

Grundlagen der Immunologie

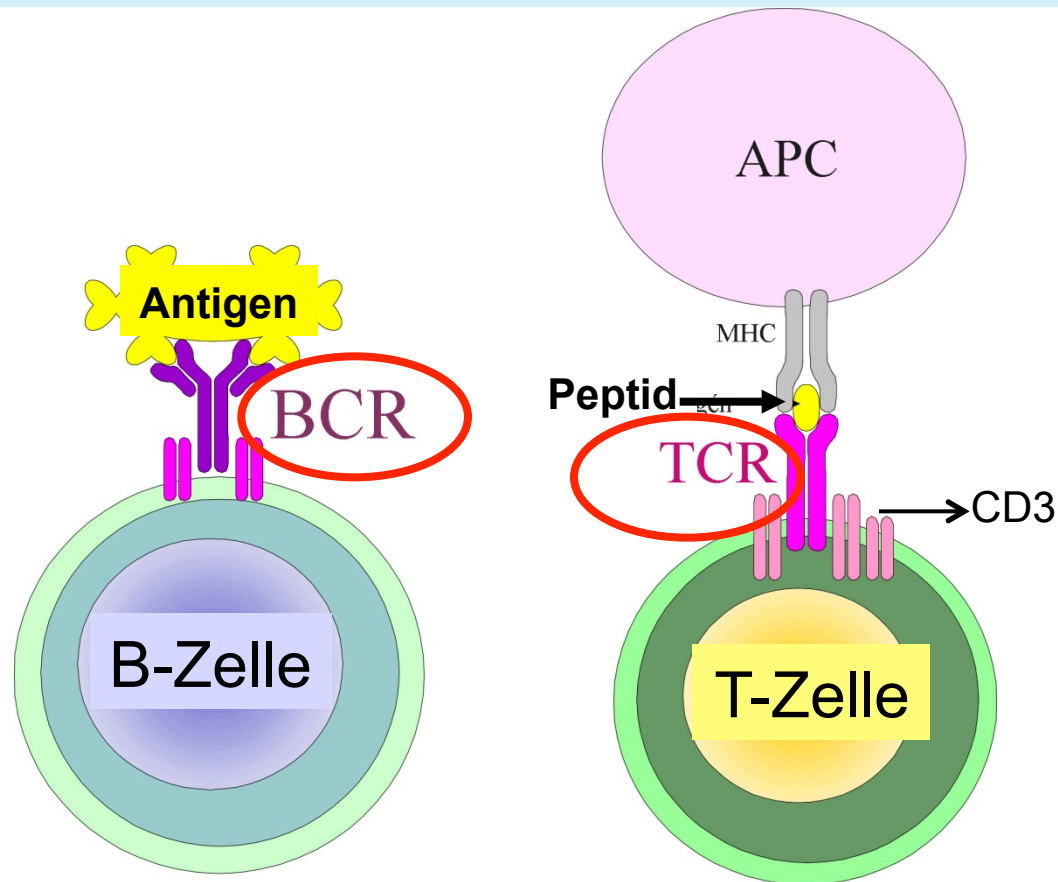
5-6. Vorlesungen

- MHC-Moleküle
- Antigenpräsentation und MHC-Restriktion

Der Haupthistokompatibilitätskomplex = MHC

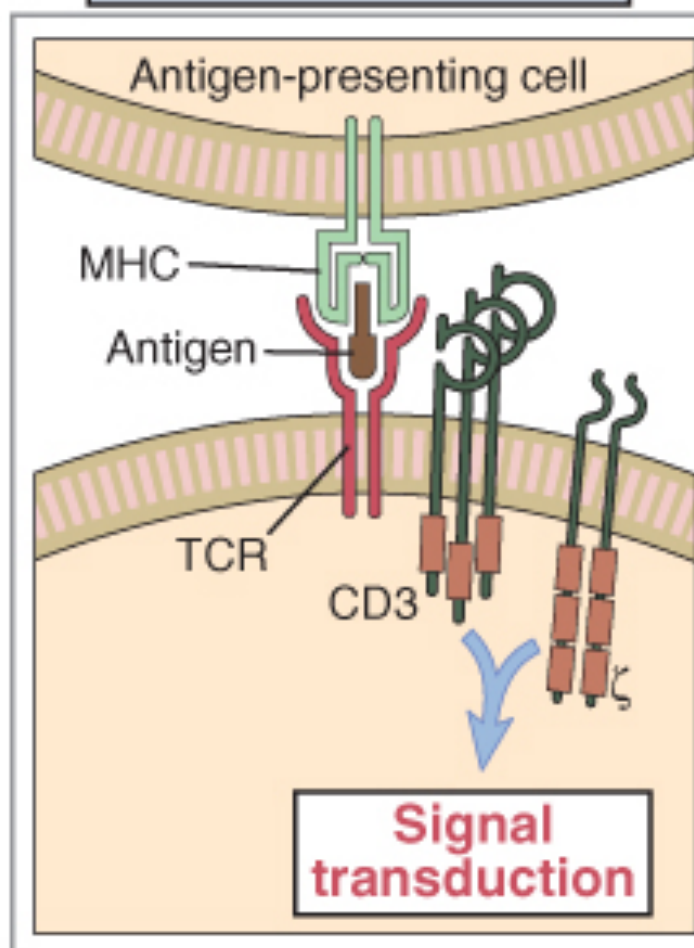
- Abk. **MHC** von Englisch:
Major Histocompatibility Complex:
- Umfasst eine Gruppe von Genen bei Wirbeltieren, die Proteine codieren
- welche für die **Immunerkennung**,
- die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) bei Transplantationen
- und die immunologische Individualität wichtig sind

Antigenerkennung

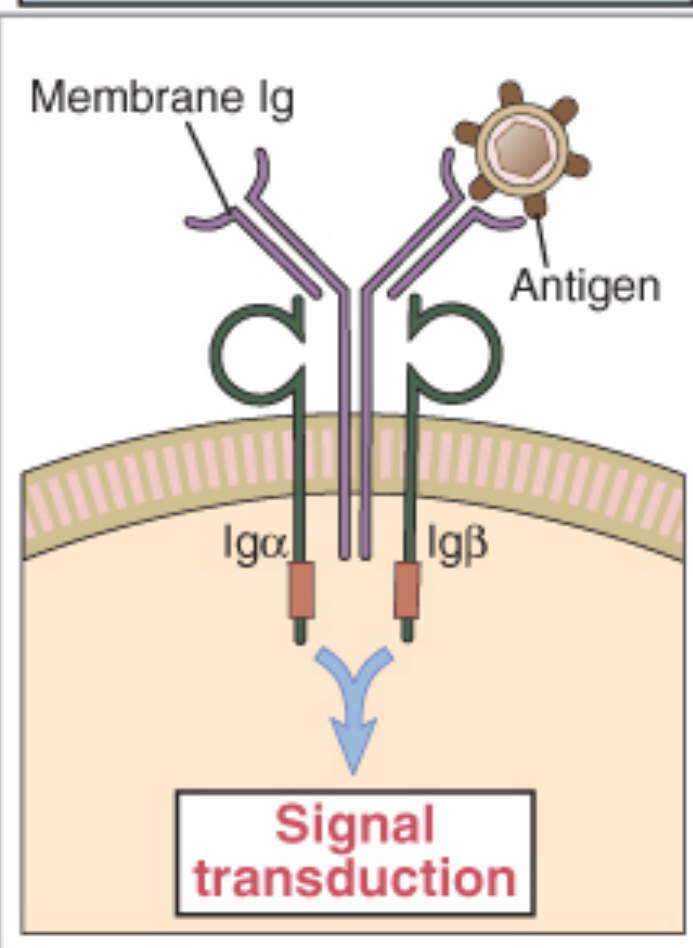


T-Zellen erkennen nur die präsentierten Formen der Antigene (Protein), die auf der APC(Z) Zelloberfläche als **MHC-Peptidkomplexe** exprimiert werden.

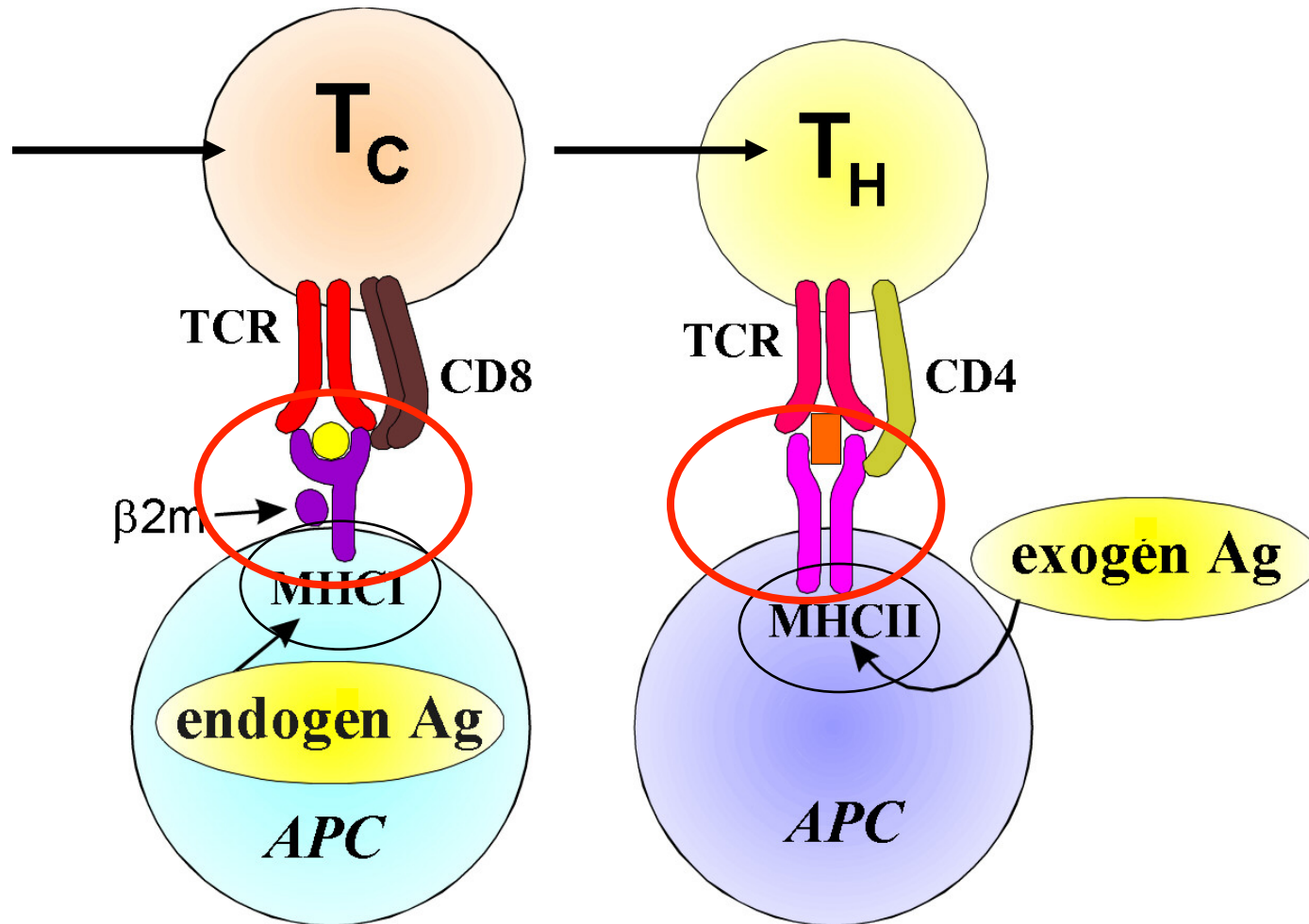
T cell receptor (TCR)



Antibody (Immunoglobulin)



Unterschiede zwischen T-Helfer- und zytotoxische T-Zellen in der MHC-abhängigen Antigenerkennung



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

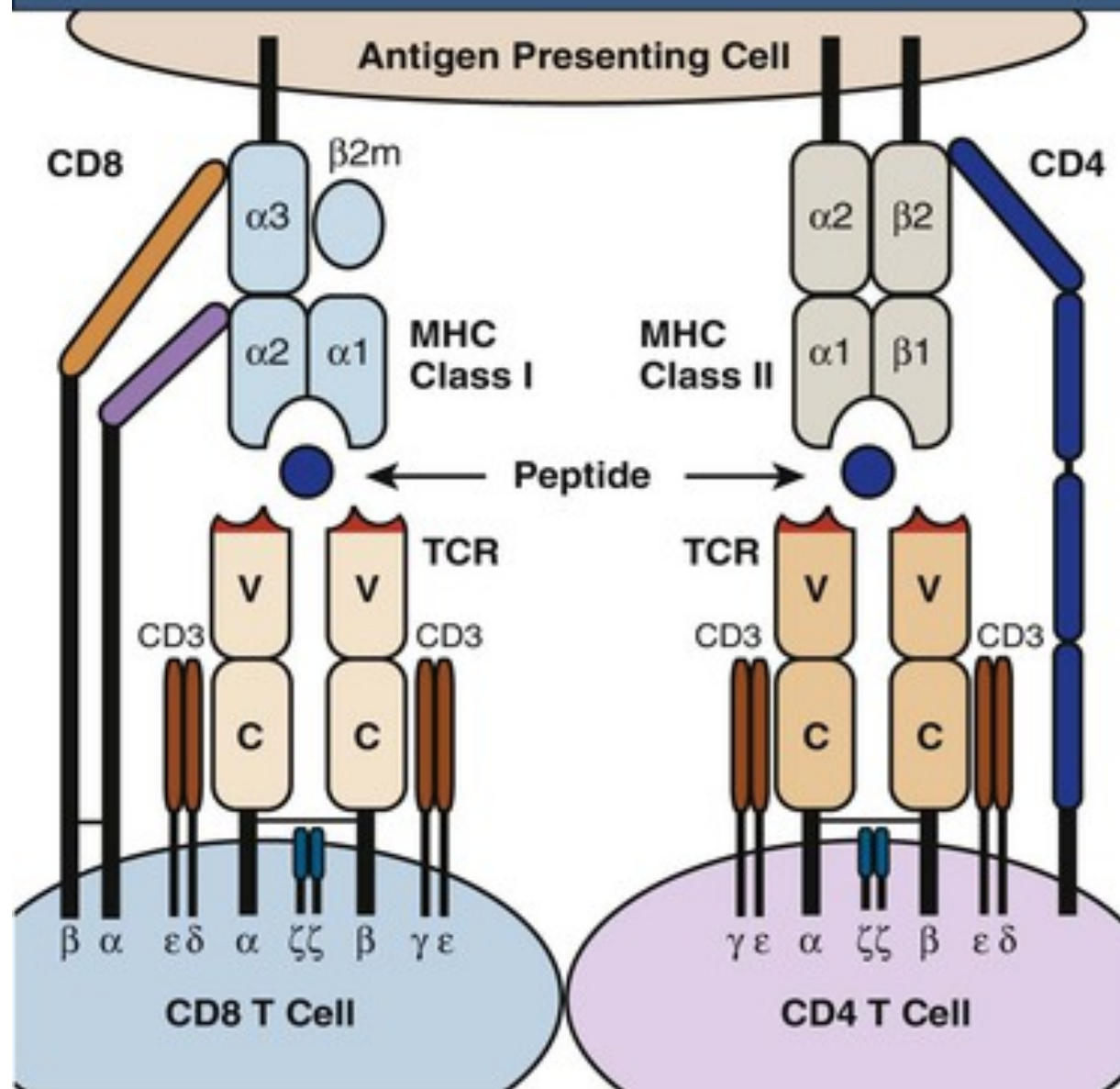
Akzessorische Moleküle: CD3 gamma, delta, epsilon, zeta, eta Ketten

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

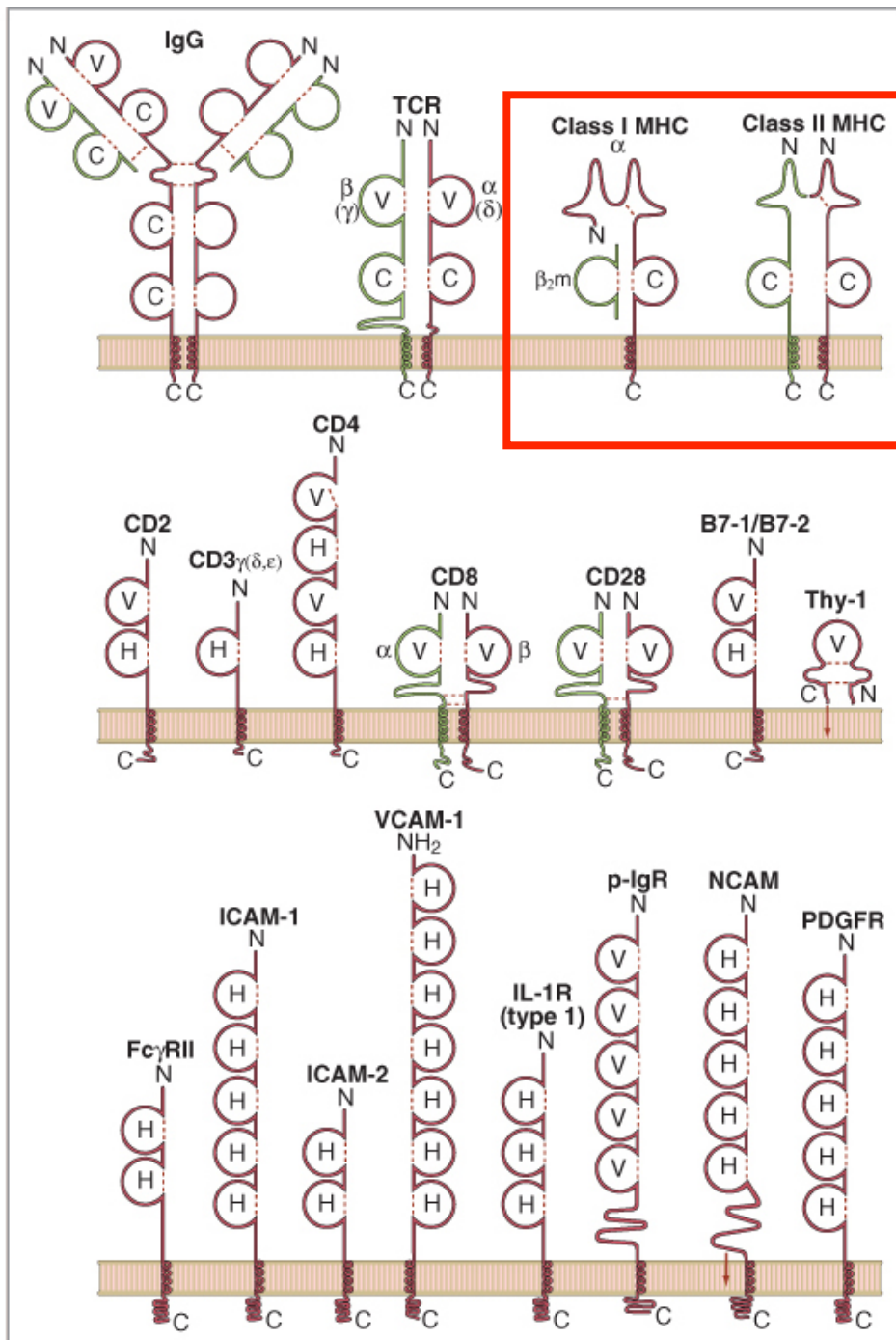
T-Cell Receptor Complex: MHC Interaction



MHC-Moleküle

- Haupthistokompatibilitätskomplex-Moleküle = HLA
- **MHC**: **m**ajor **h**istocompatibility **c**omplex antigen,
=
- **HLA**: beim Menschen auch **H**uman-**L**eukozyten-**A**ntigen
- Hauptaufgabe: Bindung von Antigenen und deren Präsentation zur Erkennung durch T-Zell-Antigenrezeptor (TcR)

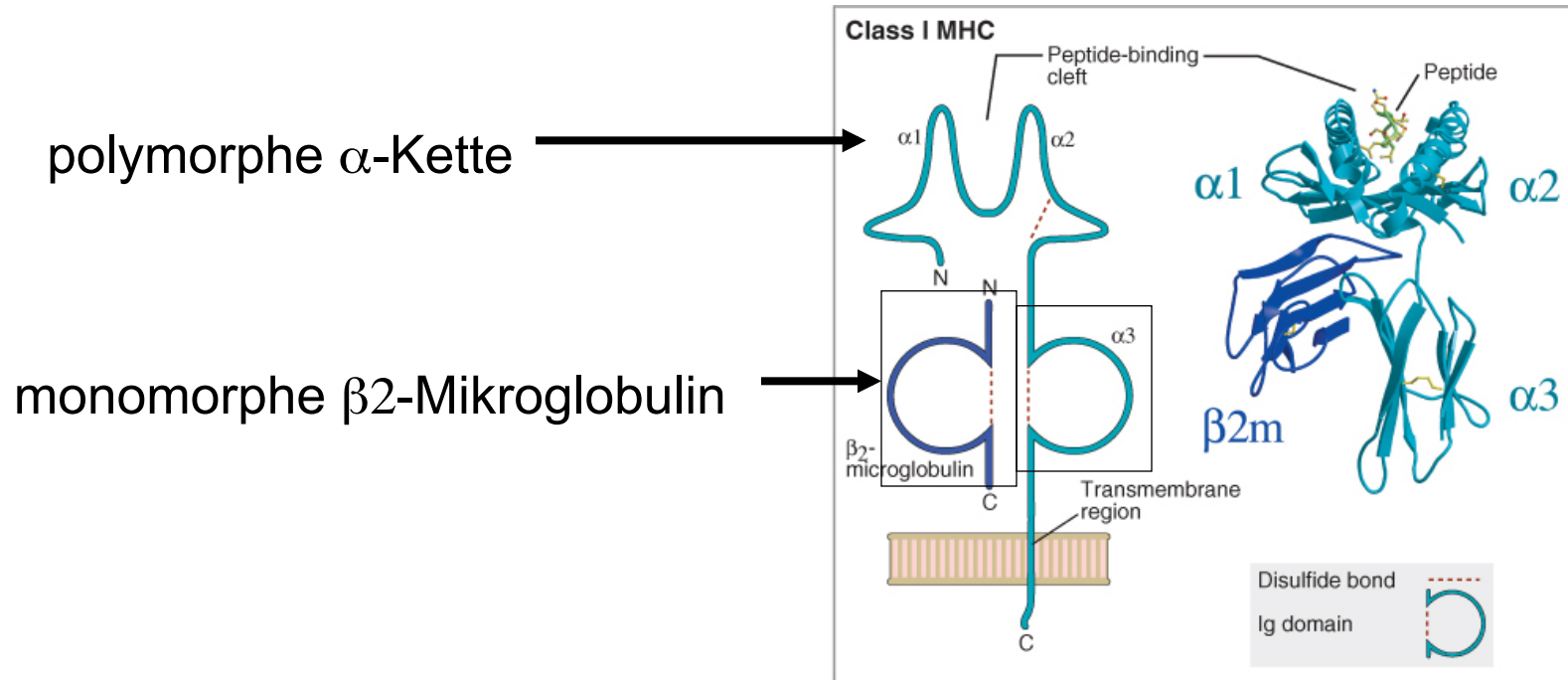
Immunglobulin Superfamilie mit Domain-Strukturen



HLA-System = MHC-Antigene

- **MHC-Proteine**, sind körpereigene Moleküle (Antigene) auf der Oberfläche jeder Körperzelle, und auf Zellen die immunologische Vorgänge regulieren.
- Diese Proteine kennzeichnen die Zellen als zum Körper gehörig und sind auf Leukozyten leicht nachweisbar.
- Daher kommt auch die Bezeichnung HLA-System (**Human Leukocyte Antigen=menschliches Leukozytenantigen**) für das Regulationssystem der humanen Immunabwehr, dessen wichtigster Bestandteil der MHC ist.

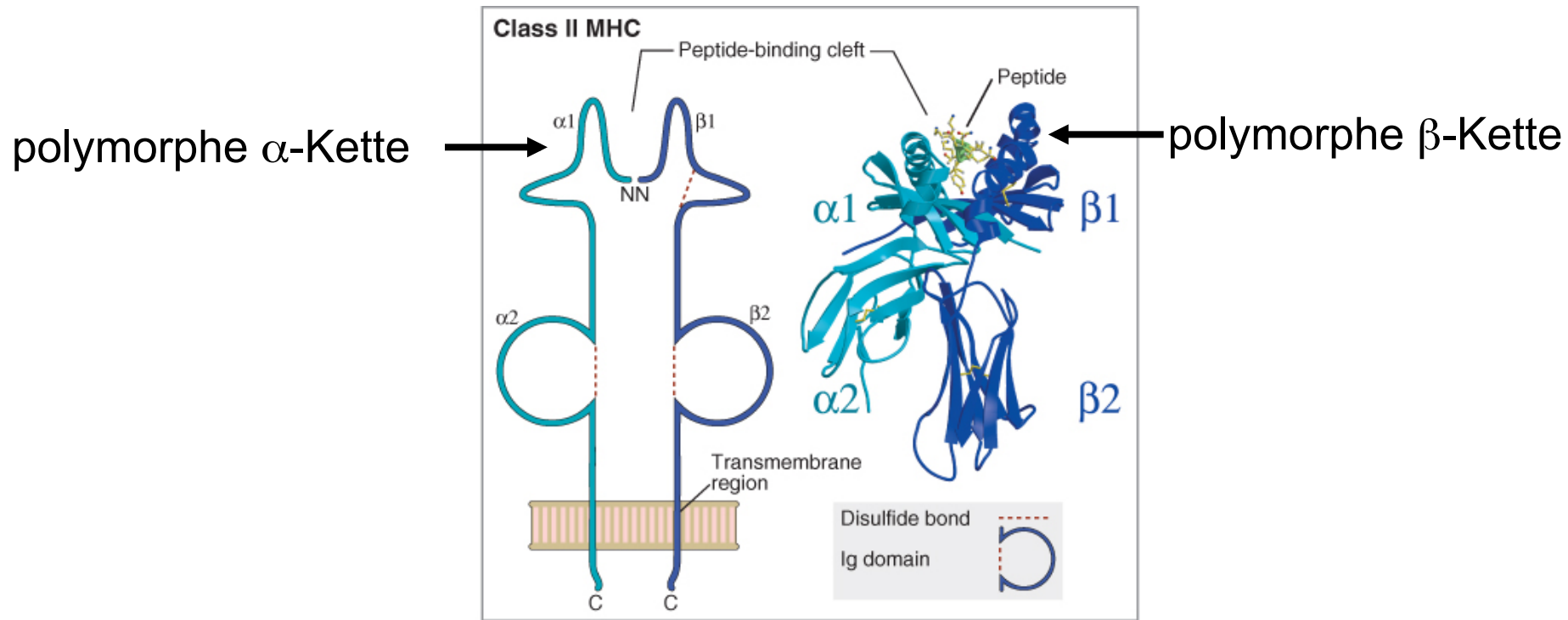
Die Struktur des MHC-Klasse-I-Moleküls



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

MHC-Klasse-I-Moleküle = HLA-A-, B-, und C-Moleküle → großer Polymorphismus → über 1000 unterschiedliche Allele

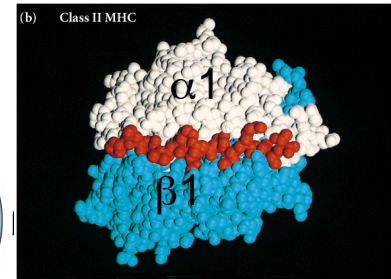
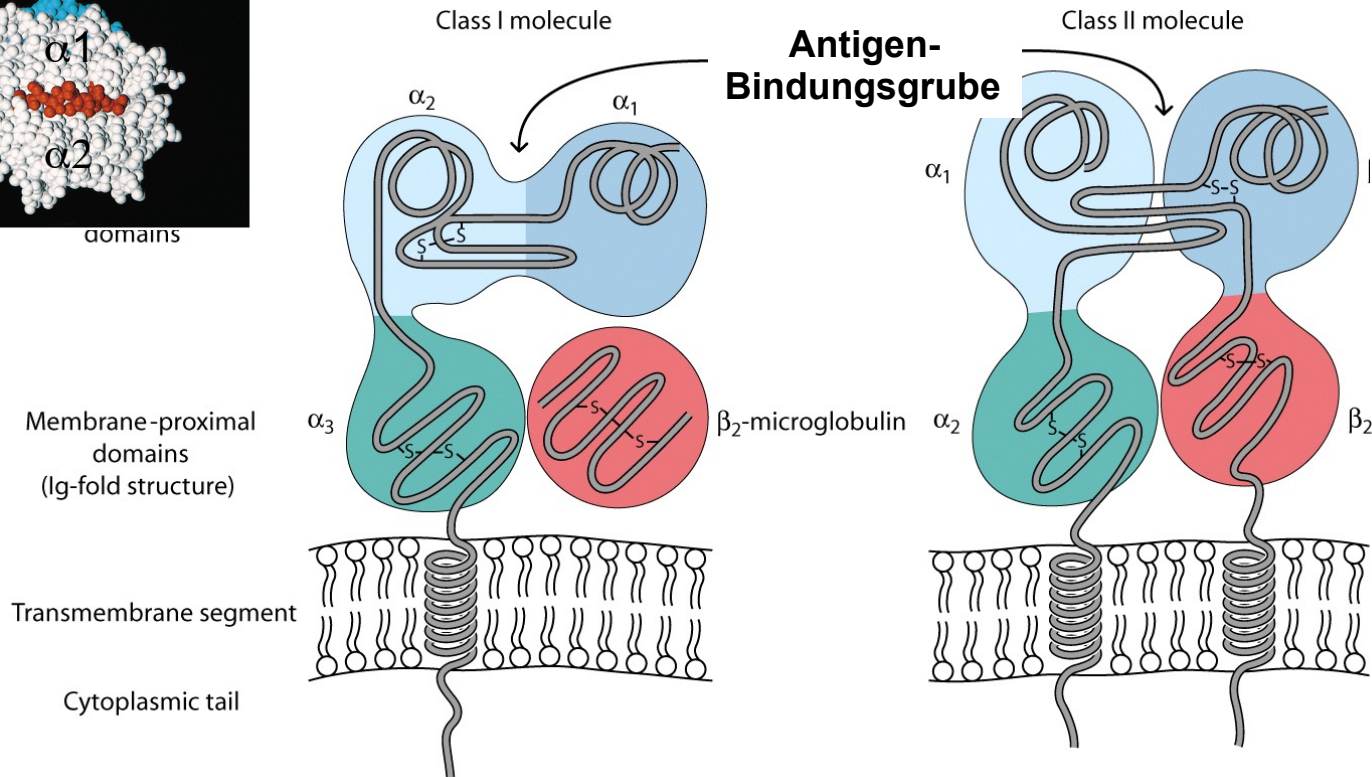
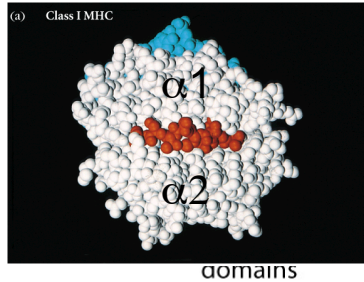
Die Struktur des MHC-Klasse-II-Moleküls



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

MHC-Klasse-II-Moleküle = HLA-DP-, DQ-, und DR-Moleküle → großer Polymorphismus → über 1000 unterschiedliche Allele

Struktur der MHC-I und -II-Moleküle



Peptide:

8-10 Aminosäuren

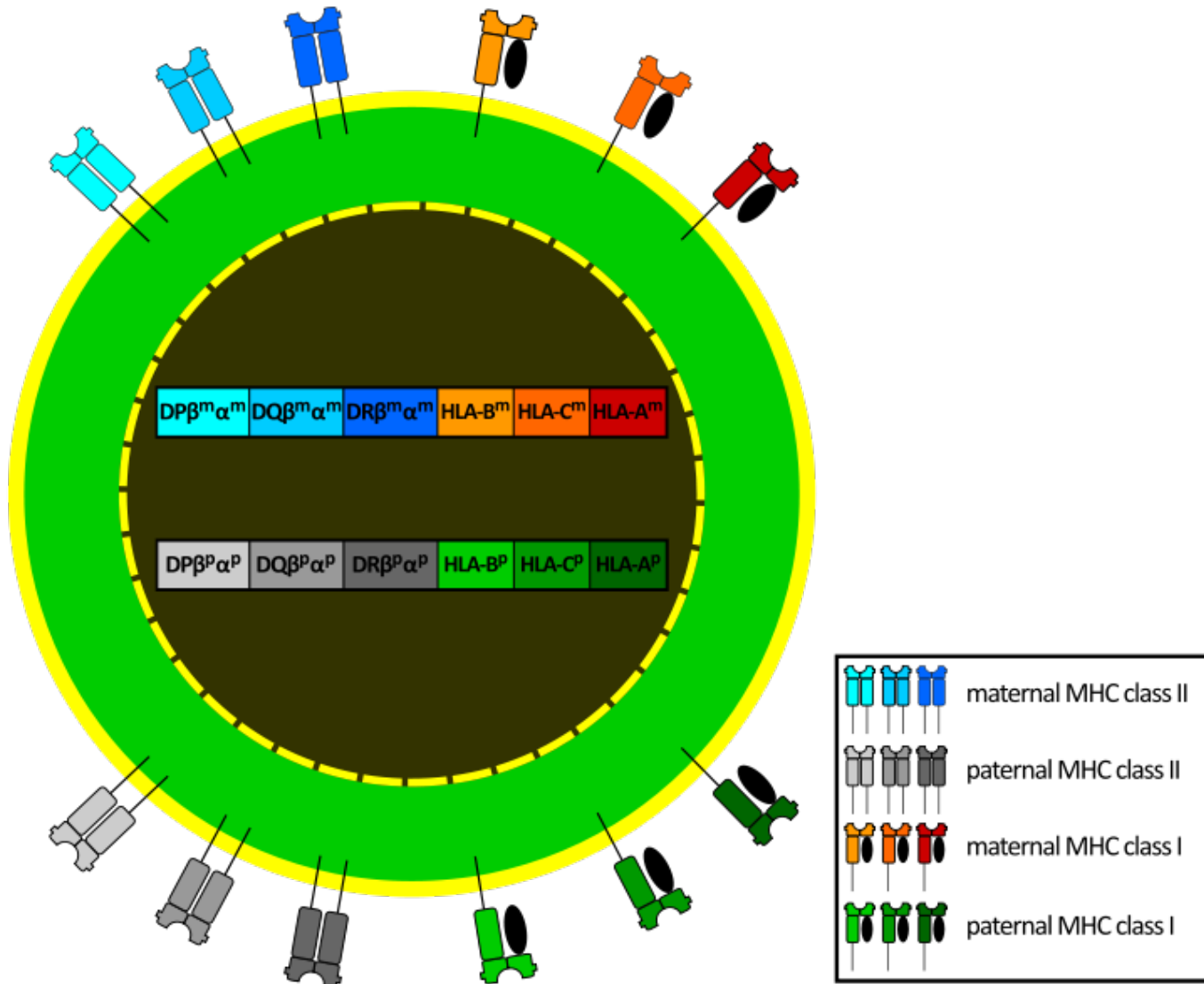
12-17 Aminosäuren

Herkunft:

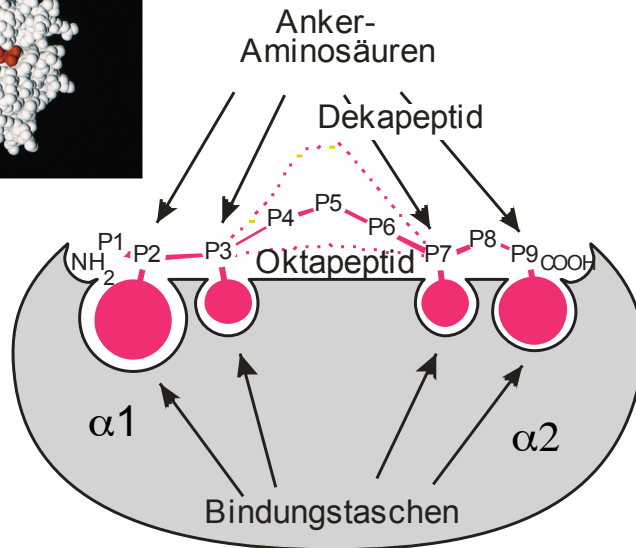
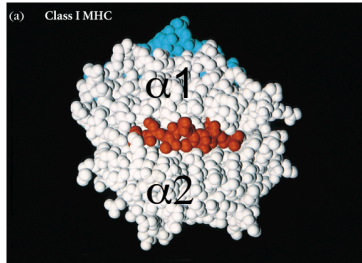
**zytosolische
Proteine**

**extrazelluläre
Proteine**

MHC Antigene – MHC-I: HLA-A,B,C und MHC-II: HLA-DR,DP,DQ Moleküle

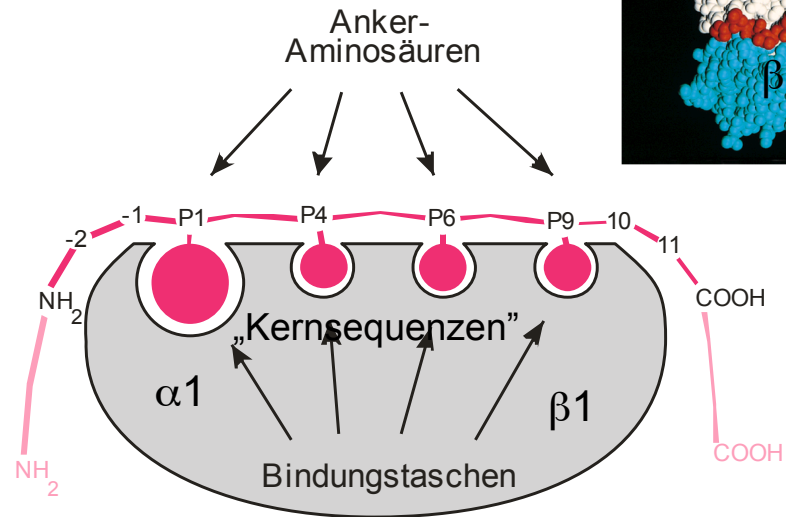
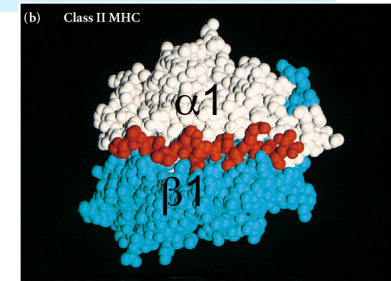


Struktur der Peptidbindungsstellen: Verankerung der Peptide



MHC-Klasse-I

geschlossene

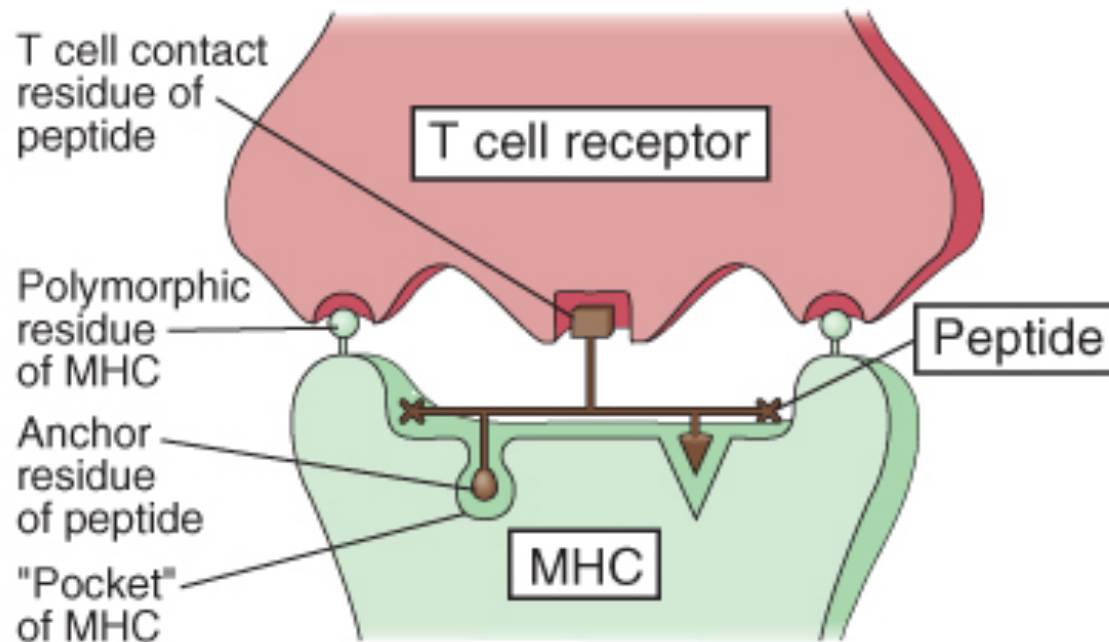


MHC-Klasse-II

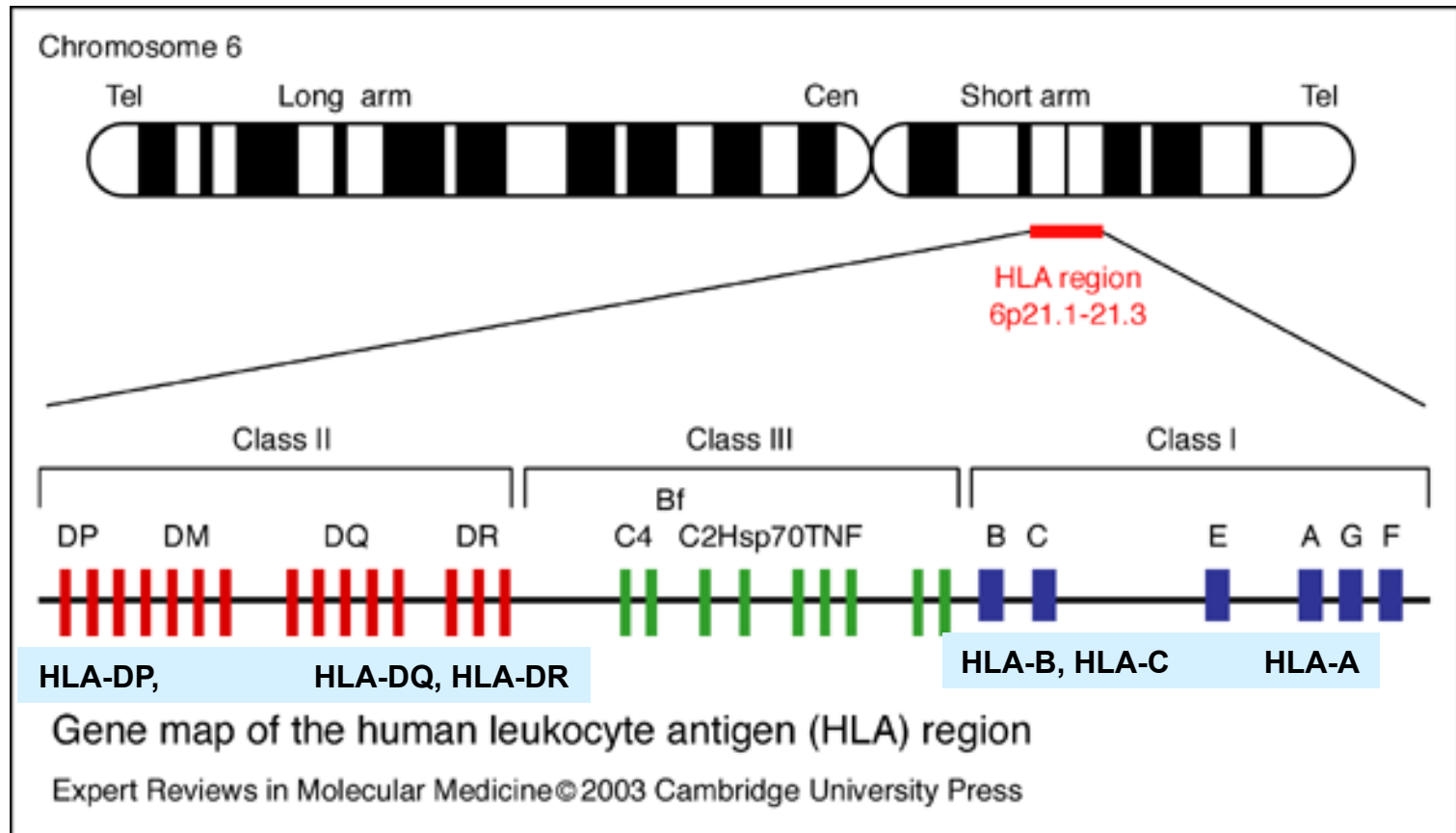
geöffnete

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

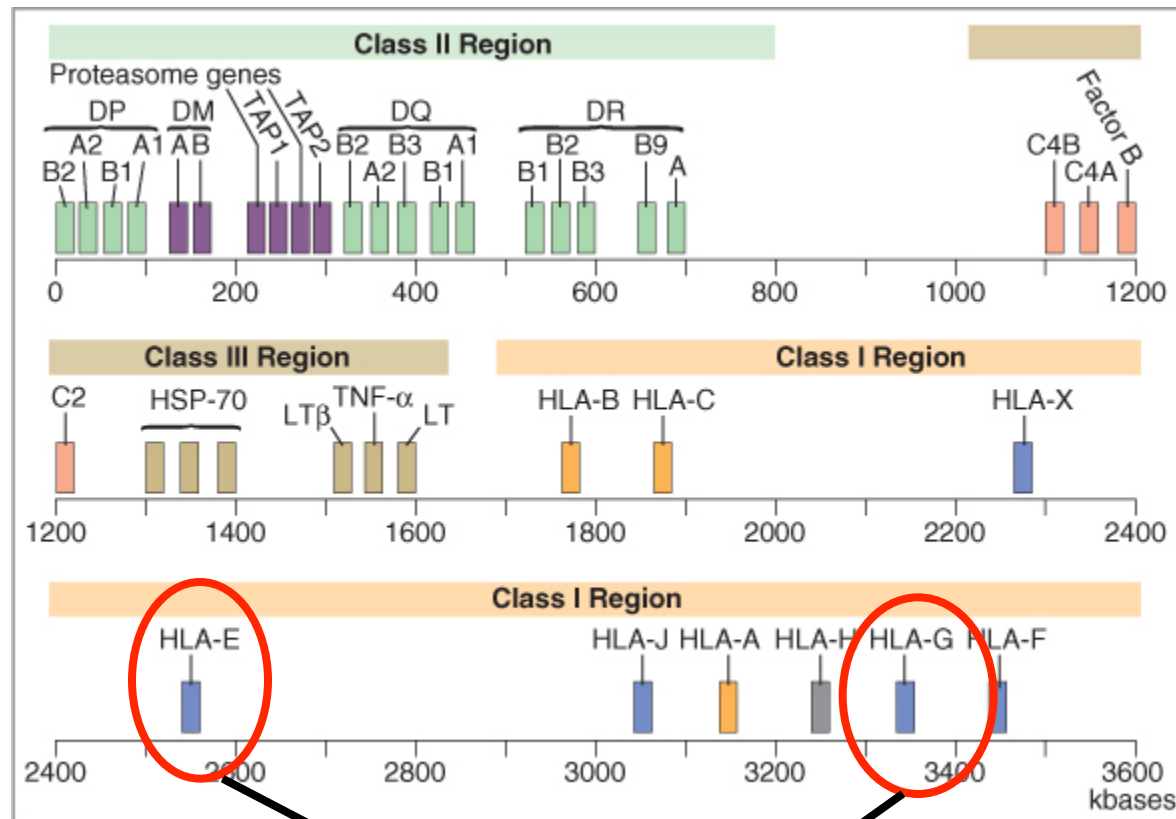
Die vom T-Zell-Antigenrezeptor erkannte Oberfläche aus MHC und Peptid



Genstruktur des menschlichen MHC = HLA-Lokus



MHC-Klasse-I-„ähnliche“ Moleküle



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

Auf dem fötalen Anteil der Plazenta durch Trophoblasten exprimiert

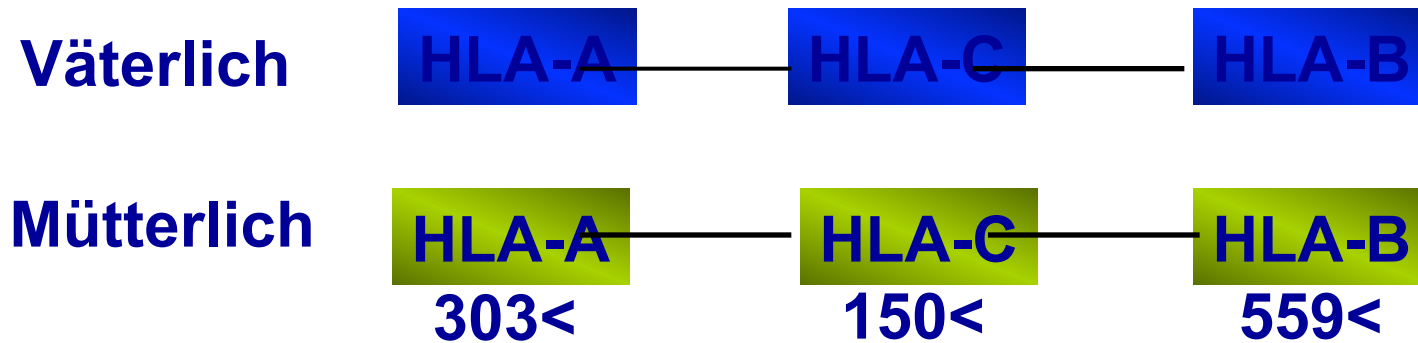
MHC-Klasse I-Region

- Umfasst die 3 klassische Loci
 - HLA-A: sind 303 unterschiedliche Allele bekannt
 - HLA-B: besitzt 559 Allele
 - HLA-C: besitzt 150 Allele

Eines der beiden Allele für HLA-A, B und C wird jeweils von einem Elternteil geerbt und in kodominanter Weise exprimiert → **MHC-Haplotyp**

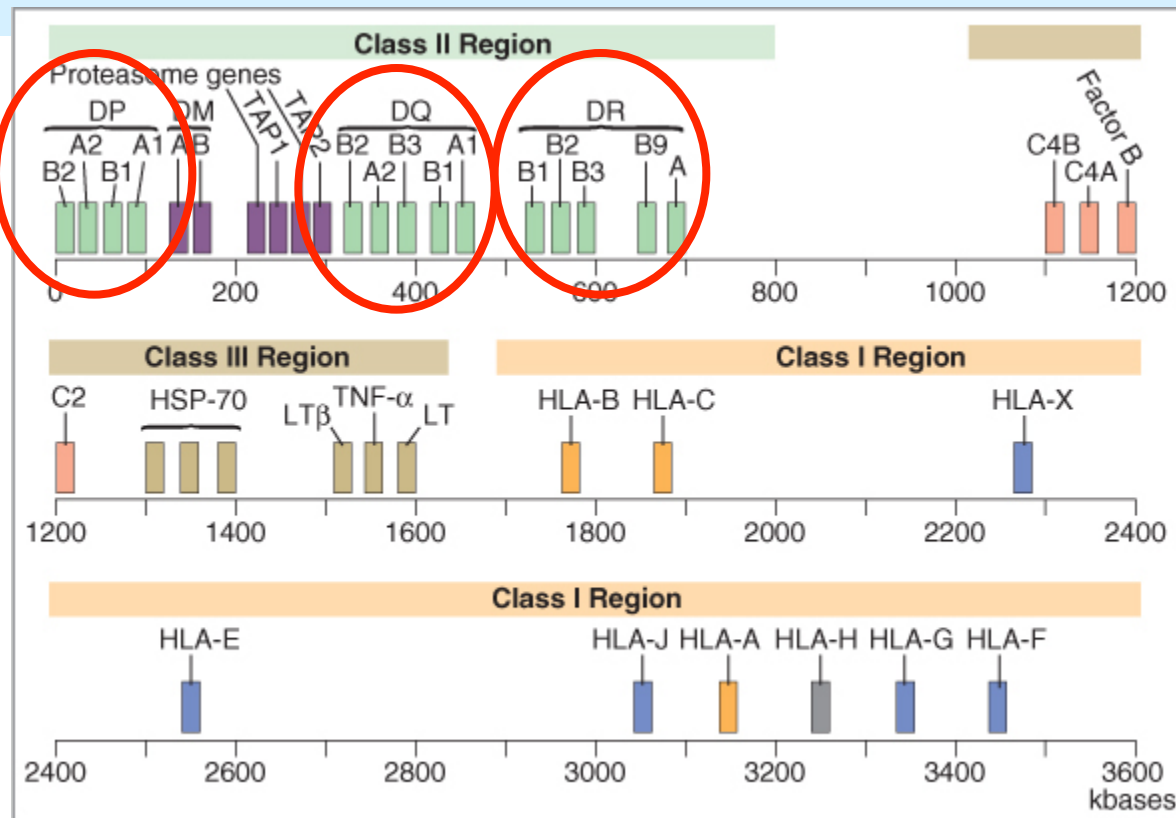
- Für das β_2 -Mikroglobulin sind keine Polymorphismen bekannt – ist auf Chromosom 15 lokalisiert

Heredität der MHC-I-Gene



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

MHC-Klasse-II-Region



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

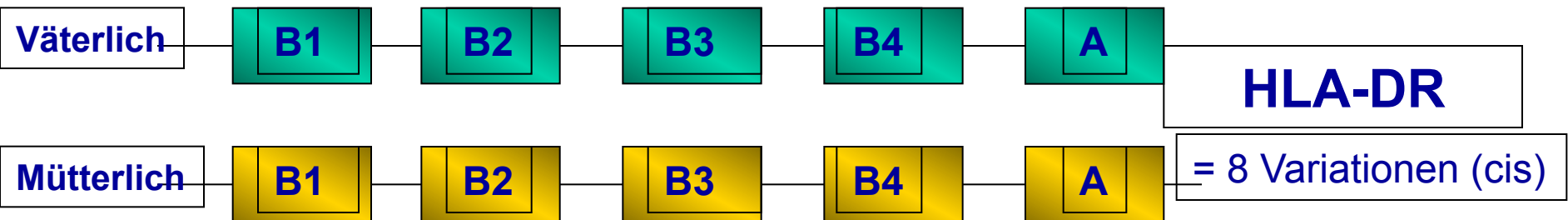
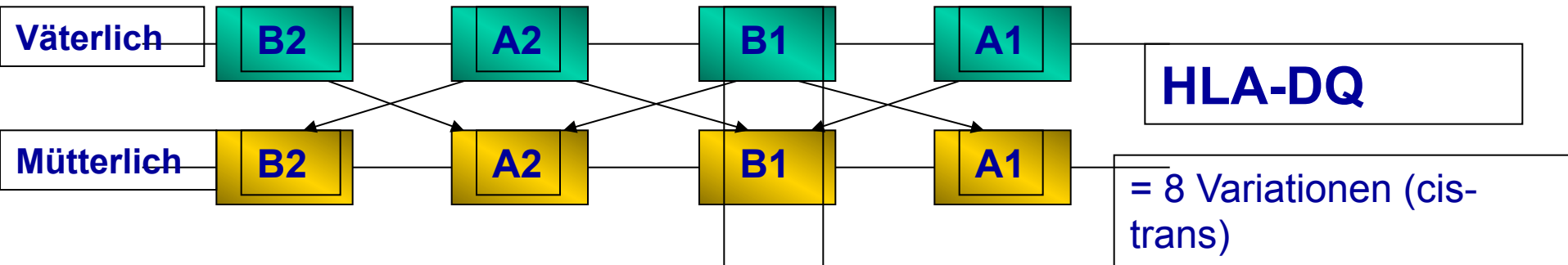
Bei den MHC-Klasse-II-Antigenen gibt es unterschiedliche Gensequenzen, die die α -Kette (DRA, DQA und DPA) bzw. die β -Kette (DRB, DQB, DPB) kodieren.

Anzahl und Struktur dieser Gensequenzen sind – vom **HLA-Haplotyp** abhängig – 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
 - HLA-DQ: besitzt 25 α - / 56 β -Allele
 - HLA-DP: besitzt 20 α - / 108 β -Allele

Heredität der MHC-II-Gene



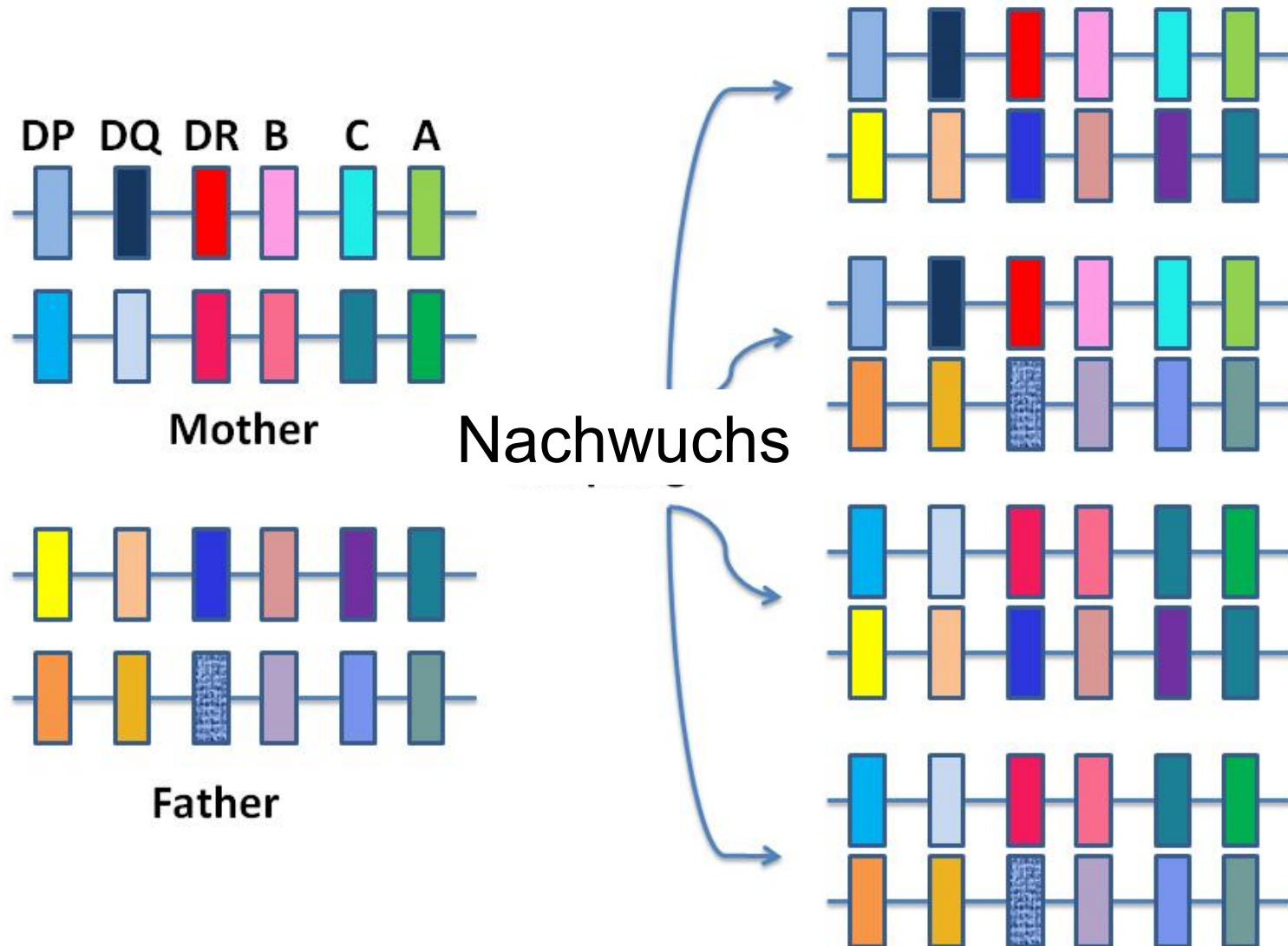
Insgesamt 12-20 unterschiedliche MHC-II-Moleküle werden von den Zellen exprimiert

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.

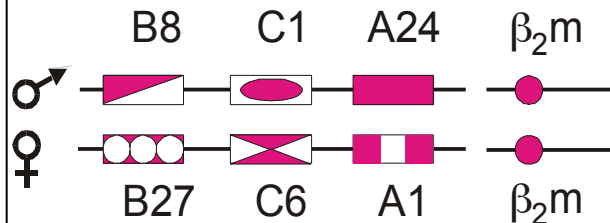
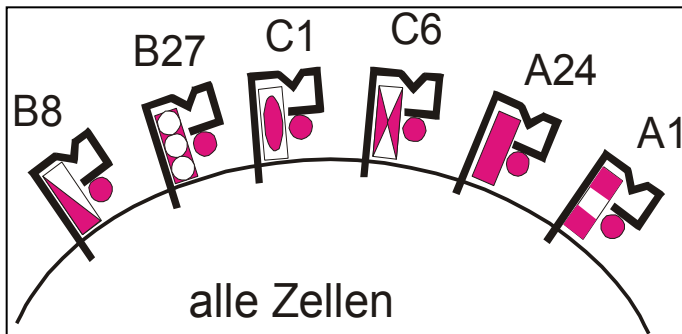
Die Heredität des MHC-Haplotyp

HLA Haplotype Inheritance

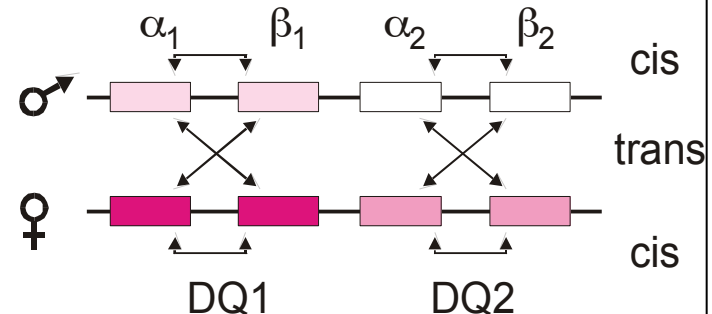
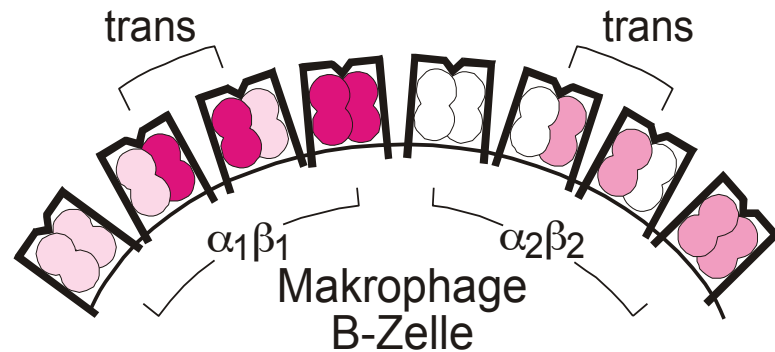


Expression der Genprodukte der menschlichen MHC-Loci

MHC-I



MHC-II



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	-	-

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)

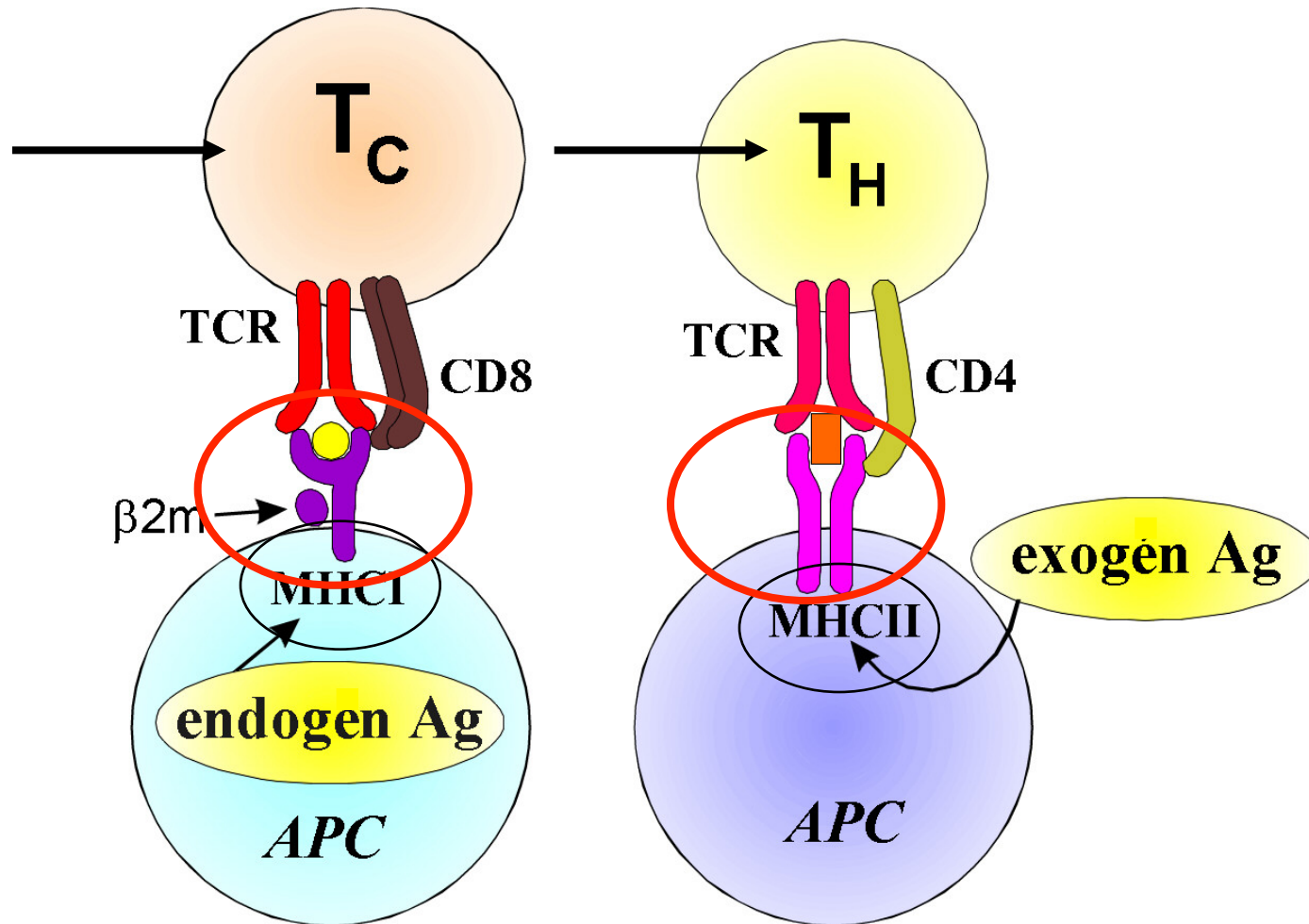
dendritische Zellen,
Langerhans-Zellen,
B-Zellen
Makrophagen, Monozyten
Epithelzellen im Thymus

fakultative Antigen-präsentierende Zellen

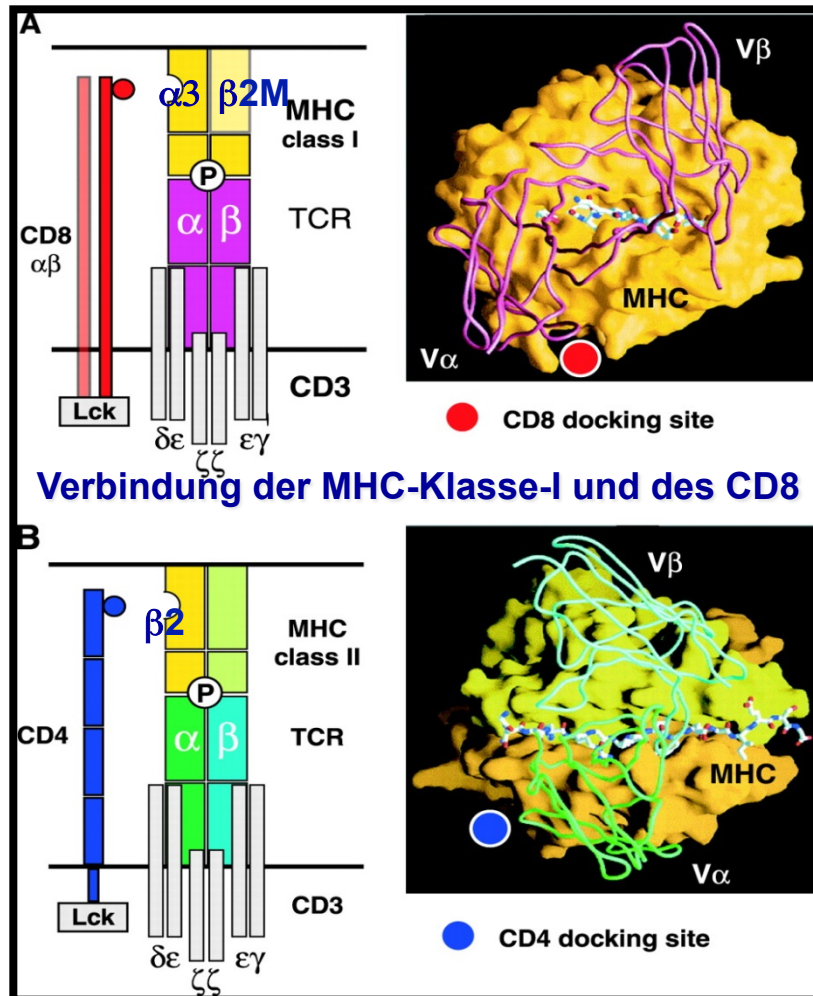
z.B. entzündungsaktivierte
Endothelzellen,
Epithelzellen,
Bindegewebezellen,
T-Zellen

Antigenpräsentation durch MHC-Klasse-I für CD8+ T-Zellen

Antigenpräsentation durch MHC



MHC-Restriktion (Einschränkung)



Verbindung der MHC-Klasse-I und des CD8

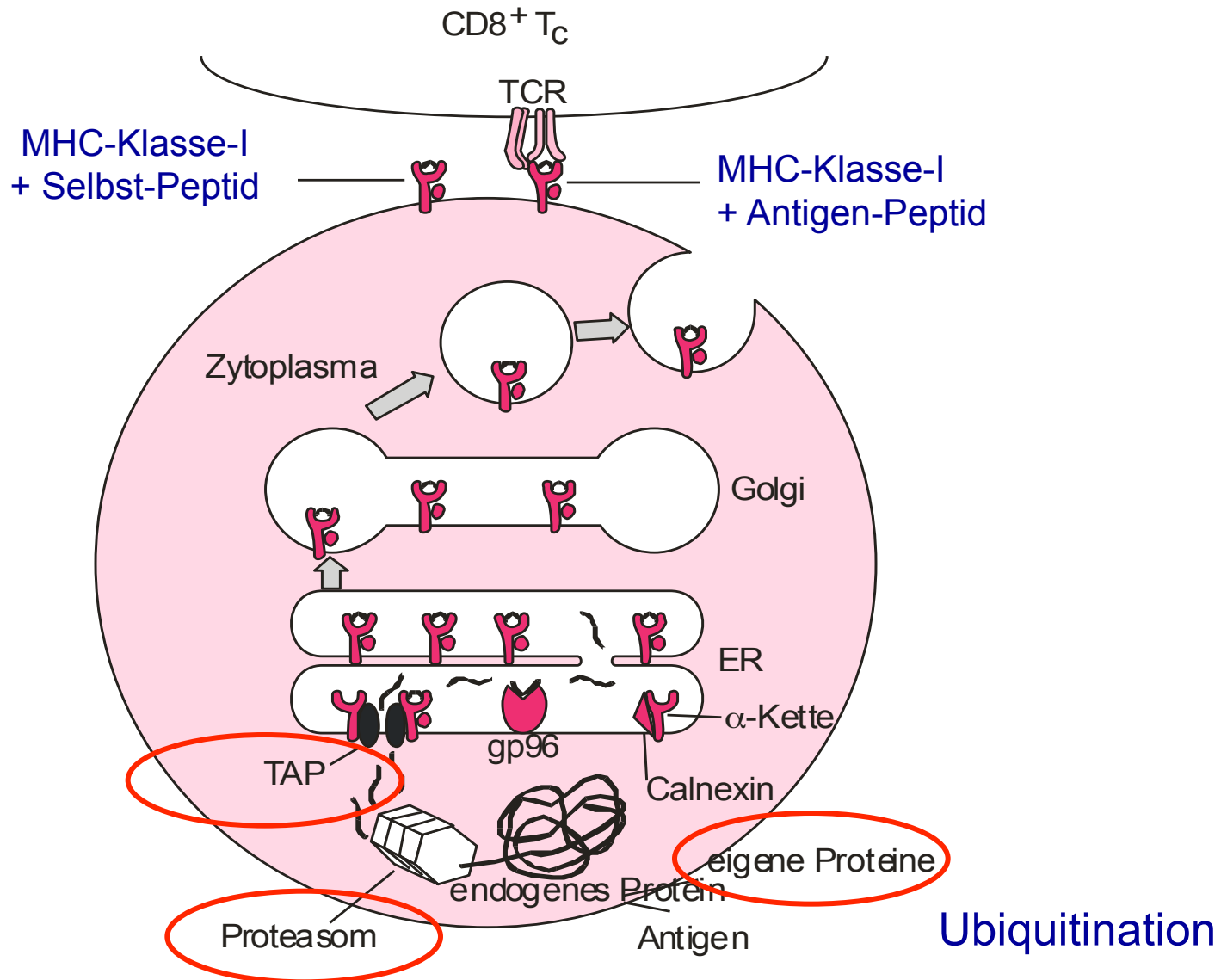
Verbindung der MHC-Klasse-II und des CD4

= T-Zellen erkennen
Antigene
ausschließlich in Form
von Oligopeptiden,
die im Komplex mit
körpereigenen
MHC-Molekülen
präsentiert werden

MHC-Restriktion

- **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-Klasse-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“

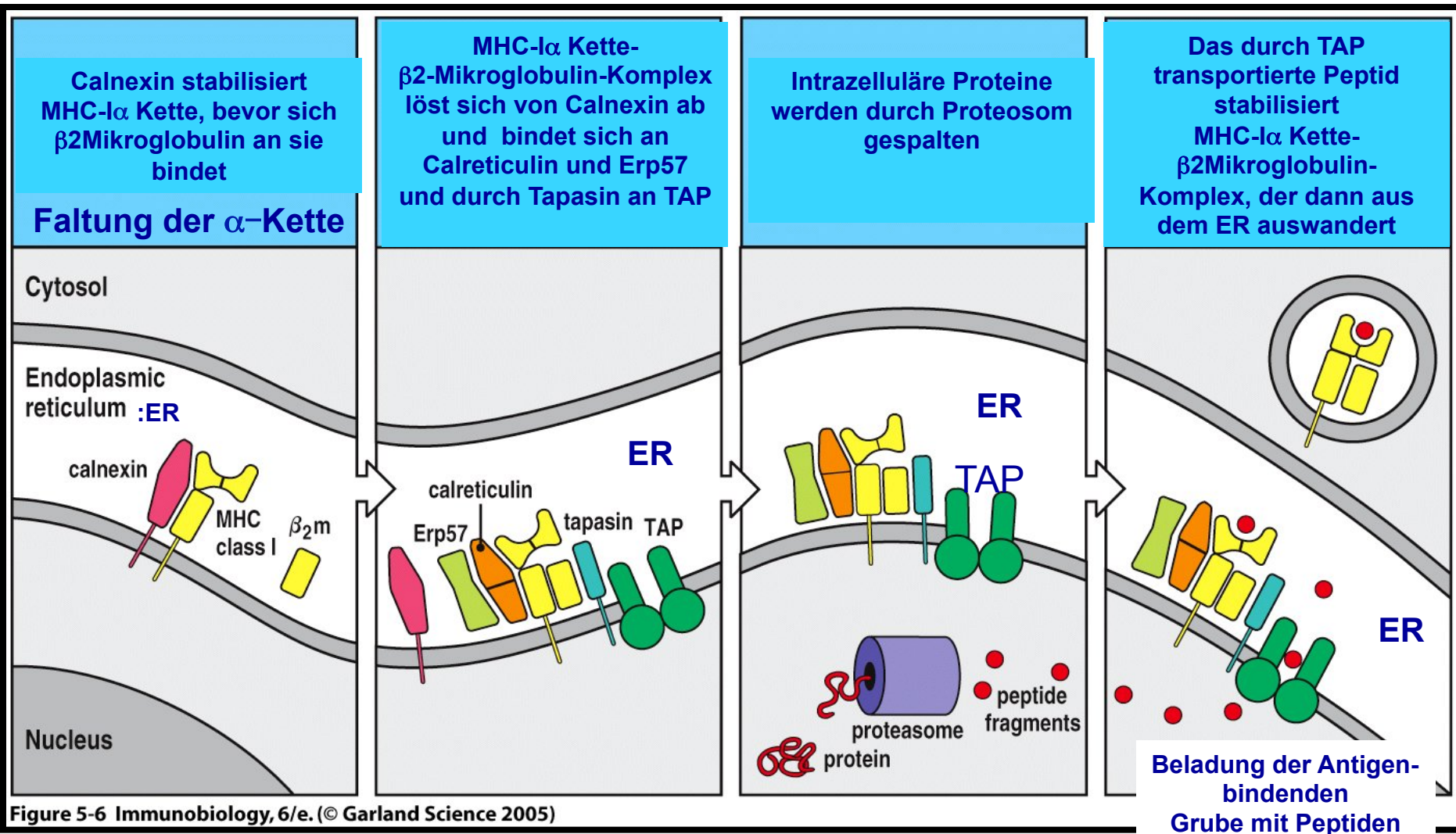
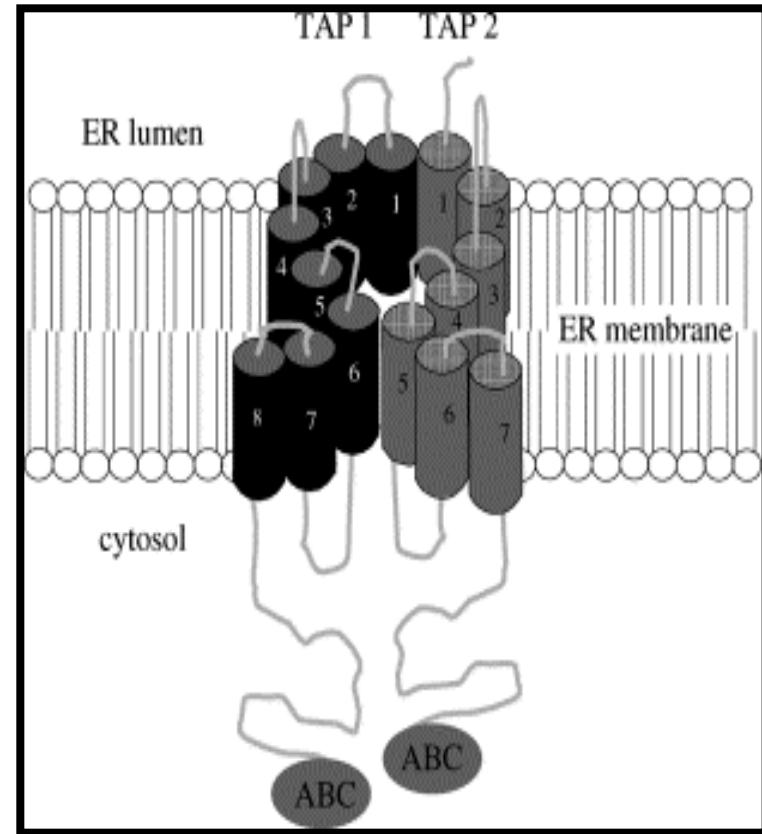
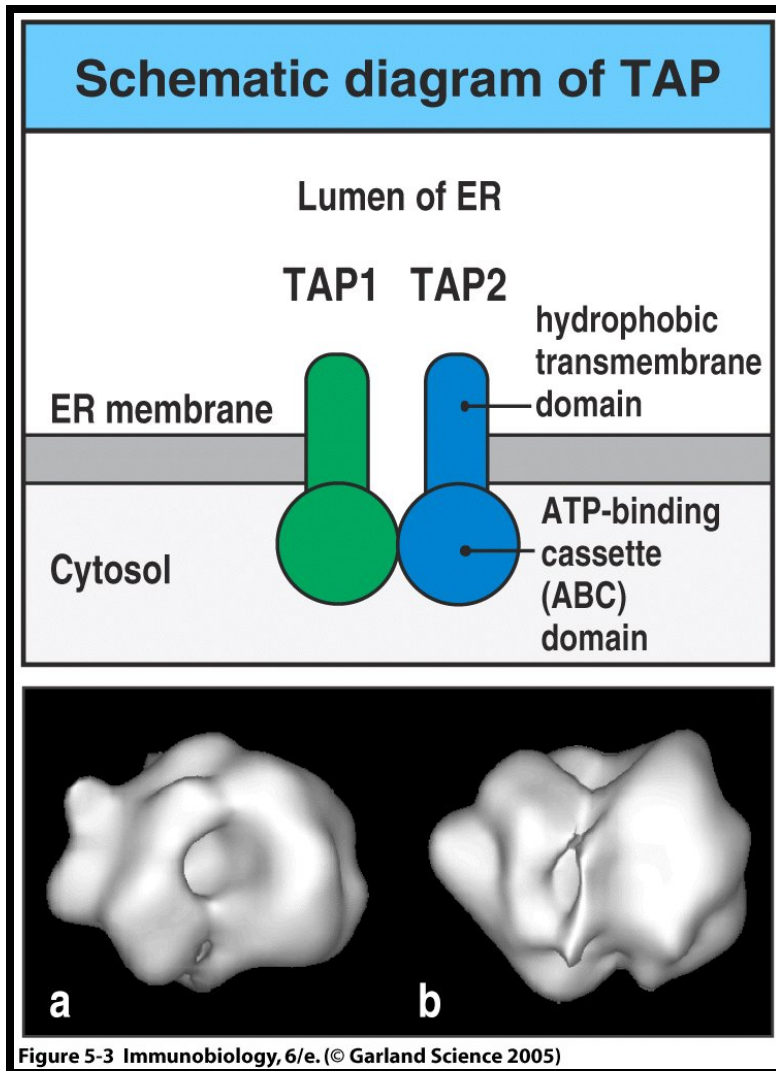


Figure 5-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Chaperone – „Helferproteine“

- Proteine, die partiell gefaltete Peptidstrukturen, einzelne Ketten einer polymeren Struktur oder entfaltete Proteine stabilisieren, den planmäßigen Zusammenbau fördern (e.g. Hsp-90, 70, Calnexin, Tapasin, CLIP)

Transporter für Antigen-Prozessierung



(Molecular Immunol. 2002)

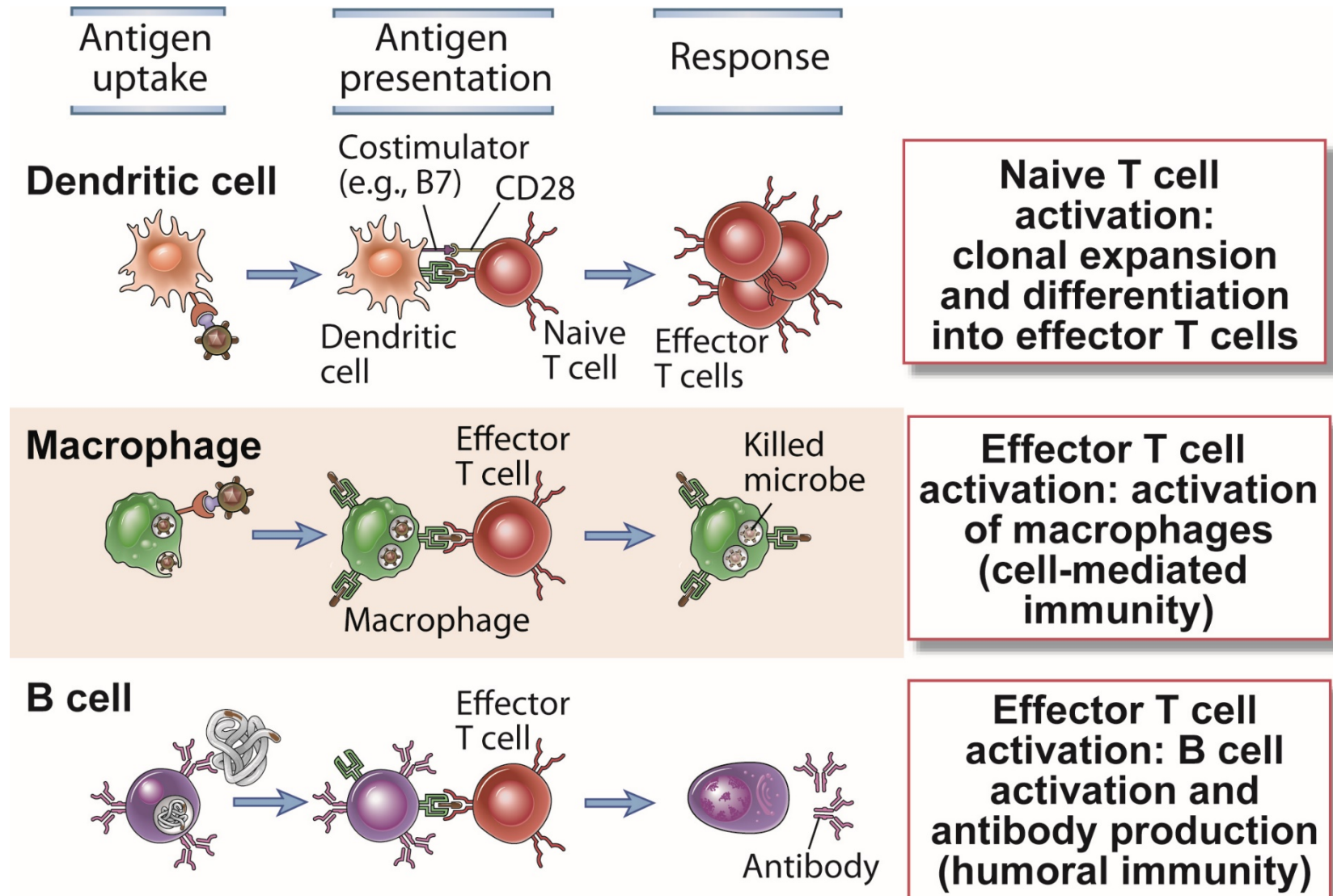
Antigenpräsentation durch MHC-Klasse-I

- **Zytosolisch, hauptsächlich normale eigene und modifizierte (virale oder mutierte eigene) Proteine (nach Ubiquitination)**
- **Enzymatischer Abbau im Proteasom**
- **Peptidtransfer zu dem ER (TAP1&2)**
- **MHC-I-Ketten werden in den ER-Ribosomen produziert**
- **Chaperone: Calnexin, Calreticulin, Erp57, Tapasin**
- **MHC-I - Peptidbindung innerhalb des ER**

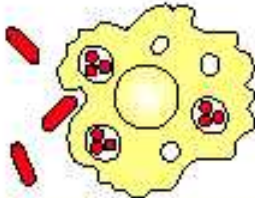
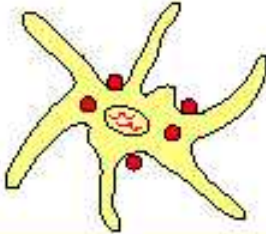
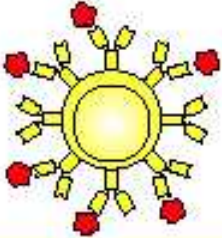
Intrazellulärer Transport und Präsentation für CD8+ T-Zellen

Antigenpräsentation durch MHC-Klasse-II für CD4+ T-Zellen

MHC-Klasse-II / Antigen-präsentierende Zellen (APZ)



Eigenschaften von professionellem APC

	Makrophagen	dendritische Zellen	B-Zellen
			
Lokalisation	Lymphgewebe Bindegewebe Körperhöhlen	Epithelien, Gewebe → afferente Lymphe → lymphatisches Gewebe	Lymphgewebe, Blut, Peripherie
Antigenaufnahme	Phagozytose (Fc γ R, CR, PatternRR)	Makropinozytose, Phagozytose	BcR-vermittelte, antigenspezifische Endozytose
MHC-Expression	durch Bakterien und Zytokine induzierbar	auf dendritischer Gewebezelle (DC) gering, auf reifer DC stark	konstitutive
Aussendung kostimulierender Signale	induzierbar	konstitutive durch reife DC	indizierbar
Präsentierte Antigene	Intra-und extrazelluläre Pathogene	Peptide, virale Antigene, Allergene	lösliche Antigene, Toxine, Viren

Dendritische Zellen - DC

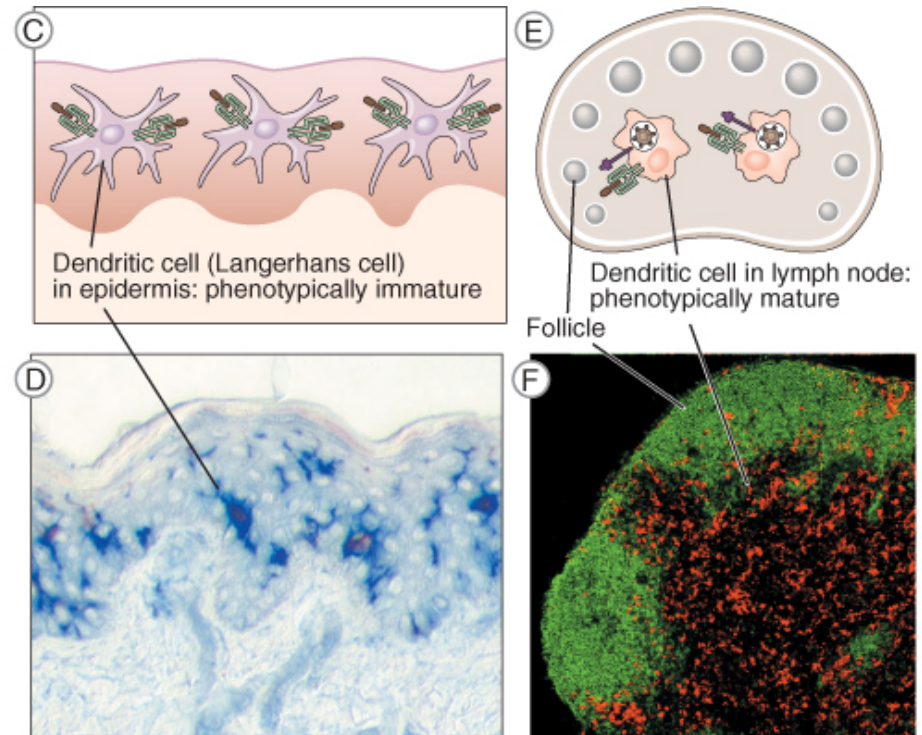
Rolle:

- Transport von Antigenen
- Migration
- Aktivierung von naiven T-Zellen
- Reifung: MHC-II und B7 werden vermehrt exprimiert

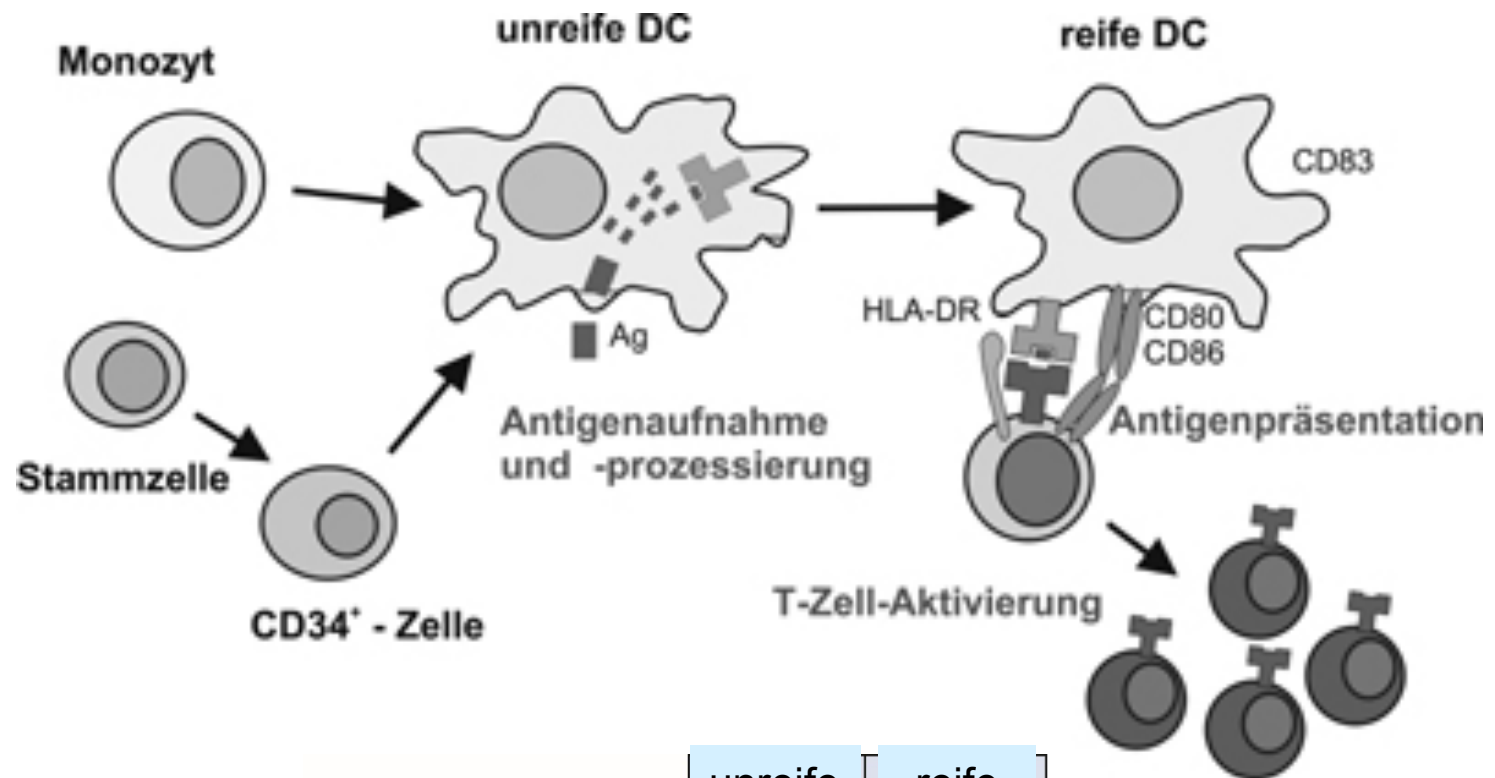
-Typen:

- myeloide dendritische Zellen → APC
- lymphoide dendritische Zellen →

periphere T-Zell-Toleranz-
Aufrechterhaltung

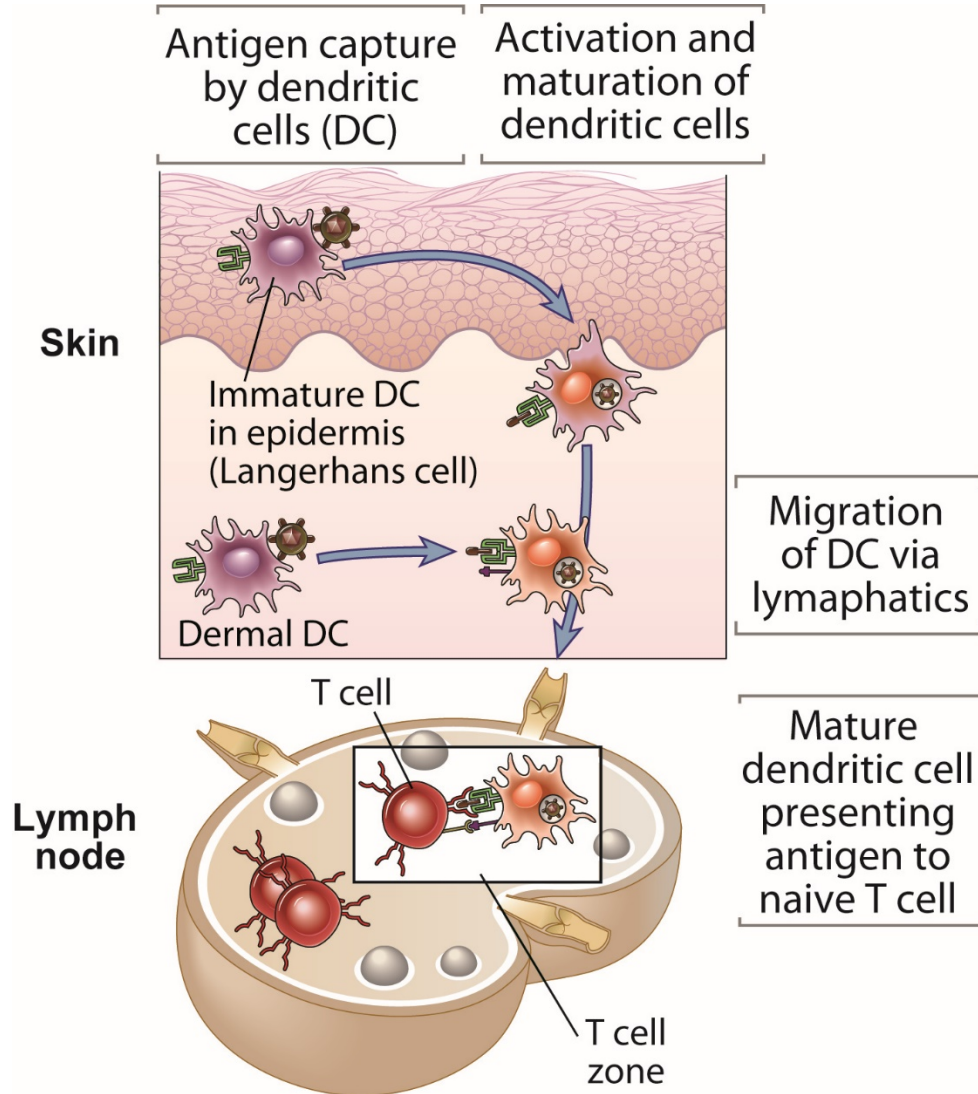


› Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

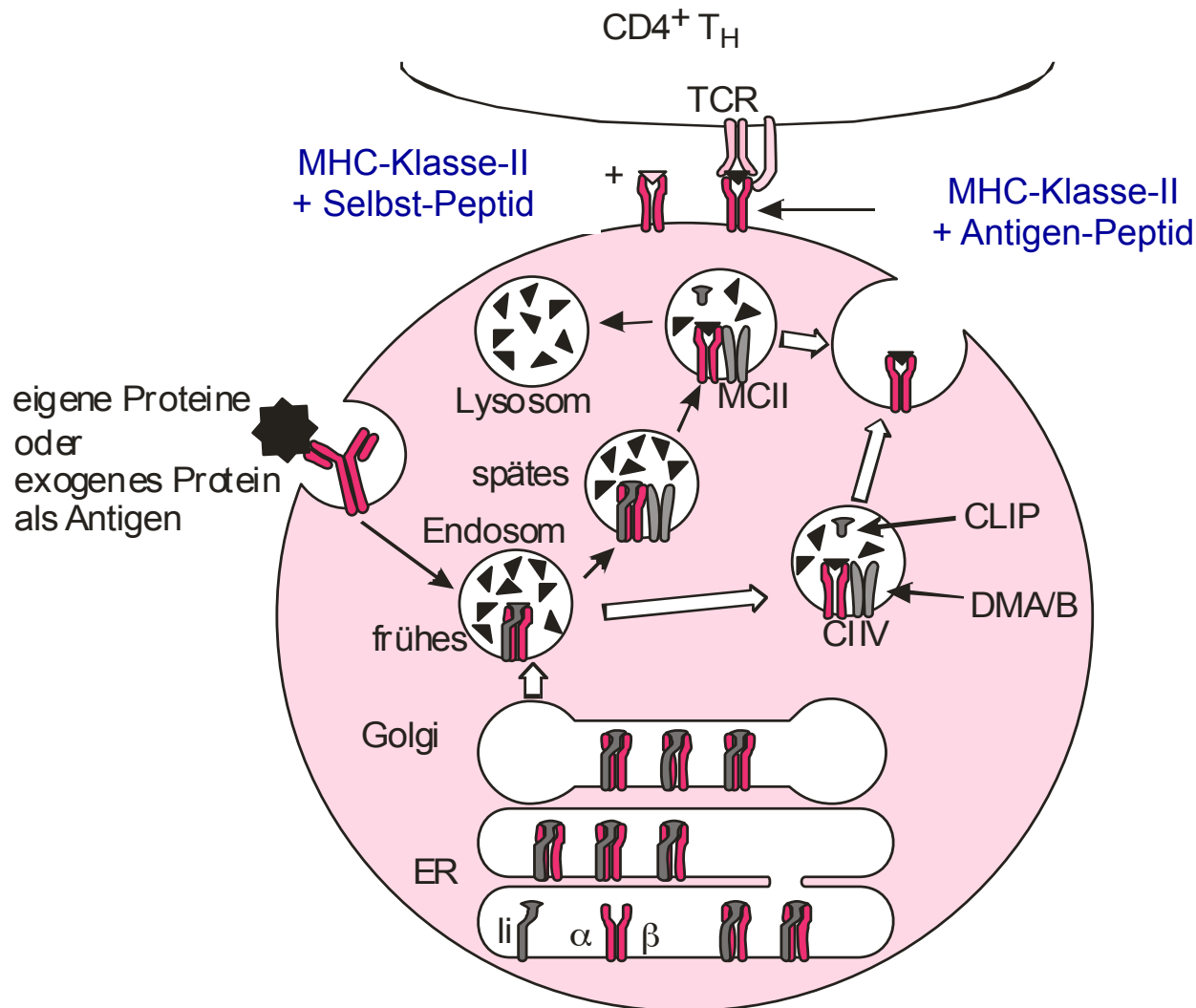


	unreife DC	reife DC
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	–
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	– or low	++
Class II MHC molecules Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10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

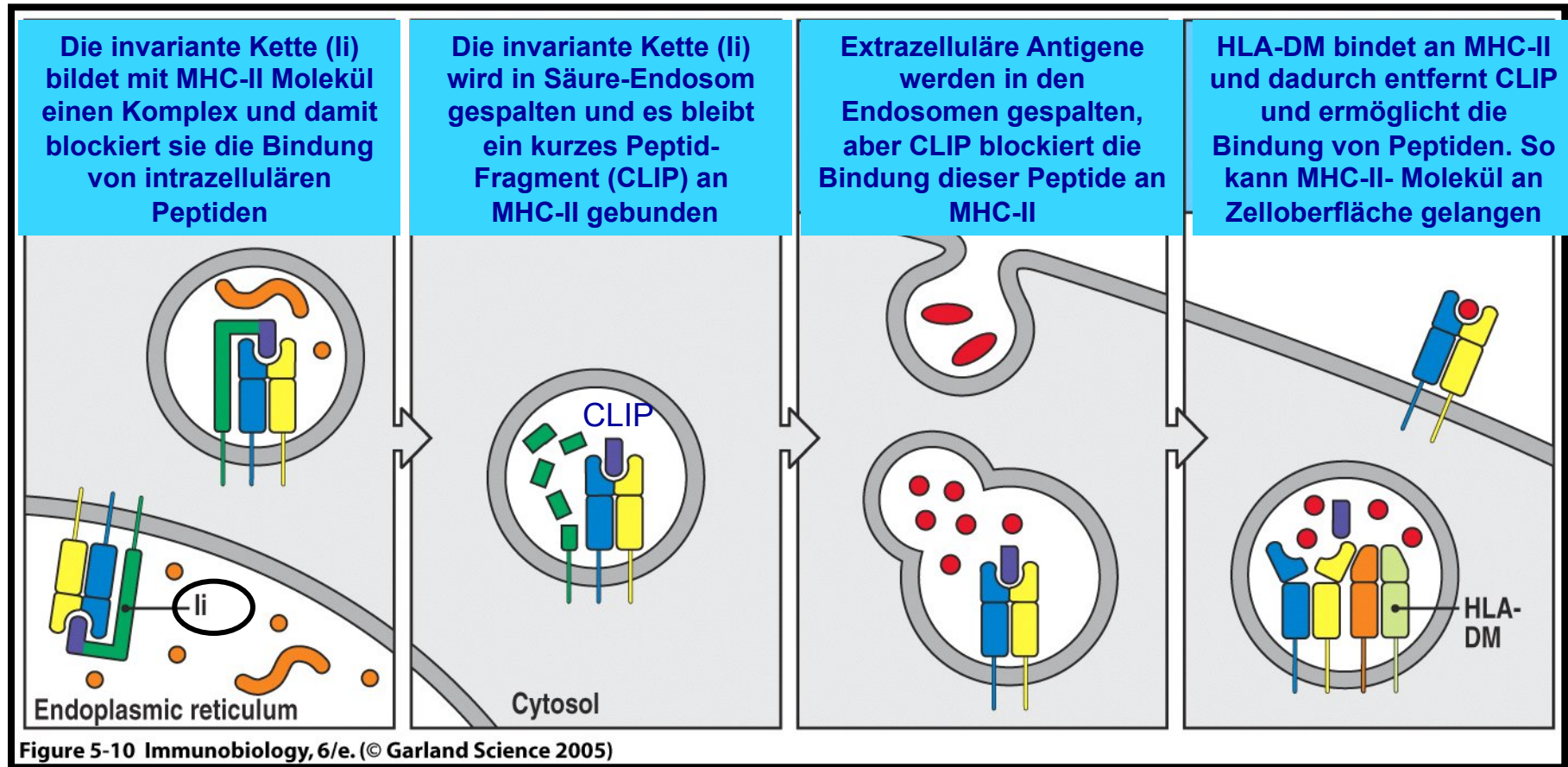
Antigen-Prozessierung und Transport



Antigenpräsentation der exogenen, im Endosom-Lysosom-System prozessierten Proteine



Biosynthese der MHC-Klasse-II-Moleküle



Ii: invariante Kette

CLIP = Klasse-II blockierendes invariantes Ii-Kettenpeptid

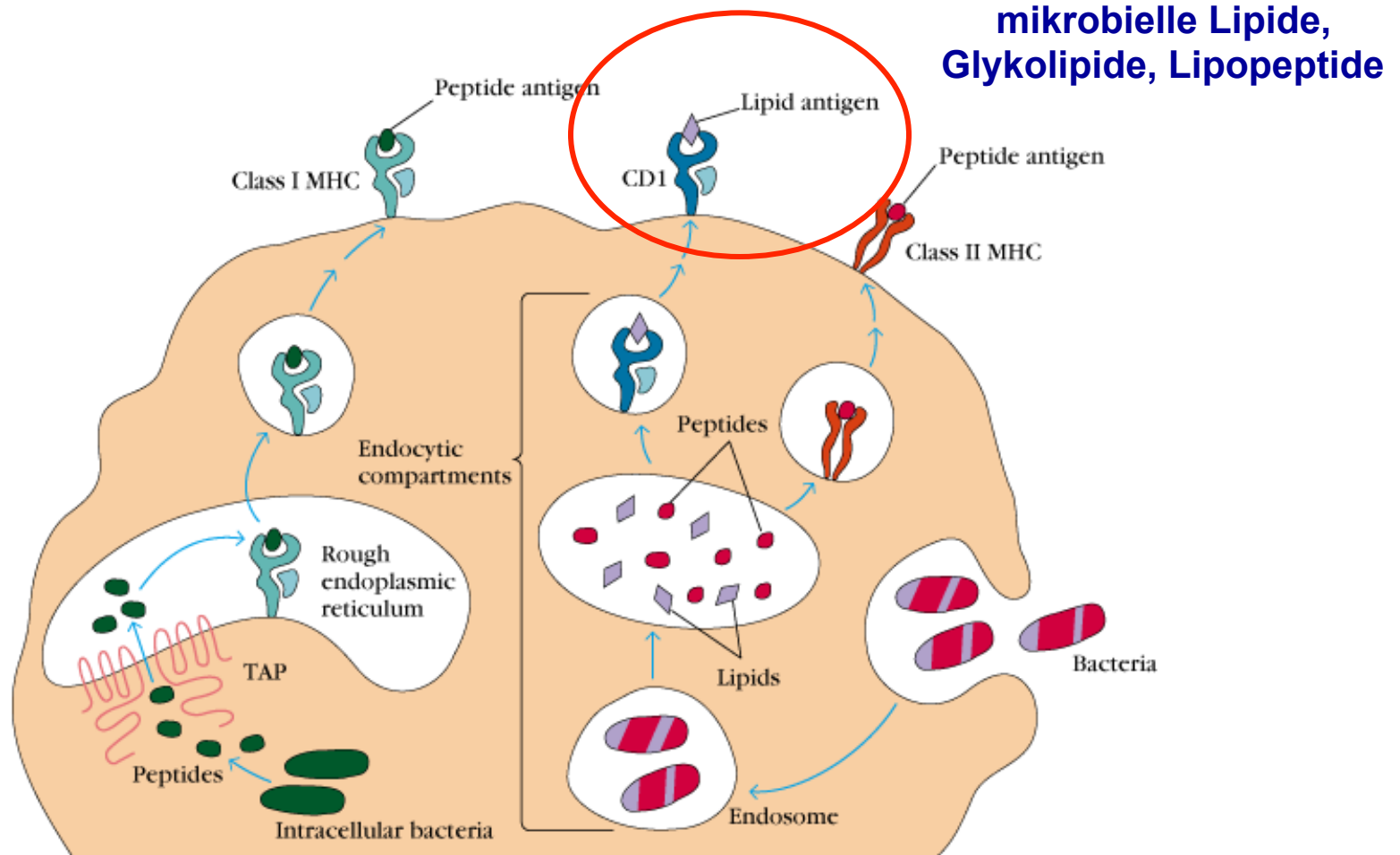
HLA-DM: MHC-Klasse-II Chaperone

Antigenpräsentation von MHC-II

-Intrazellulärer Transport und Präsentation

- Proteine aufgenommen durch Endozytose : Bakterium, bakterielles Produkt, internalisiertes rezeptorgebundenes Peptid, Teile einer anderen Zelle, zytoplasmatische und membrangebundene Proteine als Autophagosomen
- Endosomaler Abbau: Hydrolyse und enzymatische Verdauung
- MHC-II Ketten werden in den ER-Ribosomen produziert
- HLA-DM: MHC-II spezifisches Chaperon
- CLIP = Klasse-II unspezifisches invariantes (Ii) Kettenpeptid
- MHC-II & Peptide gebunden im Endosom, ausserhalb des ER

CD1-Moleküle präsentieren lipidhaltige Antigene



Wie entfliehen Krankheitserreger der Antigenerkennung?

MHC-Klasse-I

Herpes simplex – produziert ein Protein, welches TAP hemmt

Adenovirus – produziert ein Protein, welches MHC-I bindet und es im ER behält

Cytomegalovirus – beschleunigt die Translokation des MHC-I zum Zytosol für den Abbau

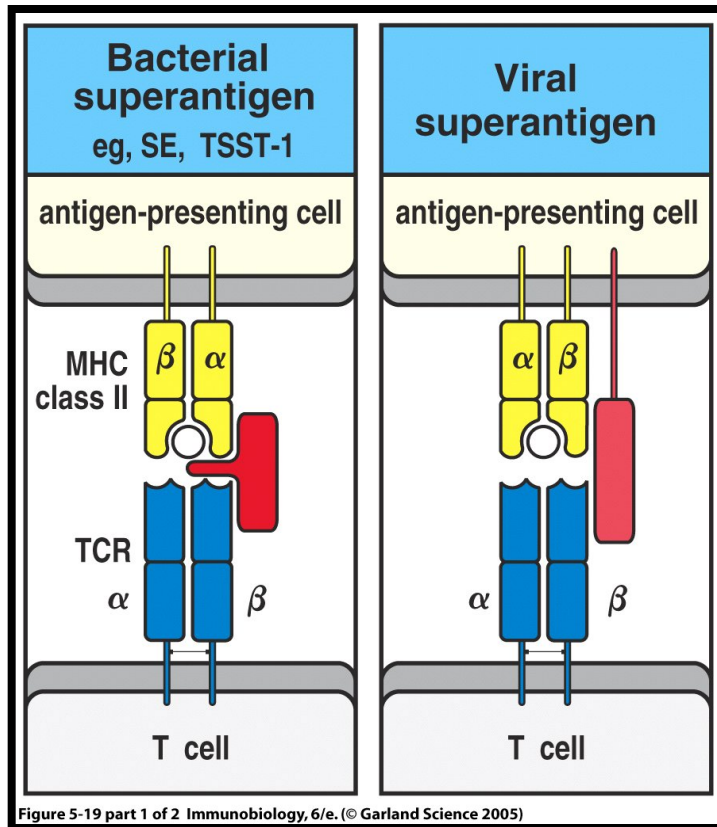
HIV – Mutationen erscheinen schneller, als das erworbene Immunsystem reagieren kann

Wie entfliehen Krankheitserreger der Antigenerkennung?

MHC-Klasse-II

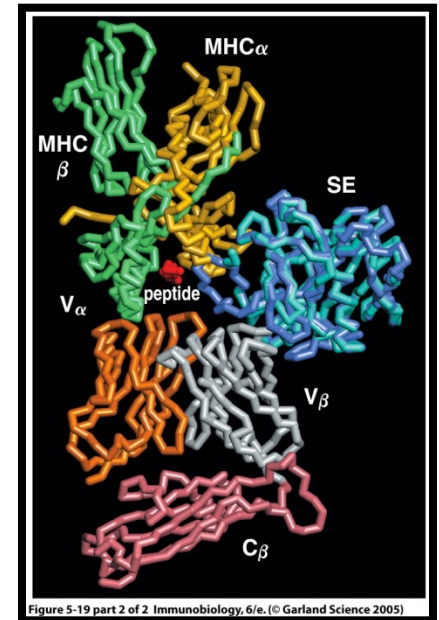
Helicobacter pylori – kodiert ein giftiges Protein von 95kD, das den pH im Lysosom erhöht und die Proteasetätigkeit hemmt

Superantigene



**unspezifische
Verbindung zwischen
T-Zell-Rezeptoren und
MHC-II-Molekülen
ohne Antigene**

**durch bakterielle
Toxine hergestellt**



Superantigene führen zu systemischer Toxizität, weil aktivierte T-Zellen Zytokine produzieren → toxisches Schocksyndrom (TSS)

→ Hemmung der erworbenen (spezifischen) Immunantwort