

Egy újonnan felfedezett gyulladáskeltő folyamat nyomában

Gál Péter, Cervenak László, Pál Gábor



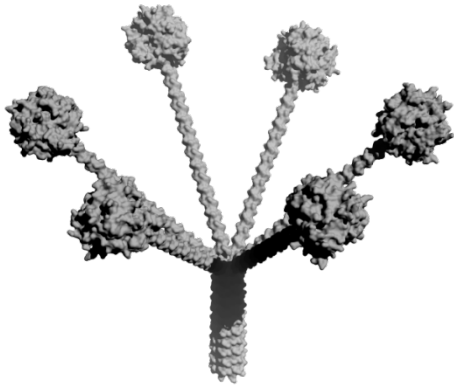
Szerin proteázok szerepe az immunválasz beindításában



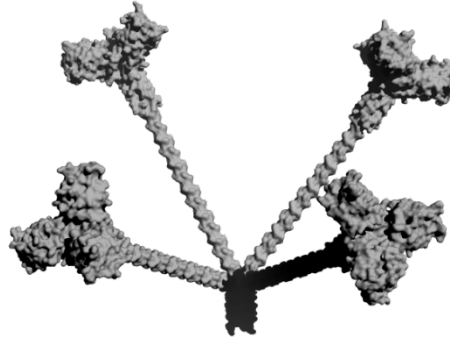
Gál Péter

MedInProt 2014

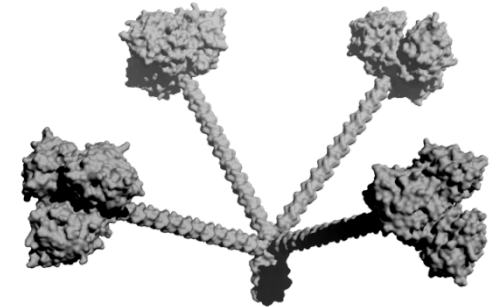
Mintázatfelismerő molekulák a vérben



C1q

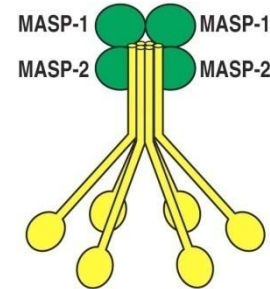
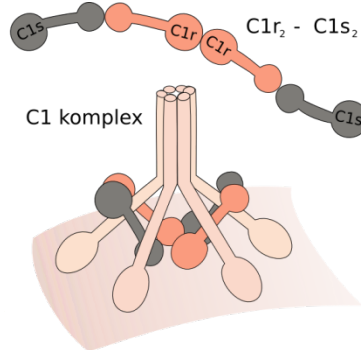


MBL



fikolinok

A kórokozók vagy a megváltozott saját struktúrák megjelenése után azonnal kötődnek hozzájuk és beindítják az immunrendszer első védelmi vonalát, a természetes immunválaszt.



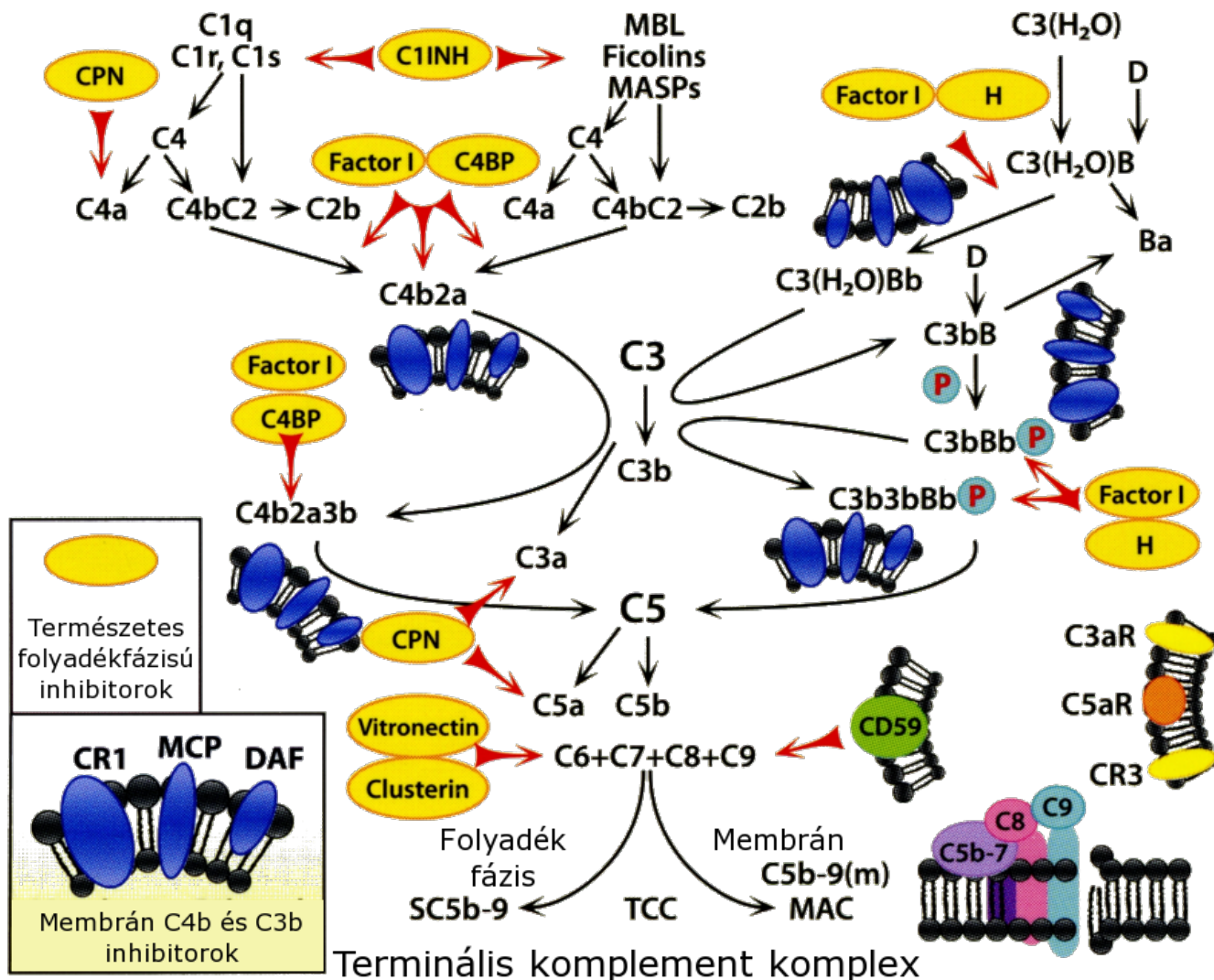
A felismerésért a receptorok felelősek, a vészjeleket (aktivációs szignálokat) azonban a hozzájuk kapcsolódó szerin proteáz enzimek adják.

A komplementrendszer **különböző** proteolitikus útjai

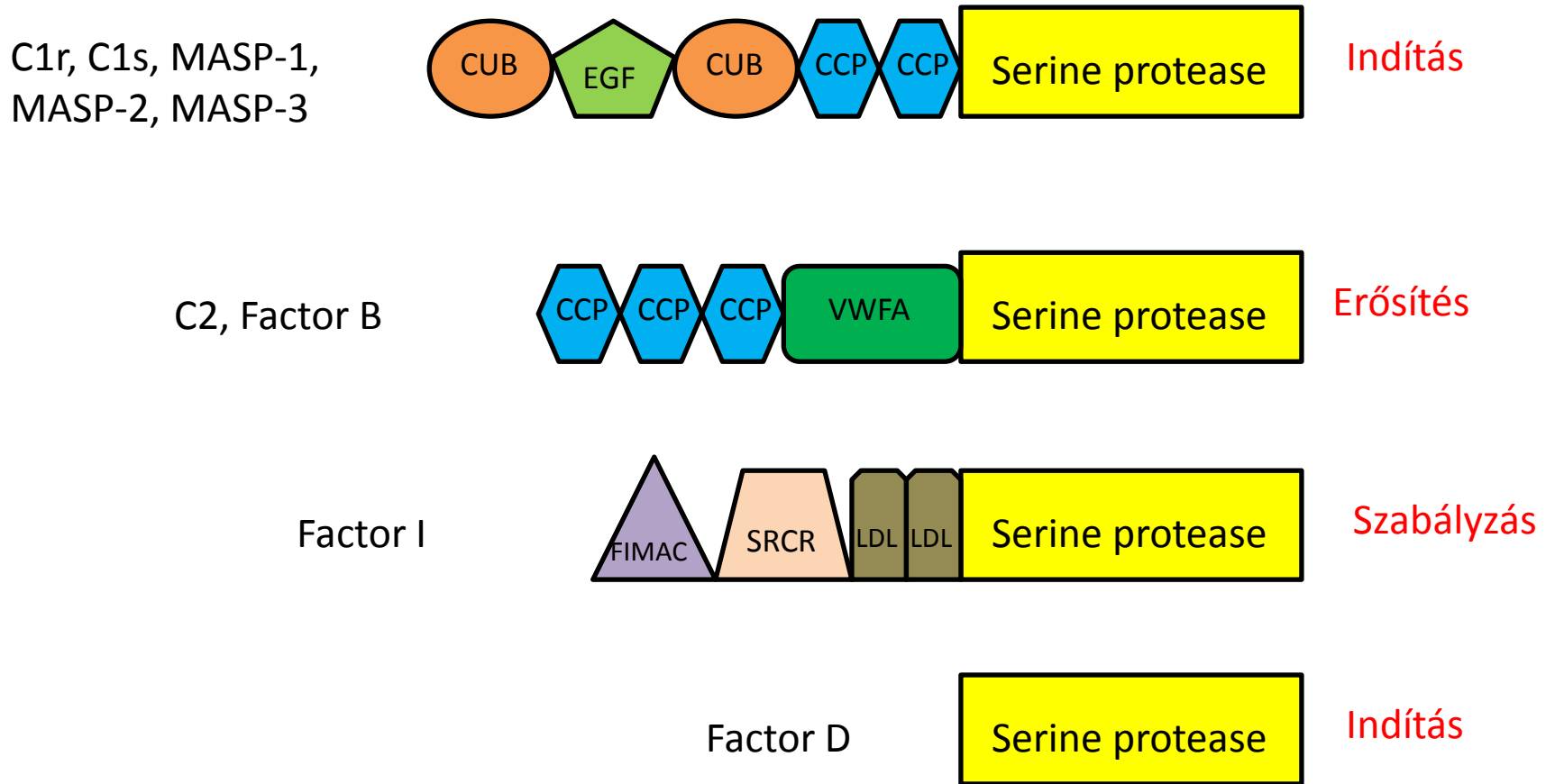
Klasszikus út

Lektin út

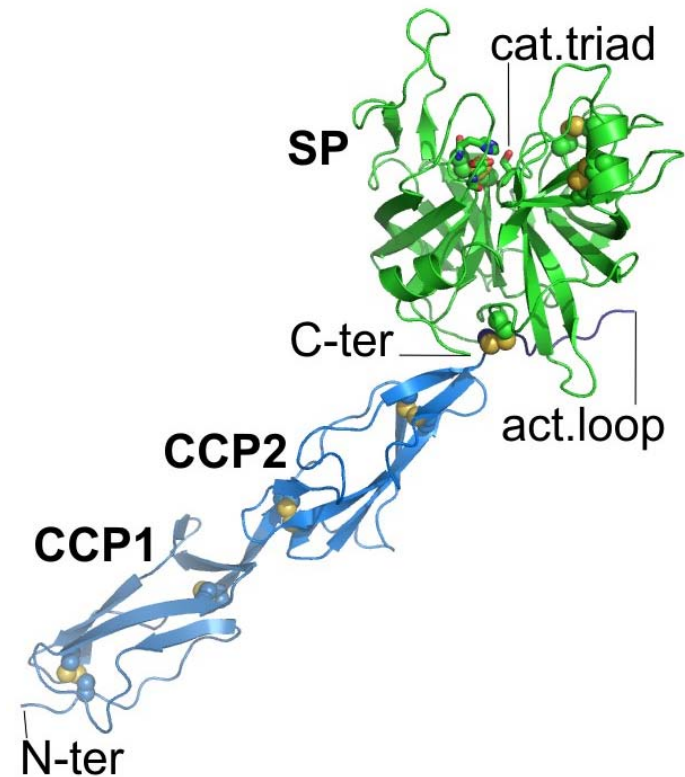
Alternatív út



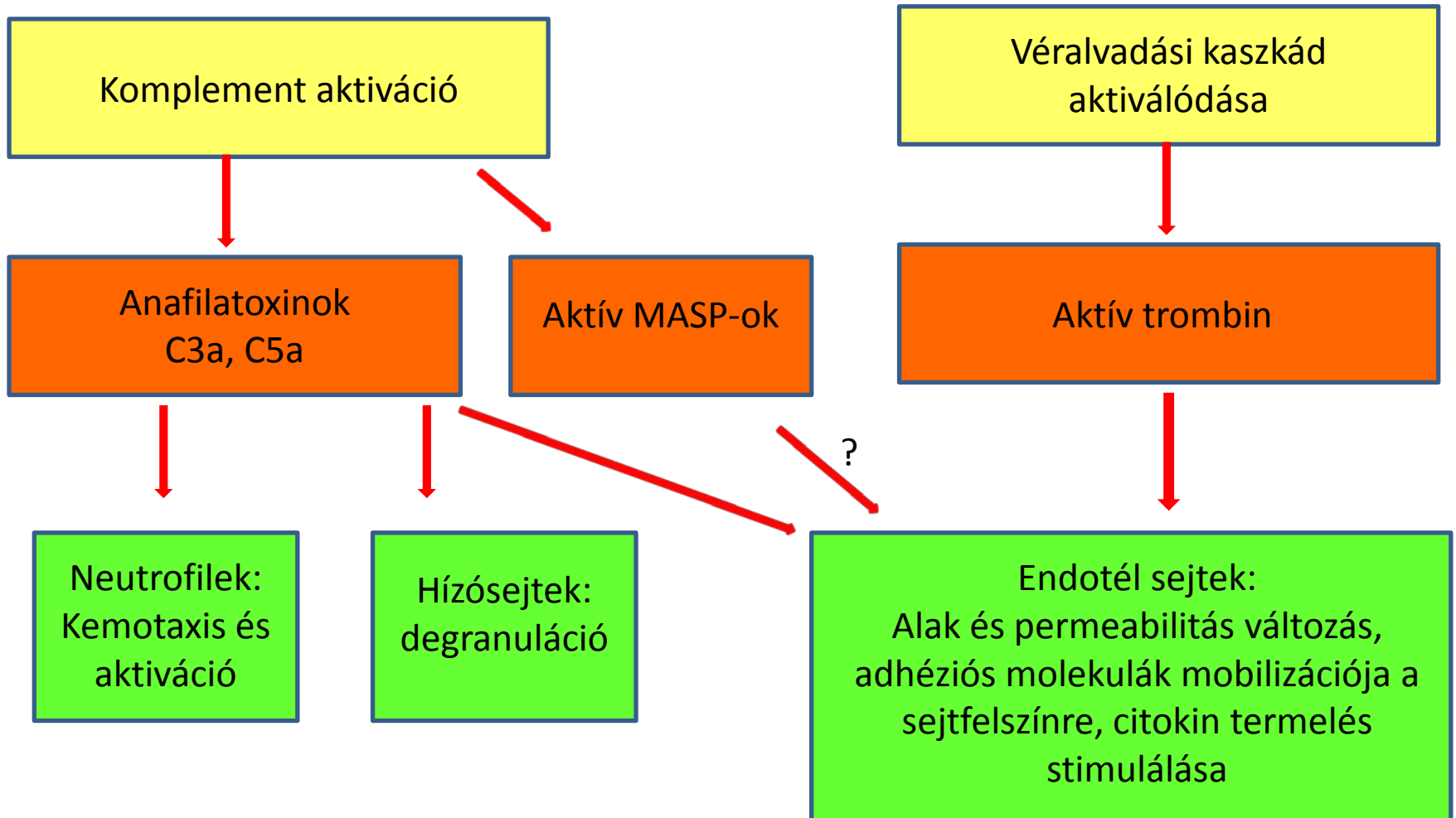
A komplementrendszer szerin proteázai



A C4-MASP-2 komplex és a MASP-1 térszerkezete

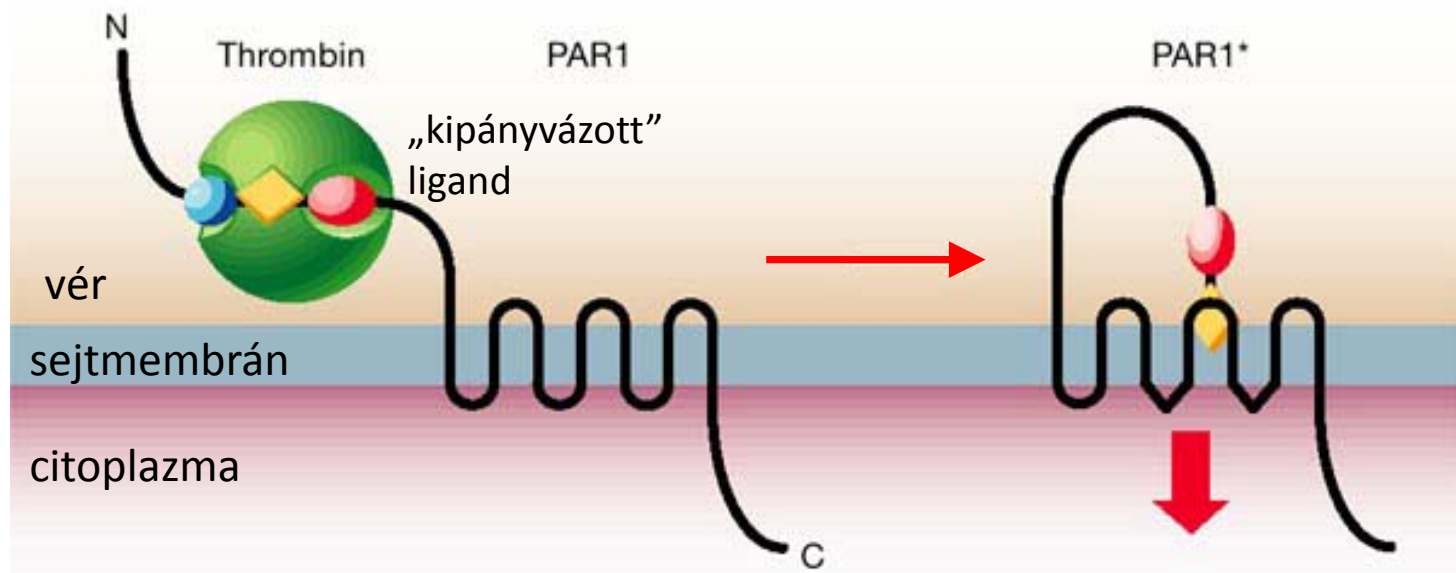


A proteolitikus kaszkádok sejteket aktiválnak



A proteáz-aktivált receptorok (PAR) működési mechanizmusa

- G-fehérje kapcsolt receptor (GPCR)
- PAR1(trombin), PAR2 (tripszin), PAR3 (trombin), PAR4 (trombin)



Endotélejt modellrendszer alkalmazása gyulladásbiológiai kutatásokban

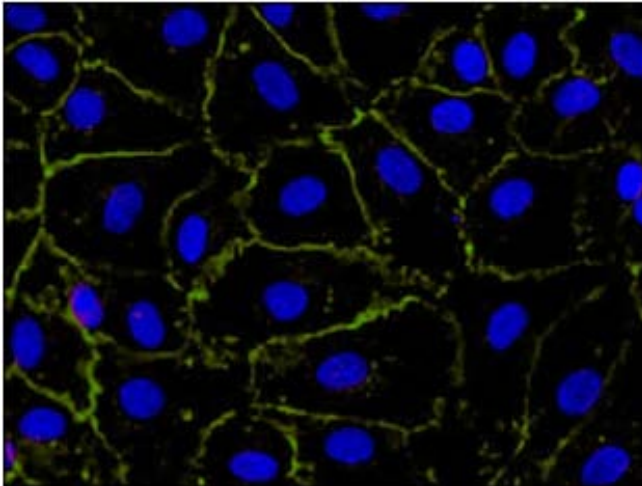


Cervenak László

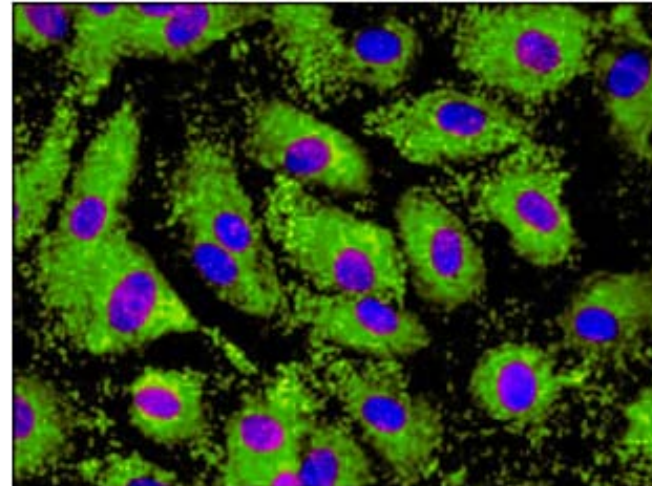
MedInProt 2014

Az endotélsejtek tulajdonságai

- Minden erünket belülről egy rétegben borító laphám
- 1 kg össztömeg egy átlagos felnőttben
- Szabályozó funkció:
 - Anyagtranszport
 - Vérnyomás
 - Véralvadás
 - Plazmafehérje metabolizmus
 - Érszerveződés
 - Gyulladás
 - Immunválasz

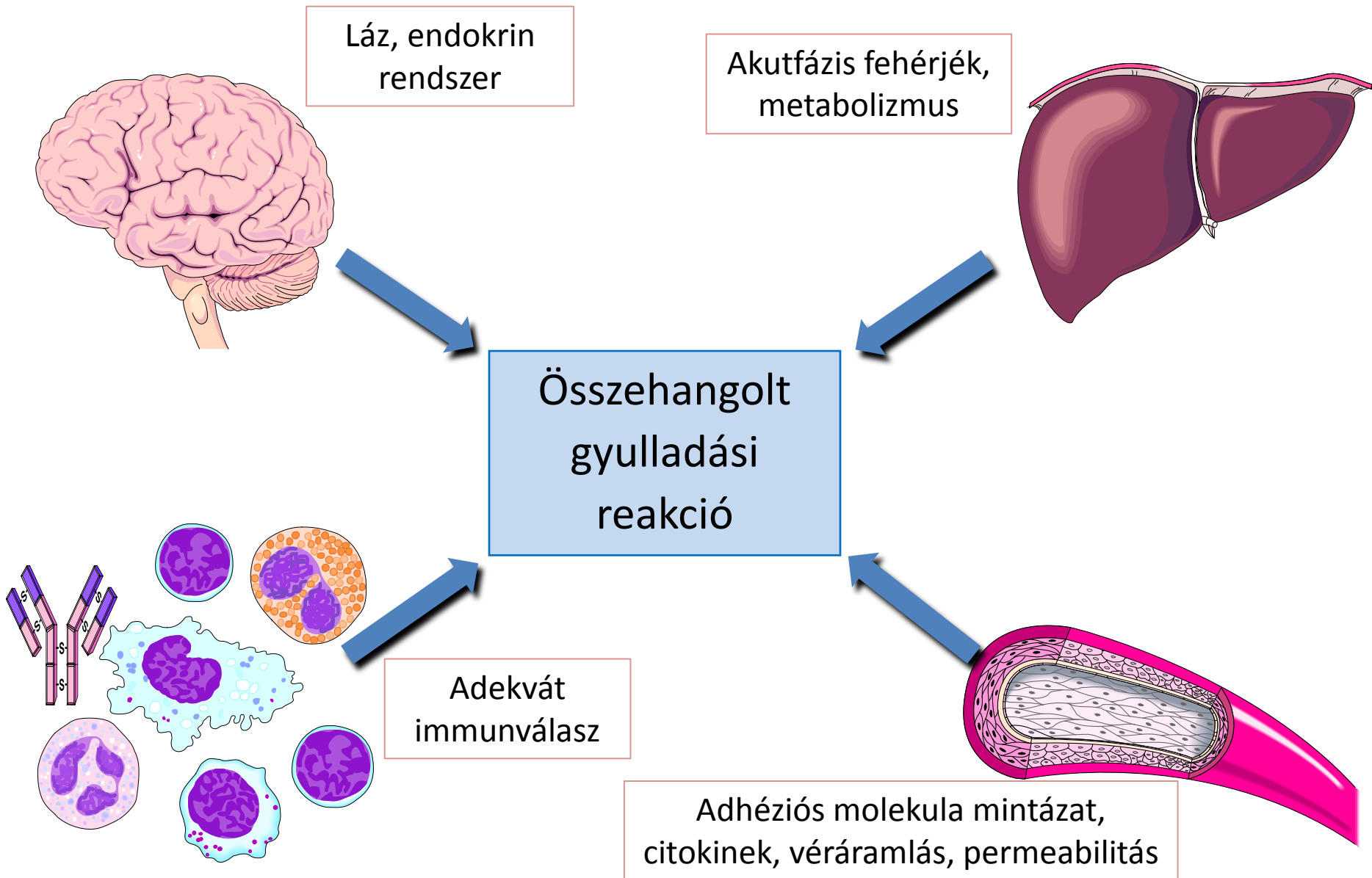


VE-kadherin



von Willebrand faktor

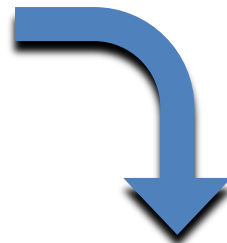
A gyulladás jelentősége



A gyulladás jelentősége

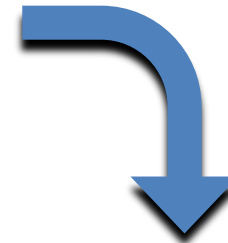
Gyulladást kiváltó tényezők

Mikrobiális makromolekulák
Plazma enzimek és hasítási
termékeik
Széteső saját sejtek molekulái



Sejtek gyulladásai jelátvittele

Scavenger receptorok, Toll-like
receptorok, NOD-like receptorok,
citokin receptorok
NF κ B, MAPK-ok, STAT-ok



Gyulladás szabályozó mediátorok

Adhéziós molekulák, citokinek
Lipid mediátorok (ciklooxygenáz
termékei)

Gyógyszeres beavatkozás

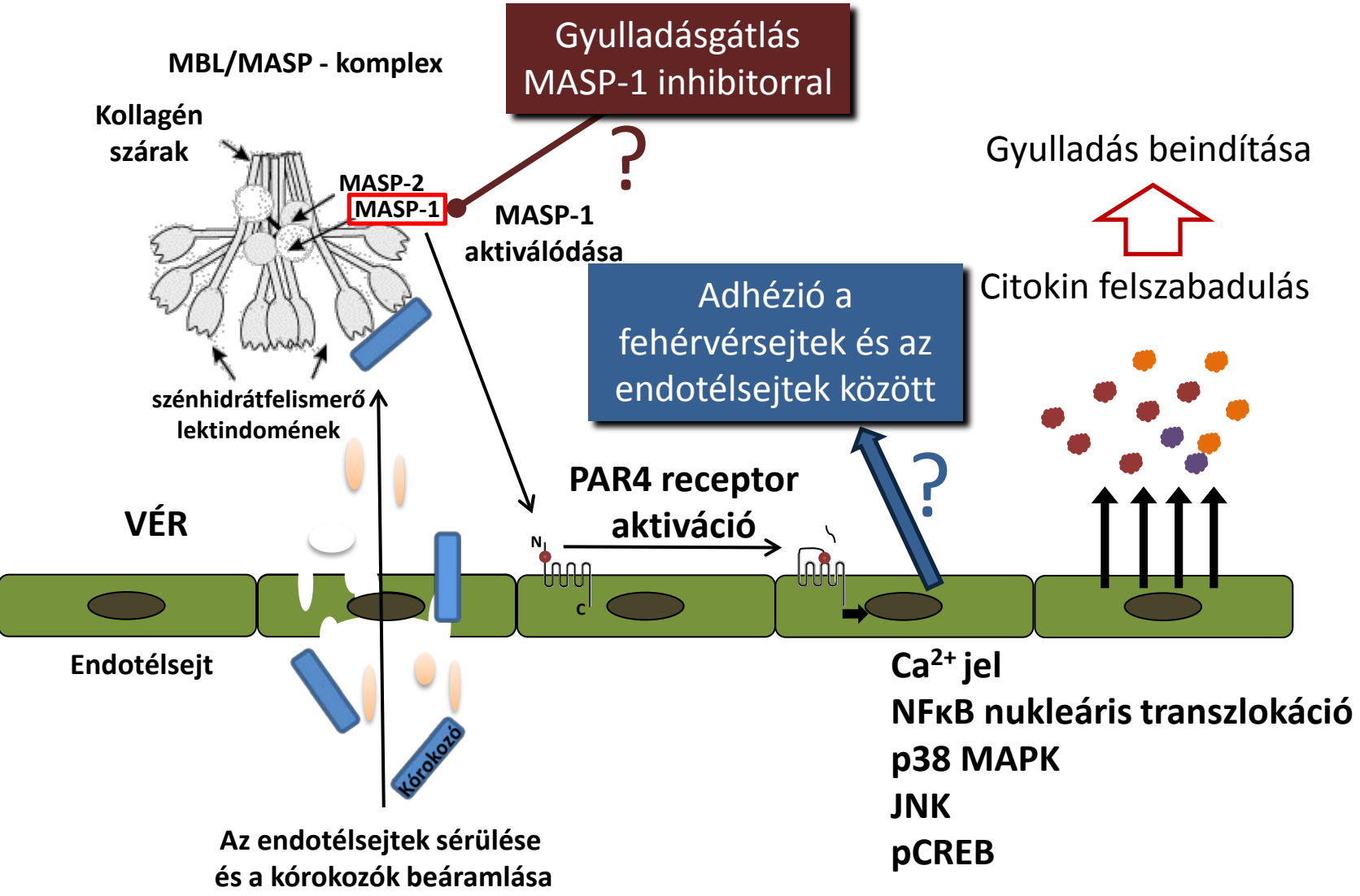


A MASP-1 hatása az endotélsejtekre

Gyulladásgátlás
MASP-1 inhibitorral

Gyulladás beindítása
Citokin felszabadulás

Adhézió a
fehérvérsejtek és az
endotélsejtek között



Immunfolyamatok szelektív gátlása



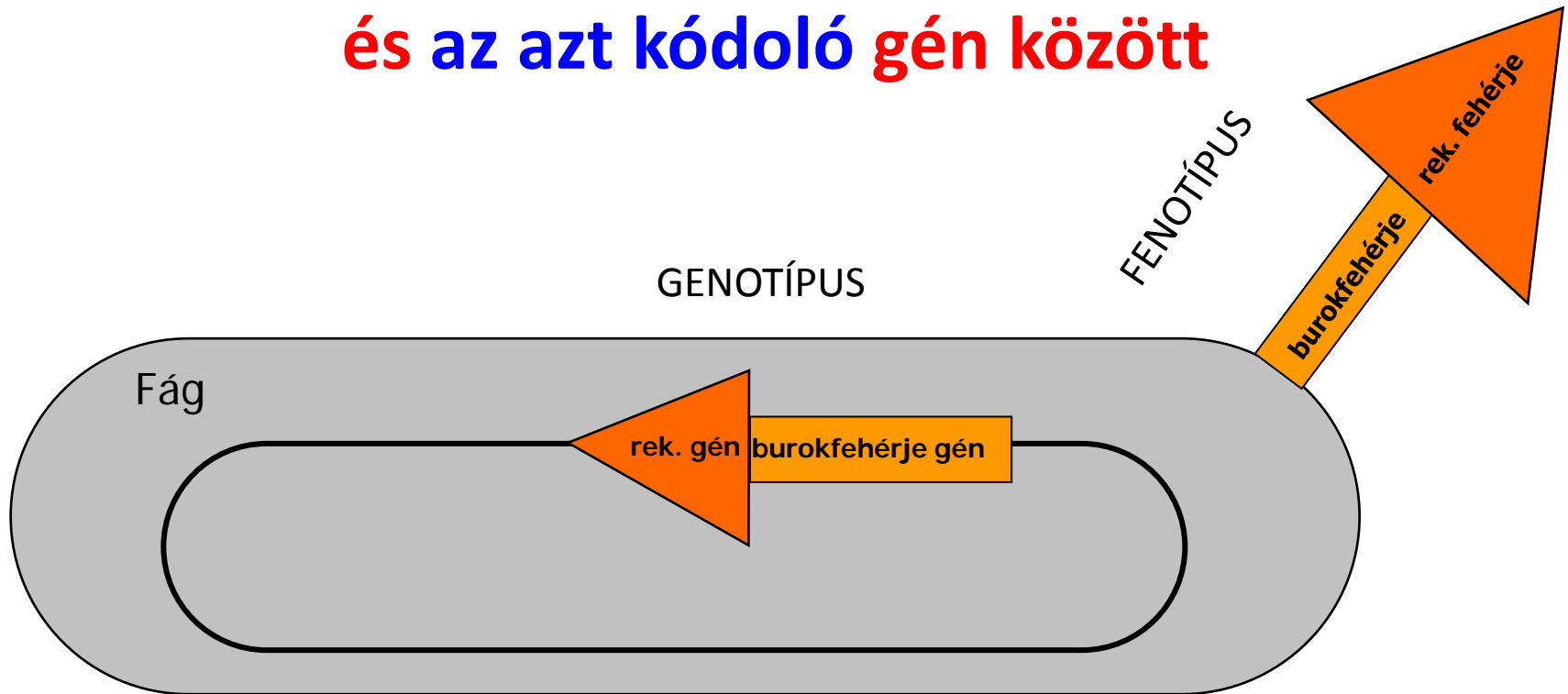
Pál Gábor

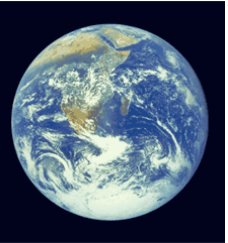
MedInProt 2014

Az irányított fehérjeevolúció (ez esetben fág-bemutató)

alapja:

**fizikai kapcsolat a bemutatott fehérje
és az azt kódoló gén között**

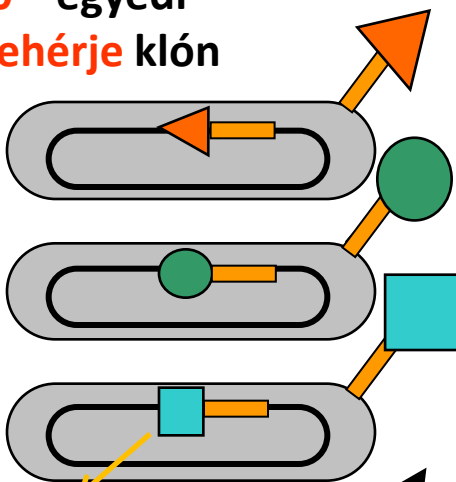




A fág-bemutató sémája

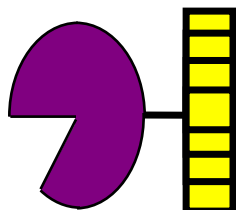
1) irányított
variációképzés

$\approx 10^{10}$ egyedi
fág-fehérje klón

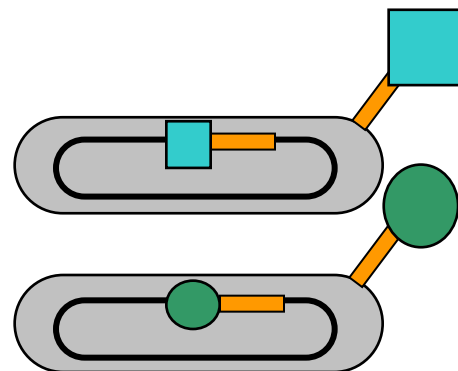


génvariáns

2) in vitro szelekció immobilizált
célmolekula kötése alapján

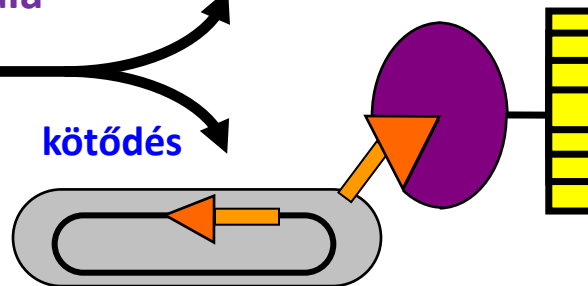


immobilizált célmolekula



lemosás

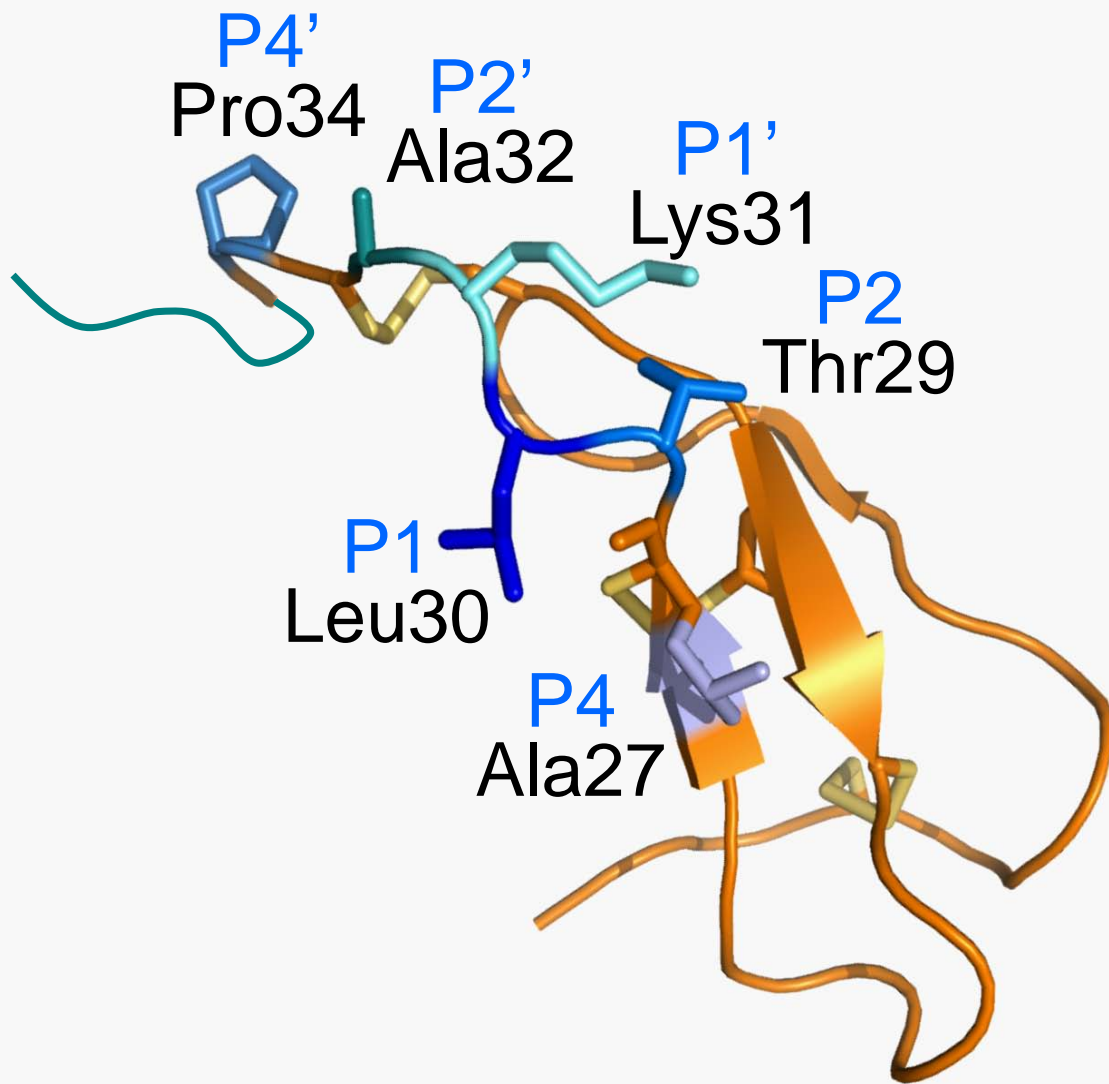
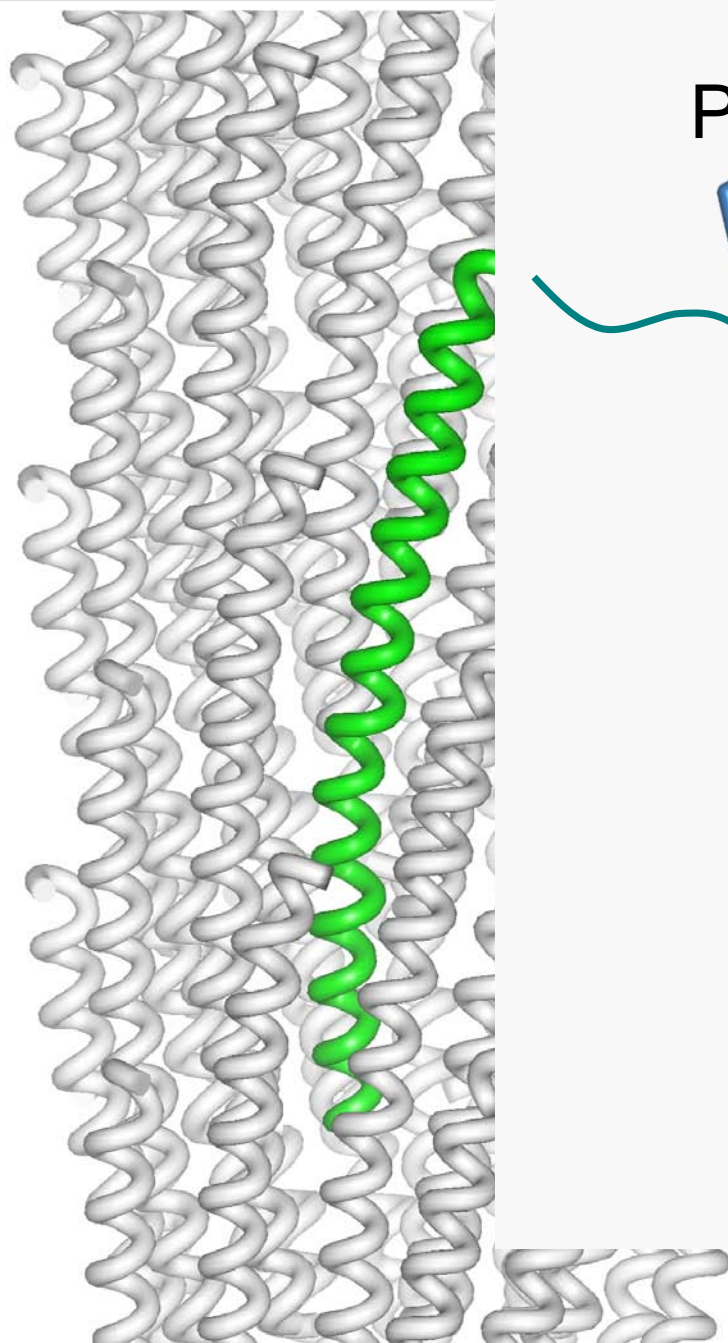
kötődés



szelektív leválasztás

fehérjevariáns

3) a szelektíven leválasztott funkcionális
klónok elszaporítása baktériumban

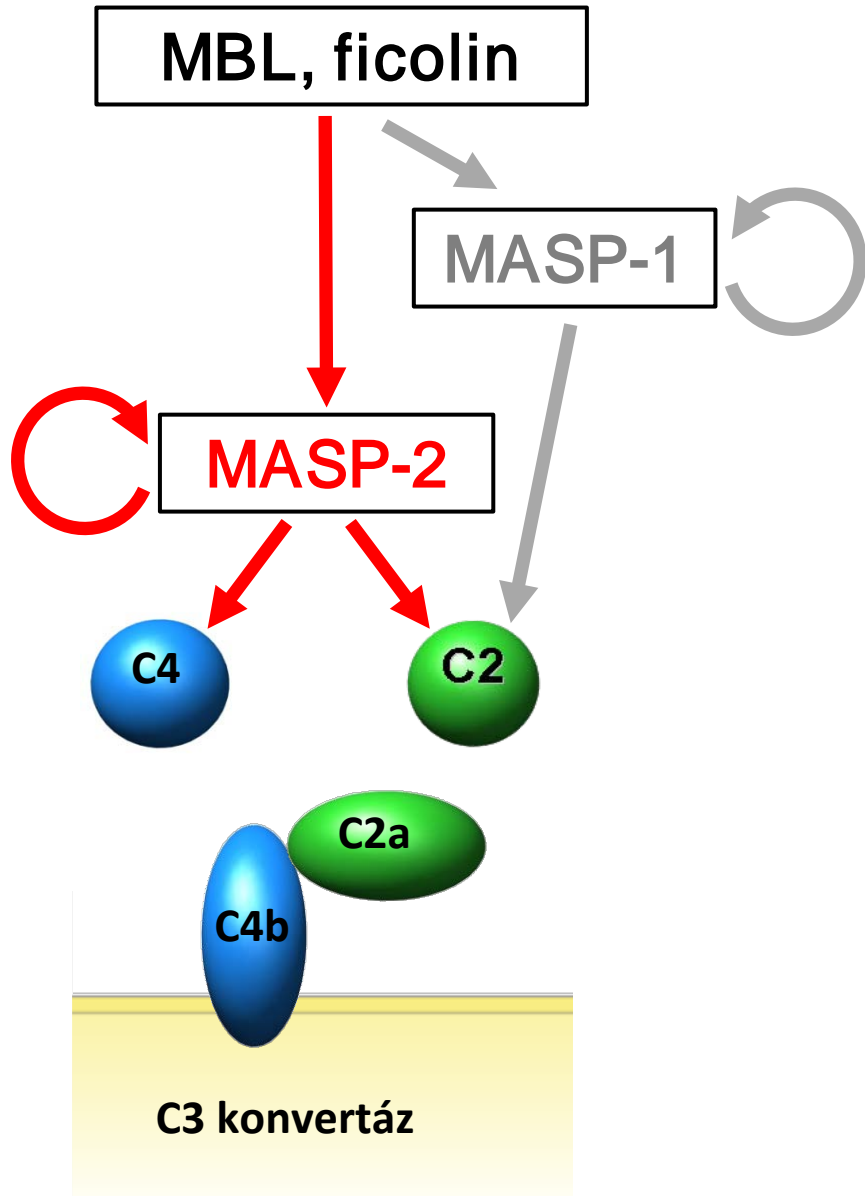


6 pozíció egyidejű, teljes randomizálása

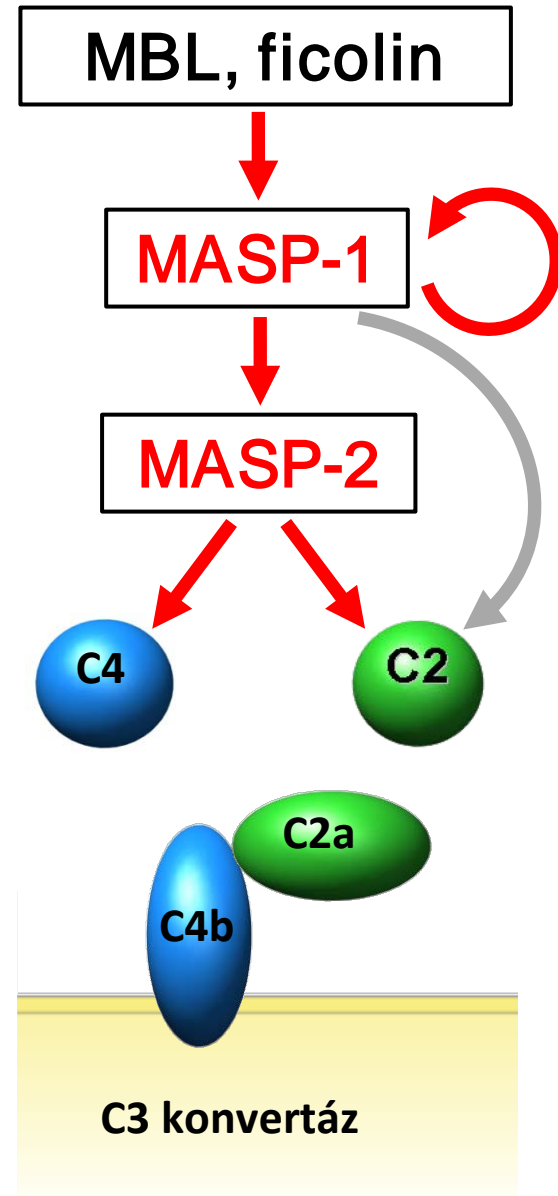
Inhibitor

M13 p8

Korábbi modell



Új modell



Köszönjük a figyelmet!

