

# Immunbiologie

## Teil 3

## **Haupthistokompatibilitätskomplex (1):**

- **es gibt einen grundlegenden Unterschied, wie B-Lymphozyten und T-Lymphozyten ihr relevantes Antigen erkennen**
- **B-Lymphozyten binden direkt an das komplette Antigen indem ihr Rezeptor Aminosäuren erkennt, die in der Primärstruktur nicht notwendig nebeneinander liegen, die aber am gefalteten Protein in räumlicher Nachbarschaft liegen („von außen zu erkennen sind“)**
- **T-Lymphozyten können nur kurze, zusammenhängende Aminosäure-Ketten erkennen, die allerdings häufig im Inneren des Proteins liegen**
- **das bedeutet, daß das Protein abgebaut werden muß damit das Antigen in Form kleiner Peptidfragmente vorliegt**
- **ferner kann der T-Lymphozyt das Peptidfragment nur erkennen, wenn es an ein MHC-Molekül gebunden ist (erkannt wird der Komplex aus Peptidfragment + MHC-Molekül)**

## Haupthistokompatibilitätskomplex (2):

- **Major histocompatibility complex = MHC**
- **eine andere Bezeichnung lautet Human leukocyte antigens = HLA, bei anderen Spezies dann entsprechend: BoLA (bovine), SLA (swine) etc.**
- **diese Gen-Loci wurden zuerst im Rahmen einer experimentellen Transplantatabstoßung bei Mäusen beschrieben; schon bald fand man, daß Mäuse mit bestimmten Genotypen eine unterschiedlich starke Immunantwort gegen Polypeptid-Antigene zeigten**
- **die verantwortlichen Gene wurden deshalb als "immune response associated genes" = Ia-Gene bezeichnet**
- **die Genprodukte sind Glykoproteine und finden sich auf unterschiedlichen Zellen des Körpers (s.u.)**

## Haupthistokompatibilitätskomplex (2):

- es werden zwei Klassen von MHC-Genen unterschieden:

die Genprodukte, die von Klasse I MHC Genen kodiert werden, lassen sich serologisch nachweisen

> **Klasse I MHC Antigene**

die Genprodukte, die von Klasse II MHC Genen kodiert werden, konnten anfangs nur zellulär, d.h. durch Reaktion mit T-Zellen anderer Individuen nachgewiesen werden (mixed lymphocyte culture = MLC), heute ebenfalls serologisch

> **Klasse II MHC Antigene**

- Anmerkung: der Wortbestandteil Antigene stammt her von der Art des Nachweises (immunologische Reaktion mit Reagenzien aus anderen Spezies / Individuen)

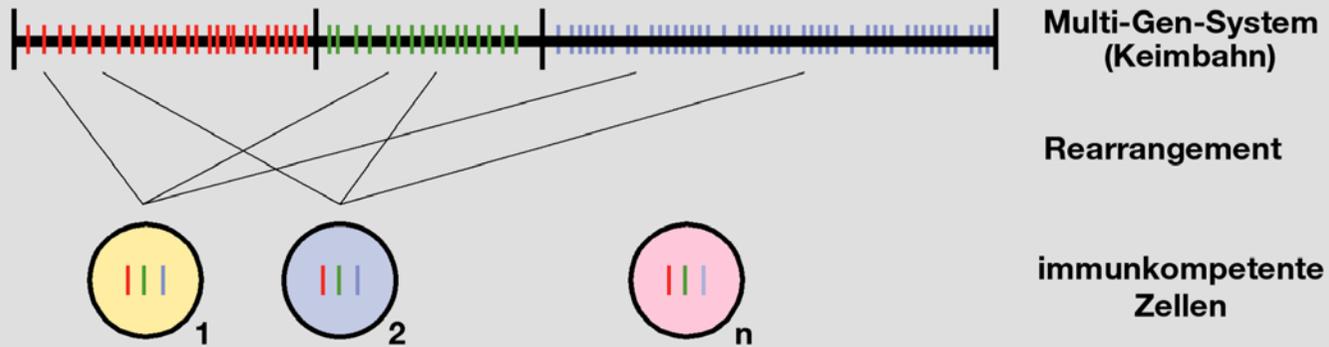
## **Haupthistokompatibilitätskomplex (3):**

- in beiden Genen gibt es unterschiedlich viele Genloci
- beim Menschen für
  - Klasse I insgesamt 3    HLA-A, HLA-B und HLA-C
  - Klasse II ebenfalls 3    HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ
- d.h. der MHC ist polygen
- bei anderen Spezies kommen andere Anzahlen von Loci vor

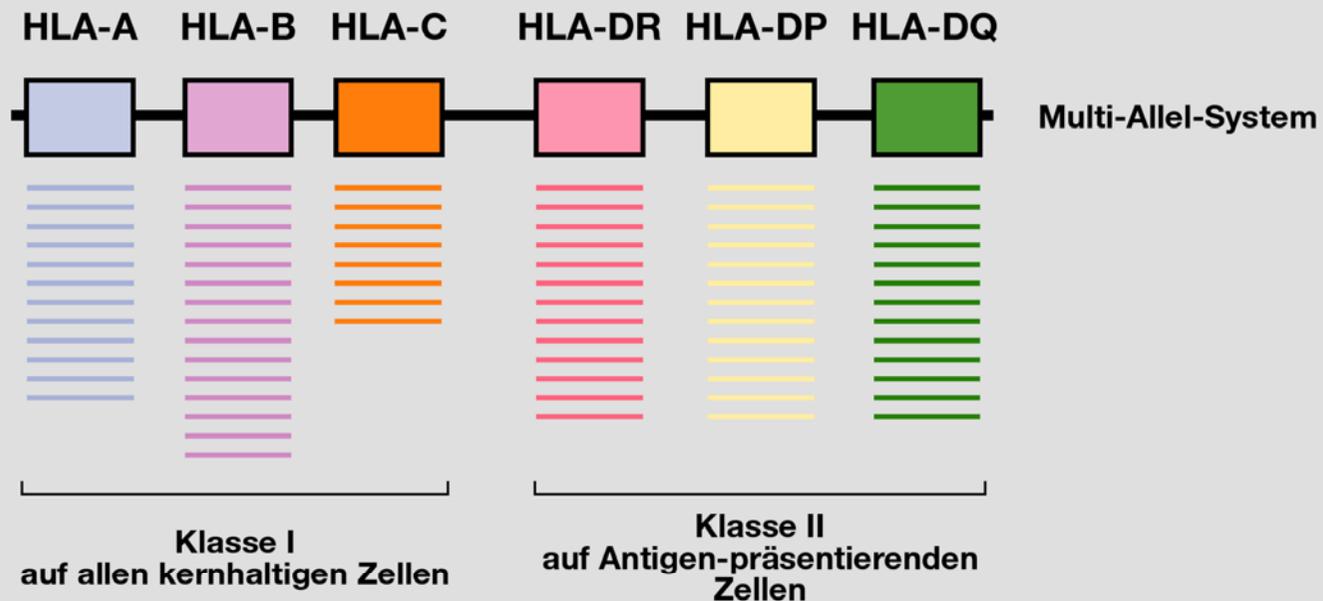
## Haupthistokompatibilitätskomplex (4):

- jedes dieser Gene weist eine Vielzahl von Allelen auf (im MHC des Menschen soll es rund 800 Allele geben)
- es handelt sich um das System mit dem größten Polymorphismus, d.h. der MHC ist auch polymorph
- das **Klasse I MHC Molekül** besteht aus einer polymorphen schweren Kette (drei Domänen, MG 43 kd, ~ 340 AS) und einer konstanten Polypeptidkette dem  $\beta$ 2-Mikroglobulin (MG:12 kd, 99 AS)
- Klasse I MHC Antigene kommen auf allen kernhaltigen Zellen vor, nicht aber auf den kernlosen Erythrozyten (was die Abwehr von Erregern in Erys (z.B. Babesien) verhindert)

## B-Zell-Rezeptor / T-Zell-Rezeptor



## Major histocompatibility complex (MHC)



## Haupthistokompatibilitätskomplex (5):

- das **Klasse II MHC Molekül** besteht aus zwei fast gleich großen Glykoproteinen ( $\alpha$ -Kette und  $\beta$ -Kette) mit jeweils zwei Domänen (MG: ~ 30 kd)
- Klasse II MHC Antigene kommen auf einer begrenzten Anzahl von Zellarten in zwei Expressionsmustern vor:

***konstitutive Expression:*** sie werden permanent in hoher Dichte von der Zelle exprimiert (dendritische Zellen in zahlreichen Geweben, interdigitierende Retikulumzellen (T-Zellareal in lymphatischen Organen), B-Lymphozyten, Thymusepithel-Zellen)

## Haupthistokompatibilitätskomplex (6):

- ***induzierte Expression:*** Makrophagen, eine Reihe von Parenchymzellen können Klasse II Antigene exprimieren, u.a. B-Zellen der Pankreasinseln, Schilddrüsenzellen im Verlauf von Autoimmunkrankheiten, aber auch bei der Transplantation
- die Expression kann durch Zytokine hochreguliert werden, Klasse I durch Interferon- $\alpha$ , - $\beta$  und - $\gamma$  (bei Virus-infizierten Zellen) und Klasse II Antigene vor allem durch Interferon- $\gamma$  (z.B. aus NK-Zellen, aktivierten TH<sub>1</sub> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen)
- die Funktion der beiden Klassen von MHC-Glykoproteinen besteht in 1. der intrazellulären Bindung von Substanzen, 2. deren Transport an die Zelloberfläche, wo sie 3. Zellen des Immunsystems präsentiert werden (Antigenprozessierung und -präsentation)

## **Haupthistokompatibilitätskomplex (7):**

- **das jeweilige Peptid wird dabei vom MHC-Molekül wie in einer Schüssel gebunden**
- **die Konformation der Schüssel wird durch das Allelmuster der jeweiligen MHC-Genorte bestimmt (damit erhält das MHC-Molekül quasi die Funktion eines dritten Antigenrezeptor-Systems, wobei der Polymorphismus verglichen mit den B- bzw. T-Zellrezeptoren wesentlich kleiner ist)**
- **ist eine Bindung der Substanz aufgrund der Konfiguration der MHC-Moleküle nicht möglich, ist eine Präsentation nicht möglich und damit gibt es bei Fremdsubstanzen keine Immunantwort (das Individuum oder die Spezies ist unempfindlich oder reagiert als „low responder“), hierin liegt die Erklärung für die primäre Entdeckung der "Ia"-Gene**

## Haupthistokompatibilitätskomplex (8):

- das vom MHC-Molekül gebundene Antigen wird jeweils dem T-Lymphozyten mit dem passenden, spezifischen T-Zell-Rezeptor präsentiert
- dabei bestimmt der konstante Anteil der MHC-Moleküle mit welcher T-Zell-Subpopulation eine Bindung stattfindet:

Ligand	Rezeptor	T-Zell-Subpopulation
Klasse I MHC	CD 8	zytotoxische T-Lymphozyten
Klasse II MHC	CD 4	T-Helfer-Lymphozyten

- für eine effektive Immunreaktion sind weitere co-stimulatorische Rezeptor-Ligand-Interaktionen erforderlich

## Haupthistokompatibilitätskomplex (9):

- nochmals: das Antigen wird intrazellulär an MHC-Moleküle gebunden und an die Zelloberfläche transportiert:
- *zytoplasmatische Substanzen*: von allen Proteinen (Erreger, körpereigene Proteine), die von einer Zelle synthetisiert werden, wird ein Teil im Zytoplasma durch einen Multi-Proteasen-Komplex, das **Proteasom**, zu Peptidbruchstücken (8 - 10 AS) abgebaut, die ins Lumen des endoplasmatischen Retikulums transportiert werden, wo sich auch die MHC Klasse I Moleküle befinden
- dort werden die Peptide an das MHC Klasse I Molekül gebunden und an die Zelloberfläche transportiert

## **Haupthistokompatibilitätskomplex (10):**

- hier kann mittels des **CD 8 Co-Rezeptors** nur die **Bindung** von **zytotoxischen T-Zellen** erfolgen

**damit kann die Zerstörung einer infizierten Zelle (Viren, Protozoen) eingeleitet werden (MHC Klasse I Moleküle auf fast allen kernhaltigen Zellen !!)**

## **Haupthistokompatibilitätskomplex (11):**

- **Material, das von Zellen phagozytiert wurde, wird lysosomal abgebaut, Peptid-Bruchstücke von 12 - 18 AS werden im ER an die dort befindlichen Klasse II Moleküle gekoppelt, transportiert und ebenfalls an der Zell-Oberfläche präsentiert**
- **jetzt aber an CD 4 positive Helfer-T-Zellen, dadurch wird u.a. die Synthese zahlreicher Lymphokine induziert (IL2, IL3, IL4, IL5,  $\gamma$ -Interferon), die entweder für die B-Lymphozyten-Reifung notwendig sind (humorale Immunantwort) oder die zur Aktivierung von Monozyten/Makrophagen dienen (zelluläre Immunantwort)**
- **das bedeutet, daß die Art der Noxe / des Antigens selbst die Art der hervorgerufenen Immunantwort beeinflusst**