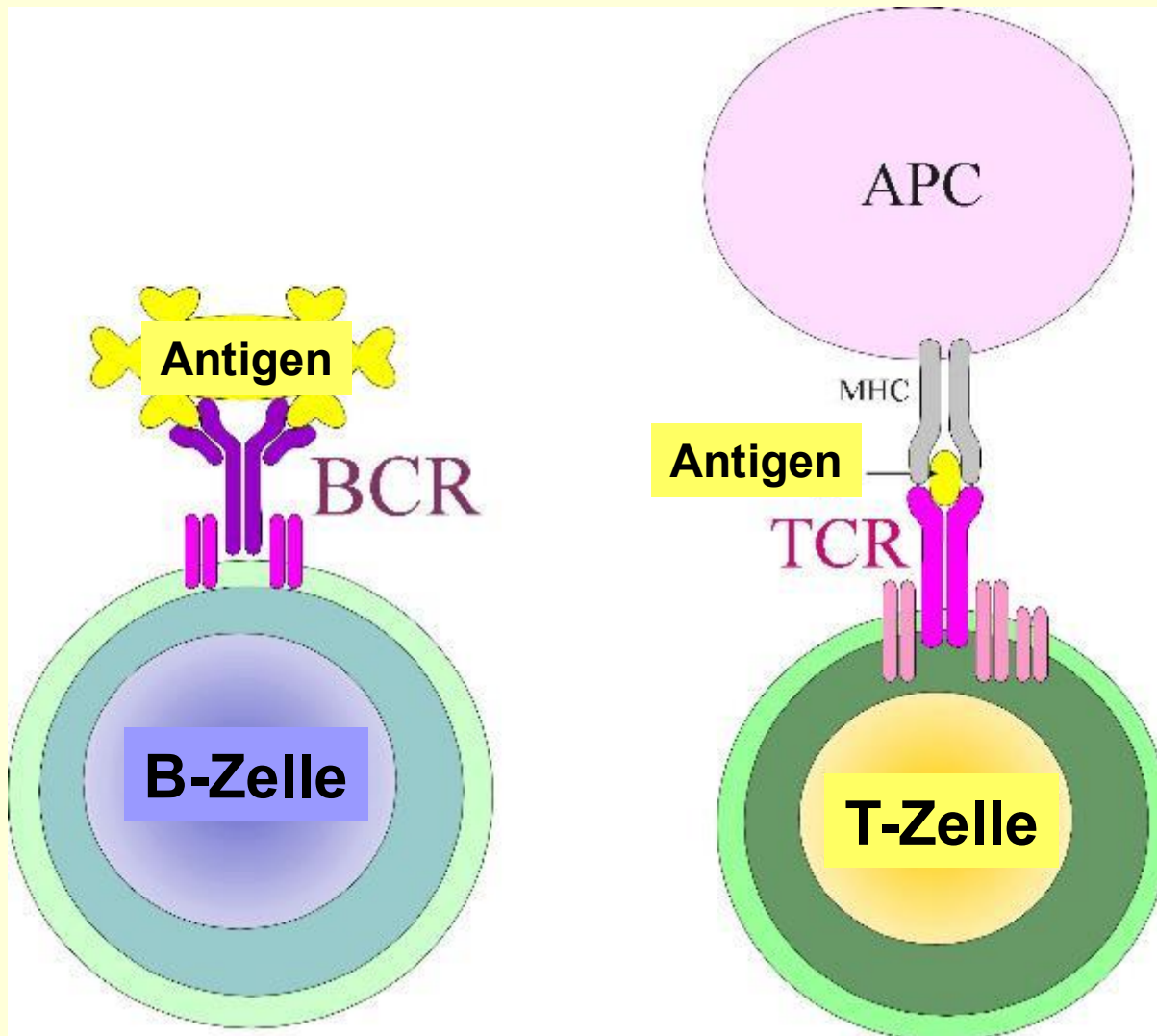


Grundlagen der Immunologie

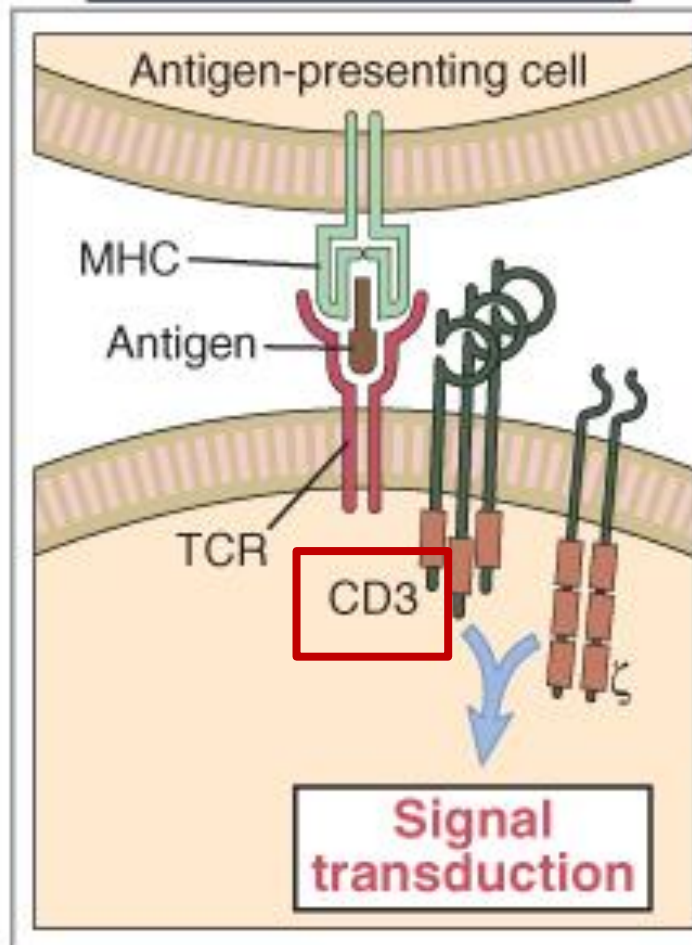
5-6. Vorlesung

**MHC-Moleküle und Gene,
Antigenpräsentation**

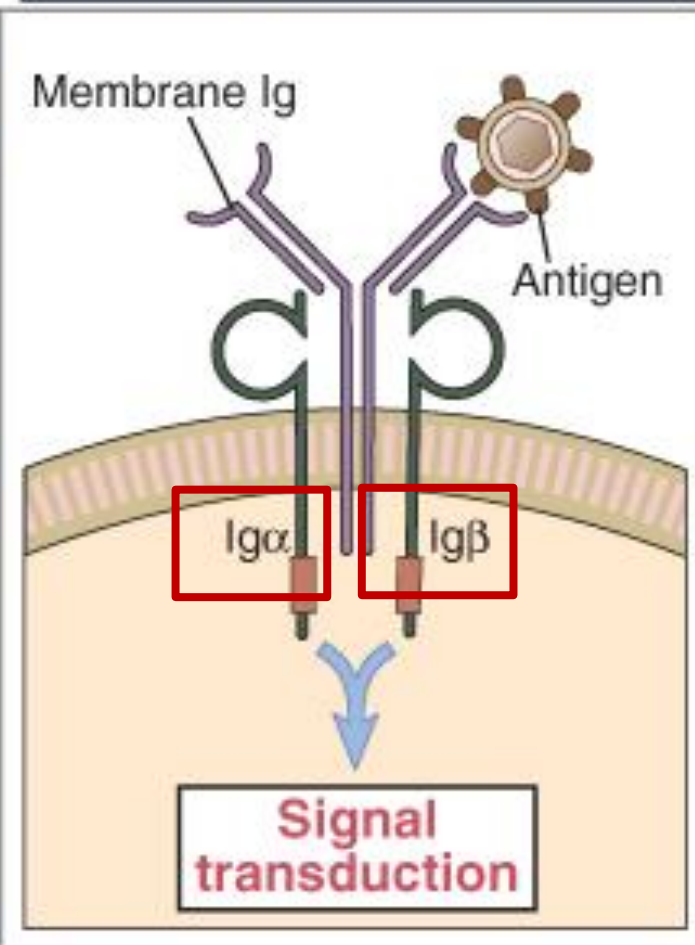
B-und T-Zelle Antigenerkennung



T-Zell Rezeptor (TCR)



B-Zell Rezeptor (BCR)



Antigenerkennung

B Zellen

T Zellen

Rezeptor

BcR (Ig)

TcR

Antigen

native

denaturierte peptide
(präsentierte)

APC

nicht nötig

nötig (MHC)

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

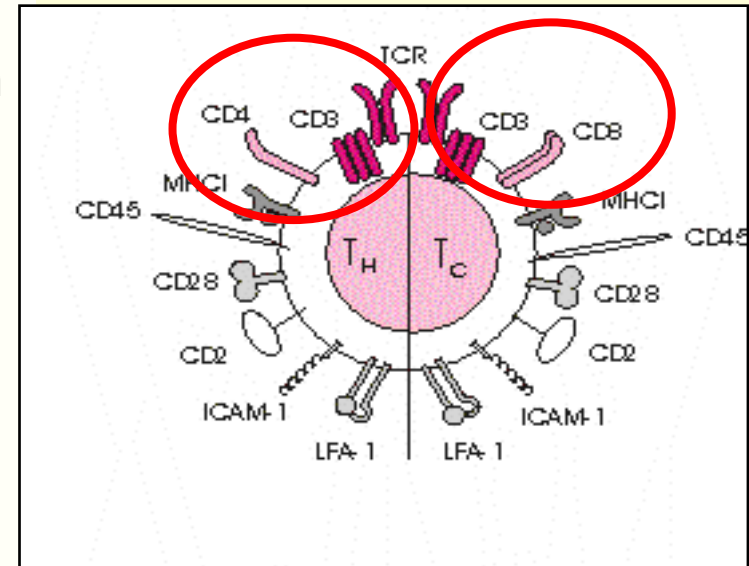
Funktion der $\alpha\beta$ TcR+ T-Zellen

1. CD8+ zytotoxische T-Zellen (CTL)

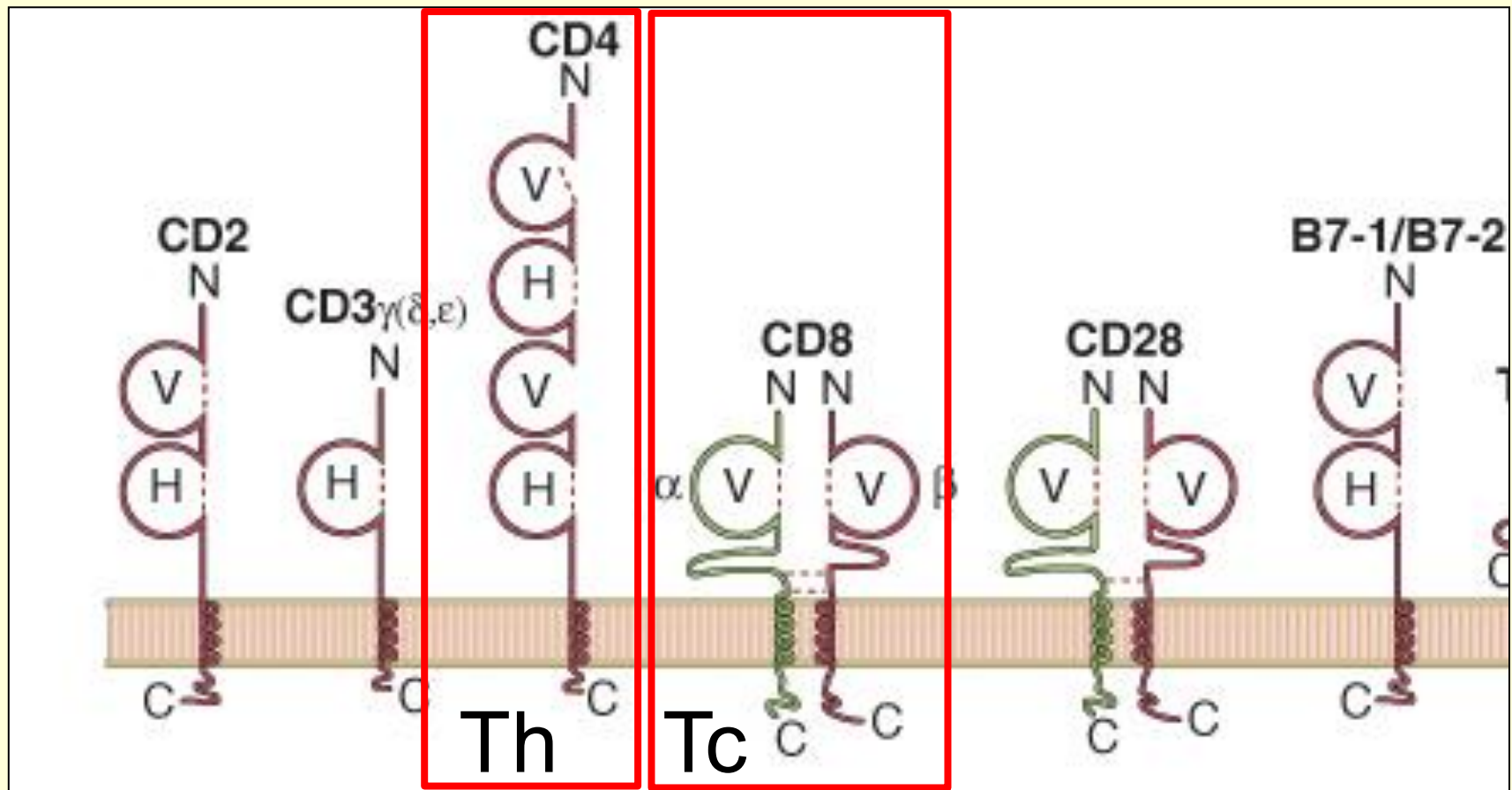
- A. tötet virusinfizierte Zellen
- B. tötet Tumorzellen
- C. tötet Zellen mit intrazellulären Bakterien im Zytosol

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



T-Zell Korezeptoren



Antigenerkennung von T Zellen

“MHC-Restriktion”

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

CD8+ (zytotoxische) T-Zelle

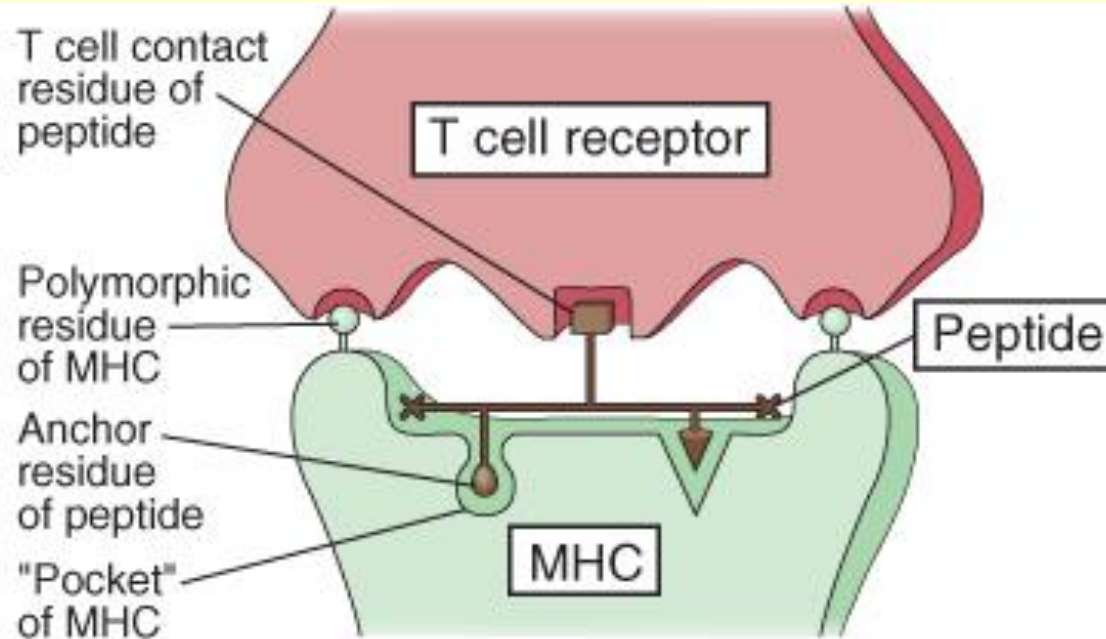
MHC I-Peptidkomplex

CD4+ (helfer) T-Zelle

MHC II-Peptidkomplex

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

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

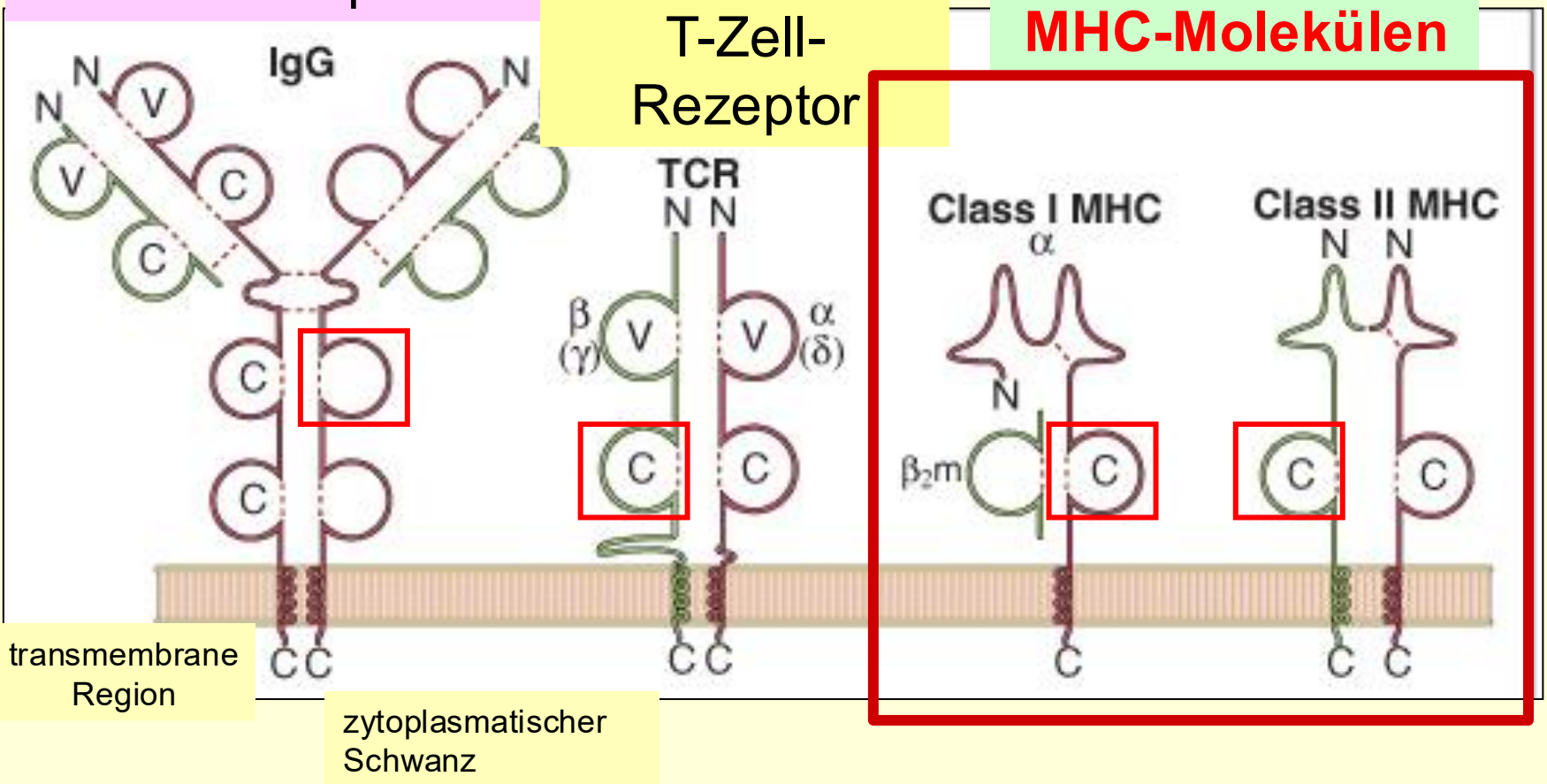
- **MHC-Moleküle**, sind körpereigene Antigene auf der Oberfläche jeder Körperzelle, und auf Zellen die immunologische Vorgänge regulieren.
- Diese Moleküle kennzeichnen die Zellen als zum Körper gehörig und sind.
- Sie sind auf Leukozyten leicht nachweisbar.
- Daher kommt auch die Bezeichnung HLA-System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

Ig-Superfamilie -MHC

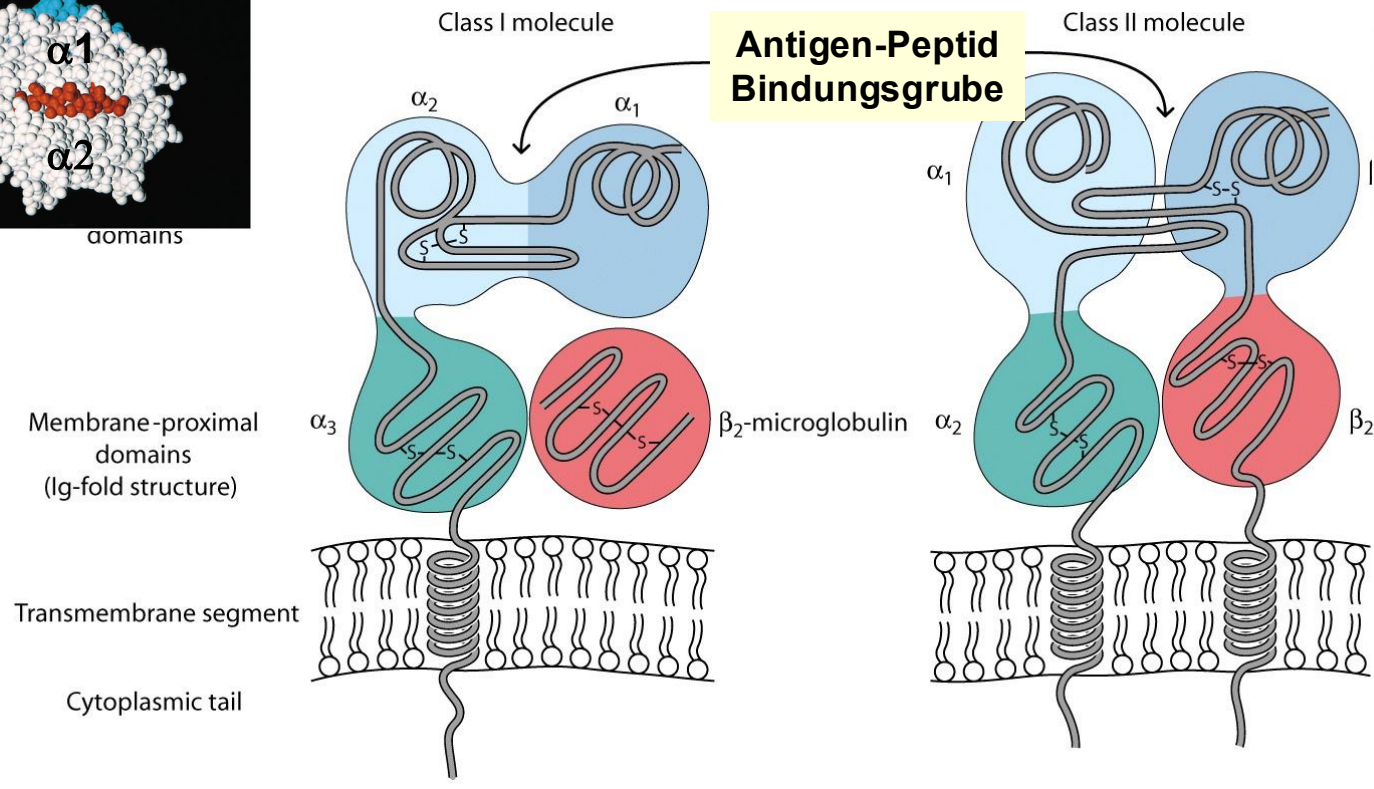
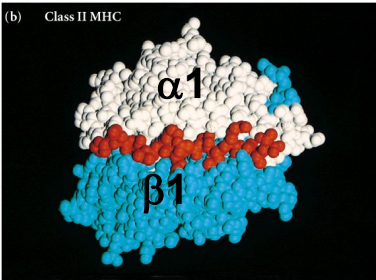
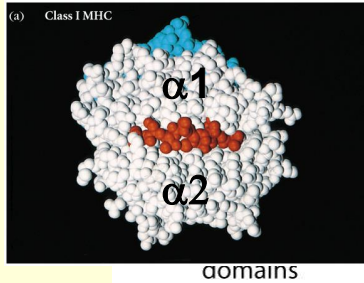
B-Zell Rezeptor-
Antikörper

T-Zell-
Rezeptor

MHC-Molekülen



Struktur der MHC-I und -II-Moleküle



Peptide:

8-10 Aminosäuren

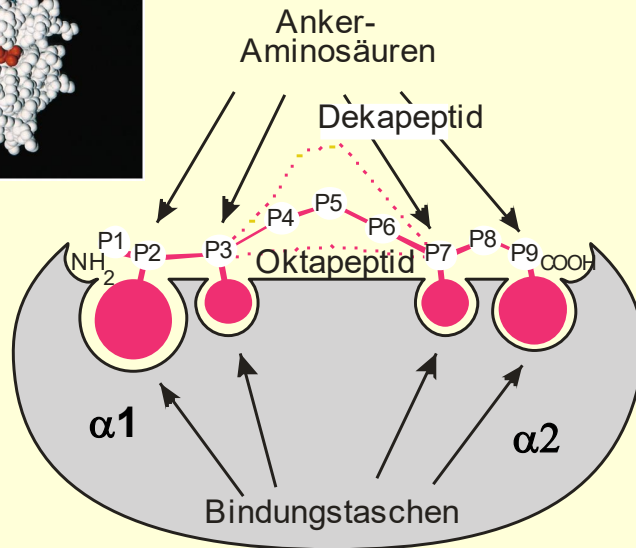
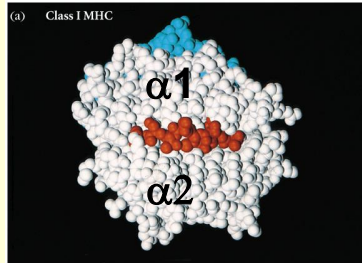
12-25 Aminosäuren

Herkunft:

**zytosolische
Proteine**

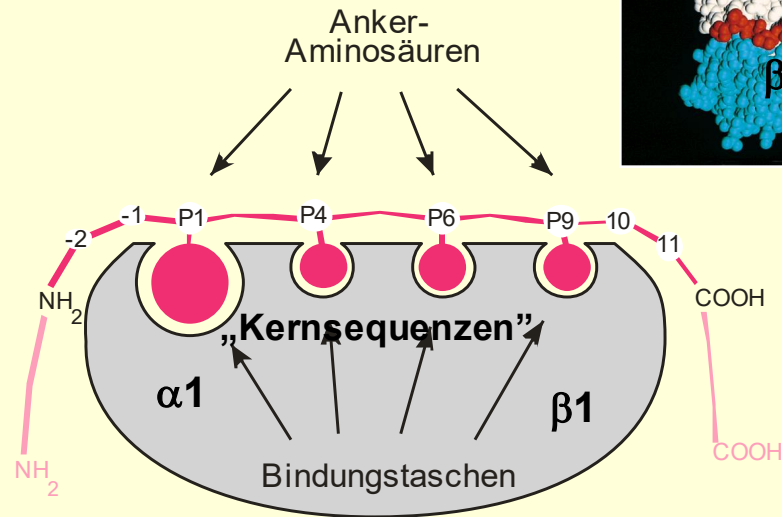
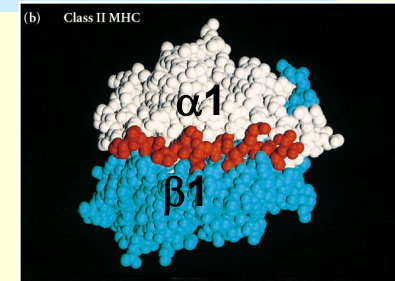
**extrazelluläre
Proteine**

Struktur der Peptidbindungsstellen: Verankerung der Peptide



MHC-Klasse-I

geschlossene



MHC-Klasse-II

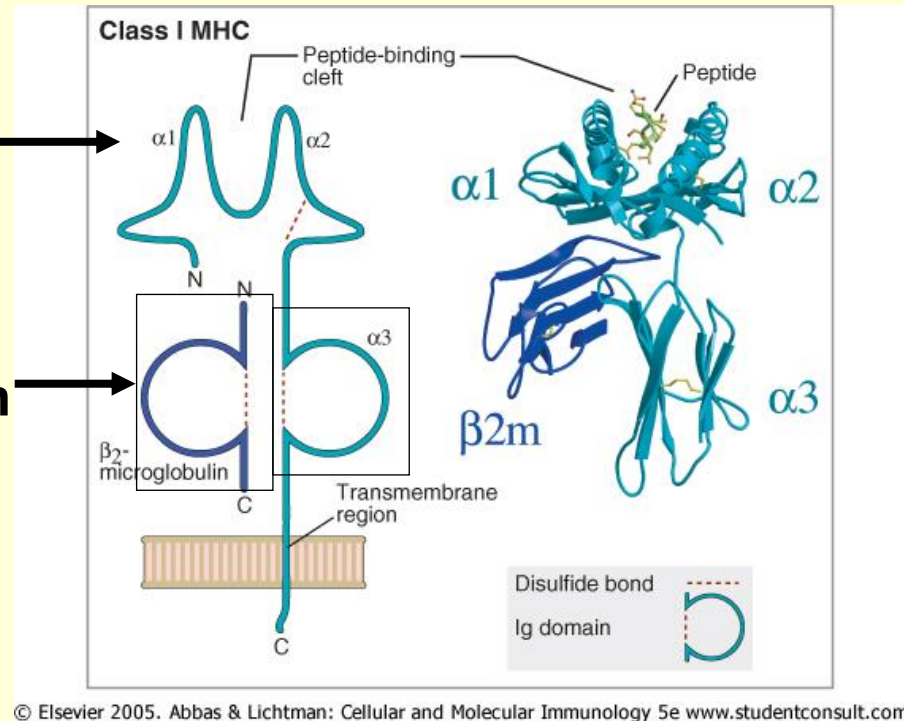
geöffnete

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

Die Struktur des MHC-Klasse-I-Moleküls

polymorphe α -Kette

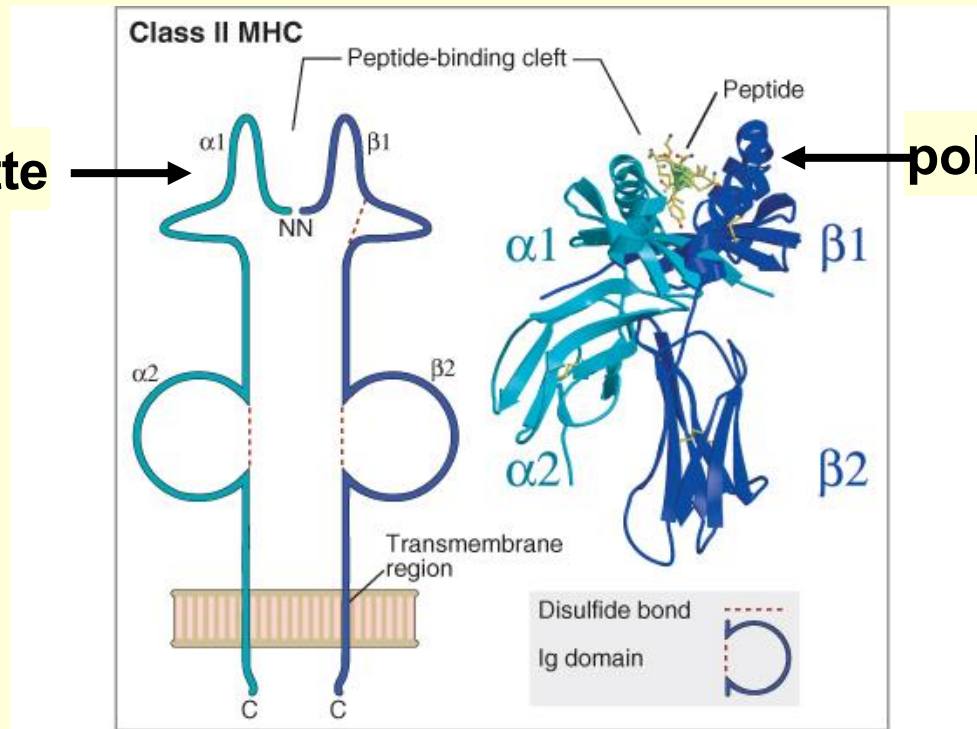
monomorphe β_2 -Mikroglobulin



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

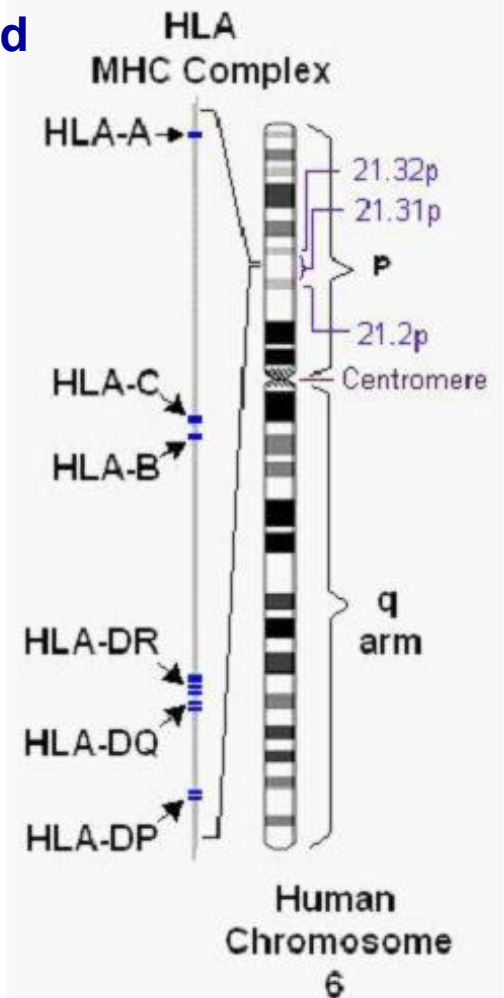
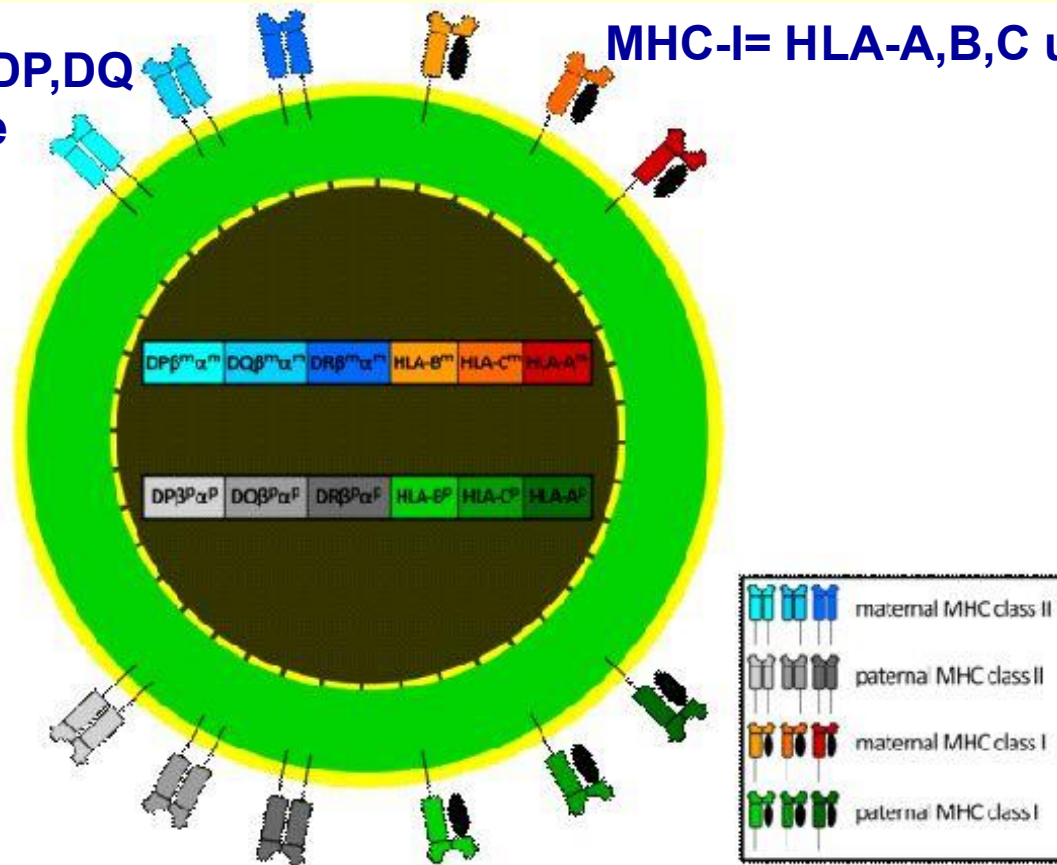
	MHC-Klasse I	MHC-Klasse II
Genloci beim Menschen	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
Expression	Auf allen Zellen außer Erythrozyten	Nur auf professionellen antigen-präsentierenden Zellen: – Dendritische Zellen – Monozyten/Makrophagen – B-Zellen
Antigenpräsentation für	CD8 ⁺ -T-Zellen, zytotoxische 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

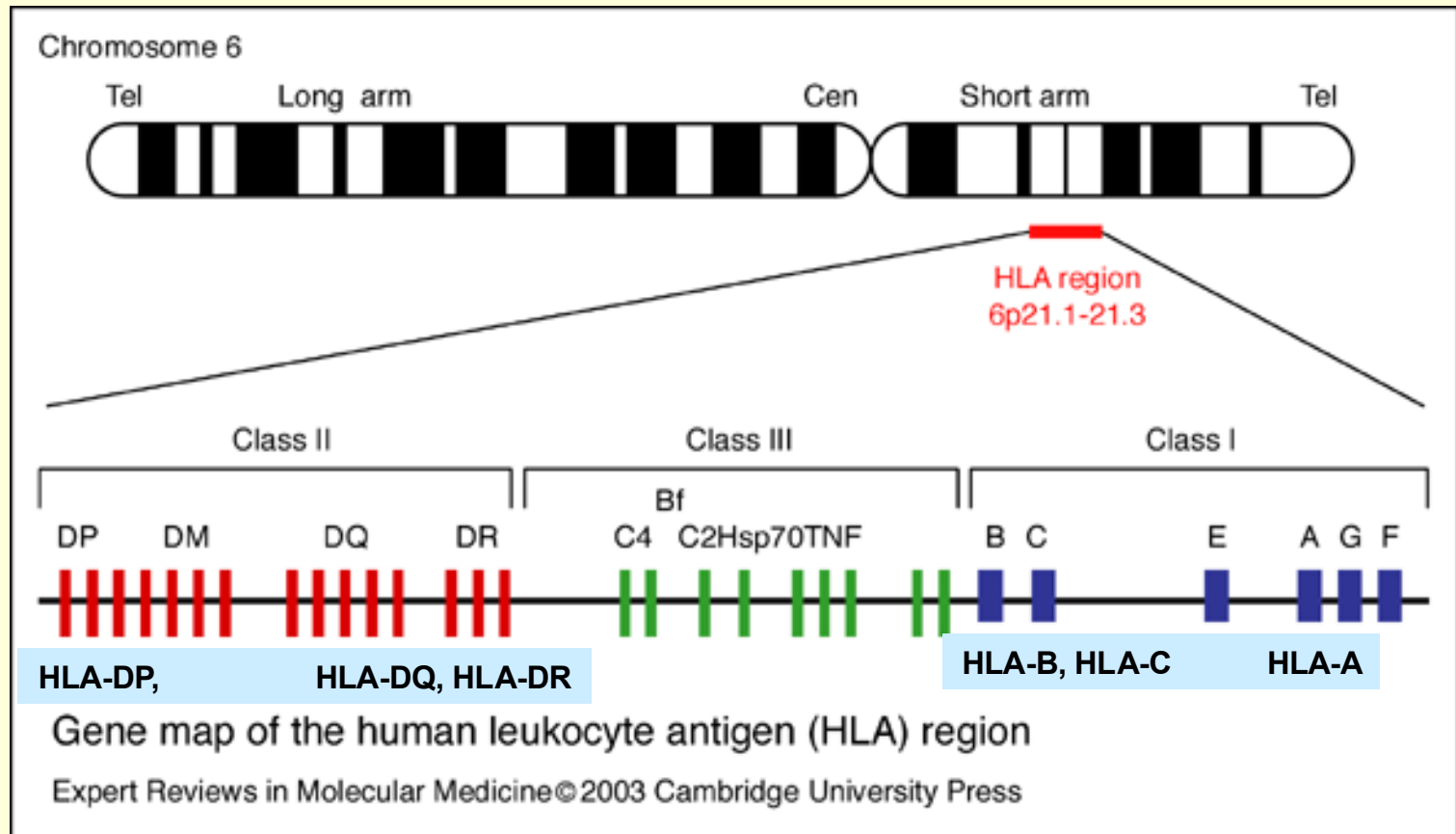
**MHC-II =
HLA-DR,DP,DQ
Moleküle**

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



MHC-Gene

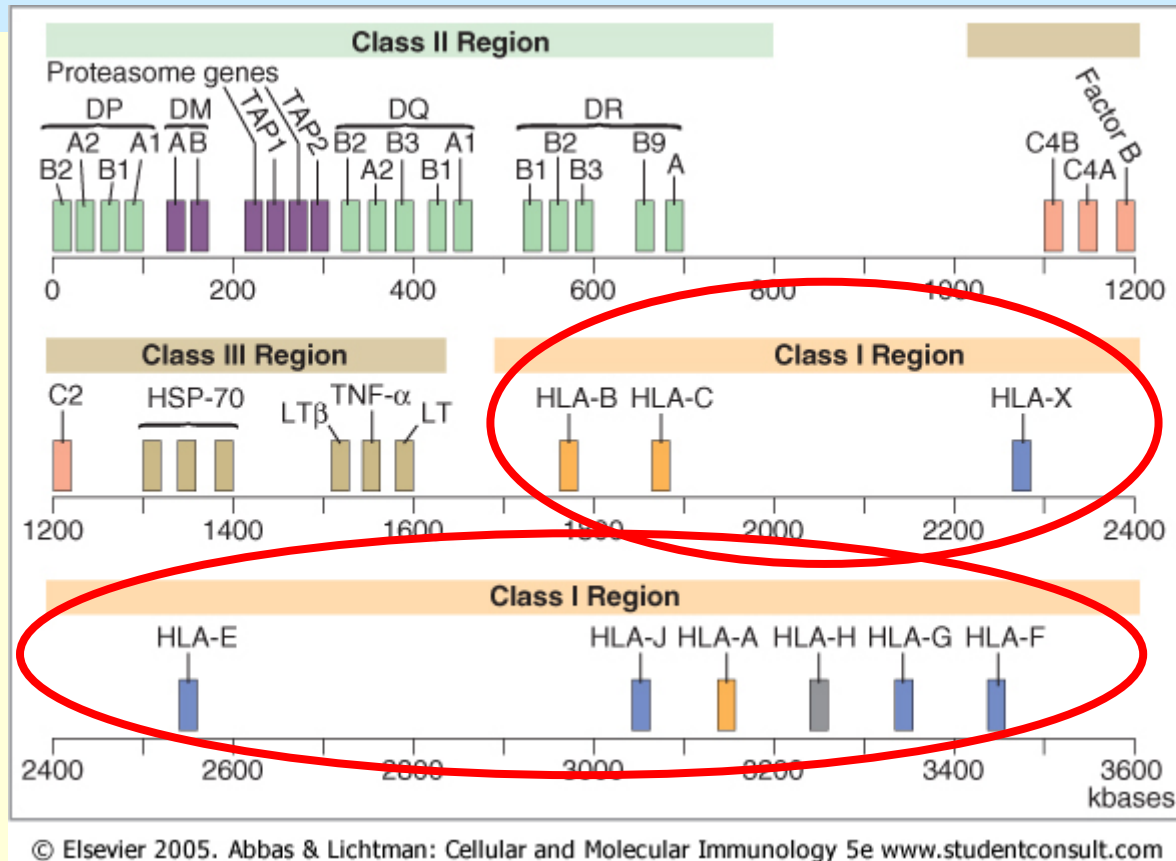
Genstruktur des menschlichen MHC = HLA-Lokus



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

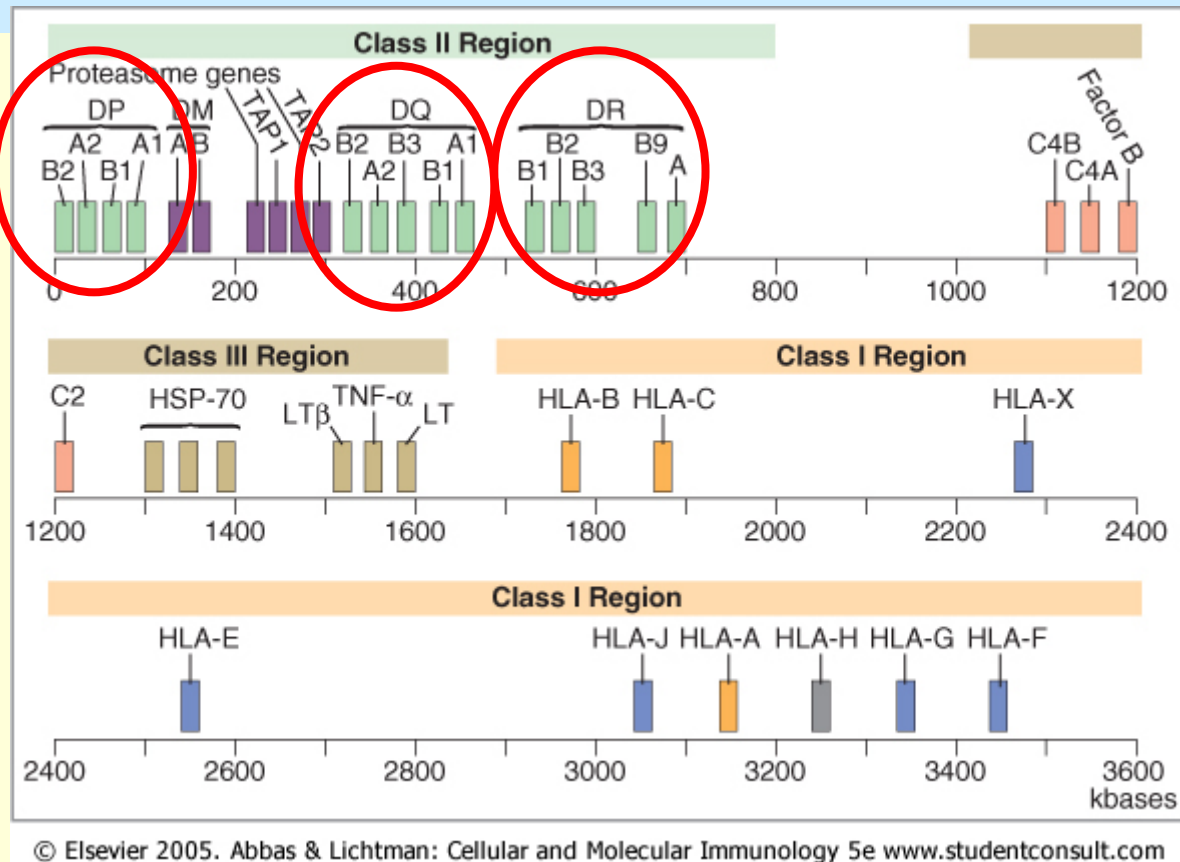
303<

150<

559<

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

MHC-Klasse-II-Region



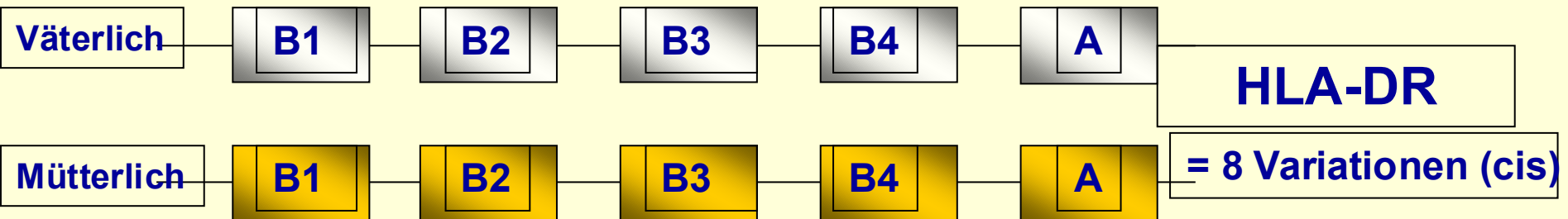
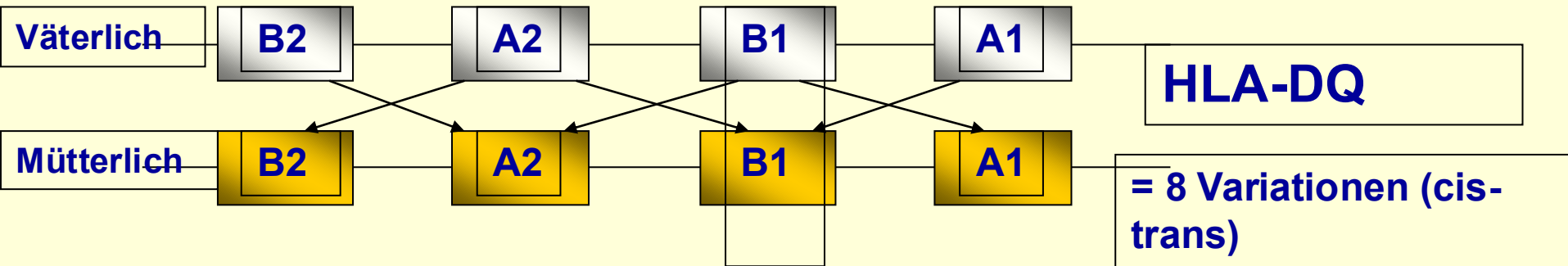
Bei den MHC-II-Genregion gibt es unterschiedliche Gensequenzen, die die α -Kette (DRA, DQA und DPA) bzw. die β -Kette (DRB, DQB, DPB) kodieren.

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

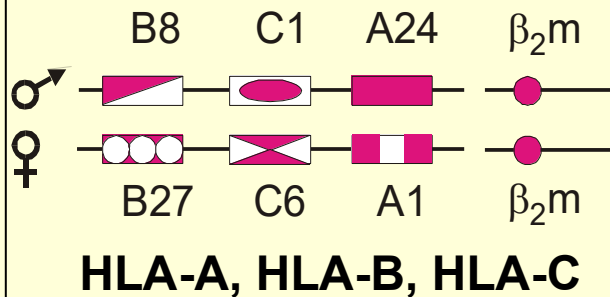
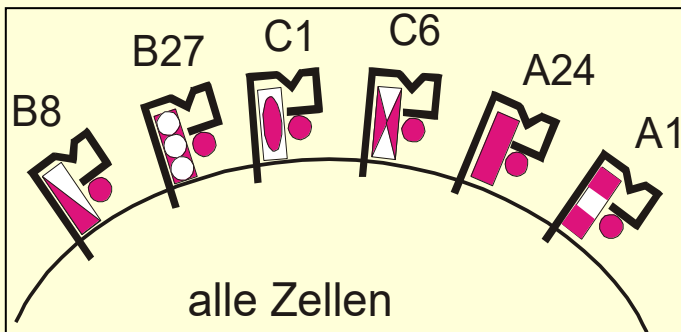
Heredität der MHC-II-Gene



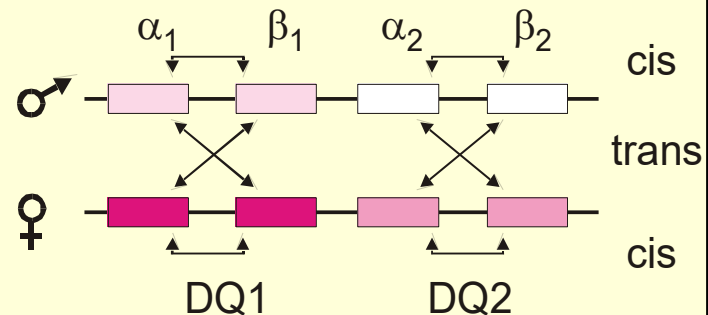
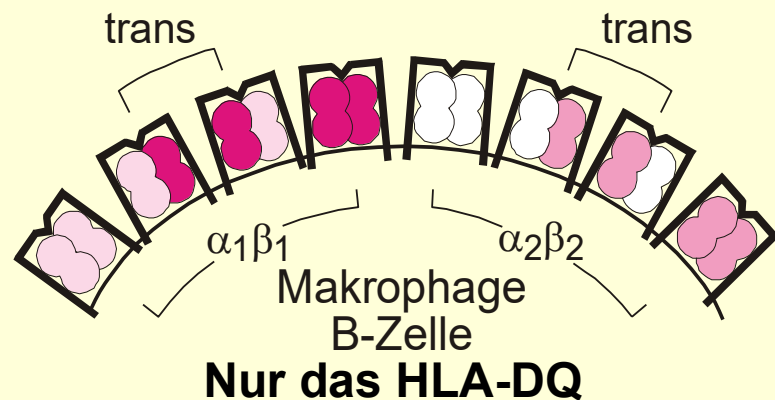
Insgesamt 12-20 unterschiedliche MHC-II-Moleküle werden von den Zellen exprimiert

Expression der Genprodukte der menschlichen MHC-Loci

MHC-I

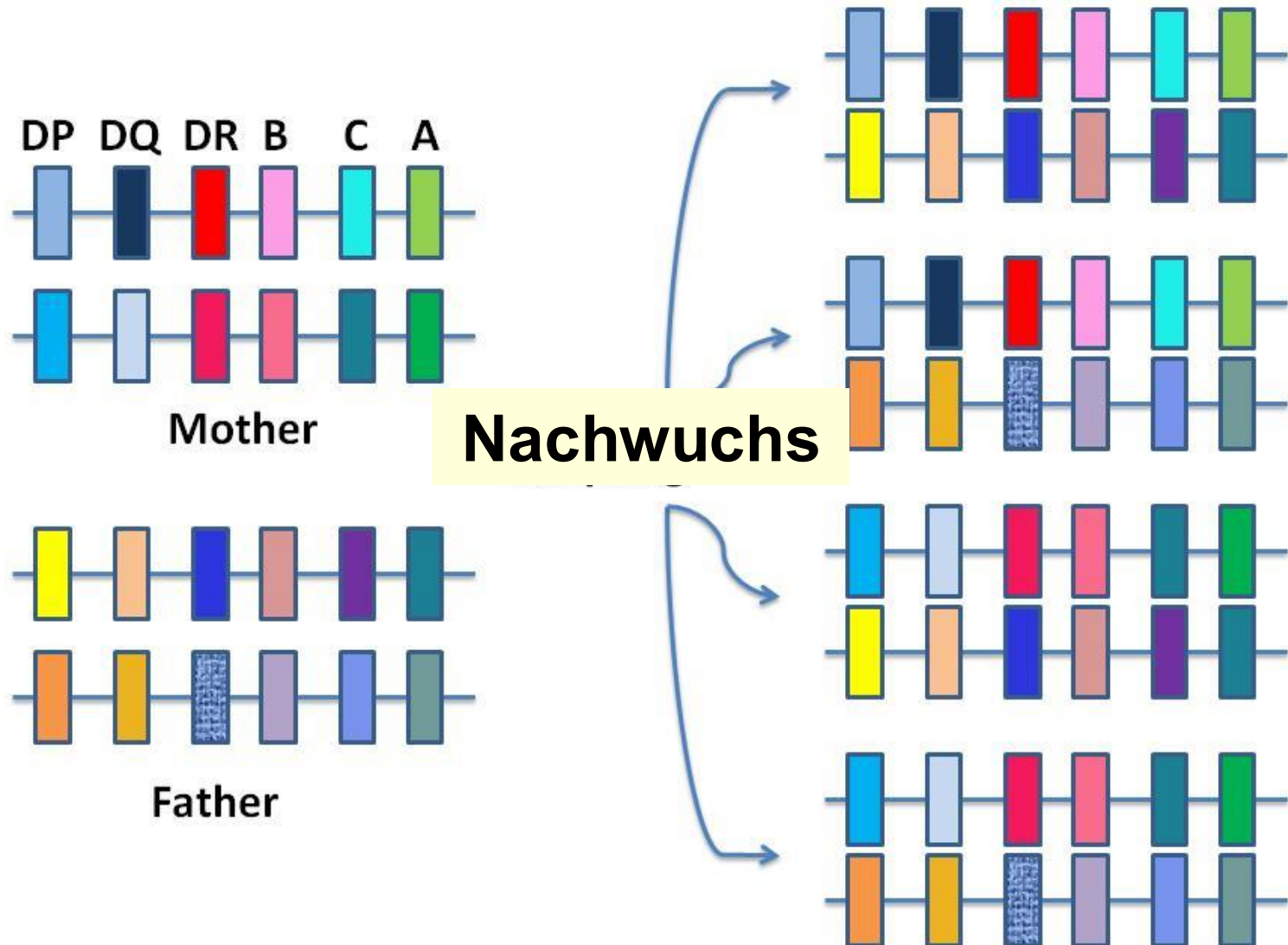


MHC-II

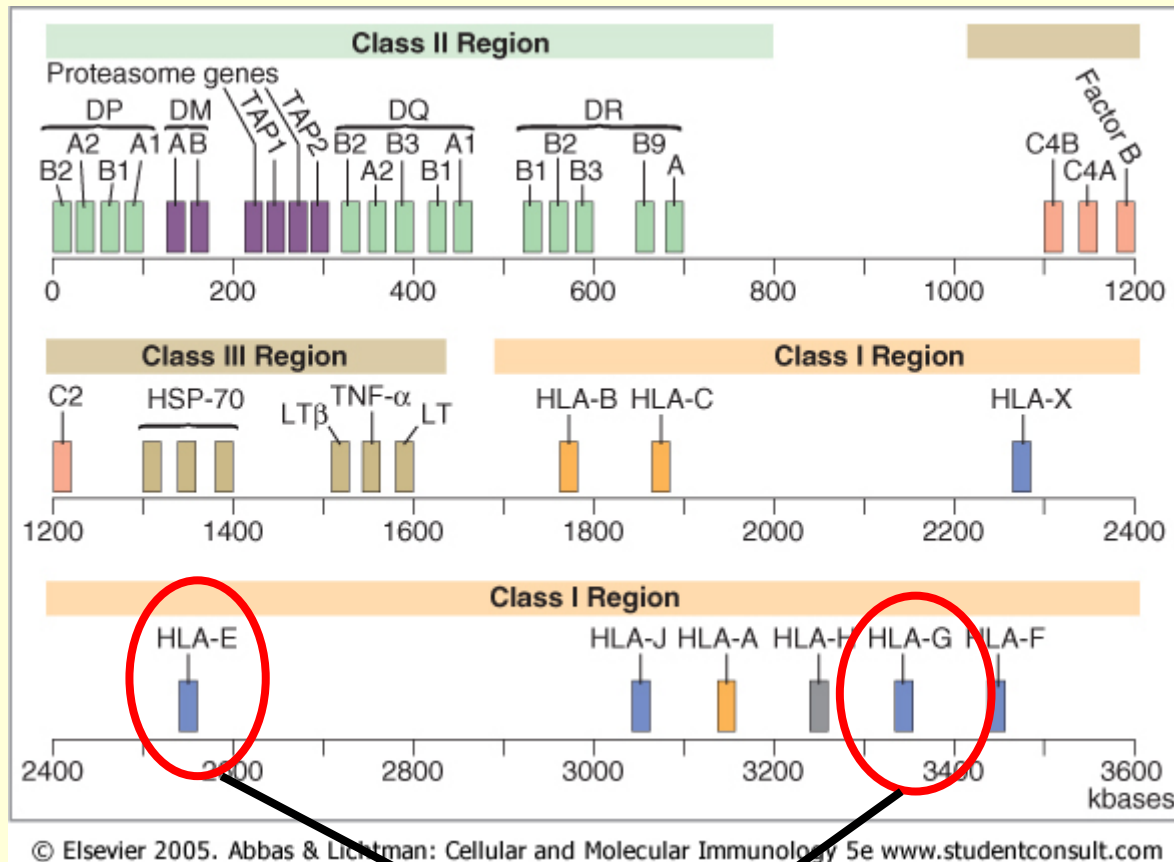


Die Heredität des MHC-Haplotyp

HLA Haplotype Inheritance



MHC-IIb 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

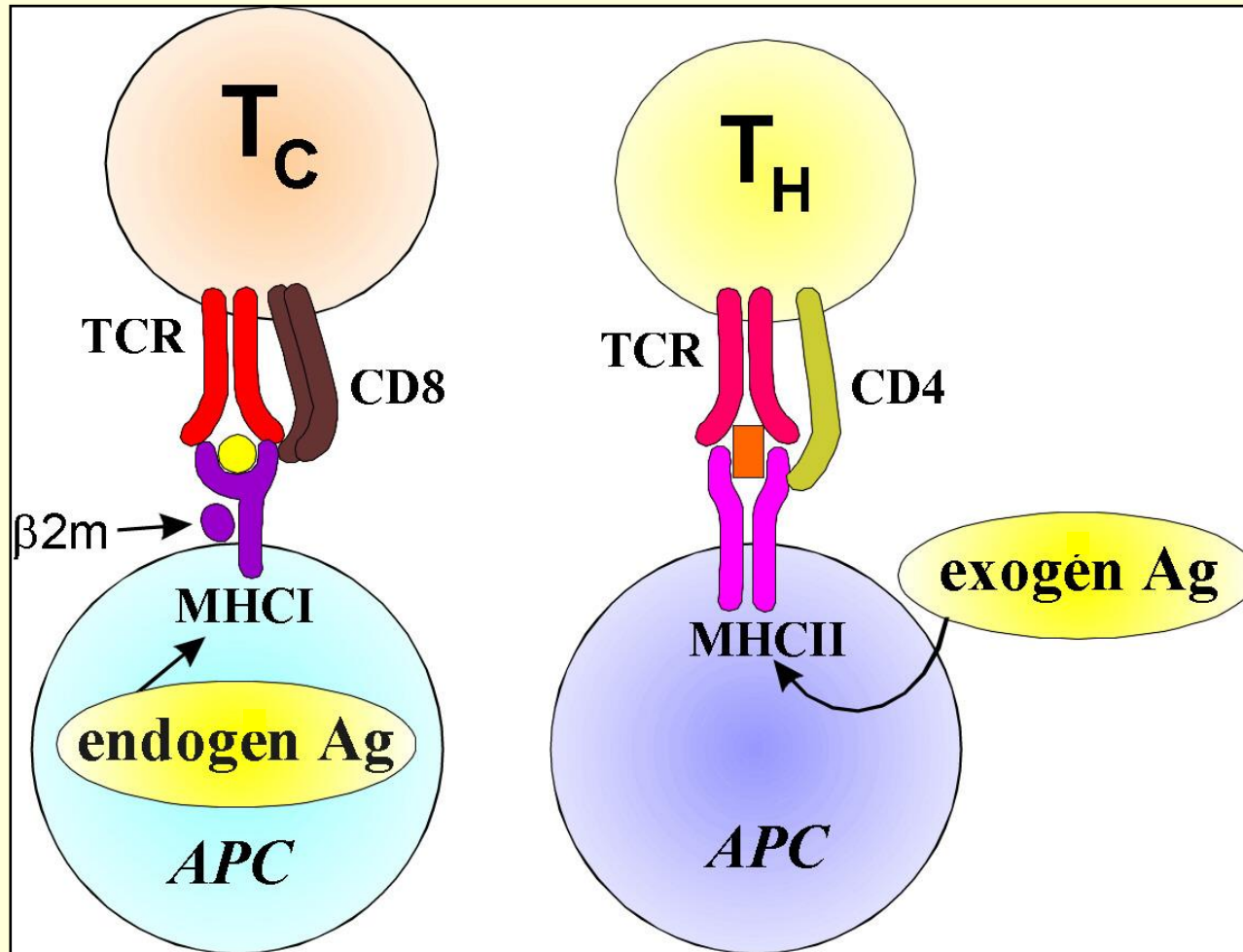
z.B. entzündungsaktivierte
Endothelzellen,
Epithelzellen,
Bindegewebezellen,
T-Zellen

Gewebeverteilung der MHC-Proteine

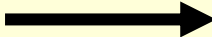
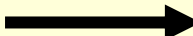
Zell, Gewebe, Organ	MHC-Klasse-I	MHC-Klasse-II
LYMPHOIDE ZELLEN		
T-Lymphozyt	+++	-
B-Lymphozyt	+++	+++
MYELOISCHE ZELLEN		
Makrophagen	+++	++
dendritische Zellen	+++	++
ANDERE ZELLEN		
neutrophile Granulozyten	+++	-
rote Blutkörperchen	-	-
VERSCHIEDENE ORGANE UND GEWEBE		
Leberzellen	+	-
Nieren	+	-
Hirn	+	-
Gelenke	+	-
Augen	+	-
Plazenta	+	-
Herzmuskel	-	-
Dünndarm	++	++
Magen	-	-

MHC-Restriktion

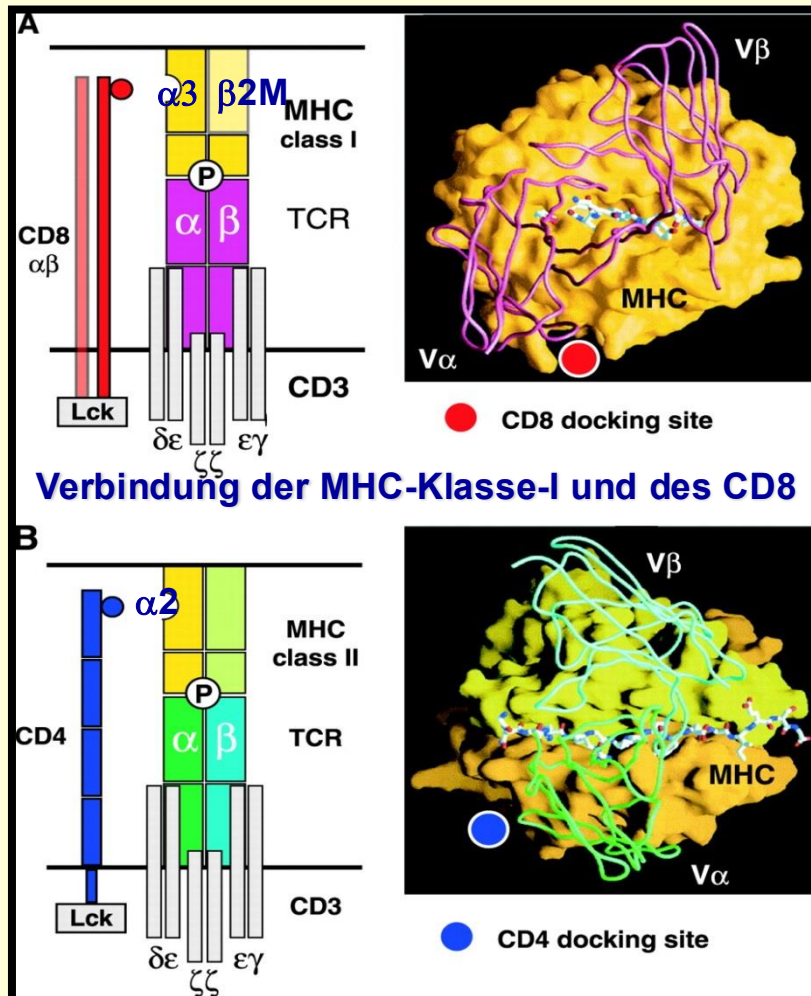
Unterschiede zwischen Th- und Tc- Zellen in der MHC-abhängigen Antigenerkennung



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

MHC-Restriktion (Einschränkung)

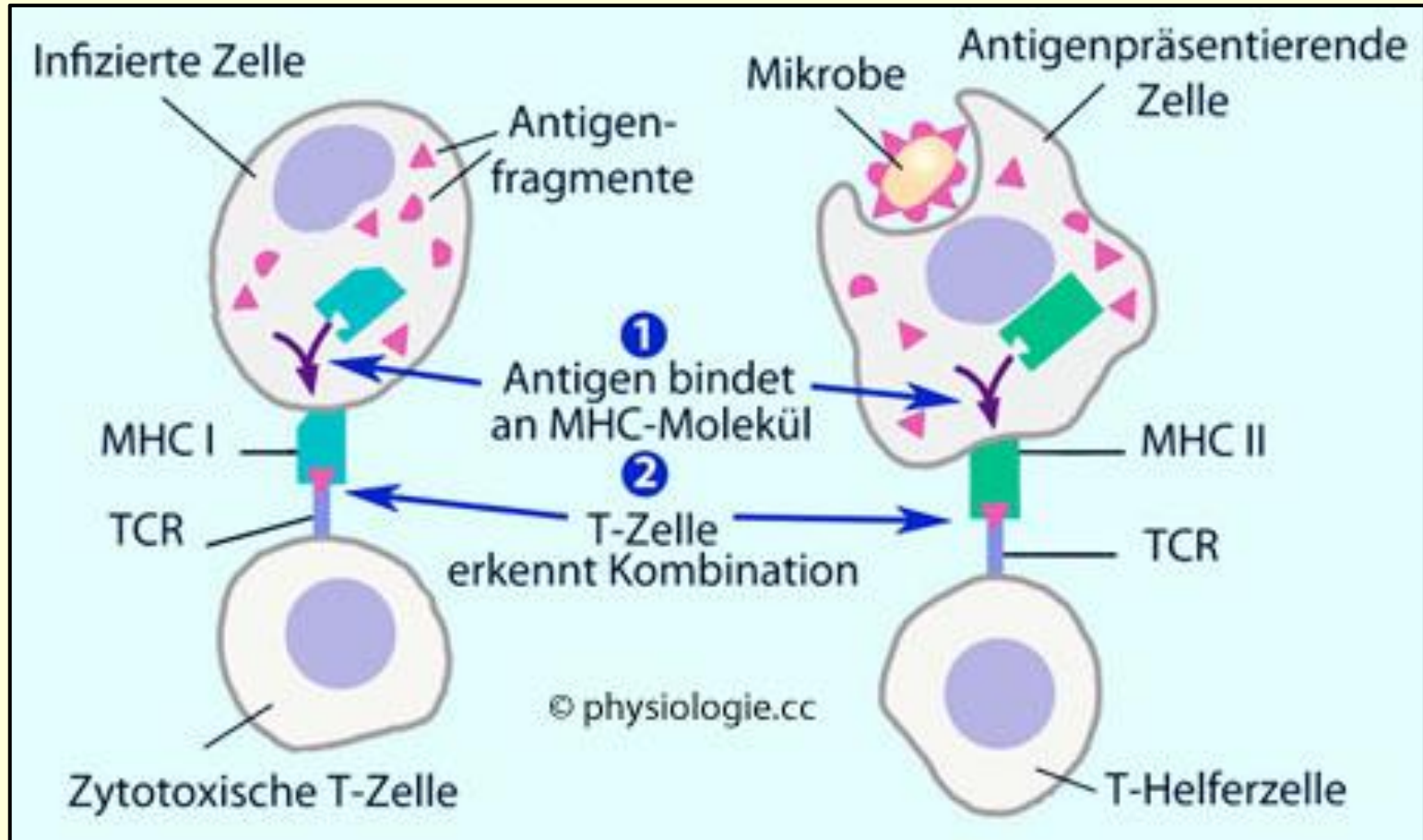


Verbindung der MHC-Klasse-I und des CD8

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

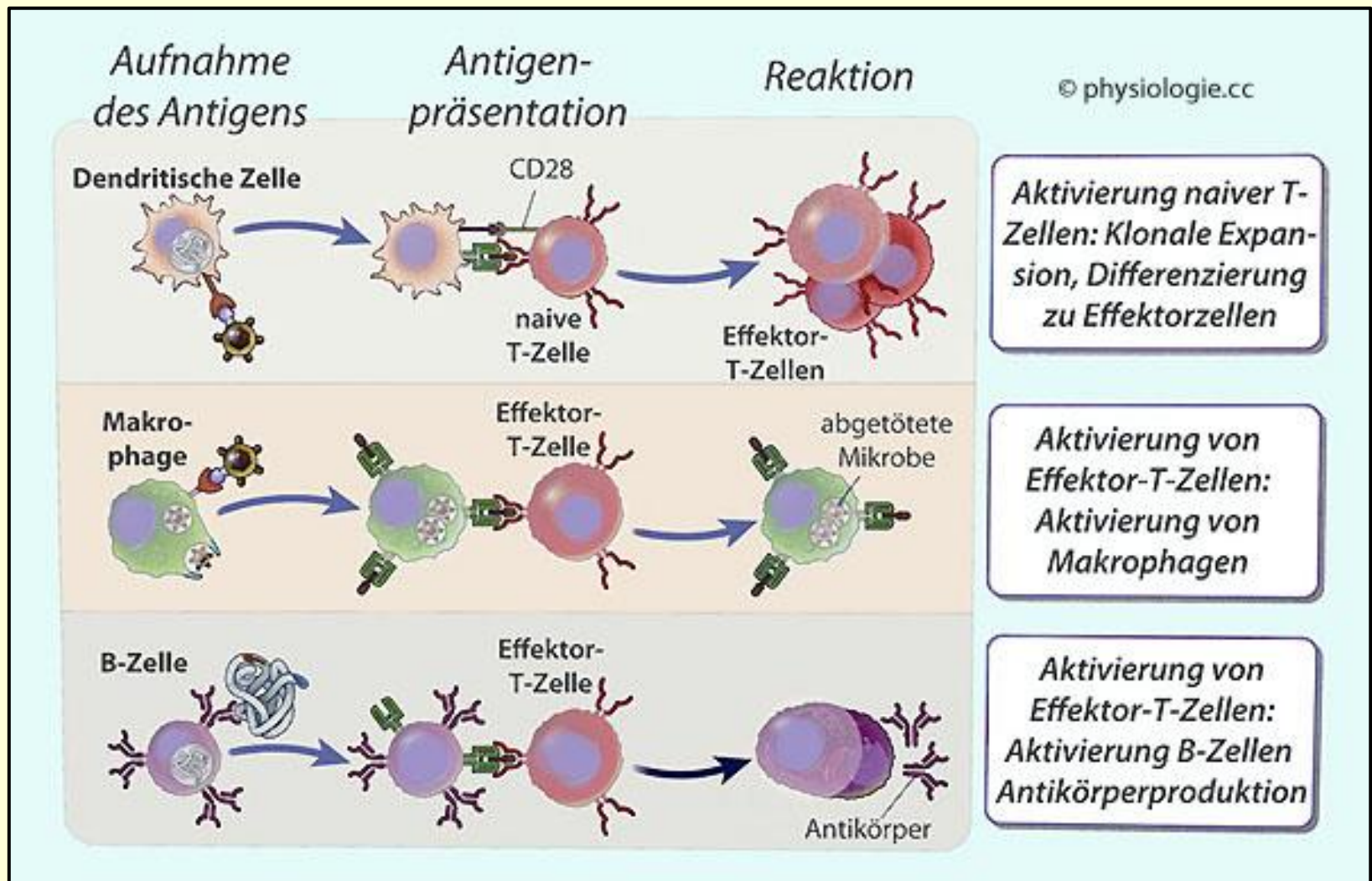
MHC-Restriktion



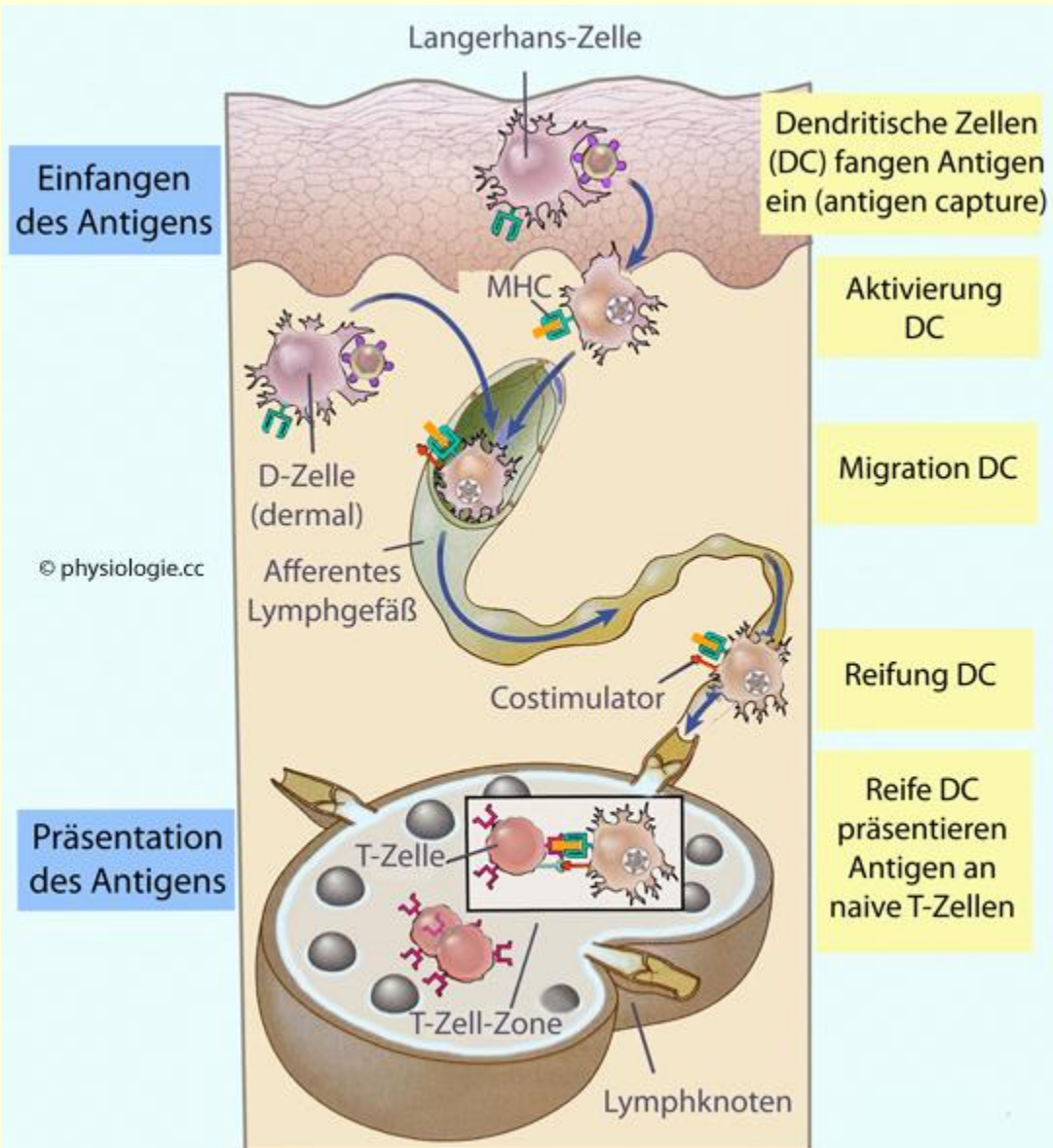
**T-Lymphozyten reagieren nicht direkt auf die Anwesenheit von Antigenen:
Sie benötigen die Präsentation des Antigens durch andere Zellen**

- T-Zellen erkennen Antigene nur in Kombination mit MHC

Funktionen professioneller antigenpräsentierender Zellen



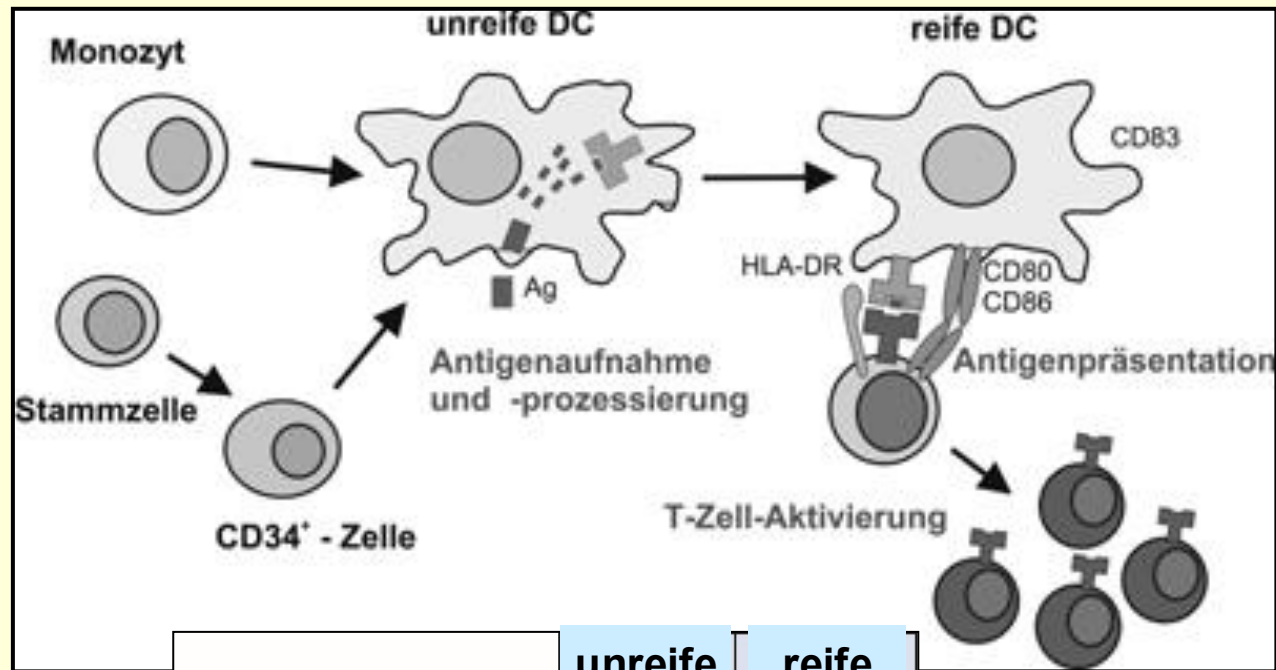
Dendritische Zellen: Phagozytose und Antigenpräsentation



Unreife dendritische Zellen in Haut (hier gezeigt) oder Schleimhaut nehmen Antigene auf, werden dadurch aktiviert, exprimieren Rezeptoren und verlassen via Lymphbahnen das Gewebe. Sie werden durch Chemokine in Lymphknoten gelockt.

Mikroben-induzierte Signale (wie TLR) sowie Zytokine lassen die dendritische Zelle (DC) reifen und Antigene an naive T-Zellen präsentieren. Reife DC exprimieren zahlreiche MHC-Moleküle und Costimulatoren. Das regt T-Zellen an

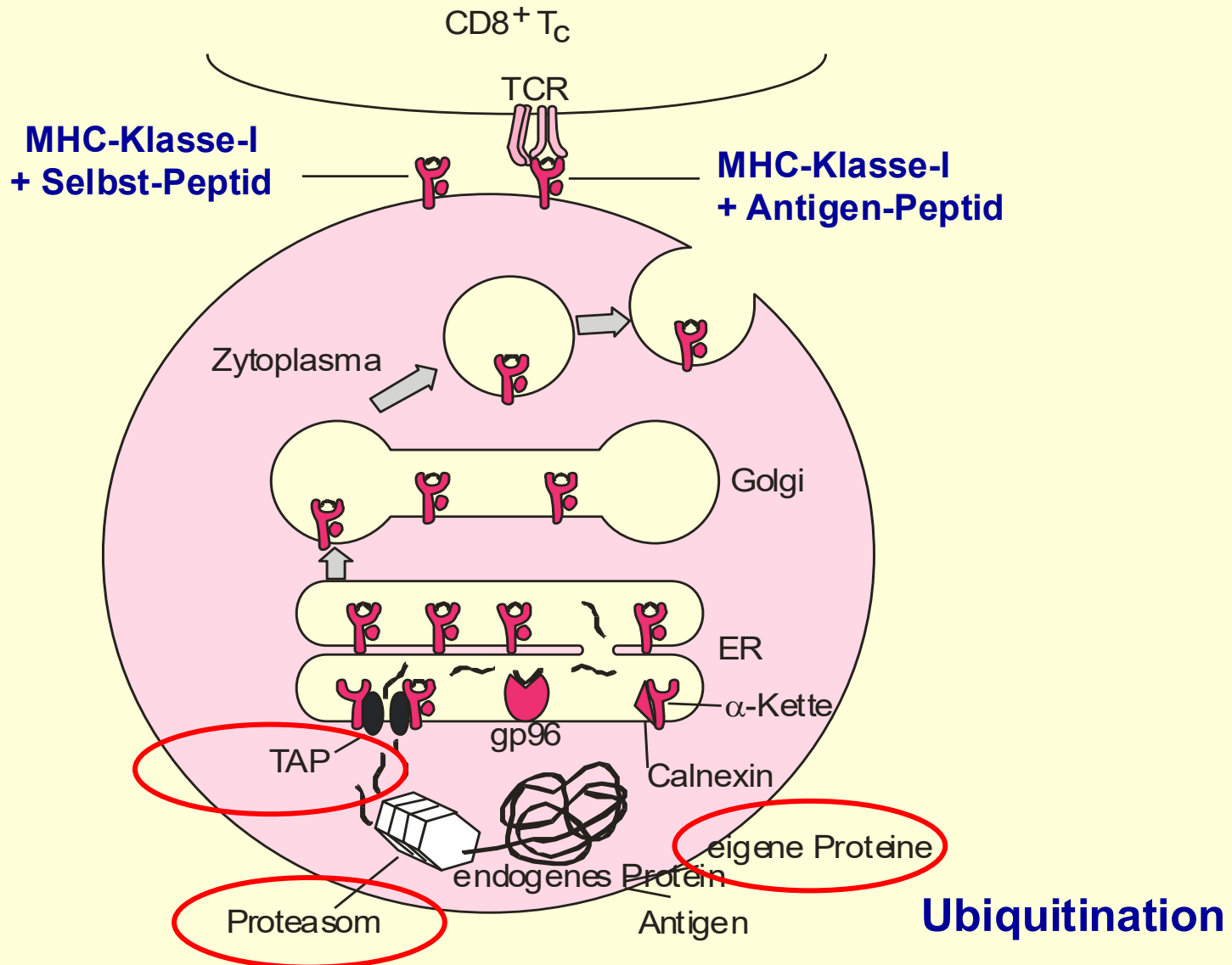
Aktivierung und Reifung der dendritischen Zelle



	unreife DC	reife DC
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	- or low	++
Class II MHC molecules Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

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“

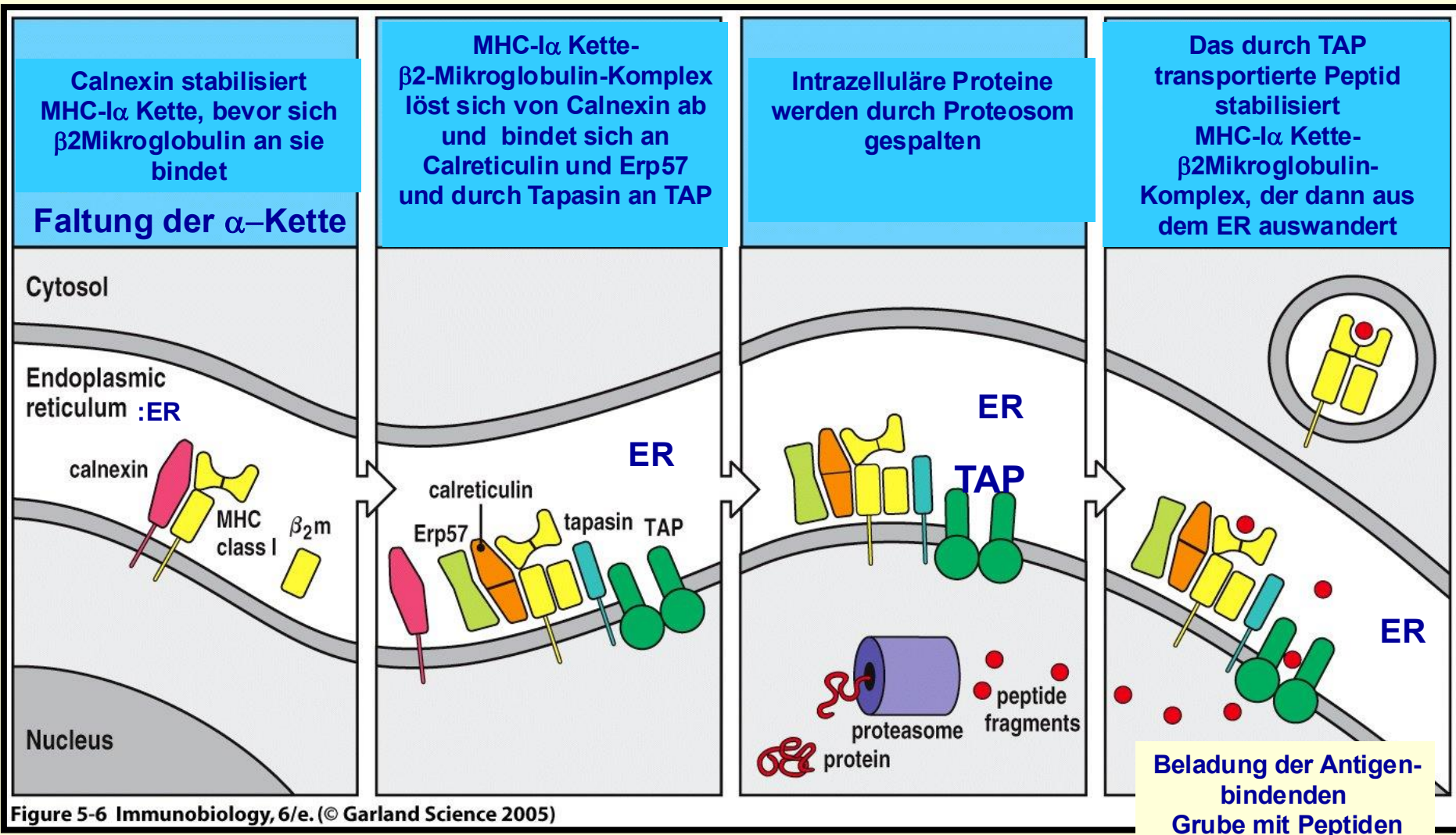
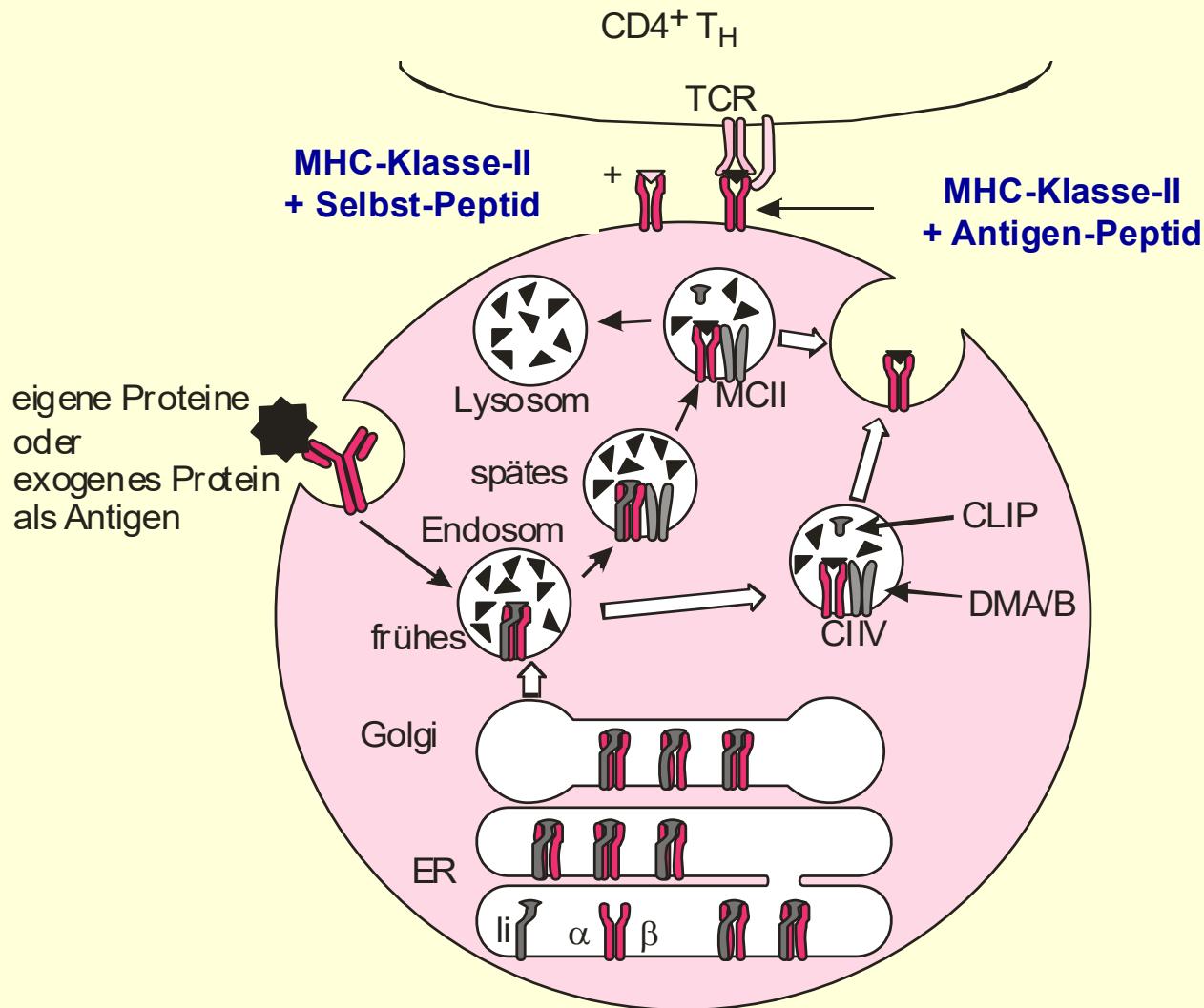
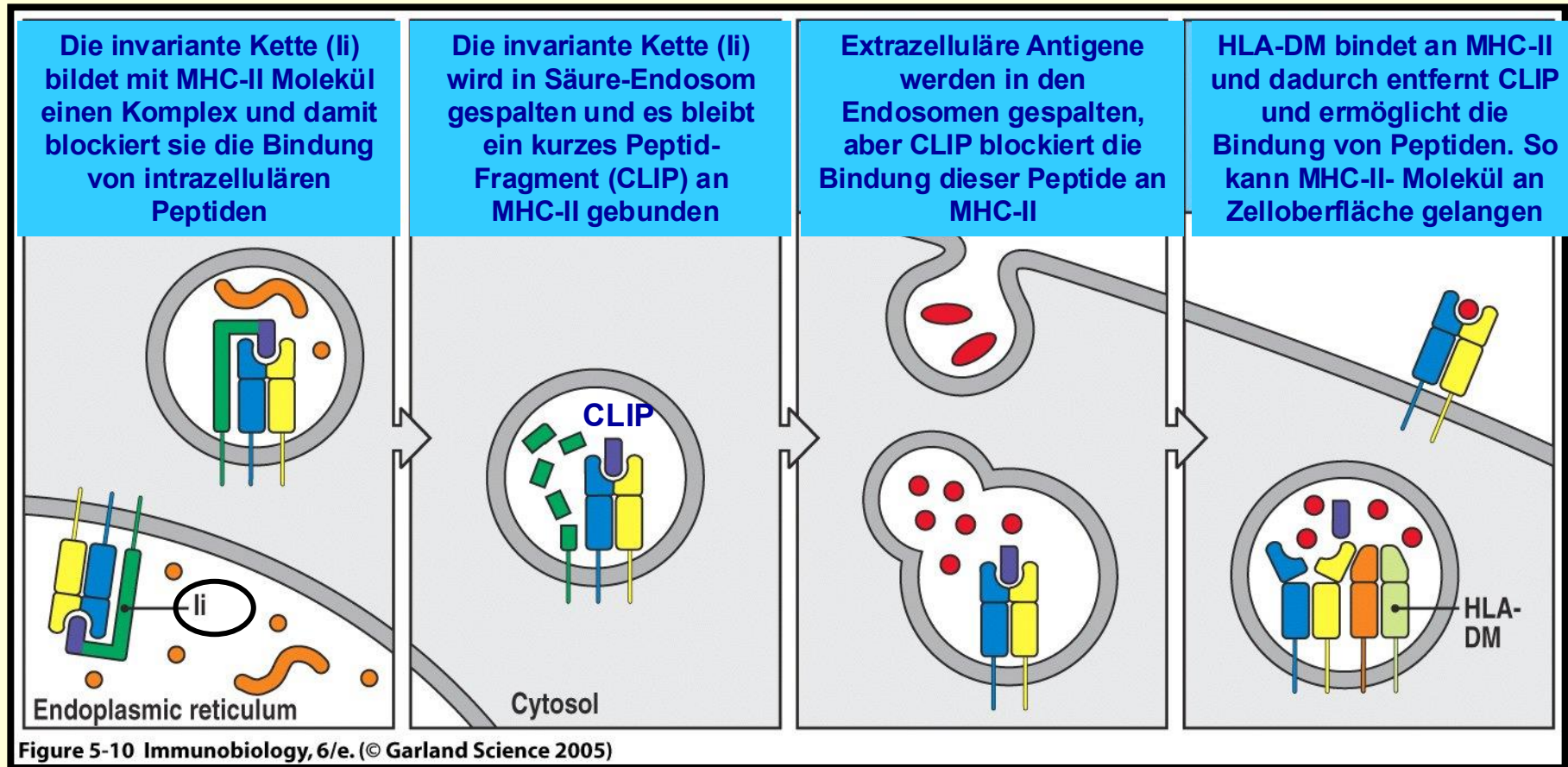


Figure 5-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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



Biosynthese der MHC-II-Moleküle

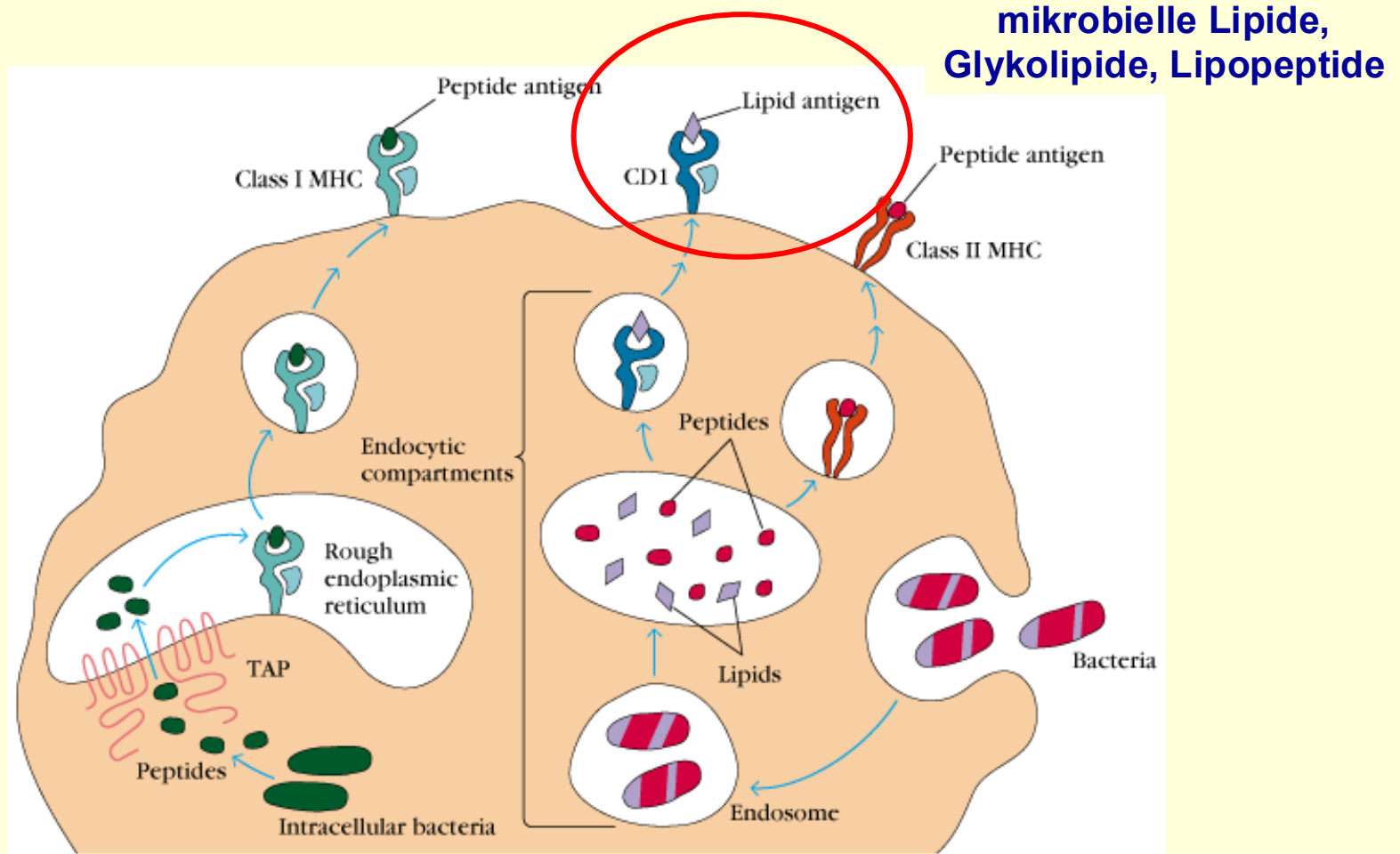


Ii: invariante Kette

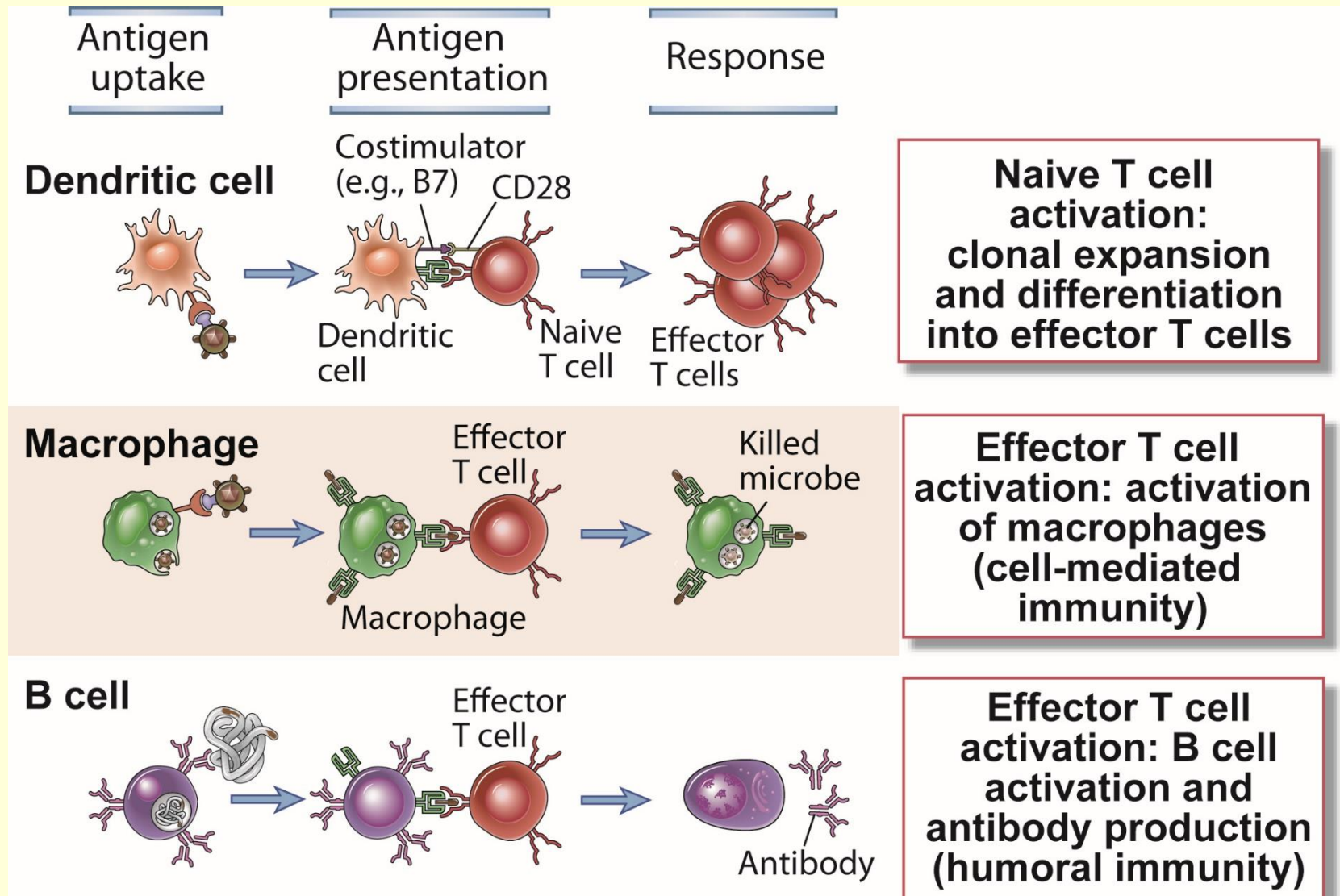
CLIP = Klasse-II blockierendes invariantes Ii-Kettenpeptid

HLA-DM: MHC-Klasse-II Chaperone

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



Antigen-präsentierende Zellen (APZ) polarisieren den Immunantwort



KAHOOT!!!!!!!!!!!!

<https://create.kahoot.it/details/87ff0765-d750-4aba-8854-98b349fe908a?drawer=>