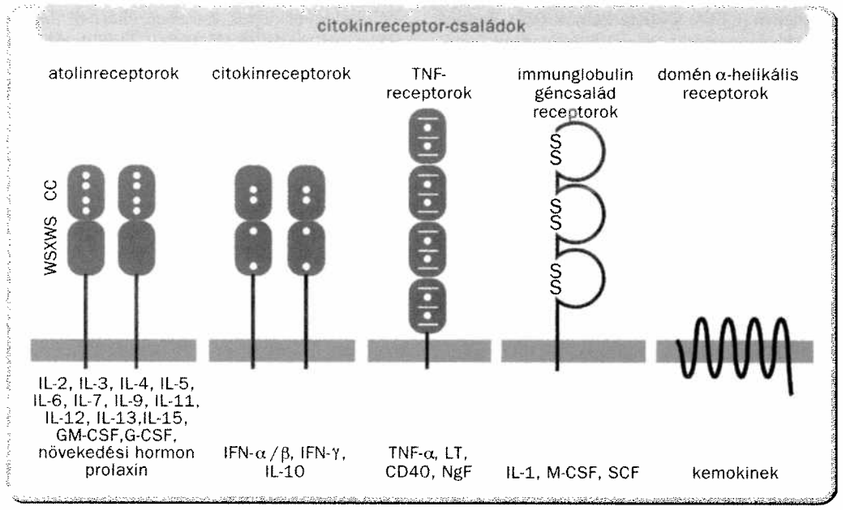


3.4.3. ábra. Citokinreceptorok szerkezeti felosztása modulok alapján

emelik a ligand kötési affinitását, vagyis a citokinek biológiai hatását a sejtekre.

3.4.5. táblázat

Járulékos (β-) láncot tartalmazó citokinreceptor családok

β-lánc	Citokinreceptor
Gp130	IL-6 IL-11 oncostatin M LIF CNTF G-CSF (?) IL-12 (*) kardiotrofin-1 (***) IL-27 IL-31
γc	IL-2 IL-4 IL-7 IL-9 IL-13 IL-15(**)
Gp140	IL-3 IL-5 GM-CSF

?: vitatott,

*: az IL-12 receptor gp130 homológ molekula,

**: az IL-15 receptor T-lymphocytákon (egyéb sejteken nem) az IL-2 receptor két másik (β, γ) komponensét is tartalmazza;

***: még vitatott, hogy a gp130 mellett van-e másik receptorlánca

Az asszociált láncok döntő szerepére génkiütéses eredmények utalnak. Gp130 hiányos egerek még embryonalis korban elpusztulnak, a letalitás oka szívelégtelenség, hiszen a kardiotrofin is a gp130-on át hat, annak hiányában a szívizom atrophiája következik be. Ugyanerre utal, hogy a γ-lánc hiánya jelentősen csökkent T- és B-lymphocyta-fejlődést okoz.

Ebben a citokinreceptor családban szolubilis formában is előfordulnak (szerepüket lásd 3.4.6. alfejezet) receptorok, az IL-4-, IL-5-, IL-7-, IL-9-, GM-CSF-, G-CSF-, GH-, LIF-, IL-6-, CNTF- receptorok szolubilis formáját ismerjük.

3.4.4.1.2. Interferonreceptor-géncsalád

Ide tartoznak az IFN α/β, és IFNγ és IL-10 receptorok.

3.4.4.1.3. „Immunglobulin" receptorcsalád

A legtöbb citokinreceptor tartalmaz Ig-domént (IL-1-, IL-6-, FGF-, PDGF-, M-CSF-, SCF-receptorok), de ezek a citokinreceptorok elsősorban ebbe a családba sorolhatók. Nyilvánvaló tehát, hogy egyes citokinreceptorok több családba is tartoznak.

3.4.4.1.4. Protein-tirozin-kináz receptorcsalád

Ezek a receptorok citoplazmatikus részükön tirozinkináz aktivitást hordoznak. Ide tartoznak az EGF-,NGF-, BDNF-receptorok.

3.4.4.1.5. NGF-receptorcsalád

Szerkezetileg e citokin-receptorcsaládra 3-4 ciszteingazdag ismétlődés jellemző. Itt említhetők az NGF-, TNF- (receptor-I), CD27, CD30, CD40, OX-40, 4-1BB, Fas-receptorok, illetve egyéb molekulák (lásd **3.4.1. ábra**).

3.4.4.1.6. G-protein-kapcsolt receptorcsalád, kemokinreceptorok

Az ide sorolható citokinreceptorok a G-proteinekkel állnak közvetlen kapcsolatban. Ez a rodopszinszerű („szerpentin") receptorcsalád, hét transzmembrán domént tartalmaznak.

3.4.6. táblázat

Legfontosabb kemokinreceptorok, ligandjaik és sejtspecificitásuk

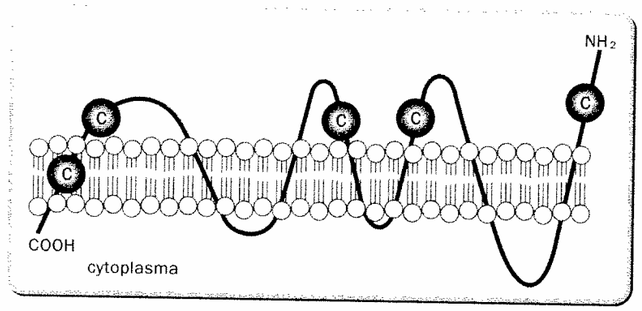
Kemokinreceptor	Ligand	Sejt
CXCR 1	IL-8	neutrophil, NK-sejt
2	IL-8, GRO-α, NAP-2, ENA-78	neutrophil, NK-sejt
3	IP-10, MIG (IFNγ-stimulált)	T-sejt (Th1 > Th2)
4 5	SDF-1 BLC/BCA1	monocyta, T-sejt, granulocyta, szöveti sejtek B-sejt, T-sejt
CCR 1	MIP-1α, RANTES, MCP-2, -3	monocyta, basophil eosinophil, T-sejt
2	MCP-1,-2, -3, -4,	monocyta, basophil, T-sejt
3	Eotaxin, RANTES, MCP 2, 3, 4	eosinophil, basophil, T ($T_H2 > T_H1$)
4	TARC	T-sejt (Th2 > Th1)
5	MIP-1α, MIP-1β, RANTES	Monocyta, T-sejt (Th1 > Th2)
6	LARC/MIP-3α	T-sejt, B-sejt
7	ELC	monocyta, dendritikus sejt, naív T-sejt
8	I-309	monocyta, T-sejt
CX_3CR 1	Fraktalkin	monocyta, aktivált T-sejt, NK-sejt
Duffy-antigén-receptor (DARC)	IL-8, GROα, NAP-2, ENA-78, RANTES, MCP-1, MCP-3	vörösvértest, posztkapilláris venulák endothelje
Virális* receptorok U528 ECRF-3	MIP-1α, RANTES, MCP, IL-8, GROα, NAP-2	

* A cytomegalovírus U28 kemokin receptora

* A herpesvírus saimiri ECRF3 CXC ligandok kötésére képes

BLC: B-lymphocyta kemokin; ELC: EBV (Epstein–Barr-vírus) ligand kemokin; IP10: IFN-inducible protein; LARC: liver and activation-regulated chemokine; MCP: monocyte chemoattractant protein; MIP: macrophage inflammatory protein; RANTES: regulated upon activation normal T cell expressed and secreted; SDF-1: stromal cell derived factor-1, TARC: thymus and activation-regulated chemokine.

Ezideig közel 50 kemokint (lásd **Függelék 3. táblázata**) azonosítottak, és csak 20 kemokinreceptort. Ez azt jelenti hogy számos közös aktivációs folyamatot indítanak el. A kemokinek kötődése a receptorokhoz azok homo-vagy heterodimerizációját indítja el. E receptorok általános jellemzője, hogy a sejtmembránban elhelyezkedő, hét transzmembrán doménből álló, úgynevezett szerpentinreceptorok csoportjába tartoznak **(3.4.4. ábra)**. Az extracellularisan elhelyezkedő aminoterminális lánc felelős a ligandkötés specificitásáért, ennek további stabilizálója a 6. és 7. transzmembrán domént összekötő extracellularis hurok. A kemokinreceptorok jelátvitele jellemzően G-protein-kapcsolt folyamat. Az endothelsejtek felszínén találhatók a glükóz-aminoglikánok (GAG), melyek a kemokinekkel alakítanak ki kapcsolatot, míg ugyanezen kemokin aminoterminális szakasza a leukocyták kemokinreceptorához kötődik. Ezzel megvalósul a leukocytaadhézió. A kemokinreceptorok megjelenése a lymphocyták érésének markere, így pl. a monocyták és éretlen dendritikus sejtek keringésből a szövetekbe vándorlása során fokozatosan expresszálják a CCR1, CCR2, CCR5, CCR6 és CXCR2 receptorokat. A legfontosabb kemokinreceptorokat, ligand- és sejtspecificitásukat a **3.4.6. táblázat** mutatja.



3.4.4. ábra. A kemokinreceptorok jellegzetes 7-transzmembrán domén szerkezete

Az endothelfelszínek jellemző komponensei egyes glükóz-aminoglikánok (GAG), például a heparánszulfát-proteoglikán. Ezek a kemokinmolekulák karboxiterminális részén elhelyezkedő heparinkötő doménjeivel alakítanak ki kapcsolatot, míg ugyanezen kemokin aminoterminális szakasza a leukocyta kemokinreceptorához kötődik, biztosítva ezzel, hogy a leukocytaadhézió és -aktiváció megfelelő felszínen menjen végbe. Így valósul meg a leukocyták érpályán belüli adhéziója, majd az ezt követő extravasatio.

A kemokinek jelátvitele a receptorhoz kötődésük után két fő úton haladhat: egyrészt a tirozin-kináz aktiválásán keresztül egy ras-raf-MAP-kináz úton, PKC-tól függetlenül, másrészt foszfolipáz-C (PLC)-PKC-MAP-kináz úton is hathatnak. A vázolt szignalizációs folyamatok eredményeként a citoszkeleton aktinja polimerizálódik, amely a sejt elmozdulásának elengedhetetlen előfeltétele. E folyamat létrejöttében döntően két hatás játszik szerepet, az IP_3 indukálta intracellularis Ca^{2+}-koncentráció emelkedése, valamint a DAG indukálta PKC aktiválódása. Emellett a kemokinreceptor indukciójával olyan más, a mozgás kivitelezésében fontos folyamatok is aktiválódnak, mint a sejtadhézió, a cytoskeletalis elemek átrendeződése (amely a folyamatos sejtmozgás alapfeltételét jelenti), valamint egyéb differenciálódási folyamatok.

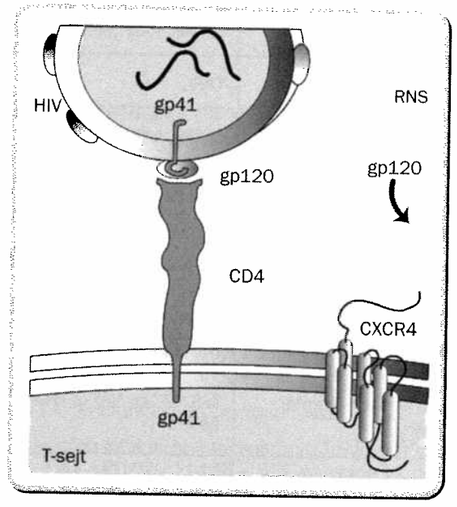
Kiemelt klinikai jelentőségűnek tűnik az a felfedezés, amely szerint a **humán immundeficiencia vírus (HIV)** is kemokinreceptorhoz kötődve fertőzi egyes célsejtjeit. A T-sejt-tropikus HIV-1 a T-sejtek CXCR4-, a macrophagokban szaporodó HIV-1 pedig a macrophagok CCR5-receptorához kötődik A folyamat két lépésben zajlik. Első lépésben a vírus membránjának gp120-as glikoproteinje a rajta található, úgynevezett V3-hurok segítségével alakít ki kapcsolatot a célsejt CD4-molekuláival és az annak közelében található kemokinreceptorral. E kezdeti kapcsolat teszi azután lehetővé, hogy a mélyebben elhelyezkedő virális gp41-molekula segítségével a vírus és a célsejtmembránok fúziója ténylegesen bekövetkezzen (**3.4.5. ábra**).

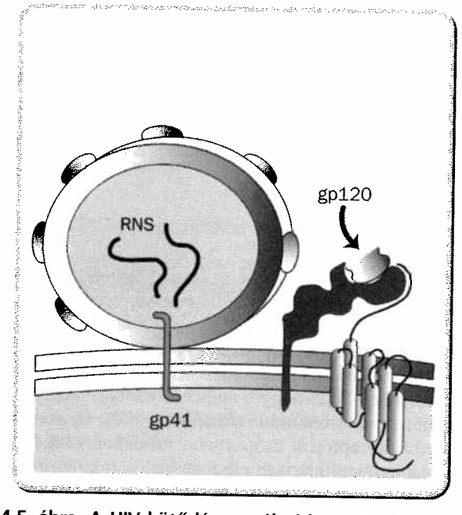
A CCR5 populációs (etnikai) szinten eltérő genetikai polimorfizmusa magyarázatot ad arra is, hogy egyes, HIV-1-infekció szempontjából magas rizikójú személyek miért nem fertőződnek meg, illetve miért van egyes etnikumok között eltérés e tekintetben.

3.4.4.2. Jelátvitel citokinreceptorokon

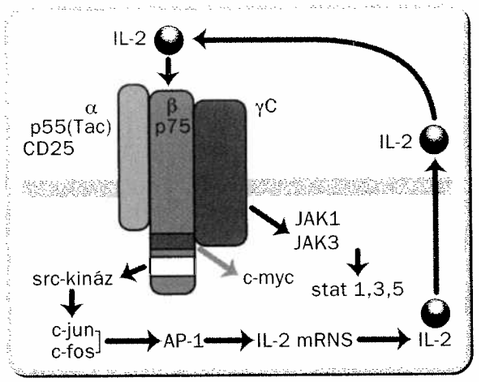
A citokinek intracelluláris hatása a receptortól függő jelátviteli utakon valósul meg.

Az IL-2 hatására a három láncból álló (α: p55, Tac, β: p75 lásd **3.4.2. ábra/B**) IL-2 receptor esetében e folyamatban src típusú kináz enzimek ($p56^{lck}$, $p59^{fyn}$) valamint a JAK1/JAK3 tirozin-kinázok, illetve a stat3/stat5 transzkripciós faktorok is részt vesznek (**3.4.6. ábra**) (lásd még





3.4.5. ábra. A HIV kötődése a célsejthez: CD4 és kemokinreceptor használat



3.4.6 ábra

Az IL-2-receptor három lánca (α, β és γ) közül a haematopoeticus citokinreceptor géncsaládba tartozó β-lánc olyan szerkezeti elemeket tartalmaz, amelyek src-kinázt aktiválva c-jun és c-fos aktivációt váltanak ki, következőleg a IL-2 termeléséhez vezetnek. Emellett a sejtosztódás szabályozásában szereplő c-myc motívumot meghatározó elem is található a β-láncon. A β és a γ-láncok kötnek a JAK családba tartozó tirozin-kinázokat is ezek stat transzkripciós faktorokat aktiválnak. A PI-3-kináz-rendszer aktivációja (többek között) a cytoskeletalis rendszer funkciójával áll kapcsolatban

a 6. fejezetet), más citokineknél (pl. a c-kit onkogénhez kötődő SCF – lásd 2. fejezetet –, illetve az IL-6 esetében) tirozin-kinázok bizonyos típusai aktiválódnak.

A legjobban talán az interferonoknál és igen sok egyéb citokin esetében szereplő JAK (Janus-kinázok) tirozinkinázok ismertek. Ezek a konzervatív szerkezetű kinázok is az src család tagjai, jellegzetességeik közé tartozik, hogy a kináz domén maga is tartalmaz egy tirozint, amelynek foszforilációja jelentősen emeli az enzim aktivitását. A JAK enzimek használata jellegzetes eltéréseket mutat az egyes citokinek esetében (**3.4.7. táblázat**). A kemokinreceptorok jelegzetes G-fehérjékkel kapcsolt jelátviteli útjáról a 3.4.4.1.6. alfejezetben tettünk említést.

3.4.7. táblázat

A citokinek JAK és Tyk specificitása

CITOKINCSALÁD	TIROZIN-KINÁZ
IFN család	JAK1, JAK2, TYK2
gp130 család	JAK1, JAK2, (TYK2)
γ-C család	JAK1, JAK3
gp140 család	JAK2
GH család	JAK2
RTK család	JAK1, JAK2, TYK2

JAK: Janus kináz, IFN: interferon, IL: interleukin, OncM: oncostatin M, LIF: leukaemia gátló faktor, CNTF: ciliáris neurotrofikus faktor, CSF: kolóniastimuláló faktor, G: granulocyta, GM: granulocyta-monocyta, GH: növekedési hormon, EPO: erythropoetin, PRL: prolaktin, THR: thrombopoetin, RTK: receptor-tirozin-kináz, PDGF: vérlemezke eredetű növekedési faktor, egyes citokincsaládok: lásd 3.4.1. táblázat

A citokinek hatásai közül három **transzkripciós faktor** szerepe emelhető ki, az immunológiai folyamatokban gyakran szereplő **NFκB**, a leucin-„zippzár" szerkezetű **C/EBP** (cAMP függő „enhancer" kötő fehérje) és a **STAT** („signal transduction and activation of transcription") molekula. A konzervatív szerkezetű stat fehérjék fő jellegzetessége, hogy egy SH2 („src homology") domént tartalmaznak, amely képes a foszforilált tirozin megkötésére. Emiatt a STAT fehérjék „dokkolásra" képesek a foszforilált receptorláncokon. A STAT-molekulákban is van foszforilálható tirozin, így a STAT-molekulák későbbi dimerizációjára is lehetőség nyílik (SH2-tirozin-P kacsolódással). Ez a dimerizáció teszi lehetővé a STAT transzkripciós faktorok DNS-hez való kötődést. A STAT-fehérjék SH3 régiót is tartalmaznak, ezzel prolingazdag (PPPLP) egyéb „adapter" jellegű intracelluláris elemekhez kapcsolódhatnak, ami átmeneti méretű és összetételű intracelluláris fehérjekomplexek kialakulását teszi lehetővé. Legújabb ismereteink szerint a STAT-dimer sejtmagba való migrációjához a STAT szerinen át történő protein-kináz-C- (vagy protein-kináz-A-) függő foszforilációja is szükséges. Ez a tény is utal a különböző jelátviteli mechanizmusok (G-proteinnal kapcsolt, illetve tirozin-kinázzal összefüggő receptorok) közti „párbeszéd" jelentőségére.

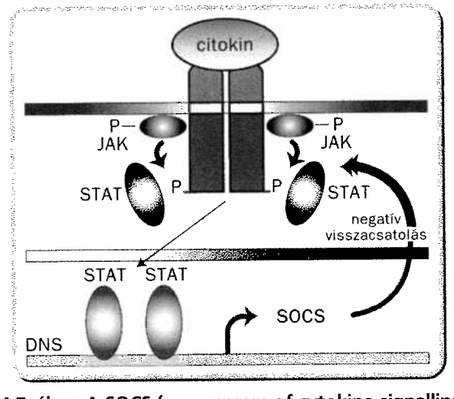
Az egyes citokinek STAT-fehérjék használatát az **3.4.8. táblázat** mutatja be.

3.4.8. táblázat

A citokinek STAT-specificitása

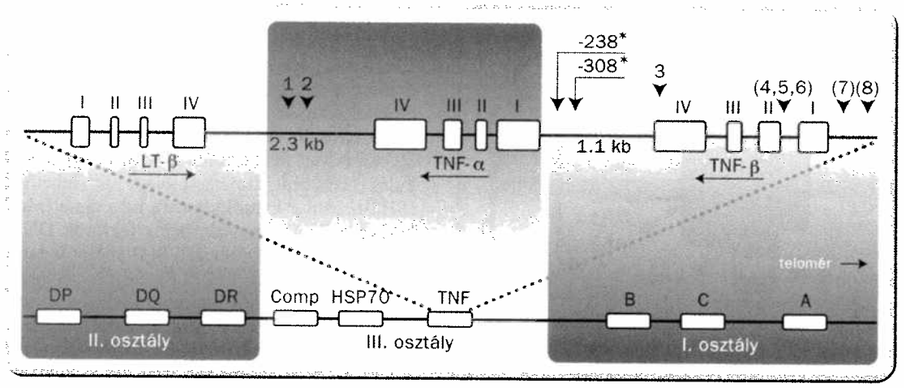
CITOKINCSALÁD	STAT
IFN család	STAT1,3
gp130 család	STAT3, (1)
γ-C család	STAT3, 5 (6)
gp140 család	STAT5
GH-család	STAT5
RTK-család	STAT1,3,5

Rövidítések: lásd 3.4.7. táblázat



3.4.7. ábra. A SOCS (suppressors of cytokine signalling) által közvetített JAK-STAT reguláció

A JAK-STAT aktiváció folyamán a foszforilálódott STAT dimerizáció, majd sejtmagba történő transzlokációja után specifikus DNS-szekvenciákhoz kötődik. Az ezt követő génindukciók során a SOCS gén is indukálódik. A SOCS fehérjék viszont gátolják a JAK-STAT jelátvitelt (negatív feedback). A SOCS fehérjék a foszforilált JAK-hoz kötődve gátolják a jelátvitelt, valamint kompetitív gátolják a STAT-kötődést. Ezen kívül elősegítik a szignál proteinek lebontását is a proteaszómákban



3.4.8 ábra. A TNF-308-as G/A polimorfizmusa

A STAT-fehérjék biológiai jelentőségét ismét csak a génkiütéses kísérletek igazolják. STAT1-hiányos egerek sejtjei pl. nem képesek interferonokra reagálni.

A citokinek egyes jelátviteli útjaiban a Ras onkogén is résztvesz, itt a MAP-kináznak van központi jelentősége.

Egy adott citokin transzkripcióját általában 2-5 transzkripciós faktor egyidejű hatása alakítja ki. Az IL-4 esetén pl. 5, az IL-3/GM-CSF csoportban négy enhancer elemhez kapcsolódhat transzkripciós faktor. Az IL-2-szintézis szabályozásának kérdéseihez a T-lymphocyta aktiválódásával foglalkozó résznél (lásd 6. fejezet) is kitérünk. Hasonlóan a TCR (lásd 4.2. fejezet) és a BCR (lásd 4.3. fejezet) struktúrákon történő jelátvitelhez, a citokinreceptorokon át is több jelképzési rendszer aktiválódik. A STAT- és Src-kináz mellett mindenképpen ide kell sorolni a Ras-dependens MAP-kináz rendszert is.

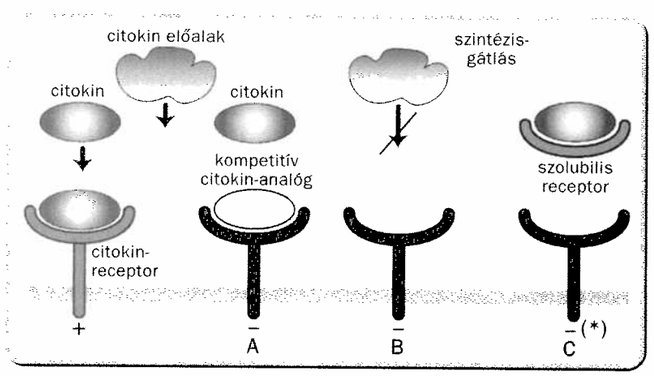
A citokinreceptorok jelátviteli sémáját a 3.5.4. ábra mutatja be.

3.4.4.3. A jelátvitel negatív szabályozása

A JAK/STAT jelátviteli út jó célpontja a citokinválasz negatív regulációjának. A **SOCS** (suppressors of cytokine signalling) proteinek (jelenleg 8 félét ismerünk) pl. a JAK-hoz kapcsolódva többféle STAT aktivációját gátolhatják (**3.4.7. ábra**). Más proteinek, mint pl a **PIAS** (protein inhibitors of activated STAT) pedig követlenül az egyes STAT-okhoz kötődve gátolják azok kapcsolódását a DNS-hez. Nem véletlen, hogy pl. az IL-10 igen erős SOCS gén aktivátor, ami „anticitokin" hatását magyarázhatja.

3.4.5. CITOKIN GÉNPOLIMORFIZMUSOK

A citokintermelés mértéke ugyanarra az inducerre is igen nagy individuális különbségeket mutat. Az egyes citokin gének ún. SNP (egy nukleotidos polimorfizmus) polimorfizmusa (lásd 14.28. fejezet) meghatározó lehet az adott citokin termelésének intenzitását illetően **(3.4.9. táblázat)**. Azt már régóta tudjuk, hogy a citokin és különösen a TNF-termelés mértéke és a HLA típusokkal is összefügghet. Az még izgalmasabb, hogy maguknak a citokin géneknek a polimorfizmusa is meghatározhatja az egyén válaszadó képességét. A TNF genetikai térképén látható a promoter régióban pl. egy kiemelt hely a –308-as, melynek polimorfizmusát egyetlen bázis változása jelenti, amely egyből magasabb TNF-termelő képességel jár együtt (lásd **3.4.8. ábra**). Megfigyelték, hogy a TNFα G-A polimorfizmusa a –308 pozícióban a promoter régióban 6-7-szeres transzkripcióhoz vezet, és ez gyakrabban fordul elő súlyos szeptikus betegek esetében, akár hetero-, akár homozigóták között, és különösen veszélyes lehet ez a genotípus cerebralis malária esetében.



3.4.9. ábra. Citokinantagonisták működési elvei

A ligandanalógok (A) antagonisták, a kötődés nem vált ki intracelluláris jelet, de kompetitíven gátolja a citokin kapcsolódását. A szintézisgátlók (B) valamilyen módon a citokin vagy aktív alakjának bioszintézisét akadályozzák meg. A szolubilis receptorok (C) megkötik a citokinligandot, így az nem tud a membránreceptorohoz kötődni. Bizonyos citokineknél azonban, ha második lánc is részt vesz a citokinreceptorban, a szolubilis receptor az eredetileg a citokinreceptort nem kifejező sejteken, serkentőleg is (*) hathat.

3.4.9. táblázat

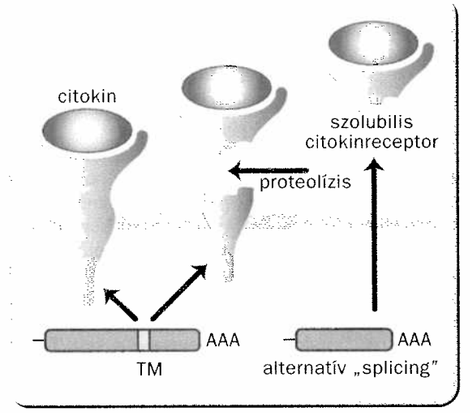
TNFα IL-1β, IL-8 promoter génpolimorfizmusok

TNFα –308G→A	cerebralis malária szepszis rheumatoid arthritis IBD ±
TNFα – 238G→A	krónikus aktív hepatitis-C sclerosis multiplex
IL-1β – 511G→A	gyomorcarcinoma schizophrenia
IL-8–251T →A	RSV-fertőzés

3.4.6. CITOKINANTAGONISTÁK ÉS INHIBITOROK

Elvileg háromféle citokingátlást ismerünk, az antagonista, kompetitív citokinanalógokat, a szintézisgátlókat és a szolubilis receptor molekulákat (**3.4.9. ábra**).

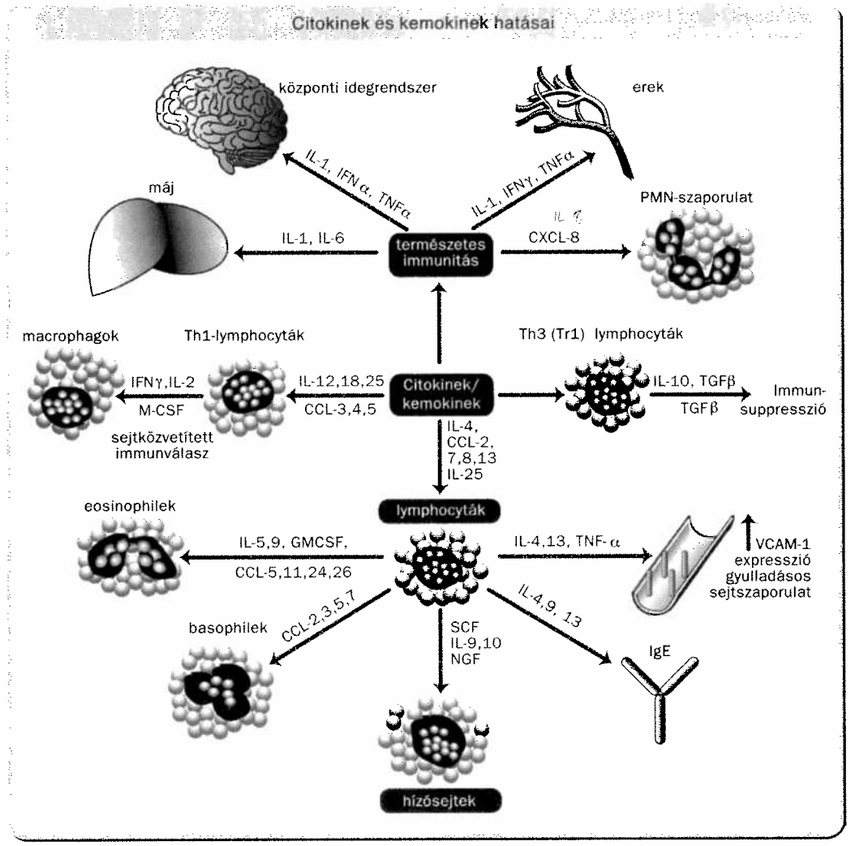
Egyes természetes körülmények között előforduló **citokinanalógok** antagonista hatásúak. Ilyen az IL-1α-val és IL-1β-val homológ szerkezetű IL-1ra, mely kötődik az IL-1 receptorokhoz, de nem képes jel indítására.



3.4.10. ábra. Szolubilis citokinreceptorok keletkezése

Szolubilis citokinreceptorok felszíni proteolízissel vagy a transzmembrán régiót nem tartalmazó mRNS-t eredményező alternatív „splicing"-gel alakulhatnak ki

Szintézisgátló hatásúak az IL-1 bioszintézisében, az „érett" molekula kialakításában döntő szerepet játszó enzimet (ICE: IL-1-converting enzyme) gátló anyagok is,



3.4.11. ábra. Citokinek és kemokinek immunológiai hatásának áttekintése

így pl. egy ICE inhibitor aldehid. Érdekes, hogy az ICE azonosnak bizonyult egy az apoptózisban (programozott sejthalál) résztvevő fehérjével, a Ced-3-mal.

A legtöbb citokinantagonista a harmadik csoportba tartozik, hiszen a szolubilis, levedlett citokinreceptorok legtöbbször antagonista hatásúak.

A **citokinreceptorok** csaknem mindegyike kimutatható **szolubilis** formában. Két folyamat, az alternatív „splicing", illetve a felszíni proteolitikus emésztés egyaránt vezethet szolubilis citokinreceptorok képződéséhez (**3.4.10. ábra**). Ezek túlnyomó része – vetélkedvén a membránhoz kötött receptorral – gátló hatású (pl. szolubilis TNFα-receptor). A TNFα-val kapcsolatban igen lényeges, hogy az gyakran a sejtfelszínhez kötve fordul elő és „juxtakrin" módon hat a szomszédos sejt TNF-receptorára. Néhány esetben azonban, a szolubilis IL-6 receptor és szolubilis LIF-receptor esetén serkentést, az IL-6, illetve a LIF hatásának jelentős emelését tapasztalták. Minthogy az IL-6- és LIF-receptor közös β-lánca, a gp130 gyakorlatilag minden sejten kimutatható, ez azt jelenti, hogy kellő mennyiségű IL-6/LIF és szolubilis IL-6/LIF receptor jelenlétében minden sejt képes IL-6/LIF kötésére. Hasonló érdekes szabályozást tételeznek fel a neuronális sejtekre ható CNTF esetében is.

A **szolubilis citokinreceptorok jelenléte** a sejt közvetlen közelében tehát egy igen **lényeges szabályozási rendszert** jelent, „lefékezi" a citokinek hatását olyan sejtekre nézve, amelyek maguk is kifejezik a citokinreceptort, ugyanakkor egyes esetekben (pl. IL-6/LIF) „érzékenyítik" a saját citokinreceptorral nem rendelkező sejteket a citokinre.

A citokinek és kemokinek hatásának vázlatos összefoglalása a **3.4.11. ábrán** látható.

3.5. A komplementrendszer felépítése és aktivációja

Írta: Prohászka Zoltán

A *komplementrendszert* a vérplazmában és más testnedvekben található glikoproteinek alkotják. A rendszer alapvető jellemzője a gyulladást előmozdító és a kórokozók ellen védelmet nyújtó hatás. A komplementrendszer felfedezése a 19. sz. végére tehető, amikor felismerték, hogy a kórokozók ellen termelt antitestek sejtölő hatásához szükség van friss szérumra. A rendszer elnevezése is erre a jelenségre utal: eredetileg azt a szérumösszetevőt definiálták komplementként, ami kiegészítette (a komplementer jelentése kiegészítő) az antitestek védő hatását. A fehérjekémiai, immunológiai és molekuláris biológiai technikák fejlődésével nyilvánvalóvá vált, hogy egy összetett enzimrendszer képezi a komplementrendszert, mely működésében leginkább a véralvadás folyamatára emlékeztet. A komplement inaktív, egymást láncreakció szerűen aktiváló enzimek és szabályozó faktorok összessége.

A rendszer működésének alapvető célja az *immunhomeosztázis fenntartása*, melynek során a káros és veszélyes idegen valamint a megváltozott saját struktúráktól óvja, védi a gazdaszervezetet. A komplement aktiválódása nem antigénspecifikus. A védő hatást a rendszer három módon fejti ki, melyekkel alapvetően járul hozzá a hatásos immunválasz kialakulásához:

- képes sejteket feloldani (*lízis*);
- képes felületeket komplementfehérjékkel kovalens módon megjelölni és ezáltal a fagocitózis számára kijelölni (*opszonizáció*);
- képes a károsodás helyszínére gyulladásos sejteket toborozni és azokat aktiválni (*gyulladásos reakció*).

A komplementrendszer a *veleszületett immunitás része*, működését antitestek és T-sejtek nélkül is képes kifejteni. Filogenetikai értelemben ősi rendszer, egyes elemei messze korábban megjelentek, mint az immunglobulin-molekulák ősei. A komplement aktiválódása a veszélyes struktúrák megjelenésekor azonnal bekövetkezik, és a természetes immunitás humorális (testfolyadékokban oldott formában található) ágának legfőbb végrehajtó rendszerét jelenti. A komplement gyors aktiválódását az teszi lehetővé, hogy a rendszer elemei inaktív formában a keringésben, egyéb testfolyadékokban és nyálkahártyákon nagy mennyiségben jelen vannak. Az aktiválódást beindító struktúra megjelenésére a rendszer *kaszkádszerű reakcióval* válaszol. A kaszkádreakció során egymást csupán egy peptidkötésnél hasítva (*limitált proteolízis*), megszabott sorrendben aktiválódó proteáz enzimek keletkeznek. A reakció eredményeként az aktivációt beindító felszínen pórus keletkezik, melyet kovalensen kötődött komplementfehérjék és a környezetbe diffundálódó gyulladást keltő molekulák vesznek körül. A rendszer szabályozott működését az aktivált termékek gátlószereinek (*komplementregulátor fehérjék*) jelenléte biztosítja. A rendszer működésének elvét a **3.5.1. ábra** mutatja, az útvonalak és biológiai hatások áttekintése a **3.5.2. ábrán**, míg a részletes aktivációs mechanizmusok a **3.5.3. ábrán** láthatók. Az utóbbi években nyilvánvalóvá vált, hogy a komplementrendszer a kórokozókkal szemben nyújtott hasznos (direkt és indirekt) védelmen túlmenően igen sokféle folyamatban vesz részt.

3.5.1. NEVEZÉKTAN

A komplementfehérjék nevezéktana két elvet követ. Történeti okokból nyomtatott C betűvel és 1-től 9-ig terjedő számozással az ún. *klasszikus reakcióút* komponenseit jelezzük, ahol a C a komplementhez tartozásra, a szám pedig a kaszkádreakcióban elfoglalt helyre utal (tehát a reakció a C1 aktiválódásával indul). Megjegyzendő, hogy van kivétel a szabály alól: az aktiváció során a C4 megelőzi a C2-t és C3-at, lásd később. Az ún. *alternatív reakcióút* komponenseit nagybetűvel jelöljük és faktornak nevezzük (pl. B-faktor, D-faktor). A kaszkádreakció alapvető jelle gzetessége, hogy az inaktív proteázok aktiváció után a kaszkád következő elemét hasítják, melynek során egy kisebb („a"-val) és egy nagyobb („b"-vel) jelölt rész keletkezik, tehát a C4 az aktivált C1 hatására C4a-ra és C4b-re hasad. Szinte természetes, hogy ez alól a szabály alól is van kivétel: a C2 hasadása után a C2a-val jelölt termék nagyobb a C2b-nél (és előbbi nyeri az enzimfunkciót). Ha egy fragmens tovább hasad, akkor azt további betűkkel jelöljük (pl. a C3b-ből C3c és C3d keletkezik). Az enzimatikus funkciót nyert aktív fragmentek jelölése a név fölötti vonással vagy csillaggal történik. Az enzimatikus funkciójukat vesztett fragmensek elé „i" betűt helyezünk (pl. iC3b). A legutóbb feltárt *lektin-útvonal* komponenseit a fehérjék elnevezéséből képzett betűszavakkal jelöljük (pl. mannan binding lecitin – MBL). A komplement szabályozásában részt vevő oldott és membránhoz kötött regulátoros fehérjék elnevezése leíró jellegű, és az utóbbiak a CD nevezéktanban is szerepelnek (pl. membrane cofactor protein – MCP, CD46). A komplementreceptorokat CR betűkkel és számozással (pl. CR1, ami azonos a CD35-tel) jelöljük. Ha több molekula vagy fragmens egy komplexet hoz létre, akkor ezeknek jeleit egybeolvasztva írjuk (pl. C3bBbP*), és a többször előforduló elem számát alsó indexbe tesszük (tehát a $C1qr_2-s_2$ komplex egy C1q, két C1r és két C1s alegységet tartalmaz).

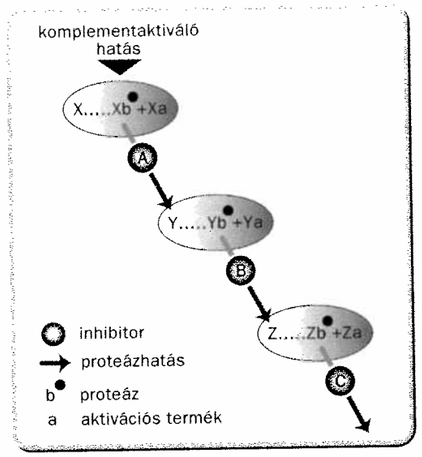
3.5.2. KOMPLEMENTAKTIVÁCIÓ

3.5.2.1. A komplementaktivációs útvonalak központi molekulája: a C3

A komplementrendszer működésének megértéséhez alapvető a C3-nak nevezett molekula aktivációjának és hatásmechanizmusának megértése, ugyanis mindhárom komplementaktivációs útvonalnak (alternatív, lektin- és klasszikus) a C3 a központi szereplője (**3.5.1A táblázat**).

A C3-molekulát többféle sejt is szintetizálja, alapvetően azonban a máj termeli pro-C3 formájában. A pro-C3 érése során két láncra (alfa és béta) hasad, melyeket diszulfidhidak és hidrofób kölcsönhatások tartanak egyben (**3.5.4. ábra**). Az érett C3 alfa-láncának 988-as pozíciójában található cisztein aminosav szulfhidrilcsoportja egy tőle 3 aminosavnyira található glutaminnal tioészterkötést alakít ki. Ez a belső, hidrofób környezetbe rejtett tioészterkötés instabillá teszi az érett C3-molekulát. A tioésztercsoport felhasadása akkor következik be, ha vízmolekula jut a C3 hidrofób magjába. A felhasadás kinetikája nagyságrendekkel növekszik azonban, ha a C3 alfa-lánca *limitált proteolitikus* hasítás áldozata lesz, és leszakad a C3a fragmens (**3.5.4. ábra, A és B**). Ha ekkor a felnyílt tioészterkötés környezetében egy nukleofil csoportot tartalmazó molekula van (*akceptor*), az *aktivált C3* kovalensen (amid- vagy észterkötésen keresztül) kötődik az akceptor helyet bemutató felszínhez.

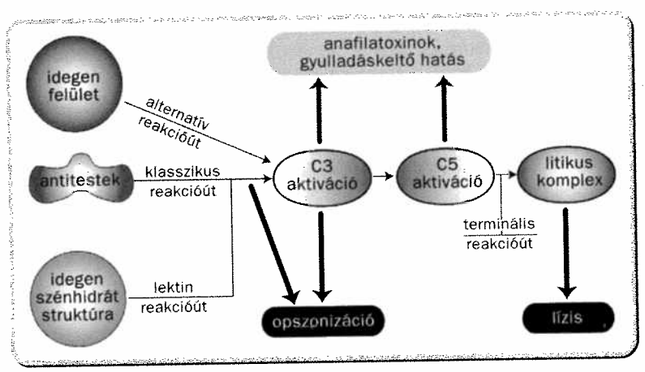
Ez a momentum alapvető hatású a komplementaktiváció későbbi eseményei szempontjából. A C3 aktivált formája (C3b*) konformációs változást szenved, és képes lesz ezáltal kölcsönhatásba lépni a *komplementreceptorokkal* (legfőképpen a CR1-gyel). A C3b akceptor felszínhez való kovalens kötődése molekuláris és biológiai értelemben is mintegy *megjelöli* az adott felszínt. A komplementaktiváció a továbbiakban ezen a *felszínen zajlik le*, és az aktiváció végeredménye a *felszín bevonása* C3b-fragmensekkel és egyes esetekben *pórus* keletkezése is. Továbbá az aktiválódott C3 (C3b) képes a B-faktor aktiválása által (C3bBb*) újabb C3-molekulákat aktiválni (az aktiváció felerősödése vagy *amplifikáció*), ami a rendszernek igen hatékony működést kölcsönöz.



3.5.1. ábra. A komplementkaszkád működésének általános sémája.

Az inaktív (zymogén) formában keringő komponensek egy peptidkötés felhasadása után proteázaktivitást nyernek, és a kaszkád következő tagját kétfelé (b*-gal jelölt enzimatikusan aktív nagyobb fragmenssé és a-val jelölt kisebb aktivációs termékké) hasítják. A rendszer túlzott aktivációjától proteázinhibitorok védenek.

A C3 spontán aktivációja utáni eseményeket két tényező szabályozza, melyek a rendelkezésre álló felszín tulajdonságai és a regulátoros fehérjék. Amennyiben a C3 kezdeti spontán aktivációjának pillanatában (*„nascens C3"*) nincs jelen megfelelő akceptor struktúra, a fehérje vízmolekulákkal egyesül és irreverzibilisen inaktiválódik. Ekkor az aktiváció nem halad tovább. Van azonban egy természetes szabályozó rendszer is, ami megakadályozza a C3 túlzott spontán aktivációját és ennek felerősödését: ez pedig a *komplement regulátoros fehérjék* rendszere. Az akceptor felszínhez kötött C3b* fragmens képessé válik a H faktor és az I faktor megkötésére is. Az I faktor proteáz működésű enzim, ami a C3b* hasítását katalizálja több lépésben, ennek kofaktora a H-faktor (**3.5.4. ábra, C és D**). Az akceptor felszínen az eredeti C3b-molekula egyre kisebb darabjai maradnak kovalensen kötve (iC3b, C3c és C3d), a C3 enzimatikus aktivitá-



3.5.2. ábra. A komplementaktiváció folyamatának és biológiai hatásainak áttekintő ábrázolása.

A komplementrendszer működését idegen felületek, szénhidrátstruktúrák vagy antigén-antitest komplexek indítják be. A három aktivációs útvonal közös ponton, a C3 hasadásánál egyesül, és a litikus út bekapcsolódását eredményezi. A komplement három fő biológiai hatása (opszonizáció – gyulladás fokozása – lízis) is egymásra épülve jelenik meg.

3.5.1A táblázat

A komplementkaszkád központi molekulája

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérumkoncentráció	Molekulasúly (kDa)	Kromoszómalokalizáció
C3	Mindhárom reakcióút közös komponense, inaktív szerin proteáz	Klasszikus- és lektin- (C4b2a) vagy alternatív- (C3bBbP) reakcióút C3-konvertázok	C5	1200-1300 mg/l	190	19p13.3-p13.2

3.5.1B táblázat

A komplement alternatív reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérumkoncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszómalokalizáció
D-faktor	Aktív szerin-proteáz	C3bB komplexhez kötődve aktivitása nagyságrendekkel nő	B	1	93	19p13.3
B-faktor	C3b-hez kötődik, és ekkor tudja a D-faktor hasítani	D-faktor	C3	200	25	6p21.3
Properdin	Enzimfunkcióval nem rendelkező tetramer molekula	Működése az alternatív reakcióút C3-konvertáz enzimkomplexének (C3bBb) stabilizálása	25	55 (monomer)	Xp11.4-p11.2	

sát elveszti és ismét megváltozik térszerkezete, melynek nyomán újabb receptorokkal lesz képes kölcsönhatásba lépni (CR3, majd CR2).

A C3 kezdeti aktivációja tehát spontán is bekövetkezhet, ám ezt a lassú folyamatot a C3 alfa-láncát hasítani képes enzimek (*C3-konvertáz*) felgyorsítják. C3-konvertáz-aktivitás létrejöhet a C3 spontán aktiválódása és felszínhez kötődése által (lásd fent), ekkor a folyamatot *alternatív aktivációnak* nevezzük. Ez az útvonal csak akkor indulhat be, ha megfelelő struktúrákat bemutató („idegen") felszín van jelen. A C3-konvertáz-aktivitás kialakulásának van még két további útja is: *klasszikus reakcióútnak* akkor nevezzük a folyamatot, ha antitestekkel bevont felszín indítja el az aktivációt. Ennek legismertebb példája az antigénekhez kapcsolt antitestek útján indított aktiváció, pl. baktériumokhoz kötődött IgM esetében. A *lektin-út aktivációja* pedig akkor történik, ha mannózkötő lektinnel (MBL) bevont felszín indítja el a folyamatot. A következő fejezetekben ezeknek az aktivációs utaknak a részletes ismertetése található.

3.5.1C táblázat

A komplement klasszikus reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérumkoncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszómalokalizáció
C1q	18 láncból felépülő (6x[ABC]) makromolekula, enzimfunkciója nincs	IgG- és IgM-tartalmú immunkomplexek; C-reaktív fehérje, virális fehérjék, kardiolipin, LPS, polianionok stb.	C1r	100–180	460	1p34.1-p36.3
C1r	inaktív szerin-proteáz	C1q	C1s	50	85	12p13
C1s	inaktív szerin-proteáz	$C1r_2$	C4	50	85	12p13
C4	inaktív szerin-proteáz	$C1r_2s_2$	C2	300–600	210	6p21.3
C2	inaktív szerin-proteáz	$C1r_2s_2$-C4b	C3	20-25	110	6p21.3

3.5.1D táblázat

A komplement lektin reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérumkoncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszómalokalizáció
MBL	Kollektincsaládba tartozó szénhidrátkötő makromolekula; 3 láncból álló egységekből képzett dimer-hexamer formájában kering	Szénhidrátstruktúrák (mannóz> *N*-acetil glükózamin > L-fukóz> *N*-acetil mannózamin>glükóz)	MASP-1	0,002–10	96 (három láncból álló egység)	10q11.2-q21
MASP-1	Inaktív szerin-proteáz	MBL	MASP-2, C3	1,5–13	93	3q27-q28
MASP-2	Inaktív szerin-proteáz	MASP-1	C4	0,5	76	1p36.3-p36.2

3.5.1E táblázat

A komplement terminális reakcióút komponensei

Komponens	Jellemzők	Mi aktiválja?	Mit aktivál?	Szérumkoncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszómalokalizáció
C5	C6-ot köt	A klasszikus és lektin- (C4b2a3b) vagy az alternatív (C3bBbC3b) reakcióút C5-konvertázok	A terminális reakcióút komponenseinek enzimaktivitása nincs, az egymást sorban követő kapcsolódások nyomán a kialakuló komplex konformációja változik.	70	190	9q33
C6	C7-et köt			60	110	5p13
C7	C8-at köt			55	10	5p13
C8	C9-et köt			55	150	1p32 (α- és β-láncok) 9q22.3-q32 (γ-lánc)
C9	Polimerizálódik, pórust képez			60	70	5p13

3.5.2.2. A komplementaktiváció alternatív útja

Az alternatív aktiváció evolúciós értelemben a legősibb módja a komplementrendszer aktiválódásának, melynek megértéséhez a fentiekben ismertetett spontán C3-aktiváció ismerete szükséges **(3.5.1B táblázat)**. A szervezetben spontán aktiválódott C3 ugyanis akkor tudja elindítani az alternatív reakcióutat, ha a tioészter-csoport felhasadásának pillanatában nukleofil csoportokat bemutató felszín található a naszcens C3 környezetében. Az alternatív komplement reakcióút tehát a természetes immunitásnak az *„idegen felszín"* érzékelésére szolgáló rendszere. Ezáltal válik érthetővé, hogy evolúciós értelemben miért lehetett ennyire sikeres ez a rendszer: alkalmas ugyanis (a hidegvérű élőlények alacsony testhőmérsékletén is!) az „idegenek" legkülönfélébb változatait felismerni. A komplement szempontjából mindazon felszín idegen, melyet „valami" nem tesz kifejezetten „sajáttá". Az emberi szervezetben a komplement számára a „sajátot" a felszínek gazdag sziálsavborítása jelenti. A sziálsav ugyanis képes a komplement regulátoros

3.5.1F táblázat

A komplementaktivációt szabályozó szérumkomponensek

Komponens	Jellemzők	Mihez kötődik?	Mit gátol?	Szérumkoncentráció (mg/l)	Molekulasúly (kDa)	Kromoszómalokalizáció
C1-inhibitor	Szerin proteáz inhibitor (Serpin)	$C1r_2s_2$ és MASP	A C1 (vagy MBL-MASP) komplexet disszociáltatja és a proteázokat megköti	200–240	105	11q11-q13.1
C4b-kötő fehérje	SCR doméneket tartalmazó 7 láncból álló molekulakomplex	C4b, heparin	A klasszikus reakcióút C3 konvertázát gátolja, az I faktor kofaktora	150–300		1q32
H faktor	SCR doméneket tartalmazó egyláncú fehérje	Sziálsav, C-reaktív fehérje, C3b, heparin	Az alternatív reakcióút C3 konvertázát gátolja, az I faktor kofaktora	200–600	150	1q32
I faktor	Aktív szerin proteáz	C3b és C4b	A C3b és C4b alfa láncát hasítja kofaktor jelenlétében	30–50	90	4q25
S protein (vitronectin)	Multifunkcionális, multidomén molekula, szerepet játszik az alvadás, a fibrinolízis és a komplementkaszkád szabályozásában	C5, C6, C7, C8 C9 és béta-1 integrinek, heparin	A MAC komplex kialakulását és membránhoz való kötődését gátolja, a C9 polimerizációját blokkolja	300–500	85	17q11
Clusterin (SP-40, apoJ)	5 diszulfid hidat tartalmazó, rendkívül konzervált htrdimer	C7, C8 és C9	A MAC komplex kialakulását gátolja	50-100	80	8p21
Anafilatoxin inaktivátor (karboxipeptidáz N)	Szérum metalloproteáz	C3a, C4a, C5a	A terminálisan található bázikus aminosavak lehasításával inaktiválja az anafilatoxinokat és kinineket	35	310	10q24.2

fehérjék közül a H-faktort megkötni, és ezáltal a „saját" felszíneken kialakuló *alternatív C3-konvertáz enzimkomplexek* elhasadását, inaktiválódását elősegíteni az I-faktor által (lásd később). Összefoglalva tehát a komplement alternatív aktivációját nem védett, nukleofil csoportokat bemutató felszínek okozhatják.

Az alternatív *C3 konvertáz enzimkomplex* az aktivált C3 (C3b*), a D-faktor és B-faktor részvételével alakul ki (**3.5.3. ábra**). Első lépésben a C3b *magnéziumionok* jelenlétében inaktív *B-faktort* köt, ami ezután érzékennyé válik a *D-faktor* általi hasításra (Bb keletkezik). A D-faktor az egyetlen komplementfehérje (szintén szerinproteáz), amely aktív formában kering. A C3bB komplexhez való kötődés után azonban konformációja megváltozik, és aktivitása nagyságrendekkel megnövekszik. A D-faktor az alternatív reakcióút működését limitáló faktor, kicserélődése a plazmában igen gyors, 60% egy óra alatt. A D-faktor hatására kialakuló C3bBb* komplex képes további C3-molekulákat hasítani az alfa-láncon (minek nyomán a tioészterkötések felhasadása fokozódik) és újabb C3-ak hidrolizálnak. Ezt az önerősítő folyamatot az *alternatív út amplifikálódásának* nevezzük. Az amplifikálódáshoz az is hozzájárul, hogy a C3Bb* komplexhez a properdinnek nevezett faktor is hozzákötődik (C3BbP*), ami stabillá teszi a struktúrát és megnöveli a C3-konvertáz élettartamát. Az alternatív út túlzott aktivációjától a korábban említett regulátor fehérjék (H- és I-faktorok, melyek szintén a folyadék fázisból kötődnek az aktivátor felszínhez) védenek. A saját felszíneket a sziálsavborításon kívül az ún. *membrane cofactor protein* (MCP, CD46) is védi, mely egy H-faktorral homológ működésű sejtfelszíni fehérje.

Az alternatív reakcióutat aktiváló felszíneket összefoglalva a **3.5.2. táblázat** mutatja be.

3.5.2.3. A komplementaktiváció klasszikus útja

A komplementrendszer aktiválódásának legkorábban, az 1900-as évek elején leírt módját klasszikus aktivációnak nevezzük. Ennek az aktivációs rendszernek a létezését akkor figyelték meg, amikor kórokozók ellen termelt specifikus immunszérumok baktériumölő hatása hőkezelés (56 °C) hatására megszűnt. A friss szérumban kimutatható, hőérzékeny faktort nevezték el komplementnek,

3.5.1G táblázat

A komplementaktivációt szabályozó sejtfelszíni fehérjék

Komponens	Jellemzők	Mihez kötődik?	Hogyan működik?	Szérumkoncentráció	Molekulasúly (kDa)	Kromoszómalokalizáció
CR1 (CD35)	SCR doméneket tartalmazó egyláncú fehérje	C3b, C4b	Kofaktor aktivitásával az I-faktor működését teszi lehetővé	Sejthez kötött	190–260	1q32
Membrane cofactor protein (MCP, CD46)	SCR doméneket tartalmazó egyláncú fehérje	C3b, (C4b)	Kofaktor aktivitásával az I-faktor működését teszi lehetővé	Sejthez kötött	45–70	1q32?
Decay-accelerating faktor (DAF, CD55)	GPI-horgonyzott, egyláncú fehérje	C3bBb és C4b2a	A C3- és C5-konvertáz komplexek szétesését okozza	Sejthez kötött	70	1q32
CD59 (Protectin, homológ restrikciós faktor, MIRL,)	GPI-horgonyzott, egyláncú fehérje	C8, C9	A MAC komplex kialakulását gátolja; az „ártatlan szomszéd" sejteket védi a lízistől	Sejthez kötött	18	11p13

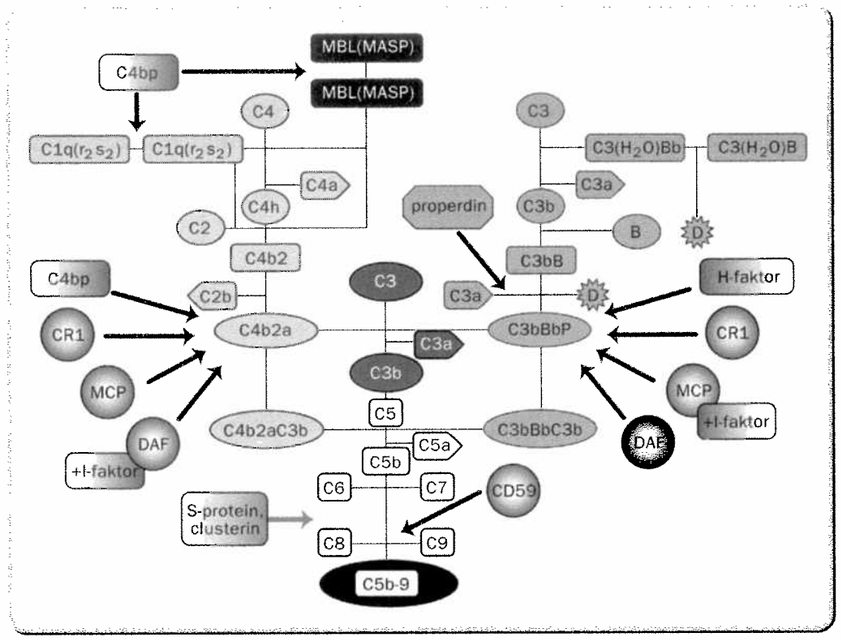
amiről csak később derült ki, hogy egy összetett enzimrendszer. A klasszikus reakcióút komponenseit C1-től C9-ig jelöljük számozással **(3.5.1C táblázat).**

A klasszikus reakcióút beindításának legismertebb példája a C1 komplex antitestek által történő aktivációja. Emberben az *IgM és IgG izotípusú antitestek képesek kötni és aktiválni a C1 komplexet*, ám ez a folyamat teljes egészében még ma sem ismert. A C1 komplex C1q alegysége egy 6 szálból álló tulipáncsokorhoz hasonlítható (minden szál 3 láncból áll, így összesen 1 C1q alegységet 18 lánc alkot, **3.5.5. ábra**). A csokor „nyaka" körül mintegy gallért képez egy 4 alegységből álló, az enzimatikus funkciót hordozó rész, a $C1r_2$-$C1s_2$ komplex, melyet kalciumionok stabilizálnak. A „tulipánok" feje kötődik az antitestek konstans régiójához, és ha ez a kapcsolat elég szoros (azaz több antitest helyezkedik el egymás mellett, és a C1q molekula több fejrésze kötődött), akkor a tulipánok „szárai" (melyek kollagénszerű struktúrát mutatnak) konformációs átalakulást szenvednek. Ennek az átalakulásnak eredményeként elsőként a C1r aktiválódik és hasítja a C1s-t, ez utóbbit nevezzük *C1-észteráz* enzimnek. A klasszikus reakcióút aktiválódásának folyamatát a $C1qr_2$-$C1s_2$* komplex C1s* alegysége viszi tovább. Az antitesteken kívül számos további molekula is ismert, melyek direkt módon képesek a C1q kötésére és a klasszikus reakcióút beindítására. Ezek közül talán a legfontosabb az apoptotikus testek C1q kötése, hiszen ezen testek eltávolítása alapvetően a komplementmediált folyamat. C1q kötésre képes továbbá a C-reaktív fehérje, a szérum amiloid-P, egyes vírusok (pl. HIV), mycoplasmák, Gram-negatív baktériumok és intracelluláris komponensek, mint pl. DNS, hisztonok és mitokondriumok.

3.5.2. táblázat

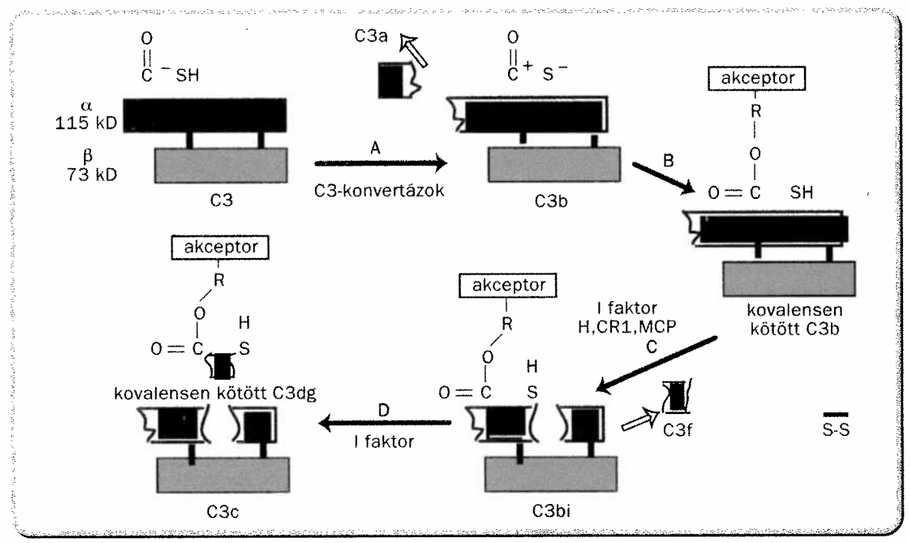
A komplemenrendszer alternatív reakcióútját aktiváló felszínek

Megváltozott saját	Mikrobiális eredetű	Idegen eredetű/egyéb
Sziálsavtól megfosztott felszín	Gram-negatív baktériumok (endotoxin, lipid A)	Liposomák
Vírusfertőzött sejtek	Gram-pozitív baktériumok sejtfalkomponensei (lipoteikolsav, peptidoglikán)	Műanyag felszínek (katéterek, dialízis membránok, extrakorporális keringéshez használt csövek), kontrasztanyagok
Malignusan transzformálódott sejtek	Gombák és anyagaik (pl. zimozán)	Xenotranszplantátum
		Kobraméreg faktor



3.5.3. ábra. A komplementaktiváció mechanizmusának részletes áttekintése

A klasszikus aktiváció során az antigén–antitest komplexhez kapcsolódó C1 komplex C4-et és C2-t hasít, és ezek együttese aktiválja a C3-at. Ehhez hasonló módon történik az aktiváció a lektin-úton, csak a C1-komplex helyett az idegen szénhidrátokhoz kötődő MBL-MASP komplex hasítja a C4-et majd a C2-t. Az alternatív reakcióúton az aktivált B-faktor köti az állandóan (spontán) keletkező C3b-t, és ez a komplex hasítja a C3-at. A C3-konvertázok további C3b-t kötnek, és így alakul ki a C5-konvertáz, ami beindítja a terminális reakcióutat a C5 hasításával. A C5b sorban megköti a C6, C7 és C8 komponenseket, majd több C9-et, és kialakul a membránkárosító komplex, a MAC. Az aktiváció során gyulladáskeltő peptidek keletkeznek. A rendszer működését több ponton regulátoros fehérjék szabályozzák.



3.5.4. ábra. A C3 spontán aktivációjának és lebomlásának mechanizmusa

A C3 aktivációja spontán (lassú kinetikával) és C3-konvertázok hatására (gyors kinetikával) következhet be. A C3 aktivációja során a rejtett tioészterkötés felhasad, és a naszcens C3 a környezetében található nukleofil csoportokhoz kötődik észter- vagy amidkötéssel. A keletkezett C3b-molekulát az I-faktor hasítja (kiszakad a C3f), melynek nyomán iC3b marad a felszínhez kötve, ami tovább bomlik C3c-vé és C3d-vé.

A klasszikus reakcióút aktivációja során a saját, illetve nem saját megkülönböztetése az antitestek vagy akutfázis-fehérjék általi felismerés alapján biztosított.

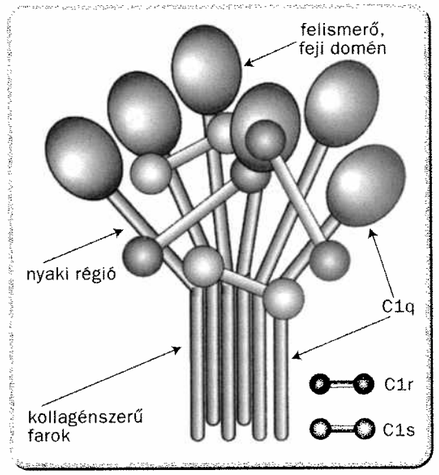
Függetlenül attól, hogy egy antigén antitesteken-, akutfázis-fehérjéken keresztül vagy direkt módon kötötte és aktiválta a C1-komplexet, a C4-fehérje hasad el a következő lépésben. A nagyobb fragmentum (C4b*) kötődik az aktivátor felszínhez, míg a kisebb C4a a keringéssel tovasodródik. Magnéziumionok jelenlétében az aktív $C1qr_2s_2C4b^*$ komplex képes a C2 kötésére és a C1s* alegység elhasítja a C2-t. Ennek nyomán a keletkező nagyobb fragmentum (C2a) kötődik a komplexhez. Ezzel létre is jött a klasszikus reakcióút C3-konvertáz enzimkomplexe (C4b2a*), ami instabil, félélet-ideje percekben mérhető. A komplex bomlása a C2a leválásával indul meg. Fontos hangsúlyozni, hogy akár néhány immunglobulin-molekula is nagyszámú C3-konvertáz komplex kialakulását eredményezheti a kötődés környezetében, még akkor is, ha figyelembe vesszük, hogy a keletkező C4b és C2a fragmenseknek csak töredéke kötődik a felszínhez. A C3-konvertáz komplex működésének lényege a C3 hasítása, melynek nyomán a C3b ismét a felszínhez kötődik, és a komplex újabb enzimatikus funkciót nyer: képes lesz a C5 hasítására (C5-konvertáz, azaz C14b2a3b*), ami elindítja a terminális, vagy lítikus reakcióutat. A lehasadó kisebb fragmens (C5a) igen hatásos gyulladáskeltő molekula fontos szabályozó szereppel, ami az aktiváció helyéről továbbsodródik, és távolabb fejti ki hatását.

3.5.2.4. A komplementaktiváció lektin-útja

Mielőtt azonban ismertetésre kerülne a terminális (vagy lítikus) reakcióút, meg kell említeni a komplementaktiváció harmadik, legutóbb felfedezett (és evolúciós értelemben is legfiatalabb) ágát, a lektin-utat **(3.5.1D táblázat)**. Ennek a reakcióútnak az aktivációja a *mannózkötő fehérje* (mannan binding lectin – MBL) működésén alapul. Az MBL szénhidrátstruktúrák felismerésére szakosodott makromolekula és a *kollektinek* családjába tartozik. Kollektineknek szénhidrátkötő fehérjéket nevezünk, ebbe a csoportba tartoznak, pl. a tüdőben lévő surfactant fehérjék is (SP-A és SP-D). Az MBL felépítésében és működésében rendkívül *hasonlít a C1q-hoz*, azzal a különbséggel, hogy a molekula feji doménjei olyan poliszacharidokat ismernek fel immunglobulinok helyett, melyek a szénhidrátláncok végén mannózt, N-acetil-glükózamint vagy fukózt tartalmaznak. Az MBL képes a szénhidrátokat bemutató felülethez (pl. baktériumok és gombák felszíne) való kötődés után a konformációs változás segítségével aktiválni a vele kapcsolatban levő inaktív *szerin-proteázokat* (MBL-associated serin protease 1 és 2; MASP-1, MASP-2, melyek közül az utóbbi működése fontosabb). A MASP fehérjék a C1s és C1r molekulákkal homológ felépítésűek és működésűek **(3.5.5. ábra)**. Az MBL a humán glikoproteinek terminális állású sziálsav és galaktóz egységeihez egyáltalán nem kötődnek, vagyis az MBL szintjén a saját nem-saját elkülönítés a szénhidrátok felismerésén alapul. Az aktiválódott MASP* enzimek a C4 hasítását katalizálják és innentől kezdve az aktiváció a klasszikus reakcióútnál ismertetett komponensekkel és mechanizmussal zajlik. A lektin út tehát a klasszikus reakcióút működésével rokon kaszkád, a kettő csupán a kezdeti felismerési és aktivációs lépésben tér el egymástól.

3.5.2.5. A komplementaktiváció terminális (vagy litikus) útja

Függetlenül attól, hogy a C3 molekula hasítását az alternatív ($C3bBbP^*$), a klasszikus (C1-4b2a*) vagy a lektin (MBL-MASP2-C4b2a*) úton kialakult C3-konvertáz katalizálja, a három reakcióút ettől a ponttól kezdve közös útra, a terminális kaszkádra terelődik **(3.5.1E táblázat)**. A terminális kaszkád során az ún. *membránkárosító komplex* (membrane attack complex – MAC) alakul ki az aktivációnak helyet adó felszínen. Az első lépés a C5-konvertázban található C3b* és a C5 kapcsolata, melyet egyetlen peptidkötés hasítása követ. Ekkor hasad le a C5a fragmentum, melynek jelentős gyulladáskeltő és immunválaszt szabályozó szerepe van. A terminális út következő lépése során az igen labilis C5b molekula sorban megköti a C6, C7, C8 fehérjéket, majd végül akár 10-16 C9 molekulát **(3.5.1E táblázat).** A MAC komplex ($(C5b6789_n)$) kialakulása során proteolitikus hasítás nincs, a növekvő molekulakomplex tagjainak konformációja fokozatosan változik, elvész a hidrofil jelleg és nő a hidrofobicitás. Ezzel párhuzamosan a komplex egyre erősebben kötődik a membrán mélyebb rétegeihez, mintegy besüpped a foszfolipid rétegbe. Kulcsfontosságú a C8 kötődése, ugyanis ekkor a molekulakomplex (C5b678) közepén egy kb. 10 Å átmérőjű pórus jelenik meg. A C9 (ami nagyon hasonlít a perforin nevű molekulához) kötődésével és polimerizációjával a pórus tágul, és eléri a 70-100 Å átmérőt, ami nagymértékben rontja a károsított sejt ozmotikus stabilitását és végül a sejtek kipukkadhatnak. A saját felszíneket komplement szabályozó fehérjék védik a MAC károsító hatásától (lásd később). Amennyiben a polimerizálódó C5b-9 komplex nem tud szorosan a felszínhez kötődni leválik, és a keringésből mint szolúbilis C5b-9 komplex mutatható ki. Ismertek to-



3.5.5. ábra. A C1-komplex felépítése

A C1 komplex leginkább egy 6 szálból álló „tulipáncsokorhoz" hasonlít (C1q), melynek szárai körül „gallért" képez a $C1r_2$-$C1s_2$ komplex. A C1q feji doménjei kötődnek az antitestek konstans régiójához, melyet a kollagénszerű motívumokat tartalmazó farok („szár") régió konformációváltozása és a $C1r_2$-$C1s_2$ aktivációja követ. A C1-komplex felépítésében és működésében nagyfokú hasonlóságot mutat az MBL-MASP komplexszel. A különbség annyi, hogy az MBL változó számú (2-6) alegységből állhat, és szérumszintje igen nagy tartományban mozoghat.

további védekezési mechanizmusok is a sejtek lízisének meggátlására, mint. pl a MAC komplex levedlése, vagy endocitózis útján történő eltávolítása. Ilyen védelmi mechanizmusokat előszeretettel alkalmaznak baktériumok is.

3.5.3. A KOMPLEMENTAKTIVÁCIÓT SZABÁLYOZÓ MECHANIZMUSOK

A komplementrendszer biológiai értelemben igen hatékony szövetkárosító rendszer és különös veszélyeket rejt magában az aktiváció önmagát felerősítő jellege. Elengedhetetlen ezek miatt a rendszer aktiválódásának igen precíz szabályozása, hiszen a nemkívánatos (vagy túlzott) komplementaktiváció, ami túlméretezett gyulladásos válaszreakciót, a saját sejtek károsodását és a túlzott aktiváció miatt a rendszer kimerülését okozhatja, rendkívül káros lehet a gazdaszervezet számára. Mindhárom aktivációs út során szabályozott a C3-konvertáz enzim kialakulása, ehhez hasonlóan a C5-konvertáz komplex működése és a MAC kialakulása is kontroll alatt áll. A komplementrendszer működésének szabályozását a *komplement regulátoros fehérjék* végzik, melyeket két csoportra oszthatunk előfordulásuk szerint: folyékony fázisban található **(3.5.1F táblázat)** és sejtmembránhoz kapcsolt molekulákra **(3.5.1G táblázat)**. A regulátoros fehérjéken kívül fontos szabályozó szerep jut annak a felszínnek, melyen az aktiváció zajlik, ugyanis a legtöbb enzimatikusan aktív komplementfehérje oldott állapotban labilis és lebomlik. A felszín szabályozó szerepe úgy érvényesül, hogy a naszcens C3 nem tud lekötődni (akceptor hely hiánya) és oldatban marad, vagy a felszín a C3 mellett a regulátoros fehérjéket is köti jelentős mennyiségben. Mindkét folyamat hatására a C3b féléletideje jelentősen csökken.

3.5.3.1. A C3-konvertáz komplex kialakulásának és működésének szabályozása

A klasszikus és lektin reakcióutakon kialakult C3-konvertáz enzim alapvetően a *C1-észteráz inhibitor molekula* (C1-INH) szabályozása alatt áll. A C1-INH fehérje szerin-proteáz gátló működésű, és képes az aktivált C1 (és MBL-MASP) komplex disszociációját okozni. Ún. öngyilkos működésű molekula, vagyis az enzimatikusan aktív C1r és C1s (és MASP) molekulákat magához köti, majd elhasad és kivonódik a keringésből. A C1-INH képes mind a folyékony fázisban (pl. immunkomplexek), mind az aktivátor felületeken történő C1 aktivációt fékezni. A C1-INH molekula fontos további tulajdonsága a más plazma enzimrendszerekben szereplő molekulák, pl. a véralvadás aktivált XII-es faktorának és a kallikrein enzimnek a gátlása is. Ez részben magyarázza a komplement-kinin-alvadás rendszer közötti horizontális szabályozó kapcsolatokat is.

Mindhárom aktivációs út kulcslépése a C3 aktiválódása, és ezen a ponton a rendszer működésében egy önmagát felerősítő visszacsatolást találhatunk. Érthető, hogy ez a pont a szabályozásban többszörösen is biztosított **(3.5.3. ábra)**. A C3-konvertáz működését gátló molekulák közös szerkezeti tulajdonsága az ún. *SCR-domének* (short consensus repeats, amit szoktak „sushi" doménnek is nevezni, az ismert japán ételhez hasonló molekulaszerkezete miatt) előfordulása, az ilyen fehérjéket kódoló gének az 1-es kromoszóma hosszú karján a q32-es régióban egymás mellett találhatók a *regulators of complement activation* (RCA) doménben. Feltételezhető, hogy ezek a molekulák génduplikációval egy közös ősből alakultak ki és diverzifikálódtak. Az RCA családba tartoznak a *H-faktor* (alternatív C3-konvertáz-gátló kofaktora) és a *C4b-kötő fehérje* (C4bBP, a klasszikus és lektin-út C3-konvertázok gátló kofaktora), melyek oldott molekulák, valamint a *decay-accelerating factor* (DAF, CD55), az *MCP* és a *CR1* receptorok (mindkét út gátlói), melyek a sejtek felszínén található membránfehérjék. A HF-, a C4bBP-, a CR1- és az MCP-molekulák *kofaktorként* működnek, és az I-faktor lekötődését biztosítják. Az *I-faktor* egy proteáz enzim, ami a kofaktorok jelenlétében a C3b és a C4b hasítására és ezáltal inaktiválására képes. A HF-IF rendszer működése sok vonásában emlékeztet a véralvadás VIII-as és X-es (és V-ös és II-es) faktorainak aktivációs mechanizmusára, amennyiben egy segédfehérje kötődése után fellépő konformációs változás teszi lehetővé a további hasítást. A DAF eltérő, a C3bBb* és C4b2a* komplexek szétesését elősegítő aktivitással bír, ezáltal szabályozza a komplementaktivációt a C3 szintjén.

3.5.3.2. A litikus utat szabályozó mechanizmusok

A litikus út során kialakuló molekulakomplexet több szabályozó fehérje is gátolja. A plazmában oldott faktorok közül az *S-protein* (más néven vitronektin, ami nem azonos a K-vitamin-függő véralvadási faktor protein-S-sel) kötődik a C5b-7 komplexhez és megakadályozza annak lipid membránba süppedését majd a C9 polimerizációját. Az S-protein működésével azonos a clusterin (SP-40 vagy apolipoprotein-J) funkciója.

A humán sejtek membránjában egy glikozil-foszfatidilinozitol (GPI)-horgonyzott fehérje biztosítja a MAC komplexszel szembeni védelmet, melyet *protektinnek* neveznek, de újabban inkább a CD59 elnevezés terjedt el. Ennek a molekulának köszönhető, hogy a saját komplement a saját sejteket nem oldja fel. A CD59 a legtöbb sejten megtalálható C8-kötő fehérje, működése a C5b-8 komplex és a C9 közötti kapcsolat kialakulásának gátlása és ezáltal a formálódó transzmembrán pórus növekedésének fékezése.

3.5.4. A KOMPLEMENTRECEPTOROK

Az aktiválódott komplementkomponensek receptorait (CR) a legkülönfélébb sejttípusokon mutatták már ki. A komplementreceptor-molekulák két alapvető működéssel jellemezhetők: egyrészt felelősek a biológiailag aktív komplementkomponensek hatásainak nagy részéért, másrészt biztosítják a funkciójukat betöltött molekulák eltakarítását. A legjobban ismert komplementreceptorok a C3 lebomlási termékeinek (lásd **3.5.4. ábra**) és az anafilatoxinoknak (C3a és C5a) a receptorai.

Az *I-es típusú komplementreceptor* (CR1, CD35, C3b/C4b receptor) egyláncú, 30 SCR-doménből felépülő molekula, melynek előfordulását vörösvértesteken, mononukleáris phagocytákon, eosinophil granulocytákon, B-lymphocytákon, bizonyos T-lymphocytákon, glomerularis podocytákon, follicularis dendritikus sejteken és astrocytákon is leírták. A receptor leginkább a C3b és C4b molekulákat ismeri fel, de köti az iC3b-t és a C1q-t is. A CR1 kofaktor működésű, vagyis magához köti az I-faktort is, ami hasítja és inaktiválja a szintén a receptorhoz kötött ligandokat. A CR1 fiziológiás szerepei közül egyik legfontosabb a komplement által megjelölt felszínek, partikulumok hatékony eliminációjának biztosítása. Ebben a folyamatban leginkább a phagocyták játszanak szerepet. További jól ismert példája a CR1 működésének a C3b-vel (és kisebb mértékben iC3b-vel) megjelölt immunkomplexek szállítása, majd eltávolítása a keringésből, melyben alapvető szereppel a vörösvértesteken kifejeződő CR1 receptorok bírnak nagy mennyiségük által. A vörösvértestek felszínükhöz kötik CR1-en keresztül az immunkomplexeket és a lépbe szállítják a azokat. Az egyéb sejteken kifejeződő CR1-receptoroknak a szerzett immunitás szabályozásában (antigénprezentáció folyamata során) jut fontos funkció.

A C3d fragmens receptorát *II-es típusú komplementreceptornak* nevezzük (CR2, CD21) és B-lymphocyták, follicularis dendritikus sejtek, egyes T-sejtek, thymocyták és astrocyták fejezik ki. A CR2 egyláncú, transzmembrán glikoprotein, melynek a CR1-hez hasonlóan kofaktor működése van (köti a C3d, C3dg és iC3b fragmenseket majd a proteáz működésű I faktort). Mai ismereteink szerint a CR2 legfontosabb szerepe a B-sejtek aktivációjának és az antitestválasz folyamatának szabályozása.

A *CR3* (Mac-1, CD11b/CD18) és *CR4* (CD11c/CD18) receptorok hasonló felépítésű, a fehérvérsejtek béta-2-integrin családjába tartozó transzmembrán glikoproteinek. A CR3 ligandjai az iC3b, C3b, C3d; kifejeződését mononukleáris phagocytákon, granulocytákon, természetes ölősejteken (NK) és microglisejteken mutatták ki. A CR3 működése kettős: hatékonyan beindítja a C3-mal és immunglobulinnal fedett partikulumok fagocitózisát, valamint a fehérvérsejtek adhézióját biztosítja endothelsejtekhez (ebben az endothelen az intracellular adhesion molecule-1 [ICAM-1] a partnere).

A *CR4*-es receptort myeloid sejteken, aktivált B- és T-lymphocytákon, dendritikus sejteken, NK-sejteken, vérlemezkéken és microglián találjuk, ligandjai az iC3b és kisebb affinitással a C3b. A komplementreceptorok közül ennek a molekulának a működéséről tudunk legkevesebbet, szerepet játszik a fagocitózis és az adhéziós folyamatok szabályozásában.

A C3 alfa-láncának hasadása során egy 9 kDa-os fragmens a C3a, míg a C5 hasadásakor egy hasonló, 11 kDa-os peptid (C5a) keletkezik (*anafilatoxinok*), melyeknek receptorai a hét transzmembrán domént tartalmazó, G-fehérjével kapcsolt receptor családba tartoznak. A *C3aR* és *C5aR* (CD88) molekulákat macrophag sejtek, eosinophil, neutrophil és basophil granulocyták és vérlemezkék fejezik ki, és működésük alapvetően ezen sejtek toborzását jelenti. A komplementaktiváció helyére vonzott sejtek aktiválódnak, degranulálódnak és fokozzák, erősítik a gyulladást. A C5aR-t még simaizom-, endothel- és epithelsejtek is kifejezik, ami hozzájárulhat az erekre és elválasztó membránokra kifejtett hatásokhoz, melyek során a fehérvérsejtek letapadnak és a szövetek közé vándorolnak. A C5a-nak fontos szerepe van a szisztémás akutfázis-reakció beindításában és a citokin-, illetve antitesttermelés fokozásában.

Egyéb, komplementkomponenseket (C1q, H-faktor, B-faktor) felismerő receptorok is ismertek, melyek ismertetése kézikönyvek feladata.

3.5.5. A KOMPLEMENTFEHÉRJÉK TERMELÉSE

A plazmában található komplementfehérjék túlnyomó többségét a *máj parenchyma sejtjei termelik*, a termelés citokinek (elsősorban IFNγ, IL-6, IL-1α és TNFα) szabályozása alatt áll. Jó néhány komplementfehérje *akut fázis reaktánsként* működik, legjellemzőbb példák a C3, a C9, a C1-inhibitor és a B-faktor. Igen lényeges azonban figyelembe venni az ún. *komplementkonszumpció* jelenségét is, amikor egy adott komplementfehérje mennyiségét megítéljük: nagyon sok esetben a kóros állapotokban (pl. egy szisztémás gyulladás során) egyszerre jelentkezik a fokozott termelés és a megtermelt fehérjék gyors elfogyása. Ilyen esetekben egyéb akutfázis-fehérjék, illetve aktivációs komplementtermékek (pl. C5a, szolubilis C5b-9) meghatározása segíthet az eligazodásban.

Lényeges további szempont, hogy *komplementfehérje-szintézis a májon kívül is történik*, elsősorban a gyulladás, szöveti károsodás helyén. Ilyen helyeken az adott környezet szabja meg, milyen fehérjék termelése indul be. Monocyták és macrophagok, valamint astrocyta sejtek esetében az összes ismert komplementfehérje szintézisét leírták már, ugyanakkor egy-két komponens termelését igen sokféle sejtben mutatták már ki (pl. keratinocyták, T- és B-lymphocyták, neutrophilek, endothelsejtek, vérlemezkék, simaizomsejtek, epithelsejtek). Érdekes, hogy a D-faktor termelésére kizárólag adipocyták képesek. A komplementfehérjék májon kívüli helyeken történő bioszintézise lehetőséget teremt a gyulladás *szövetspecifikus szabályozásának* megteremtésére.

3.5.6. KOMPLEMENTGENETIKA

A komplementfehérjéket, szabályozó molekulákat és receptorokat kódoló gének pontosan ismertek és klónozottak (lásd **3.5.1A-F táblázat**). Igen érdekes, hogy a komplementrendszer számos tagjának génje csoportosan helyezkedik el a genomban. Ennek legismertebb példája a 6-os kromoszóma rövid karján az ún. *centrális MHC-régióban* (ezt a régiót III-as osztályú MHC-nak is nevezik) található géncsoport, amely magában foglalja a C2-, a C4A-, C4B- és a B-faktor génjeit. A gének fehérjetermékei felépítés- és működésbeli hasonlóságot mutatnak. A C4A és a C4B például csupán néhány aminosavban tér el egymástól, ennek azonban fontos szerepe van a hemolitikus aktivitásban. Ez a géncsoport igen szoros kapcsoltságot (szoros együttes öröklődést) mutat a szomszédos génekkel és az I. és II. osztályú MHC-génekkel. A centrális MHC-régióban a sejtek és a szervezet elemi működéseit (pl. stresszválasz, szteroidhormon-szintézis, immunológiai működések, vasanyagcsere) szabályozó géneket találunk. Az MHC-I, -II, -III gének nagyfokú változatosságot mutatnak, és alapvető jellegzetességük a „befagyott" haplotípusokban történő öröklődés. Ez azt jelenti, hogy az MHC-régióban a crossing-over kisebb valószínűséggel fordul elő, mint a genom többi részében, vagyis az itt található gének közösen öröklődnek tovább, ezekben változékonyság nem mutatható ki (*kiterjesztett, ősi haplotípusok*).

Egy további érdekes komplementgén-csoport található az 1-es kromoszóma hosszú karján *(1q32),* ahol számos *komplementregulátoros fehérje* egymással homológiát mutató génje található (pl. H-faktor, 5 H-faktor-szerű molekula, C4b-kötő fehérje, CR1, MCP, DAF és további

pszeudogének). Ezek a molekulák felépítésükben (short consensus repeats [SCR] doménekből épülnek fel) és működésükben (kofaktor aktivitással rendelkeznek) hasonlóak. Feltételezhető, hogy az egy géncsoportban található homológ gének egy közös génősből duplikálódással és diverzifikálódással alakultak ki.

A membránkárosító komplex génjeit (C6, C7 és C9, melyek a perforinnal mutatnak hasonlóságot) is egy csoportban találjuk az 5-ös kromoszómán.

Általánosságban elmondható, hogy a komplementfehérjék *polimorf* molekulák, allélikus variációik különböző gyakorisággal fordulnak elő az egyes populációkban. Vörösvértesteken egyes komplementfehérjék eltérő allélikus változatait mint minor vércsoportantigéneket is azonosították (pl. a C4A és a C4B a Rodgers és a Chido vércsoportantigének, míg a DAF hiánya a Cromer rendszerben ismert Inab fenotípust jelenti). A komplementfehérjék polimorf formáinak vizsgálata immunszerológiai módszerekkel lehetséges, azonban ezeket a technikákat az elmúlt időben egyre inkább az eltérések nukleinsav szintű meghatározása váltotta fel.

3.5.7. A KOMPLEMENTRENDSZER MŰKÖDÉSÉNEK BIOLÓGIAI HATÁSAI

Az eddigiekben elemeiben ismertetett komplementrendszer biológiai működését nehéz egységében, „előre" „oldalt" és „vissza" mutató kapcsolataival ábrázolni. Didaktikai célból leegyszerűsítésekkel élve a **3.5.6. ábra** kísérletet tesz két szituációban bemutatni a komplement működésének célját. Az egyik helyzet egy *akut fertőzés kezdetét* mutatja, a hangsúlyt a komplementkaszkád beindulására és a gyulladásos válaszreakció/immunválasz serkentésére helyezve. Az ábra jobb oldali része az *akut fertőzés lezajlása utáni helyzetet* mutatja, ahol a komplement helyreállítási és szabályozó funkciót nyer. Az akutfázis-reakció során termelődő fehérjék biztosítják, hogy komplement regulátoros fehérjék kötődjenek a gyulladásos területhez, és védjék a még ép („ártatlan szemlélő") szomszédos sejteket a lízistől és gyulladás kóros kiterjedésétől. Tehát a helyreállító folyamatokban a komplement opszonizáló és regulátoros aktivitása játssza a fő szerepet, míg a litikus út gátolt.

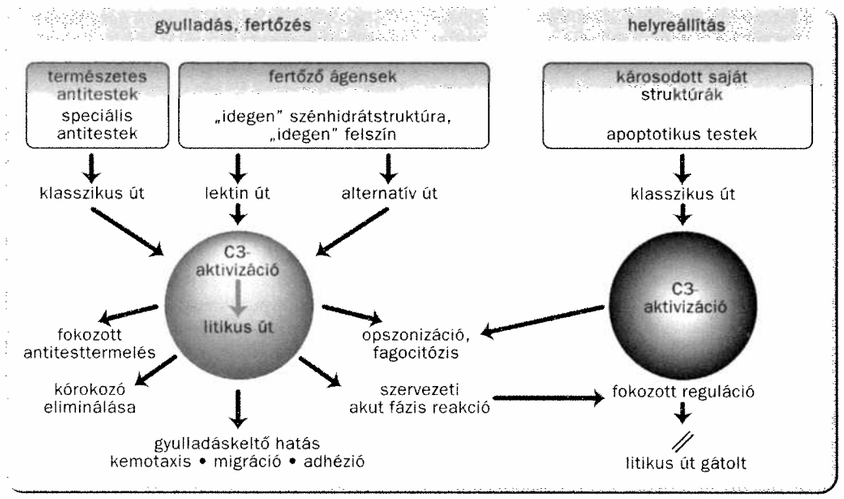
3.5.7.1. Fertőzésekkel szemben nyújtott védelem

A komplementrendszer a behatoló fertőző ágensek ellen beinduló azonnali immunválasz fő tényezője. A természetes immunitás végrehajtó részeként a komplement *fajlagos immunitás hiányában* is biztosítani tudja a kórokozók elleni védelmet. Minden testfolyadékban kimutathatók komplementfehérjék, továbbá gyulladásos területeken helyi szintézisük fokozódik. Lényeges, hogy szervezeti akutfázis-reakció során a rendszer több eleme is fokozott mértékben fejeződik ki és termelődik a májban, ami tovább erősíti a hatásos működést. A kórokozó elleni védelemben a komplement opszonizáló, gyulladáskeltő és direkt litikus hatásai is részt vesznek.

3.5.7.2. Opszonizáció és a fagocitózis fokozása komplement által

Opszoninok azok az anyagok, melyek a fagocitózist fokozzák. *Opszonizációnak* ennek értelmében azt a jelenséget nevezzük, amikor egy idegen vagy károsodott saját struktúra fagoci-tózisa nagyságrendekkel növekszik, ha az adott struktúrát előzetesen vérszérummal kezeljük. A legfontosabb opszoninok a C3b, iC3b, C4b komplementfehérjék (partnereik a fagocitákon a CR2 és CR3 receptorok), a C1q és MBL, de lényeges az antitestek működése is (Fc-receptorok aktiválásával). Az opszonineket felismerő receptorok együttműködése jelentősen fokozza a phagocytasejtek aktivációját.

Lényeges hangsúlyozni, hogy az *opszonizáció alapvető biológiai működés*, szerepe nem korlátozódik a kórokozók elleni védekezésre. Minden megváltozott saját (pl. apoptotikus test) vagy testidegen (tehát nem-humán szénhidrátstruktúrát hordozó) anyag megköthet opszoninokat és fokozhatja a fagocitózist. Ez jelentős problémát okozhat liposomák, műanyag eszközök, membránok, kontrasztanyagok, xenotranszplantátumok esetében, amikor a phagocyták tartós, ineffektív serkentése súlyos kórképek kialakulását eredményezheti.



3.5.6. ábra. A komplementrendszer funkciója akut fertőzés kezdetén (bal oldal) és az akut fertőzés lezajlása utáni helyzetben (jobb oldal)

3.5.7.3. A gyulladásos válasz szabályozása a komplement révén

A komplementaktivációs termékeknek alapvető hatása van a gyulladásos válaszban részt vevő sejtekre. A gyulladás kritikus lépése a fehérvérsejtek kivándorlása a szövetek közé, mely folyamatnak számos mediátora ismert. Ezek a mediátorok sok esetben egymással szinergista módon működnek, ebben a részben azonban csak a komplementrendszerrel kapcsolatos molekulákat tekintjük át.

A komplement aktiválódása során lehasadó C4a, C3a és C5a peptideket *anafilatoxinként* is szokták nevezni, hiszen hízósejtek és basophil granulocyták degranulációját, hisztamin, prosztaglandin és leukotrién felszabadulást képesek előidézni. Ezeken a klasszikus jelenségeken túlmenően újabban további mechanizmusok is felfedezésre kerültek, mint pl. érpermeabilitás-növekedés, simaizomsejt proliferáció. Fontos *kemotaktikus* hatása is van ezeknek a peptideknek, továbbá szerepet játszanak a *citokinválasz* szabályozásában és a hepatikus *akutfázis-reakció* kialakításában. Ezeknek a folyamatoknak a biológiai jelentősége a hatásos helyi és szisztémás immunválasz kialakításához szükséges feltételek megteremtése.

A felszínhez kötött aktivációs termékek (C3b és iC3b) fontos adherenciafaktort jelentenek fehérvérsejtek számára, fokozzák a lymphocyták proliferációját és növelik az antitesttermelést. A MAC komplex lelökődő, szolubilis formája (sC5b-9) kemotaktikus hatású, a macrophagok működését (citokin- és enzimtermelés, arachidonsav-kaszkád) fokozó hatású. Sok esetben gyulladást követően (vagy annak tartósan fennálló formájában) kialakuló kóros folyamatokban figyelhető meg kifejezett emelkedése.

3.5.7.4. Komplementmediált lízis

A direkt litikus hatás (MAC komplex keletkezése a behatoló membránjában) kialakulására az ad lehetőséget, hogy a kórokozó sejtfala vagy membránja alkalmas felületet biztosít a teljes komplementkaszkád lezajlására. Ez főként az alternatív és lektin-utak beindulásának köszönhető, az immunválasz későbbi szakaszában azonban a kórokozók elleni antitestek megjelenésével a klasszikus út dominál. A MAC kialakulása után megszűnik a target sejt ozmotikus stabilitása, ami a sejt feloldódásához vezethet. Lényeges megemlíteni, hogy az ugyanahhoz a fajhoz tartozó apatogén és patogén mikroorganizmusok között sok esetben az a különbség, hogy a patogének komplementszabályozó molekulákat „szereznek" (részletesen lásd a mikrobiológia megfelelő, patogenitási szigetek kialakulásáról írott fejezetében). Két módja lehetséges ennek: a kórokozó saját génje által a gazda regulátoros fehérjéjével homológ molekulát fejez ki (pl. MCP, CR1 vagy DAF szerű molekulák, *molekuláris mimikri*), vagy a baktérium felszínén olyan fehérjét találunk, amely köti a gazda saját komplementaktivációt fékező molekuláját (pl. a Streptococcusok M-proteinje a H-faktort, *immunológiai szabotázs*).

3.5.7.5. Az antitestválasz beindításában játszott szerep

A komplement alapvető szerepet játszik a szerzett immunitás kialakításában. Ennek legismertebb példája az antigénekre adott antitestválasz drámai csökkenése komplementhiányos állatokban (knock-out) vagy komplementdeficiens betegekben. A jelenség molekuláris alapját az képezi, hogy a B-sejtek membránjukon kifejezik a CR1- és CR2-es receptorokat szoros fizikai közelségben a CD19 és TAPA-1 fehérjékkel. Amennyiben a B-sejtek antigénreceptora és a CR2-es receptor keresztkötött állapotba kerül (pl. C3d fragmenst kovalensen kötött antigénnel), a *B-sejtek nagyságrendekkel erősebb aktiváltsági állapotba kerülnek*, mint csak antigénnel való stimuláció után, ami növeli a később termelt antitestek mennyiségét is. Fontos továbbá az is, hogy a follicularis dendritikus sejtek szintén kifejezik felszínükön a CR2-es receptort, ami lehetővé teszi, hogy ezeken a hálózatot képező sejteken az antigén–komplement komplexek megkötésre kerüljenek. Ezáltal a szervezetbe került antigén féléletideje megnövekszik, és erőteljesen alakulhatnak ki a B-sejt memória kialakításában kulcsszerepet játszó germinális centrumok. A korai komplementfehérjék (C1q, C4, C2) hiánya sok esetben együtt jár csökkent antitestválasszal és károsodott immunológiai memóriával.

Fontos további szerepe van a C3 fehérjének az antigénfeldolgozás és bemutatás során is. Kimutatták, hogy az antigénprezentáló sejtek termelnek C3-at, és a C3 fragmensek kifejezetten erősítik az antigének felvételét és egyidejűleg aktiválják az APC-sejteket. A hatékony antigénfeldolgozás és bemutatás képezi alapját a további immunológiai reakcióknak és a T-sejt-válasznak.

3.5.7.6. A megváltozott saját védelme: A komplement hatása az immunkomplexek méretére és az apoptotikus testekre

A klasszikus ismeretek és felfogás szerint a komplementrendszer fő feladata a kórokozók elleni védekezés. Az elmúlt évtizedek során azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a komplement másik fő feladata a megváltozott saját struktúrák gyulladáskeltő hatása elleni védelem. Az immunkomplexek méretének szabályozásával és az apoptotikus testek eltakarításával kapcsolatban történt a legtöbb ilyen irányú vizsgálat.

A keringésben az antitestek precipitátumokat vagy antigénekkel alkotott immunkomplexeket hozhatnak létre, és ha ezek nem kerülnek kivonásra, akkor az erek falában vagy a szövetekben lerakódva tartós gyulladást, különféle immunkomplex-betegséget hozhatnak létre. Az immunkomplexek méretnövekedését a komplement azáltal szabályozza, hogy a C3 kovalens kapcsolódásával megakadályozza a komplexek méretnövekedését, mintegy szétfeszíti a nagyobb precipitátumokat. Ugyanakkor a C3 ezzel ki is jelöli eltakarításra (*clearence*) a „túlkoros", túl nagy struktúrákat. Az eltakarítás oly módon következik be, hogy a C3-mal kapcsolt immunkomplexeket vörösvértestek kötik meg a felszínükön található CR1-receptorral, és a máj, illetve lép phagocytasejtjeihez szállítják azokat. Ha ez a rendszer sérül (pl. csökken a vörösvértesteken kifejezett CR1-receptorok száma, vagy valamely korai komplementfehérje genetikai okból hiány-

zik), akkor fokozott hajlam jelentkezik immunkomplex-betegségek kialakulására, pl. systemás lupus erythematosusra.

Az *apoptózis* lényege az elhalt saját sejtek kivonása az ép sejtek közül oly módon, hogy az a legkevesebb saját sejtanyag kibocsátásával és a legkisebb gyulladásos reakcióval járjon. Ezt a folyamatot a természetes immunrendszer koordinálja és szabályozza akutfázis-fehérjék, komplementkomponensek és phagocytasejtek által. A pentraxin családba tartozó C-reaktív fehérje jelöli ki az apoptotikus sejteket első lépésben, majd megköti a klasszikus reakcióút első komponensét, a C1q-t. Ezt követően az aktiváció a C3 szintjéig halad csak, ugyanis a CRP képes a H-faktort is megkötni, és ezáltal az aktivációt lefékezni. Ez igen fontos szabályozó lépés a rendszer működésében, emiatt nem alakul ki erős gyulladás (nem keletkezik C5a és a szolúbilis C5b-9 komplex) az apoptotikus sejtek környezetében. Ezzel szemben a C4b és C3b molekulák igen erős aktivátorai a fagocitózisnak, tehát a CRP-vel és komplementtel burkolt apoptotikus testek gyorsan eliminálódnak a szöveti makrofágok által.

3.5.7.7. A komplementrendszer és más plazma-enzimrendszerek hálózati kapcsolatai

A vérplazmában négy, kaszkádszerűen működő, inaktív proteázokból és szabályozó fehérjékből felépülő rendszer található. Ezek a *komplement, az alvadási, a fibrinolitikus és a kininrendszerek*. Mind a négy rendszer a szervezet védekezését szolgálja a vérveszteség megakadályozása és a korokozók behatolásának gátlása által. Az alvadási és a komplementrendszer feltehetően közös ősi rendszerből származik, míg a fibrinolitikus rendszer proteázai az emésztőnedvek proteázaival mutatnak hasonlóságot (azzal a különbséggel, hogy a fibrinolitikus enzimek szabályozott működést lehetővé tevő regulátoros doméneket is tartalmaznak). A rendszerek működésének alapvonalai (inaktív proteázok aktiválódása, majd további tagok aktiválása limitált proteolízissel, precíz szabályozási lépések a főbb pontokon) igencsak hasonlóak, ami miatt a következő kölcsönhatások léphetnek fel a rendszerek egyes tagjai között:

- Az egyik rendszer proteáza hasítja a másik rendszer inaktív molekuláját is, melynek eredménye egyaránt lehet keresztaktiváció vagy gátlás.
- Az egyik rendszer inhibítora gátolhatja a másik rendszer aktív komponenseit.
- Az egyik rendszer működése során keletkező termék bekapcsolja a másik rendszer működését (vagy a károsító tényező egyszerre több rendszert aktivál).
- A rendszerek működésében részt vevő sejtek összekapcsolhatnak folyamatokat (pl. phagocyták, thrombocyták). Ennek mechanizmusa lehet a megfelelő felszín biztosítása, és bizonyos fehérjék kifejezése vagy szekretálása. A legjobb példa az ilyen együttműködésre a macrophagok aktiválódása proinflammatorikus stimulusok hatására (pl. C5a), melynek nyomán mind a négy rendszerhez tartozó molekulák lokális termelése beindul.

Hálásan köszönöm Dr. Füst György, Papp Diána és Makó Veronika tanácsait és hasznos észrevételeit!

3.6. Fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC)

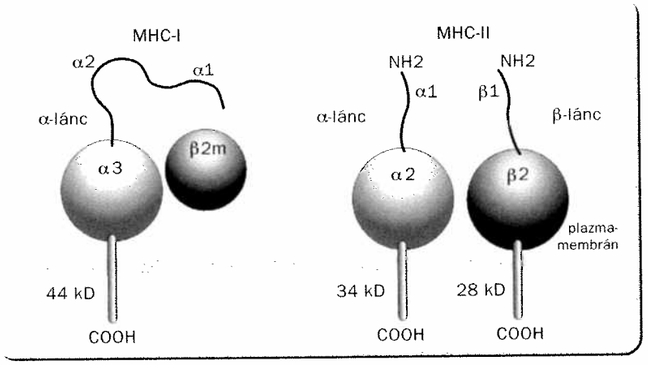
Írta: Rajnavölgyi Éva, Falus András

A fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) klasszikus génjeinek termékei genetikailag polimorf membrán fehérjék. Az MHC-I osztályba tartozó emberi HLA-A, -B, -C gének által kódolt polimorf α-láncból és a nem kovalensen kapcsolódó konstans β2-mikroglobulin láncból épülnek fel és bár eltérő mértékben, de minden magvas sejt felszínén megjelennek. Az MHC-II osztályba tartozó emberi HLA-DR, -DP, -DQ fehérjék az A- és B-génék által kódolt polimorf α- és β-láncokból állnak, és csak az immunválaszban fontos szerepet játszó hivatásos antigénprezentáló sejtek felszínén mutathatók ki.
A több gén által kódolt, genetikailag sokféle MHC-molekulák intracelluláris peptidreceptorként működnek, legfontosabb immunbiológiai feladatuk a saját és az idegen fehérjék lebontása során képződő peptidek folytonos bemutatása a T-lymphocyták számára, amelyek csak az MHC-molekulák által prezentált peptidek felismerésére képesek.
Az MHC-gének megőrzött elrendeződése és a törzsfejlődés során rögzült fehérje szerkezet ezeknek a fehérjéknek az immunológiai védekezés és a fajfenntartás folyamataiban betöltött kiemelt szerepét jelzik. Az MHC-molekulák nagyfokú genetikai sokfélesége a külvilághoz való alkalmazkodás lehetőségére utal és a populáció védelmét szolgálja.

3.6.1. A fő hisztokompatibilitási génkomplex és fehérje termékeinek általános jellemzői

Az 1936-ban egérben felfedezett **fő hisztokompatibilitási komplex** (major histocompatibility complex, MHC) a gerincesek genomjának legintenzívebben kutatott régiója, amelynek génjei alapvető szerepet játszanak a természetes és az adaptív immunitás szabályozásában. Az 1999-ben közölt első, szekvencia alapú klasszikus MHC-géntérkép 3,6 Mb méretűnek bizonyult, ami klasszikus genetikai mércével hozzávetőlegesen 4 cMorgannak felel meg (tehát meiózisonként 4%-os valószínűséggel történik kereszteződés („crossover"). Ez a régió az emberi genom mintegy ezred részét teszi ki, méretében megfelel az *E. coli* teljes genomjának, összesen 224 gén lókuszt foglal magában. Az emberi genom program keretében feltérképezett 6. kromoszóma rövid karján azonban – új gének felfedezésével és bevonásával – 2003-ban egy 7,6 Mb hosszúságú, ún. **kiterjesztett MHC-régiót** (extended, xMHC) határoltak körül, amelyen belül konzervált és nem konzervált génszakaszok mozaikszerű elrendeződését igazolták.

Az MHC-gének által meghatározott első fehérjetermékeket az 1940-es években a szervkilökődés törvényszerűségeinek tanulmányozása során emberi fehérvérsejtek (leukocyták) membránjában azonosították. A klasszikus MHC-gének által kódolt fehérjékről először az derült ki, hogy ezek a plazmamembránban kimutatható glükoproteinek az emberi populációban egyedenként eltérőek és különbözőségük a más egyedből származó beültetett szövet kilökődését eredményezi. Ebben a mesterséges szituációban ezek a fehérjék antigénként viselkednek, innen



3.6.1. ábra. A fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) klasszikus génjei által kódolt membrán fehérjék felépítése

Az MHC-I osztályba tartozó molekulák egy genetikailag polimorf α-láncból és egy állandó, immunoglobulin-szerű alegységből, a β2-mikroglobulinból épülnek fel. Az MHC-II osztályba tartozó molekulák felépítésében két genetikailag polimorf α- és β-lánc vesz részt. A két membránfehérje harmadlagos szerkezete eltérő felépítése ellenére nagyon hasonló.

származik a „humán leukocyta antigén" (HLA) elnevezés. Az MHC-fehérjék tényleges biológiai szerepét csak a hatvanas években kezdték felderíteni, amikor az MHC-géneket már összefüggésbe hozták az immunválaszadási képességgel és később mint immunválaszt szabályozó **(immune response – Ir)** géneket írták le. *Rolph Zinkernagel* és *Peter Doherty* 1976-ban közölt felfedezése a továbbiakban azt igazolta, hogy a vírussal fertőzött sejtek T-lymphocyták által történő elpusztítása szintén az MHC-molekulák azonosságától függ. Az MHC-fehérjék fiziológiás funkcióinak molekuláris hátterét és immunválaszt szabályozó szerepét azonban csak 1989 után ismerték fel. **Mai tudásunk szerint a klasszikus MHC-molekulák elsődleges biológiai funkciója a fehérjék folyamatos lebomlása során képződő peptidek sejten belüli megkötése és az MHC–peptid komplexek sejtfelszíni megjelenítése.** Ezt a T-lymphocyták jelenlétéből függetlenül, állandóan zajló fiziológiás folyamatot antigénbemutatásnak nevezzük, amely elengedhetetlen előfeltétele a T-lymphocyták antigénspecifikus aktivációjának. Az MHC régióban nem polimorf, speciális funkciókat ellátó MHC-fehérjéket kódoló gének is találhatók, amelyeket **nem klasszikus MHC-**molekuláknak neveznek. Ezek a fehérjék általában nem az antigénprezentáció folyamatában vesznek részt. Olyan **MHC-szerű** fehérjék is léteznek, amelyek szerkezetükben hasonlóak a klasszikus MHC-molekulákhoz, de az őket kódoló gének az MHC-régión kívül találhatók.

3.6.2. A klasszikus MHC-fehérjék jellegzetességei

1. A klasszikus MHC-molekulák szerkezeti felépítésük, biológiai szerepük, és szöveti megjelenésük alapján MHC-I és MHC-II osztályba tartozó membrán fehérjeként csoportosíthatók (**3.6.1. ábra**). A két molekula közös funkciója a sejten belüli fehérje lebontás során képződő peptidek megkötése, amit a hasonló háromdimenziós szerkezet tesz lehetővé. Az MHC-molekulák nem tesznek különbséget a saját és idegen fehérjékből származó peptidek között, de a különböző antigén specificitással rendelkező T-lymphocyták el tudják különíteni a sejtmembránon megjelenő saját és idegen peptidekkel együtt megjelenő MHC-molekulákat. Az MHC-I membránfehérjék minden magvas sejt felszínén megtalálhatók, így potenciálisan minden szöveti sejt képes antigénekből származó peptideket a T-sejtek számára bemutatni, azaz antigénbemutató (prezentáló) sejtként (antigen presenting cell – APC) működni. Ezzel ellentétben az MHC-II fehérjéket csak bizonyos, elsősorban az immunrendszer működésében résztvevő sejtek (macrophagok, B-lymphocyták, dendritikus sejtek) fejezik ki. Mivel ezek a sejtek az MHC-I és az MHC-II molekulák által megkötött peptidek bemutatására is képesek, hivatásos APC-eknek nvezzük őket. Az MHC-molekulák által bemutatott peptidek és a T-sejtek kapcsolata az immunválasz kognitív, felismerő szakaszának döntő mozzanata, amelyet az 5. fejezetben részletezünk.
2. Az MHC-molekulák egy peptidkötő hellyel rendelkező, intracelluláris peptidreceptorként működnek. Egy adott allotípusú MHC-molekula kötőhelye többféle peptid befogadására képes, de adott időpontban csak egy peptid kötődhet. A saját fehérjékből vagy antigénekből származó peptidek a sejten belül eltérő típusú MHC-molekulák peptidkötő helyébe illeszkedhetnek. Az MHC-I molekulák a fehérjeszintézis helyén, az endoplazmatikus retikulumban kötik meg a sejtben szintátizálódó, **endogén** fehérjékből képződő peptideket, a sejtfelszínre jutó MHC – peptid komplexeket a $CD8^+$ **citotoxikus T-sejtek ismerik fel. Az MHC-II molekulák a külső térből bekerülő exogén fehérjék** lebontási termékeit az intracelluláris vezikuláris rendszerben kötik, a sejtfelszíni MHC–peptid komplexeket a $CD4^+$ **segítő (helper) T-lymphocyták** ismerik fel.
3. Az MHC-molekulák konzervatív alapszerkezettel rendelkező stabil fehérjék, de az MHC-gének nagymértékű **genetikai polimorfizmus**a jelentősen módosítja az egyes MHC-molekulák peptid kötő helyének szerkezetét és így befolyásolja a köthető peptidek számát és típusait. Az MHC-gének tehát a peptidkötés meghatározása révén szabályozzák egy adott egyed immunválaszadási képességét, aminek eredményeként bizonyos antigénekkel szemben kialakulhat az immunválasz, másokkal szemben pedig nem. Az MHC-gének sokfélesége az adott faj immunológiai változatosságát eredményezi, kedvez a külső környezeti hatásokkal szemben ellenálló egyedek szelekciójának, miközben elősegíti a populáció fennmaradását.
4. Az MHC-fehérjéknek döntő szerepük van a **felnőtt T-sejt-készlet kialakítás**ában is, hiszen a csecsemőmirigyben képződő nagyszámú T-sejt közül egy

adott szervezet csak azokat tudja hasznosítani, amelyek az öröklött MHC-fehérjékkel kölcsönhatásba lépnek és a thymusban szelektálódnak (pozitív szelekció). Mivel az öröklött MHC-molekulák által bemutatott saját fehérjékből származó peptideket felismerő T-sejtek veszélyt jelenthetnek a szervezet egészére, ezek nagy része a thymusban történő negatív szelekció eredményeként apoptózissal elpusztul vagy inaktiválódik (lásd 6. fejezet). Ezek a szelekciós lépések fontos szerepet játszanak az általánosan előforduló saját fehérjékkel szembeni immunológiai tolerancia kialakításában.

3.6.2.1. Az MHC-I molekulák szerkezete

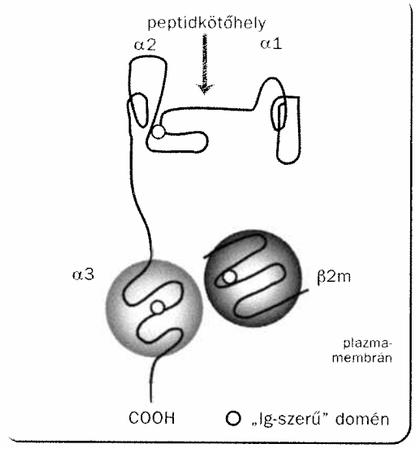
Az MHC-I molekulák két, nem kovalens kötéssel kapcsolt láncból épülnek fel: a 44 kDa (egérben 47 kDa) tömegű genetikailag polimorf α-láncból, és a 12 kDa tömegű, kevés allotípus sokféleséggel jellemezhető β2-mikroglobulinból, melyet a 15. kromoszómán elhelyezkedő β2-mikroglobulint gén kódol (**3.6.2.ábra**). Az α-lánc három szerkezeti egységre osztható: a membránhoz közeli, az immunoglobulinok (Ig) konstans doménjeivel homológ szerkezettel rendelkező α3-domén, valamint a hősokk fehérjékhez hasonló konformációval jellemezhető, kb. 90 aminosavból álló α2- és α3-domének, amelyek jellegzetes háromdimenziós térszerkezetet alakítanak ki. Az α-lánchoz emberben egy, egérben két N-kapcsolt szénhidrátlánc kapcsolódik.

Az α3-szakasz szerkezete konzervatív, nem kovalens kapcsolatba lép a szintén Ig-szerű monomer β2-mikroglobulinnal és ehhez a doménhez kötődik a citotoxikus T-sejteken megjelenő, szintén Ig-doménekből álló CD8-dimer. A β2-mikroglobulin egérben csekély polimorfizmust mutat és egyike a minor hisztokompatibilitási antigéneknek. Biológiai feladata az MHC-I molekulák konformációjának stabilizálása, a fehérje hiánya vagy metasztatizáló tumorsejtekben kimutatott mutációja a peptidkötő hely instabilitását eredményezi, aminek következtében az MHC-I molekula a proteolitikus enzimek célpontjává válik és nem juthat el a sejtfelszínre. A transzmembrán régió α-helixet formál, a bázikus aminosavak közvetlen kapcsolatot teremtenek a membrán foszfolipidek feji csoportjaival. A citoplazmatikus szakasz számos intracelluláris enzim szubsztrátja, a cAMP-függő kinázok foszforilálják, a glutamin-oldalláncok pedig a transzglutaminázok célpontja. E folyamatoknak feltehetően a sejtfelszíni MHC-I molekulák és a citoszkeleton fehérjéinek összekapcsolásában és a receptor internalizációban van szerepe.

Az extracelluláris szakasz N-terminális α2 és α3 szerkezeti egységei a molekula külső felszínén egy árokszerű, oldalt két antiparallel α-hélixekkel, alul pedig 8 hajlatból álló β-lemezekkel határolt bemélyedést képeznek. A molekula felszínén kialakuló, kb. 25×10×11 Å méretű „vályat" 8–10 aminosavból álló peptidek befogadására képes (**3.6.2. ábra**). A plazmamembránon egy kb. 25 aminosavból álló hidrofób rész halad át, intracellulárisan egy kb. 30 aminosav hosszúságú szakasz képezi az α-lánc C-terminális végét.

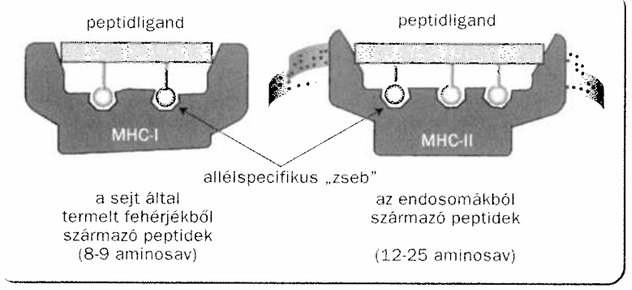
Az MHC-I molekulák genetikai polimorfizmusát biztosító aminosavcserék az α-helikális szakaszokon és a molekuláris horpadás „padlóját" kialakító β-lemezekben találhatóak. E szerkezeti sajátságokból következően az MHC-I molekulák nem képesek kapcsolódni nagy molekulatömegű, natív konformációval rendelkező fehérje antigénekhez, csak azok degradációs termékeivel, azaz a lebontott fehérjék egyes szakaszait magában foglaló peptidekkel. Az különböző MHC-I gének alléljai eltérő aminosav-szekvenciával rendelkeződ α2- és α3-doméneket kódolnak, melyek eltérő peptidek megkötését teszik lehetővé. Egy adott MHC-I molekula – eltérően pl. a peptidhormonokat kötő nagy specificitású receptoroktól – nem csak egy adott szekvenciával rendelkező peptid megkötésére képes, hanem kb. 100–300 eltérő aminosav-szekvenciával rendelkező, de hasonló méretű és aminosav motívumokat tartalmazó peptidek illeszkedését teszi lehetővé. A peptidek megkötését nem kovelens kölcsönhatások biztosítják, az MHC-I molekulák hidrofób vagy töltéssel rendelkező peptid kötő „zsebei"fogadják be az illeszkedő peptid aminosav oldalláncait. Az MHC-I molekulák különböző allotípusaihoz kötődő 8 – 10 aminosavból álló peptidek szigorú méret korlátozását a kötőhely két végét lezáró konzervatív aminosavak és a peptidek N- és C-terminális aminosav-oldalláncait befogadó nagyméretű „zsebek" határozzák meg (**3.6.3A, B ábra**). A „degenerált" peptidkötő képesség ellenére adott időpontban egy adott MHC-I molekula csak egyetlen peptiddel teremthet kapcsolatot, de a sejten belül a kötött peptidek még lecserélhetők a nagyobb mennyiségben megjelenő és/vagy erősebb kölcsönhatás kialakítására képes peptidekkel.

Az MHC-I molekulák endoplazmatikus retikulumban való maradását és a laza, sokféle peptid megkötésére képes konformáció fenntartását a szénhidrátkötő, Ca-függő, membránba ágyazott lektin, a **kalnexin** támogatja. A β2-mikroglobulinnal létrejövő kapcsolat hatására a kalnexin leválik és szerepét az oldott kalretikulin- és tapazinmolekulák veszik át. A tapazin a TAP-1 transzporter fehérjével teremt kapcsolatot és a peptidek befogadására alkalmas nyitott szerkezetű α-láncot a peptid beáramlás felé irányítja. Az adott kötőhelybe jól illeszkedő peptidek stabilizálják az MHC-I dimer szerkezetét, aminek eredményeként a peptidkötő hely mintegy bezárul és a



3.6.2. ábra. Az MHC-I fehérje szerkezete

Az α-lánc két, a β2-mikroglobulin egy diszulfidhidat tartalmaz. A genetikailag polimorf, peptidek befogadására képes molekuláris felületet az α1 és az α2 láncszakaszok alakítják ki. A polimorf α-lánc membránhoz közeli doménje a β2-mikroglobulinhoz hasonlóan az immunoglobulin szupergén család tagja.



3.6.3A ábra
Az MHC fehérjék peptidkötő régiójának felépítése (oldalnézet)

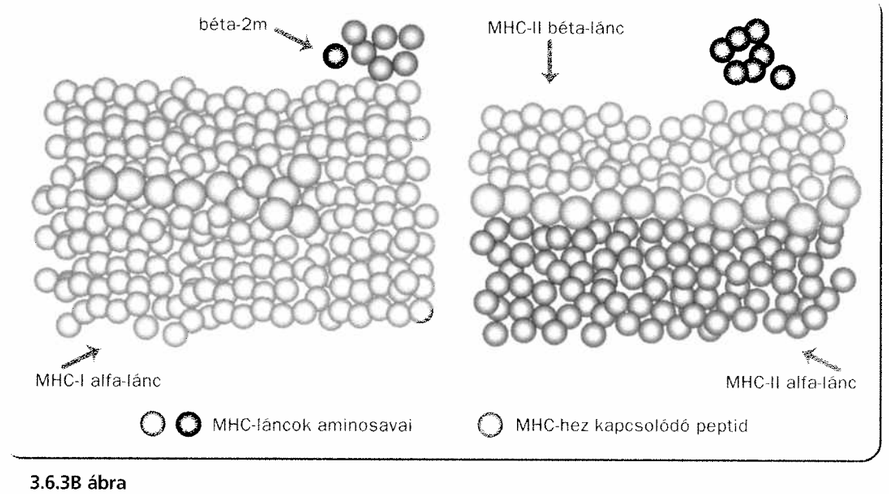
Az MHC allotípus által genetikailag meghatározott peptidkötő molekuláris „zseb" MHC-I molekula esetén 8-9, MHC-II molekulánál 12-23 aminosavból álló peptideket köt meg.

stabil komplex vezikulákba zárva a Golgi-rendszeren át a sejtmembránba transzportálódik, ahol a peptidkötő hely már nem hozzáférhető a külső térben található peptidek számára. Így a sejtfelszínen megjelenő MHC-I membránfehérjék mindig telítve vannak endogén eredetű, az MHC-I molekula stabilitását biztosító peptidekkel, jelenlétüket a kristályosított MHC-I fehérjékben is kimutatták. A különböző MHC-I allotípusok egy adott fehérje különböző peptidszakaszait kötik meg, de előfordulhat hogy ugyanazzal a peptiddel több eltérő MHC-molekula is kapcsolatba lép, de ilyenkor a kötés erőssége jelentősen különbözhet. Ezek a különbségek képezik az összetett fehérje antigénekre adott immunválasz („high vagy low responder") genetikai meghatározottságának molekuláris alapját.

3.6.2.2. Az MHC-II molekulák szerkezete

Az MHC-II molekulák két, nem kovalensen kapcsolt, polimorf MHC-gének által kódolt láncból állnak (**3.6.4. ábra**). A két lánc mérete hasonló, az α-lánc 32-34 kDa, a β-lánc pedig 29-32 kDa (az N-glikoziláció eltérő mértéke mindkét esetben módosíthatja a molekulatömeget). Az α- és a β-láncok membránhoz közeli konzervatív doménjei az MHC-I α-lánc szerkezetéhez hasonlóan az Ig-szupergéncsaládba tartoznak. Ez a régió, bár nem polimorf, jelentősen eltér az egyes MHC-II lókuszok (DR, DP, DQ) által kódolt fehérjék között. A molekulának ez a szakasza vesz részt a segítő T-sejteken kifejeződő CD4-lánccal kialakított kölcsönhatásban. Ugyancsak ez a régió felelős az α- és β-lánc között létrejövő nem kovalens kapcsolódásért, amely jelentősen stabilabb egy adott izotípus láncai (pl. DRα és DRβ) között, mint az eltérő MHC-II lókuszok által kódolt „hibrid" (pl. DRα/DQβ) lánckombinációk esetén, ami bizonyos esetekben a sokféleséget növelve létrejöhet. A két lánc transzmembrán része kb. 25 aminosavból áll, amelyet egy rövid intracelluláris szakasz követ.

A peptidkötő régiót az MHC-II molekulákban az α és a β-lánc N-terminális régiói (α1- és β1-szakaszok) együttesen alakítják ki. Az MHC-I molekulák peptidkötő helyéhez hasonló térszerkezettel rendelkező felszíni mélyedés két oldalát a két lánc α-helikális szakaszai, alját nyolc hajlatú β-lemezek alakítják ki. Ellentétben az MHC-I molekula peptideket befogadó molekuláris felszínével, az MHC-II fehérjék peptidkötését lehetővé tevő felszíni árok a két végén nyitott és így hossabb, 13-25 aminosavból álló peptidek megkötésére is képes. A peptidek oldal-



3.6.3B ábra
Az MHC fehérjék peptiddel alkotott komplexeinek felülnézeti képe

A TCR az MHC fehérje peptidkötő helyébe illeszkedő peptiddel együtt kialakított molekuláris felszínt ismeri fel. Az MHC-I kötő helybe illeszkedő peptidnek csak a középső szakasza, míg az MHC-II kötő helybe illeszkedő peptidnek jelentős felülete vesz részt a kölcsönhatásban

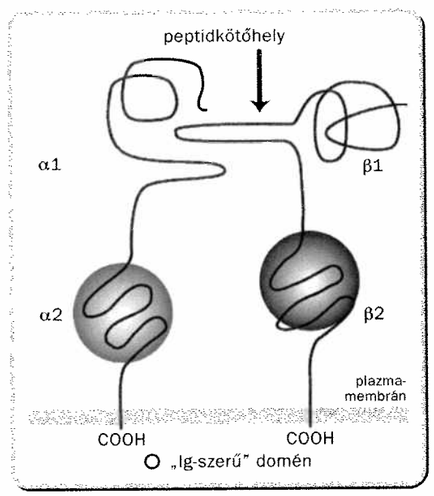
láncait az MHC-II molekula kötőhelyében elhelyezkedő négy – öt „zseb" fogadja be, a genetikai polimorfizmust előidéző aminosav cserék – amelyek meghatározzák az adott molekula peptidkötő képességét – elsősorban a β-lánc szekvenciában halmozódnak (**3.6.3 A, B**).

Az MHC-II láncokhoz az ER-ben egy harmadik, az ún. invariáns lánc (Ii) is kapcsolódik, amely megvédi a molekulát az endogén peptidek kötődésétől és a trimereket a vezikuláris rendszerbe irányítja. Az endo- és lysosoma rendszerre jellemző savas pH hatására aktiválódó proteázok az Ii-láncot lebontják, de a kötőhelyben visszamaradó Ii-lánc eredetű CLIP peptid tovább védi a kötőhelyet. Ebben a degradáló környezetben a CLIP peptidet az exogén fehérjékből helyileg képződő peptidek leszoríthatják. Ezt a folyamatot segítik elő az intracelluláris, szintén MHC-gének által kódolt HLA-DM és HLA-DO fehérjék, aminek eredményeként a stabil MHC-II molekulák a sejtfelszínen exogén peptidekkel „feltöltve" jelennek meg (lásd 5. fejezet). Így az MHC-II molekulák nyitott, peptidek befogadására alkalmas konformációja az endo- és lysosoma környezetben, az Ii-lánc lehasadását követően válik hozzáférhetővé a lokálisan képződő peptidek számára, a végleges konformációt a legjobban kötődő peptidek illeszkedése stabilizálja. Röntgenkrisztallográfiai adatok szerint az αβ-dimerekből felépülő MHC-II molekulák párt képezve (a „dimer dimerjeként") jelennek meg a sejt felszínén.

3.6.2.3. A klasszikus MHC-fehérjék biológiai funkciói

A rendkívüli genetikai polimorfizmussal jellemezhető klasszikus MHC-fehérjék a szervezetben többféle funkciót látnak el. Mint ubikviter sejtfelszíni molekulák az immunrendszer kialakulása és működése során részt vesznek a természetes és az adaptív immunválasz szabályozásában, emellett fontos szerepet játszanak az egyed és a teljes populáció túlélésének biztosításában. Az MHC-I molekulák

- intracelluláris peptid kötő receptorként és sejtfelszíni antigén prezentáló molekulaként működnek,
- a thymusban elősegítik és irányítják a T-lymphocyták differenciálódását és szelekcióját,
- a fejlődő és érett T-lymphocyták számára a thymusban és a perifériás szövetekben jelzik a fiziológiásan működő saját sejteket, miközben folyamatosan bemutatják a tolerálható „immunológiai sajátot",
- a perifériás nyirokszervekben a citotoxikus T-lymphocyták számára bemutatják a sejten belül képződő (endogén) fehérje antigénekből származó peptideket, amelyekkel szemben immunválasz alakulhat ki,
- a természetes ölő sejtek (NK-sejtek) bizonyos gátló receptorainak természetes ligandumai,
- allogén vagy xenogén szövetátültetés során fő szövet-összeférhetőségi (hisztokompatibilitási) antigénként viselkednek és intenzív T-sejtes immunválaszt provokálnak,
- az MHC-II molekulák funkciói részben átfednek az MHC-I molekulákéval, de korlátozott szöveti megjelenésükből következően elsősorban az immunrendszer sejtjeinek együttműködését segítik elő,
- a hivatásos antigén prezentáló sejteken intracelluláris peptid kötő receptorként és sejtfelszíni antigén prezentáló molekulaként működnek,
- a thymusban elősegítik és irányítják a T-lymphocyták differenciálódását és szelekcióját,
- a fejlődő és az érett T-lymphocyták számára a thymusban és a perifériás szövetekben folyamatosan bemutatják a szöveti környezetből felvett, tolerálható saját fehérjéket,
- a perifériás nyirokszervekben a segítő T-lymphocyták számára bemutatják az exogén (kis mértékben az endogén) fehérje antigénekből származó peptideket, amelyekkel szemben immunválasz alakulhat ki,
- allogén vagy xenogén szövetátültetés során fő szövet-összeférhetőségi (hisztokompatibilitási) antigénként viselkednek és intenzív T-sejtes immunválaszt provokálnak.



3.6.4. ábra. Az MHC-II fehérje szerkezete

A α- és β-láncok α1- és β1-szakasza által kialakított, felszíni peptidek befogadására képes kötőhely térszerkezete hasonló az MHC-I molekuláéhoz. A membránhoz közeli α2- és β2-domének az immunglobulin-szupergéncsaládba tartoznak.

3.6.3. AZ MHC-GÉNEK SZERVEZŐDÉSE

A kiterjesztett emberi MHC-régió gén duplikációval létrejött „klaszterek"-ből épül fel, amelyeken belül fizikailag kapcsolódó vagy funkcionálisan együttműködő fehérjéket kódoló gének találhatók. Ennek az elrendeződésnek feltételezhető előnye a koordinált expressziós szabályozás, a periodikus génexpanzió és -kontrakció, valamint a rokon szekvenciák kicserélődésének lehetősége (**3.6.1. táblázat**).

Az elhelyezkedés alapján azonosított génklaszterek mellett az immunrendszer működésében részt vevő MHC-gének funkcionális alapon is csoportosíthatók, mint pl. az antigén prezentációban (MHC-I, MHC-II, TAP transzporter és LMP proteaszóma alegységek), gyulladási folyamatokban (TNF, LT), leukocyta érésben (Ly6), komplementaktivációban (B-faktor, C2, C4A, C4B), stresszválaszban (MICA, MICB, HSP) részt vevő gének.

3.6.1. táblázat

Az emberi kiterjesztett MHC-régió génjeinek szuperklaszterei és klaszterei

Klasztertípus	Lókuszok száma	Fehérjét kódoló/ nem kódoló lókuszok száma	Jellegzetességek
Gén-szuperklaszterek			
Hiszton	66	55/11	Bázikus fehérjék, nukleoszóma 6H1 12H2A, 15H2B, 10H3, 12H4
MHC-I	26	9/17	Klasszikus HLA-A, -B, -C Nem klasszikus HLA-E, -F, -G HFE (vas anyagcsere), MICA, MICB
tRNA	157	151/6	75-90 bázis párból álló kis gének Fehérje szintézis molekuláris adaptorai
Butyrophilin	8	8/0	BTN gének, Ig szupergén család
Szagló receptorok	34	14/20	Szerepet játszanak a párválasztásban
Cinkujj fehérjék	36	26/10	Transzkripciós faktorok
Génklaszterek			
Oldat szállító molekulák 17A	4	4/0	Solute carrier (SLC17A) Nátrium és foszfát transzport
Vomeronazális receptor	5	0/5	VNR – feromon receptor
Tumornekrózis faktor (TNF)	3	3/0	TNF, limfotoxin (LT) LTA, LTB
Lymphocyta antigén-6	5	5/0	LY6 – MHC-III régió
Hősokk fehérjék	3	3/0	HSP70 – MHC-III dajka fehérje
MHC II.	24	15/9	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ

3.6.3.1. Az emberi MHC-I gének

Az MHC-I és az MHC-II régiókban elhelyezkedő HLA-lókuszok a humán genom **legpolimorfabb** génjeit kódolják, a legnagyobb változatosság (mintegy 370 allél) a HLA-B lókuszban található. Az MHC-gének egy adott egyedben mindkét kromoszómán, kodominánsan fejeződnek ki. Egy adott kromoszómán jelen lévő MHC-allélkészlet az **MHC-haplotípus**. Bizonyos, eltérő humán lókuszokon elhelyezkedő HLA-allélek a véletlen egybeesésnél nagyobb valószínűséggel együtt öröklődnek, ezt a jelenséget kapcsolási eltolódásnak (linkage disequilibrium) nevezik. A genetikai polimorfizmus az emberi populáció nagyfokú genetikai sokféleségét eredményezi, amely leggyakrabban egyetlen kódoló nukleotid polimorfizmusában (Single Nucleotide Polymorphism, SNP, lásd 14.28. fejezet) nyilvánul meg. Az MHC-régió emellett igen gazdag a delécióval és inszercióval létrejött változatokban is. Az MHC-I és az MHC-II gének poligenitása, polimorfizmusa és gyors evolúciós képessége az immunológiai védelem szolgálatában áll és mind a természetes, mind az adaptív immunitás folyamatait érinti. Ennek következtében az MHC régióban elhelyezkedő gének több mint 100 különböző betegséggel, köztük szinte az összes autoimmun kórképpel asszociációt mutatnak. Az autoimmun betegségek közös jellemzője, hogy kialakulásuk a genetikai hatások mellett epigenetikai és környezeti tényezőktől egyaránt függ, öröklődésük pedig poligénes és nem egyszerű genetikai szabályok szerint történik.

A 6. kromoszóma rövid karján a telomerhez legközelebb helyezkedik el a nagy kiterjedésű klasszikus MHC-I génklaszter (**3.6.2. táblázat**), amelyen belül három polimorf lókusz alléljei kódolják a HLA-A, -B, és -C membrán fehérjék α-láncát (**3.6.5A ábra**). A három lókusz polimorf változatai (alléljei) Mendeli szabályok szerint kodominánsan öröklődnek, így egy adott egyed maximálisan 6 eltérő szerkezetű HLA-I. molekulát fejezhet ki. Amennyiben az apai és az anyai kromoszómák egyik lókuszán azonos allélek fordulnak elő – aminek kicsi a valószínűsége – akkor a különböző HLA allélek száma ötre csökken, más allél azonosságok tovább szűkítik az egyedre jellemző sejtfelszíni MHC-I molekulák típusait. Az HLA-A-, B- és C- lókuszok egyedre jellemző variánsait arab számokkal jelölik (pl. HLA-A24, HLA-B27, HLA-C4). A HLA-A gének előtt és után az MHC régióban több, nem polimorf gént azonosítottak, amelyek termékei vagy különleges funkciókra szakosodtak, vagy a klasszikus MHC-I gének „tartalékaiként" génkonverziók (nagyobb DNS-szakaszok beépülése) révén kerültek a polimorf gének közé.

3.6.3.2. Az emberi MHC-II gének

A 6. kromoszóma centromér részéhez legközelebb eső HLA-DP és HLA-DQ, valamint a HLA-DR alrégiókban több funkcionális A és B gén található, melyek az MHC-II molekulák α- és β-láncait kódolják **(3.6.5B ábra)**. Az egyes allotípusokat ebben az esetben a polimorf gének betűivel és a csillag után négyjegyű kóddal jelölik (pl. HLA-A*0101/HLA-B*0401). Bár a HLA-II gének DNS szintű analízisekor több HLA-II A gént is találtak, ezek között nem csak funkcionális, hanem több nem átíródó pszeudogént is azonosítottak. Így előfordulhat, hogy a HLA-DRA gén terméke a sejtfelszínen többféle HLA-DRB gén termékével együtt jelenik meg. A HLA-II. molekulák sokfélesége annak a következménye is lehet, hogy a különböző HLA-II. lókuszok által kódolt fehérje láncok egymással is képesek funkcionális dimereket alkotni. A HLA-II. régióban további lókuszok is azonosíthatók, ezek pszeudogének vagy nem ismert funkciójú fehérjéket kódolnak.

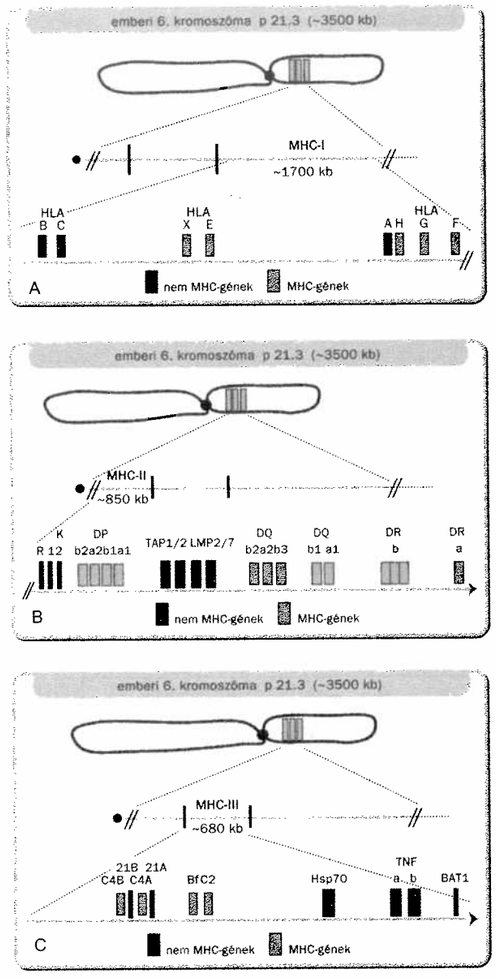
3.6.3.3. Az emberi MHC-III gének

Az MHC-II és az MHC-I régiók között helyezkedik el az MHC-III régió, ahol egyes komplement (C4A, C4B, B faktor és C2) fehérjéket és a szteroid-anyagcsere egyik kulcs enzimjét, a 21β-hidroxilázt kódoló gének helyezkednek el **(3.6.5B ábra)**. A telomer irányában ezt két citokin gén követi, amelyek a tumornekrózis faktor-alfa (TNFα) és a TNFβ/limfotoxin-α a (LTα) kódolásáért felelősek. A két gén szerkezete hasonló, de fehérje termékeik kifejeződése eltérő. Míg a TNFα a monocytákban, macrophagokban és dendritikus sejtekben kifejeződő monokin, a LTα a T-lymphocyták terméke.

3.6.3.4. A klasszikus MHC-gének sokféleségének mértéke és jelentősége

Egy adott egyedre jellemző genetikailag meghatározott allélmintázatot MHC-genotípusnak nevezzük. Az emberi populációban az egyes lókuszokon előforduló allélikus változatok fehérjetermékeinek különbözőségét kezdetben szerológiai módszerekkel mutatták ki, amelyekhez többszörösen terhes vagy sokszor transzfundált egyedek szérumában jelenlévő poliklonális ellenanyagokat alkalmaztak. Ma a szerológiai reakciókhoz monoklonális ellenanyag reagensek állnak rendelkezésre, valamint az egy nukleotid cserék (SNP) kimutatására alkalmas módszerek rohamos fejlődésével egyre több új allél genetikai módszerekkel történő azonosítására kerül sor (részletesebben lásd 14. fejezet). A HLA tipizálás módszereit és reagenseit, valamint az újonnan azonosított alléleket nemzetközi workshopok keretében rendszerezik és osztályozzák. Az egyedi allotípus-mintázatok meghatározásának nagy jelentősége van az igazságügyi és apasági vizsgálatokban, valamint számos betegség esetén a fogékonyság kimutatásában is. Az emberi populációban az egyes MHC-lókuszokon ezidáig azonosított HLA-allélok számát az **3.6.2. táblázat** mutatja be.

Amennyiben a fenti variánsokból kalkulálható mintegy 1250 allél bármely másik alléllal kombinálódhatna, az elméletileg feltételezhető kombinációk szám $6x10^{15}$ nagyságrendű lenne. Ez egy milliószor több, mint a Föld jelenlegi $6,23x10^9$ számra becsült lakossága. Annak ellenére, hogy az MHC allélek nem teljesen korlátlanul kombinálódnak, hanem kapcsolt génekből felépülő haplotípusokban öröklődnek, az MHC-gének nagyfokú genetikai polimorfizmusa az emberi populációban (és más fajok egyedei között) mégis óriási sokféleséget eredményez. A több polimorf gén által kódolt MHC-I fehérjék sokfélesége a populáció egyedeinek immunológiai identitását határozza meg, ami befolyásolja a külső környezeti tényezőkkel, elsősorban a patogénekkel szembeni ellenálló képességet. Az MHC-allélek kialakulása és szelekciója változatlanul folyik és az emberiség fejlődésének késői szakaszában a környezeti változások, az embe-



3.6.5. ábra. A klasszikus MHC-gének elhelyezkedése a humán genomban

A mintegy 3500 kb méretű MHC-régió az emberi 6. kromoszóma rövid karján (p21.3) található és a centromer felől haladva MHC-II (*B*), MHC III (*C*) és MHC-I (*A*) szakaszokra osztható. Az MHC régióban a klasszikus MHC-I gének mellett számos, nem klasszikus MHC-gén is található. A DP és DQ lókuszok között helyezkednek el az endogén antigén feldolgozási útvonal működésében fontos szerepet játszó TAP1/2 transzporterek és a proteaszóma proteolitikus LMP2/7 alegységeit kódoló gének, valamint az exogén antigén feldolgozásban közreműködő DM és DO fehérjék láncait kódoló gének (lásd 5. fejezet) (*A*). Az MHC-III szakaszon belül azonosították a Hsp70 hősokk fehérje, a tumornekrózis-faktor (TNF), és a 21-hidroxiláz enzim génjeit (*C*).

3.6.2. táblázat

A jelenleg ismert és azonosított HLA allélek száma

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRA/B	HLA-DPA/B	HLA-DPA/B
185	381	91	2/312	19/89	20/45

ri populáció számának növekedése, az életforma, és a fertőző betegségek okozta szelekció eredményeként felgyorsult. Ez a folyamat a teljes populáció védelmét szolgálja és egyedileg meghatározza a populáció tagjainak immunológiai esélyeit.

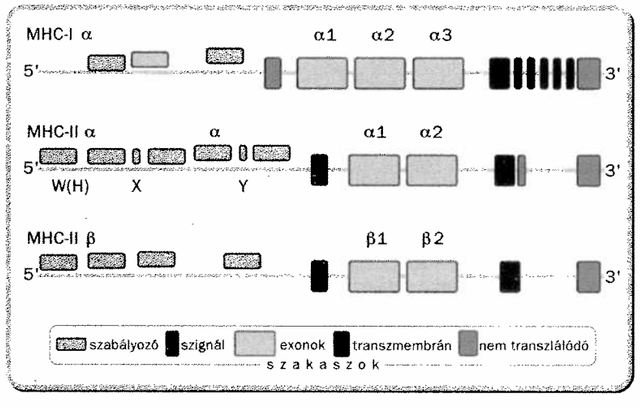
3.6.3.5. Az egér MHC-gének

Az egér hisztokompatibilitási régió (H-2) a 17. kromoszómán található, az emberi MHC-szakasznál valamivel kisebb méretű és kis mértékben eltérő elrendezésű. A régión belül a K, D és L MHC-I lókuszok és az I-E és I-A MHC-II lókuszok különíthetők el. Az egér MHC-I és MHC-II gének allotípusait felső indexben használt kis betűvel ($H\text{-}2^d$, $I\text{-}E^k$) jelöljük. Az egér MHC-ben a centromerhez legközelebb a H-2K lókusz található, a telomer irányában az MHC-II régió, ezen belül az I-A szakasz következik három B- és egy A-génnel. Az I-E régió két rendkívül polimorf B gént tartalmaz, míg a két A-gén (melyből az egyik az MHC-III szakaszon belül található) kevésbé változékony.

Az egér MHC-régióban is találhatók nem klasszikus MHC-molekulákat kódoló lókuszok, mint a H-2M, H-2Q és a H-2T gének. Az MHC-III szakaszban (egérben S régió) a C4 gént (megfelel az emberi C4B génnek) és egy hemolitikusan inaktív, csak hím egerekben kifejeződő C4-szerű fehérjét, az Slp (sex-limited protein) fehérjét kódoló géneket mutatták ki. A telomer irányában az S régióban is a B faktor és a C2 következik. A TNF és az LT géneket követően egérben két MHC-II gén, a H-2D és a H-2L helyezkedik el.

Emberben és egérben (sőt számos adat szerint az összes emlős és madár esetében is) az MHC lókuszok filogenetikailag konzerváltak, amit a HLA-A, B, C és a H-2K, H-2D és H-2L gének, valamint a HLA-DP, DQ, DR és az I-A és I-E gének hasonlósága is mutat. Az ebben a régióban kódolt több fehérje szerepe még kérdéses, pl. a Tla gének által kódolt MHC-I-szerű polipeptideket leukaemiás sejteken és thymocytákon mutatták ki. Az emberi és az egér MHC-gének hasonlósága feltehetően annak a filogenetikai eseménynek a következménye, amely az emlősök MHC régiójának kialakulása a rágcsálók és a főemlősök szétválása előtt következett be.

Az egyedi MHC-gének szerveződése **(3.6.6. ábra)** nagyon hasonlít egymásra. A szabályozó szakaszok után az első 5' exon a szignálpeptidet kódolja, majd az MHC-I génekben az -lánc 1,2 és 3 régiójának ~90 aminosavból álló szakaszát meghatározó exonok következnek. Külön exonok felelnek meg a transzmembrán és a citoplazmatikus szakasznak. Az MHC-II A- és B-gének 2-2 extracelluláris exont, transzmembrán és citoplazmatikus szakaszokat kódolnak. Minden MHC-gén esetében a 3' végen nem transzlálódó szakasz(ok) található(k), az 5' vég reguláló elemei, az enhancerek pozitív vagy negatív irányba ható transzaktivációs fehérjéket kötnek, ezek körül legismertebb az interferon-γ (IFNγ) által szabályozott CIITA transzaktivátor. Szabályozó szerepük eredményeként az MHC-I molekulák sejtfelszíni mennyisége a különböző sejtekben jelentős eltéréseket mutat, de egy sejttípuson belül is függ a sejt aktiváltsági állapotától. Tumorsejteken pl. gyakran csökken az MHC-fehérjék megjelenése a sejtmembránban. Az MHC-gének 5' végén külön regulációs szakaszok felelősek a citokinek, pl. az interferonok által kiváltott szabályozó hatásokért. Az MHC-II gének régiójában még három, az MHC-II osztályú molekulák expresszióját szabályozó W (H), X és Y box elem is kimutatható. Az MHC-gének különleges sajátossága, hogy a legtöbb eukariota génnel ellentétben az exon szintű genetikai polimorfizmus legalább olyan mértékű, mint az intronokban. Ez a filogenetikailag általánosnak nevezhető jelenség is alátámasztja azt a nézetet, hogy az MHC-gének és termékeik genetikai sokfélesége populációgenetikai szempontból nagy biológiai jelentőséggel bír. Az MHC allotípusok fehérje- és DNS-szintű vizsgálatával lényeges genetikai-antropológiai kutatási irány bontakozott ki. Az MHC régióban molekuláris ge-



3.6.6. ábra. A klasszikus MHC-gének felépítése

Az MHC-I α-, illetve az MHC-II α- és β-láncokat kódoló gének 5' végükön regulátor elemeket tartalmaznak, a szignálpeptidet (L) kódoló exont követően az extracelluláris szakaszoknak megfelelő exonok következnek. Az MHC-I α-lánc transzmembrán részét több miniexon kódolja. Mindhárom génlókusz 3' végén nem átírható DNS-szakaszok találhatók.

netikai eljárásokkal sikerült néhány evolúciósan is rögzült ún. „szupermotívumot" felismerni, ezek etnikai eloszlása további populációs genetikai markerként használható.

3.6.3.6. Az MHC-gének bioszintézise és szabályozása

A bioszintézis során az mRNS átíródását követően az MHC polipeptidláncot a szignál peptid irányítja az endoplazmatikus retikulum (ER) felé. A szignálpeptid leválása után a láncok glikozilálódnak, a végleges fehérje szerkezet a Golgi-apparátusban alakul ki. Az ER-ben kapcsolódnak össze az MHC-I molekulák a koordináltan és feleslegben termelődő β2-mikroglobulinnal, amely stabilizálja a molekulát és lehetővé teszi az endogén peptidek megkötését. β2-mikroglobulin hiányában ez a funkció gátolt (pl. Daudi-sejt) és a sejtfelszínen nem jelennek meg stabil MHC-I molekulák. Bár az MHC-I osztályba tartozó molekulák minden magvas sejt membránjában kifejeződnek, az expresszió mértéke jelentős eltéréseket mutat: legmagasabb a lymphocytákon, de a sejtenként 10^4-10^5 számú molekula tömege még itt sem éri el a plazmamembrán szárazanyag-tartalmának 1%-át. Más (pl. szívizom) sejteken a membrán MHC-I mennyisége igen kevés, a magzat trophoblast sejtjein pedig csak nyomokban fordul elő.

Az MHC-II dimer láncainak szintézise koordinált, a stabil szerkezet kialakításához mindkét lánc szükséges. Az MHC-II láncokhoz az ER-ben egy harmadik, az ún. invariáns lánc (Ii) is kapcsolódik. Ez a nem az MHC-ben kódolt, 30 kDa molekulatömegű polypeptid lánc többszörös feladatot lát el az antigénbemutatásban (lásd 5. fejezet): elősegíti a dimerek kialakulását, megakadályozza az endogén peptidek kötődését, és „beléptetni" az MHC-II molekulát a vezikuláris rendszerbe, ahol intenzív fehérje lebontás zajlik.

Az MHC-II osztályba tartozó molekulák elsősorban az immunválaszban jelentős szerepet játszó hivatásos antigénbemutató sejtek, a B-lymphocyták, macrophagok, dendritikus sejtek plazmamembránjának alkotóelemei. A sejtfelszíni expressziót az MHC-molekulák bioszintézise, a sejt differenciálódás foka és egyéb immunológiai valamint hormonális tényezők is befolyásolják. Az MHC-I és MHC-II molekulák konstitutív és indukálható bioszintézisét különböző összetételű transzkripciós faktor komplexek szabályozzák, amelyek kialakulását gyulladási citokinek (interferonok, TNF és a LT) váltják ki. A különböző hivatásos APC-kben eltérő promoter régiók irányítják az MHC-II molekulák sejtfelszíni megjelenését, de a folyamatot a transzkripciós szabályozás mellett a sejten belüli események is korlátozhatják, ami számos vírussal fertőzött vagy tumorsejt esetében tapasztalható.

Az utóbbi időben ismerték fel azt a lehetőséget, hogy a HLA-B27 allotípusú egyénekben az MHC-I molekula sejten belüli transzportjának zavara miatt (aminek több oka lehet, pl. az alacsony β2-mikroglobulin-szint) az α-láncok nagy része a sejt belsejében reked és lebontásra kerül. A képződő peptidek a saját MHC (akár HLA-B27) molekulákhoz kötődve (lásd 5. fejezet) autoimmun reakció elindítását tehetik lehetővé. Az alacsony sejtfelszíni MHC-szint a thymusban zajló szelekciós folyamatok (6. fejezet) súlyos zavarához is vezethet, aminek eredményeként nem alakul ki a központi tolerancia. Ezek a mechanizmusok szerepet játszhatnak a HLA-B27 allotípushoz asszociált betegségek patomechanizmusában is.

Az MHC-fehérjék oldott formában is előfordulnak és immunmoduláló hatással rendelkeznek. A szervátültetési gyakorlatban lényeges minor transzplantációs antigén a TLX (CD46/MCP-membrán kofaktor fehérje, lásd még 13.6. fejezet) allotípusainak feltárása és az anti-TLX alloantitestek funkcionális hatásának vizsgálata nemrég vált az MHC tipizálás lényeges kiegészítőjévé (3.6.3. és 14.3. fejezetek).

A klasszikus MHC-molekulákhoz hasonló szerkezeti felépítésű **nem klasszikus MHC-gének** egérben a H-2Q, -T és -M lókuszokon, emberben a HLA-E, -F, -G, -J, -X és a HFE („high in iron") fehérjét kódoló HLA-H lókuszon helyezkednek el (**3.6.5C ábra**). A felsorolt gének egy része pszeudogén, mások fehérje termékei a sejtmembránban (pl. a thymusban és a bélben kifejeződő Tla), vagy szekretált fehérje formájában (pl. a májban termelődő Q10 és a glikozil-foszfatidil-inositol horgonnyal kötött Qa-2 fehérjék) fordulnak elő, oligo- vagy monomorfak, korlátozott szöveti megjelenéssel jellemezhetők, és sok esetben nem az antigén prezentáció folyamatában vesznek részt. Egérben a Q és bizonyos T-gének hiánya nem jár immunológiai károsodással, míg bizonyos T-gén-termékek – hasonlóan a humán HLA-E és HLA-F fehérjékhez – a γδT-sejtek számára történő antigén prezentációban vesznek részt. A mitochondriális expressziót mutató H-2M3 molekula a prokarióta fehérjékre jellemző N-terminális formilált metioininnal kezdődő peptidek bemutatására szakosodott.

A HLA-G a trophoblastok felszínén mutatható ki és fontos szerepet játszik az anya és a magzat eltérő MHC-I alléljai közti különbségek „maszkírozásában", ami védi a magzatot a kilökéstől (13.7. fejezet). A HFE gén defektusa autoszomális, recesszív, öröklött haemochromatosis betegséget vált ki, ami a vas fokozott szöveti lerakódásával jár. A humán HLA-E (egérben a H-2Qa1^b) és a HLA-G molekulák az MHC-I fehérjék lehasított „leader" szekvenciáit prezentálják, ezek a komplexek az NK-sejtek felszínén kifejeződő, gátló receptorként működő CD94-NKG2A lektinszerű dimer ligandumai. A TNF és a HLA-B lókusz között elhelyezkedő human MICA és MICB gének stresszfehérjeként működnek, β2-mikroglobulin és peptid közreműködése nélkül kerülnek ki a bél epithelsejtek és a tumorsejtek felszínére. A MICA fehérje szintén az NK- és γδT-sejteken megjelenő speciális receptorokkal lép kölcsönhatásba. A humán HLA-DM és a HLA-DO és egér ortológjai oligomorf fehérjék. Mindkét intracelluláris fehérje az MHC-II molekulák peptid kötő funkcióját segíti elő (5. fejezet).

3.6.3.7. Az MHC és KIR molekulák polimorfizmusának genetikai és funkcionális összefüggése

A humán NK-sejtek nagyszámú (9–14) Ig-szerű gátló receptorait (killer inhibitory receptor, KIR) szintén genetikailag polimorf gének kódolják. Ezek a molekulák nem polimorf lektin receptor komplexekkel (a gátló CD94-NKG2A és az aktiváló CD94-NKG2C) működnek együtt és klasszikus vagy nem klasszikus MHC-I molekulákat ismernek fel. Érdekes módon a ma független két polimorf géncsalád az ősi emlősökben közeli régiókban helyezkedett el. Az MHC-I és a KIR molekulák egymástól függetlenül kialakuló nagyfokú genetikai polimorfizmusa az NK-sejtek eltérő mértékű gátlásához és/vagy aktivációjához vezethet, így számos immunológiai folyamatra lehet hatással. Új eredmények igazolták, hogy az MHC-I és KIR-variánsok különböző kombinációi befolyásolják a fertőzős betegségek (hepatits-C) lefolyását, az autoimmun betegségekkel szembeni fogékonyságot, a terhesség kimenetelét és a csontvelő-átültetés sikerét. Ez az összefüggés felveti annak lehetőségét, hogy az MHC-I és KIR-molekulák sokféleségének kölcsönhatása a járványszerű fertőzések során elősegíti a reprodukciót és populációnövelő hatású.

3.6.3.8. Az MHC komplexen kívül kódolt MHC-szerű gének és molekulák

A neonatalis Fcγ-receptor olyan „MHC-I-szerű" fehérje, amely aminosav-sorrendjében kismértékű, de felépítésében jelentős homológiát mutat a klasszikus MHC-I molekulákkal, β2-mikroglobulinnal együtt jelenik meg a sejtmembránban, de peptidek bemutatása helyett az IgG-molekulával teremt kapcsolatot és annak transzportját és lebomlását szabályozza (3.2. fejezet). A CD1 molekulák az 1. kromoszómán elhelyezkedő monomorf gének termékei, amelyek szintén β2-mikroglobulinnal asszociált formában jelennek meg a sejtmembránban. Ellentétben a klasszikus MHC-I fehérjék peptidkötő helyével, ezek a fehérjék hosszú láncú módosított lipidek prezentálására képesek. Emberben öt típusuk van: a sejtmembránon kifejeződő CD1a, -b, -c, -d molekulák és az intracellulárisan megjelenő CD1e. Egérben egyetlen funkcionális gén terméke (CD1d2) fejeződik ki. Szerkezeti sajátságai alapján a humán CD1b molekula rokonságot mutat az egér CD1d fehérjével. A CD1 molekulák antigénbemutatásban végzett funkcióit az 5. fejezetben ismertetjük.

3.7. A természetes immunválasz

Írta: Buzás Edit

A környezetünkben élő mikroorganizmusokkal szemben a szervezet első védelmi vonalát a természetes immunitás jelenti. A természetes, veleszületett immunitás szerepét az immunológia az elmúlt évekig alulbecsülte. Gyarapodó ismereteink szerint a természetes immunitásnak nem csak a kórokozókkal szembeni időleges, a szerzett immunitás kialakulásáig tartó védelem a szerepe, hanem alapvető fontosságú a kialakuló adaptív immunválasz elemeinek aktiválásában és az adaptív immunitás jellegének meghatározásában. A természetes immunitás elemei részben a „fertőző nem sajátot" különböztetik meg a „nem fertőző sajáttól". Ugyanakkor a *veszély hipotézis* értelmében a természetes immunitás elsődleges feladata nem is annyira a saját-idegen megkülönböztetése, mint inkább a veszélyt jelző antigének megkülönböztetése a veszélytelenektől (legyenek azok saját vagy mikroorganizmus eredetűek).

A természetes immunitás fontos részei a barrierek (bőr, nyálkahártyák), melyek a külső és belső felszíneket borítják. Amennyiben patogén mikroorganizmusok átlépik ezeket a barriereket, a természetes immunitás sejtes és molekuláris elemeivel kell felvenniük a harcot.

A természetes immunitás sejtes elemei közé soroljuk a neutrophil, eosinophil és basophil granulocytákat, a monocytákat/macrophagokat, a dendritikus sejteket, a hízósejteket, valamint az NK-sejteket.

A lymphocyták egy csoportját újabban *természetes lymphocytáknak* nevezzük, ezek a sejtek átmenetet képeznek a természetes és szerzett immunitás között. Közéjük soroljuk a B1 B-sejteket, a γδT-sejteket és az NKT-sejteket.

A természetes immunitás molekuláris elemei közül kiemelt fontosságú a komplementrendszer, mellyel külön fejezet foglalkozik.

Az elmúlt években a legnagyobb figyelem a mikroorganizmusok molekuláit (pathogen associated molecular pattern–PAMP) felismerő mintázatfelismerő receptorokra irányult. Számos szecernált mintázatfelismerő molekulát ismerünk (pl. a legősibb α- és β-defenzineket), azonban a sejtfelszíni Toll-like receptorok (TLR) a mintázatfelismerő receptorok legismertebb típusai. Az általuk felismert mikrobiális peptidoglikánok, a kettősszálú RNS, a metilálatlan CpG nukleotidok, vagy a flagellin a TLR-t hordozó sejtben jelátviteli utakat indít, melynek következtében NFκB transzlokálódik a magba, a sejtek kostimulációs molekula expressziója, valamint citokintermelése indukálódik. Ezáltal a mikrobiális jelek végső soron az adaptív immunitás fontos elemeinek aktiválásával meghatározzák a kialakuló szerzett immunitás jellegét.

Az intracelluláris mintázatfelismerő molekulák (így pl. a NOD) a mikrobiális jelek sejten belüli detektálására képes, közelmúltban felfedezett receptorok.

A természetes immunitásban az NFκB aktiválása jelent egy szinte univerzális központi jelátviteli utat, mely révén számos immunválaszban kiemelt jelentőségű gén aktiválódik.

3.7.1. A TERMÉSZETES ÉS AZ ADAPTÍV IMMUNITÁS ÖSSZEFONÓDÁSA

A veleszületett, azonnali védekezést biztosító természetes és a lassabban kifejlődő szerzett immunitás éles különválasztása ma kevésbé tűnik indokoltnak, mint azt korábban gondolták. Az immunvédekezés kimenetelét tekintve ugyanis a két rendszer közötti együttműködés elengedhetetlen, a két rendszer különválása nem abszolút.

A két rendszer között intenzív kommunikáció zajlik, reciprok kölcsönhatások szabályozzák őket. A veleszületett immunitás sejtjei és molekulái mozgósítják az adaptív immunitás elemeit, miközben a szerzett immunitás mintegy „felpörgeti" a természetes immunitás mechanizmusait.

A veleszült immunitás a soksejtű élőlényekben evolúciósan konzervált első védelmi rendszert jelenti. Ennek gyors aktivációja nyomán proinflammatorikus citokinek termelődnek, és az MHC- és kostimulációs molekulák expressziójának fokozása révén (pl. CD40, CD80 vagy CD86) végső soron mindkét immunrendszer aktivációja bekövetkezik.

Számos sejttípus jelent átmenetet a természetes és szerzett immunitás között.

Ezek közé sorolhatók a „természes lymphocyták", azaz a B1 B-sejtek, a γδ T-sejtek és az NKT-sejtek. Ezek a sejtek sokkal kevésbé variábilis T- és B-sejt-receptor szerkezettel rendelkeznek, mint a hagyományos T- és B-sejtek.

A természetes immunitás macrophagjai a szerzett immunitásban mint professzionális antigénbemutató sejtek vesznek részt.

Végül a természetes és szerzett immunitás közötti talán legfontosabb közvetítő elemként kell említenünk a dendritikus sejteket. Mint „őrszemsejtek" a periférián, a patogének lehetséges behatolási kapuinak közelében fagocitózissal veszik fel a mikrobákat vagy azok molekuláit, miközben mintázatfelismerő receptoraik révén a fertőzésre utaló „vészjelzéseket" érzékelik. A regionális nyirokcsomóba vándorolnak, és mint érett dendritikus sejtek, az adaptív T-sejt-választ indítják el. Az adaptív immunválasz indukálásához olyan jelekre van szükség, melyek utalnak az antigén eredetére és egyben a végrehajtó mechanizmus jellegét is meghatározzák. Ezeket a jeleket a természetes immunitás biztosítja a patogénekkel való kölcsönhatás eredményeként.

3.7.2. A TERMÉSZETES ÉS AZ ADAPTÍV IMMUNRENDSZER JELLEMZŐI

1. A veleszületett immunitás receptorainak genetikai kódja csíravonalban rögzítettek, esetükben nem kerül sor a gének szomatikus átrendeződésére, mint azt majd a szerzett immunitás sejtjeinek (T- és B-lymphocyták) receptorainak esetében látjuk. A T- és B-lymphocyták szomatikus génátrendeződés révén létrejött receptorai az antigénfelismerő molekulák szinte végtelen variációs tárházát nyújtják.
2. A veleszületett immunitás elemei azért képesek azonnali reakcióra, mert a patogénnel való találkozást megelőzően készen állnak a természetes immunitás sejtes elemei a végleges szerkezetű mintázatfelismerő receptorokkal.
3. Konzervált molekuláris mintázatot ismernek fel korlátozott specifitással (pl. lipopoliszacharidot, glikánt) szemben a szerzett immunitás sejtjeinek receptorai által felismert peptid, szénhidrát- és lipid antigénekkel.
4. A veleszületett immunitás biztonsággal megkülönbözteti a sajátot a nem sajáttól, szemben a szerzett immunitás antigén felismerésével.
5. Azonnal aktiválódnak végrehajtó funkciói.
6. A természetes immunitás elemeinek aktiválódása következtében kostimulációs molekulák expresszálódnak, citokinek (pl. IL-1β, TNFα) és kemokinek (IL-8) termelődnek.

3.7.3. A TERMÉSZETES IMMUNITÁSBAN SZEREPET JÁTSZÓ BARRIEREK

Életünk során szervezetünk nagyszámú mikroorganizmussal találkozik, hiszen a belégzett levegő, az elfogyasztott táplálék, az ivóvíz, a környezetünkben előforduló használati tárgyaink nem sterilek, Ráadásul nem szabad megfeledkeznünk a normál bélflóráról sem, mellyel életünk végéig együtt élünk. Miközben szervezetünk kb. 10^{13} sejtből áll, addig az ugyanitt található,normál flórát képező baktériumsejtek száma ennél egy nagyságrenddel nagyobb, hozzávetőlegesen 10^{14}. Ezeknek a baktériumoknak a többsége a vastagbélben található. Azonban bőrünk minden cm^2-én is 10^3–10^4 mikroorganizmus él, és pl. és pubertást követően a hüvelyben is megtalálható a Lactobacillus aerophilus nevű baktérium, mely fontos szerepet játszik a glikogén fermentációja révén a hüvely savas pH-jának fenntartásában. A mikroorganizmusok akkor jelentenek veszélyt szervezetünkre, ha átlépik a szervezetünk védelmi vonalát képező barrieréket.

3.7.3.1. Mechanikai barrierek

Ilyen funkciót lát el testünk határfelületein a bőr többrétegű elszarusodó laphámja, valamint a belső felszínek nyálkahártya borítása. A bőr és a nyálkahártyák folyamatos megújulása (a felső sejtrétegek pusztulása és a stratum germinativum sejtjei felől történő folyamatos pótlása) szintén hozzájárul a mechanikai védelemhez.

Ugyancsak szerepet játszik a mikroorganizmusok behatolásának megakadályozásában a nyálkahártya felszíneket borító nyák (pl. orrnyálkahártya, a tracheobronchialis, gastrointestinalis és cervicovaginalis nyák). A nyák fő alkotóeleme a mucin, mely szerinben, treoninban és prolinban gazdag tandem ismétlődési szakaszokat tartalmazó, O-glikozilált glikoprotein, melynek hozzávetőlegesen 20 típusa ismert.

Mechanikai védelmet jelent a gégefedő záródási reflexe, szemünk pislogási reflexe, a peritoneum letapadása bélperforációt követően, mely megakadályozza a bélbaktériumok szétterjedését a hasüregben.

A folyamatos könnytermelés, a légutakon keresztüli légáramlás, a húgyutak és a gastrointestinalis traktus tartalmának folyamatos ürítése szintén hozzájárul szervezetünk mikroorganizmusokkal szembeni védelméhez, gondoljunk csak arra, hogy a folyadék- vagy légáramlás akadályozottsága, a pangás mennyire kedvez mikroorganizmusok elszaporodásának a szervezetben.

3.7.3.2. Kémiai barrierek szerepe a természetes immunitásban

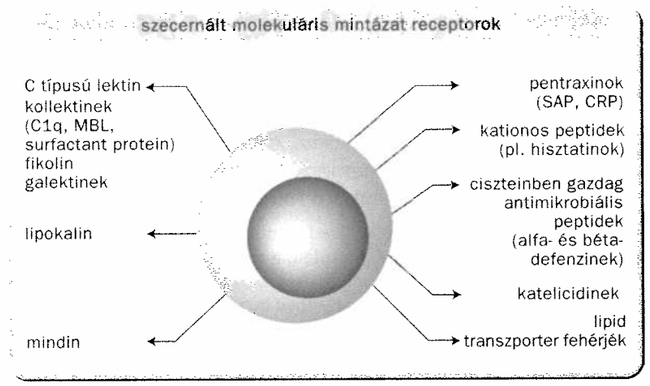
Kémiai tényezőként szerepel a szervezet természetes immunvédelmében a savas pH. A bőrfelszín és a verejték pH-ja ~ 5,5, a gyomornedv pH-értéke ~1,2-3, a hüvelyben a Lactobacillus acidophilusnak köszönhetően a pH értéke 4.5 , a genny pH-ja 5,5-6, a vizeleté pH 4,5-7, ezzel szemben a pancreasnedv lúgos (pH 8) vegyhatásával járul hozzá a szervezet mikroganizmusoktól való védelméhez.

A faggyú telítetlen zsírsavtartalma, az epe és a prosztata nedvben található Zn^{2+} ionok szintén a mikroorganizmusokkal szembeni kémiai védelemhez járulnak hozzá.

Kiemelt szerepet játszanak a természetes immunitásban a reaktív oxigénfajták (reactive oxygen species, ROS) / reactive oxygen intermediates (ROIs): ilyen a szuperoxid-anion, a hidrogén-peroxid, hipoklórossav (HOCl), a szingletoxigén. A professzionális phagocyta-sejtek szuperoxidot előállító multikomponens NADPH phagocyta-oxidáz-rendszere (Phox) jelentős mennyiségő hidrogen peroxidot állít elő.

Az aktivált neutrophilekben és monocytákban/macrophagokban található mieloperoxidáz (MPO) enzim kulcsszerepet játszik a baktériumok reaktív oxigénfajták általi elpusztításában.

Reaktív nitrogén intermediereket [nitrit, S-nitrozoglutation (GSNO)] az indukálható nitrogén-oxid-szintázt (iNOS) expresszáló macrophagok állítanak elő. A reaktív nitrogénintermedierek baktericid hatásúak az aktivált macrophagok phagosomáinak pH-értéke mellett.



3.7.1 ábra. A természetes immunitásban szerepet játszó szecernált mintázatfelismerő receptorok

3.7.3.3. Biológiai tényezők szerepe a barrierek fenntartásában

A véralvadás szerepet játszik a mikroorganizmusok terjedésének megakadályozásában.

Számos enzimet ismerünk, mely hatékony antimikrobiális védő funkciót lát el. Ilyen a **laktoperoxidáz** (a nyálban és a kolosztrumban), a **xantin-dehidrogenáz/oxidáz** (neutrophilekben és a colostrumban), a **lizozim** (a könnyben, nyálban, verejtékben, colostrumban, orrváladékban, vérplazmában, a neutrophilek és a Paneth-sejtek granulumaiban. A lizozim a bakteriális sejtfal peptidoglikánjának (β1->4) glikozidos kötéseit bontja a MurNAc és a GlcNAc között. Önmagában baktericid a Gram-pozitív baktériumokkal szemben, de laktoferrinnel együtt (mely az exokrin szekrétumokban található (pl. anyatej, könny, orrváladék, nyál, bronchialis, gastrointestinalis és cervicovaginalis nyák), a Gram-negatív baktériumokra is baktericid. Itt említhetjük a szekretoros foszfolipáz A2-t (mely a Paneth-sejtek és a neutrophilek egyes granulumaiban található, a savas emlős kitinázt, a kitotriozidázt, melynek forrása mind a neutrophil, mind a macrophag lehet.

Időlegesen veleszületett védettséget biztosítanak a terhesség alatt placentaris transzcitózissal átjutott anyai eredetű IgG1, IgG3 és IgG4 ellenanyagok, illetve a szoptatás útján felvett **anyai IgG** antitestek.

Természetes IgM antitesteket termelnek a B-1 B-sejtek és a marginális zóna B-sejtek (lásd később) a normál bakteriális flóra antigénjeivel szemben (pl. a vércsoport antigénekkel szemben jelenlevő antitestek, vagy a Gal-α-1,3-Gal epitóppal szembeni antitestek). Az utóbbi epitóp a fő xenoantigén, mely miatt hiperakut kilökődés következik be, ha pl. sertés eredetű szöveteket ültetünk az emberi szervezetbe.

Itt említhejük a **poliaminokat**, melyek a prostataváladékban és hasnyálban, leukocytákban és a kolosztrumban találhatók (pl. spermin, spermidin), melyek egyes baktériumok szaporodását gátolják

3.7.4. MINTÁZATFELISMERŐ RECEPTOROK

3.7.4.1. Szecernált mintázatfelismerő receptorok (szecernált PRR)

A természetes immunitás legősibb védekező mechanizmusa az antimikrobiális peptidek termelése, mely a növényi és állati fejlődés szétválása előtt megjelent.

A szecernált mintázatfelismerő receptorok kis molekulatömegű antimikrobiális peptidek (<100 aminosavból állnak) **(3.7.1. ábra, 3.7.1. táblázat)**.

A **mindin/spondin 2** (SPON2): erősen konzervált szecernált ECM fehérje, közvetlenül kötődik mind Gram

3.7.1. táblázat

C-típusú lektinek	ECM-fehérje	Lipokalinok	Pentraxinok	Kationos peptidek	Lipidtranszfer proteinek	Szolubilis CD14
Kollektinek: conglutinin, collectin surfactant, pulmonary-associated proteinek (SP-A, SP-A2,SP- D), C1q MBL Fikolinok Galektinek Szolubilis mannóz receptor (sMMR)	Mindin	Lipocalinok Glycodelin γ8 retinol-kötő fehérje (RBP) bilin-kötő fehérje (BBP)	Rövid pentraxinok: serum amyloid P component (SAP), C-reaktív protein (CRP) Hosszú pentraxinok: neuronális pentraxinok, PTX3, surfactant, pulmonary-associated protein B (SP-B, C), angiogenin, dermicidin, Clara cell secretory protein (CCSP) /	savas Pro-gazdag proteinek (PRPs) azurocidin-1 hisztatinok **ciszteinben gazdag antimikrobiális peptidek:** hepcidin defenzinek (α,β) katelicidinek: major basic protein (MBP) eosinophil-derived neurotoxin (EDNT) eosinophil cationic protein (ECP)	Apolipoproteinek LPS-kötő fehérje (LBP) cholesteryl ester transfer protein, plasma (CETP) **lecitin cholesterol acyl transferase (LCAT)** saposinok (A, B, C és D) microsomalis triglyceride-transfer protein (MTP)	

pozitív, mind Gram negatív baktériumokhoz, opszoninként működhet. Számos típusuk ismert.

A lipokalinok kémiai jeleket közvetítenek, nem csak emberben, hanem baktériumokban is megtalálhatóak.

C-típusú lektinek

Kollektinek (kollagénszerű lektinek) a C-típusú (azaz Ca^{2+}-függő) állati lektinek alcsoportja, melyeket kollagénszerű szekvenciák jellemeznek (Gly-X aminosav-Y aminosav). Terminális nem redukáló monoszacharidokhoz (pl. mannóz, N-acetil glukózamin) kötődnek. A kollektinek 3-6 azonos szerkezeti elemből épülnek fel, melyeket az N-terminális végüknél diszulfidhidak kötnek virágcsokorszerű vagy X-alakú tetramereket alkotnak (pl. konglutinin).

Ide soroljuk a **konglutinin**t vagy pl. a komplementrendszer olyan fontos fehérjéit, mint a **C1q** és az **MBL**. Szintén a C-típusú lektinekhez tartoznak a **fikolinok** (melyek a klasszikus komplementaktivációban játszanak szerepet).

A C-típusú lektinek csoportjának további tagjai a **galektinek** (emberben Gal-1-13), melyek β-galaktozidfelismerő fehérjék. Ezek az általában a citoplazmában és sejtmagban található szabályozó fehérjék a sejtben rezervoárt képeznek, és sejtsérülés (nekrózis) vagy sejtaktiváció hatására jutnak ki a sejtből veszélyt jelezve (danger signal), illetőleg szabályozva az immunrendszer számos sejtjét.

Szolubilis mannózreceptor (sMMR), mely mobilis antigénreceptorként fehérjéket juttat el a lép marginális zónájába és a nyirokcsomók sinus marginalisába, illetőleg a nyiroktüszőkbe.

Pentraxinok (PT/PTX): 5 azonos egységből felépülő, Ca^{2+}-függő ligandkötést mutató fehérjék. Megkülönböztetünk rövid pentraxinokat, mint amilyen pl. a C-reaktív protein (CRP), mely ismert akutfázis-fehérje, s amely a sejtekből felszabaduló foszfatidil-kolint és OxLDL-t köti. A hosszú pentraxinok közé tartozik többek között a PTX3 vagy a dermicidin (mely a verejtékben található, negatív töltésű) vagy az angiogenin, mely akutfázis-reakció során jelenik meg a keringésben és mikrobicid aktivitású.

Kationos peptidek (Arg-ben és Lys-ben gazdag peptidek)

A kationos peptidekhez soroljuk a Pro-ban gazdag proteineket (Pro-rich proteins (PRPs) (melyek a nyálban és colostrumban fordulnak elő, pl. staterin).

Az **azurocidin-1** a neutrophilek azurofil granulumaiban fordul elő, a hisztatinok a nyálban található hisztidingazdag fehérjék, melyek antibakteriális és antifungális aktivitásúak.

A ciszteinben gazdag antimikrobiális peptidek közé tartozik a **hepcidin**, mely akutfázis-fehérje. A vékonybél vasfelszívódásának fő inhibitora (antibakteriális és antifungális hatású).

A **defenzinek** argininben gazdag ősi fehérjék 3 intramolekuláris diszulfidhíddal. Két típusuk ismert : az α- és β-defenzinek. Az anyatej többféle defenzint tartalmaz. Emberben egyetlen bélhámsejt 21 különböző defenzint termel.

A **katelicidinek** (N-terminális katelin doménjükről = „katepszin-L inhibitor" kapták a nevüket. Közéjük tartozik az eosinophil-derived neurotoxin (EDNT és az eosinophil cationic protein (ECP).

Végül meg kell említenünk a lipidszállító (**lipid-transzfer) proteineket** (LTP): közéjük tartoznak többek között az apolipoproteinek.

A szolubilis CD14 (sCD14) szintén szekretált molekuláris mintázat receptornak tekinthető.

3.7.4.2. Sejtmembránhoz kötött mintázatfelismerő molekulák

Az elmúlt évtized immunológiai kutatásainak egyik legizgalmasabb területe a természetes immunitás szerepének újraértékelése és az adaptív immunrendszer működésének szabályozásában betöltött szerepe volt.

Ennek a munkának legkiemelkedőbb alakjai a 2003-ban 60 éves korában elhunyt *Charles Janeway* és munkatársa, *Ruslan Medzitoff*, akiknek a nevéhez a mintázatfelismerő receptorok természetének, jelentőségének és a Toll-like-receptoroknak a felfedezése fűződik.

1. Toll-like-receptorok (3.7.2. táblázat)

3.7.2. táblázat

Toll-szerű receptor ligandok

Tollszerű receptor-család	Ligandjaik
TLR1	triacil-lipopeptid (baktérium, Mycobacterium) szolubilis faktorok (Neisseria meningitides)
TLR2	peptidoglikánok (Gram-pozitív baktériumok) lipoprotein-lipopeptidek (számos patogén) lipoarabinomannan (Mycobacterium) zymosan (gombák) porinok (Neisseria) stb.
TLR3	kettős szálú RNS (vírus)
TLR4	LPS (Gram-negatív baktériumok) taxol (növényi) Hsp60, Hsp 70 (gazdaszervezet) a gazdaszervezet hialuronsav oligoszacharid fragmentumai a gazdaszervezet heparánszulfát· poliszacharid fragmentumai fibinogén (gazdaszervezet) stb.
TLR5	flagellin
TLR6	diacil lipopeptidek (mycoplasma)
TLR7	imidazoquinoline (szintetikus)
TLR8	?
TLR9	CpG DNS (baktériumok)

Az ecetmusclicában a Toll-fehérjét eredetileg mint az embrió dorsoventrális tengelyének kialakulásában fontos szerepet játszó molekulát írták le. Később ismertté vált, hogy a felnőtt ecetmuslicában, melynek nincs adaptív immunrendszere, a Toll-fehérje központi szerepet játszik a patogénekkel szembeni rezisztenciában.

1997-ben találták meg az ecetmuslica Toll-fehérjéjéhez hasonló aminosav sorrendű első emlősfehérjét, az

úgynevezettt **Toll-like-receptor, TLR** (Toll-szerű receptor) fehérjét.

A Toll-like-receptorok erősen konzervált, patogénekkel asszociált molekuláris mintázatot (PAMP – pathogen associated molecular pattern) felismerő receptorok, melyek vírus, baktérium, gomba és parazita eredetű mintázatokat ismernek fel jelentős targetspecifitást mutatva. A TIR [Toll/interleukin-1 (IL-1) receptor] szupercsaládba tartoznak **(3.7.2. ábra)**.

A Toll-like-receptorok I-es típusú transzmembrán-receptorok, melyek aktiválni képesek az adaptív immunrendszert, így képesek összekapcsolni a természetes és szerzett immunitást. A defenzinek után a humán immunrendszer legősibb elemeinek tekinthetők. Feltehetőleg mintegy 500 millió évvel ezelőtt nyerték el proinflammatorikus szerepet. Az emlősök TLR1 és TLR 6 génje egy közös emlősgénből kb. 95 millió éve vált szét. A TLR4, mely az emlősök endotoxin érzékelő receptora, mintegy 180 millió éve jelent meg. A TLR3 és TLR5 is mintegy 150 millió éve különült el egy közös génből, csakúgy, mint a TLR7 és a TLR8 génje.

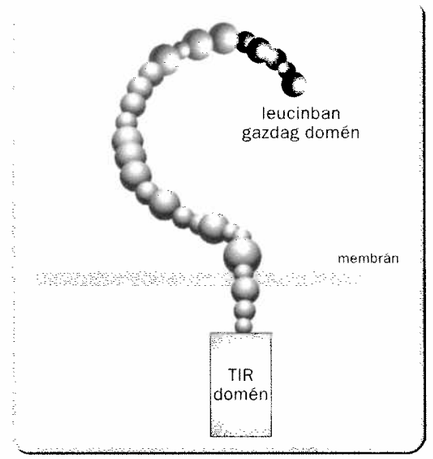
A Toll-like-receptorok különböző immunrendszeri sejteken különböző kombinációban fordulnak elő. Gyakran egymással is kapcsolódnak (pl. TLR1-TLR2, TLR2-TLR6, TLR4-TLR4).

Egyes Toll-like-receptorok intracellulárisan, az endosomák falában is megtalálhatók (TLR3, 7, 8, 9) **(3.7.3. ábra)**.

A bakteriális és gomba sejtfalkomponenseket kötő TLR-ok jelátviteli folyamatok után elsősorban IL-2, TNFα és IL-8 citokinek termelődését serkentik, míg a vírusokra jellemző molekuláris mintázatot kötő TLR-ek elsősorban interferonok termelődését indukálják.

Emberben 10 Toll-like-receptort ismerünk, a 11-est pszeudogén képviseli a genomban. A TLR2 internalizálódik is, és MHC-II antigén antigénprezentálási útvonalra juttatja a megkötött ligandját.

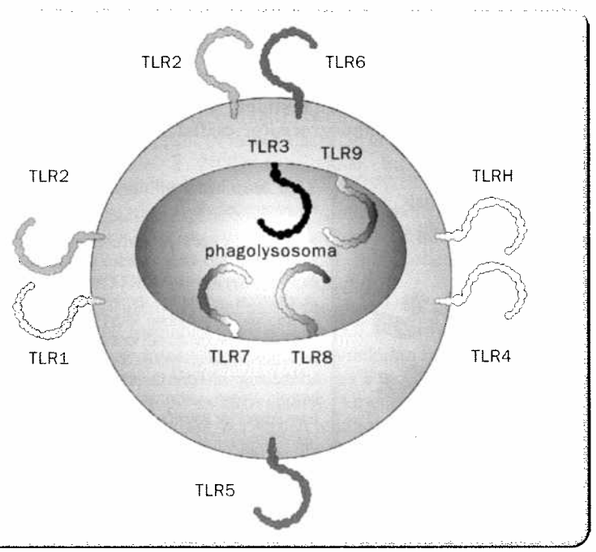
A TLR-ek és a rajtuk keresztül megvalósuló jelátvitel. A TLR-ek extracelluláris, patogéneket felismerő része patkó alakú, leucinben gazdag motívumot tartal-



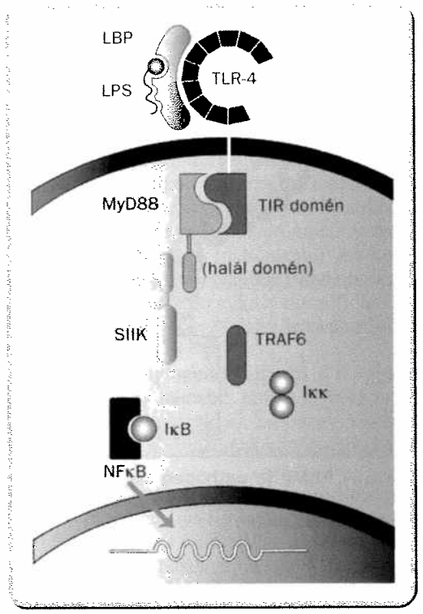
3.7.2 ábra. A PAMP (a pathogen associated molecular pattern) receptorokhoz tartozó Toll-szerű receptorok (TLR) általános felépítése

maz. Ez utóbbi ismétlődő szakaszokból áll, melyek mindegyike kb. 24-29 aminosav hosszú (XXLXLXX). A TLR-ek az IL-1receptorhoz hasonlóan rendelkeznek egy citoplazmatikus, konzervált, kb. 200 aminosavból álló Toll/IL-1R (TIR) doménnel is.

A TLR ligandkötését követően a citoplazmatikus domén kölcsönhatásba lép további TIR doménekkel, mint amilyen a MyD88 adapter molekulában található **(3.7.4. ábra)**. A MyD88 tartalmaz haláldomént is, melynek segítségével más haláldomént tartalmazó SIIK kinázokkal (serine/theronine innate immunity kinase) kapcsolódik. Ezek végül a TRAF6-ot [tumornekrózis faktor (TNF) receptor asszociált faktor 6] aktiválják. A TRAF6 aktiválja az Iκ-kináz α-át és az Iκ-kináz β-át, melyek létrehozzák az Iκκ-dimert. Az Iκκ foszforilálja az IκB-t, azt a citoszól fehérjét, mely az NFκB transzkripci-

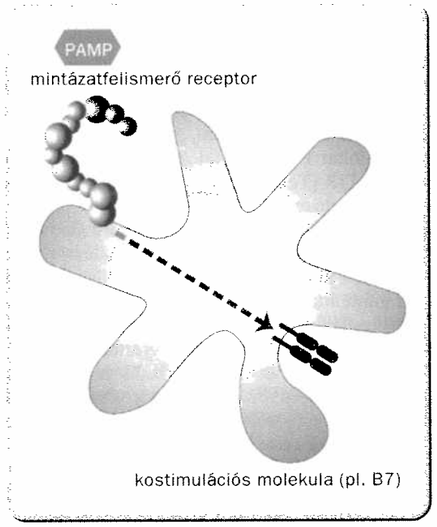


3.7.3 ábra Toll-szerű receptorok (TLR) sejtfelszíni kombinációi és endodosomán belüli előfordulása



3.7.4 A Toll-szerű receptorokon (TLR) keresztüli jelátvitel

Először a megfelelő ligand kötődik a TLR-hez (pl. a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) és az LPS-kötő fehérje (LBP) komplexe a TLR4-hez). Ezt követően a TLR TIR doménje köti a MyD88 adapter fehérjét. A kötődő MyD88 aktiválja a SIIK-t és elindítja a TRAF6 és az IκK kaszkádot. Az Iκκ foszforilálja az IκB-t, mely lebomlik, és az ezáltal felszabaduló NFκB a magba transzlokálódik és számos gén transzkripcióját aktiválja.



3.7.5 ábra A Toll-szerű receptorok által érzékelt „vészjelzések" (danger signals) kostimulációs molekula expressziót okoznak

A Toll-szerű receptorok ligandkötése (PAMP ligandok) a receptort expresszáló sejtek felszínén kostimulációs molekulák megjelenését indukálja

ós faktort a citoplazmában tartja. Miután foszforilálódott, az IκB leválik az NFκB-vel képzett komplexről, így az utóbbi a magba transzlokálódhat és géneket aktiválhat (pl. TNFα, IL-1, IL-6, kostimulációs molekulák) **3.7.5. ábra**. A levált IκB ubikvitinmediált proteoszomális lebontásra kerül.

2. A CD1 molekulacsalád tagjai nem polimorf, nem klasszikus MHC-I molekulák, melyek β_2-mikroglobulinhoz kapcsolódnak az endoplazmás retikulumban, majd a sejtfelszínre szállítódnak és lipid, valamint glikolipid antigéneket mutatnak be T-sejteknek.

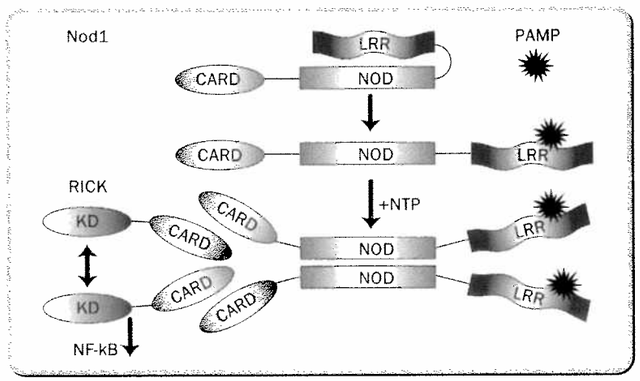
A lipid antigéneket az apolipoprotein-E köti meg, és a segítségével kerülnek a lipid antigének receptormediált endocitózis útján az antigénbemutató sejtek CD1-et tartalmazó endoszomális kompartmentjébe. I. csoportjukba tartozik a CD1a, CD1b, CD1c és az intracelluláris CD1e, míg a II. csoportjukba tartozó CD1d-molekula NKT-sejtek számára mutat be antigéneket.

3. Peptidoglikán felismerő fehérjék (1-4). Már az ecetmuslicában is megtalálhatók, az egyik Drosophila peptidoglikán felismerő fehérjét kódoló gént Semmelweis Ignác emlékére *semmelweis* génnek nevezték el.

4. A **CD14** leucinben gazdag ismétlődéseket (LRR) tartalmaz, köti az LPS-t (a TLR4 koreceptoraként) és peptidoglikánokat is.

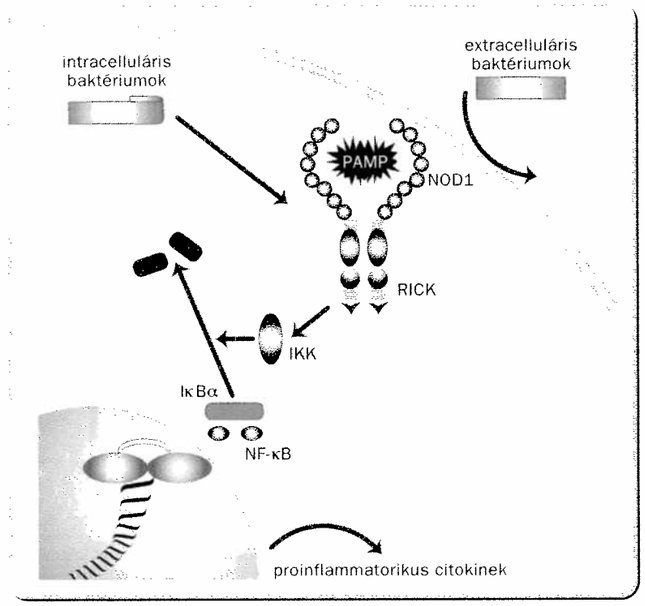
5. C-típusú lektinek

A mannózreceptor-család számos tagja sejtfelszíni



3.7.6 ábra Intracelluláris mintázatfelismerő receptorok

A sejten belül inaktív, autorepresszált formában vannak jelen. A leucinben gazdag domén visszahajlik a molekulán belül a Nacht/NOD doménre, ezáltal megakadályozza a receptor spontán oligomerizációját és aktivációját. Amennyiben PAMP kötődik a receptorhoz, konformációváltozást idéz elő, hozzáférhetővé válik a Nacht/NOD domén és oligomerizáció történik Ezt követően az effektor domének további molekulákat kötnek. Végső soron az NFκB sejtmagba történő transzlokációját követően pl. citokin gének aktivációjára kerül sor.



3.7.7 ábra. Az intracelluláris mintázatfelismerő receptorok által közvetített szignál

Amennyiben a sejten belül található mintázatfelismerő receptorok (pl. NOD1) PAMP-ot kötnek, úgy végső soron az NFκB a sejtmagba transzlokálódik, és ennek következményeként pl. citokin gének aktiválódnak.

mintázatfelismerő receptor, pl. a CD205/DC-SIGN, CD206/macrophag-mannóz-receptor (MMR). A receptorcsalád számos tagja dendritikus sejtek felszínén található, pl. a CD20/langerin, a dectin-1.

A molekulacsalád tagjaként sejtfelszíni mintázatfelismerő receptor még többek között a CD23 / FcεRII.

Scavanger receptorok (A-H) olyan fagocitózist segítő receptorok, melyek ligandjai anionos polimerek, acetilált és oxidált LDL, AGE (advanced glycation end products), szérumamiloid-A. Szerepet játszanak az elöregedett, felszíni sziálsavburkukat elvesztett vörösvértestek eltávolításában is.

3.7.4.3. Intracelluláris mintázatfelismerő receptorok

A természetes immunitás nemcsak az extracelluláris patogéneket képes érzékelni a TLR-ek segítségével.

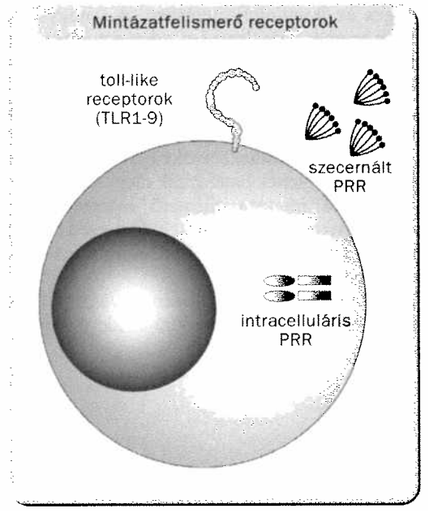
A közelmúltban felfedezett intracelluláris mintázatfelismerő receptoroknak (NLR) a sejten belüli patogének és „vészjelzések" érzékelői. A molekulacsalád tagjainak alternatív elnevezése a NOD (nucleotide binding domain) vagy Caterpiller molekulák.

A leucinben gazdag ligandfelismerő domén mellett rendelkeznek a receptorok oligomerizációjáért felelős Nacht doménnel és egy effector doménnel, mely lehet PYD vagy CARD (caspase recruitment domain).

A mintázatfelismerő intracelluláris receptorok inaktív, autorepresszált formában vannak jelen **(3.7.6. ábra)**. A leucinben gazdag domén visszahajlik a molekulán belül a Nacht doménre, ezáltal megakadályozza a receptor spontán oligomerizációját és aktivációját. Amennyiben PAMP kötődik a receptorhoz, konformációváltozást idéz elő, hozzáférhetővé válik a Nacht domén és oligomerizáció történik Ezt követően az effektor domének CARD- és PYD-molekulákat kötnek. Végső soron az NFκB sejtmagba történő transzlokációját követően pl. citokin gének aktivációjára kerül sor **(3.7.7. ábra)**.

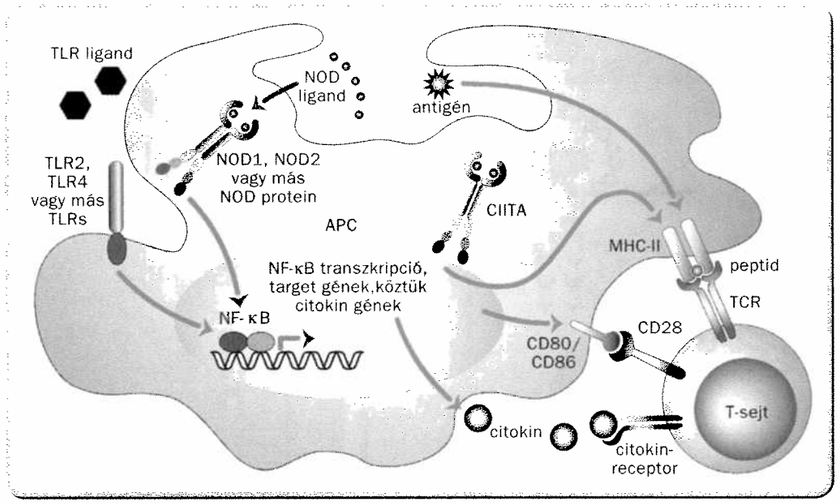
A NOD2, intracelluláris endotoxint kötő, elsősorban monocytákban expresszálódó molekula.

A vatagbél gyulladásával járó Crohn-betegségre fokozott kockázatot jelentenek a receptor génjének funkcióvesztéses polimorfizmusai, melyek a NOD2 LRR régióját érintik. A NOD2 szabályozza az α-defensinek szekrécióját. A NOD2 negatív szabályozó hatású a TLR-2 által közvetített Th1 válaszra, mely arra utal, hogy létezik párbeszéd (crosstalk) a TLR és az NLR rendszer között.



3.7.8. ábra A „vészjeleket" érzékelni képes mintázatfelismerő receptorok főbb típusai

A membránhoz kötött receptorok legismertebb képviselői a Toll-szerű receptrorok (TLR). A sejtek jelentős számú mintázatfelismerő receptort szecernálnak (pl. pentraxinok, kationos peptidek stb). A mintázatfelismerő receptorok harmadik fő típusa intracelluláris elhelyezkedésű (pl. NOD1).



3.7.9. ábra. A természetes immunitás receptorai aktiválják az adaptív immunrendszert

A mintázatfelismerő receptorok ligandkötése az MHC-II molekulák, a kostimulációs molekulák és citokinek génexpresszióját fokozva aktiválják az adaptív immunválaszt

A mintázatfelismerő receptorok három fő típusa (membránhoz kötött, intracelluláris és szecernált) (**3.7.8. ábra**) véső soron tehát a fertőzés tényére hívják fel a figyelmet és megteremtik az alapját az adaptív immunrendszer aktiválásához (**3.7.9. ábra**).

3.7.5. A VESZÉLY HIPOTÉZIS (DANGER HYPOTHESIS)

Az immunrendszer működésére vonatkozó korábbi alapvető elképzelés szerint a saját-idegen elkülönítése az elsődleges az immunfelismerésben. Az, hogy reagál-e vagy sem az immunrendszer egy adott antigénre, ennek a modellnek megfelelően a specifikus lymphocyták szintjén dől el.

Ezt az elképzelést követte időben a fertőző-idegen (infectious nonself) modell. Ennek a modellnek az értelmében az immunrendszer reakcióját végső soron az antigénbemutató sejtek határozzák meg. A fertőző ágensekre jellemző mintázatfelismerő receptorokhoz (pl. Toll-receptorokhoz) való kapcsolódása eredményezi az antigén bemutató sejtek jelentős kostimulációs molekula expresszióját.

Az immunrendszer működésének veszély (***danger***) hipotézise értelmében nem annyira az idegen-saját, mint inkább a veszélyes-ártalmatlan antigének megkülönböztetése az elsődleges az immunrendszerben. Az antigén bemutató sejtek felé vészjelzések a fertőzött, toxinhatásnak kitett vagy mechanikai károsodást szenvedett sejtek felől érkeznek. Ezek a vészjelzések lehetnek intracelluláris eredetűek vagy szecernáltak, sőt érkezhetnek a károsodott, degradálódott extracelluláris mátrixból. A veszély hipotézist az endogén saját vészjelzéseknek (pl. emlős DNS, RNS, hősokk fehérjék, interferon-α, IL-1β, CD40L, hialuronsav lebontási termékek azonosítása támasztotta alá.

Ártalmatlan „idegennek" tekinthető az anyaméhben fejlődő, apai gének által kódolt fehérjékkel is rendelkező magzat, míg pl. mutációkat követően a saját antigén is veszélyforrásnak tekinthető. A veszélyhipotézis továbbfejlesztett változatának értelmében az immunrendszer reakcióját nem a specifikus receptorral rendelkező lymphocyták, nem is az antigén bemutató sejtek határozzák meg, hanem maguk a szövetek. Az egészséges szövetekkel szemben tolerancia alakul ki, míg a sérült szövetek immunválaszt indukálnak. Ebben a modellben kulcsszerepet játszanak a szövetekben található, korlátozott receptor repertoárral rendelkező γ/δ T-sejtek vagy az NKT-sejtek. Ez a modell állandó „párbeszédet'" feltételez az immunrendszer és a szövetek között.

A szerzett/adaptív immunválasz