

Die Funktion des Immunsystems in chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Antigenic peptides in relation to IBD associated HLA alleles

M. Wendorff, A. Franke, Institut für Klinische Molekularbiologie, Universität Kiel

Kurzgefasst

- Die Peptidspezifität verschiedener Haupthistokompatibilitätsantigene, welche mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind, wird untersucht.
- Analysiert werden sämtliche 15mer-Peptide aus den auf uniprot.org [2] veröffentlichten Proteomen.
- Die Analyse wird mit einem der führenden Vorhersagealgorithmen und mit einem selbst entwickelten Algorithmus durchgeführt.

In den letzten Jahren wurde für eine Reihe von Erkrankungen der Zusammenhang zwischen Genvarianten und dem Krankheitsrisiko untersucht. Viele insbesondere Entzündungserkrankungen, wie zum Beispiel die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa zeigen eine starke Assoziation zum Haupthistokompatibilitätskomplex (kurz: MHC von engl. major histocompatibility complex). Bei MHC handelt es sich um eine Genfamilie, deren Proteinprodukte für die Immunreaktion eine entscheidende Rolle spielen. Speziell beim Menschen werden diese Proteinprodukte auch als humane Leukozytenantigen (HLA) Moleküle bezeichnet. Die HLA Moleküle präsentieren Peptide, welche zum Beispiel von Viren, Bakterien, aus der Ernährung oder vom Menschen selbst stammen können, den T-Zellen. Die T-Zellen können nur durch eine Interaktion mit einem solchen HLA-Peptid-Komplex aktiviert werden (siehe auch Abbildung 1). Welche Peptide genau gebunden werden hängt von der Proteinstruktur und somit der Genvariante ab.

Bislang ist unklar, was für eine Rolle das HLA Gen im Krankheitsbild chronischer Darmentzündungen spielt. Es liegt jedoch die Hypothese nahe, dass die Risikoallele einzelne bislang unbekannte Peptide präsentieren, welche zu einer Immunüberreaktion führen. Genaueres über die Struktur und Quelle dieser Peptide herauszufinden ist das Ziel dieses Projektes.

Mit Hilfe maschinellen Lernens wird die Interaktion zwischen Peptiden und HLA Molekülen vorhergesagt. Dazu werden die assoziierten HLA Moleküle aus der HLA-Feinmappingstudie von Goyette et

al. [1] und einer aktuell laufenden trans-ethnischen Assoziationsstudie verwendet. Als Peptide werden sämtliche unter uniprot.org [2] in Proteomen veröffentlichte Sequenzen verwendet. In einem ersten Schritt wird die Prädiktion mit Hilfe eines frei verfügbaren Tools, welches auf neuronalen Netzwerken basiert durchgeführt. In einem weiteren Schritt soll ein neues selbstentwickeltes Tool zum Einsatz kommen.

Durch geeignetes Filtern der Ergebnisse soll ein möglichst klares Bild von den Peptidstrukturen entstehen, die für die Entwicklung der Krankheit eine Rolle spielen. Dies könnte ein entscheidender Baustein bei der Aufklärung der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sein.

WWW

<http://www.genes-environment-inflammation.de/people/andre-franke>

Weitere Informationen

- [1] P. Goyette et al., *Nature Genetics* **47**, 2, (2015). doi:10.1038/ng.3176
- [2] The UniProt Consortium, *Nucleic Acids Research* **45**, D1, (2017). doi:10.1093/nar/gkw1099

Förderung

RTG1743 Genes, Environment and Inflammation (DFG)

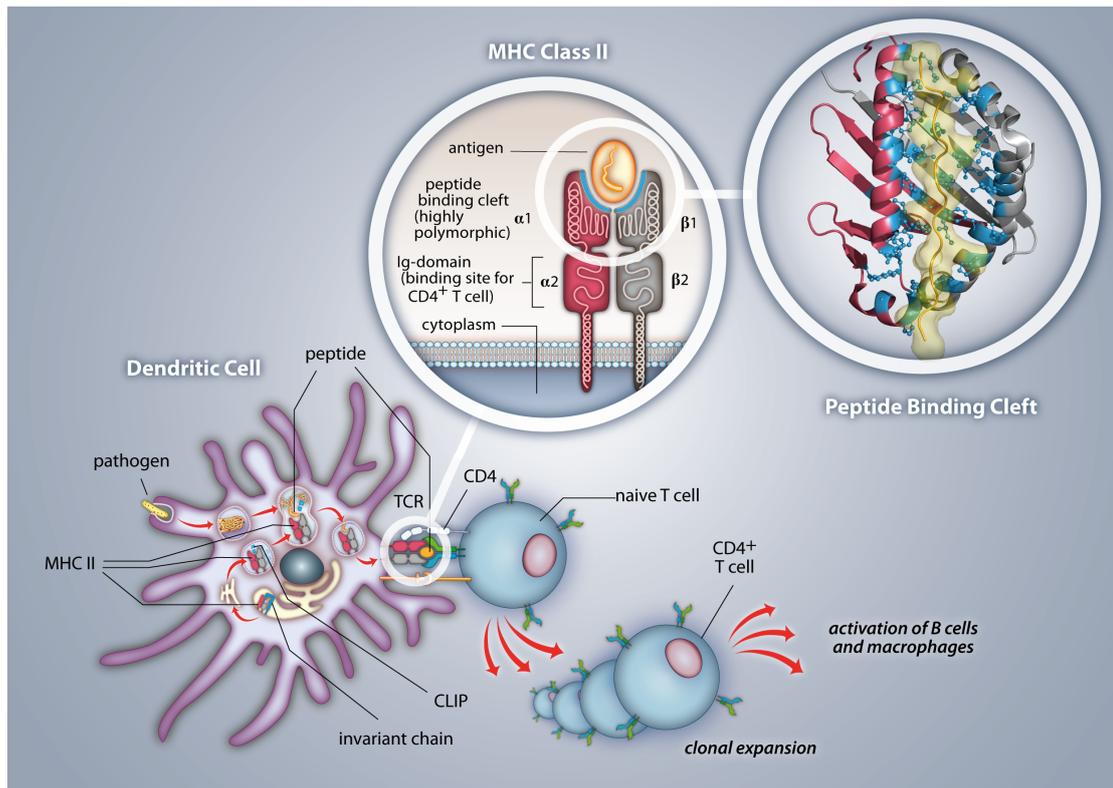


Abbildung 1: Das MHC Molekül wird z.B. in dendritischen Zellen expremiert und mit einem Peptid beladen. Dieser Komplex wird dann an der Oberfläche einer T-Zelle präsentiert, was eine Immunreaktion hervorrufen kann. Das MHC Molekül der Klasse II wird durch eine α - und eine β -Kette gebildet, welche beide eine Rolle bei der Interaktion mit dem Peptid, auch Antigen genannt, spielen. Die genaue Struktur der Peptidbindungsstelle (peptide binding cleft) variiert stark und hängt von der genetischen Ausprägung ab. In blau sind hier alle polymorphen Aminosäuren hervorgehoben, welche in direktem Kontakt zum Peptid stehen.