

Grundlagen der Immunologie (Zahnmedizin)

Vorlesung 5.-6.

Molekuläre Komponenten des Immunsystems.

- 1. Antigenerkennungsmoleküle: Immunglobuline, T-Zell- Rezeptor*
- 2. MHC und Antigenpräsentation*

Ferenc Boldizsar

Immunsystem

ERKENNUNG

EIGENE

NICHT-EIGENE

normale Immun-homeostase

TOLERANZ

ELIMINIERUNG



AUTOIMMUNITÄT

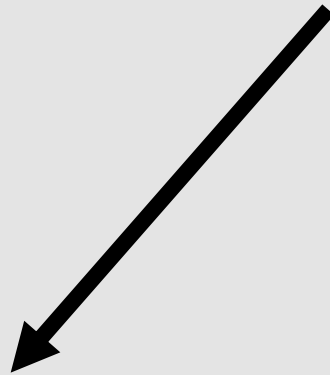
TUMOREN

IMMUN
DEFIZIENZEN

ÜBEREMPFIN-
DLICHKEITS
REAKTIONEN

VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

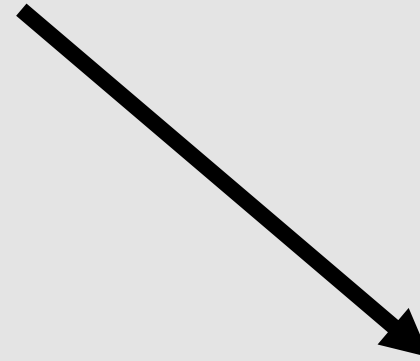
Immunologische Erkennung (**Rezeptoren**)



Angeborene Immunität

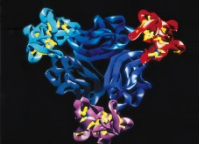
gemeinsame mikrobielle
molekuläre MUSTERN

(„pattern recognition receptors“)



Adaptive Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)



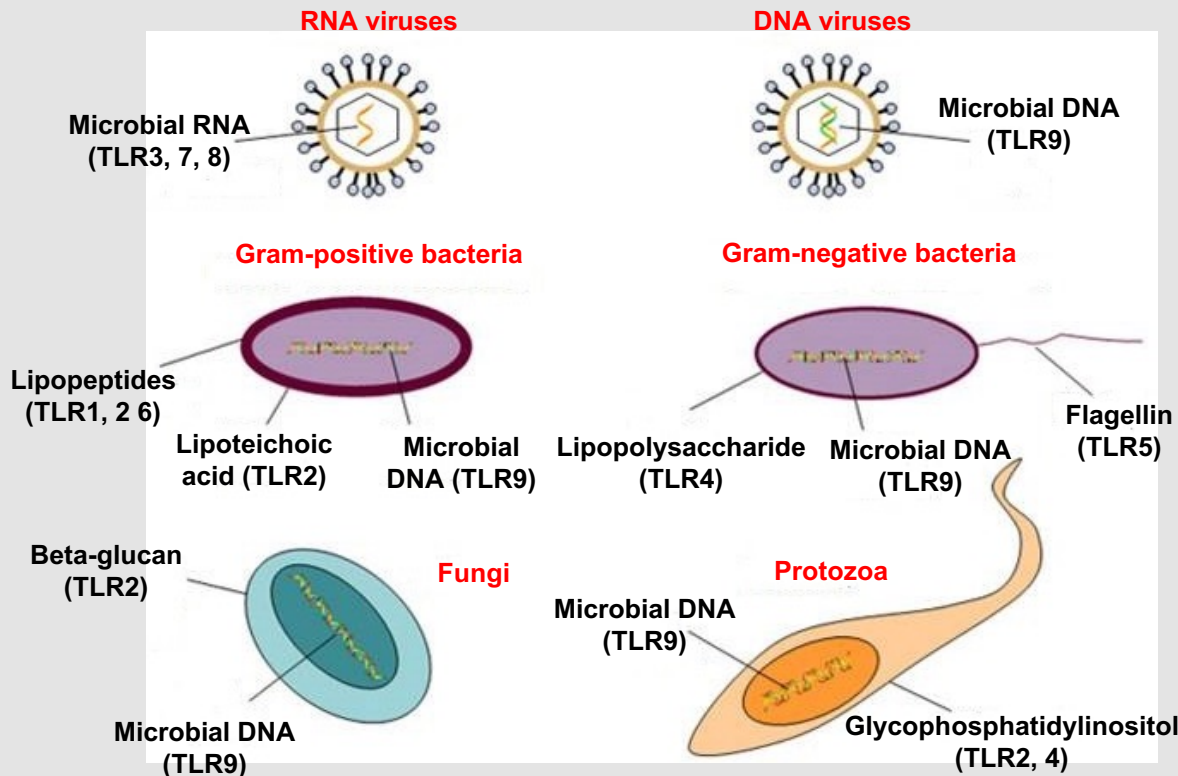
Erkennungsmoleküle

| | Angeborene Immunität | Adaptive Immunität |
|-----------------------|--|---|
| Spezifizität | <p>For pathogen-associated molecular patterns (PAMPS)</p> <p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p> | <p>For structural details of any molecules (antigens)</p> <p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p> |
| Rezeptoren | <p>Encoded in germline (pattern recognition receptors)</p> <p>Toll-like receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p> | <p>Encoded by lymphocyte genes produced by somatic recombination</p> <p>Ig</p> <p>TCR</p> |
| Rezeptor Distribution | Nicht-Klonal | Klonal |

Table 4-1

Mustererkennung

- **PAMP** (pathogen-associated molecular pattern): Moleküle die auf Pathogene oft befunden werden und die von den Zellen des Immunsystems erkannt werden können.



Beispiele von PAMPs:

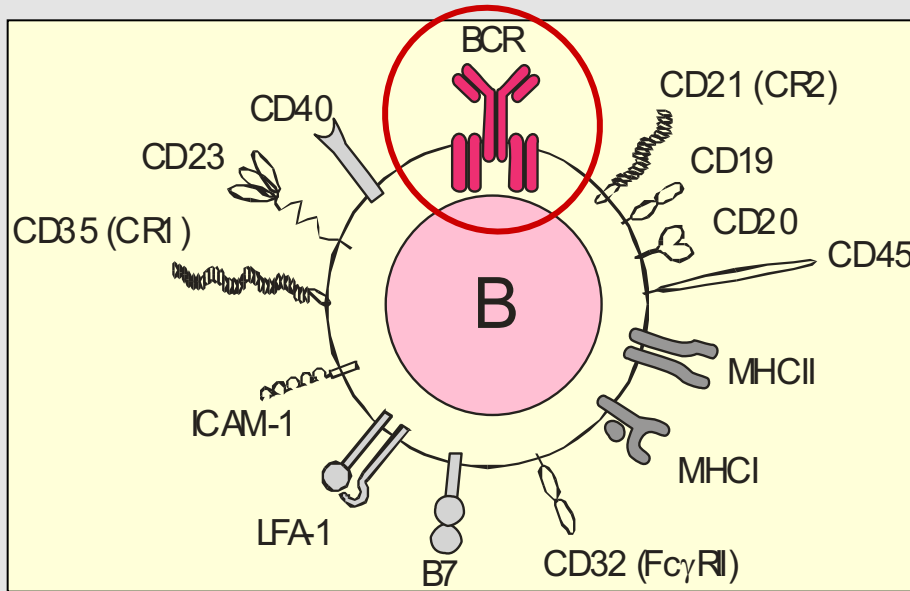
- **LPS (lipopolysaccharide)**
- Beta-glucan
- dsRNA (double stranded RNA)
- CpG-DNA (microbial DNA)
- Flagellin

Beispiele von PRRs:

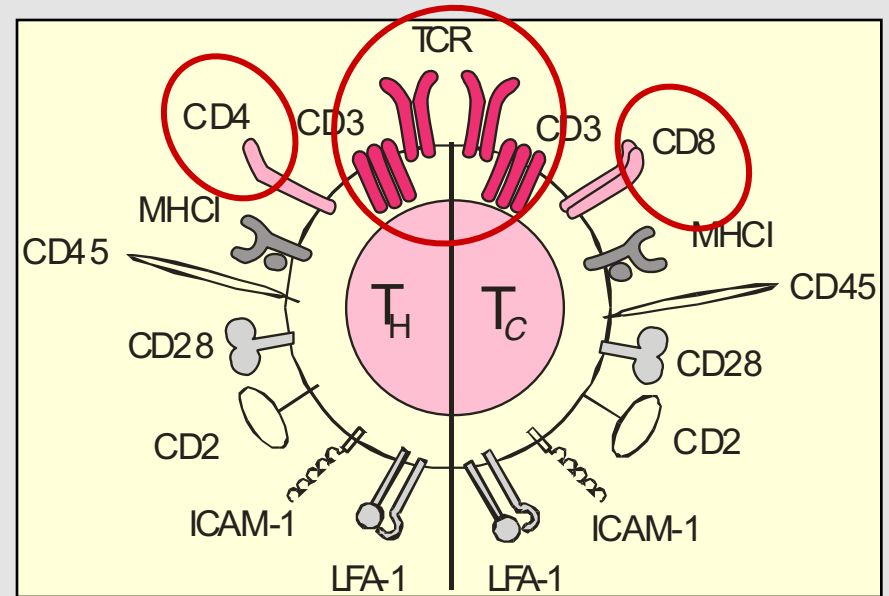
- **LPS-receptor (CD14)**
 - **Mannose-receptor**
 - **Glucan-receptor**
 - **Toll-like receptors (TLR)**
 - **Scavenger receptors**
- C-lectin-R

- **PRR** (Pattern-recognition receptor): Ihre Genen werden nicht rearrangiert; alle angeborenen Immunzellen exprimieren gleiche PRRs durch das ganze Leben.
- Einige Rezeptoren werden an **Zelloberfläche**, anderen **intrazellulär** befunden.

Antigenrezeptoren von Lymphozyten



BcR= B-Zellrezeptor

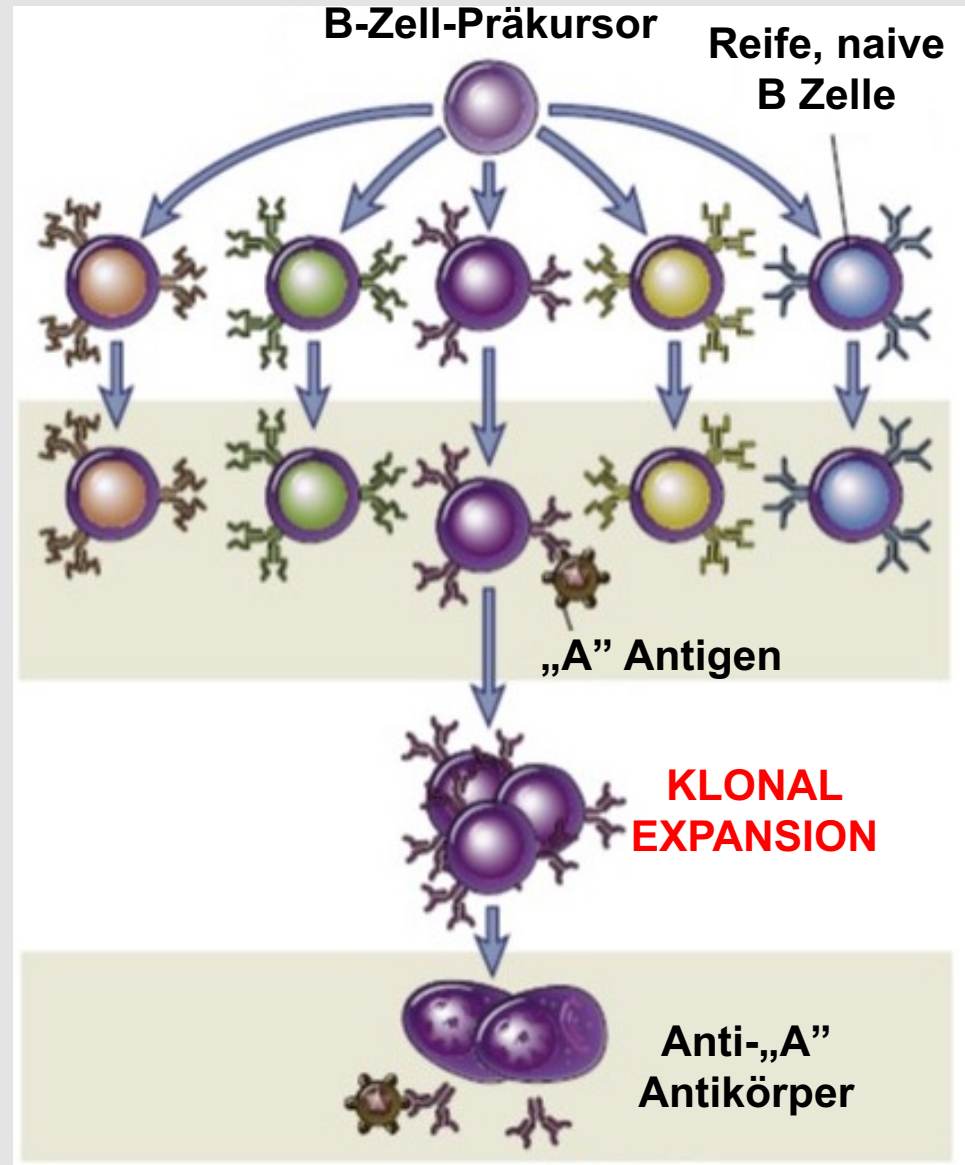


TcR= T-Zellrezeptor

BcR und TcR sind **Antigenrezeptoren**, die auf jede individuelle Lymphozyten unterschiedlich sind. Jede einzelne Antigenrezeptor erkennt und bindet nur EIN spezifische Antigen (EPITOP)

Die Klonalselektionstheorie

1. Jede neugebildete Lymphozyt exprimiert einen unikal Antigenbindungsrezeptor.
2. Nur solche Lymphozyten werden aktiviert, die erkennen einen Antigen. Diese selektierten Zellen proliferieren und produzieren Klone von sich selbst, wobei jede Tochterzelle den gleichen Antigenerkennungsrezeptor besitzt.
3. Diese Klone differenzieren zu Effektorzellen, die an der Immunantwort teilnehmen (z.B. Plasmazellen produzieren Antikörper)



Erkennungsmoleküle in dem adaptive Immunsystem

Immunoglobuline

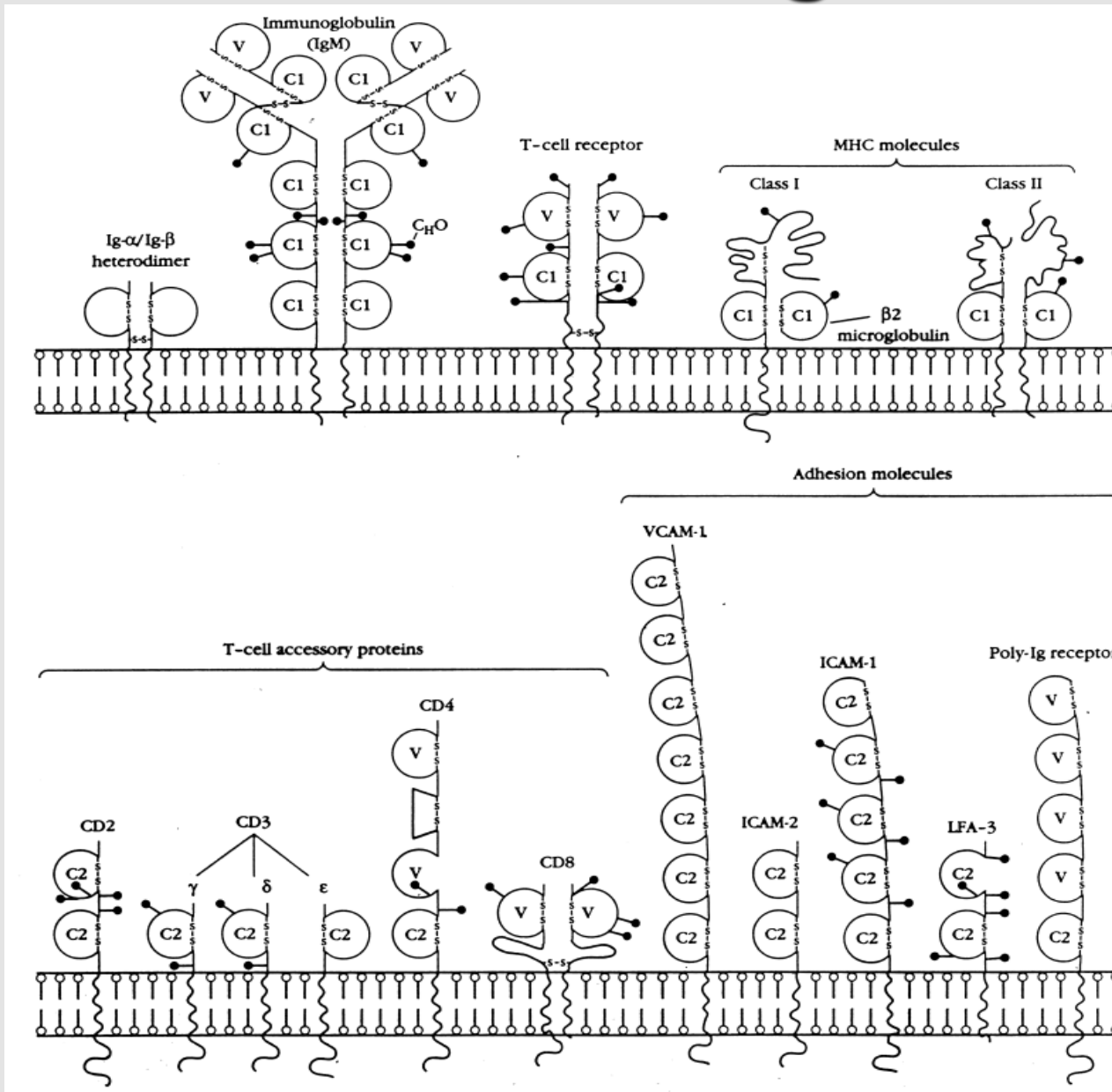
B-Zell-Rezeptoren (BcR)

T-Zell-Rezeptoren (TcR)

MHC Klasse I und II

Spezialisierte Moleküle schaffen Antigenerkennung. Gemeinsame strukturelle Komponenten von diese Moleküle sind evolutionell-konservierte (konstante) Grundlagelemente (gebildet von 110 Aminosäuren domain Elemente) und sie enthalten auch variable, antigenspezifische Teile (Bindungsstelle) für Erkennung und Ligandbindung.

Immunerkennungsmolekülen



**Antigen
spezifische
Erkennungsmolekülen**

**Zusätzliche
molekülen**

Antigenerkennung

B Zellen

Rezeptor

BcR (Ig)

Antigen

native

APC

nicht nötig

T Zellen

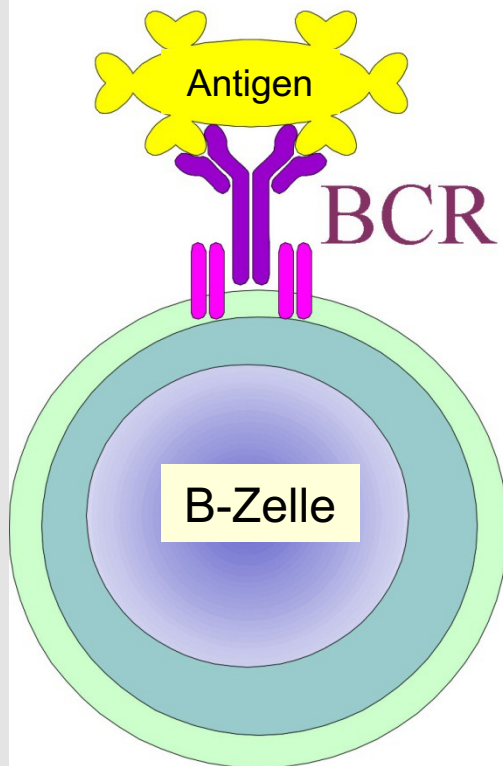
TcR

denaturierte (präsentierte)

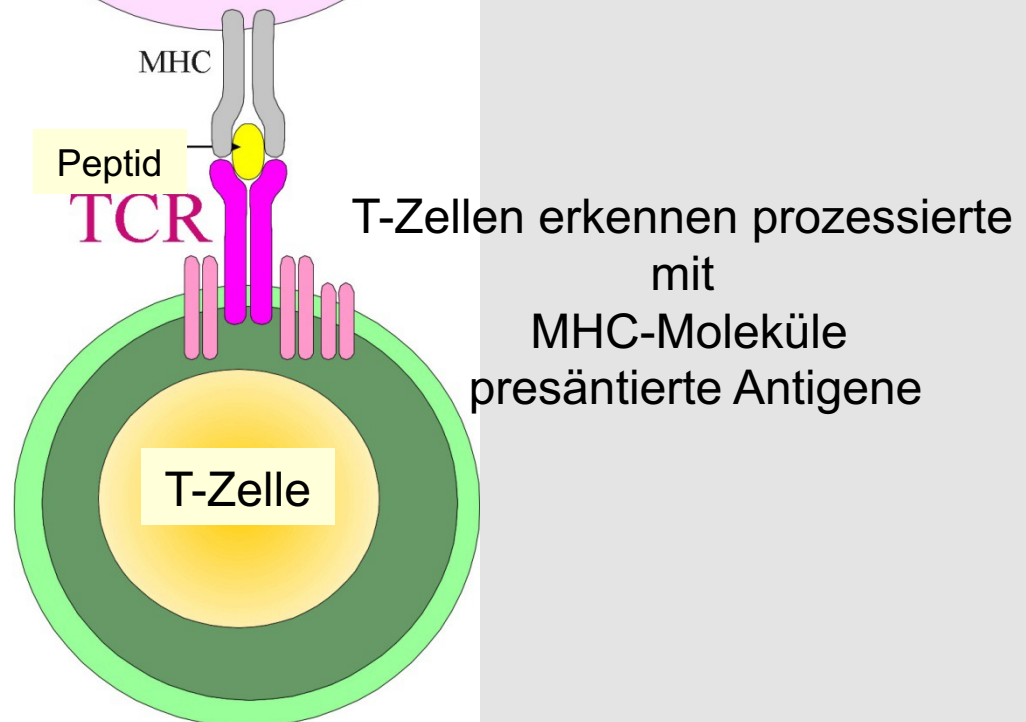
nötig

Unterschiede zwischen B- und T-Zellen in der Antigenerkennung

B-Zellen erkennen Antigene
in Lösung oder an Zelloberflächen



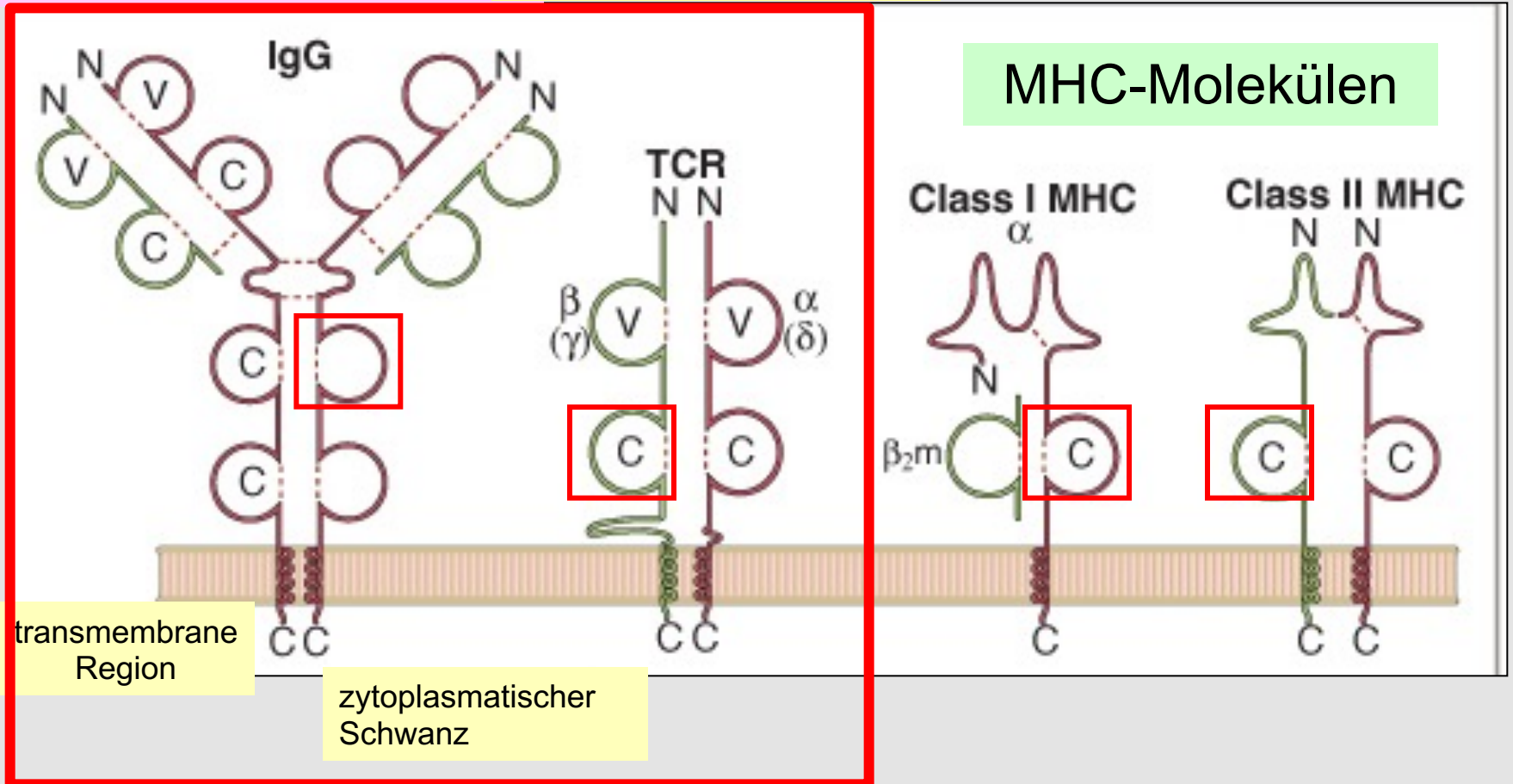
APC
Antigen präsentierende Zelle
Makrophag, DC, B-Zelle



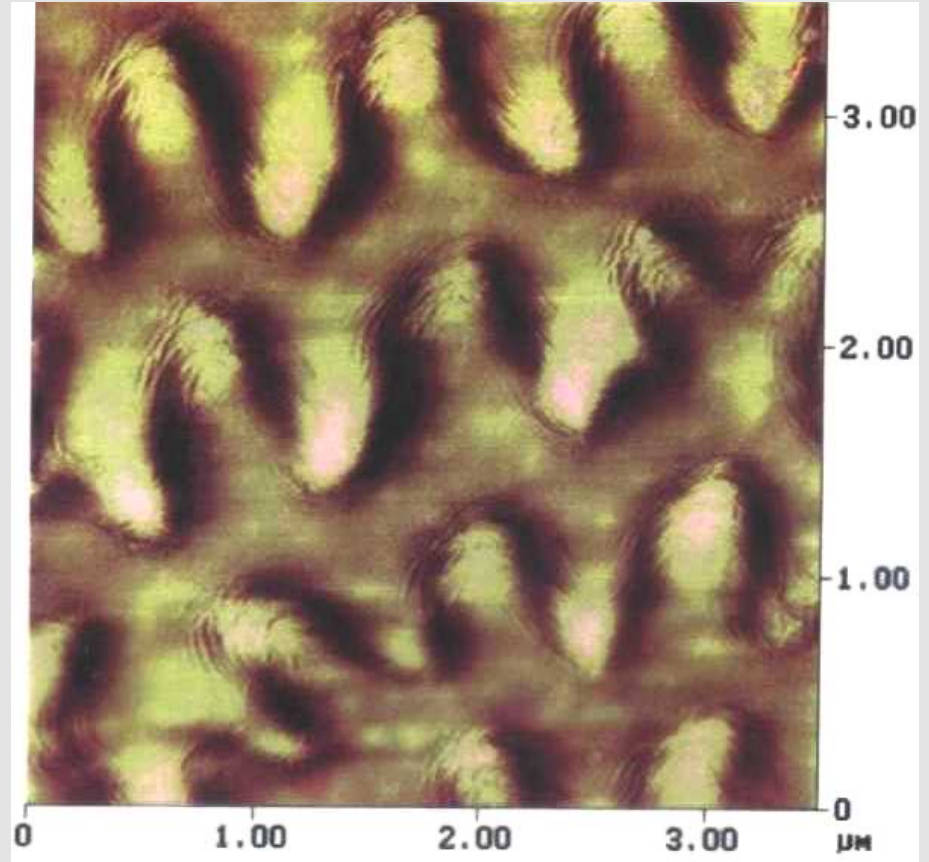
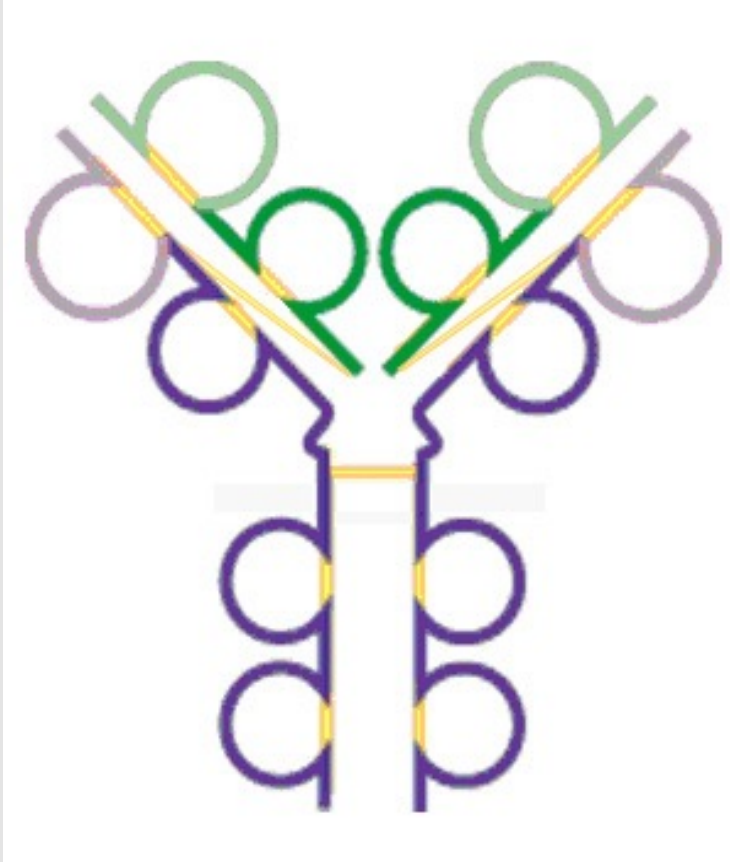
Antigenrezeptoren – Ig-Superfamilie

Antikörper - BcR

T-Zell-Rezeptor



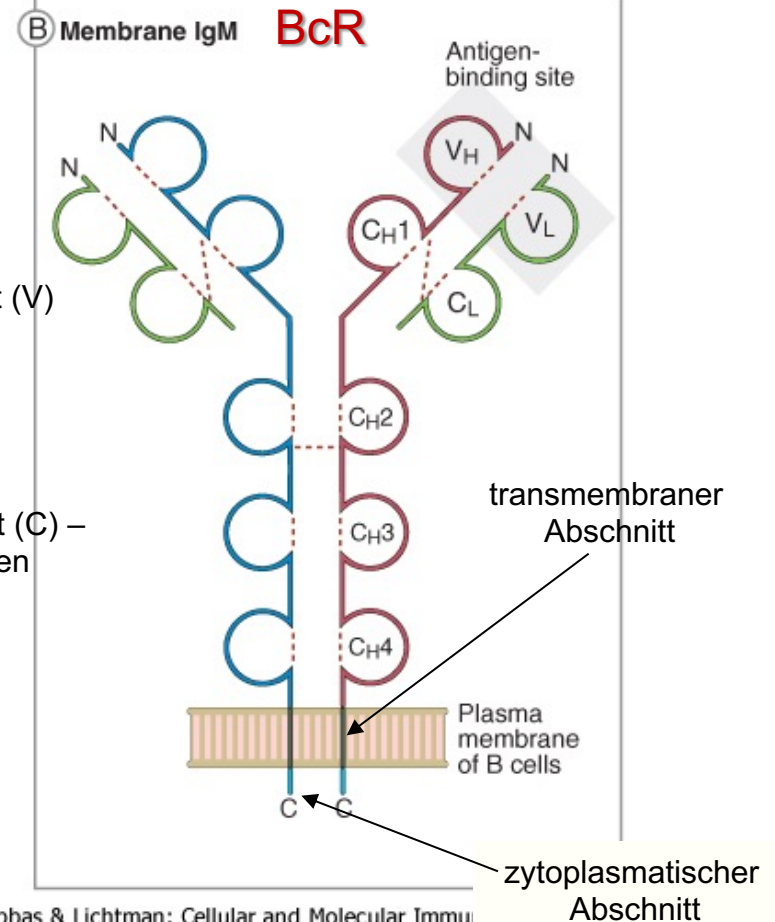
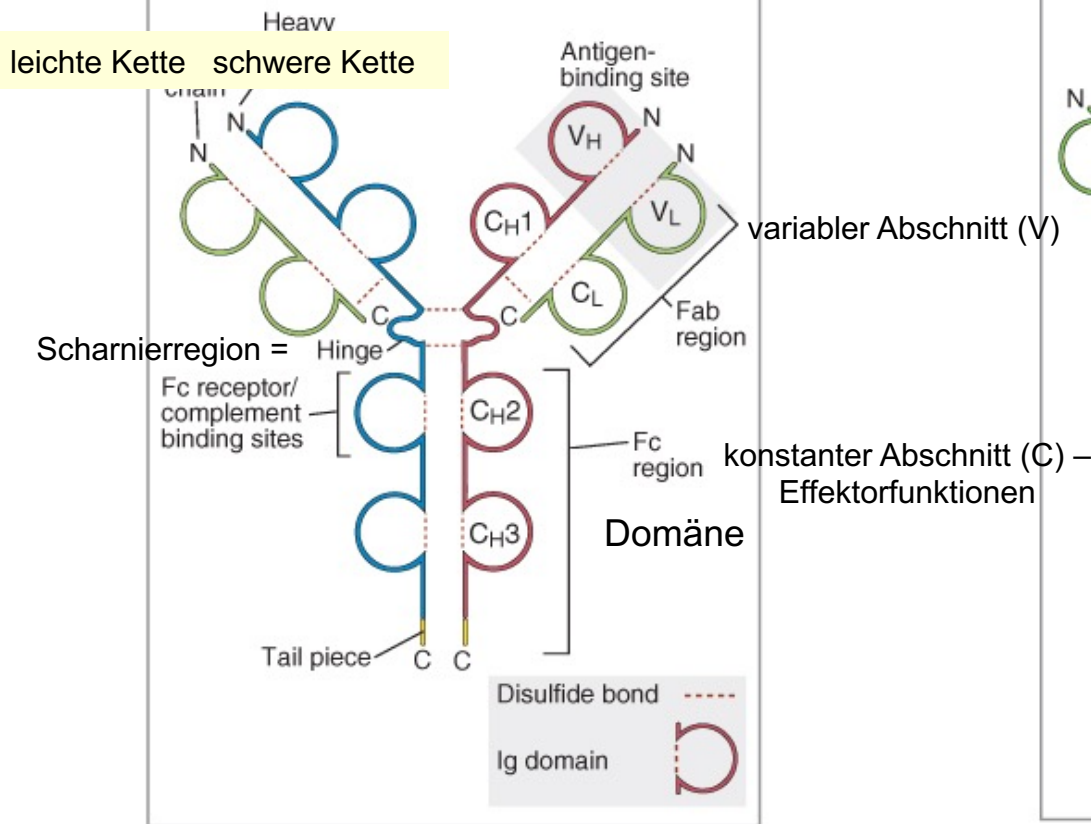
Domainstruktur



Konservierte Aminosäuresequenzen gebildet von 110 Aminosäuren die mit einer Disulfidbrücke in eine "Ringform" geschlossen werden.

Die Struktur des Ig-Moleküls und des B-Zell-Rezeptors

sekretorische Immunglobulin



Struktur eines Antikörpers bzw. Immunglobulins

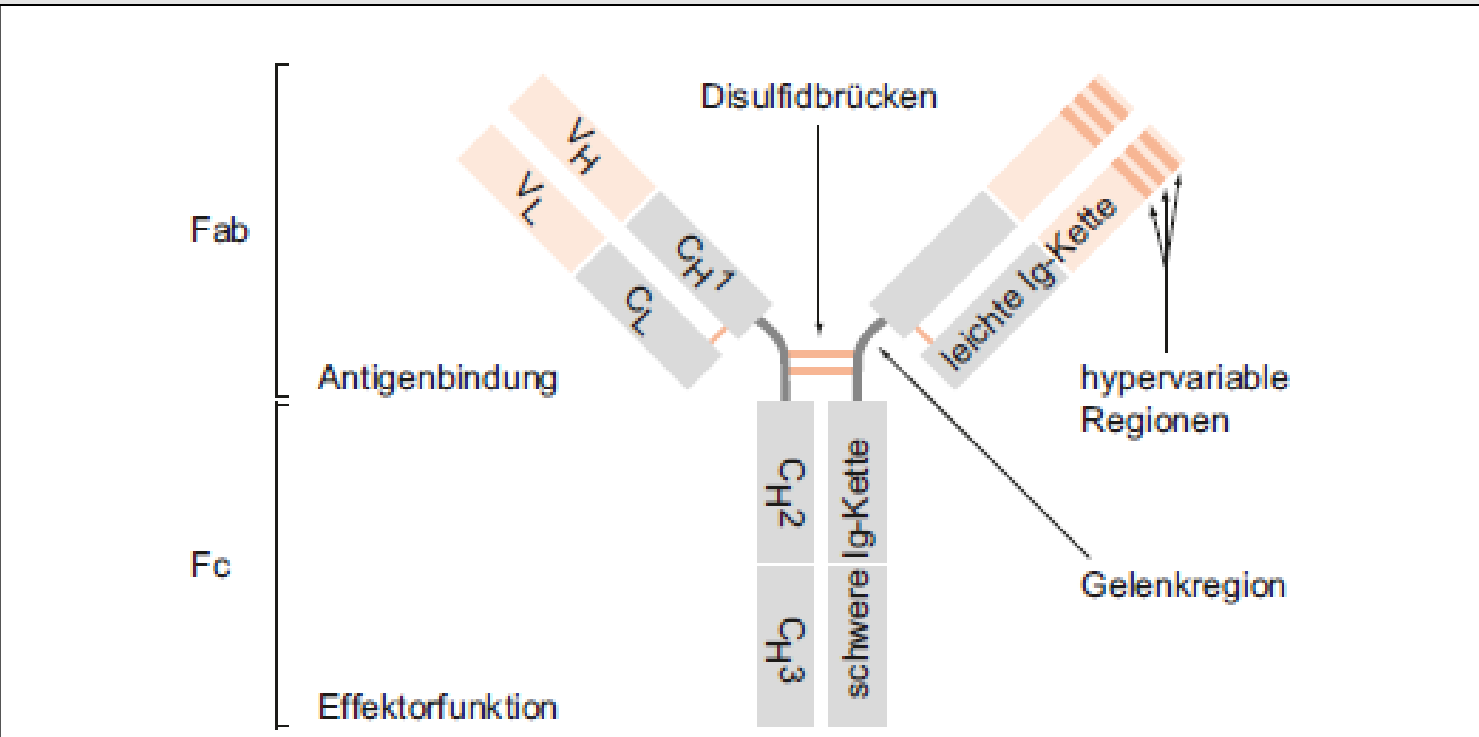
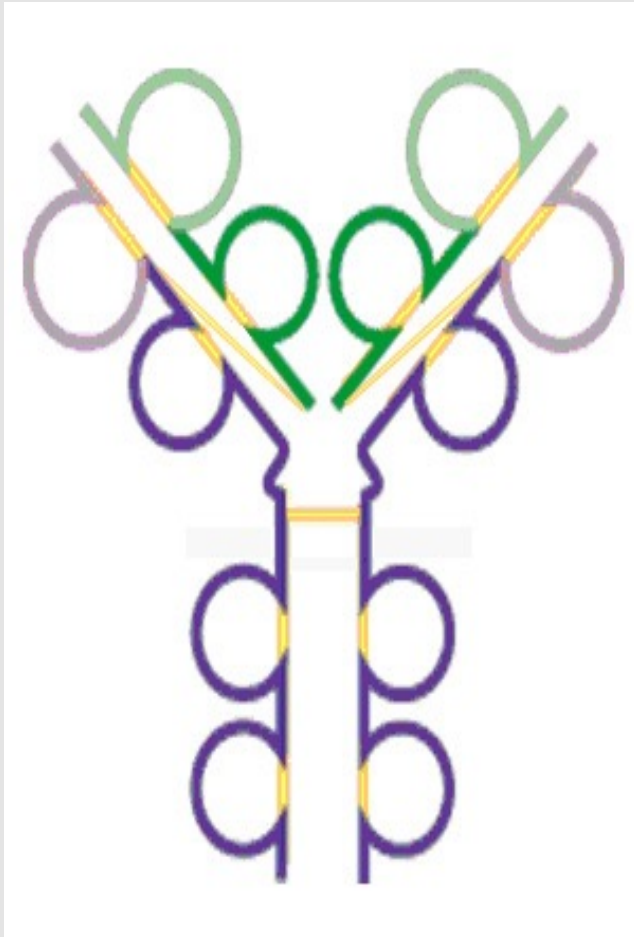


Abb. 1.3 Struktur eines Antikörpers bzw. Immunglobulins am Beispiel von IgG. Das Heterotetramer

Immunoglobulin Moleküle

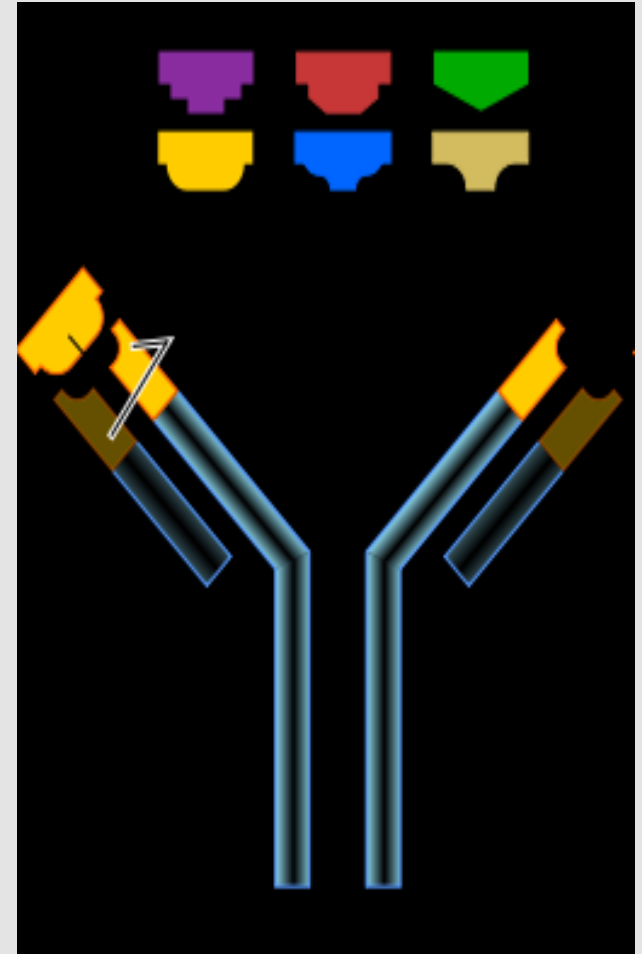


CDR
Variable
Region
Idiotyp

Fab Fragment

Constant
Region
Isotyp

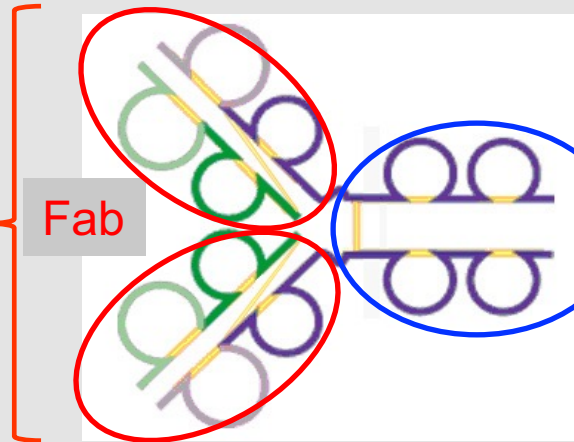
Fc Fragment



Immunglobulin funktionen

Monofunktionelle Karakter:

spezifische
Antigenerkennung
und –bindung



Polyfunktionelle Charakter:

- Signalübertragung,
- Komplementfixation,
- Opsonisierung,
- Immunkomplexformation
- FcR Bindung

Immunglobulin isotypen

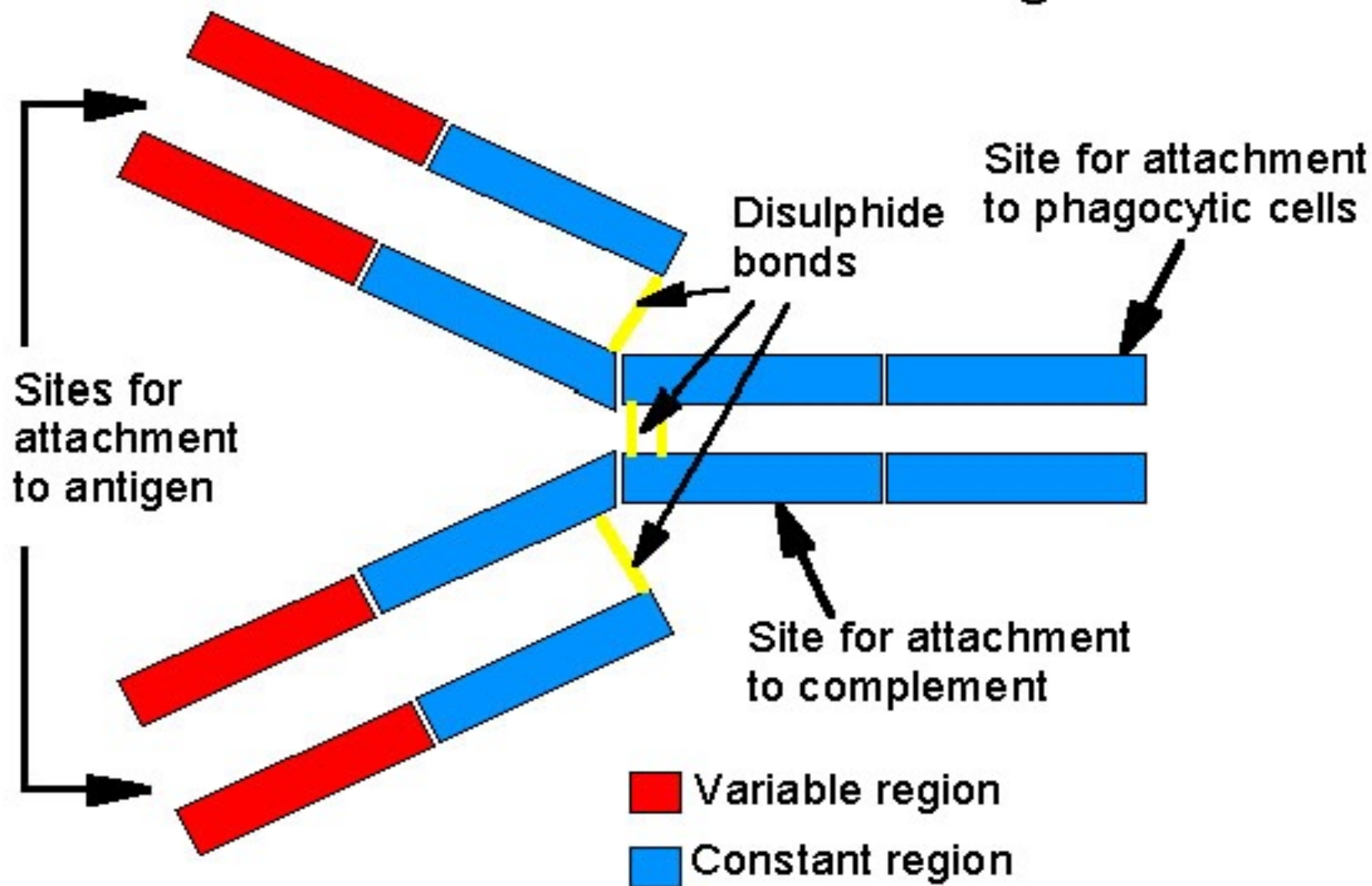
- Auf Grund von den konstanten Domänen von schwere (**H**) und leichte (**L**) Kette.
- **CH isotypen:** heißt Ig Klassen und Subklassen als **IgG**, **IgM**, **IgA**, **IgD** und **IgE**. Alle Klassen werden in normal Serum (außerdem die membranengebundene IgD) als Isotypvarianten befunden.
- **CL** Kette hat nur zwei **Isotypformen:** kappa (**κ**) und lambda (**λ**), die mit alle schwere Kette Isotypen assoziieren können.

| Heavy chain | Light chain | Immuno-globulin Class | Immuno-globulin Subclass |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|
| $\gamma 1$ | κ or λ | IgG | IgG1 |
| $\gamma 2$ | κ or λ | | IgG2 |
| $\gamma 3$ | κ or λ | | IgG3 |
| $\gamma 4$ | κ or λ | | IgG4 |
| $\alpha 1$ | κ or λ | IgA | IgA1 |
| $\alpha 2$ | κ or λ | | IgA2 |
| μ | κ or λ | IgM | |
| δ | κ or λ | IgD | |
| ϵ | κ or λ | IgE | |

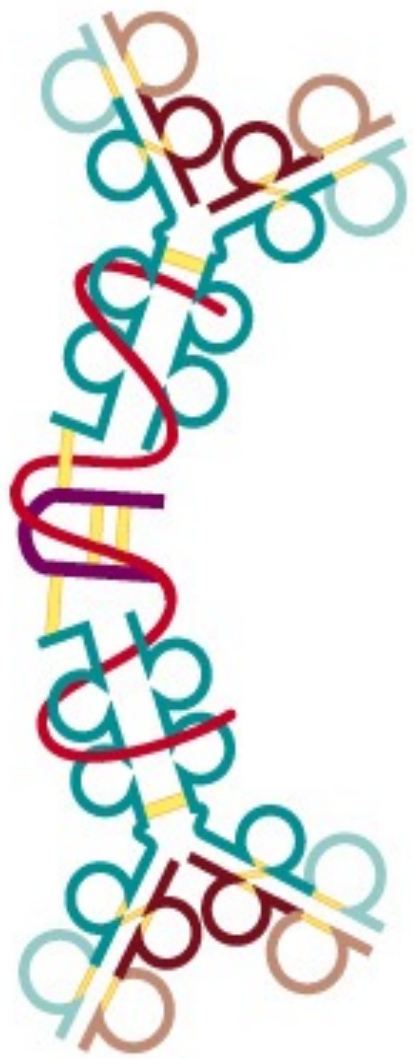
Pronunciation of Greek letters:

γ gamma α alpha μ mu δ delta
 ϵ epsilon κ kappa λ lambda

Structure of Immunoglobulin G1

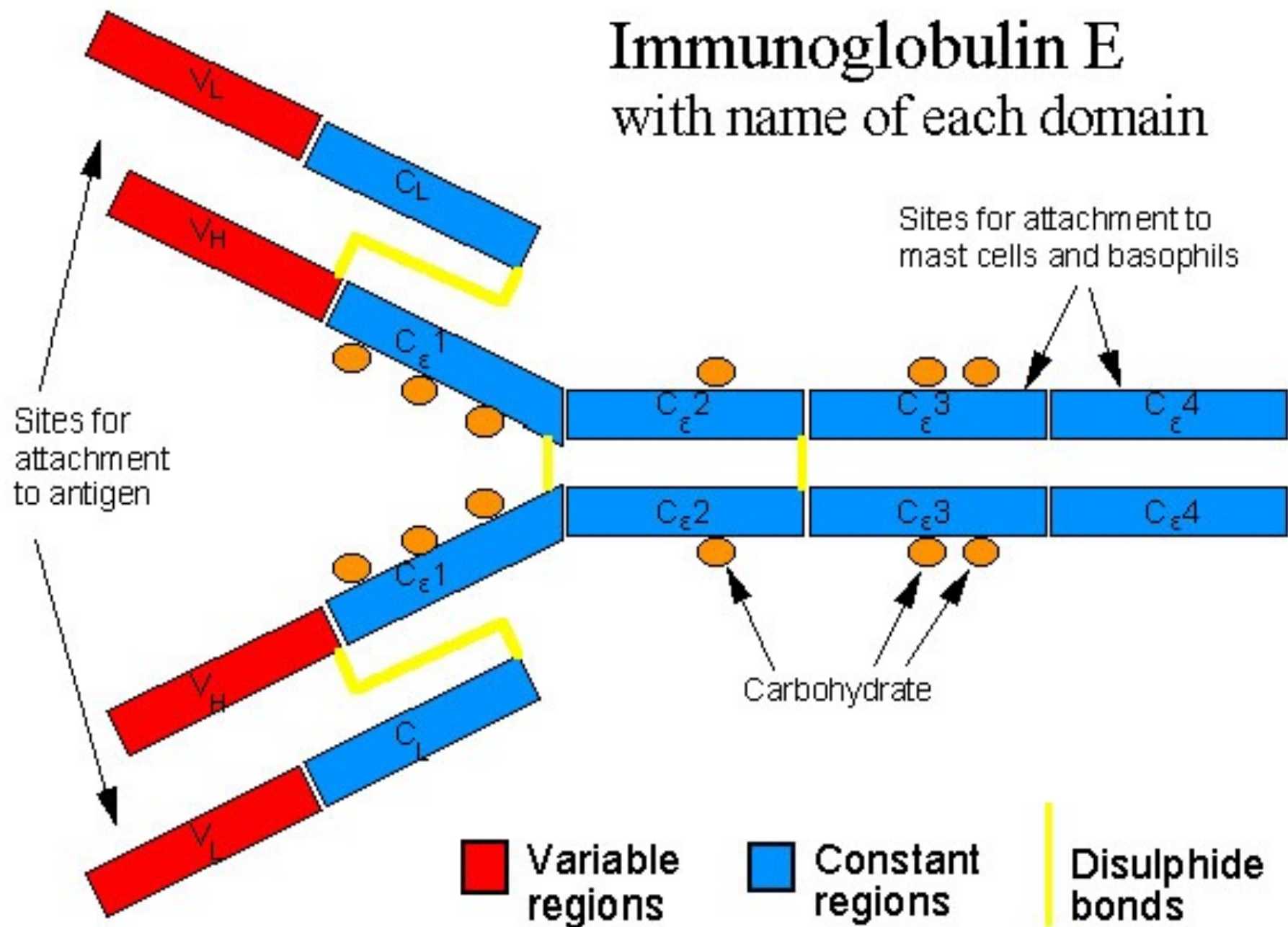


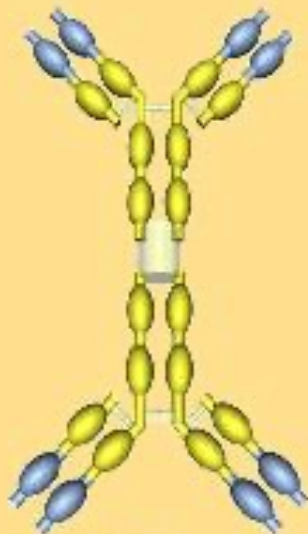
IgA und IgM



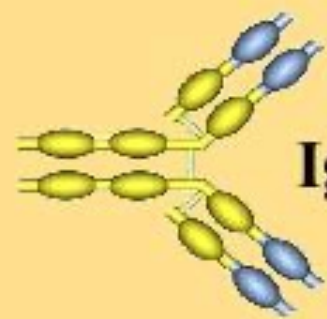
Immunoglobulin E

with name of each domain

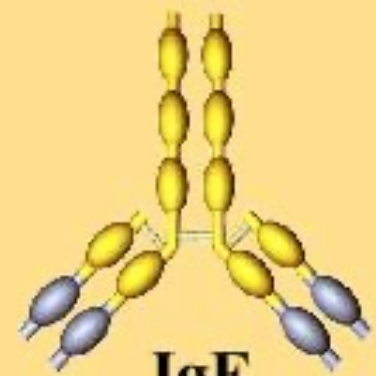




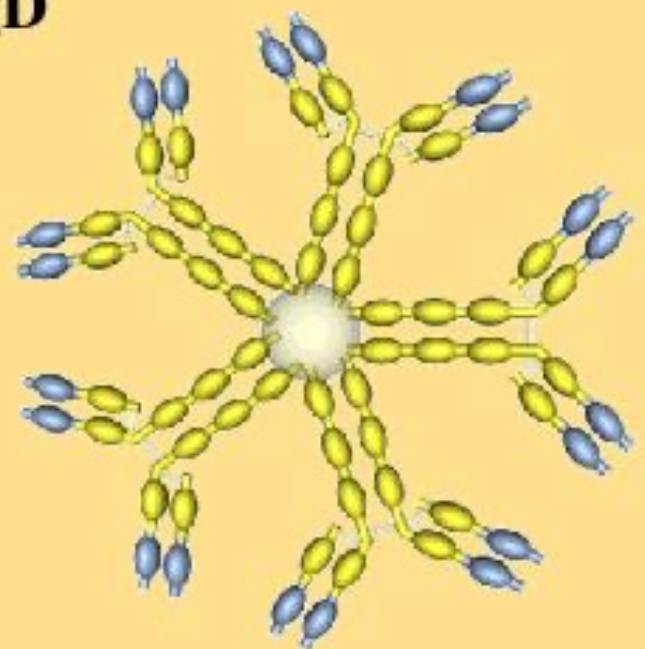
IgA



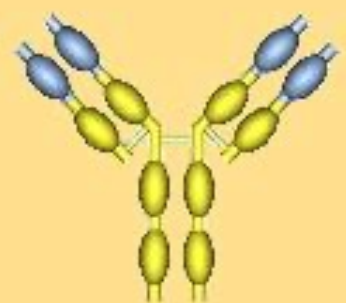
IgD



IgE

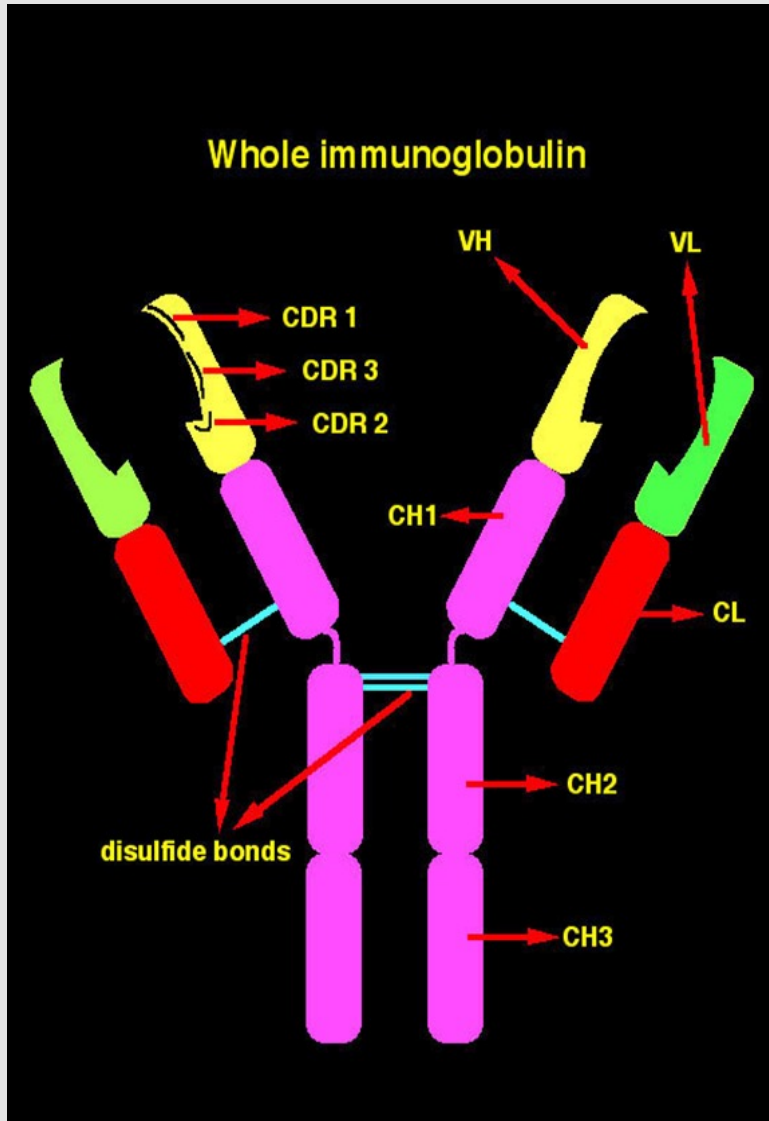


IgM



IgG

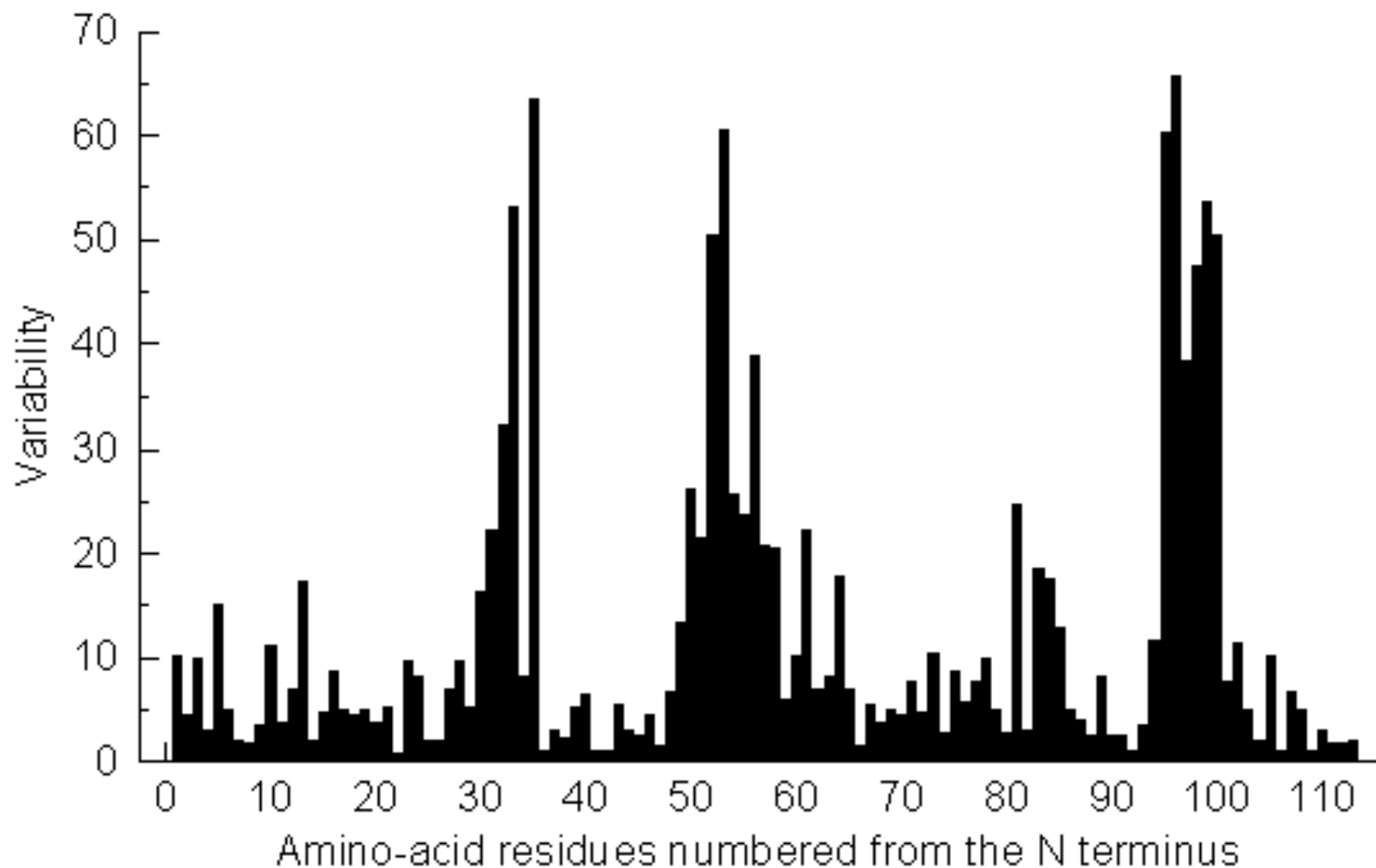
Immunoglobulin Idiotyp



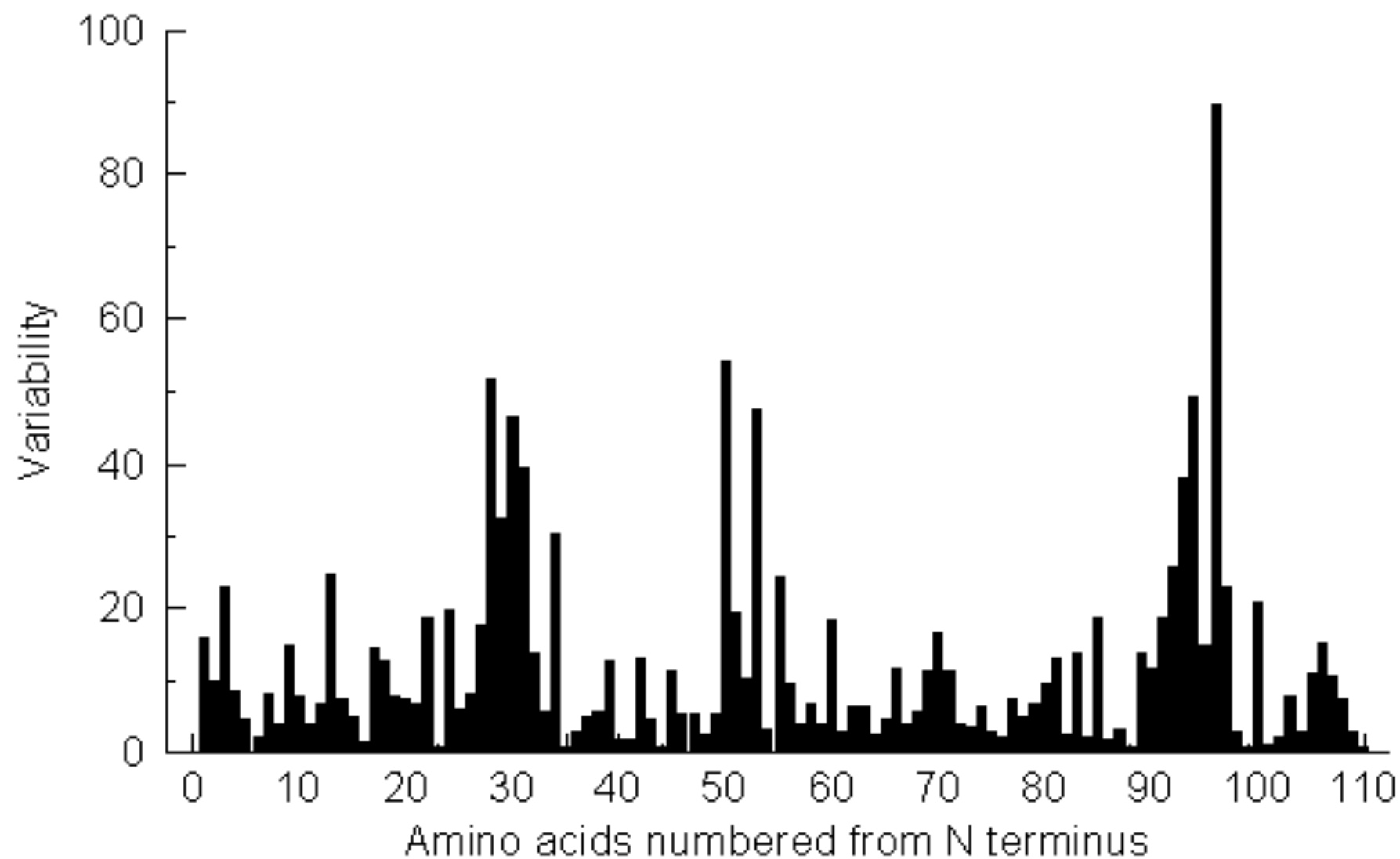
Individuelle Determinanten **V Regionen**, spezifisch für jede Antikörper.

Die N-terminal Ig Domain enthält ein V Region die bildet die **Antigenbindungsstelle**: clustering von 3 hypervariable sequenzen nah zu einander auf beide Ketten - Variation von 3 x 3 verursacht riesige Diversität.

Variability of amino-acid residues in the variable region of immunoglobulin H chains

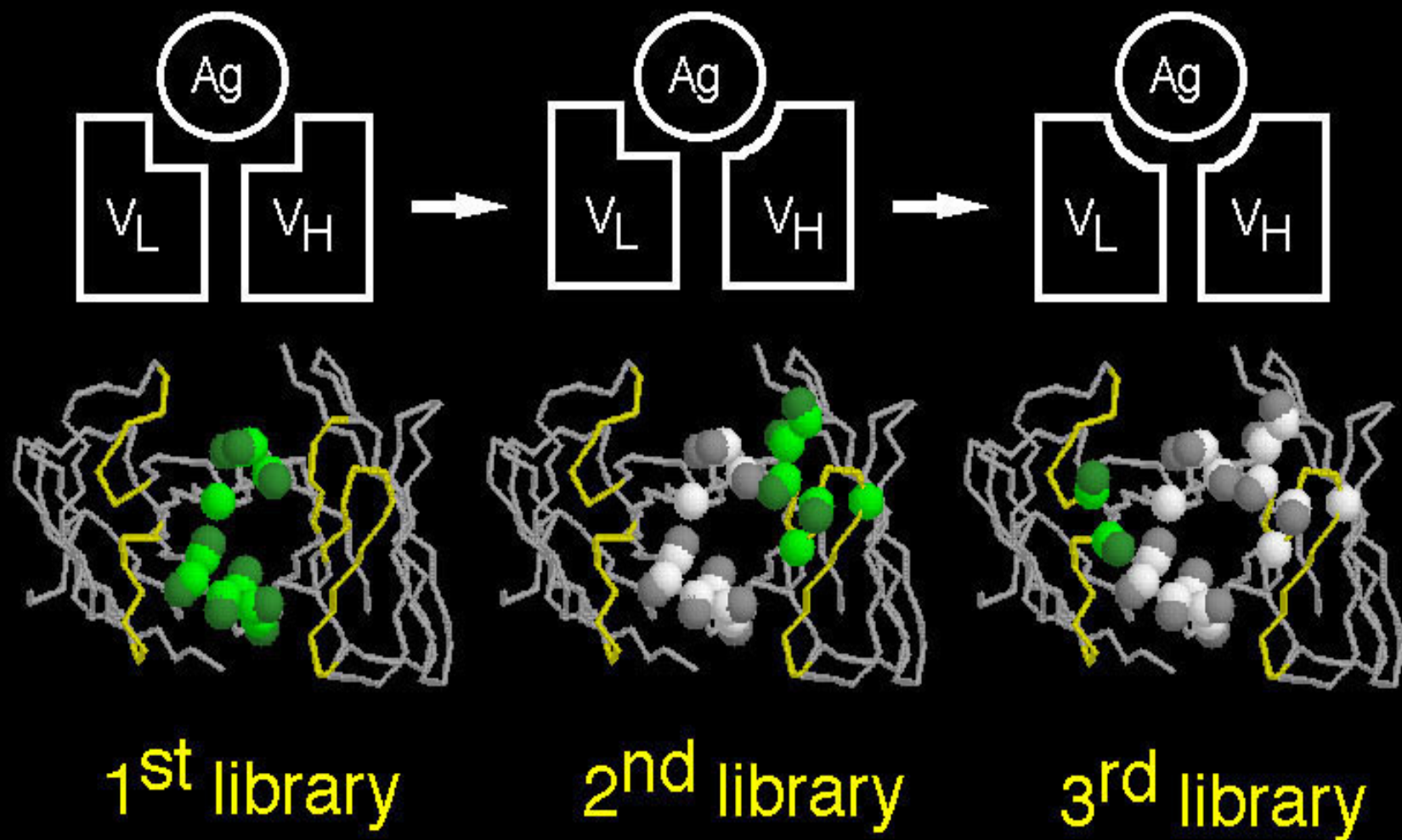


Variability of amino-acid residues in the variable region of Immunoglobulin L chains



Antibody affinity maturation

Pini et al. (1998) *J. Biol. Chem.* *273*, 21769-21776



Antigenerkennung von T Zellen

“MHC-Restriktion”

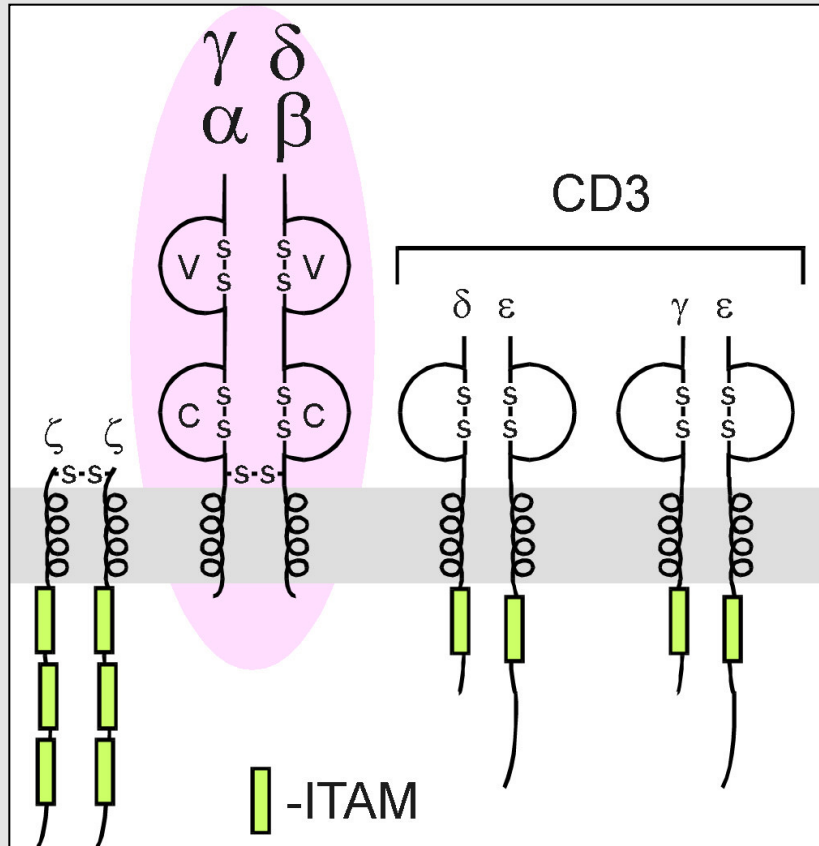
T Zelle erkennen Antigene nur als MHC-Peptidkomplexen die auf körpereigene Zelle erscheinen.

CD8+ (zytotoxische) T-Zelle MHC I-Peptidkomplex

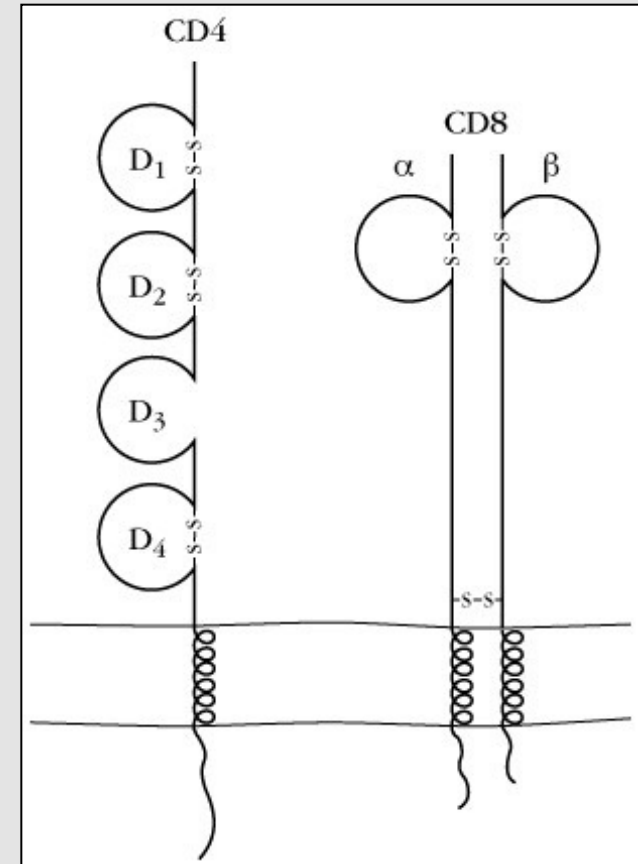
CD4+ (helfer) T-Zelle MHC II-Peptidkomplex

R. M. Zinkernagel & P. C. Doherty – Nobel Prize für Physiology or Medicine (1996.)

T Zell Rezeptor Komplex auf reife T Zellen



+

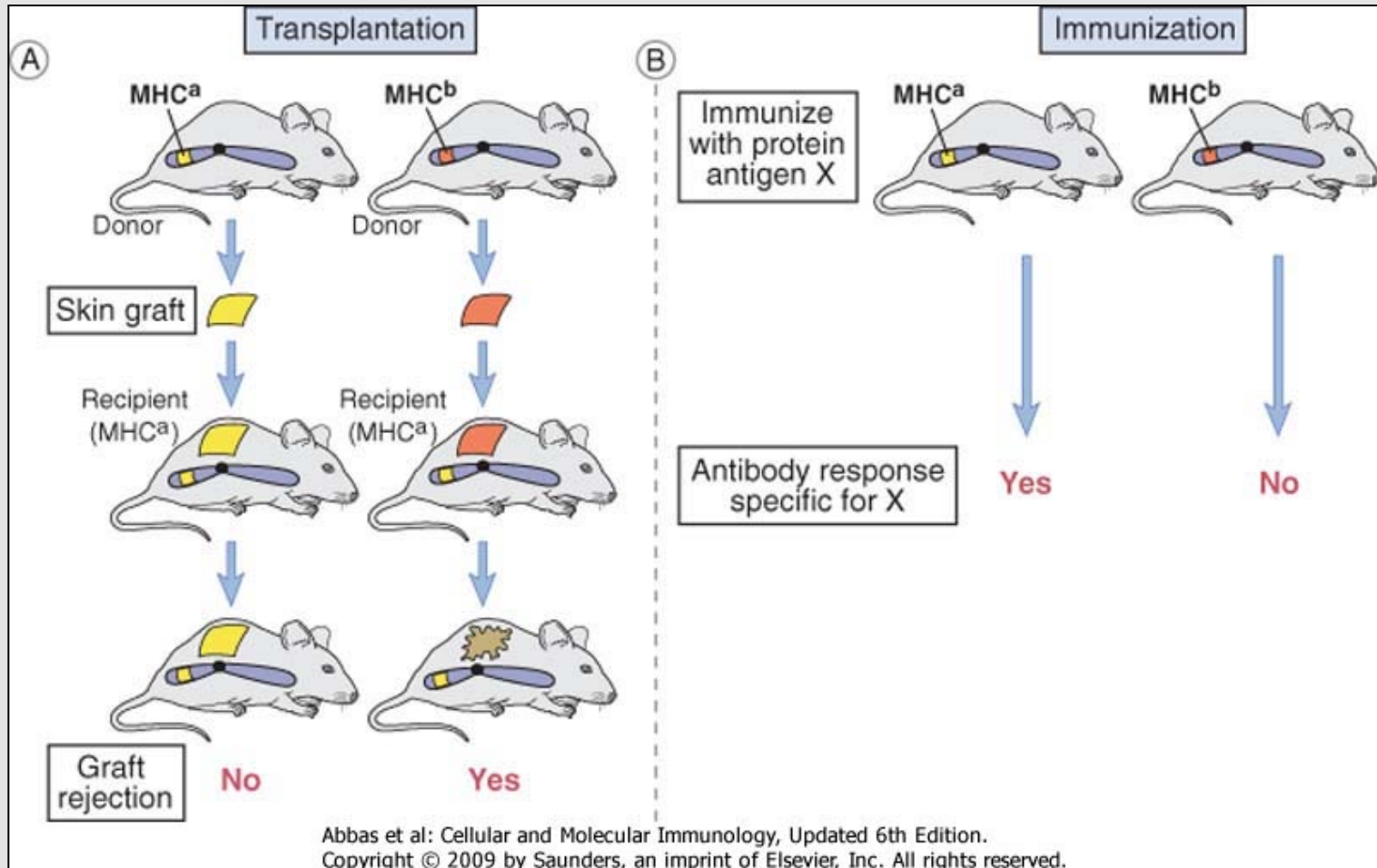


$\alpha\beta$ TcR – CD4+ oder CD8+)
 $\gamma\delta$ TcR – CD4-CD8-

Definition

- **MHC=Major Histocompatibility Complex; HLA=Human Leukocyte Antigen**
- Entdeckung: Transplantation Experimente zwischen insgezüchtete Mäusestammen die unterschiedliche MHC Genen exprimieren.
- **Insgezüchtete Mäusestammen:** decken von Geschwisterpaaren für mehr als 20 Generationen → alle Mäuse sind homozygotisch auf alle Genlocen (genetisch identisch = **“syngenisches”**)
- In Fall von polymorphen Genen (zB. MHC) jede insgezüchtete Stamme exprimiert eine einzige Allel von der originelle Population
- Verschiedene isgezüchtete Stamme sind **“allogenisches”** zu einander = sie tragen verschiedene Allelen.

Entdeckung der **MHC**



Histocompatibility-2 (H-2) locus

Immune response (I_r) genes

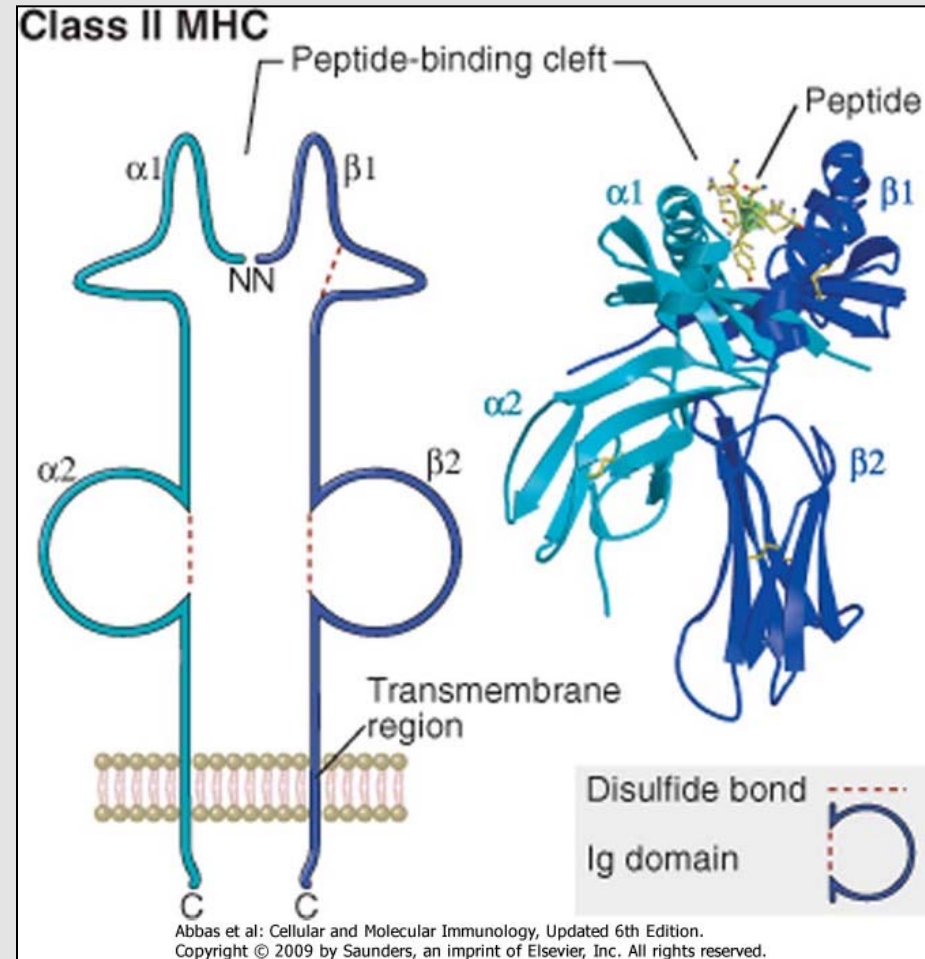
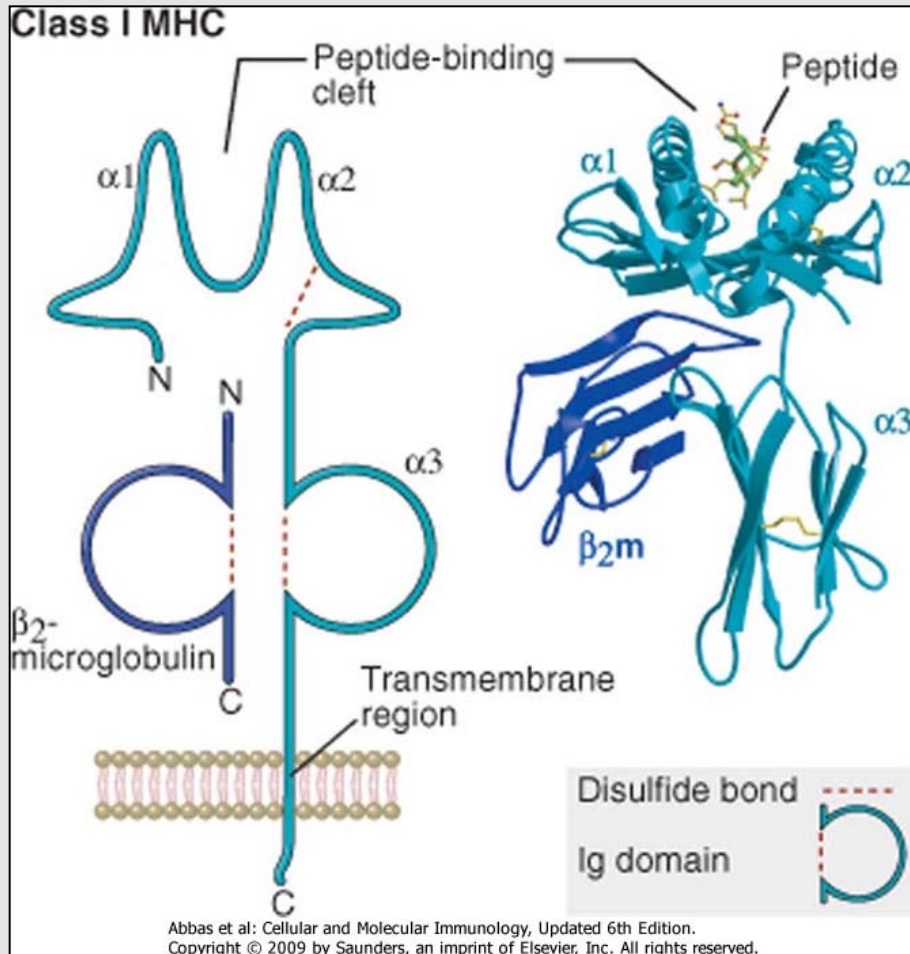
K, D (MHC Klasse I) Genen
Verantwortlich für Graftabstoßung

A, E (MHC Klasse II) genes determine
reactivity to different protein antigens

Karakteristika der MHC-I und MHC-II Moleküle

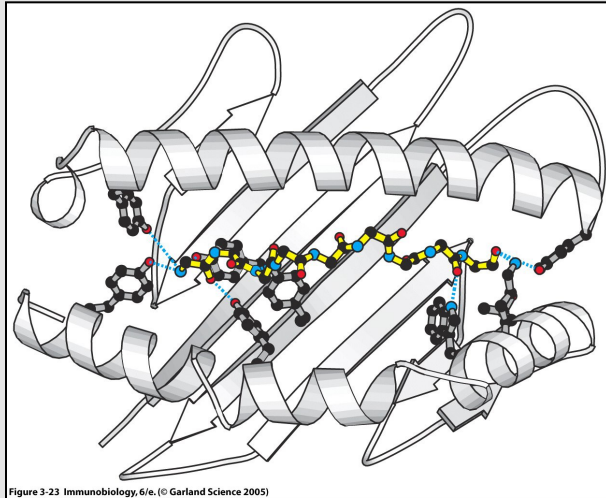
| Karakteristika | Klasse I MHC | Klasse II MHC |
|-----------------------------------|---|---|
| Polypeptidkette | α (44-47 kD) β_2 -Mikroglobulin (12 kD) | α (32-34 kD) β (29-32 kD) |
| Polimorphe Aminosäure | $\alpha 1$ and $\alpha 2$ Domaine | $\alpha 1$ and $\beta 1$ Domaine |
| Bindungsort für T Zell Korezeptor | $\alpha 3$ Region bindet CD8 | $\beta 2$ Region bindet CD4 |
| Größe der peptide-bindende Tasche | 8-11 AA Peptide | 10-25 AA Peptide |
| Nomenklatur | | |
| Menschliche | HLA-A, -B, -C | HLA-DR, -DQ, -DP |
| Mäusliche | H-2K, H-2D, H-2L | I-A, I-E |

Die Struktur der MHC-I und MHC-II

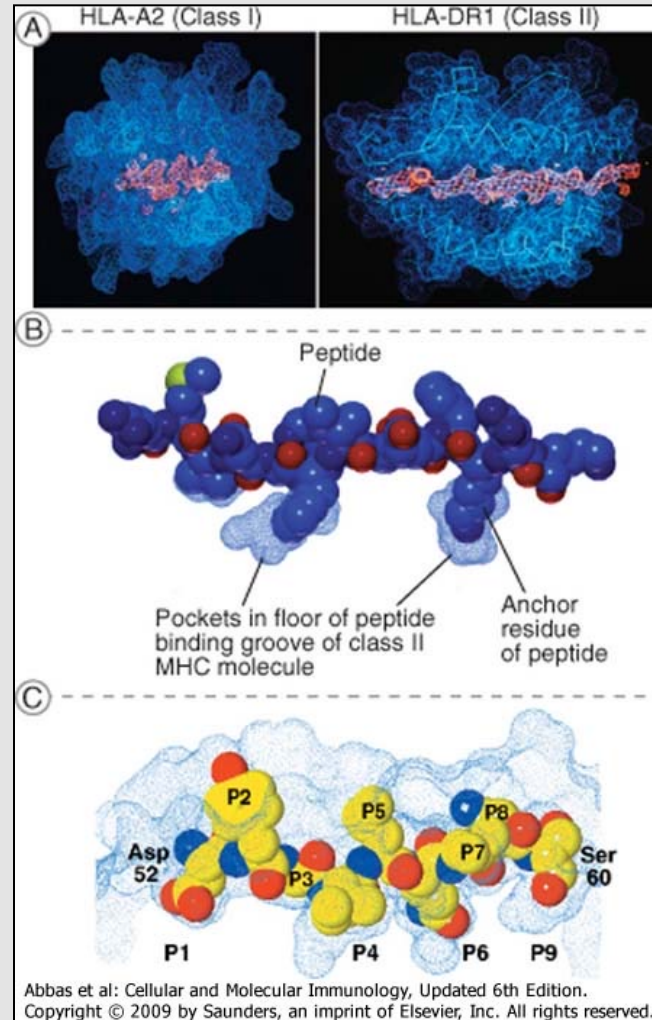
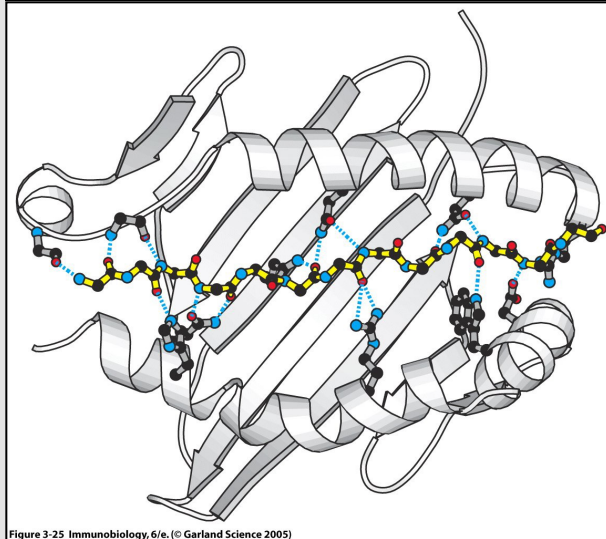


Peptidbindung der MHC-I und MHC-II

MHC-I

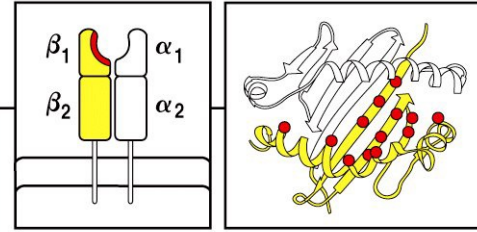
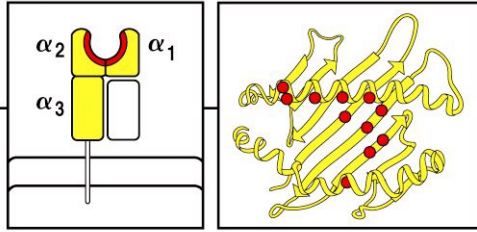


MHC-II



Nicht-kovalent Wechselwirkung zwischen “Anker”-Aminosäure den Peptiden und die kleine Tasche in dem β -sheet Boden des Peptidbindungsspalt.

Peptidbindung der MHC-I und MHC-II



1 MHC Molekül kann etwa 3-500 unterschiedliche Peptiden binden die enthalten die passende "Anker"-Aminosäure in Schlüsselpositionen

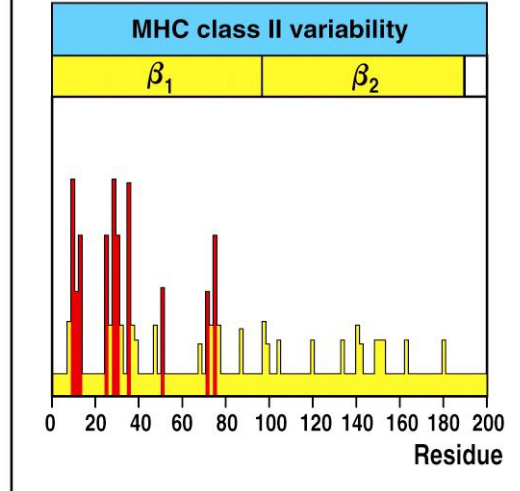
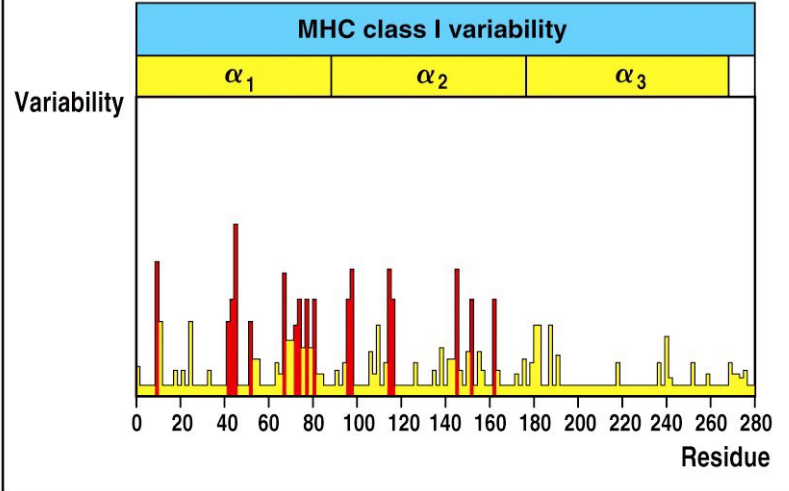
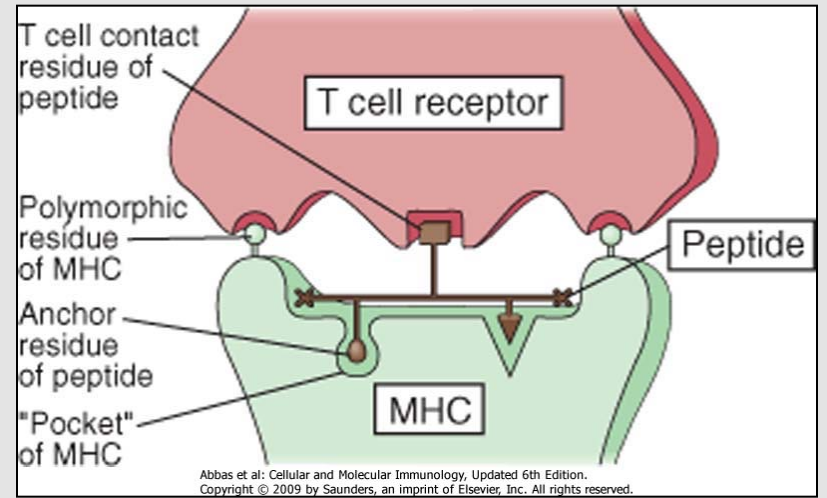


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Polymorphische Aminosäure den MHC Molekülen lokalisieren um den peptidbindende Spalt sich und sind verantwortlich für **Peptidspezifität** und **TcR-Bindung**.



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition. Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

MHC-II Peptidbindung

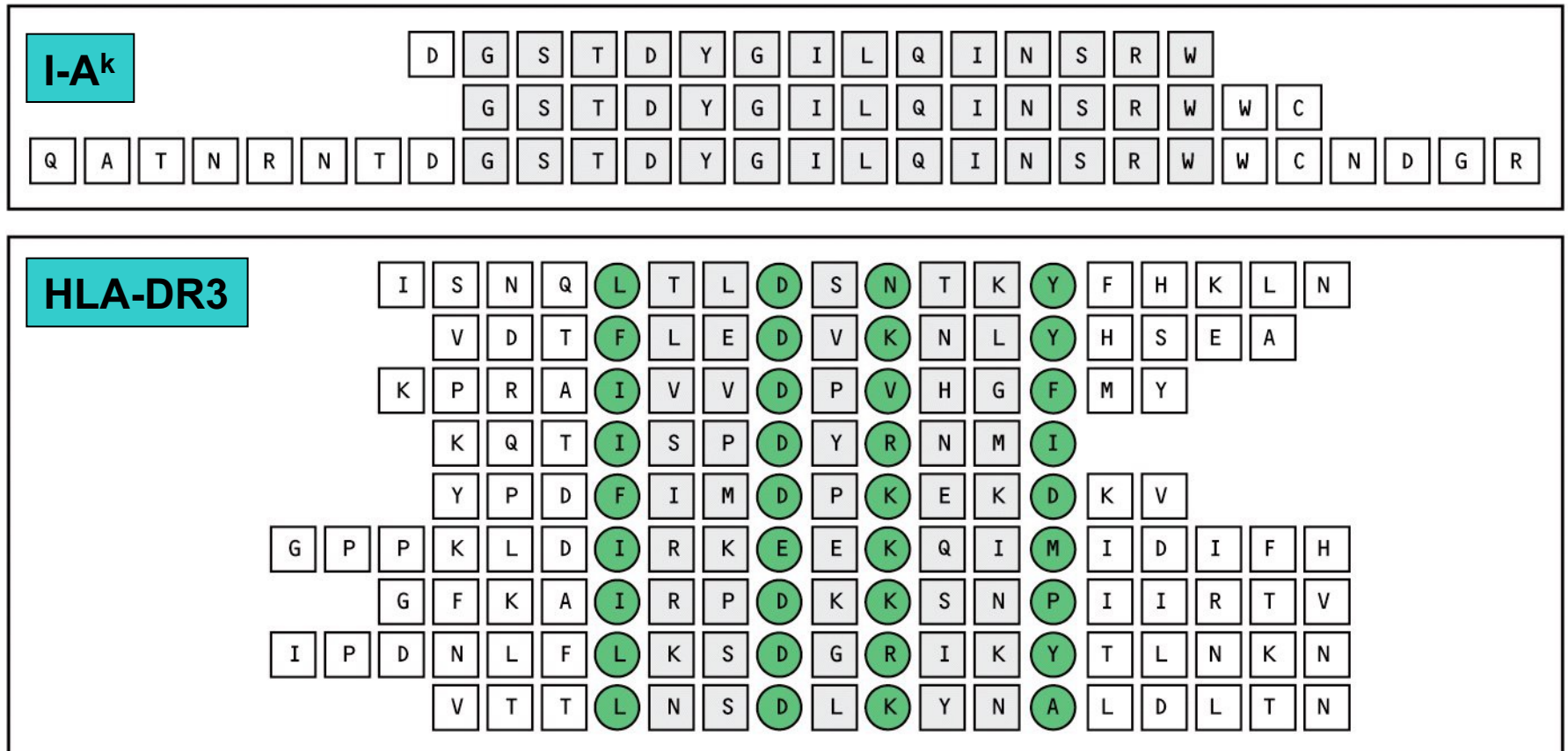


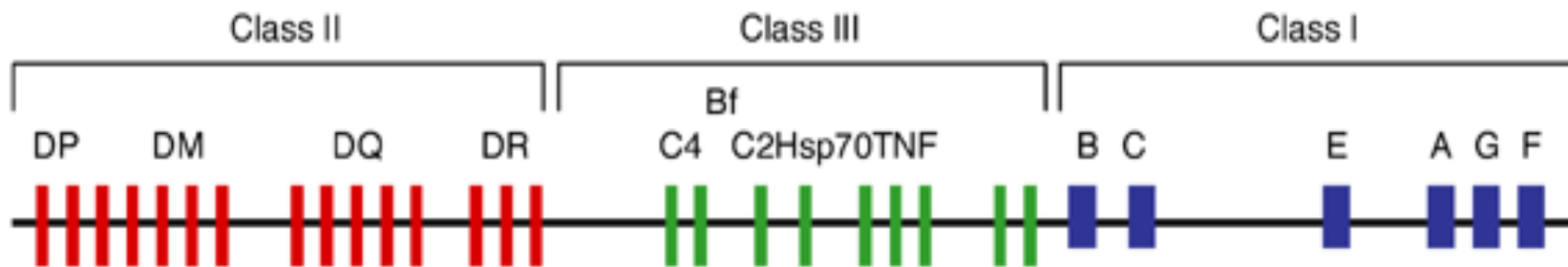
Figure 3-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

HLA Mapped

Chromosome 6



HLA region
6p21.1-21.3



Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

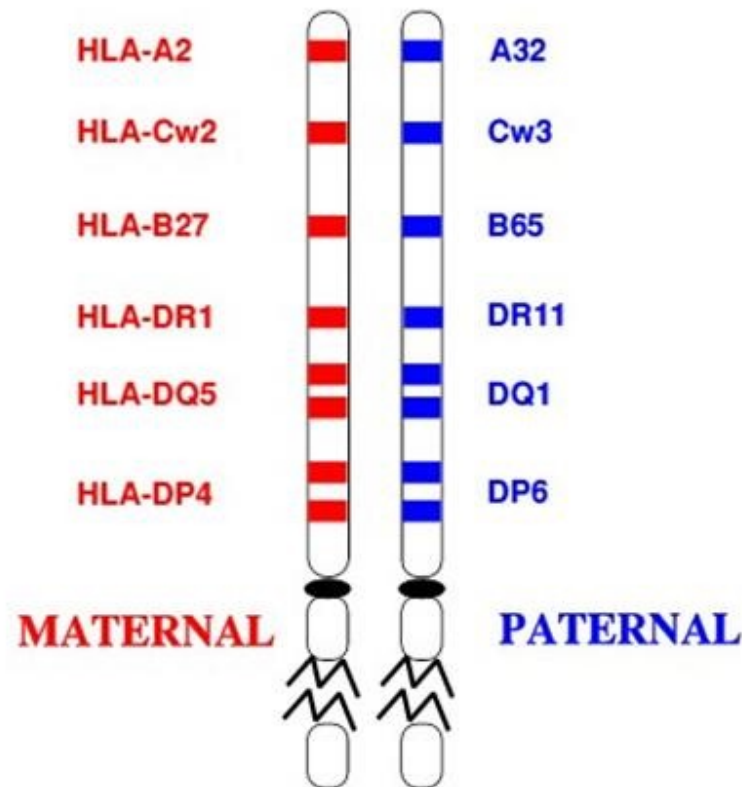
Genetik der MHC (HLA)

1. **Polygen:** Mehrere Gene kodieren MHC I und MHC II Moleküle. (z.B. HLA-A, B und C Typ I MHCs und DP, DQ und DR Typ II MHCs)
2. **Polymorph:** Es gibt viele verschiedene Allele für jedes Gen in der Bevölkerung, deswegen ist es sehr variabel.
3. **Kodominant:** Beide (mütterliche und väterliche) Allele werden gleichzeitig exprimiert.

Nomenclature: eg. HLA-B*2705= erste 2 Zahl – Hauptallele, letzte 2 Zahl - Suballele. (w=workshop - provisionell)

Genetik der MHC (HLA)

Most Humans are heterozygous
at the MHC



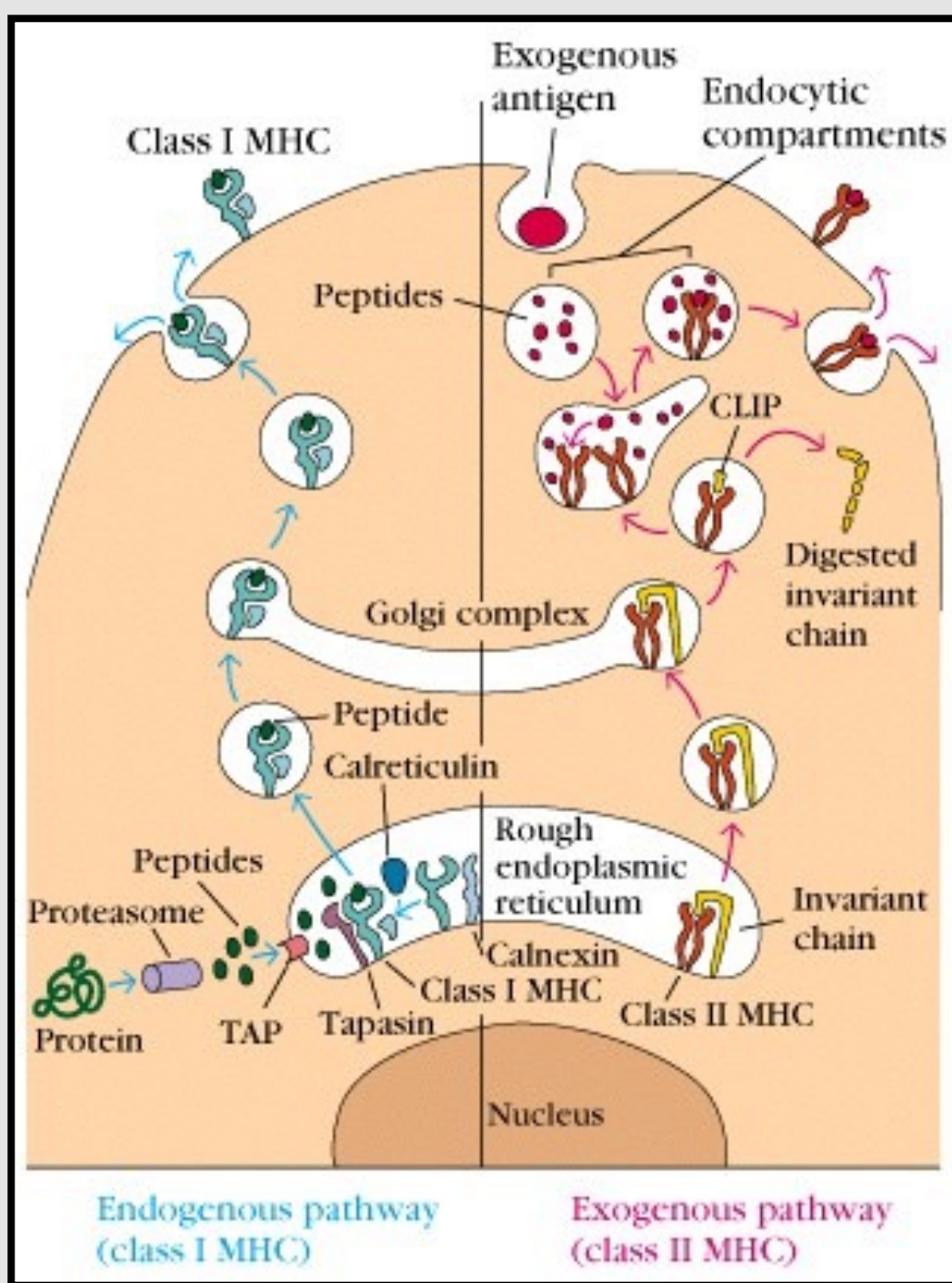
Expression der MHC I und MHC II

MHC I Alle kernhaltige Zellen + Thrombozyten

MHC II
Zellen Professionelle Antigenpräsentierende

- Dendritische Zellen
- B Zellen
- Makrophagen
- (Thymisch Epithelzellen)

Fakultative Antigenpräsentierende
Zellen zB. Entzündliche Epithel



Endogenous pathway
(class I MHC)

Exogenous pathway
(class II MHC)

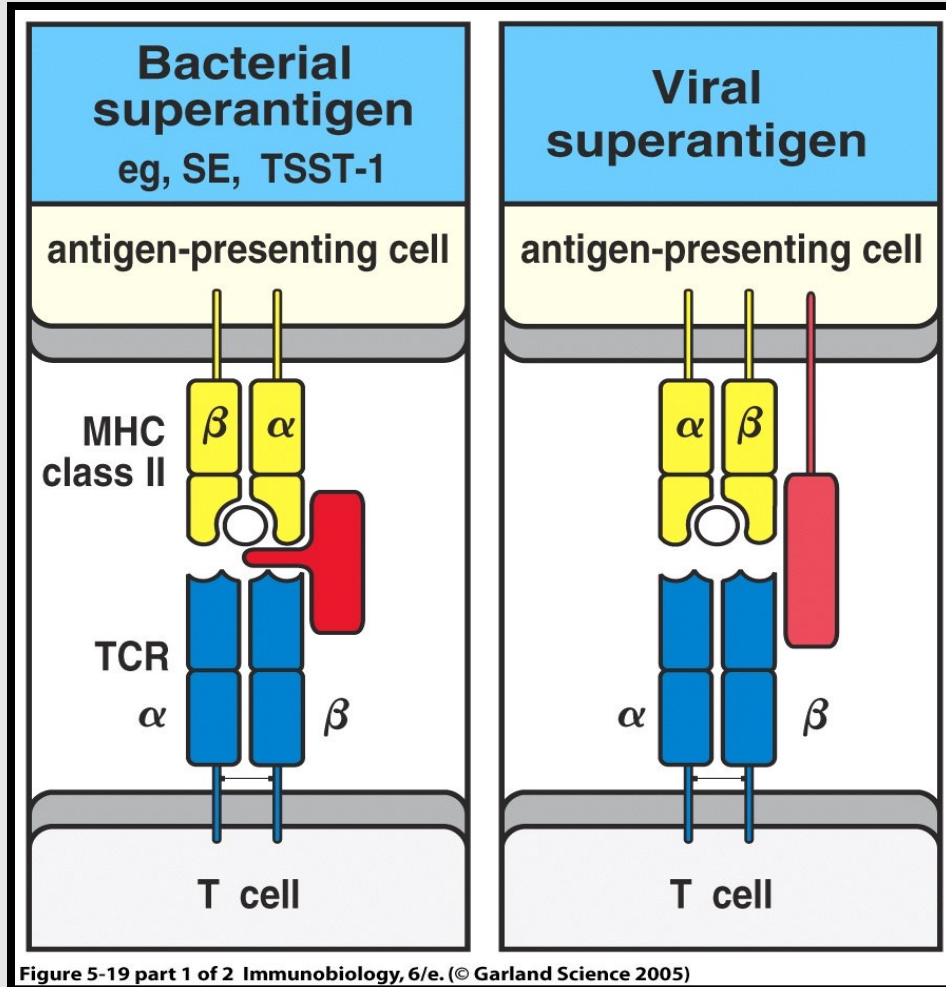
Antigenpräsentation auf MHC I

- 1. Zytosolisch, hauptsächlich normal oder viral/modifizierte Proteine**
- 2. Proteasomal degradation**
- 3. Peptidtransport nach ER (TAP1&2)**
- 4. MHC I Kette produziert in ER auf Ribosomen**
- 5. Chaperonen: calnexin, calreticulin, Erp57**
- 6. Tapasin und TAP1&2**
- 7. MHCI & peptide Bindung in ER**

Antigenpräsentation auf MHC II

1. **Phagozytierte Proteine: Bakterien, Bakterielle Produkten, internalisierte rezeptorgebundene Peptide, Teile von anderen Zellen**
2. **Endosomale Degradation**
3. **MHCII Kette werden in ER produziert auf Ribosomen**
4. **Invariant Kette**
5. **HLA-DM: MHC II-spezifische Chaperon**
6. **CLIP=class II associated invariant chain peptide**
7. **MHC II & peptide Bindung in Endosomen außerdem ER**

Superantigene



In vergleich mit normale Antigen-induzierte T-Zell antwort wo 0.001-0.0001% den T Zellen des Körpers warden aktiviert, SAGs (zB, endotoxins) kann etwa 20% von T Zellen gleichzeitig aktivieren was verursacht eine massive Immunantwort (Toxic Shock Syndrome) die für keine Epitope auf Sag spezifisch ist.

T Zellen produzieren Zytokine - systemisch Toxizität („Zytokin tsunami“)

Medizinische Bedeutung der MHC

- **Gewebe/Organtransplantation – Spender und Empfänger müssen eine passende HLA Haplotyp haben**
- **HLA-Assoziation von Krankheiten (“Krankheit Anfälligkeit”) – besondere Krankheiten erscheinen mehr oft in Individuen mit eine spezifische HLA Typ sich.**

HLA-assoziation einige Krankheiten

Some HLA associated autoimmune diseases

| Disease | HLA | Pts ^a | Ctrls ^a | RR ^b |
|--------------------------------|------------|------------------|--------------------|-----------------|
| Ankylosing spondylitis | B27 | > 95 | 9 | > 150 |
| Subacute thyroiditis | B35 | 70 | 14 | 14 |
| Psoriasis vulgaris | Cw6 | 87 | 33 | 7 |
| Graves disease | DR3 | 65 | 27 | 4 |
| Myasthenia gravis | DR3 | 50 | 27 | 2 |
| Addisons disease | DR3 | 69 | 27 | 5 |
| Rheumatoid arthritis | DR4(some) | 81 | 33 | 9 |
| Juvenile idiopathic arthiritis | DR8 | 38 | 7 | 8 |
| Celiac disease | DQ2 (+DQ8) | 92 | 28 | 30 |
| Narcolepsy | DQ6(02) | > 95 | 33 | > 40 |
| Multiple sclerosis | DQ6(02) | 86 | 33 | 12 |
| Type 1 diabetes | DQ8(+) | 81 | 23 | 14 |
| Type 1 diabetes | DQ6(02) | < 0.01 | 33 | 0.02 |

^a The figures show antigen frequencies in a Norwegian population.

^b RR: relative risk; i.e. how many times more frequent the disease is in those having the corresponding HLA molecule compared to those lacking it.

In: E. Thorsby, B.A. Lie: HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transplant Immunology* 14 (2005) 175 – 182.

In: N. Singh, S. Agrawal, A.K. Rastogi Infectious Diseases and Immunity: Special Reference to Major Histocompatibility Complex. *Emerging Infectious Diseases* 3 (1997) 41-49.

Table 2. Association between human leukocyte antigen (HLA) and some infectious diseases

| Disease | HLA Association |
|---|------------------------------|
| <i>Bacterial</i> | |
| Ankylosing spondylitis | B27 |
| Reiter disease | B27 |
| Acute anterior uveitis | B7 |
| <i>Mycobacterial</i> | |
| Tuberculosis and leprosy (multibacillary forms) | DR2 (DRB1*1501, 1502) |
| lepromatous leprosy | DR2 and DQ1 |
| paucibacillary tuberculoid | DR3 |
| <i>Viral</i> | |
| Dengue fever virus | DR15 |
| Human immunodeficiency virus 1 | DR13 (DRB1*1301, 1302, 1303) |
| | DR2 (DRB1*1501) |
| | DRB1*03011 |
| Hepatitis B virus | DR13 |
| Hepatitis C virus | A2 |
| | DR5 |
| Epstein-Barr virus | B35.01 |
| | A11 |
| | B7 |
| <i>Parasitic</i> | |
| Malaria | B53 |
| Scabies | A11 |
| Diffuse cutaneous leishmaniasis | A11, B5, B7 |
| Localized cutaneous leishmaniasis | A28, Bw22, DQw8 |
| | Bw22, DR11, Qw7 |
| | Bw22, Dqw3 |
| Schistosomiasis | B5, DR3 |
| Visceral leishmaniasis | A26 |

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

