Antigenpräsentation und das MHC-System

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Michael Stassen

Antigenpräsentation und das MHC-System

Geschichtliches:

- "Major Histocompatibility Complex" (MHC) und "Immune Response" (IR) Gene

- Struktur und Expression der MHC-Moleküle

- Polygenie, kodominante Vererbung und Polymorphismus der MHC-Gene

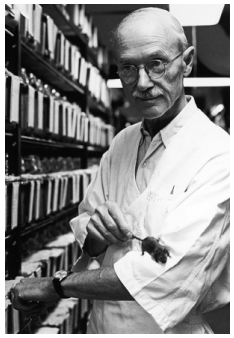
- Endogene (MHC I) und exogene (MHC II) Herkunft der präsentierten Peptide

- MHC-Restriktion: T-Zellen erkennen Peptide nur in Kombination mit MHC

- Alloreaktivität:
  Fremde MHC-Moleküle wirken als Antigene bei der Transplantatabsoßung

Superantigene:

- Unspezifische Aktivierung von T-Zellen durch Kreuzvernetzung von MHC und T-Zell-Rezeptor



Major Histocompatibility Complex (MHC) und Immune Response (IR) Gene

Wichtig für Transplantatabstoßung zwischen inkompatiblen Individuen

Nobelpreis 1980 zusammen mit Baruj Benacerraf und Jean Dausset

George Snell: „*The MHC was originally discovered because of its role in the rejection of transplants made between incompatible individuals.....An influence on transplants probably is entirely Irrelevant to the true function of such genes.*“ (Nobel lecture, 1980)

Transplantat

eigene Haut

= keine Abstoßung

SYNGEN
(Inzuchtstamm a => a)

= Keine Abstoßung

ALLOGEN
(Inzuchtstamm a => b)

= Abstoßung

Histocompatibility oder H-Gene (Maus: H-2 auf Chromosom 17)

Identifiziert durch genetische Koppelungsanalysen mit weiteren dominant vererbten Merkmalen.

George Snell (1940s): Bestimmung der Genregion des MHC mit Hilfe von Mausinzuchtstämmen.

- Für die Abstoßung sind die **Histokompatibilitätsgene** verantwortlich.
- In der Maus wurden sie als **Histocompatibility-2 (H-2) Gene** bezeichnet.
- Hauptsächlich verantwortlich für eine Abstoßungsreaktion sind 3 Gene:

  H-2K, H-2D und H-2L (Maus; Chromosom 17)

  HLA*-A, HLA-B und HLA-C (Mensch; Chromosom 6)

- **Die allgemeine Bezeichnung ist heute MHC Klasse I (MHC I)**

*HLA = Human Leukocyte Antigen

Baruj Benacerraf (1960s/1970s):

Entdeckung der *Immune response* Gene

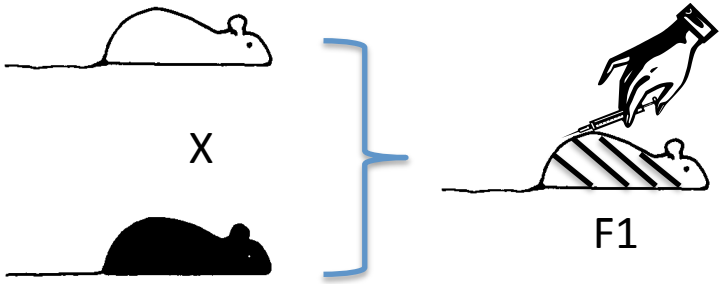
Nobelpreis in Physiologie oder Medizin 1980 zusammen mit Goerge Snell und Jean Dausset

Dinitrophenol gekoppelt an poly-L-Lysin

→ Produktion spezifischer Antikörper = Immune responder

Dinitrophenol gekoppelt an poly-L-Lysin

→ Keine spezifischen Antikörper = Immune nonresponder



→ Immune responder

Die Fähigkeit, dass ein Antigen dem Immunsystem präsentiert wird, ist in der Keimbahn kodiert, d.h. genetisch vererbbar und dominant

Baruj Benacerraf (1960s/1970s):

Entdeckung der *Immune response Gene*

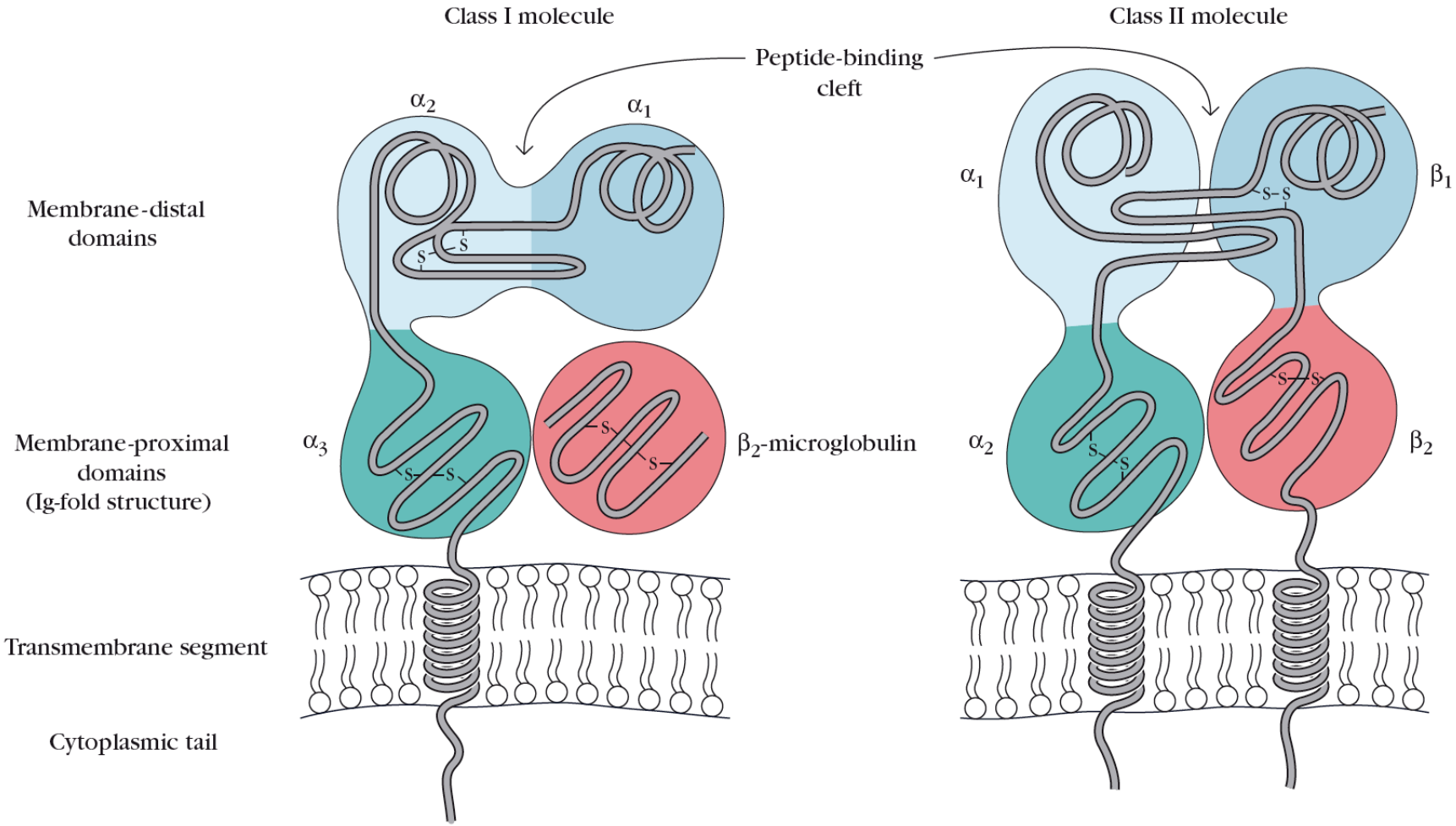
Nobelpreis in Physiologie oder Medizin 1980 zusammen mit Goerge Snell und Jean Dausset

➡ **Durch Maus Inzuchtstämme, welche dokumentierte Rekombinationen im H-2 Locus zeigen, konnte die I-Region innerhalb des H-2 Locus lokalisiert werden.**

- Die entsprechende Region wird I-Region genannt.
- 2 Gene bei der Maus: **I-A und I-E**
- 3 Gene beim Menschen: **HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR**

➡ Die Allgemeine Bezeichnung ist heute MHC Klasse II (MHC II)

Die Gene des MHC kodieren membranständige dimere Proteine,
die Peptide binden und an der Zelloberfläche präsentieren



MHC I: α-Kette (variabel) +
β_2-Mikroglobulin (konstant)

MHC II: α-Kette (variabel) +
β-Kette (variabel)

Expression der MHC-Moleküle

MHC I auf kernhaltigen Körperzellen: Erkennung durch $CD8^+$ T-Zellen (cytotoxische T-Zellen)

MHC II auf „antigenpräsentierenden“ Zellen (Def.): Erkennung durch $CD4^+$ T-Zellen (T-Helferzellen)

Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
T cells	+++	+*
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Other antigen-presenting cells (eg Langerhans' cells)	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	–
Hepatocytes	+	–
Kidney	+	–
Brain	+	–†
Non-nucleated cells		
Red blood cells	–	–

© 1997 Current Biology Ltd. / Garland Publishing, Inc.

Die Gene des MHC bilden eine genetische Einheit („Koppelungsgruppe“): der Haplotyp

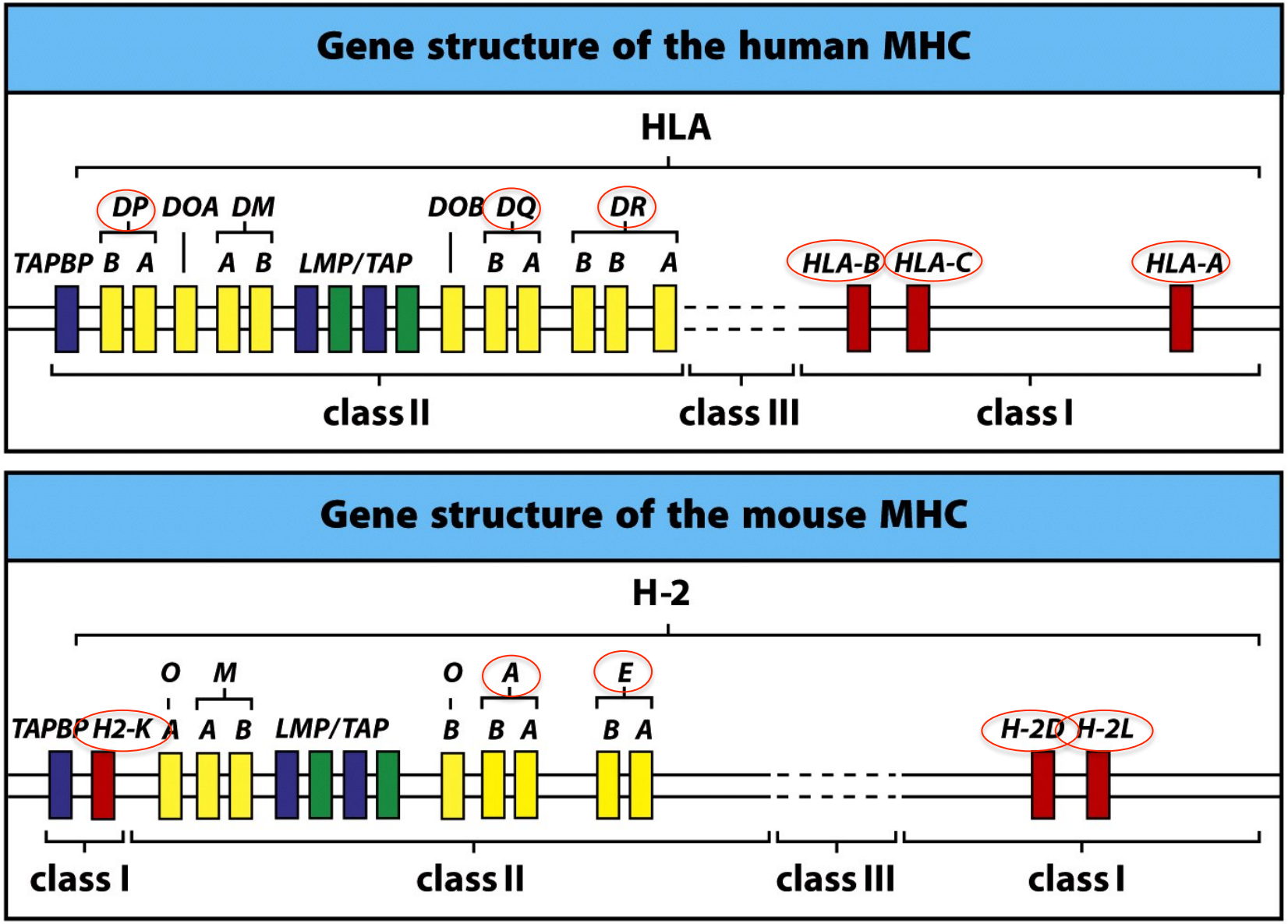


Figure 5-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

MHC-Moleküle werden kodominant vererbt und exprimiert

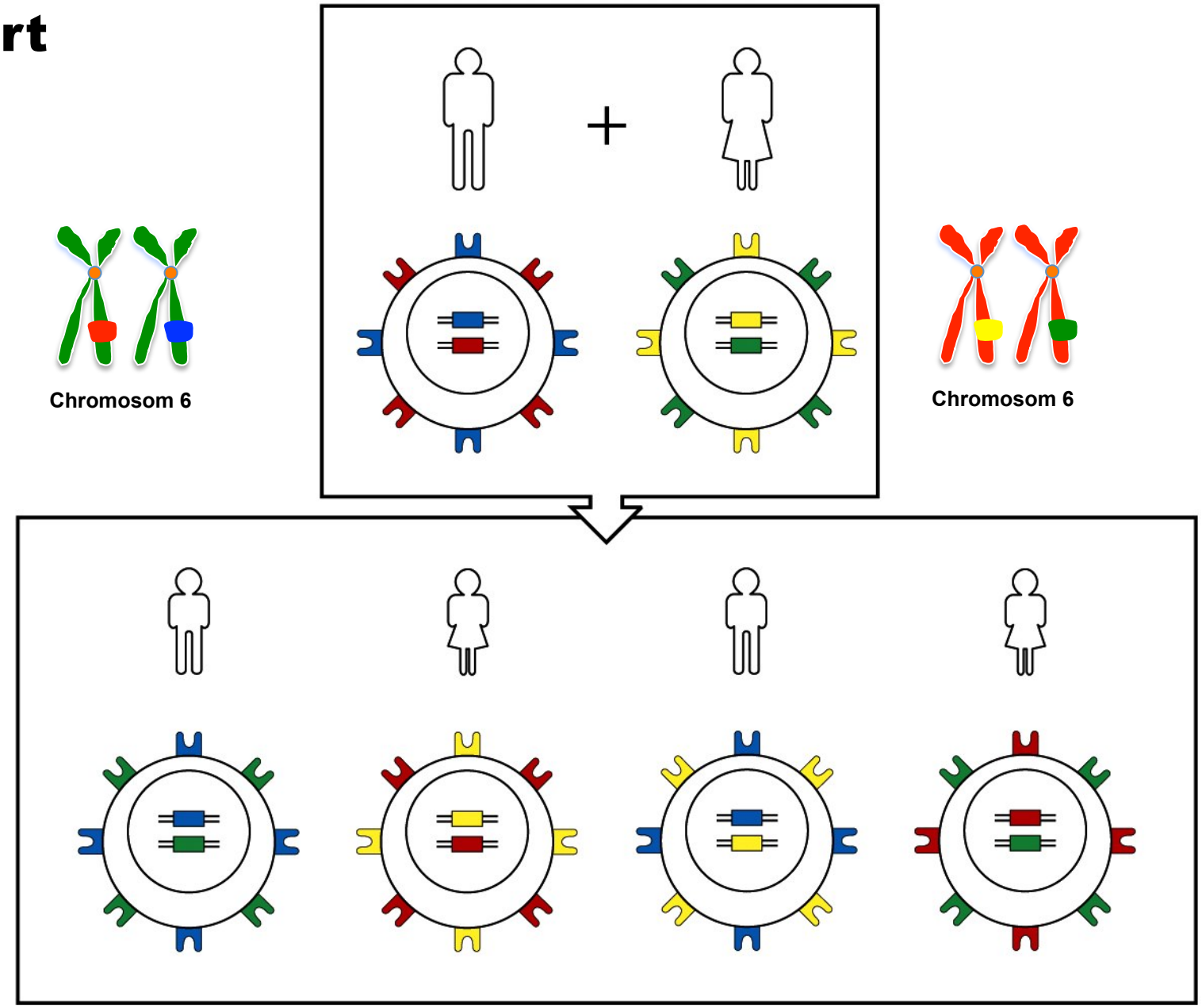


Figure 5-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Polymorhismus des MHC:
In der Population gibt es für jeden Genort viele leicht unterschiedliche Varianten

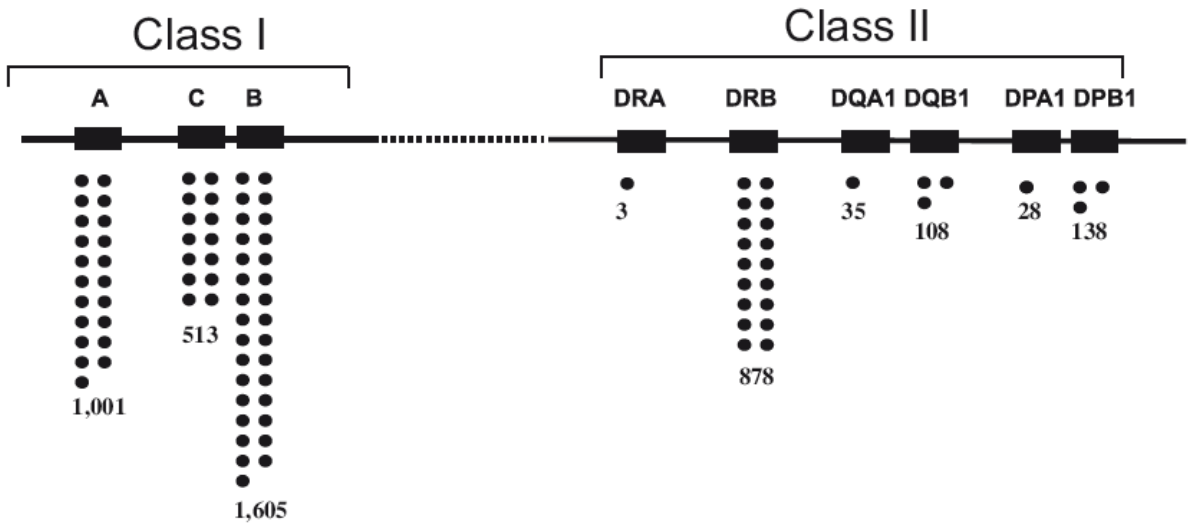


Fig. 4. Numbers of HLA alleles as of May 2010 [13]. Each dot represents 1–50 alleles. The numbers of accepted alleles continue to rise.

1 Mensch hat max. 6 verschiedene MHC I Gene (3 väterliche + 3 mütterliche: Kodominanz)
In der Population gibt es aber mind. 1.001 x 513 x 1.604 = 8×10^8 mögl. Kombinationen

Für MHC II sogar > 10^{11} mögl. Kombinationen infolge freier Kombination der α-und β-Ketten sowie variabler Anzahl von β-Ketten

Wenige MHC-Moleküle pro Individuum, aber
viele verschiedene MHC-Moleküle in der Population !

MHC Moleküle: Lokalisation der Polymorphismen

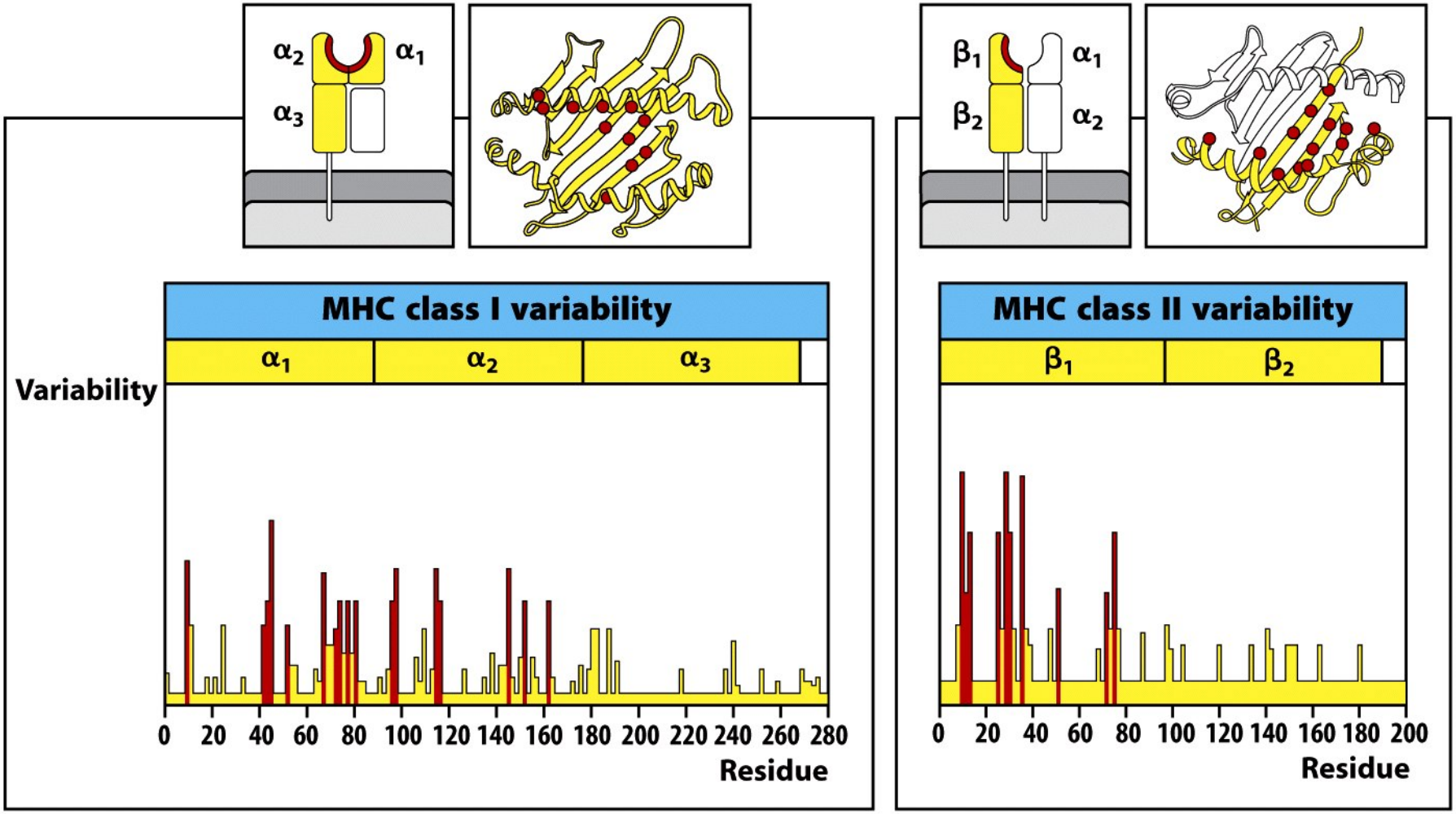
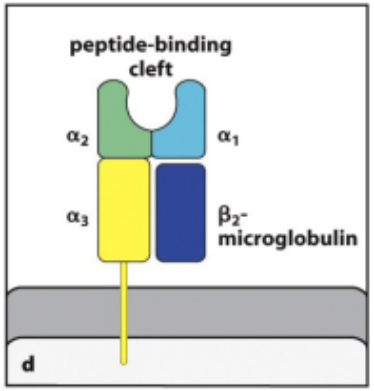
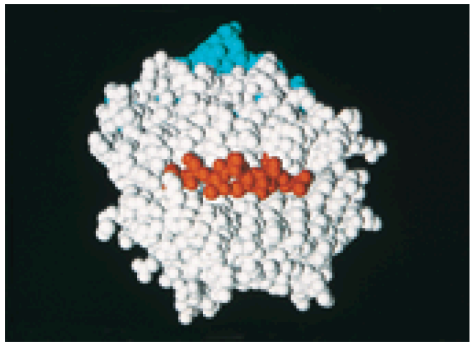


Figure 5-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

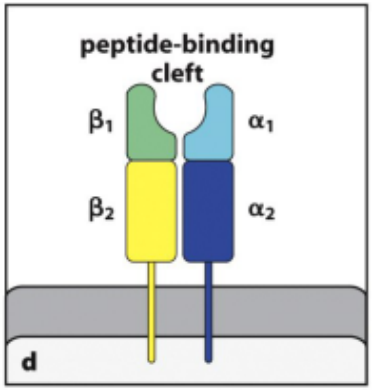
Promiskuität: Ein MHC-Molekül kann sehr viele verschiedene Peptide binden

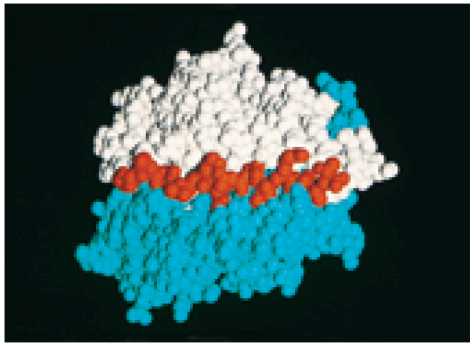
MHC I

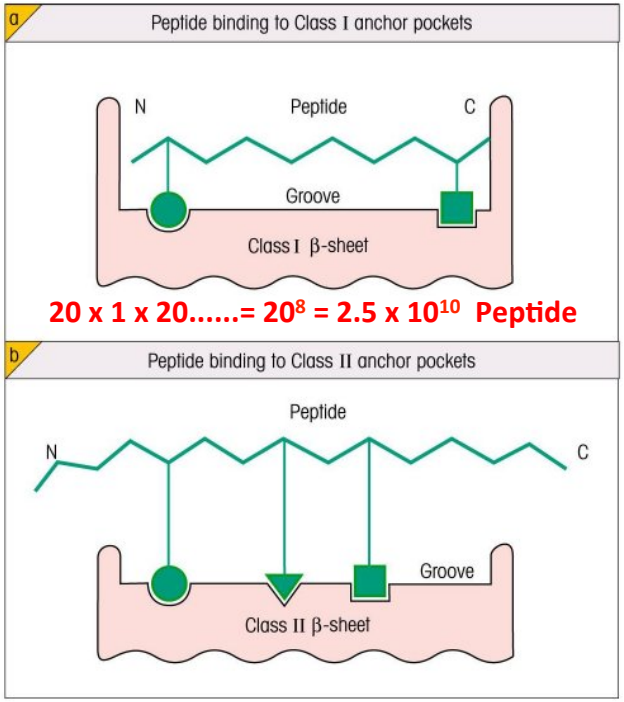




MHC II







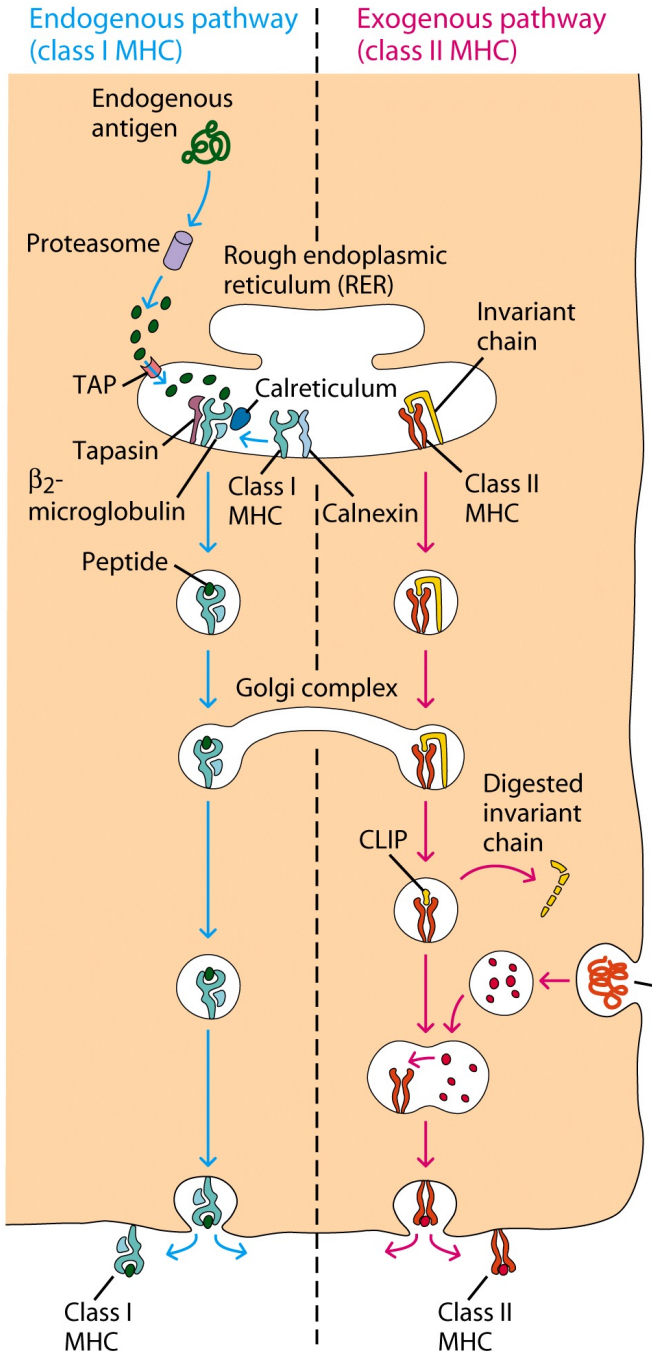
20 x 1 x 20.....= 20^8 = 2.5 x 10^{10} Peptide

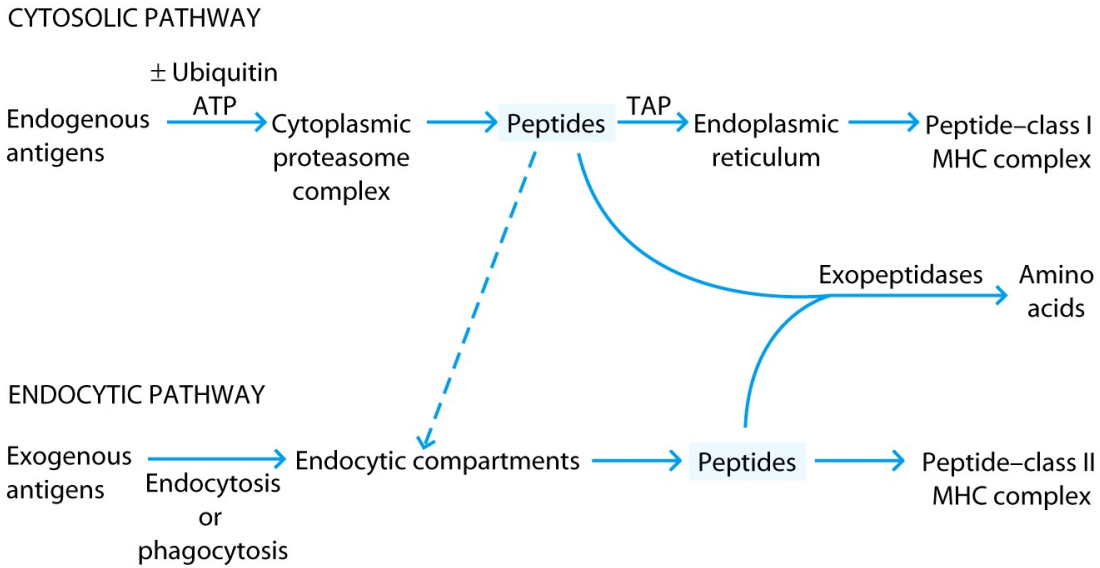
Delves *et al. Roitt's Essential Immunology, 12th ed.*
© 2011 Delves *et al.* Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

	Class I molecules	Class II molecules
Peptide-binding domain	α1/α2	α1/β1
Nature of peptide-binding cleft	Closed at both ends	Open at both ends
General size of bound peptides	8–10 amino acids	13–18 amino acids
Peptide motifs involved in binding to MHC molecule	Anchor residues at both ends of peptide; generally hydrophobic carboxyl-terminal anchor	Anchor residues distributed along the length of the peptide
Nature of bound peptide	Extended structure in which both ends interact with MHC cleft but middle arches up away from MHC molecule	Extended structure that is held at a constant elevation above the floor of MHC cleft

Goldsby, Immunology

Endogene (MHC I) und exogene (MHC II) Herkunft der präsentierten Peptide





TAP: transporter associated with antigen processing
CLIP: Class II-associated invariant chain peptide

Goldsby, Immunology

Antigenerkennung durch T-Zellen

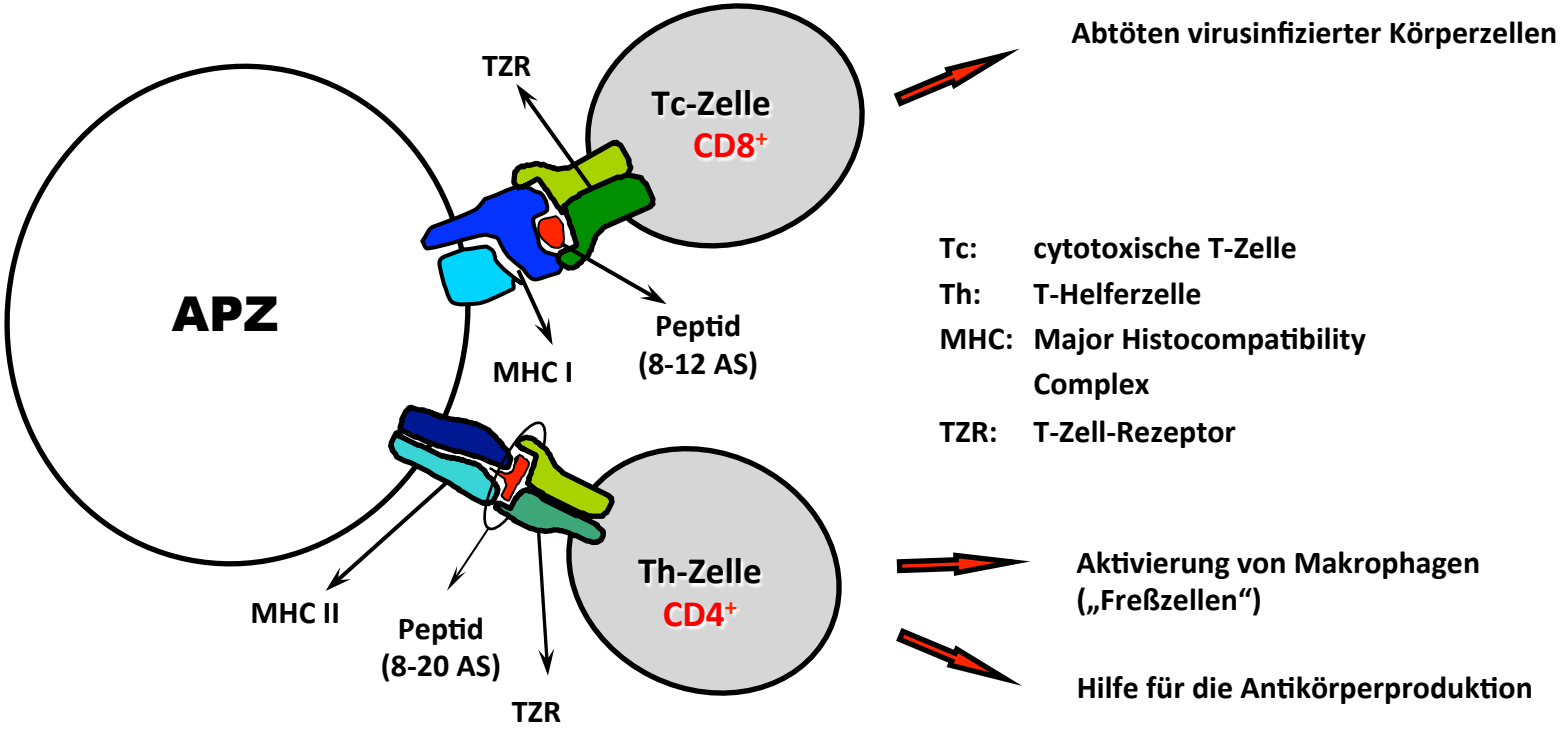
1) Die T-Zelle erkennt kein freies natives Antigen.

2) Die primäre AS-Sequenz eines Peptides (8-20 AS; denaturiert, keine Tertiärstruktur) wird von der T-Zelle erkannt.

3) Das Peptid wird nur erkannt, wenn es von einer Antigen-präsentierenden Zelle (APZ: Makrophagen, Dendritische Zellen, B-Zellen) präsentiert wird.

4) Das Peptid wird nur erkannt, wenn es an Moleküle des **"Major Histocompatibility Complex (MHC) "** gebunden ist.

5) Die T-Zelle erkennt Peptid **und** MHC (**MHC-Restriktion** an *körpereigenen* MHC-Molekülen!).



Die Expression von CD4 oder CD8 auf der T-Zelle bestimmt die Bindung an MHC II oder MHC I

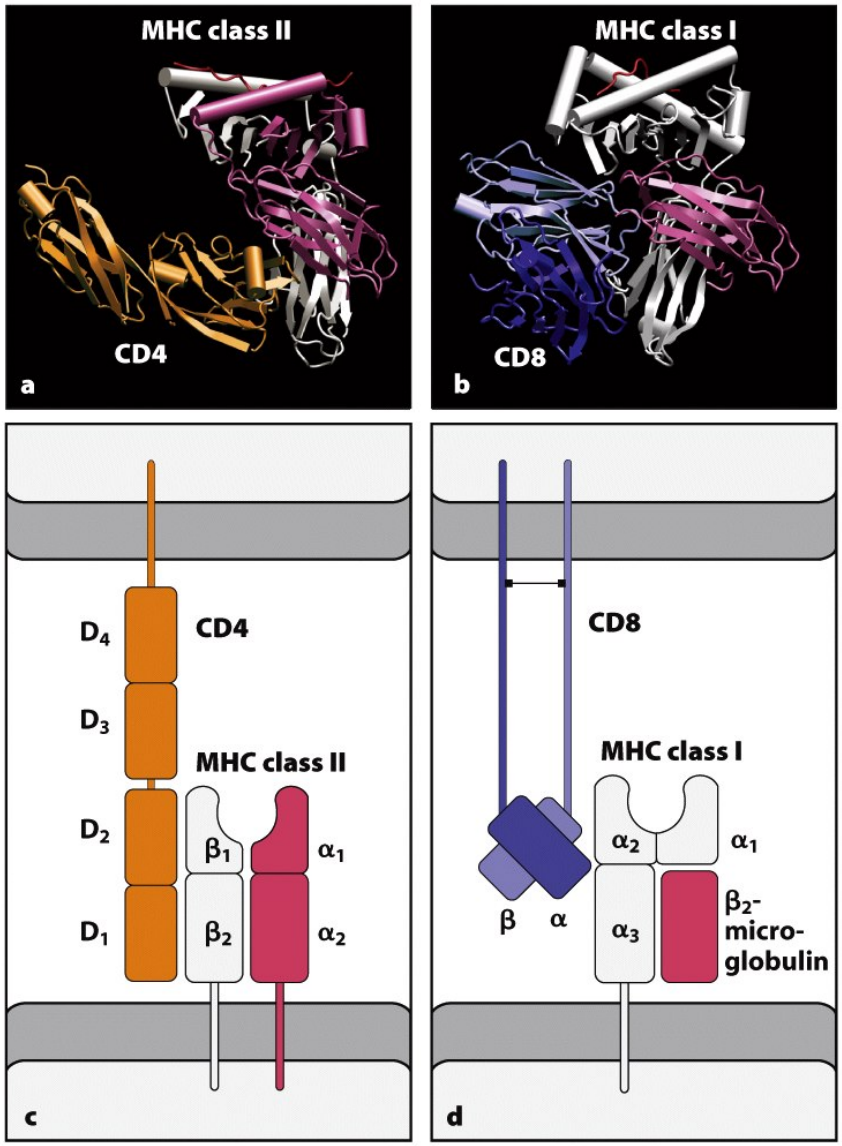


Figure 3-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

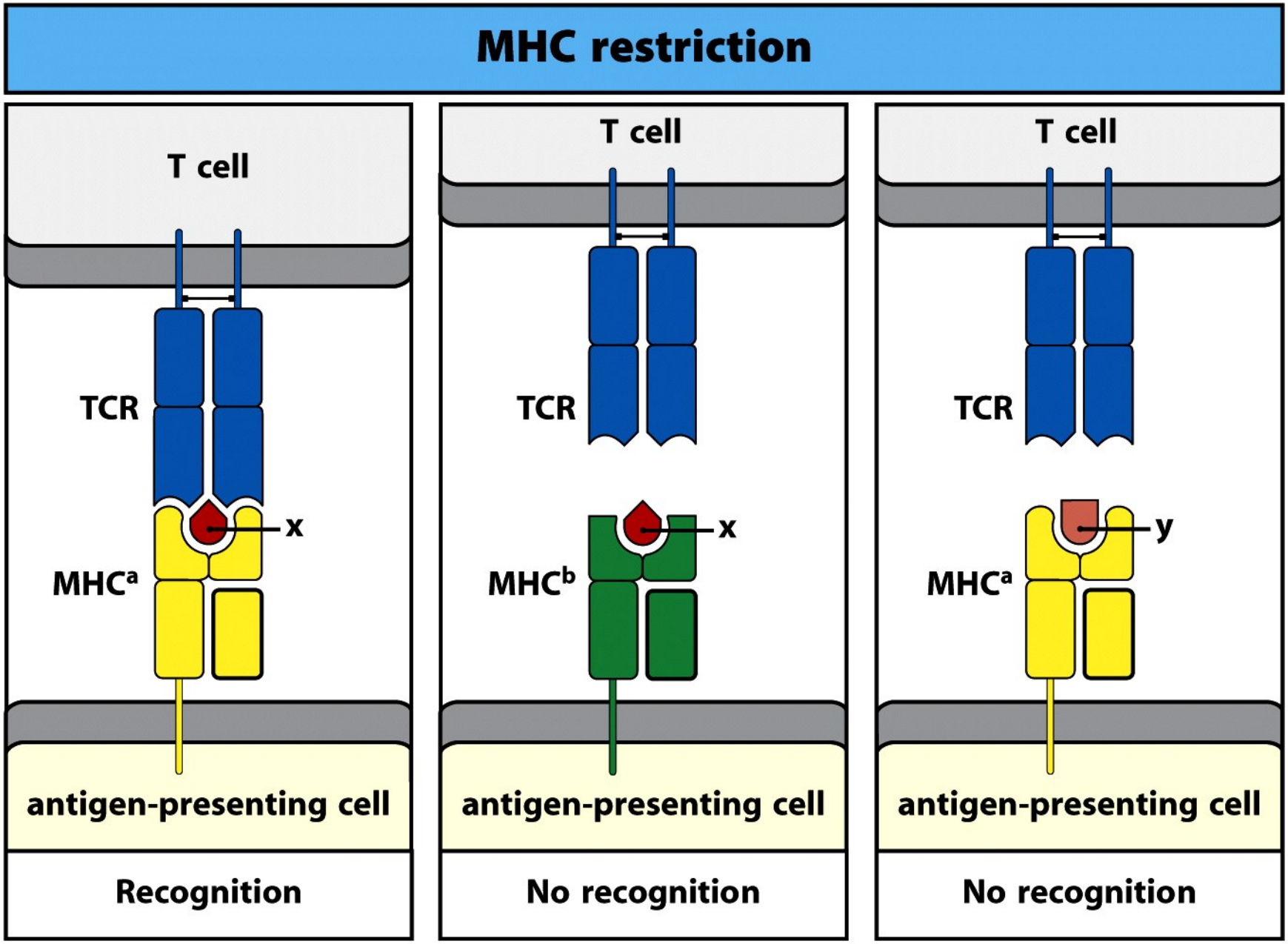


Figure 5-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

George Snell: „*The MHC was originally discovered because of its role in the rejection of transplants made between incompatible individuals.....**An influence on transplants probably is entirely Irrelevant to the true function of such genes***.“ (Nobel lecture, 1980)

Alloreaktion: Fremde MHC-Moleküle wirken als Antigene

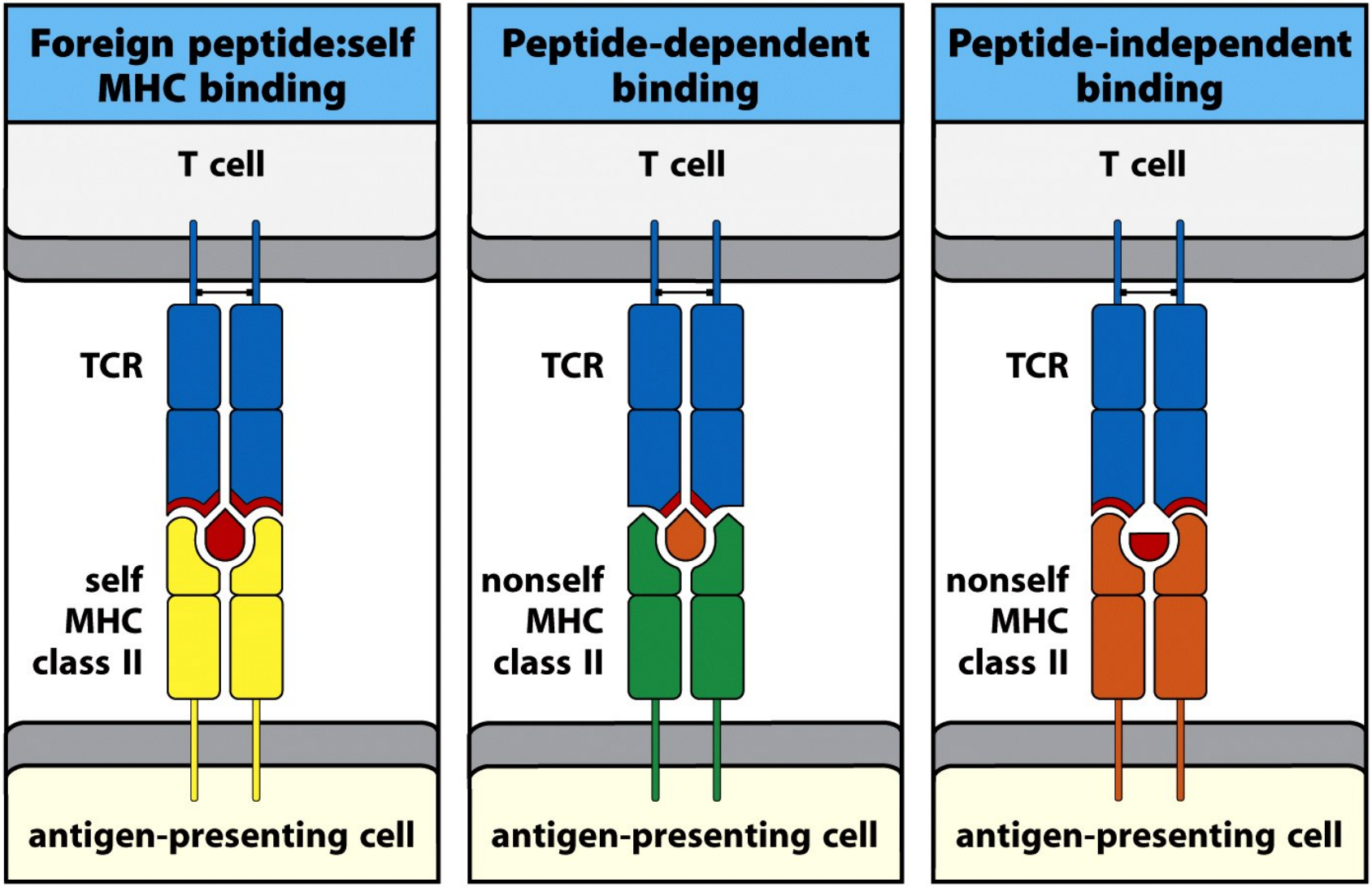
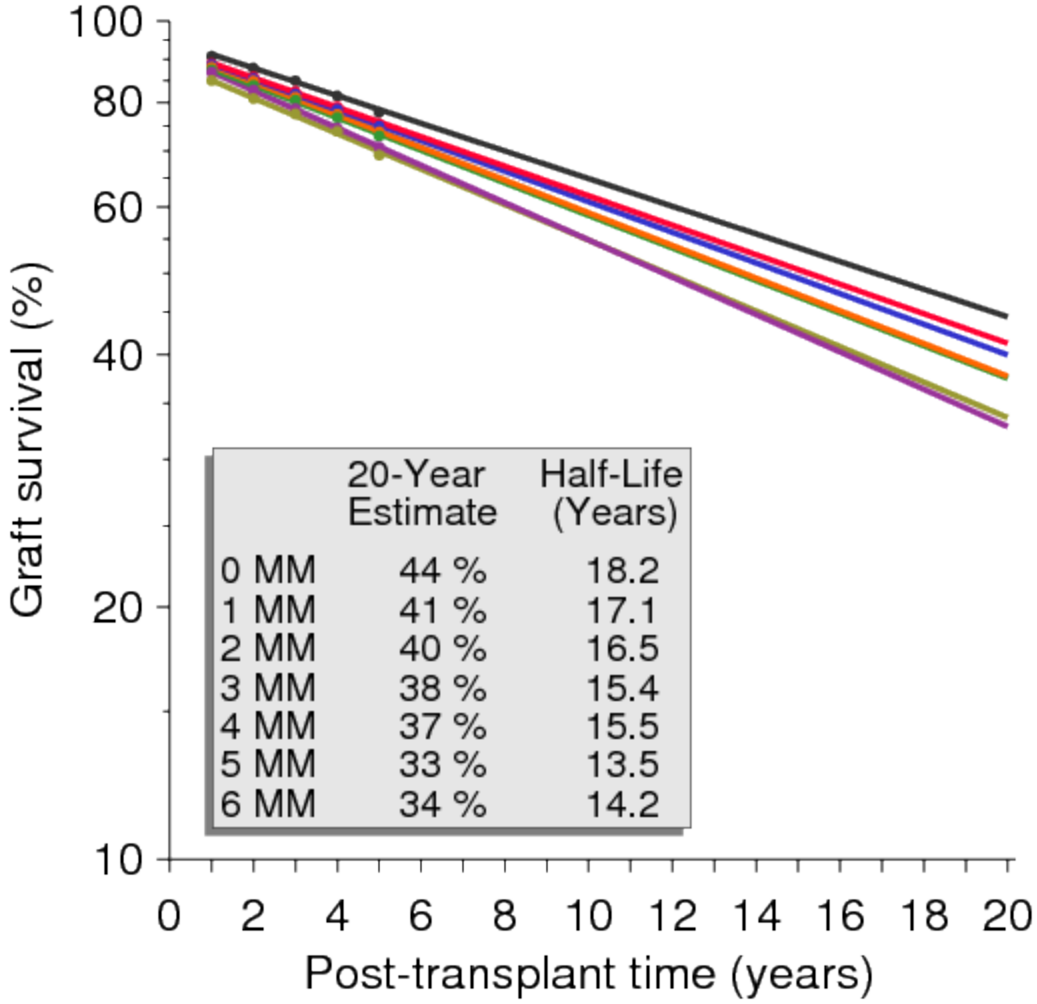


Figure 5-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

HLA-A+B+DR Mismatches

Deceased Donor, First Kidney Transplants 1990-2014



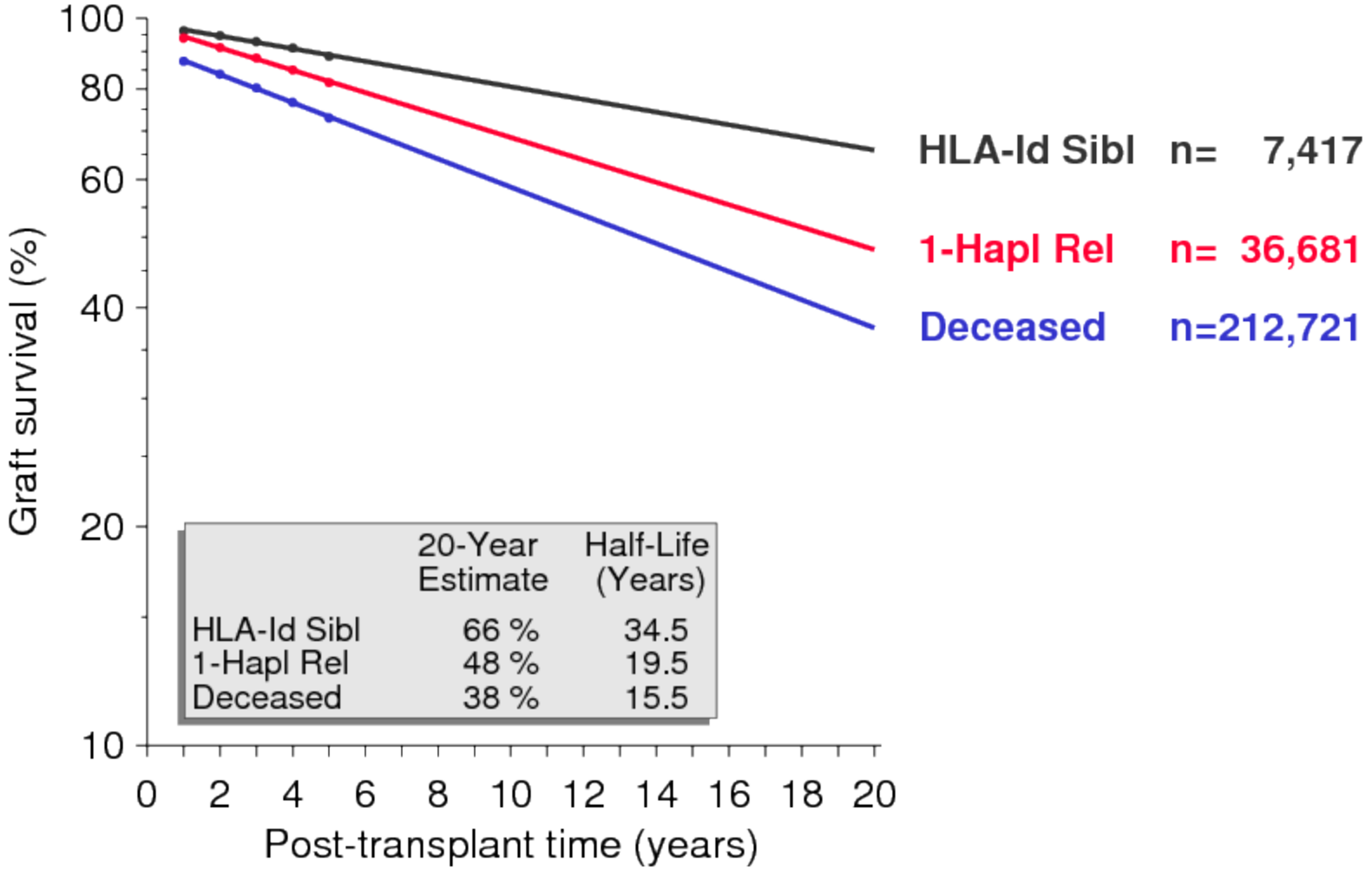
	20-Year Estimate	Half-Life (Years)
0 MM	44 %	18.2
1 MM	41 %	17.1
2 MM	40 %	16.5
3 MM	38 %	15.4
4 MM	37 %	15.5
5 MM	33 %	13.5
6 MM	34 %	14.2

0 MM n= 9,345
1 MM n=11,084
2 MM n=26,233
3 MM n=36,016
4 MM n=27,899
6 MM n= 3,946
5 MM n=13,372

MM = mismatch

Donor Relationship

First Kidney Transplants 1990-2014



Superantigene:

Unspezifische Aktivierung von T-Zellen durch Kreuzvernetzung von T-Zell-Rezeptor und MHC

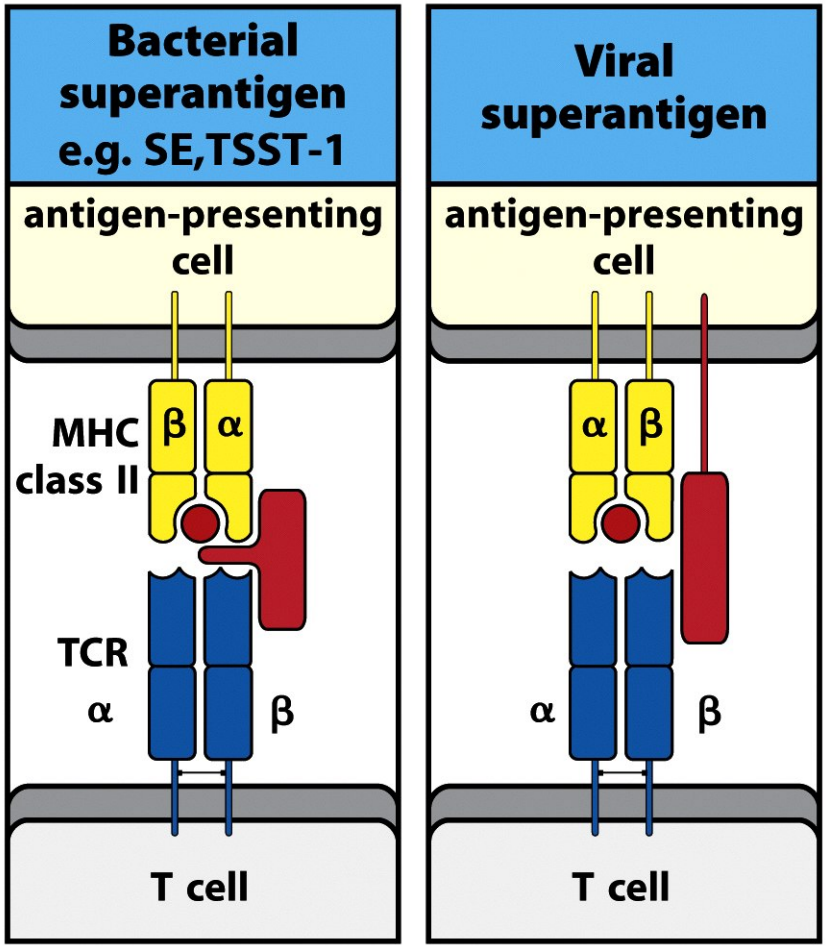


Figure 5-22 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Toxisches Schock Syndrom:
Ausgelöst durch bakterielle Toxine
Staphylococcus aureus: Toxisches Schock Syndrom Toxin 1

Staphylogene Lebensmittelvergiftung:
Staphylococcen Enterotoxine A-E