

Immunbiológia

MHC

- **szerkezete és genetikája, és az immunológiai felismerésben játszott szerepe**
 - **Antigénprezentáció**

Engelmann Péter

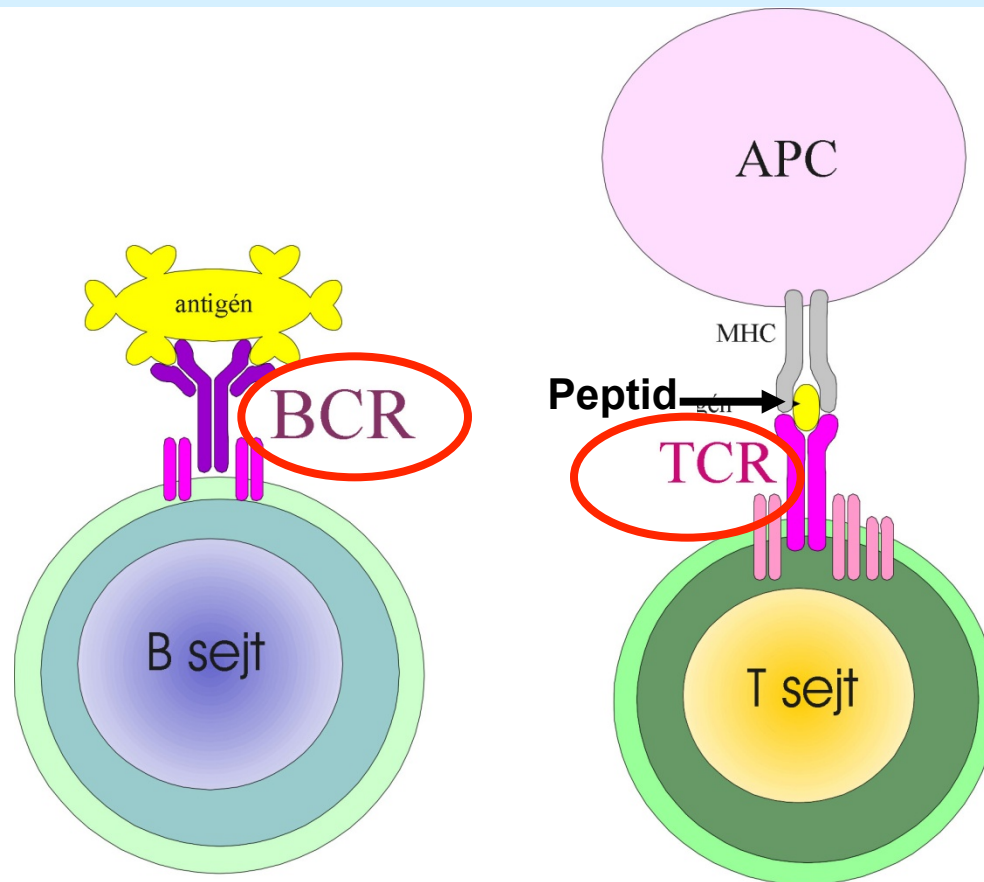
MHC

A saját és idegen antigének a gazdaszervezet specializált glikoproteinjéhez kapcsoltnak válnak felismerhetővé. Ezeket szövet-transzplantáció során fellépő immunválasz tanulmányozásával felismert nagyszámú csoportból álló gén kódolja - Major Histocompatibility Complex (MHC). Az antigén-kötő fehérjéket MHC molekulának (vagy MHC antigénnek) nevezzük.

MHC-terminológia

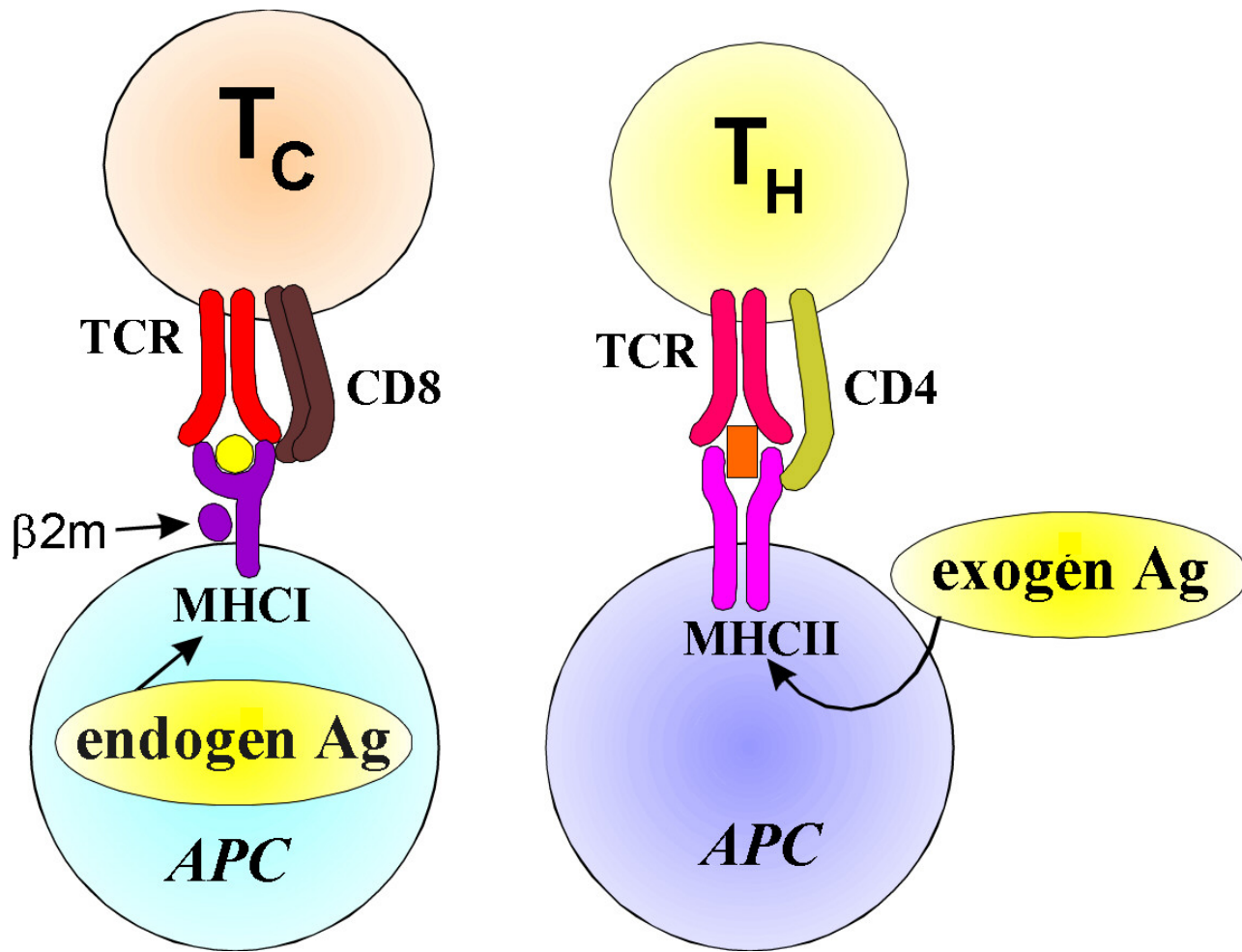
- Fő hisztokompatibilitási komplex molekula
- **MHC**: fő hisztokompatibilitási komplex antigén,
- Embernél a Human-Leukocita-Antigén = **HLA**
- Fő feladata: az antigén megkötése és prezentációja a T sejt receptor számára

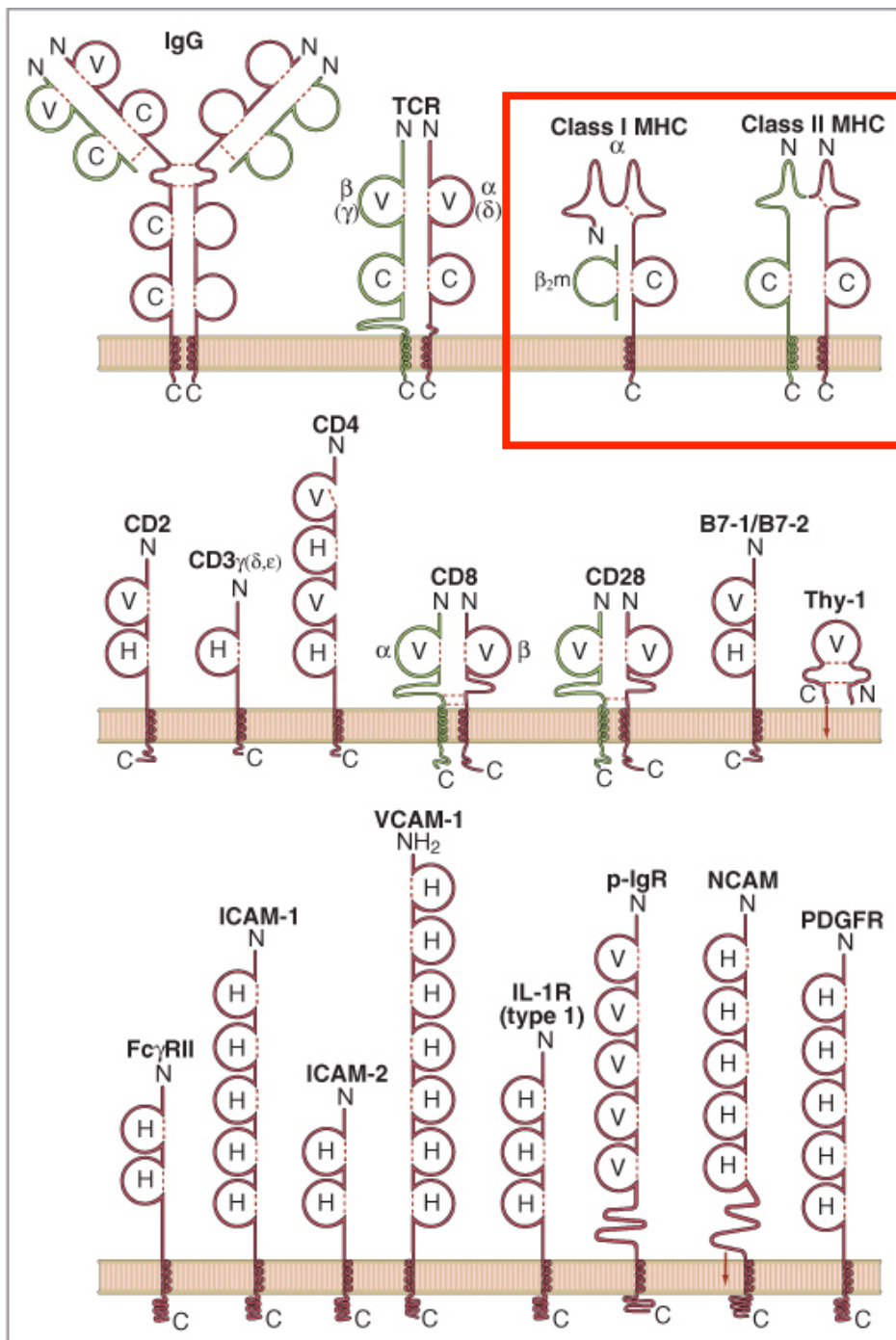
Antigén felismerés



A T-sejtek az antigént kizárólag feldolgozott, MHC-peptid komplex formájában képesek felismerni.

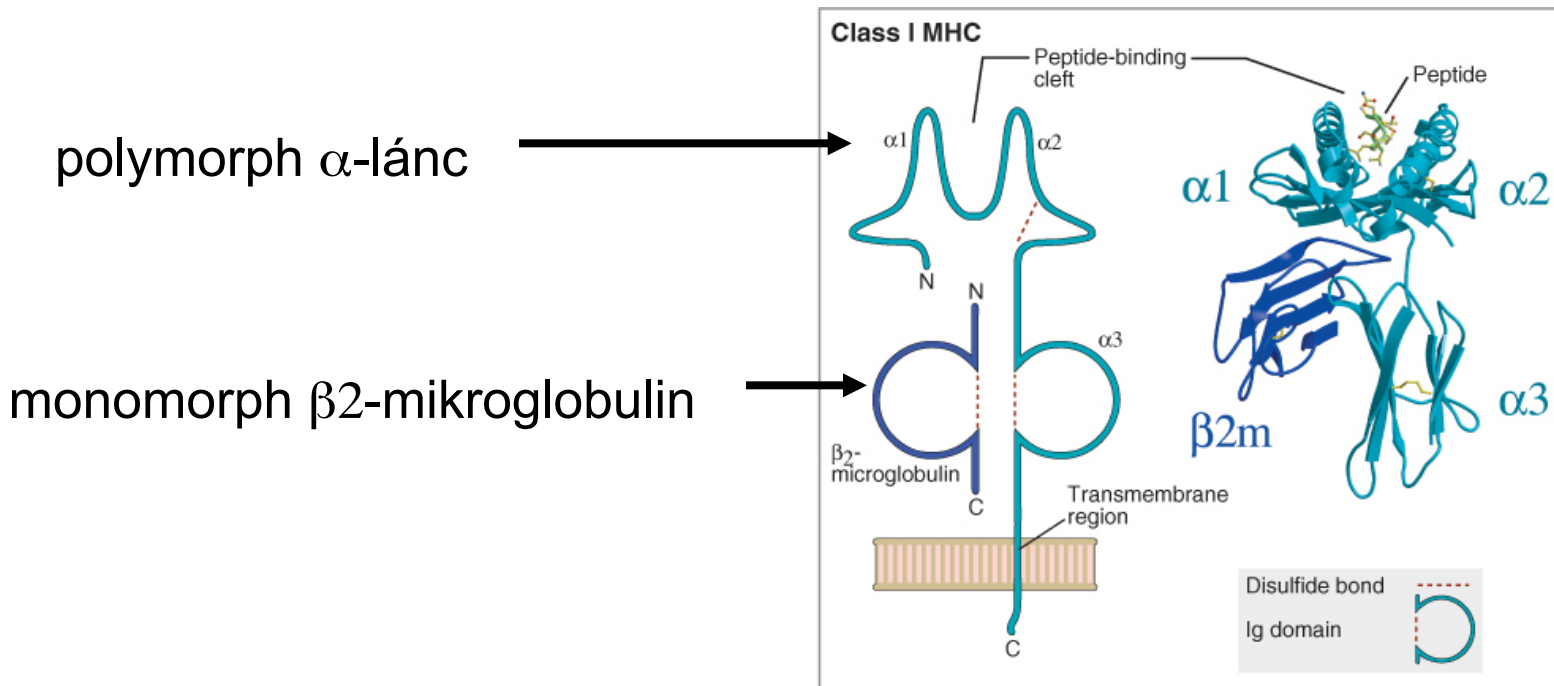
Az MHC függő antigén felismerés különbségei a Th és Tc sejtek között





Immunglobulin szuperfamilia család „Domén”- struktúrával

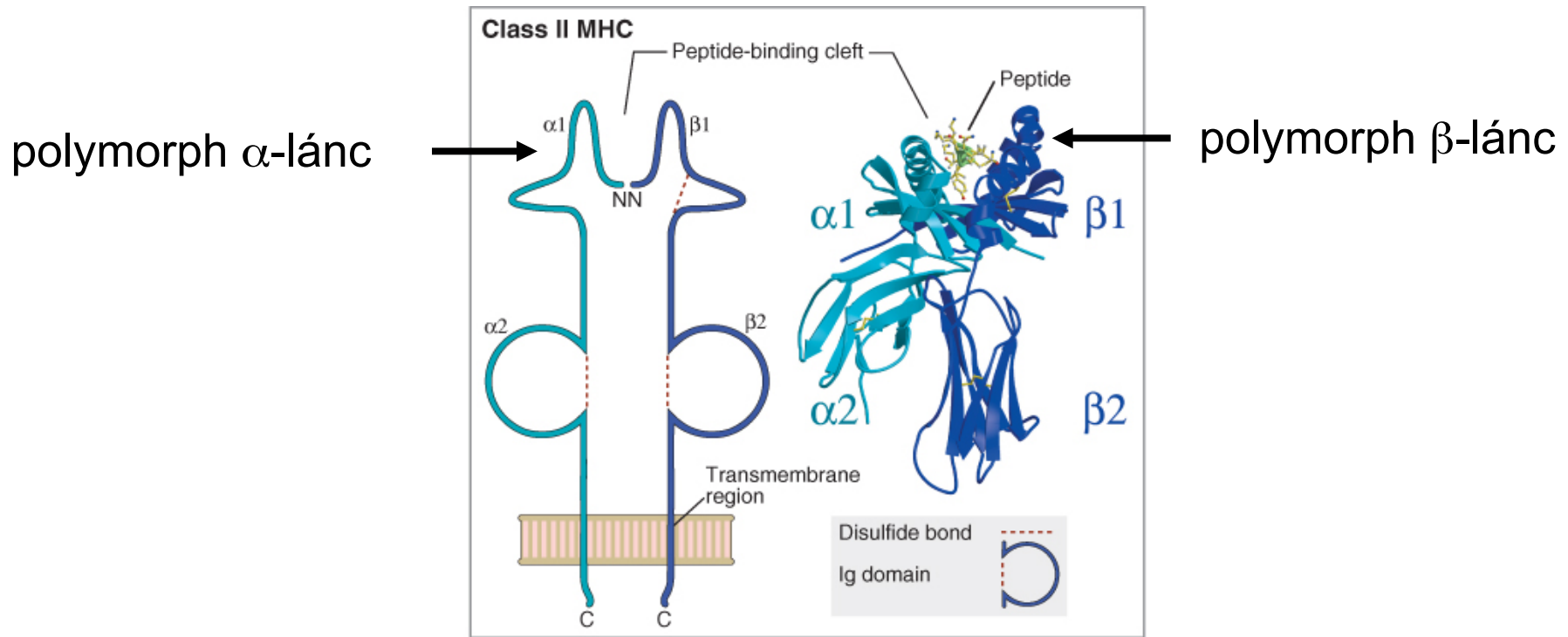
Az MHC-I molekula szerkezete



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

MHC-I molekula = HLA-A-,B-,és-C molekula \rightarrow nagyobb polymorfizmus
 \rightarrow több mint 1000 különböző allél

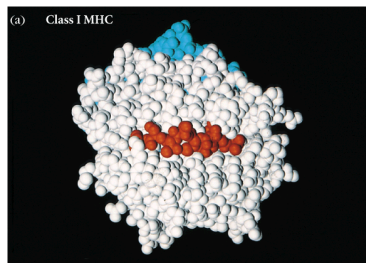
Az MHC-II molekula szerkezete



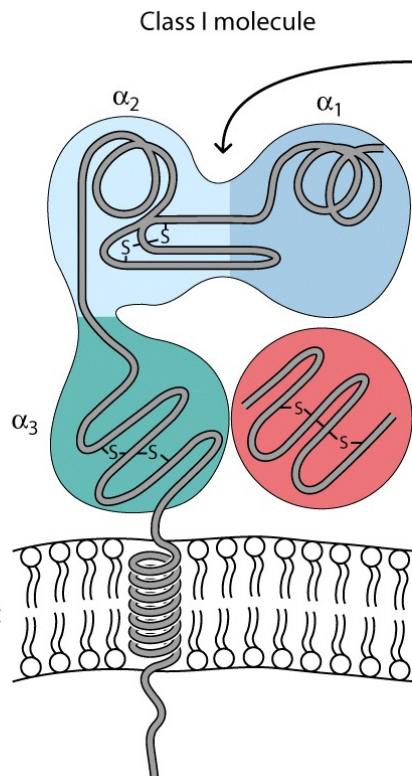
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

MHC-II molekula = HLA-DP, DQ, és -DR molekula → nagyobb polymorfizmus → több mint 1000 különböző allél

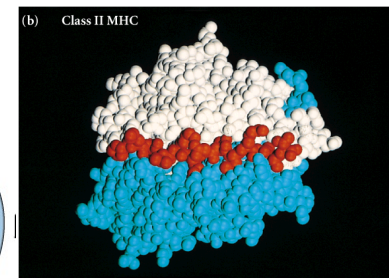
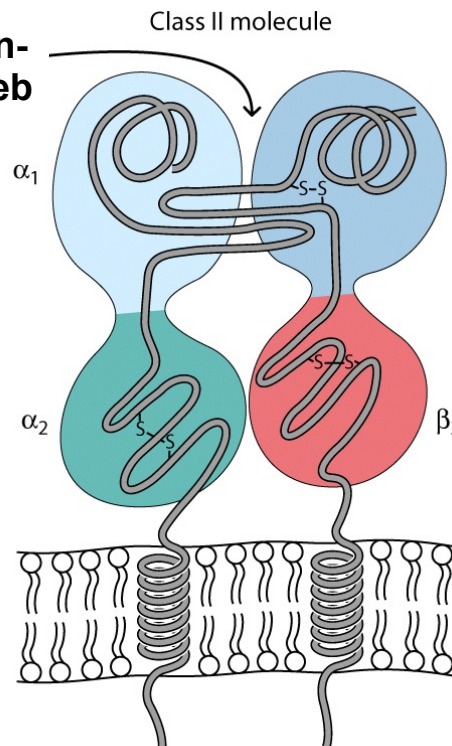
Az MHC-I és MHC-II molekula szerkezete



αdomains



Pep1 **Antigén-kötőzseb**



Membrane-proximal domains (Ig-fold structure)

Transmembrane segment

Cytoplasmic tail

Peptid:

8-10 aminosav

12-17 aminosav

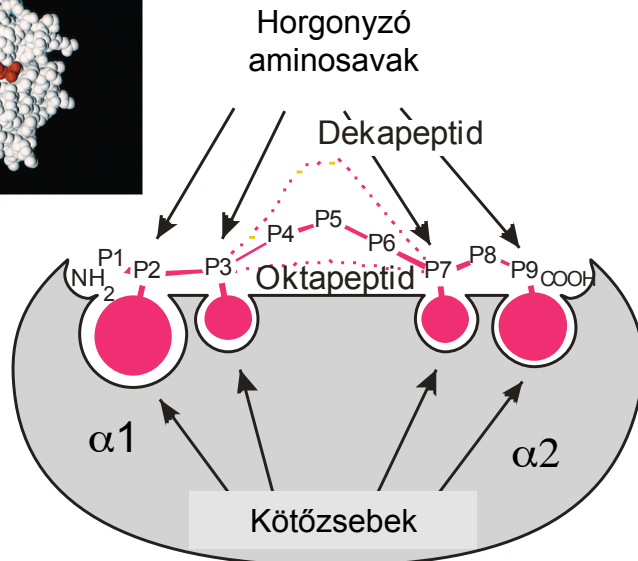
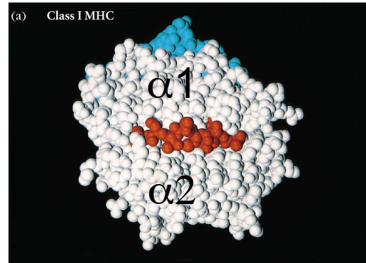
Eredet:

citoszolikus

extracelluláris

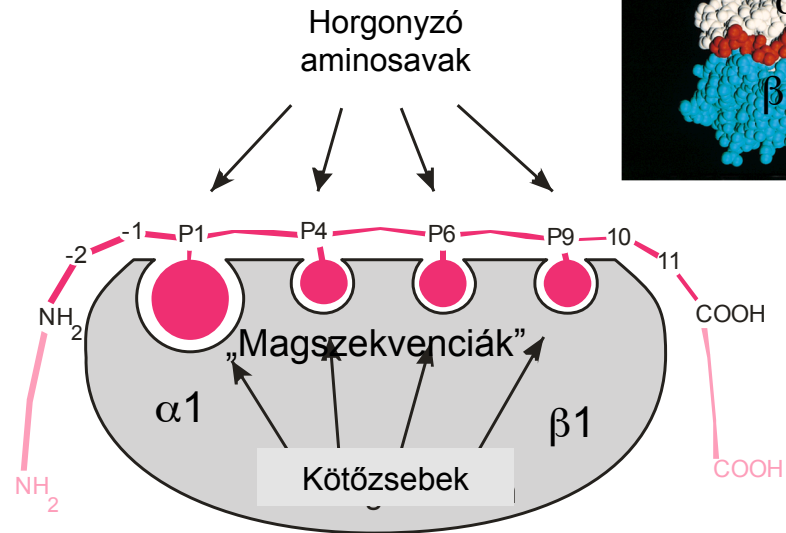
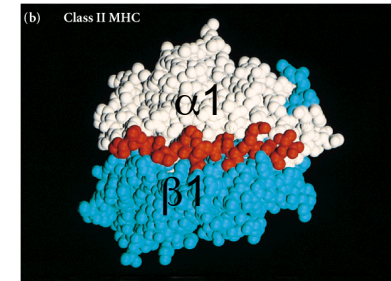
fehérje

A peptidkötő-régió szerkezete: a peptidek lehorgonyyzása



MHC-I

zárt

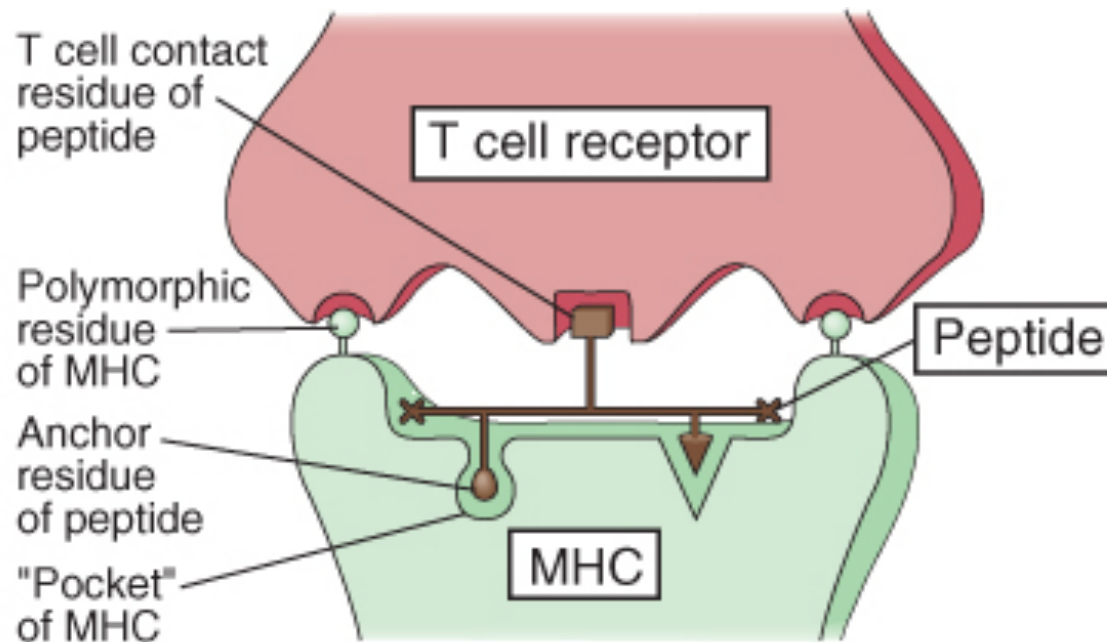


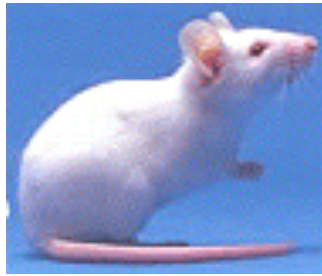
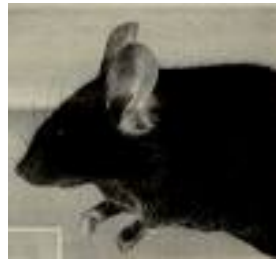
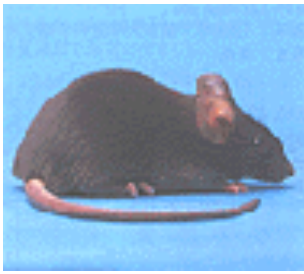
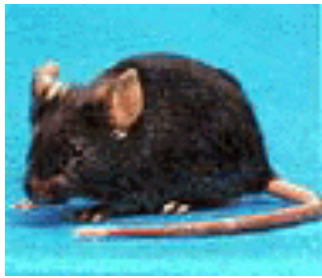
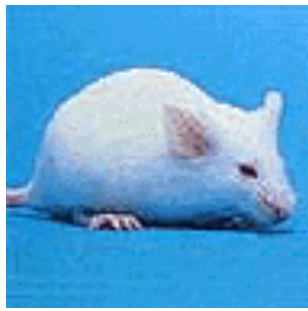
MHC-II

nyitott

Egy MHC-molekula 300-500 különböző peptidet képes megkötni, melyek az allélspecifikus konszenzus-szekvenciák

A TCR együttesen ismeri fel az MHC molekulát és az általa bemutatott peptidet

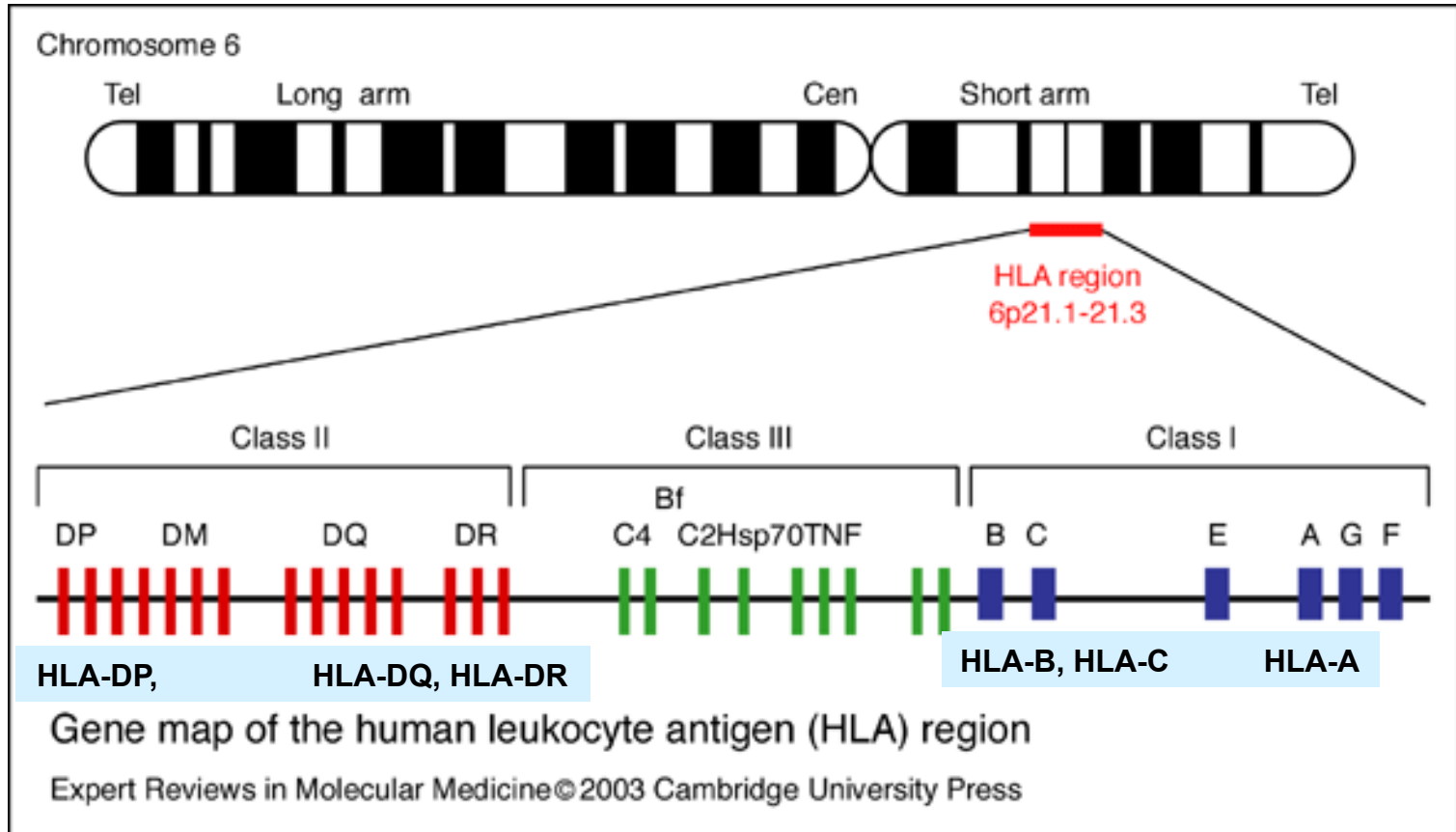




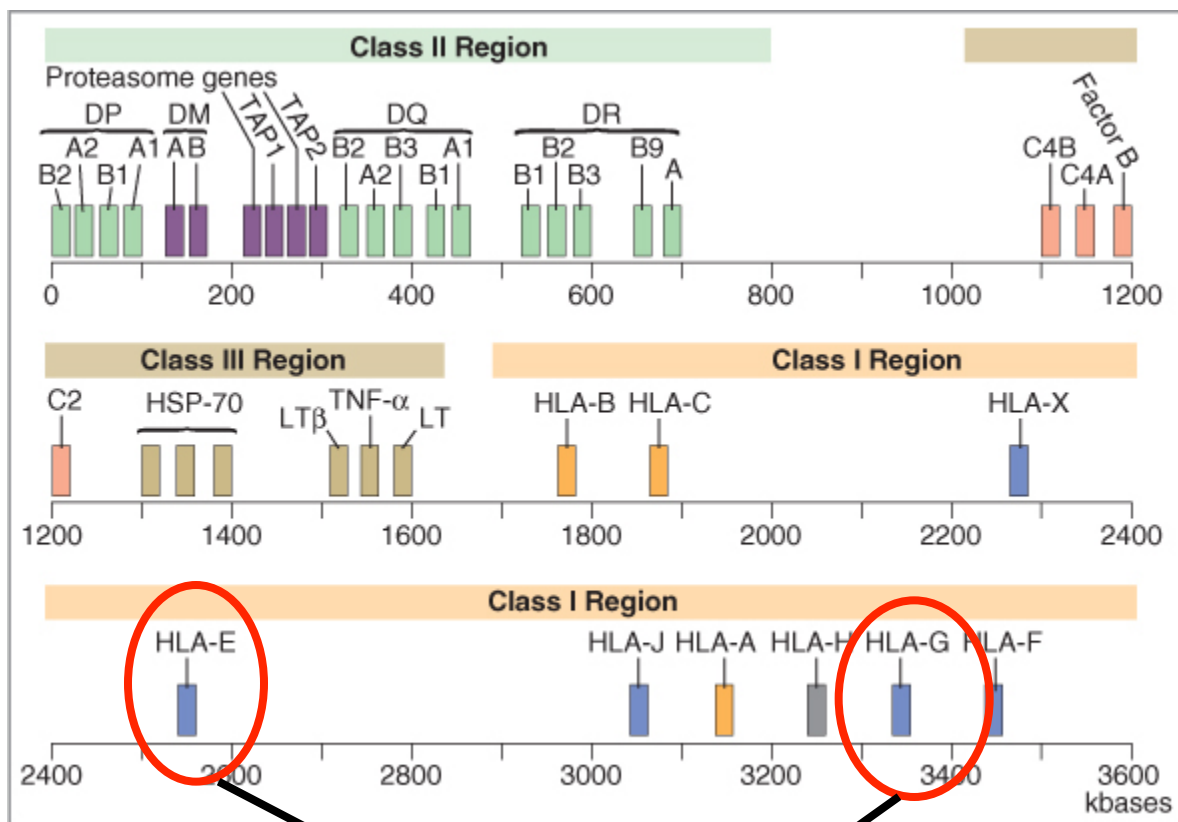
A MHC-I molekula expressziós mintázata

- Minden magvas sejten és a trombocitákon különböző mennyiségben expresszálódik
- Limfoid sejteken, granulocitákon, makrofágokon, dendritikus sejteken erősebb kifejeződés
- Nem expresszál klasszikus MHC-I Molekulát: a kornea-epithél, a nyálmirigyek exokrin sejtjei, pankreas, neuronok, trophoblastok

Az emberi MHC génszerkezete = HLA-lókusz



MHC-I „szerű” molekulák



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

A placenta magzat felőli felületén a trofoblastok expresszálják

Az MHC-I génrégió

- 3 lókuszra oszlik
 - HLA-A: 303 különböző allélja ismert
 - HLA-B: 559 allélból áll
 - HLA-C: 150 allélból áll

A HLA-A, B és C két allélja a szülőktől örökölt és kodomináns módon expresszált → MHC-haplótípus.

- A β_2 -mikroglobulin molekula nem polimorf – a 15-s kromoszómán kódolódik

Az MHC-I gén öröklődése

Apai

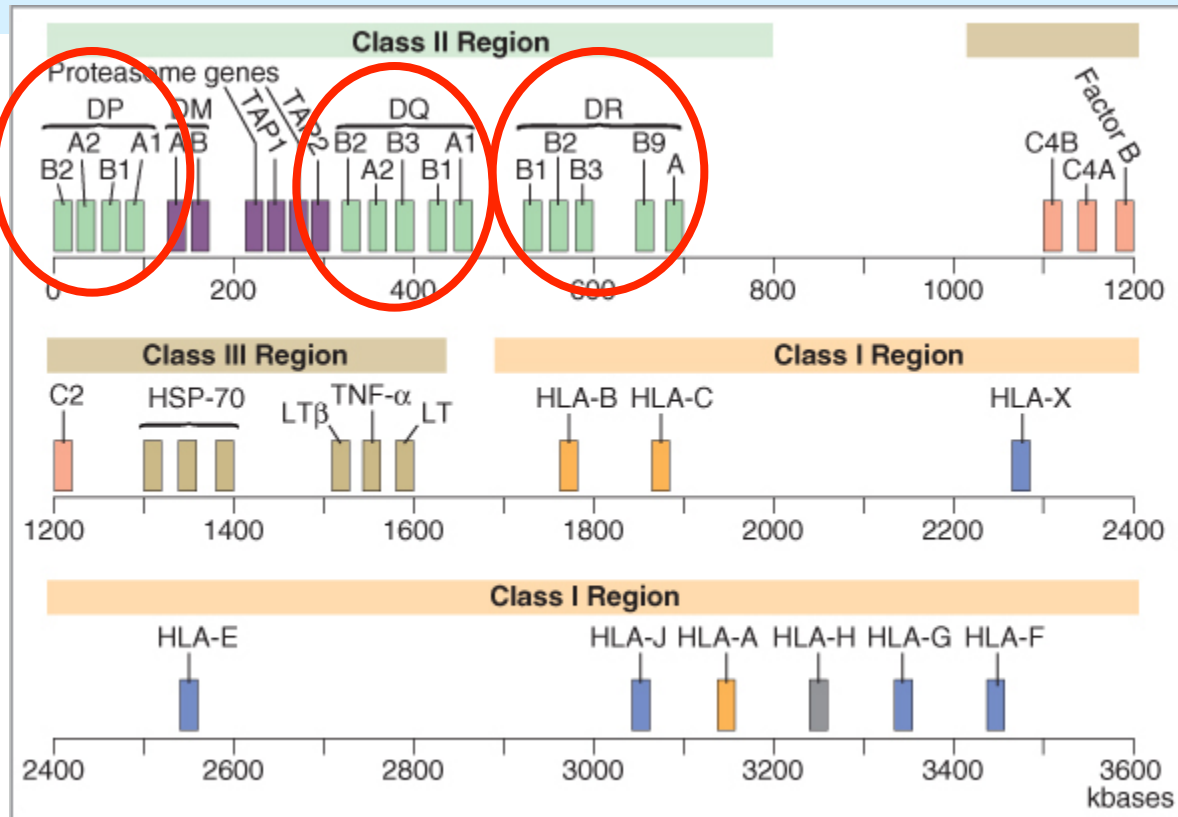


Anyai



Minden magvas sejt potenciálisan 6 különböző MHC-I molekulát képes expresszálni!

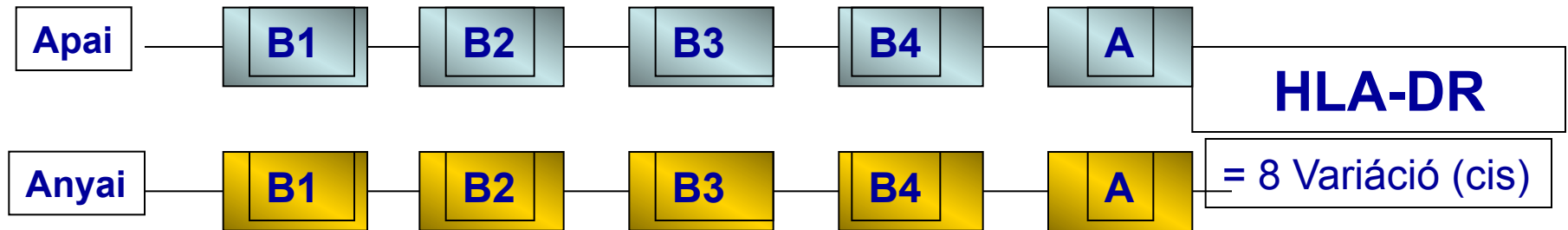
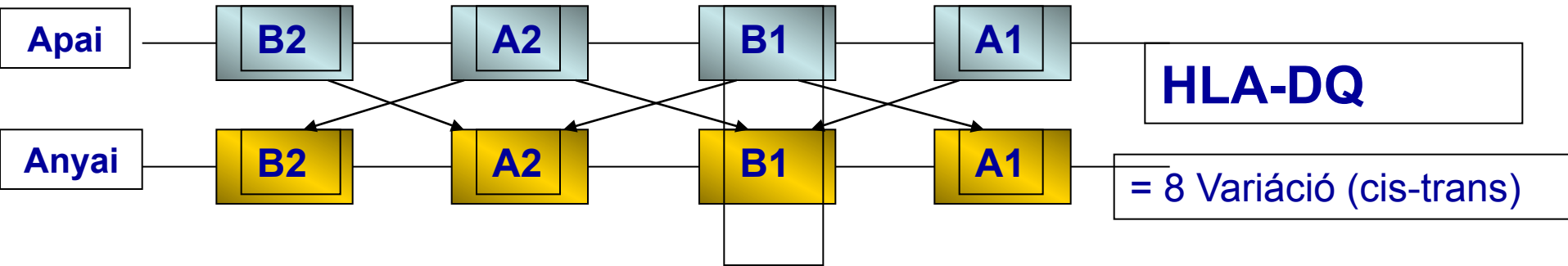
MHC-II gének



Az MHC-II génrégió

- Az MHC II géneket kódoló lókuszt 3 klasszikus géncsaládra osztható:
 - HLA-DR: 3 α - és 440 β -lánc allél
 - HLA-DQ: 25 α - / 56 β allél
 - HLA-DP: 20 α - / 108 β allél

Az MHC-II gén öröklődése

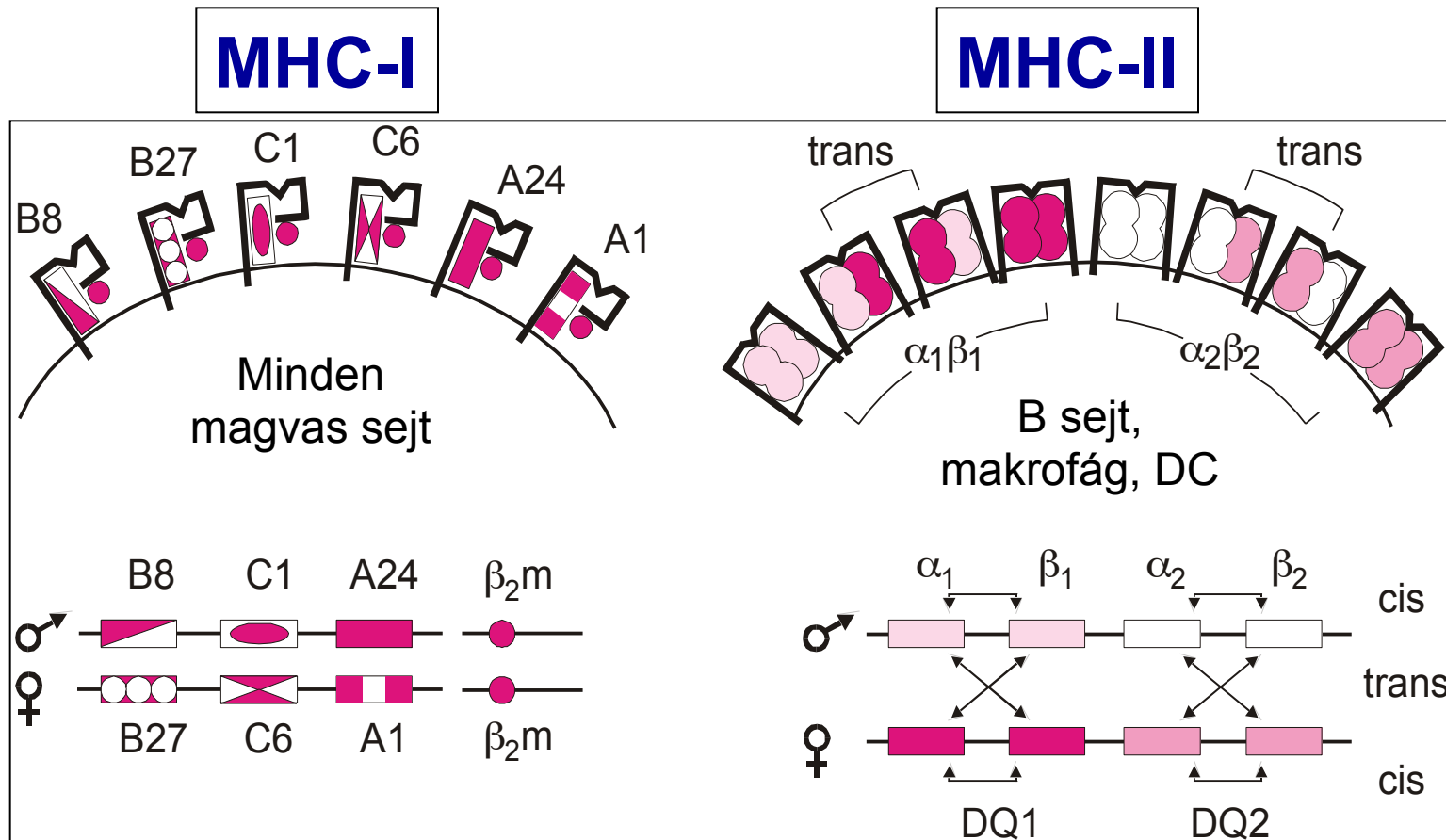


Összesen 12-20 MHC-II molekulát fognak a sejtek kifejezni.

Az MHC öröklődése:

1. Poligénes: (különböző gének kódolják az I. osztályú (HLA-A, B, C) és II- osztályú molekulákat (HLA-DP, DQ, DR), a fehérjék különböző egyedi tulajdonságokkal kódolódnak)
2. Polimorf: alléltól függően különböző géntermék, mely egyedi specifitást jelen.
3. Kodomináns öröklődés: egyénenként mindkét szülő MHC haplotipusa (allélvariánsa) expresszálódik

Az emberi MHC lókusz géntermékeinek expressziója



Az MHC II expressziósmintázata → antigént bemutató sejtek (APC)

professzionális antigénprezentáló sejtek (APC)

dendritikus sejtek,
Langerhans-sejtek,
B-sejtek
makrofágok, monociták
thymus epitélisejtek

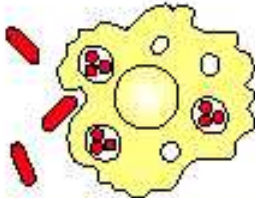
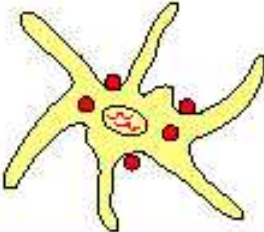
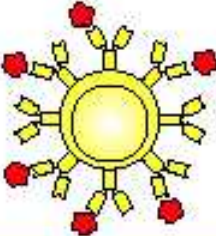
fakultatív antigénprezentáló sejtek

pl. gyulladáisos
endotélisejtek,
epitélisejtek,
kötőszöveti sejtek,
T-sejtek

Az MHC fehérjék szöveti megoszlása

Sejtek, szövetek, szervek	MHC-I	MHC-II
LYMPHOID SEJTEK		
T-lymphocyta	+++	-
B-lymphocyta	+++	+++
MYELOID SEJTEK		
makrofágok	+++	++
dendritikus sejtek	+++	++
neutrophil granulociták	+++	-
EGYÉB SEJTEK		
Vvt-k	-	-
KÜLÖNBÖZŐ SZERVEK ÉS SZÖVETEK		
Máj	+	-
Vese	+	-
Agy	+	-
Izületek	+	-
Szem	+	-
Placenta	+	-
Szivizom	-	-
Vékonybél	++	++
Gyomor	-	-

A professzionális APC-k tulajdonságai

	Makrofágok	Dendritikus sejtek	B-sejtek
			
Lokalizáció	Nyirokszövetek Kötőszövet, testüreg	Epithél, szövetek → afferens limfoid erek → limfoid szövetek	Limfoid szövetek, vér
Antigénfelvétel	Fagocitózis (Fc γ R, CR, Mintázat felismerő receptorok)	Makropinocitózis, fagocitózis	BcR-közvetített antigénspecifikus Endocitózis
MHC-Expresszió	Baktérium komponensek és citokinek indukálják	Éretlen DC-n alacsony, érett DC-n nagy számban	konstitútív
A kostimulációs szignál kifejeződése	indukálható	konstitútív az érett DC-n	indukálható
Prezentált Antigén	Intra-és extracelluláris patogének	Peptidek, virális antigének, allergének	oldott antigének, toxinok, vírusok

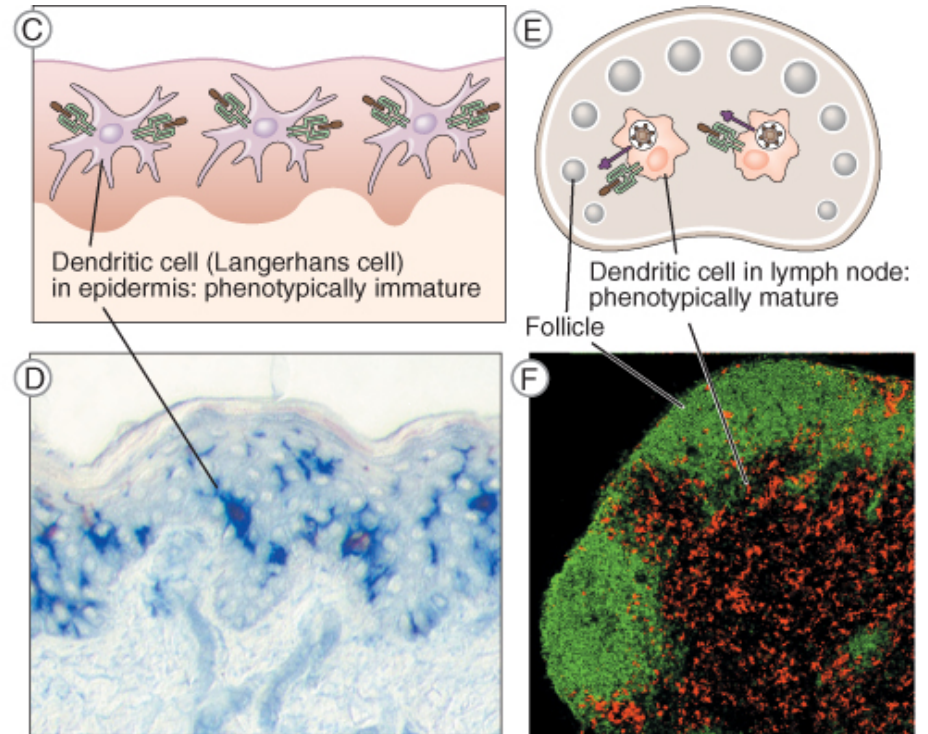
Dendritikus sejtek - DC

Szerepe:

- Az antigének szállítása
- Migráció
- Naiv T-sejtek aktiválása
- Érés: MHC-II és B7 molekula nagy mértékben expresszálódik

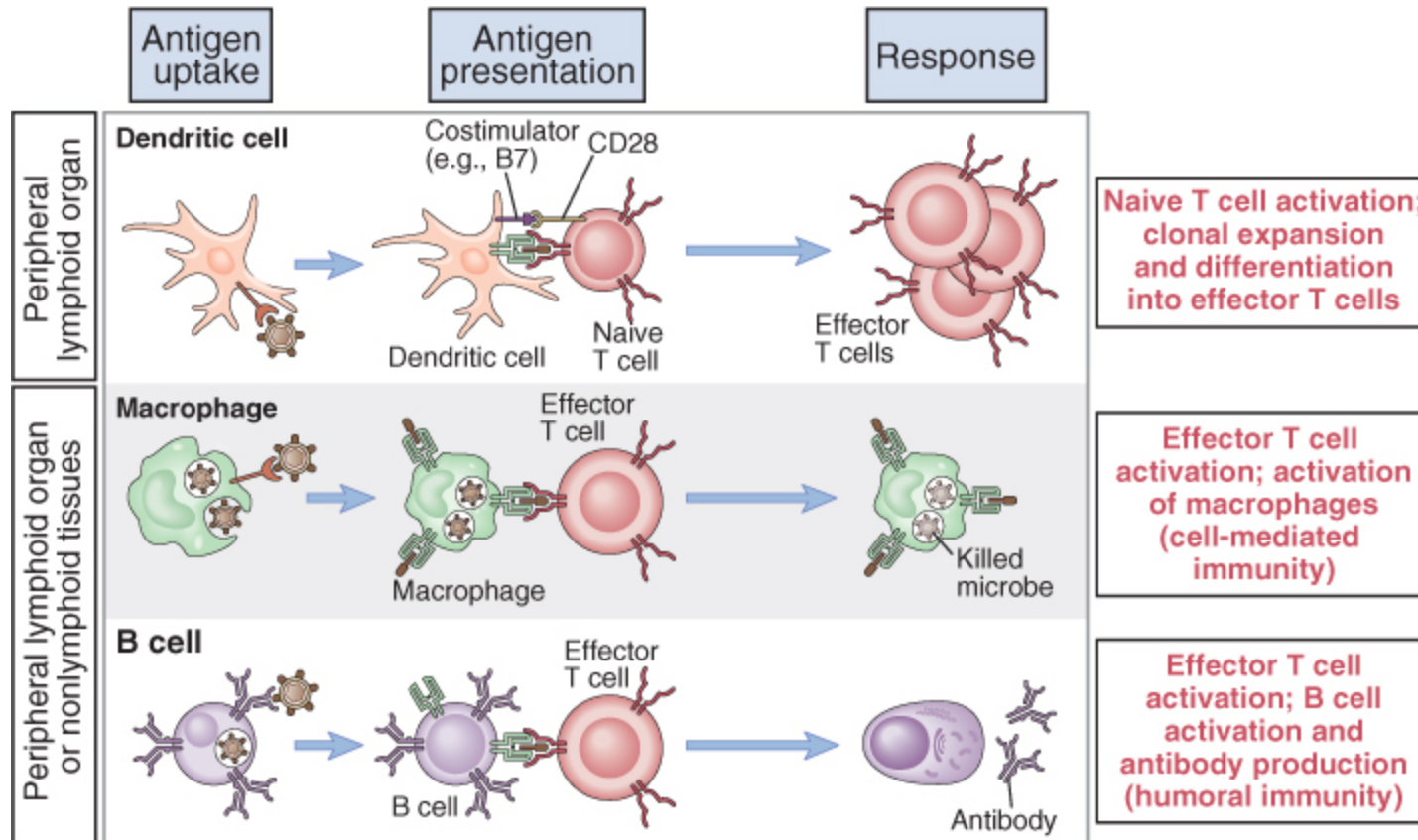
-Típusai:

- mieloid dendritikus sejtek → APC
- limfoid dendritikus sejtek → perifériás T-sejt-tolerancia fenntartása



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

MHC-II / Antigénprezentáló sejtek



Antigénprezentáció

A T sejtek antigén felismerése

T sejtek az antigént kizárólag feldolgozott, a saját sejtek MHC molekuláihoz kötött formában ismerik fel

Fő T sejt típusok:

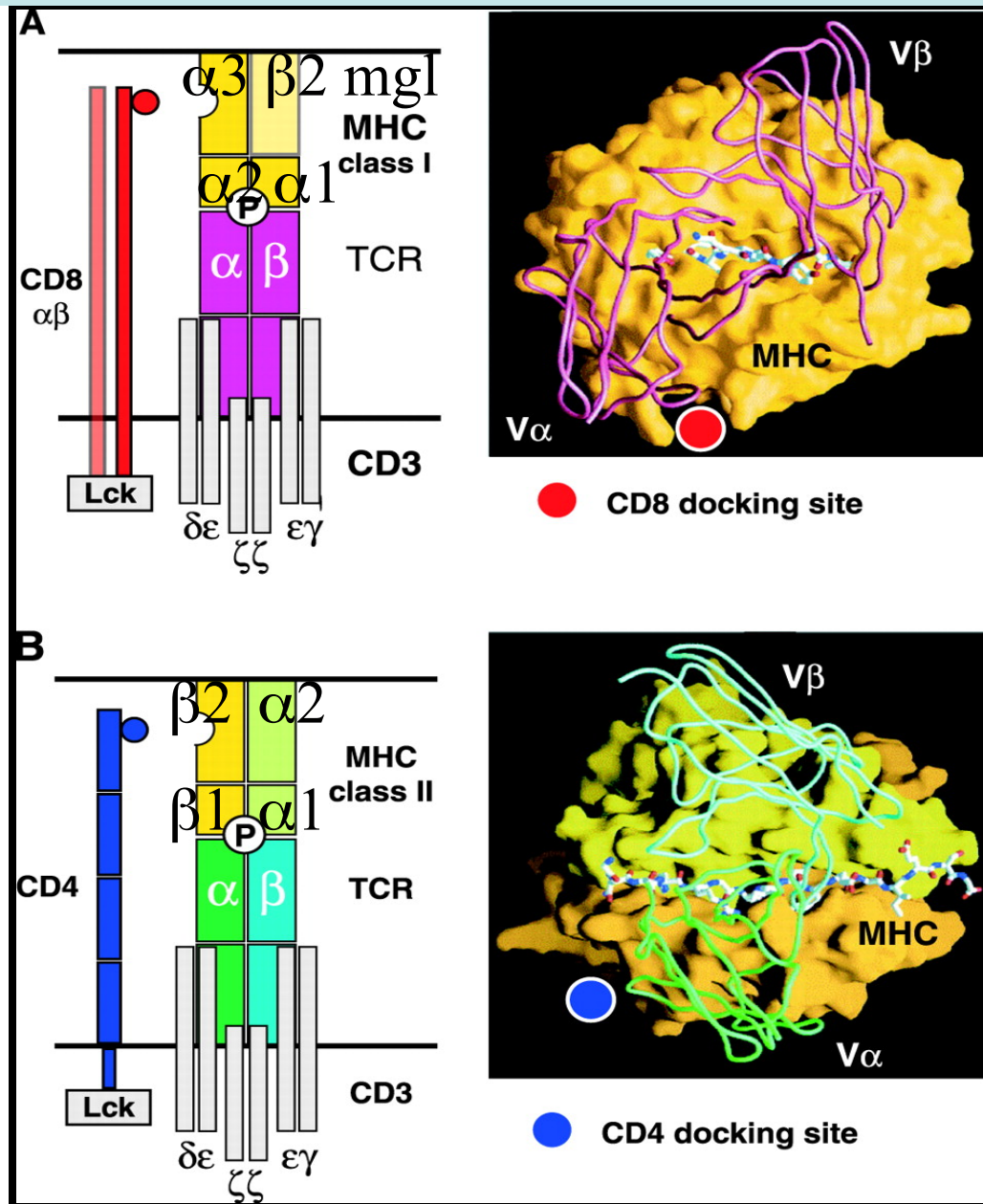
- CD8+ (cytotoxikus) T sejt

MHC I-peptid komplex

- CD4+ (helper) T sejt

MHC II-peptid komplex

MHC restriksió



Milyen sejtek expresszálnak MHC-I és MHC-II molekulákat?

MHC I

Minden magvas sejt és a trombociták

MHC II

Elsősorban a professzionális antigén bemutató sejtek

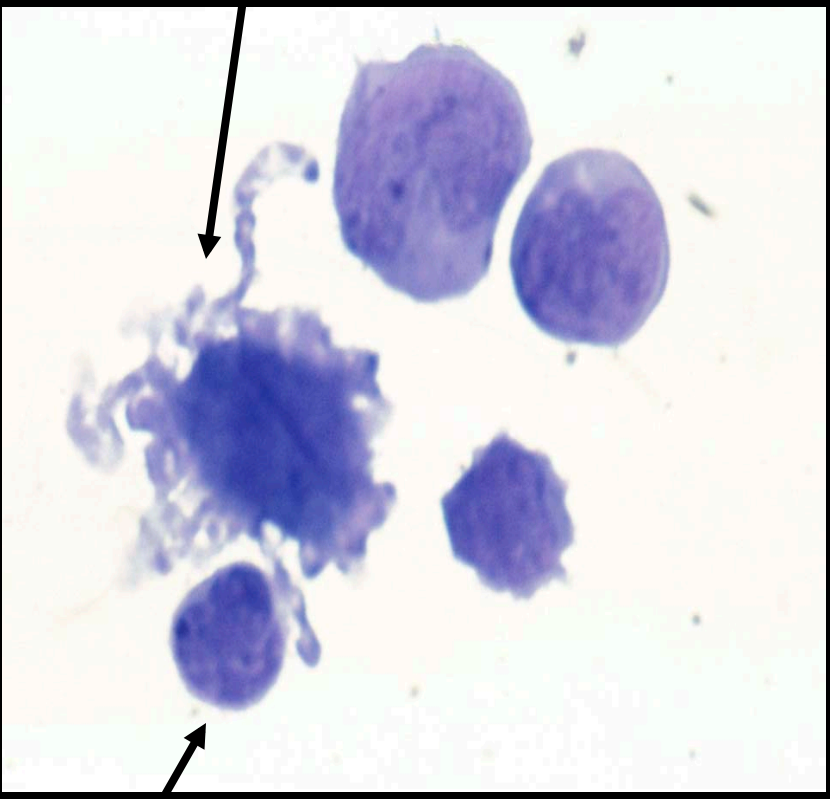
Dendritikus sejtek

B sejtek

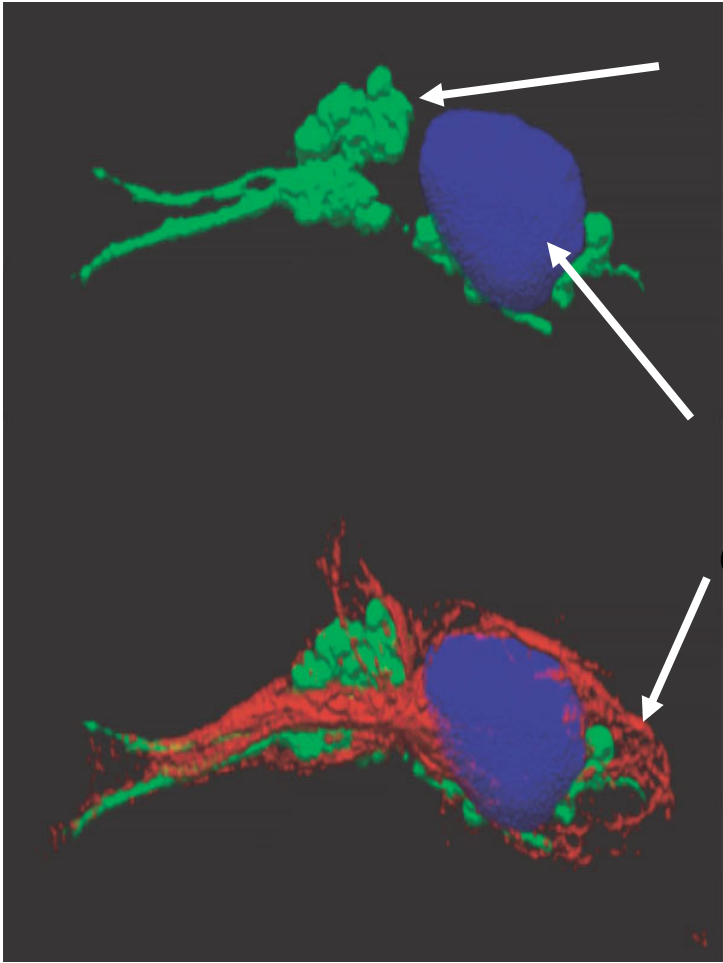
Makrofágok

(Thymus epithél sejtek)

**Antigen Presenting Cell
is presenting antigen peptides**



T lymphocyte recognizes antigen



MHCII-eGFP

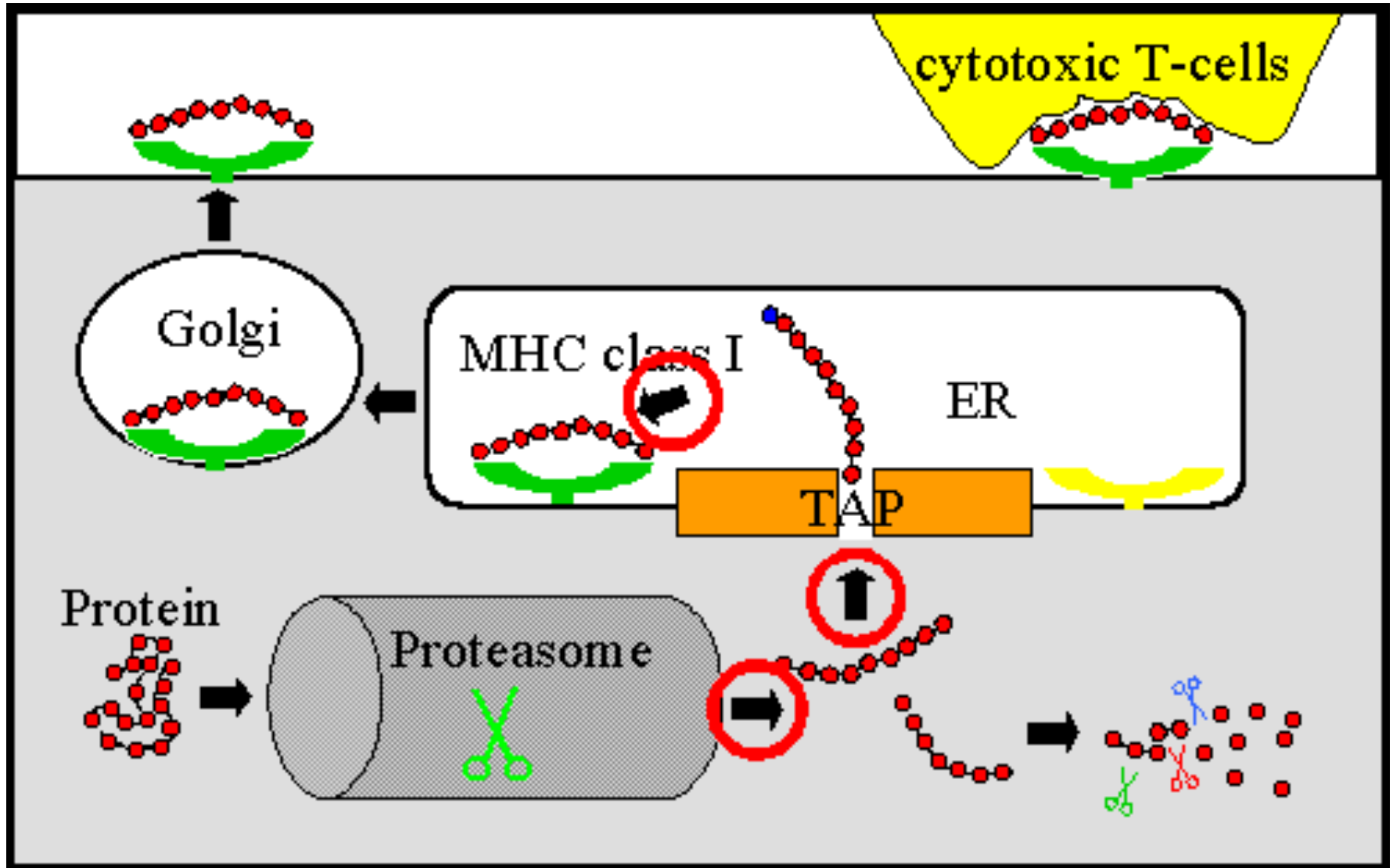
Nucleus

Cytoskeleton

Nature 2004

Antigén bemutatás az MHC-I molekulán

Antigén feldolgozás és prezentálás az MHC-I molekulán



TAP (Transporter Associated with Antigen Processing) molekula

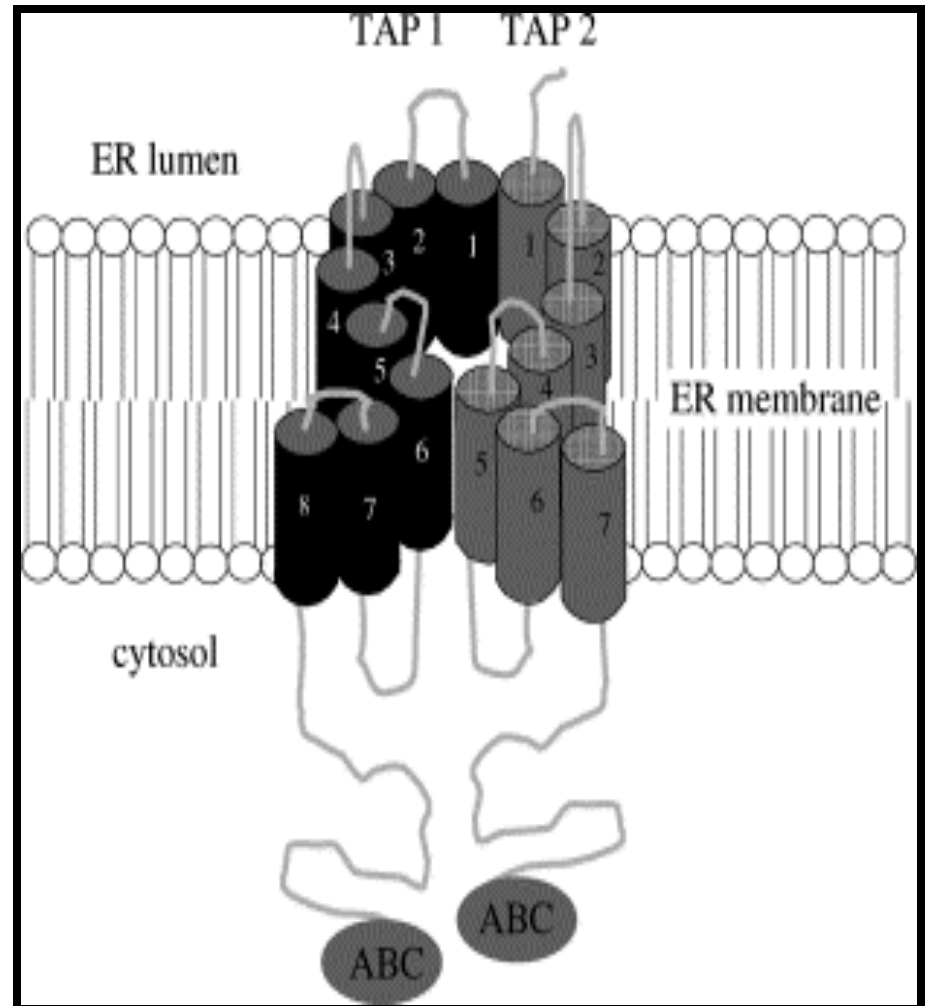
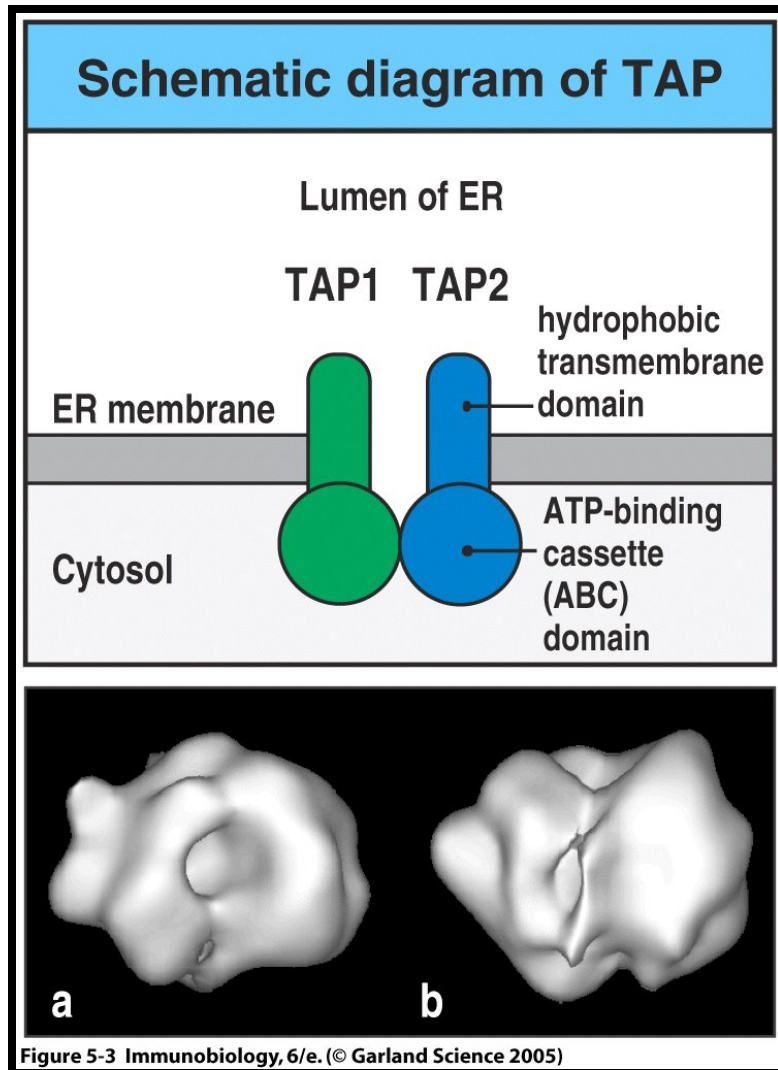


Figure 5-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Chaperonok az MHC-I antigén prezentációban

Calnexin, calreticulin, Erp57, tapasin

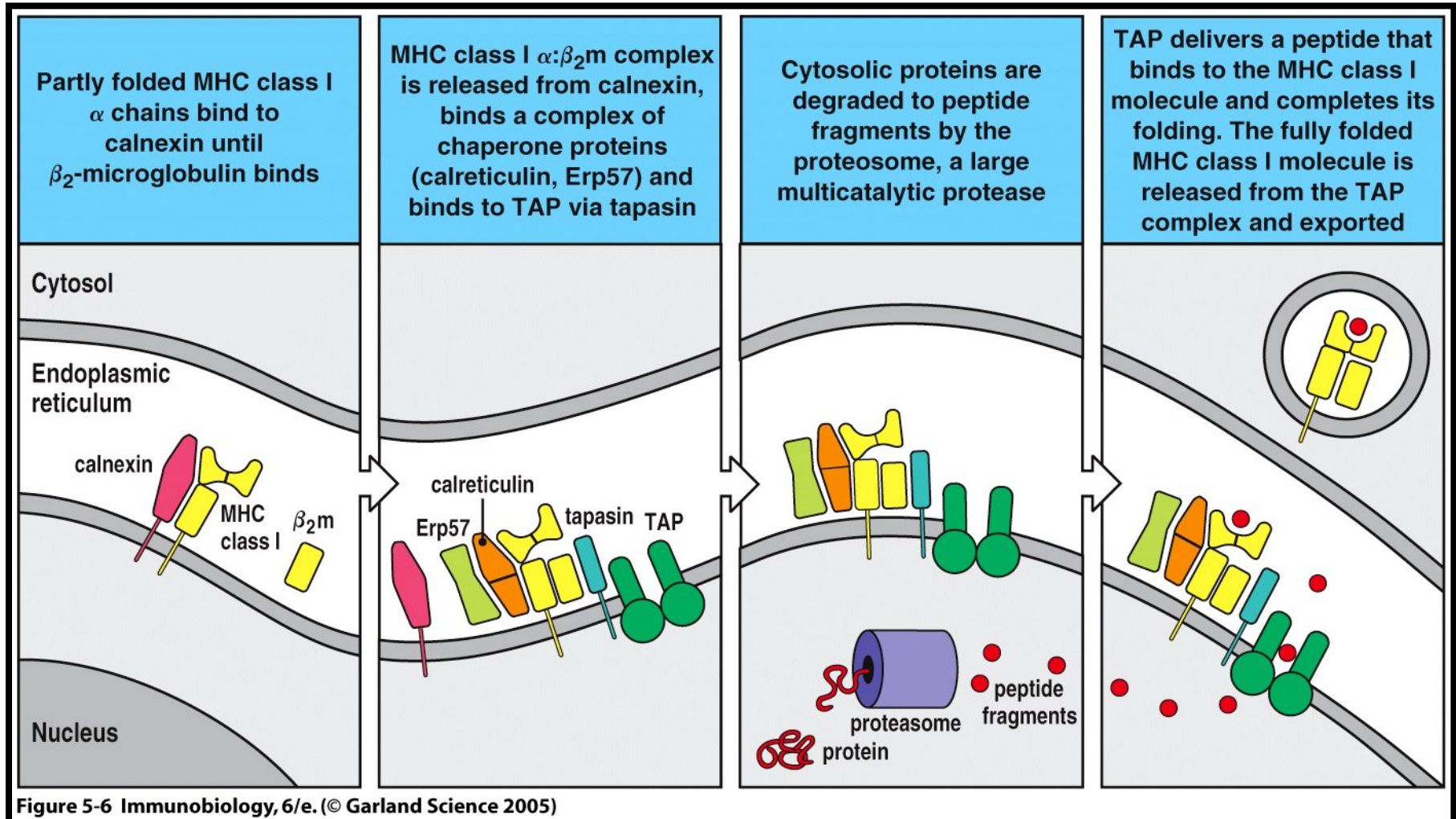
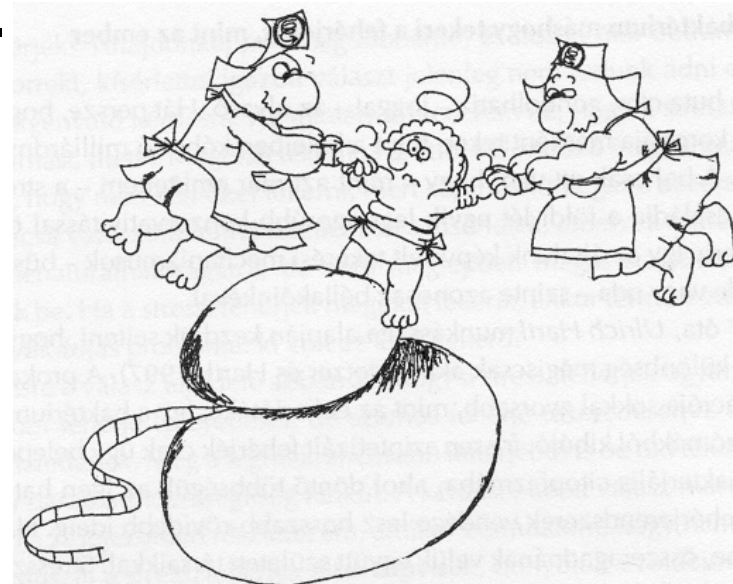


Figure 5-6 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Chaperonok – molekuláris „gardedame”

- Olyan fehérjék, melyek a részlegesen felcsavarodott fehérjéket, egy polimerszerkezet egyik láncát stabilizálják majd a végleges fehérje-összeszerelődést elősegítik (pl. Hsp-90, 70, Calnexin, Tapasin, CLIP).

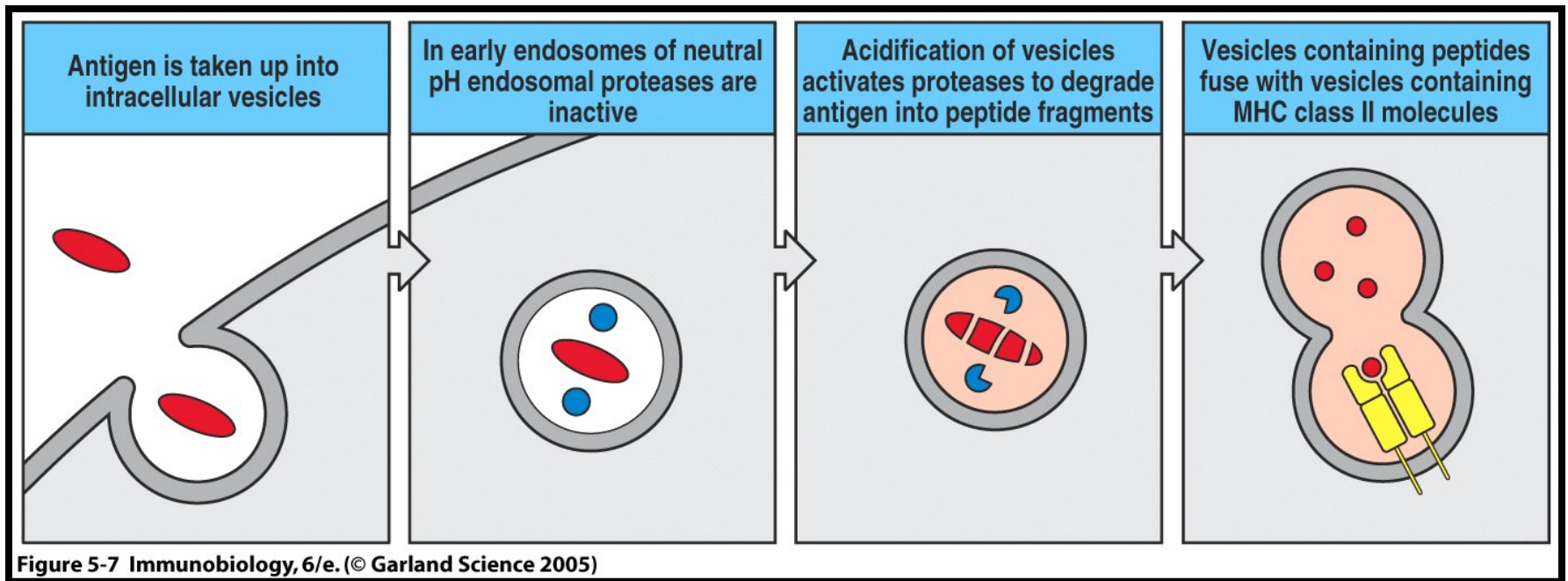


Antigén bemutatás az MHC-I -en

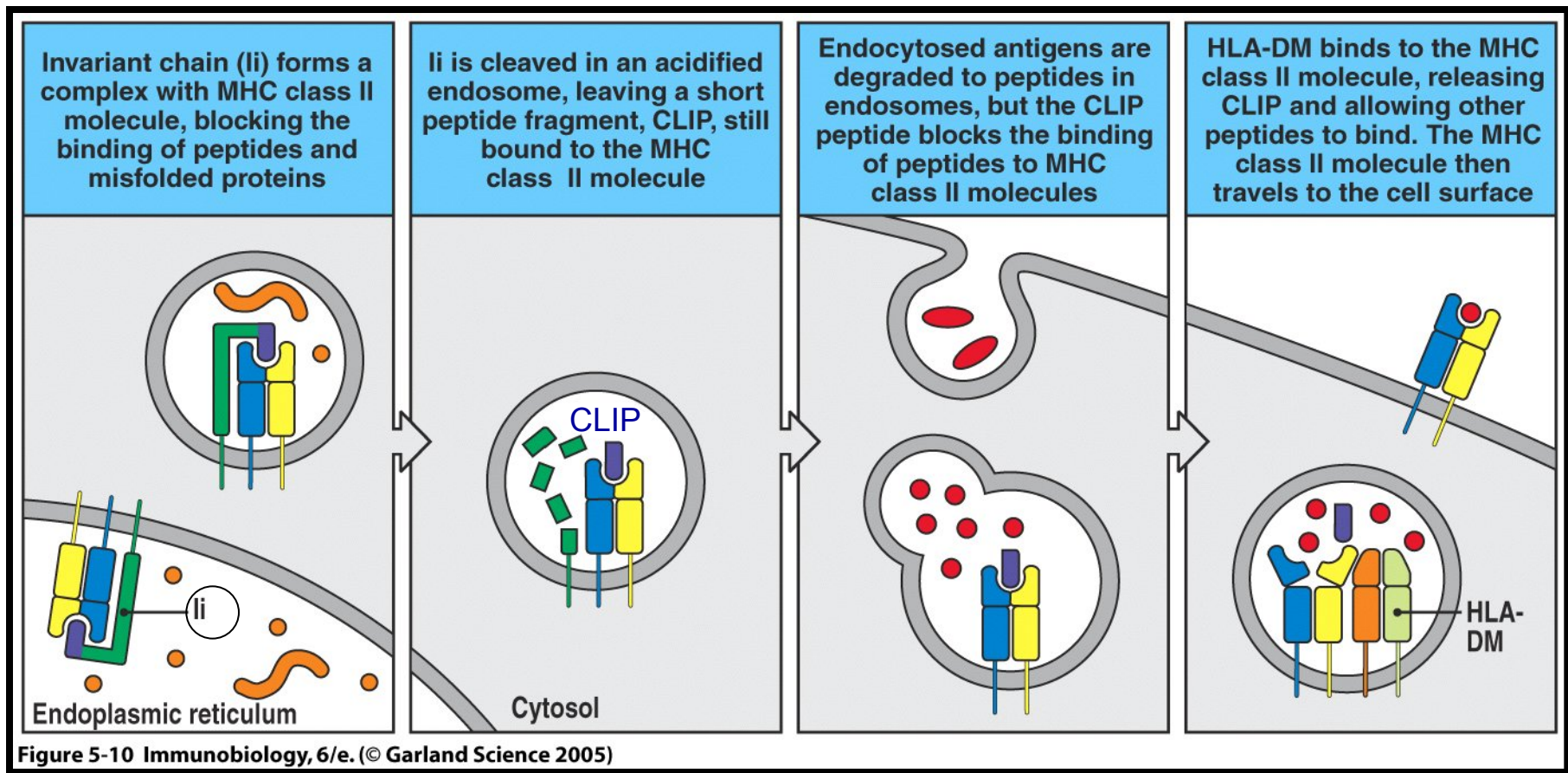
- citoszol eredetű, gyakran virális fehérjék**
- Proteaszomális degradáció**
- Peptid transzfer az ER-ba (TAP1&2)**
- MHC-I láncok termelése az ER riboszómáin**
- Chaperonok: calnexin, calreticulin, Erp57**
- Tapasin és TAP1&2**
- MHC-I & peptid kötődés, Golgi transzfer, majd felszíni expresszió**

Antigén prezentáció az MHC-II molekulán

Endocitózis és antigén fragmentáció



Peptid kötődés az MHC-II molekulákhoz



Ii: invariáns lánc

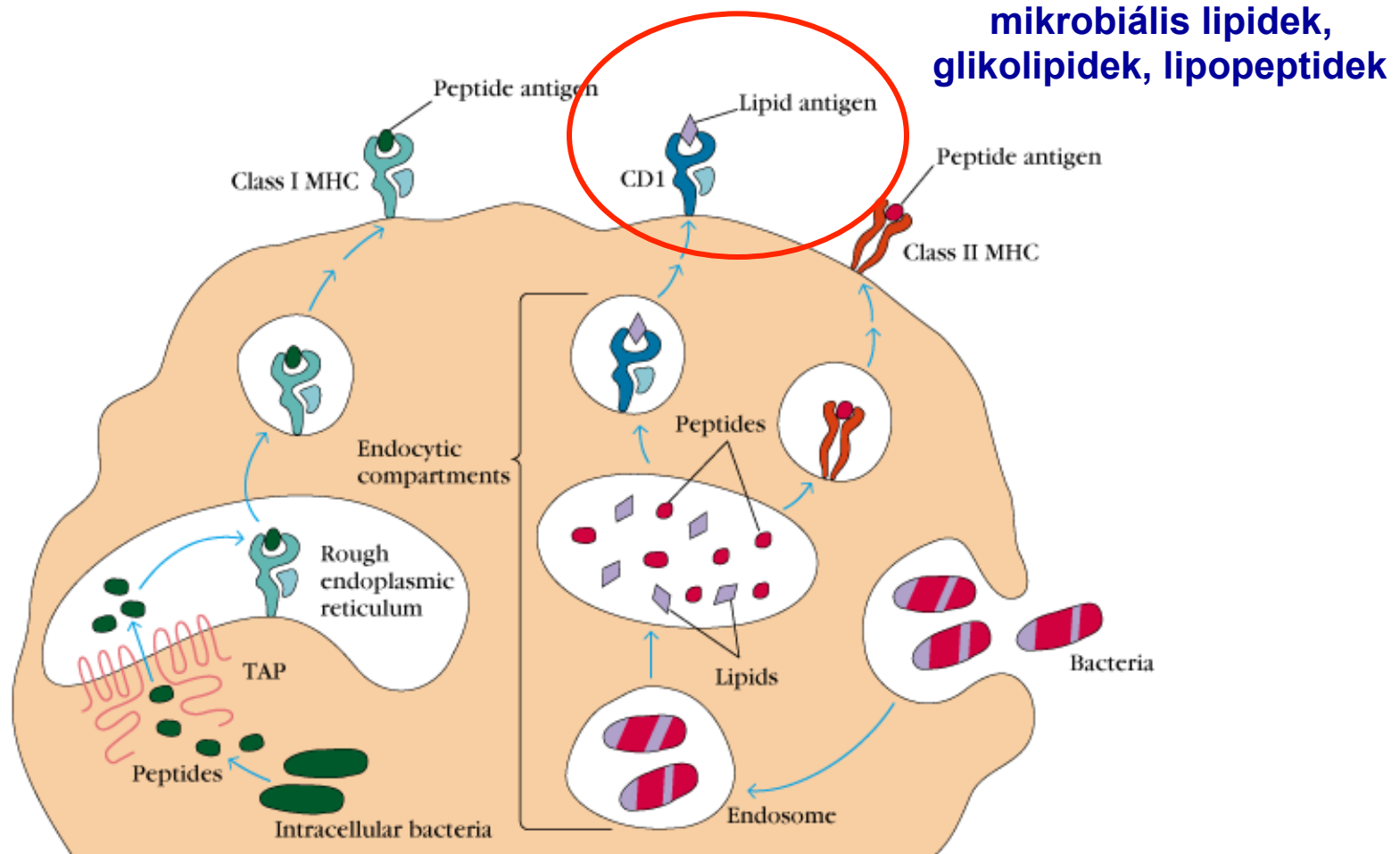
HLA-DM: MHCII chaperon

CLIP=class II associated invariant chain peptide

Antigén prezentálás az MHC-II molekulán

- Endocitózis: baktériumok, bakteriális termékek, internalizált és receptorhoz kötött peptidok, más sejtek degradációs termékei**
- Endoszomális degradáció**
- MHC-II láncok termelése az ER riboszómákon**
- invariábilis lánc**
- HLA-DM: MHCII specifikus chaperon**
- CLIP=class II kötött, invariábilis peptid**
- MHC-II & peptid kötődés az endoszomában, ER-n kívül**

A CD1 molekula lipid antigéneket prezentál



Hogyan képesek a patógenek elkerülni a felismerést?

MHC-I

Herpes simplex – TAP gátló fehérjét termel

Adenovirus – egy MHC-I kötő fehérjét termel, ami az ER-ben tartja az antigént bemutató molekulát

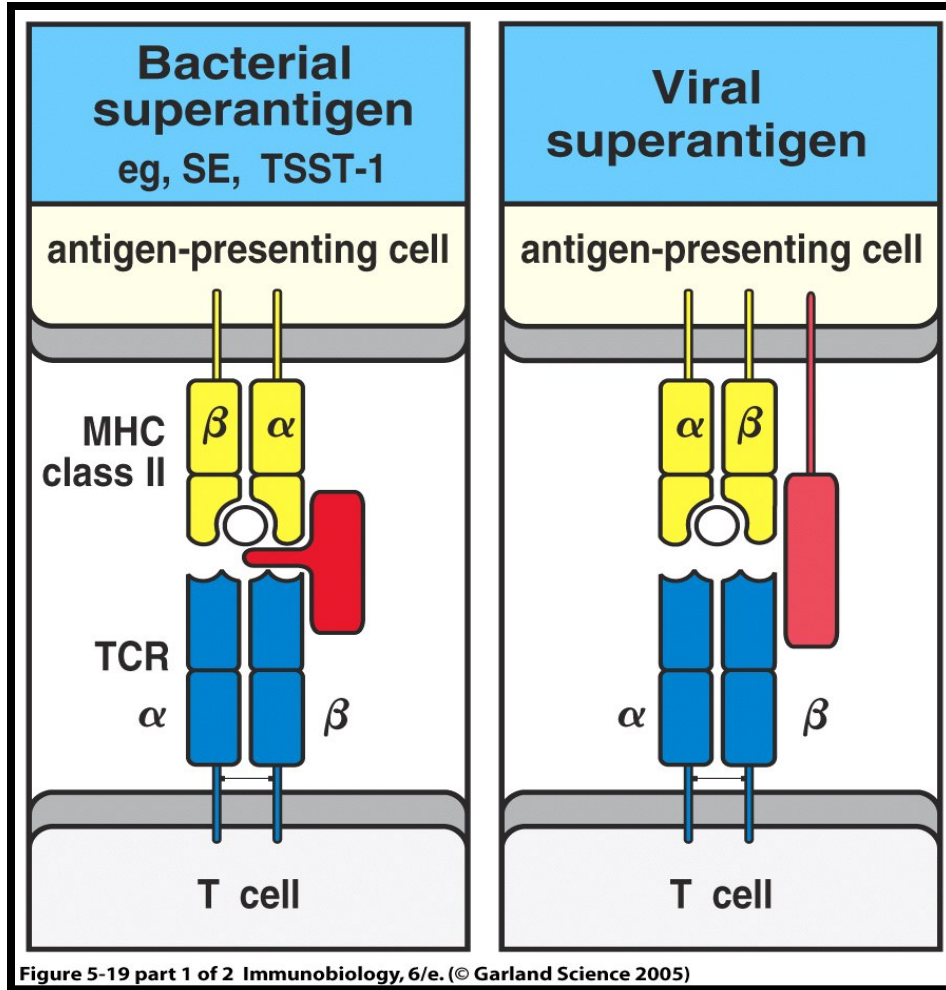
Cytomegalovirus – felgyorsítja az MHC-I transzlokációját a citoszólba, ahol az degradálódik

HIV – gyorsabban mutálódik, mint ahogy az adaptív immunválasz reagálna

MHC-II

Helicobacter pylori – egy 95 kDa toxin-t termel, mely megemeli a lizoszomák pH-ját megakadályozva ezzel a proteáz aktivitást.

Szuperantigének



Egy normál antigén-indukálta T-sejt válasz során az összes T-sejt mintegy .001-.0001% aktiválódik, a szuperantigének (Sags-endotoxinok) képesek arra, hogy T sejtjeink 20%-át aktiválják. Ez egy masszív immunválaszt vált ki (toxikus sokk szindróma) ami nem specifikus a Sag egyik epitóijára sem.

T-sejtek citokineket termelnek - szisztémás toxicitás, az adaptív immunválasz gátlása

