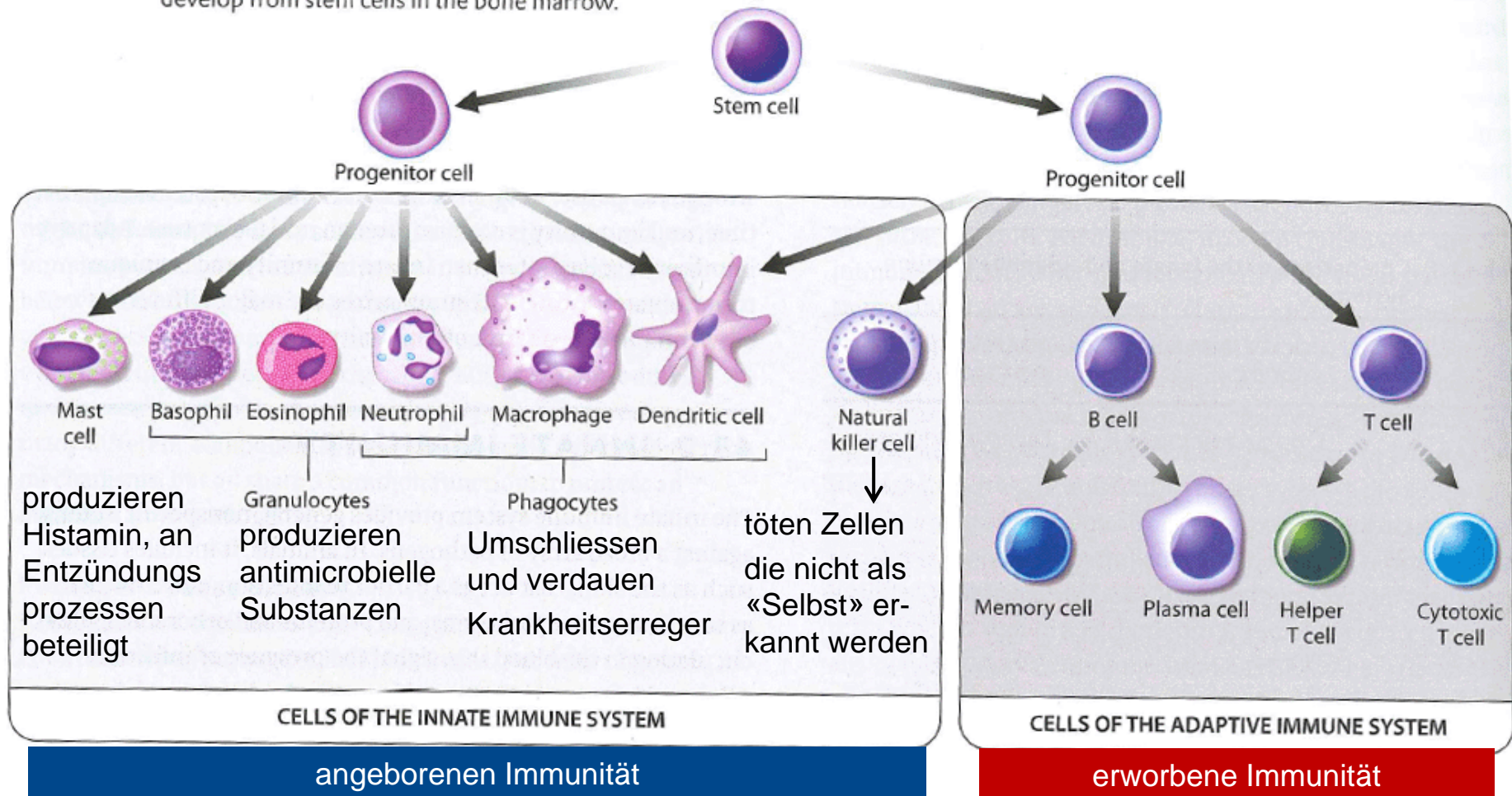


© 2011 Pearson Education, Inc.

Mastzellen befinden sich im Bindegewebe und schütten bei Kontakt mit Krankheitserregern Histamin aus. Histamin wirkt auf die Blutgefäße erweiternd und lässt andere Immunzellen ins Gewebe übertreten.

Erworbene Immunität

FIG. 43.3 White blood cells. There are many different types of white blood cell that function in the innate and adaptive immune systems. They develop from stem cells in the bone marrow.



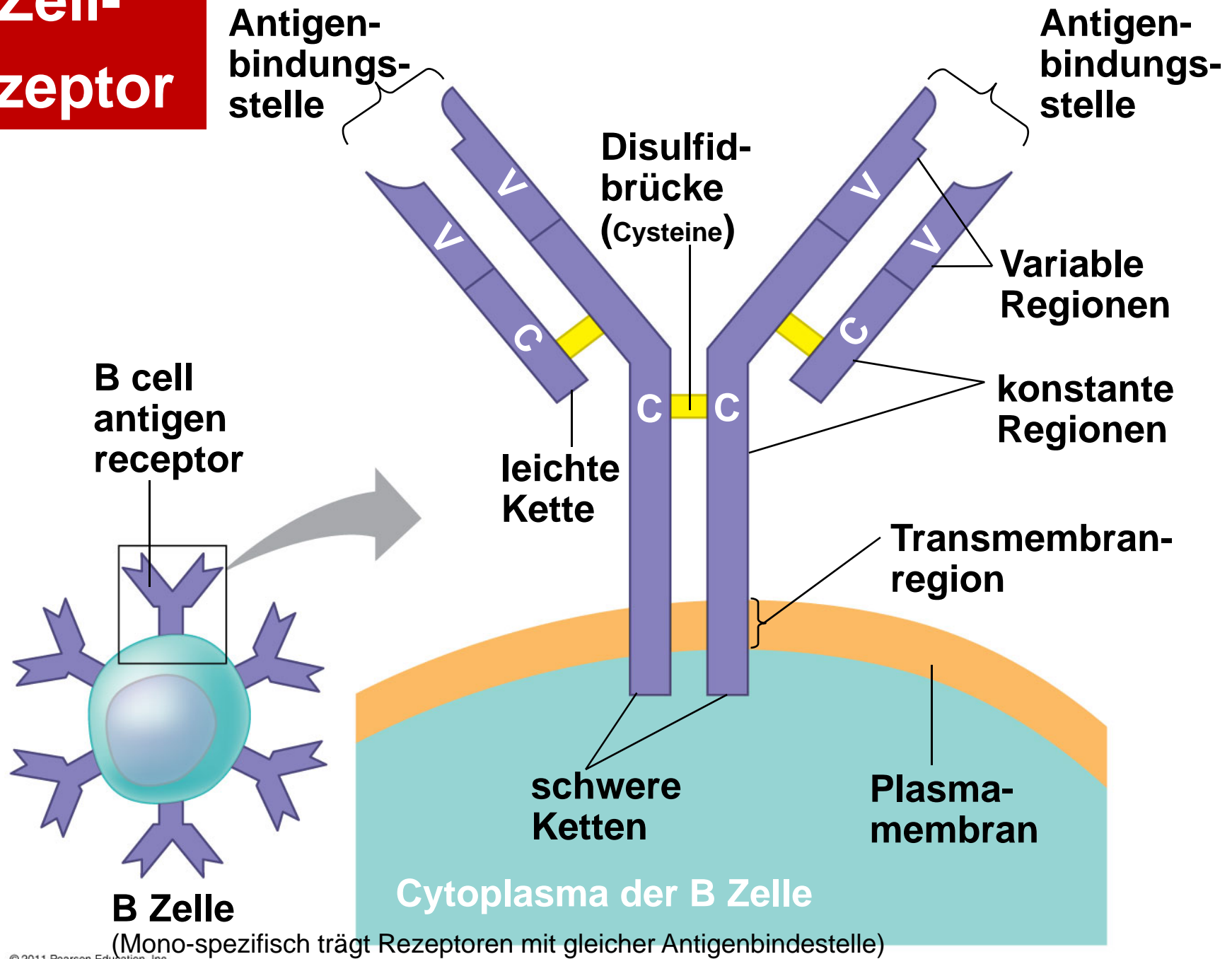
Erworbene Immunität

- Die adaptive Immunantwort basiert auf zwei Arten von **Lymphocyten**, den T Zellen und B Zellen
- **T Zellen** reifen im **Thymus**, der über dem Herz liegt.
- **B Zellen** reifen im **Knochenmark**
- Beide Typen von Lymphozyten tragen Rezeptoren, die durch Genkombinationen eine grosse Anzahl von Molekülen erkennen können
- Jede Zelle trägt nur einen Rezeptor und weist daher eine definierte Spezifität auf
- Lymphocyten die körpereigene Stoffe erkennen werden eliminiert – **Selbsttoleranz**

Erworbene Immunität

- Als Antigene bezeichnet man jene Moleküle, die von B oder T Zellen erkannt werden und eine Immunantwort auslösen können.
- Ein kleiner Teil von grösseren Antigenen wird von T und B Zellrezeptoren erkannt: Epitop (die Antigenbindestelle nennt man Paratop)
- B Zellrezeptoren, die von B Zellen abgegeben werden entsprechen Immunglobulinen oder Antikörpern (selbe Antigenbindungsstelle wie der B Zellrezeptor)
- Die Sekretion von Antikörpern wird als **HUMORALE IMMUNANTWORT** bezeichnet

B Zell- rezeptor



B Zellen

- B Zellen erkennen ein Antigen mit ihrem Rezeptor
- Sie werden von T Helferzellen aktiviert und wandeln sich in Plasmazellen um, die Antikörper ins Plasma abgeben
- Die löslichen Antikörper binden Krankheitserreger und neutralisieren sie
- Gebundene Antikörper lösen auch die Komplementreaktion aus oder regen die Phagozytose durch Phagozyten (Makrophagen, Monozyten, Neutrophile) an

Entstehen der Antikörpervielfalt – Repertoire

DNA einer unreifen Vorläuferzelle der B Zelle



«Recombination activating genes»:

RAG1 und RAG2 Gene

kodieren für DNA Rekombinasen

DNA einer reifen B Zelle

1 Rekombination der DNA entfernt zufällig V und J Segmente



Funktionsfähiges B Zellrezeptorgen

2 Transcription



3 RNA Splicing

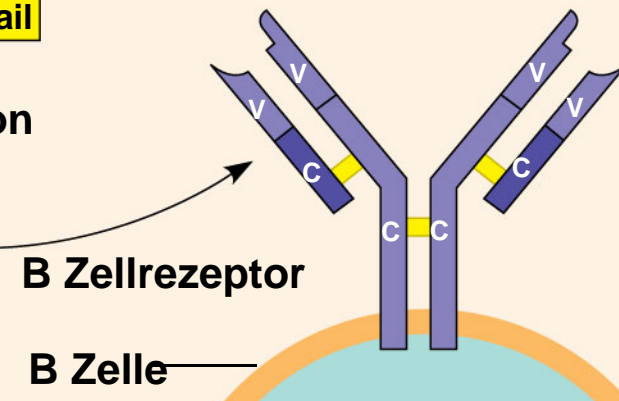


4 Translation

Protein der leichten Kette

Variable Region Konstante Region

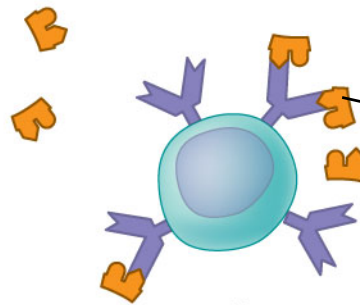
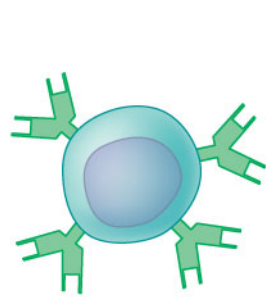
- V ... variabel
- J ... «join» verbinden
- C ... «constant»
- [D ... «diversity» bei schwerer Kette]



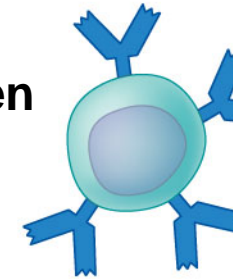
B Zellen Aktivierung und Gedächtniszellen

- Nach erfolgter Abwehrreaktion wandeln sich die aktivierten B Zellen in Gedächtniszellen um «Memory B cells»
- Gedächtniszellen tragen den selben Rezeptor der aktivierten B Zelle und können bei Wiederholter Infektion eine beschleunigte Antwort auslösen
- Dazu wandeln sich Gedächtniszellen in «effector B cells», B Zellen, die an der Immunantwort beteiligt sind
- Die gegenüber der primären Immunantwort beschleunigte sekundäre Immunantwort bezeichnet man als **Immunologisches Gedächtnis**
- Dieses ist Antigen spezifisch!

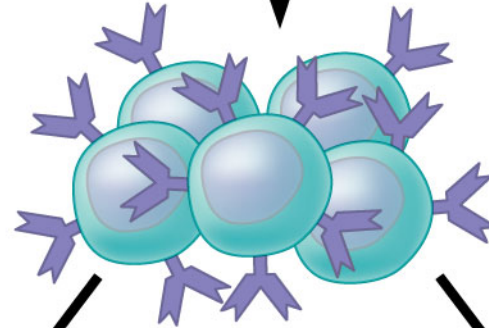
**B Zellen
mit unter-
schiedlichen
Rezeptoren**



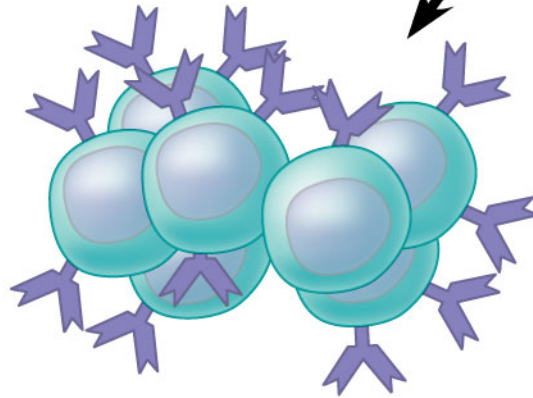
Antigen



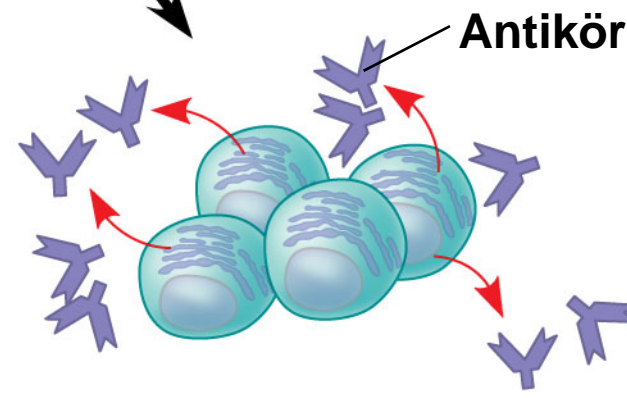
**Antigen-
rezeptor =
B Zellrezeptor**



**klonale Expansion
nach Aktivierung**



Klon vom Gedächtniszellen



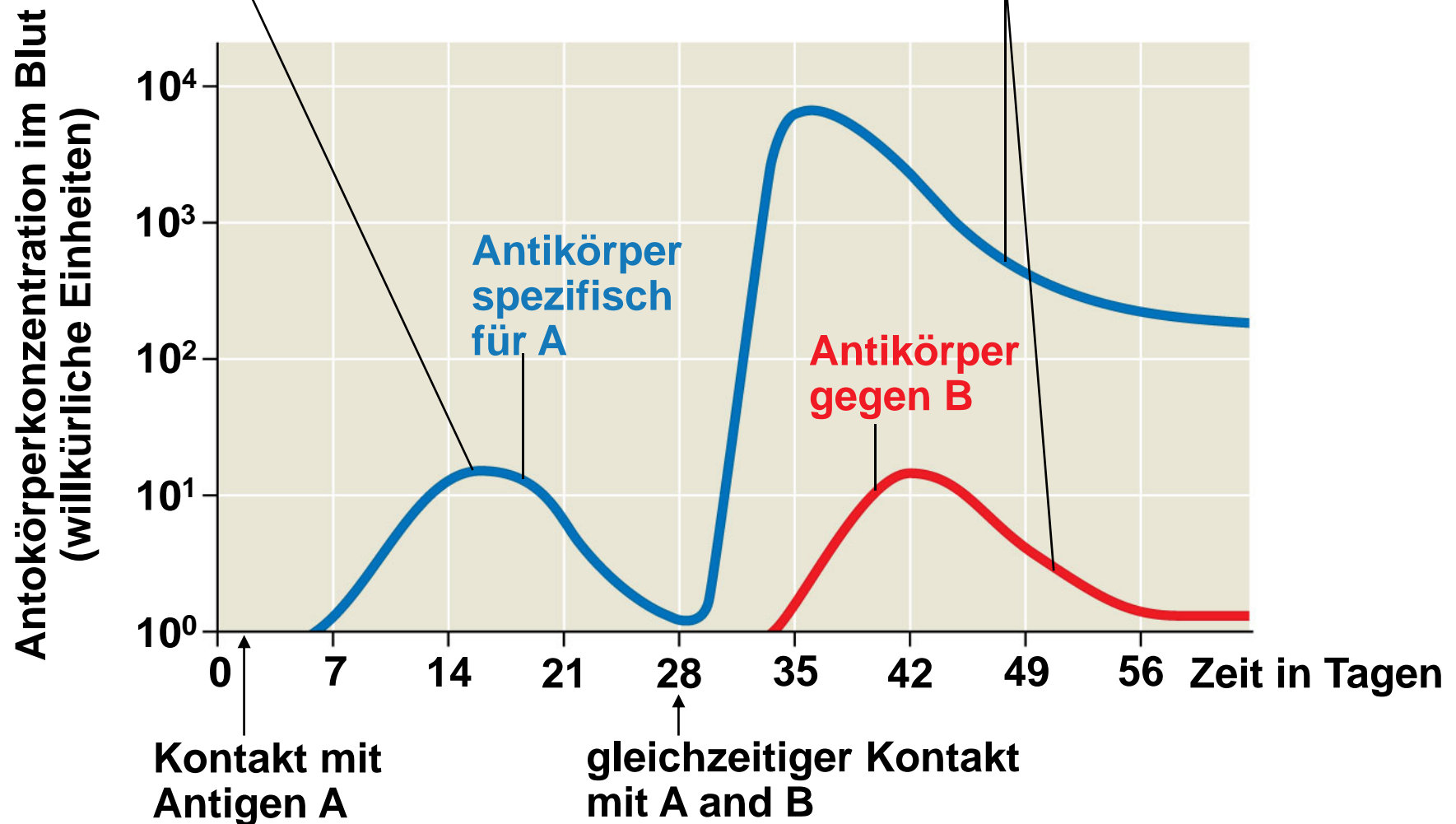
Antikörper

Klon vom Plasmazellen

Immunologisches Gedächtnis

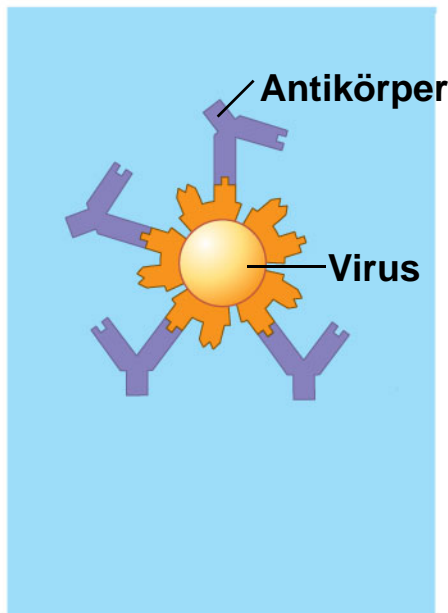
Die primäre Immunantwort auf Antigen A

Sekundäre Immunantwort auf Antigen A ist rascher und stärker als die gleichzeitige primäre Immunantwort auf Antigen B

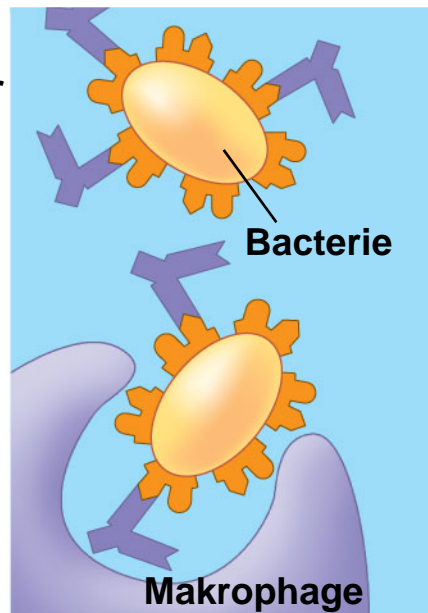


Wirkmechanismen von Antikörpern

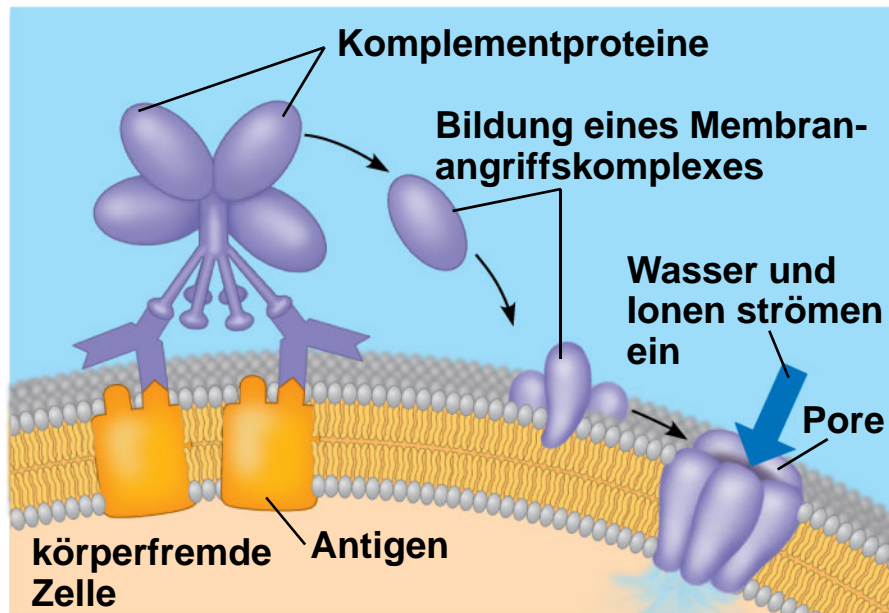
Neutralisation



Opsonisierung



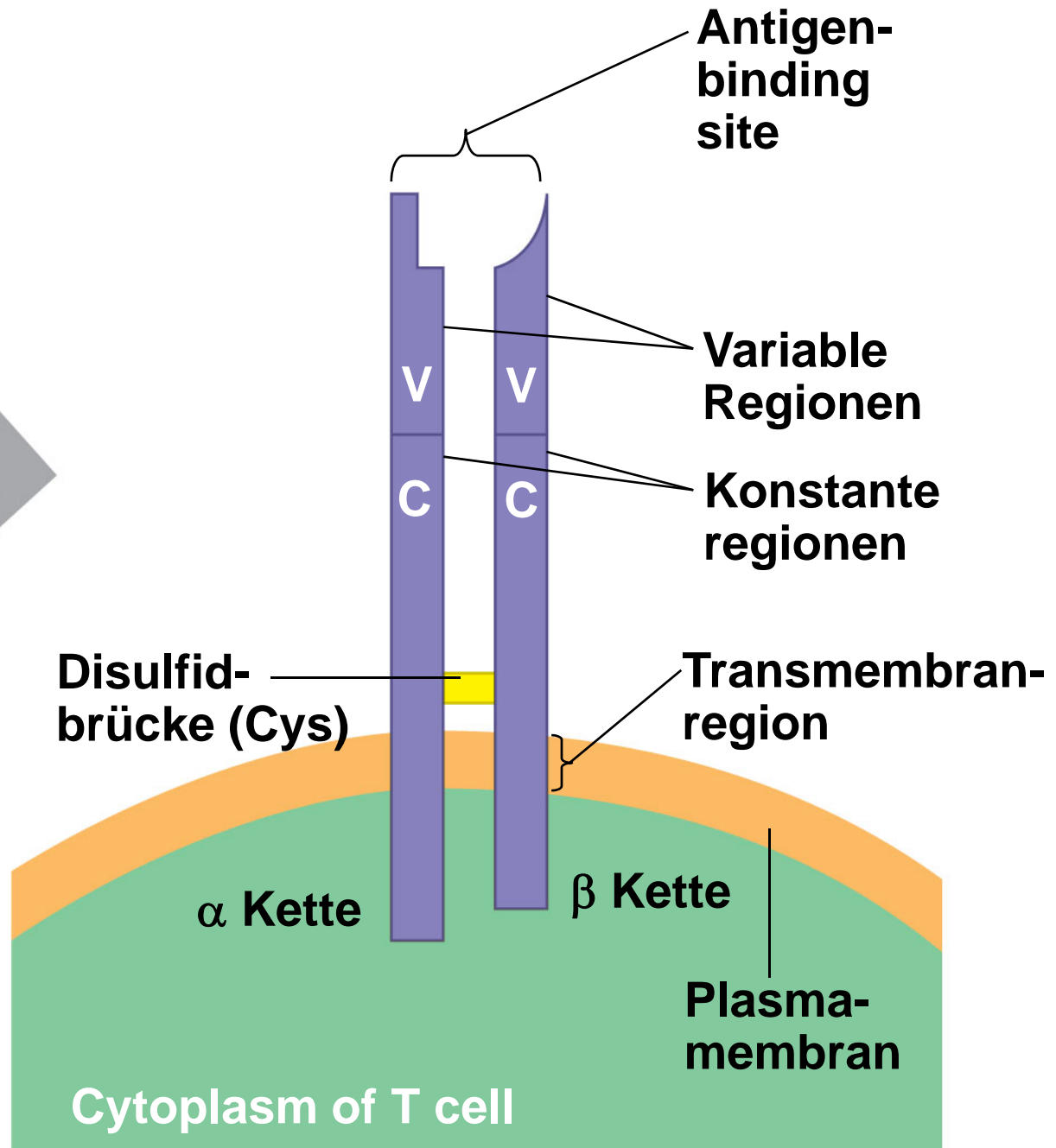
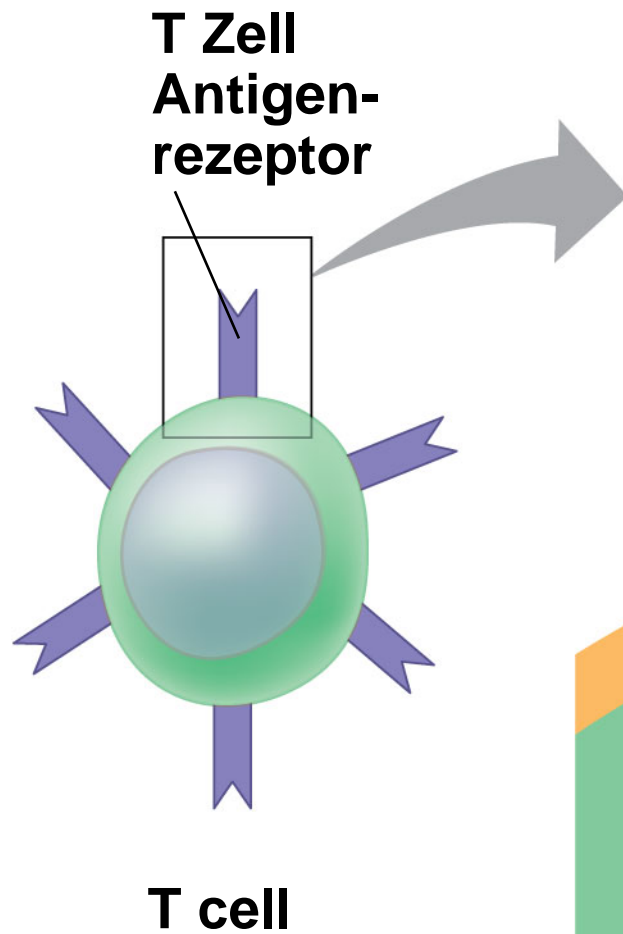
Komplementaktivierung führt zur Porenbildung in der Zellmembran



© 2011 Pearson Education, Inc.

Antikörper werden auch von Phagocyten und Mastzellen über spezifische Rezeptoren (erkennen die konstante Region von Immunglobulin der Klasse E = IgE) gebunden, die damit Krankheitserreger erkennen können (zusätzlich zu TLRs).

T Zell- rezeptor



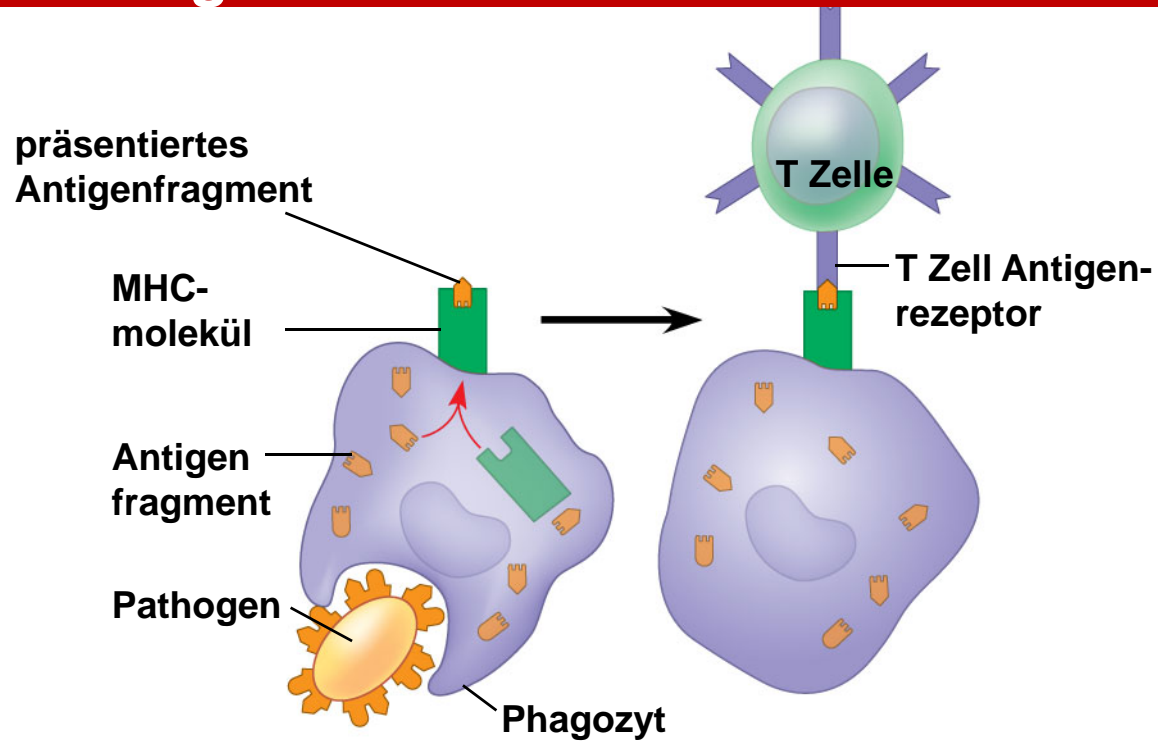
T Zellrezeptor

- T Zellrezeptoren weisen eine ähnliche Vielfalt wie Immunglobuline auf, die durch DNA Rekombination von T Zellrezeptorgenen erzeugt wird
- T Zellrezeptoren binden an MHC Moleküle gebundenen Antigene

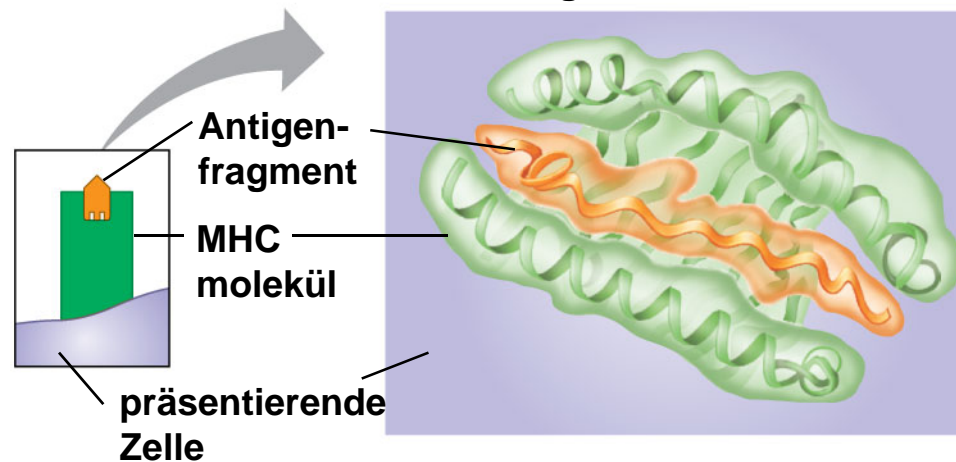
MHC (Major histocompatibility complex) Moleküle sind Membranproteine die in 2 Klasse vorkommen

- MHC Klasse I ist auf allen Körperzellen zu finden
- MHC Klasse II findet sich nur auf antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems, Dendritische Zellen, Makrophagen und B Zellen
- Pro Individuum gibt es eine Anzahl von MHC Genen, sodass viele Antigene präsentiert werden können
- MHC Moleküle präsentieren nur einen kleinen Teil eines Antigens, das nach Phagozytose verdaut wurde
- T Zell Antworten sind daher MHC restriktiert – auf ein MHC Molekül (und ein spezifisches Antigen) beschränkt

Antigenerkennung durch eine T Zelle



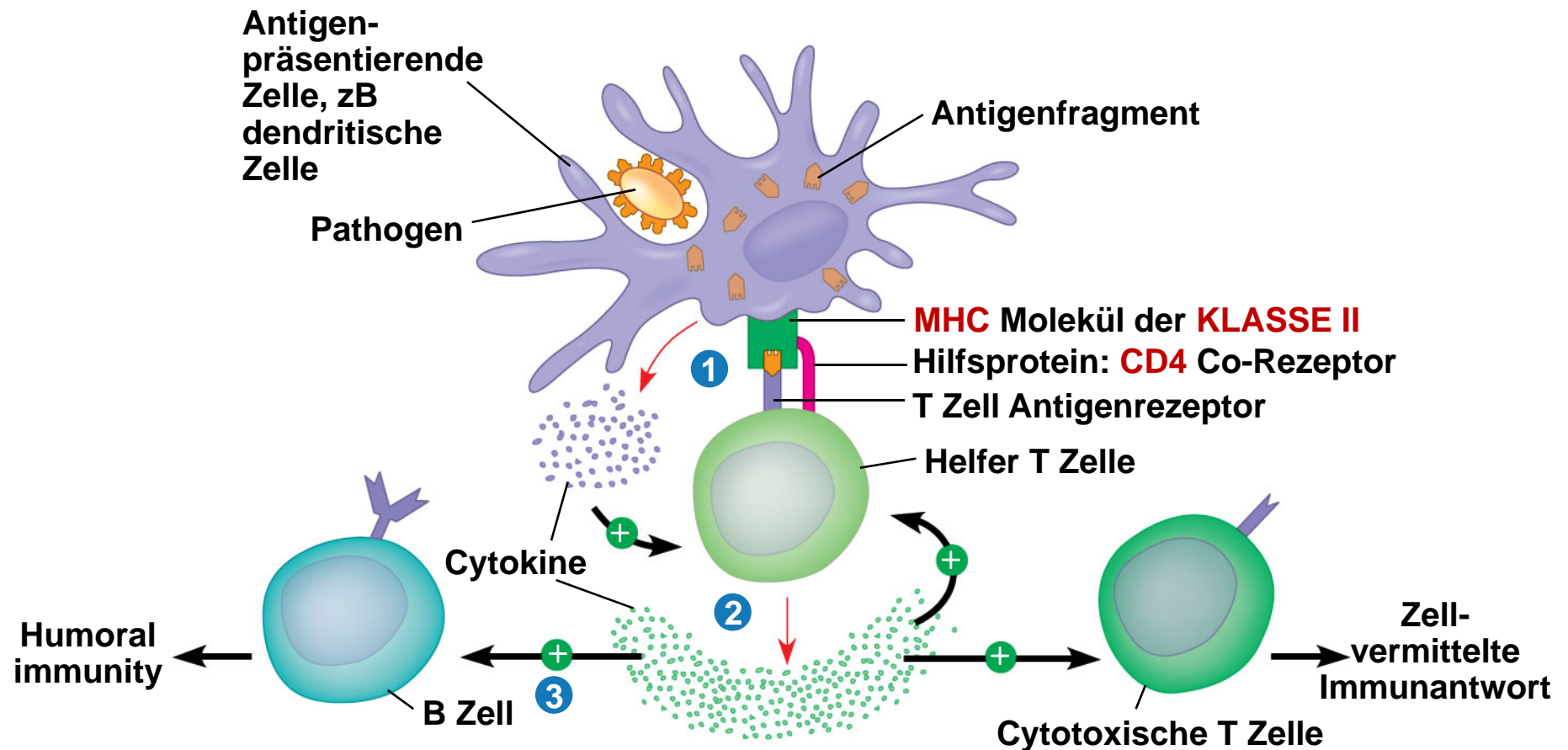
Ansicht der Antigenbindestelle eines MHC Moleküls



Helfer T Zellen (CD4) steuern die Immunantwort

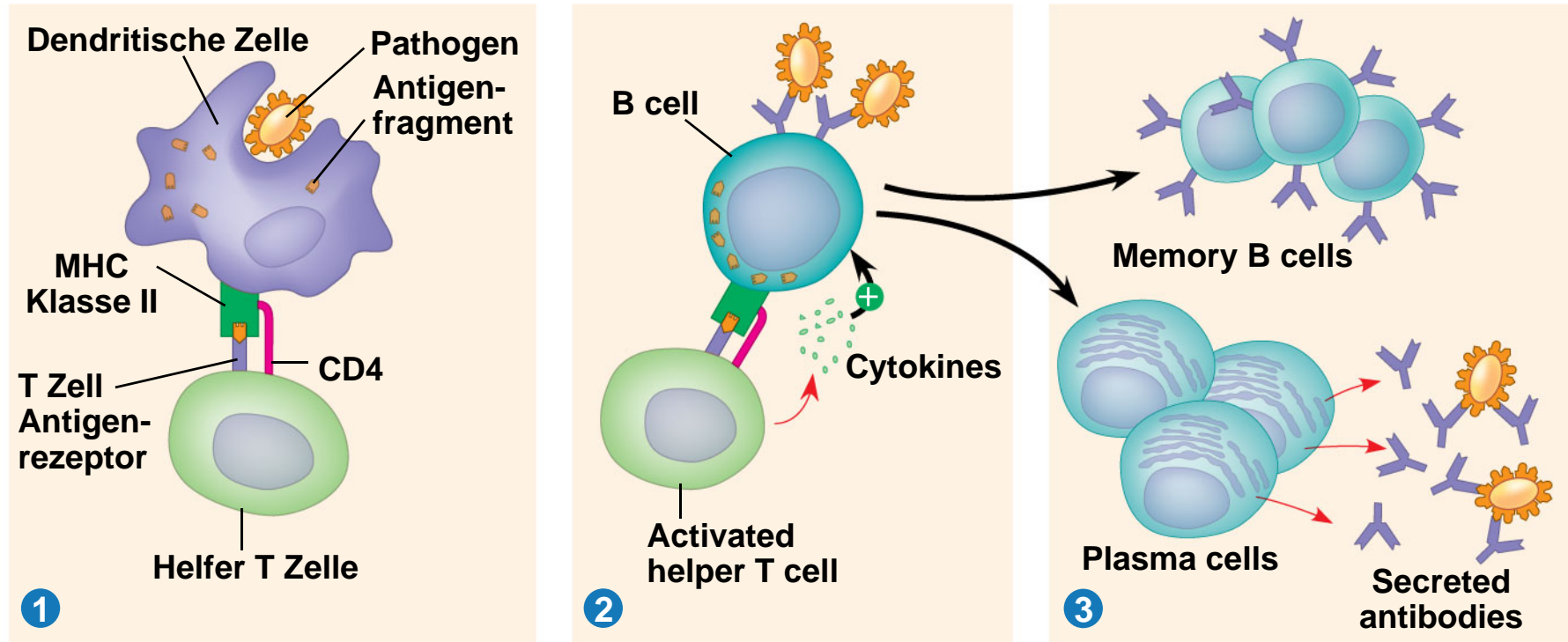
- Obwohl die meisten autoreaktiven B und T Zellen während der Differenzierung eliminiert werden, muss die adaptive Immunantwort streng kontrolliert werden, um die Zerstörung des eigenen Gewebes zu verhindern
- Daher können B Zellen (und cytotoxische T Zellen (CD8; ZELLVERMITTELTE IMMUNANTWORT) nur aktiviert werden, wenn sie auf eine Helfer T Zelle treffen, die zuvor von einer antigenpräsentierenden Immunzelle (Makrophage und dendritische Zelle) aktiviert worden ist.

Helfer T Zellen (CD4) steuern die Immunantwort



Kontrolle der Humoralen Immunantwort durch Helfer T Zellen

Kommt es zum Kontakt einer B Zelle mit einem Antigen wird sie nicht sofort aktiviert sondern präsentiert Antigenfragmente auf ihren MHC Molekülen (Klasse I und Klasse II). Zur Aktivierung ist ein weiterer Kontakt mit einer aktivierten Helfer T Zelle notwendig.



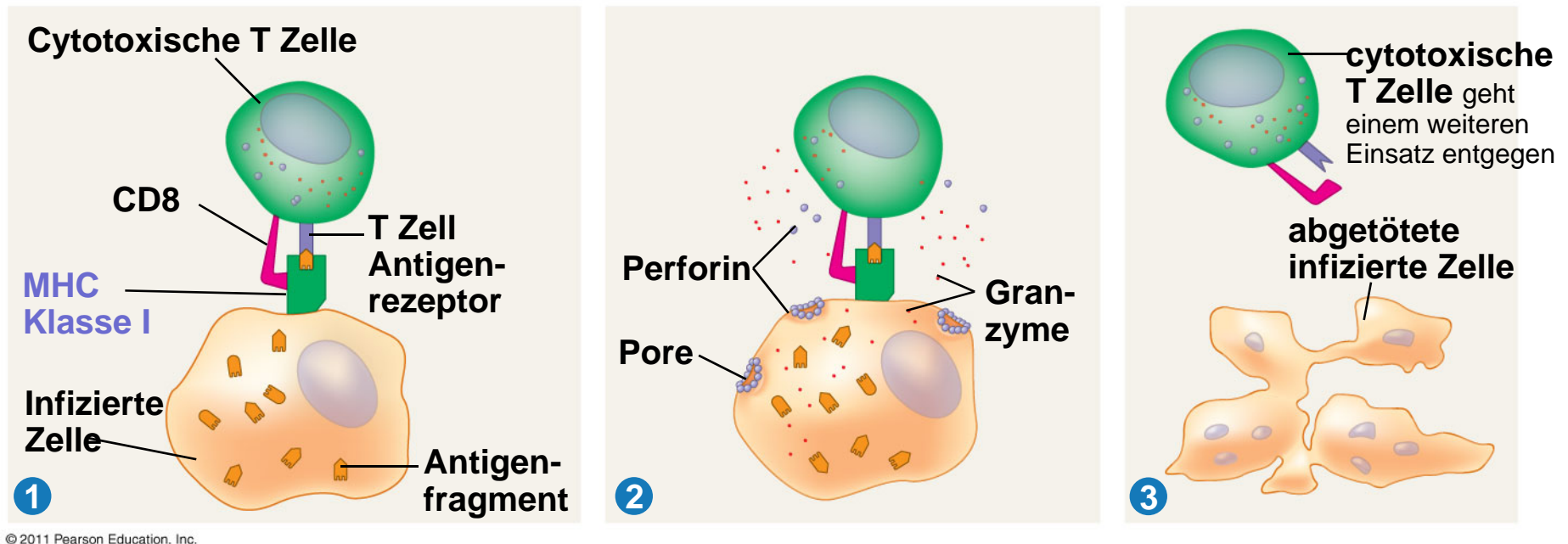
© 2011 Pearson Education, Inc.

Aktivierung einer Helfer T Zelle durch Erkennen eines Antigens in einem Klasse II MHC Molekül auf einer professionellen Antigen-präsentierenden Zelle

Kommt es zum Kontakt mit einer B-Zelle, die am gleichen MHC Klasse II Molekül das selbe Antigen präsentiert, das von der aktivierten Helfer T Zelle erkannt wird, wird die B Zelle aktiviert und beginnt sich in eine Plasmazelle und Gedächtniszelle zu differenzieren.

Cytotoxische T Zellen (CD8) und Zell-vermittelte Immunantwort

Cytotoxische T Zellen bilden die Zell-vermittelte Komponente der erworbenen Immunantwort. Sie können infizierte Zellen, die auf ihrer Oberfläche Antigenfragmente im Kontext von MHC Klasse I (normale Körperzellen!) präsentieren durch toxische Moleküle gezielt abtöten. Zur Aktivierung sind Signale von Helfer T Zellen im Kontakt mit einer dendritischen Zelle notwendig.



Eine aktivierte cytotoxische T Zelle erkennt an einer Körperzelle Antigenfragmente im Kontext von MHC Klasse I (CD8 als Co-Rezeptor)

Die infizierte Körperzelle wird durch Ausschüttung von membranpforierenden und toxischen Molekülen von der cytotoxischen T Zelle abgetötet. Dadurch wird eine weitere Infektion meist unterbunden.

Erworbene Immunität im Überblick

