

Die generative Grammatik des Immunsystems (Nobel-Vortrag)**

Von Niels K. Jerne*

Die Grammatik ist eine über 2000 Jahre alte Wissenschaft, die Immunologie wurde dagegen erst in den letzten 100 Jahren ein respektabler Teil der Biologie. Obwohl beide Wissenschaften noch immer mit großen Schwierigkeiten kämpfen, soll in diesem Beitrag versucht werden, Analogien zwischen Linguistik und Immunologie aufzuzeigen, zwischen der Beschreibung der Sprache und der des Immunsystems. Zuerst will ich die wichtigsten Elemente des Immunsystems, sofern sie hier von Bedeutung sind, in Erinnerung rufen. Im Jahre 1890 entdeckten von Behring und Kitasato^[12] Antikörpermoleküle im Serum immunisierter Tiere und konnten zeigen, daß Diphtherie- und Tetanustoxin von diesen Antikörpern neutralisiert werden. Zusätzlich gelang ihnen der Nachweis der *Spezifität* von Antikörpern: Diphtherietoxin kann nicht von Tetanus-Antitoxin neutralisiert werden und umgekehrt. In den folgenden 30 Jahren oder noch länger glaubten die meisten Immunologen, daß alle Zellen unseres Körpers Antikörper produzieren könnten; erst in den fünfziger Jahren wurde klar – bewiesen wurde es erst 1960^[13] –, daß nur weiße Blutzellen, die Lymphozyten, imstande sind, Antikörper herzustellen. Sämtliche Lymphozyten eines Tieres machen etwas mehr als 1% von dessen Körpergewicht aus. Man könnte auch sagen, daß unser Immunsystem ein Organ ist, das aus etwa 10^{12} Lymphozyten besteht, oder das in einer Maus, die 3000mal kleiner ist als wir, aus $3 \cdot 10^8$ Lymphozyten besteht.

Immunsystem des Menschen: 10^{12} Lymphozyten
Immunsystem der Maus: $3 \cdot 10^8$ Lymphozyten

Diese Kurzbeschreibung des Immunsystems berücksichtigt nicht, daß Lymphozyten mit den meisten anderen Zellen des Körpers interagieren, die nach meiner Definition im strengen Sinne nicht zum Immunsystem gehören.

Ich möchte darauf hinweisen, daß diese Zahl der Lymphozyten des Immunsystems mindestens eine Größenordnung über der Zahl der Neuronen des Nervensystems liegt. Wir sollten auch beachten, daß Lymphozyten sich zwischen den meisten anderen Zellen unseres Körpers bewegen, daß sie in Blut- und Lymphbahnen zirkulieren und gehäuft in Milz, Lymphknoten, Blinddarm, Thymus und Knochenmark auftreten. Merkwürdigerweise findet man sie nicht im Hirn. In den sechziger Jahren wurden sehr viele Entdeckungen in der Immunologie gemacht, von denen ich nur einige erwähnen will: Zu Beginn des Jahrzehnts konnte die Primärstruktur von Antikörpermolekülen aufgeklärt werden^[14, 15]; dann wurde das Postulat von Burnet^[2, 16] bewiesen, nach welchem alle Antikörpermoleküle, die ein gegebener Lymphozyt synthetisiert, gleich

sind, und schließlich fand man zum Ende des Jahrzehnts, daß zwei Klassen von Lymphozyten existieren, die T- und die B-Zellen, und daß ihre Anzahl im Körper etwa gleich groß ist^[5, 17, 18]. Zur Synthese und Sekretion von Antikörpern sind jedoch nur die B-Lymphozyten (B-Zellen) befähigt. Die Verhältnisse sind schematisch in Abbildung 1 skizziert.

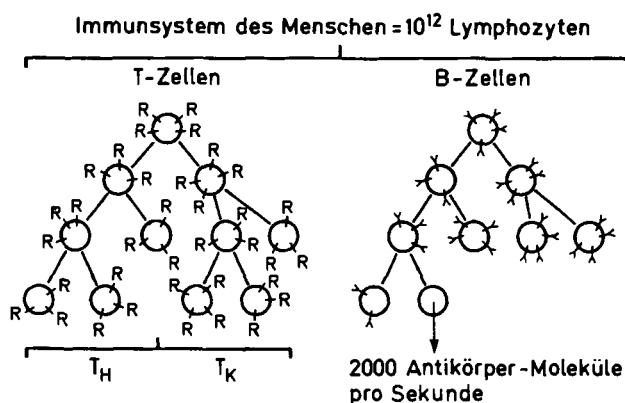


Abbildung 1 enthält zugleich Bekanntes und Unbekanntes. Wir wissen heute, daß B-Lymphozyten sogenannte Rezeptormoleküle an ihrer Oberfläche tragen (etwa 10^5 gleiche Rezeptoren pro B-Zelle); wenn eine „ruhende“ B-Zelle zur Teilung und Reifung angeregt wird, so sekretieren die klonalen Nachkommen dieser Zelle pro Sekunde etwa 2000 Antikörpermoleküle, die alle gleich sind und dem Rezeptor der ruhenden B-Zelle ähneln oder gleichen. In den frühen siebziger Jahren konnte diese „klonale“ Natur der Antikörperbildung bewiesen werden^[19, 20]. An der normalen Immunantwort eines Tieres auf ein Antigen sind gewöhnlich viele verschiedene Klone beteiligt, und mehrere Hundert verschiedene Antikörper werden gebildet^[21]. Auch T-Lymphozyten tragen an ihrer Oberfläche Rezeptormoleküle. Diese wurden jedoch erst während der letzten Jahre entdeckt, und sie sind noch nicht genügend charakterisiert. Obwohl die Rezeptoren der T-Lymphozyten Antigenmoleküle erkennen, produzieren sie – im Unterschied zu B-Lymphozyten – keine Antikörper. Man kennt bis jetzt zwei Typen von T-Zellen: Die T-Helferzellen (T_H)^[22] werden so genannt, weil sie bei der Stimulation der B-Zellen helfen (oder weil B-Zellen in ihrer Abwesenheit nicht den geeigneten Stimulus empfangen). Die T-Killerzellen (T_K)^[23] schalten unerwünschte andere Zellen aus (etwa Virus-infizierte Zellen oder transplantierte Zellen); als Suppressorzellen können sie außerdem die Stimulation von B-Zellen verhindern^[6]. B-Zellen sind also allein darauf aus, Antikörper zu exprimieren, sind jedoch den T-Zellen untergeordnet, die diesen Vorgang verstärken oder unterdrücken können.

[*] Prof. Dr. N. K. Jerne
Basel Institute for Immunology
Grenzacherstrasse 487, CH-4058 Basel (Schweiz)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1985. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.

Bevor ich auf die Grammatik zu sprechen komme, möchte ich kurz die Struktur von Antikörpermolekülen beschreiben. Was immer auch in der Biologie untersucht wird, es scheint bei jedem Schritt komplexer zu werden, so auch die Struktur von Antikörpermolekülen. Die Grundstruktur eines jeden Antikörpermoleküls bildet ein Y-förmiges Protein^[26] mit einem Molekulargewicht von etwa 150 000 Dalton. Es ist wie alle biologischen Strukturen, seien es Moleküle oder Zellen, dreidimensional. Es fällt uns schwer, dreidimensionale Strukturen zu beschreiben. Leichter können wir mit eindimensionalen, linearen Sequenzen umgehen, doch möchte ich versuchen, eine rohe, zweidimensionale Skizze eines Antikörpers zu machen (Abb. 2).

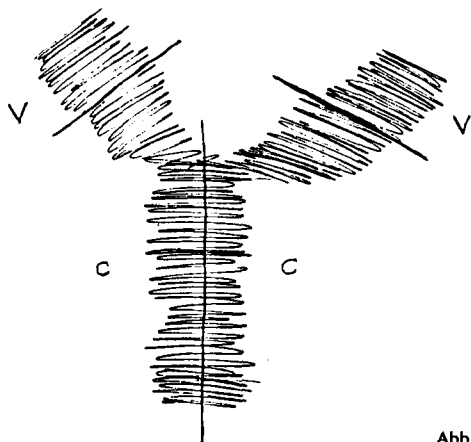


Abb. 2.

Durch dieses Molekül können wir einige wichtige Schnitte legen. Ein vertikaler Schnitt zerlegt das Molekül symmetrisch in zwei gleiche Teile. Mit den beiden anderen Schnitten kann man die „variablen“ Regionen (V) von der „konstanten“ Region (C) trennen. Die konstante Region heißt so, weil sie bei sämtlichen Antikörpermolekülen ungeachtet der Spezifität, z. B. beim Diphtherie- und beim Tetanus-Antitoxin, gleich ist. Die variablen Regionen bestimmen die „Spezifität“ des Antikörpers. Die beiden variablen Teile sind gleich; im Hinblick auf seine Spezifität ist ein Antikörper also divalent. Es ist nicht schwierig, meine zweidimensionale Skizze in eine eindimensionale Primärstruktur zu übersetzen, problematisch jedoch ist die Umsetzung in eine dreidimensionale Tertiärstruktur. Die Primärstruktur konnte aufgeklärt werden^[14, 15]: Jede Hälfte des Moleküls besteht aus einer leichten Polypeptidkette mit etwa 214 Aminosäureresten und einer schweren Polypeptidkette mit etwas mehr als 400 Aminosäureresten (Abb. 3).

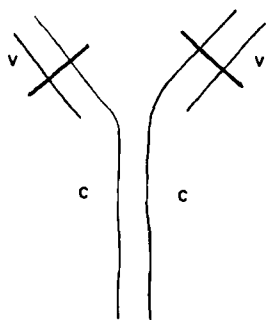


Abb. 3.

Es zeigte sich, daß Antikörper mit unterschiedlicher Spezifität über identische Aminosäuresequenzen in ihren carboxy-terminalen Regionen verfügen, daß ihre Aminosäuresequenzen in den amino-terminalen Regionen der leichten und der schweren Kette jedoch unterschiedlich sind^[24]. Sofort war klar, daß die große Vielfalt (Diversität) der Antikörpermoleküle und die große Zahl verschiedener Moleküle, die von Antikörpern erkannt werden, mit anderen Worten das große Repertoire der Antikörper-Spezifitäten, auf einer enormen Anzahl von Variationsmöglichkeiten der variablen Regionen bezüglich der Aminosäuresequenzen beruhen muß. Diese Erkenntnis löst jedoch nicht unsere Probleme. Ebenso könnte man sagen, daß die große Vielfalt von Wörtern und Sätzen einer Sprache von der enormen Anzahl von Variationsmöglichkeiten in der Abfolge von Buchstaben oder Phonemen herrührt.

Grundlegende Konzepte der Immunologie blieben seit langem traditionell unverändert: Die variable Region eines Antikörpermoleküls bildet eine dreidimensionale „Antigenbindungsstelle“, und unter Spezifität verstehen wir einfach, daß die Form dieser Bindungsstelle komplementär ist zur Form eines Teils des dreidimensionalen Profils des Antigens. Mit dem Wort Antigen wurde und wird ein Molekül bezeichnet, das das Immunsystem zur Bildung spezifischer Antikörper anregt, die ihrerseits diese Antigene erkennen können. Die Antigenbindungsstelle wurde als Spalte angesehen, die einen hervortretenden Teil an der Oberfläche eines Antigens erkennt, und alle Antikörper wurden nach dem Antigen, welches sie erkennen, benannt; man spricht z. B. von Diphtherie-Antitoxin, Anti-Schaferythrozyten-Antikörper, Anti-TNP etc.^[25]. Ich möchte Ihnen jetzt einen Eindruck von der Größe dieses Systems aus Antigenen und spezifischen Antikörpern geben. Betrachten wir zuerst Makromoleküle mit einem Molekulargewicht von über 10 000 Dalton; Polysaccharide, Proteine, Lipoproteine, Nucleinsäuren, Viren, Bakterien – jedes solche Molekül oder Partikel dieser Welt ist ein Antigen, auf welches das Immunsystem mit der Bildung spezifischer Antikörper reagiert. Sogar Nitrophenol, Arsonat oder jedes beliebige organische oder anorganische Molekül kann, wenn es an ein Trägermolekül, z. B. ein Protein, gebunden ist, als Antigen wirken. Das Immunsystem wird gegen sie Antikörper produzieren, die spezifisch diese Moleküle erkennen. Das gilt auch für im chemischen Laboratorium hergestellte synthetische Verbindungen, die vorher nicht existiert haben^[1]. Wie ist das möglich? Das Immunsystem einer Maus z. B. enthält nicht mehr als 10^8 B-Zellen; damit wäre die maximale Anzahl an variablen Regionen erreicht. Wir stellen fest, daß die „Erkennung“ nicht perfekt sein muß und daß die gleiche Antigenbindungsstelle ähnliche Antigene mehr oder weniger gut erkennen kann.

Ich werde jetzt einige bemerkenswerte Entdeckungen erwähnen, die während der letzten 25 Jahre gemacht wurden. Es wurde gefunden, daß die variablen Regionen von Antikörpermolekülen selbst als Antigen wirken und eine anti-Antikörper-Reaktion hervorrufen können. Nach Kunkel et al.^[27] induzieren monoklonale Myeloma-Antikörper nach Injektion in ein anderes Tier die Bildung spezifischer Antikörper, die nur diese speziellen Myeloma-Antikörper erkennen, aber keine Myeloma-Antikörper aus anderen Myeloma-Patienten. Diese Forschung wurde von anderen Arbeitsgruppen fortgesetzt, hauptsächlich von Jacques Ou-

din und seinen Kollegen in Paris; sie konnten zeigen, daß normale Antikörpermoleküle eines immunisierten Tieres als Antigen wirken und die Bildung spezifischer anti-Antikörper hervorrufen^[28-31]. Mit anderen Worten: die variable Region eines Antikörpermoleküls ist also nicht nur seine Antigenbindungsstelle, sondern zeigt auch ein antigenes Profil (den Idiotyp), gegen das die Bildung von anti-Idiotyp-Antikörpern in anderen Tieren induziert werden kann. Zusätzlich stellte sich heraus, daß dieses antigene idiotypische Profil der variablen Region eines gegebenen Antikörpers keine einzelne Stelle ist. Es besteht vielmehr aus einer Anzahl von Stellen, gegen die mehrere, verschiedene, anti-idiotypische Antikörpermoleküle produziert werden können. Diese verschiedenen Stellen werden jetzt Idiotope genannt, weil der Idiotyp eines Antikörpermoleküls als Ansammlung verschiedener immunogener Idiotope verstanden werden kann. Es gelang schließlich sogar der Nachweis, daß das Immunsystem eines einzigen Tieres nach der Produktion von spezifischen Antikörpern gegen ein Antigen weiterhin Antikörper gegen die Idiotope derjenigen Antikörper herstellt, die es selber produziert hat. Diese anti-Idiotyp-Antikörper zeigen selbst wieder neue, idiotypische Profile; das Immunsystem erweist sich also als Netzwerk idiotypischer Wechselwirkungen^[7-11].

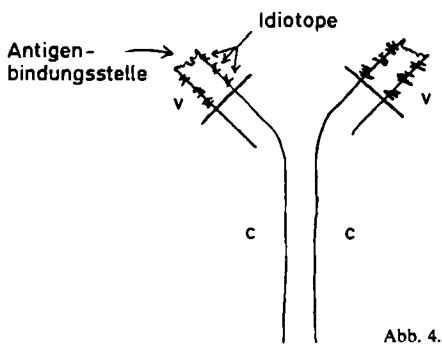


Abb. 4.

In Abbildung 4 möchte ich zeigen, wie wir uns vage die Gestalt der variablen Region eines Antikörpermoleküls vorstellen könnten. Dieses Bild ist ein historischer Kompromiß: Wir halten unsere antigenzentrierte Tradition aufrecht^[25], indem wir nach wie vor von einer „Antigenbindungsstelle“ sprechen, mit der das Antigenmolekül vom Antikörpermolekül erkannt wird, dessen Produktion es induziert hat, und wir fügen derselben variablen Region nun einfach eine Anzahl von Idiotope zu, die wiederum die Produktion anderer Antikörpermoleküle induzieren können, deren „Antigenbindungsstellen“ diese „Idiotope“ erkennen.

Jetzt bekommen wir allerdings Schwierigkeiten, wenn wir versuchen, unsere experimentellen Ergebnisse zu interpretieren. Wie oben erwähnt, exprimiert ein ruhender B-Lymphozyt auf seiner Oberfläche etwa 100 000 Rezeptormoleküle, die alle gleich sind und den Typ von Antikörpermolekül repräsentieren, den diese B-Zelle und ihre klonalen Nachkommen nach Stimulation durch ein Antigen produzieren wird. Schematisch ist ein B-Lymphozyt in Abbildung 5 dargestellt. In Abbildung 6 ist ein Ausschnitt aus der Oberfläche einer B-Zelle skizziert, der nur einen Rezeptor zeigt; variable und konstante Region dieses Rezeptors sind angedeutet.

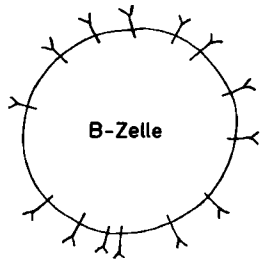


Abb. 5.

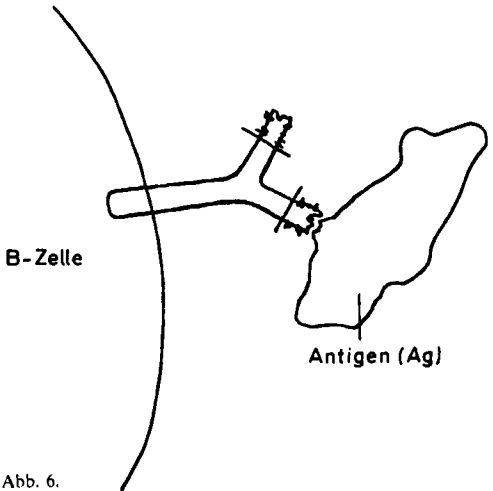


Abb. 6.

Wie Sie sehen, habe ich die traditionelle Unterscheidung zwischen Antigenbindungsstelle und Idiotope beibehalten (siehe auch Abb. 4). Zusätzlich habe ich ein imaginäres Profil eines Antigens gezeichnet, von dem ein Teil von der Antigenbindungsstelle des B-Zell-Rezeptors erkannt wird. Dies ist das grundlegende Bild der Theorien der selektiven Bildung von Antikörpern, die Burnet^[2, 16] am klarsten formuliert hat. Das Antigen „selektiert“ den Lymphozyten, durch den es erkannt wird, und stimuliert ihn zur Proliferation, Reifung und Produktion von Antikörpern mit passender Antigenbindungsstelle. Dabei wirken selbstverständlich sowohl T-Zellen als auch Wachstums- und Reifungsfaktoren etc. mit, doch bleibt dieses Bild für die grundlegenden Ideen der Antikörperinduktion gültig. Abbildung 7 zeigt ein Antikörpermolekül (Ab 1), das einen Teil des Oberflächenprofils (ein Epitop) eines Antigens erkennt.

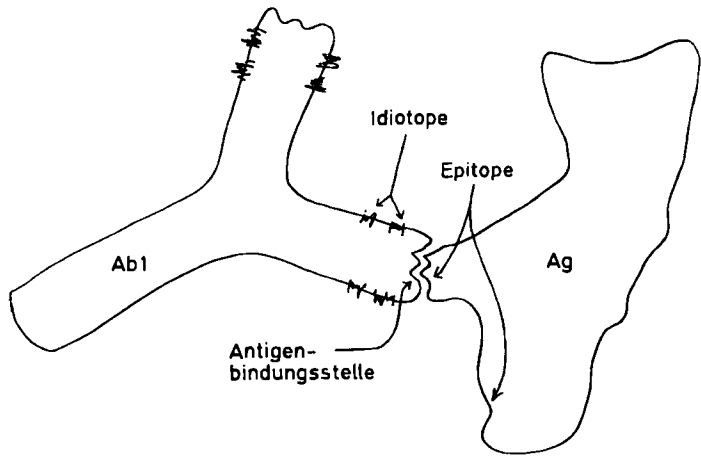


Abb. 7.

Stellt man sich jetzt vor, daß das Antikörpermolekül (Ab 1), das sowohl seine Antigenbindungsstelle als auch seine antigenen Idiotope vorzeigt, selbst als Antigen wirkt, so sind zwei Möglichkeiten denkbar. Abbildung 8 zeigt oben und unten schematisch jeweils ein frei zirkulierendes Ab 1-Molekül, das einen Rezeptor auf einer B-Zelle erkennt und an ihm haftet. Die beiden B-Zellen werden durch die Ab 1-Moleküle, die jetzt als Antigene fungieren, stimuliert. Im Fall α erkennt die Antigenbindungsstelle des Rezeptors der B-Zelle ein Idiotop von Ab 1, und die Zelle wird zur Produktion der entsprechenden anti-Idiotop-Antikörper angeregt (Ab 2). Im Fall β ist es jedoch die Antigenbindungsstelle des Ab 1-Moleküls, die ein Idiotop des Rezeptors auf der B-Zelle erkennt und sie dadurch zur Produktion von Antikörpern anregt, deren Idiotope dem Profil des Epitops des ursprünglichen Antigens ähneln. Diese beiden Fälle konnten experimentell nachgewiesen werden. Ist z.B. das ursprüngliche Antigen Insulin und Ab 1 ein anti-Insulin-Antikörper, so zeigen einige der anti-idiotypischen Antikörper (Ab 2) des β -Typs eine Ähnlichkeit mit Insulin und können auch wie Insulin wirken, wie *Sege* und *Peterson*^[32] gezeigt haben. Ähnliche Ergebnisse bei anderen Systemen erhielten *Cazenave* und *Roland*, *Strosberg*, *Urbain* und ihre Kollegen sowie andere^[10,33-35].

Worauf ich hinaus will, ist folgendes: Unterscheiden sich die beiden Fälle α und β nun grundsätzlich oder

nicht? Stimmt die Aussage, daß Ab 1 von Ab 2 erkannt wird, mit der Aussage überein, daß Ab 2 von Ab 1 erkannt wird? Können wir auf dieser dreidimensionalen molekularen Ebene wirklich zwischen „erkennen“ und „erkannt werden“ unterscheiden? Wenn nicht, so ist eine Unterscheidung von Idiotopten und Antigenbindungsstellen sinnlos; wir könnten lediglich sagen, daß die variable Region eines Antikörpermoleküls mehrere äquivalente Antigenbindungsstellen, eine Reihe von Idiotopten, vorzeigt; jedes Antikörpermolekül wäre dann „multi-spezifisch“. Ich möchte darauf nicht weiter eingehen, da hierüber schon mehrfach berichtet wurde^[25,36-38]. Stattdessen möchte ich jetzt einige Zahlen in die Diskussion einführen. Wieviele verschiedene Antikörper kann das Immunsystem eines einzigen Tieres (sei es Mensch oder Maus) herstellen? Diese Zahl wurde in den letzten Jahren anhand von mehr oder weniger dürftigen Hinweisen auf über 10 Millionen geschätzt und als „Repertoire“ der B-Lymphozyten bezeichnet. *Coutinho* nannte dieses Repertoire „komplett“^[39] und meinte damit, daß das Immunsystem durch die Bildung spezifischer Antikörper auf jedes Molekül der Welt reagieren kann, sogar auf solche, mit denen es vorher nie in Kontakt gekommen ist. Immunologen benutzen manchmal Wörter aus der Linguistik, so auch das Wort „Immunantwort“. Alle Sprachen kommen mit einem Vokabular von etwa 100 000 Wörtern oder weniger aus. Dieses Vokabular ist also etwa 100mal kleiner als der Schätzwert für das Antikörperrepertoire unseres Immunsystems. Wenn wir uns jedoch klarmachen, daß die variable Region eines Antikörpermoleküls aus zwei Polypeptiden besteht, die wiederum aus jeweils 100 Aminosäureresten aufgebaut sind, und daß diese dreidimensionale Struktur mehrere Antigenbindungsstellen aufweist, können wir eine sinnvollere Analogie zwischen Sprache und Immunsystem finden, indem wir nun die variable Region eines beliebigen Antikörpers nicht als *Wort*, sondern als *Satz* verstehen. Das riesige Repertoire des Immunsystems wird dann nicht zu einem Wörterbuch, sondern zu einem Lexikon von Sätzen, das auf jeden Satz antworten kann, der durch die Fülle von Antigenen ausgesprochen wird, die dem Immunsystem begegnen können.

Ich möchte jetzt ein paar Bemerkungen von *Noam Chomsky*^[3] über die Linguistik zitieren: „The central fact to which any significant linguistic theory must address itself is this: A mature speaker can produce a new sentence of his language on the appropriate occasion, and other speakers can understand it immediately, though it is equally new to them ... Grammar is a device that specifies the infinite set of well-formed sentences and assigns to each of these one or more structural descriptions. Perhaps we should call such a device a *generative grammar* ... which should, ideally, contain a central syntactic component ..., a phonological component and a semantic component.“ Für das Satzrepertoire einer Sprache verwendet *Chomsky* das Wort „open-endedness“; ich denke jetzt, daß „open-ended“ auch die beste Beschreibung für die „Vollständigkeit“ des Antikörperrepertoires ist. Die Komponenten von *Chomskys* generativer Grammatik können wir mit einiger Phantasie mit verschiedenen Merkmalen der Proteinstruktur gleichsetzen. Zwar ist jede Aminosäuresequenz eine Polypeptidkette, aber nicht jede Sequenz führt zu einem stabilen, gefalteten Protein mit akzeptabler Form so-

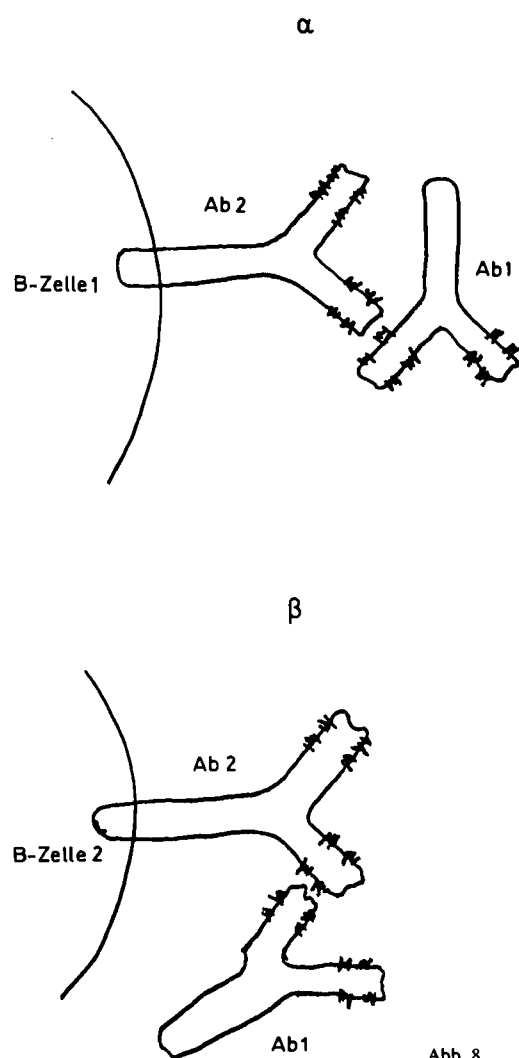


Abb. 8

wie günstigen hydrophoben und elektrostatischen Eigenschaften etc. Für die Proteinbildung sind anscheinend einige grammatikalische Regeln erforderlich. Es ist in diesem Zusammenhang schwerer, eine Analogie zur Semantik zu finden. Kann das Immunsystem zwischen sinnvollen und sinnlosen Antigenen unterscheiden? Vielleicht ist die Unterscheidung zwischen „eigen“ und „fremd“ ein gültiges Beispiel. Man könnte auf den ersten Blick meinen, daß die Immunantwort auf den „Satz“ eines Antigens nur darin besteht, aus dem enormen Antikörperrepertoire ein passendes Spiegelbild zu einem Teil des antigenen Satzes zu selektieren. Es ist bekannt, daß *Leonardo da Vinci* sein Tagebuch in Spiegelschrift schrieb. Ohne Übung ist es schwer, Spiegelschriften zu lesen und zu schreiben. Ein Beispiel zeigt Abbildung 9.

In den Abbildungen 10 und 11 ist wie in Abbildung 9 unten die Spiegelschrift als grau unterlegte Normalschrift simuliert. Abbildung 10 zeigt einen antigenen Satz (Ag).

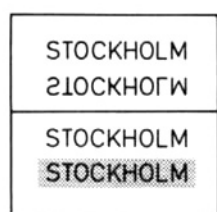


Abb. 9.

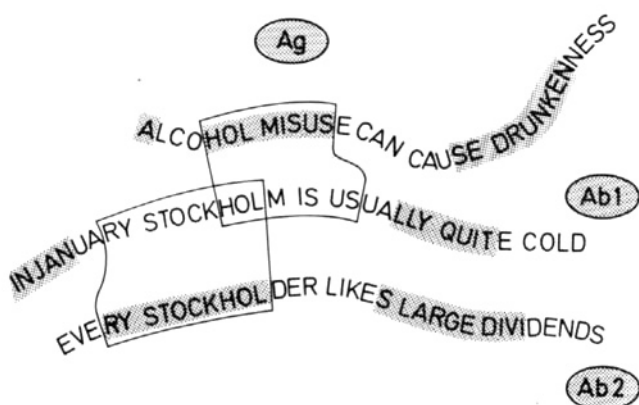


Abb. 10.

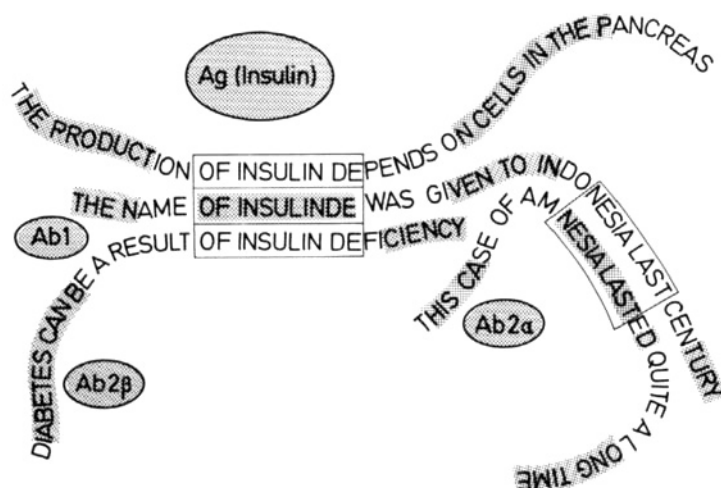


Abb. 11.

Ein Teil davon spiegelt sich im Antikörper Ab 1. Der anti-Idiotop-Antikörper Ab2 spiegelt einen Teil von Ab 1 wider, ohne sich dabei auf das ursprüngliche Antigen zu beziehen. Abbildung 11 ist etwas komplexer. In diesem Fall ist das ursprüngliche Antigen Insulin, und die Buchstabenfolge „OF INSULIN DE“ stellt die aktive Stelle des Insulin-Moleküls dar; diese Stelle wird vom Antikörper Ab 1 gespiegelt. Von den beiden anti-Idiotop-Antikörpern, Ab 2α und Ab 2β, bildet der letztere dieses Spiegelbild wieder in Spiegelschrift ab und weist so selbst die aktive Stelle des Insulin-Moleküls auf^[32]. Die Sätze, die Antikörper repräsentieren, sind also teilweise das Spiegelbild des Antigen-Satzes und werden nicht erst als Widerhall auf ein Antigen produziert, sondern sie existierten schon im Repertoire der B-Zellen, bevor das Antigen eintraf. Diese wichtige Erkenntnis wurde nach Einführung der selektiven Theorien in die Immunologie in den fünfziger Jahren gewonnen. An dieser Stelle muß auf einen wichtigen quantitativen Aspekt hingewiesen werden: Ein Mensch kann schätzungsweise etwa 10000 verschiedene Proteine wie Enzyme, Hormone, Zelloberflächenproteine etc. bilden. Das Immunsystem hat hingegen schätzungsweise 10000000 verschiedene Proteine, die Antikörpermoleküle, in seinem Repertoire; das sind tausendmal mehr als alle anderen Körperproteine zusammen. Mensch und Maus verfügen normalerweise über 10 Milligramm Antikörper pro Milliliter Blut; ein normaler Mensch hat demnach zwischen 50 und 100 g frei zirkulierende Antikörper, die Immunglobuline genannt werden. Wenn wir diese Zahl durch 10^7 Spezifitäten teilen, so haben wir immer noch 5 bis $10 \mu\text{g}$ jeder Spezifität im Repertoire, d.h. etwa $3 \cdot 10^{13}$ monoklonale Antikörper jeder Spezifität. Für Mäuse ist diese Zahl 3000mal kleiner, so daß eine Maus im Durchschnitt 2 bis 3 ng Antikörper jeder der 10^7 Spezifitäten im Blut hat. *Rajewsky* und seine Kollegen^[40-42] konnten zeigen, daß selbst solche Nanogramm-Mengen von monoklonalen anti-Idiotyp-Antikörpern nach Injektion in eine Maus bemerkenswerte Effekte hervorrufen.

Ich möchte daraus folgern, daß die dynamischen Interaktionen unseres Immunsystems hauptsächlich auf sich selbst bezogen sind; es werden anti-Idiotyp-Antikörper gegen die eigenen Antikörper, also gegen die überwältigende Mehrheit der im Körper anwesenden Antigene, hergestellt. Das Immunsystem hält auch ein empfindliches Gleichgewicht mit den anderen Bestandteilen unseres Körpers aufrecht, während es heftig auf „Eindringlinge“ wie fremde Partikel, Proteine, Viren oder Bakterien reagiert, welche die dynamische Harmonie des Systems stören.

Die vererbte „Tiefenstruktur“ des Immunsystems ist jetzt bekannt: Bei allen Wirbeltieren enthalten bestimmte Chromosomen DNA-Segmente, die die variablen Regionen der Antikörperpolypeptide codieren. In einigen Experimenten konnten in den letzten Jahren die generativen Eigenschaften dieses angeborenen Systems demonstriert werden. In proliferierenden B-Zellen sind diese DNA-Segmente somatischen Mutationen unterworfen, die zu Antikörpern mit variablen Regionen führen, die sich von den von der Stammzelle codierten unterscheiden^[43-47]. Trotzdem konnten die Gene der Stammzelle, die diese Mutationen durchmachten, identifiziert werden. In Analogie zur Linguistik könnte man bei solchen Untersuchungen von einer Etymologie des Immunsystems sprechen.

Als Immunologen würden wir gern die „Semantik“ dieser vererbten Genstrukturen kennen. Welche Bedeutung hat das zugrundeliegende Lexikon, oder welche Spezifitäten haben Antikörper, B-Zellrezeptoren und T-Zellrezeptoren, die von den Genen unserer Keimzellen codiert werden? Man weiß, daß B-Zellen die Sprache der T-Zellrezeptoren erkennen. Über die letztgenannten habe ich sehr wenig gesagt, da die T-Zell-„Rezeptorologie“ noch in den Kinderschuhen steckt. Alle Wirbeltiere verfügen über ein Immunsystem von enormer Komplexität. Wenn wir eine Lymphozytenpopulation eines solchen Tieres in einer geeigneten Zellkulturlösung wachsen lassen und ein Antigen hinzufügen, so werden die Lymphozyten spezifische Antikörper produzieren, ohne daß Nervenzellen zugegen sind^[48]. Es erstaunt mich, daß das Immunsystem einen Grad von Komplexität erreicht hat, der eine zwar oberflächliche, aber doch beeindruckende Analogie zur menschlichen Sprache nahelegt, und daß dieses kognitive System sich ohne Mitwirkung des Gehirns entwickelt hat und funktioniert.

Es scheint ein Wunder zu sein, daß kleine Kinder so leicht die Sprache ihrer Umgebung lernen. Die generative Betrachtung der Grammatik, die von Chomsky eingeführt wurde^[4], erklärt dies durch angeborene und universelle Eigenschaften des menschlichen Gehirns. In der Sprache der Biologie würde das heißen, daß die vererbte Fähigkeit zum Erlernen jeder Sprache irgendwo in der DNA unserer Chromosomen codiert ist. Sollte sich diese Hypothese eines Tages bewahrheiten, dann würde die Linguistik zu einem Teilgebiet der Biologie werden.

Eingegangen am 13. März 1985 [A 548]
Übersetzt von Dipl.-Biol. Christiane Koszka, Wien

Bücher

- [1] K. Landsteiner: *The Specificity of Serological Reactions*, Howard University Press, Washington 1947.
- [2] F. M. Burnet: *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, Cambridge University Press, Cambridge 1959.
- [3] N. Chomsky: *Current Issues in Linguistic Theory*, Janua Linguarum, Series minor, Mouton, The Hague 1964.
- [4] N. Chomsky: *Language and Mind*, Harcourt Brace Jovanovich, New York 1972.
- [5] M. F. Greaves, J. J. T. Owen, M. C. Raff: *T and B Lymphocytes*, American Elsevier, New York 1974.
- [6] E. S. Golub: *The Cellular Basis of the Immune Response*, Sinauer Associates, Sunderland, MA, USA 1977.
- [7] C. Janeway, E. E. Sercarz, H. Wigzell (Hrsg.): *Immunoglobulin Idiotypes*, Academic Press, New York 1981.

- [8] I. Westen-Schnurr (Hrsg.): *Idiotypes: Antigens on the Inside*, Editiones Roche, Basel 1982.
- [9] C. A. Bona, H. Köhler (Hrsg.): *Immune Networks*, Ann. N. Y. Acad. Sci. 418 (1983).
- [10] H. Köhler, J. Urbain, P.-A. Cazenave (Hrsg.): *Idiotyp in Biology and Medicine*, Academic Press, New York 1984.
- [11] M. J. Greene, A. Nisonoff, *The Biology of Idiotypes*, Plenum Press, New York 1984.

Artikel

- [12] E. von Behring, S. Kitasato, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 16 (1890) 1113.
- [13] J. L. Gowans, D. D. McGregor, *Prog. Allergy* 9 (1965) 1.
- [14] R. R. Porter, *Biochem. J.* 73 (1959) 119; Nobel-Vortrag: *Angew. Chem.* 85 (1973) 1097.
- [15] G. M. Edelman, *J. Am. Chem. Soc.* 81 (1959) 3155; Nobel-Vortrag: *Angew. Chem.* 85 (1973) 1083.
- [16] F. M. Burnet, *Aust. J. Sci.* 20 (1957) 67.
- [17] J. F. A. P. Miller, G. F. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 59 (1968) 296.
- [18] M. C. Raff, *Immunology* 19 (1970) 637.
- [19] M. Bosma, E. Weiler, *J. Immunol.* 104 (1970) 203.
- [20] I. Lefkowitz, *Eur. J. Immunol.* 2 (1972) 360.
- [21] S. Fazekas de St. Groth, P. A. Underwood, D. Scheidegger in H. Peeters (Hrsg.): *Protides of the Biological Fluids*, Pergamon Press, Oxford 1980, S. 559.
- [22] H. N. Claman, E. A. Chaperon, R. F. Triplett, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122 (1966) 1167.
- [23] A. Govaerts, *J. Immunol.* 85 (1960) 516.
- [24] N. Hilschmann, L. C. Craig, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 53 (1965) 1403.
- [25] A. Coutinho, L. Forni, D. Holmberg, F. Ivars, N. Vaz, *Immunol. Rev.* 79 (1984) 151.
- [26] R. C. Valentine, N. M. Green, *J. Mol. Biol.* 27 (1967) 615.
- [27] R. J. Slater, S. M. Ward, H. G. Kunkel, *J. Exp. Med.* 101 (1955) 85.
- [28] J. Oudin, M. Michel, *C. R. Acad. Sci. Paris* 257 (1963) 805.
- [29] J. Oudin, M. Michel, *J. Exp. Med.* 130 (1969) 595, 619.
- [30] H. G. Kunkel, M. Mannik, R. C. Williams, *Science* 140 (1963) 1218.
- [31] P. G. H. Gell, A. S. Kelus, *Nature London* 201 (1964) 687.
- [32] K. Sege, P. A. Peterson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 (1978) 2443.
- [33] N. K. Jerne, J. Roland, P.-A. Cazenave, *EMBO J.* 1 (1982) 243.
- [34] A. D. Strosberg, P.-O. Couraud, A. Schreiber, *Immunol. Today* 2 (1981) 75.
- [35] J. G. Guillet, S. V. Kaveri, O. Durieu, C. Delavie, J. Hoebeke, A. D. Strosberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 1781.
- [36] F. F. Richards, W. H. Konigsberg, *Immunochemistry* 10 (1973) 545.
- [37] J. M. Varga, W. H. Konigsberg, F. F. Richards, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70 (1973) 3269.
- [38] N. K. Jerne, *Immunol. Rev.* 79 (1984) 5.
- [39] A. Coutinho, *Ann. Immunol. Paris* 131D (1980) 235.
- [40] G. Kelsoe, M. Reth, K. Rajewsky, *Eur. J. Immunol.* 11 (1981) 418.
- [41] K. Rajewsky, T. Takemori, *Annu. Rev. Immunol.* 1 (1983) 569.
- [42] C. E. Müller, K. Rajewsky, *J. Exp. Med.* 159 (1984) 758.
- [43] D. M. McKean, K. Hüppi, M. Bell, L. Staudt, W. Gerhard, M. Weigert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 3180.
- [44] S. Rüdikoff, M. Pawlita, J. Pumphrey, M. Heller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 2162.
- [45] A. L. M. Bothwell, M. Paskind, M. Reth, T. Imanishi-Kari, K. Rajewsky, D. Baltimore, *Cell (Cambridge, Mass.)* 24 (1981) 625.
- [46] F. Sablitzky, G. Wildner, K. Rajewsky, *EMBO J.* 4 (1985) 345.
- [47] J. Sims, T. H. Rabbitts, P. Estess, C. Slaughter, P. W. Tucker, J. D. Capra, *Science* 126 (1982) 309.
- [48] R. I. Mishell, R. W. Dutton, *J. Exp. Med.* 126 (1967) 423.