

Immunológiai módszerek a klinikai kutatásban

3. előadás

Az immunrendszer molekuláris elemei:
antigén, ellenanyag, Ig osztályok

Az antigén meghatározása

Detre László: antitest generátor

- Régi meghatározás: immunválaszt kiváltó idegen ágens
- Mostani meghatározás: T- illetve B-sejt receptor által felismert anyag, amely MHC-től függően aktív immunválaszt vagy toleranciát vált ki.

Alapfogalmak

- **immunogén** (immunválaszt kiváltó anyag)
- **epitóp** (antigén-determináns) az Ig/BcR/TcR által felismert antigén-részlet
- **paratóp** az epitóp-felismerő részlet)
- **haptén** olyan (kismólsúlyú) anyag, mely önmagában nem vált ki immunválaszt, de specifikus antitest által felismerhető.
- **Hordozó/karrier** nagymólsúlyú, inert hordozó, mely elsősorban haptén-tartalma révén válik specifikusan felismerhetővé.

Az immunrendszer működésének sajátosságai

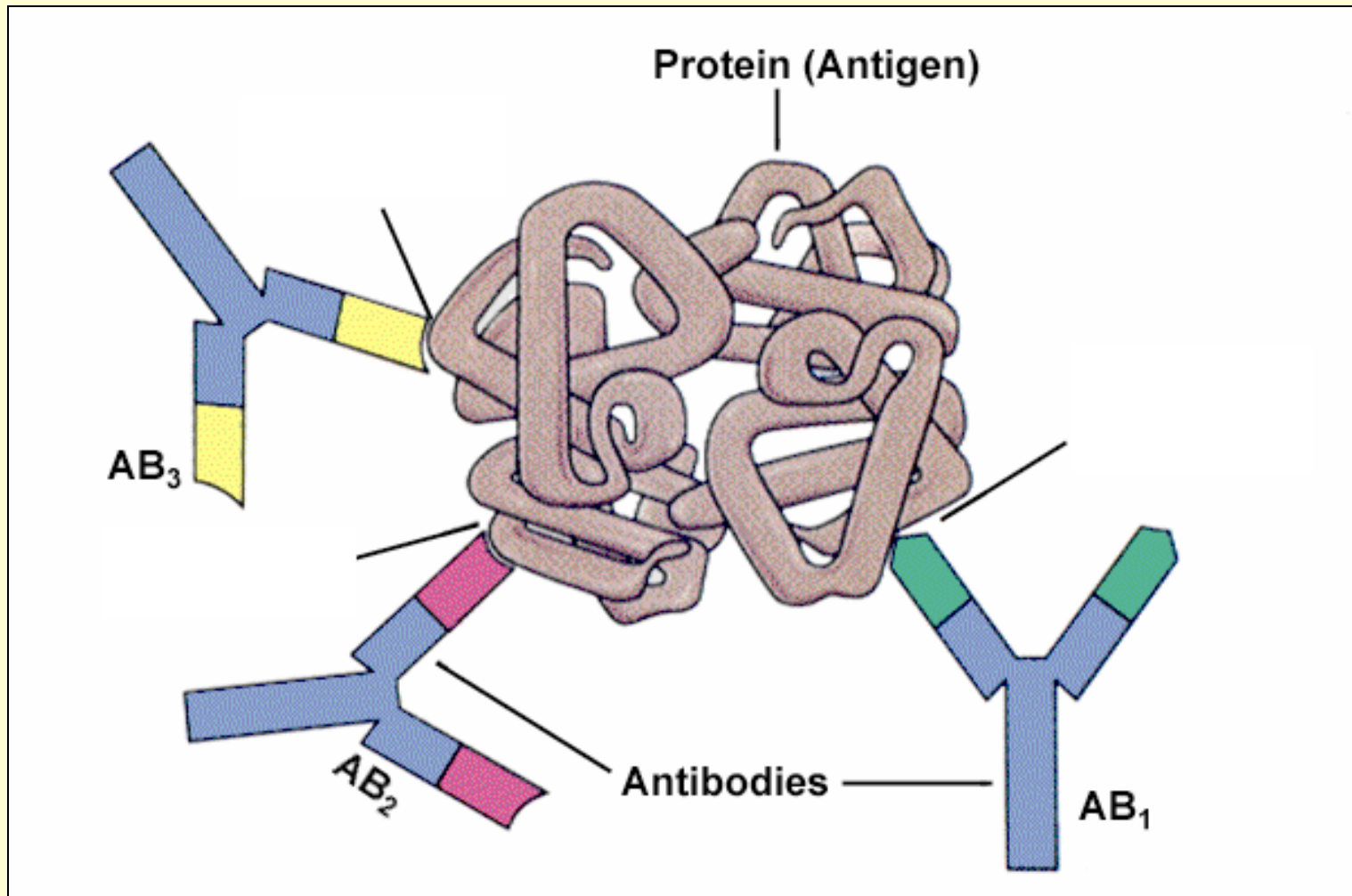
1. Antigén specificitás

Antigén: bármely molekula, mely immunválaszt indukál

Antigén determináns= epitóp:

az antigén T- vagy B-sejt receptor által felismert részlete

Az antitestek epitópokat ismernek fel

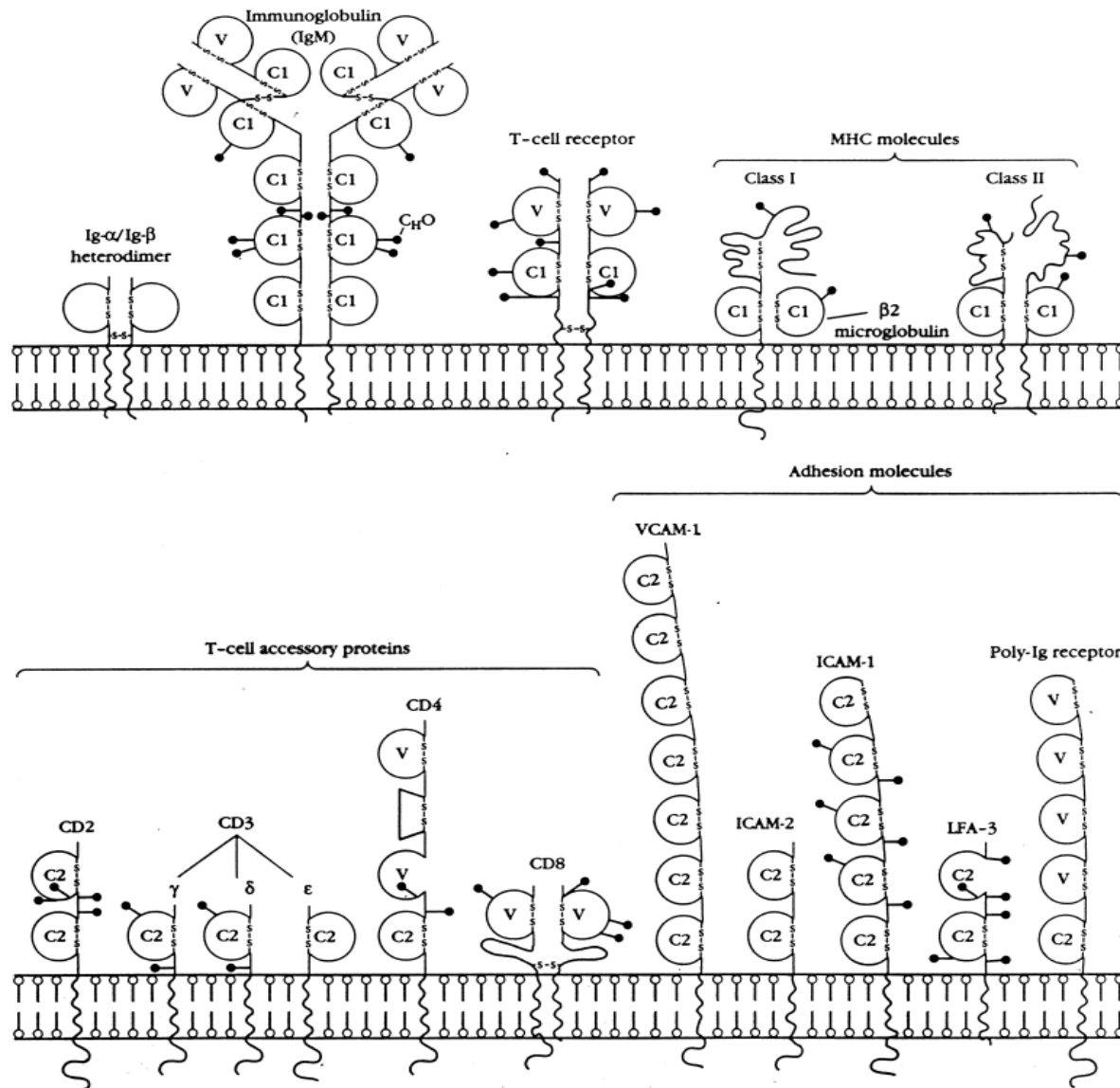


Felismerő molekulák

- Immunglobulinok
- B-sejt receptorok (BcR)
- T-sejt receptorok (TcR)
- MHC I és II osztály

Általában hasonló szerkezetű 100 as-ból álló variábilis összetételű domén-elemek.

Immunológiai felismerő molekulák



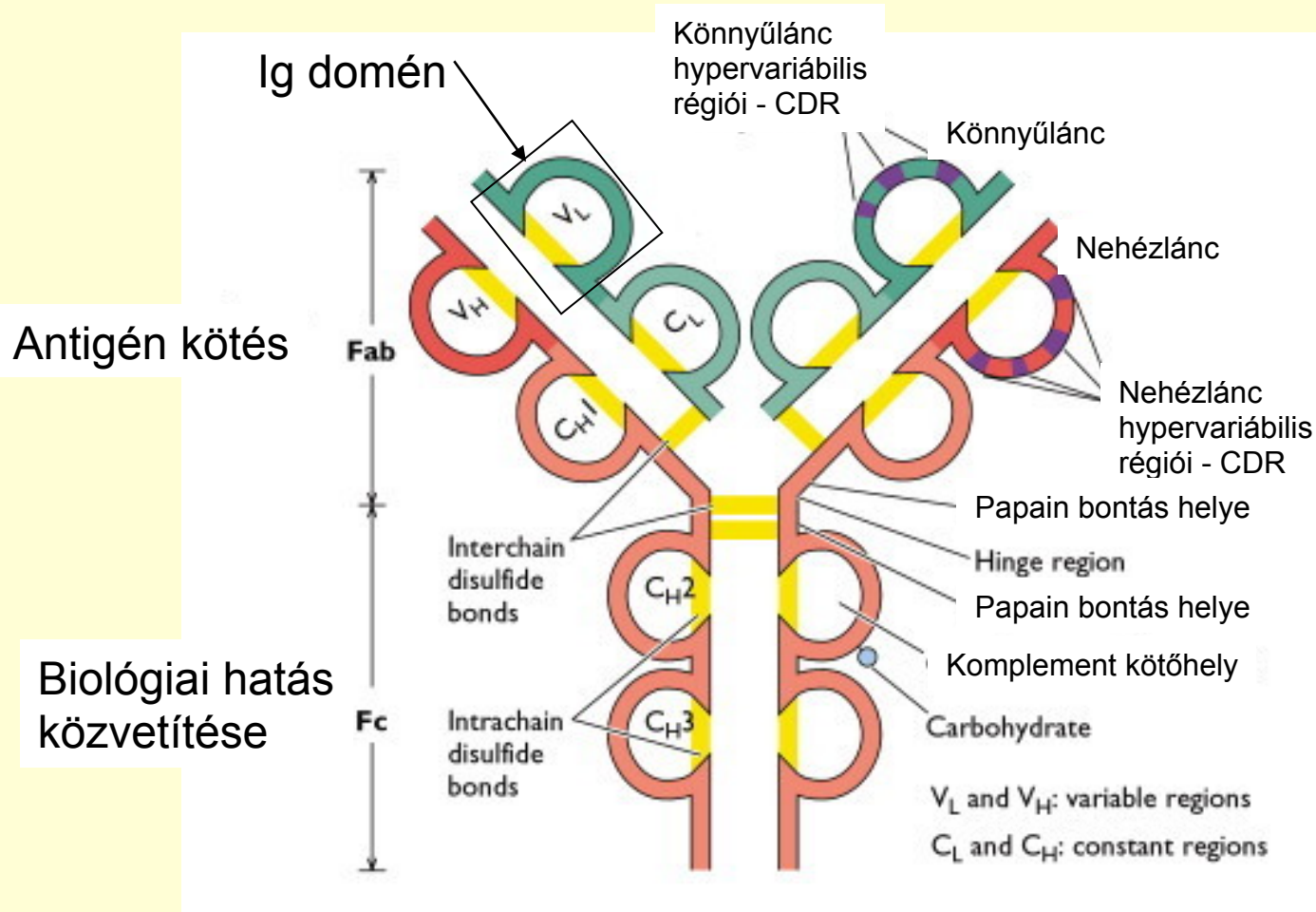
Antigén-
specifikus
felismerő
molekulák

Járulékos
molekulák

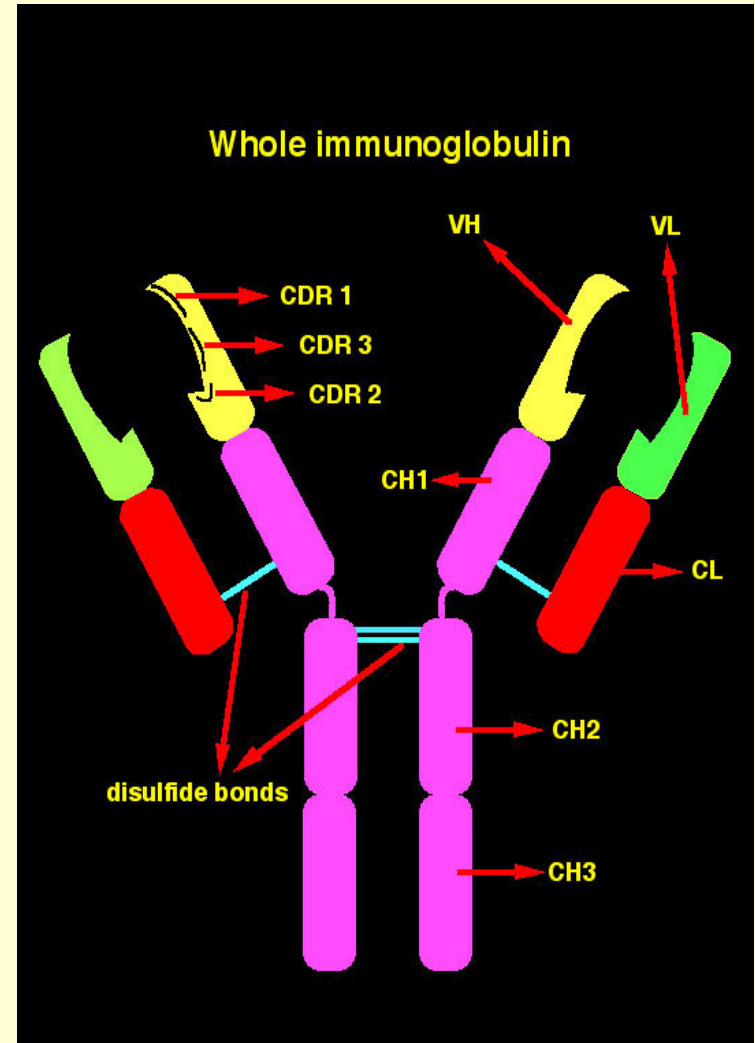
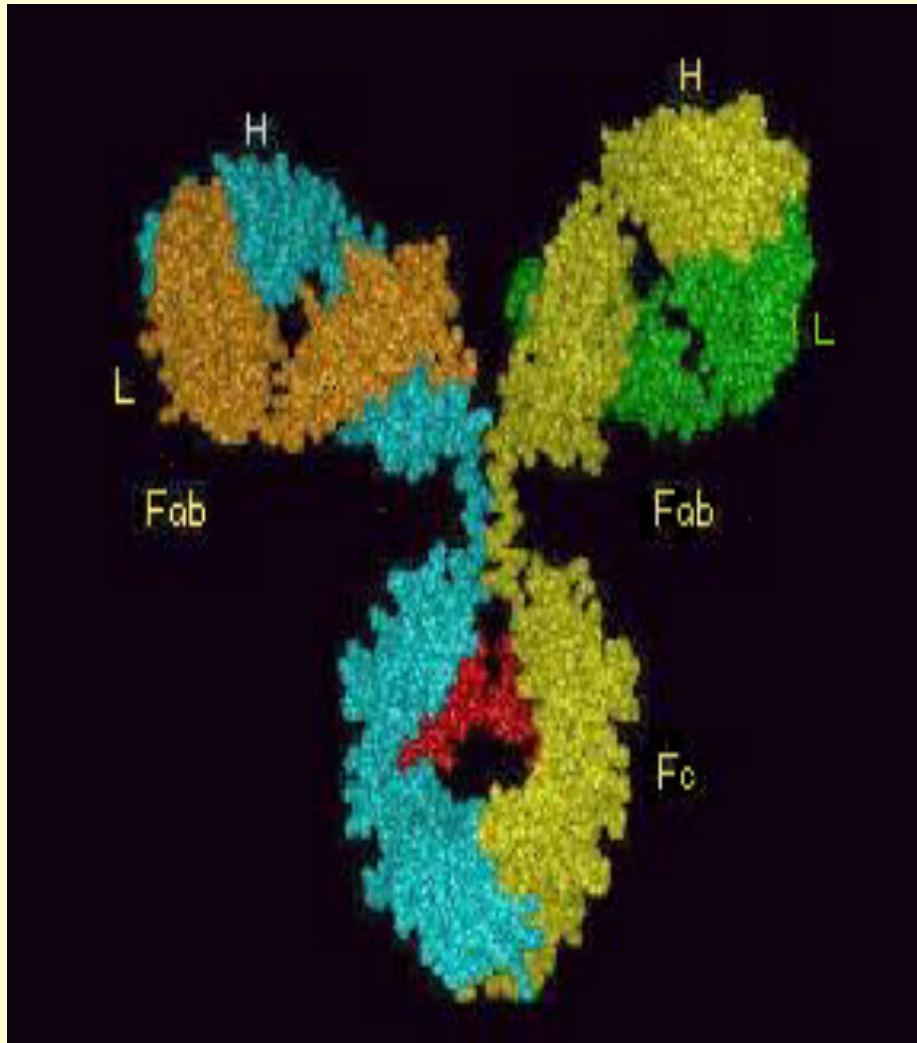
FIGURE 5-16 Some members of the immunoglobulin superfamily of structurally related glycoproteins, most of which are membrane bound. The loops shown in purple represent those portions of the molecule with the characteristic Ig-fold structure. In all cases the carboxyl-terminal

end of the molecule is anchored in the membrane. Domains labeled C2 are shorter than the classical immunoglobulin constant-region domain (labeled C1) and exhibit equal homology with both variable- and constant-region domains.

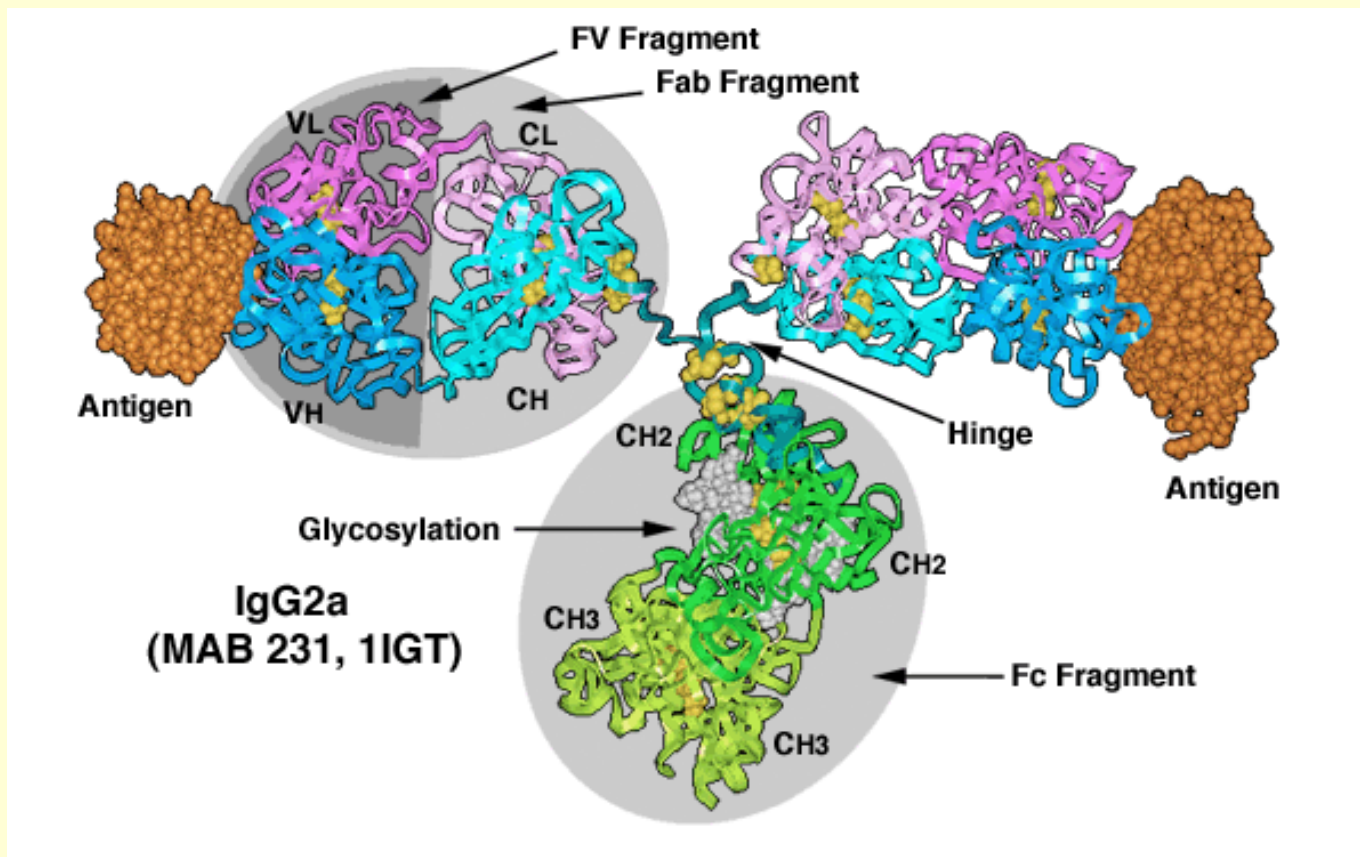
Az immunglobulin molekula doménes szerkezete



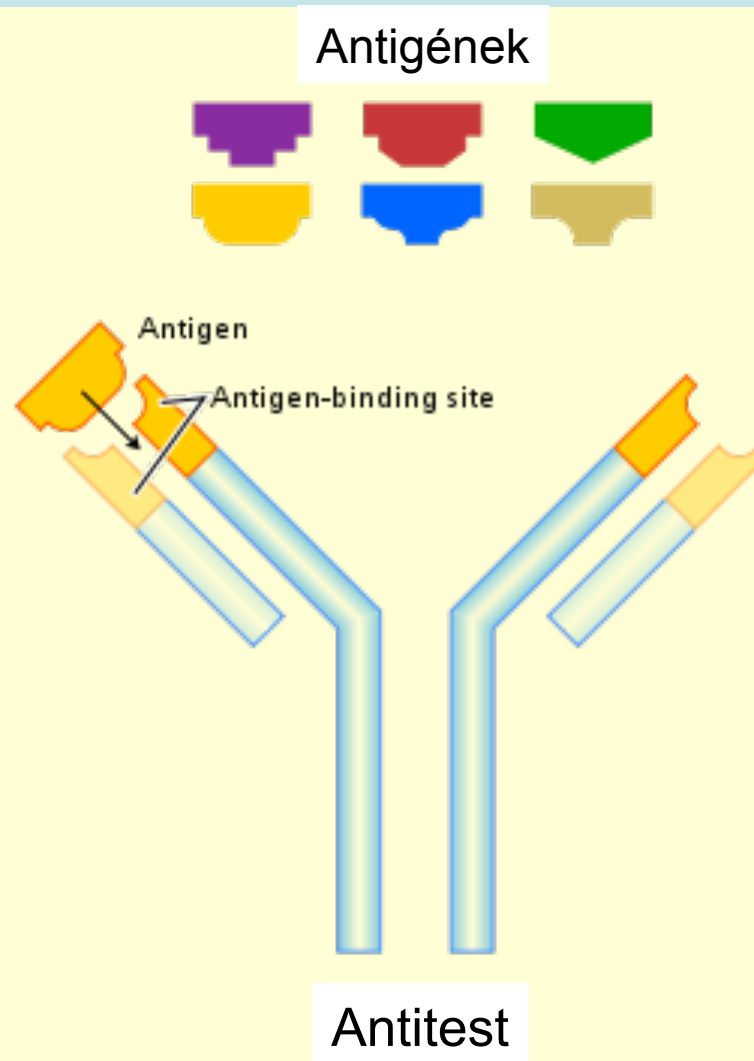
Az IgG szerkezete

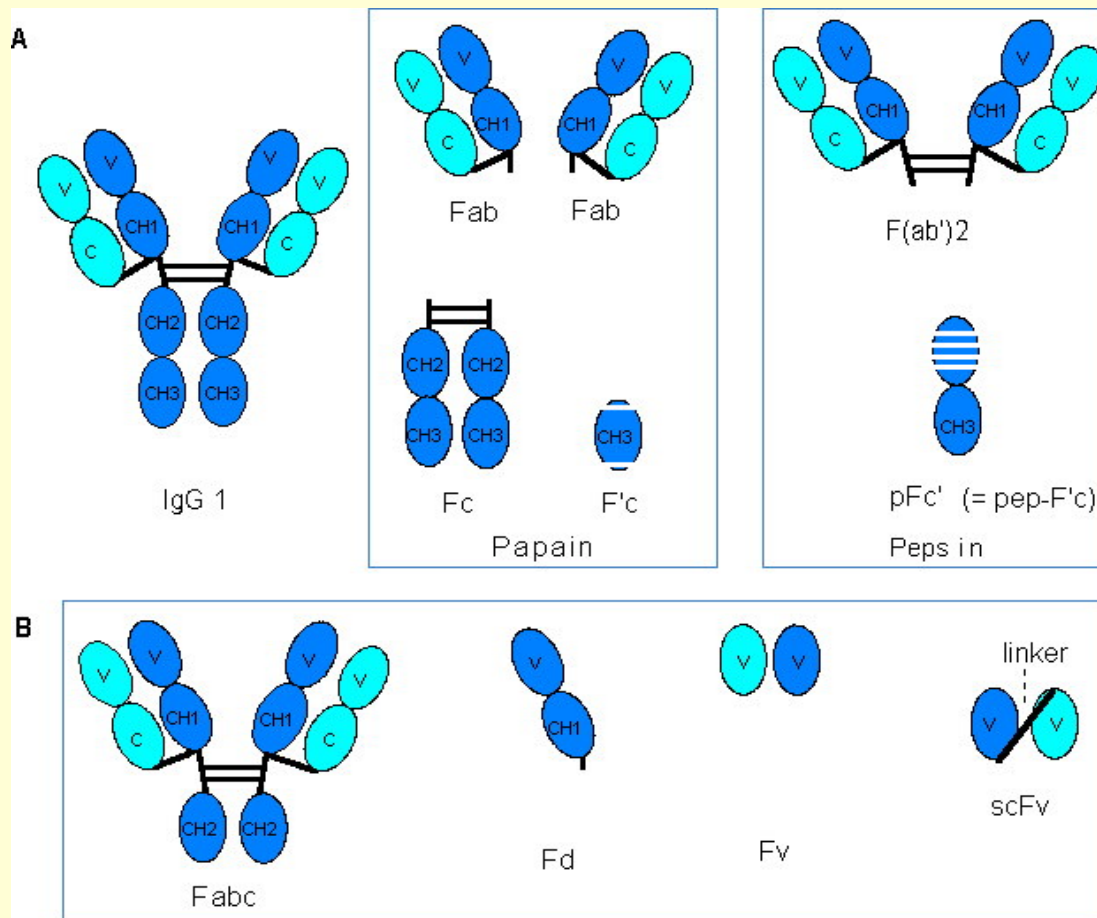


Az immunglobulin molekula harmadlagos szerkezete



Minden antitest specifikus antigént (epitópot) ismer fel: a kapcsolódás a kulcs-zár viszonyhoz hasonló





Ig domén: láncon belüli S-S-kötések hurkokat képeznek, melyek globuláris szerkezetűek.

Immunglobulinok

Monofunkciós jellemző: specifikus antigén-felismerés és kötés (*az antigén bejutása előtt*). **Fab**-dependens funkció.

Polifunkciós jellemző: szignalizáció, komplement-aktiválás, immunkomplex-képződés, Fc-receptor kötés (*az antigén-bejutás és megkötés után*).

Fc-dependens funkciók.

Ig izotípusok

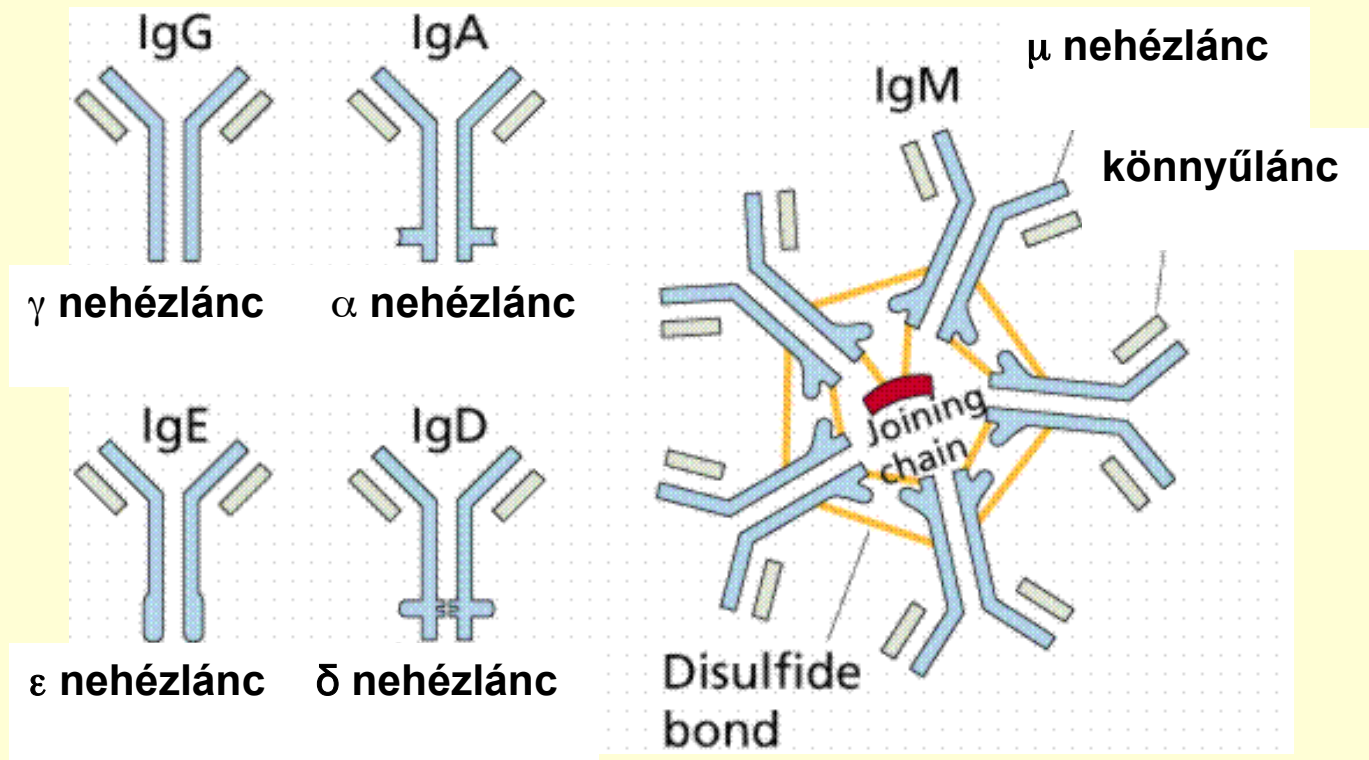
- A könnyű (L) és nehéz (H) lánc konstans (C) régió összetétele alapján
- **C_H izotípusok:** IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Az IgD kivételével mindegyik kimutatható a szérumban.
- **C_L két izotípust** hoz létre: kappa (κ) és lambda (λ), melyek minden nehéz lánc izotípussal kapcsolódhatnak.

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

Immunglobulin osztályok szerkezete, nehézlánc típusok



Az immunglobulin alosztályok különböznek szerkezetileg és funkciójukban

	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1,2	IgE	IgD
Forma	pentamer	mono	mono	mono	mono	dimer	mono	mono
Szérum cc. mg/ml	1.5	9	3	1	0.5	3.5	0.00005	0.03
Komplement aktiváció	+++	+++	+	+++	-	-	-	-
Placenta Transzfer	-	+	+	+	+	-	-	-
FcReceptor kötés	-	+	-	+	-	-	-	-
Szekrétumok- ban	mucus etc	milk	milk	milk	milk	mucus etc	-	-

Normál immunglobulin megoszlás

IgG – vér, nyirok, transzplacentáris transzport anyából a magzatba
(Mw 150 kD)

- Toxin és vírus-neutralizáció

IgM – vér, nyirok (pentamer), sejtfelszíni receptor (Mw 900 kD)

- Fertőzés kezdeti szakaszában megjelenő antitest.

IgA – nyálkahártya-felszín, vér (dimer vagy tetramer forma) (Mw 150-600 kD)

IgD – BcR-összetevő (Mw 150 kD)

- Egyelőre ismeretlen funkció

IgE – vér (sejtfelszínhez kötött)

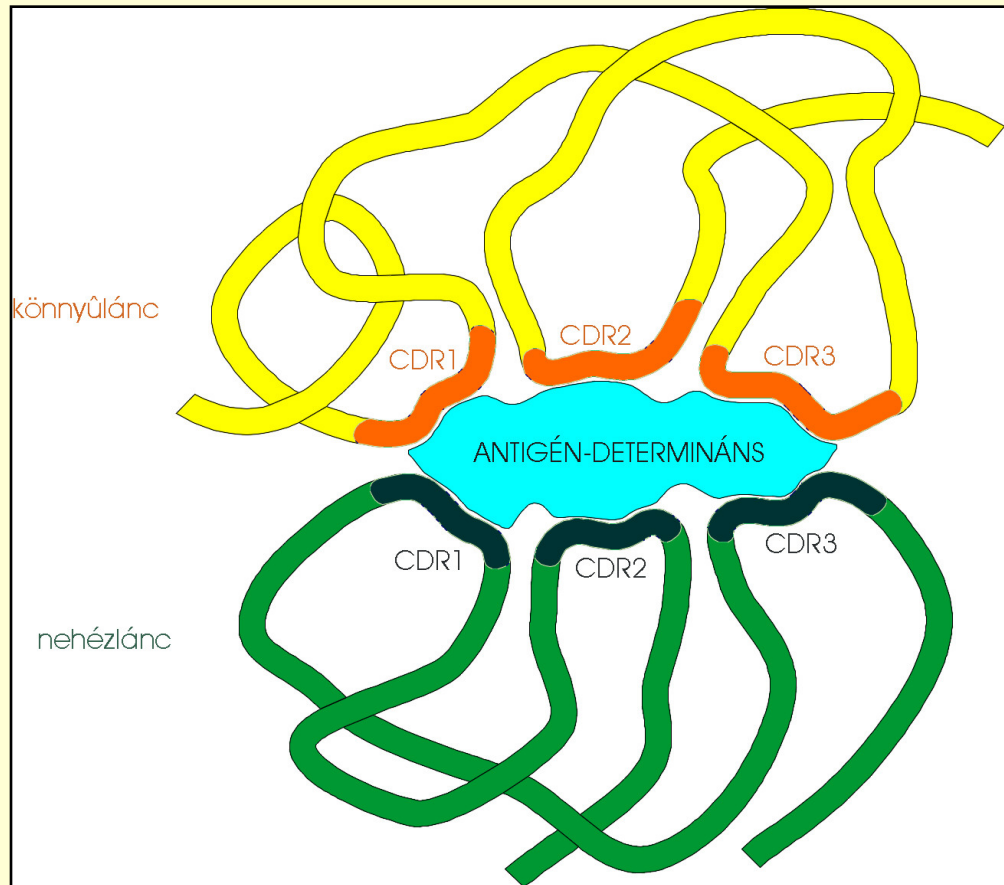
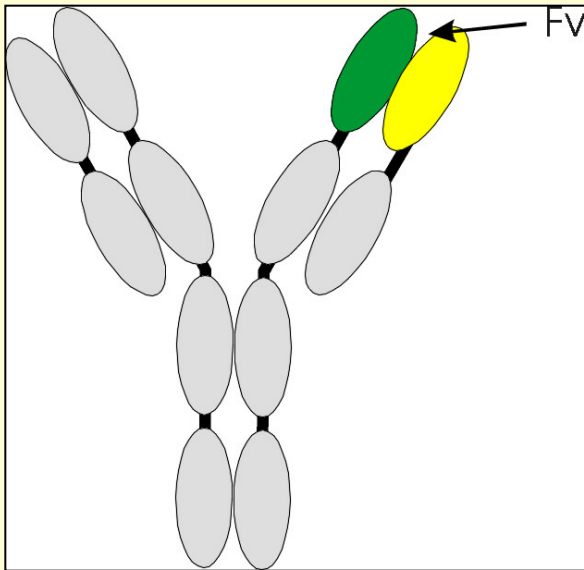
- (Mw 190 kD) allergiás reakció kiváltása

Ig idiotípus

A V-régió egyedi antigén-determinánsai, összességük minden antitestre egyedien jellemző.

A könnyű és nehéz láncok három hipervariábilis régiója együttesen alakítja ki.

Az antigéndeterminánsokkal kapcsolódó könnyű és nehézlánc szakaszok



Az antigén-kötő hely tartalmazza a hipervariábilis régiókat

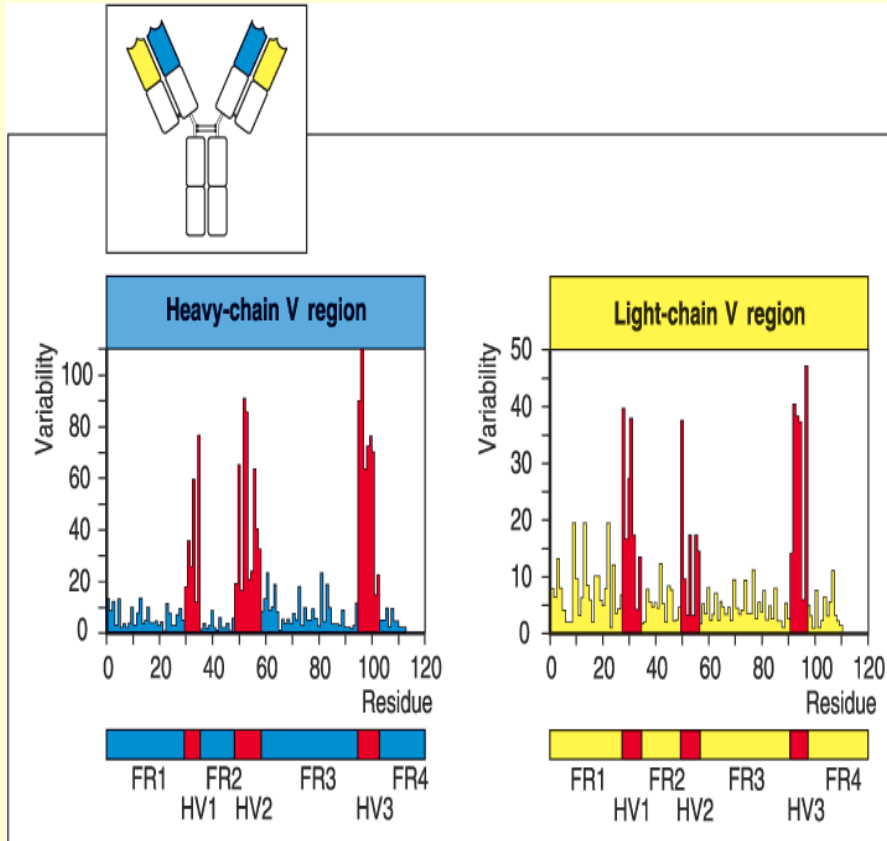


Fig 3.6 © 2001 Garland Science

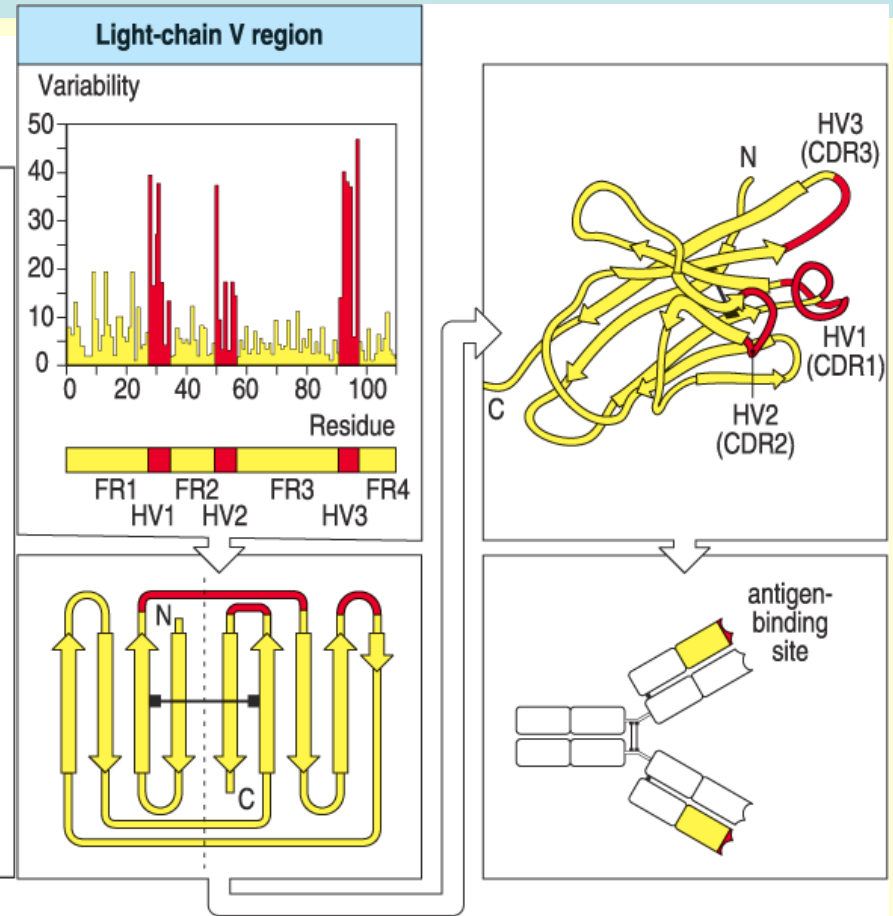
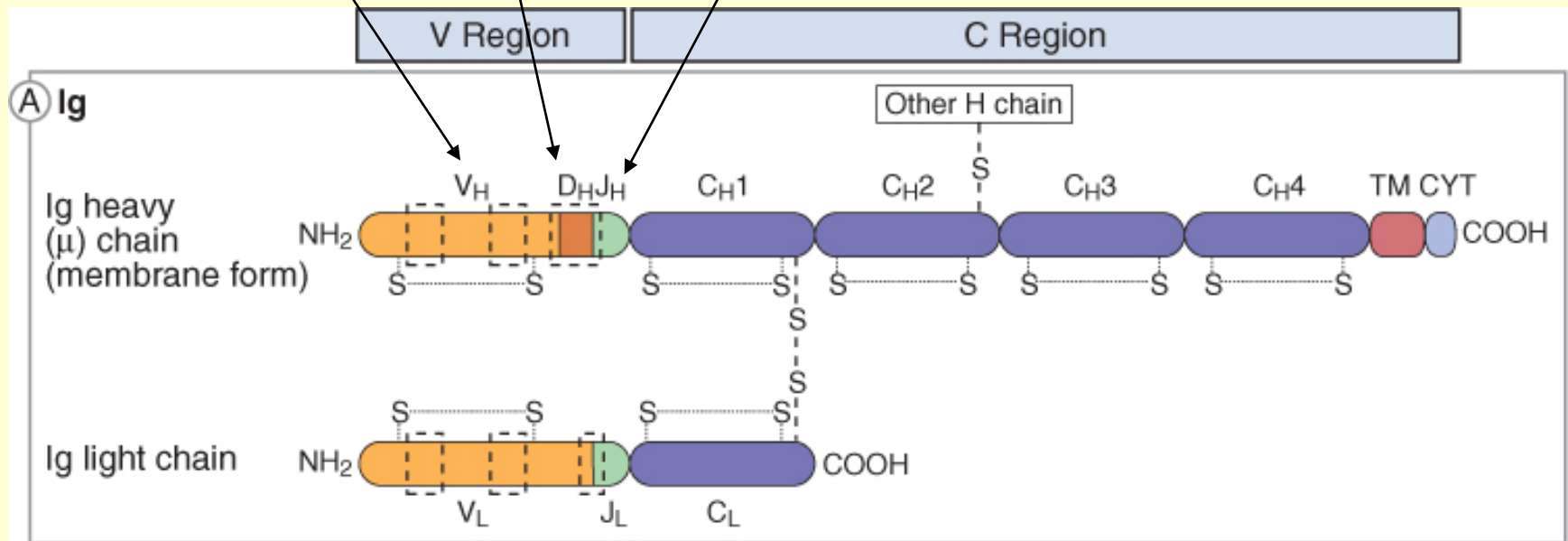


Fig 3.7 © 2001 Garland Science

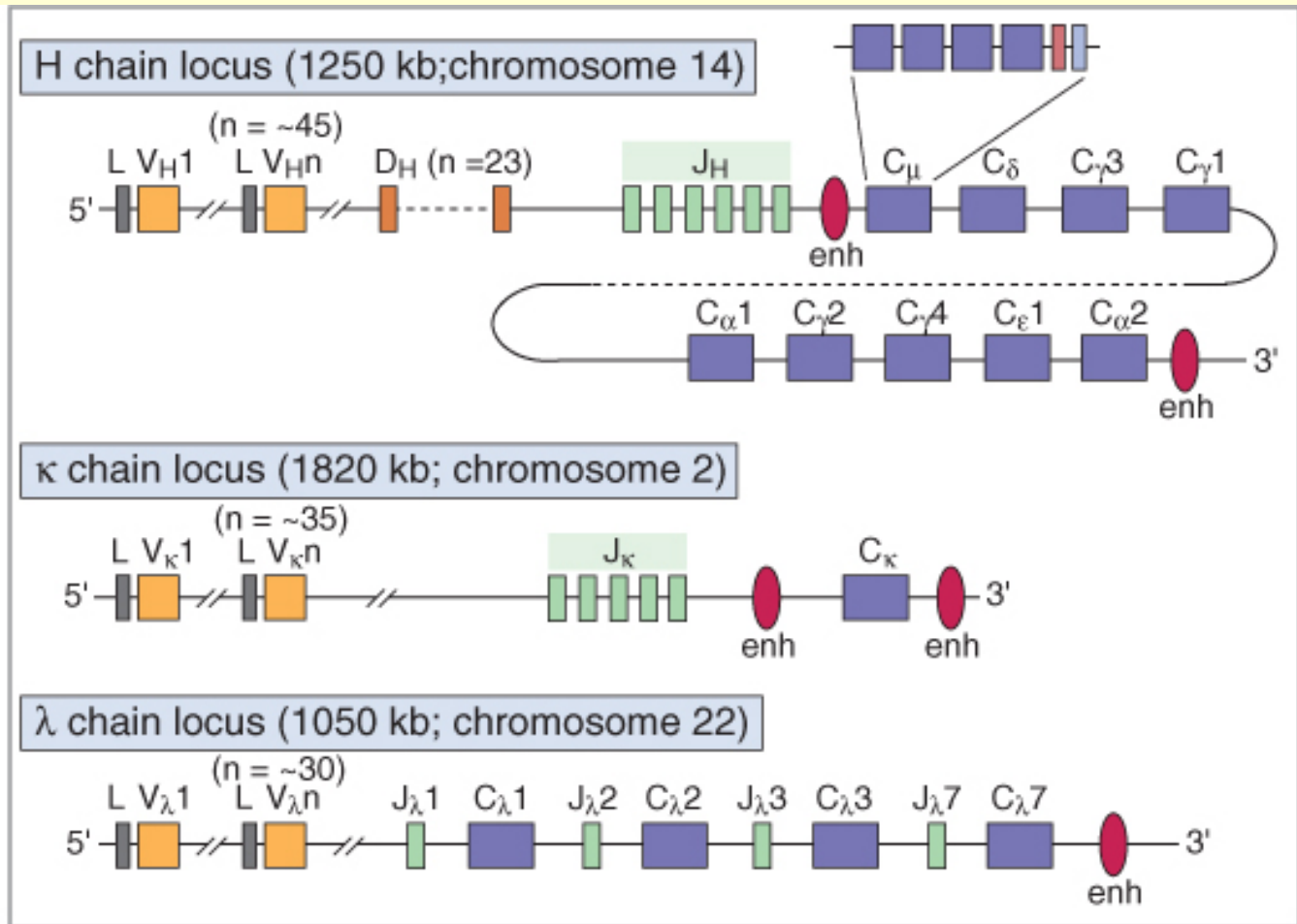
Az Ig- nehéz és könnyűlánc doménjei

V= variábilis D= diverzitás J= joining



Az Ig nehéz és könnyű lánc gének szerveződése

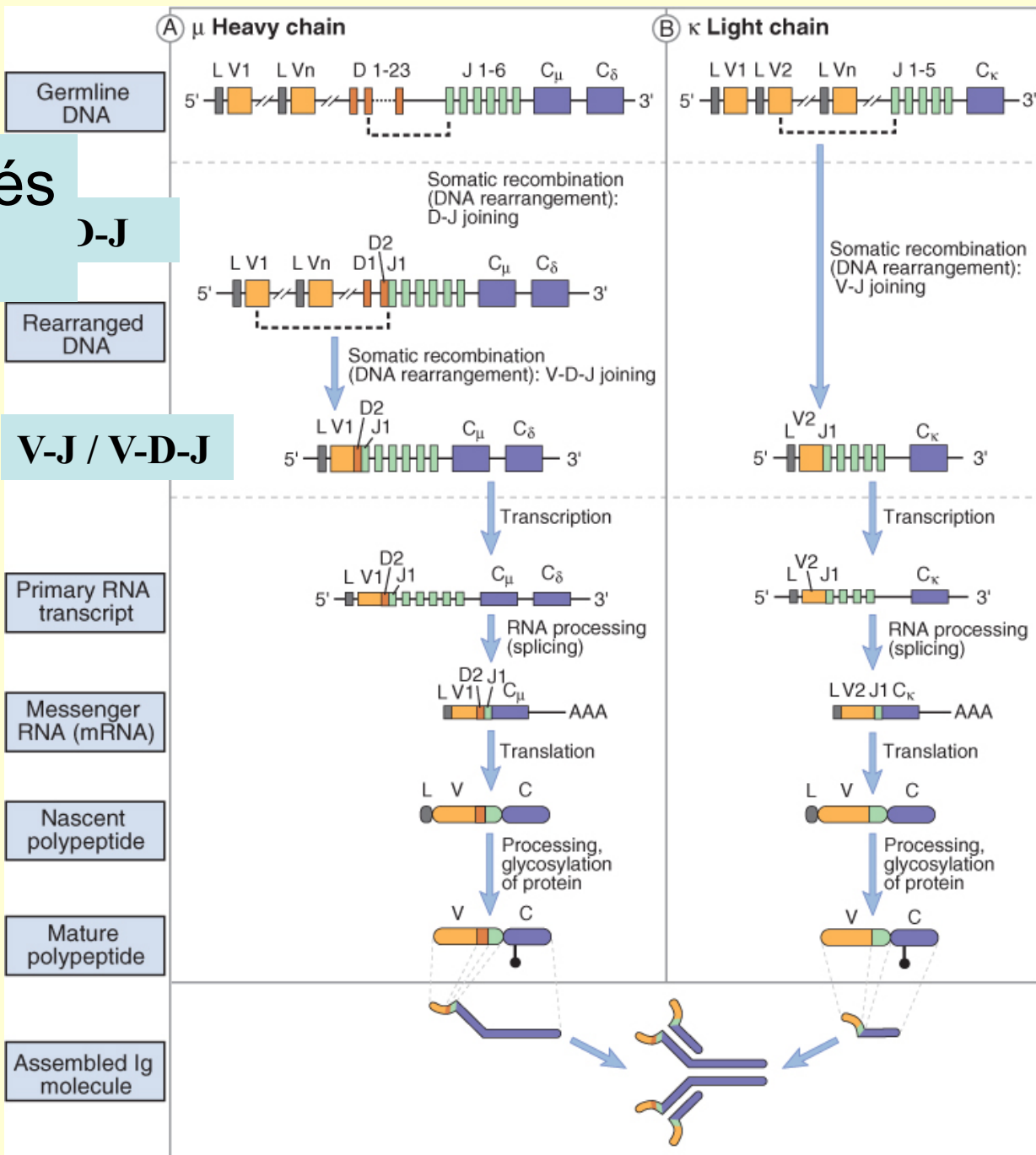
V = Variabilis
D = Diverzitás
J = Joining
C = Konstans



A génátrendeződés folyamata

D-J

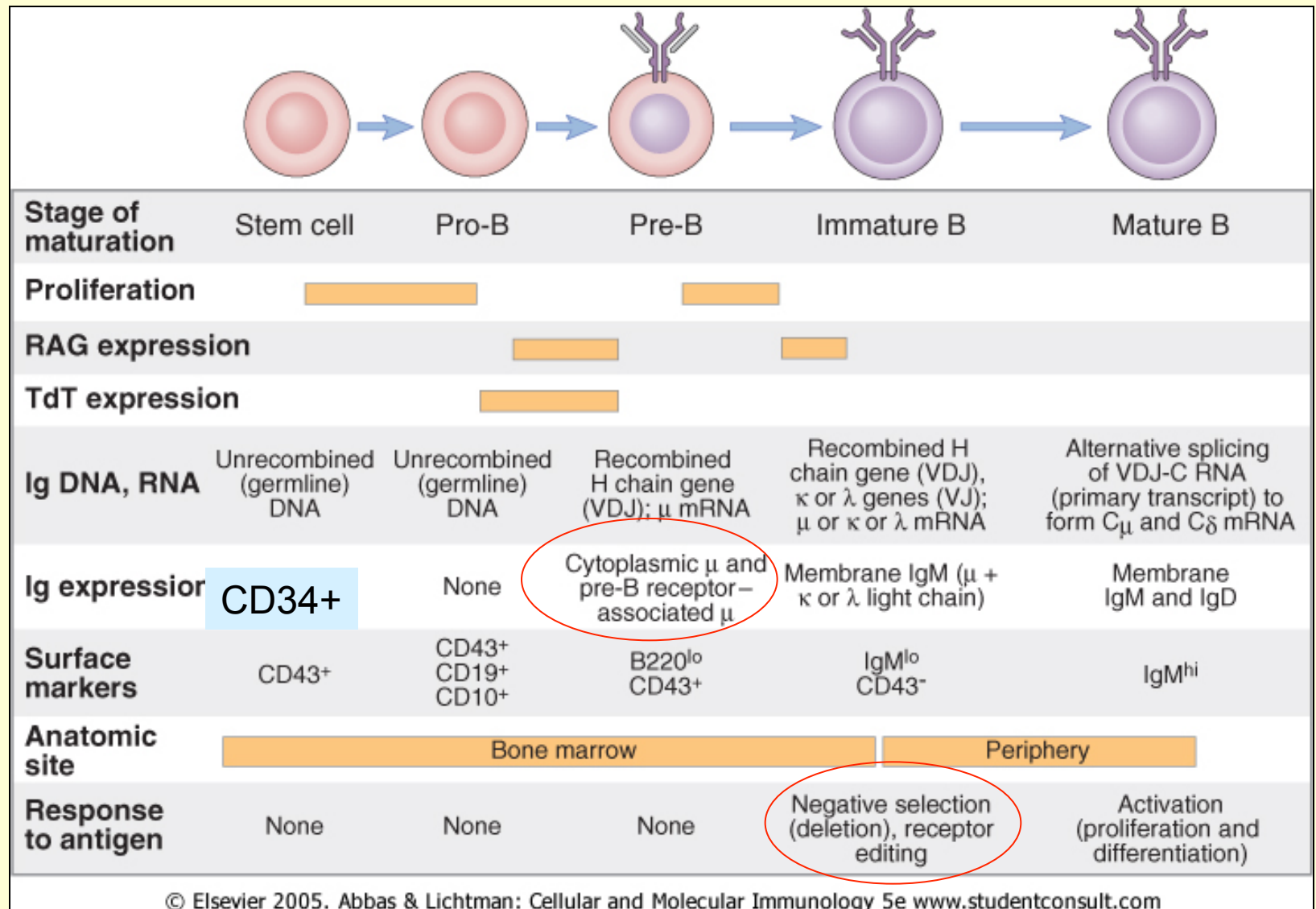
V-J / V-D-J



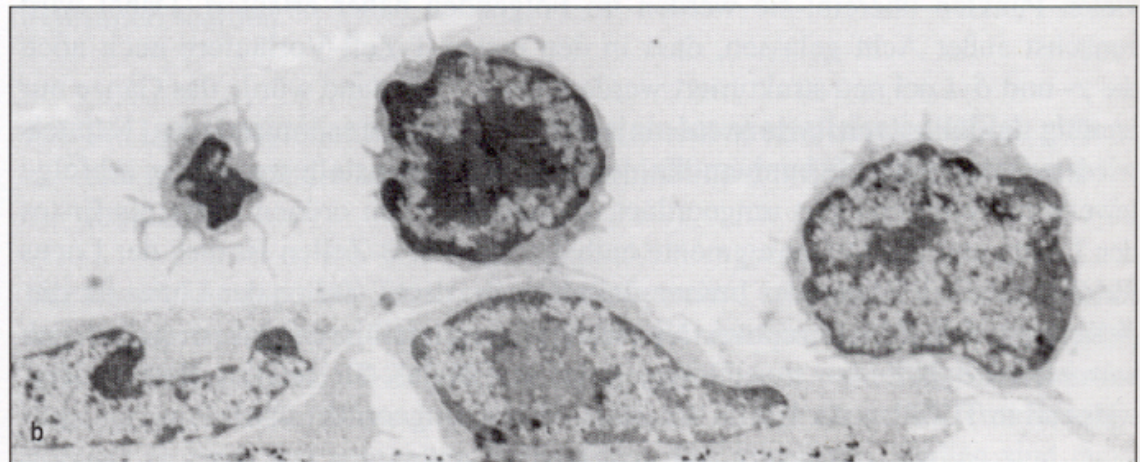
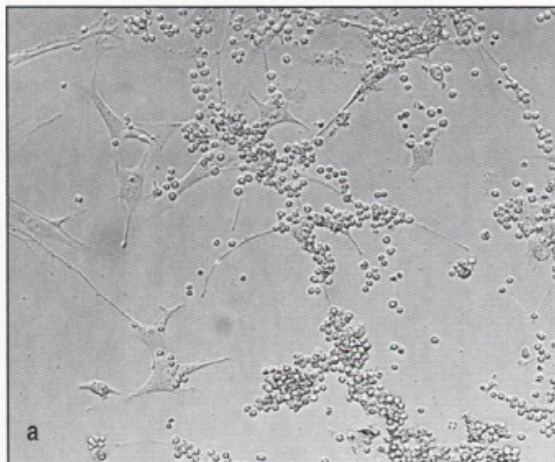
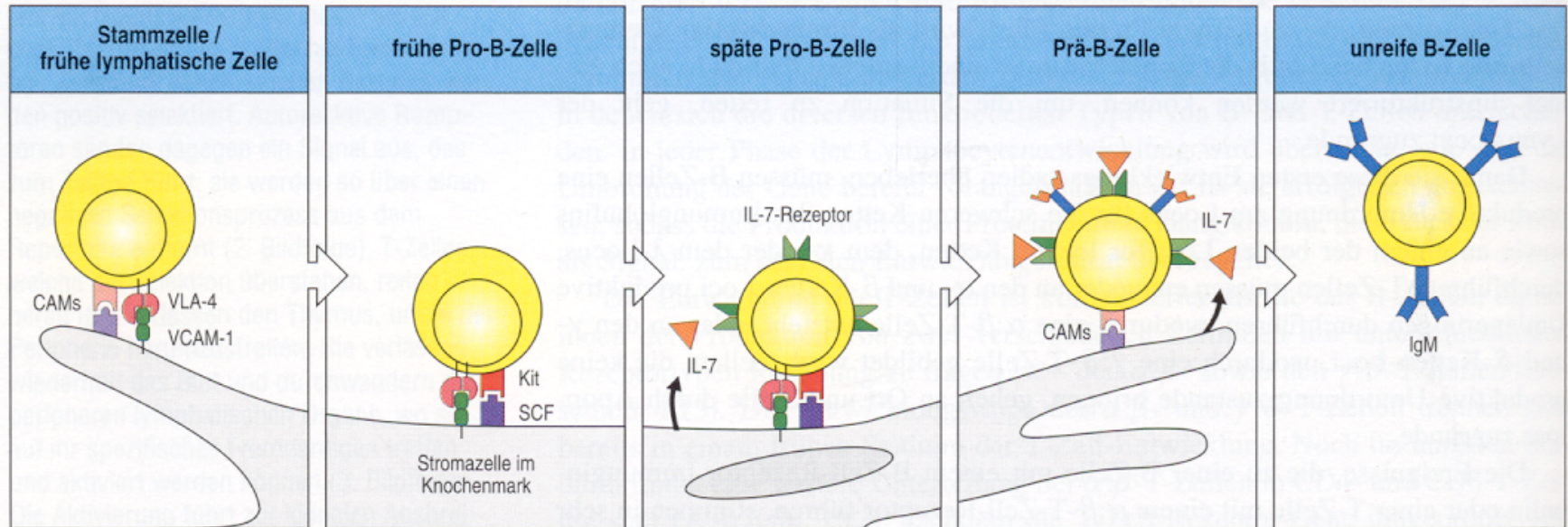
Az elsődleges limfocita differenciálódás általános jellemzői

- Proliferáció
- Antigén-Rezeptorgén átrendeződés, funkcionáló Antigenreceptorok megjelenése a sejtfelszínen
- Migráció – Csb stróma irányítja (adhézió, lémokin termelés)
- Szelekció - a veszélyes, sajáttal reagáló (autoreaktív) sejtek
- Apoptózis

A csontvelői B sejt differenciálódás stádiumai

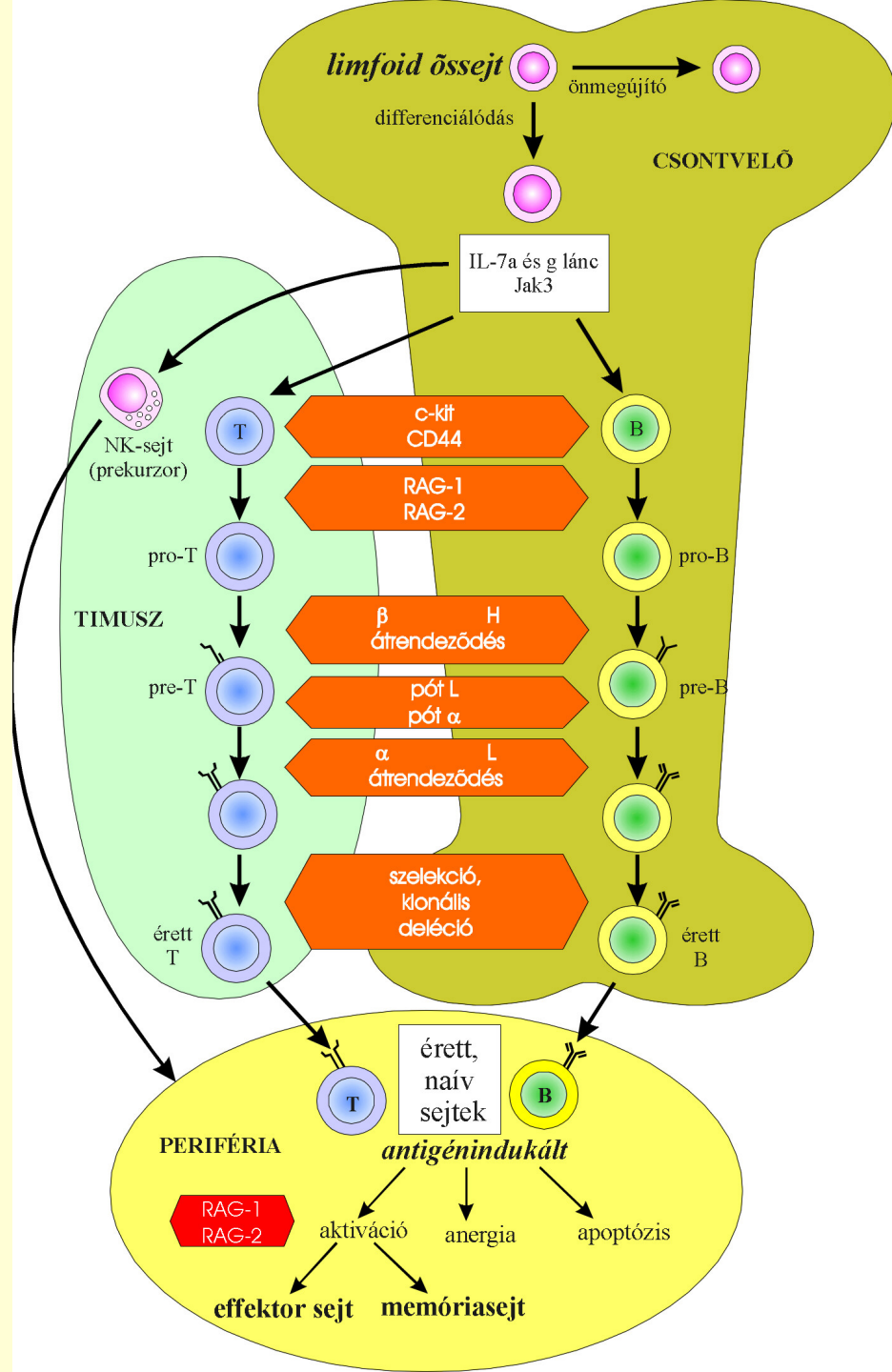


Csontvelői stromasejtek szerepe



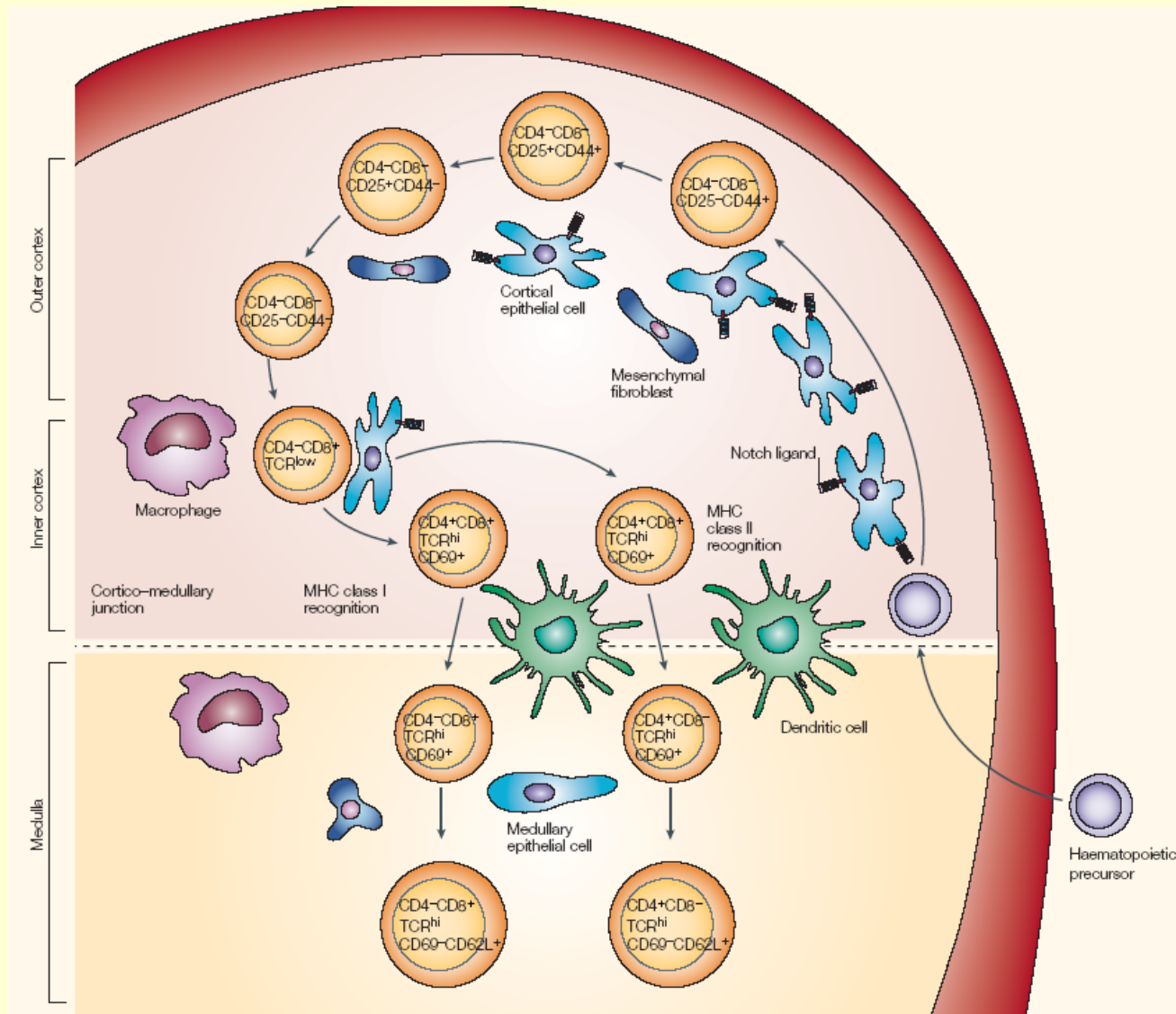
A B- és a T- limfociták fejlődése

- közös vonások



A thymocita érés jellemzői

1. Migráció:
(kemokinek)
2. Proliferáció: (IL-7)
3. Differenciáció:
 - TcR génátrendeződést
 - Fenotípus változások
4. Szelekció:
(apoptózis)



Thymocyta szelekció:

Pozitív szelekció:

Epithel sejt – DP thymocita interakció a thymus cortexben

Azon DP sejtek élnek túl, amelyek TcR-a alkalmas az MHC-saját peptid felismerésre
→ **MHC RESTRIKCIÓ**

Negatív szelekció:

APC (makrofág vagy DC) – thymocita interakció a thymus medullában

Az MHC-peptid komplexhez nagy affinitású TcR-el kapcsolódó DP sejtek apoptózisa
→ **TOLERANCIA**

Érett SP sejté differenciálódás

