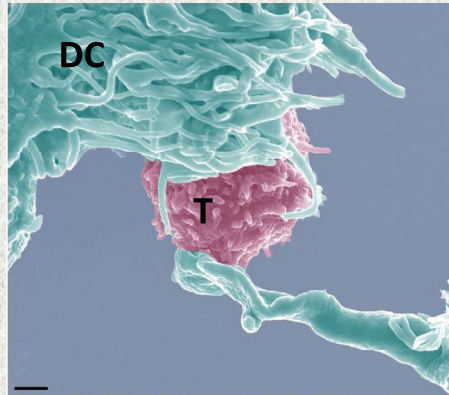


## Membrán mikrodomének, nanocsövek és extracelluláris vezikulák: szerepük a sejt-kommunikációban.

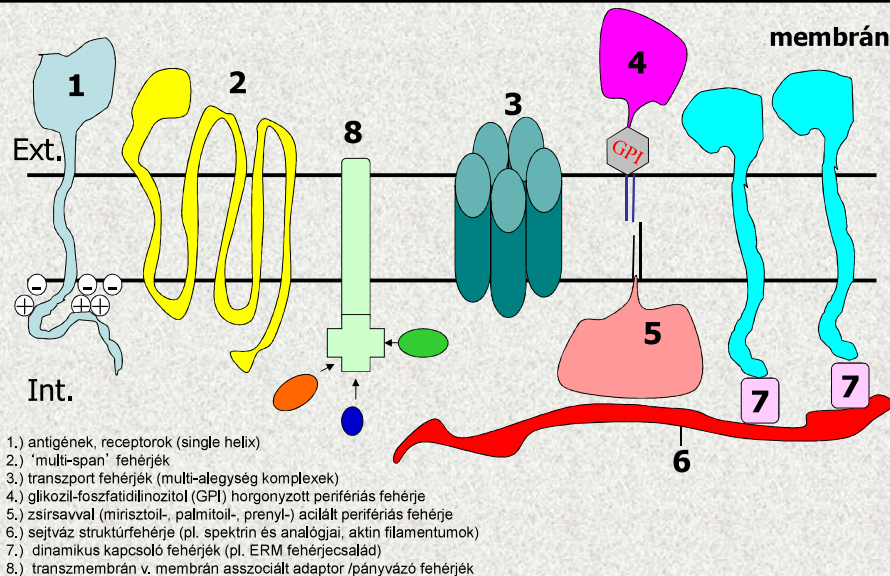
Példák az immunrendszer működéséből



2018-04-11, SE Biofizika - Matkó János, ELTE, Immunológia

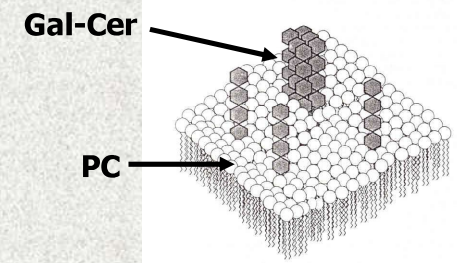
- A sejtmembrán alkotóelemeinek architektúrája
- A membrán mikrodomének (*lipid tutajok, caveolák*), avagy a „lipidek és fehérjék társasége”
- Egyéb speciális membránstruktúrák (mikrovezikulák és membrán nanocsövek) és szerepük a sejt-kommunikációban: példák az immunrendszer működéséből

## A membránfehérjék globális szerkezete és kapcsolódása a lipid kettősréteghez:

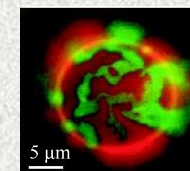


## Homogén-e a membrán lipid kettősréteg?

- Lipid mikroheterogenitás többkomponensű mono- és bilayerekben, liposzómákban (LUV): mikrokolorimetria, FRAP, ESR
- Spontán *GSL*, *SM* szegregáció két/háromkomponensű PC lipid kettősrétegekben
- A *koleszterin* egy kritikus stabilizáló faktor

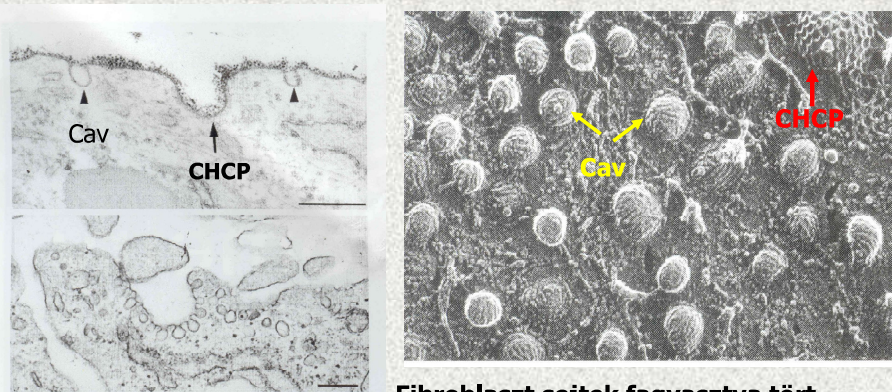


Fluid (zöld) és gél fázisú (piros) lipid domének két-komponensű liposzóma modellmembránban (SNOM, Kinnunen, 2002)



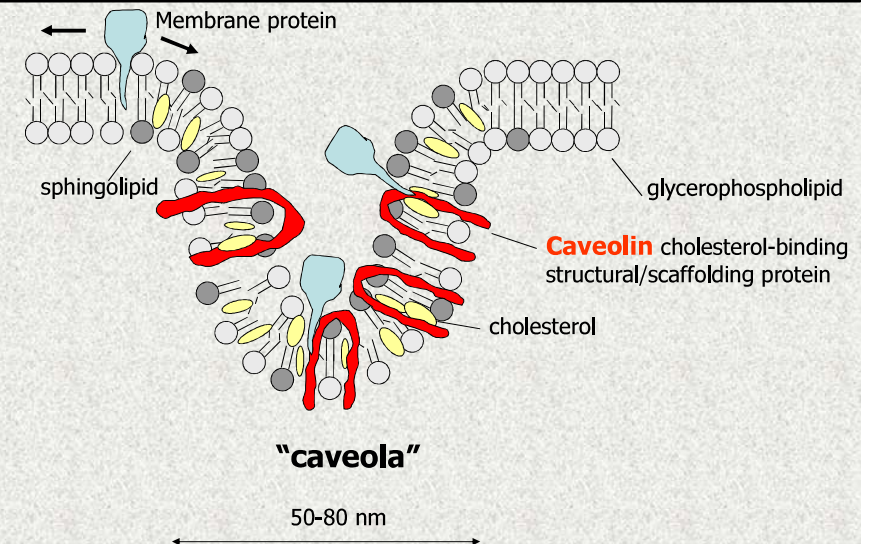


## A „Caveola mikrodomének” elektronmikroszkópiás képe

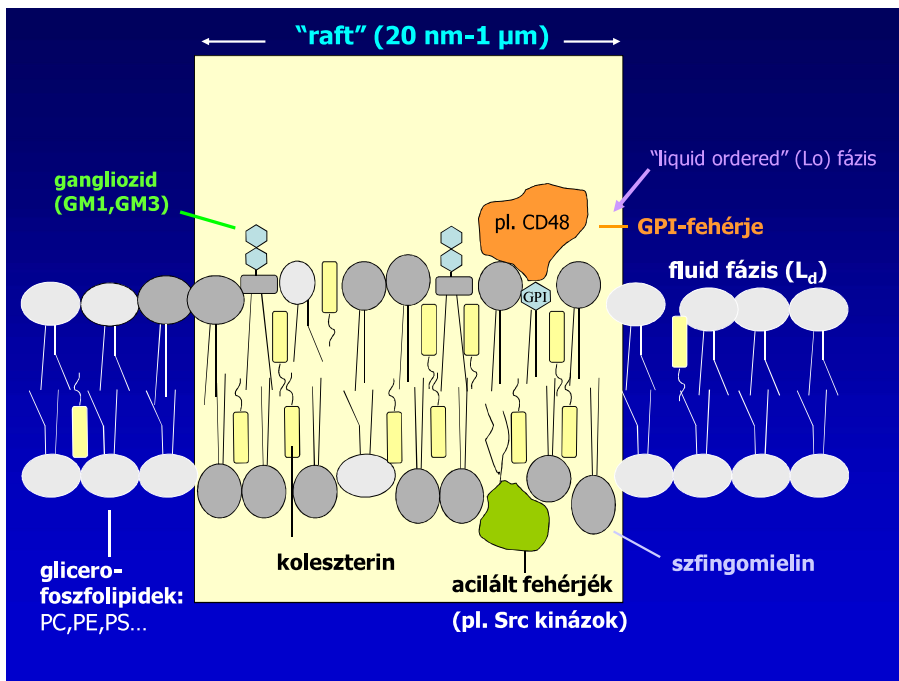
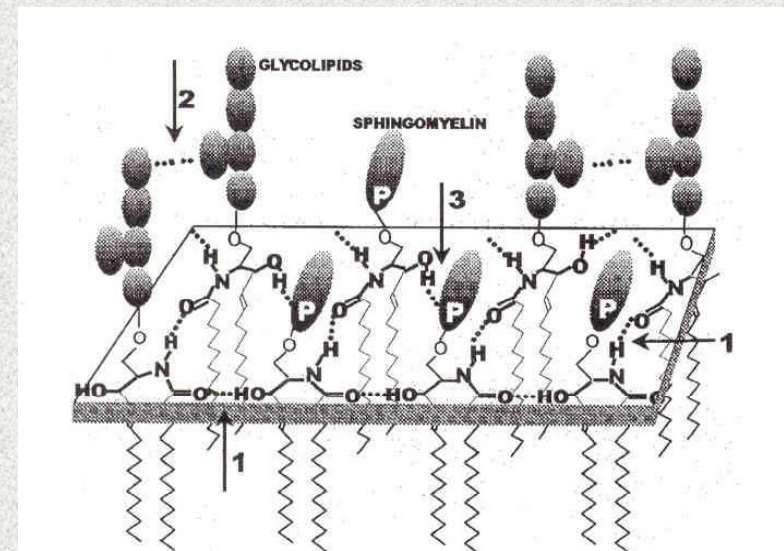


Fibroblaszt sejtek fagyasztva tört  
belső membránfelszínének elektron-  
mikroszkópos képe

## A „caveola” membrán mikrodomének szerkezete

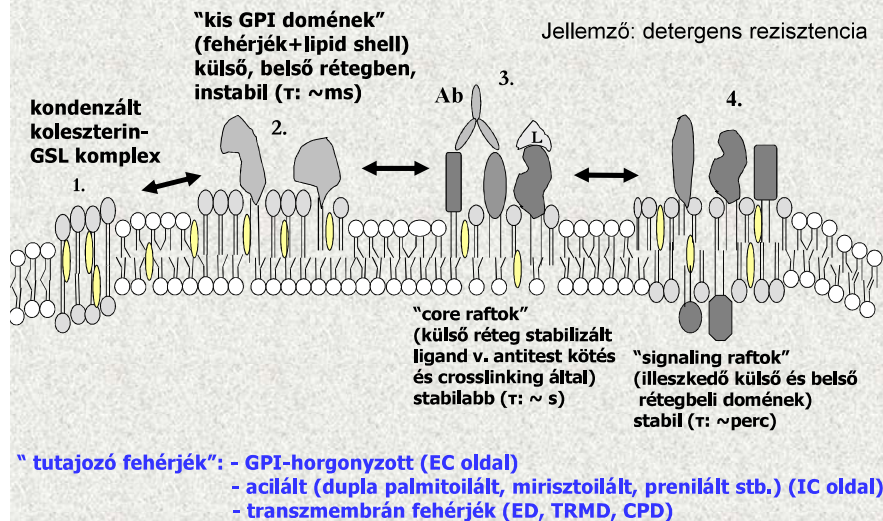


## A 'GSL domének' stabilitása membránokban: kiterjedt H-híd hálózat

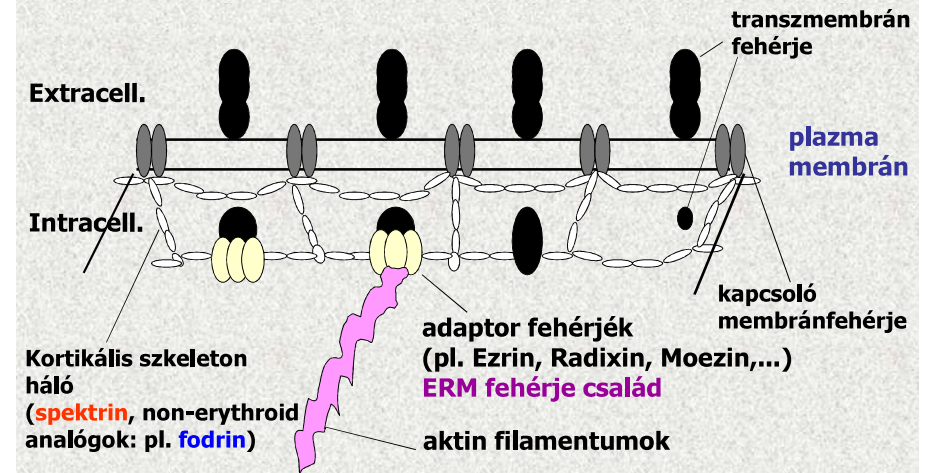




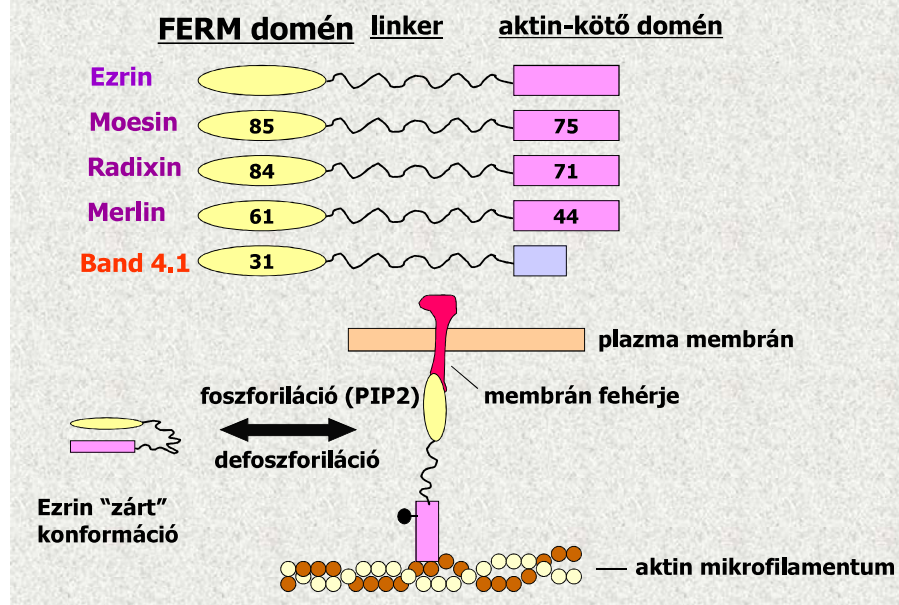
## A sejtmembrán lipid raft dinamikájának modellje



## A kortikális szkeleton és a membránfehérjék kapcsolatrendszere a sejtmembránban: a "kerítés" modell



## Az ERM fehérjecsalád és a citoszkeletális kapcsolatok



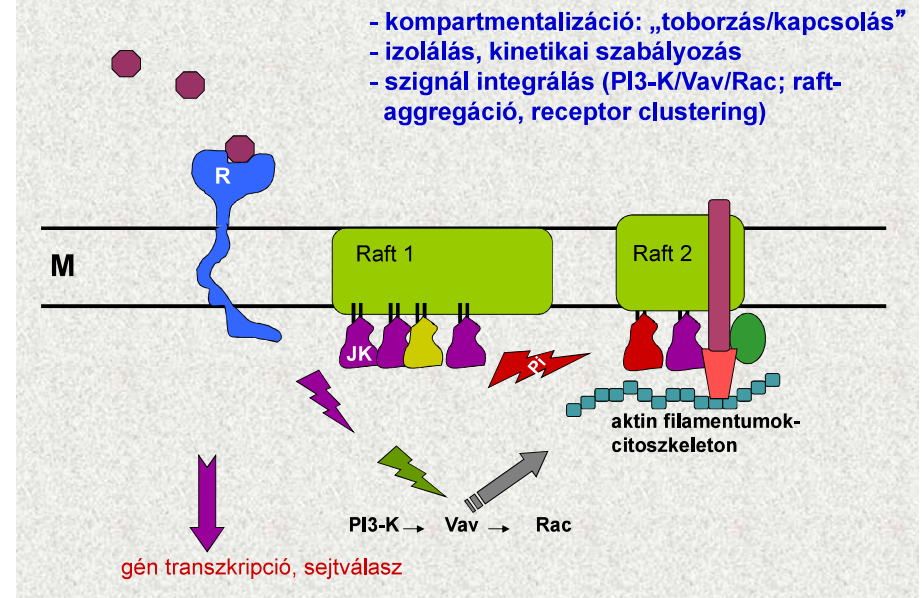
A plazmamembrán jelentős laterális és vertikális heterogenitást, „mikrodomén szerkezetet” mutat eukaryóta sejtekben



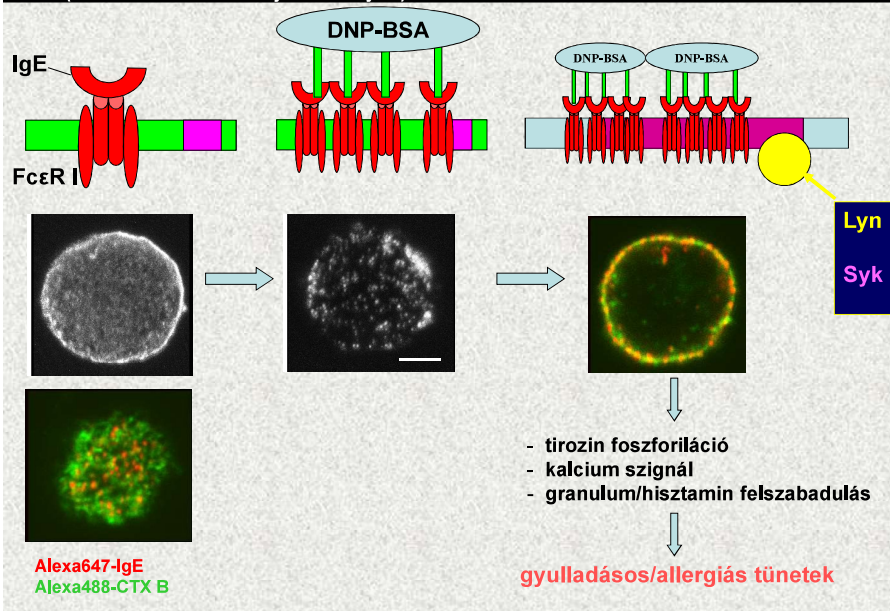
## A membrán mikrodomének funkcionális jelentősége:

- Jelátvitel, sejt-kommunikáció „térbeli és időbeli” kontrollja (immunrendszer, idegrendszer)
- Különböző mikrobák (vírusok, prionok, baktériumok, protozoák) transzportja sejtekbe/sejtek között

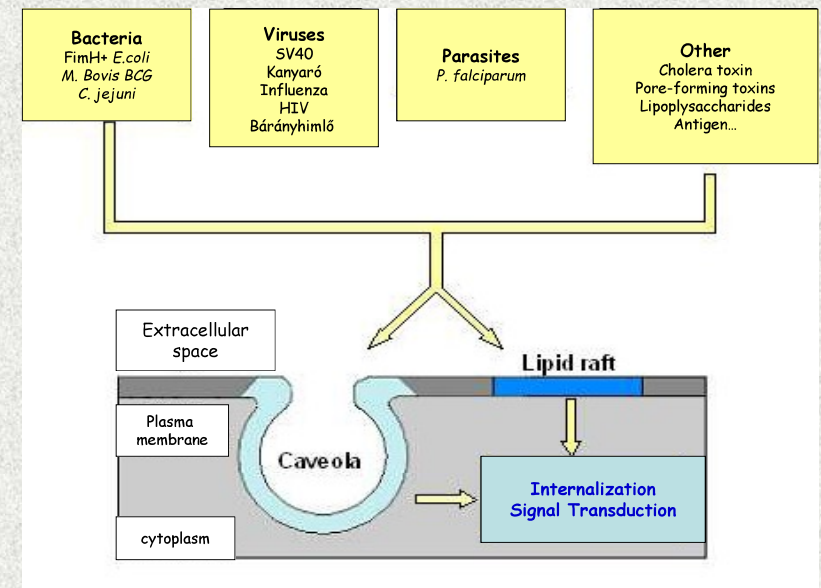
## Lipid raftok és a limfocita jelátvitel



## A raftok szerepe az allergén-válasz kialakulásában (RBL-2H3 mucosa hízósejtek/leukocyták)



## A membrán mikrodomének különböző mikrobák célpontjai

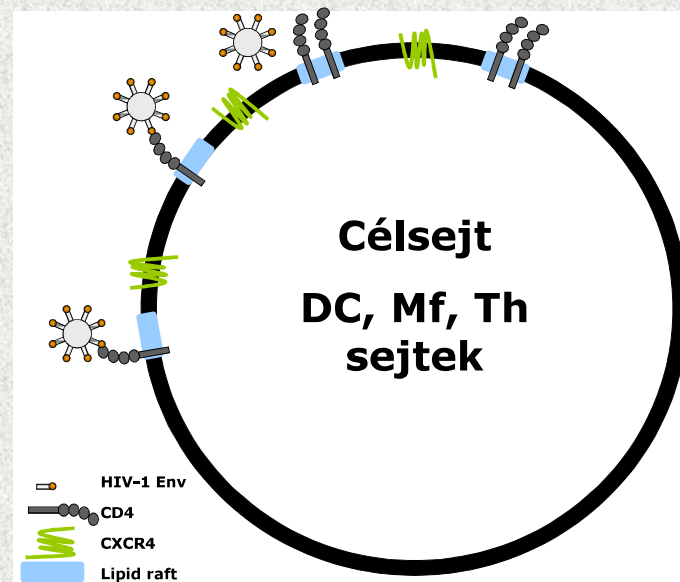


## A HIV és egyéb vírusok (pl. kanyaró, influenza és himlővírusok) célsejtbe jutása: „raft-függő” folyamat

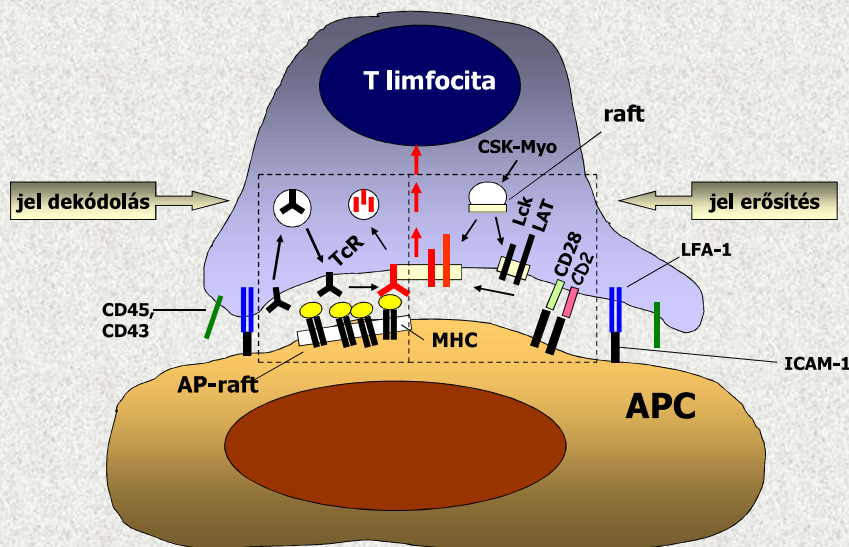
### ➤ A vírus sejtfelszínhez történő kapcsolódása, rögzülése, a membránfúzió és internalizáció:

- függ a vírusreceptor(ok) raft-lokalizációjától
- függ a membrán koleszterin szintjétől
- függ a kortikális citoskeleton és a raftok integritásától

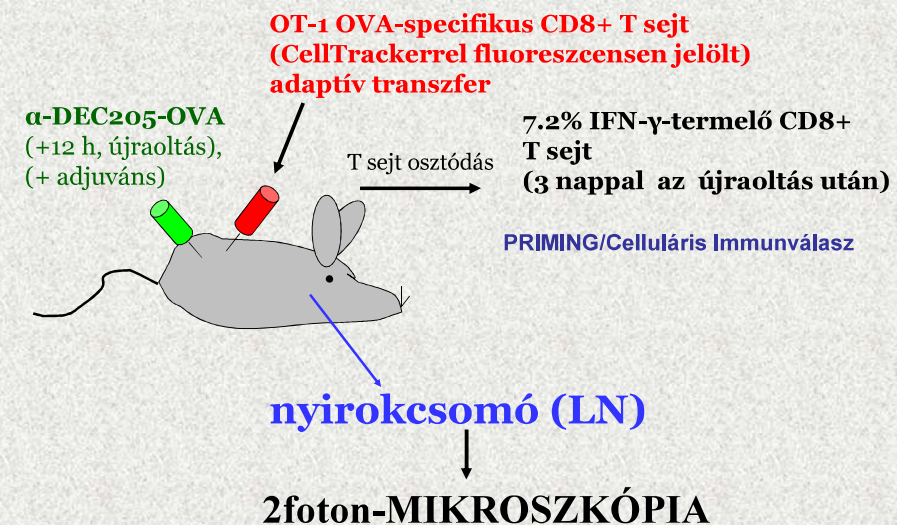
## A HIV-1 fertőzés molekuláris modellje



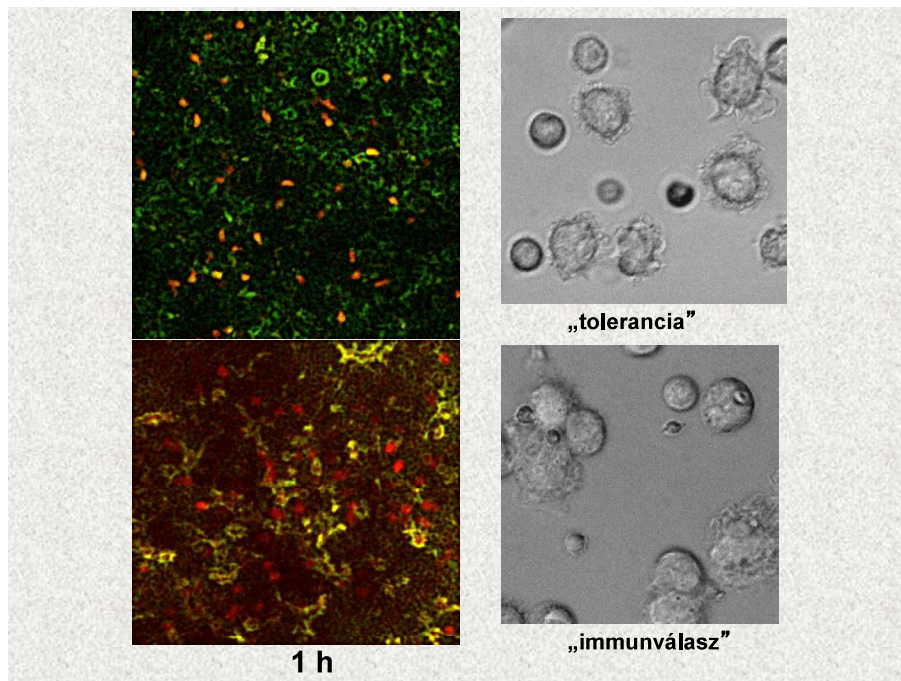
## A T-sejt - APC immunszinapszis: funkcionális modell



## Tolerancia ill. immunválasz egérben (antigén-célzás) – a nyirokcsomó 2PM „in vivo” dinamikus képalkotása







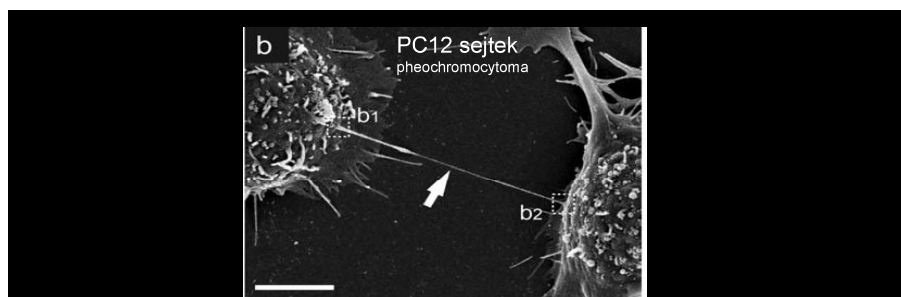
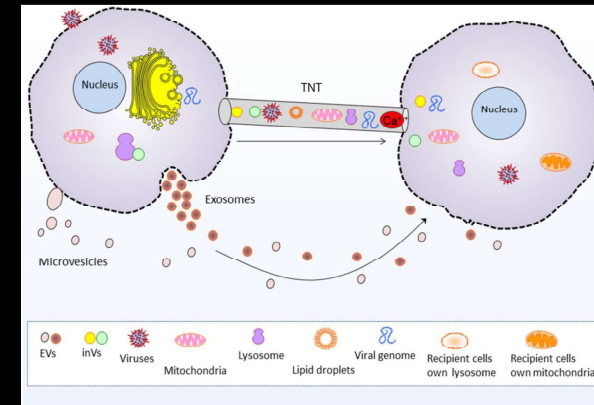
## A sejt-sejt kommunikáció:

Eddig legjobban megismert formái:

- **gap junction** („szoros csatlakozás”)
- **kemokin-, citokin-hálózatok**

A sejt-sejt kommunikáció (trogoctózis) újabb formái:

- Nanocsővek (NT, TNT)
- Extracelluláris vezikulák (EV)



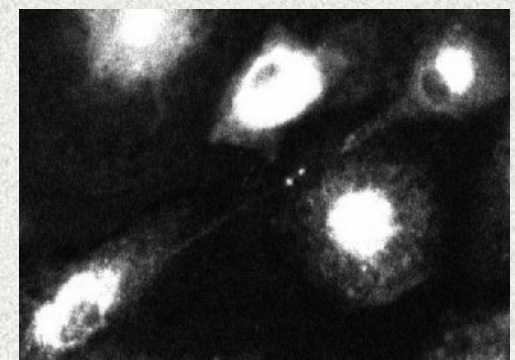
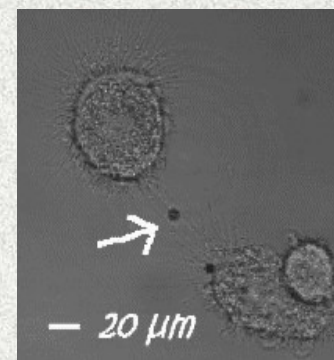
➤ Az első nanocsőves sejtkapcsolat leírása PC12 sejteken, ill. leukocyteken (Rustom, Gerdes és mtsai., *Science*, 2004; Önfelt, Davis és mtsai., *J Immunol*, 2004)

**Nanocsőképzésre hajlamos sejt típusok:**

- astrocyták, neuronok, glioblasztómák...
- myeloid sejtek: DC, Mf, NK...
- lymphoid sejtek: T és B limfociták...
- vesesejtek, stróma sejtek, őssejtek...
- számos tumorfélések...!!!

Abounit, S. and C. Zurzolo, *J Cell Sci*, 2012.

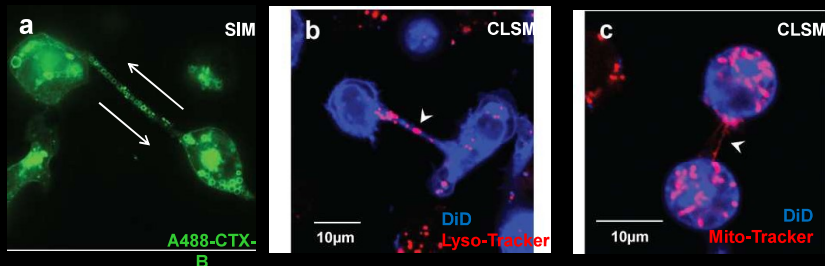
## „Baktérium szörfözés” a makrofágok között



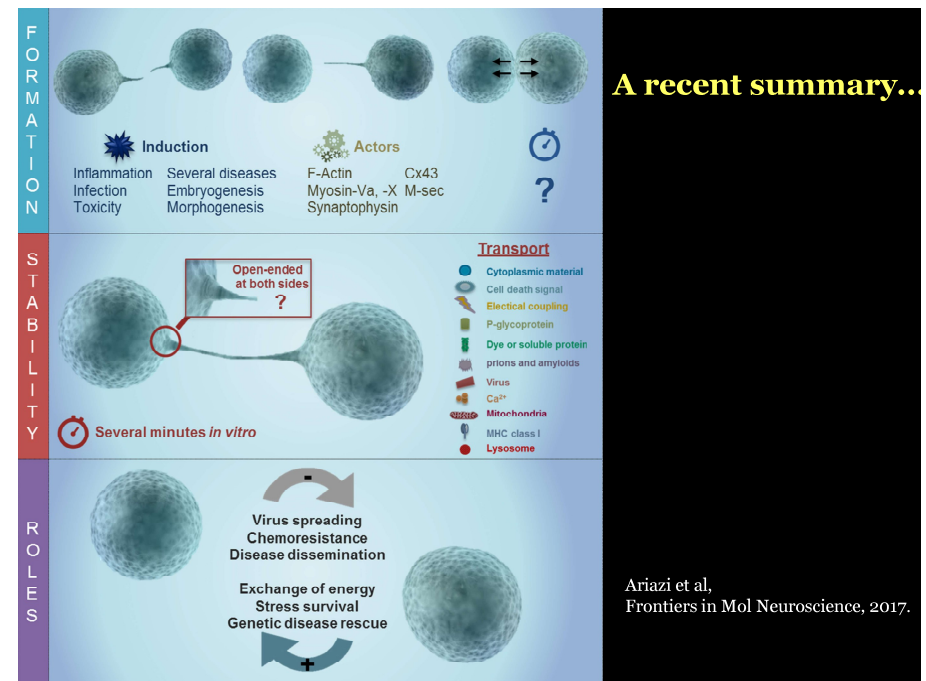
*Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG)<sup>+</sup> expressing GFP.

Önfelt et al, *J Immunol* 2006, 177: 8476-83

Az érett limfociták által képzett nanocsövek belsejében két irányú mikrovezikula transport valamint mitokondriumok és lizoszómák transzportja figyelhető meg.

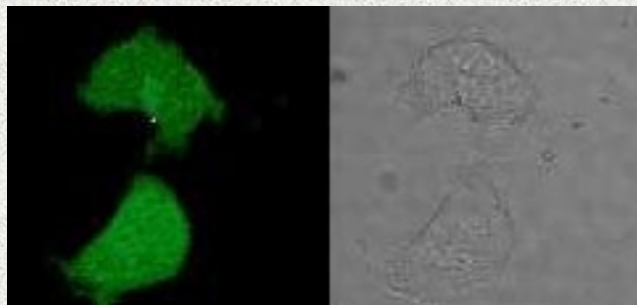


Osteikoetxea-Molnar et al, *Cell Mol Life Sci*, 2016.



## Szekretált membrán mikrovezikulák: a sejtek „távkommunikációs eszközei”

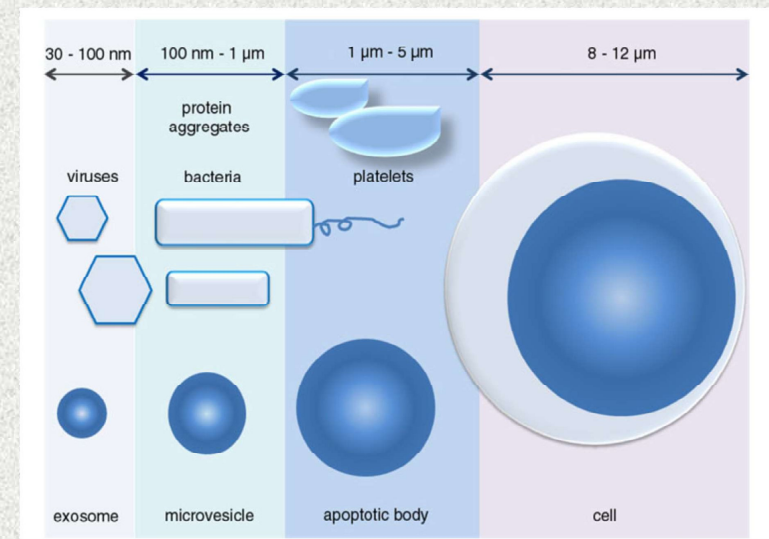
Pl: A kalcium stressz mikrovezikula felszabadulást vált ki B limfocitákban



Színkód: Ca<sup>2+</sup><sub>ic</sub> szint –zöld: alacsony;  
vörös: magas; indikátor: Fluo-4

Kezelés: 4 μg/ml IONOMYCIN

## Az extracelluláris membrán mikrovezikulák főbb típusai

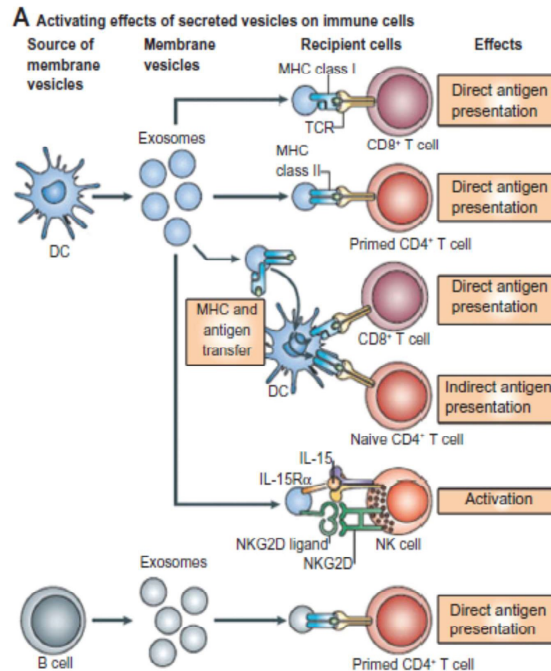


György B et al, 2011, *Cell Mol Life Sci*



Az exoszómák/  
extracelluláris vezikulák  
pozitív/aktiváló  
immunregulációs  
hatásai

Thery C et al, 2009.  
Nat Rev Immunol

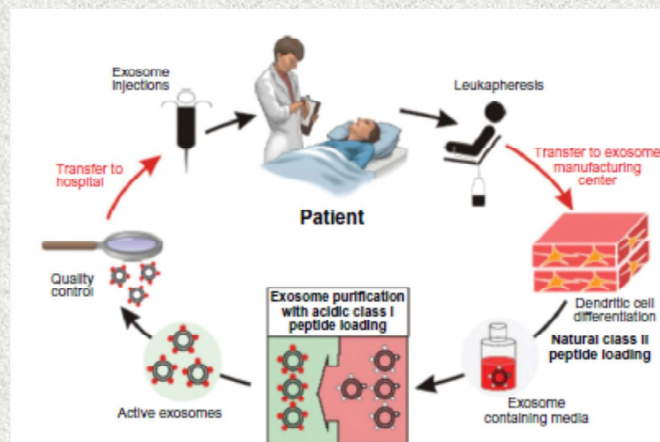


## Az exoszóma mikroRNS profil mint diagnosztikus biomarker (?)

**Table 1 |** miRNAs present in exosomes isolated from the sera of patients with specific cancers or following immunization are being used as diagnostic biomarkers.

miRNA identified in exosomes	Cells origin	Reference
miR-150	CD4 <sup>+</sup> T cells	(70)
miR-21, miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-203, miR-205, and miR-214	Ovarian cancer	(71)
miR-205, miR-19a, miR-19b, miR-30b, and miR-20a	Lung squamous cell carcinoma	(72)
let-7a, miR-1229, miR-1246, miR-150, miR-21, miR-223, and miR-23a	Colon cancer	(73)
hsa-miR-31, miR-185, and miR-34b	Melanoma	(44)

## Exoszómák a tumor-immunterápiában...



**Figure 6** Clinical grade exosomes in immunotherapy. The process of how DEX can be derived, purified, and utilized in cancer treatment. Creative Commons. Reproduced with permission from Escudier B, Dorval T, Chaput N, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: results of the first phase I clinical trial. *J Transl Med.* 2005;3(1):10.

Köszönöm a  
figyelmet!