

Immunológia alapjai (Fogász)

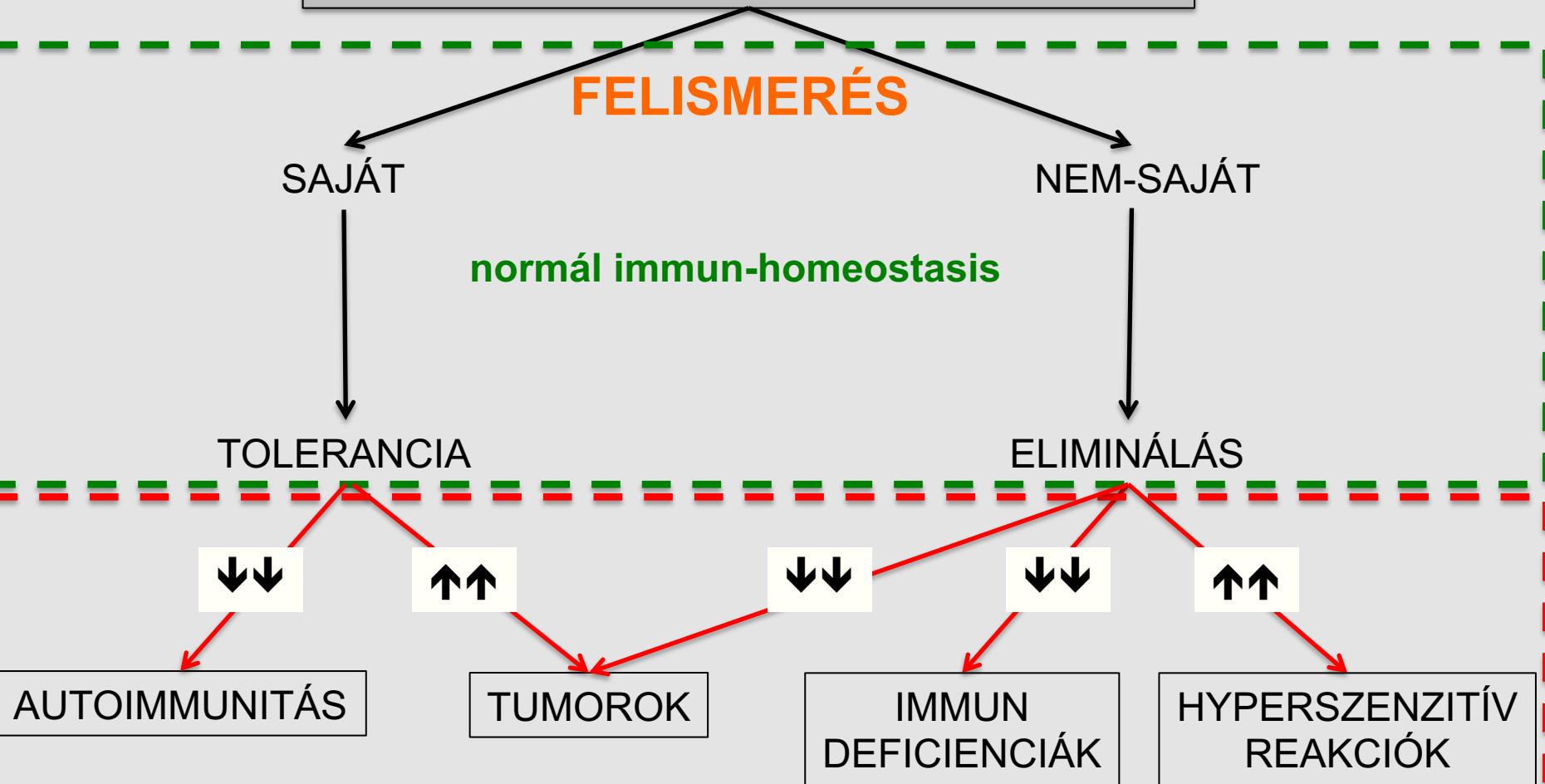
7.-8. előadás

Az immunrendszer molekuláris komponensei:

1. Antigén felismerő molekulák: immunglobulinok,
T sejt receptor
2. MHC és antigén bemutatás

Dr. Boldizsár Ferenc

Immunrendszer



MEGVÁLTOZOTT immun-homeostasis= IMMUNOPATHOLÓGIA

Az immunrendszer felépítése



Veleszületett

- Nem antigén specifikus
- Nincs immunológiai memória
- Gyors
- Lineáris erősítés



Szerzett (adaptív)

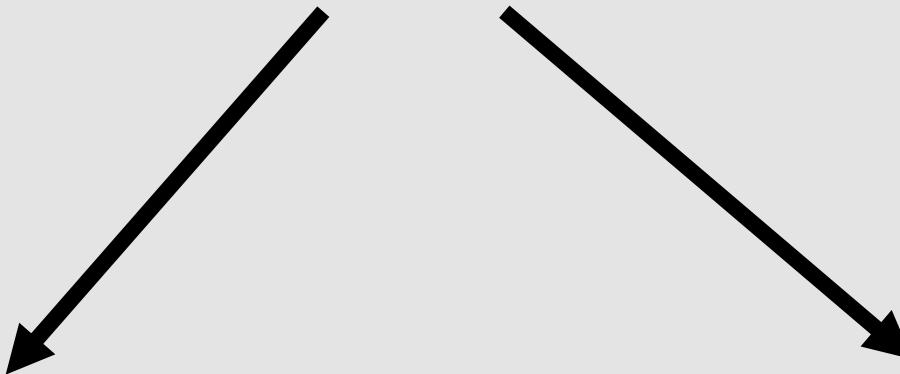
- Antigén specifikus
- Immunológiai memória
- Latenciával aktiválódik
- Exponenciális erősítés

Természetes

Veleszületett-szerű immunitás adaptív elemekkel



Immunológiai felismerés (**Receptorok**)



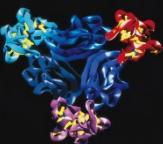
Veleszületett immunitás

általános mikrobiális
molekuláris **MINTÁZATOK**

(„mintázat felismerő receptorok”
= „pattern recognition receptors”
PRR)

Adaptív immunitás

Antigén specifikus (EPITÓP)



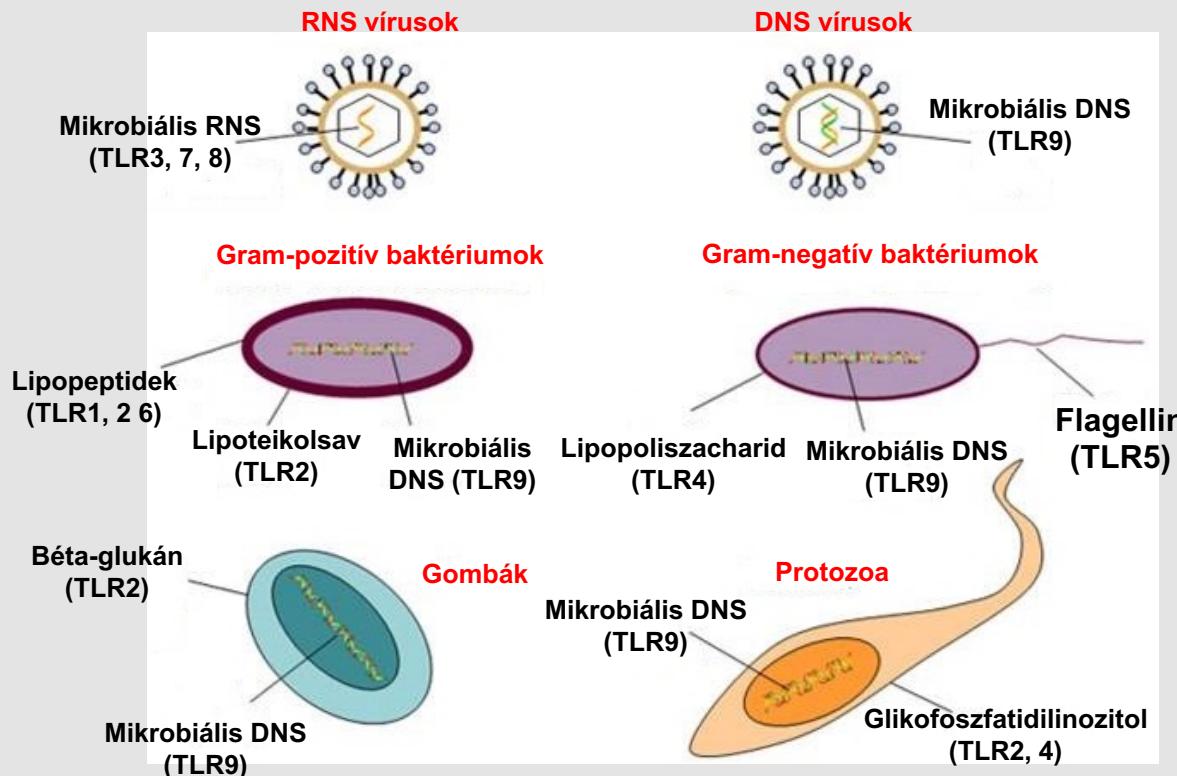
Felismérő molekulák

	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	<p>For pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)</p> <p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p>	<p>For structural details of any molecules (antigens)</p> <p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p>
Receptors	<p>Encoded in germline (pattern recognition receptors)</p> <p>Toll-like receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p>	<p>Encoded by lymphocyte genes produced by somatic recombination</p> <p>Ig</p> <p>TCR</p>
Distribution of receptors	<p>Non-clonal</p>	<p>Clonal</p>

Table 4-1

Mintázat-felismerés

- **PAMP** (kórokozó-asszociált molekuláris mintázat): Olyan, a kórokozókon gyakran előforduló mintázatok, amiket a veleszületett immunsejtek idegenként fel tudnak ismerni.



- **PRR** (Mintázat-felismerő receptor): Génjeik nem rendeződnek át, életünk folyamán ugyanazok a PRR-ek találhatók meg a veleszületett immunsejtjeinken.
- A receptorok egy része **sejtfelszíni**, egy részük azonban **intracelluláris**.

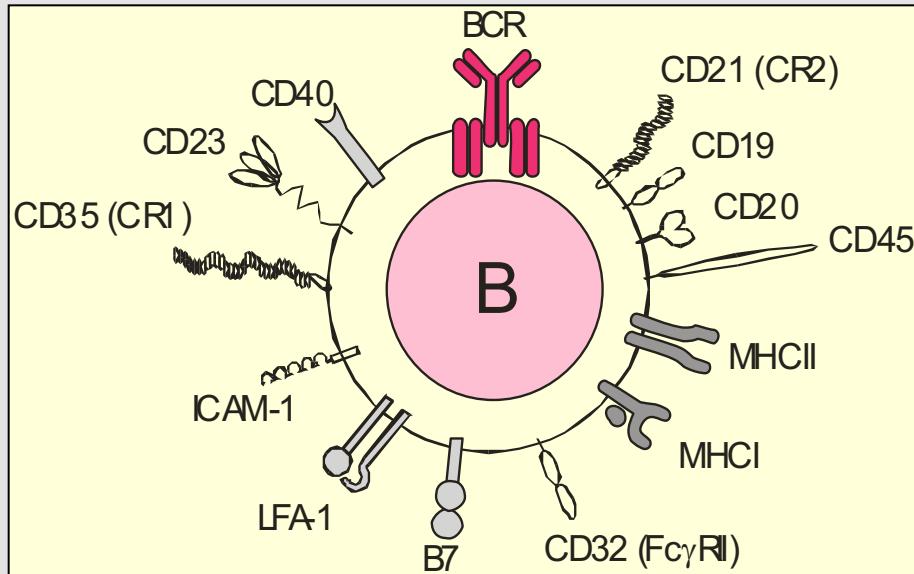
Példa PAMP-okra:

- **LPS (lipopoliszacharid)**
- Béta-glukán
- dsRNS (kettős szálú RNS)
- CpG-DNS (mikrobiális DNS)
- Flagellin

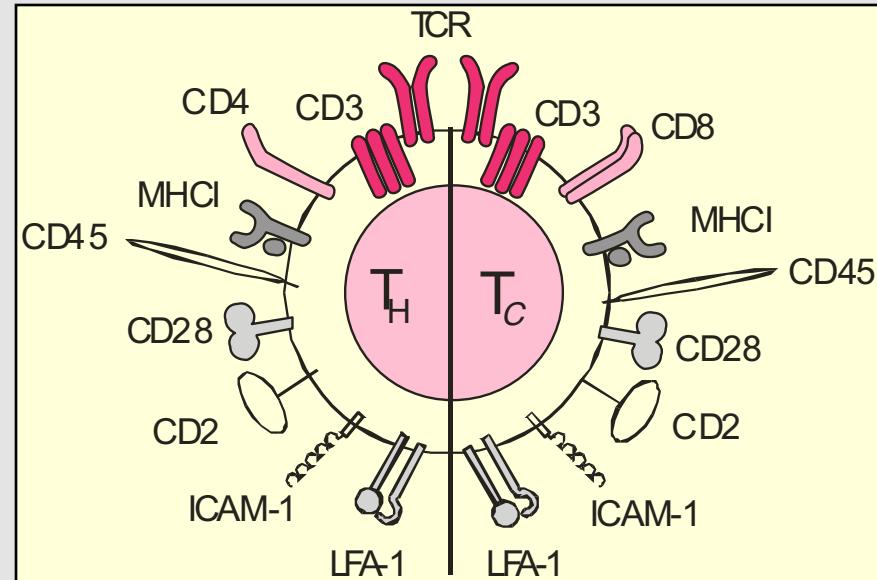
Példa PRR-ekre:

- **LPS-receptor (CD14)**
 - **Mannóz-receptor**
 - **Glukán-receptor**
 - **Toll-like receptorok (TLR)**
 - **Scavenger receptorok**
- C-lectin-

A lymphocyták antigén receptorai



BcR=B sejt receptor

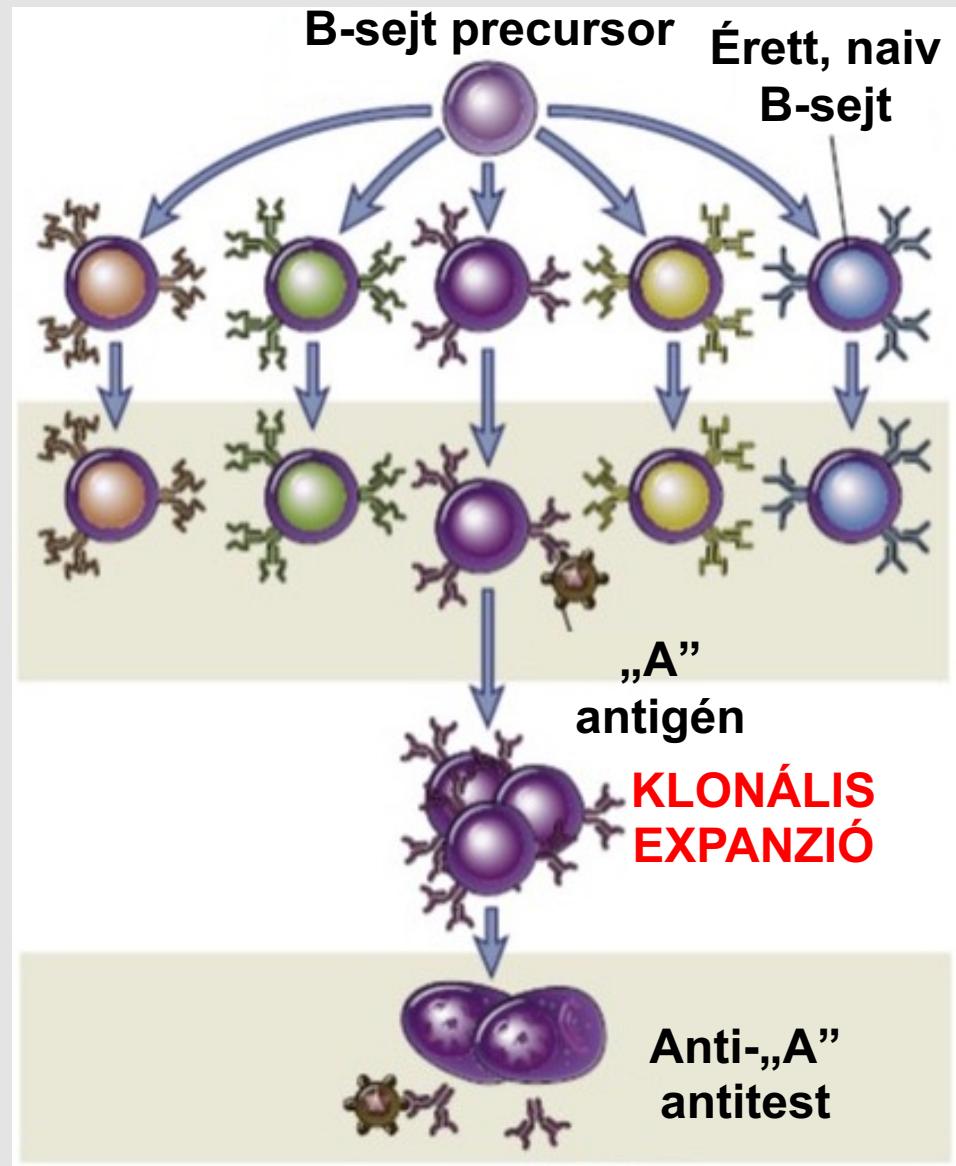


TcR=T sejt receptor

A BcR és TcR **Antigén receptorok**, amelyek minden egyes lymphocytán különbözőek. minden antigén receptor kizárolag egy antigénre (EPITÓP) specifikus.

Klonális szelekció

1. minden újonnan keletkezett naiv lymphocita **egyedi antigén-felismerő receptorral** rendelkezik.
2. Aktiválódni csak azok fognak, amik antigént ismertek fel, ezek kiszelektálódnak és azonos antigén-felismerő receptorral rendelkező utódsejteket (**klónok**) hoznak létre.
3. Ezek a klónok aztán az adott antigénnel szemben **effektor funkciót látnak el.** (pl. antitest-termelés B-sejtek esetében)



Az adaptív immunrendszer felismerő molekulái

Immunglobulinok

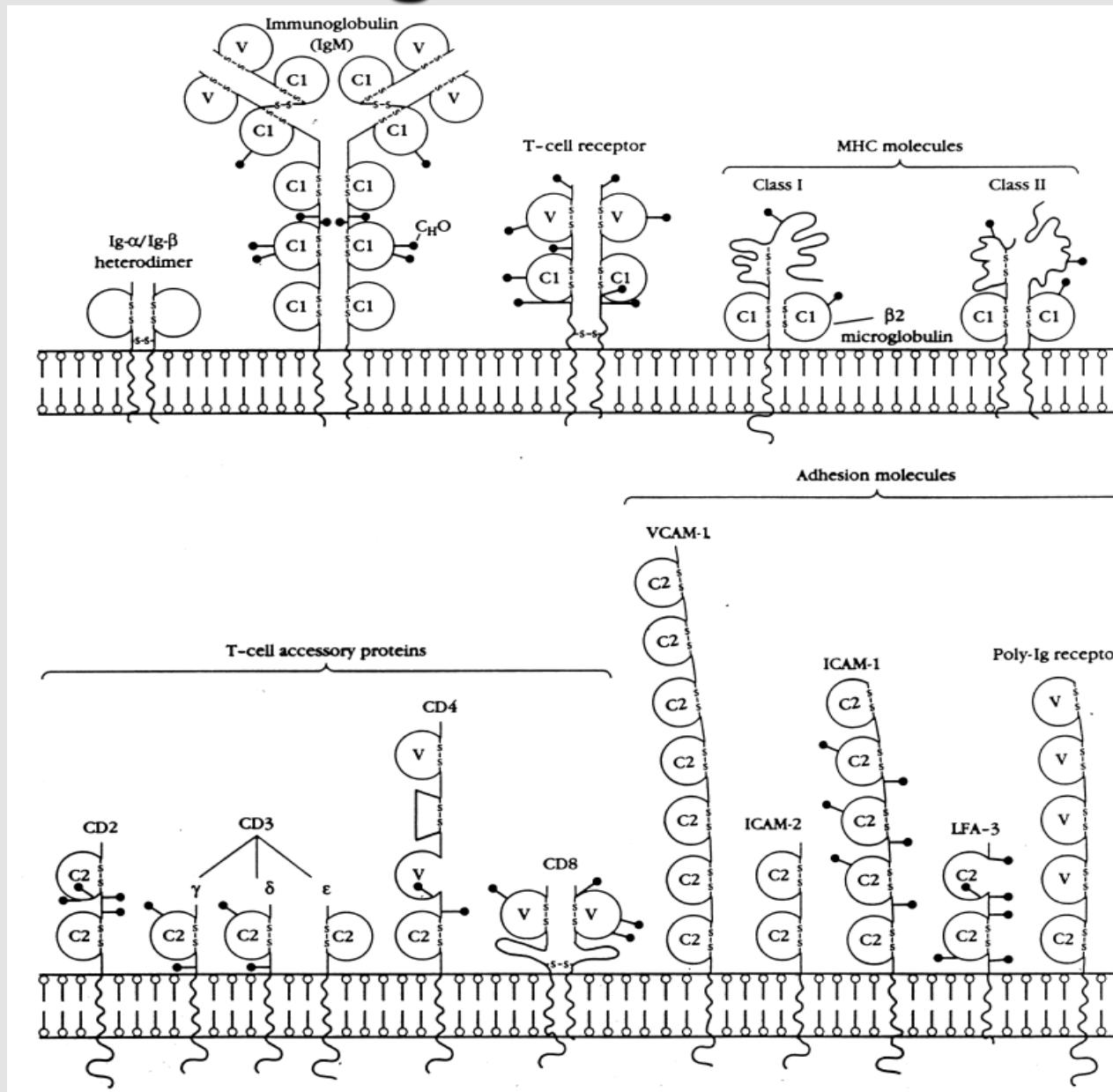
B sejt receptorok (BcR)

T sejt receptorok (TcR)

MHC I és II

Az antigén felismerést specializált molekulák végzik. Ezen molekulák közös szerkezeti elemei az evolúciósan konzervált (konstans) **domének** (110 aminosavból épülnek fel). A variabilis, antigén specifikus részek felelősek a felismerésért és a ligand kötésért.

Immunológiai felismerő molekulák



**Antigén
specifikus
felismerő
molekulák**

**Járulékos
molekulák**

Antigén felismerés

B sejtek

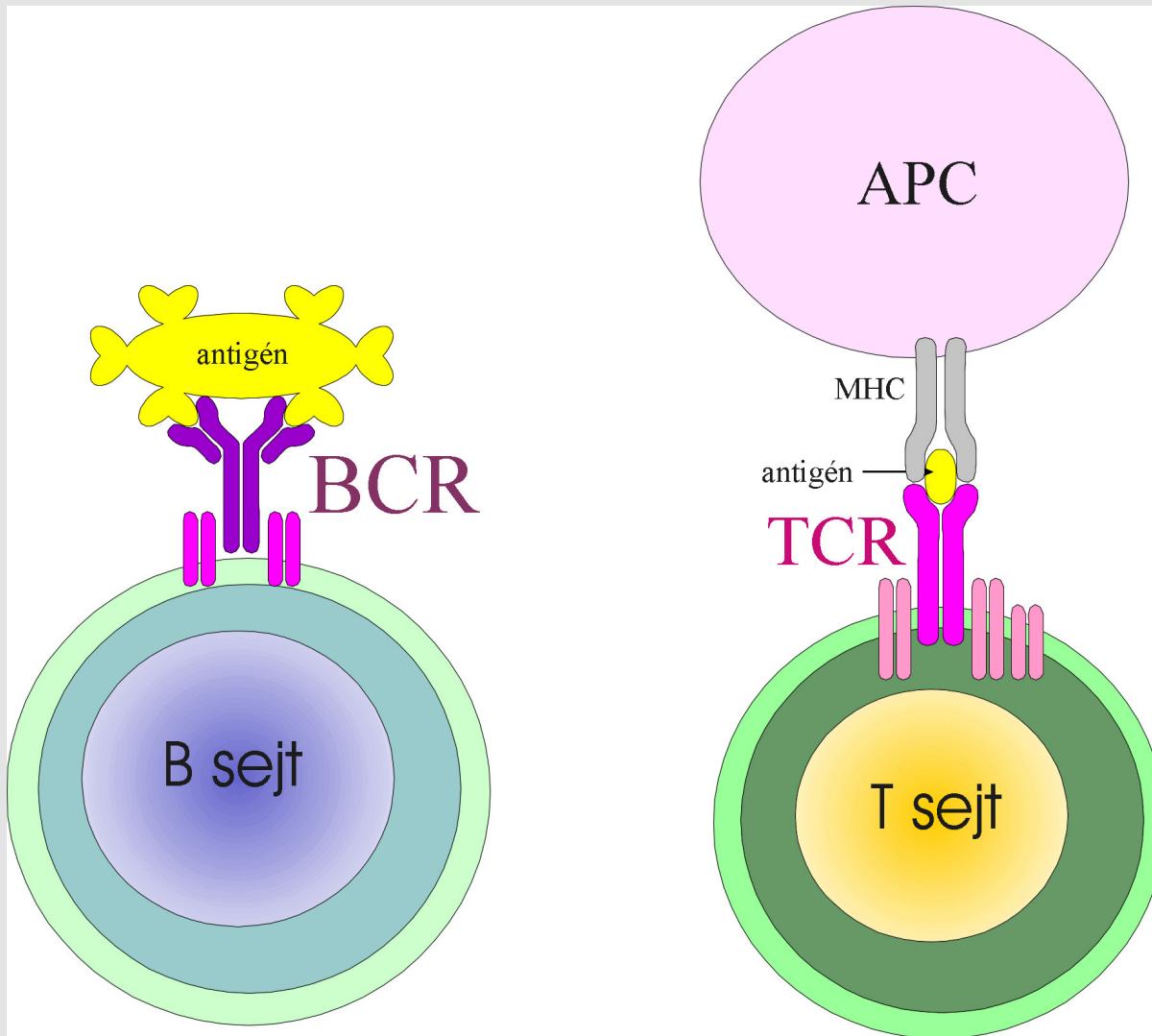
Receptor	BcR (Ig)
Antigén	natív
APC*	nem kell

T sejtek

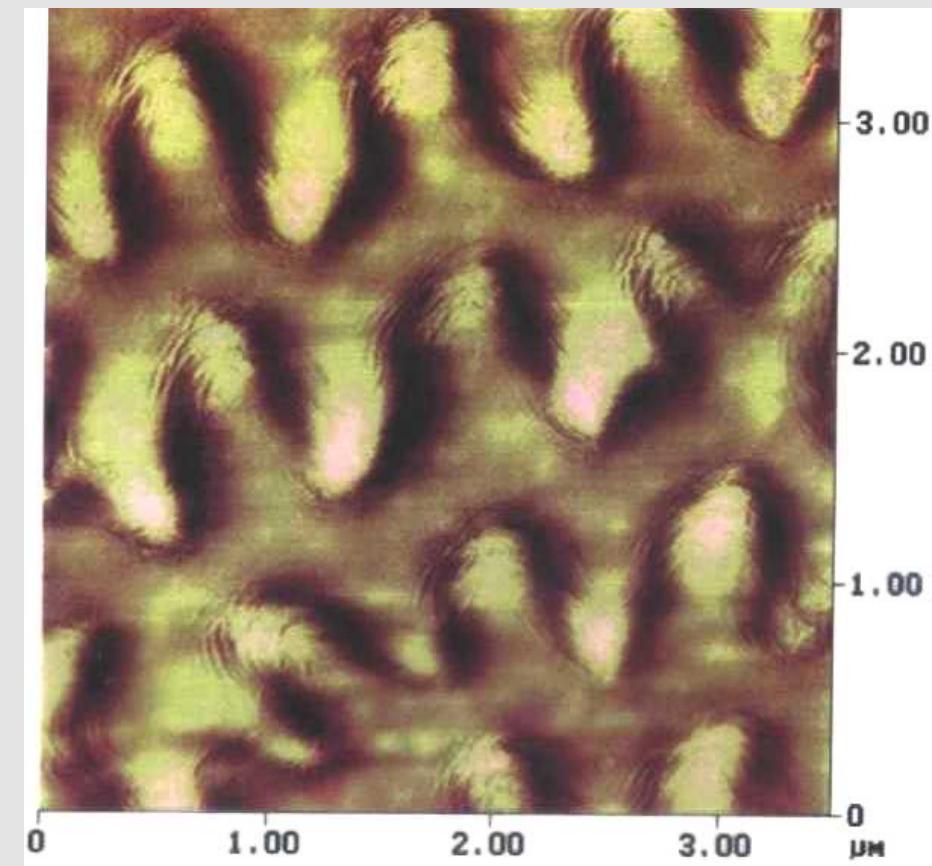
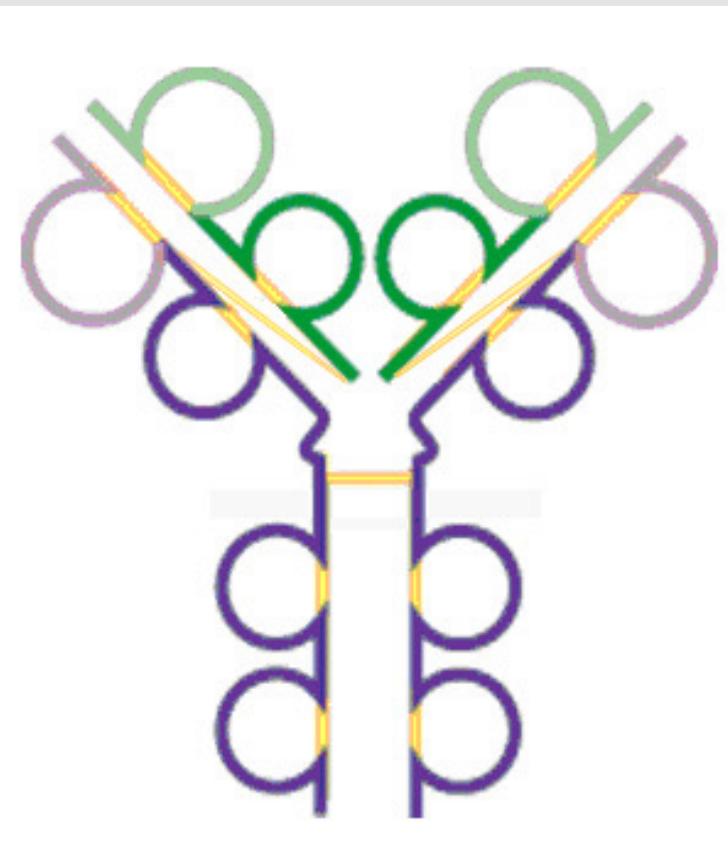
TcR
denaturált (prezentált)
szükséges

*=antigén prezentáló sejt

A B- és T sejtek antigén felismerése



Domén szerkezet



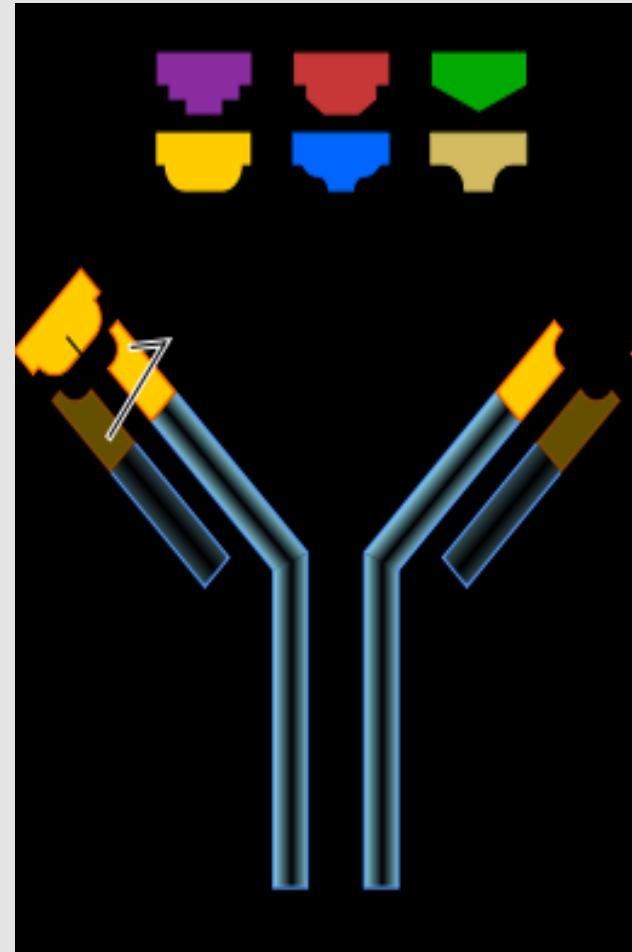
Immunglobulin domén: 110 erősen konzervált aminosavból álló szekvencia, ami egy diszulfid híddal összekapcsolt "gyűrű" formát alkot.

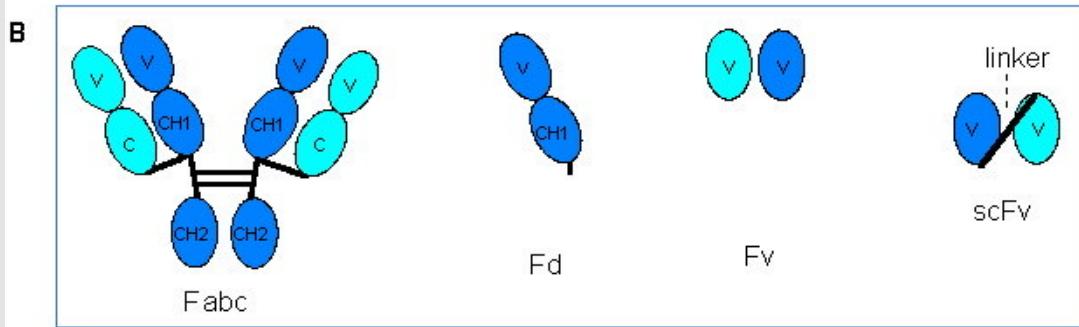
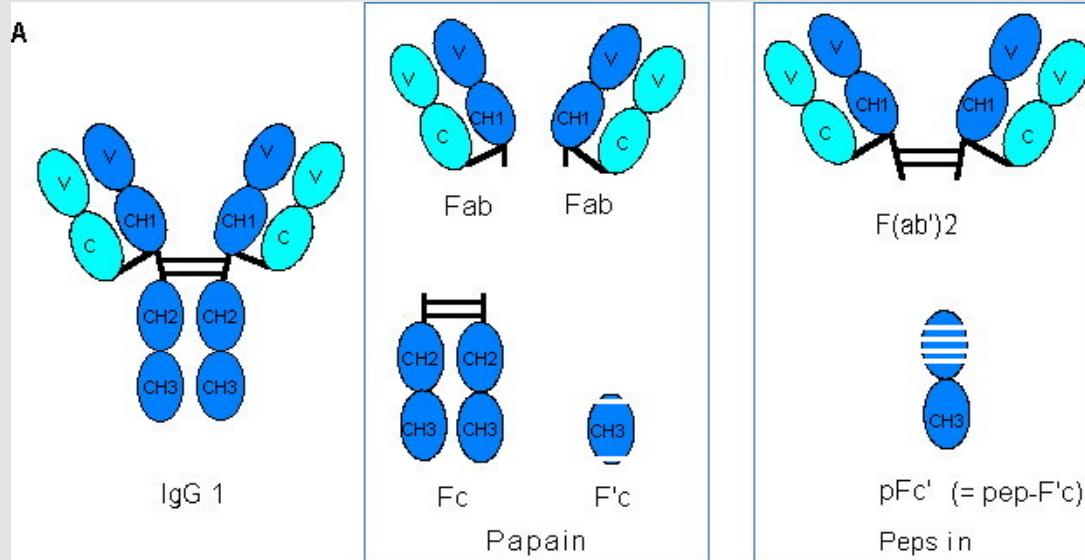
Immunoglobulin molekula



CDR
Variabilis régió
Idiotípus
Fab fragmens

K(C)onstans régió
Izotípus
Fc fragmens





Ig domének: a láncon belül található diszulfid kötés hurok formát alakít ki a peptid láncban, a hurkok globulárisak, beta-lemezekből és beta-hurkokból állnak.

Immunoglobulinok

Monofunkcionális jelleg (specifikus antigén felismerés és kötés) az antigén megjelenése előtt. **Fab** függő funkció.

Polifunkcionális jelleg **after** az antigén megkötése **után**. (jelátvitel, komplement kötés, opsonizáció, immunkomplex képződés, FcR kötés, etc). **Fc** függő funkció.

Immunoglobulin izotípusok

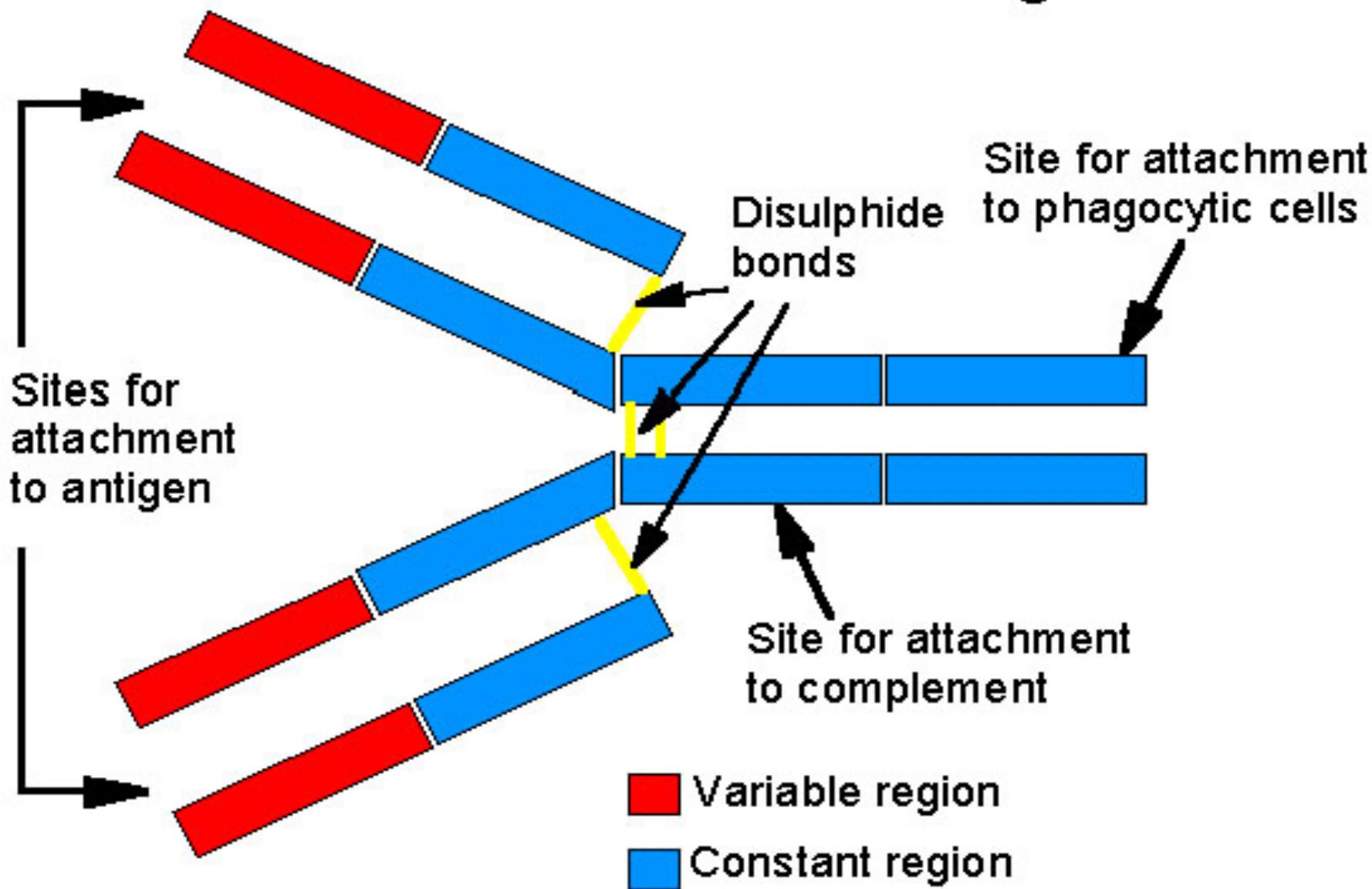
- A nehéz (**H**) és könnyű (**L**) láncok konstans doménjei alapján.
- **CH izotípusok:** Ig osztályok és alosztályok **IgG, IgM, IgA, IgD** és **IgE**. minden típus jelen van a szérumban (kivéve a membránhoz kötött IgD).
- A **CL** láncnak két **izotípusa** létezik: kappa (**κ**) és lambda (**λ**), which amelyek mindegyik nehéz lánc ízotípussal 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	

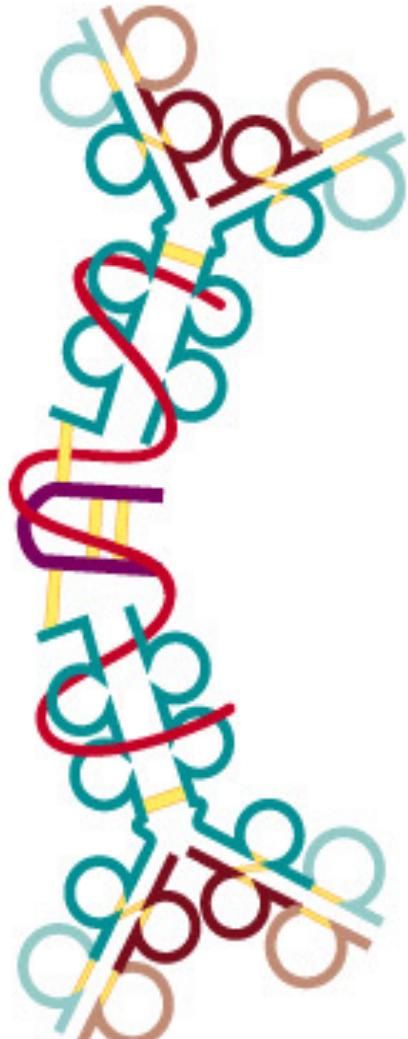
Pronunciation of Greek letters:

γ	gamma	α	alpha	μ	mu	δ	delta
ϵ	epsilon	κ	kappa	λ	lambda		

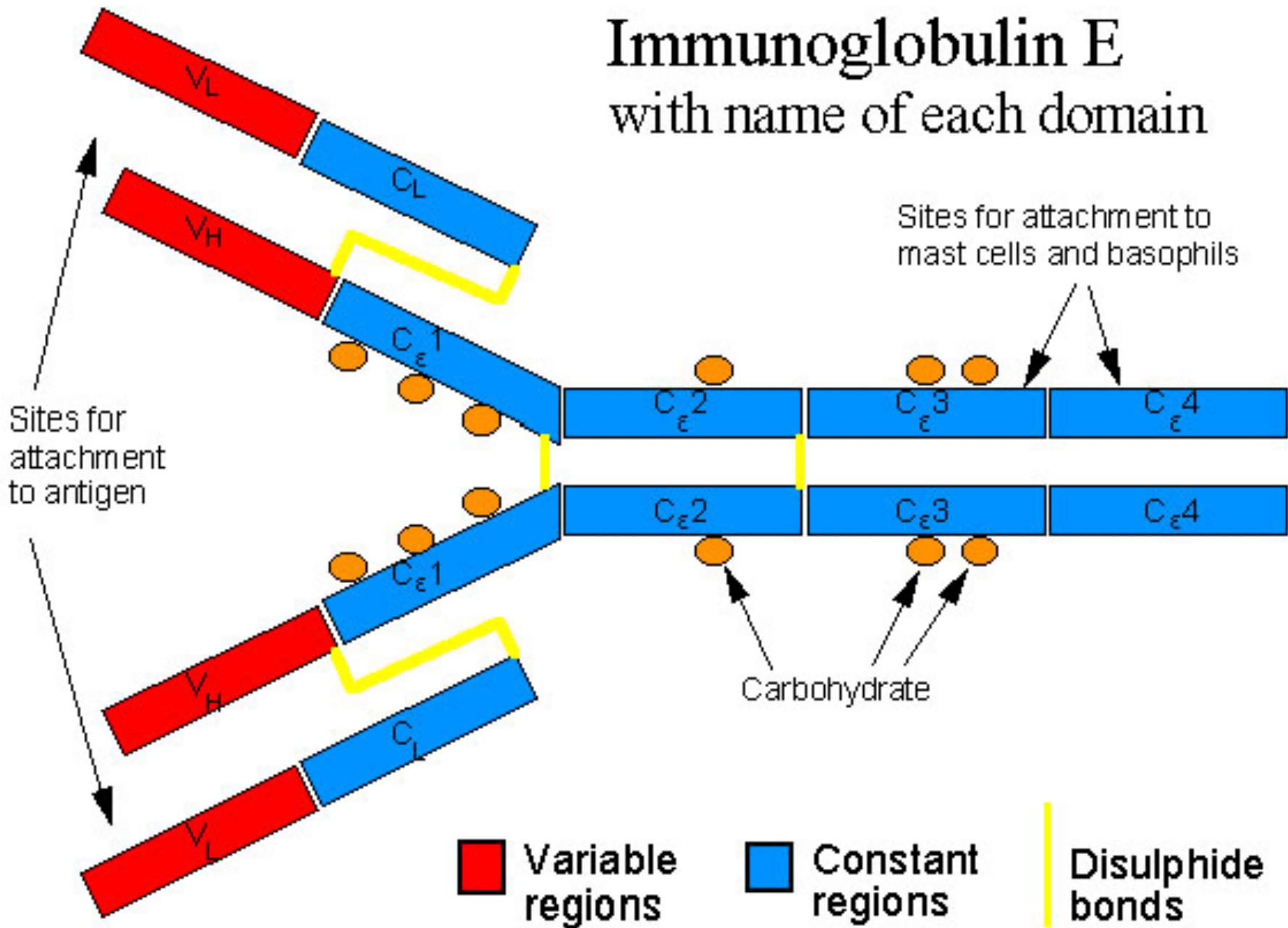
Structure of Immunoglobulin G1

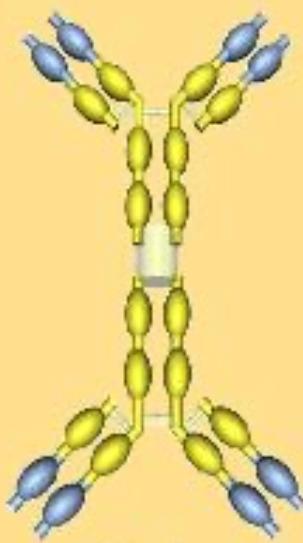


IgA and IgM

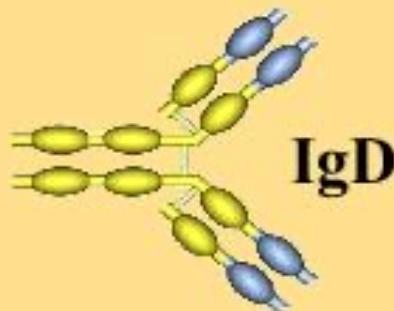


Immunoglobulin E with name of each domain

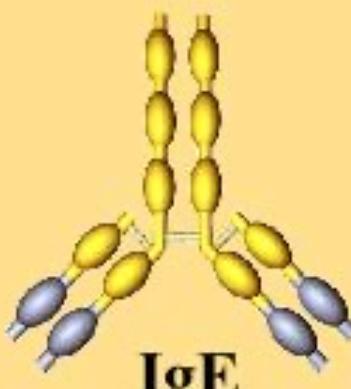




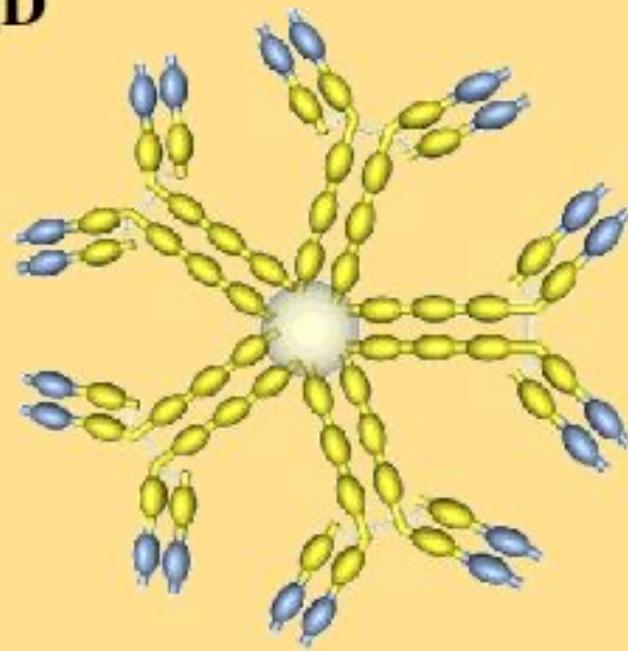
IgA



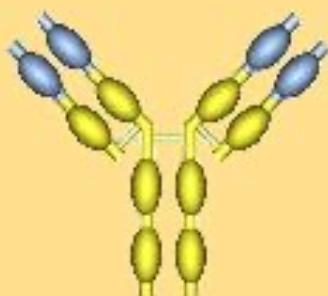
IgD



IgE

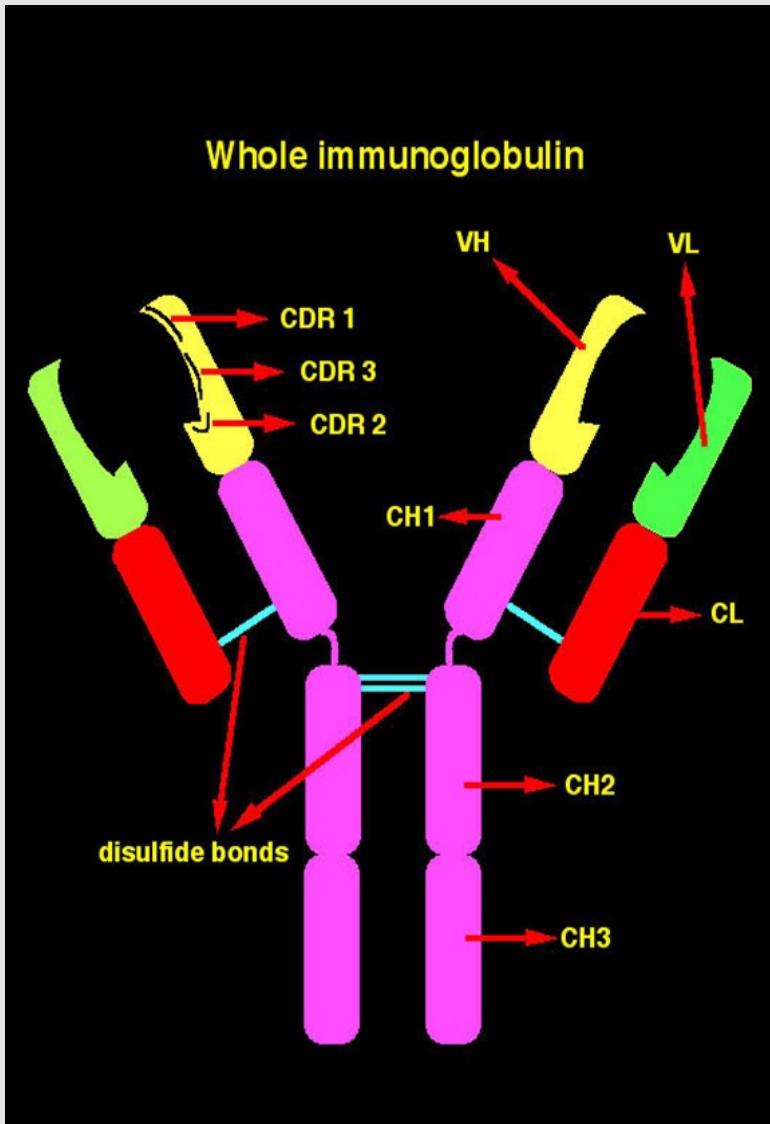


IgM



IgG

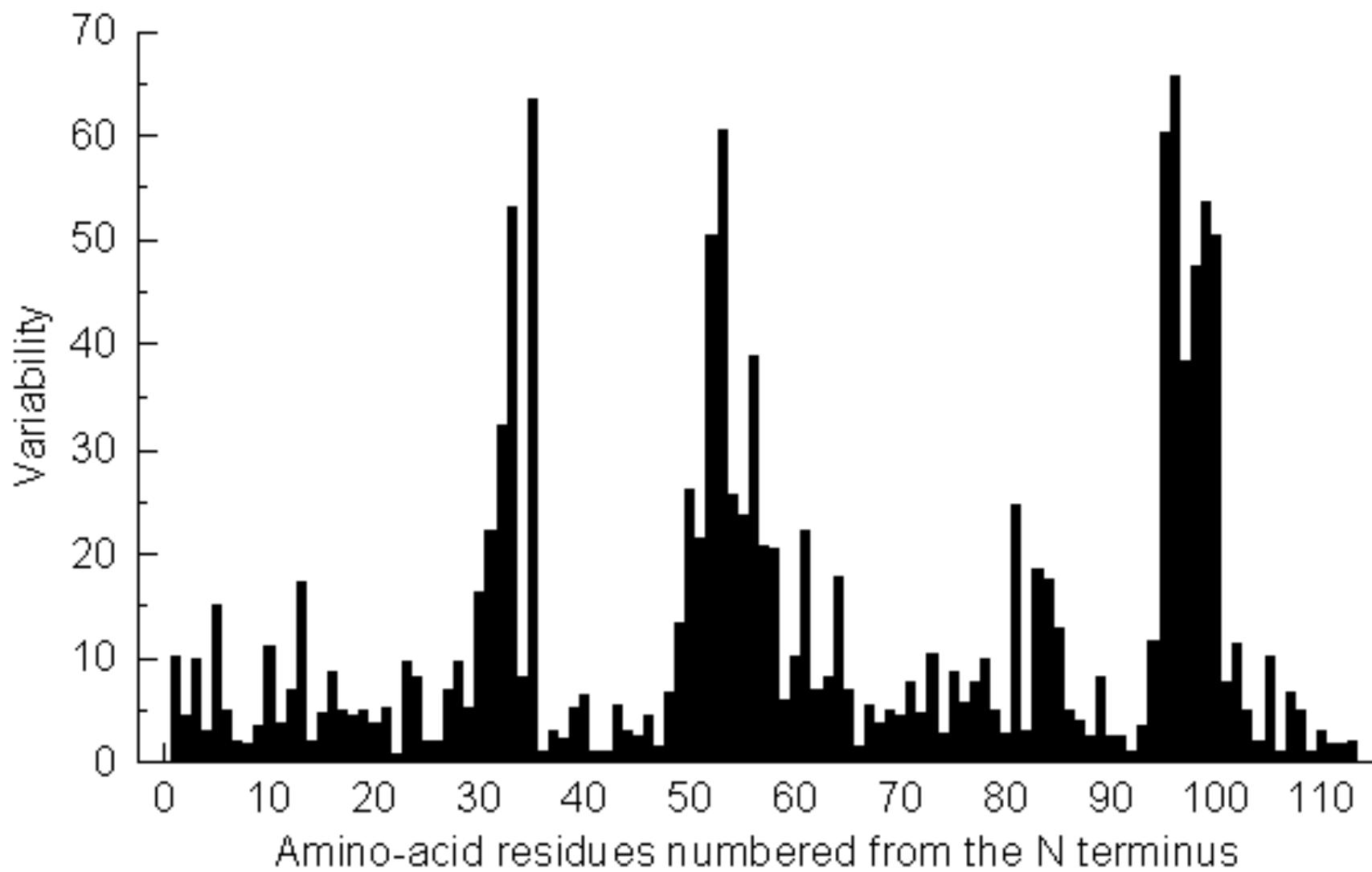
Immunoglobulin idiotípus



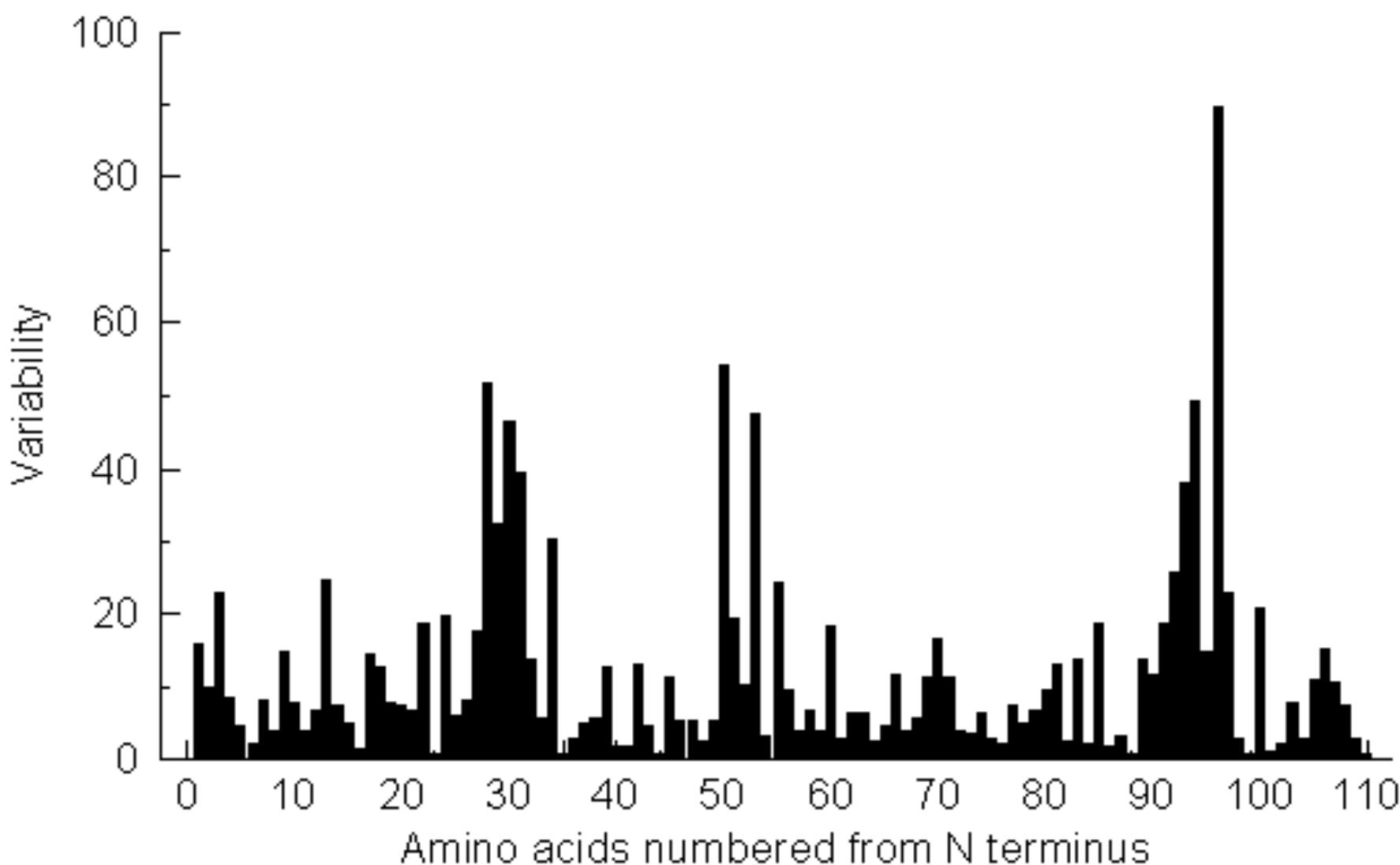
Egyedi determinánsok a **V régiókban**, amelyek specifikusak minden antitestre.

Az N terminális Ig doménben található antigén kötő hely 3 egymáshoz közel eső hipervariabilis szekvenciából áll (CDR=complementarity determining region) – a két láncban lehetséges 3×3 CDR variabilitása hatalmas diverzitáshoz vezet.

Variability of amino-acid residues in the variable region of immunoglobulin H chains

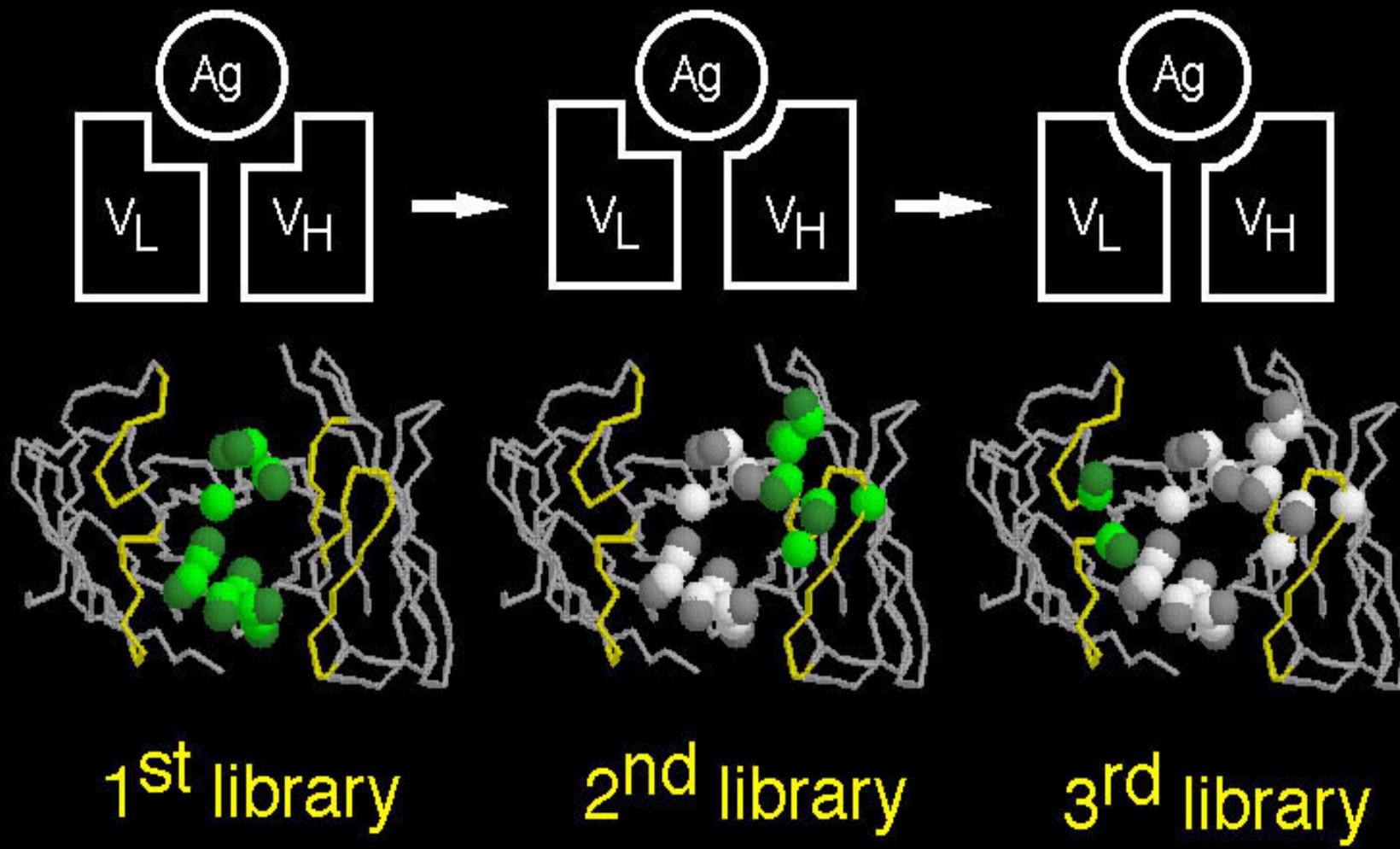


Variability of amino-acid residues in the variable region of Immunoglobulin L chains



Antibody affinity maturation

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



A T sejtek antigén felismerése

“MHC-restrikció”

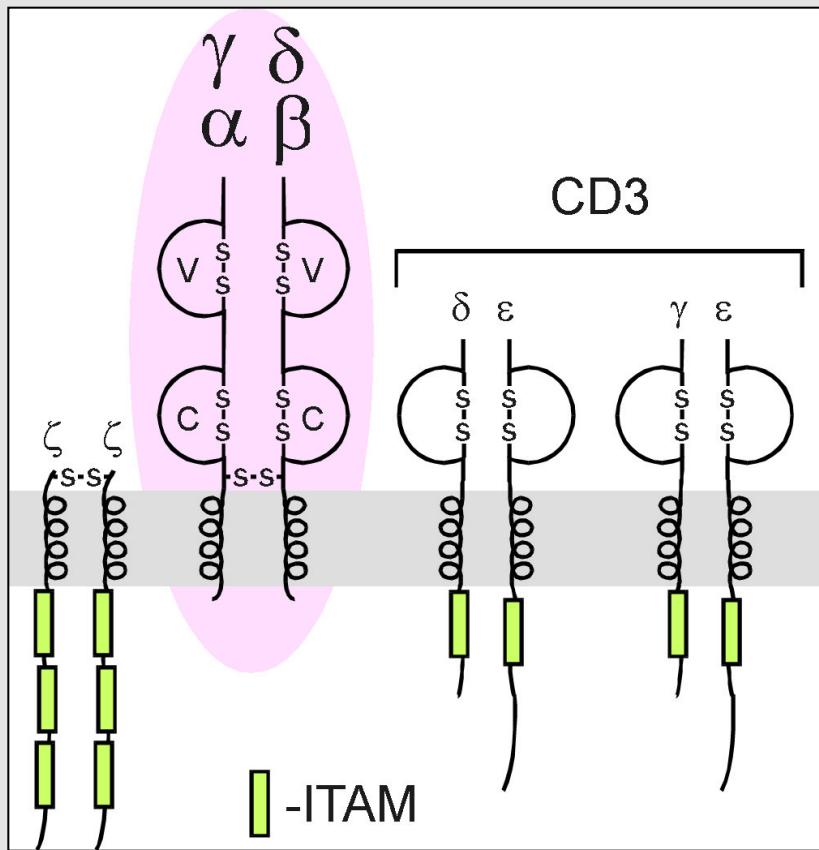
A T sejtek csak a test saját sejtjeinek felszínén kifejeződő MHC-peptid komplexeket ismernek fel.

CD8+ (citotoxikus) T-sejt MHC I-peptid komplex

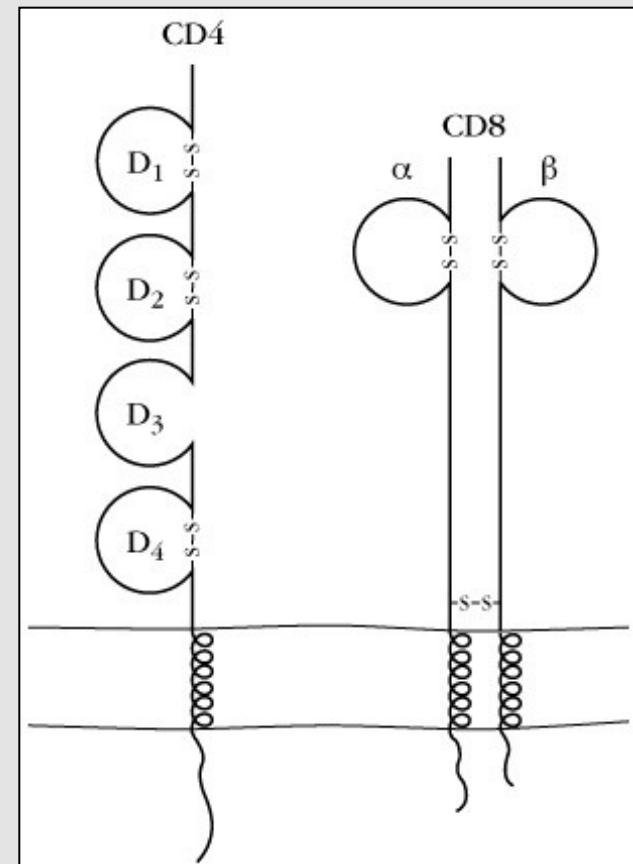
CD4+ (helper) T-sejt MHC II-peptid komplex

R. M. Zinkernagel & P. C. Doherty – Nobel Díj (1996.)

T sejt receptor komplex az érett T sejtekben



+

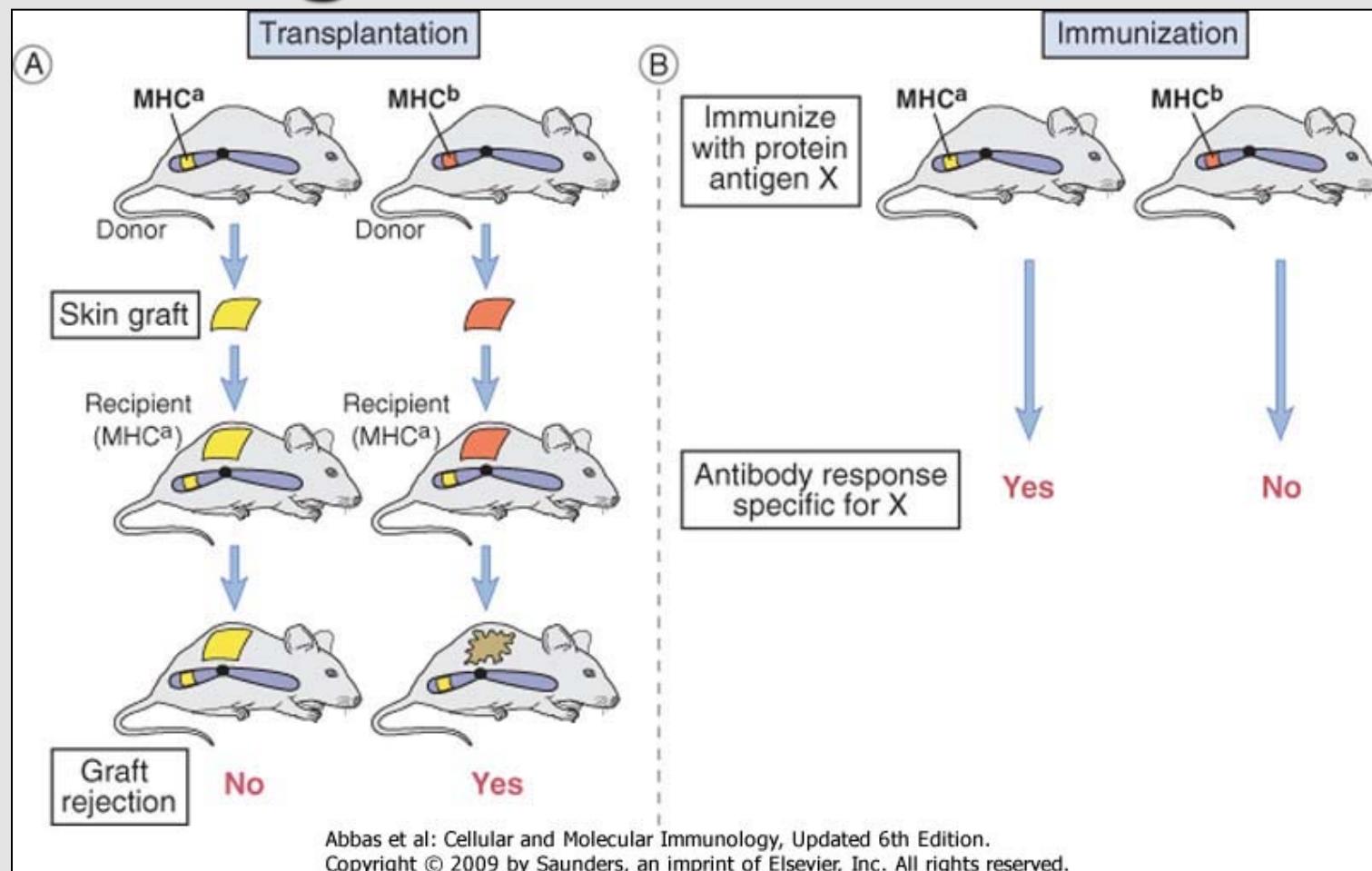


$\alpha\beta$ TcR – CD4+ vagy CD8+)
 $\gamma\delta$ TcR – CD4-CD8-

Definíció

- **MHC=Major Histocompatibility Complex** (=fő hisztokompatibilitási komplex); **HLA=Human Leukocyte Antigen**
- Felfedezés: különféle MHC géneket kifejező egértörzsek közti transzplantációs kísérletek.
- **Beltenyészett egértörzsek:** testvérek keresztezése 20 generáción keresztül → minden egér homozigótává válik minden génlókuszon (genetikusan egyező = “***szingenikus***”)
- A polimorf gének esetében (pl. MHC) minden beltenyészett törzs egyetlen allélt fog expresszálni az eredeti populáció sokféleségéből.
- A különböző beltenyészett egértörzsek “***allogenikusak***” egymásnak = különböző alléleket hordoznak

Az egér MHC felfedezése



Histocompatibility-2 (H-2) locus

K, D (MHC I. osztály) gének
felelősek a graft kilökődésért

Immune response (Ir) genes

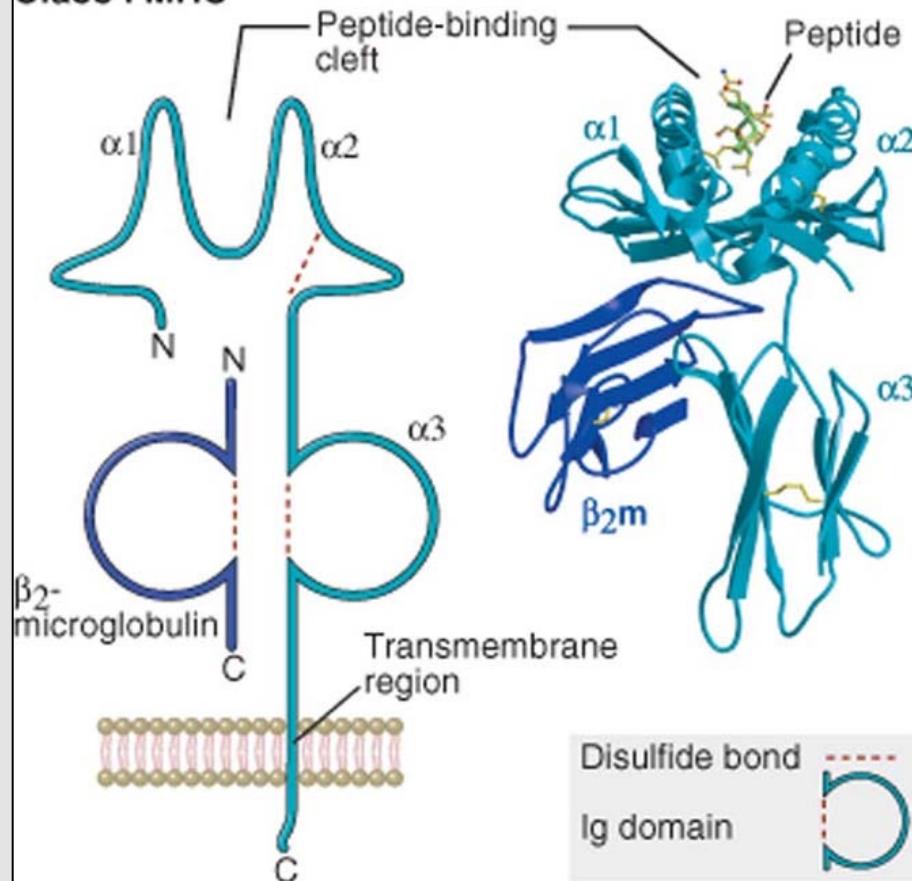
A, E (MHC II. osztály) gének határozzák
meg a különböző protein antigénekkel
szembeni reaktivitást

Az MHC-I és MHC-II molekulák jellemzői

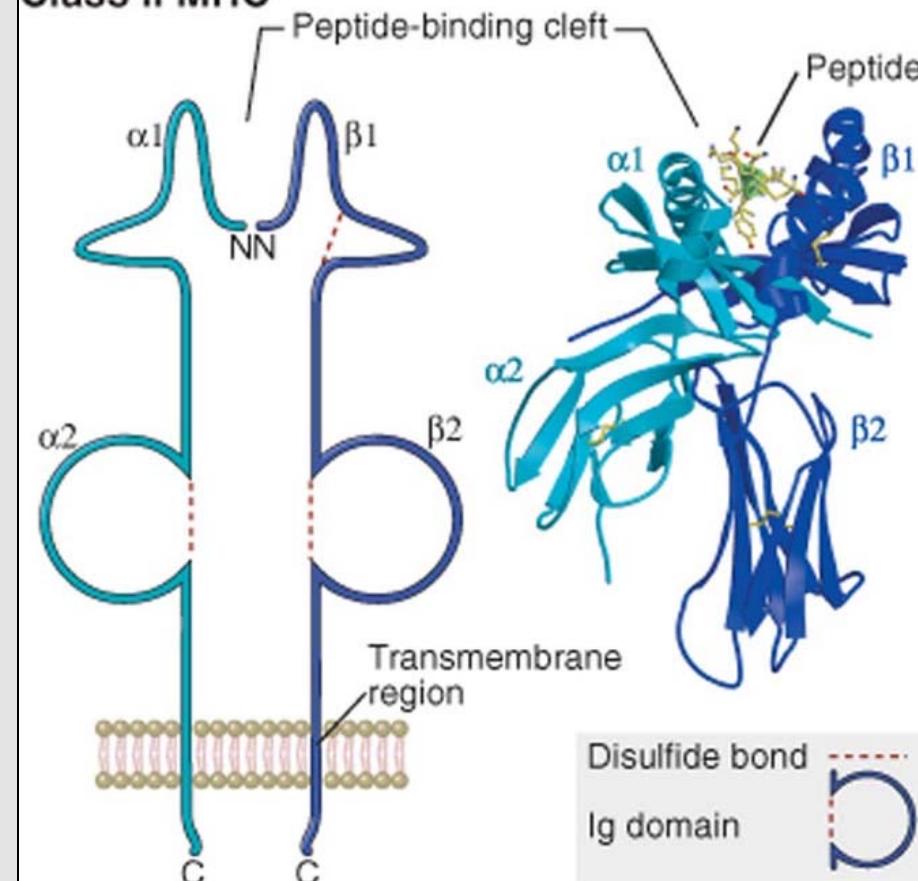
Jellemző	Class I MHC	Class II MHC
Polipeptid láncok	α (44-47 kD) β ₂ -Mikroglobulin (12 kD)	α (32-34 kD) β (29-32 kD)
Polimorf aminosavmaradékok	α1 és α2 domének	α1 és β1 domének
T sejt koreceptor kötő hely	α3 régió CD8-at köt	β2 régió CD4-et köt
A peptid kötő hely mérete	8-11 AS peptidek	10-25 AS peptidek
Nomenklatúra		
Humán	HLA-A, -B, -C	HLA-DR, -DQ, -DP
Egér	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

Az MHC-I és MHC-II szerkezete

Class I MHC



Class II MHC



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Az MHC-I és MHC-II szerkezete

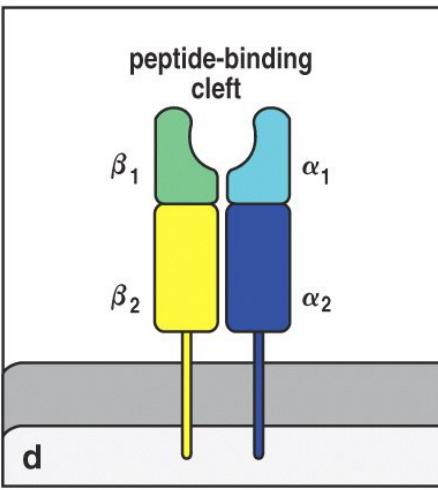
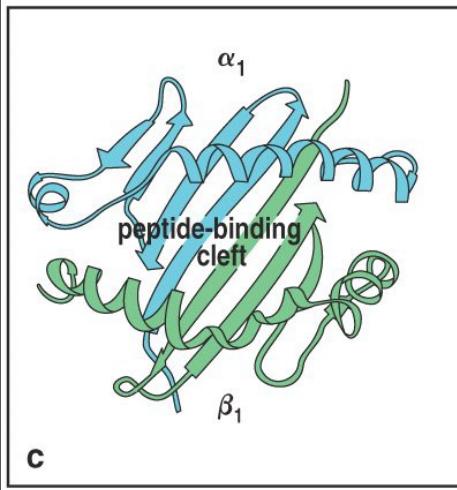
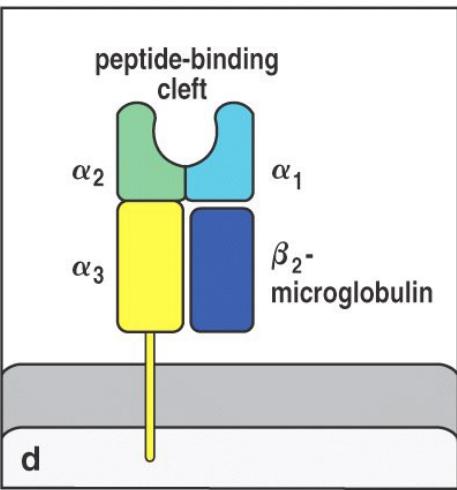
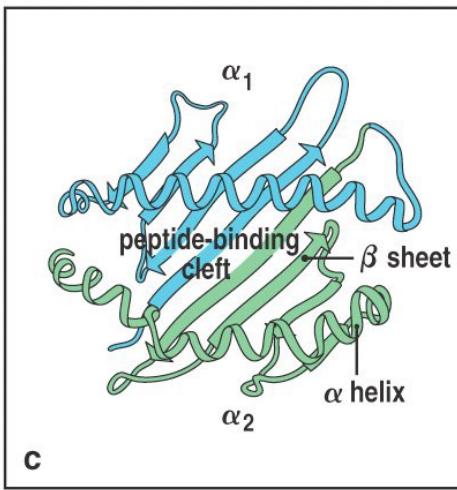
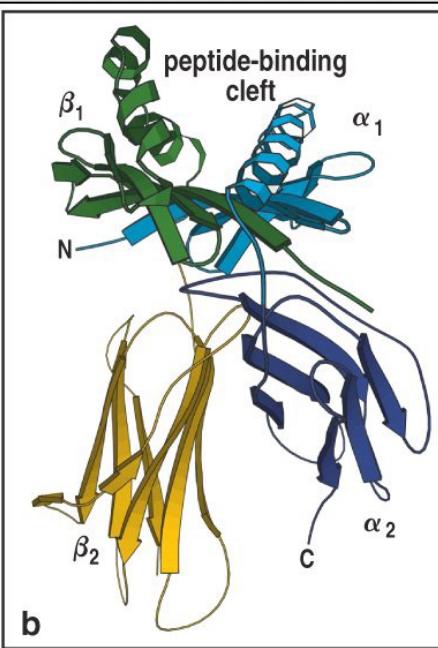
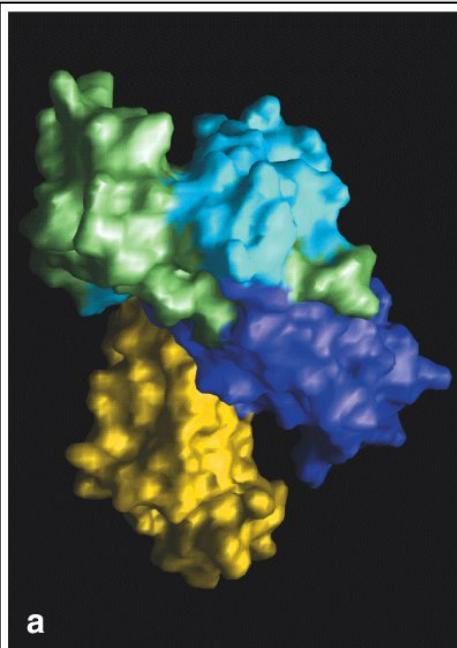
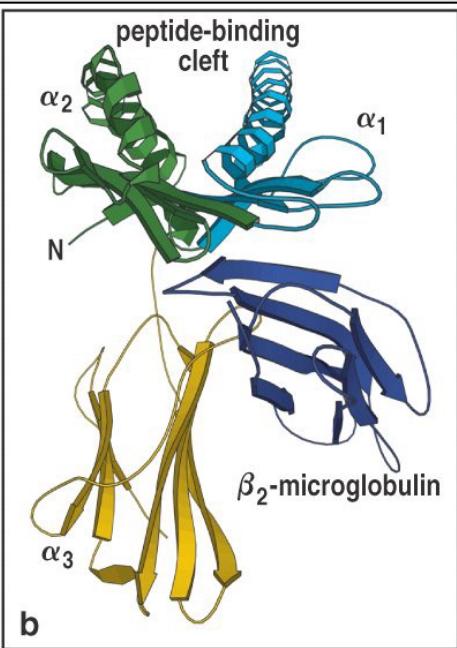
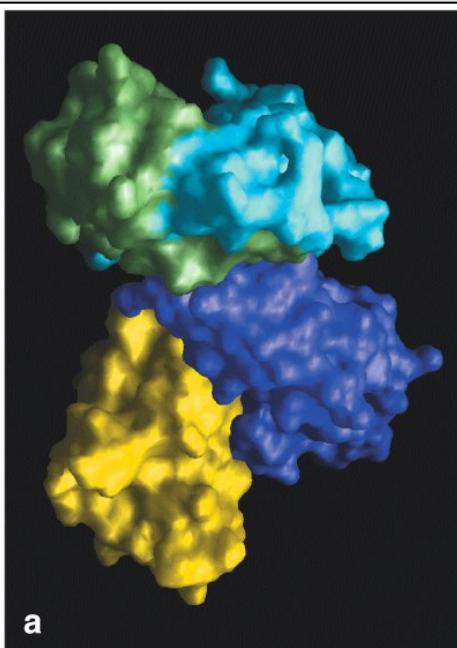


Figure 3-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC-I

Figure 3-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC-II

Az MHC-I és MHC-II peptid kötése

MHC-I

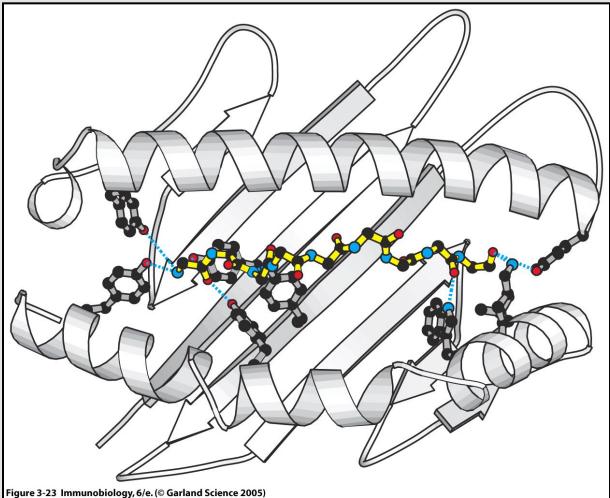


Figure 3-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MHC-II

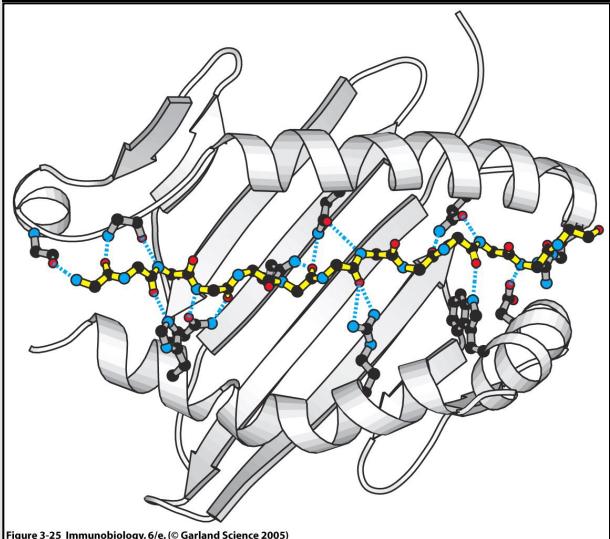
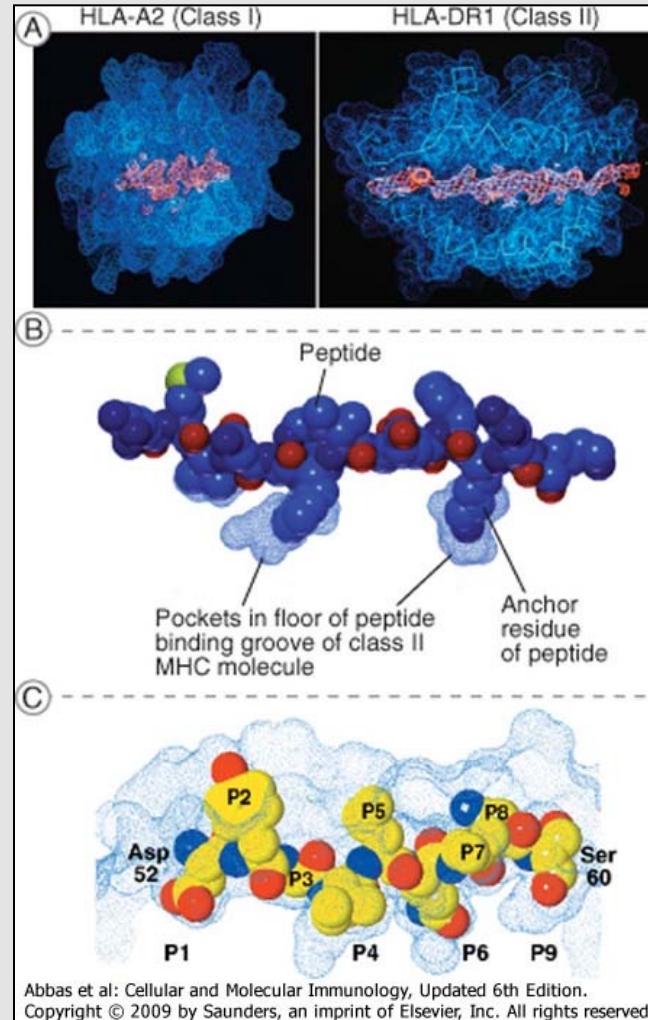


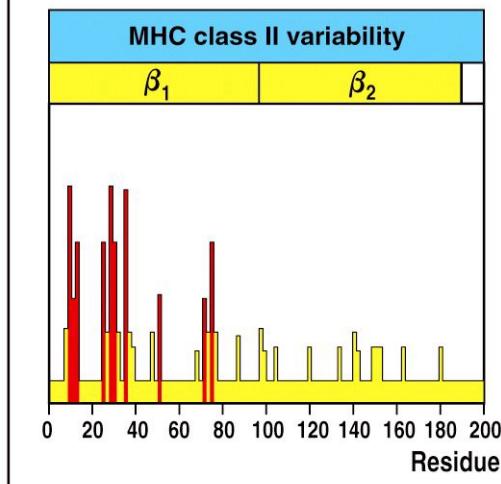
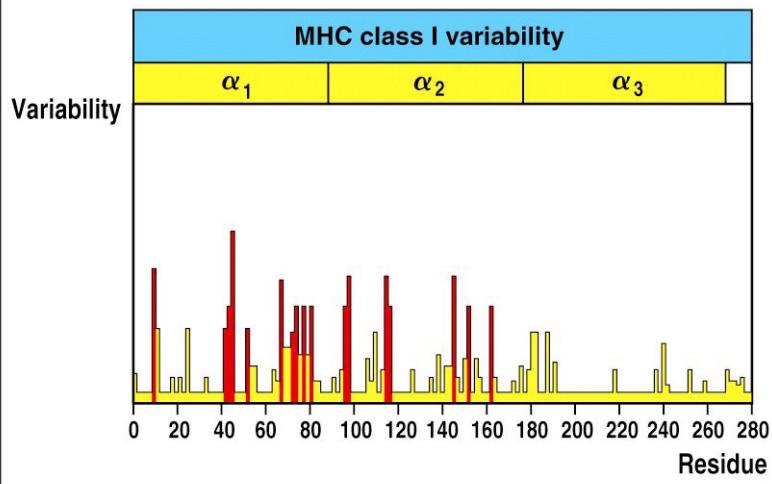
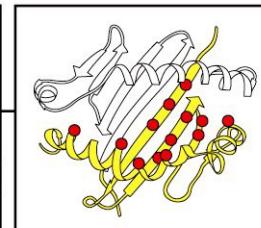
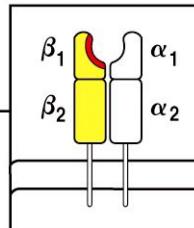
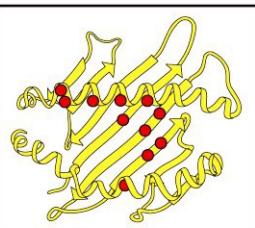
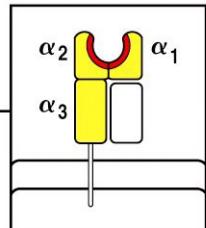
Figure 3-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

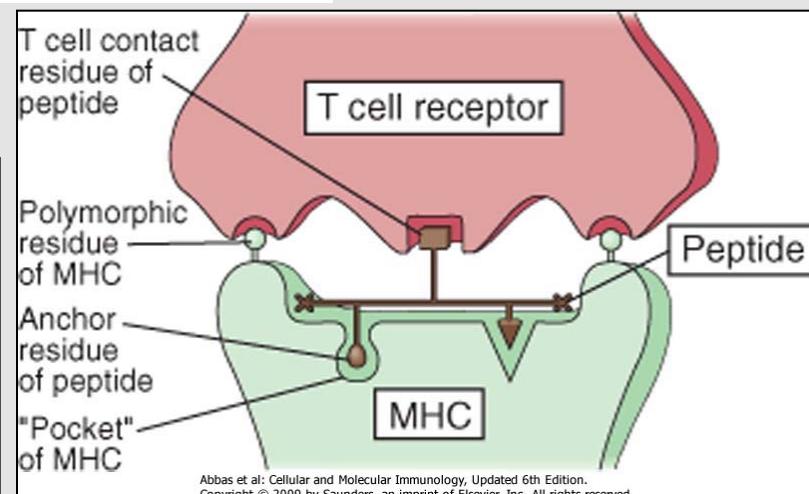
Nem-kovalens kölcsönhatás a peptidek “horgony”-aminosavai és a peptidkötő hely β -lemezeinek “zsebecskéi” között.

Az MHC-I és MHC-II peptid kötése



1 MHC molekula 3-500 különböző peptidet köthet meg amelyek a kulcs pozícióikban tartalmazzák a megfelelő “horgony”-amino savakat.

Az MHC molekula polimorf AS maradékai a peptidkötő hely körül helyezkednek el – ezek felelősek a peptid-specificitásért és a TcR-kötésért.



MHC-II peptid kötés

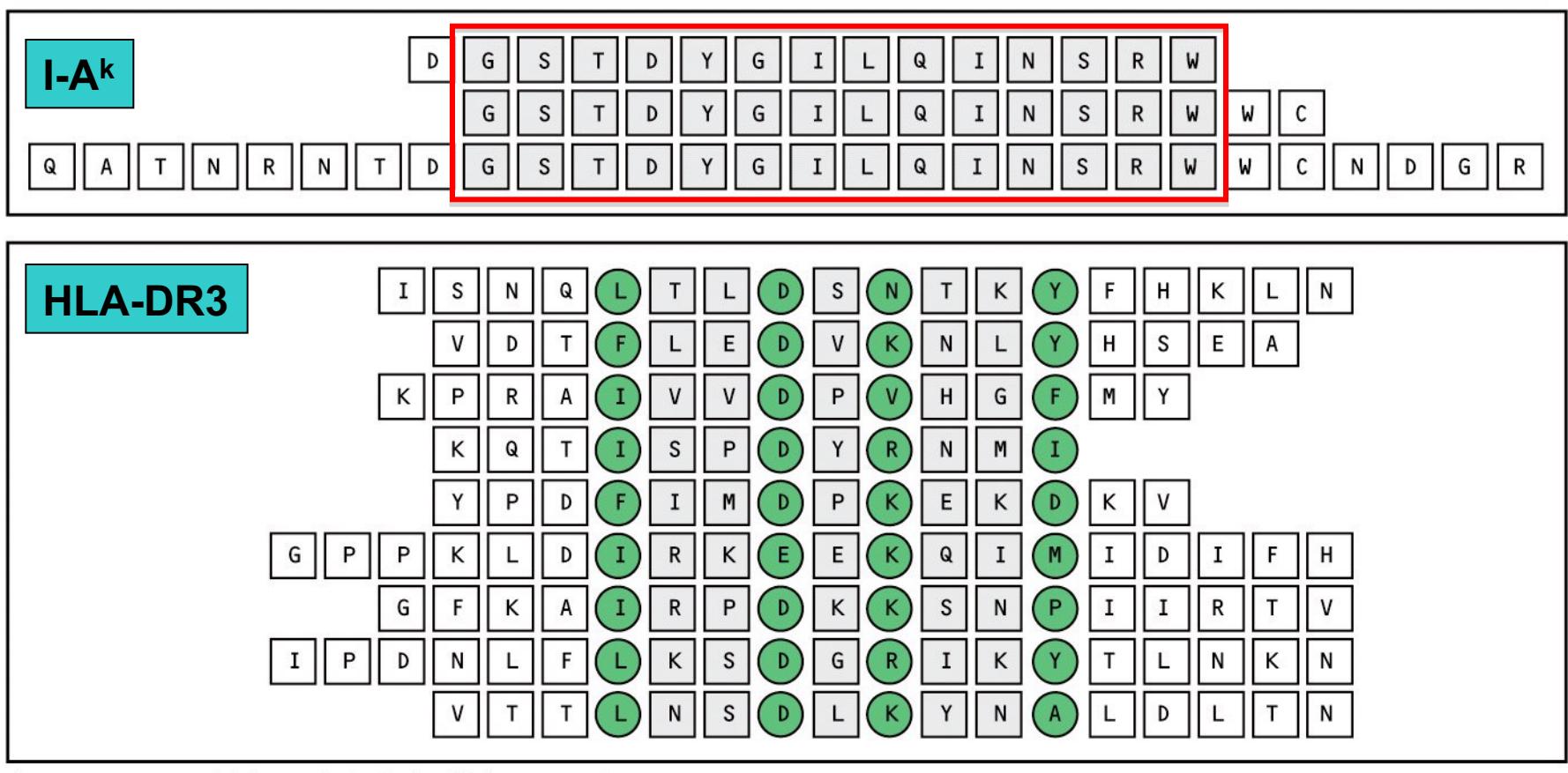
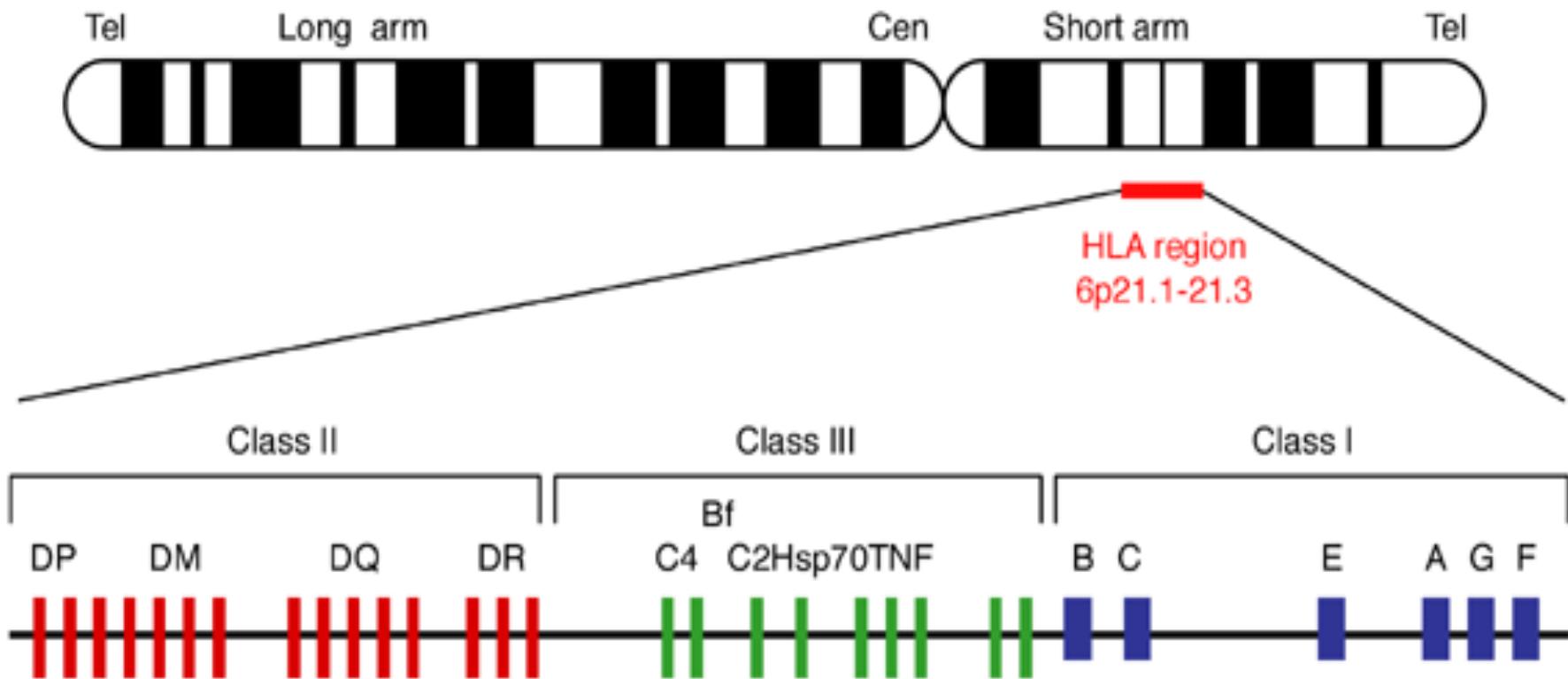


Figure 3-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

HLA térkép

Chromosome 6



Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

Az MHC (HLA) genetikája

1. **pogén**: több különböző I. és II. osztály **gén** kódolja a különféle specifikitású fehérjéket. Emberben 3 klasszikus I. osztály (**HLA-A, B, C**) és 3 klasszikus II. osztály (**HLA-DR, DP, DQ**) gén található.

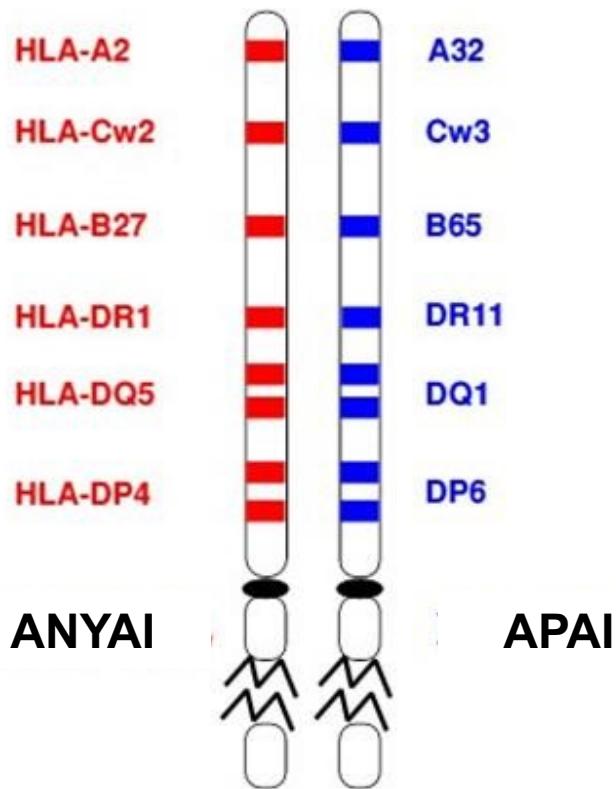
2. nagymértékben **polimorf**: minden génnek sok allélje van (a populáció nagyrésze minden lókuszon heterozigóta). HLA-A: >20, B: >50, C: >10 allél. HLA-DR: 20, HLA-DQ: 9, HLA-DP: 6 allél.

Nevezéktan: pl. HLA-B*2705= első 2 számjegy – fő allél, második 2 számjegy - szuballél. (w=workshop – nem véglegesített)

3. **kodomináns**: Mind az anyai mind az apai haplotípusok kifejeződnek a egyes egyénekben, és a különböző fehérjetermékek az összes expresszáló sejten megjelennek.

Az MHC (HLA) genetikája

A legtöbb egyén heterozigóta
az MHC lókuszokon



Az MHC I. és MHC II. expressziója

MHC I

Minden sejtmaggal rendelkező sejt + thrombocyták.

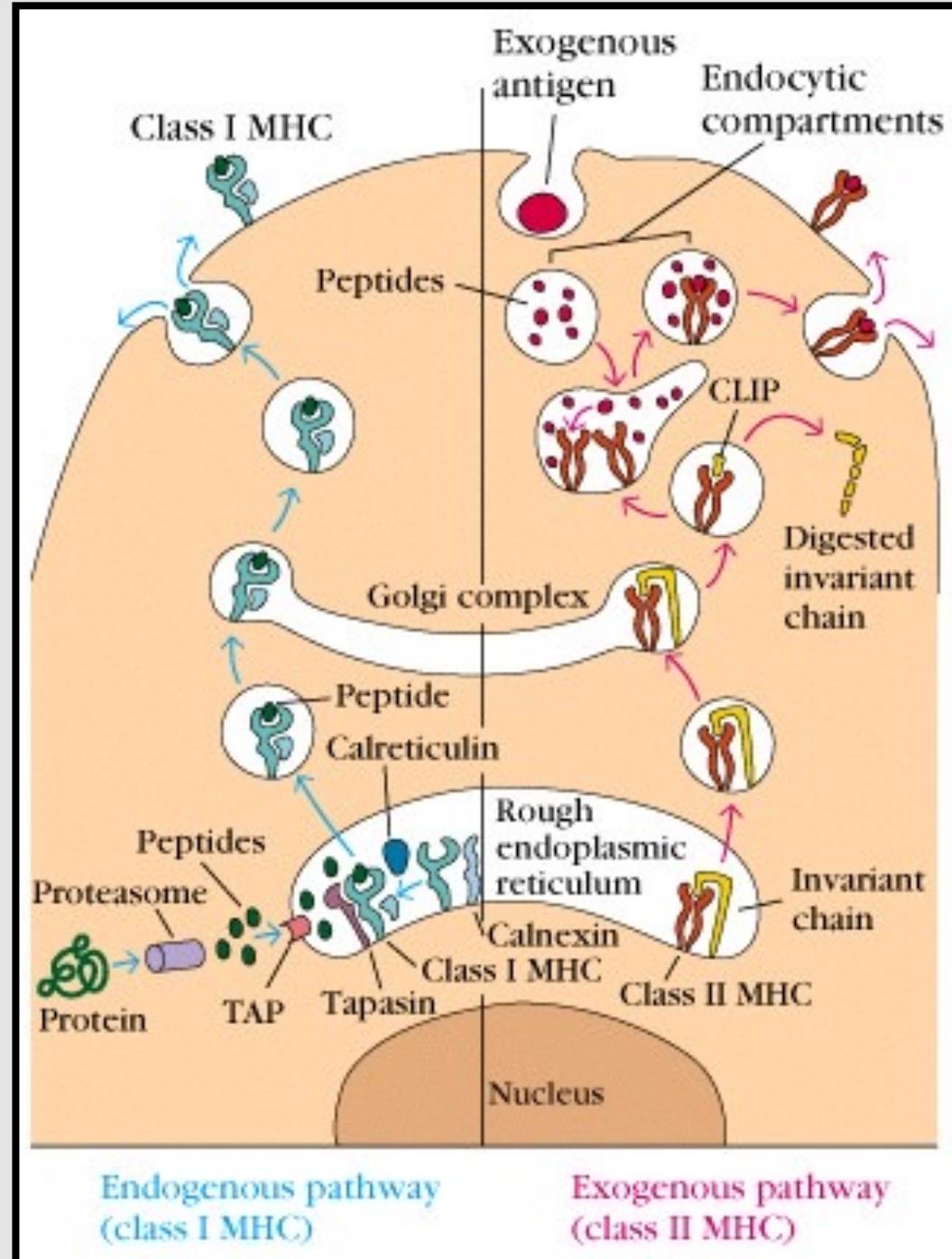
MHC II

Hivatásos antigén prezentáló sejtek

- Dendritikus sejtek
- B sejtek
- Makrofágok
- (Thymus epithel sejtek)

Fakultatív antigén prezentáló sejtek
pl. gyulladásos epithel

Antigén bemutatás (prezentáció)



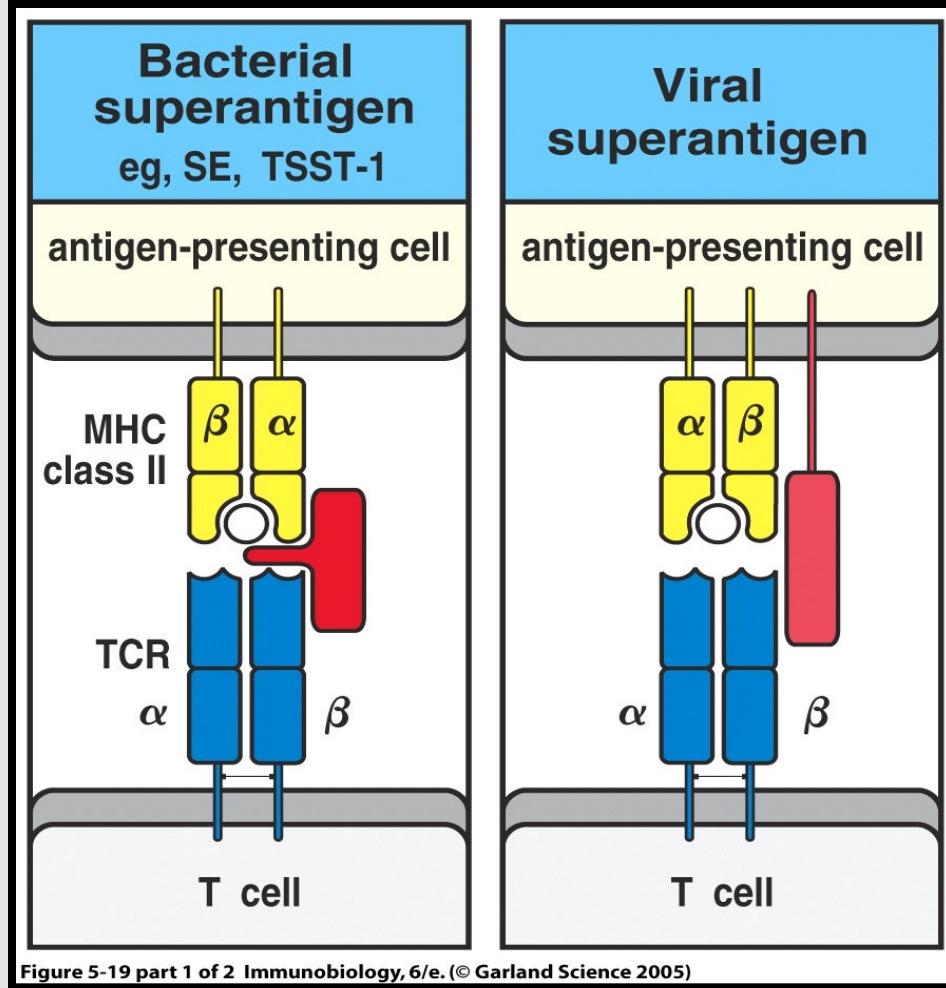
Antigén bemutatás MHC I-el

- 1. Citoszolikus, főleg normál- vagy vírus/módosult fehérjék**
- 2. Proteaszomális lebontás**
- 3. Peptidek szállítása az ER-ba (TAP1&2)**
- 4. Az MHC I láncai az ER-ben szintetizálódnak riboszómákon**
- 5. Chaperonok: calnexin, calreticulin, Erp57**
- 6. Tapazin és TAP1&2**
- 7. MHCI & peptid kötés az ER-ben**
- 8. transzport a sejtfelszínre**

Antigén bemutatás MHC II-el

- Endocitózis/fagocitózis: fehérjék, baktériumok, bakteriális termlkek, internalizált receptorokhoz kötött peptidek, más sejtek darabjai
- Lizoszomális lebontás
- MHCII láncai az ER-ben képződnek a riboszómákon
- invariáns lánc
- HLA-DM: MHC II specifikus chaperon
- MHCII transzport vezikulák fúziója a liyoszómákkal
- CLIP=class II associated invariant chain peptide
- MHC II & peptid kötődés az endo-lizoszomákban az ER-en kívül

Szuperantigének



A szuperantigének nem antigén (epitóp) specifikus módon, hanem véletlenszerűen kötik keresztbe a TcR-t és az MHC-t. Amíg a normál antigének által kiváltott T sejt válasz során az összes T sejt igen kis hányada aktiválódik, addig a szuperantigének a testünkben található T sejtek jelentős részét képesek egyszerre aktiválni. Ez egy túlzott immunválaszhoz vezet (toxikus sokk szindróma).

A T sejtek citokineket termelnek („Citokin cunami”) - szisztemás toxicitás, az adaptív immunválasz szuppressziója

Az MHC orvosi vonatkozásai

- Szövet/szerv átültetés – a donornak és a recipiensnek megfelelő HLA haplotípusának kell lennie.
- Betegségek HLA-asszociációja (“betegség hajlam”) – egyes betegségek gyakrabban fordulnak elő bizonyos HLA típust expresszáló egyénekben

Betegségek HLA-asszociációja

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 arthritis	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)
lepromatous 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

Köszönjük a figyelmet!

