

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

FELISMERÉS

SAJÁT

NEM-SAJÁT

normál immun-homeostasis

megváltozott SAJÁT

(mutáció, malignus transzformáció)

TOLERANCIA

ELIMINÁLÁS



AUTOIMMUNITÁS

TUMOROK

IMMUN
DEFICIENCIÁK

HYPERSZENZITÍV
REAKCIÓK

MEGVÁLTOZOTT immun-homeostasis= IMMUNOPATHOLÓGIA

Az immunrendszer felépítése



Veleszületett

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

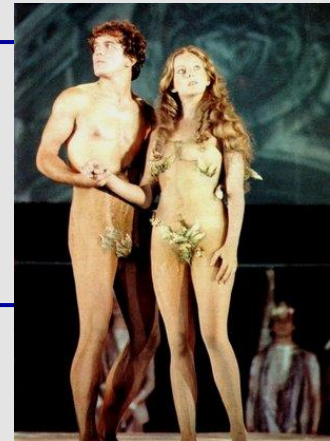


Szerzett (adaptív)

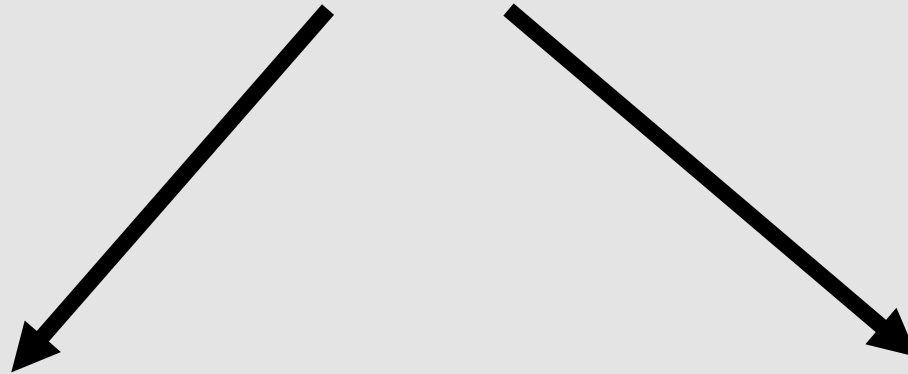
- Antigén specifikus
- Immunológiai memória
- Latenciával aktiválódik
- Exponenciális erősítés

Természetes

Veleszületett-szerű immunitás adaptív elemekkel



Immunológiai felismerés (**Receptorok**)



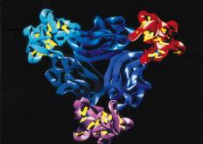
Veleszületett immunitás

általános mikrobiális
molekuláris MINTÁZATok

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

Adaptív immunitás

Antigén specifikus (EPITÓP)

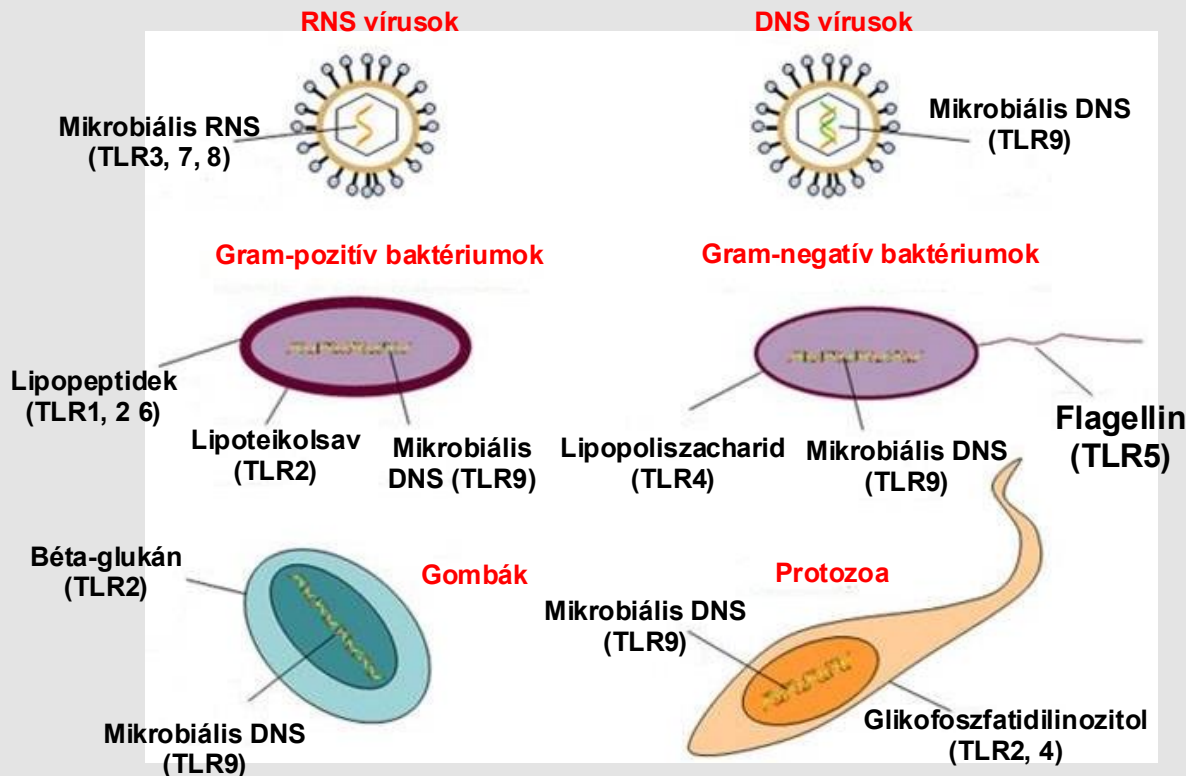


Felismerő molekulák

	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	For pathogen-associated molecular patterns (PAMPS) Different microbes Identical mannose receptors	For structural details of any molecules (antigens) Different microbes Distinct antibody molecules
Receptors	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
Distribution of receptors	Non-clonal	Clonal

Mintázat-felismerés

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



Példa PAMP-okra:

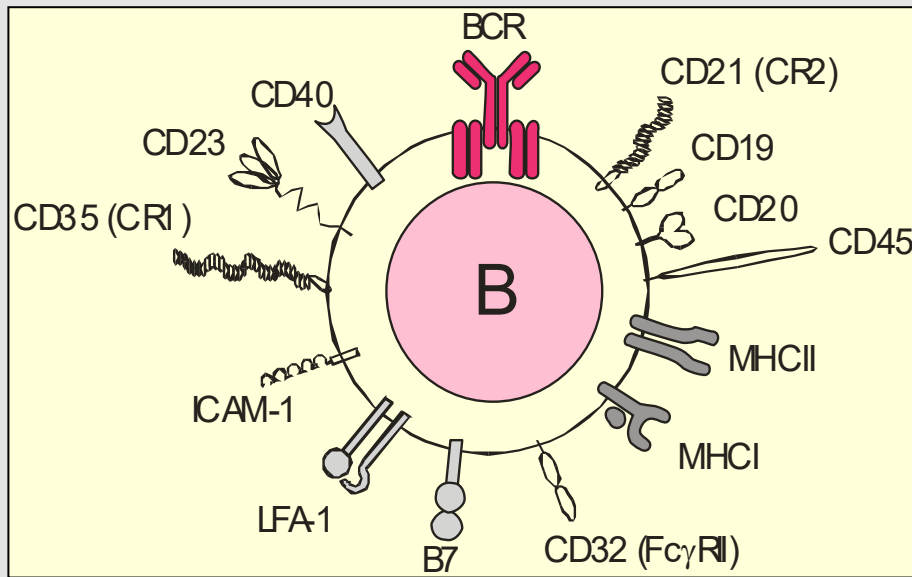
- **LPS (lipopoliszacharid)**
- Béta-glukán
- dsRNS (kettős szálú RNS)
- CpG-DNS (mikrobiális DNS)
- Flagellin

Példa PRR-ekre:

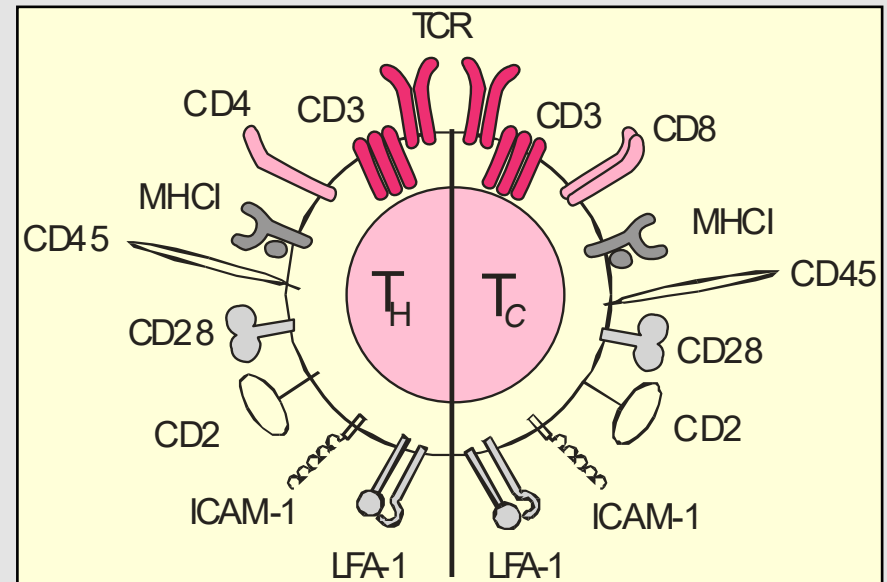
- **LPS-receptor (CD14)**
 - **Mannóz-receptor**
 - **Glukán-receptor**
 - **Toll-like receptorok (TLR_R)**
 - **Scavenger receptorok**
- } C-lectin-

- **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**.

A lymphocyták antigén receptorai



BcR=B sejt receptor

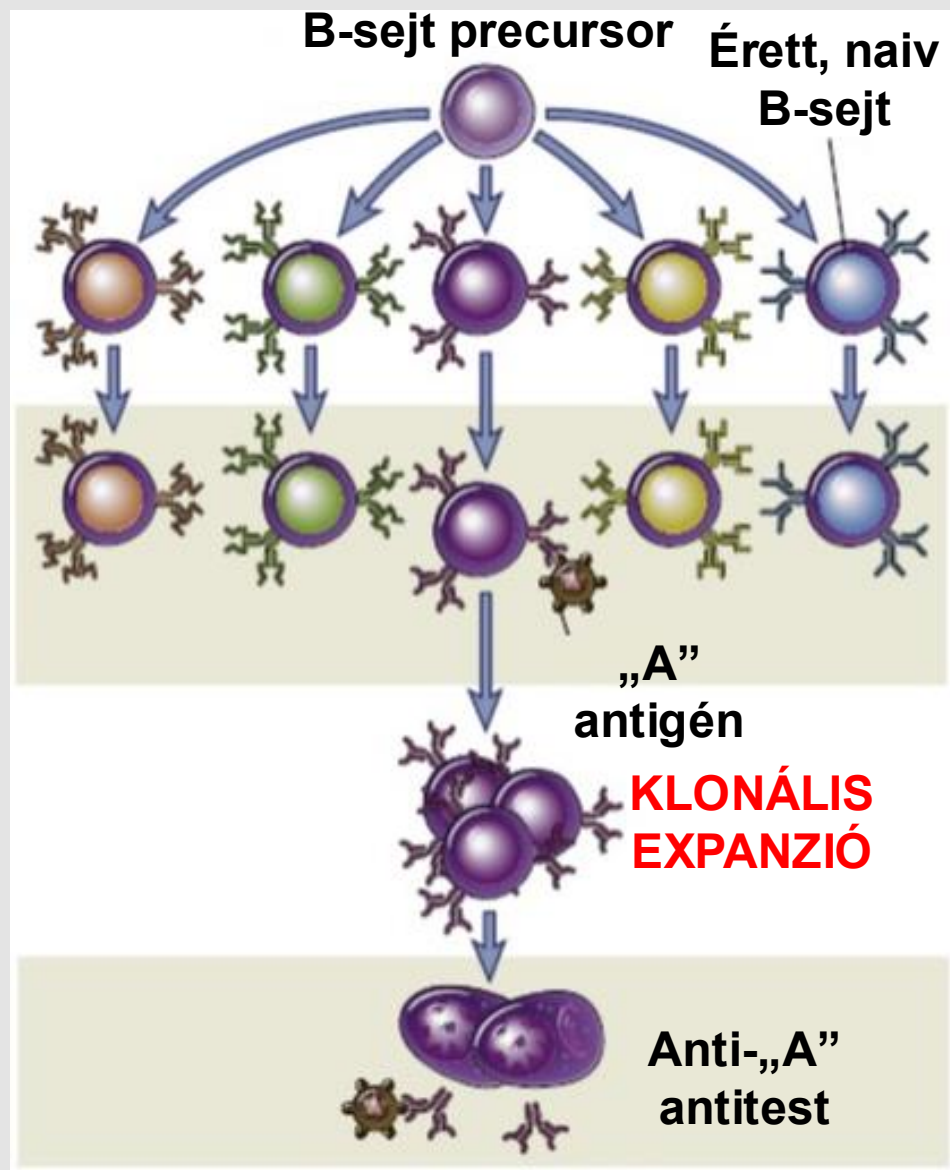


TcR=T sejt receptor

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

Klonális szelekció

1. Minden újonnan keletkezett naiv lymphocyta **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

Immunoglobulinok

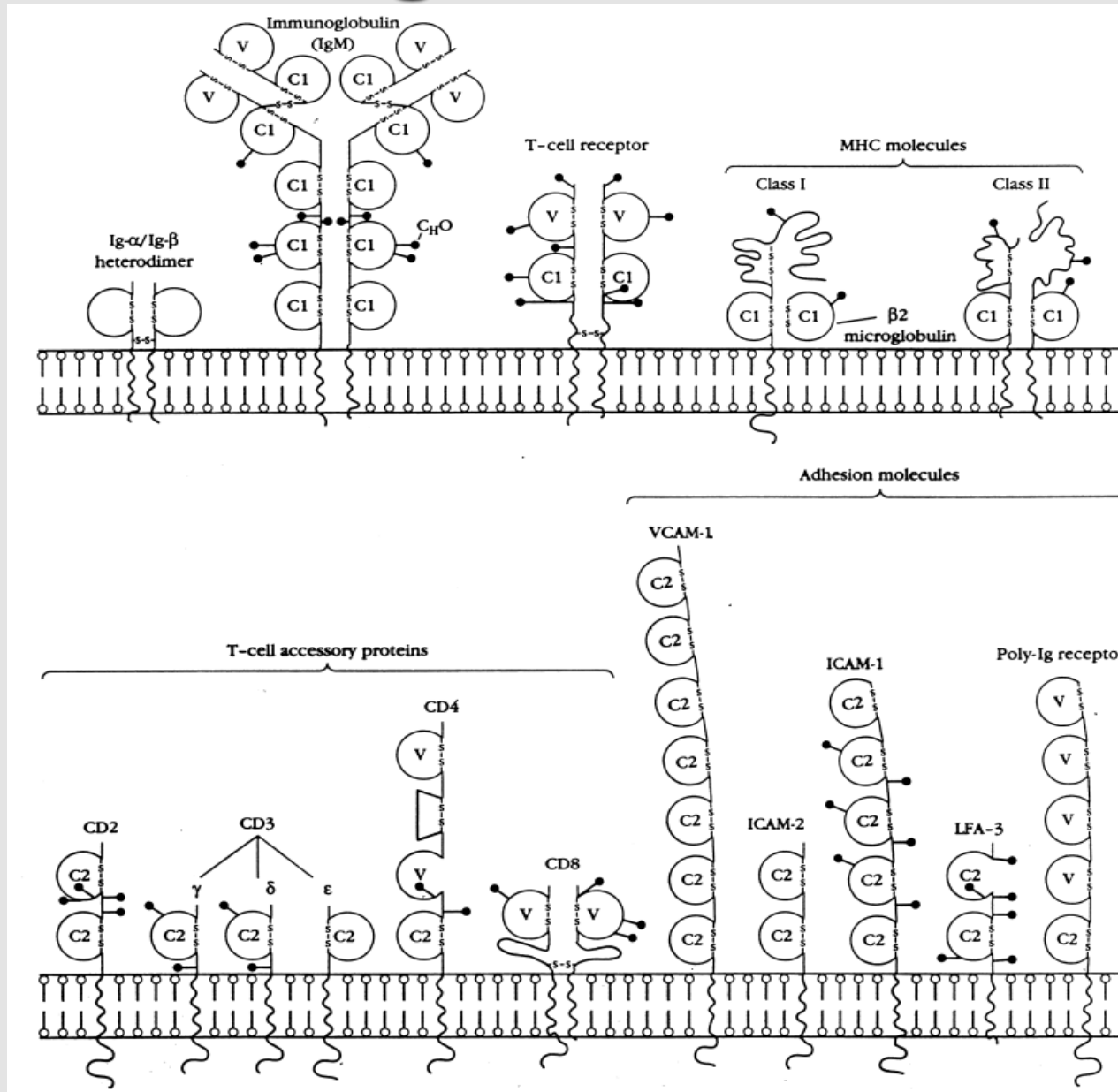
B sejt receptorok (BcR)

T sejt receptorok (TcR)

MHC I és II

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

Immunológiai felismerő molekulák



**Antigén
specifikus
felismerő
molekulák**

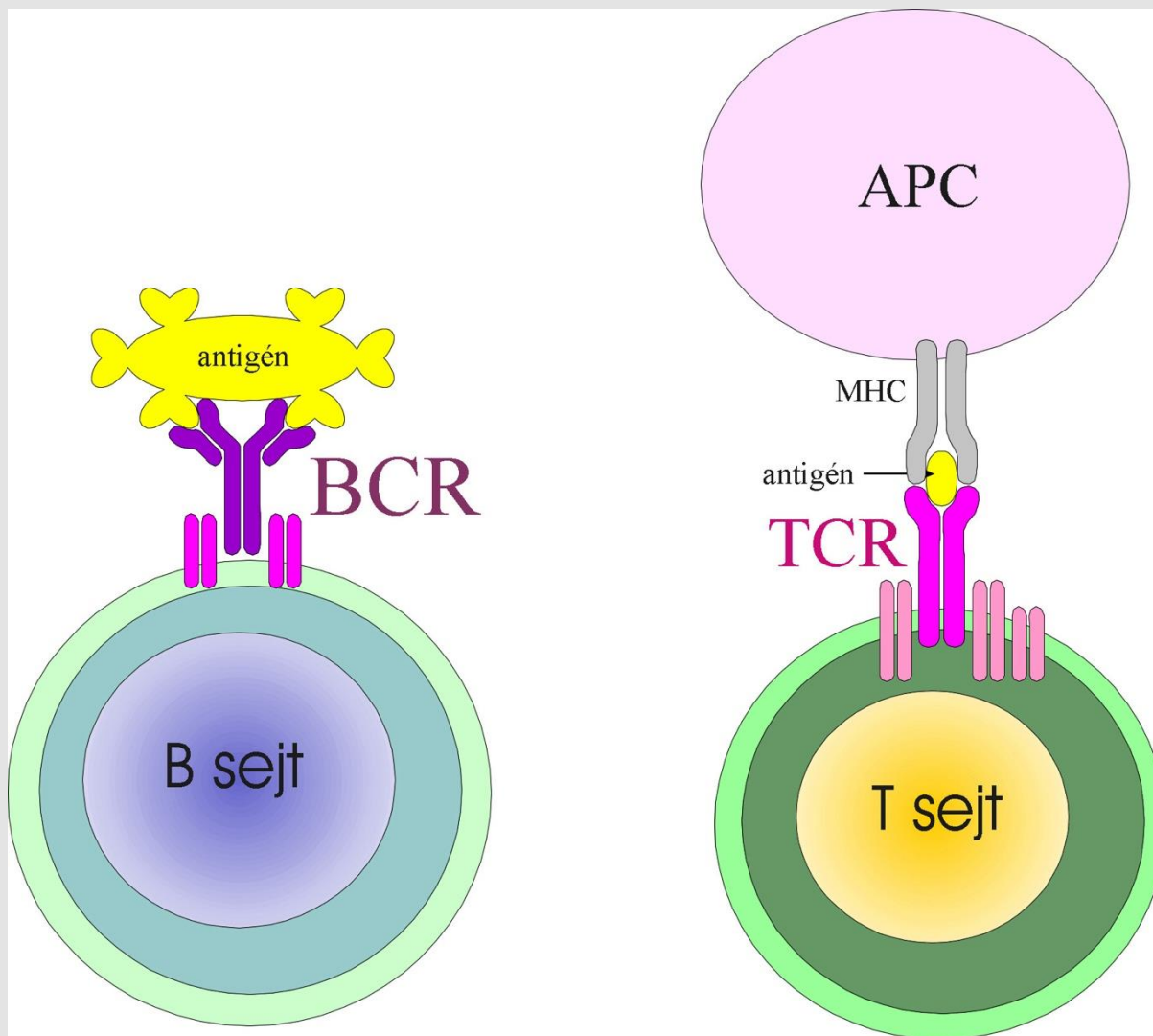
**Járulékos
molekulák**

Antigén felismerés

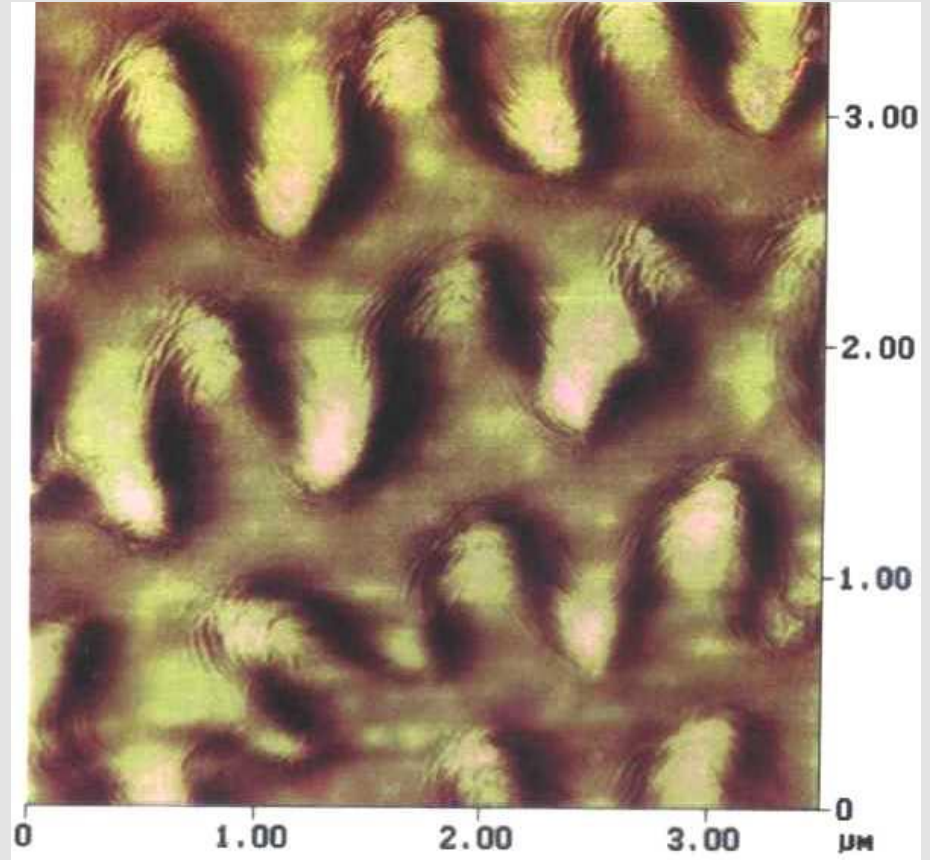
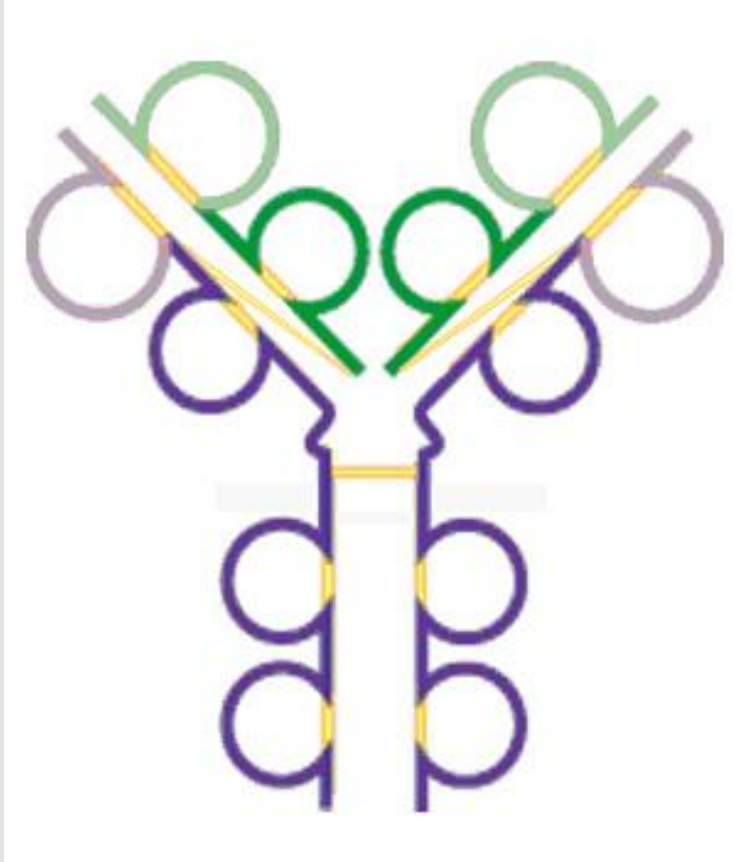
	B sejtek	T sejtek
Receptor	BcR (Ig)	TcR
Antigén	natív	denaturált (prezentált)
APC*	nem kell	szükséges

*=antigén prezentáló sejt

A B- és T sejtek antigén felismerése

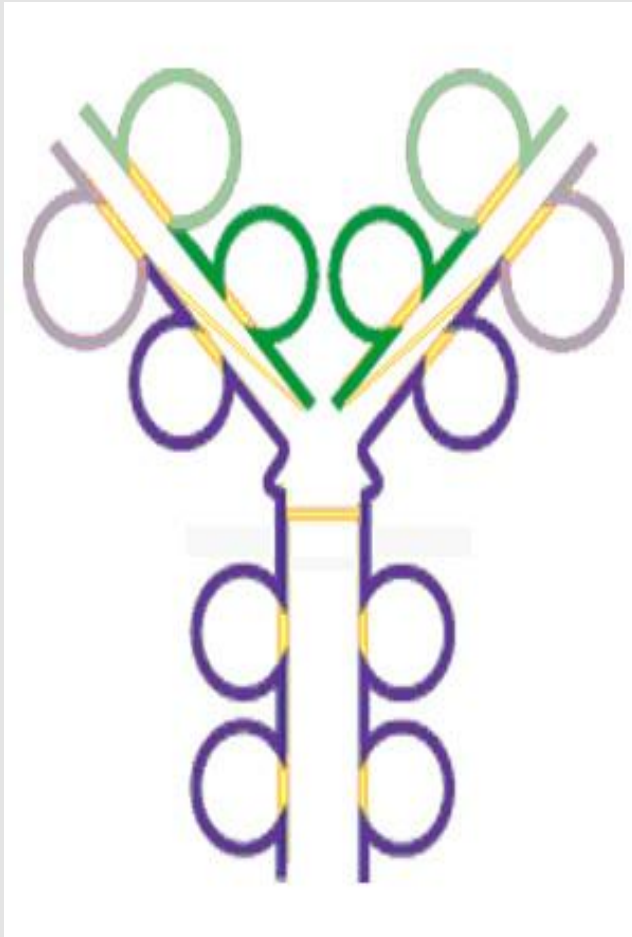


Domén szerkezet



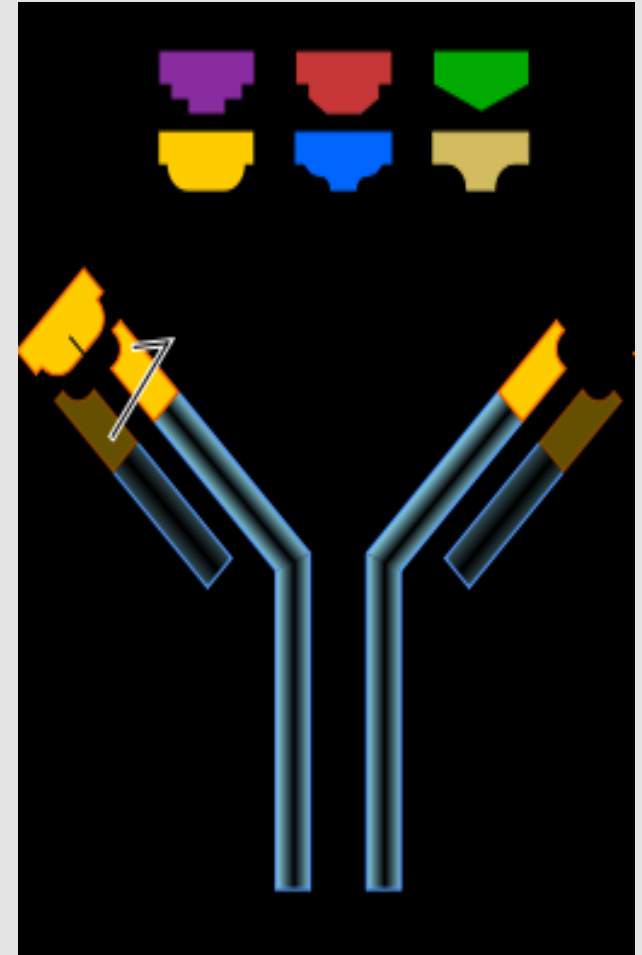
Immunglobulin domén: 110 erősen konzervált aminosavból álló szekvencia, ami egy diszulfid híddal összekapcsolt “gyűrű” formát alkot.

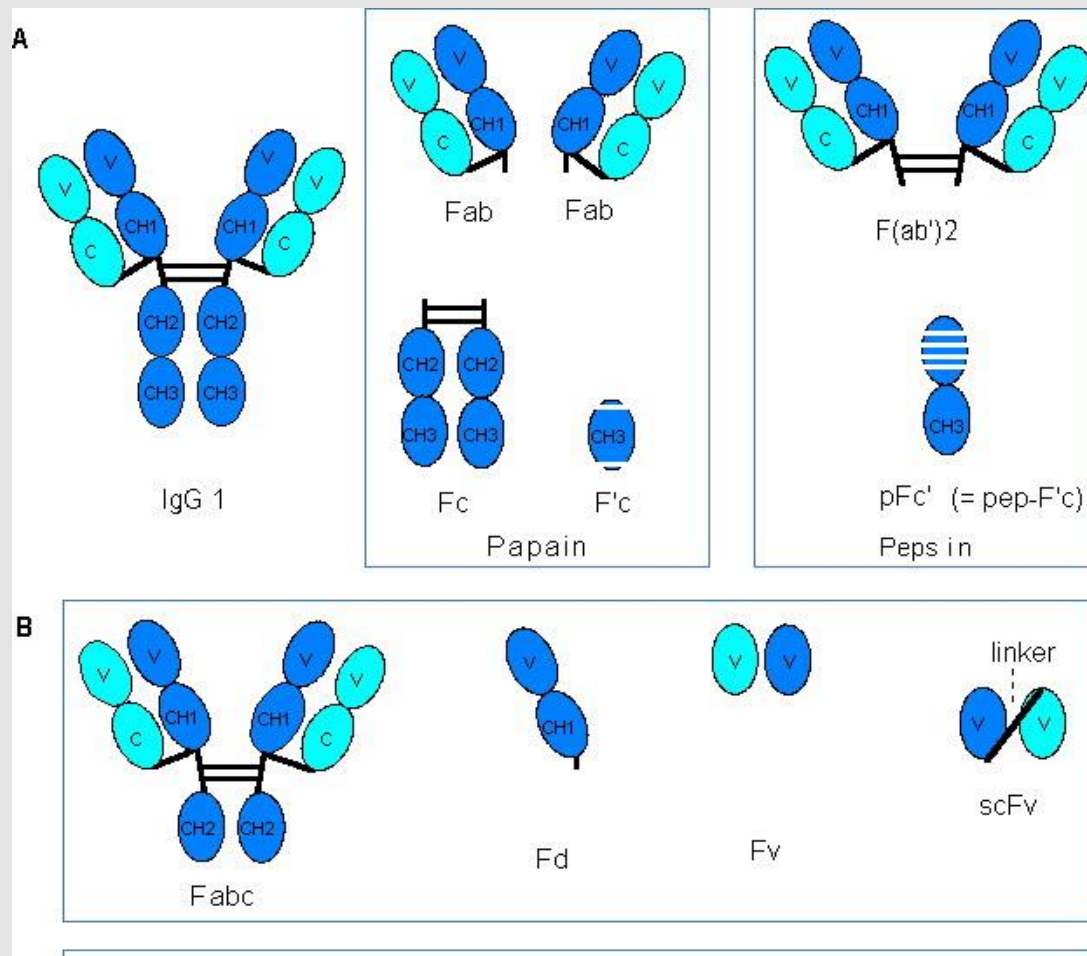
Immunoglobulin molekula



CDR
Variábilis 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 hurok 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, opszonizáció, immunkomplex képződés, FcR kötés, etc). **Fc** függő funkció.

Immunoglobulin izotípusok

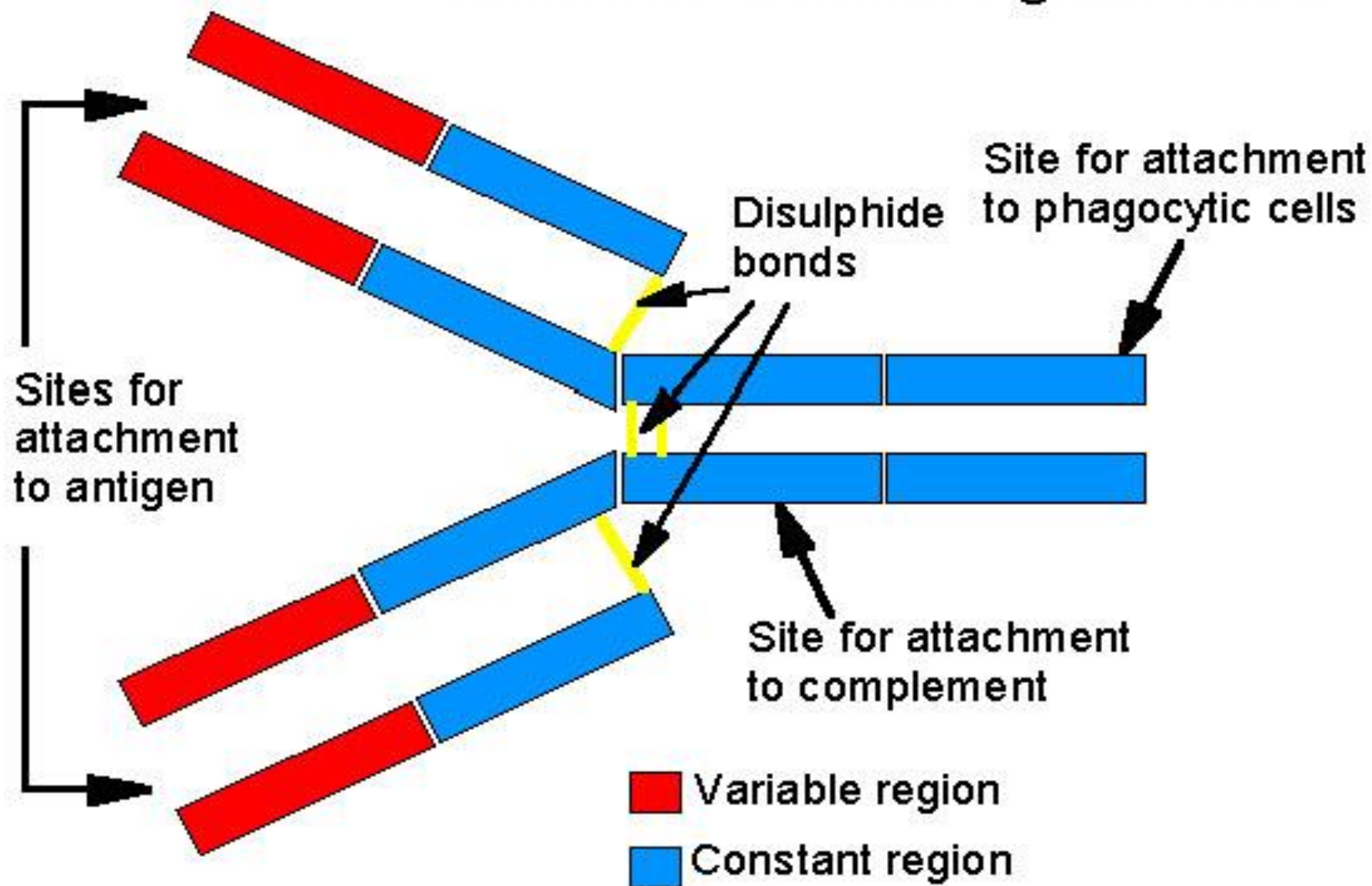
- A nehéz (H) és könnyű (L) láncok konstans doménjei alapján.
- **CH izotípusok:** Ig osztályok és alosztályok **IgG, IgM, IgA, IgD** és **IgE**. Minden típus jelen van a szérumban (kivéve a membránhoz kötött IgD).
- A **CL** láncnak két **izotípusa** létezik: kappa (**κ**) és lambda (**λ**), which amelyek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

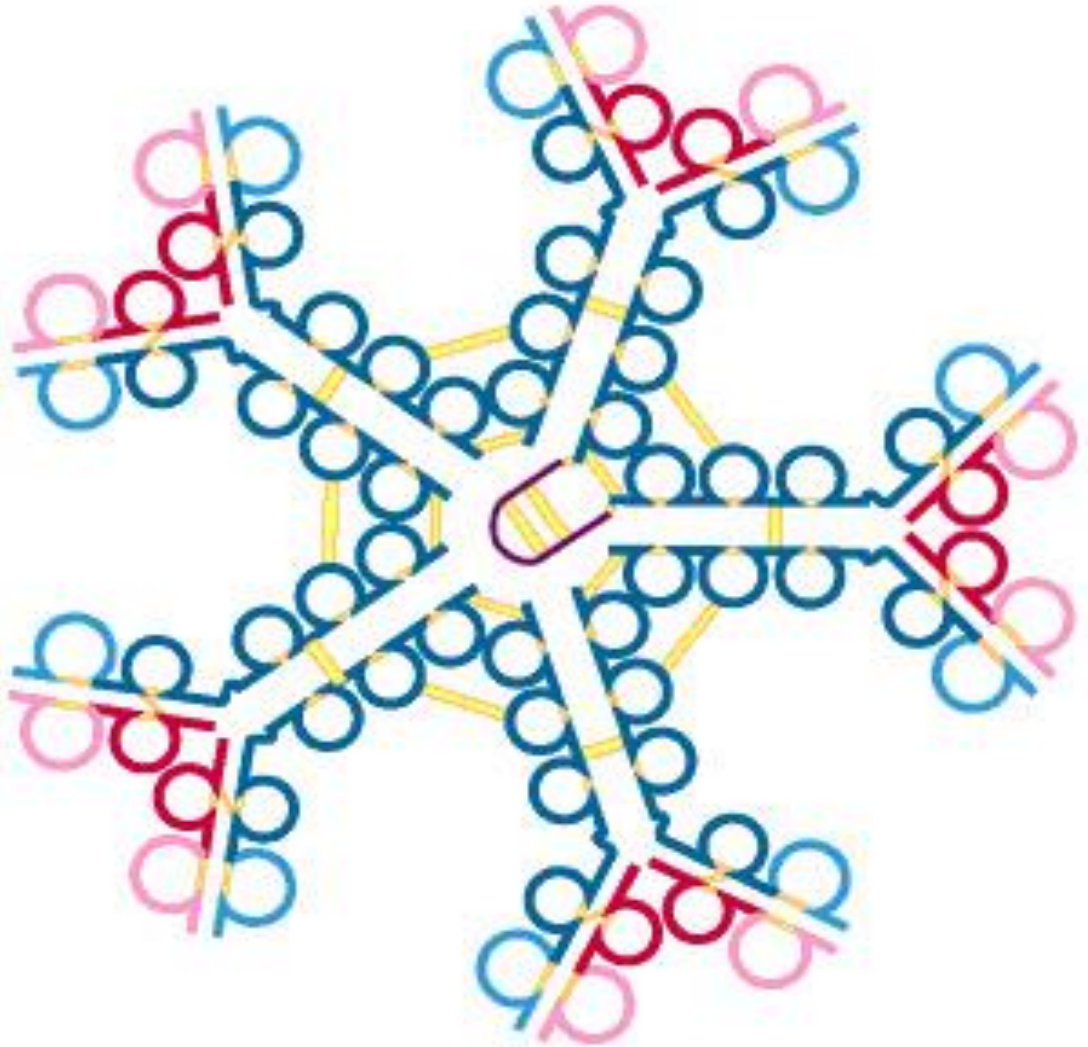
Pronunciation of Greek letters:

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

Structure of Immunoglobulin G1



IgA and IgM



Immunoglobulin E

with name of each domain

Sites for attachment to antigen

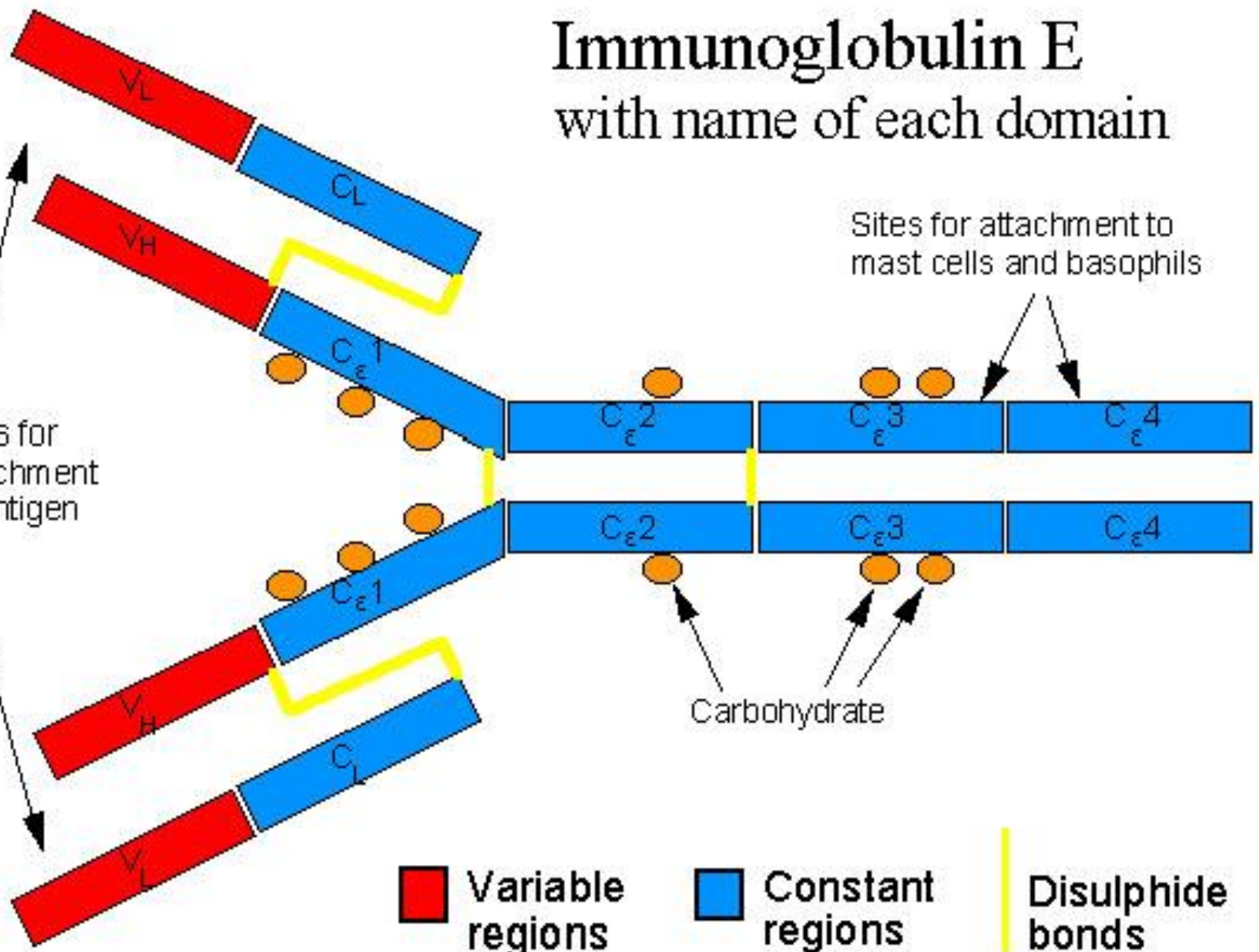
Sites for attachment to mast cells and basophils

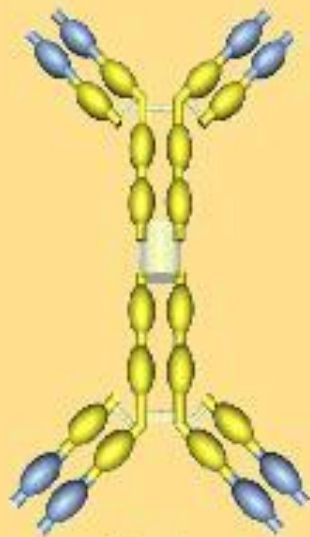
Carbohydrate

 Variable regions

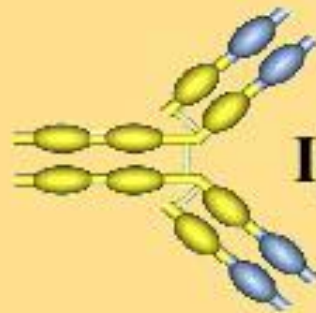
 Constant regions

 Disulphide bonds

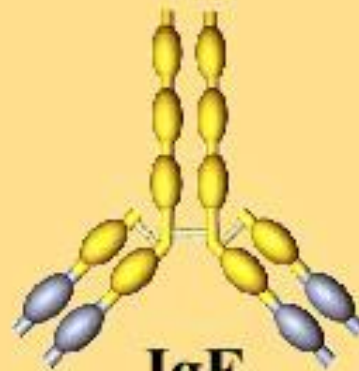




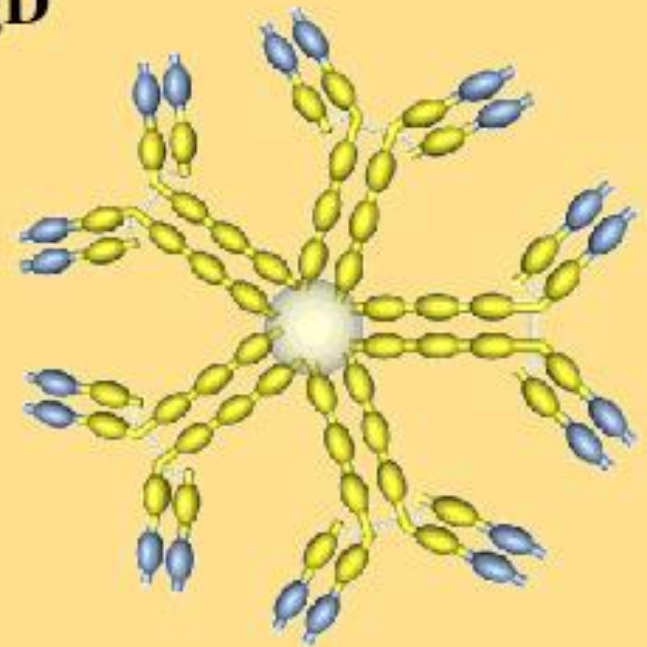
IgA



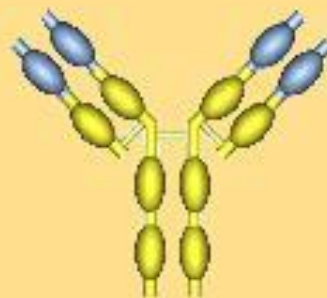
IgD



IgE



IgM

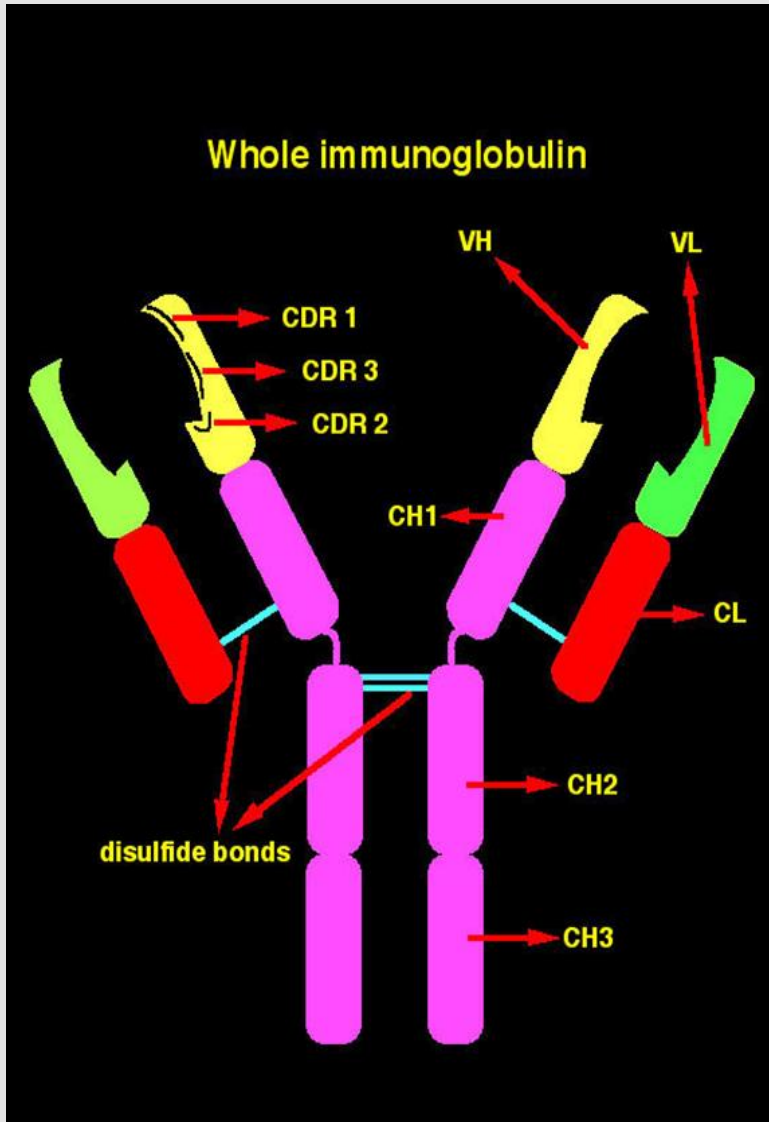


IgG

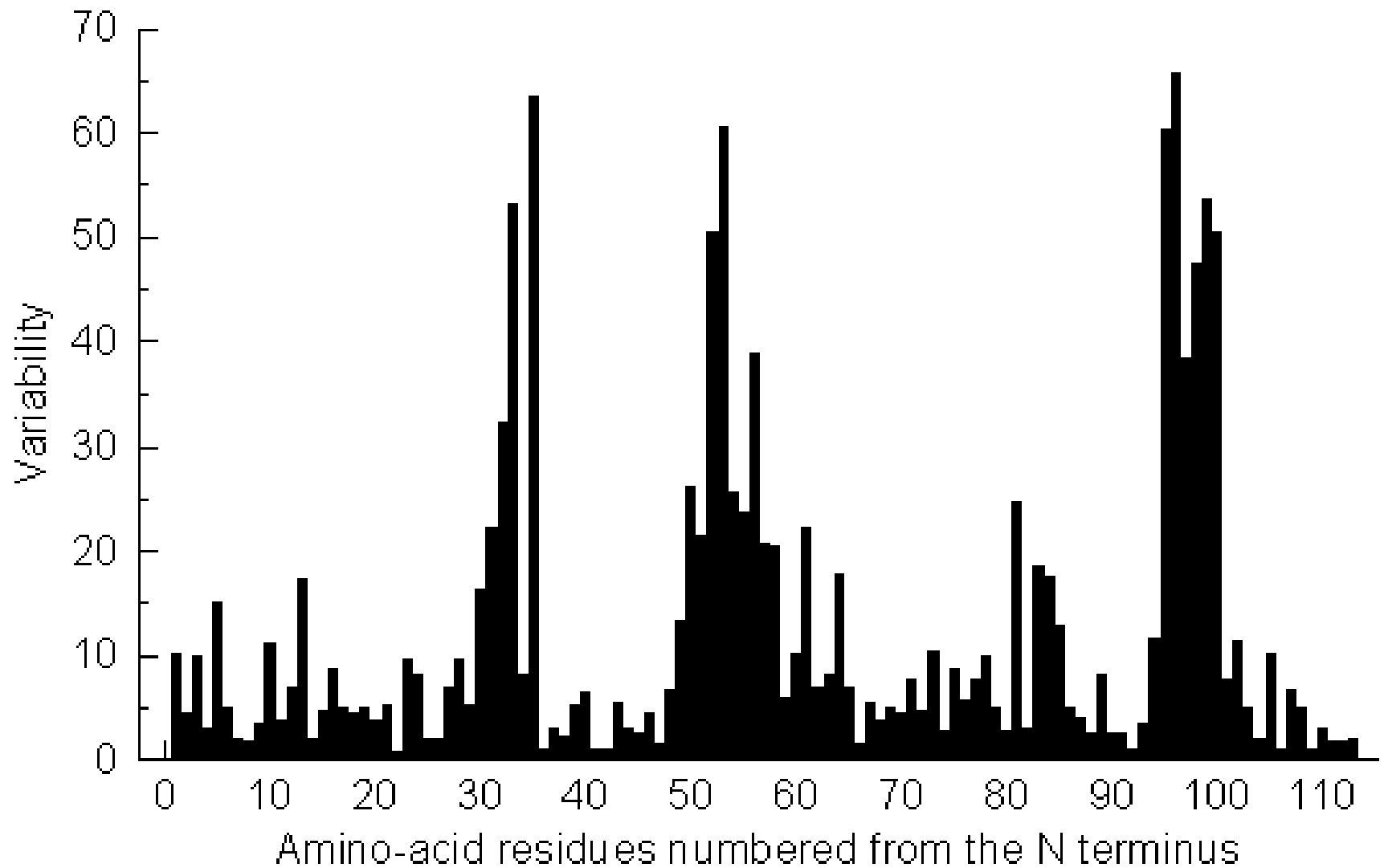
Immunoglobulin idiotípus

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

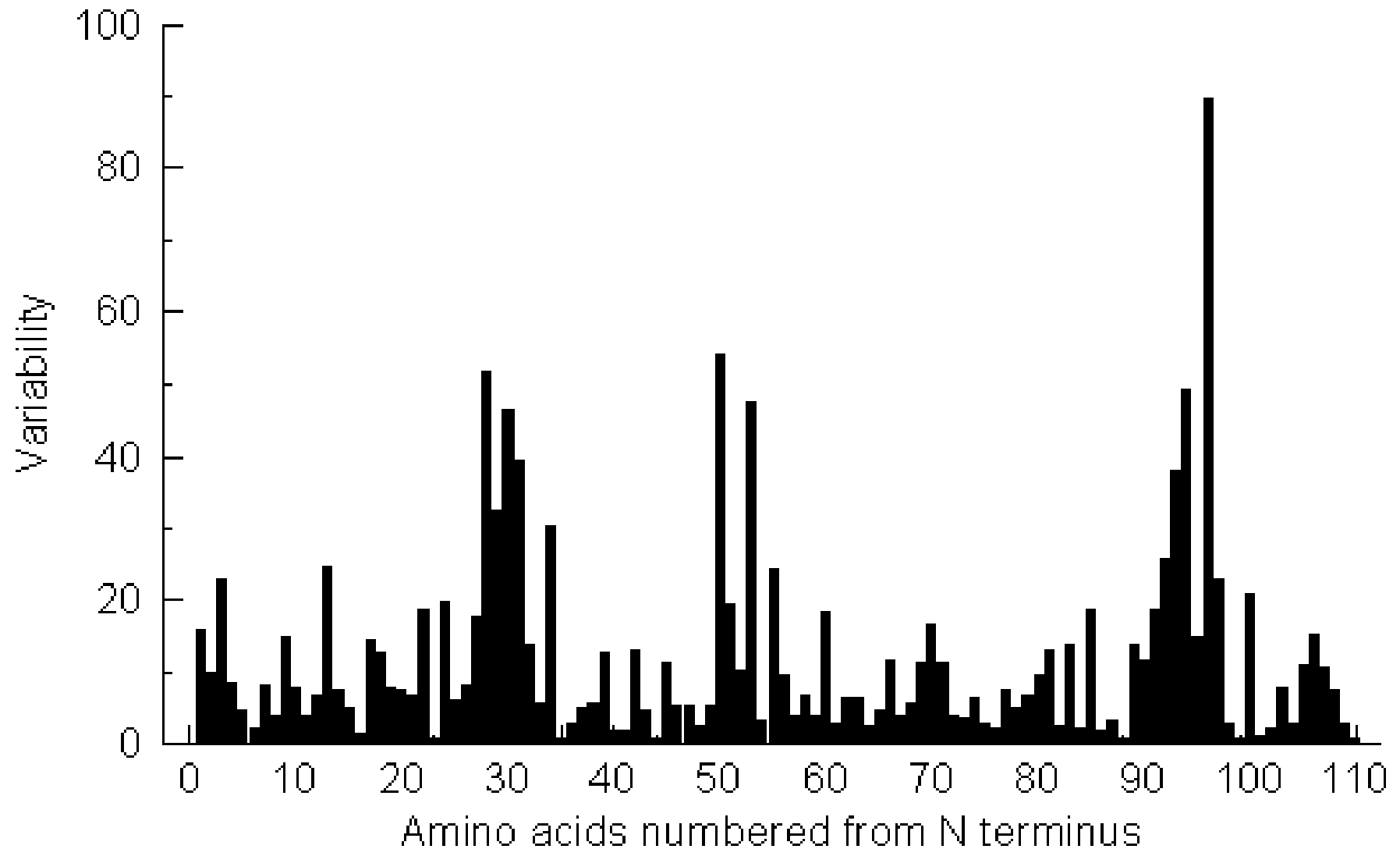
Az N terminális Ig doménben található antigén kötő hely 3 egymáshoz közel eső hipervariábilis szekvenciából áll (CDR=complementarity determining region) – a két láncban lehetséges 3 x 3 CDR variabilitása hatalmas diverzitáshoz vezet.



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

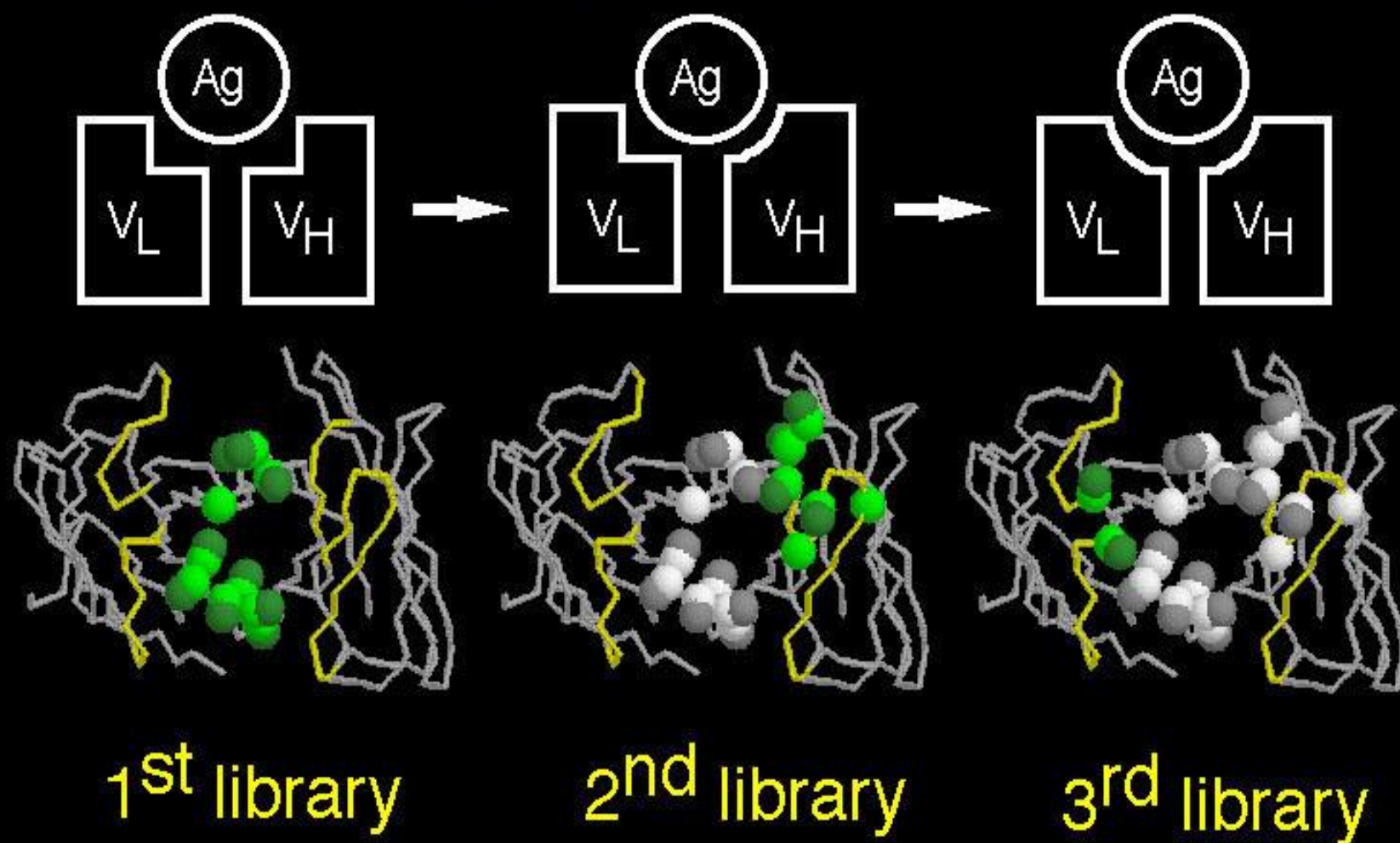


Variability of amino-acid residues in the variable region of Immunoglobulin L chains



Antibody affinity maturation

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



A T sejtek antigén felismerése

“MHC-restrikció”

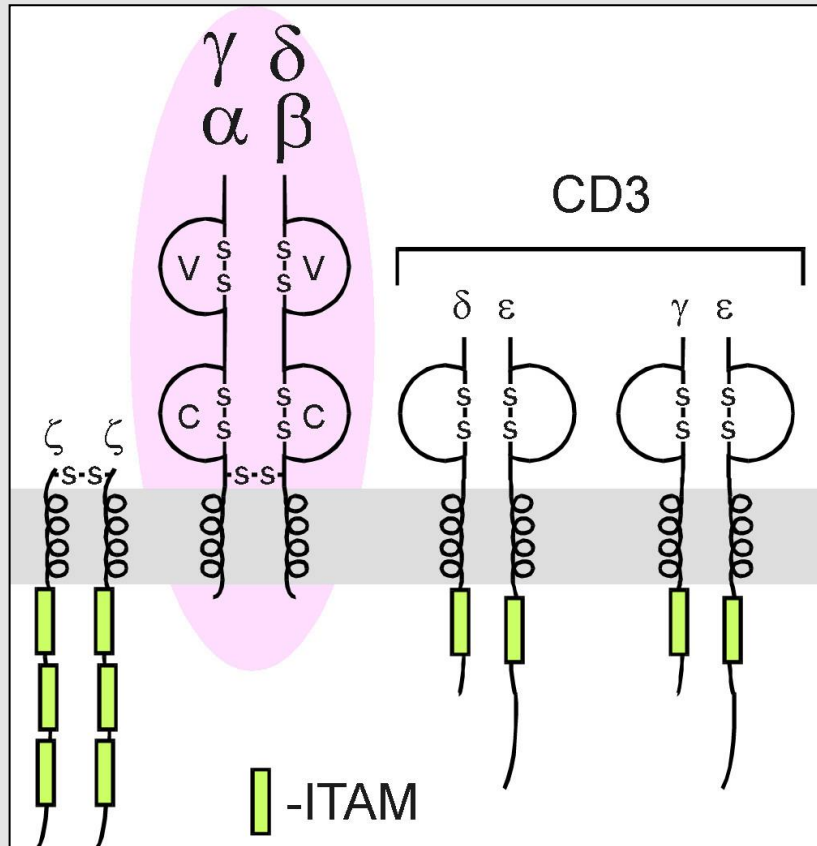
A T sejtek csak a test saját sejtjeinek felszínén kifejeződő MHC-peptid komplexeket ismernek fel.

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

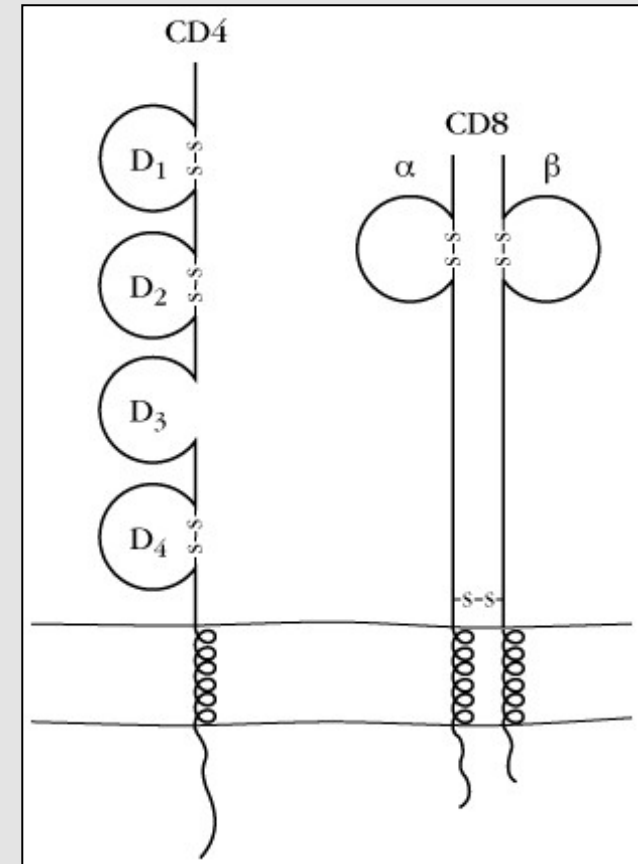
CD4+ (helper) T-sejt MHC II-peptid komplex

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

T sejt receptor komplex az érett T sejteken



+

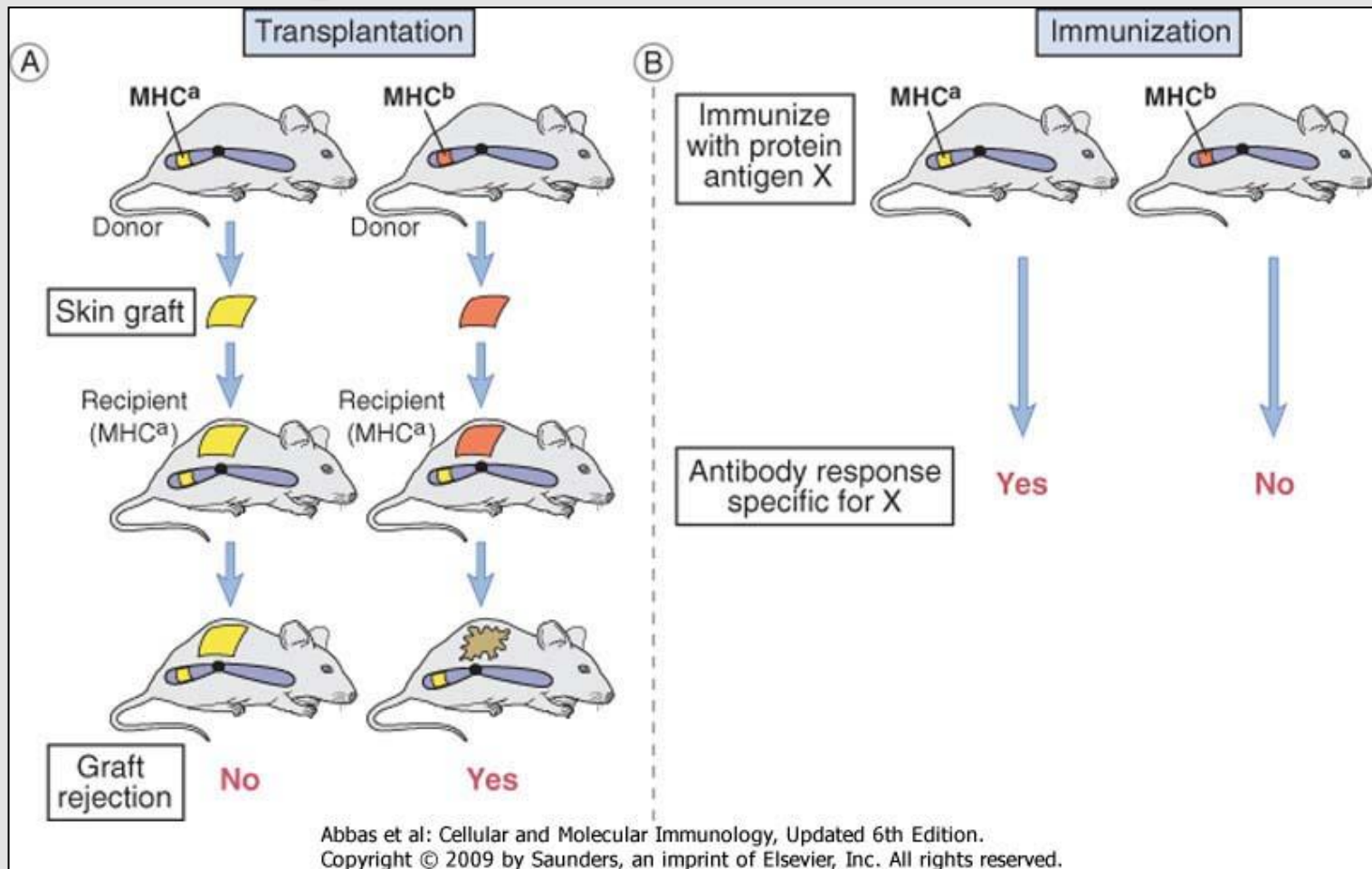


$\alpha\beta$ TcR – CD4+ vagy CD8+)
 $\gamma\delta$ TcR – CD4-CD8-

Definíció

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

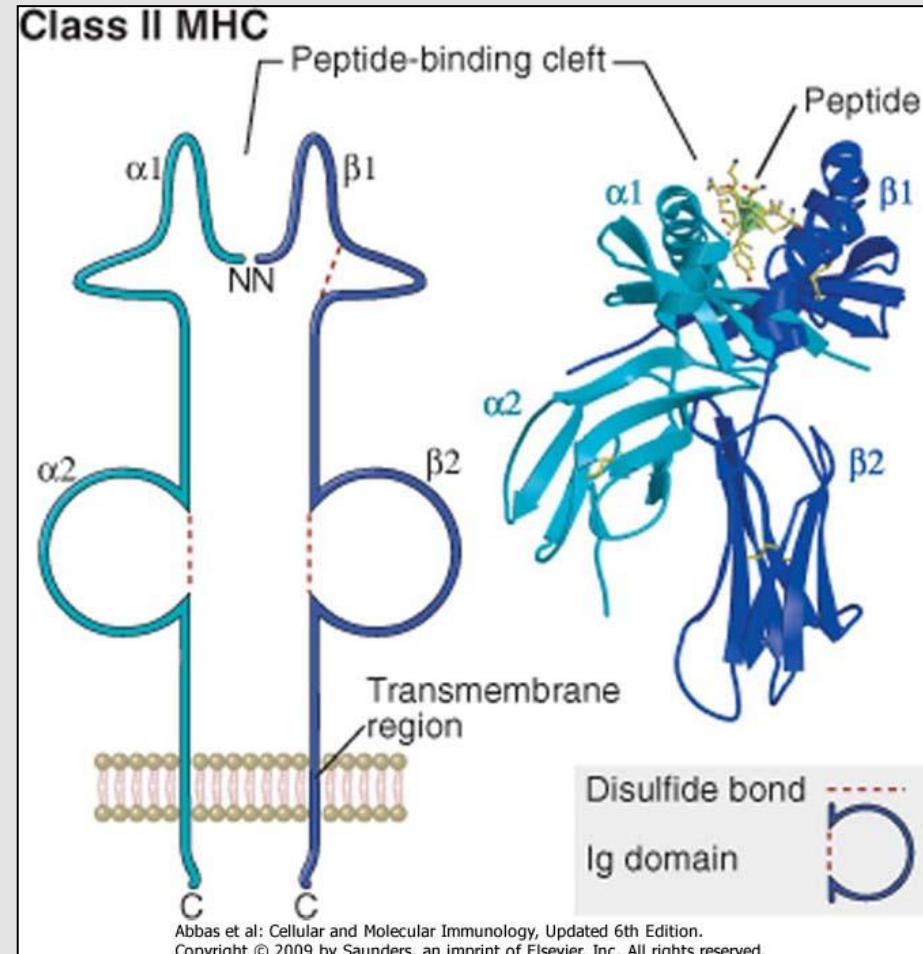
A, E (MHC II. osztály) gének határozzák
meg a különféle protein antigénekkal
szembeni reaktivitást

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	$\alpha 1$ és $\alpha 2$ domének	$\alpha 1$ és $\beta 1$ domének
T sejt koreceptor kötő hely	$\alpha 3$ régió CD8-at köt	$\beta 2$ 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

Class I MHC

The diagram illustrates the structure and function of Class I MHC. On the left, a schematic shows the α 1 and α 2 domains forming the peptide-binding cleft, with the α 3 domain and β_2 -microglobulin (labeled β_2 -microglobulin) forming the invariant chain. The transmembrane region is shown at the bottom. On the right, a 3D ribbon diagram shows the α 1, α 2, α 3, and β_2 m domains, with a peptide (labeled Peptide) bound in the cleft. A legend indicates that a dashed red line represents a disulfide bond and a blue circle represents an Ig domain.



Az MHC-I és MHC-II szerkezete

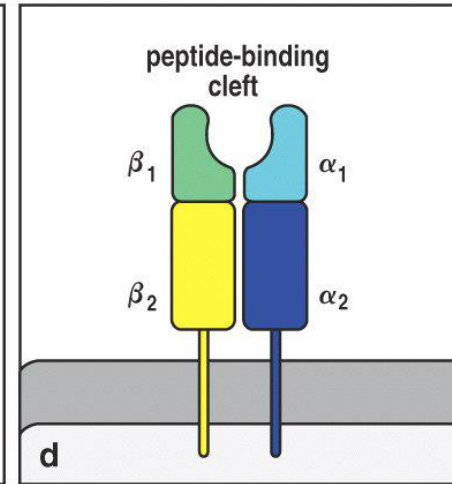
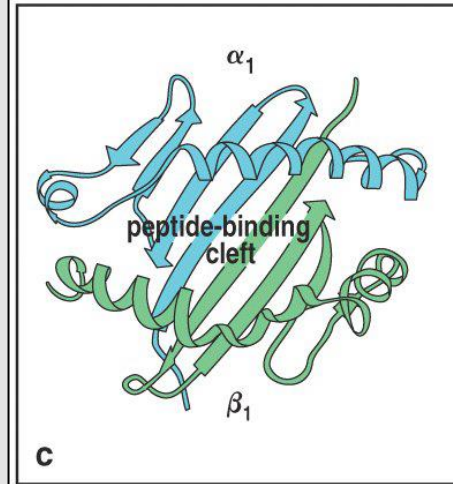
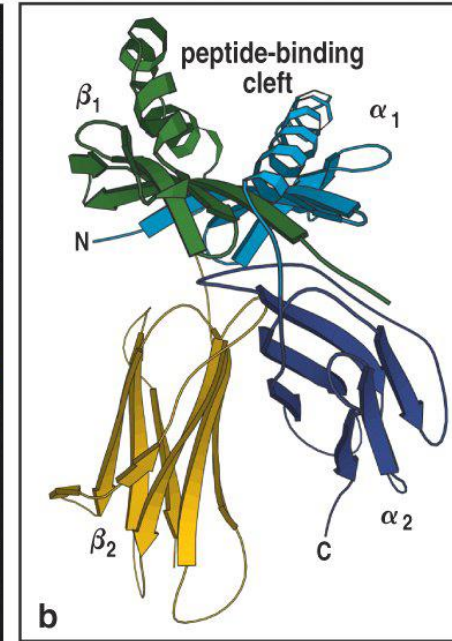
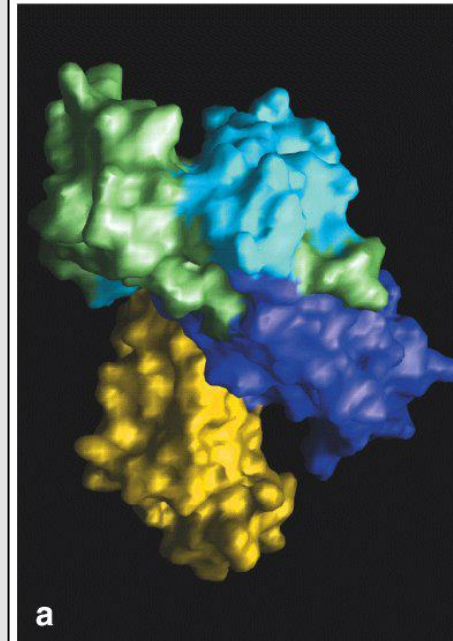
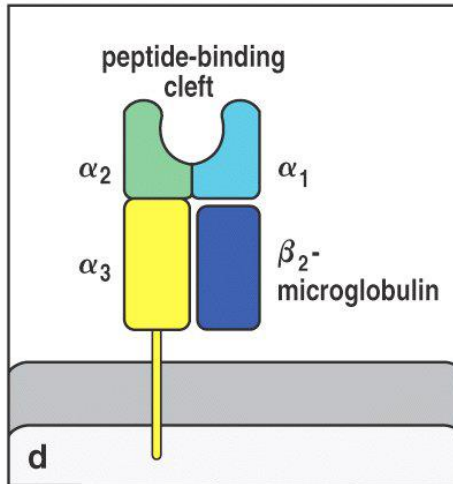
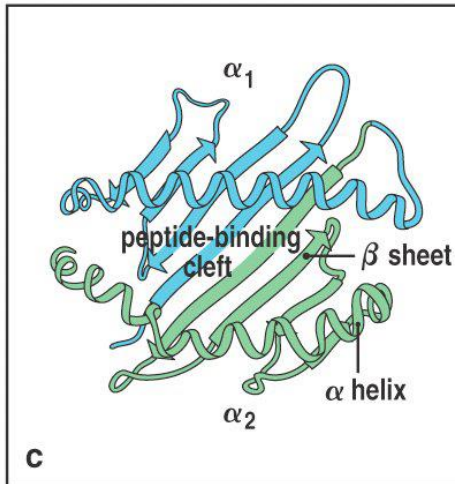
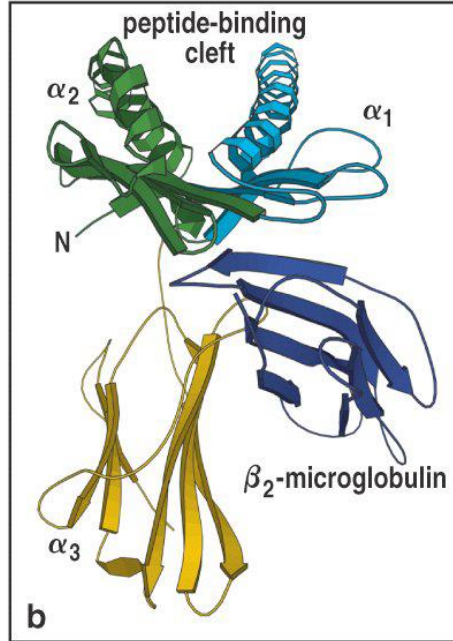
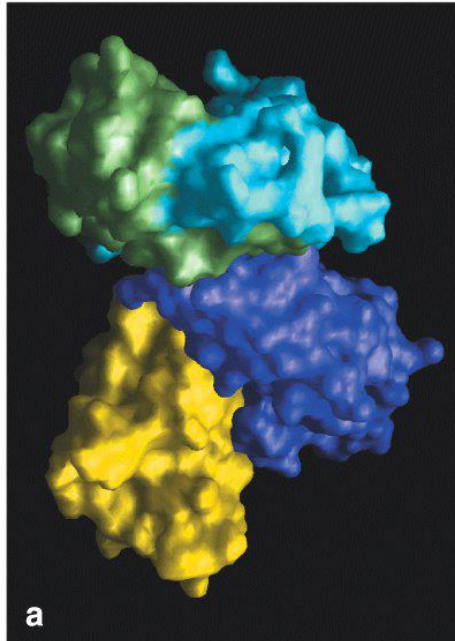


Figure 3-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

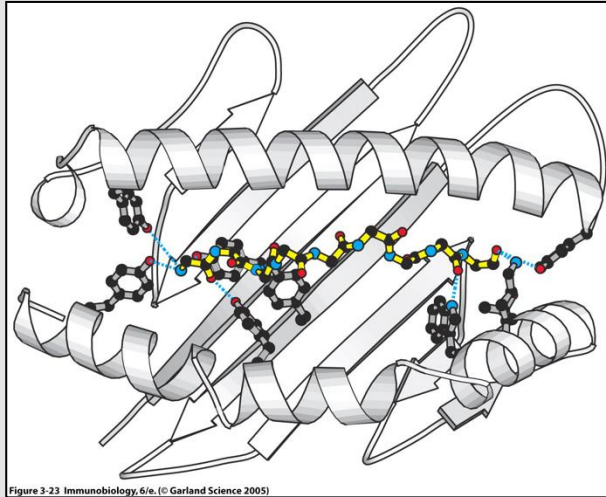
MHC-I

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

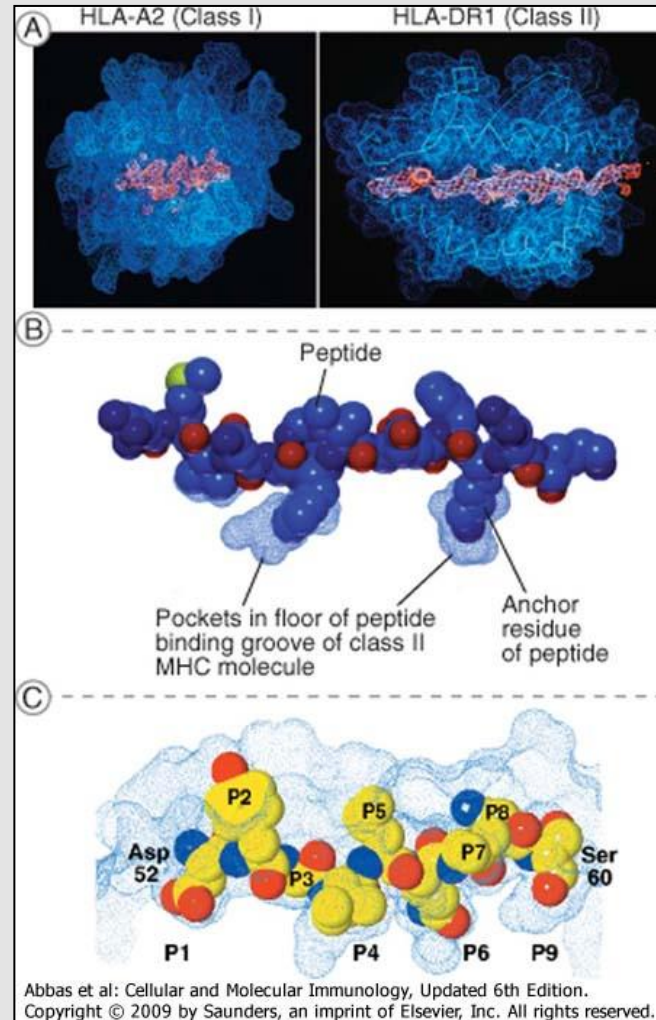
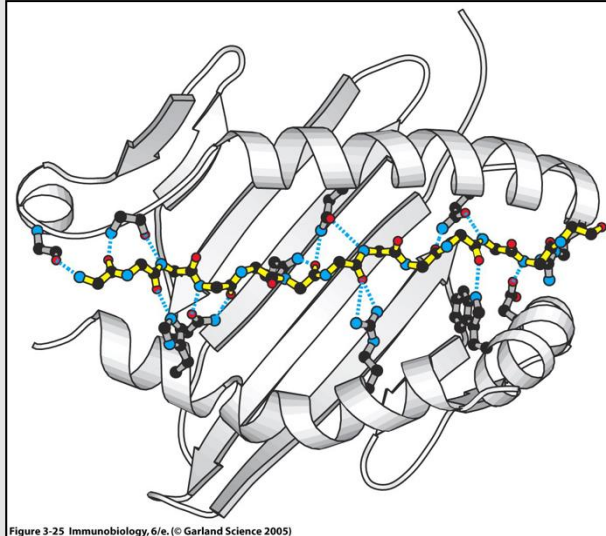
MHC-II

Az MHC-I és MHC-II peptid kötése

MHC-I

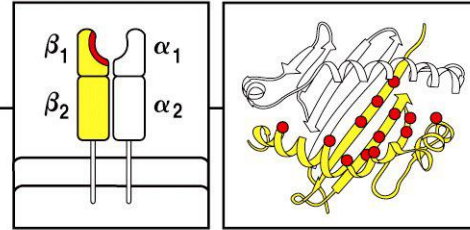
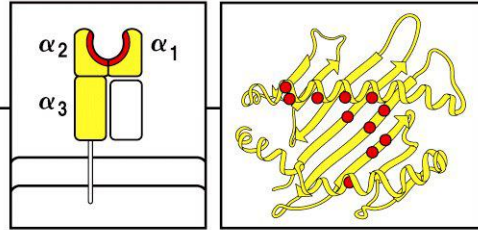


MHC-II



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 kulcspozícióikban tartalmazzák a megfelelő “horgony”-aminosavakat.

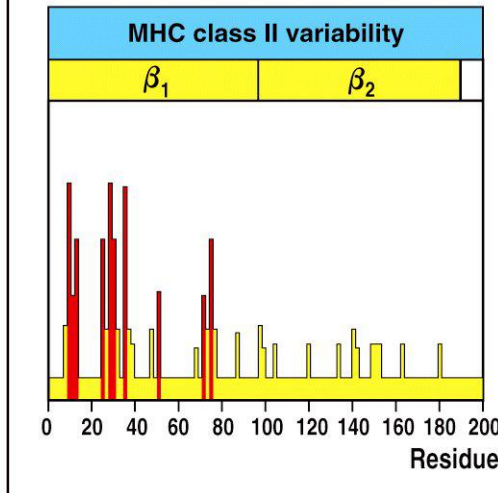
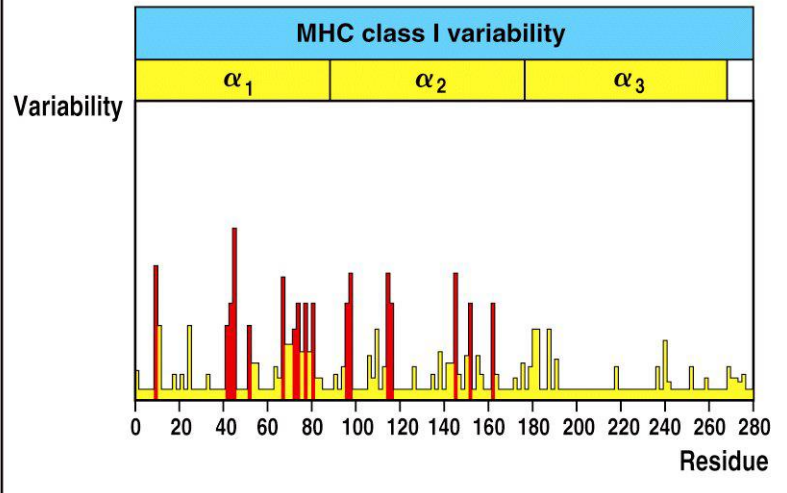
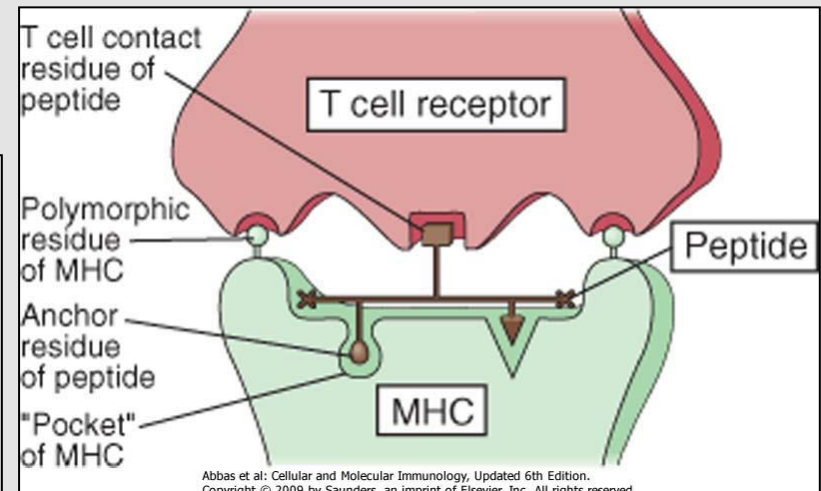


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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



MHC-II peptid kötés

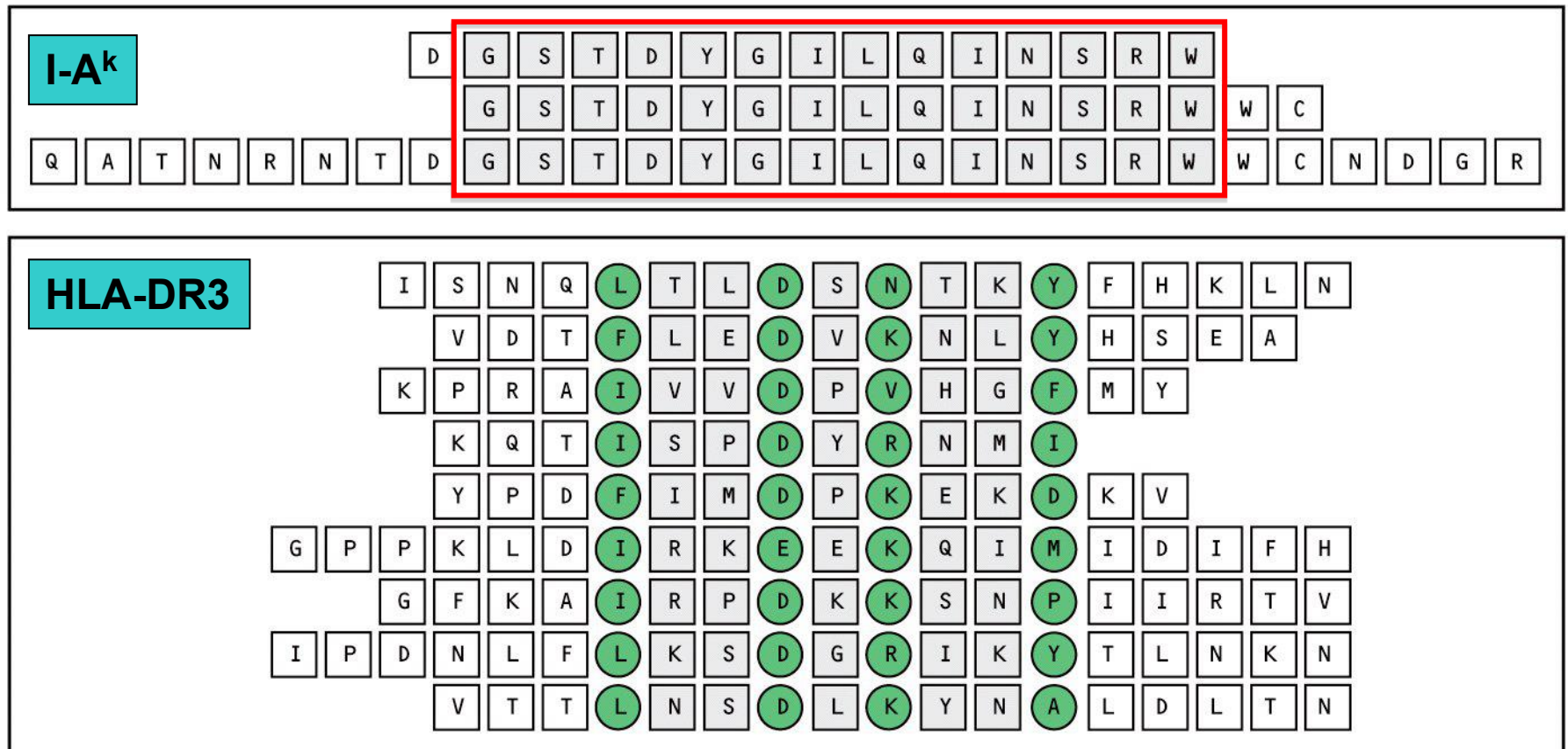
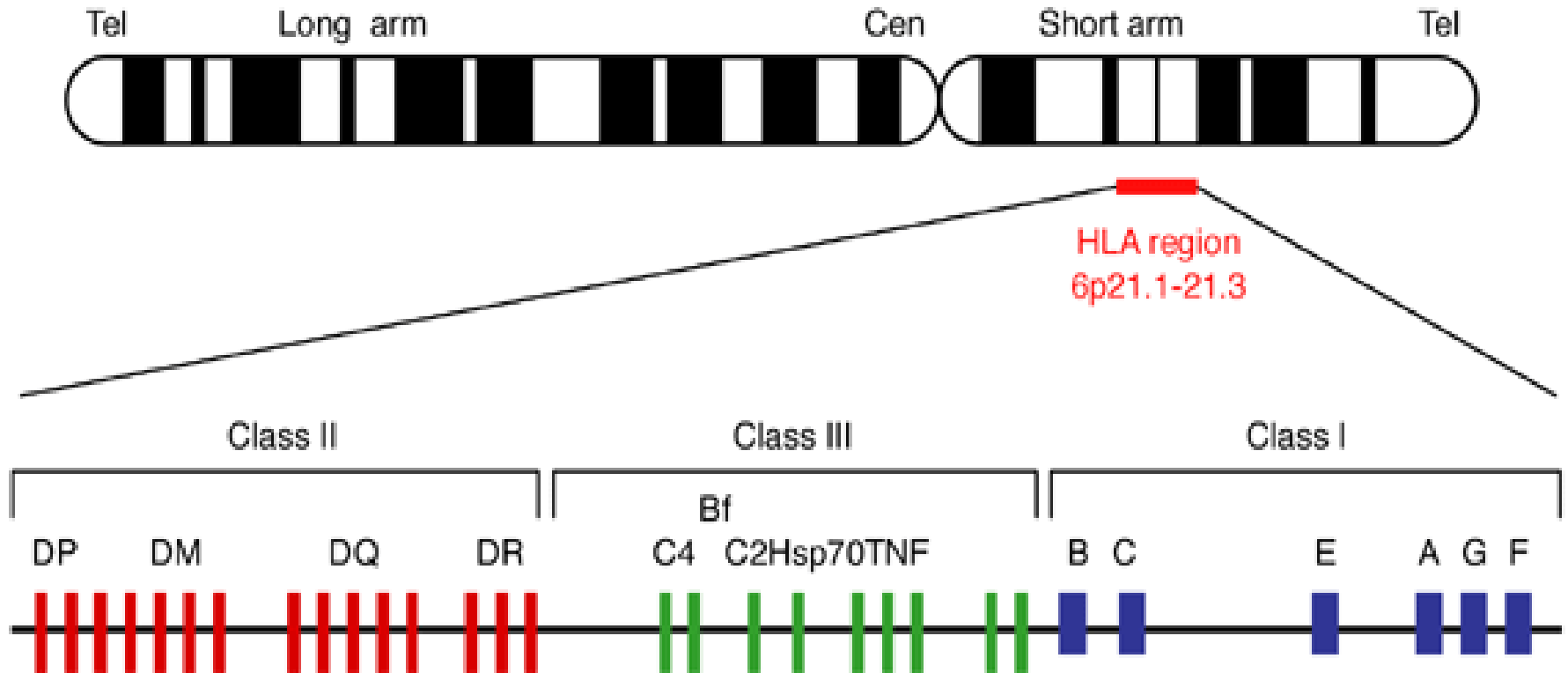


Figure 3-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

HLA térkép

Chromosome 6



Gene map of the human leukocyte antigen (HLA) region

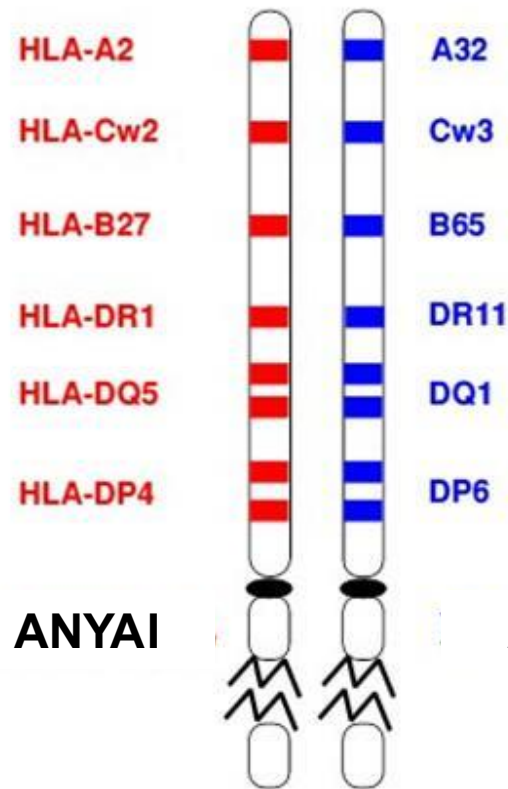
Expert Reviews in Molecular Medicine© 2003 Cambridge University Press

Az MHC (HLA) genetikája

1. **poligénés: több** különböző I. és II. osztály ***gén*** kódolja a különféle specificitású 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 egyéneknél, és a különböző fehérjetermékek az összes expresszálnó sejtben megjelennek.

Az MHC (HLA) genetikája

A legtöbb egyén heterozigóta az MHC lókuszokon



Az MHC I. és MHC II. expressziója

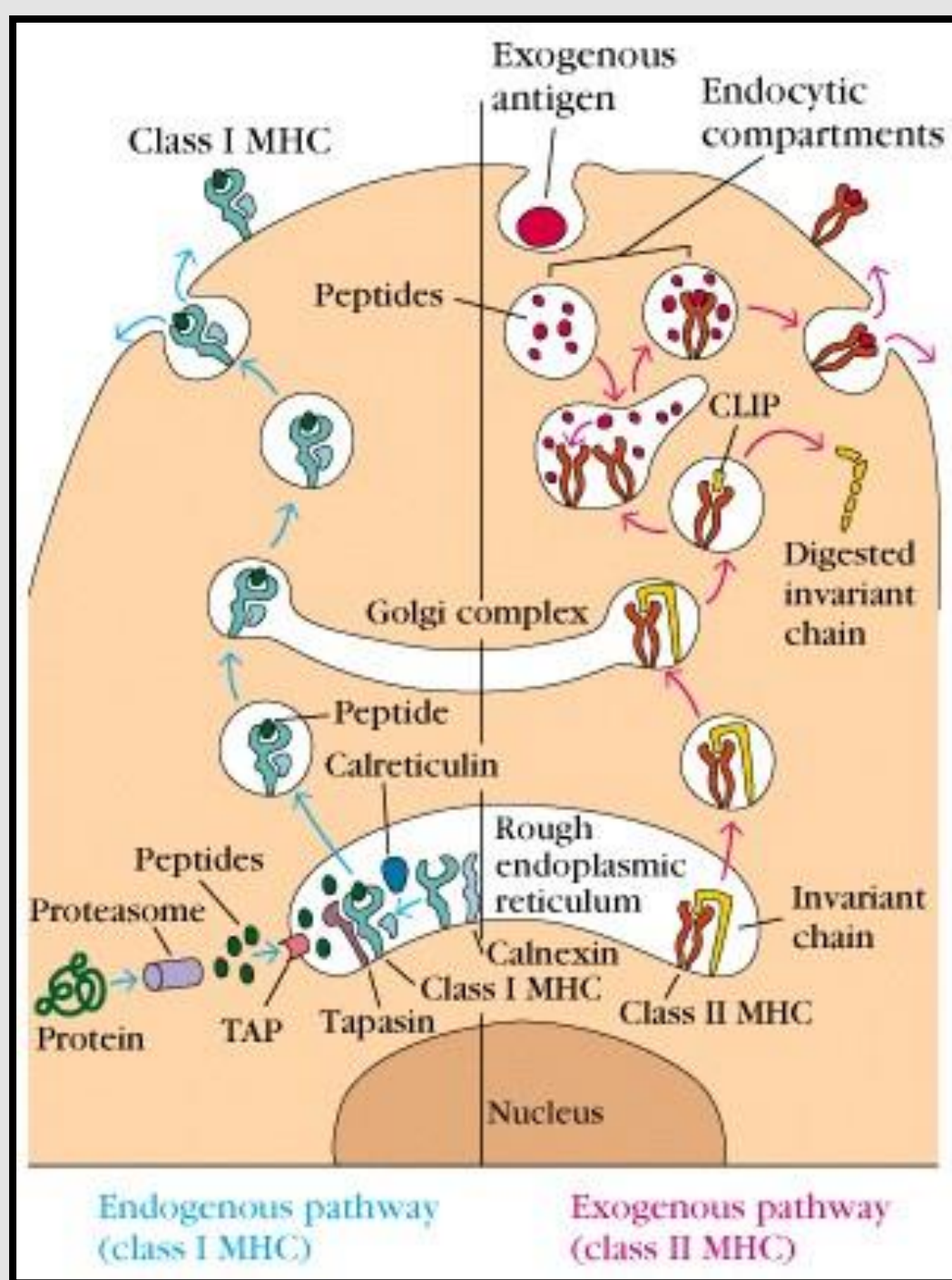
MHC I Minden sejtmaggal rendelkező sejt + thrombocyták.

MHC II Hivatásos antigén prezentáló sejtek

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

Fakultatív antigén prezentáló sejtek
pl. gyulladásos epithel

Antigén bemutatás (prezentáció)



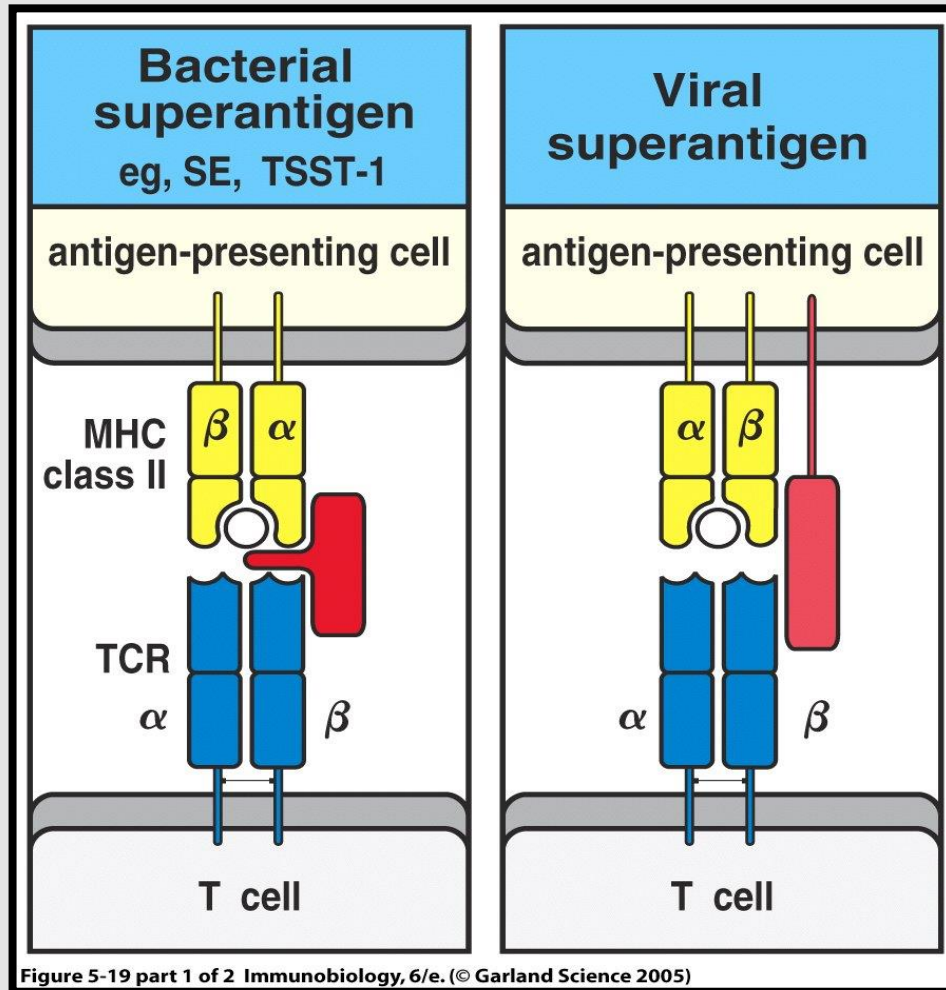
Antigén bemutatás MHC I-el

- 1. Citoszolikus, főleg normál- vagy vírus/módosult fehérjék**
- 2. Proteasomális 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 termékek, 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 lizoszómákkal
- CLIP=class II associated invariant chain peptide
- MHC II & peptid kötődés az endo-lizoszómákban 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”) - szisztémás 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 egyéneknél**

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 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
Bacterial	
Ankylosing spondylitis	B27
Reiter disease	B27
Acute anterior uveitis	B7
Mycobacterial	
Tuberculosis and leprosy (multibacillary forms)	DR2 (DRB1*1501, 1502)
lepomatous leprosy	DR2 and DQ1
paucibacillary tuberculoid	DR3
Viral	
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
Parasitic	
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!

