



Extracelluláris vezikulák kölcsönhatása a komplementrendszerrel

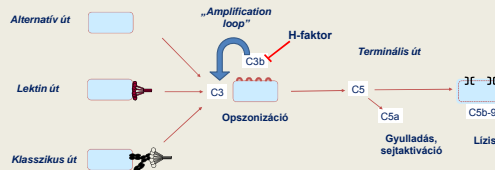


Józsi Mihály
Eötvös Loránd Tudományegyetem
MTA-ELTE „Lendület“ Komplement Kutatócsoport



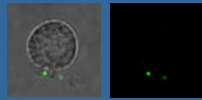
Komplementrendszer

A 2012-ben alakult MTA-ELTE „Lendület“ Komplement Kutatócsoport fókuszában a komplementrendszer aktiválódása, annak szabályozása, illetve egyes, a komplementaktiváció és -szabályozás zavaraihoz összefüggő betegségek vizsgálata áll. A kutatócsoport elsősorban az egyik fő komplementszabályozó fehérje, a H-faktor szerepével, valamint a vele szoros rokonságban álló ún. factor H-related (FHR) fehérjékkel, ezek szerkezet-funkció vizsgálatával foglalkozik. A csoport vizsgálja ezen molekulák különböző ligandumokkal, sejtekkel való kölcsönhatását, funkcióit a komplement rendszer aktiválódásában és/vagy szabályozásában, illetve egymás funkcióira gyakorolt hatását (szinergizmus és antagonizmus). Ebben a témakörben megszerzett évtizedes tapasztalattal és kifejlesztett molekuláris eszköztárral kapcsolódunk a projekthez, amely az extracelluláris vezikulák és a komplementrendszer kölcsönhatásának szerepére irányul.

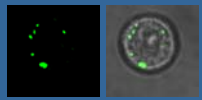


Tervezett vizsgálatainkkal arra az alapvető kérdésre keresünk választ, hogy az egyes vezikula típusok aktíválnak-e komplementet, milyen komplement fehérjéket kötnek, és a komplement- és komplementgátló fehérjéknek az extracelluláris vezikulák felszínéhez történő kötődése milyen funkcionális következménnyel jár, pl. gyulladáshoz vezető tünetek kialakulása szempontjából.

Mikrovezikulák:
kötődés U937 sejtekhez



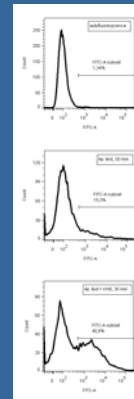
szérum kezelés nélkül



30-min szérum kezelés után

Extracelluláris vezikula típusok	tEM kép	Kölcsönhatás komplement- és komplementszabályozó fehérjékkel
Exoszóma (30-120 nm)		C1, C3, H-faktor, CD46, CD55, CD59 és immunkomplexek interaktomikai kapcsolatai
Mikrovezikula (100-1000 nm)		
Apoptotikus vezikula (100-5000 nm)		

Apoptotikus vezikulák:
kötődés U937 sejtekhez



sejtek vezikulák nélkül

sejtek jelölt vezikulákkal

sejtek szérumkezelés, jelölt vezikulákkal



Extracelluláris vezikulák



Buzás Edit
Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet



Az evolúciósan konzervált módon termelt, sejt eredetű extracelluláris vezikulák az elmúlt másfél évtizedben a molekuláris sejtbiológia, a biomarkerkutatás és az új generációs biológiai terápiafejlesztés homlokerébe kerültek.

A Semmelweis Egyetem Extracelluláris vezikula kutatócsoportja közel egy évtizede végez munkát az extracelluláris vezikula területén.

A munkacsoport elsőként hívta fel a figyelmet a fehérje aggregátumok (pl. immunkomplexek) és az extracelluláris vezikulák számos átfedő biofizikai tulajdonságaira (átfedő ülepedés, mérettartomány, fényszórás). Elsőként alkalmazott differenciál detergens lízist a vezikuláris képletek fehérje komplexektől való elkülönítésére.

A munkacsoport fenti eredményeinek tükrében felvetődik, hogy az irodalomban fellelhető, az extracelluláris vezikulák komplementkötésére vonatkozó korábbi eredmények körültekintéssel kezelendők. A munkacsoport saját eredményei szerint is az ízületi megbetegedésekben szenvedő betegek (OA, RA JIA) synoviális folyadékából izolált mikrovezikulák proteomikai összetétele alapján három fehérjecsoportra különíthető el: „kanonikus vezikuláris fehérjék”, általános vérplazmafehérjék és immunkomplex fehérjék. A vérplazma fehérjék és immunkomplex fehérjék jelenléte az extracelluláris vezikula preparátumokban szükségessé teszi annak a kérdésnek az újrvizsgálatát, hogy a komplementrendszer fehérjei jelen vannak-e a szervezet saját sejtjei által kibocsátott extracelluláris vezikulák felszínén, és ha igen, milyen intermolekuláris kapcsolat révén kötődnek a különböző típusú extracelluláris vezikulák felszínéhez.