

Grundlagen der Immunologie (Zahnmedizin)

Vorlesung 7.-8.

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

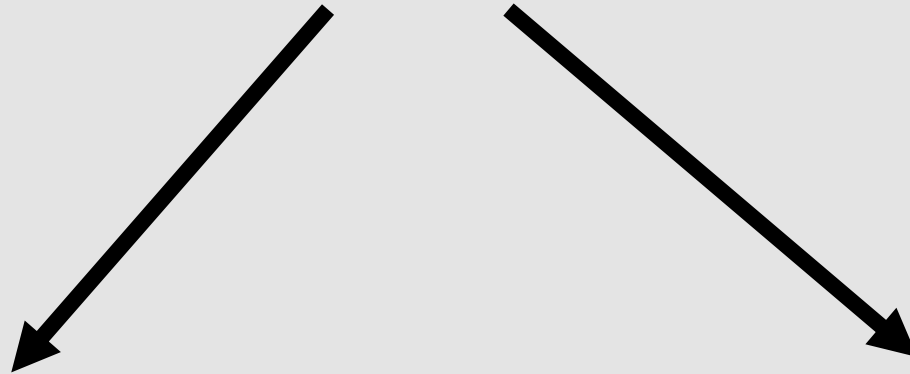
TUMOREN

IMMUN
DEFIZIENZEN

ÜBEREMPFIND-
LICHKEITS
REAKTIONEN

VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

Immunologische Erkennung (**Rezeptoren**)



Angeborene Immunität

gemeinsame mikrobielle
molekuläre MUSTERn

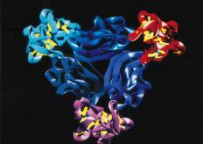
(„pattern recognition receptors“)

Mustererkennung

Adaptive Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)

Antigenerkennung



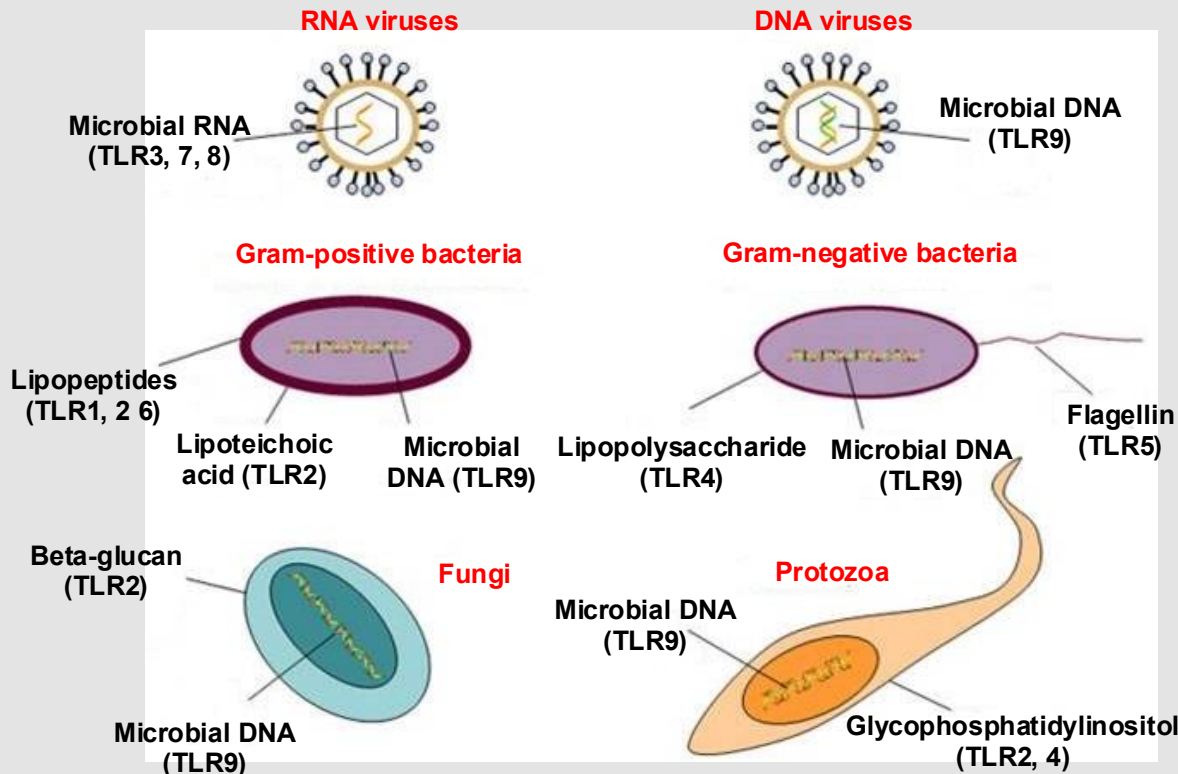
Erkennungsmoleküle

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

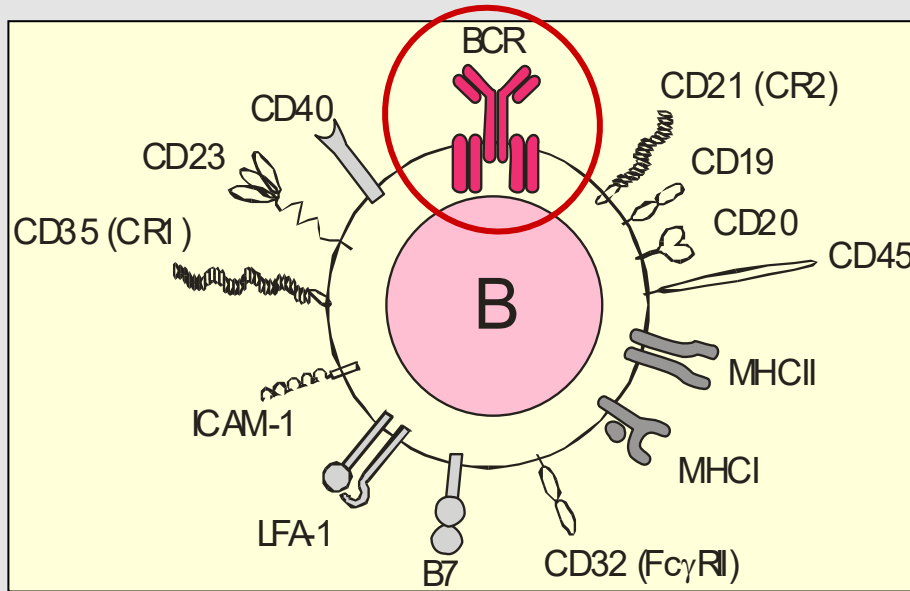
- **LPS (lipopolysaccharide)**
- Beta-glucan
- dsRNA (double stranded RNA)
- CpG-DNA (microbial DNA)
- Flagellin

Beispiele von PRRs:

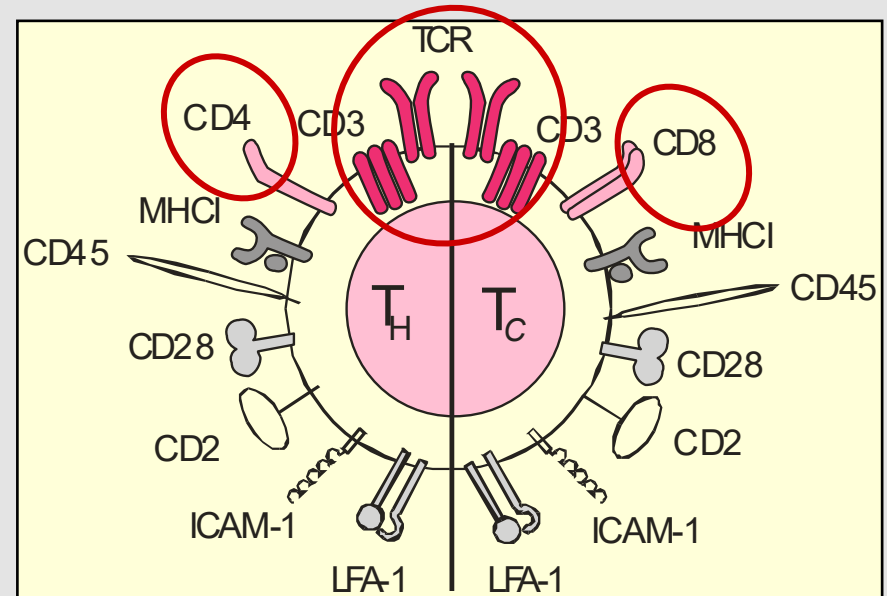
- **LPS-receptor (CD14)**
 - **Mannose-receptor**
 - **Glucan-receptor**
 - **Toll-like receptors (TLR)**
 - **Scavenger receptors**
- C-lectin-R

- **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

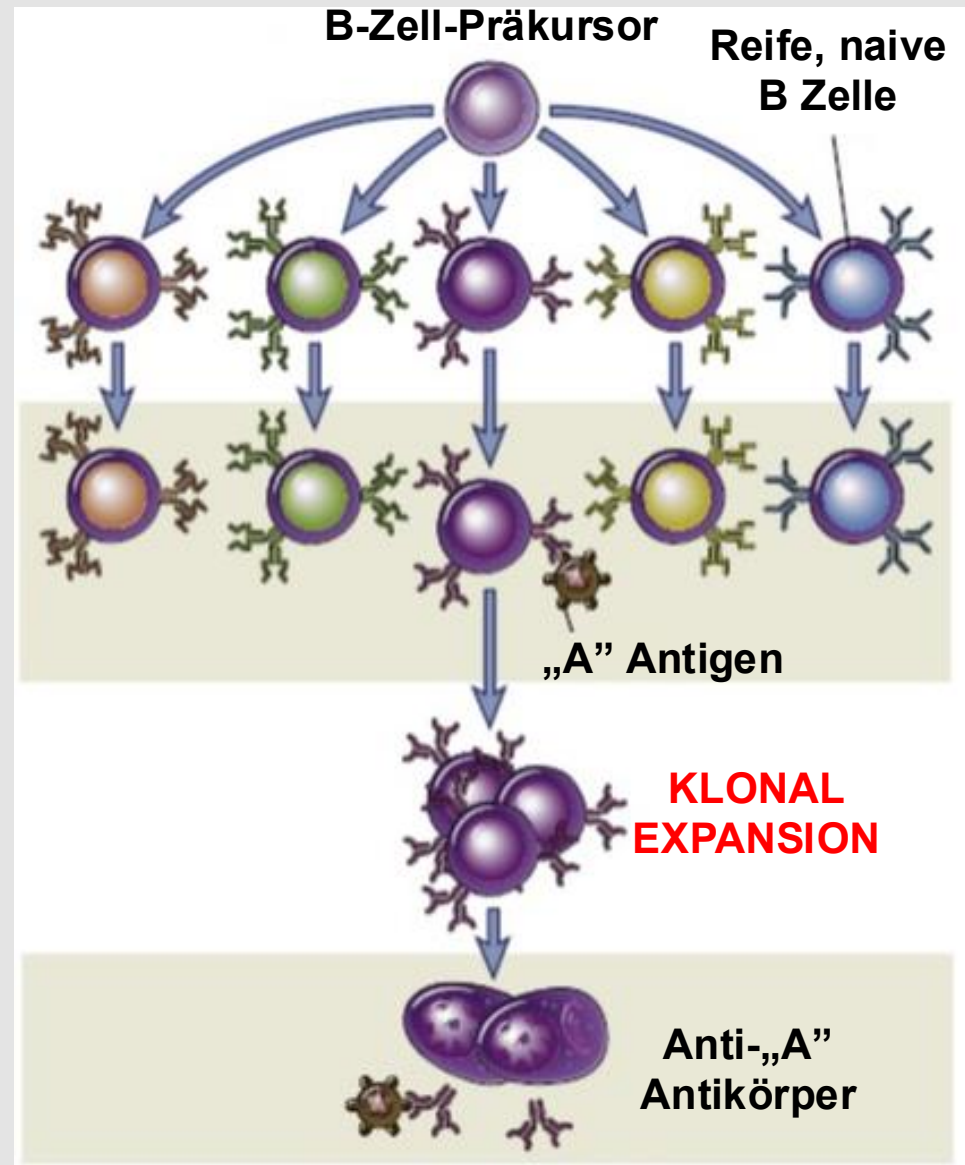


TcR= T-Zellrezeptor

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

Die Klonalselektionstheorie

1. Jede neugebildete Lymphozyt exprimiert eine unikal **Antigenbindungsrezeptor**.
2. Nur solche Lymphozyten werden **aktiviert** die **erkennen eine Antigen**. Diese selektierte Zellen proliferieren und produzieren **Klonen** von sich selbst, wo jede Tochterzellen haben die gleiche Antigenerkennungsrezeptor.
3. Diese Klonen differenzieren zu **Effektorzellen** die **nehmen an der Immunantwort teil** (zB. Plasmazellen produzieren Antikörper)



Erkennungsmoleküle in dem adaptive Immunsystem

Immunoglobuline

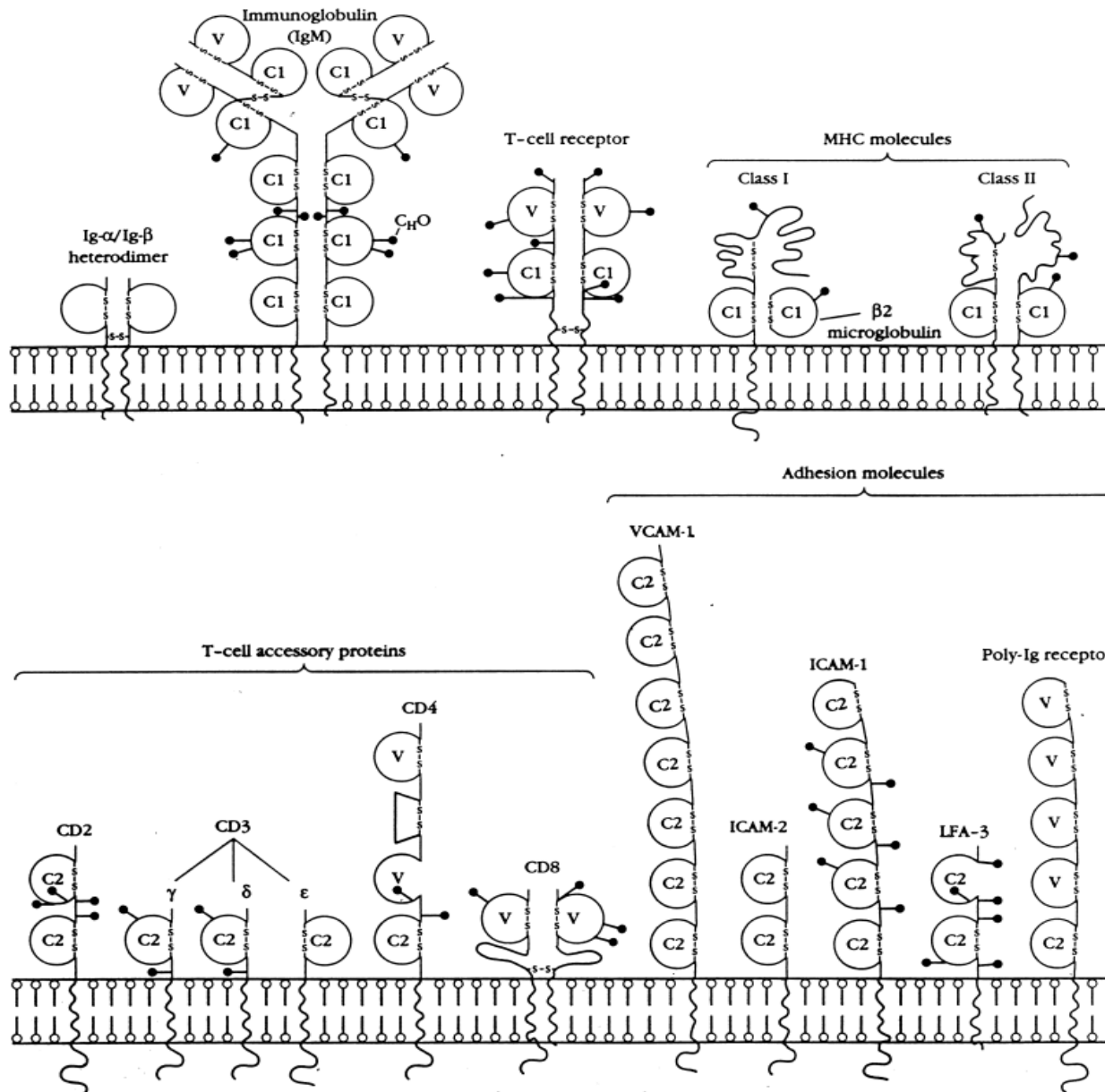
B-Zell-Rezeptoren (BcR)

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.

Immunerkennungsmoleküle



**Antigen
spezifische
Erkennungsmoleküle**

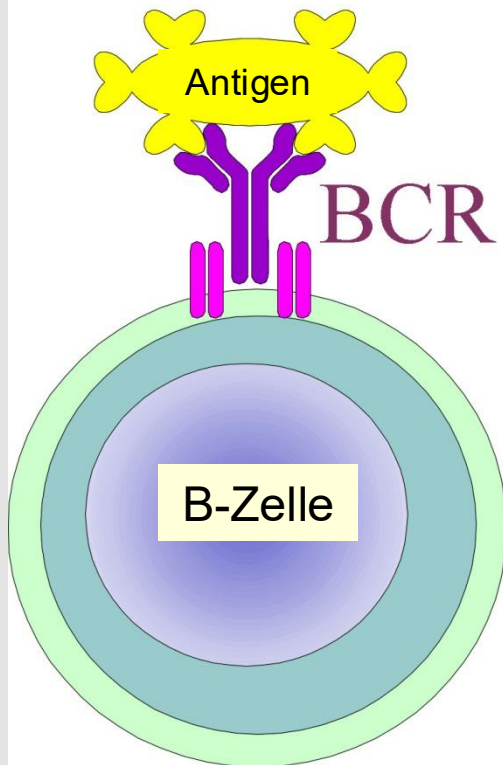
**Zusätzliche
moleküle**

Antigenerkennung

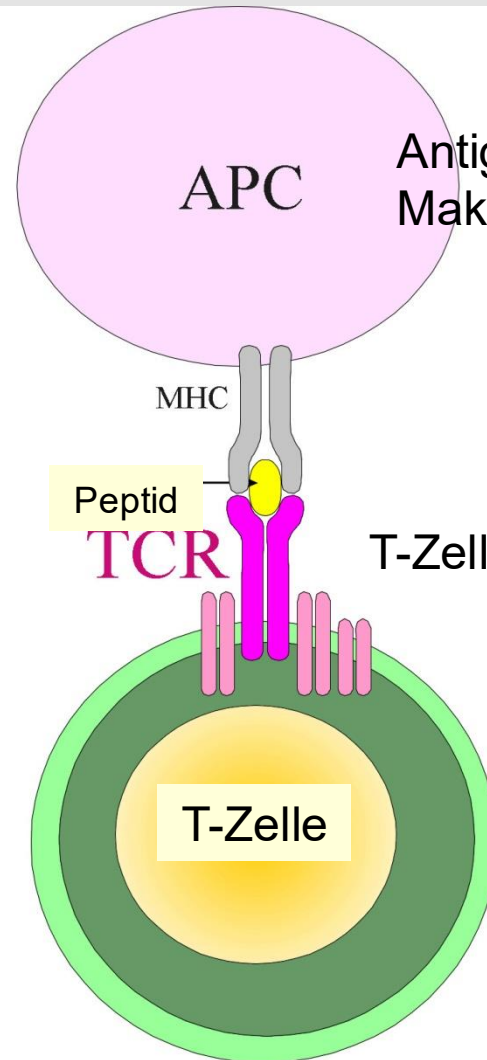
	B Zellen	T Zellen
Rezeptor	BcR (Ig)	TcR
Antigen	native	denaturierte (präsentierte)
APC	nicht nötig	nötig

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

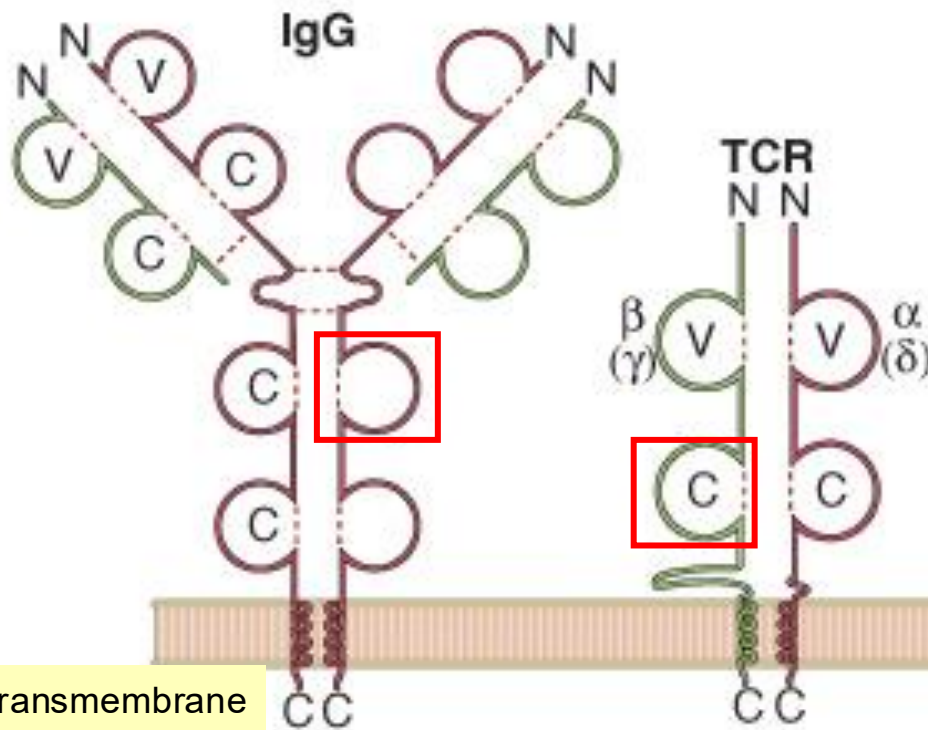


T-Zellen erkennen prozessierte
mit
MHC-Moleküle
presäntierte Antigene

Antigenrezeptoren – Ig-Superfamilie

Antikörper - BcR

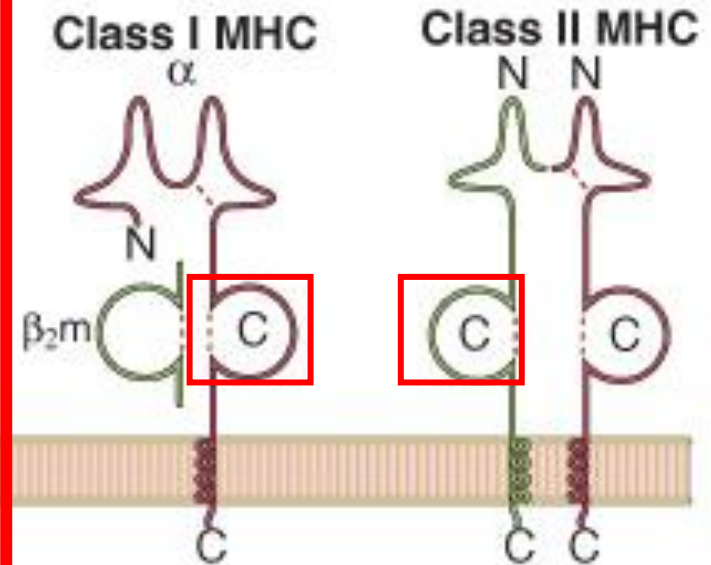
T-Zell-Rezeptor



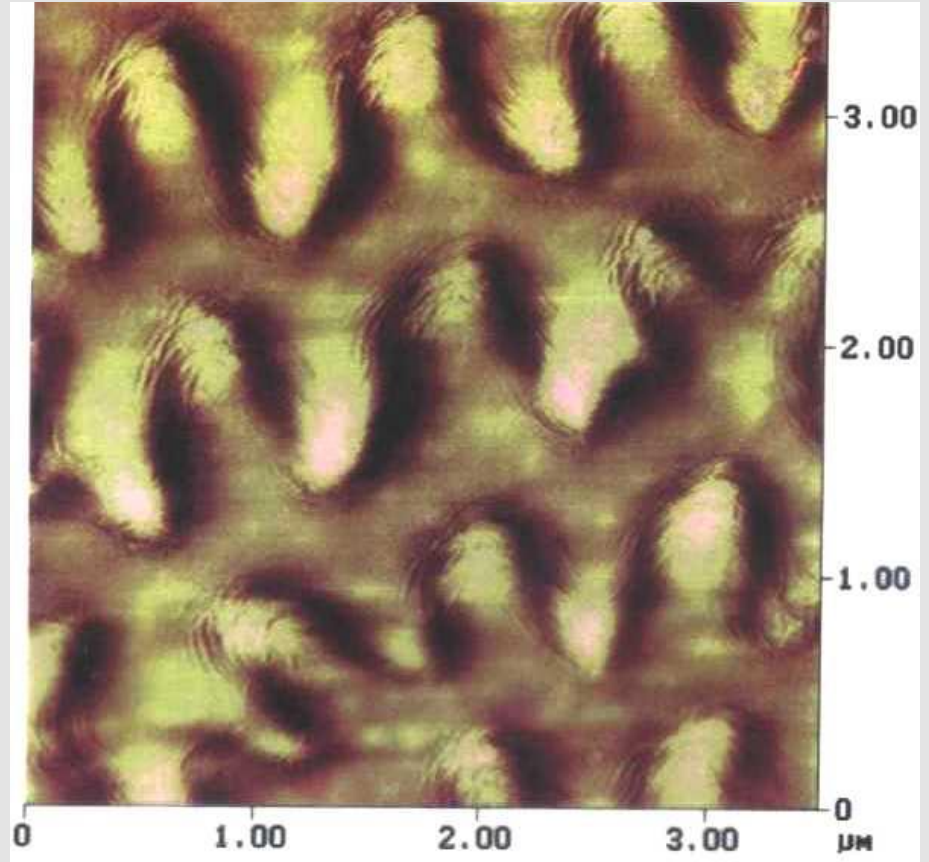
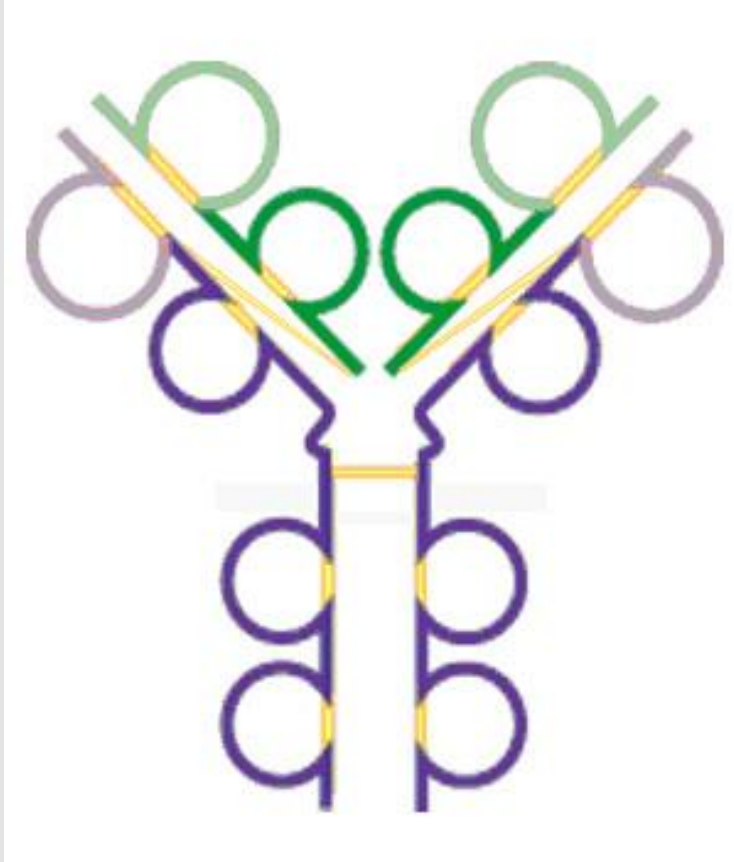
transmembrane
Region

zytoplasmatischer
Schwanz

MHC-Molekülen



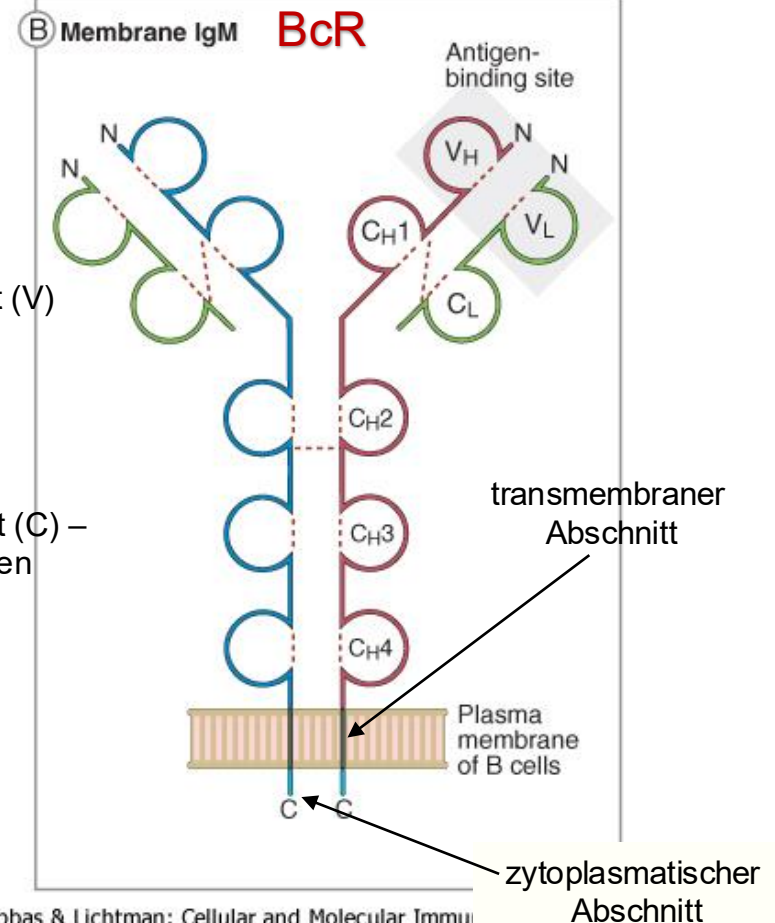
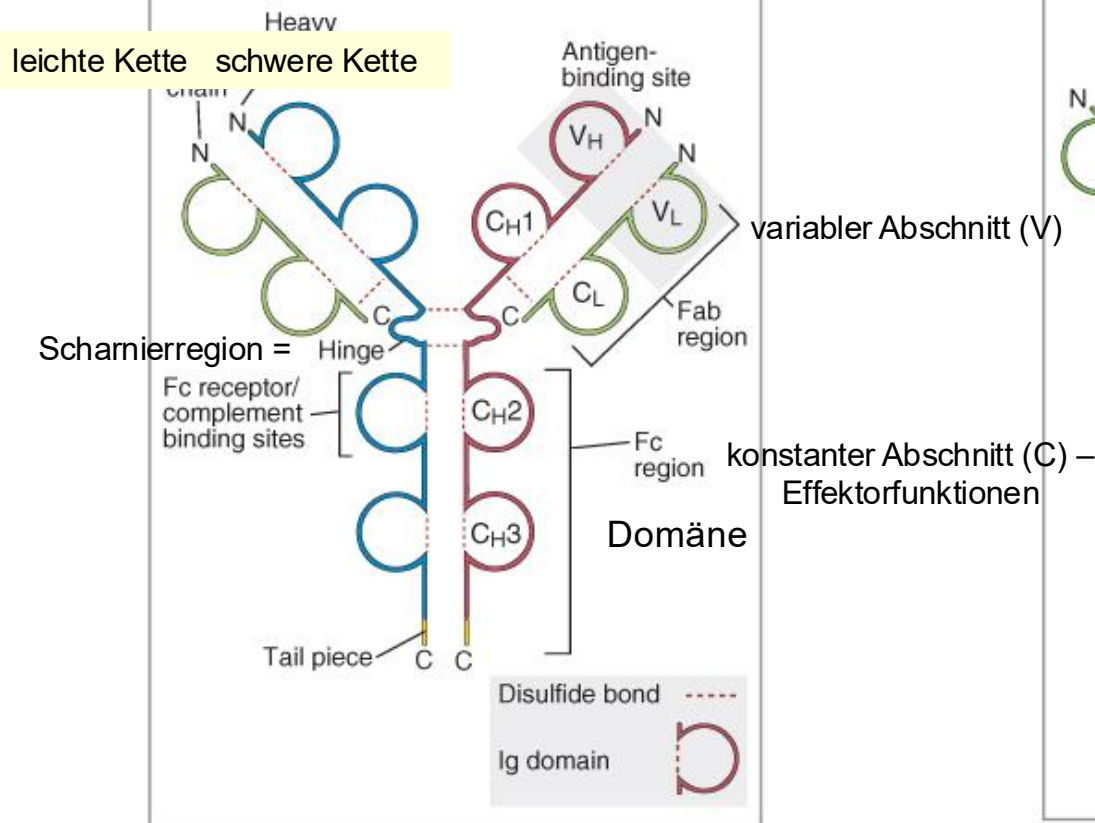
Domainstruktur



Konservierte Aminosäuresequenzen gebildet von 110 Aminosäuren die mit eine Disulfidbrücke in eine “Ringforme” geschlossen werden.

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

sekretorische Immunglobulin



Struktur eines Antikörpers bzw. Immunglobulins

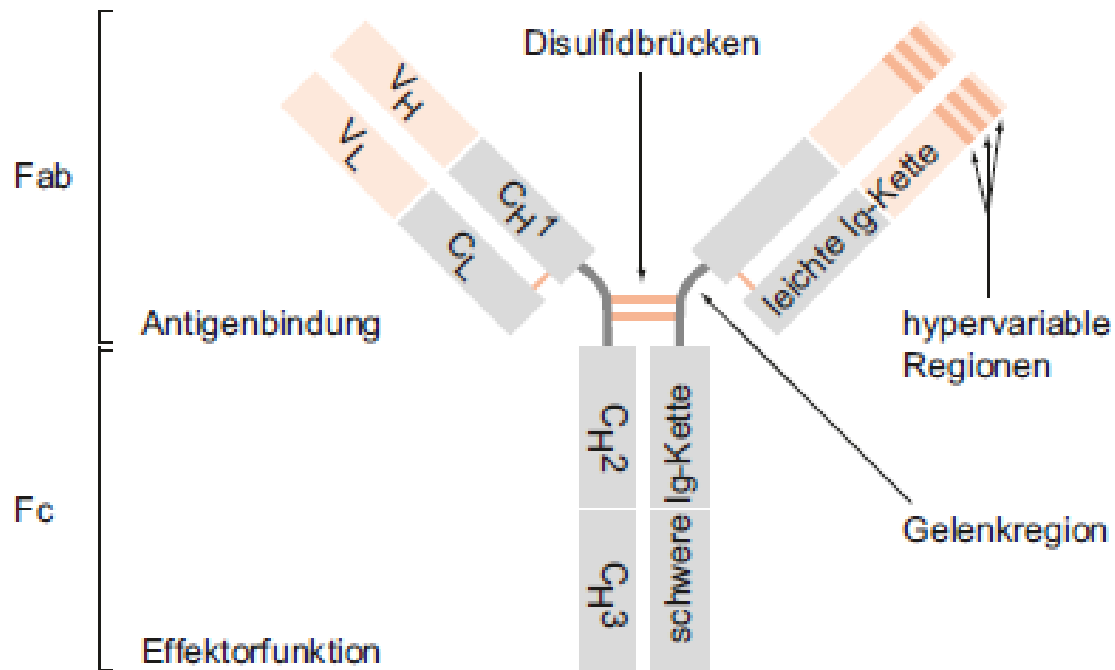
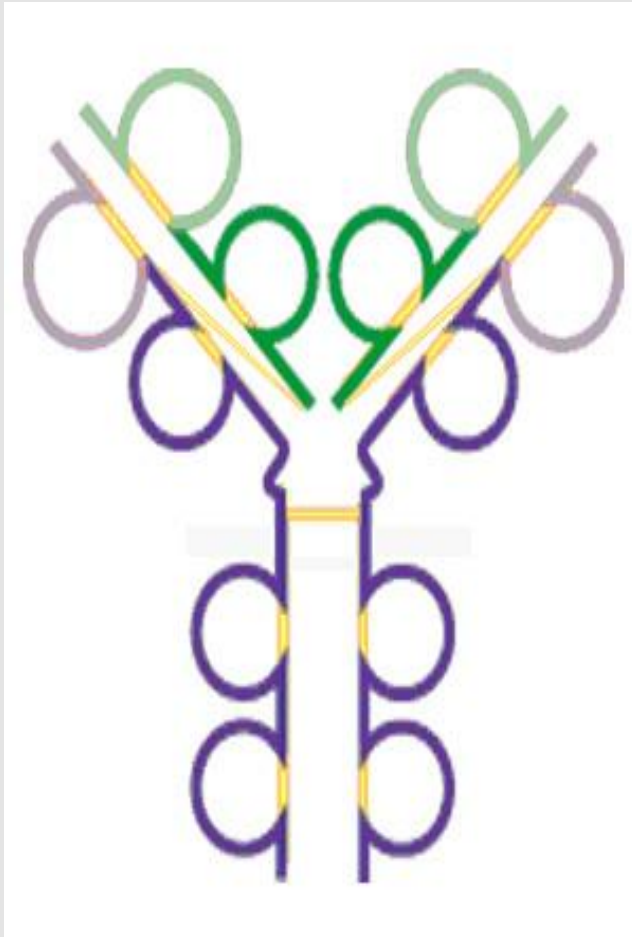


Abb. 1.3 Struktur eines Antikörpers bzw. Immunglobulins am Beispiel von IgG. Das Heterotetramer

Immunoglobulin Moleküle

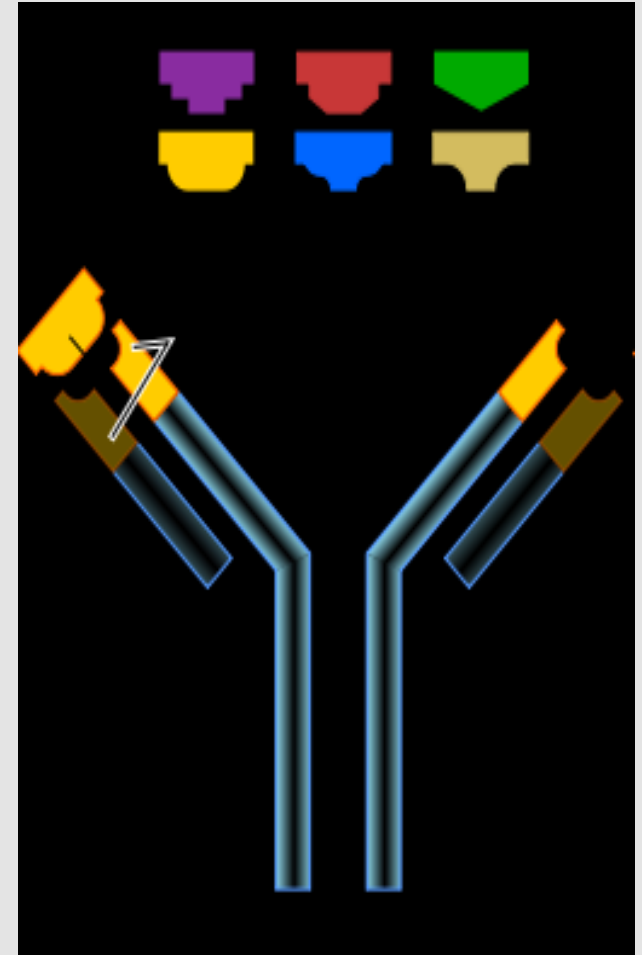


CDR
Variable
Region
Idiotyp

Fab Fragment

Constant
Region
Isotyp

Fc Fragment

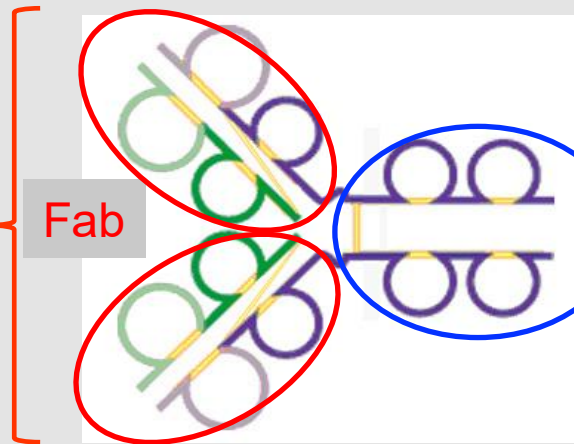


Immunoglobulin funktionen

Monofunktionelle

Karakter:

spezifische
Antigenerkennung
und –bindung



Polyfunktionelle Charakter:

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

Immunglobulin isotypen

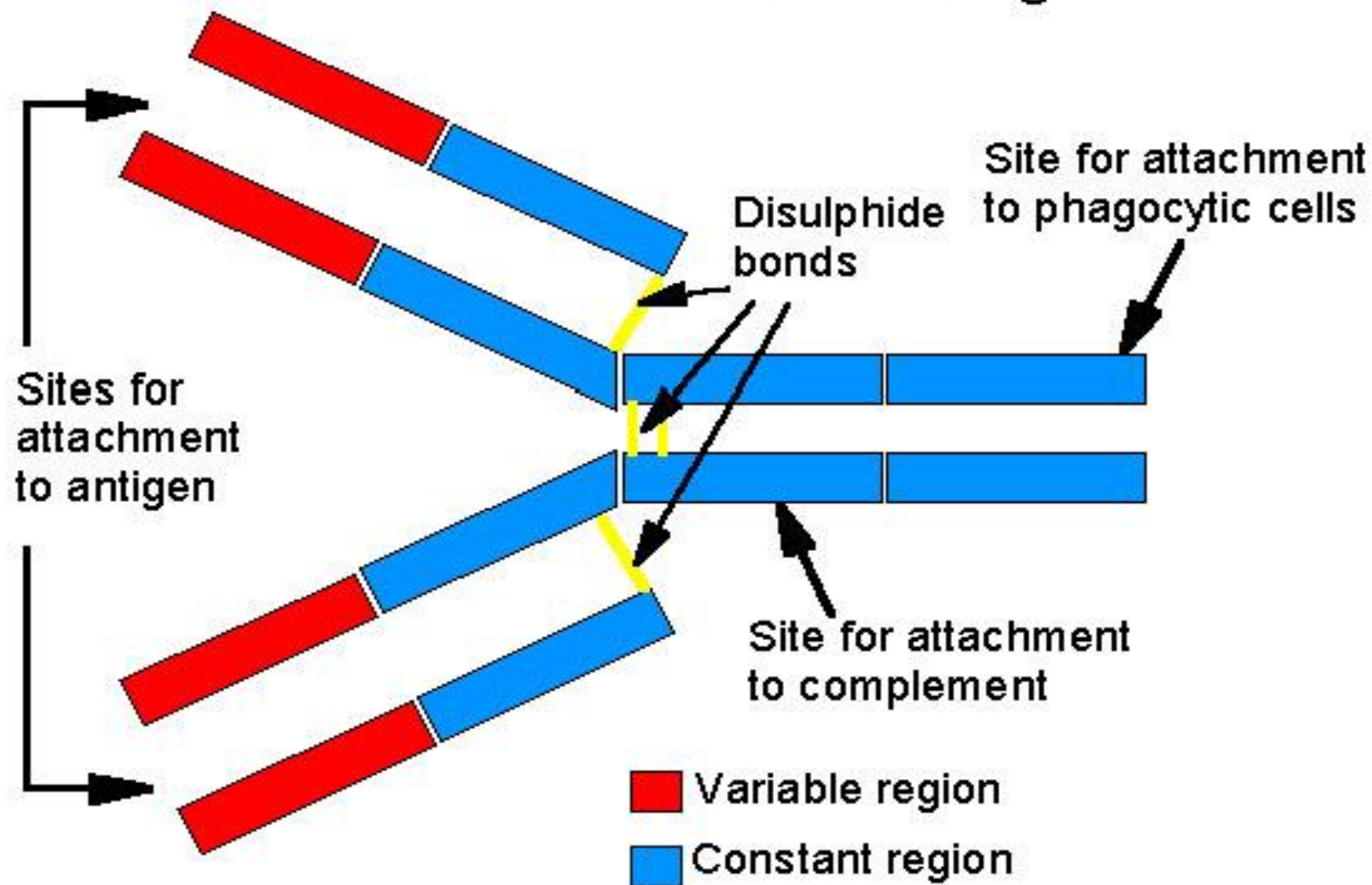
- Auf Grund von den konstanten Domänen von schwere (**H**) und leichte (**L**) Kette.
- **CH isotypen:** heißt Ig Klassen und Subklassen als **IgG, IgM, IgA, IgD** und **IgE**. Alle Klassen werden in normal Serum (außerdem die membrangebundene IgD) als Isotypvarianten befunden.
- **CL Kette** hat nur 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	

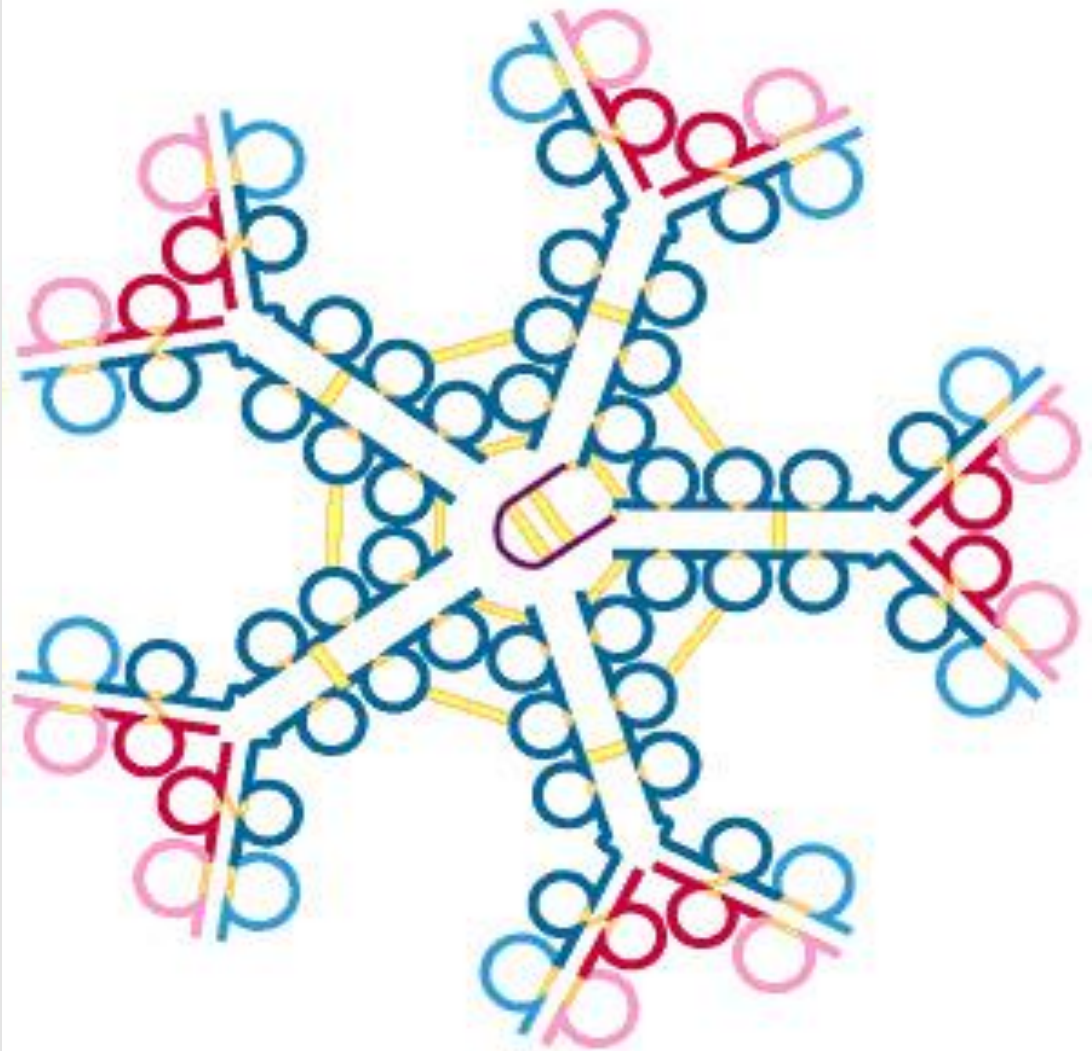
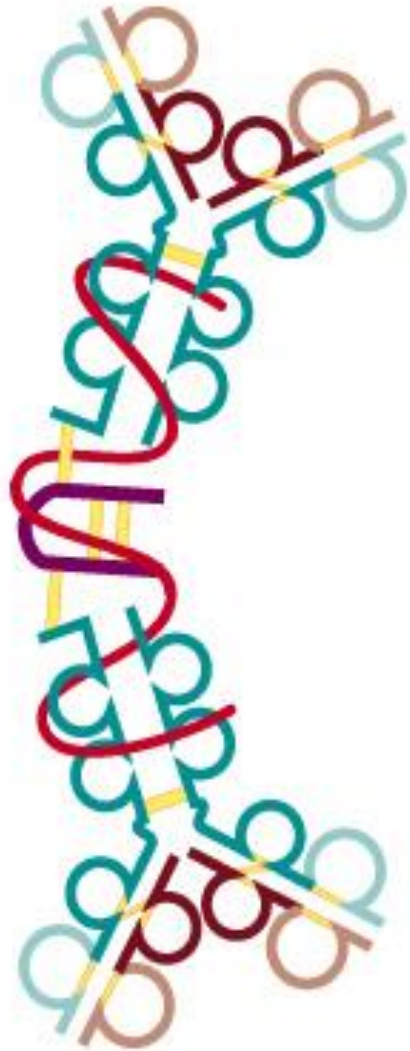
Pronunciation of Greek letters:

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

Sites for attachment to antigen

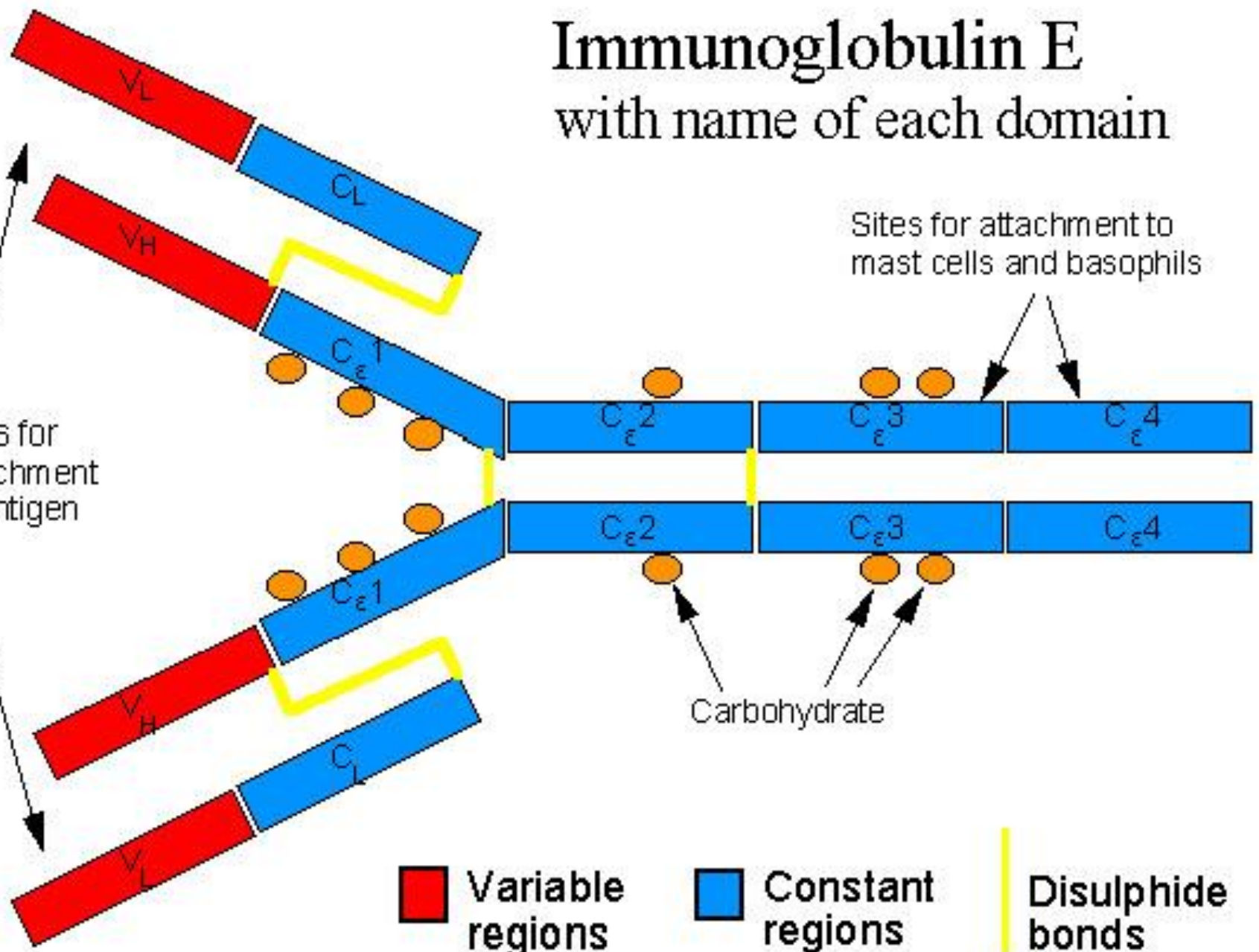
Sites for attachment to mast cells and basophils

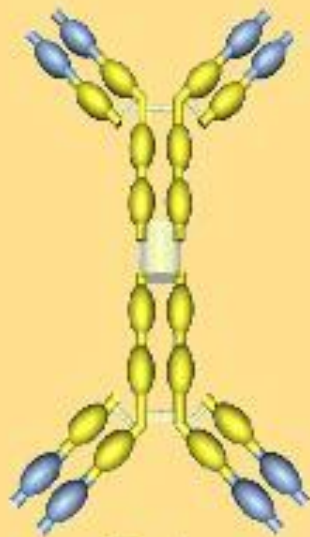
Carbohydrate

 Variable regions

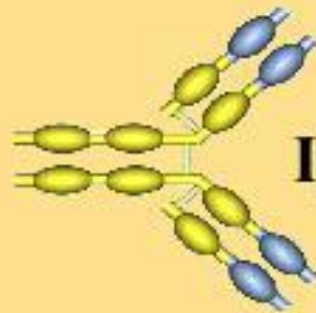
 Constant regions

 Disulphide bonds

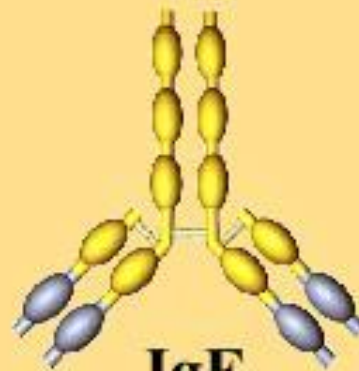




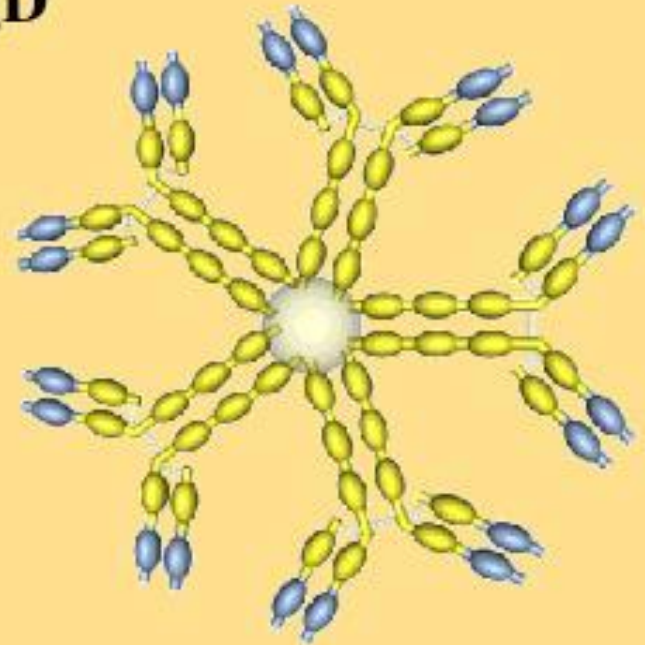
IgA



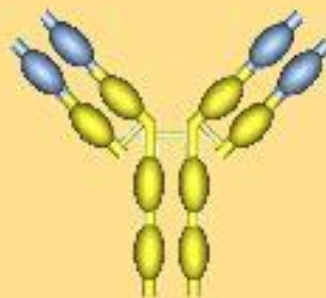
IgD



IgE

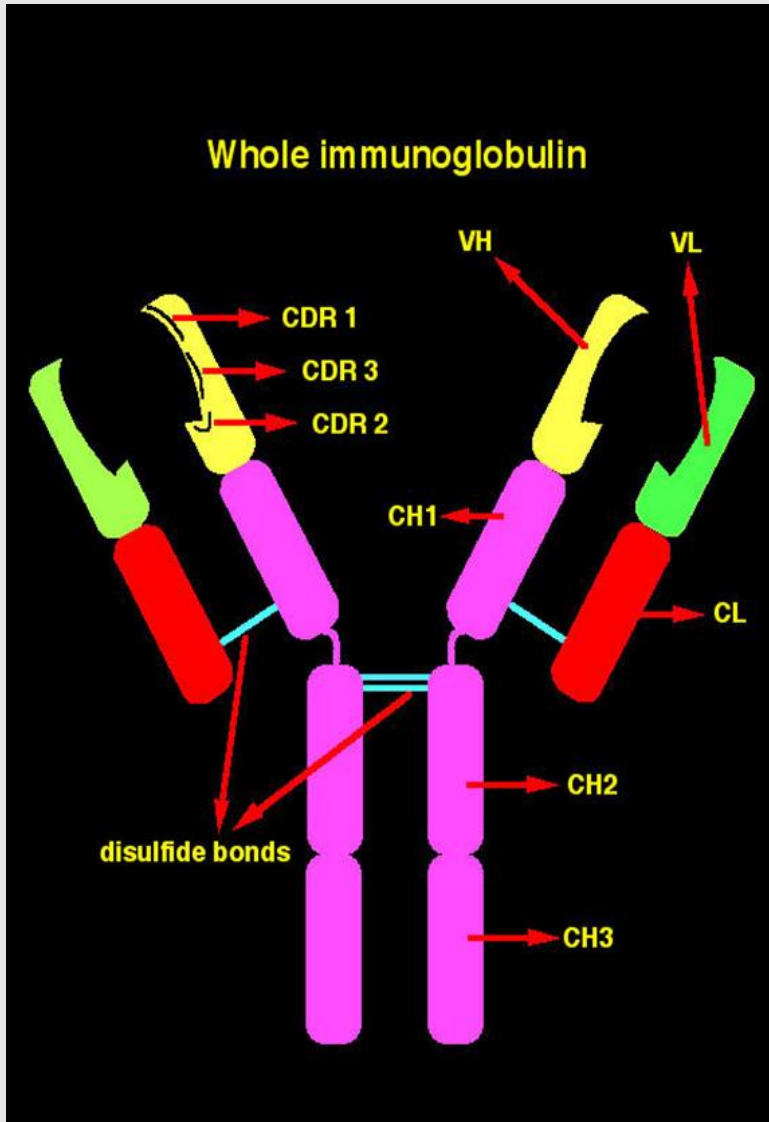


IgM



IgG

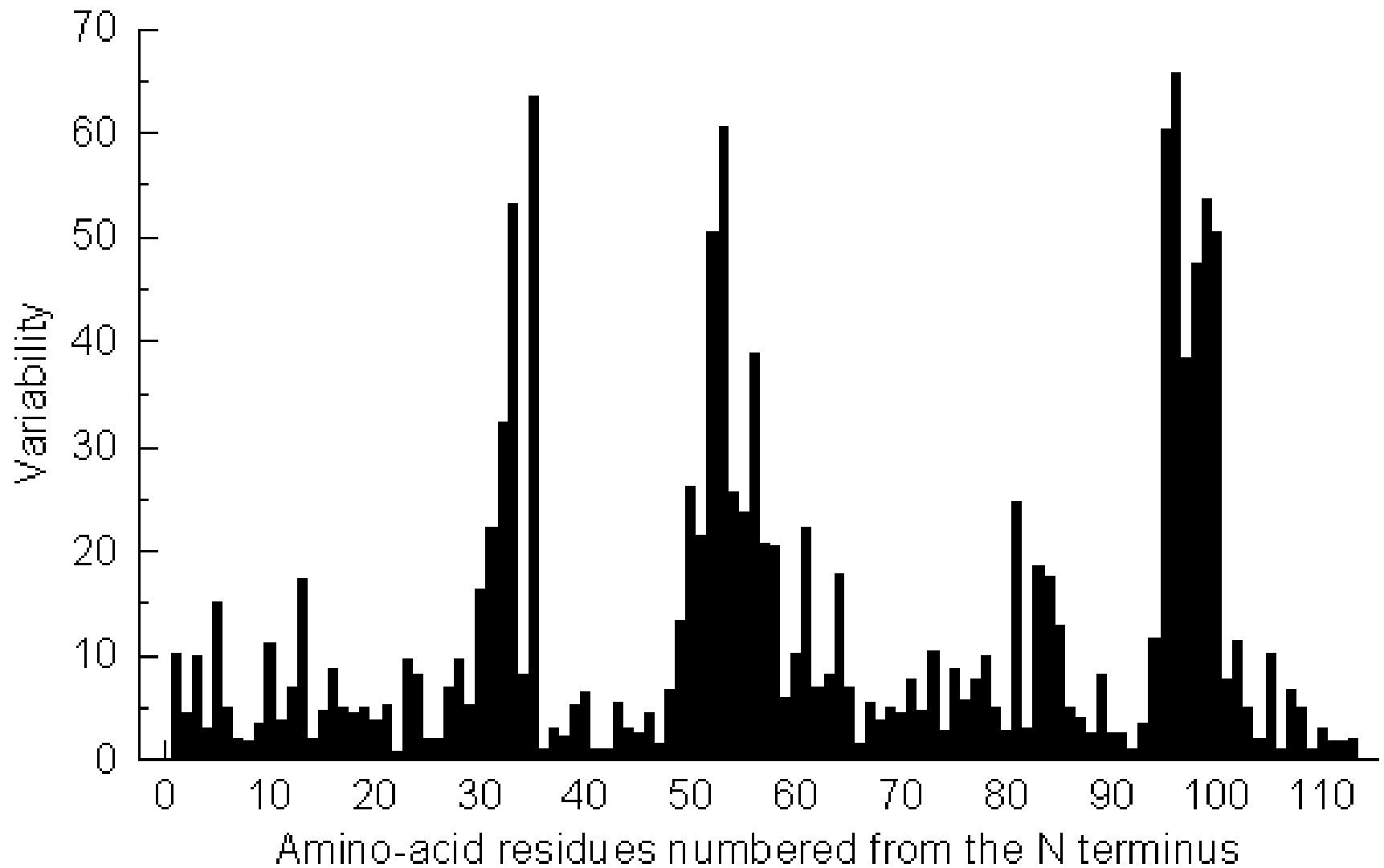
Immunoglobulin Idiotyp



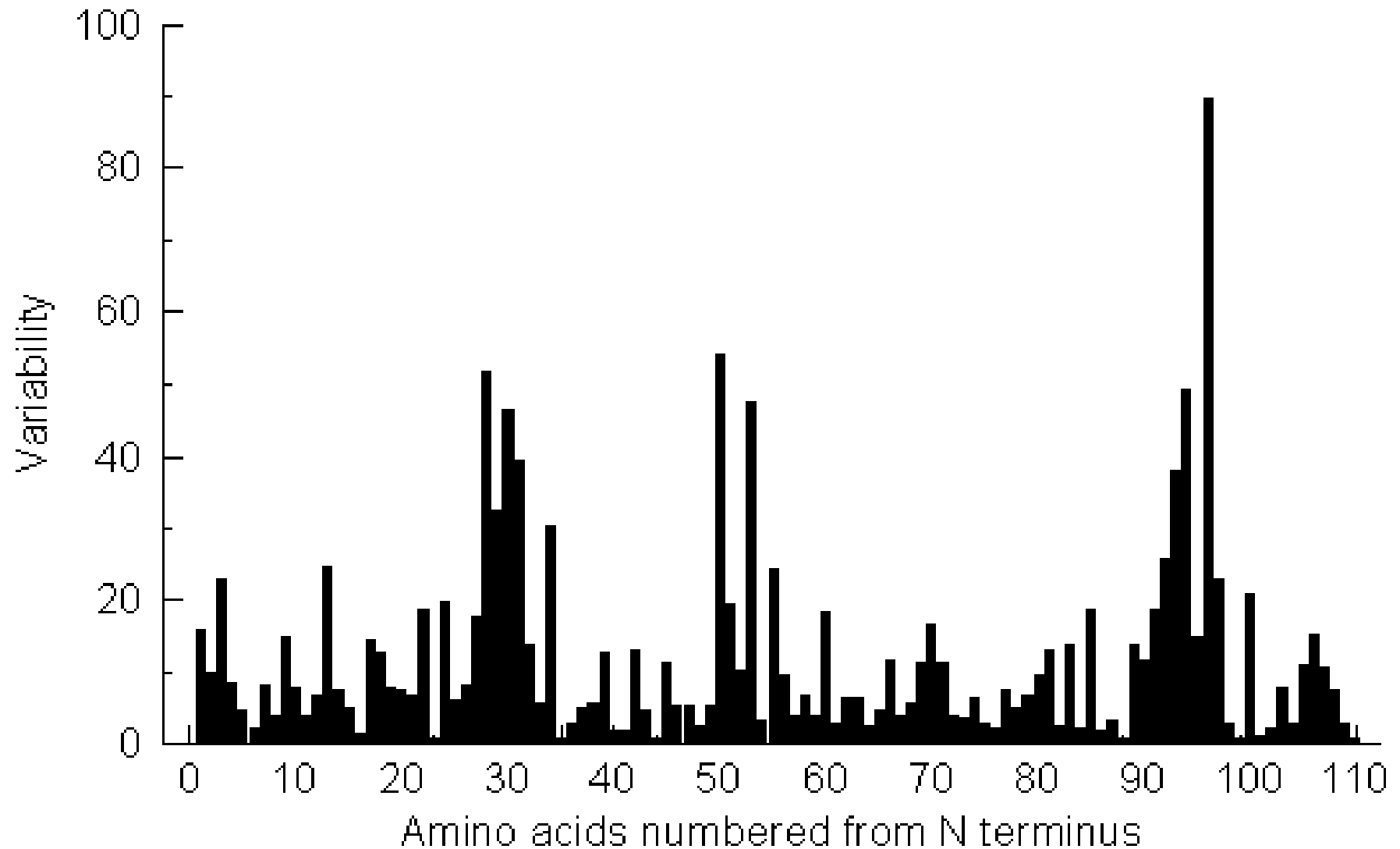
Individuelle Determinanten **V Regionen**, spezifisch für jede Antikörper.

Die N-terminal Ig Domain enthält ein V Region die bildet die **Antigenbindungstelle**: 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

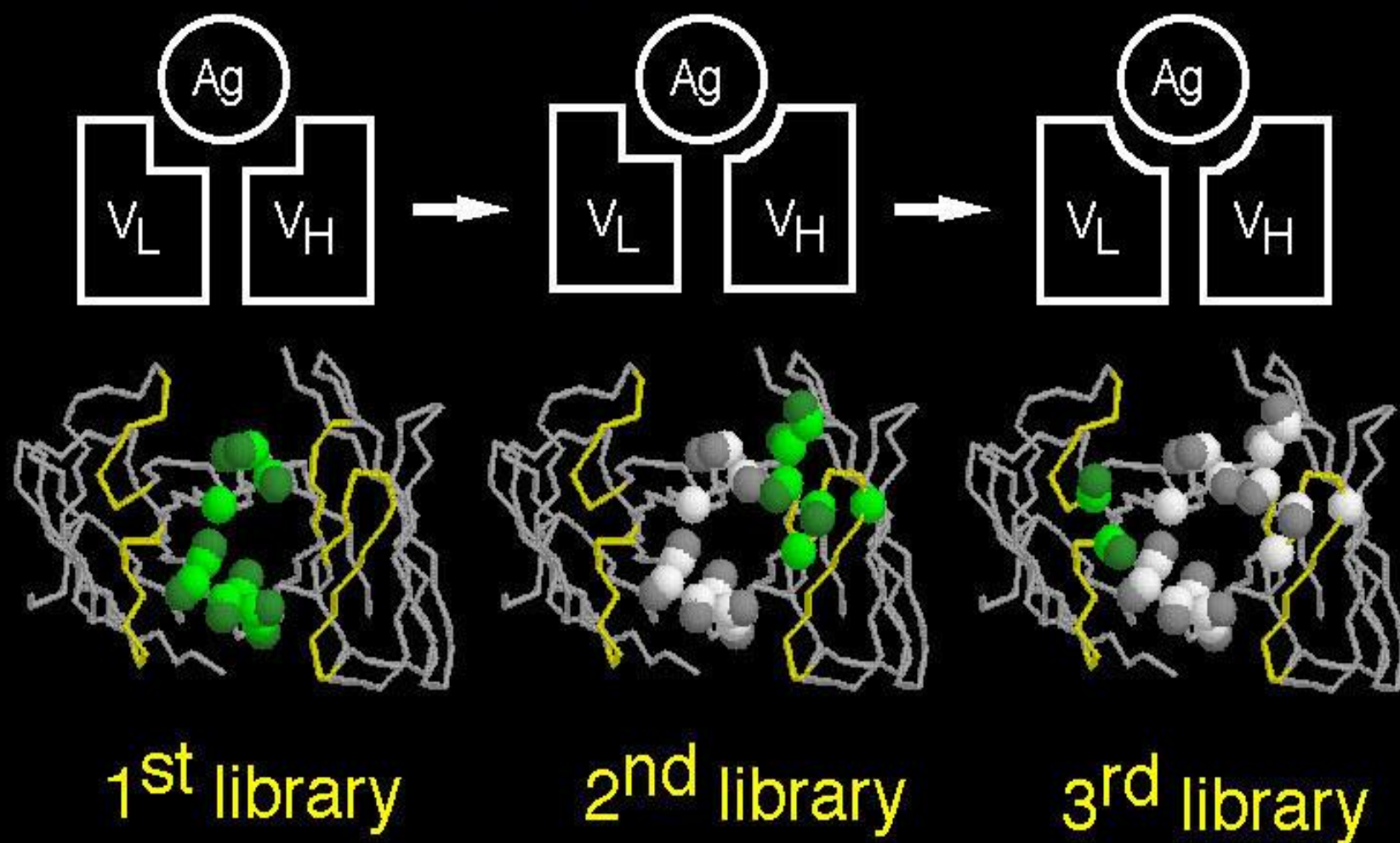


Variability of amino-acid residues in the variable region of Immunoglobulin L chains



Antibody affinity maturation

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



Antigenerkennung von T Zellen

“MHC-Restriktion”

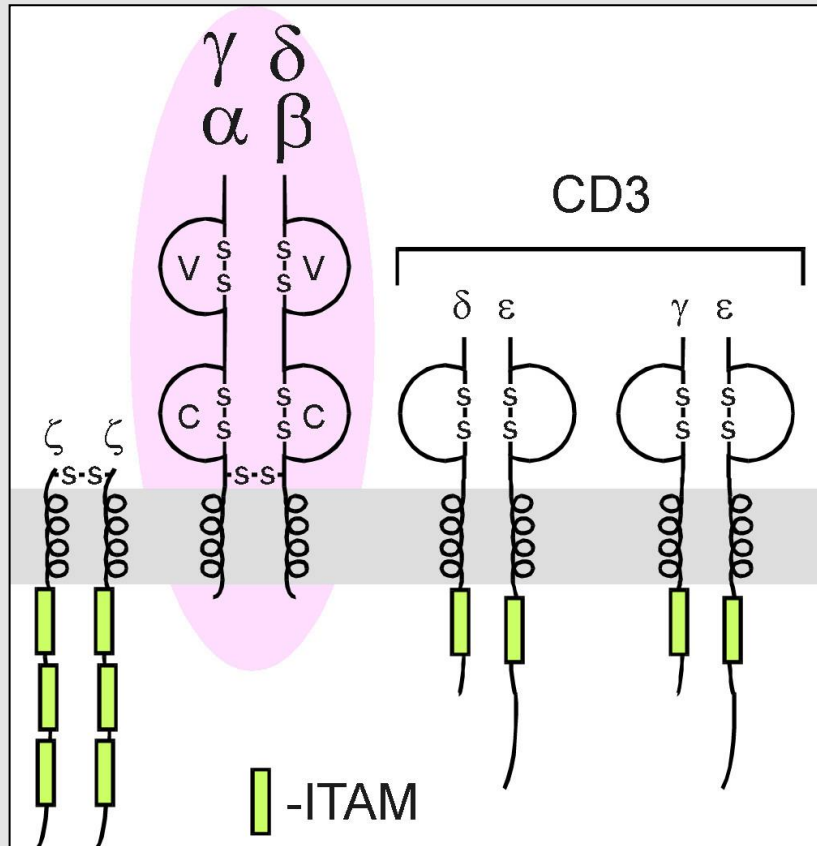
T Zelle erkennen Antigene nur als MHC-Peptidkomplexen die auf körpereigene Zelle erscheinen.

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

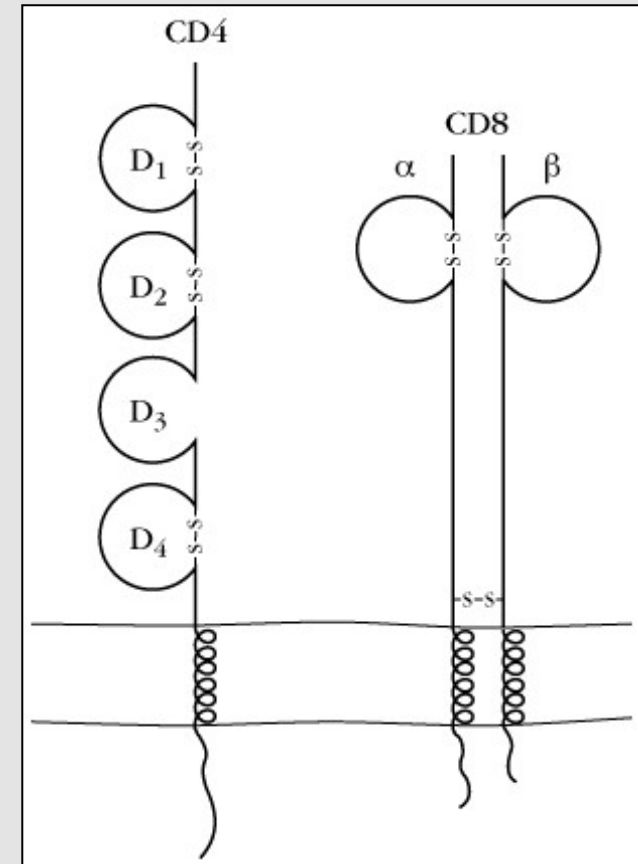
CD4+ (helfer) T-Zelle MHC II-Peptidkomplex

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

T Zell Rezeptor Komplex auf reife T Zellen



+

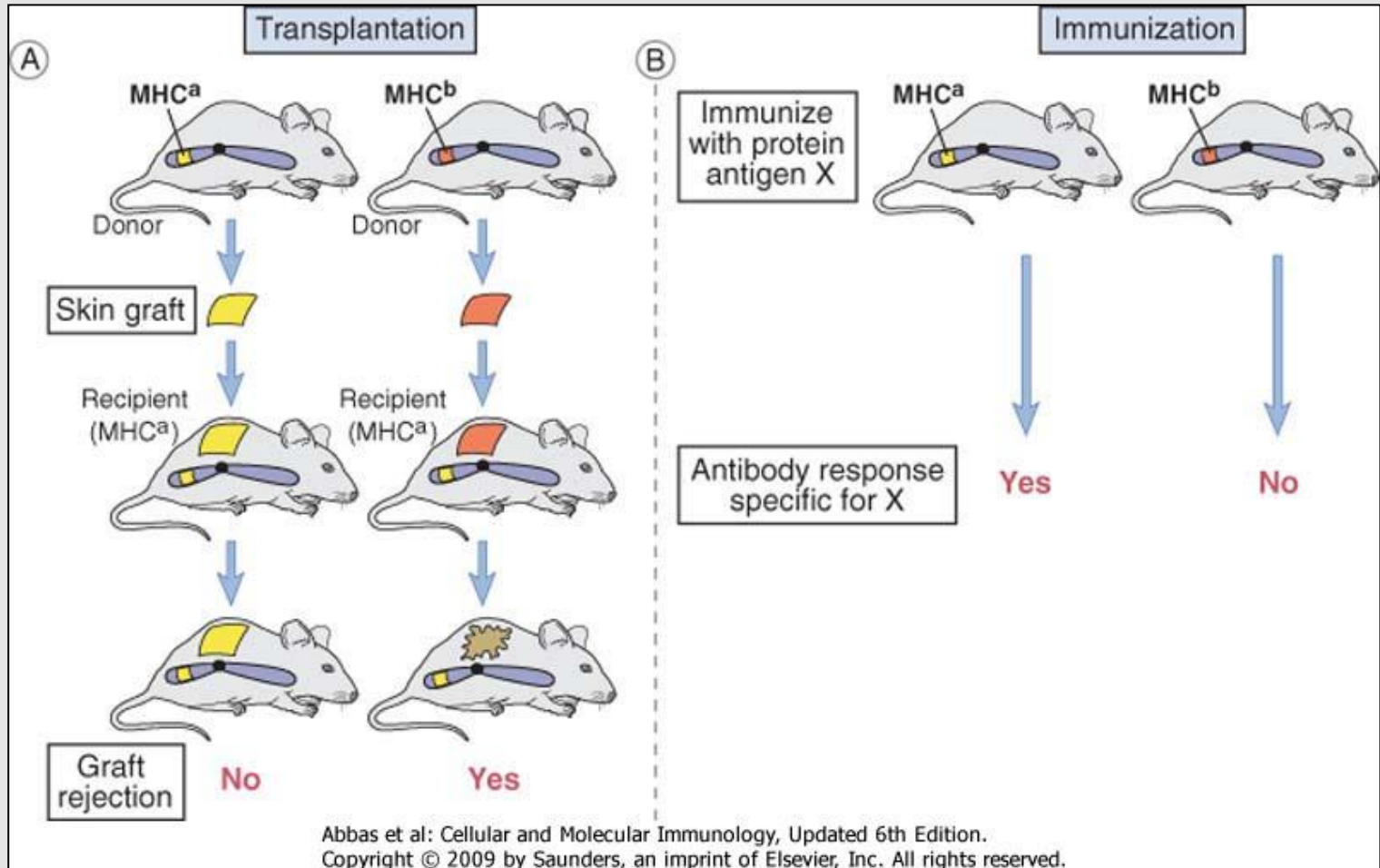


$\alpha\beta$ TcR – CD4+ oder CD8+)
 $\gamma\delta$ TcR – CD4-CD8-

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 = “**syngenisch**”)
- 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 (Ir) genes

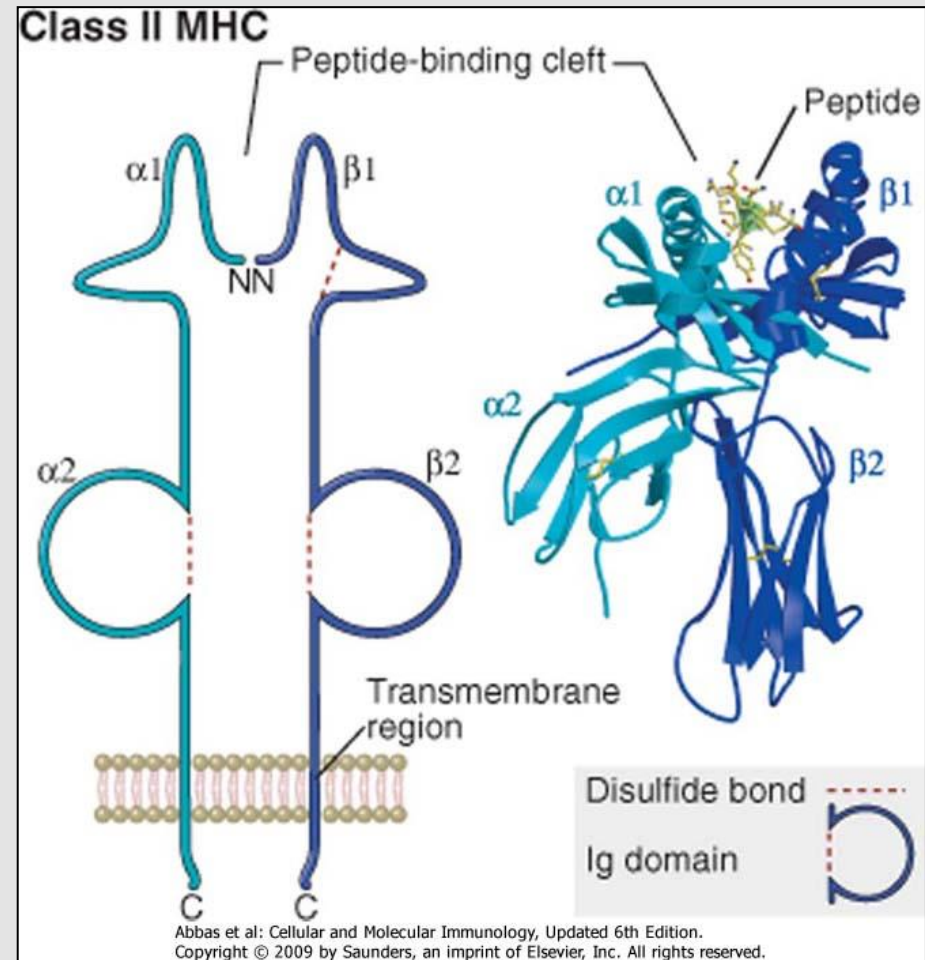
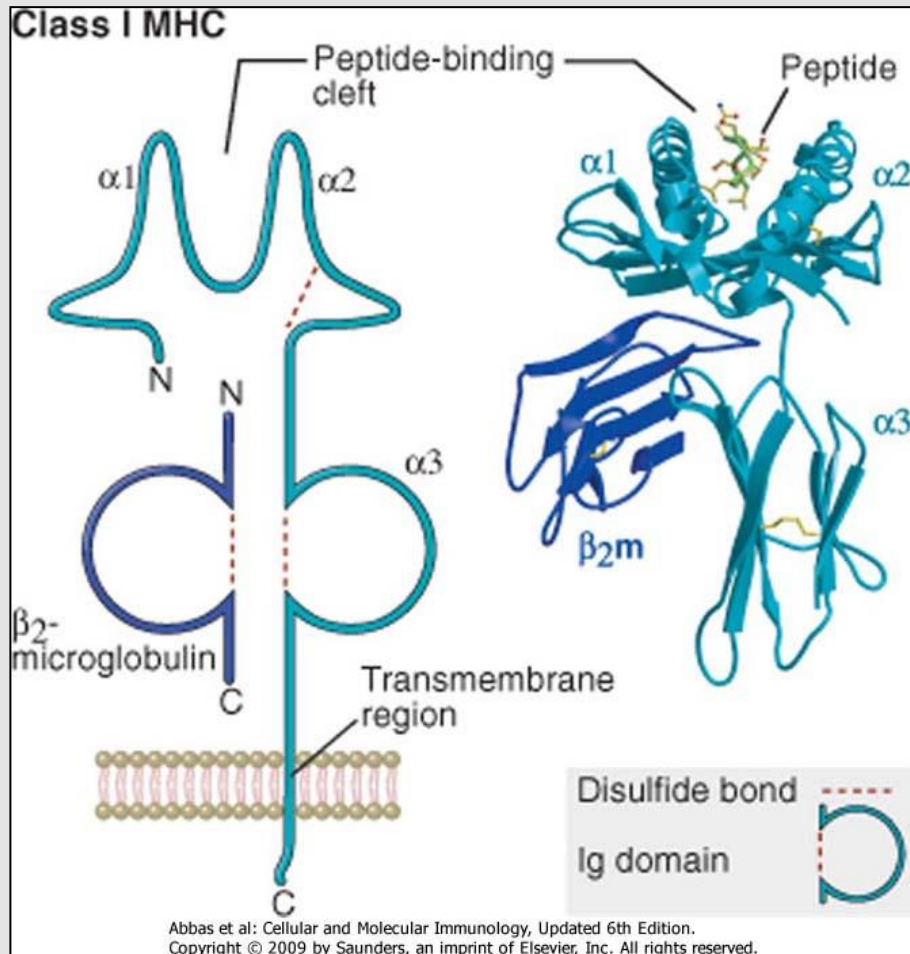
K, D (MHC Klasse I) Genen
Verantwortlich für Graftabstoßung

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

Karakteristika der MHC-I und MHC-II Moleküle

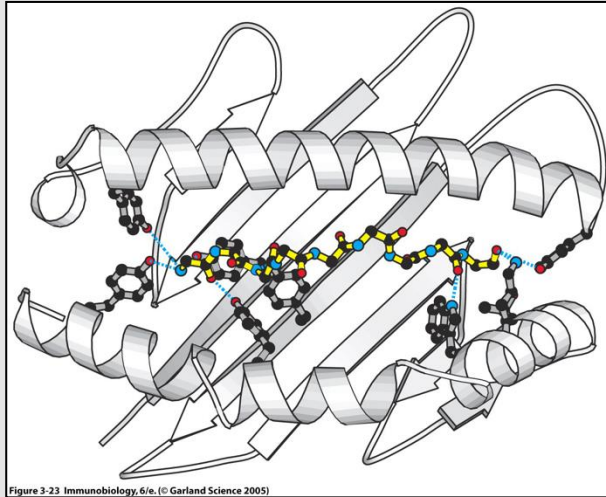
Karakteristika	Klasse I MHC	Klasse II MHC
Polypeptidkette	α (44-47 kD) β_2 -Mikroglobulin (12 kD)	α (32-34 kD) β (29-32 kD)
Polimorphe Aminosäure	$\alpha 1$ and $\alpha 2$ Domaine	$\alpha 1$ and $\beta 1$ Domaine
Bindungsort für T Zell Korezeptor	$\alpha 3$ Region bindet CD8	$\beta 2$ Region bindet CD4
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

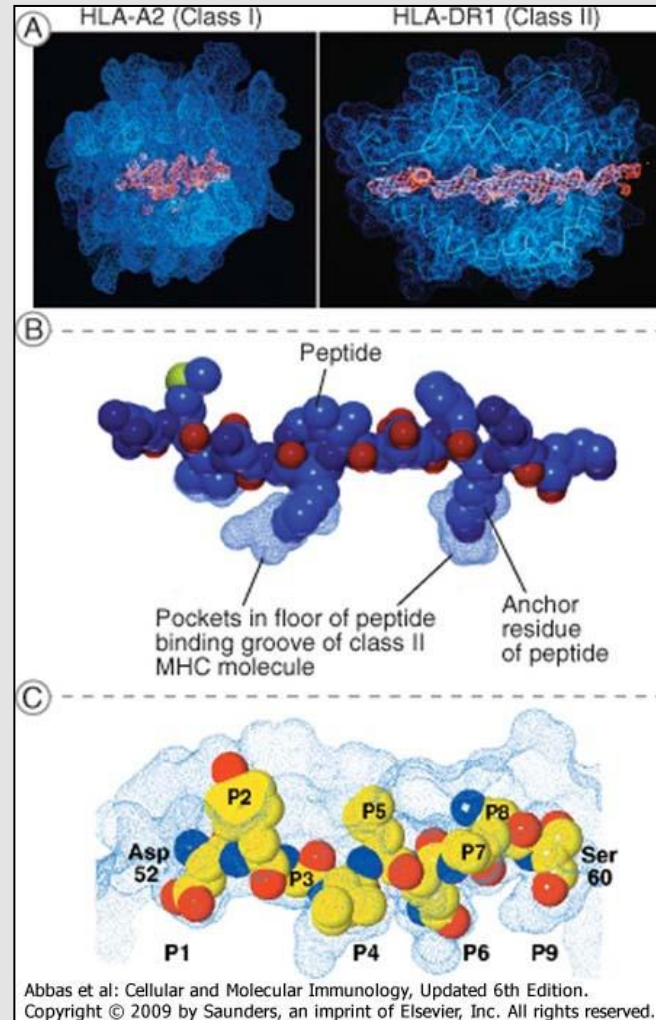
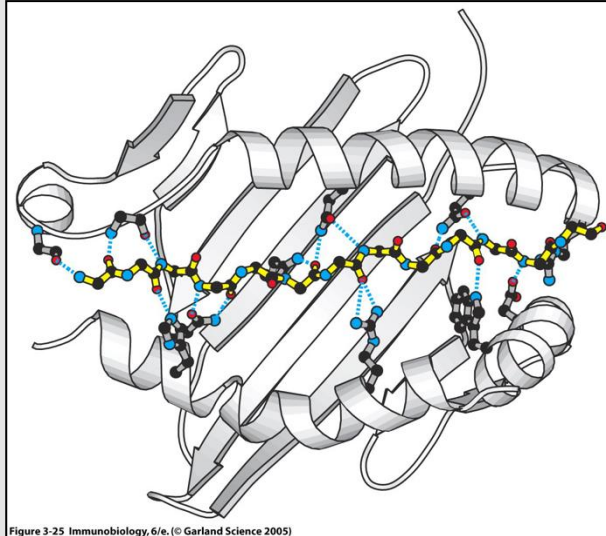


Peptidbindung der MHC-I und MHC-II

MHC-I

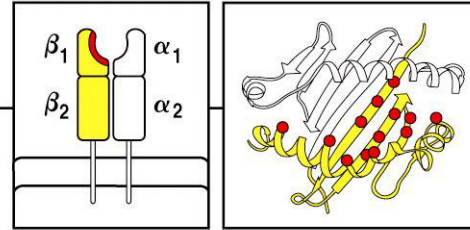
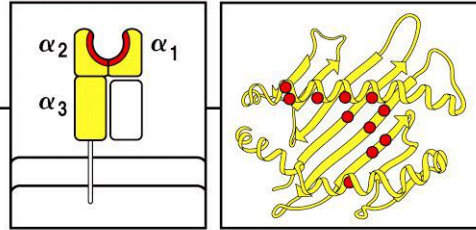


MHC-II



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

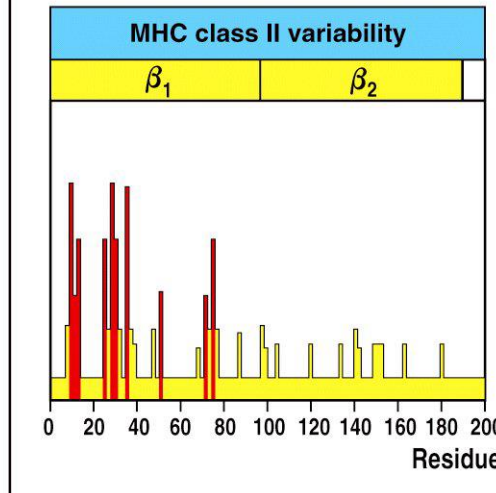
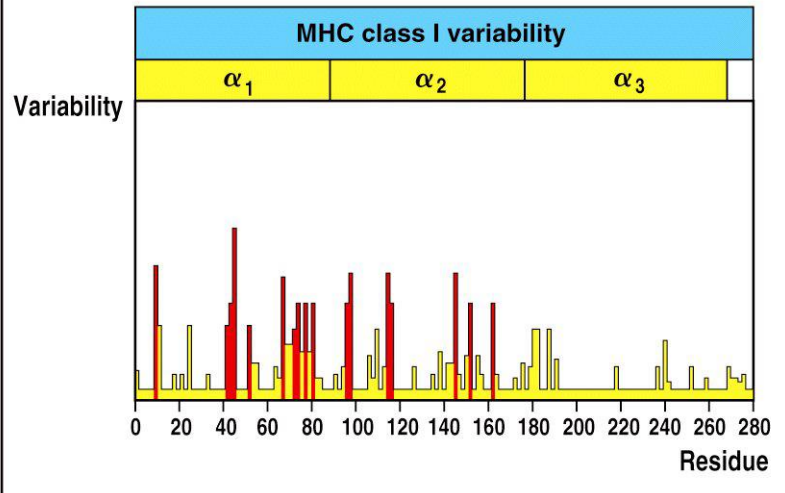
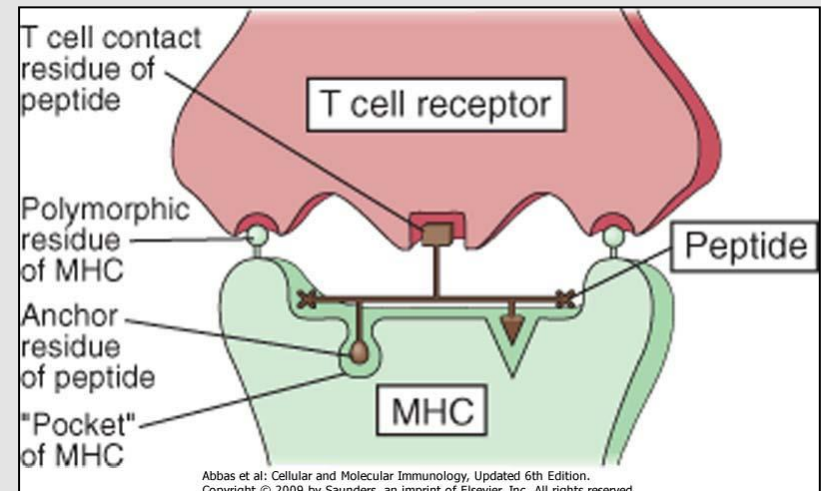


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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



MHC-II Peptidbindung

$$I-A^k$$

Diagram illustrating a protein structure with a sequence of amino acids. The sequence is: Q, A, T, N, R, N, T, D, G, S, T, D, Y, G, I, L, Q, I, N, S, R, W, W, C, N, D, G, R. The sequence is shown in a 3D representation with a blue box labeled 'I-A^k' and a red box labeled 'D'.

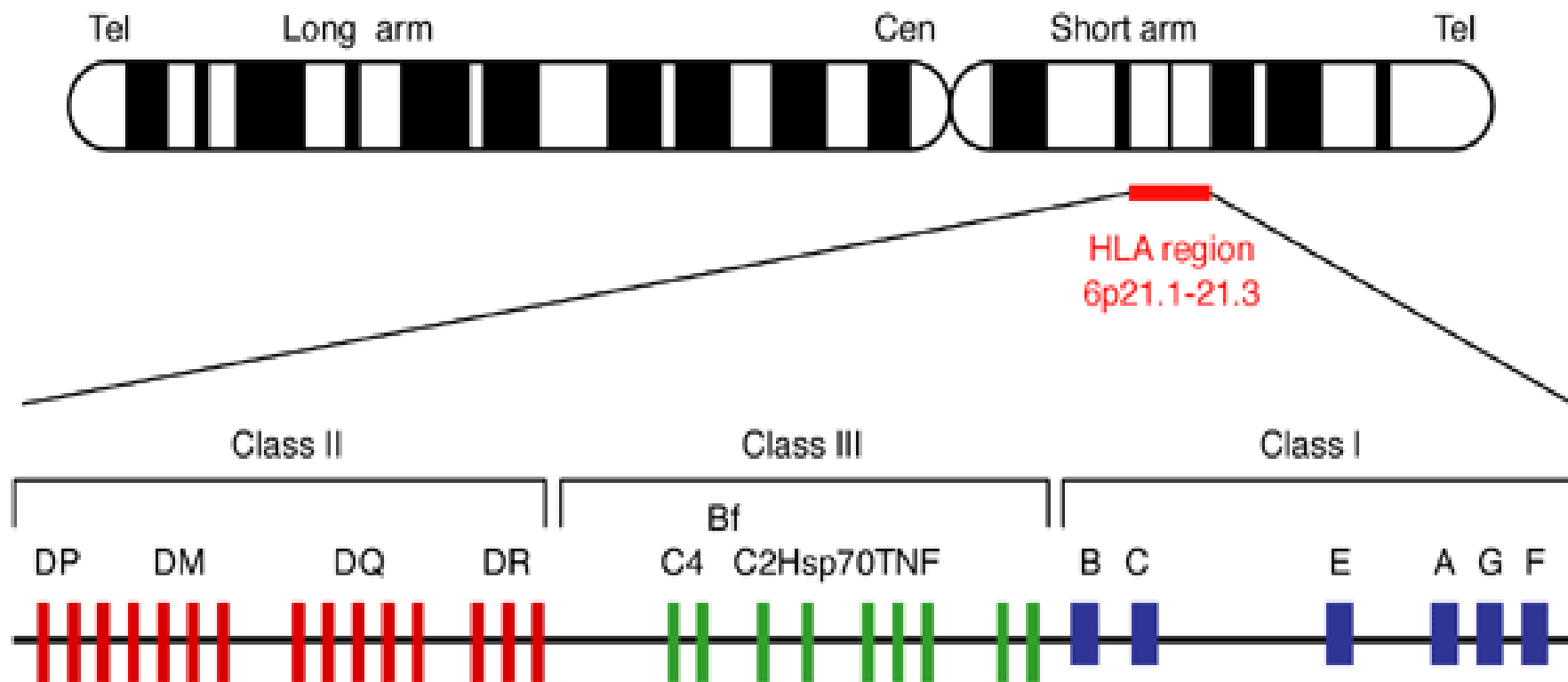
HLA-DR3

			I	S	N	Q	L	T	L	D	S	N	T	K	Y	F	H	K	L	N
				V	D	T	F	L	E	D	V	K	N	L	Y	H	S	E	A	
			K	P	R	A	I	V	V	D	P	V	H	G	F	M	Y			
				K	Q	T	I	S	P	D	Y	R	N	M	I					
				Y	P	D	F	I	M	D	P	K	E	K	D	K	V			
G	P	P		K	L	D	I	R	K	E	E	K	Q	I	M	I	D	I	F	H
			G	F	K	A	I	R	P	D	K	K	S	N	P	I	I	R	T	V
I	P	D		N	L	F	L	K	S	D	G	R	I	K	Y	T	L	N	K	N
				V	T	T	L	N	S	D	L	K	Y	N	A	L	D	L	T	N

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

HLA Mappe

Chromosome 6



Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

Expert Reviews in Molecular Medicine© 2003 Cambridge University Press

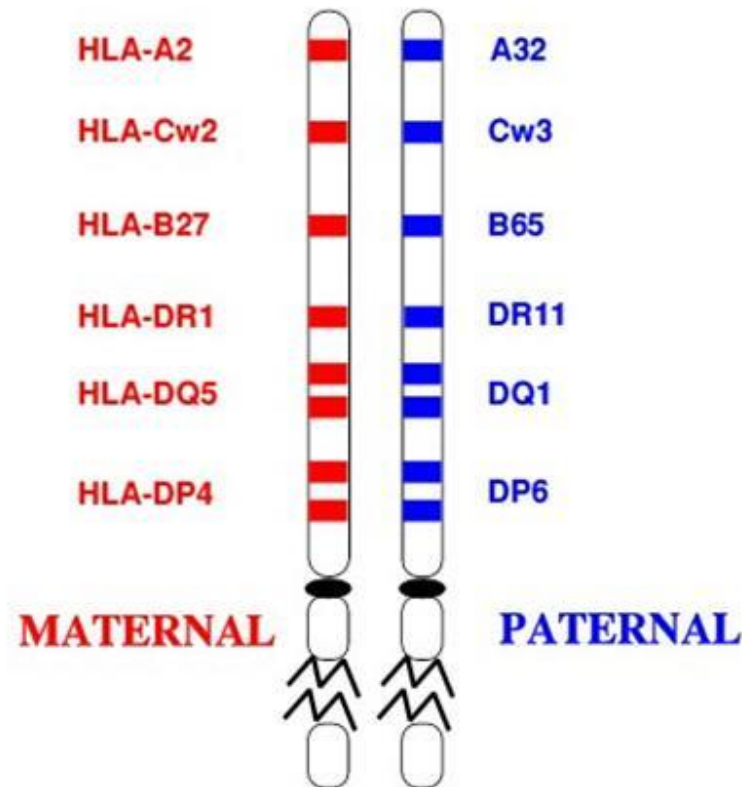
Genetik der MHC (HLA)

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**



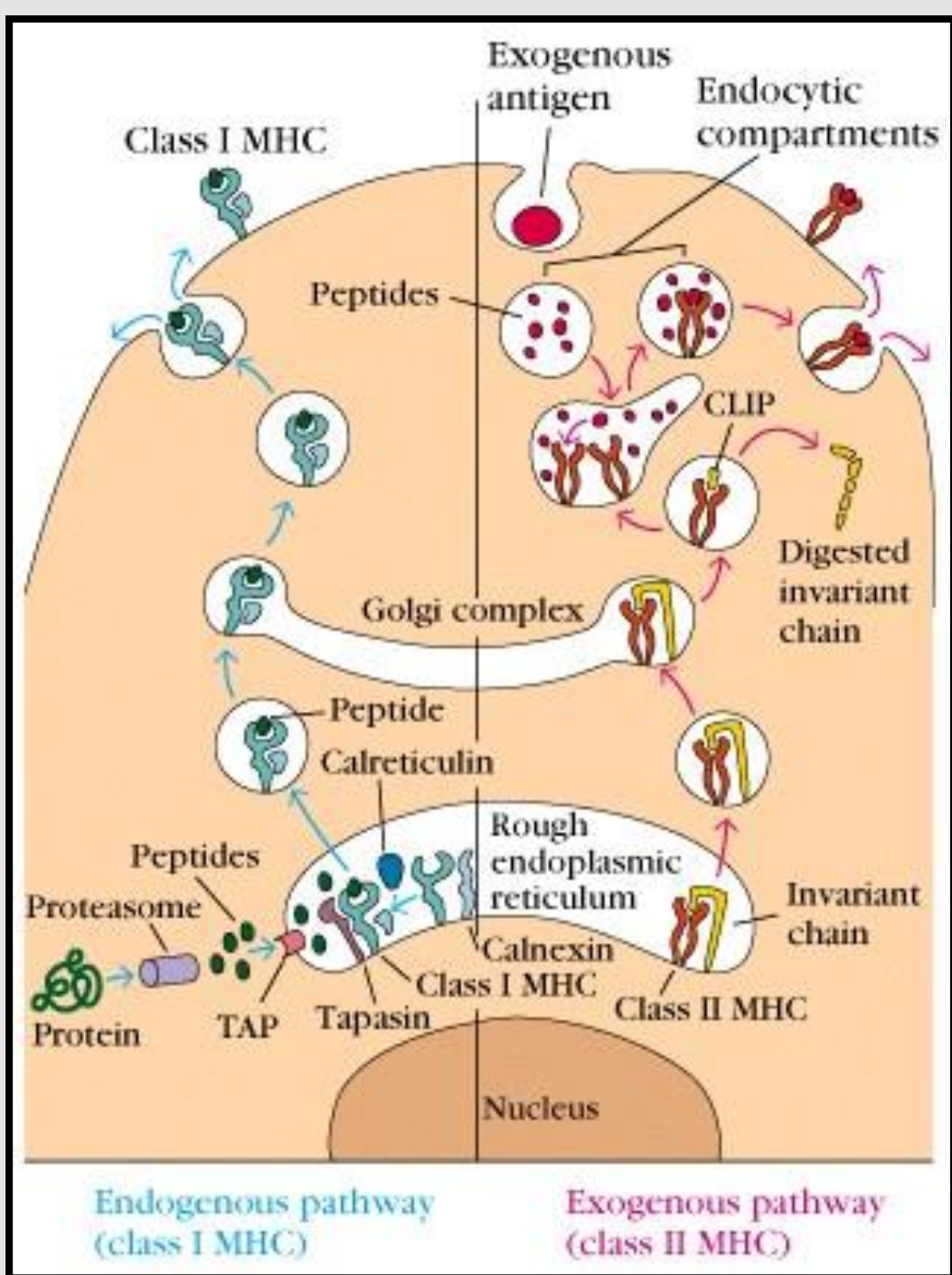
Expression der MHC I und MHC II

MHC I Alle kernhaltige Zellen + Thrombozyten

MHC II Professionelle Antigenpräsentierende
Zellen

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

Fakultative Antigenpräsentierende
Zellen zB. Entzündliche Epithel



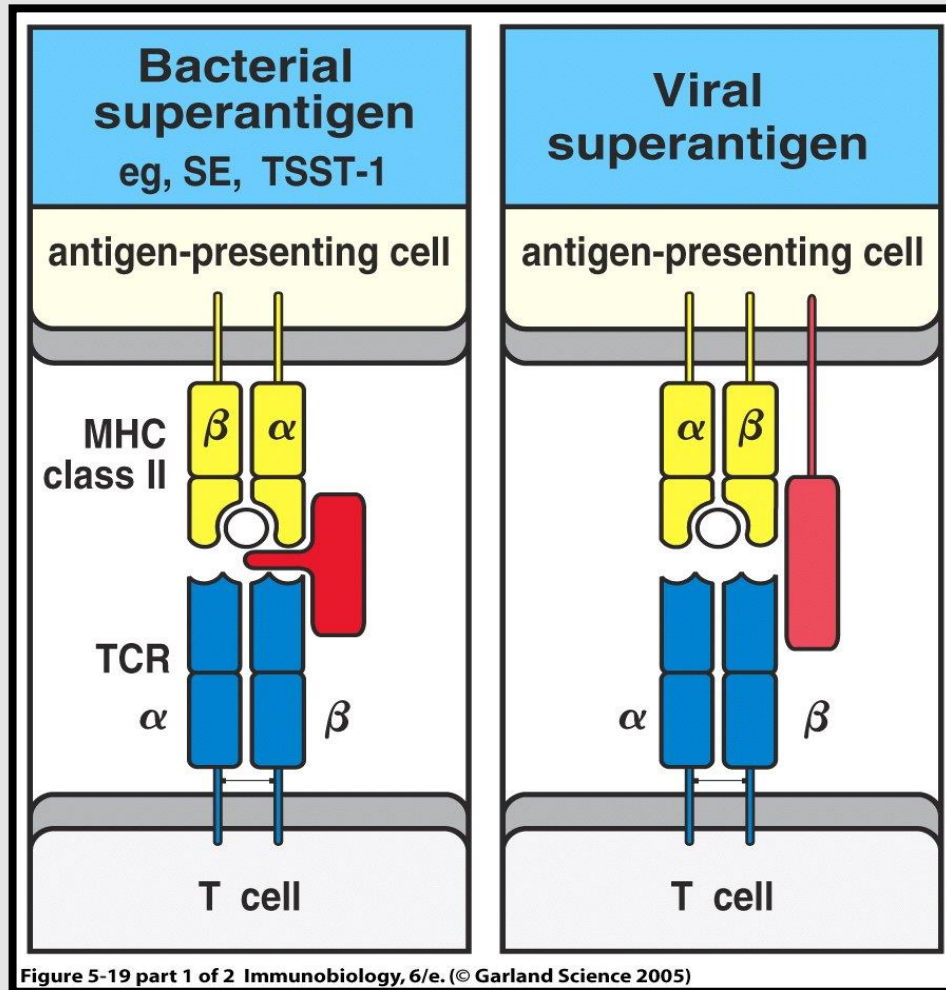
Antigenpräsentation auf MHC I

- 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 –
Spende 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)
lepomatous 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!

