

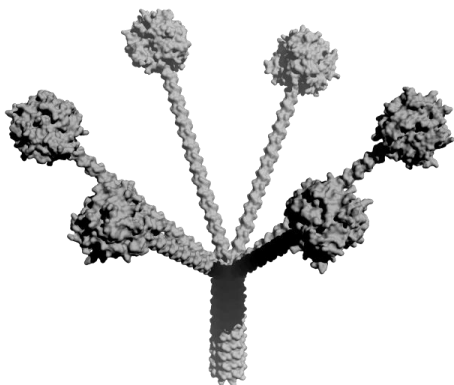
Proteázok az immunrendszerben: A komplementrendszer *Régi rendszer, új funkciók*

Gál Péter

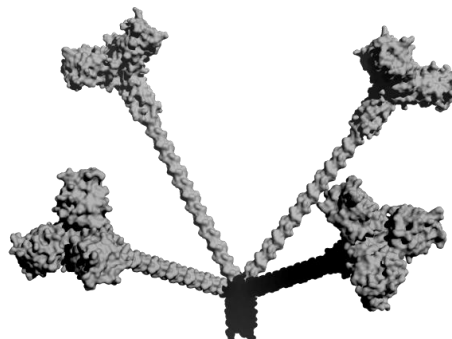
MTA TTK Enzimológiai Intézet



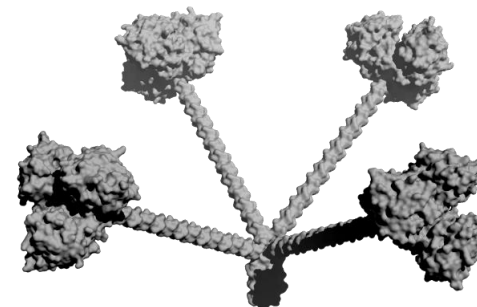
Mintázatfelismerő molekulák a vérben



C1q

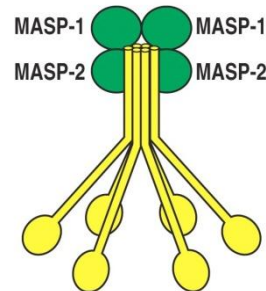
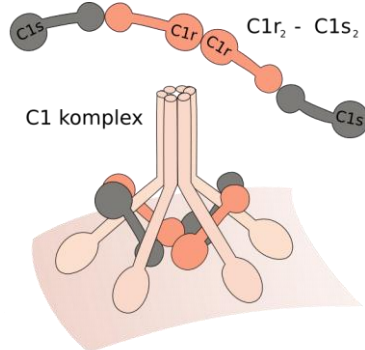


MBL



fikolinok

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



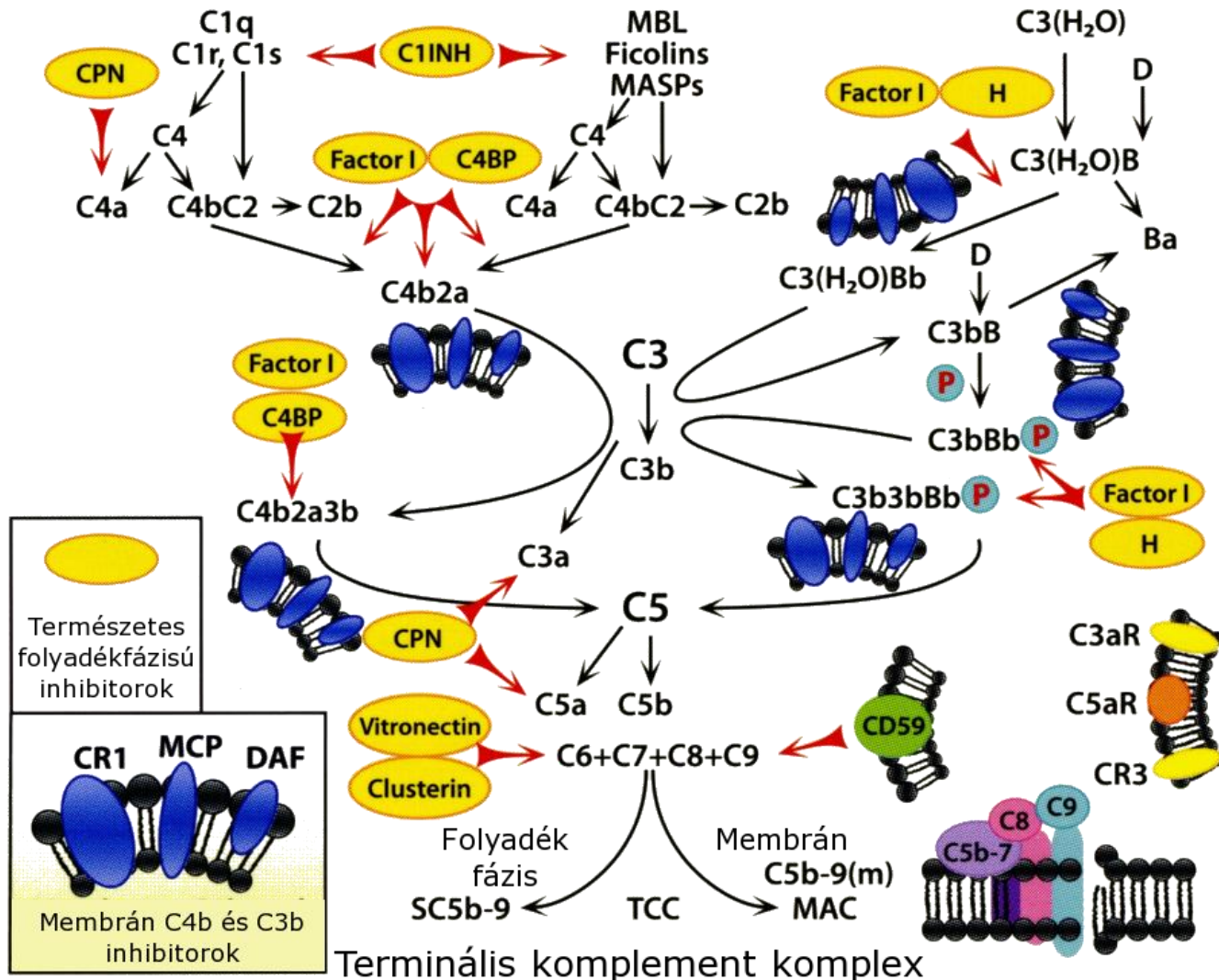
A felismerésért a receptorok felelősek, a vészjeleket (aktivációs szignálokat) azonban a hozzájuk kapcsolódó szerin proteáz enzimek adják.

A komplementrendszer különböző proteolitikus útjai

Klasszikus út

Lektin út

Alternatív út



Adapted from Mollnes TE, Song WC, Lambris JD. Trends Immunol 2002; 23:61-63

A komplementrendszer élettani és patológiás jelentősége

+

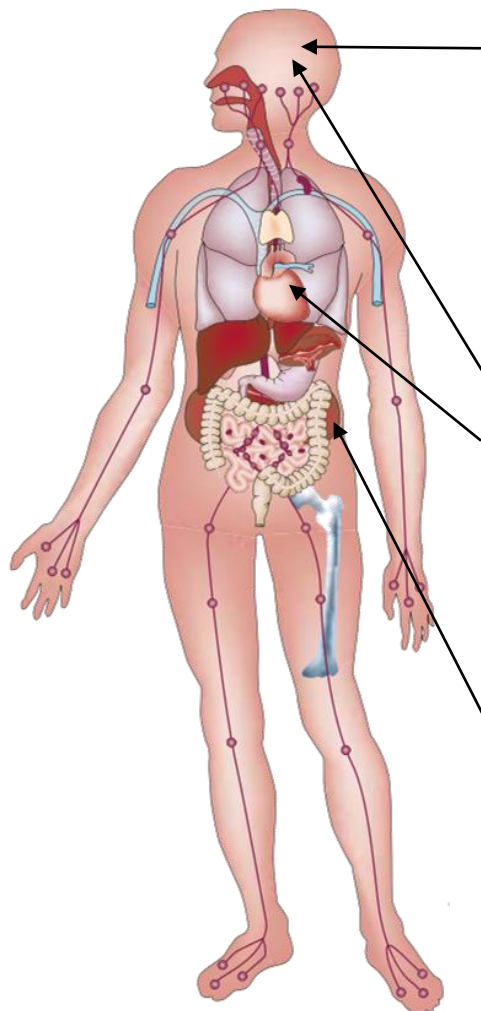


-

**Baktériumok és gombák
elpusztítása**

**Apoptotikus és rákos
sejtek, immunkomplexek
eltávolítása**

**Felesleges szinapszisok
eliminációja az
egyedfejlődés során**



Neurodegeneráció:

Alzheimer kór

Időskori látás károsodás

Iszkémia Reperfúziós sérülés:

Stroke

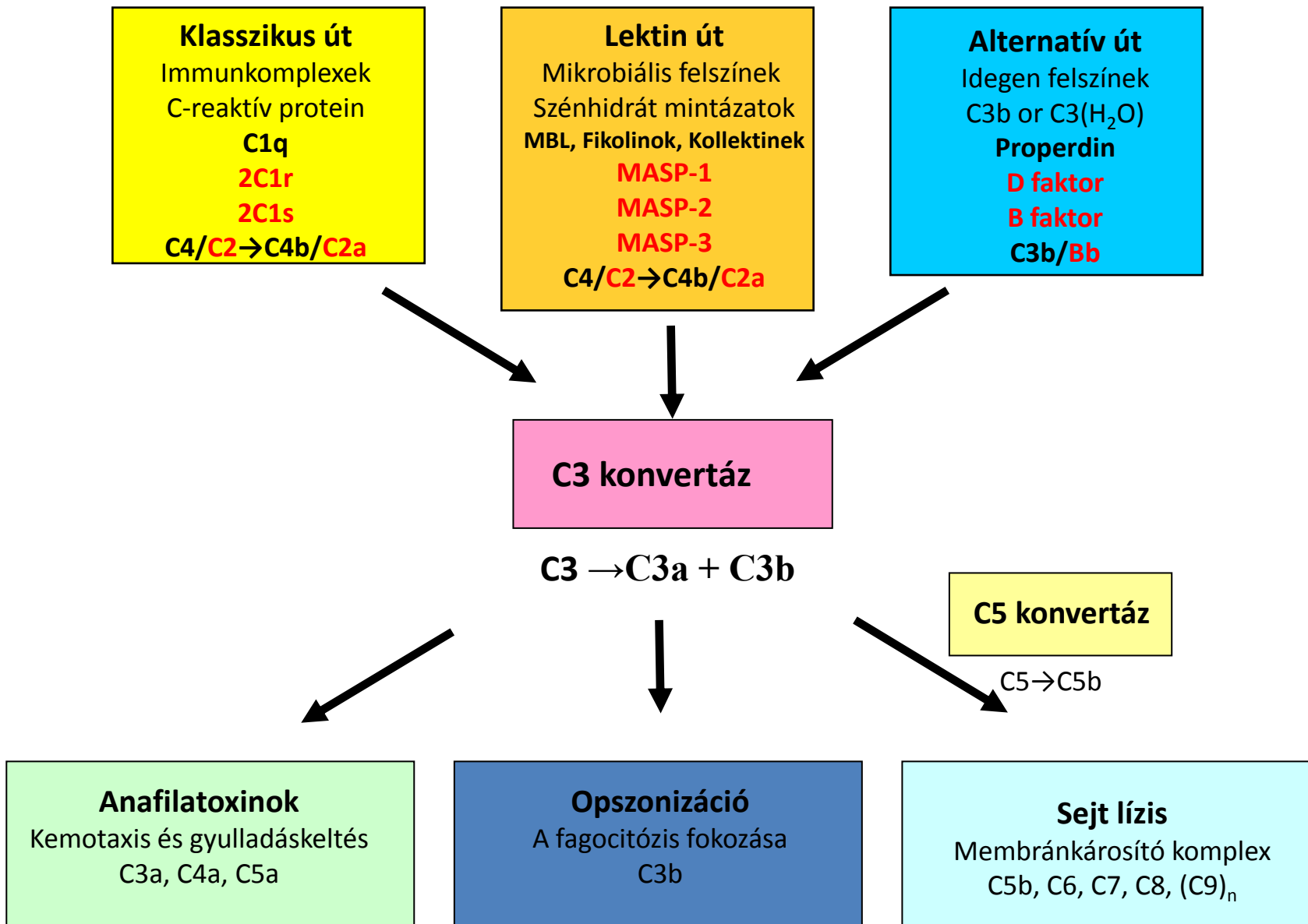
Szívinfarktus

Átültetett szerv kilökődése

Vesekárosodás:

aHUS, C3G, SLE

A komplementrendszer

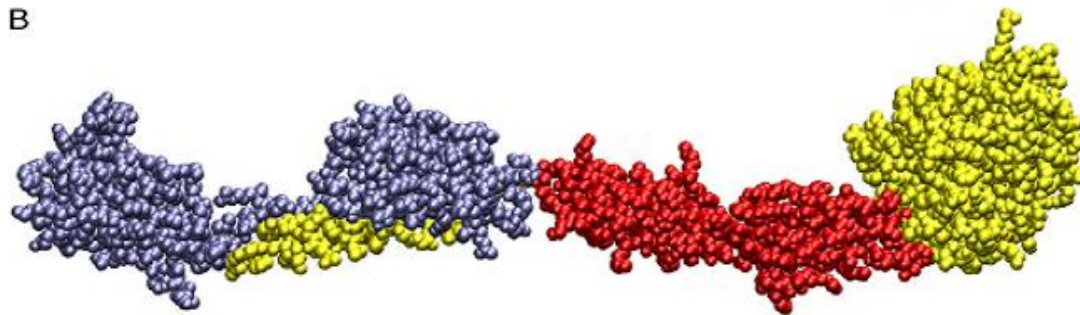
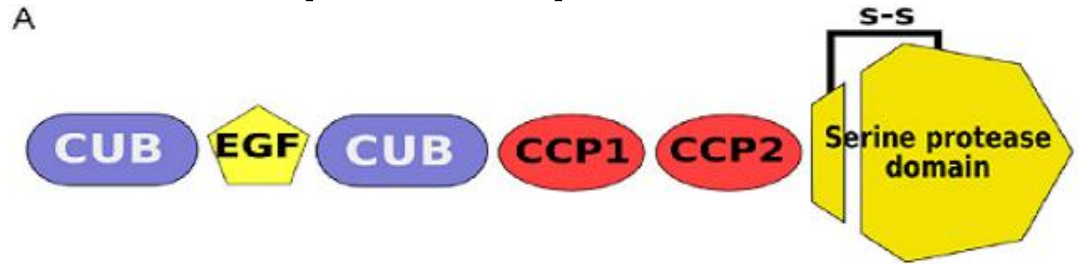
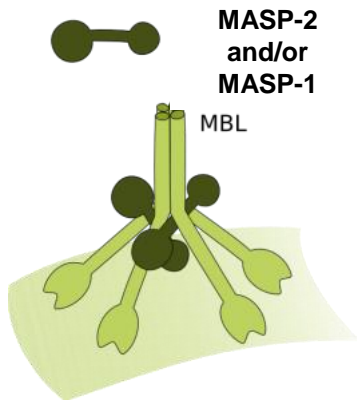


A lektin út aktiválódási mechanizmusa

A szerin proteázok (MASP-ok) szerepe

Mannose binding lectin Associated Serine Protease

A MASP enzimek alapvető felépítése és főbb aktivitásai



MBL/fikolin-kötés
Szubsztrát-felismerés
Hasítás

In vitro vizsgálatok alapján

MASP-1

MASP-2

MASP-3

autoaktiváció

autoaktiváció

nem auto-aktiválódik
nincs ismert szubsztrátja
szerepe ismeretlen

C2-t hasít **C4-et nem!**



C2+C4 hasítás

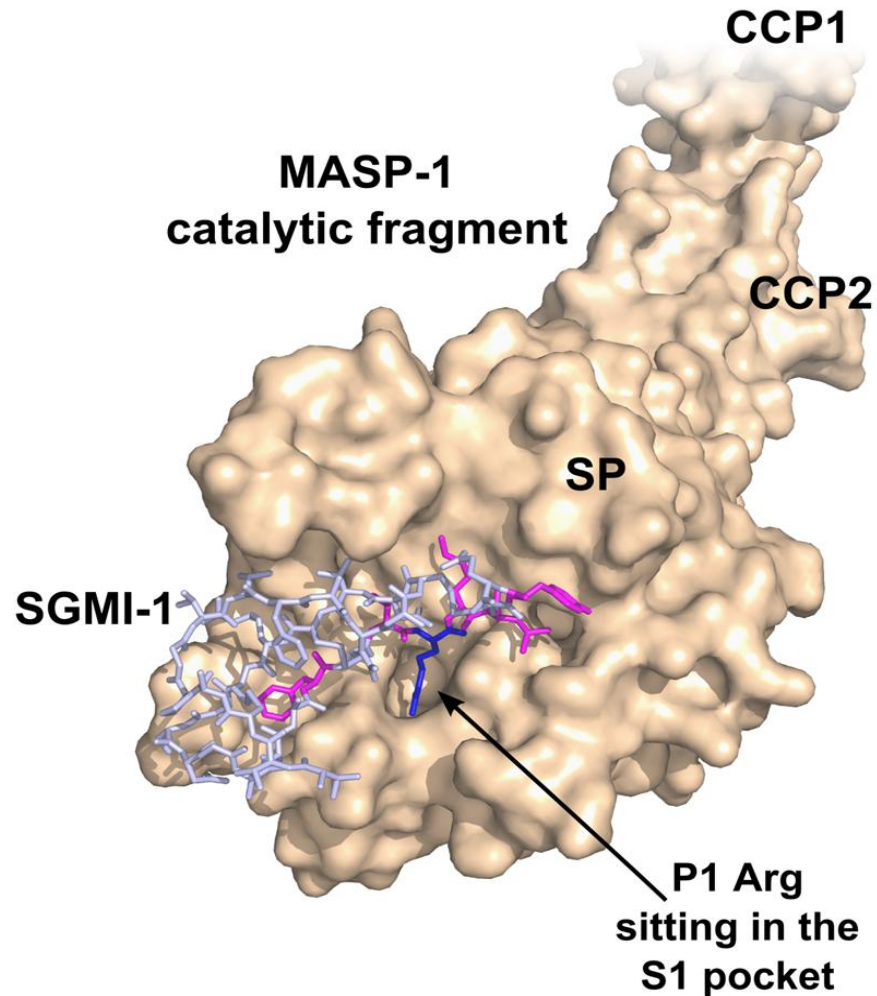


C4b/2a konvertázt képez!

Segédszerep

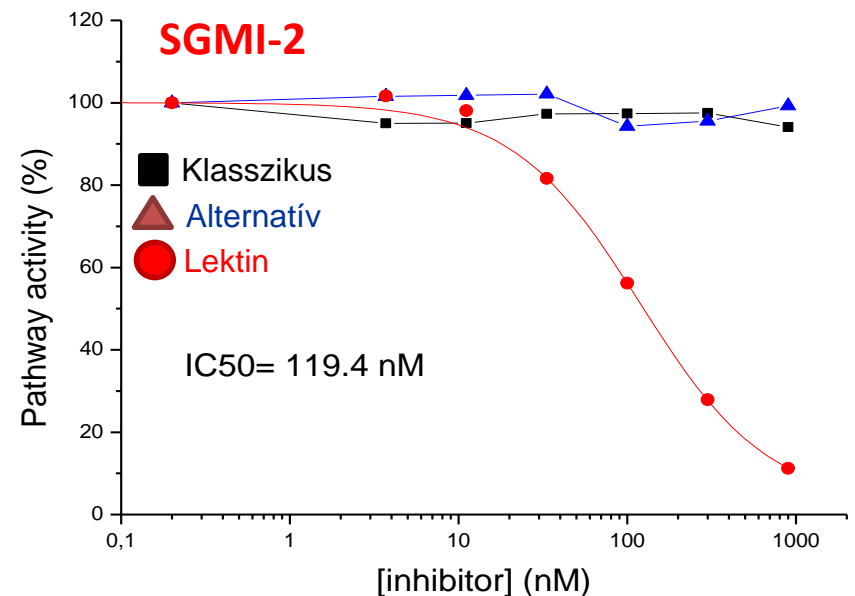
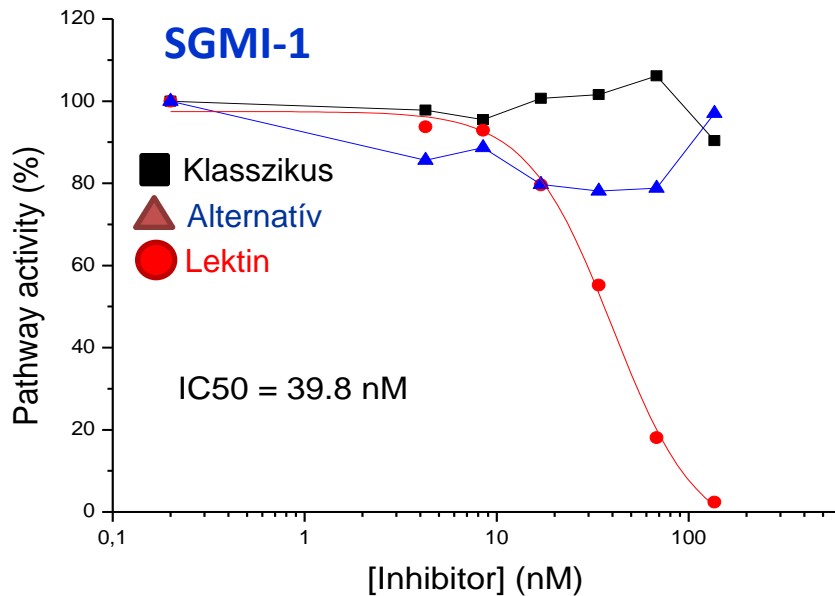
Autonóm lektin-út aktivátor

Egyedülálló kutatási eszközök:
specifikus (szelektív) inhibitorok MASP-1 és MASP-2 ellen
(SGMI-1, SGMI-2)



Héja et al. 2012
J. Biol. Chem.

Az **SGMI-1** és **SGMI-2** hatása a 3 komplement útvonalra

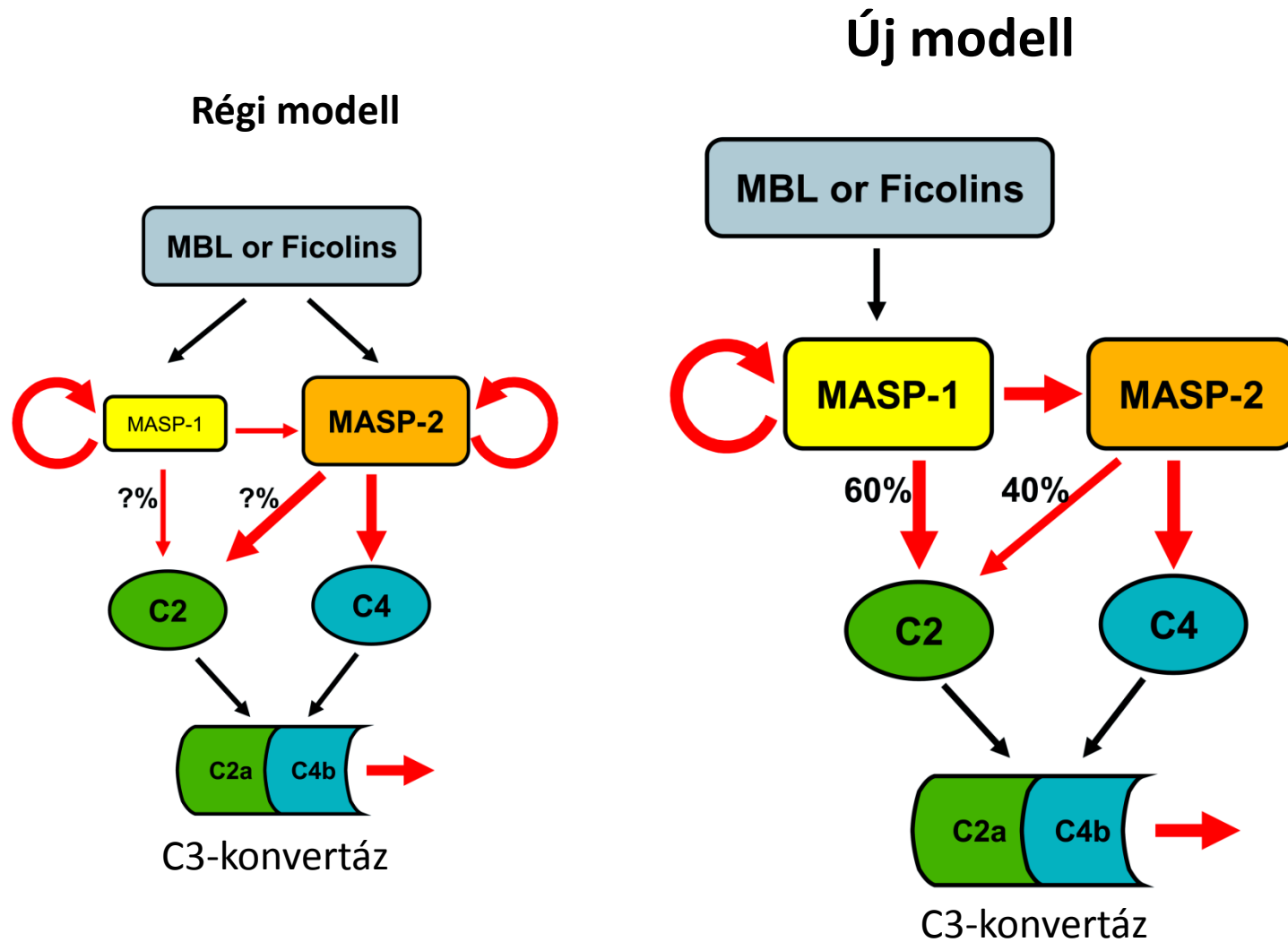


A MASP-1 gátló **SGMI-1** *hatékonyabb*, mint a MASP-2-t gátló **SGMI-2**

A MASP-1 nem mellékszereplő!

Központi szerepet játszik az útvonal aktiválódásban!

A lektin út aktiválódásának új modellje

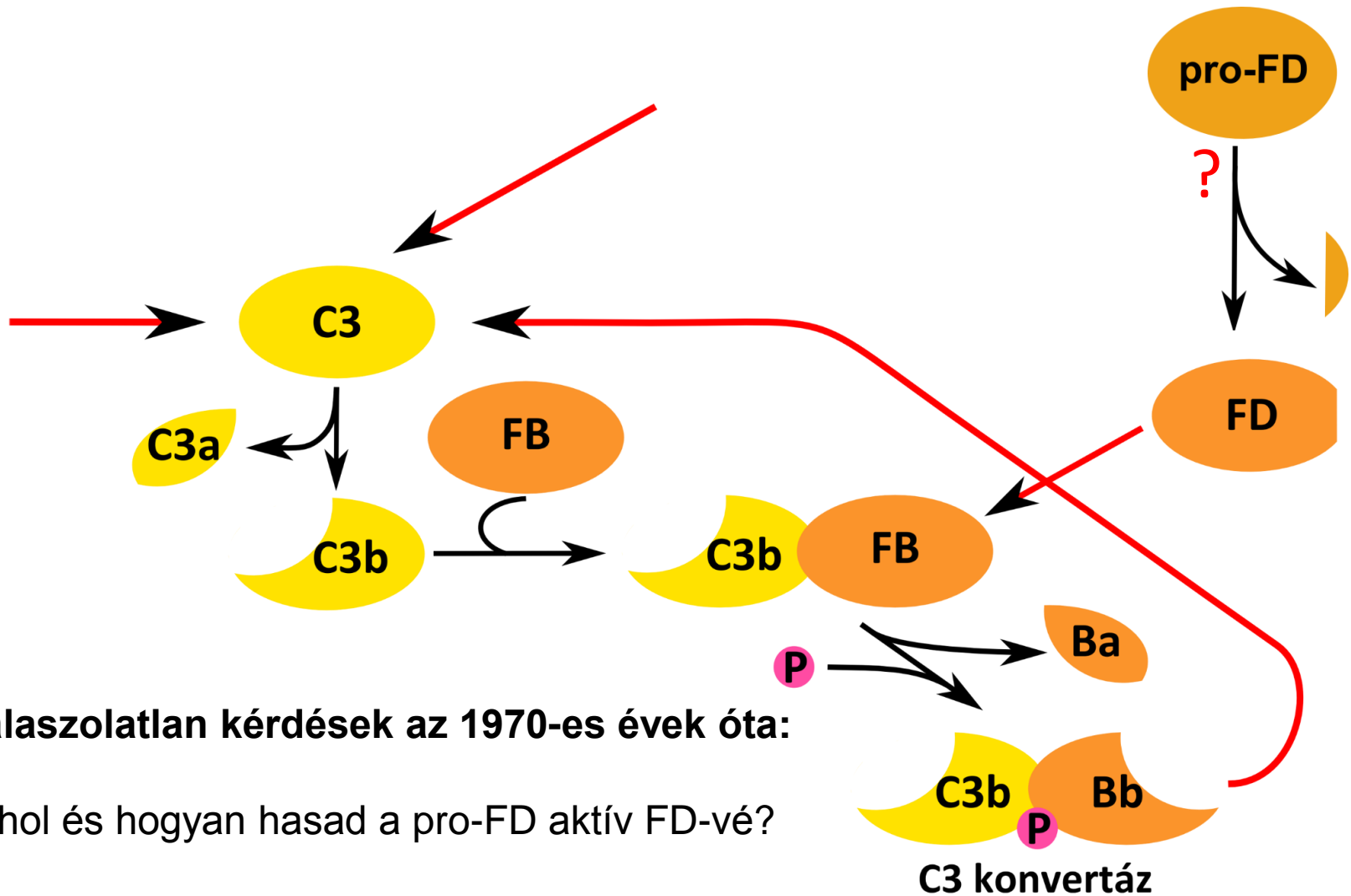


Héja et al. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 10498
Janeway's Immunobiology, 9th Edition, 37-76; 2017

Az alternatív út aktiválódási mechanizmusa

Van szerepe a lektin útnak?

Az alternatív út aktiválódási sémája

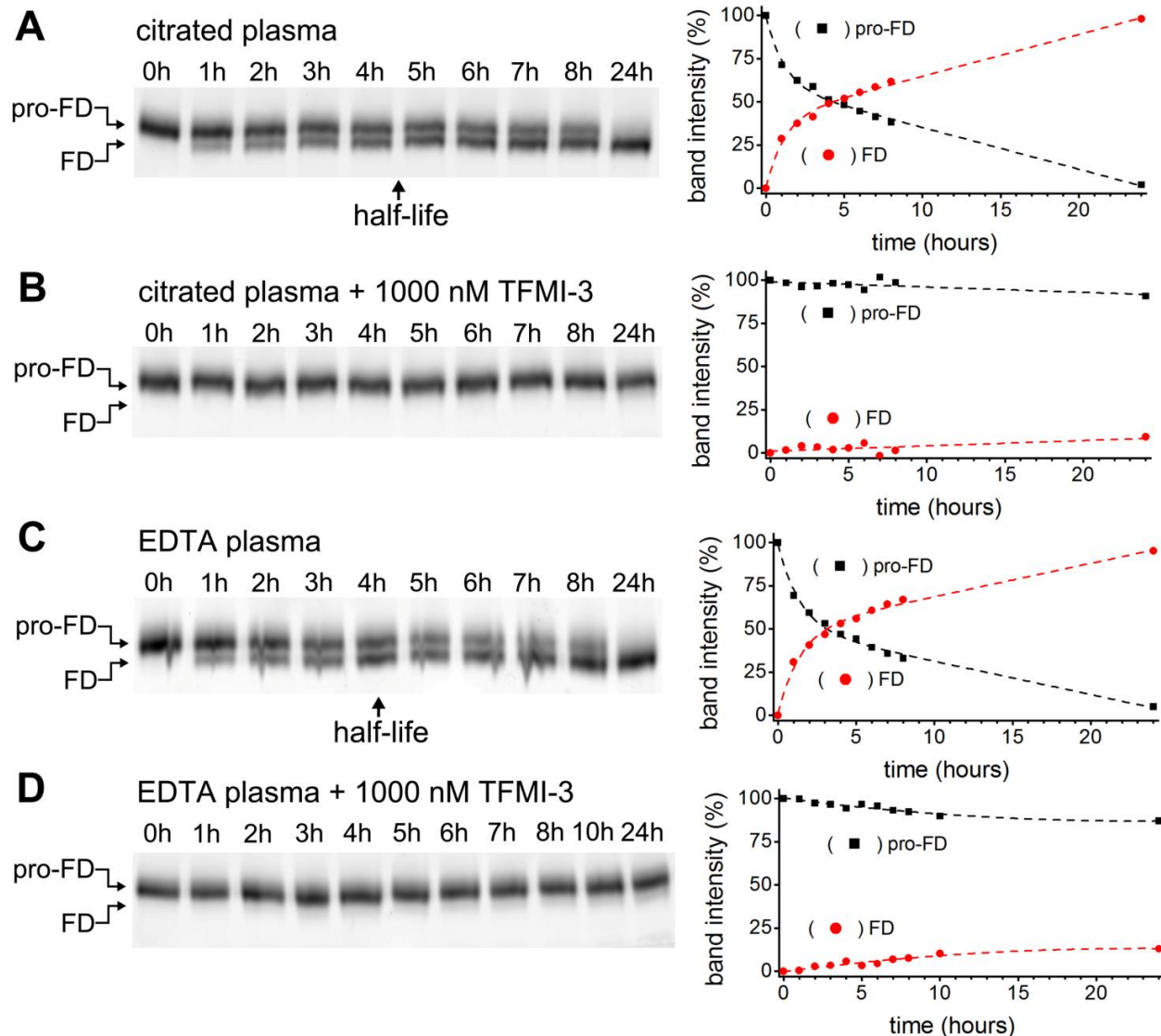


Megválaszolatlan kérdések az 1970-es évek óta:

Mikor, hol és hogyan hasad a pro-FD aktív FD-vé?

Melyik proteáz (vagy proteázok) felelős a pro-FD aktiválásáért?

A MASP-3 a pro-FD kizárólagos aktivátora nyugvó vérben

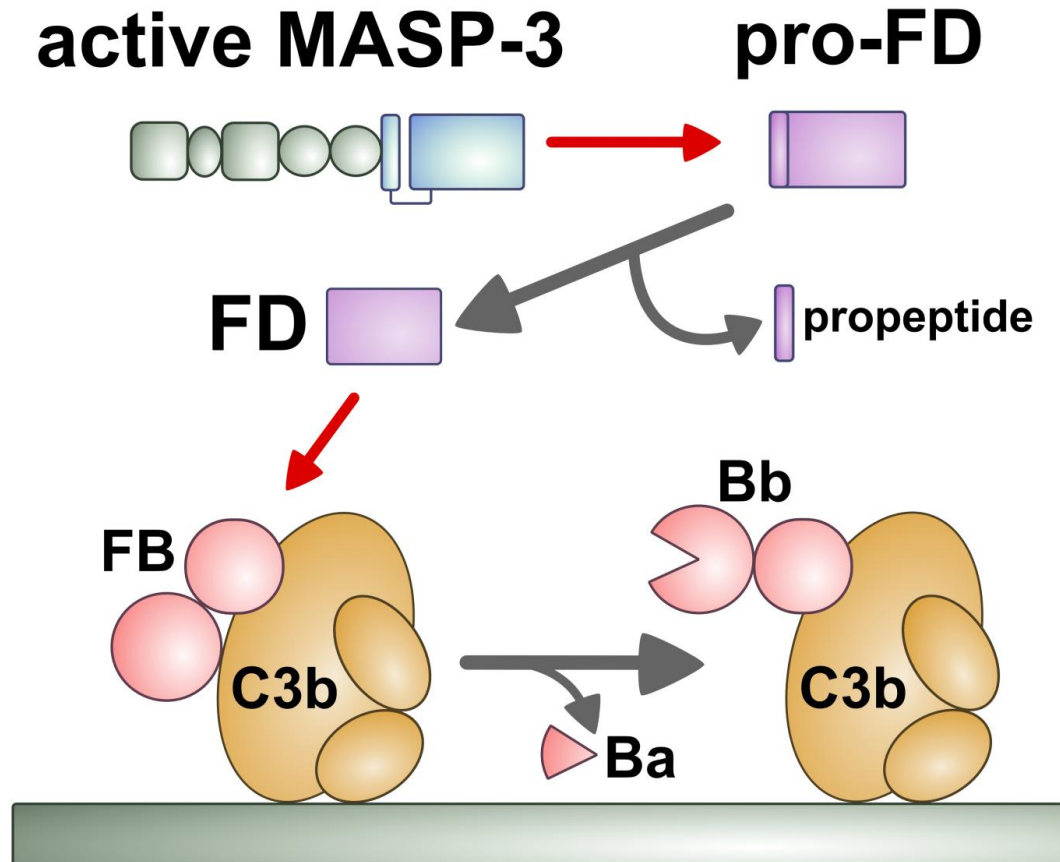


TFMI-3: Szelektív
MASP-3 inhibitor

Oroszlán et al. (2016) *J. Immunol.* 196, 857

Dobó et al. (2016) *Sci Rep.* 6:31877

Alapvető kapcsolat a lektin és az alternatív út között



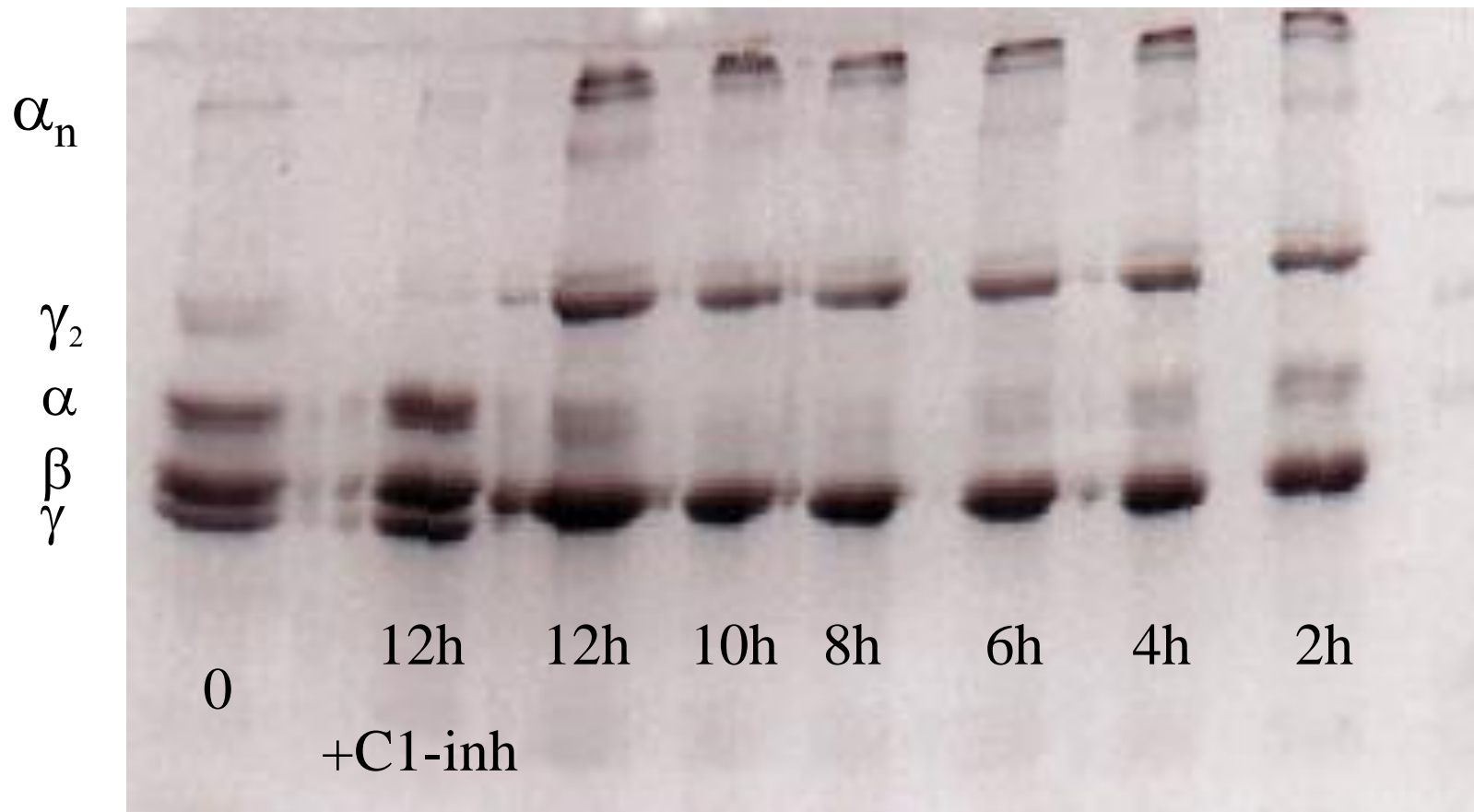
Egy új gyulladáskeltő mechanizmus felfedezése

A MASP-1-nek vannak a komplementrendszeren kívül is
szubsztrátjai

A MASP-1 trombinszerű tulajdonságokat mutat

Kapcsolat a véralvadás és a komplement között?

A MASP-1 hasítja a fibrinogént és az fXIII-at



A természetes immunvédekezés egyik ősi mechanizmusa.

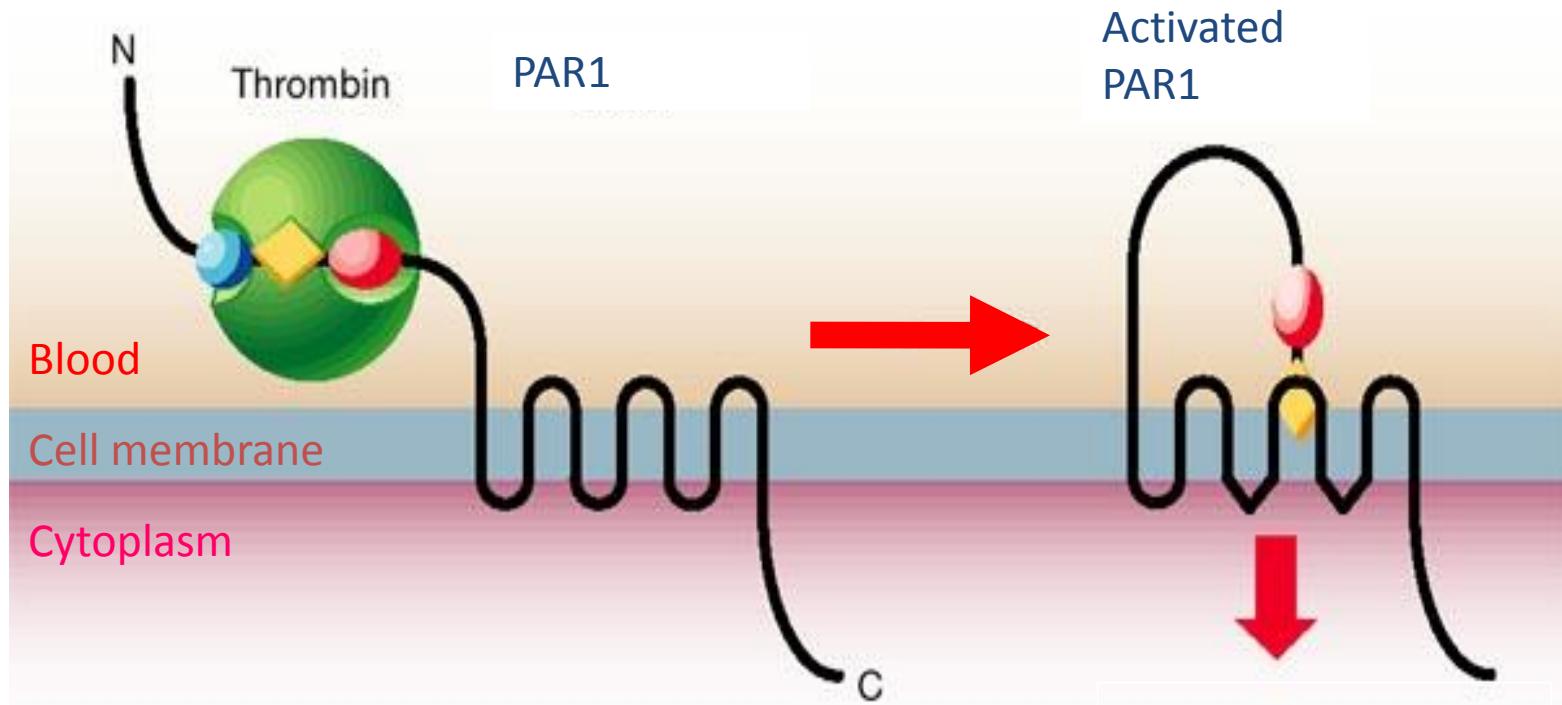
Proteáz aktivált receptorok

G-fehérje kapcsolt receptorok (GPCR)

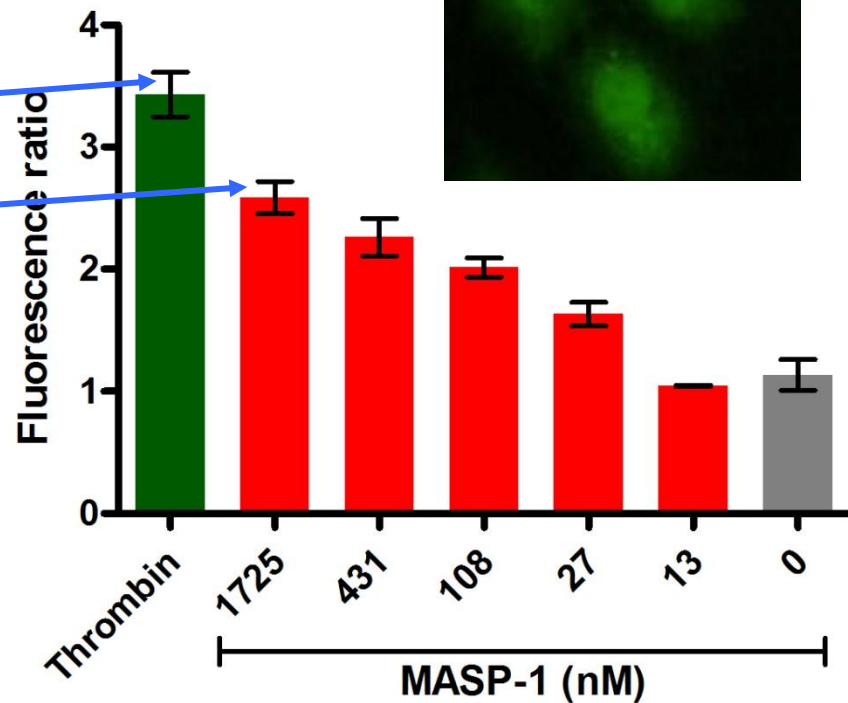
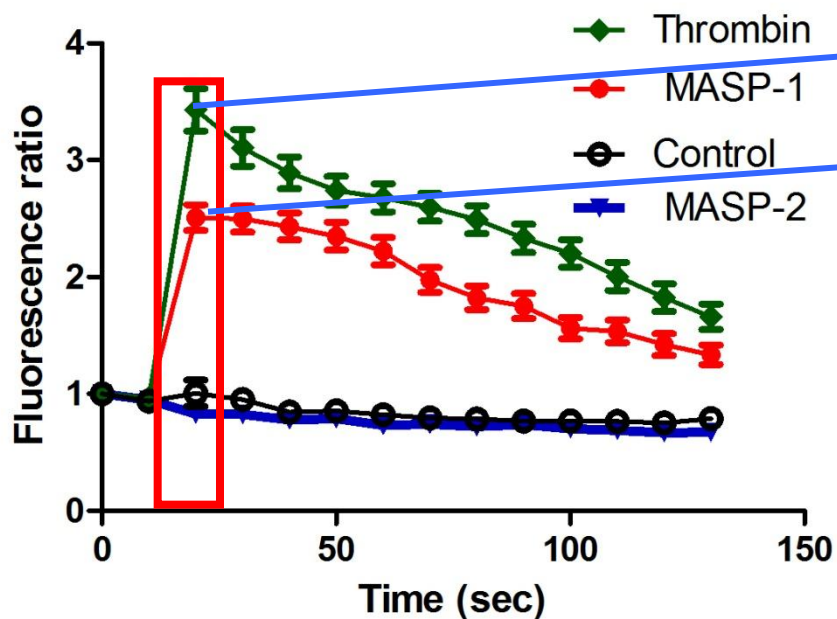
PAR1 (trombin), PAR2 (tripszin), PAR3 (trombin),

PAR4 (trombin)

kipányvázott ligand

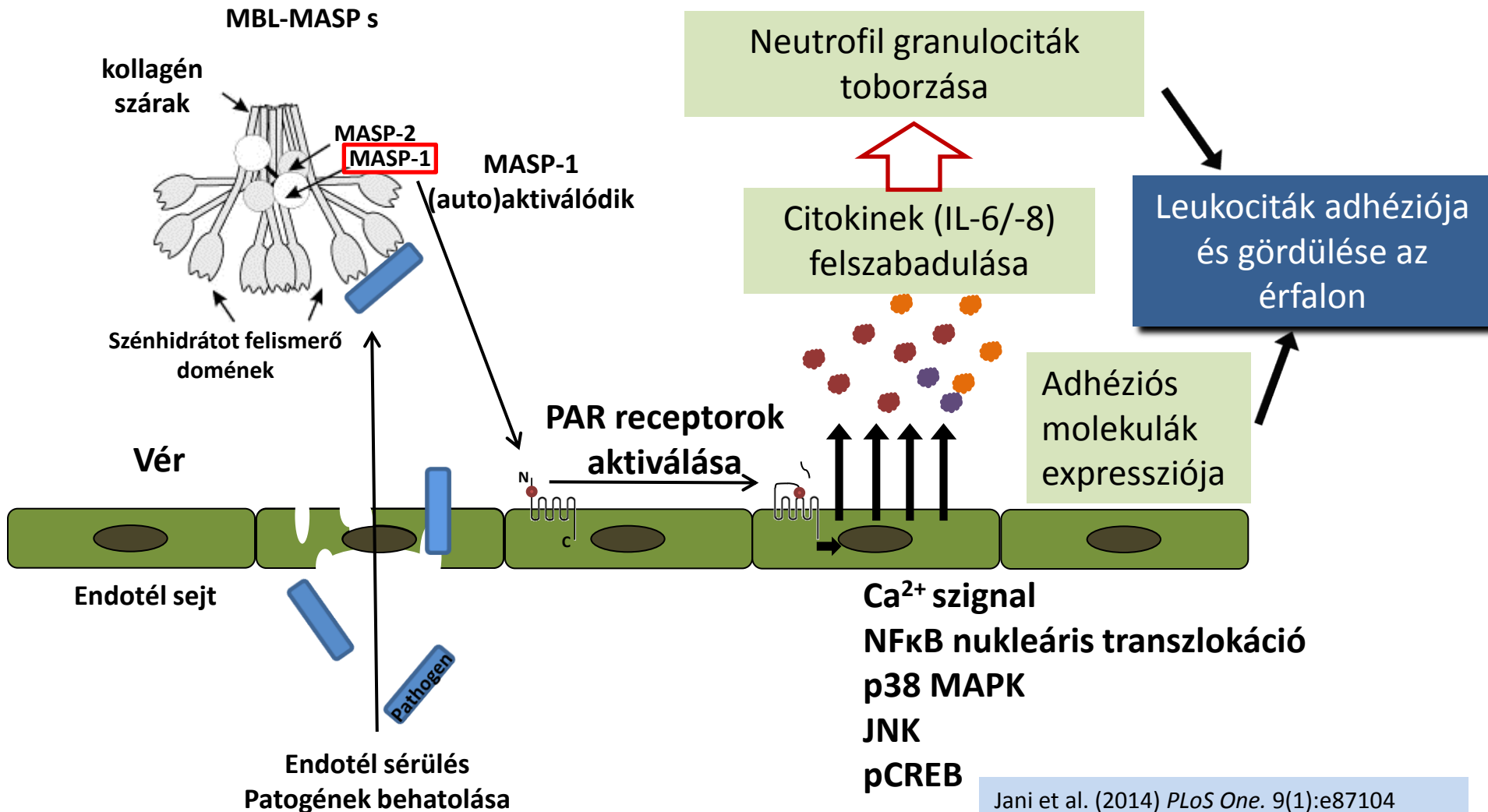


A MASP-1 Ca^{2+} választ vált ki HUVEC sejtekben



Megyeri et al. (2009) J. Immunol. 183, 3409
Megyeri et al. (2014) Mol. Immunol. 59, 39

A MASP-1 proinflammatorikus hatása az endothél sejtekre



Összefoglalás

- A komplementrendszer különböző aktiválódási útvonalai egymással kölcsönhatásban biztosítják a rendszer hatékony működését.
- A komplementrendszer és egyéb proteolitikus kaszkádszerek (pl. véralvadás) közötti kapcsolat, valamint a komplementrendszer közvetlen sejtaktiváló képessége lehetővé teszi egy gyors és sokoldalú természetes immunválasz kialakulását.

A munkában résztvevők

Enzimológiai Intézet:

Závodszy Péter

Dobó József

Kocsis Andrea

Megyeri Márton

Paréj Katalin

Oroszlán Gábor

Eötvös Loránd Tudományegyetem:

Pál Gábor

Héja Dávid

Szakács Dávid

Semmelweis Egyetem:

Cervenak László

Benyó Zoltán