

Immunológia alapjai

3 – 4. előadás

Az immunológiai felismerés molekuláris összetevői

Az antigén fogalma. Antitestek, T- és B-sejt receptorok: molekuláris szerkezet, funkciók, alcsoportok

Az antigén meghatározása

Detre (Deutsch) László: antibody generator

- Régi meghatározás: immunglobulin termelést kiváltó idegen ágens
- Nemzetközileg elfogadott meghatározás: T- illetve B-sejt receptor által felismert anyag, amely MHC-től függően aktív immunválaszt vagy toleranciát vált ki.
- Szélesebben értelmezve minden olyan anyag antigén, amelyet az immunrendszer felismer és támadó, v. toleráló választ ad rá.

Immunogenitást meghatározó tényezők

- **Immundomináns régiók**
- **Kémiai szerkezet** (szervetlen molekulák általában nem antigének, csak fehérjékhez kapcsoltnak váltanak ki immunválaszt)
- **A legjobb antigének:**
proteinek>polypeptidek>polysaccharidok>lipidek>nukleinsavak
- **Fizikokémiai jellemzők** (D/L konfiguráció, ortho-, para-, meta helyzet; hidrofil/hidrofób szerkezet)
- **Molekulasúly** (önmagában nem döntően meghatározó)
- **Konformációs érzékenység** (folding/refolding)
- **Eredet** auto-, allo-, xenoantigén
- **A bejuttatás módja és helye:** bőrön vagy nyálkahártyán keresztül eltérő immunválasz váltható ki
- **Dózis:** optimális dózis az aktív immunválaszra és kis vagy nagy dózis a toleranciára
- **Valencia:** az antigén-determinánsok számossága (mono-bi-oligo-poli)

Alapfogalmak

- **Immunogén:** immunválaszt kiváltó anyag
- **Epitóp** (antigén-determináns): az Ig/BcR/TcR által felismert antigén-részlet
- **Paratóp:** az epitóp-felismerő részlet az Ig/BcR/TcR molekulán
- **Haptén:** olyan (kismólsúlyú) anyag, mely önmagában nem vált ki immunválaszt, de specifikus antitest által felismerhető.
- **Hordozó/karrier:** a haptént hordozó, nagy mólsúlyú, inert molekula.

Antigén felismerés

Veleszületett immunitás

- Mintázat felismerés
- Elsősorban cukor mintázatok felismerése
- PRR
- PAMP
- Kiszámú molekulával nagy számú antigén felismerése alacsony specificitással

Természetes immunitás

- Mintázat felismerés
- Elsősorban peptid mintázatok felismerése
- MHC
- $\alpha\beta$ TcR, $\gamma\delta$ TcR, BcR, IgM
- Korlátozott számú molekulával nagy számú antigén felismerése alacsony specificitással

Szerzett immunitás

- Antigén felismerés
- Elsősorban peptid mintázatok felismerése
- MHC
- $\alpha\beta$ TcR, $\gamma\delta$ TcR, BcR, IgM/G/A/E/D
- Nagyszámú molekulával nagyfokban specifikus felismerés és megkülönböztetés

Antigén felismerő molekulák

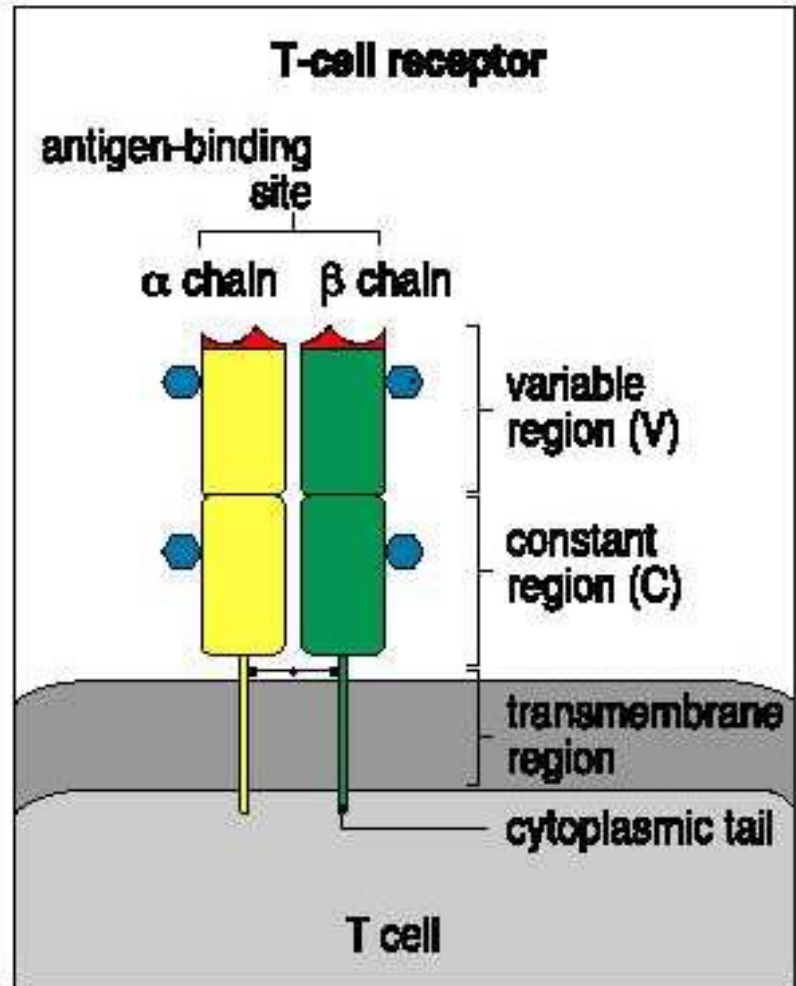
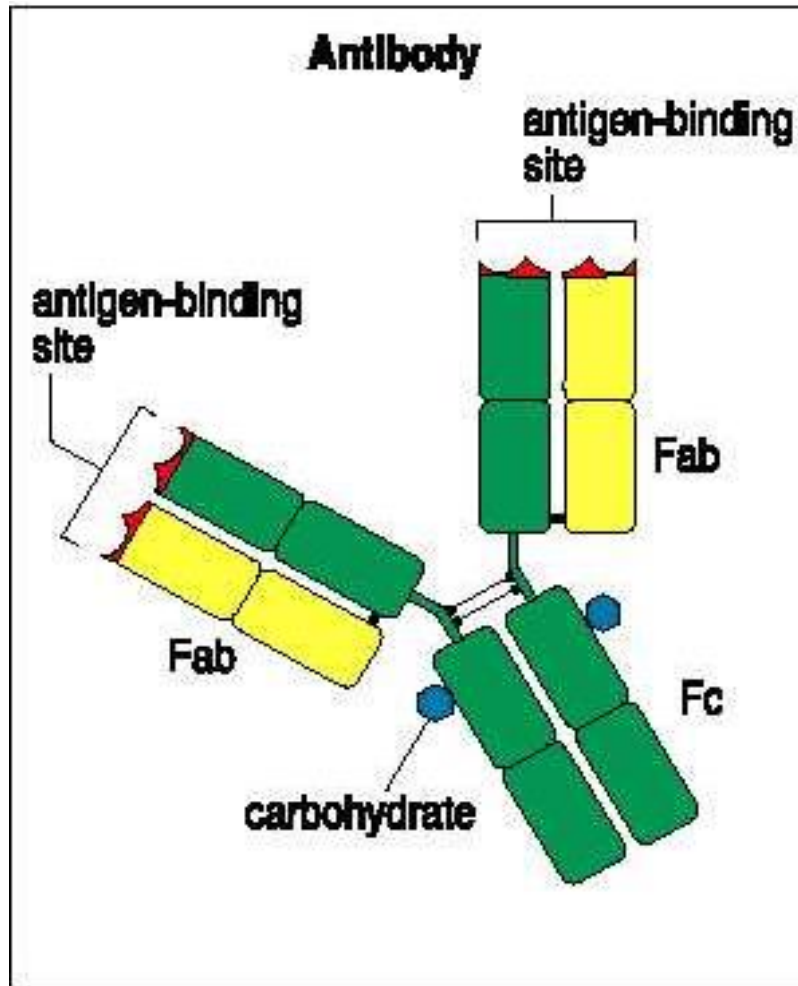
- Immunglobulinok
- B-sejt receptorok (BcR)
- T-sejt receptorok (TcR)
- MHC I és II osztály

Jellegzetességük, hogy genetikailag konzervált, 110 aminosavból álló domén struktúrákból épülnek fel.

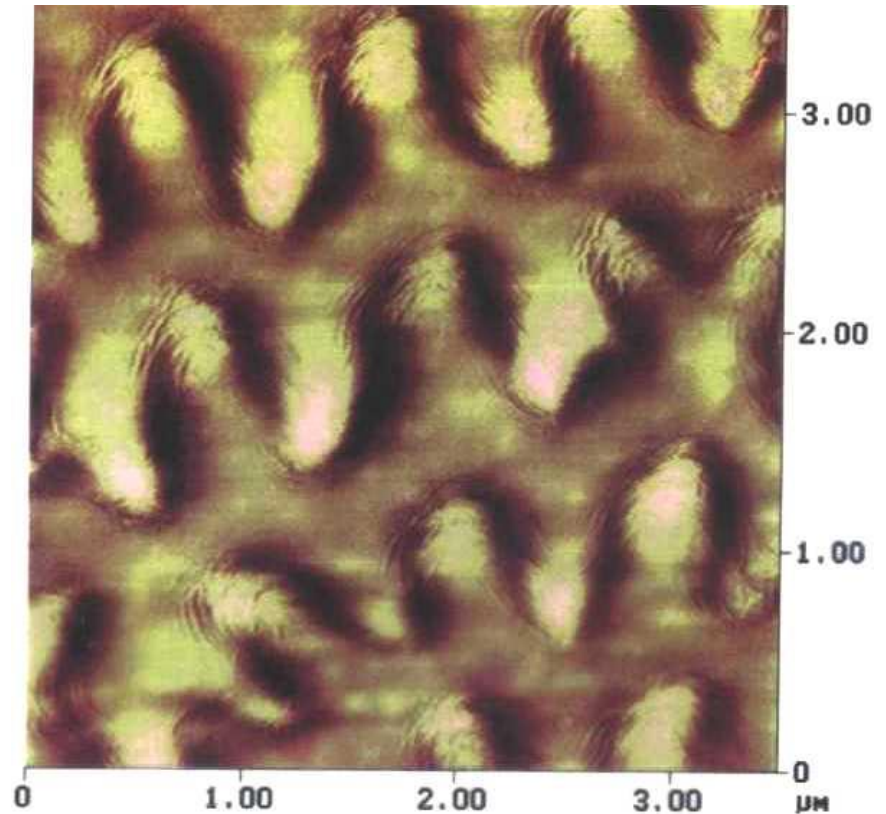
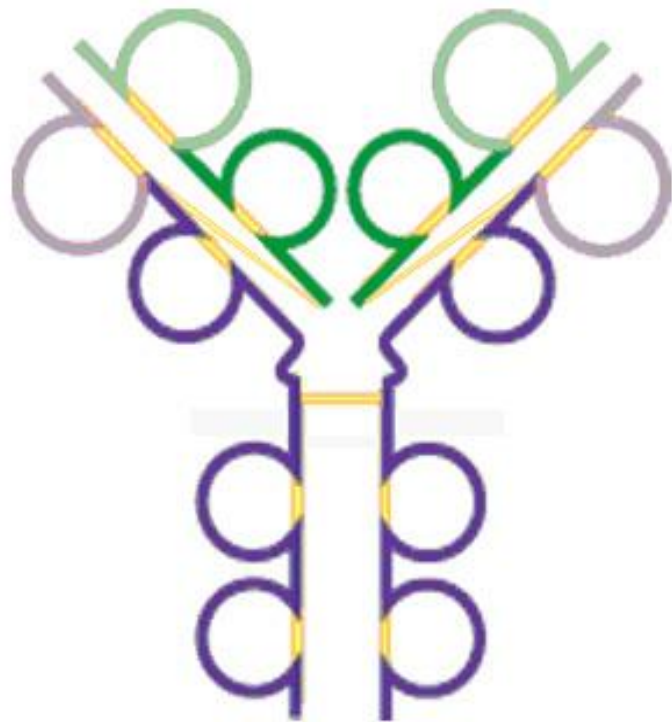
Felismerő molekulák

Szolúbilis antigének
felismerése

Bemutatott (denaturált)
antigének felismerése

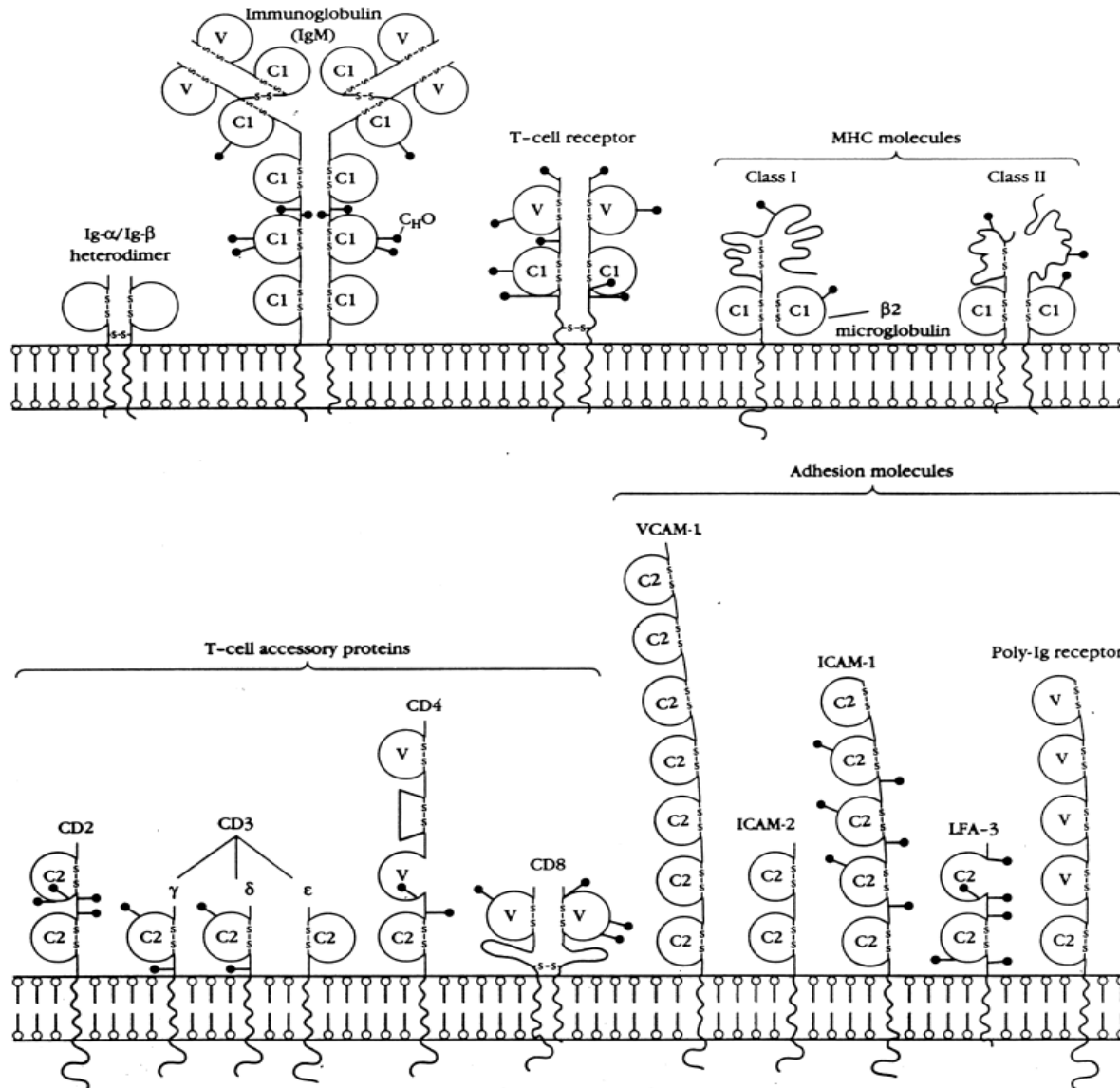


Domén szerkezet



110 aminosavból álló, S-S-hidakkal összekapcsolt gyűrű/hurok-szerű képletek, melyek aminosav sorrendje genetikailag konzervált.

Immunológiai felismerő molekulák



**Antigén-
specifikus
felismerő
molekulák**

**Járulékos
molekulák**

Immunglobulin molekula

CDR

Variábilis régió

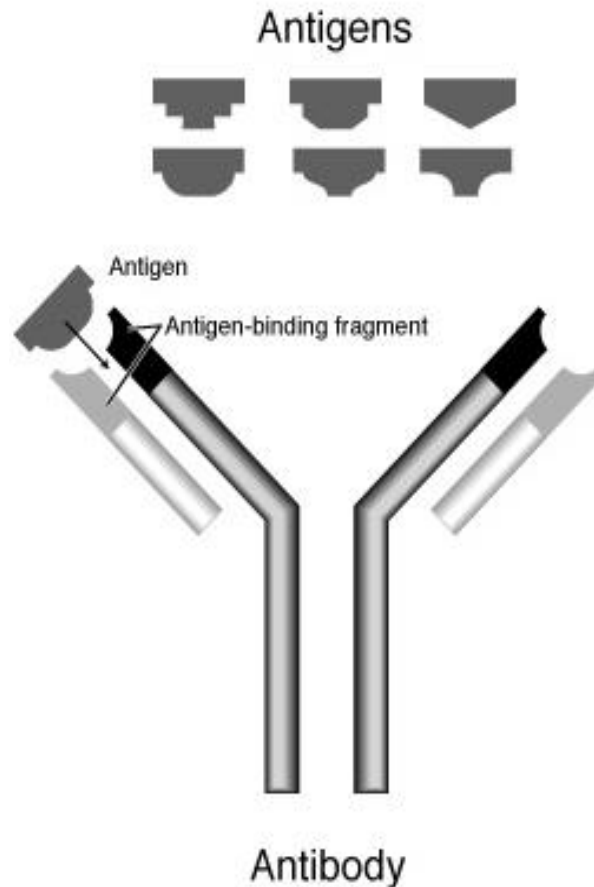
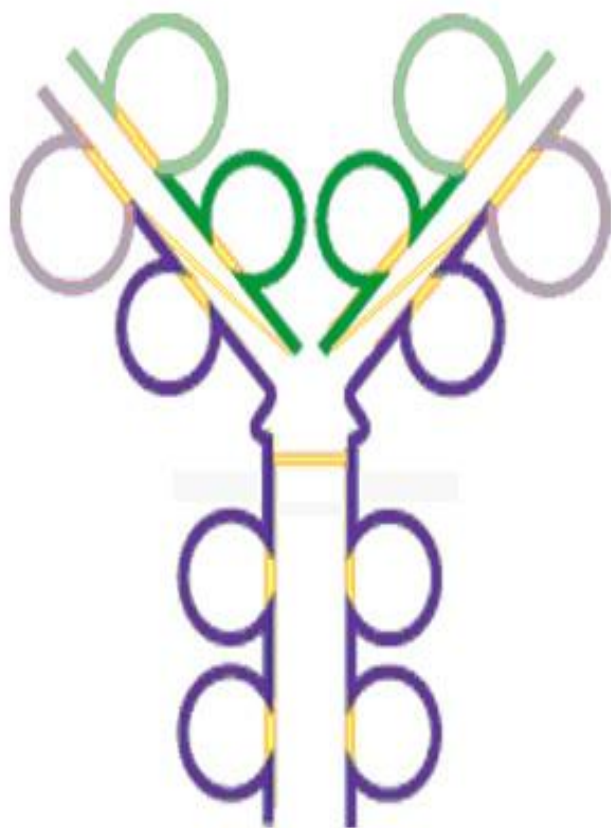
Idiotípus

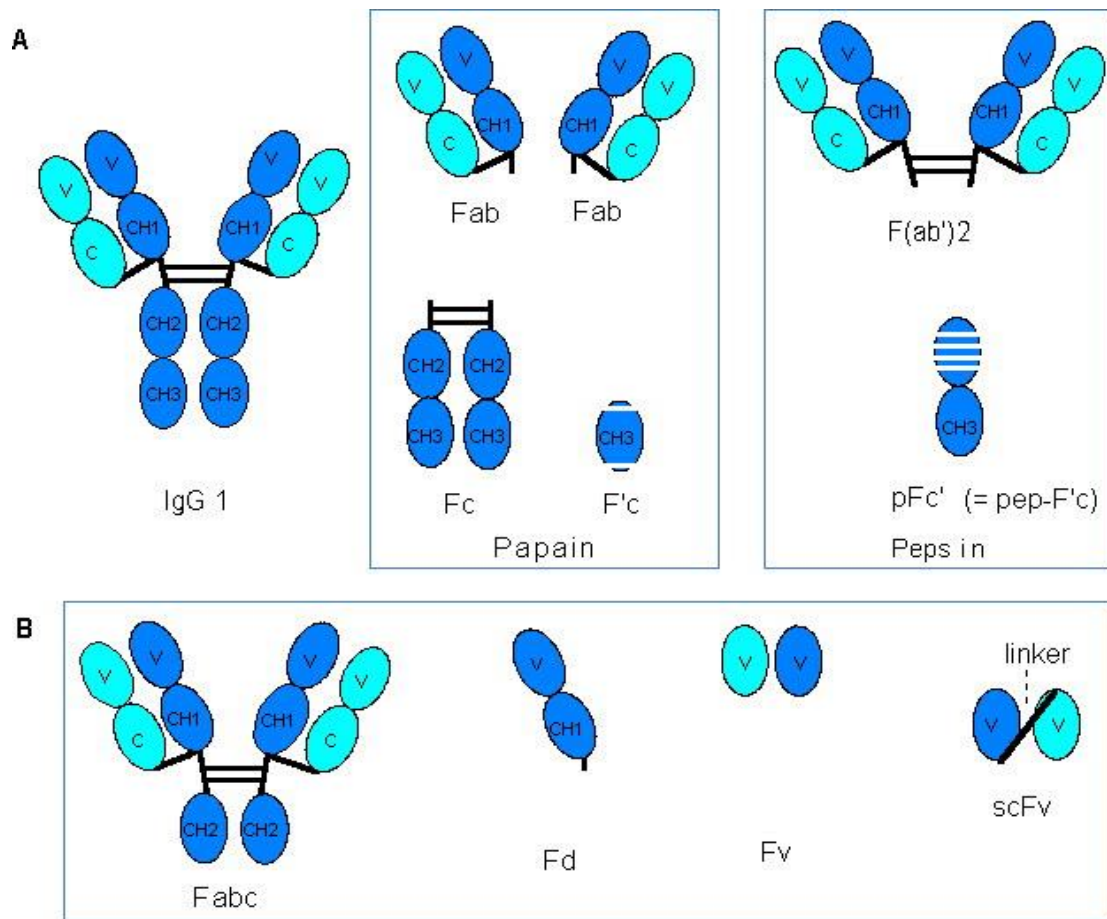
Fab fragmens

Constans régió

izotípus

Fc fragmens





Ig domén: láncon belüli S-S-kötések hurkokat képeznek, melyek globuláris szerkezetűek.

Immunglobulinok

Monofunkciós jellemző: specifikus antigén-felismerés és kötés (*az antigén bejutása előtt*). **Fab**-dependens funkció.

Polifunkciós jellemző: jelátvitel aktiválása, komplement-aktiválás, immunkomplex-képződés, Fc-receptor kötés (*az antigén-bejutás és megkötés után*). **Fc**-dependens funkciók.

Ig izotípusok

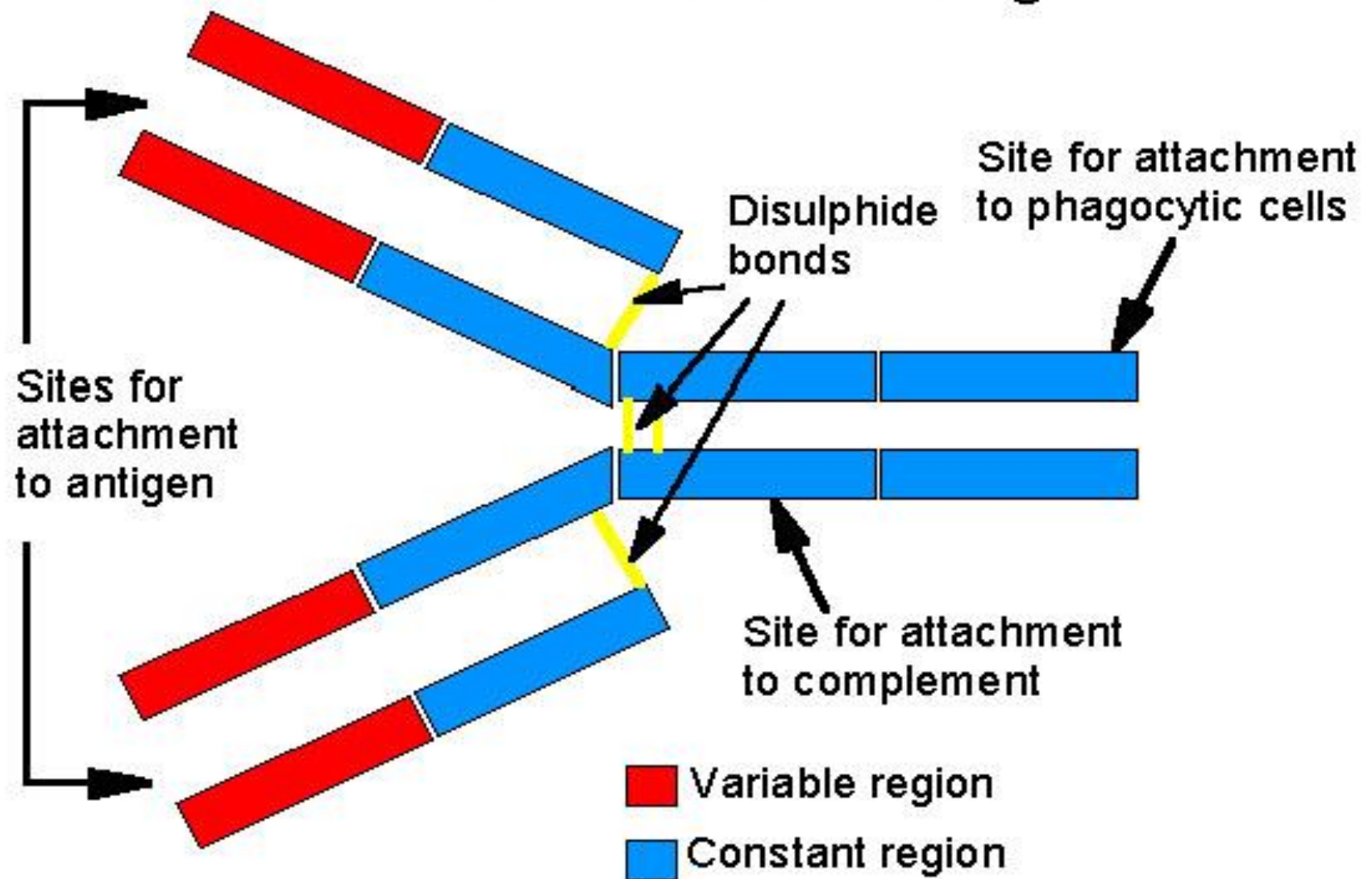
- A könnyű (L) és nehéz (H) lánc konstans (C) régió összetétele alapján
- **C_H izotípusok:** IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Az IgD kivételével mindegyik kimutatható a szérumban.
- **C_L két izotípust** hoz létre: kappa (κ) és lambda (λ), amelyek bármelyik nehéz lánc izotípussal kapcsolódhatnak.

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	

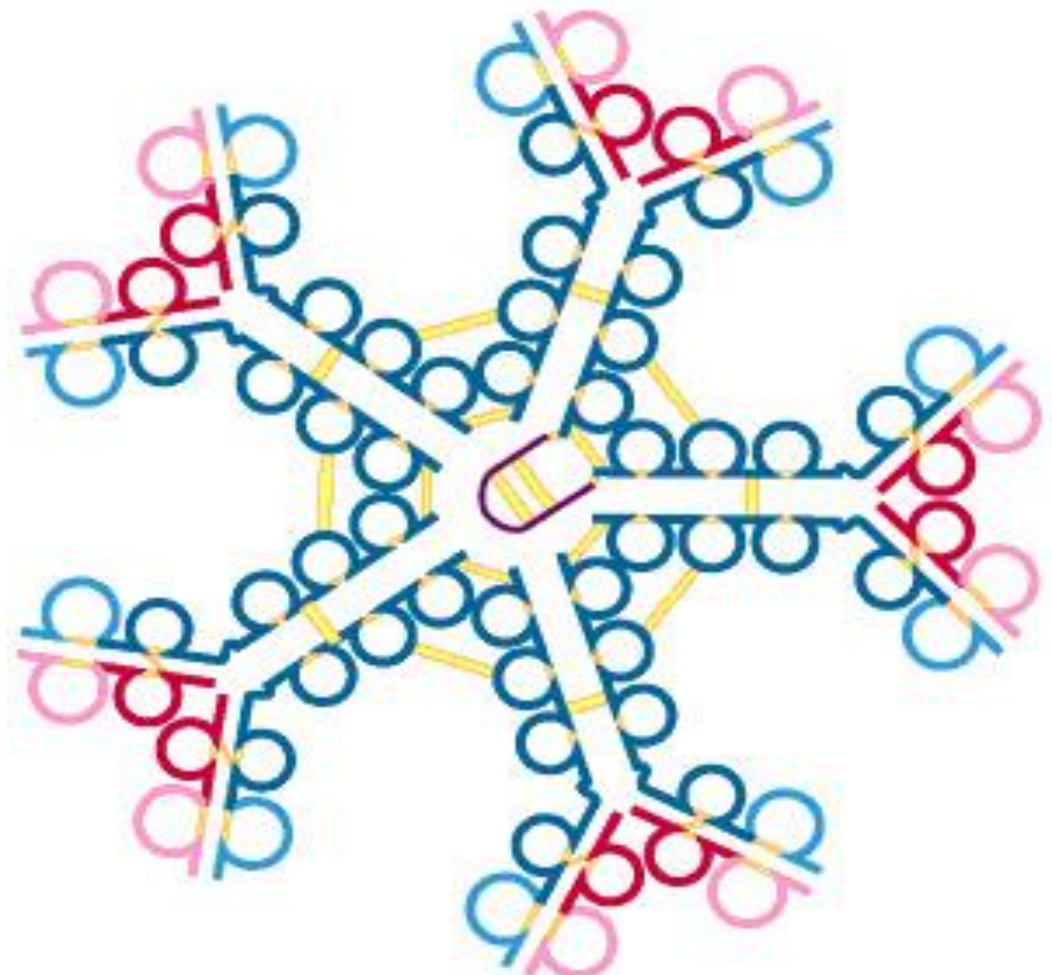
Pronunciation of Greek letters:

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

Structure of Immunoglobulin G1

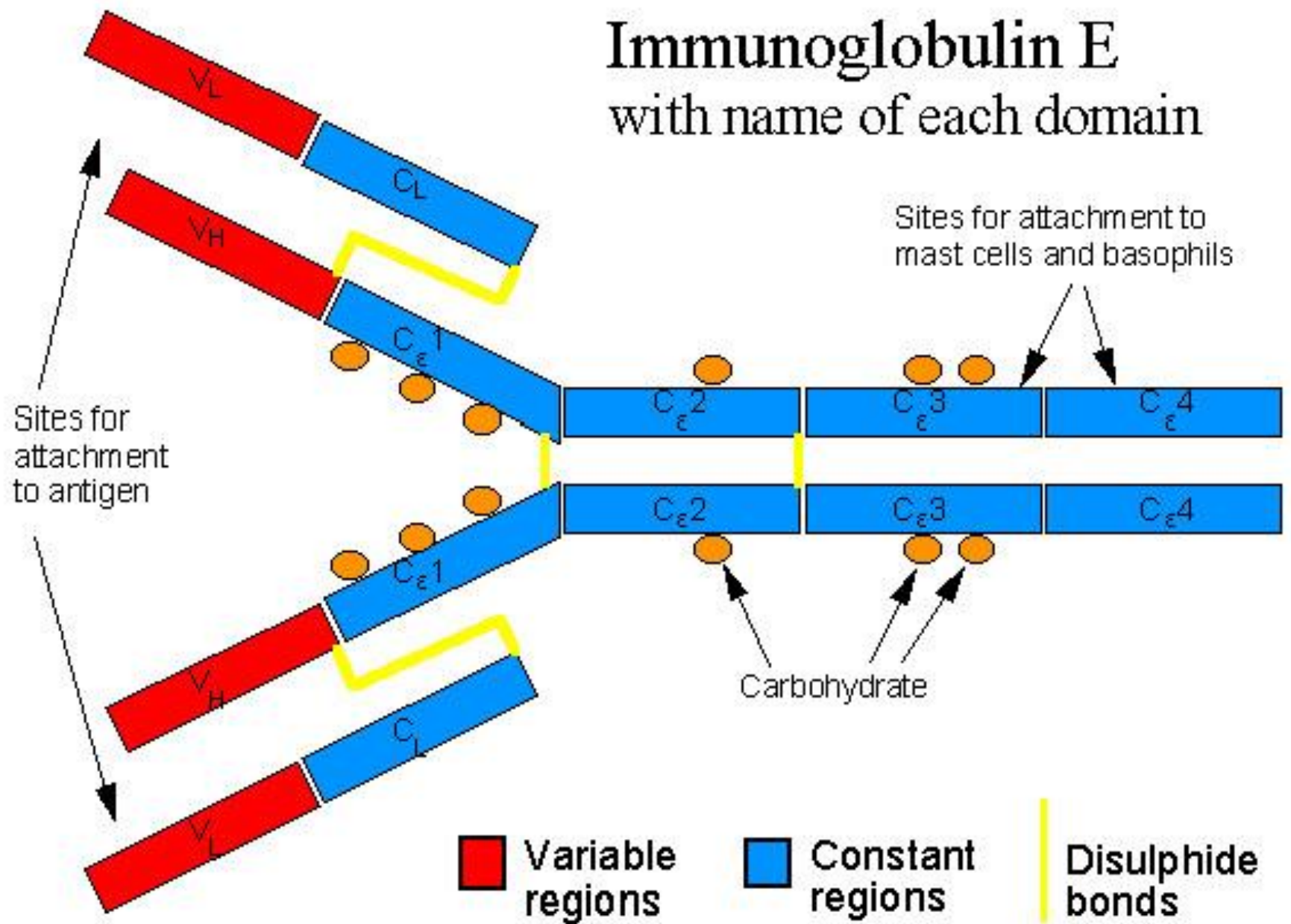


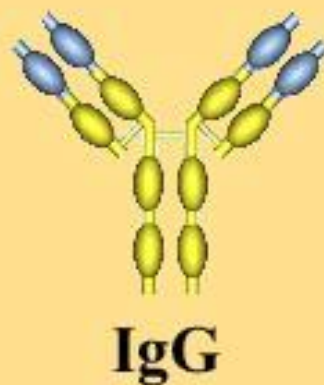
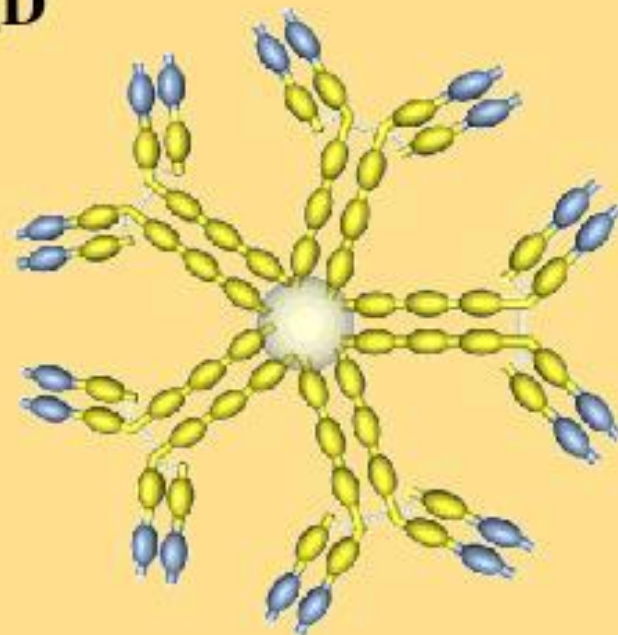
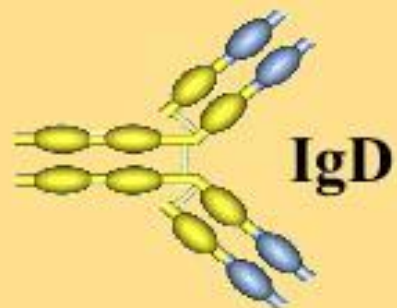
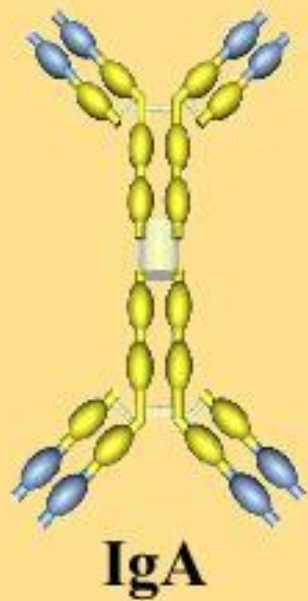
IgA és IgM



Immunoglobulin E

with name of each domain

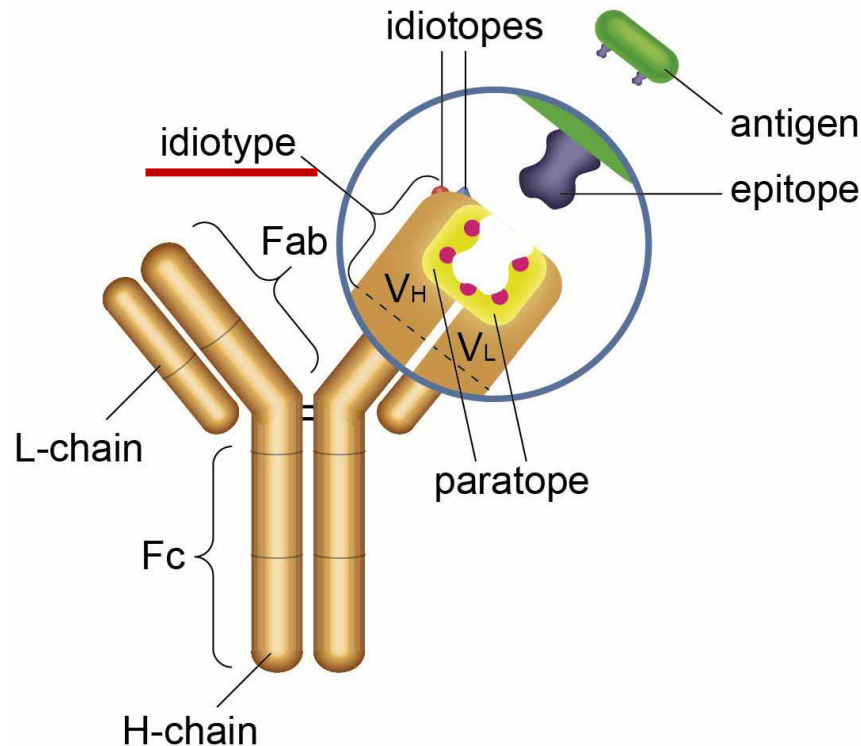




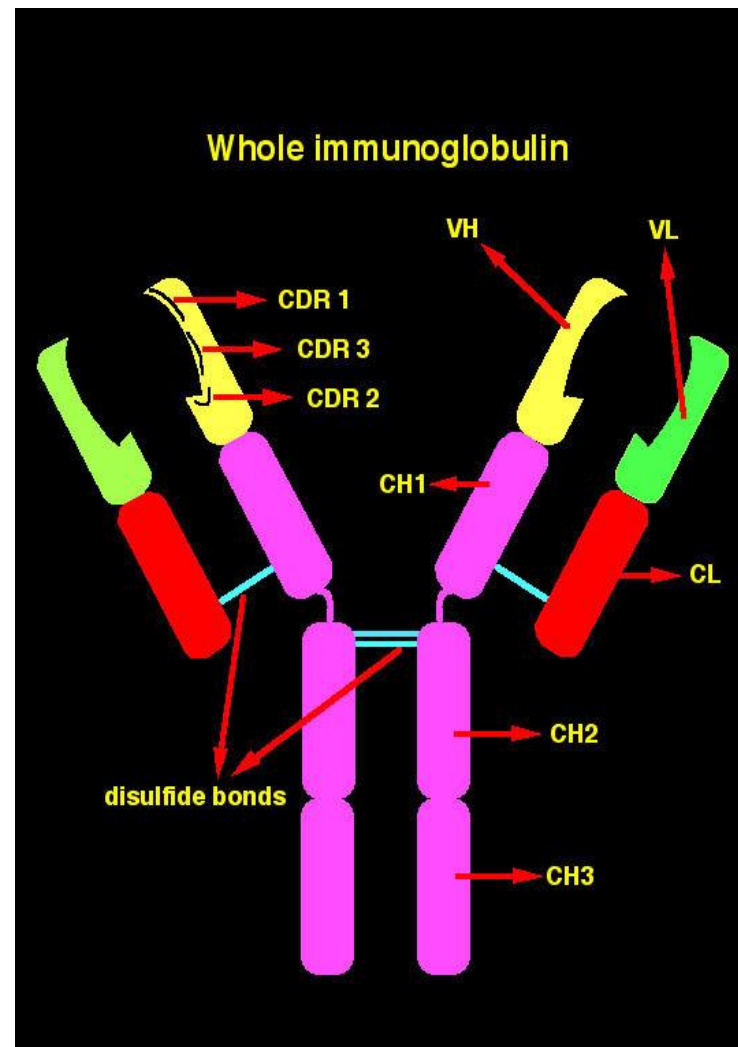
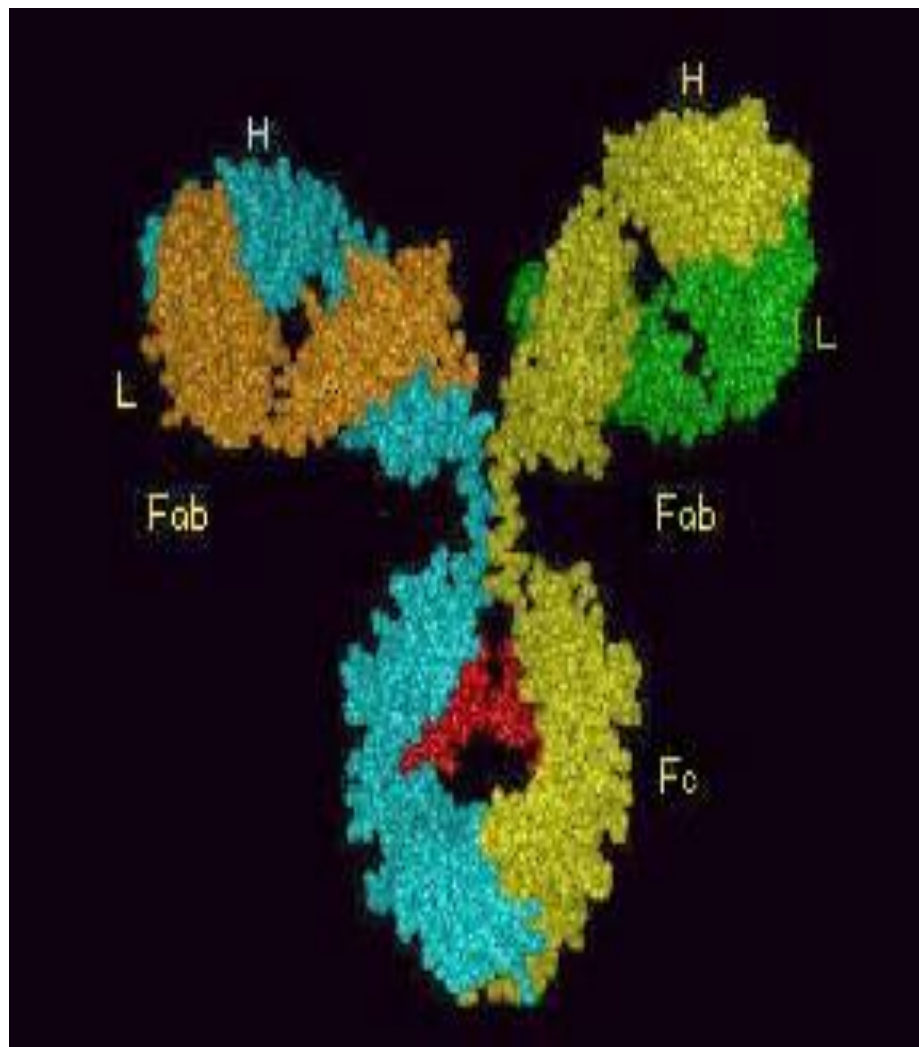
Ig idiotípus

A V-régió egyedi antigén-determinánsai, összességük minden antitestre egyedien jellemző.

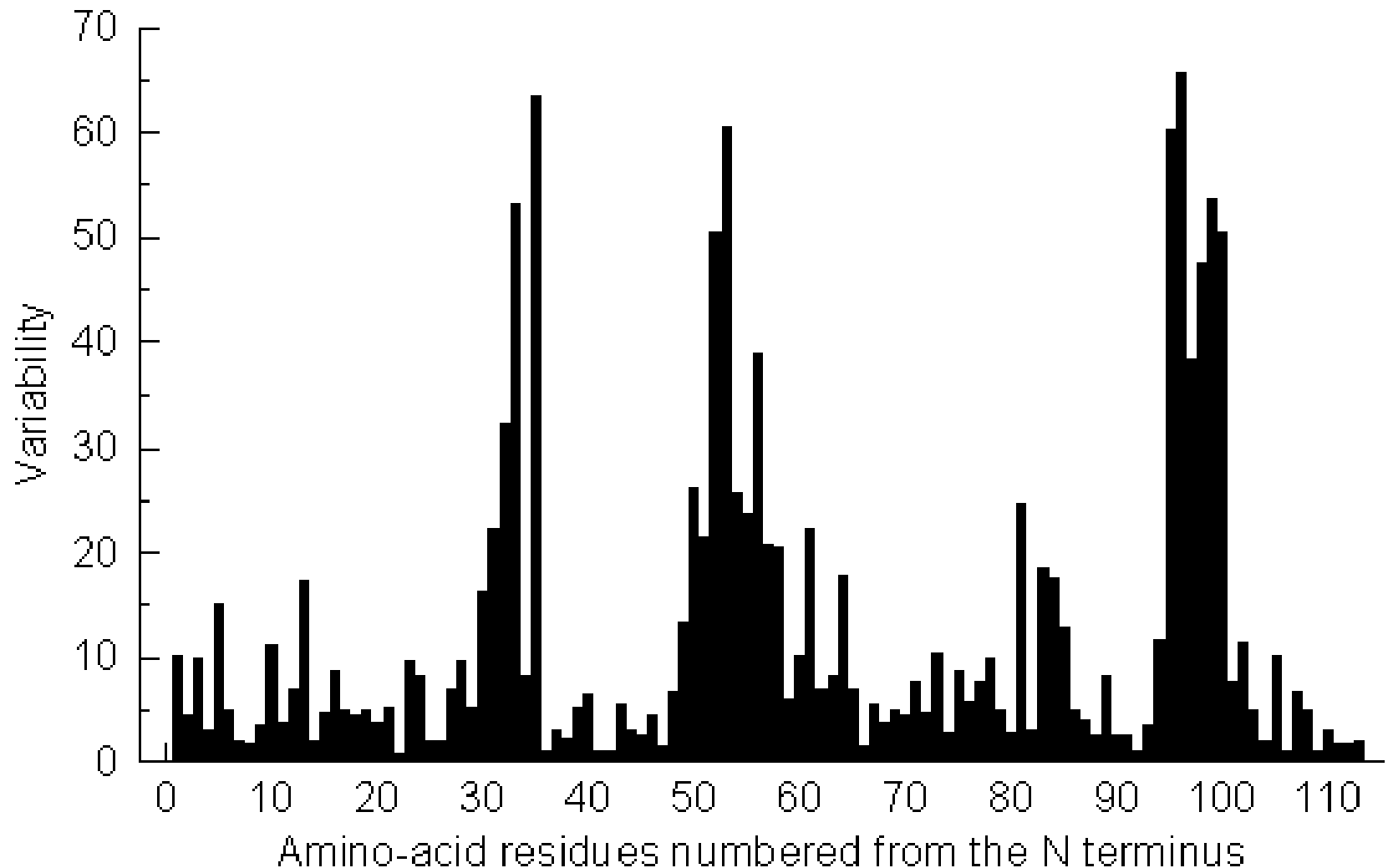
A könnyű és nehéz láncok három-három hipervariábilis régiója (CDR) együttesen alakítja ki.



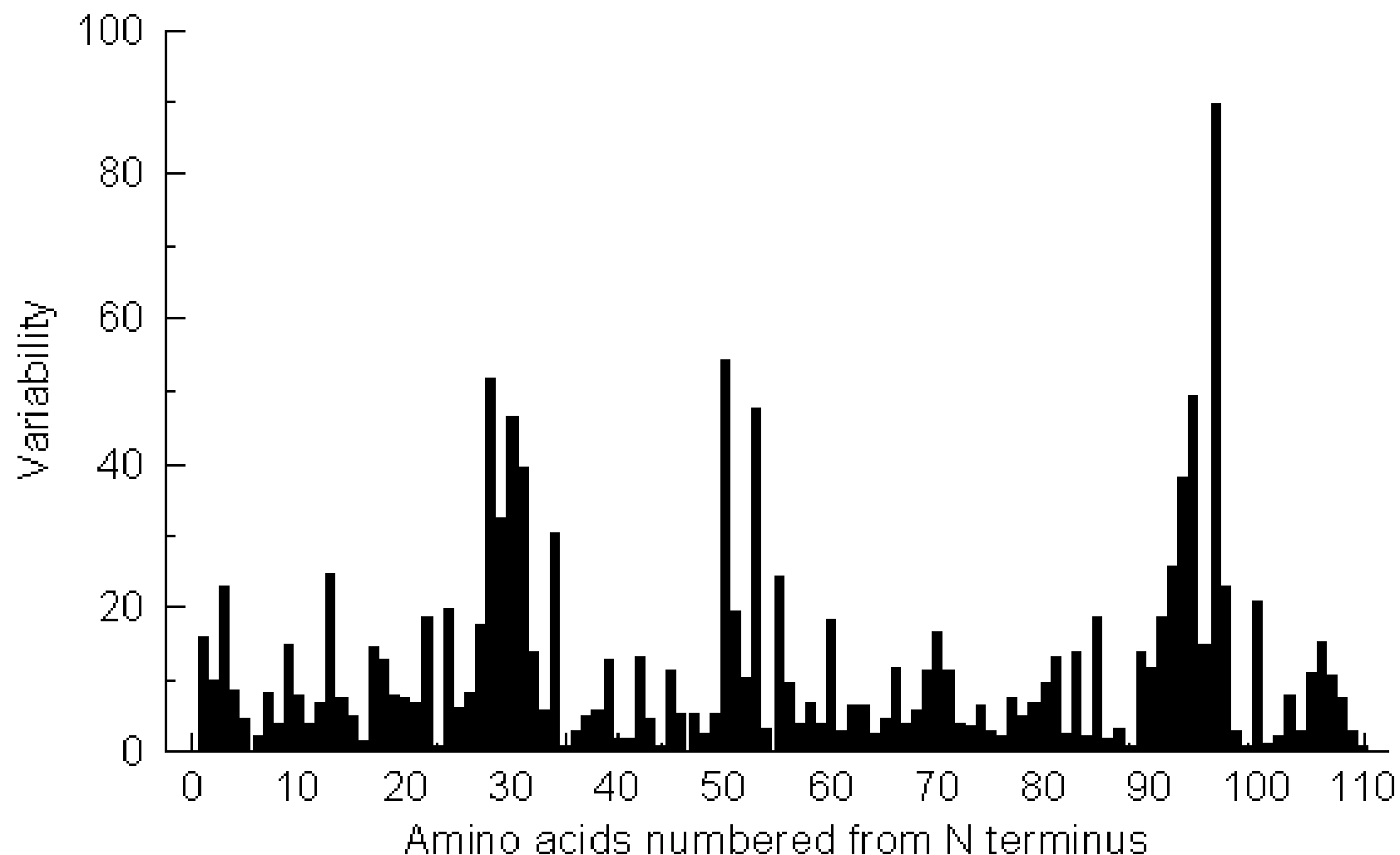
Az IgG szerkezete



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

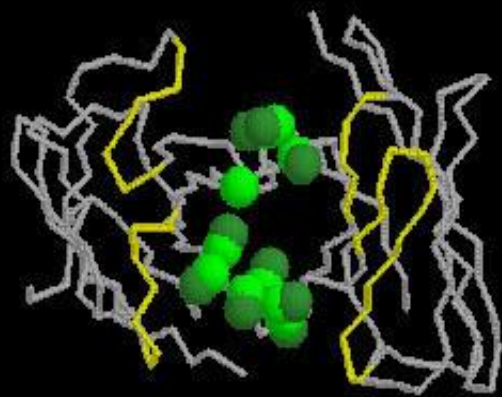
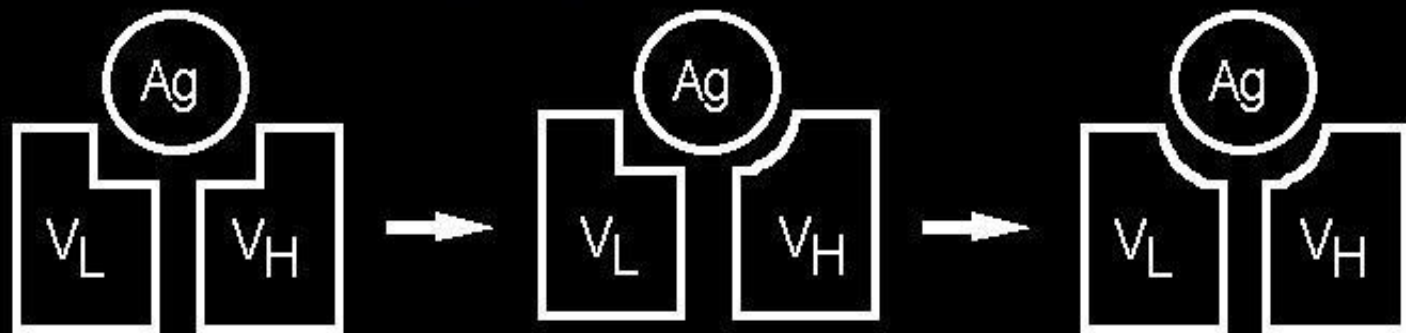


Variability of amino-acid residues in the variable region of Immunoglobulin L chains

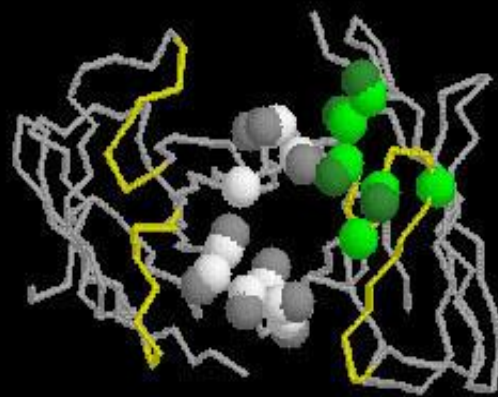


Antibody affinity maturation

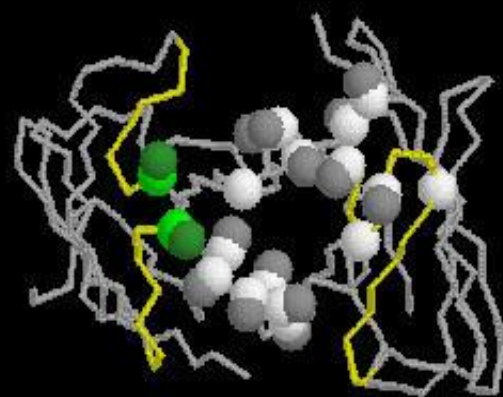
Pini et al. (1998) J. Biol. Chem. *273*, 21769-21776



1st library



2nd library



3rd library

Normál immunglobulin megoszlás

IgG – vér, nyirok, transzplacentáris transzport anyából a magzatba (Mw 150 kD)

- Toxin és vírus-neutralizáció

IgM – vér, nyirok (pentamer), sejtfelszíni receptor (Mw 900 kD)

- Fertőzés kezdeti szakaszában megjelenő antitest.

IgA – nyálkahártya-felszín, vér (dimer vagy tetramer forma)
(Mw 150-600 kD)

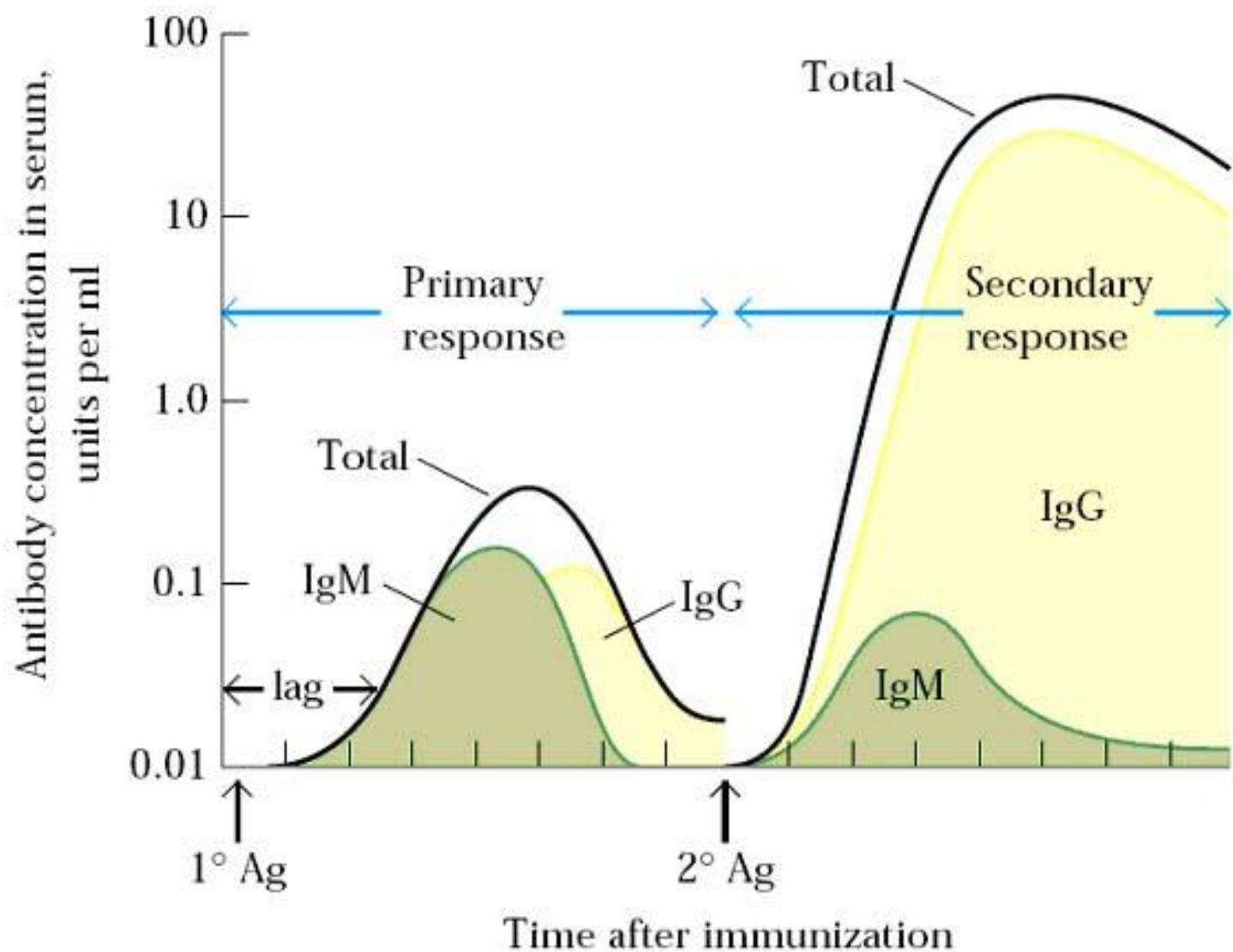
IgD – BcR-összetevő (Mw 150 kD)

- Egyelőre ismeretlen funkció

IgE – vér (sejtfelszínhez kötött)

- (Mw 190 kD) allergiás reakció kiváltása

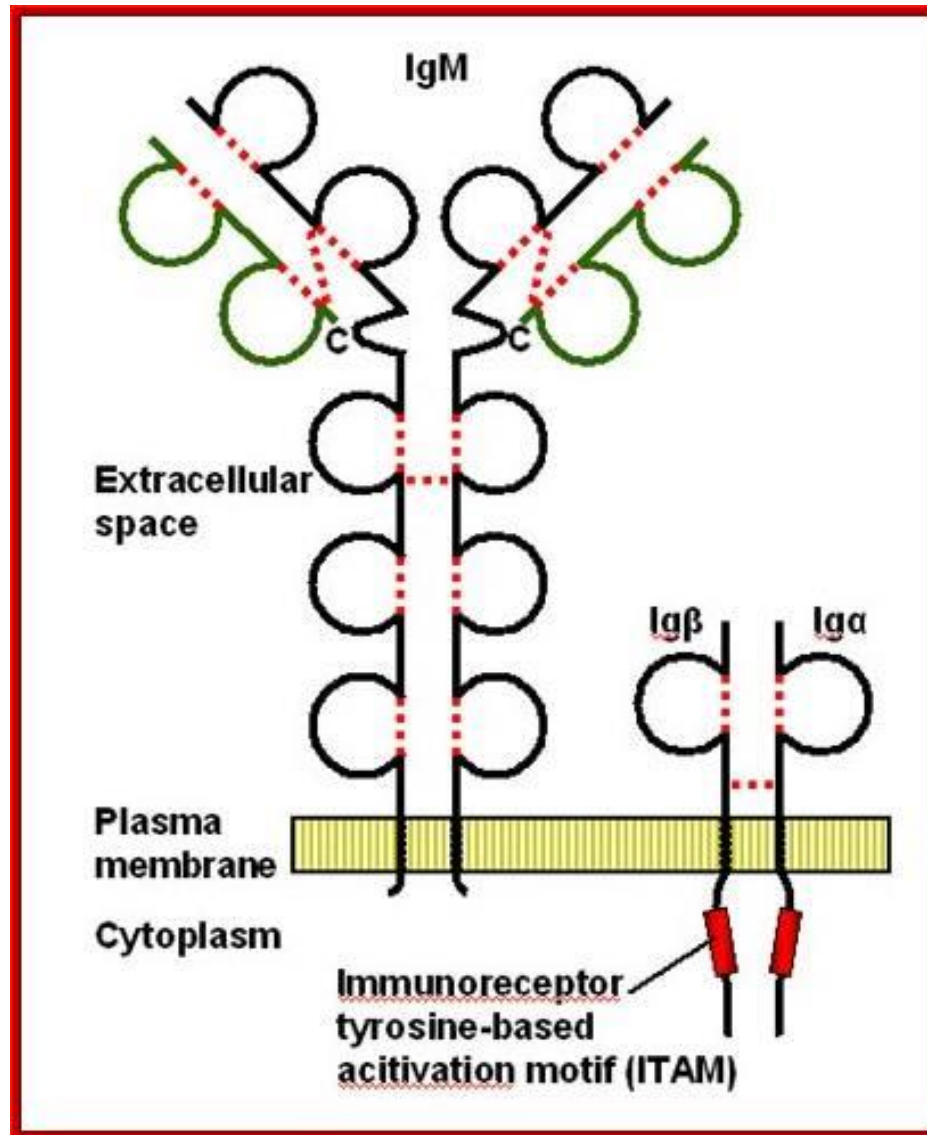
Az antitest-termelés kinetikája



Antigén – antitest reakciók

- **neutralizáció (pl. toxinok)**
- **precipitáció (szolubilis molekulák)**
- **agglutináció (kisebb partikulumok, baktériumok)**
- **opszonizáció (nagyobb partikulumok, baktériumok, sejtek, paraziták)**
- **komplement fixálás**

B sejt receptor kompleks



T sejt receptor komplex az érett T sejteken

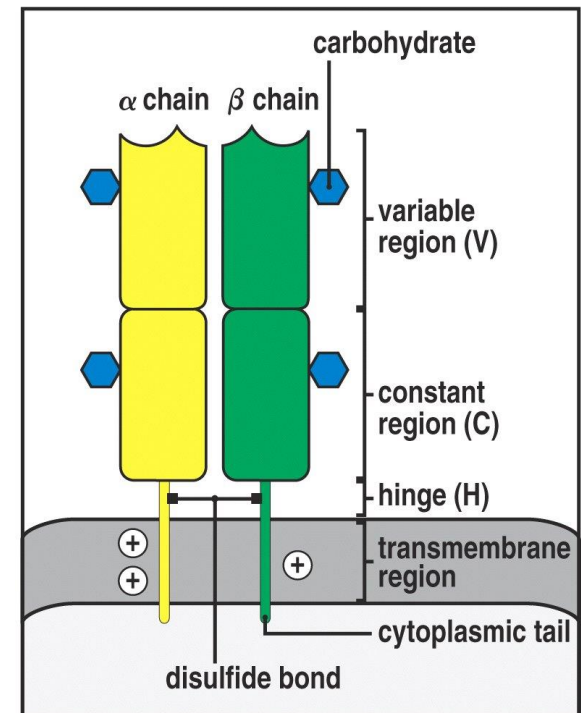
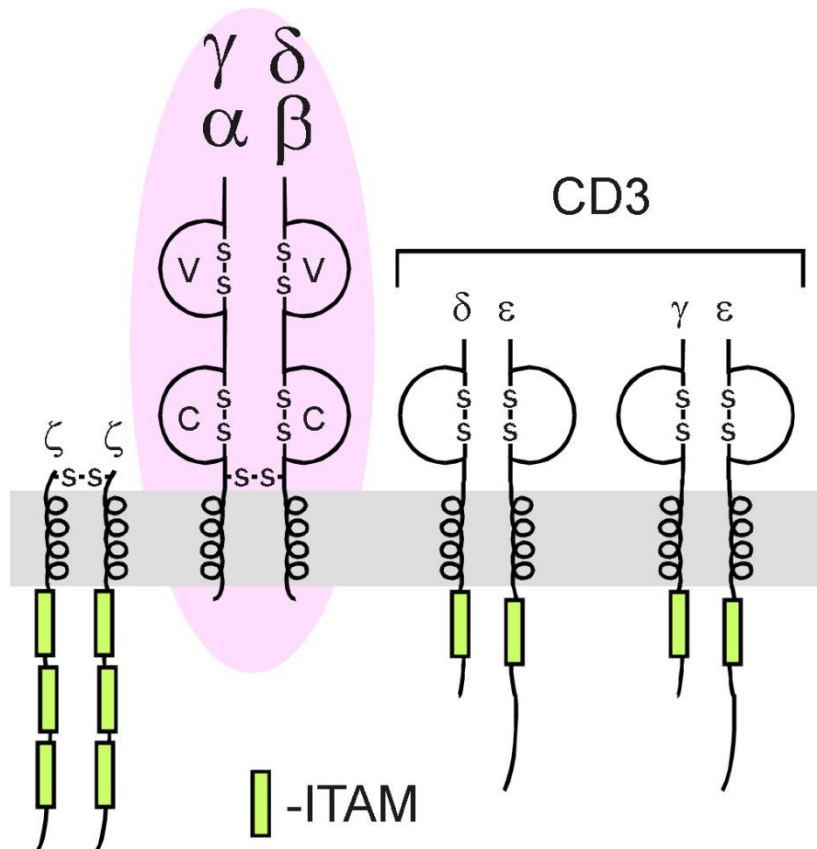
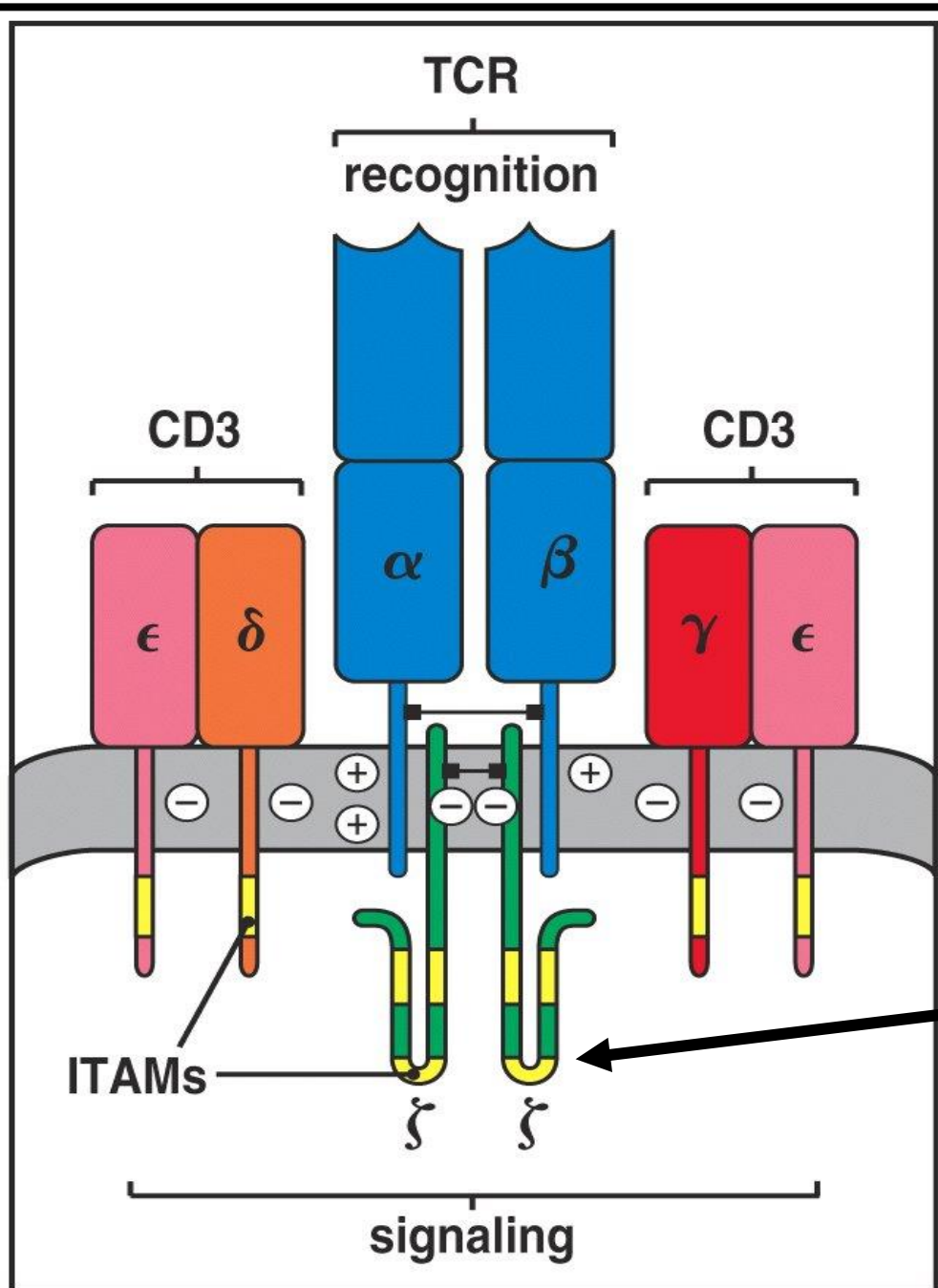


Figure 3-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

$\alpha\beta$ TcR – SP(CD4+ or CD8+)
 $\gamma\delta$ TcR – DN (CD4-CD8-)

T cell receptor complex



ITAMs

Immunoreceptor
Tyrosine-based
Activation
Motifs