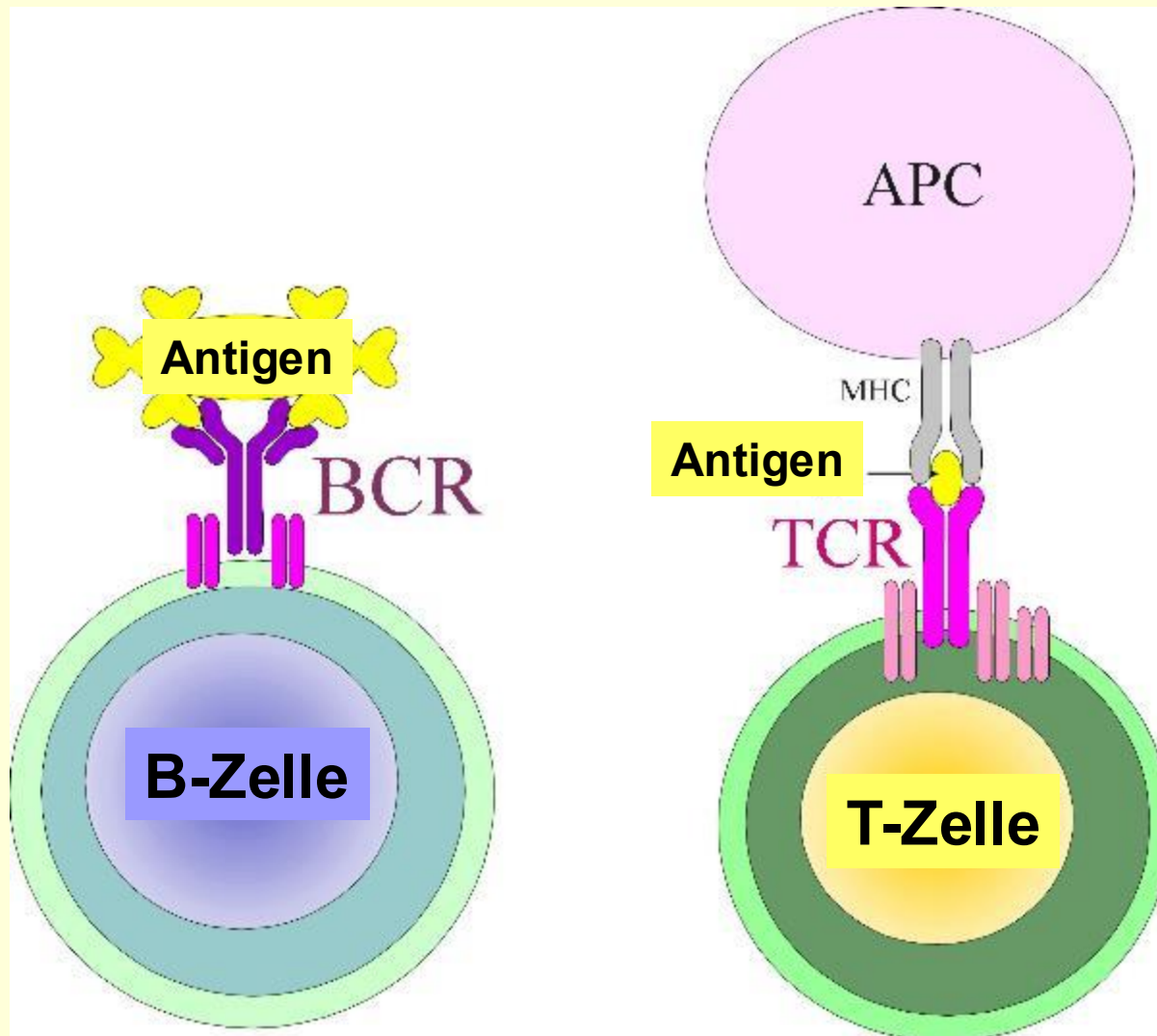


Grundlagen der Immunologie

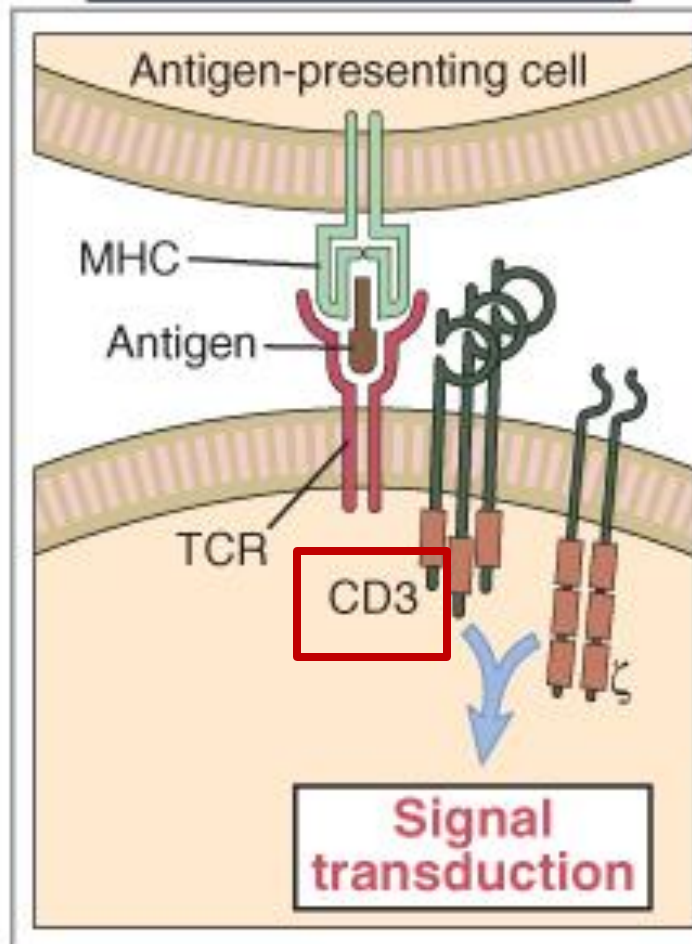
5-6. Vorlesung

**MHC-Moleküle und Gene,
Antigenpräsentation**

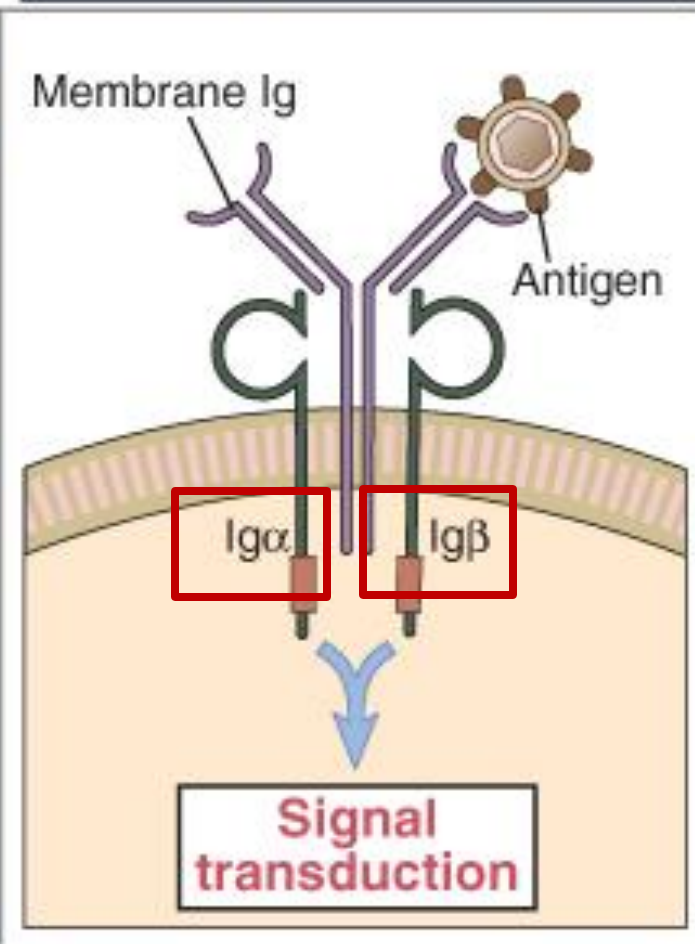
B-und T-Zelle Antigenerkennung



T-Zell Rezeptor (TCR)



B-Zell Rezeptor (BCR)



Antigenerkennung

B Zellen

T Zellen

Rezeptor

BcR (Ig)

TcR

Antigen

native

denaturierte (präsentierte)

APC

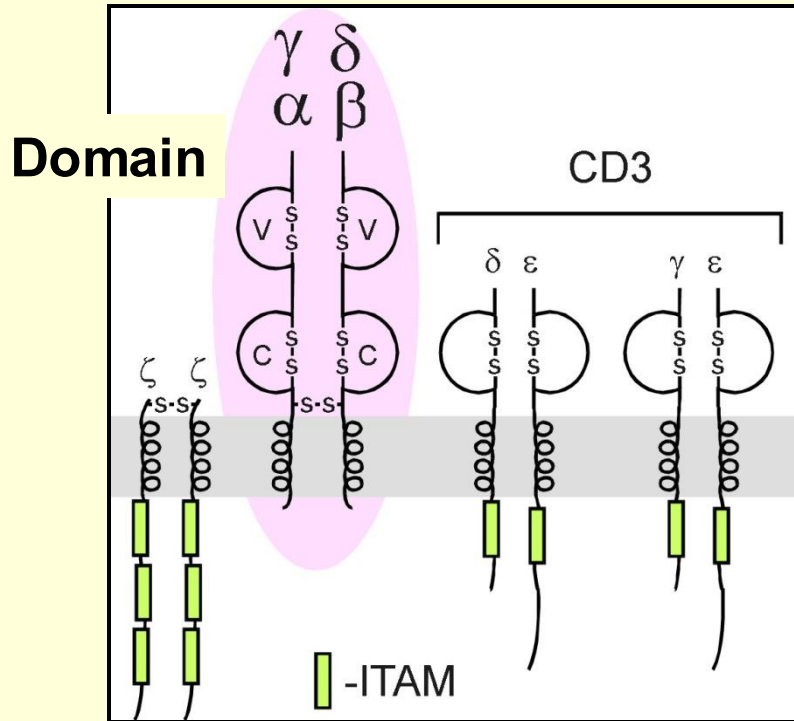
nicht nötig

nötig

Charakteristische Eigenschaften der Antigenerkennung von 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 APC 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

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-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

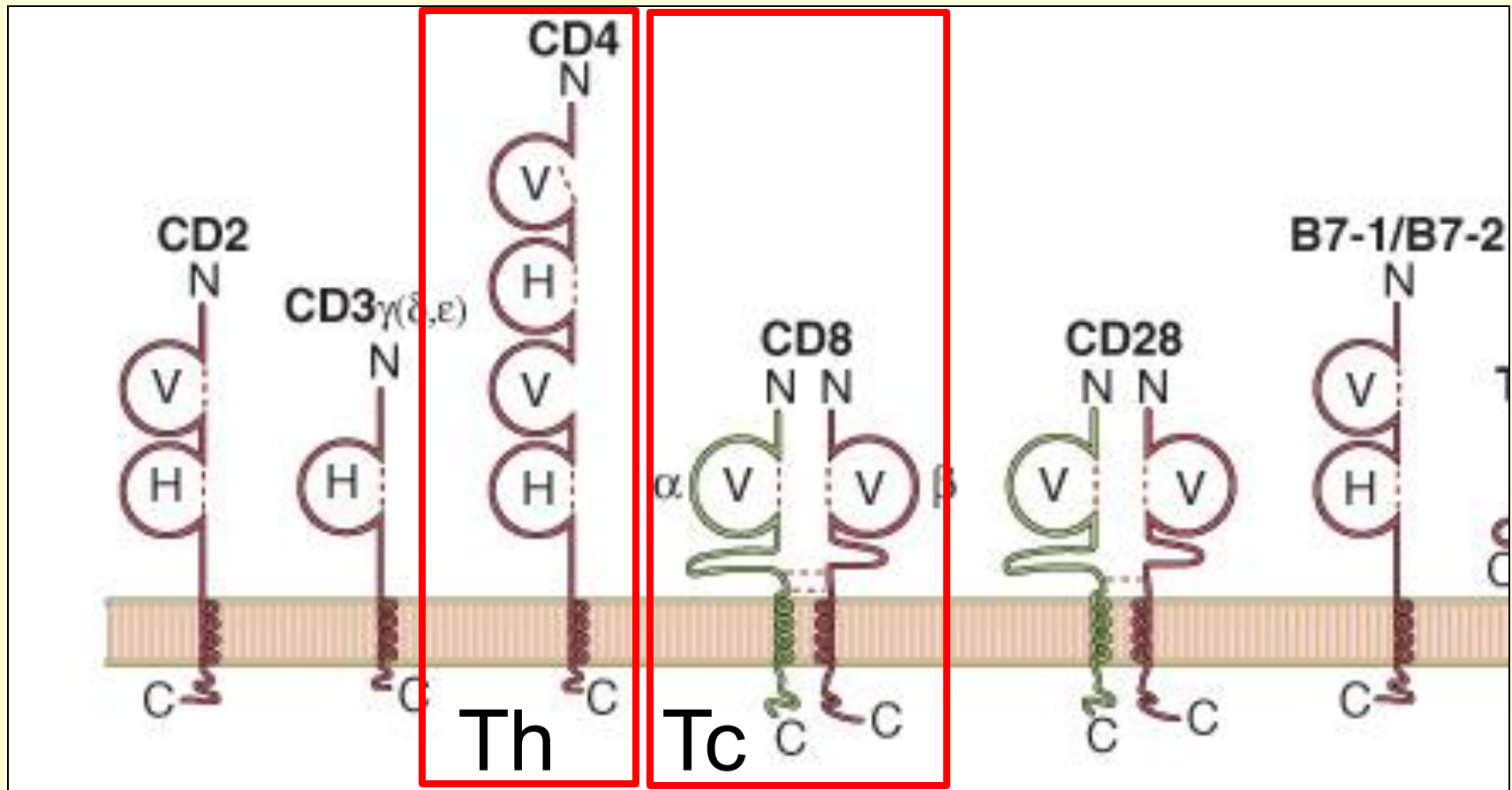
Akzessorische Moleküle: CD3 gamma, delta, epsilon, zeta, eta Ketten

Funktion: Signalisierung → 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

T-Zell Korezeptoren



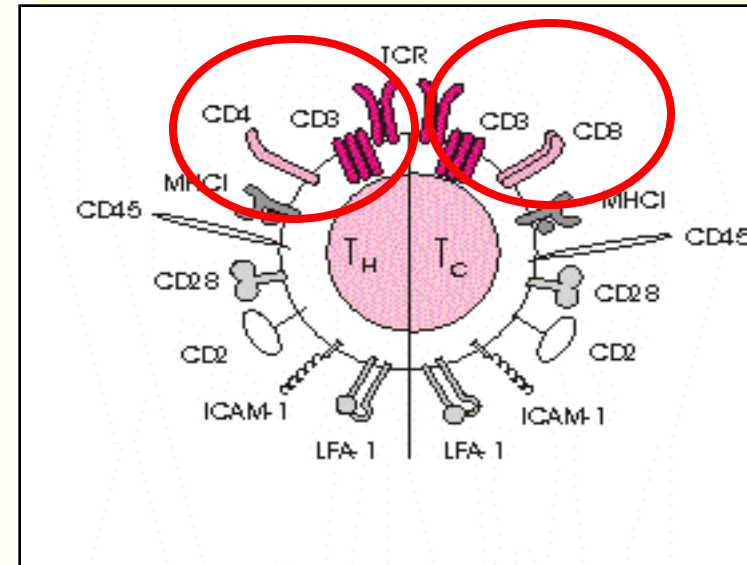
Funktion der $\alpha\beta$ TcR+ T-Zellen

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



Antigenerkennung von T Zellen

“MHC-Restriktion”

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

CD8+ (zytotoxische) T-Zelle

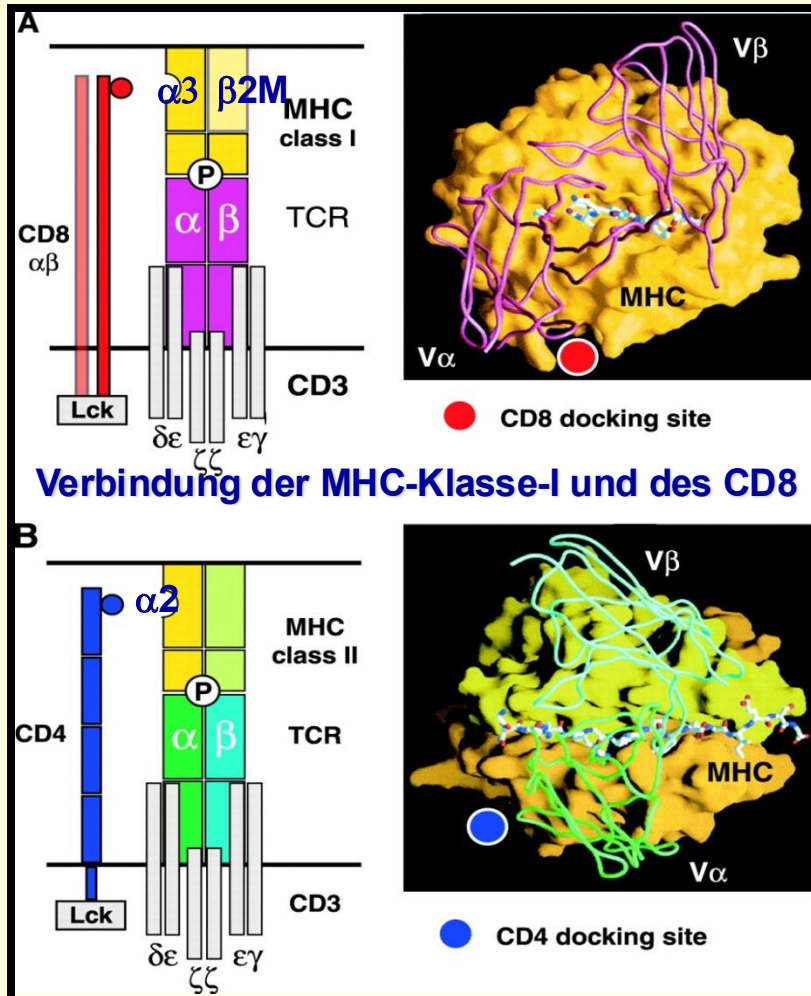
MHC I-Peptidkomplex

CD4+ (helfer) T-Zelle

MHC II-Peptidkomplex

R. M. Zinkernagel & P. C. Doherty – Nobelpreis für Physiology und Medizin (1996.)

MHC-Restriktion (Einschränkung)

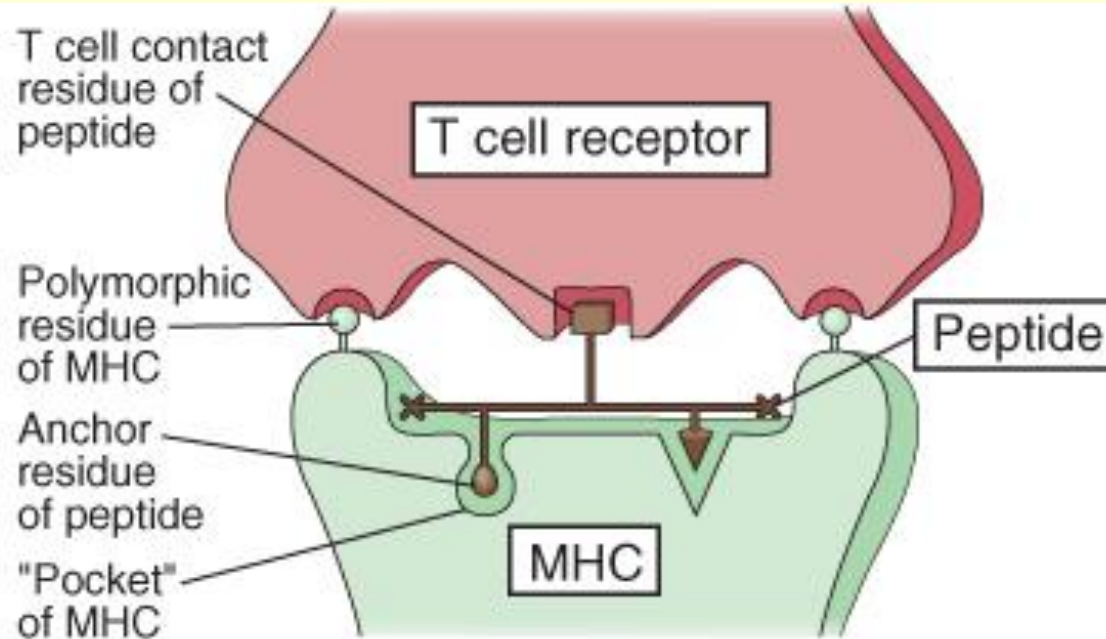


Verbindung der MHC-Klasse-I und des CD8

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

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



MHC-Moleküle

MHC-Moleküle

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

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

HLA-System = MHC-Moleküle

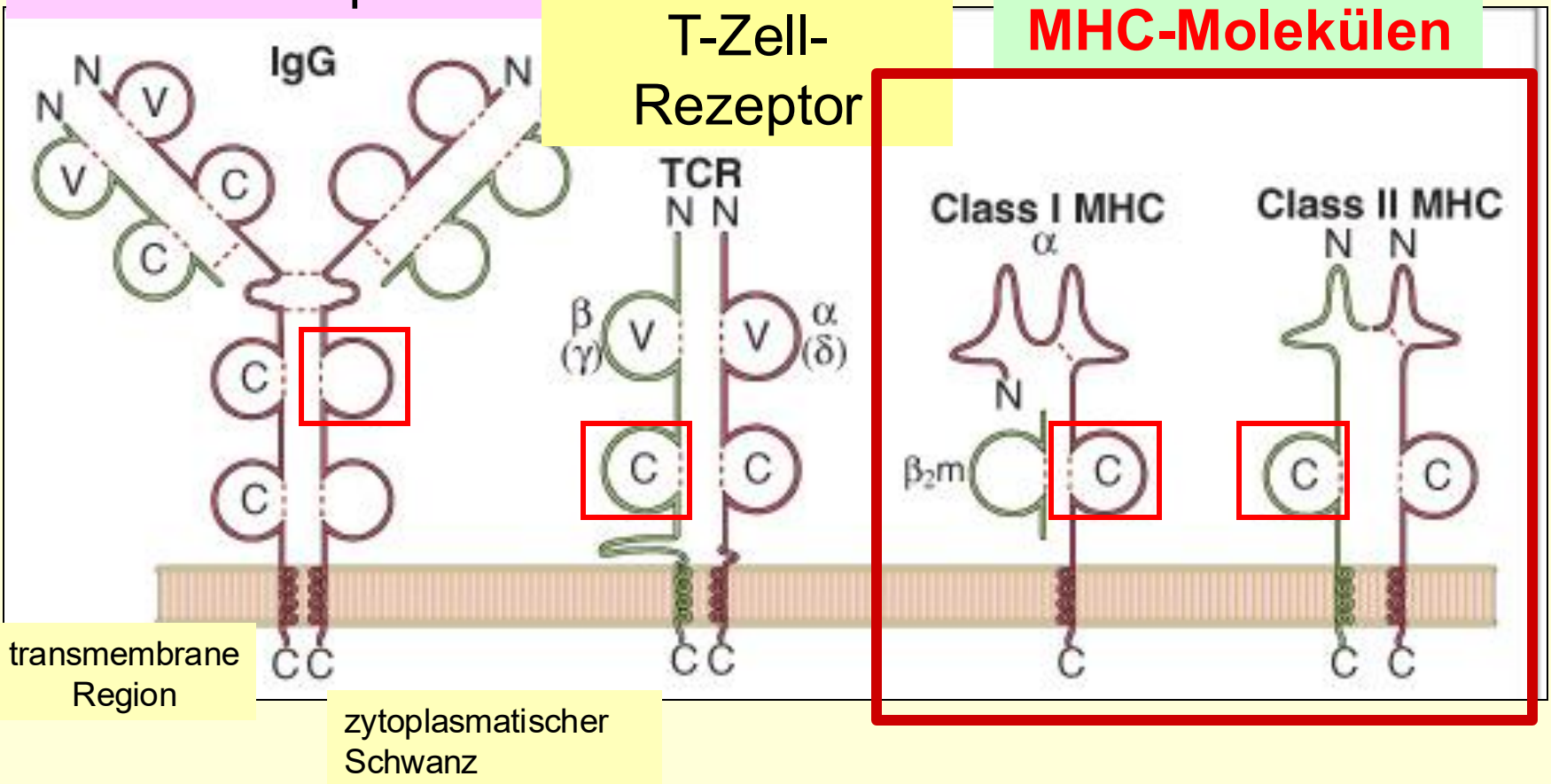
- **MHC-Moleküle**, sind körpereigene Antigene auf der Oberfläche jeder Körperzelle, und auf Zellen die immunologische Vorgänge regulieren.
- Diese Moleküle kennzeichnen die Zellen als zum Körper gehörig und sind.
- Sie sind auf Leukozyten leicht nachweisbar.
- Daher kommt auch die Bezeichnung HLA-System
Human Leukocyte Antigen = menschliches Leukozytenantigen

Ig-Superfamilie -MHC

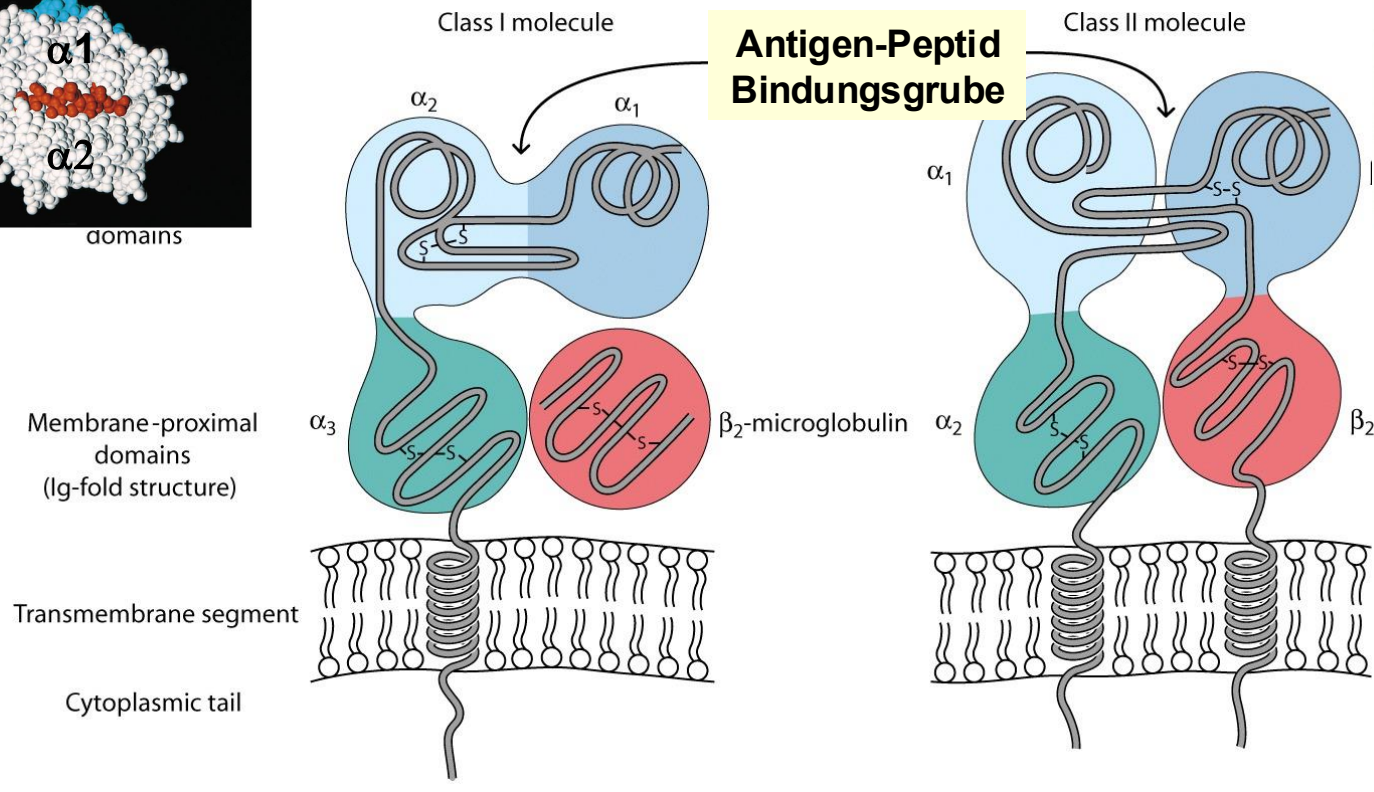
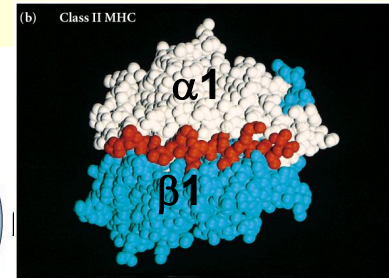
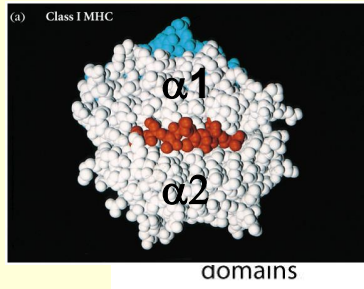
B-Zell Rezeptor-
Antikörper

T-Zell-
Rezeptor

MHC-Molekülen



Struktur der MHC-I und -II-Moleküle



Peptide:

8-10 Aminosäuren

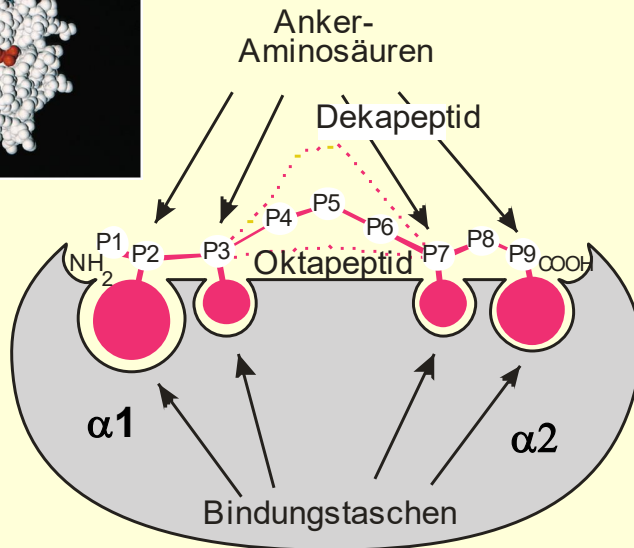
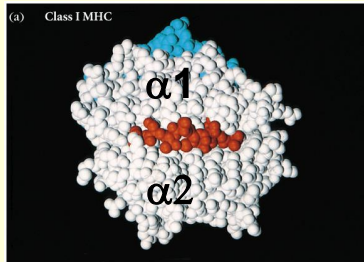
12-17 Aminosäuren

Herkunft:

**zytosolische
Proteine**

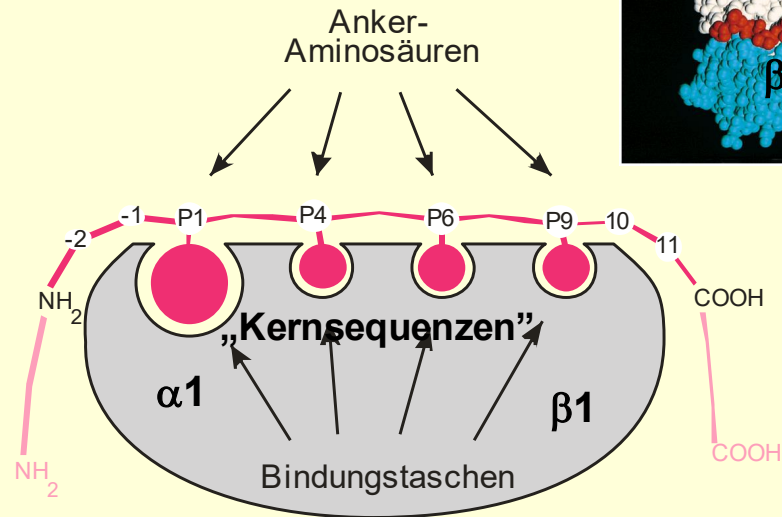
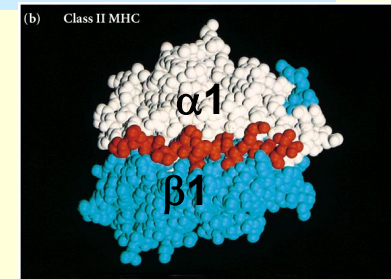
**extrazelluläre
Proteine**

Struktur der Peptidbindungsstellen: Verankerung der Peptide



MHC-Klasse-I

geschlossene



MHC-Klasse-II

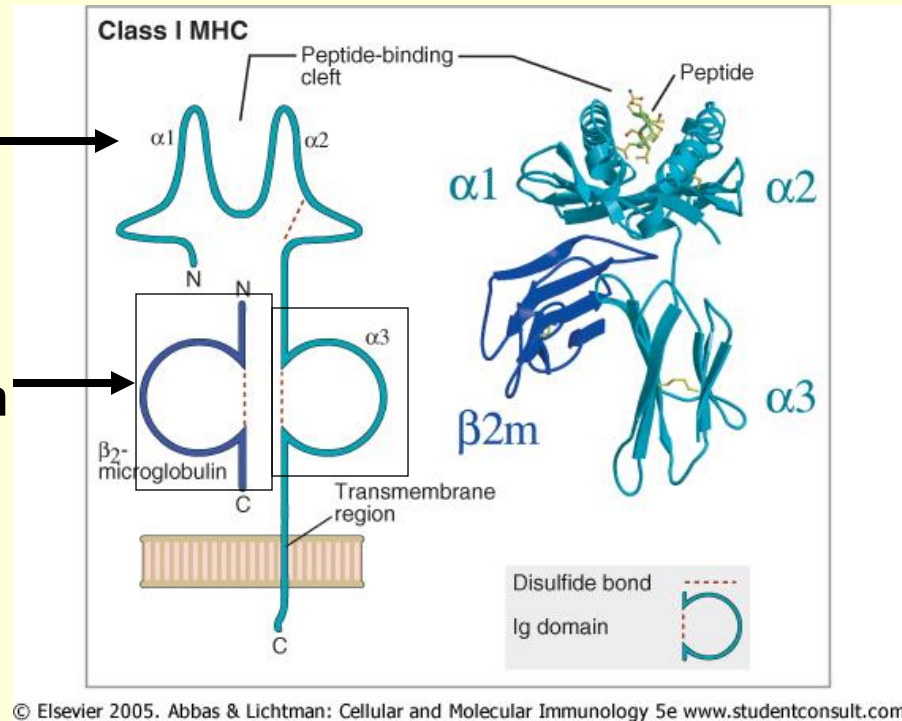
geöffnete

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

Die Struktur des MHC-Klasse-I-Moleküls

polymorphe α -Kette

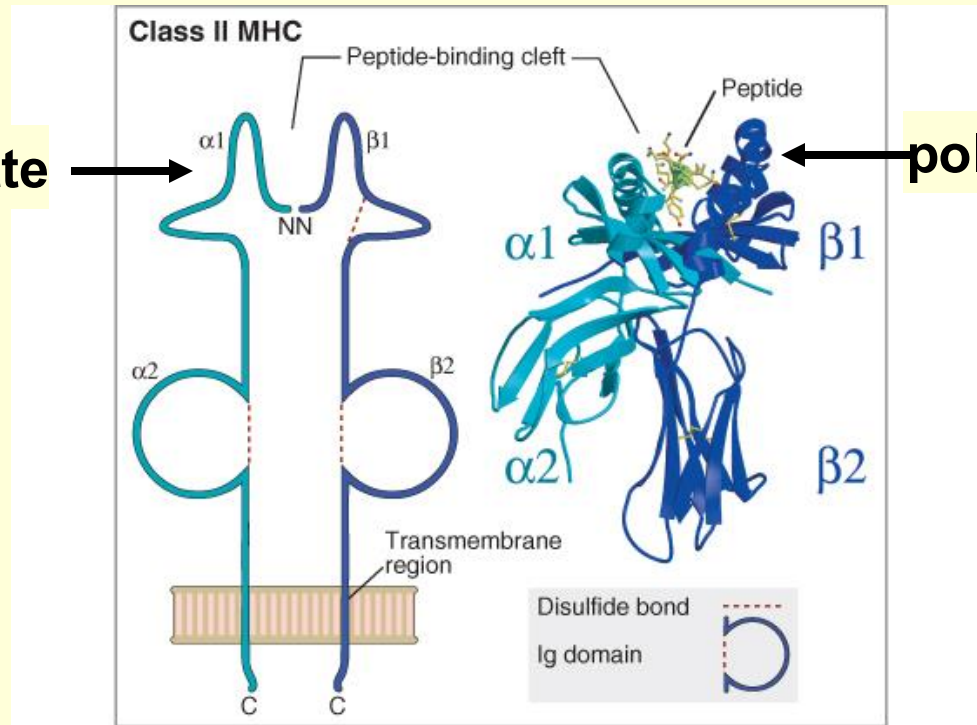
monomorphe β_2 -Mikroglobulin



MHC-Klasse-I-Moleküle = HLA-A-,B-,und-C-Moleküle

Die Struktur des MHC-Klasse-II-Moleküls

polymorphe α -Kette



polymorphe β -Kette

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

MHC-Klasse-II-Moleküle = HLA-DP-,DQ-,und-DR-Moleküle

Tab. 2.3 Vergleich der MHC-I- und MHC-II-Moleküle

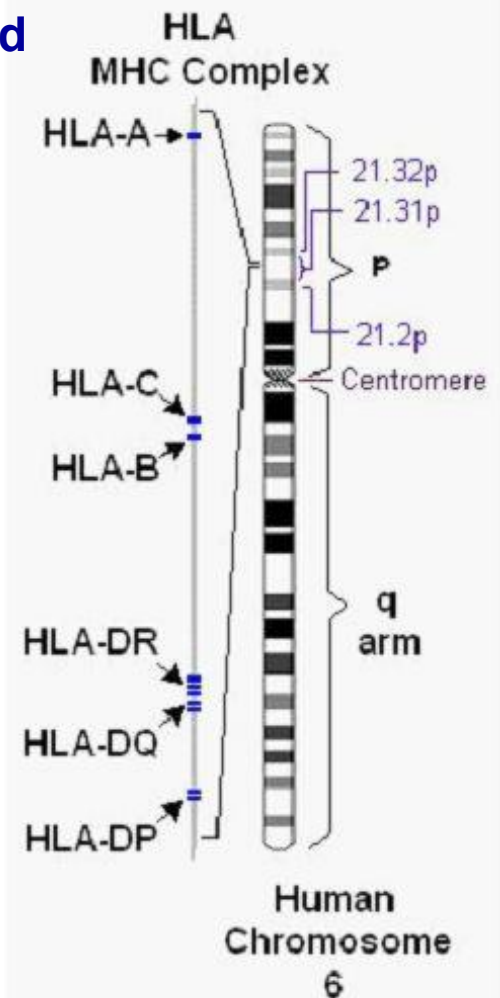
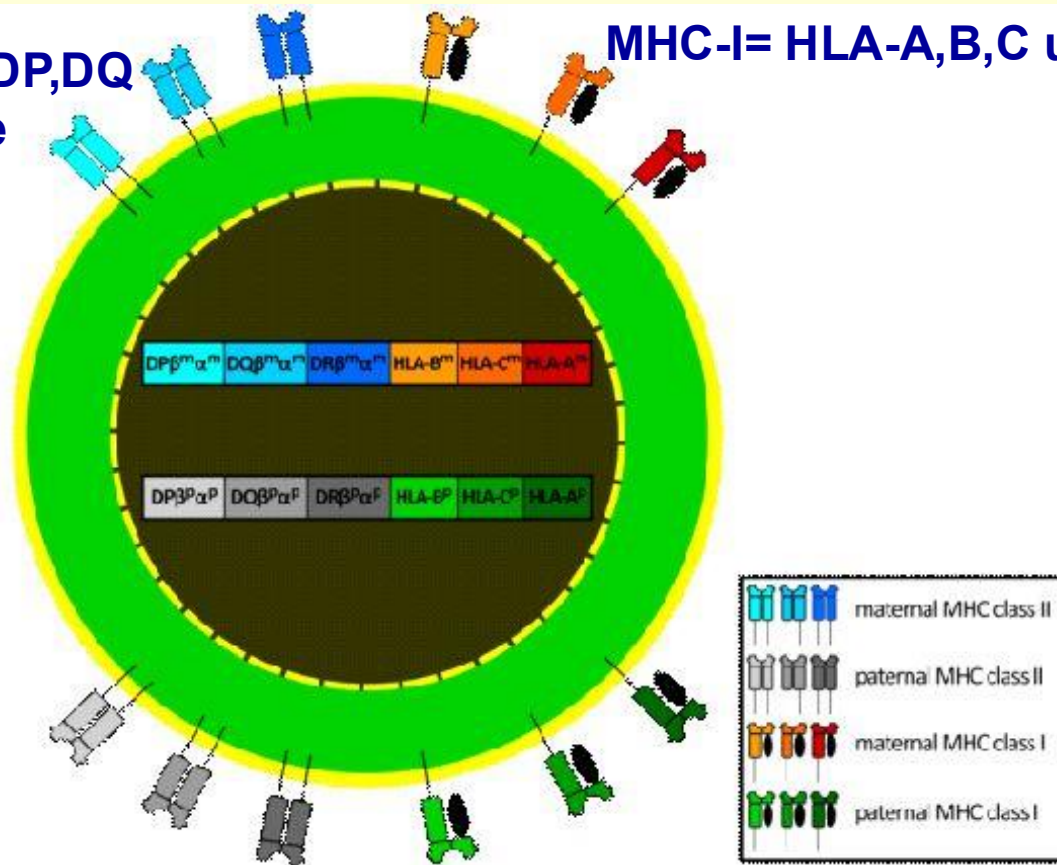
	MHC-Klasse I	MHC-Klasse II
Genloci beim Menschen	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
Expression	Auf allen Zellen außer Erythrozyten	Nur auf professionellen antigen-präsentierenden Zellen: – Dendritische Zellen – Monozyten/Makrophagen – B-Zellen
Antigenpräsentation für	CD8 ⁺ -T-Zellen, zytotoxische T-Zellen	CD4 ⁺ -T-Zellen, T-Helferzellen
Typische präsentierte Antigene	Zytoplasmatische Antigene: körpereigene Proteine und z. B. virale Proteine	Extrazelluläre Antigene: körpereigene Proteine und z. B. viele Bakterien und Toxine
Struktur der MHC-Moleküle	α -Kette zusammen mit β_2 -Mikroglobulin	α - und β -Kette
Struktur der präsentierten Peptide	Peptide definierter Länge (8–10 AS), definierte Ankerpositionen	Peptide variabler Länge (12–25 AS), definierte Ankerpositionen

AS: Aminosäure; HLA: *human leukocyte antigen*

MHC Antigene

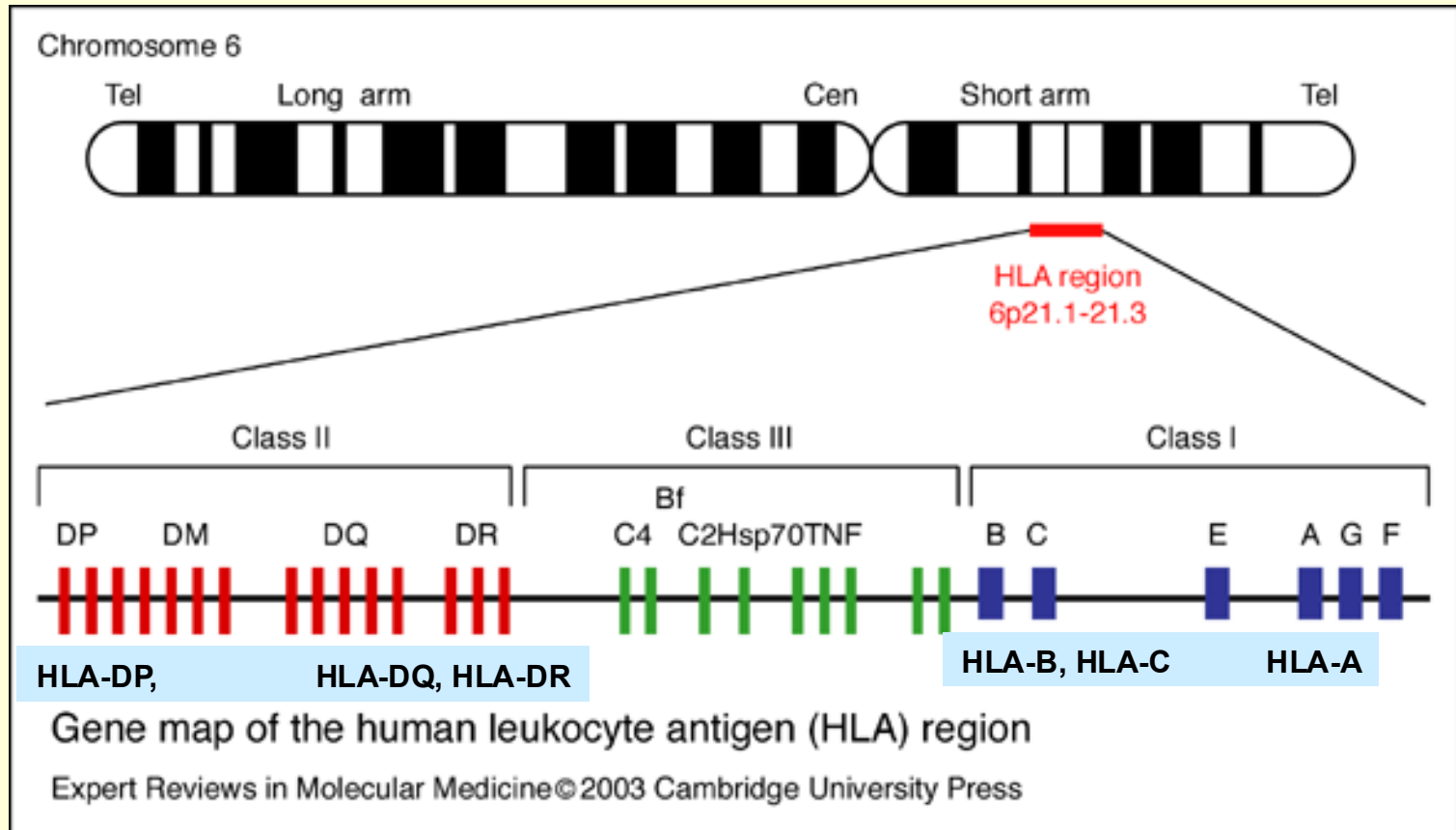
**MHC-II =
HLA-DR,DP,DQ
Moleküle**

MHC-I= HLA-A,B,C und



MHC-Gene

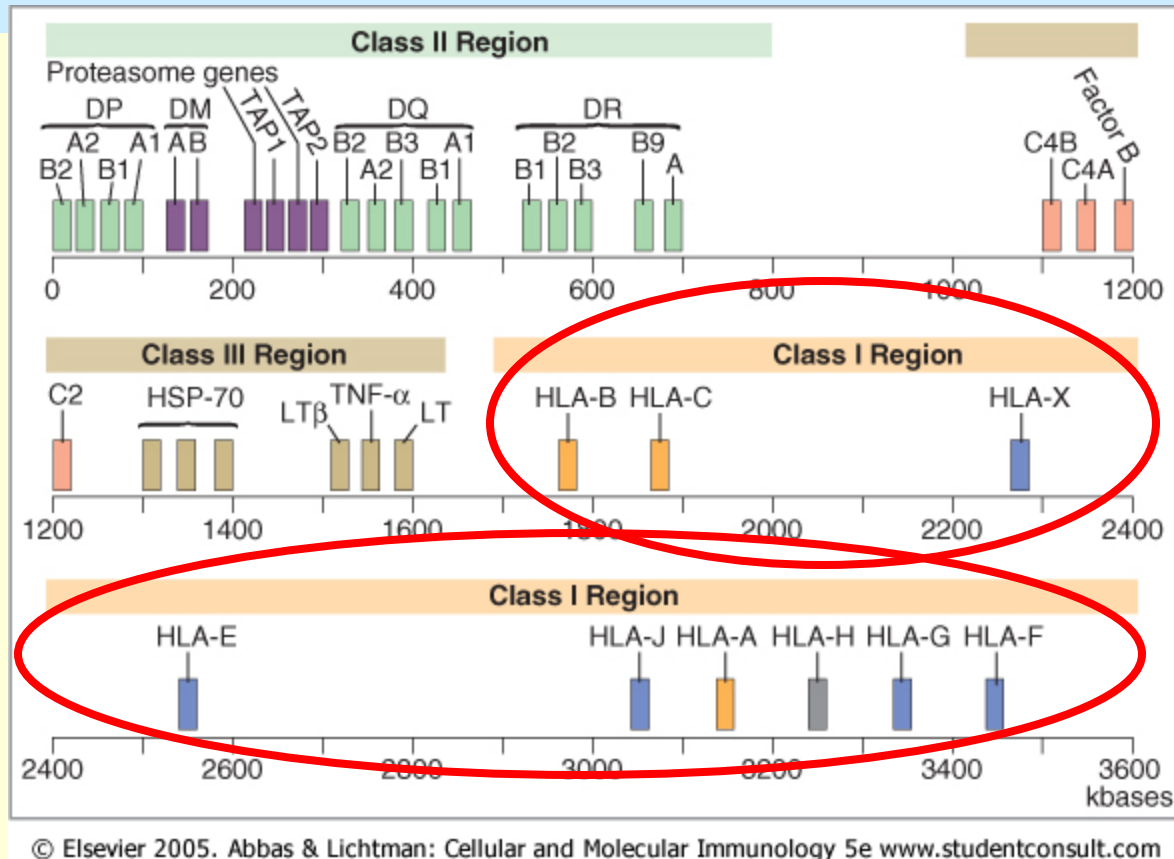
Genstruktur des menschlichen MHC = HLA-Lokus



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.

MHC-Klasse-I-Region



Bei den MHC-I gibt es unterschiedliche Gensequenzen, die die α -Kette (A, B und C) kodieren.

Anzahl und Struktur dieser Gensequenzen sind individuell verschieden.

MHC-Klasse I-Genregion

Umfasst die 3 klassische Loci

- HLA-A: sind 303 unterschiedliche Allele bekannt
- HLA-B: besitzt 559 Allele (~2500 mit SPSS)
- HLA-C: besitzt 150 Allele
- → großer Polymorphismus → über 1000 unterschiedliche 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

HLA-A

HLA-C

HLA-B

Mütterlich

HLA-A

HLA-C

HLA-B

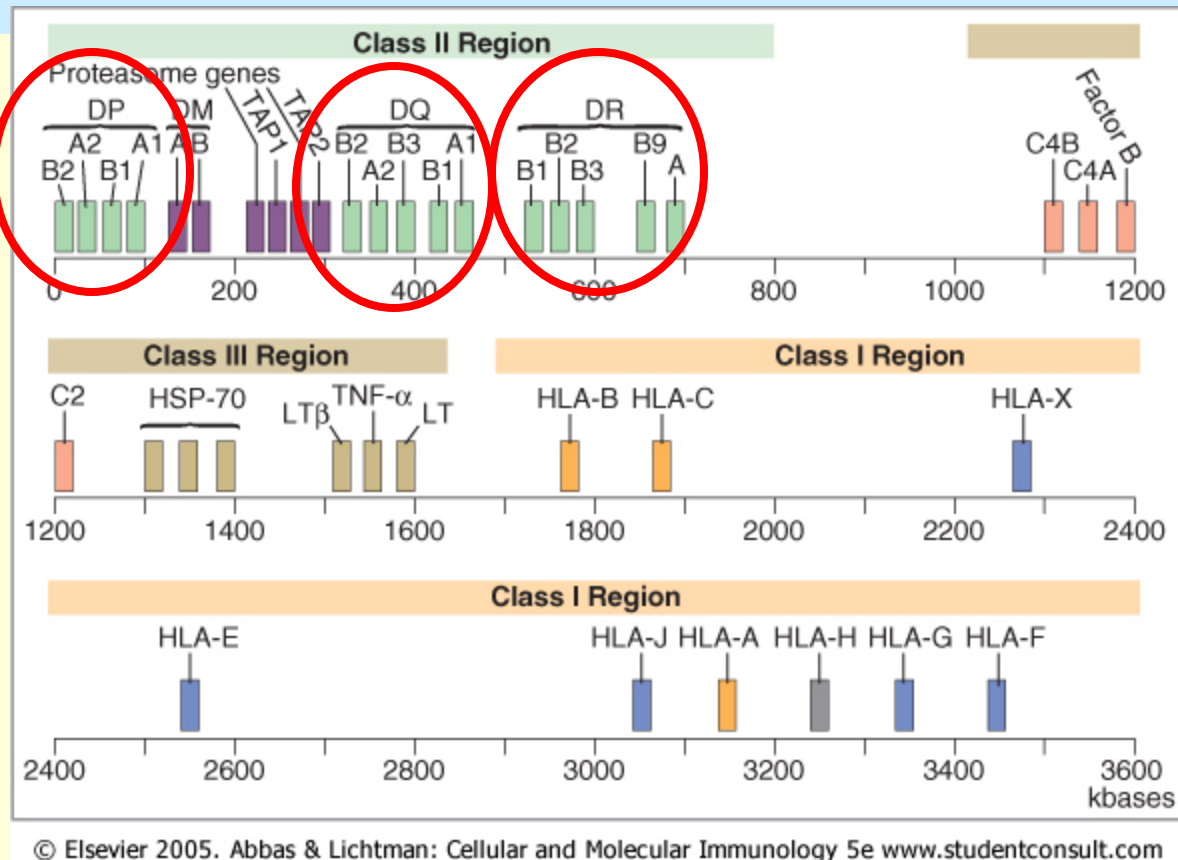
303<

150<

559<

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

MHC-Klasse-II-Region



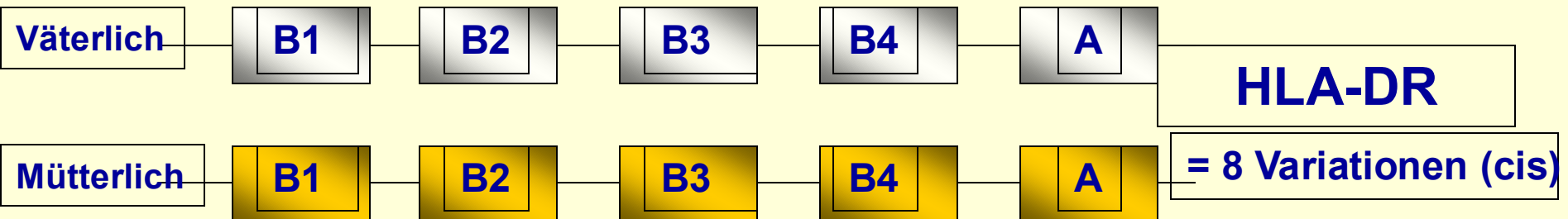
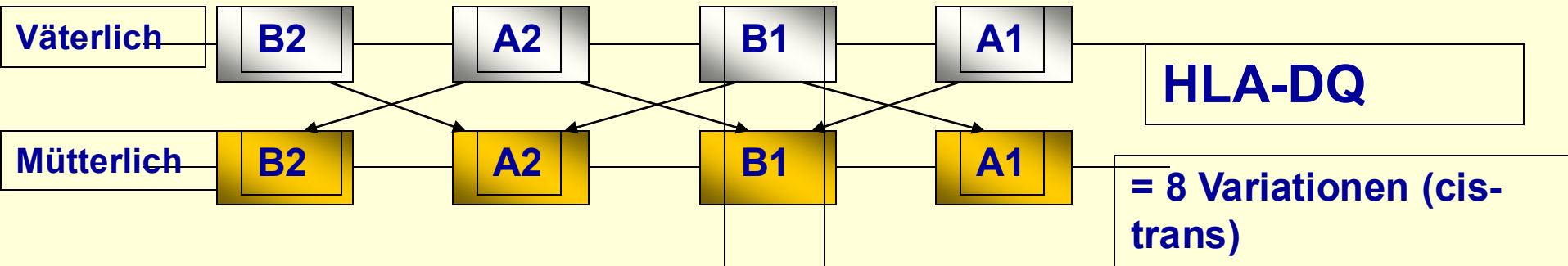
Bei den MHC-II-Genregion gibt es unterschiedliche Gensequenzen, die die α -Kette (DRA, DQA und DPA) bzw. die β -Kette (DRB, DQB, DPB) kodieren.

Anzahl und Struktur dieser Gensequenzen sind 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 (1200 mit SPSS)
 - HLA-DQ: besitzt 25 α - / 56 β -Allele
 - HLA-DP: besitzt 20 α - / 108 β -Allele

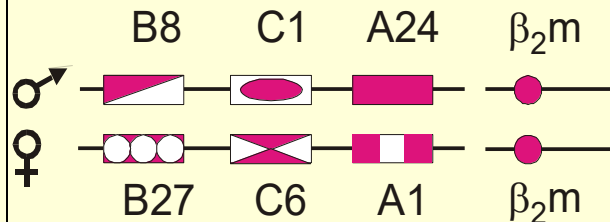
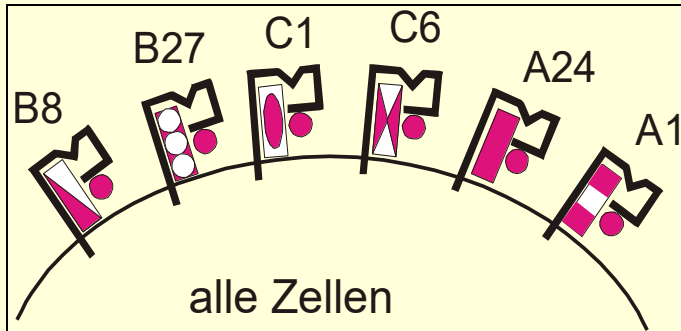
Heredität der MHC-II-Gene



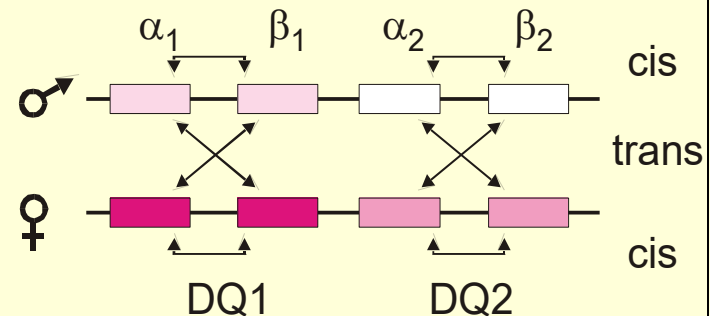
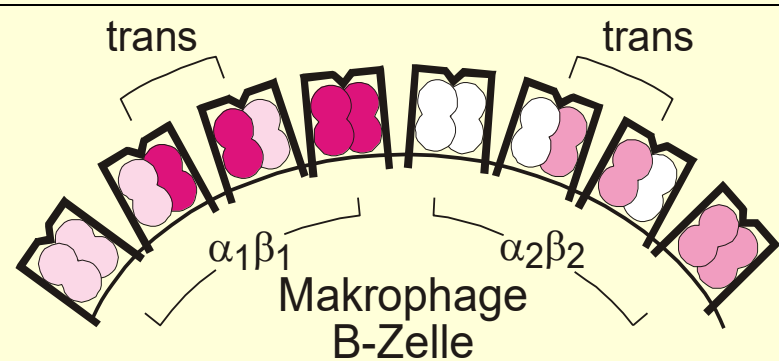
Insgesamt 12-20 unterschiedliche MHC-II-Moleküle werden von den Zellen exprimiert

Expression der Genprodukte der menschlichen MHC-Loci

MHC-I

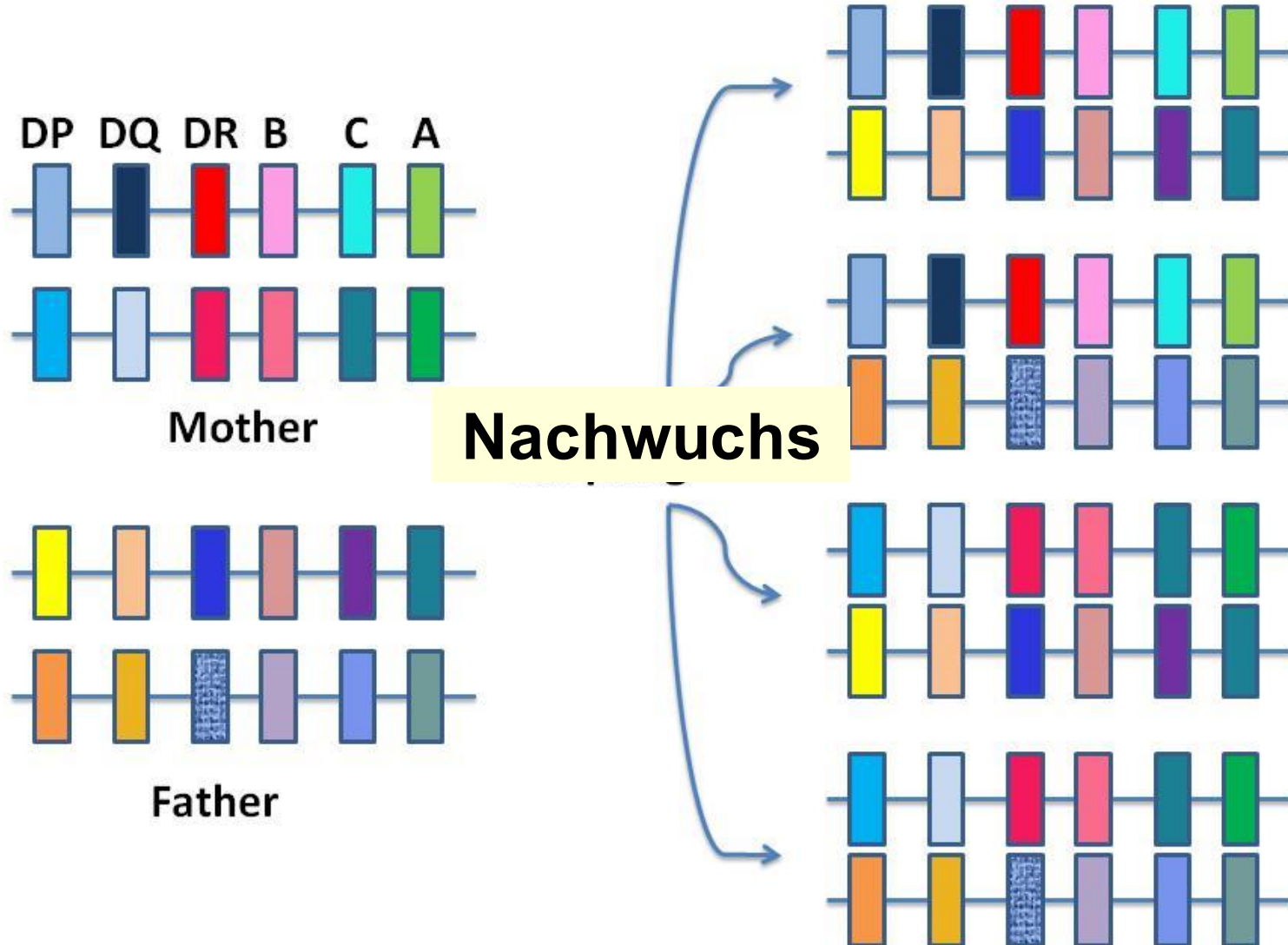


MHC-II

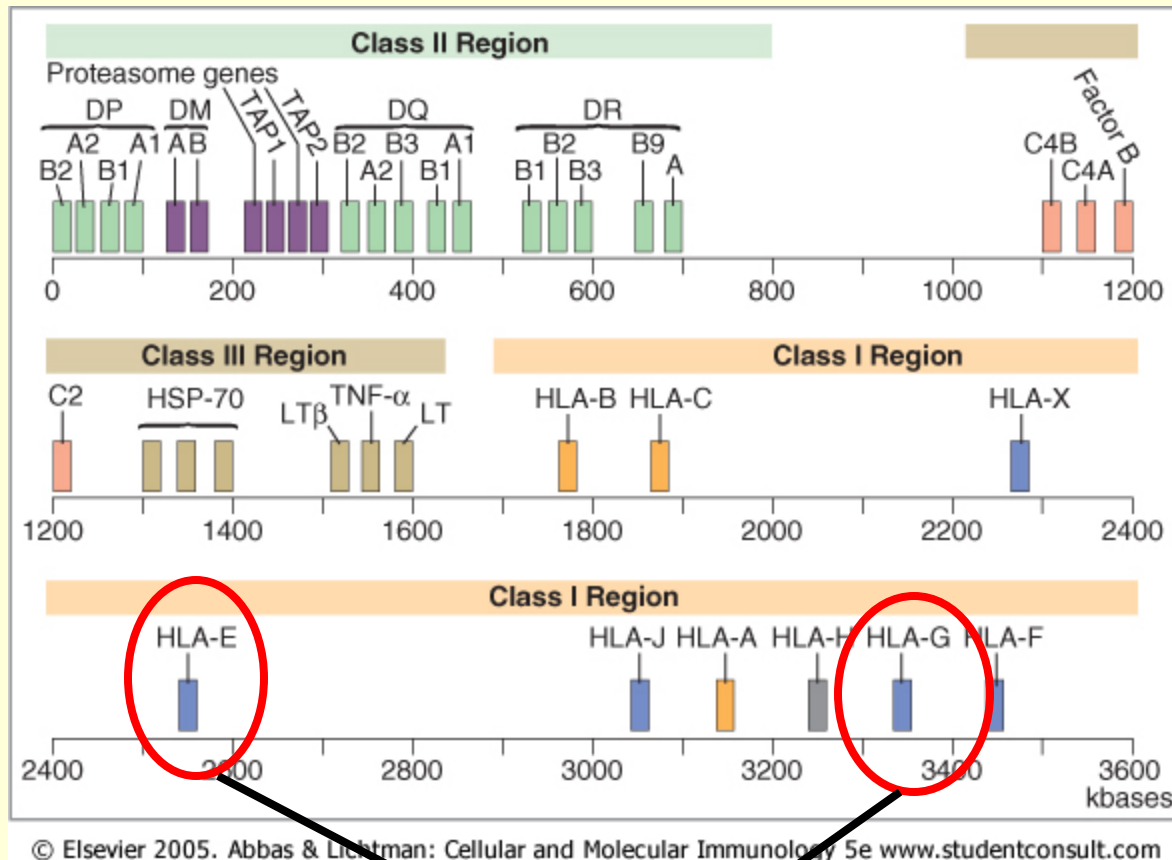


Die Heredität des MHC-Haplotyp

HLA Haplotype Inheritance



MHC-Ib Gene für MHC-I"ähnliche" Moleküle



**Auf dem fötalen Anteil der Plazenta durch Trophoblasten exprimiert →
Sind Ligande für NK-Zell Rezeptoren (KIR)**

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,

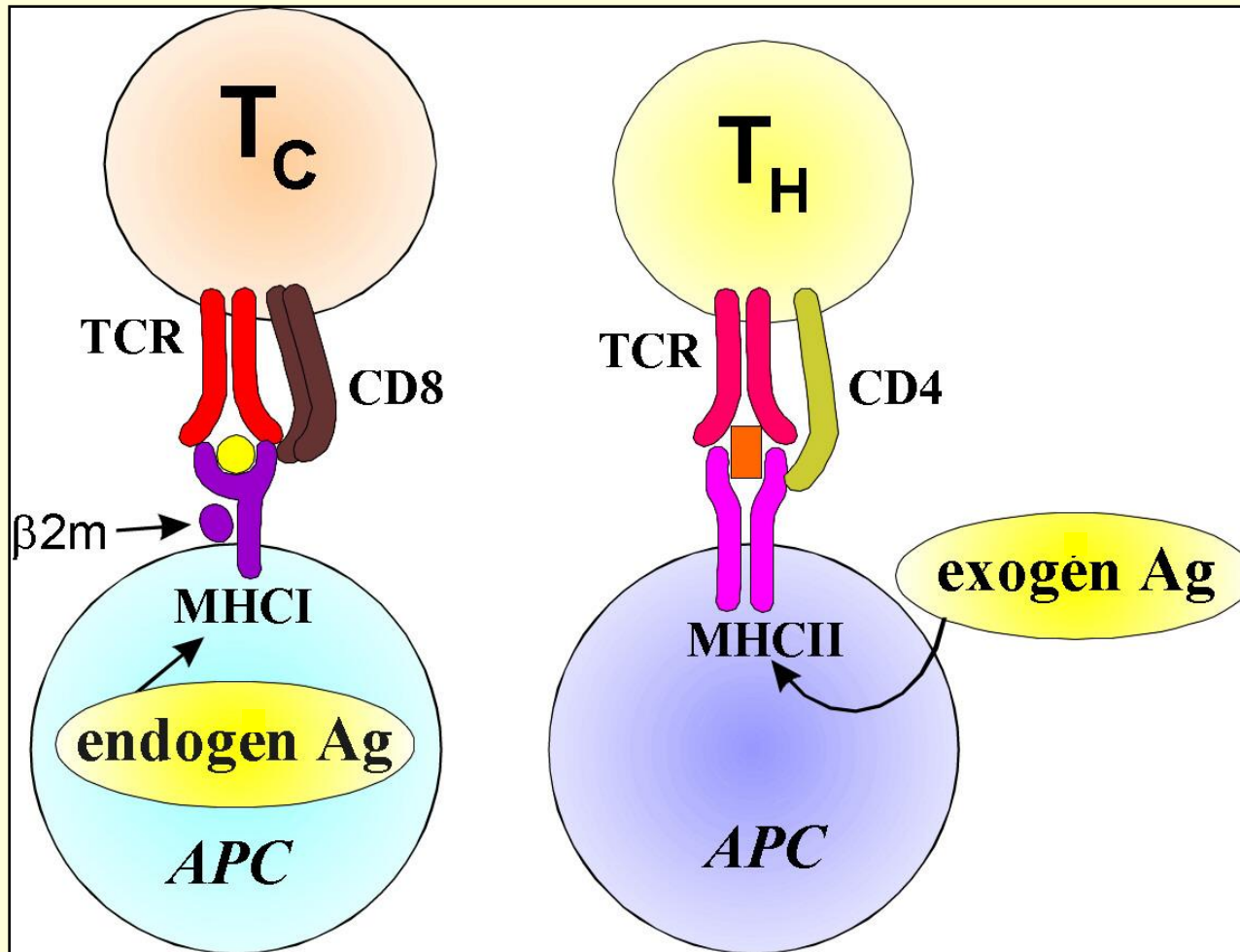
T-Zellen

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

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

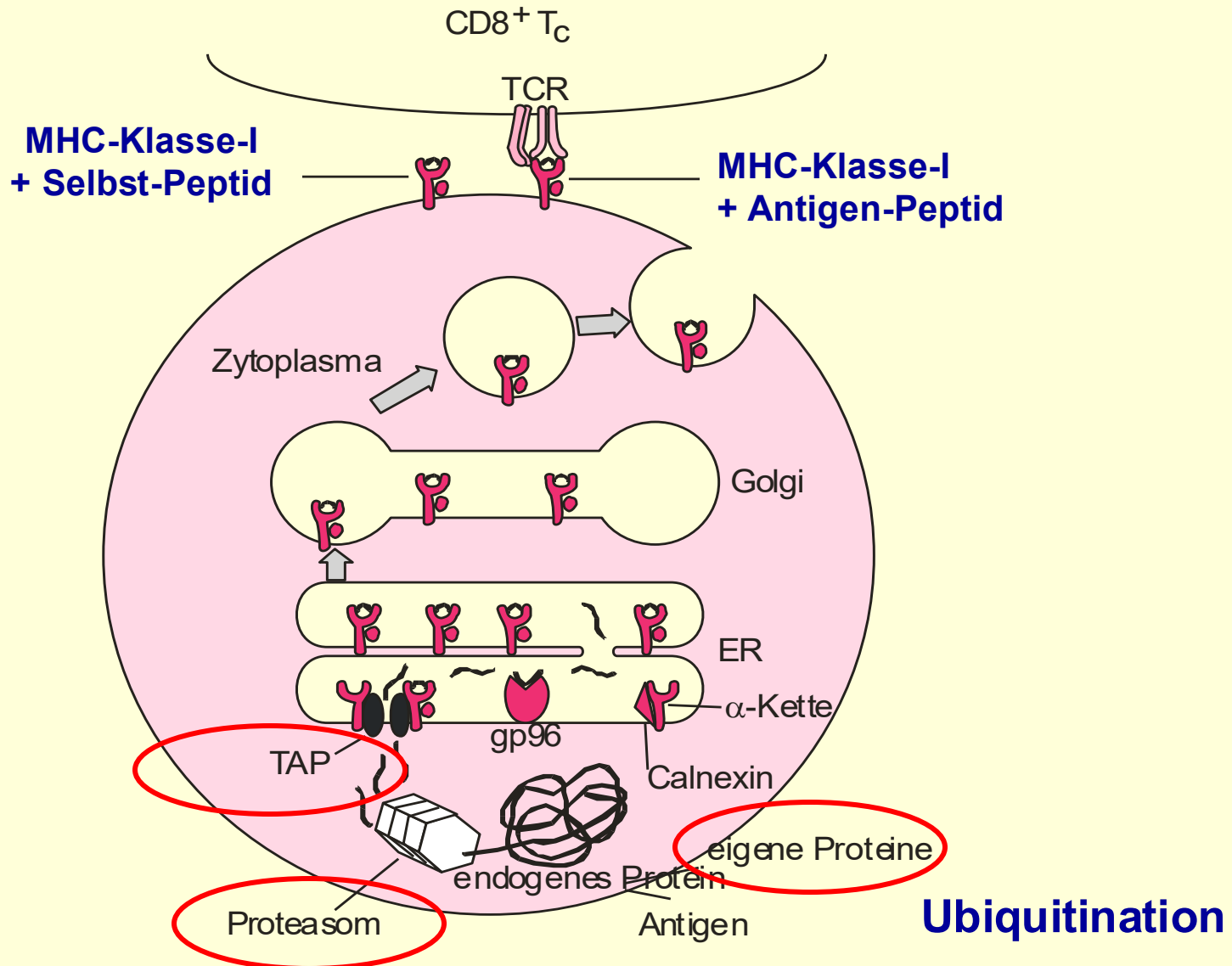


MHC-Restriktion

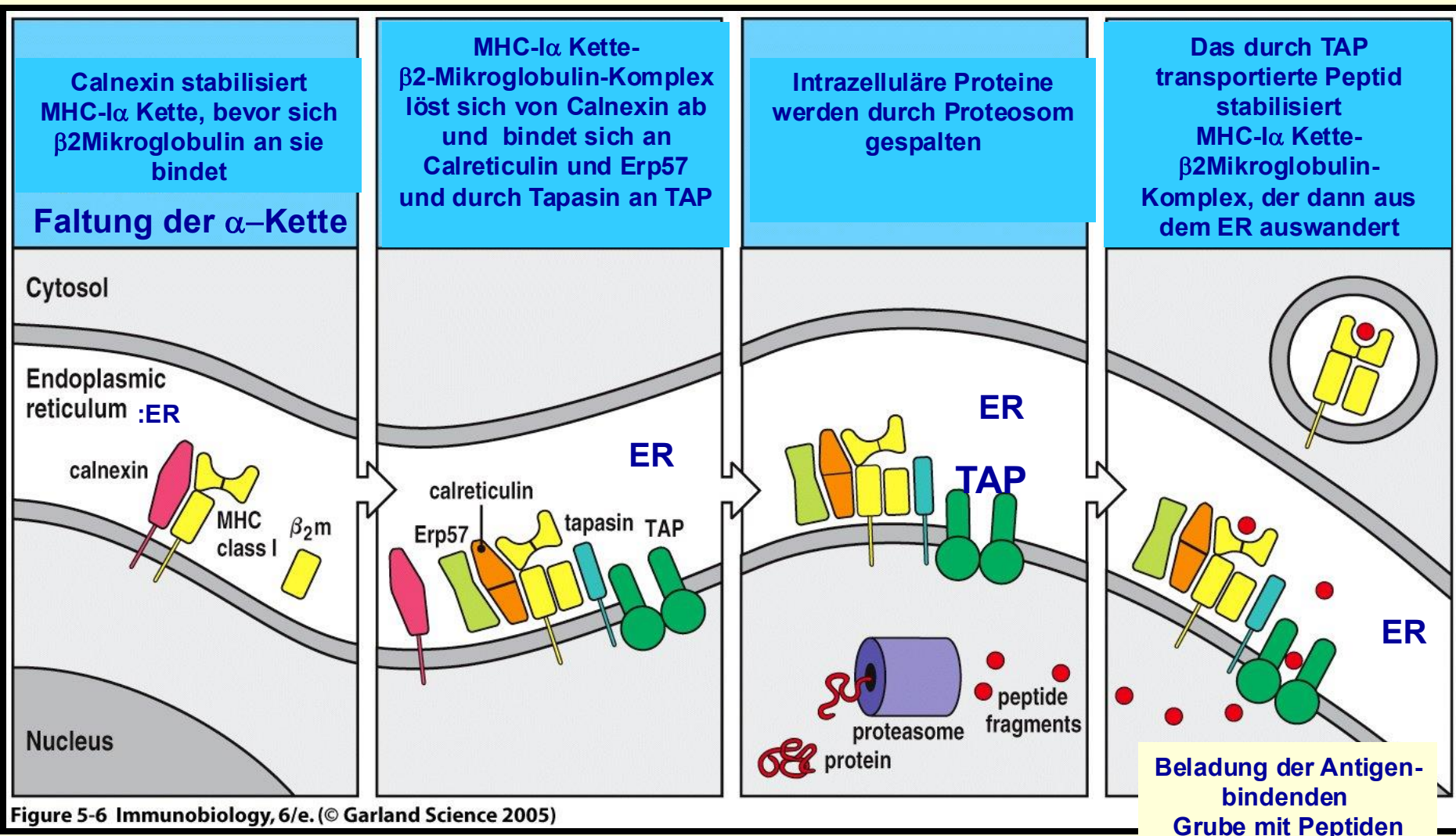
- MHC-I präsentierte intrazelluläre Antigene werden von CD8+ T-Zelle erkannt: →
Die antigenpräsentierende Zelle (APC) wird von der CD8+ zytotoxischen Zelle getötet
- MHC-II präsentierte extrazelluläre Antigene werden von CD4+ T-Zelle erkannt: →
Zelluläre oder humorale Immunantwort wird induziert

Antigenprozessierung für die Erkennung durch T Zellen

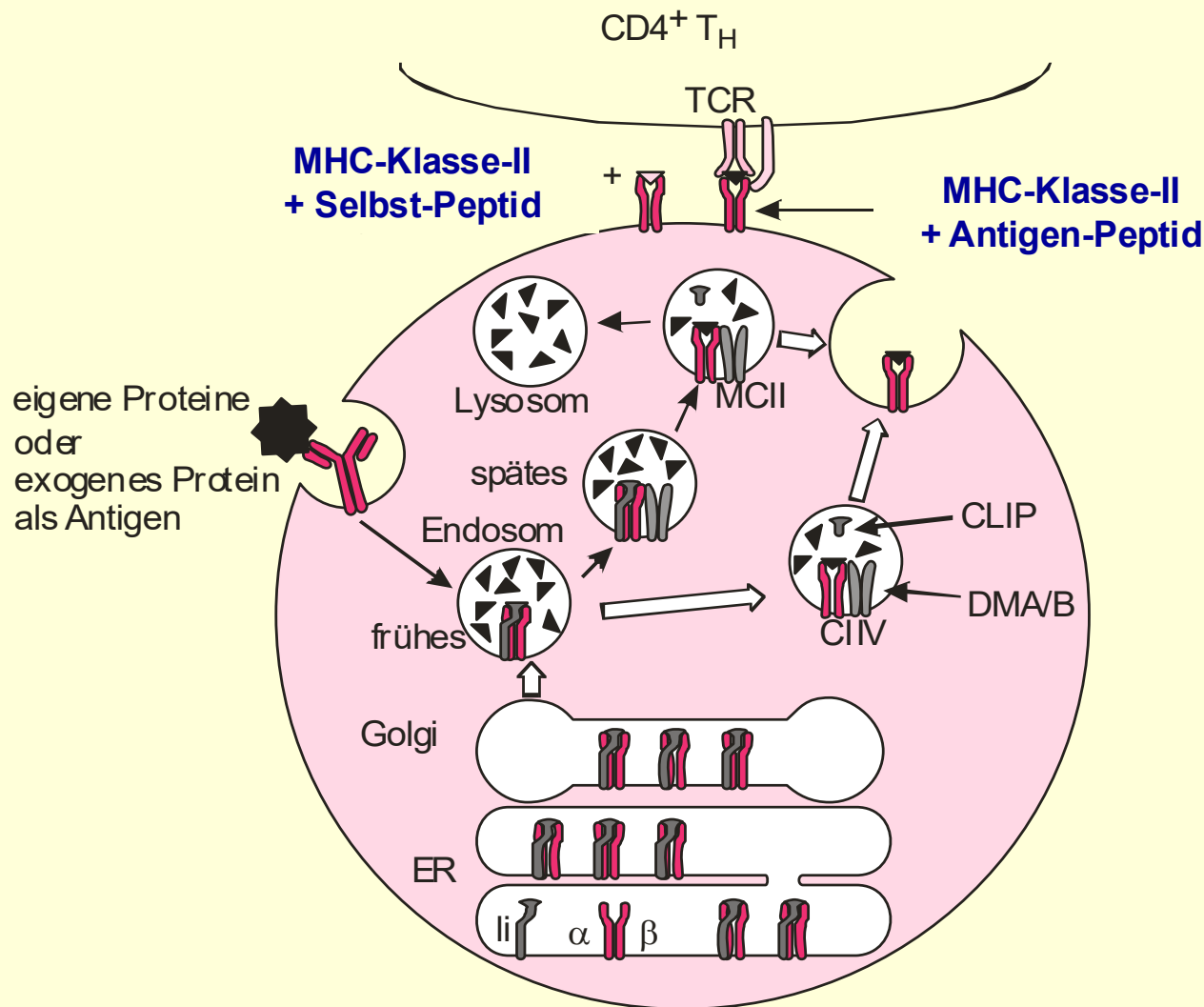
MHC-I: Antigenpräsentation der endogenen, im Zytosol prozessierten Proteine



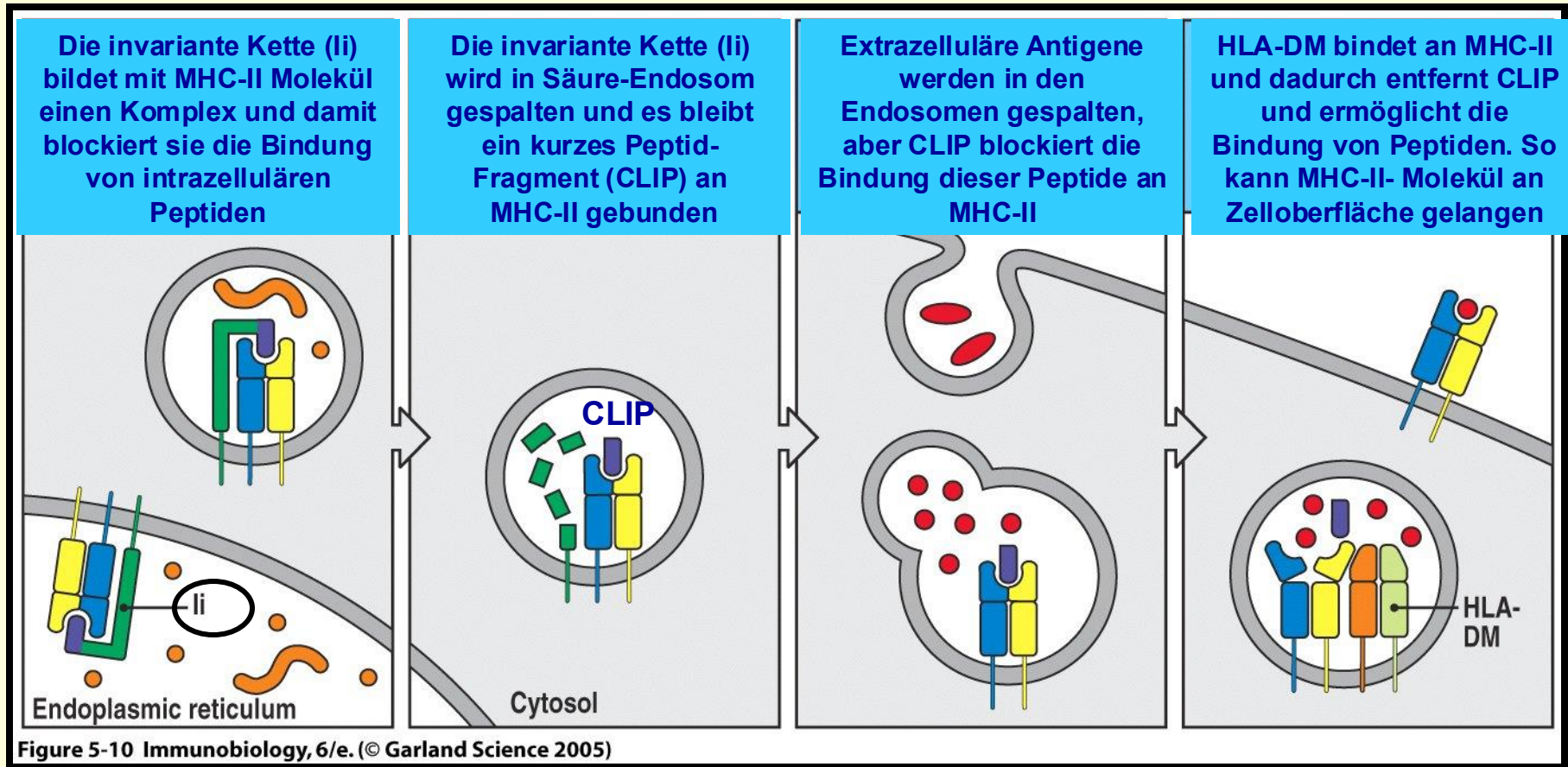
Biosynthese der MHC-Klasse-I-Moleküle: Chaperone (Calnexin, calreticulin, Erp57, tapasin) in Bildung des „MHC-Klasse-I loading complex“



MHC-II: Antigenpräsentation der exogenen, im Endosom-Lysosom-System prozessierten Proteine



Biosynthese der MHC-II-Moleküle

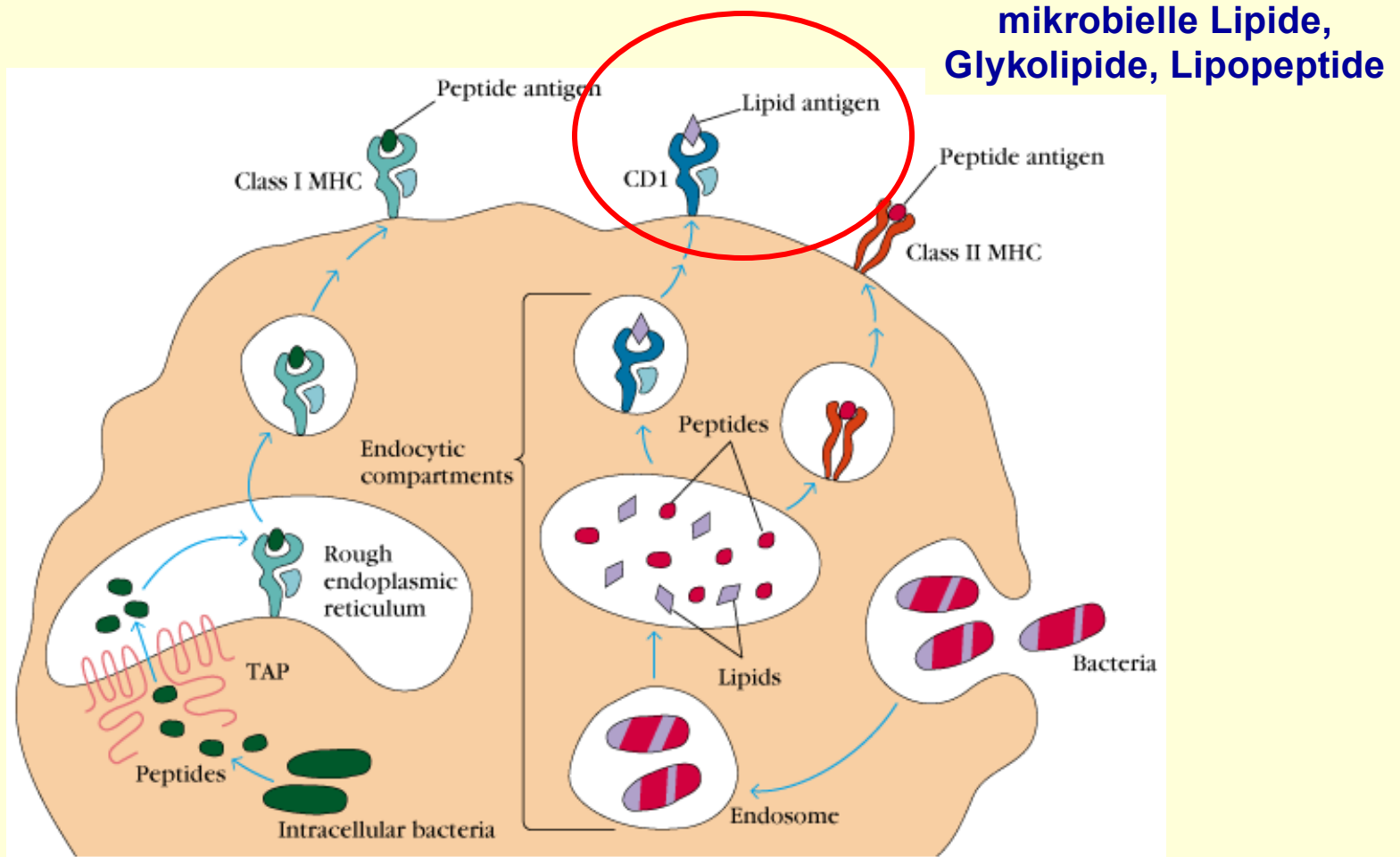


Ii: invariante Kette

CLIP = Klasse-II blockierendes invariantes Ii-Kettenpeptid

HLA-DM: MHC-Klasse-II Chaperone

CD1-Moleküle präsentieren lipidhaltige Antigene für $\gamma\delta$ T-Zellen



Antigen-präsentierende Zellen (APZ) polarisieren den Immunantwort

