

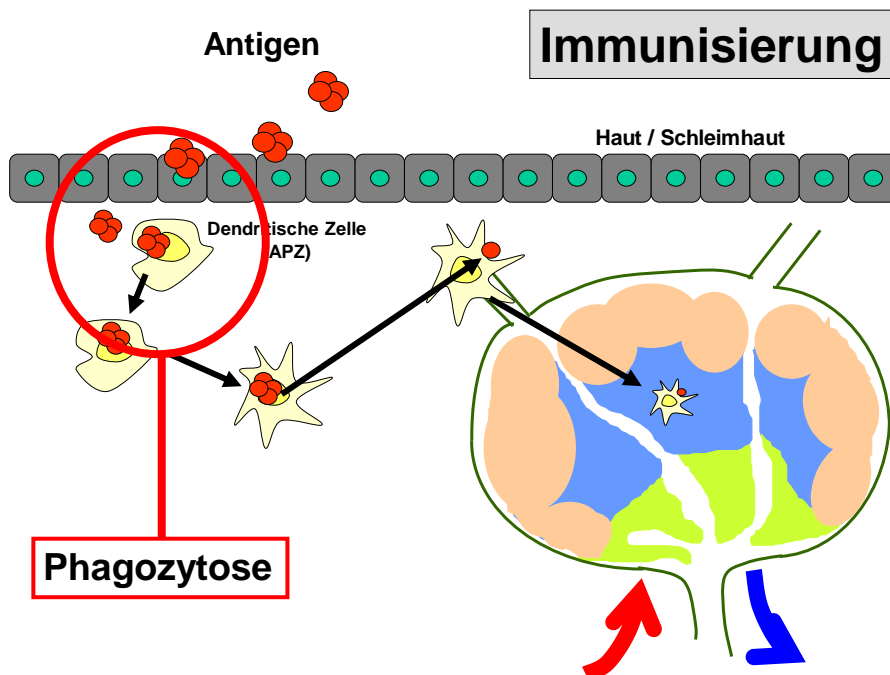
Grundlagen der Immunologie
5. Semester - Dienstags 11.15 Uhr
Ruhr-Universität Bochum, HMA 20



Phagozytose, Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMPs), Pathogen Pattern Receptors, Komplement

Albrecht Bufe

www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu



Phagozyten

Makrophagen (im Gewebe (einkernig))

(Entwicklung)

Monozyten (im Blut)

- langlebig
- bei Aktivierung werden Cytokine* und andere Mediatoren freigesetzt, die u.a. neutrophile Granulozyten anlocken

Neutrophile Granulozyten

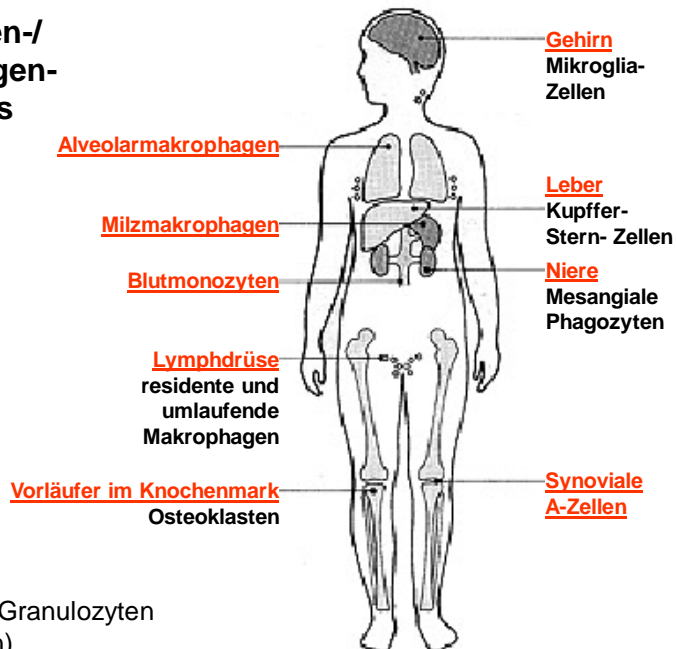
=

PMN=polymorphkernige neutrophile Leukozyten (nur im Blut, nicht im Gewebe)

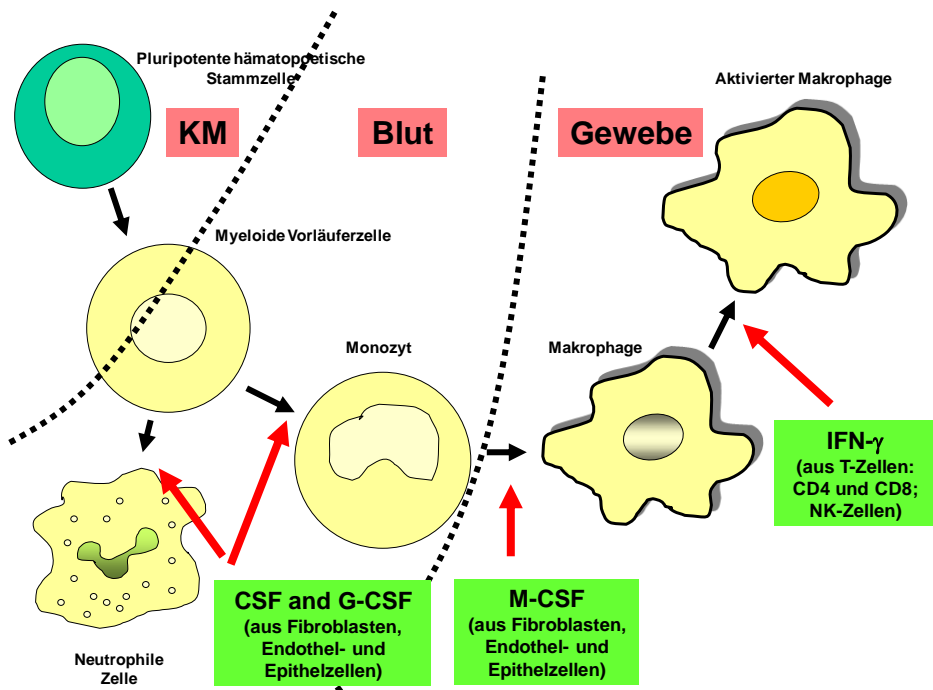
- kurzlebig

*wichtig für lokale Entzündungsreaktionen und Vermittlung der induzierten, nichtadaptierten Reaktion

Monozyten-/ Makrophagen- Systems

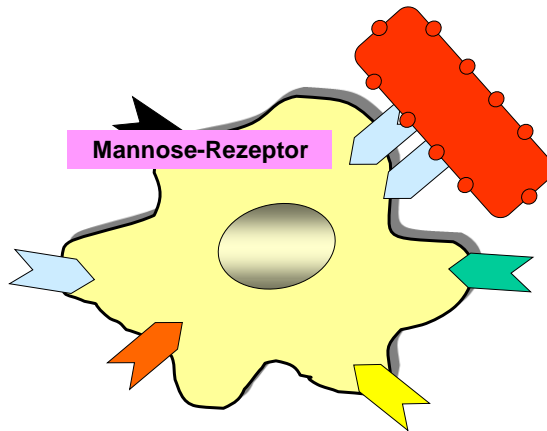


Pro Tag 100 g Granulozyten
(ca. 10^{11} Zellen)

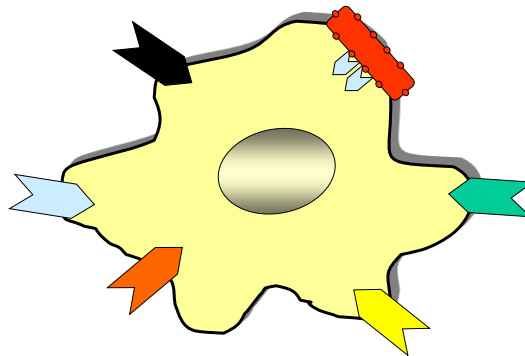


Phagozytose

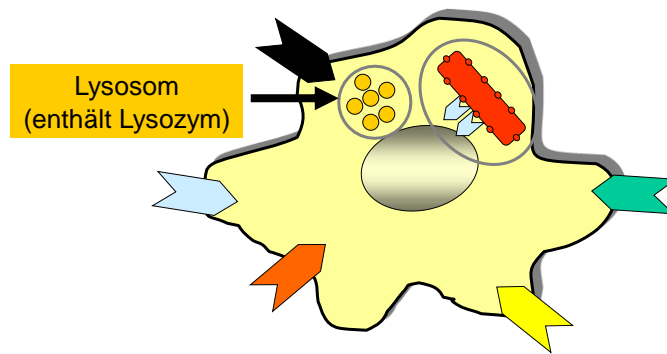
PAMPs eines bestimmten Bakteriums binden z. B. an den **Mannose-Rezeptor**. Dies löst eine Phagozytose aus.



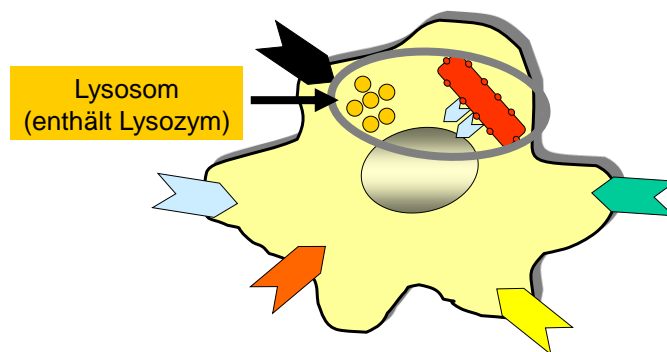
Umhüllung (Engulfment) des Rezeptor-Bakteriumkomplexes



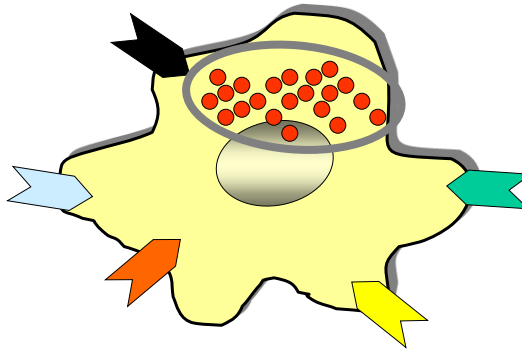
Bildung eines Phagosomen



Entstehen eines Phagolysosoms



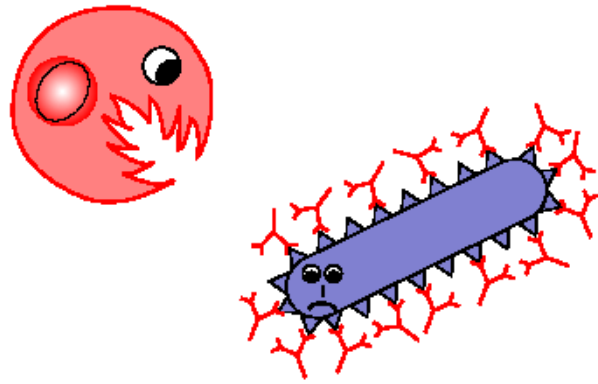
Lysozym verdaut Bakterienwand und die übrigen Anteile der Bakterienzelle durch saure Hydrolyse



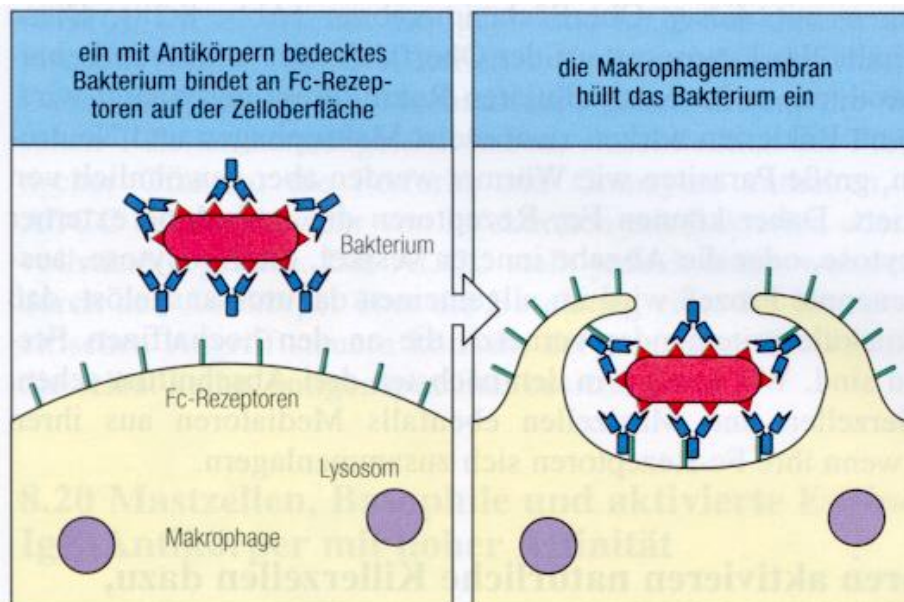
Intrazellulärer Verdau der Pathogene durch:

Ansäuerung	pH = 3,5-4, bakteriostatisch und bakterizid
Toxische O ₂ -Derivate	O ₂ ⁻ (Superoxid), H ₂ O ₂ (Wasserstoffperoxid), O ₂ (Singletsauerstoff), OH ⁻ (Hydroxylradikal), OCl ⁻ (Hypohalit)
Toxische Stickoxide	Stickstoffoxid NO
Antimikrobielle Peptide	Defensine, kationische Proteine
Enzyme	Lysozym - löst Zellwand einiger grampositiver Bakterien auf Saure Hydrolasen - zerkleinern Bakterien weiter
Kompetitoren	Laktoferrin - bindet Fe, Vitamin-B12-bindendes Protein

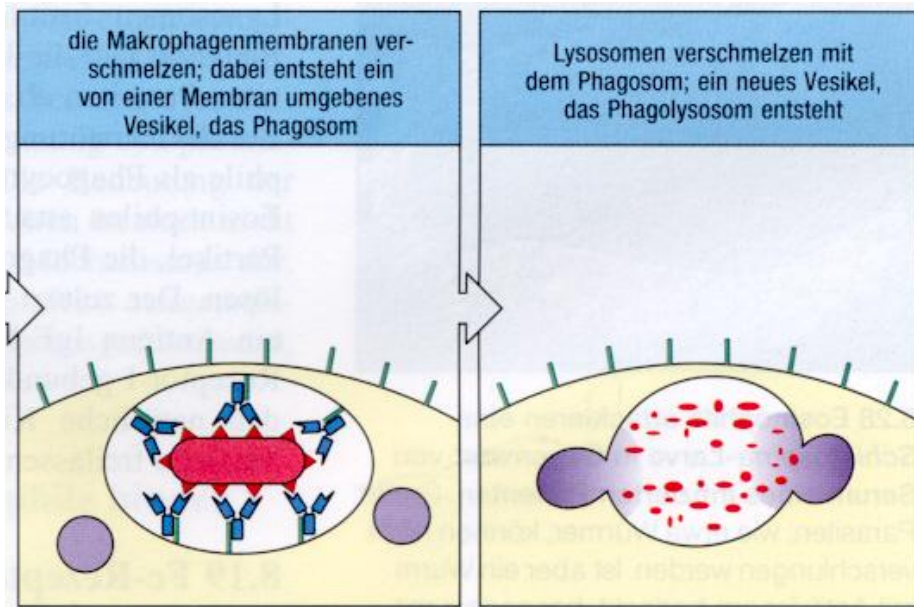
Opsonisierung



Antikörper vermittelte Phagozytose



Antikörper vermittelte Phagozytose

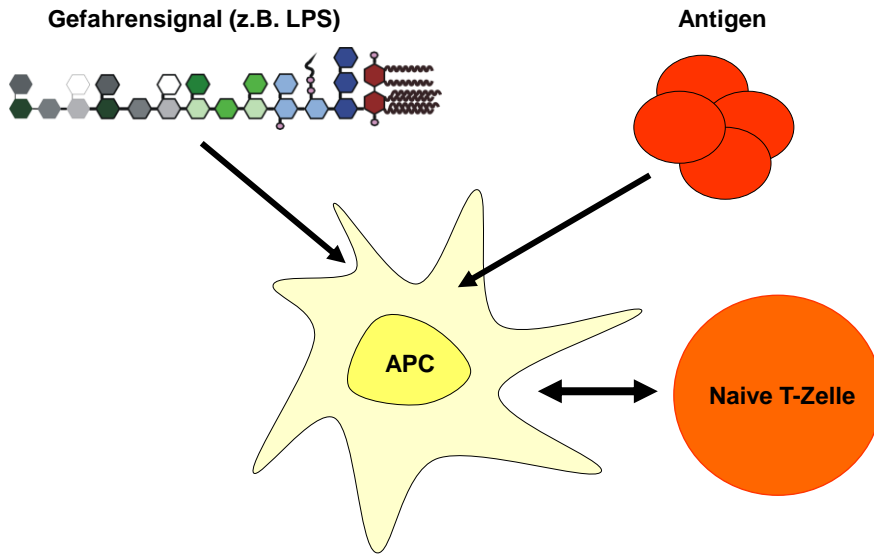


**Pathogen Associated Molecular
Pattern (PAMPs)**

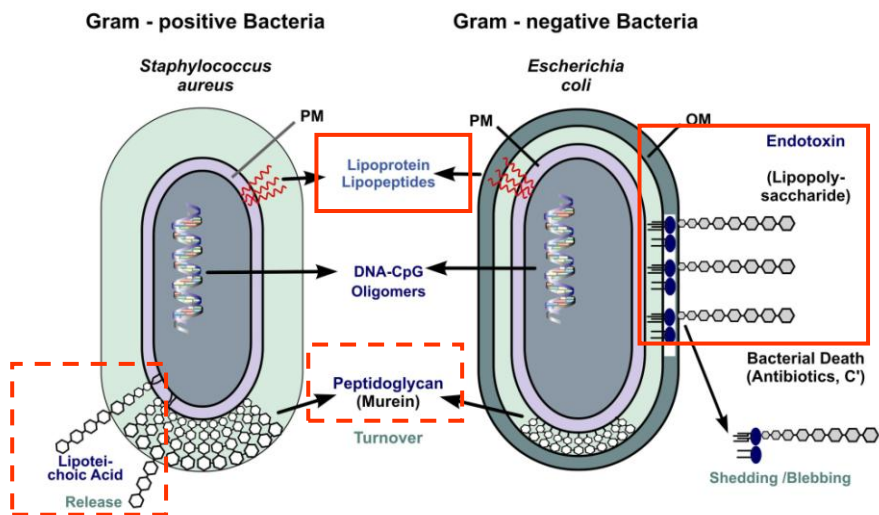
**Pathogen Pattern Receptors
(PPRs)**

**Pathogen Recognition
Receptors (PRRs)**

Zwei Signalmodell

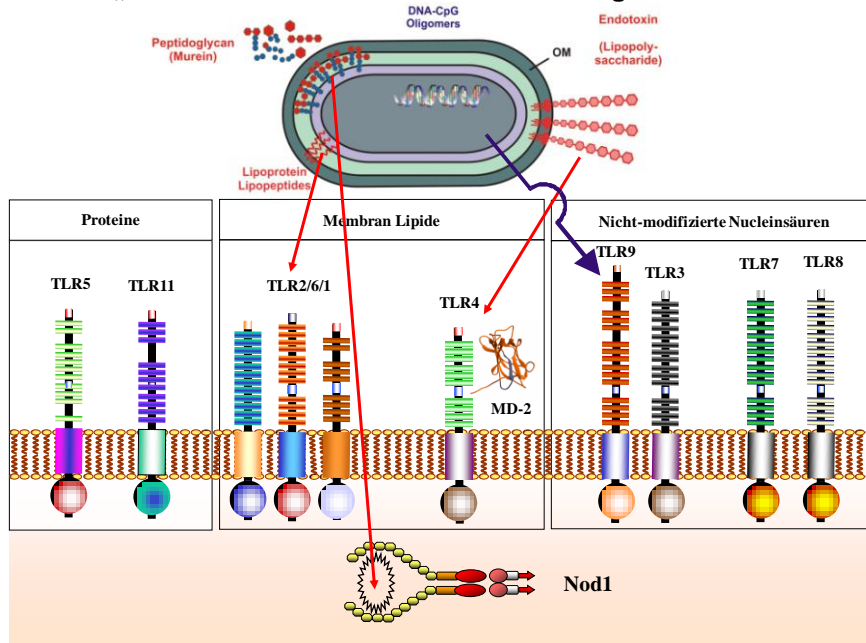


PAMPs of Gram-positive and Gram-negative Bacteria

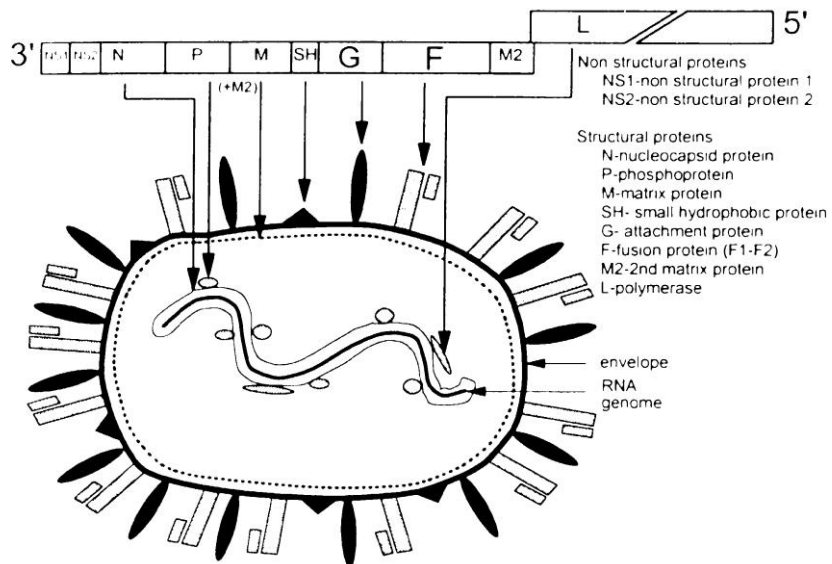


.. Makromoleküle sind sich wiederholende Muster

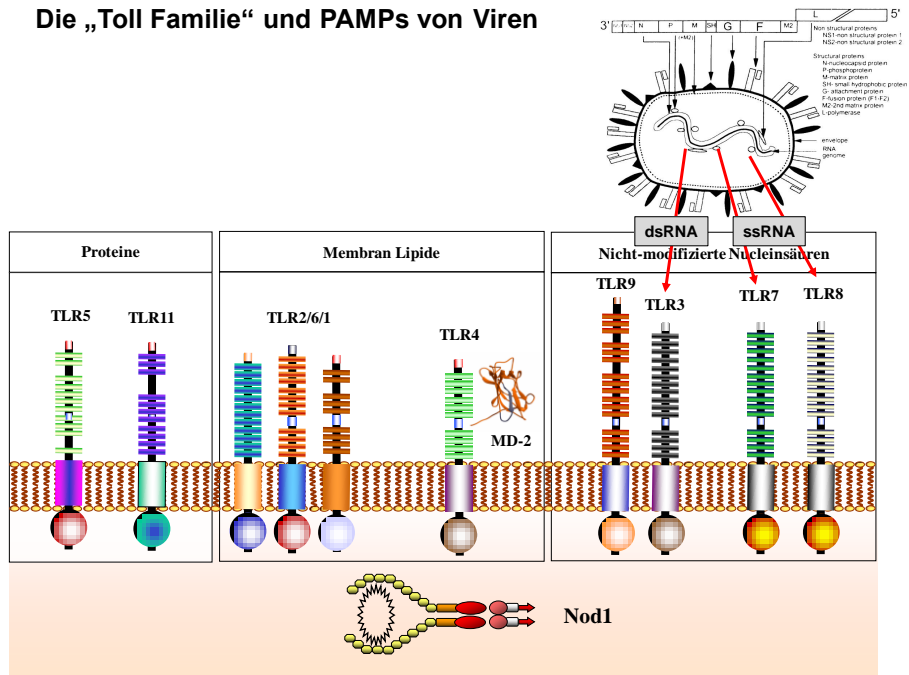
Die „Toll Familie“ und PAMPs von Gram-negativen Bakterien



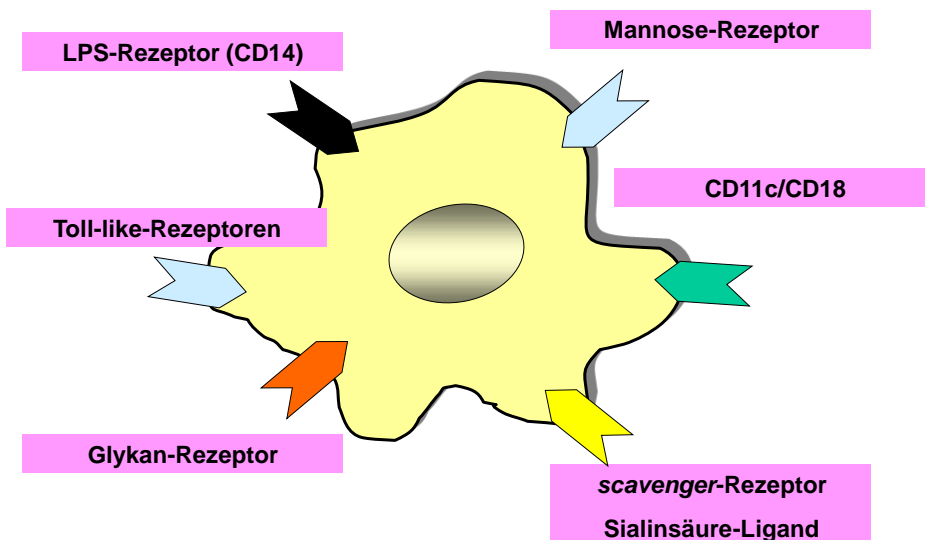
Struktur des Respiratorischen Syncytial Virus (RSV)



Die „Toll Familie“ und PAMPs von Viren

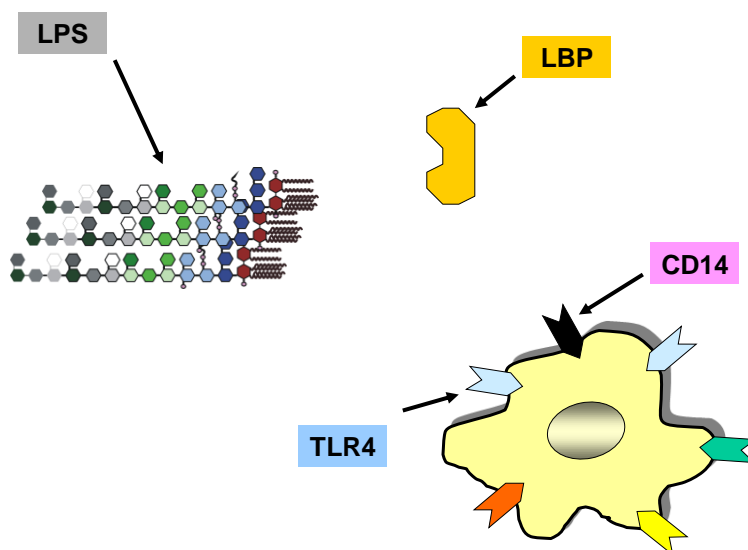


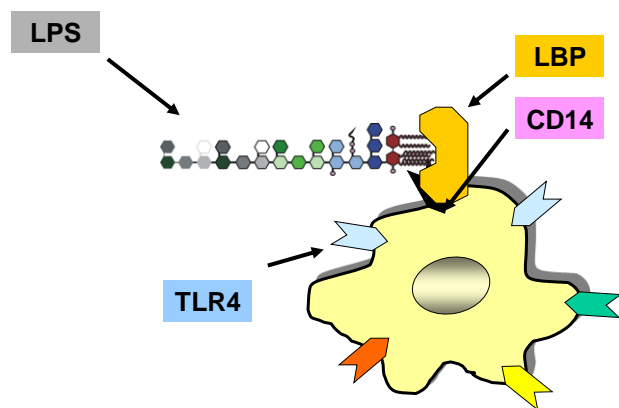
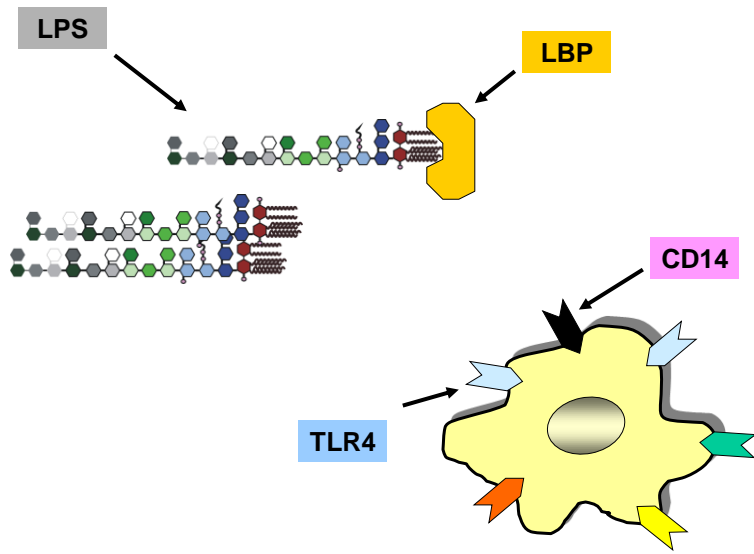
PPR (pathogen pattern receptors) auf Makrophagen binden bakterielle und virale (Oberflächen)-Moleküle.
(PAMPs = pathogen associated molecular pattern)

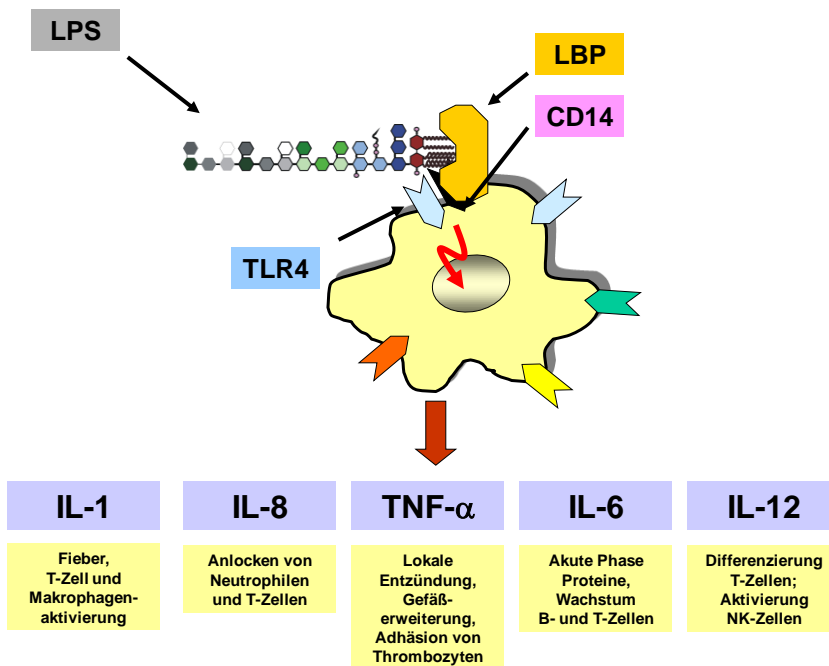
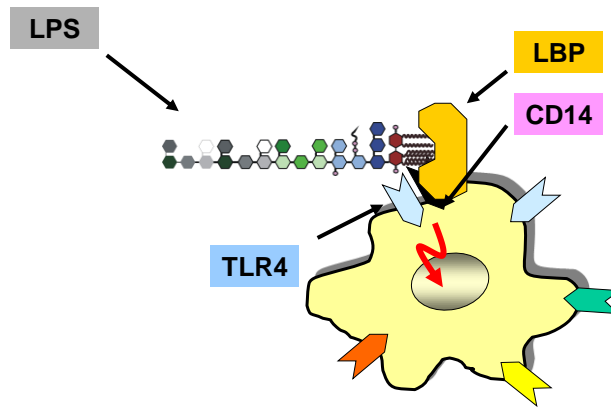


PAMPs sind:

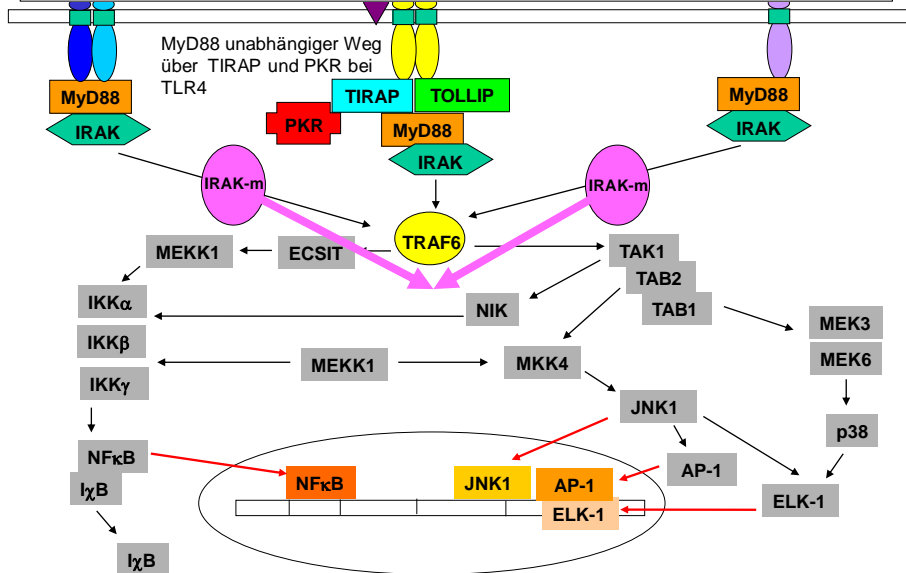
- Endotoxin (Lipopolysaccharid = LPS) auf gram-negativen Bakterien
- Lipoteichonsäure auf gram-positiven Bakterien
- Peptidoglykan in allen Zellwand tragenden Bakterien
- Glykopeptan aus Mykobakterien
- CpG-Nukleotide von bakterieller DNA
- Doppelsträngige RNA (dsRNA) aus Viren



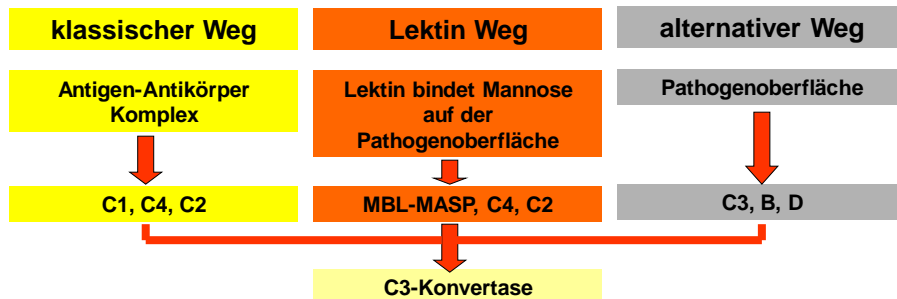
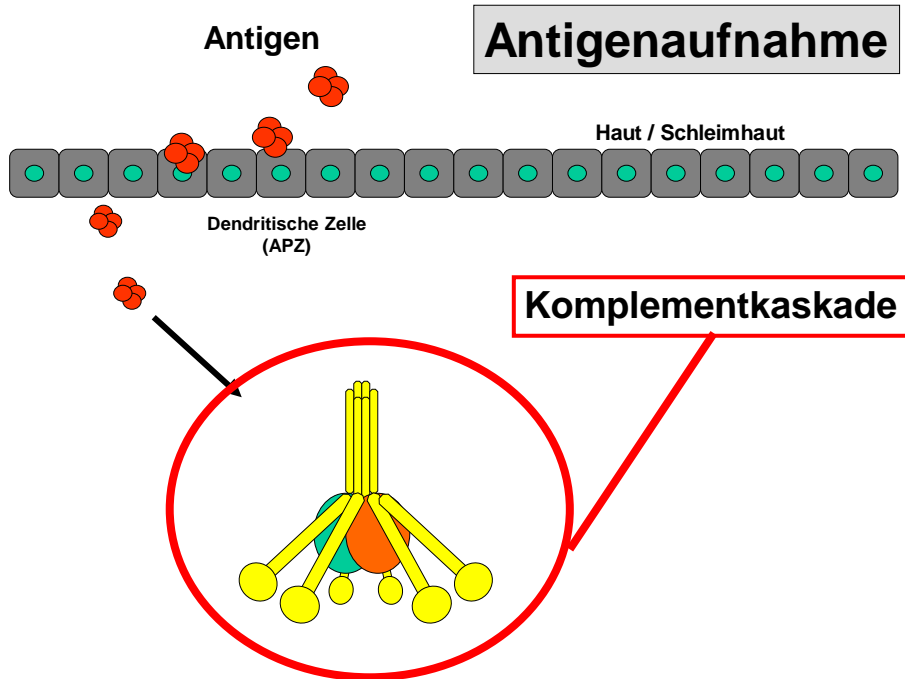


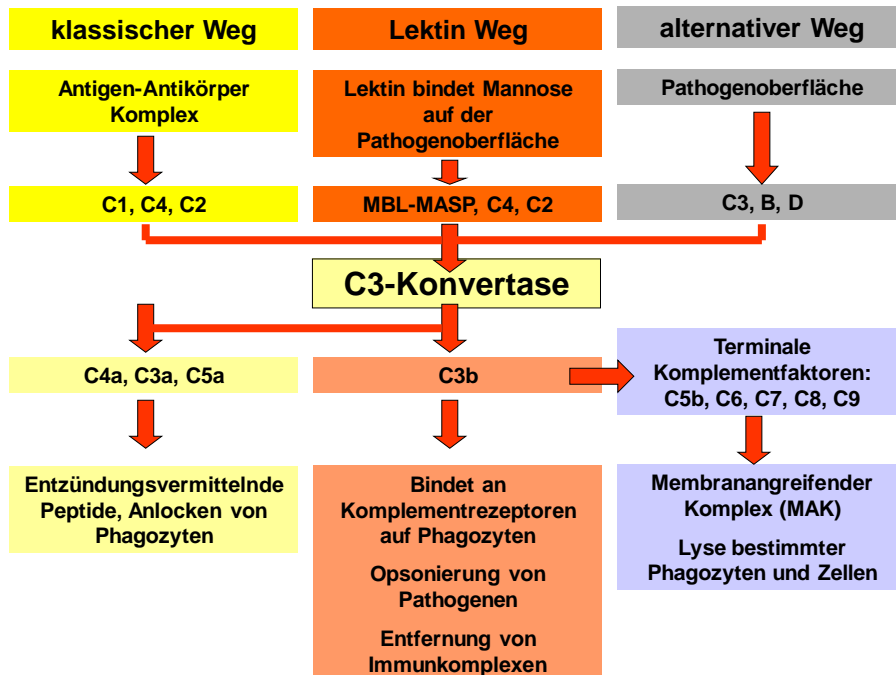


**„IRAK-M ist ein negativer Regulator für TLR-signaling“
und so vermittelt er LPS Toleranz**
(Kobayashi, K. et al. 2002 Cell; 110:191-202)

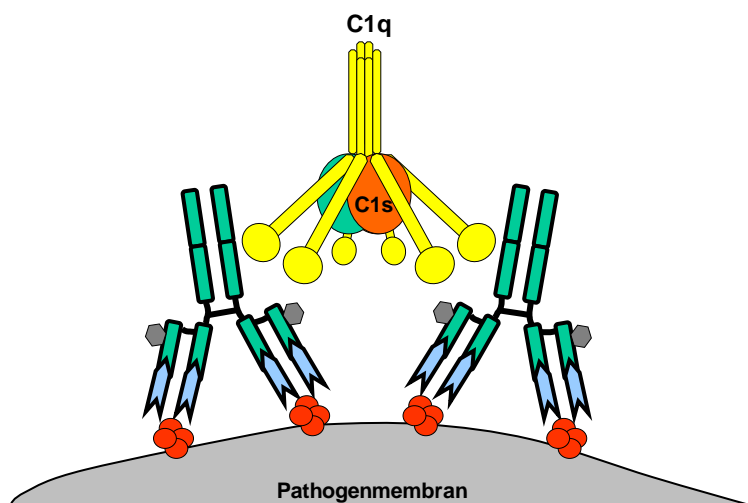


Komplementsystem

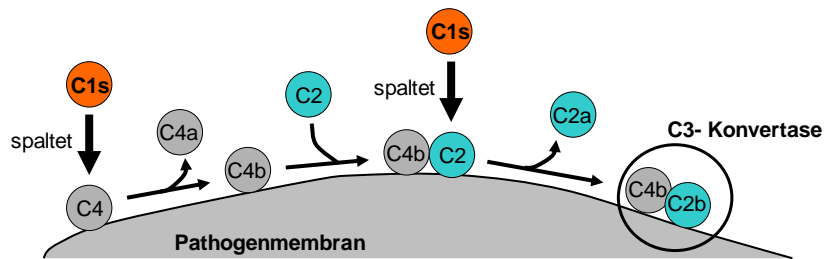




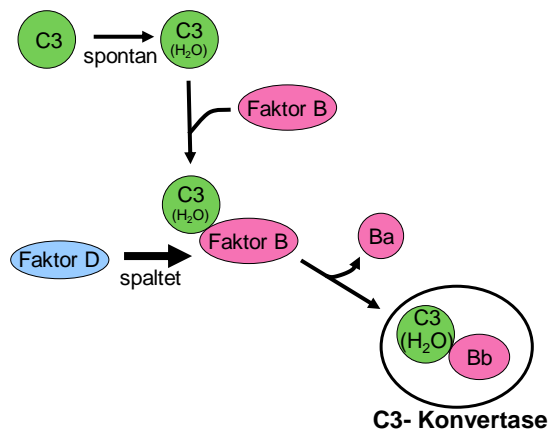
Der Klassische Weg des Komplementsystems



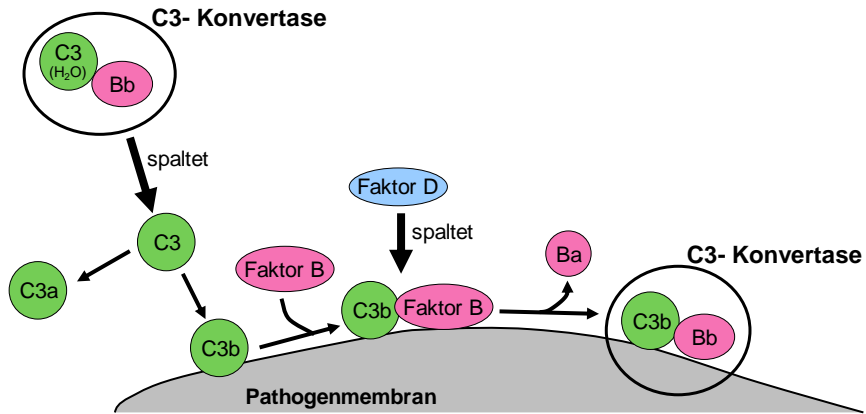
Klassischer Aktivierungsweg



Alternativer Aktivierungsweg (C3-Konvertase in der flüssigen Phase)



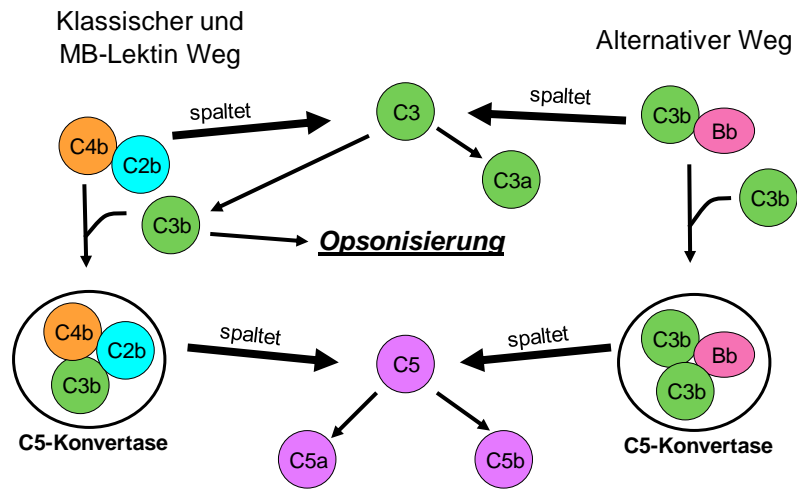
Alternativer Aktivierungsweg (C3-Konvertase an der Membran)



Proteine des alternativen Weges der Komplementaktivierung

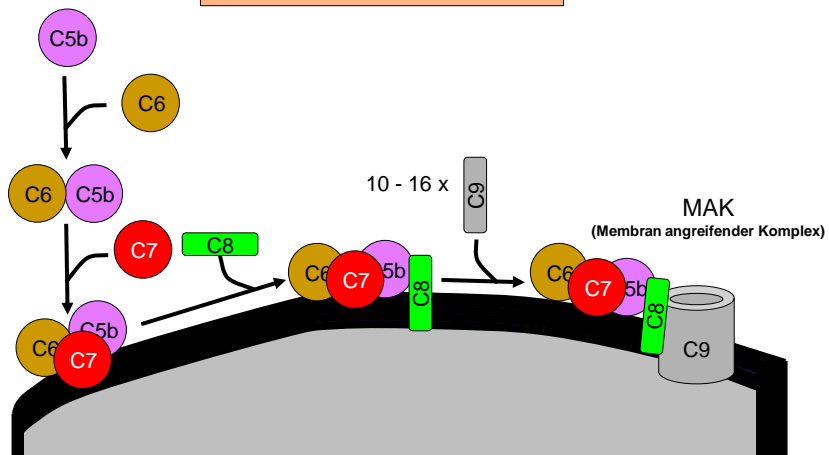
native Komponenten	aktive Fragmente	Funktion
C3	C3b	bindet an Pathogenoberfläche, bindet B für die Spaltung durch D, C3b,Bb ist eine C3- und C3b ₂ Bb eine C5-Konvertase
Faktor B (B)	Ba	kleines B-Fragment, Funktion unbekannt
	Bb	Bb ist das aktive Enzym der C3-Konvertase C3b,Bb und der C5-Konvertase C3b ₂ Bb
Faktor D (D)	D	Plasmaserinprotease, spaltet B, wenn es an C3b gebunden ist, in Ba und Bb
Faktor P (Properdin)	P	Plasmaprotein mit Affinität zur C3b,Bb-Konvertase auf Bakterienzellen

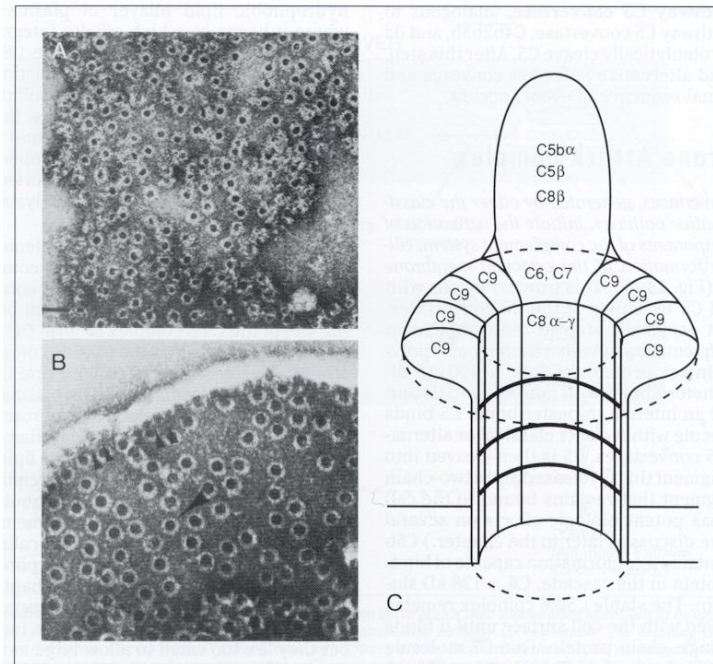
C5-Konvertase



Terminale Komplementproteine

C5b, C6, C7, C8, C9





Anaphylatoxine

- **C3a** **Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Kontraktion glatter Muskeln**
- **C4a** **Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Kontraktion glatter Muskeln,
Aktivierung von Mastzellen**
- **C5a** **Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Kontraktion glatter Muskeln,
Aktivierung von Mastzellen,
Erhöhung der Adhärenz von
Monozyten/Makrophagen an
Gefäßwände und deren Migration ins
Gewebe**

**Rezeptoren
des
Komplement-
systems**

Rezeptor	Spezifität	Funktionen	Zelltypen
CR1	C3b	Zerfall von C3b und C4b, stimuliert Phagozytose Erythrocytentransport von Immunkomplexen	Erythrocyten, Makrophagen Monocyten Leukozyten B-Zellen FDC
CR2 (CD21)	C3b, EBV	Teil des B-Zell-Korezeptors Rezeptor für EBV	B-Zellen FDC
CR3 (CD11b/CD18)	iC3bi	Stimuliert Phagozytose	Monocyten Makrophagen Leukozyten
CR4 (CD11b/CD18)	iC3bi	Stimuliert Phagozytose	Monocyten Makrophagen Leukozyten
Cq1	C1q	Bindung von Immunkomplexen an Phagozyten	B-Zellen Monocyten Makrophagen Blutplättchen Endothelzellen