

Grundlagen der Immunologie

7-8. Vorlesung

Definition der Antigene

Moleküle der Immunologischen Erkennung:
Antikörper, B-Zell und T-Zell-Rezeptoren, MHC

Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems

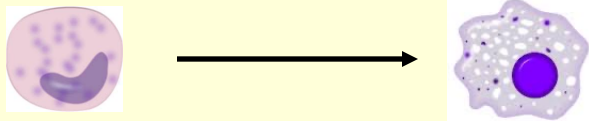
Angeboren:

1. Granulozyten:



Neutrophile, eosinophile, basophile

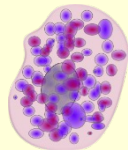
2. Monozyten (Blut), Makrophagen (Gewebe)



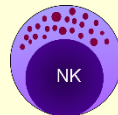
3. Dendritische Zelle (DC),
Follikuläre Dendritische Zelle (FDC)



4. Mastzelle



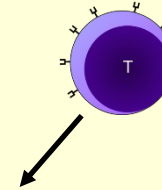
5. NK Zelle (natural killer)



Adaptiv:

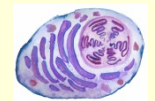
T Zelle

B Zelle



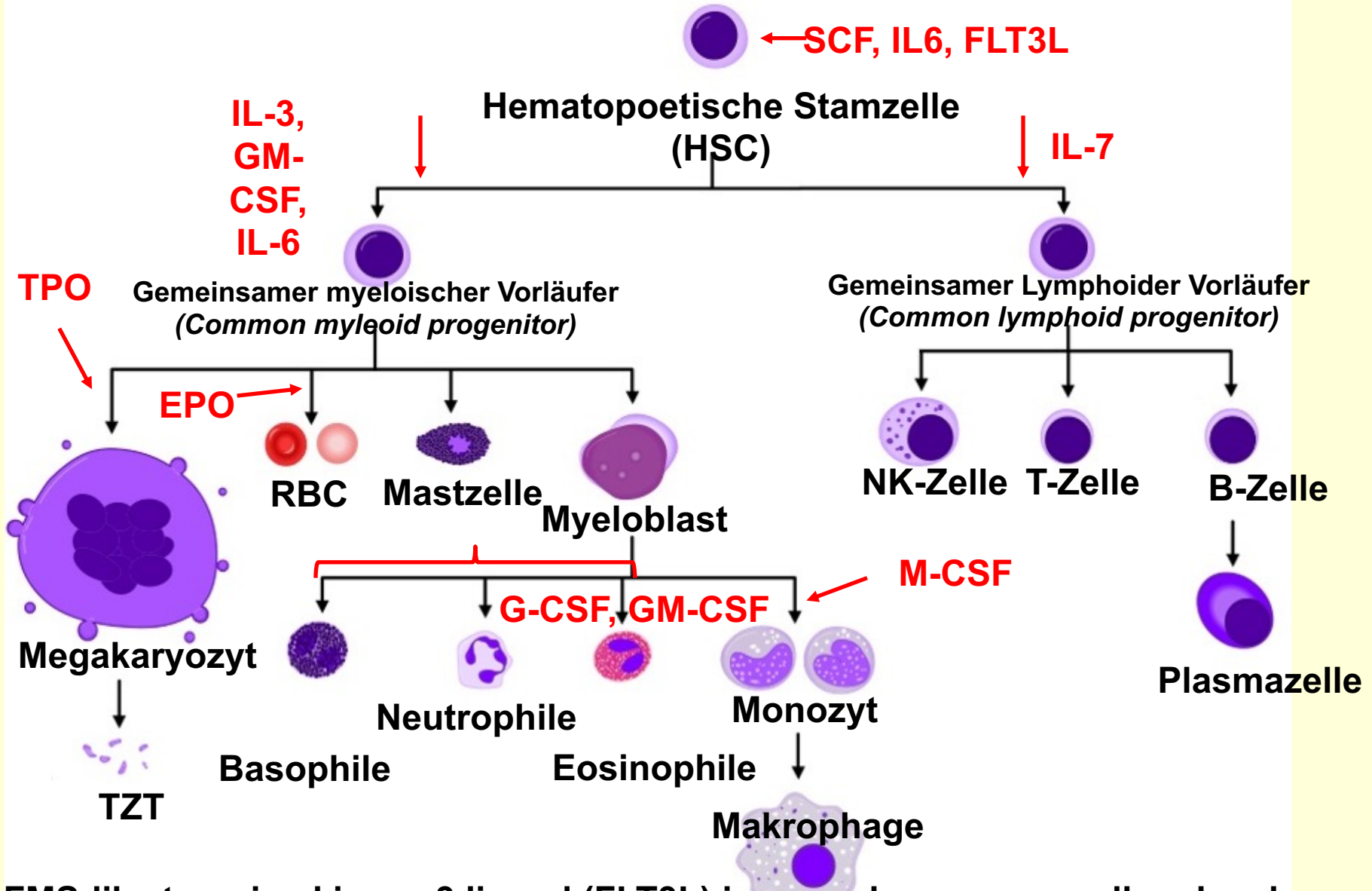
Zytotoxisch

Helfer



Plasmazelle

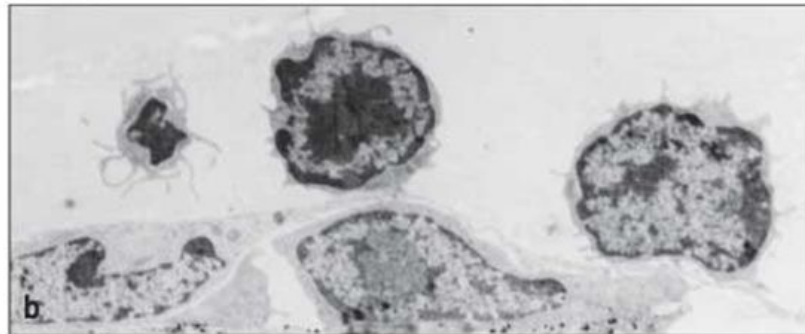
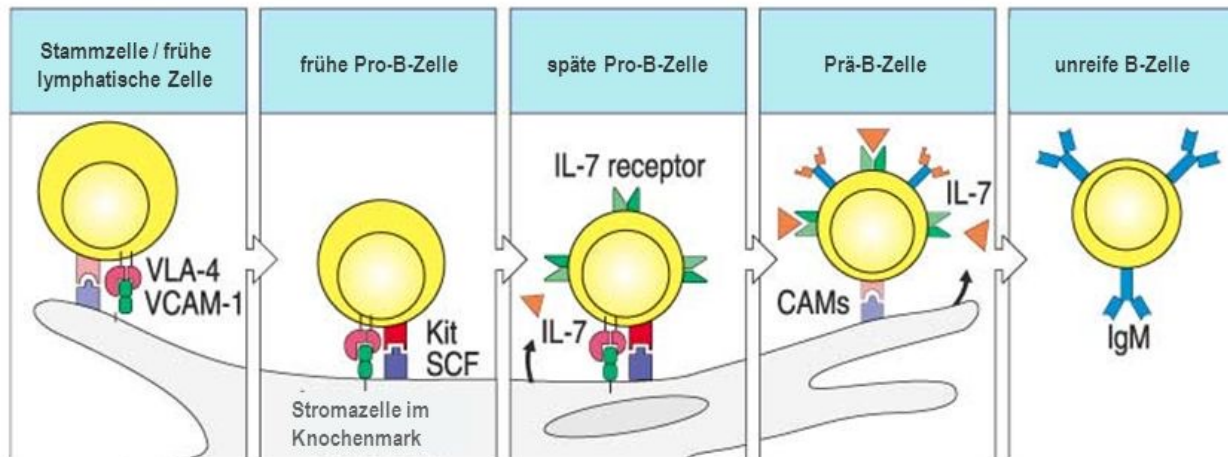
Hämatopoese



FMS-like tyrosine kinase 3 ligand (FLT3L) is an endogenous small molecule that functions as a cytokine and growth factor that increases the number of

Funktion der Stromazellen

Die frühen Stadien der B-Zell-Entwicklung sind von den Stromazellen des Knochenmarks abhängig



Zentrale (primäre) Lymphozytendifferenzierung

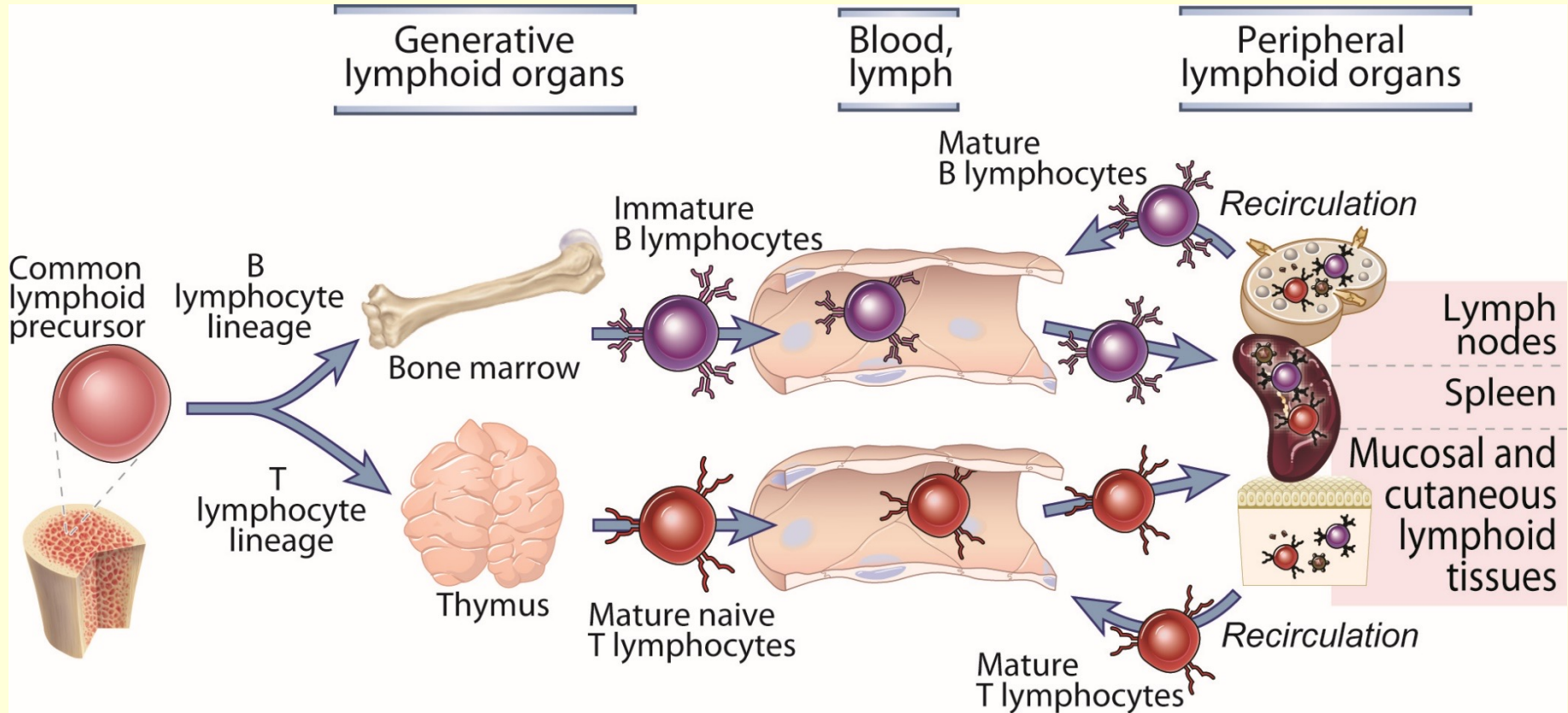


Fig. 2-5

Zellen lymphoider Abstammung

Innate lymphoid cells (ILC –
angeborene lymphoide Zellen)



**KEINE ANTIGEN-
ERKENNUNGS REZEPTOREN**

Keine
unterschiede in
der Morphologie!

Lymphozyt



**ANTIGEN ERKENNUNGS
REZEPTOREN**

LYMPHOZYTEN

NATÜRLICH



γδ T Zelle



B1 B Zelle



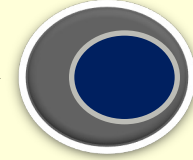
**T Zelle
(CD3+)**



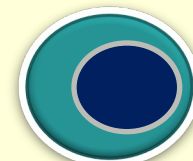
**B Zelle
(CD19+)**



αβ T Zelle



B2 B Zelle



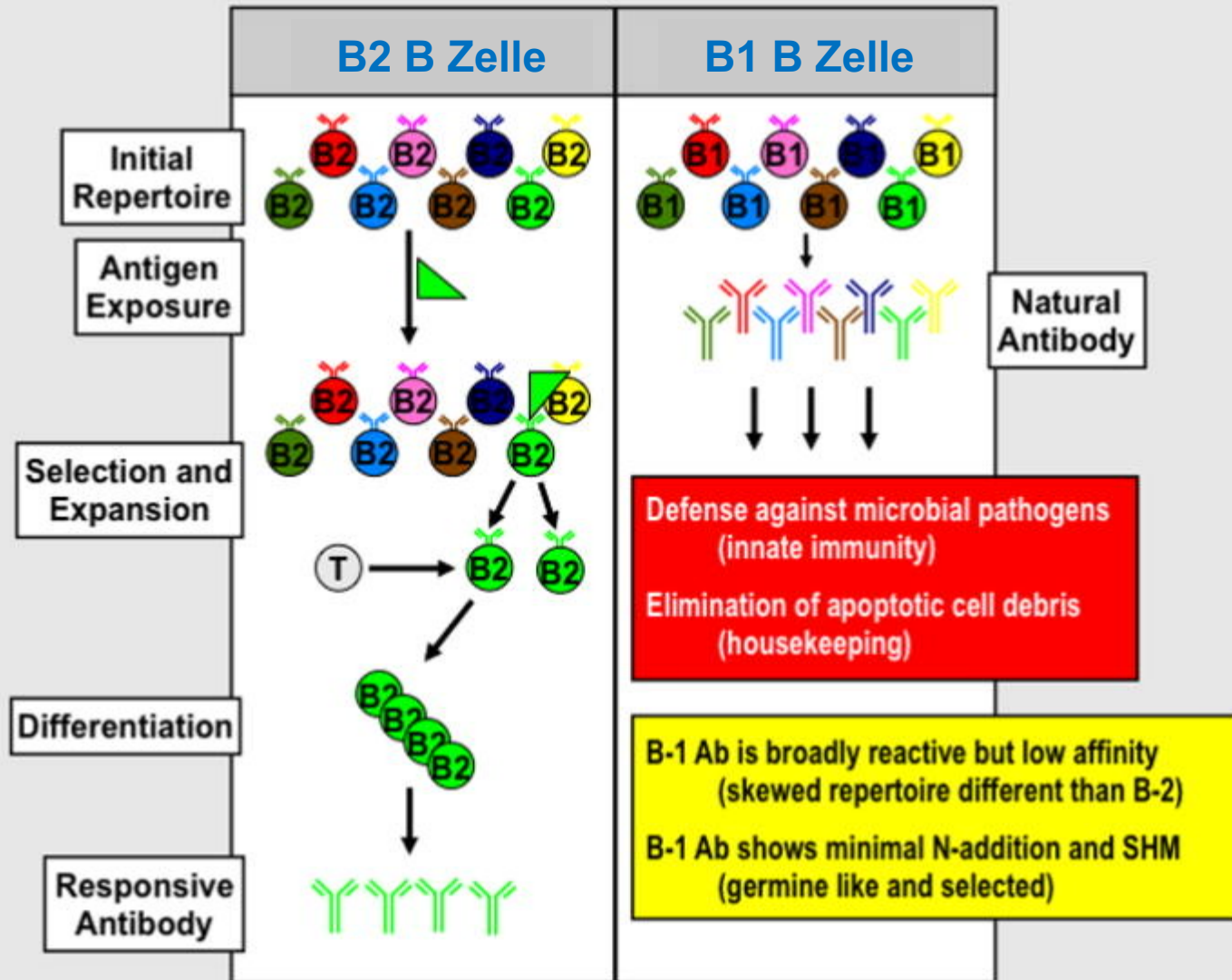
**Helfer T Zelle
(CD4+)**



**Zytotoxische T Zelle
(CD8+)**

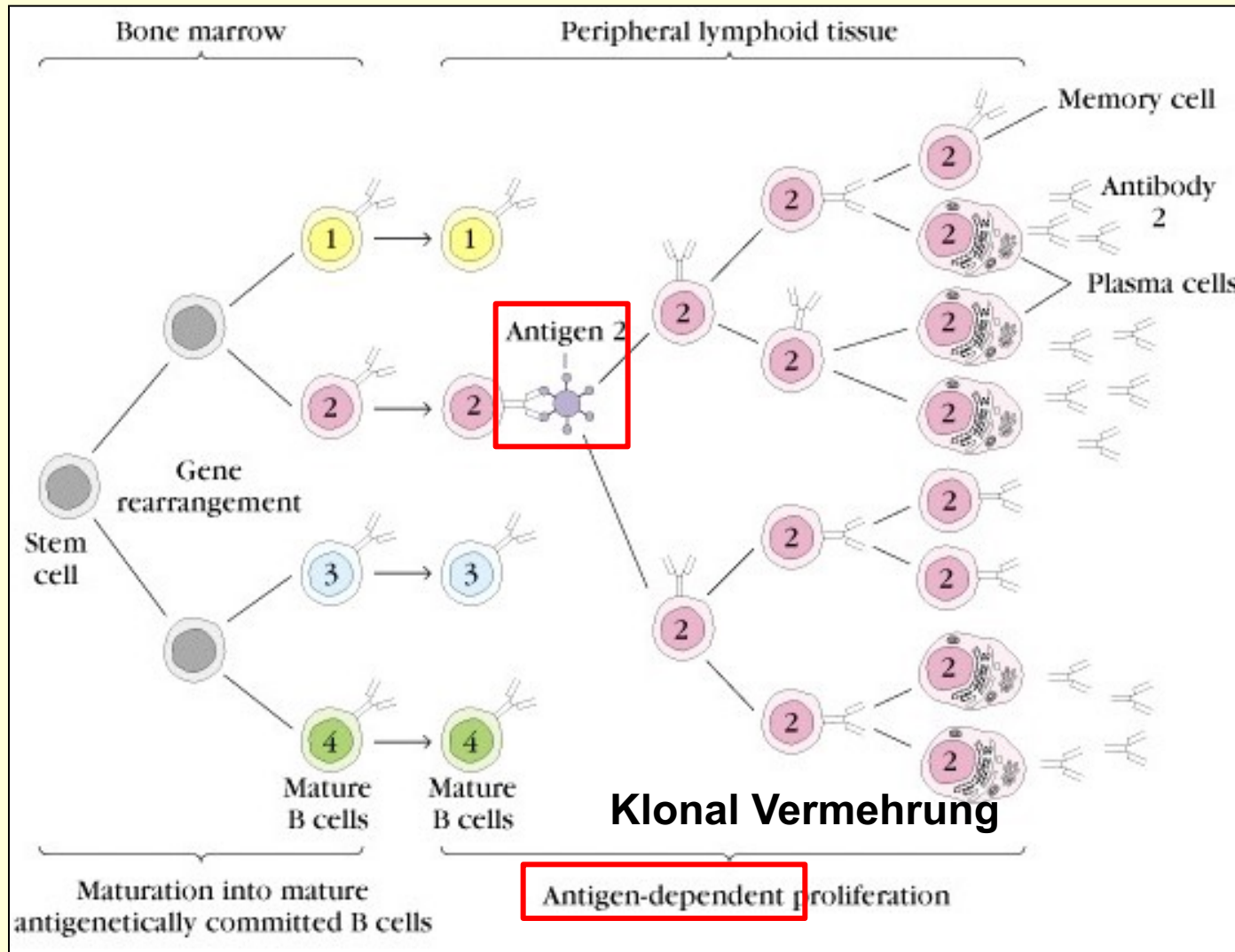
ADAPTIV

Typen der B-Zellen



Peripherale Lymphozytendifferenzierung

Primäre (Zentrale) und Peripherale Lymphozytendifferenzierung



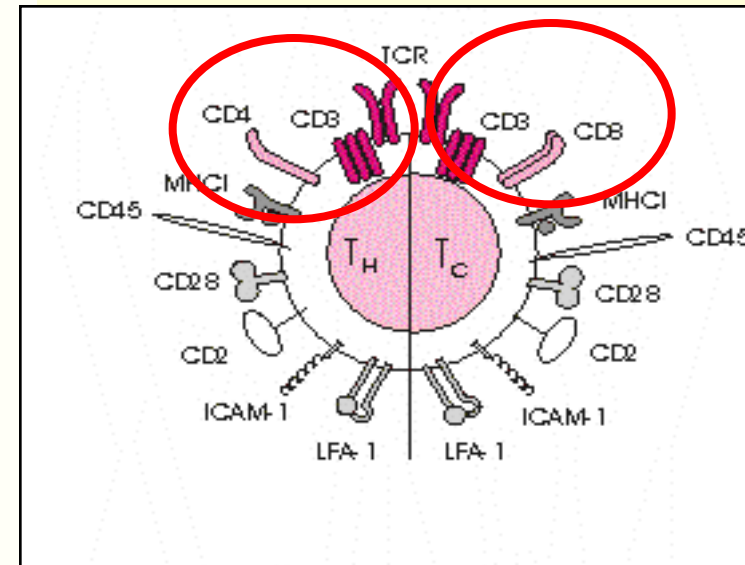
Typen der $\alpha\beta$ TcR+ T-Zellen

1. CD8+ zytotoxische T-Zellen (CTL)

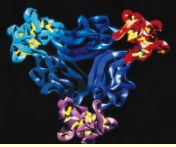
- A. tötet virusinfizierte Zellen
- B. tötet Tumorzellen
- C. tötet Zellen mit intrazellulären Bakterien im Zytosol

2. CD4+ T-Helferzellen (Th)-Zytokinproduktion

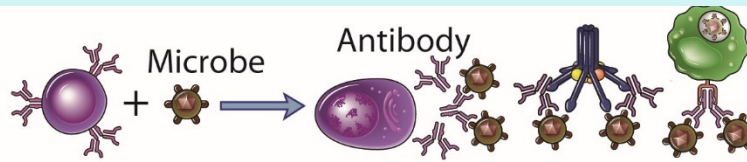
- A. T-Helferzelle (**Th2**): aktiviert die B-Zellen um Antikörper zu bilden
- B. entzündliche T-Zelle (**Th1**): aktiviert Makrophagen, um intrazelluläre Bakterien zu töten,
Th9, Th17
- C. regulatorische T-Zellen: **Treg**
Immunsuppression



Funktion von Lymphozyten Untergruppen

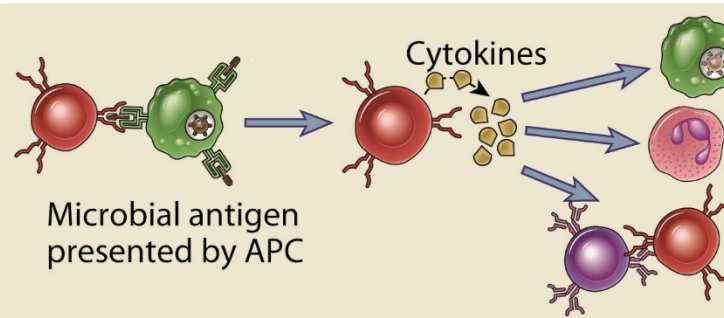


B lymphocyte



Neutralization of microbe, phagocytosis, complement activation

Helper T lymphocyte

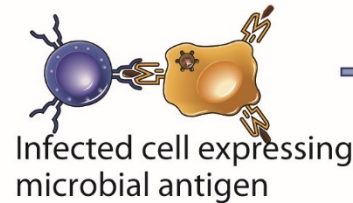


Activation of macrophages

Inflammation

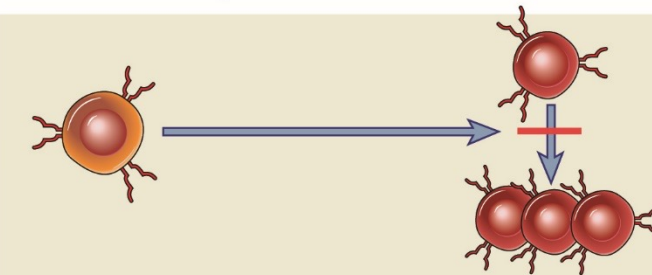
Activation of T and B lymphocytes

Cytotoxic T lymphocyte (CTL)



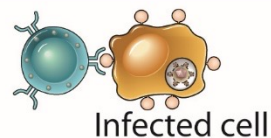
Killing of infected cell

Regulatory T lymphocyte



Suppression of other T cells

Natural killer (NK) cell



Killing of infected cell

Fig. 1-5

Definition der Antigene

Definition der Antigene

László Detre: **Antikörper-Generator = ANTIGEN**

- Ursprüngliche (alte) Definition: Antigen ist eine **fremde** Substanz, die eine Immunantwort induzieren kann.
- Heutige Definition: Antigen ist eine Substanz, die von T-Zell- und B-Zell-Rezeptoren erkannt wird und eine **aktive spezifische Immunantwort oder Toleranz** auslöst, die von MHC-Molekülen bestimmt wird.

Grundlegende Begriffe

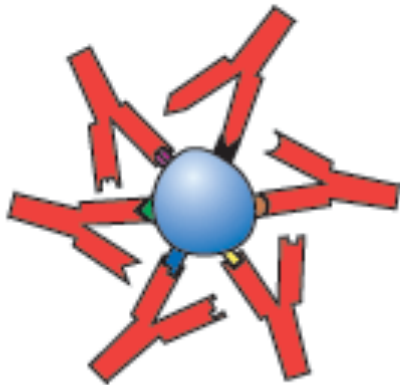
- **Immunogen:** Substanz, die in einem Organismus eine spezifische Immunantwort auslösen kann
- **Epitop (Antigendeterminant):** ein kleiner Abschnitt des Antigens, der von einem Antikörper, BcR oder TcR erkannt wird.
- **Hapten:** eine niedermolekulare Substanz, die selbst nicht immunogen ist, aber wenn sie an einen Träger (Carrierprotein) gebunden wird, induziert sie die Bildung haptenspezifischer Antikörper.
- **Carrier (Träger):** ein unspezifisches Trägerprotein, das Haptene koppeln kann, um sie immunogen zu machen.

Eigenschaften von Antigenen beeinflussen deren Immunogenizität

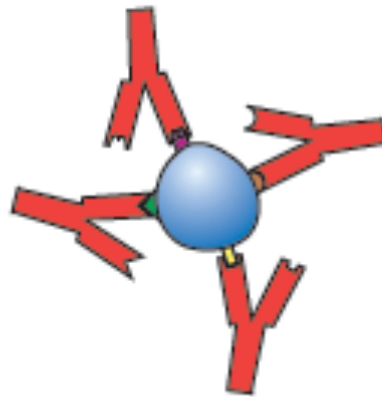
1. Physikochemische Eigenschaften von Antigenen (Immunogen Molekülen):
2. Molekülgröße > 100 kDa
3. Chemische Komplexität, Struktur des Antigens
4. „Foreignness“- phylogenetische Unterschied zwischen Antigen und körpereigenen Proteinen
5. Antigenendosis
6. Lokalisation – anatomische Ort

Epitope eines Antigen

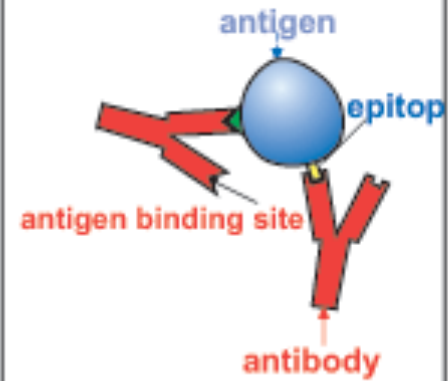
the surface of an antigen possesses 6 epitops



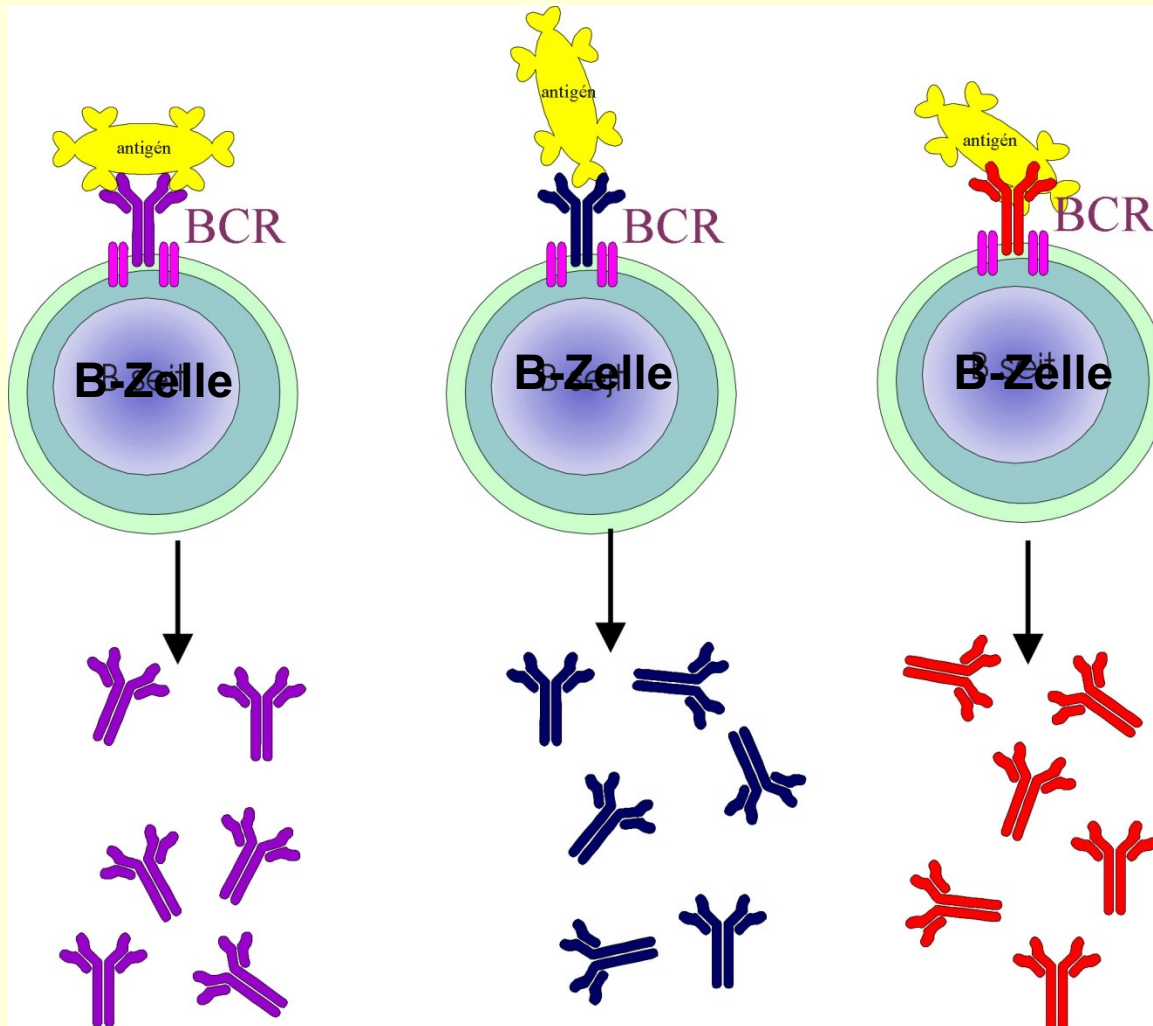
the surface of an antigen possesses 4 epitops



the surface of an antigen possesses 2 epitops

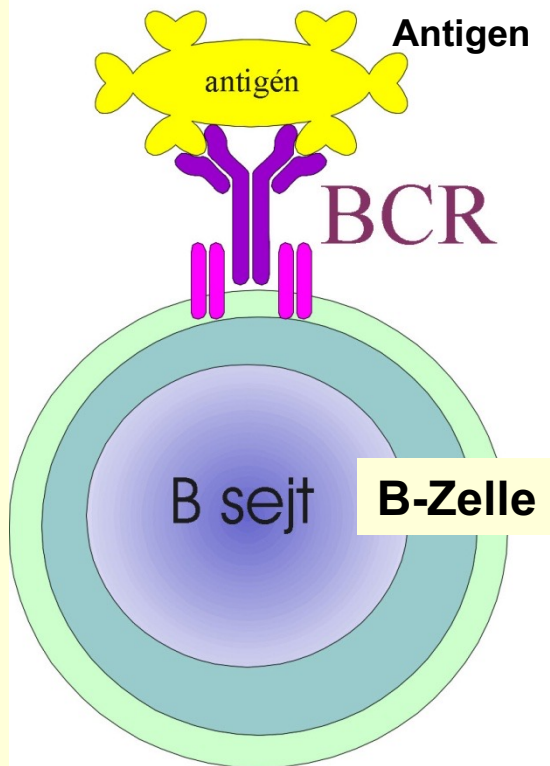


Das komplexe Antigen löst eine polyklonale Immunantwort aus, die zur Bildung verschiedener Antikörper führt



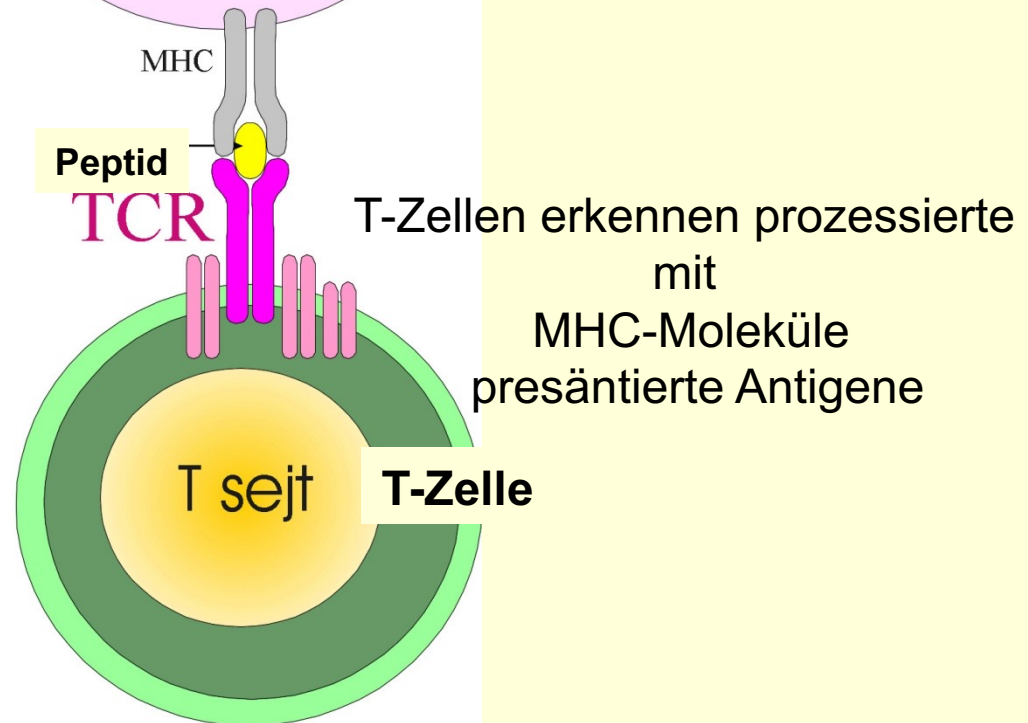
Unterschiede zwischen B- und T-Zellen in der Antigenerkennung

B-Zellen erkennen Antigene in Lösung oder an Zelloberflächen



Antigen präsentierende Zelle
Makrophag, DC, B-Zelle

APC

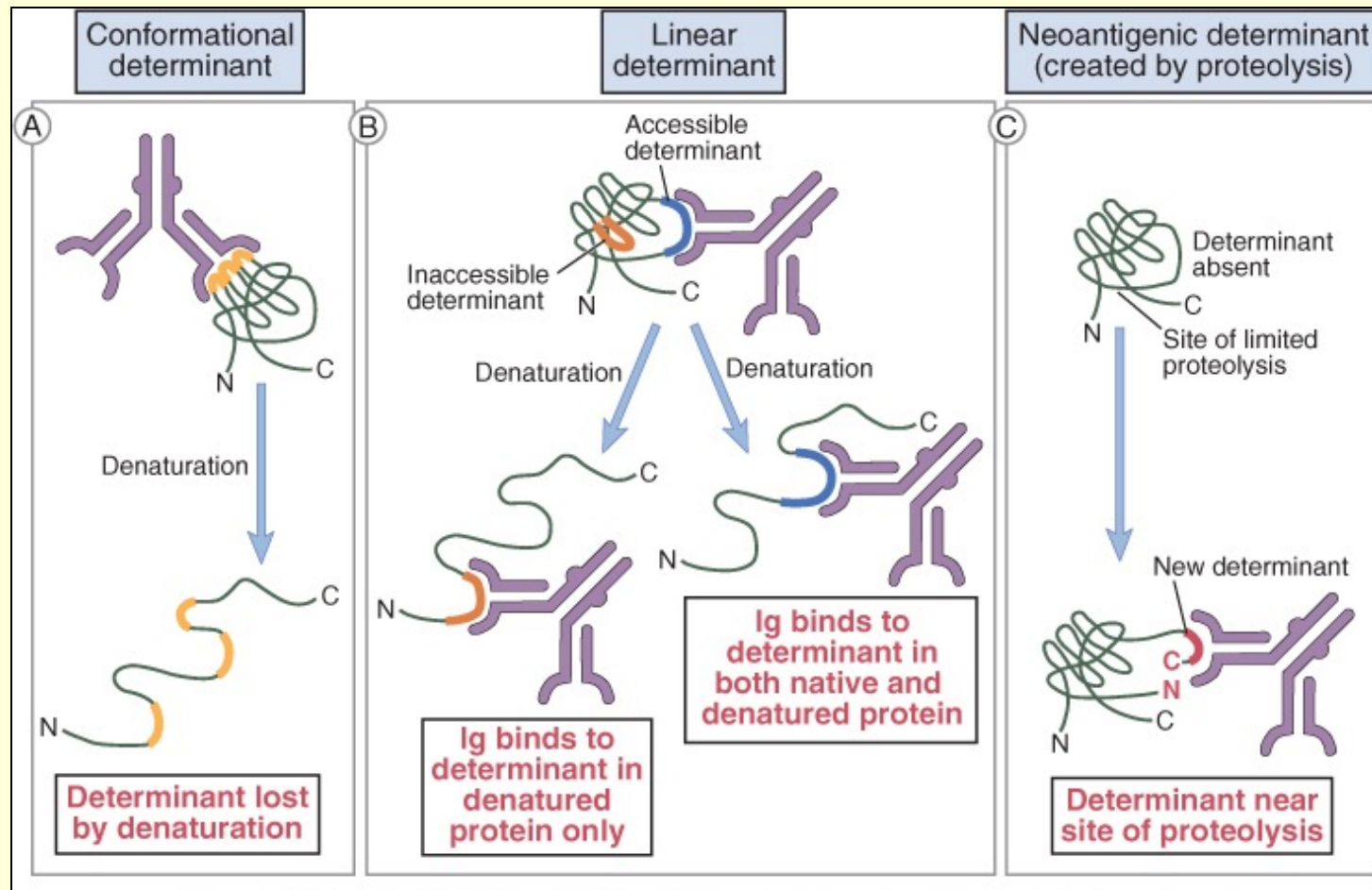


T-Zellen erkennen prozessierte mit MHC-Moleküle presäntierte Antigene

Charakteristische Eigenschaften der Antigenerkennung durch T- und B-Zellen

	B-Zelle	T-Zelle
<i>Vorliegen des Antigens</i>	In löslicher Form, oder an der Oberfläche von Partikeln oder Zellen	An eigenem MHC-Molekül gebunden auf der Zelloberfläche
<i>Natur des Antigens</i>	<u>native</u> Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Metalle usw.	Peptide
<i>Ligand</i>	konformationelle oder lineare Determinante	MHC-Peptid-Komplex
Rezeptor	BcR- bivalent Hapten-spezifisch	TcR –monovalent MHC+Peptid-spezifisch
<i>Mitwirkung anderer Zellen</i>	-	Antigenpräsentierende Zelle (APC)
<i>Antigen prozessierung</i>	-	Enzymatischer Abbau und Peptidtransport in der APC
<i>Korezeptoren</i>	CD19, CD21, CD22, CD40	CD4, CD8, CD28/ CTLA4, CD2, CD45, CD38

B-Zellen erkennen lineare- und Konformationsepitope



Klassifizierung der Antigene

3. Nach der genetischen Beziehung

- | | | | |
|----|--------------------------|---|--|
| a. | Autoantigene (autologes) | → | stammen aus dem eigenen Organismus |
| b. | Isoantigene | → | stammen aus einem genetisch identischen (syngen) Spender |
| c. | Alloantigene (allogenes) | → | stammen aus einem nicht verwandten Spender derselben Spezies |
| d. | Xenoantigene (xenogen) | → | stammen aus einem Spender einer anderen Spezies |

zwischen Spender und Empfänger

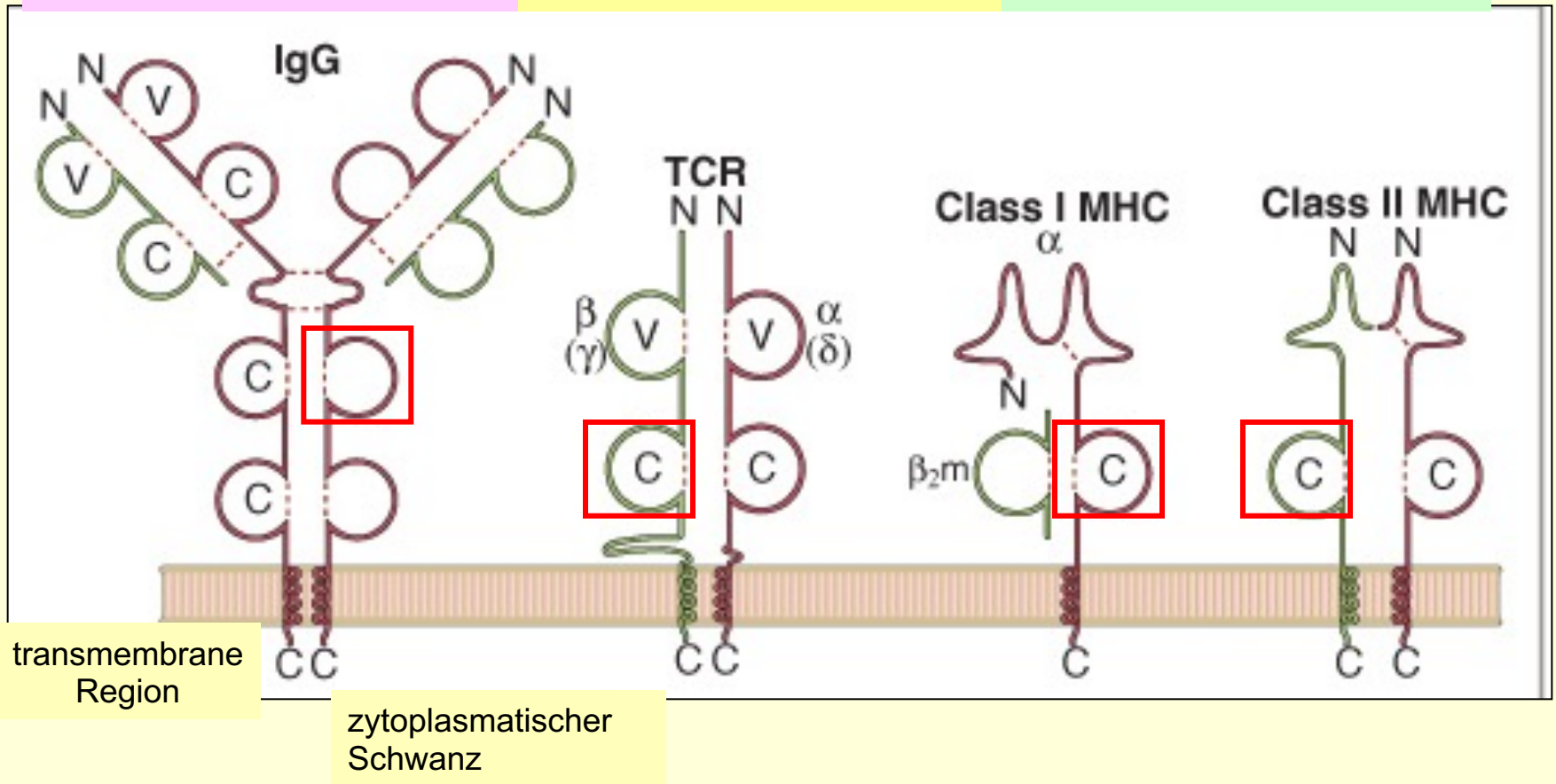
Moleküle der Immunologischen
Erkennung: Antikörper, B-Zell und T-
Zell-Rezeptoren

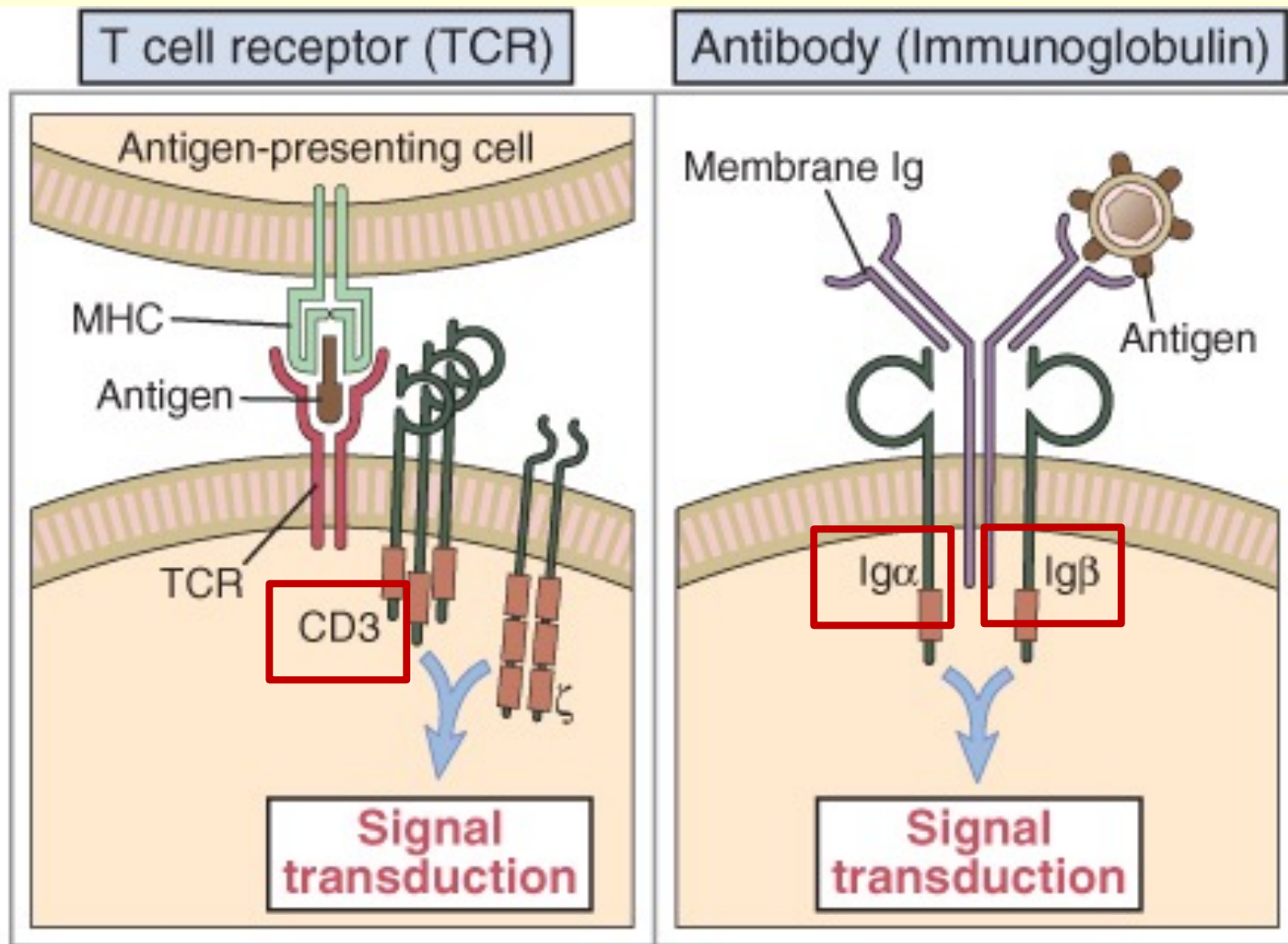
Antigenrezeptoren – Ig-Superfamilie

Antikörper - BcR

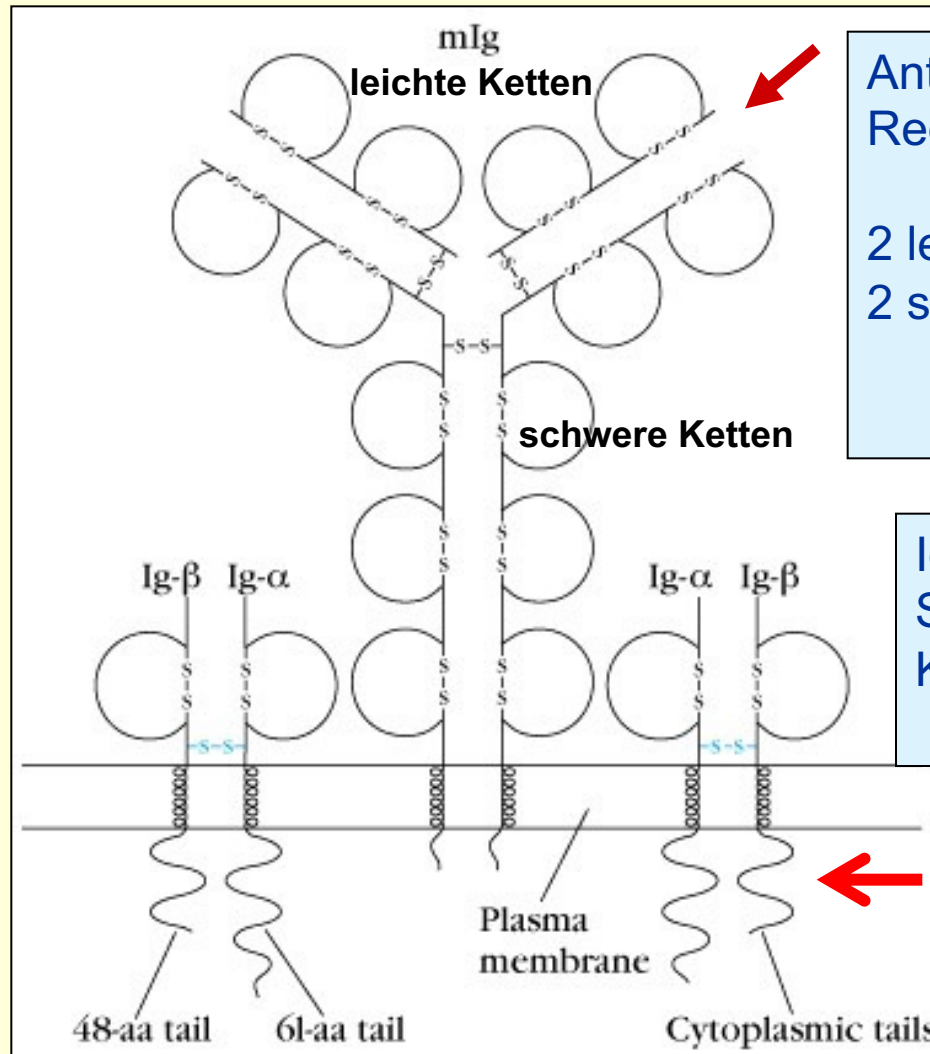
T-Zell-Rezeptor

MHC-Molekülen





Aufbau von B-Zell-Rezeptorkomplex (BcR)



Antigenerkennungs-Region:

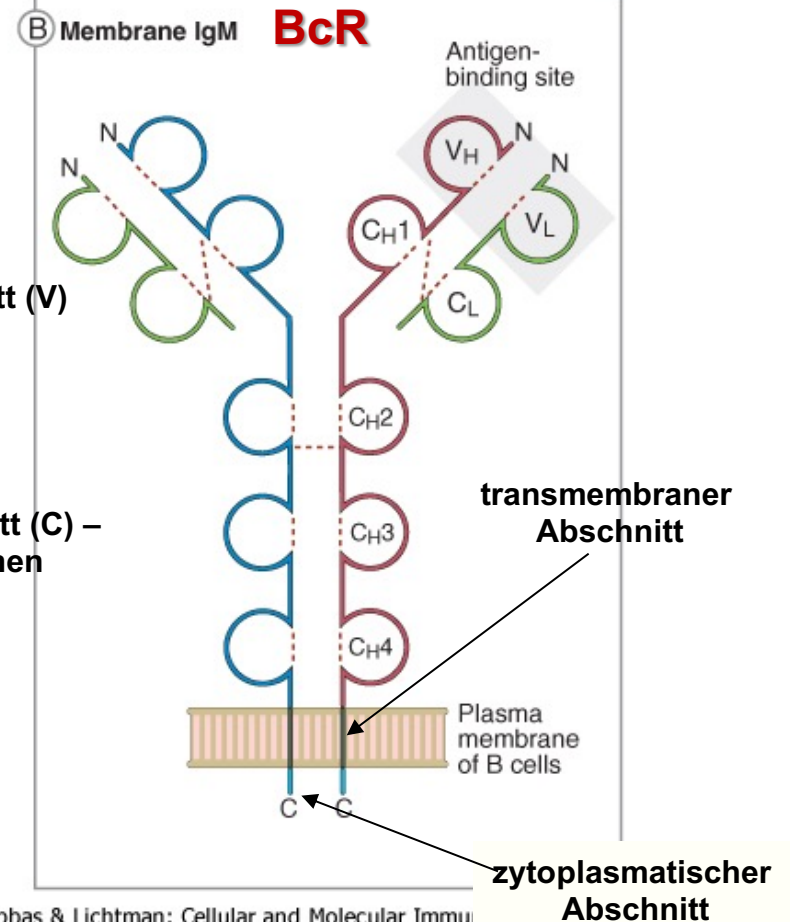
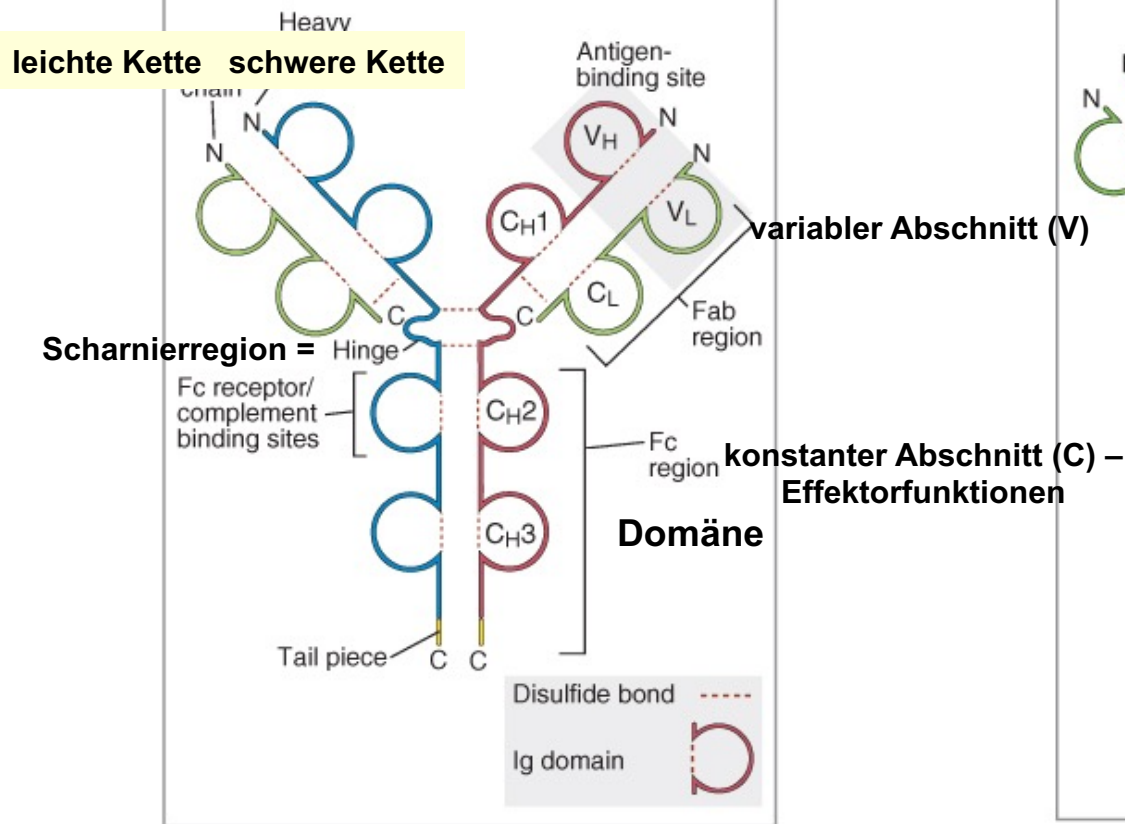
2 leichte Ketten
2 schwere Ketten

Ig α β sind
Signaltransduktions-
Ketten des BcRs

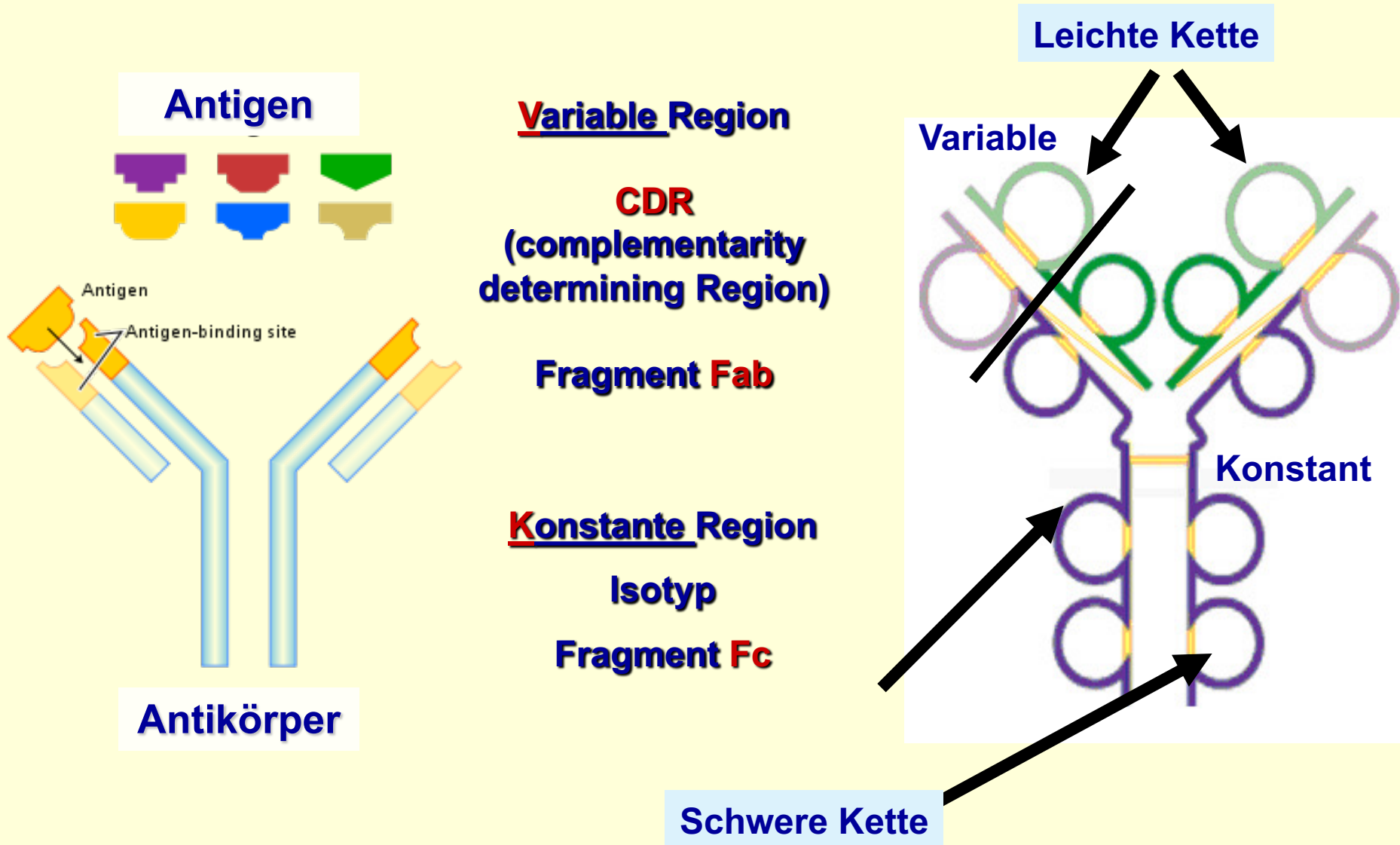
Signalübertragung

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

sekretorische Immunglobulin



Antigenbindung des Immunoglobulinmoleküls

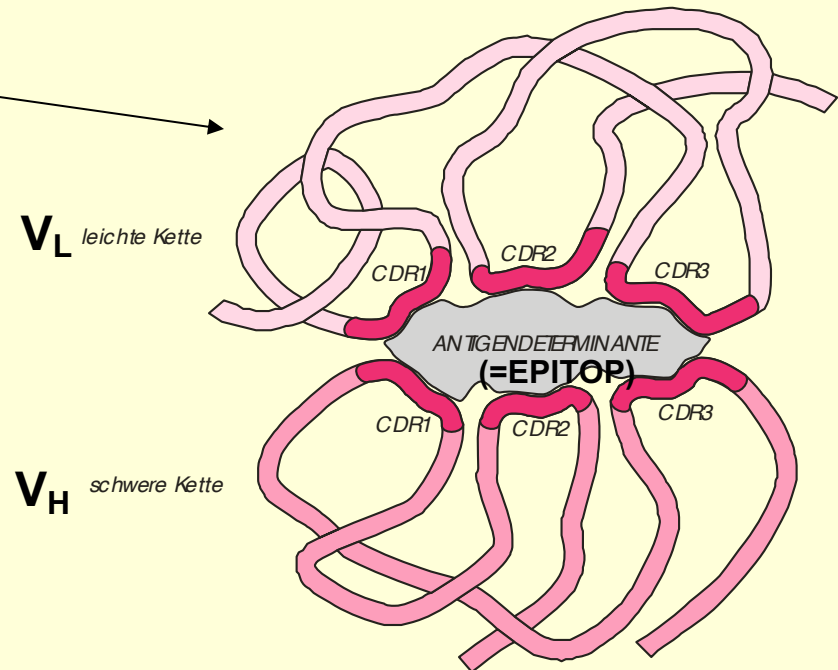


Die Antigenbindungsstelle wird von den CDRs gebildet

Crystal structure of secreted IgG



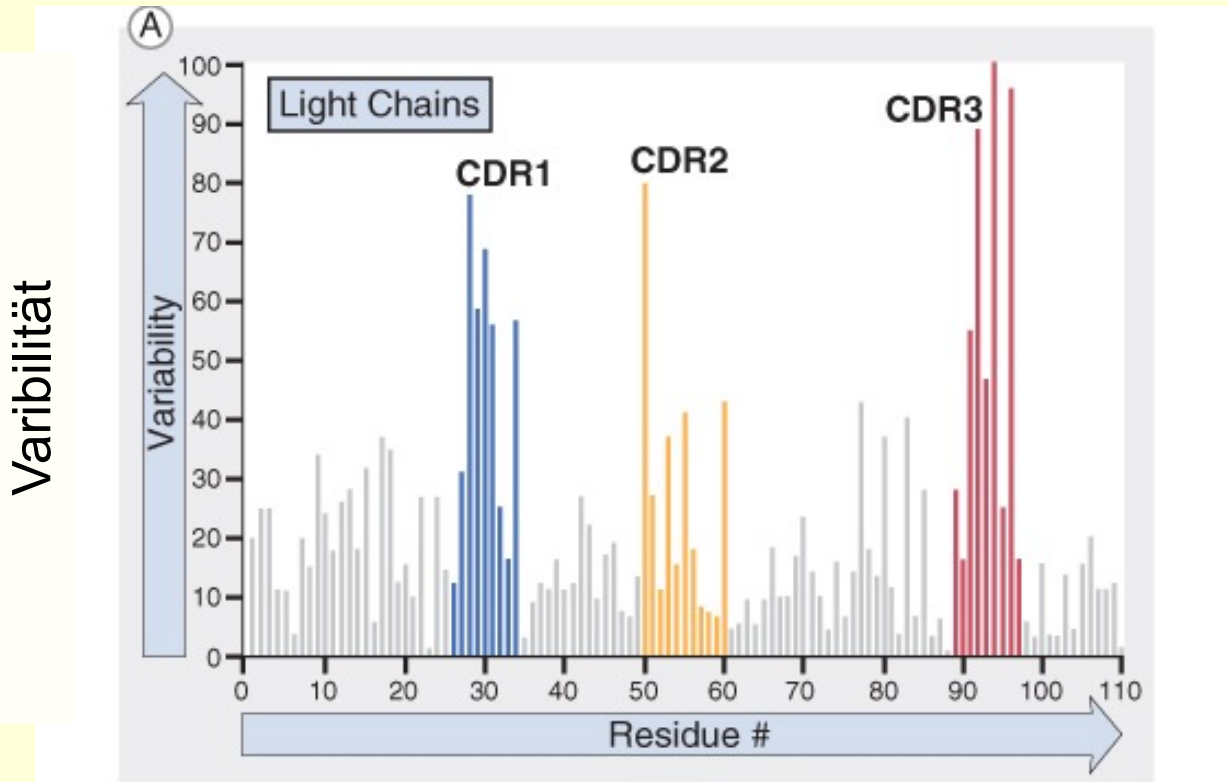
CDR 1,2,3 = Complementarity determining Regions = hypervariable Abschnitte



nicht-kovalente Bindung:

- elektrostatische Kräfte
- Wasserstoffbrücken
- Van-der-Waals-Kräfte
- hydrophobe Interaktionen

Variabilität der Aminosäuren in der hypervariablen Region der L-Ketten des Immunoglobulins:



Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

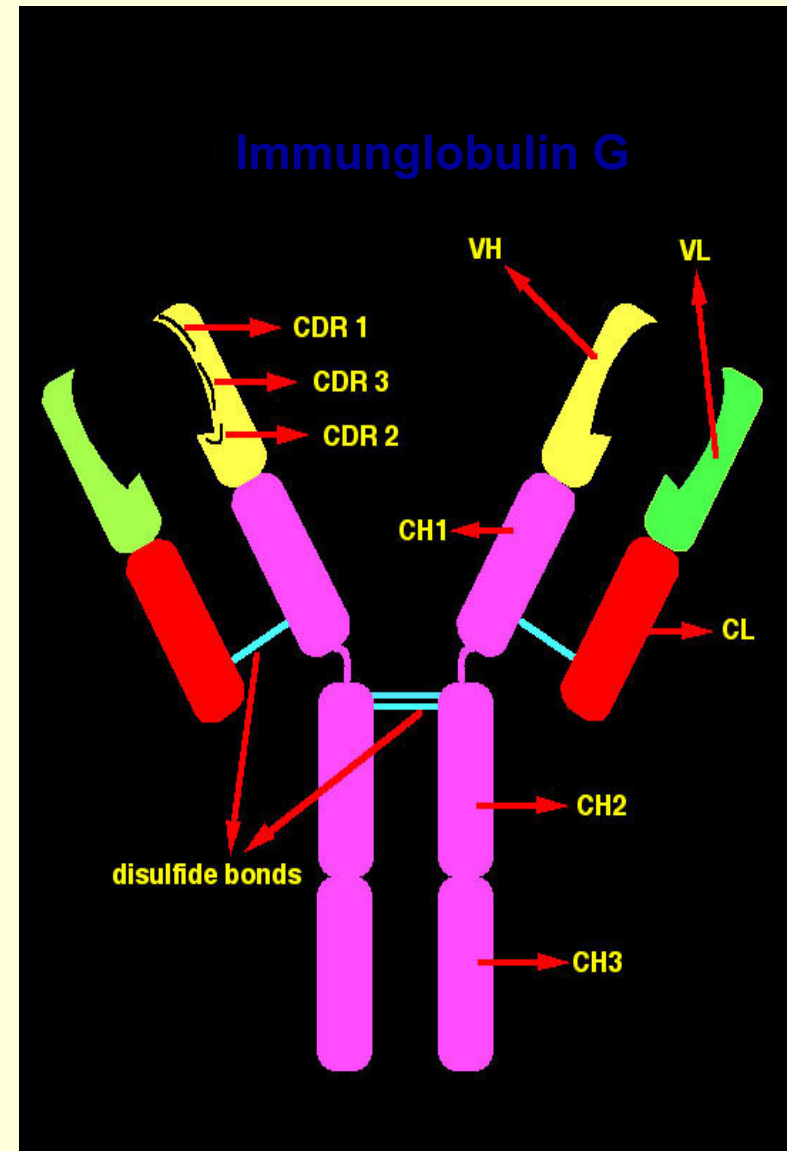
Die Position der Aminosäuren nummeriert von N-Terminus

Idiotyp

Individuelle Determinante in den variablen Regionen (V), charakteristisch für jeden spezifischen Antikörper, synthetisiert durch einen bestimmten B-Zellklon.

Synonyme

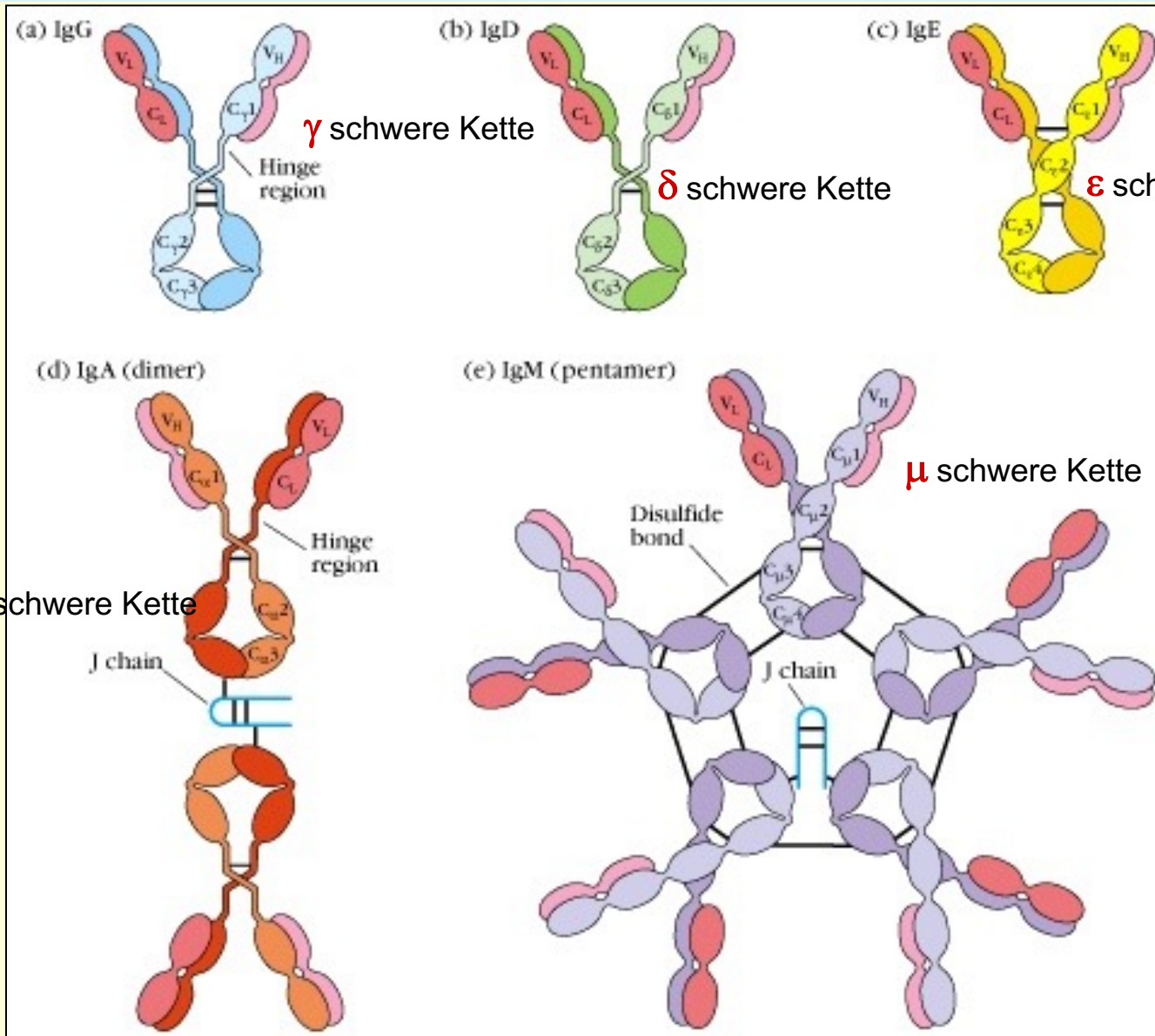
CDR,
hypervariable Region,
antigenbindende Region der Fab



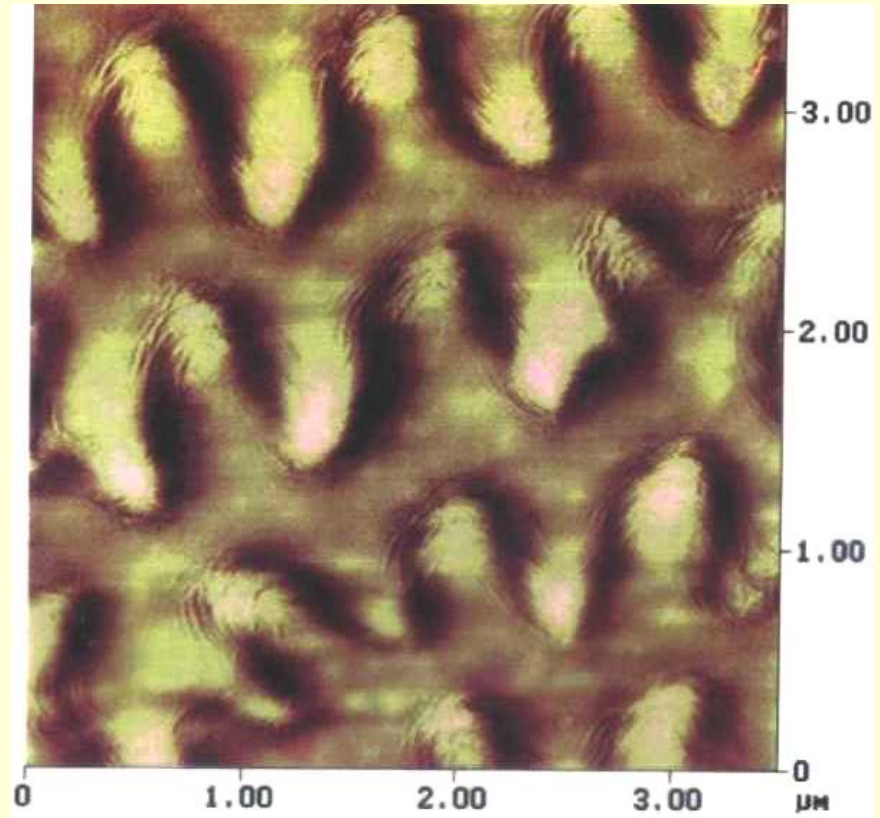
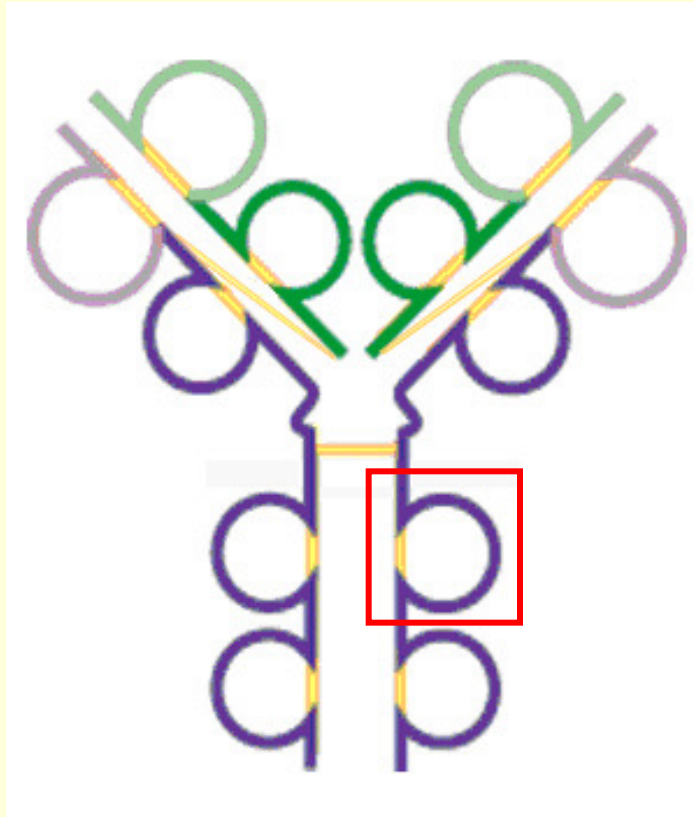
Immunglobulin Isotypen = Ig-Klassen

- Benannt nach der konstanten Region (C) von schweren (H) und leichten (L) Ketten
- Immunglobulinklassen (Isotypen) sind nach der schweren Kette (CH) benannt : **γ -IgG, μ -IgM, α -IgA, ϵ -IgE, δ -IgD.**
- Leichte-Kette (CL) hat zwei isotypische Formen: **kappa (κ)** und **lambda (λ)**, die sich mit allen schweren Ketten Isotypen verbinden können.
- Alle Isotypen sind in einem normalen Serum vorhanden, bis auf IgD, das nur in membrangebundener Form existiert

Immunglobulin Isotypen = Ig-Klassen

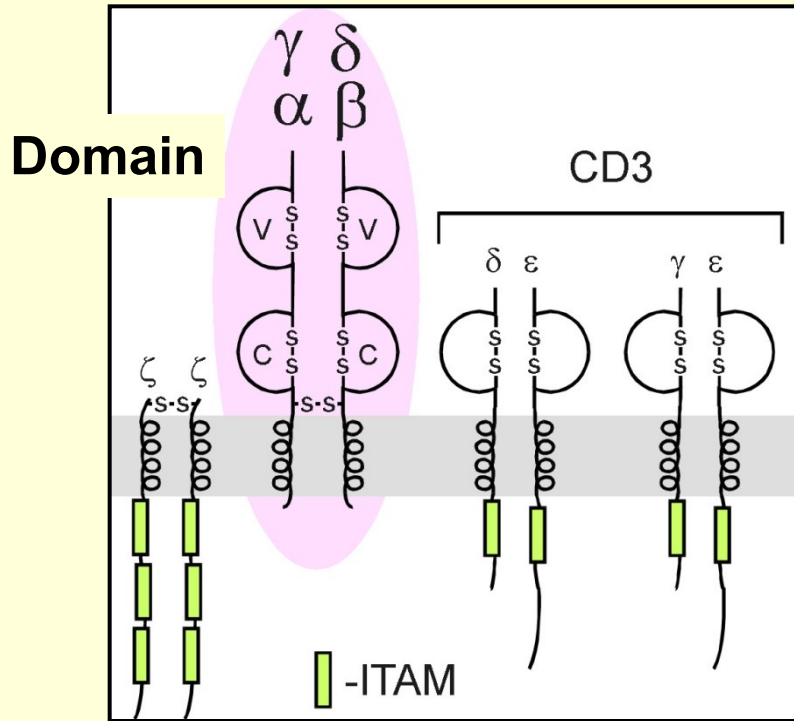


Domän-Struktur



Die genetisch konservierten **110 Aminosäuresequenzen** werden durch eine intramolekulare Disulfidbrücke zu größeren globulären Strukturen verbunden.

Aufbau von T-Zell-Rezeptorkomplex (TCR)



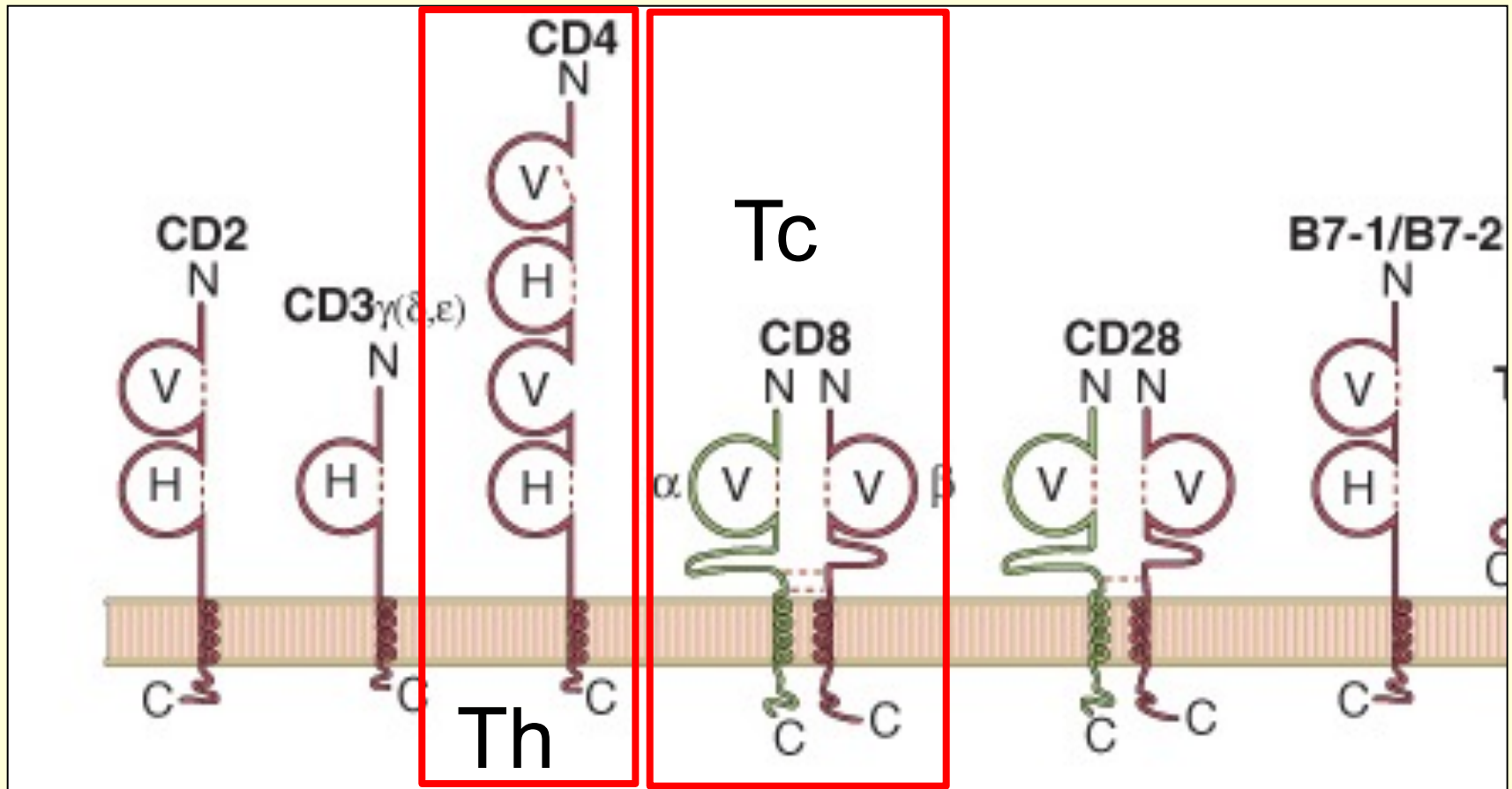
TCR ~ 30 000/Zelle

Antigenerkennungs-Ketten:
α, β oder γ, δ Heterodimere

Signalübertragungs-Ketten:
CD3 γ, δ, ε, ζ

ITAMs: Immunorezeptor Tyrosine
Activation Motifs

T-Zell Korezeptoren



T-Zell-Rezeptorkomplex

Antigenspezifische Ketten: TcR- $\alpha\beta$ (97% der T-Zellen)

Funktion: MHC-Peptid-Erkennung

TcR- $\gamma\delta$ (3% der T-Zellen)

Funktion: Peptid-, Lipid-,
Kohlenhydraterkennung

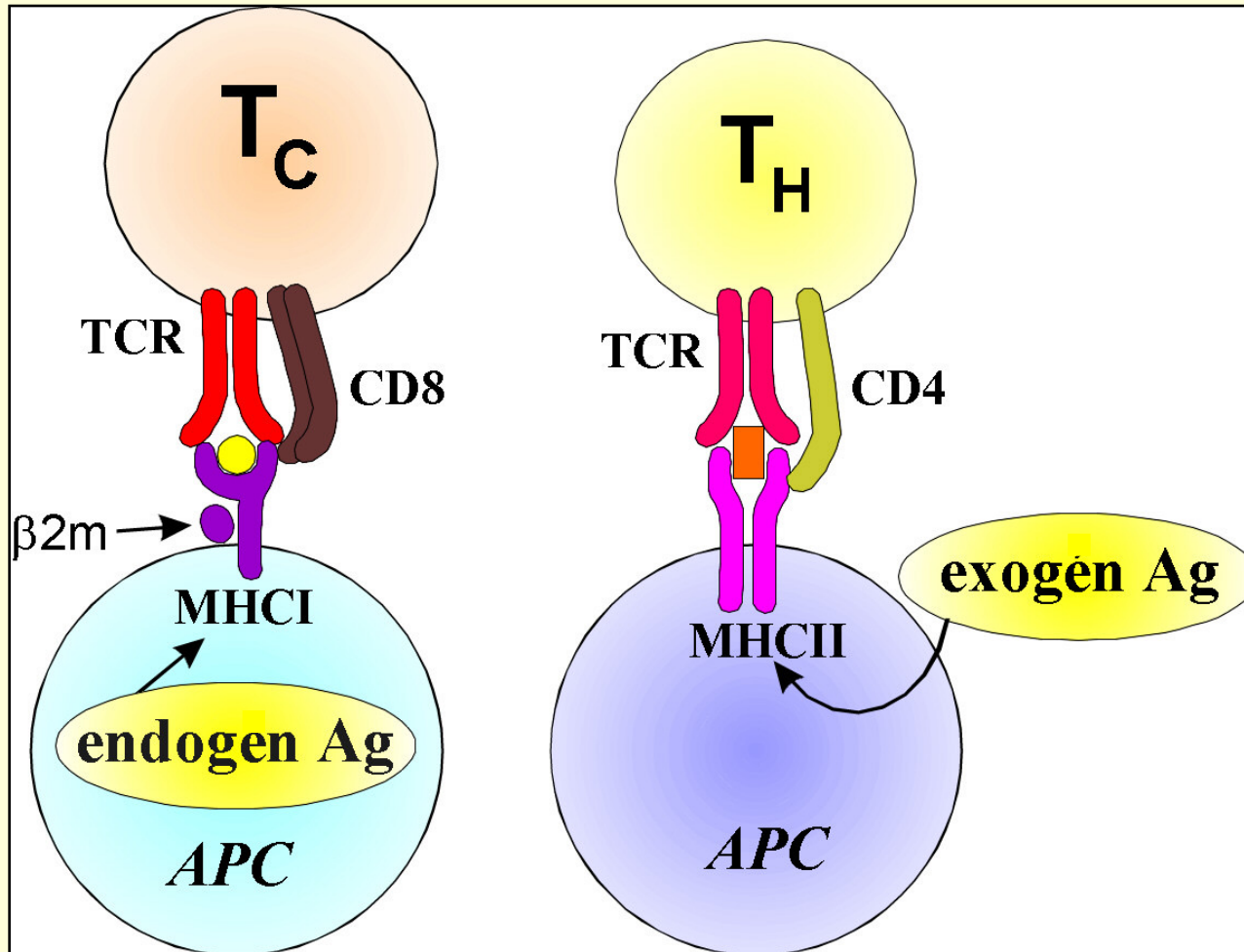
**Akzessorische Moleküle: CD3 gamma, delta, epsilon, zeta,
eta Ketten**

Funktion: Signalisierung \rightarrow Transportsignale für die TCR-
antigenspezifischen Ketten (beide $\alpha\beta$, $\gamma\delta$ TcR) von der Zelloberfläche

Korezeptoren: CD4 oder CD8 (TcR- $\alpha\beta$ T-Zellen)

Funktion: MHC-Restriktion, Signalisierung

Unterschiede zwischen Th- und Tc- Zellen in der MHC-abhängigen Antigenerkennung



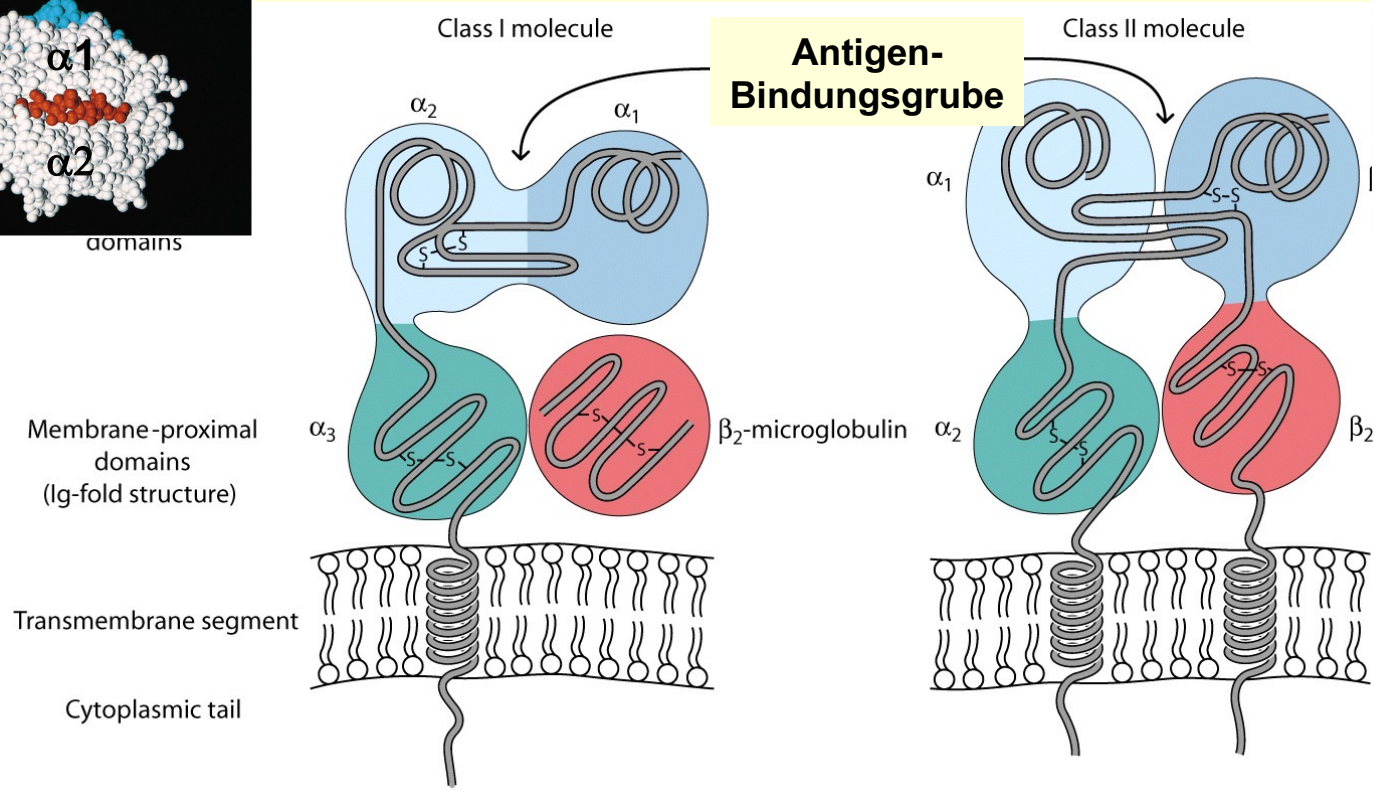
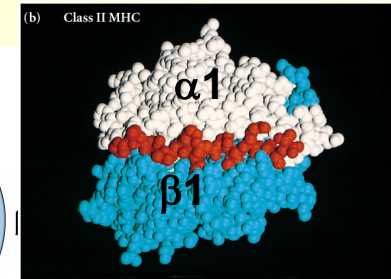
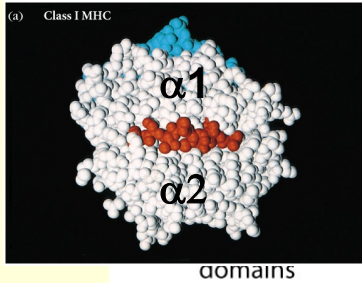
MHC-Moleküle

- **Haupthistokompatibilitätskomplex-Moleküle**
- **MHC: major histocompatibility complex antigen,**
=
- **HLA: beim Menschen auch Human-Leukozyten-Antigen**
- **Hauptaufgabe: Bindung von Antigenen und deren Präsentation zur Erkennung durch T-Zell-Antigenrezeptor (TcR)**

HLA-System = MHC-Antigene

- **MHC-Proteinkomplexe**, sind körpereigene Antigene auf der Oberfläche jeder Körperzelle, und auf Zellen die immunologische Vorgänge regulieren.
- Diese Proteine kennzeichnen die Zellen als zum Körper gehörig und sind auf Leukozyten leicht nachweisbar.
- Daher kommt auch die Bezeichnung HLA-System (**Human Leukocyte Antigen=menschliches Leukozytenantigen**) für das Regulationssystem der humanen Immunabwehr, dessen wichtigster Bestandteil der MHC ist.

Struktur der MHC-I und -II-Moleküle



Peptide:

8-10 Aminosäuren

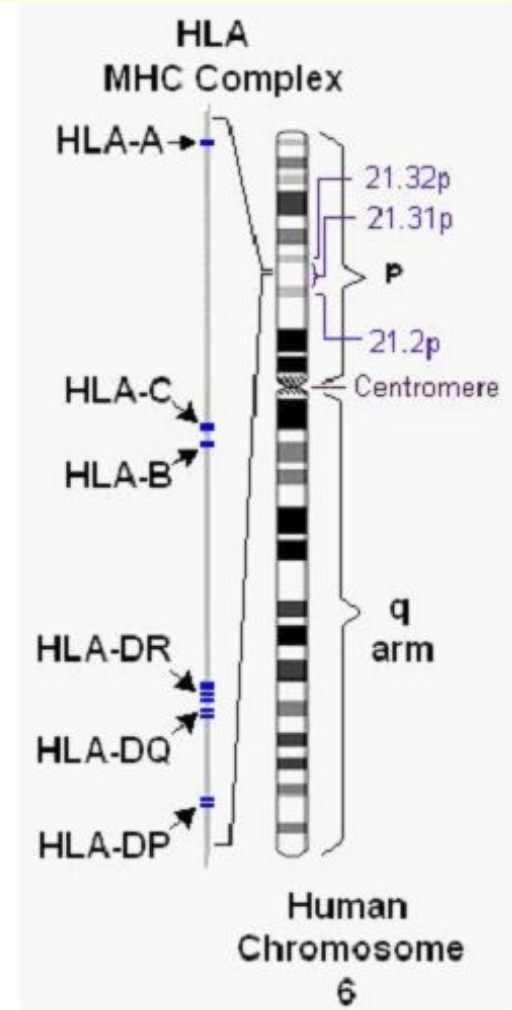
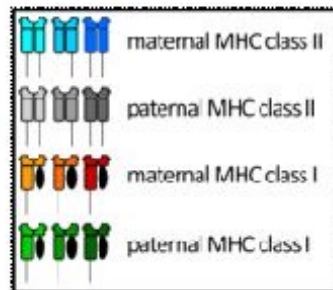
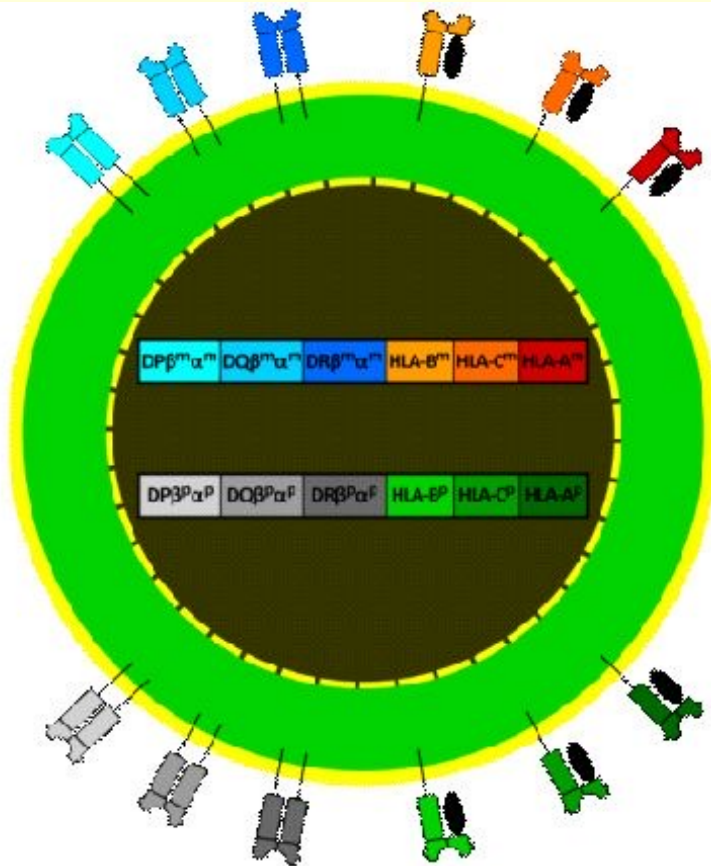
12-17 Aminosäuren

Herkunft:

zytosolische Proteine

extrazelluläre Proteine

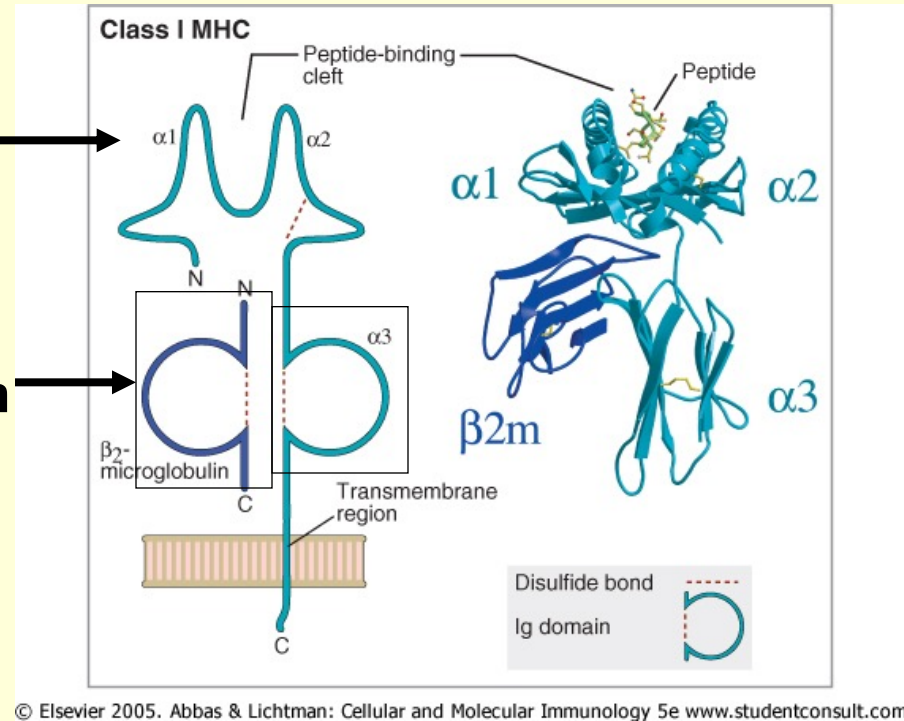
MHC Antigene – HLA-A,B,C und HLA-DR,DP,DQ Moleküle



Die Struktur des MHC-Klasse-I-Moleküls

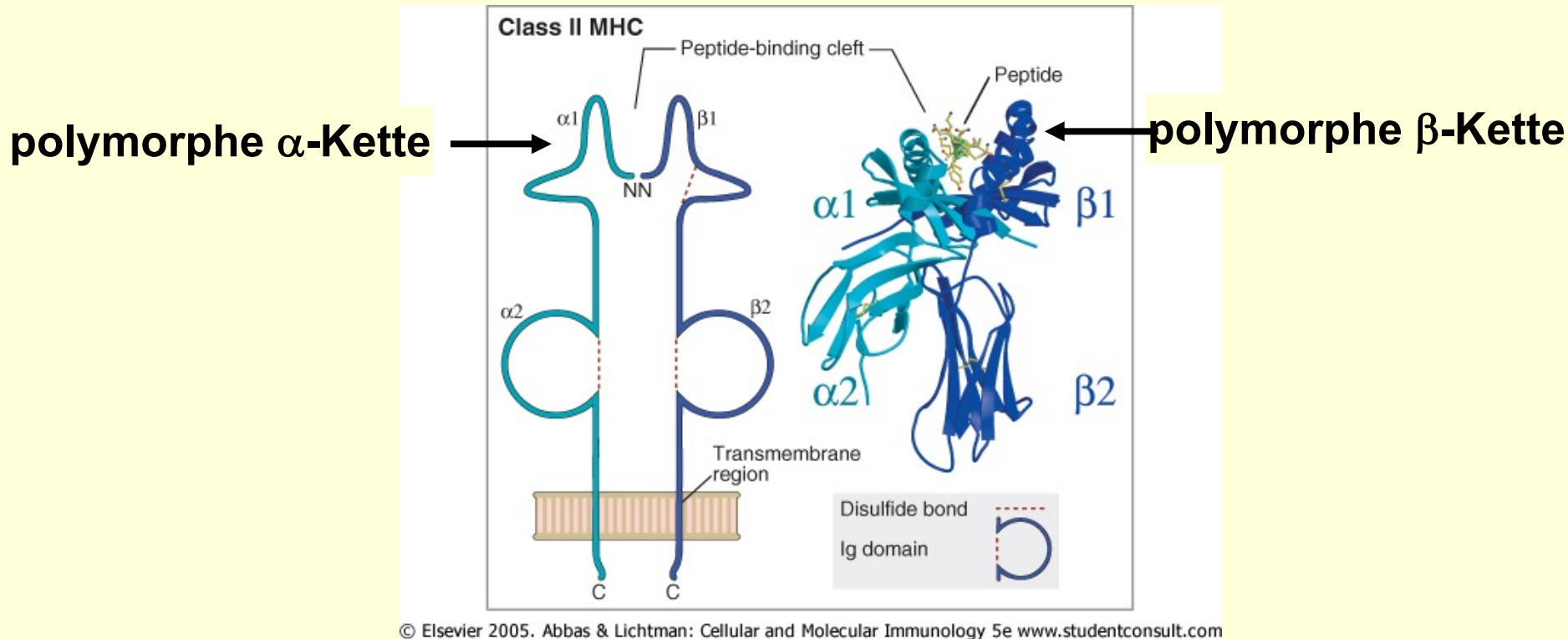
polymorphe α -Kette

monomorphe β_2 -Mikroglobulin



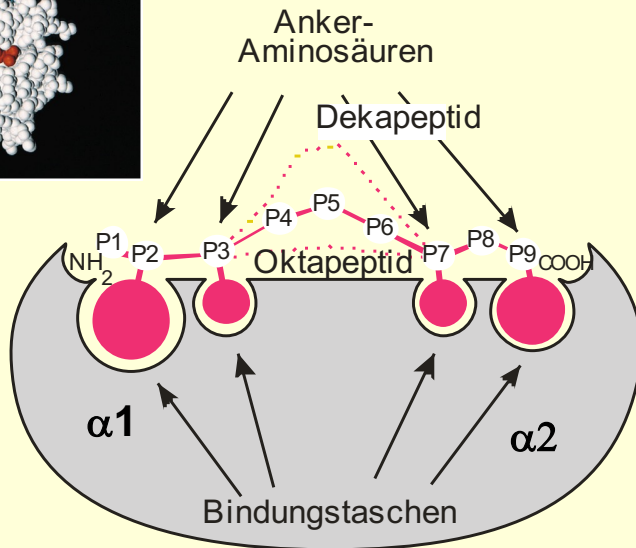
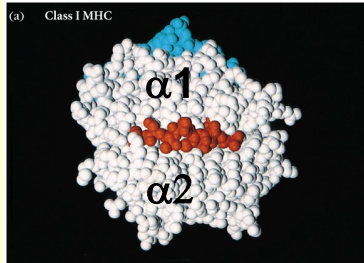
MHC-Klasse-I-Moleküle = HLA-A-, B-, und C-Moleküle → großer Polymorphismus → über 1000 unterschiedliche Allele

Die Struktur des MHC-Klasse-II-Moleküls



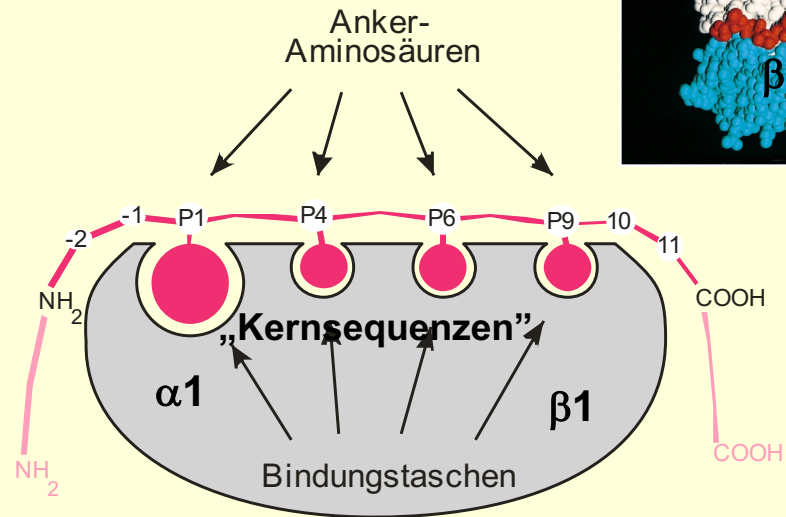
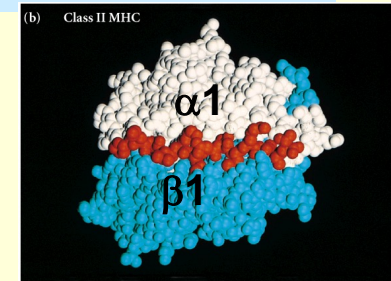
**MHC-Klasse-II-Moleküle = HLA-DP-, DQ-, und-DR-Moleküle
→ großer Polymorphismus → über 1000 unterschiedliche Allele**

Struktur der Peptidbindungsstellen: Verankerung der Peptide



MHC-Klasse-I

geschlossene

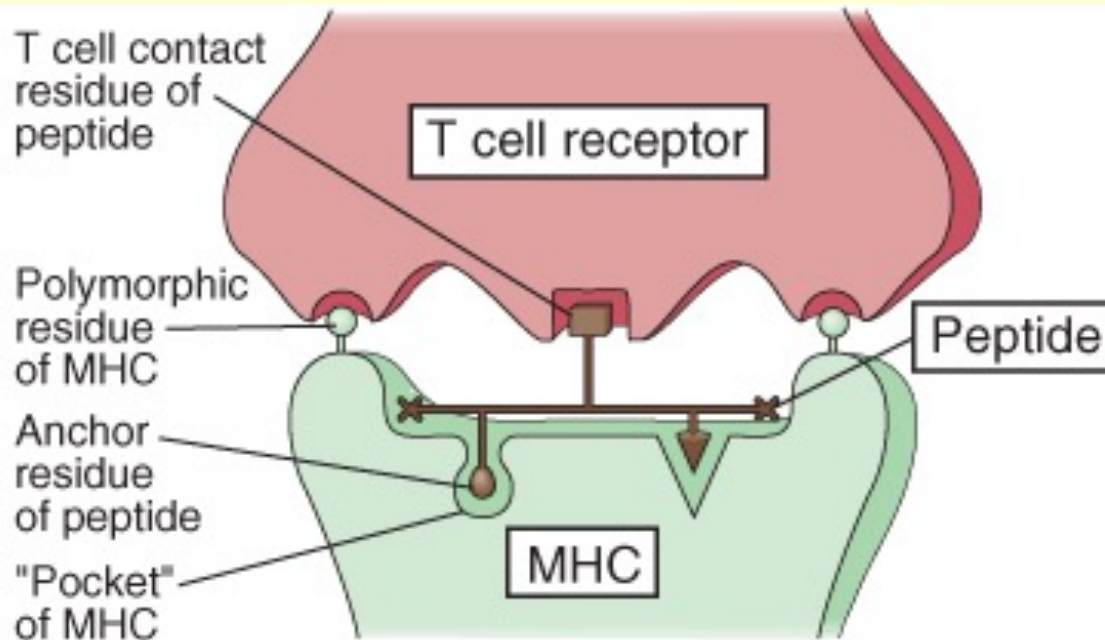


MHC-Klasse-II

geöffnete

Ein MHC-Molekül kann 300-500 verschiedene Peptide binden, die allelspezifische Konsens-Sequenzen haben

Die vom T-Zell-Antigenrezeptor erkannte Oberfläche aus MHC und Peptid



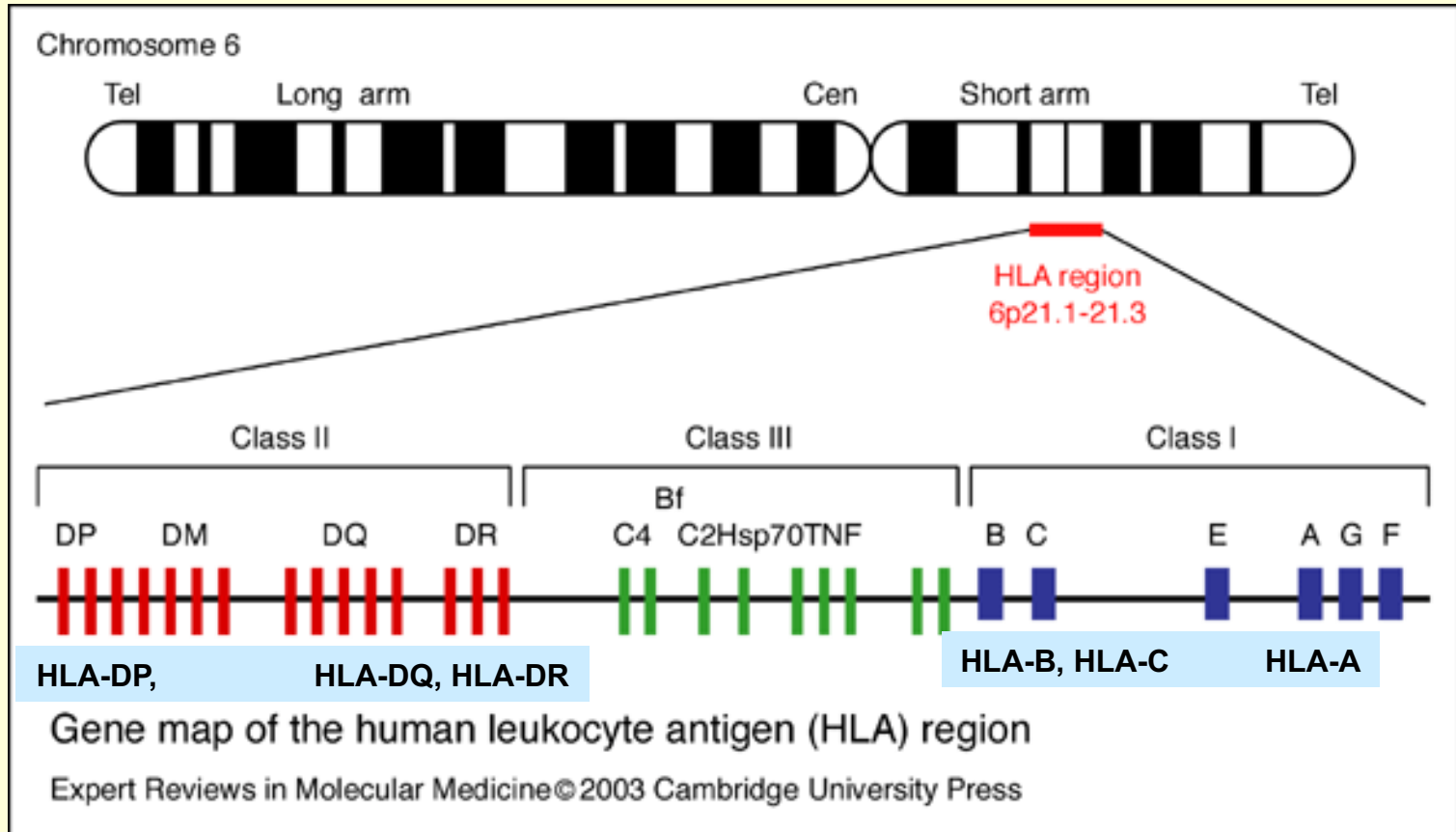
Der Haupthistokompatibilitätskomplex = MHC

- Abk. *MHC* von Englisch:

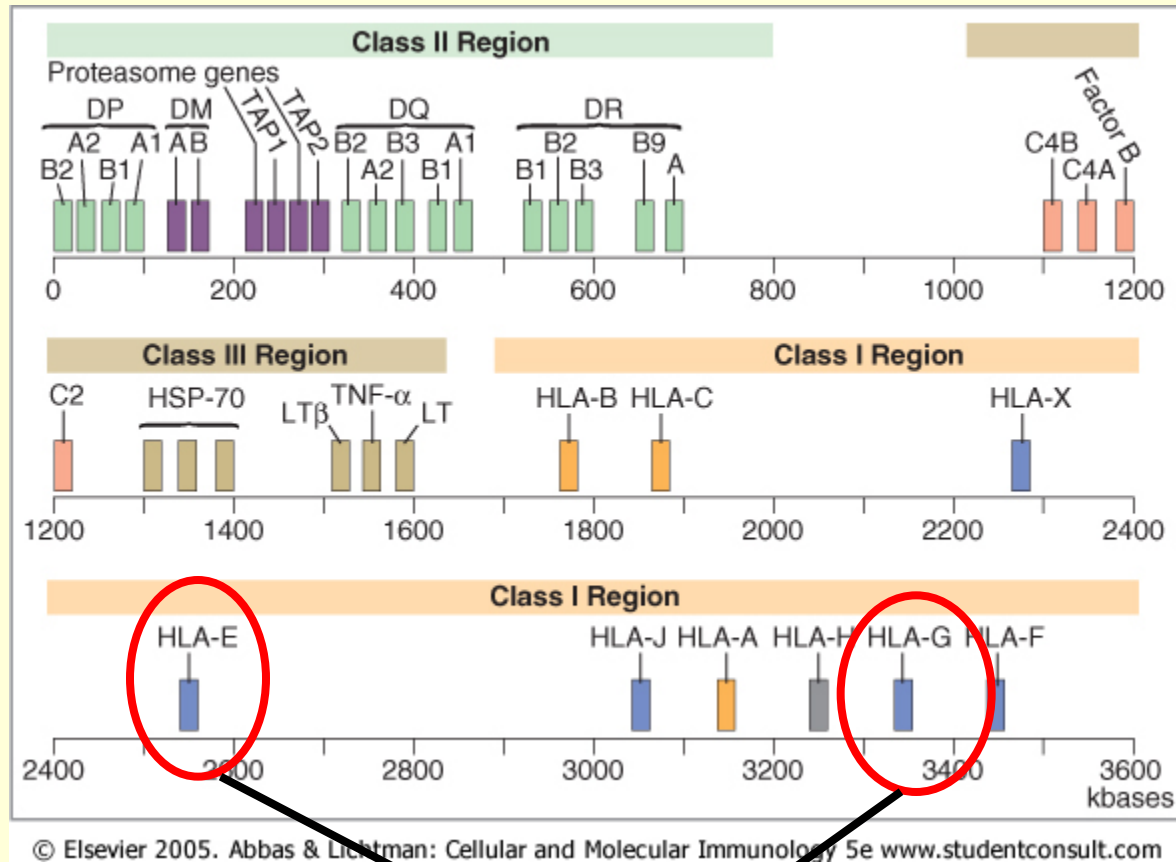
Major Histocompatibility Complex:

- Umfasst eine **Gruppe von Genen** bei Wirbeltieren, die Proteine codieren
- welche für die Immunerkennung,
- die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) bei Transplantationen
- und die immunologische Individualität wichtig sind

Genstruktur des menschlichen MHC = HLA-Lokus



MHC-Klasse-I-„ähnliche“ Moleküle



Auf dem fötalen Anteil der Plazenta durch Trophoblasten exprimiert

MHC-Klasse I-Region

- **Umfasst die 3 klassische Loci**
 - **HLA-A: sind 303 unterschiedliche Allele bekannt**
 - **HLA-B: besitzt 559 Allele**
 - **HLA-C: besitzt 150 Allele**

Eines der beiden Allele für HLA-A,B und C wird jeweils von einem Elternteil geerbt und in kodominanter Weise exprimiert → MHC-Haplotyp

- **Für das β_2 -Mikroglobulin sind keine Polymorphismen bekannt – ist auf Chromosom 15 lokalisiert**

Heredität der MHC-I-Gene

Väterlich

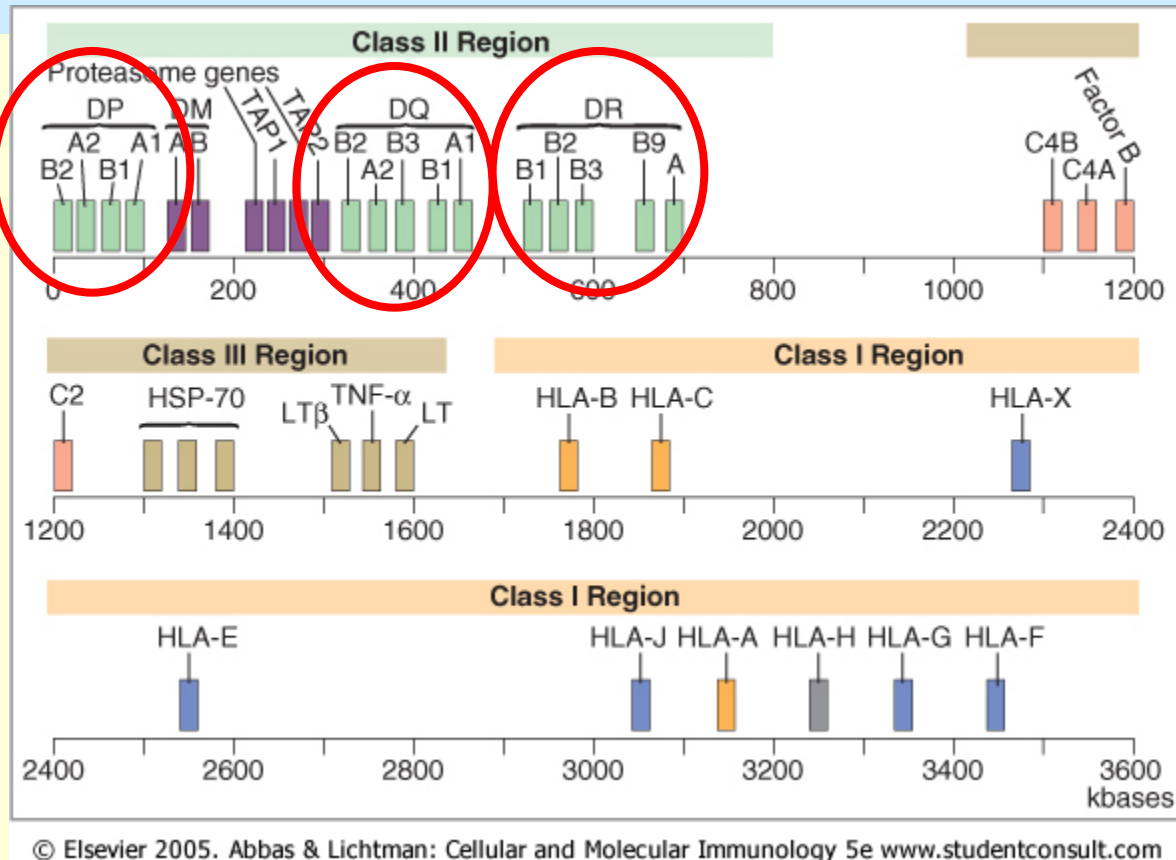


Mütterlich



Alle kernhaltigen Zellen können potenziell 6 verschiedene MHC-I-Moleküle exprimieren

MHC-Klasse-II-Region



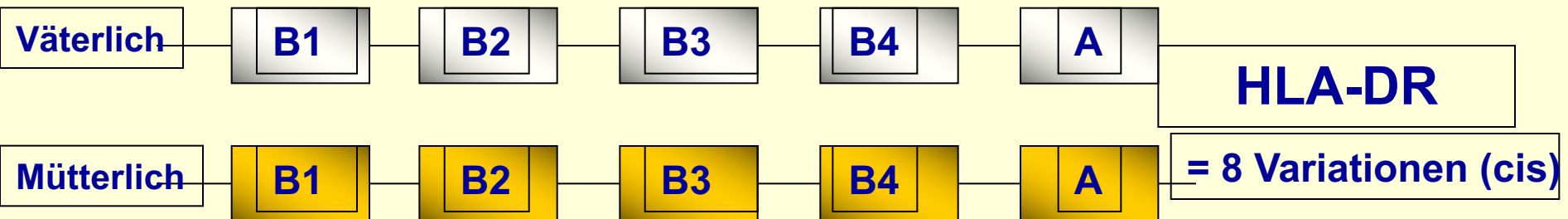
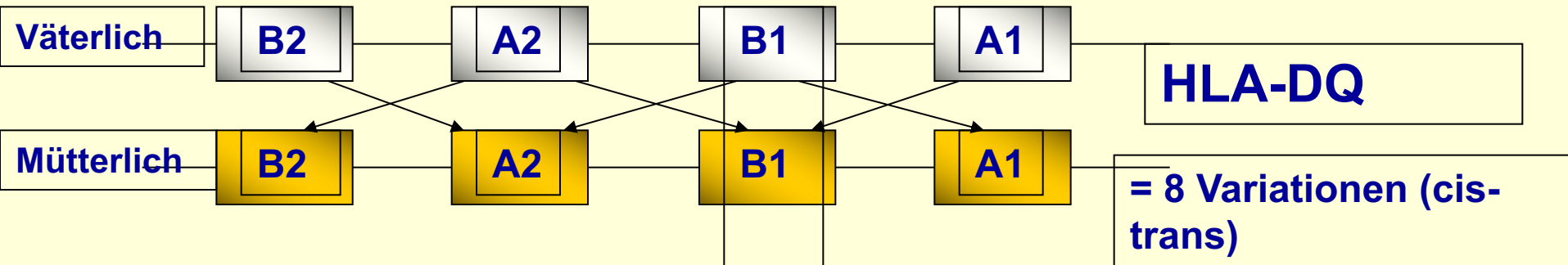
Bei den MHC-Klasse-II-Antigenen gibt es unterschiedliche Gensequenzen, die die α -Kette (DRA, DQA und DPA) bzw. die β -Kette (DRB, DQB, DPB) kodieren.

Anzahl und Struktur dieser Gensequenzen sind – vom **HLA-Haplotyp** abhängig – individuell verschieden.

MHC-Klasse-II-Region

- **Der Kode für die heterodimeren MHC-Klasse-II-Moleküle kann in 3 klassische Genfamilien eingeteilt werden**
 - **HLA-DR: sind Allele für 3 α - und 440 β -Ketten bekannt**
 - **HLA-DQ: besitzt 25 α - / 56 β -Allele**
 - **HLA-DP: besitzt 20 α - / 108 β -Allele**

Heredität der MHC-II-Gene



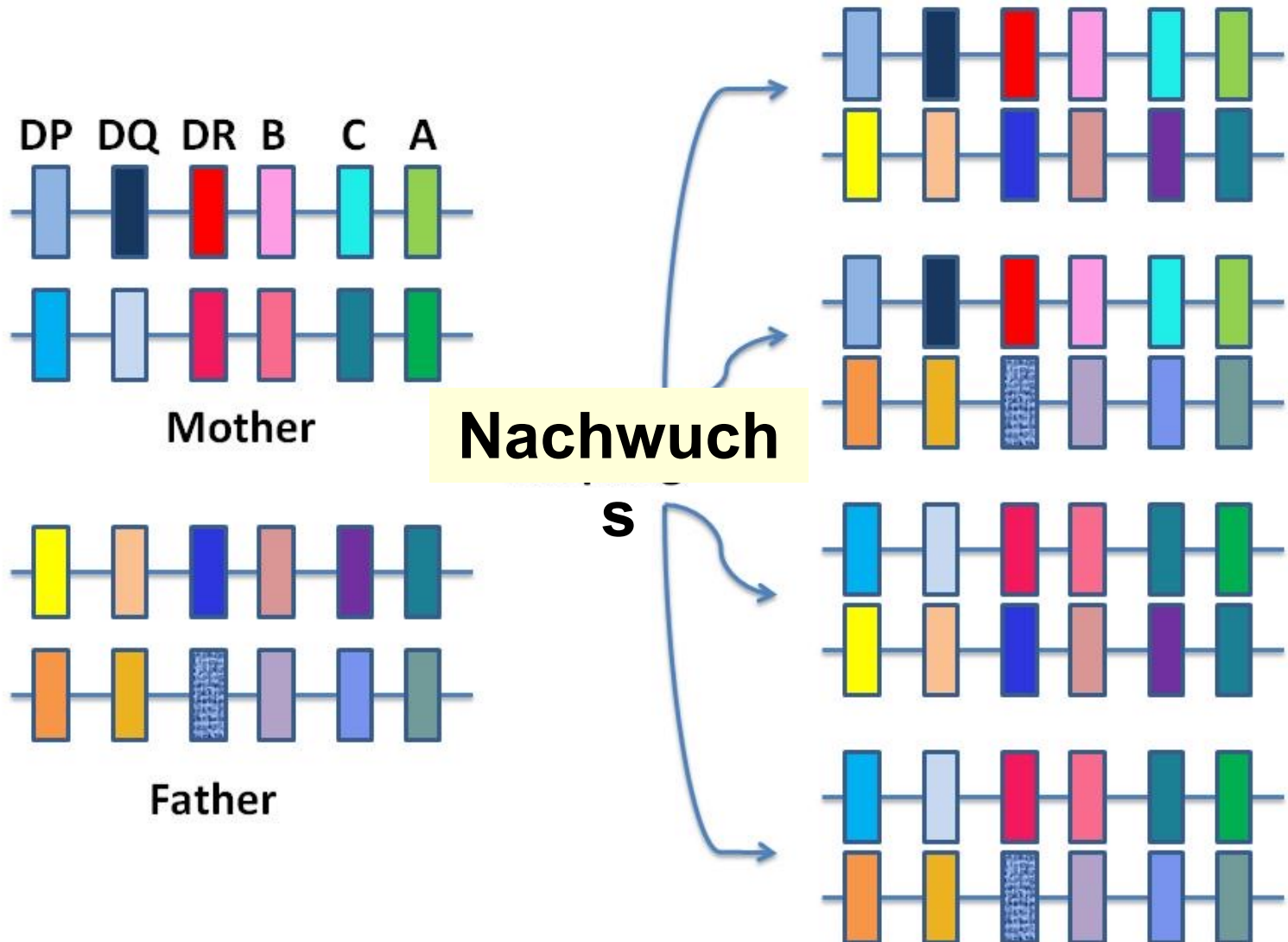
Insgesamt 12-20 unterschiedliche MHC-II-Moleküle werden von den Zellen exprimiert

Die Heredität des MHC ist:

1. polygenisch (es gibt verschiedene Gene für Klasse-I und Klasse-II, die Proteine mit unterschiedlichen individuellen Eigenschaften kodieren) und
2. hochpolymorphisch (es gibt mehrfache Allele jedes Gens) diese sind für jede Einzelperson charakteristisch.
3. kodominante Heredität: - Allele von MHC-Haplotypen von beiden Elternteilen werden in jeder Einzelperson exprimiert.
4. Alle MHC-Genstellen sind meistens *heterozygotisch*. Die Produkte jedes Allels befinden sich auf jeder Zelloberfläche → MHC-Haplotyp.

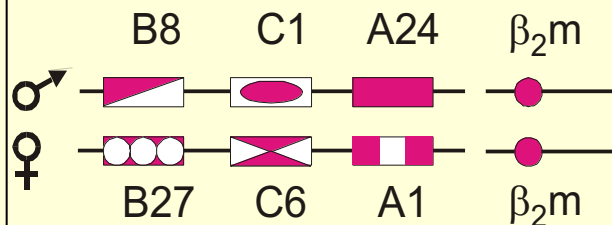
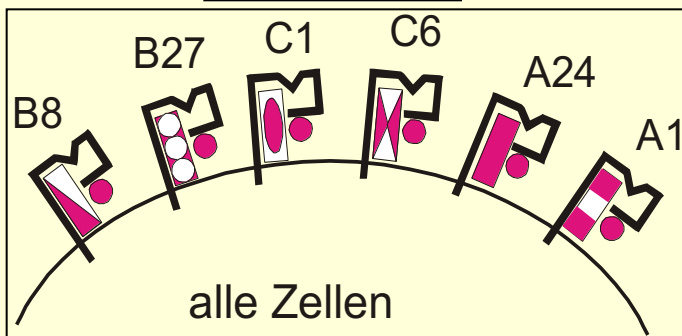
Die Heredität des MHC-Haplotyp

HLA Haplotype Inheritance

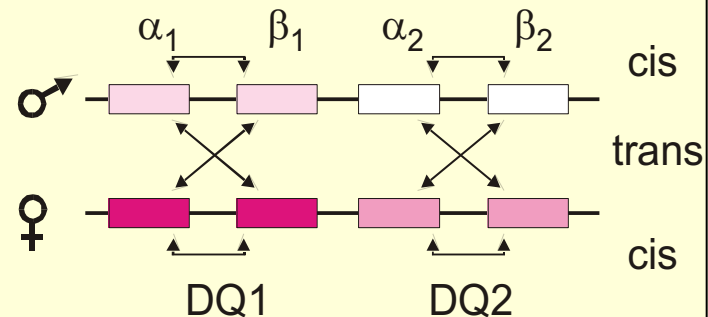
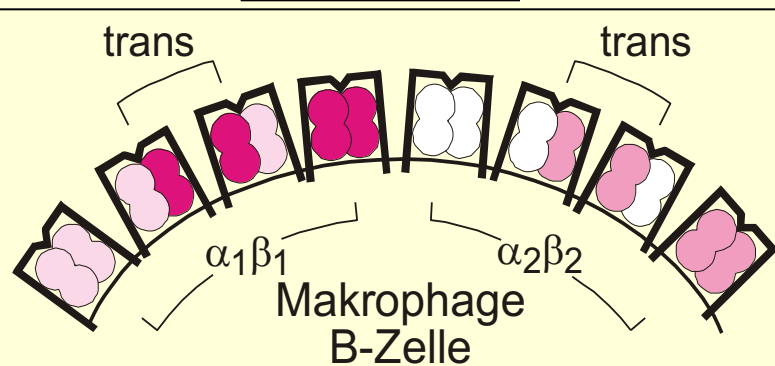


Expression der Genprodukte der menschlichen MHC-Loci

MHC-I



MHC-II



Expressionsmuster der MHC-Klasse-I

- Sie werden auf allen kernhaltigen Zellen und Trombozyten mit verschiedener Densität exprimiert
- Auf lymphoiden Zellen, Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen stark ausgeprägt
- Keine MHC-I-Moleküle exprimieren: das Epithel der Kornea, die exokrinen Zellen des Parotis und Pankreas, Neurone, Trophoblasten

Expressionsmuster der MHC-Klasse-II

→ Antigen-präsentierende Zellen (APC)

professionelle Antigen-präsentierende Zellen (APC)

dendritische Zellen,
Langerhans-Zellen,
B-Zellen
Makrophagen, Monozyten
Epithelzellen im Thymus

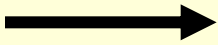

fakultative Antigen-präsentierende Zellen

z.B. entzündungsaktivierte
Endothelzellen,
Epithelzellen,
Bindegewebezellen,
T-Zellen

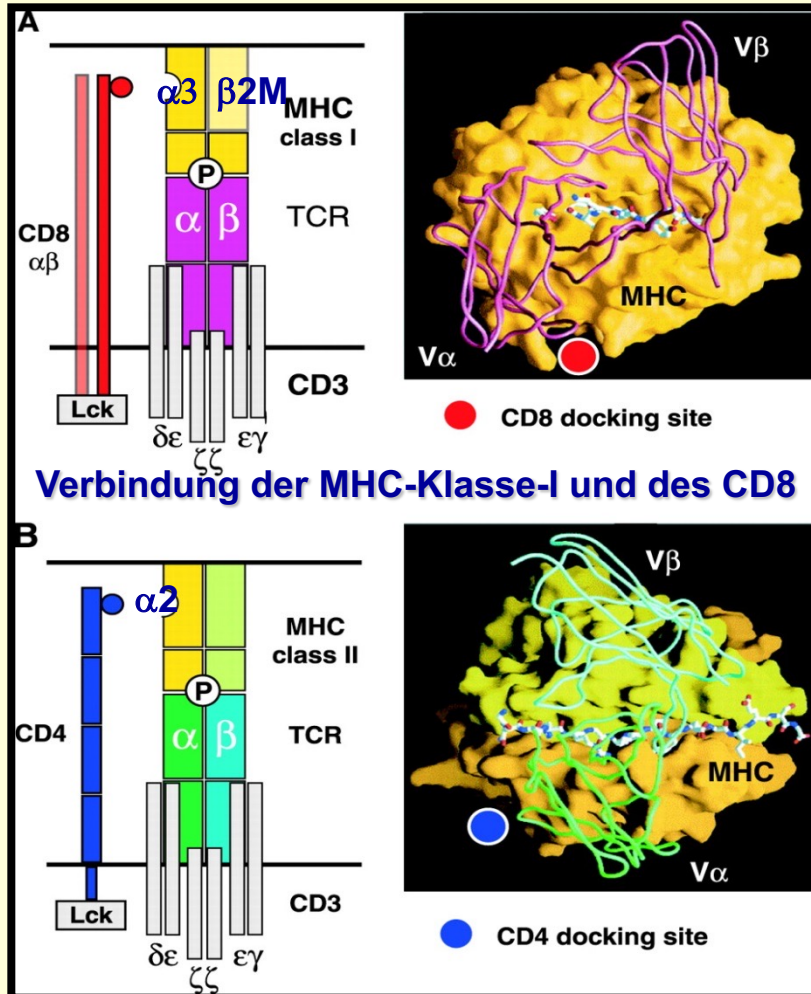
Gewebeverteilung der MHC-Proteine

Zell, Gewebe, Organ	MHC-Klasse-I	MHC-Klasse-II
LYMPHOIDE ZELLEN		
T-Lymphozyt	+++	-
B-Lymphozyt	+++	+++
MYELOISCHE ZELLEN		
Makrophagen	+++	++
dendritische Zellen	+++	++
ANDERE ZELLEN		
neutrophile Granulozyten	+++	-
rote Blutkörperchen	-	-
VERSCHIEDENE ORGANE UND GEWEBE		
Leberzellen	+	-
Nieren	+	-
Hirn	+	-
Gelenke	+	-
Augen	+	-
Plazenta	+	-
Herzmuskel	-	-
Dünndarm	++	++
Magen	-	-

MHC-Restriktion

- **MHC-I** präsentierte intrazelluläre Antigene werden von **CD8+ T-Zelle** erkannt: 
Die antigenpräsentierende Zelle (APC) wird von der CD8+ zytotoxischen Zelle getötet
- **MHC-II** präsentierte extrazelluläre Antigene werden von **CD4+ T-Zelle** erkannt: 
Zelluläre oder humorale Immunantwort wird induziert

MHC-Restriktion (Einschränkung)

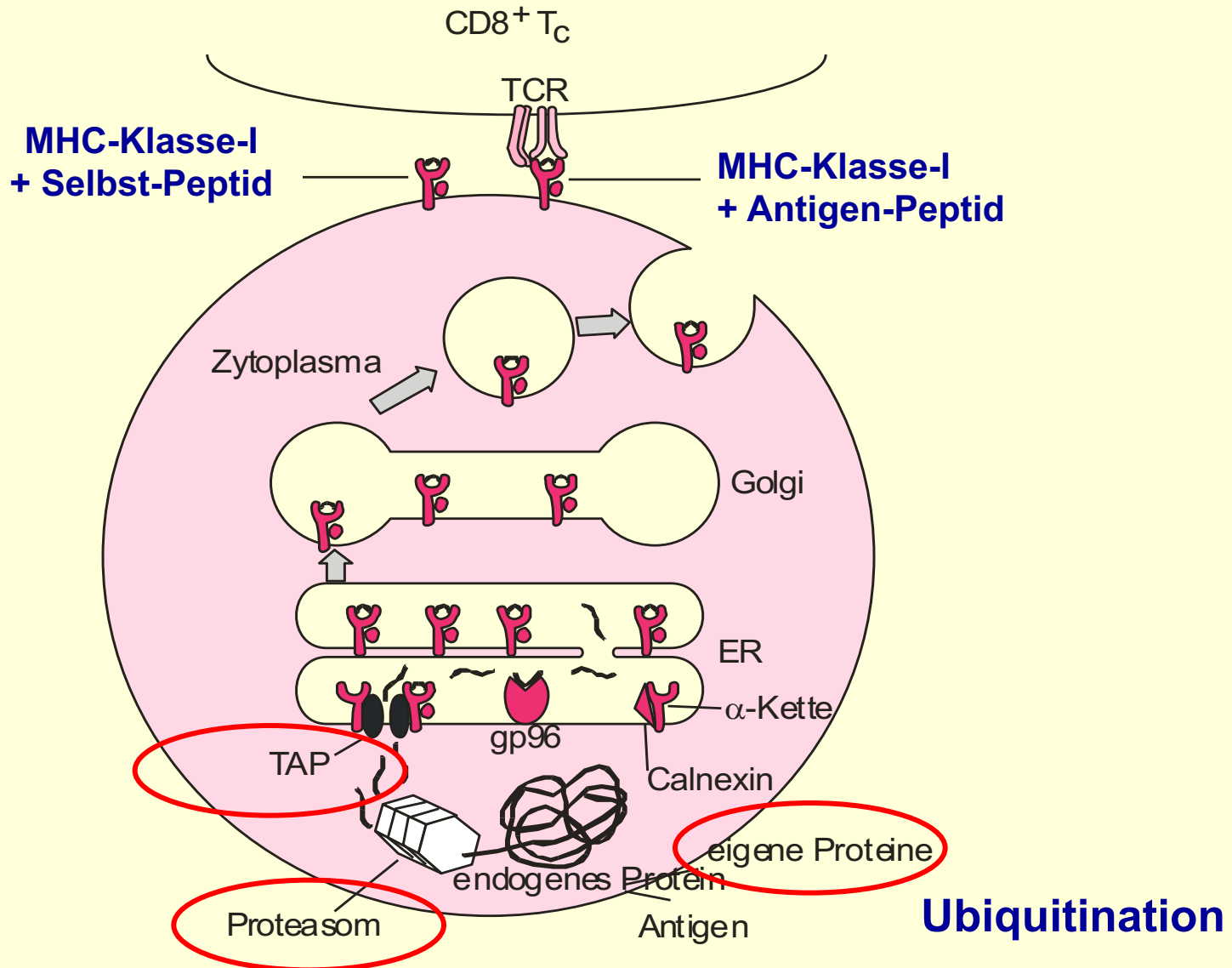


Verbindung der MHC-Klasse-I und des CD8

Verbindung der MHC-Klasse-II und des CD4

= T-Zellen erkennen Antigene ausschließlich in Form von Oligopeptiden, die im Komplex mit körpereigenen MHC-Molekülen präsentiert werden

MHC-Klasse-I: Antigenpräsentation der endogenen, im Zytosol prozessierten Proteine



Biosynthese der MHC-Klasse-I-Moleküle: Chaperone (Calnexin, calreticulin, Erp57, tapasin) in Bildung des „MHC-Klasse-I loading complex“

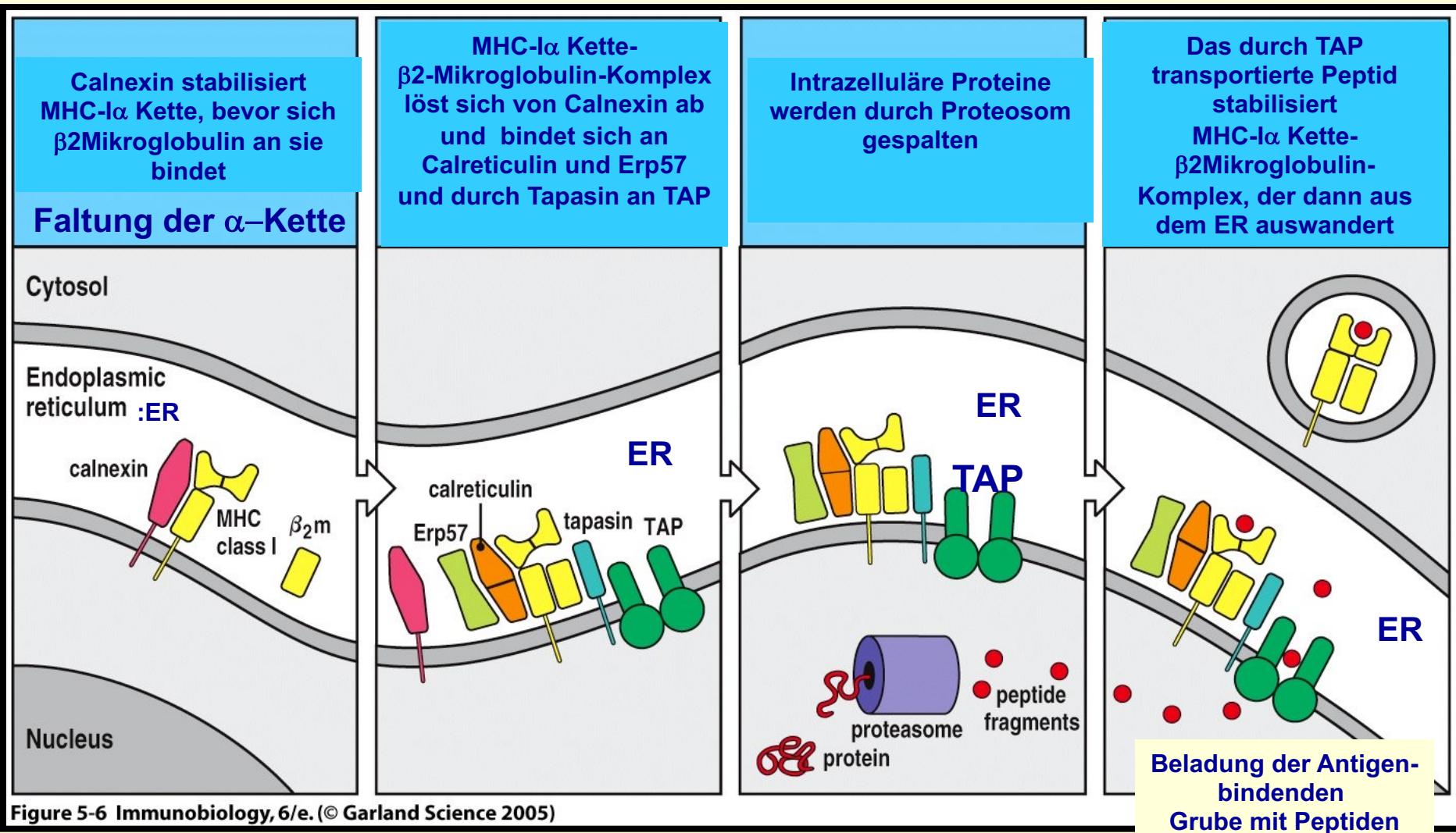
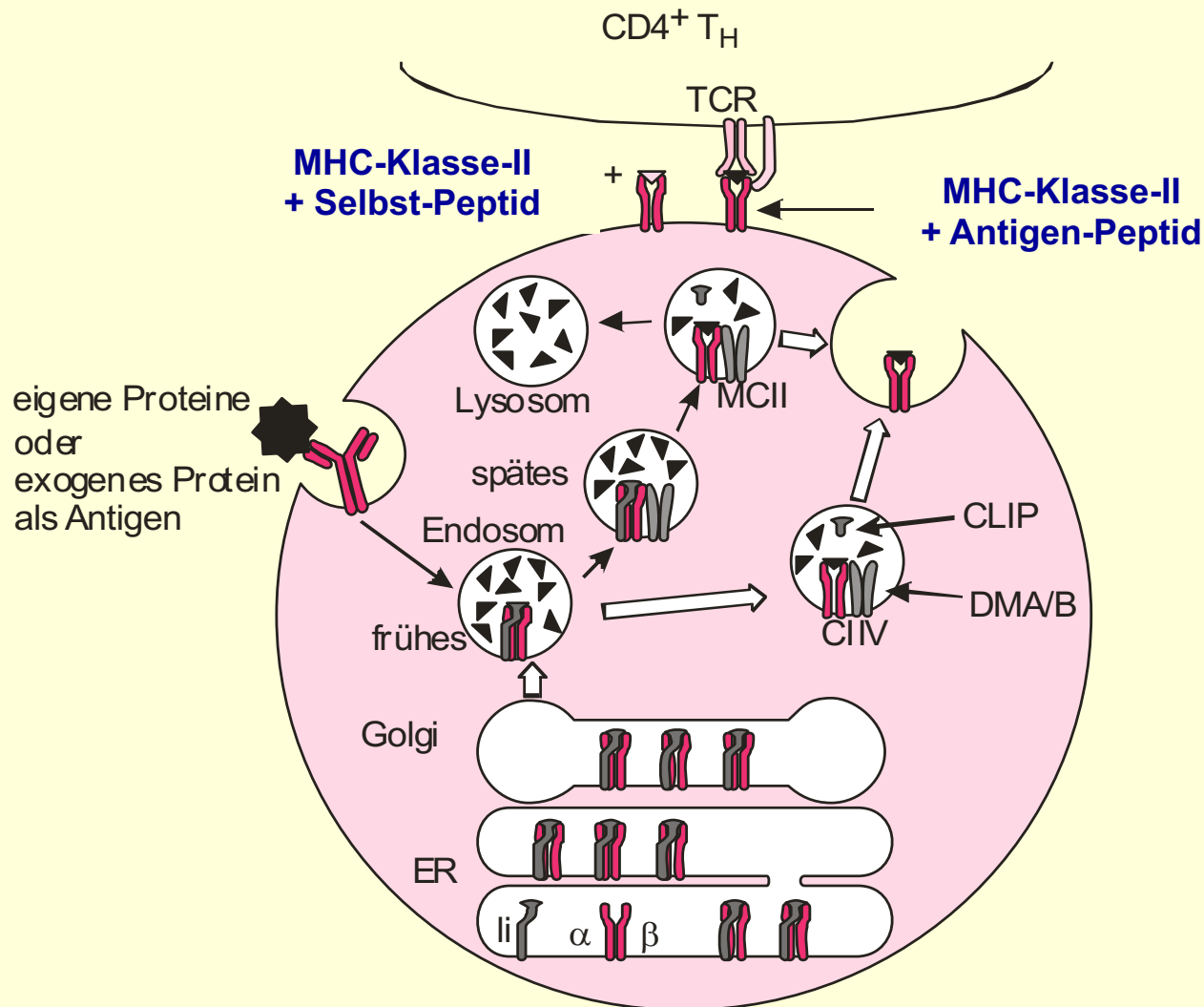
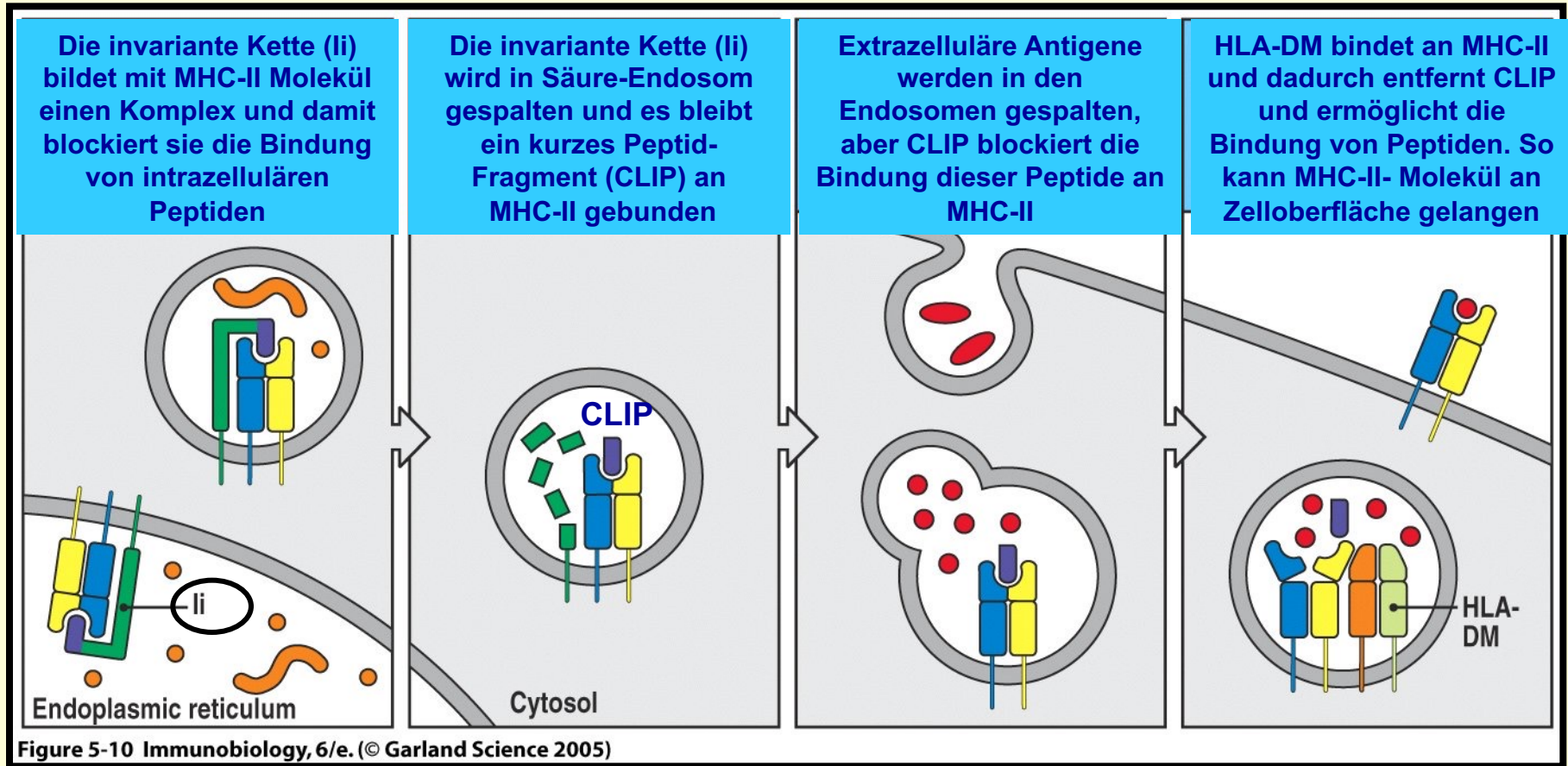


Figure 5-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antigenpräsentation der exogenen, im Endosom-Lysosom-System prozessierten Proteine



Biosynthese der MHC-Klasse-II-Moleküle

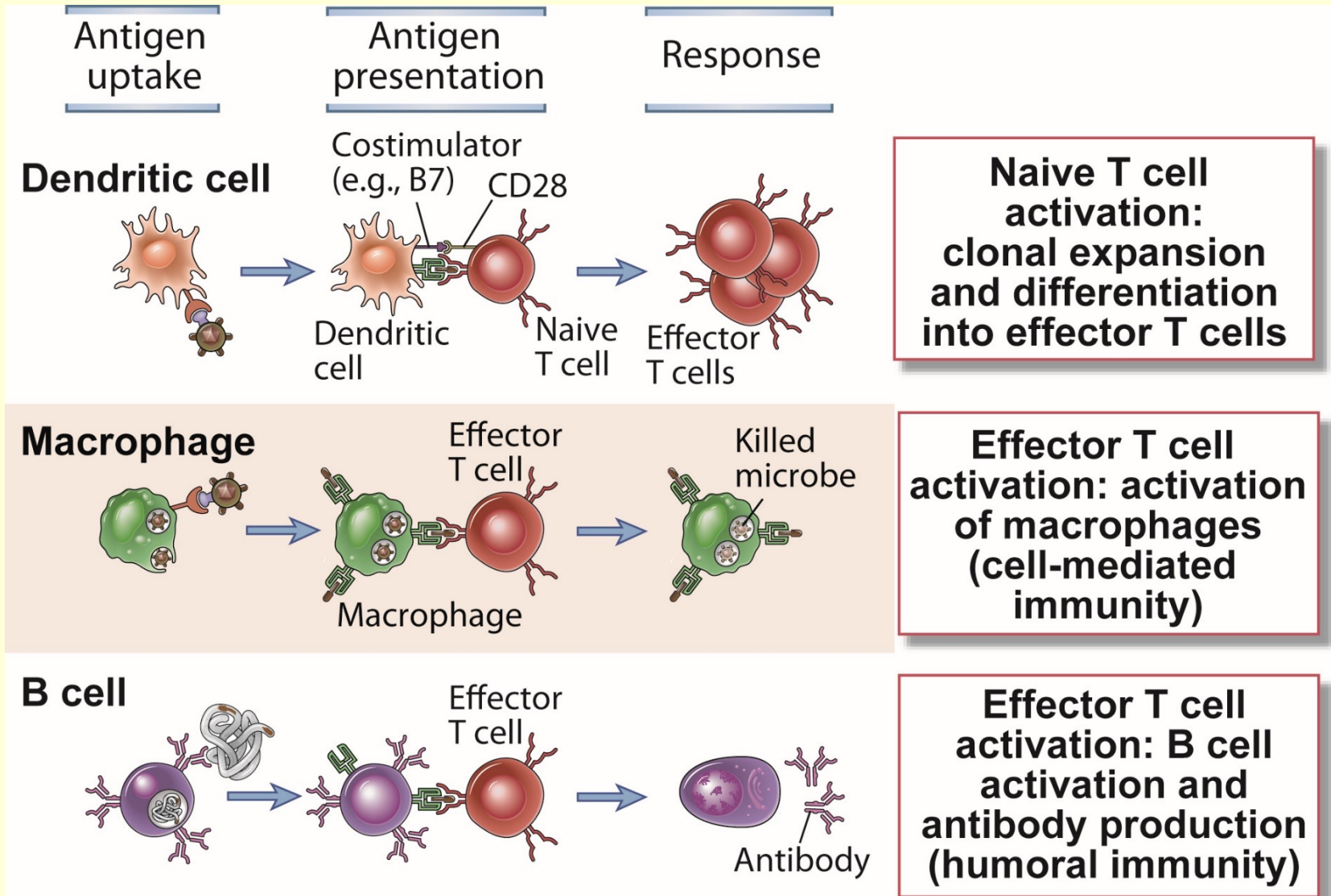


Ii: invariante Kette

CLIP = Klasse-II blockierendes invariantes Ii-Kettenpeptid

HLA-DM: MHC-Klasse-II Chaperone

MHC-Klasse-II / Antigen-präsentierende Zellen (APZ)



CD1-Moleküle präsentieren lipidhaltige Antigene

**mikrobielle Lipide,
Glykolipide, Lipopeptide**

