

# Immunológia alapjai

*16. előadás*

## Komplement rendszer



# Miért fontos a komplement rendszer?

- A veleszületett (nem-specifikus) immunválasz része
- Azonnali válaszreakció
- A veleszületett humorális immunválasz legfőbb effektor rendszere
- Kapcsolat létrehozása a specifikus immunválasszal



# A gyulladás molekuláris mediátorai:

- Plazma enzim mediátorok:
- Kinin rendszer
  - Véralvadási rendszer
  - Fibrinolitikus rendszer
  - **Komplement rendszer**

## Lipid mediátorok

## Kemoattraktánsok:

- Chemokinek: IL-8, MIP-1b
- **Komplement bomlástermékek (C5a, C3a)**
- PAF (platelet activating factor)

Gyulladásos citokinek: - IL-1, IL-6, TNFalfa



# Összetevők:

- **Inaktív faktorok szérumban** és testnedvekben, melyek aktiválják egymást: enzim kaszkád
- **Sejtfelszíni receptorok (CR)** az aktivált komplement komponensek kötésére
- **Regulátor fehérjék:** szolubilis és sejtfelszíni molekulák



# Felfedezés:

1890: Jules Bordet kísérlete:

- A *Vibrio cholerae* elleni immunszérum a baktérium lízisét okozza in vitro
- Az antiszérum melegítése tönkre teszi ezt a képességet
- Nem-immun szérum hozzáadása visszaállítja ezt a baktérium ölő képességet

Paul Ehrlich:

ANTISZÉRUMban két komponens:

- hőstabil: specifikus antitest → felismerést végzi
- hőérzékeny: felelős a lízisért →

**COMPLEMENT**



# A komplement enzim kaszkád aktivációja

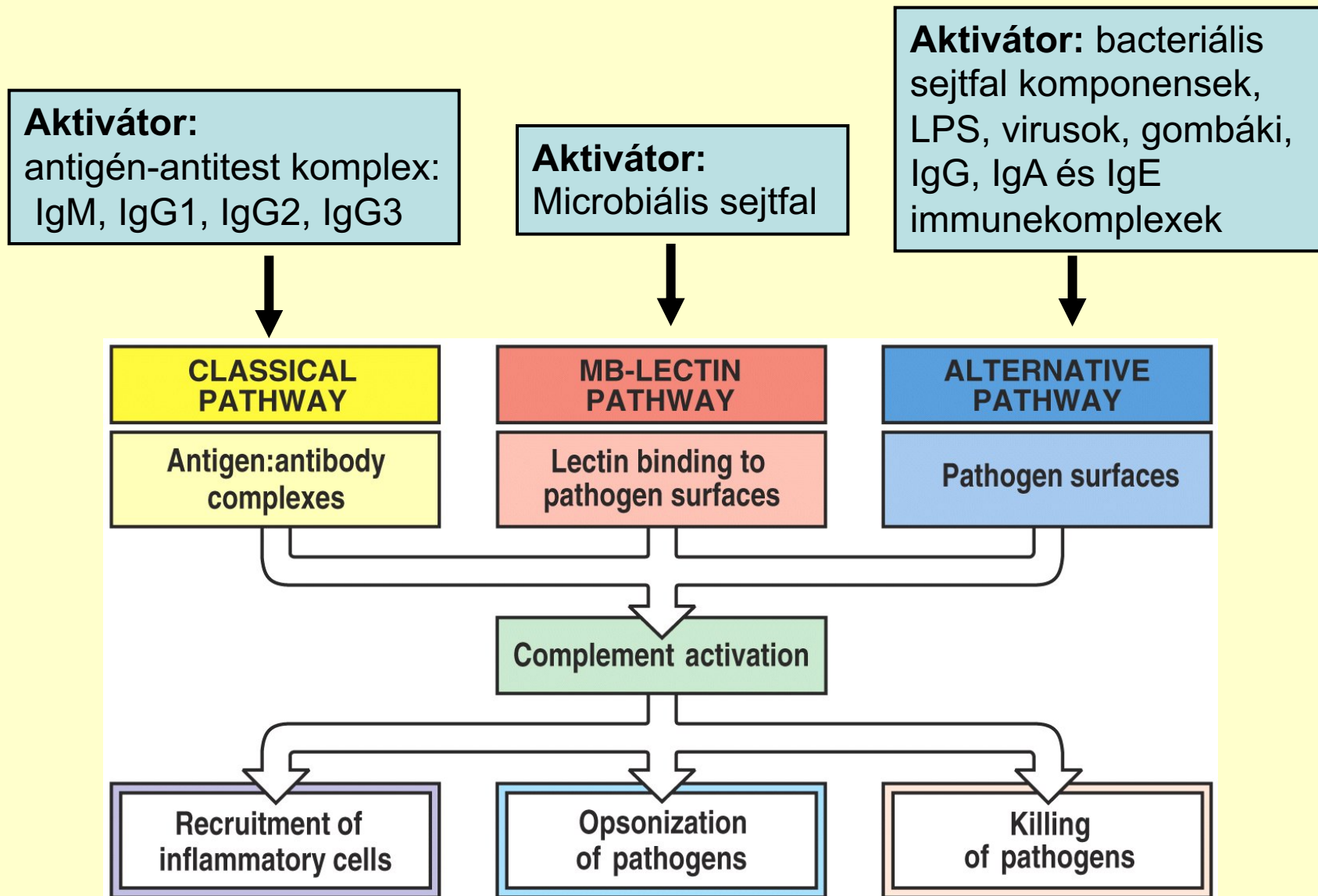


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Early steps of classical pathway activation

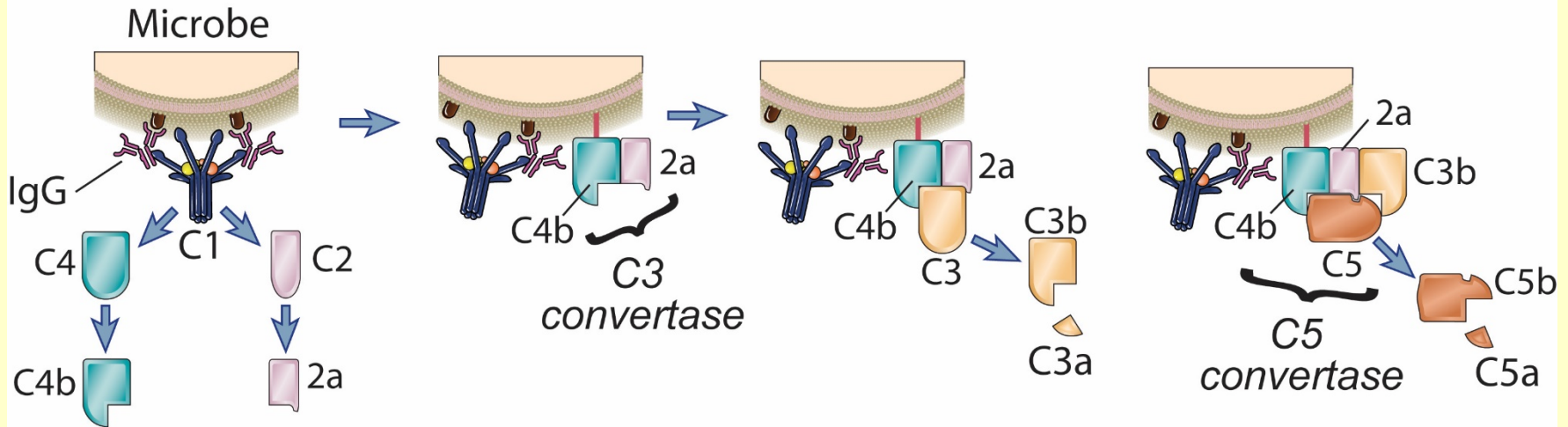
## Classical Pathway

Binding of complement proteins to microbial cell surface or antibody

Formation of C3 convertase

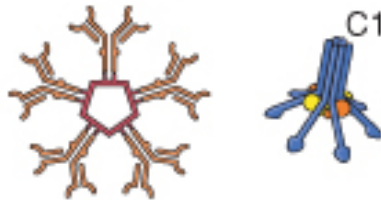
Cleavage of C3

Formation of C5 convertase



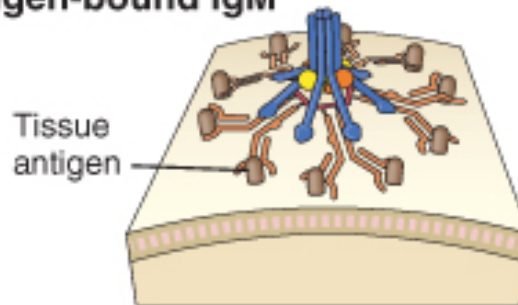
Complement activation

**(A) Soluble IgM (inaccessible Fc)**



No

**(B) Antigen-bound IgM**



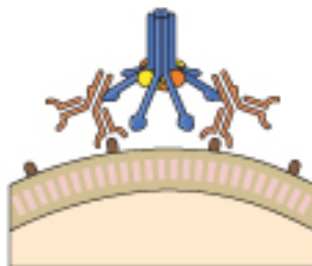
Yes

**(C) Soluble IgG (Fc portions not adjacent)**



No

**(D) Antigen-bound IgG**

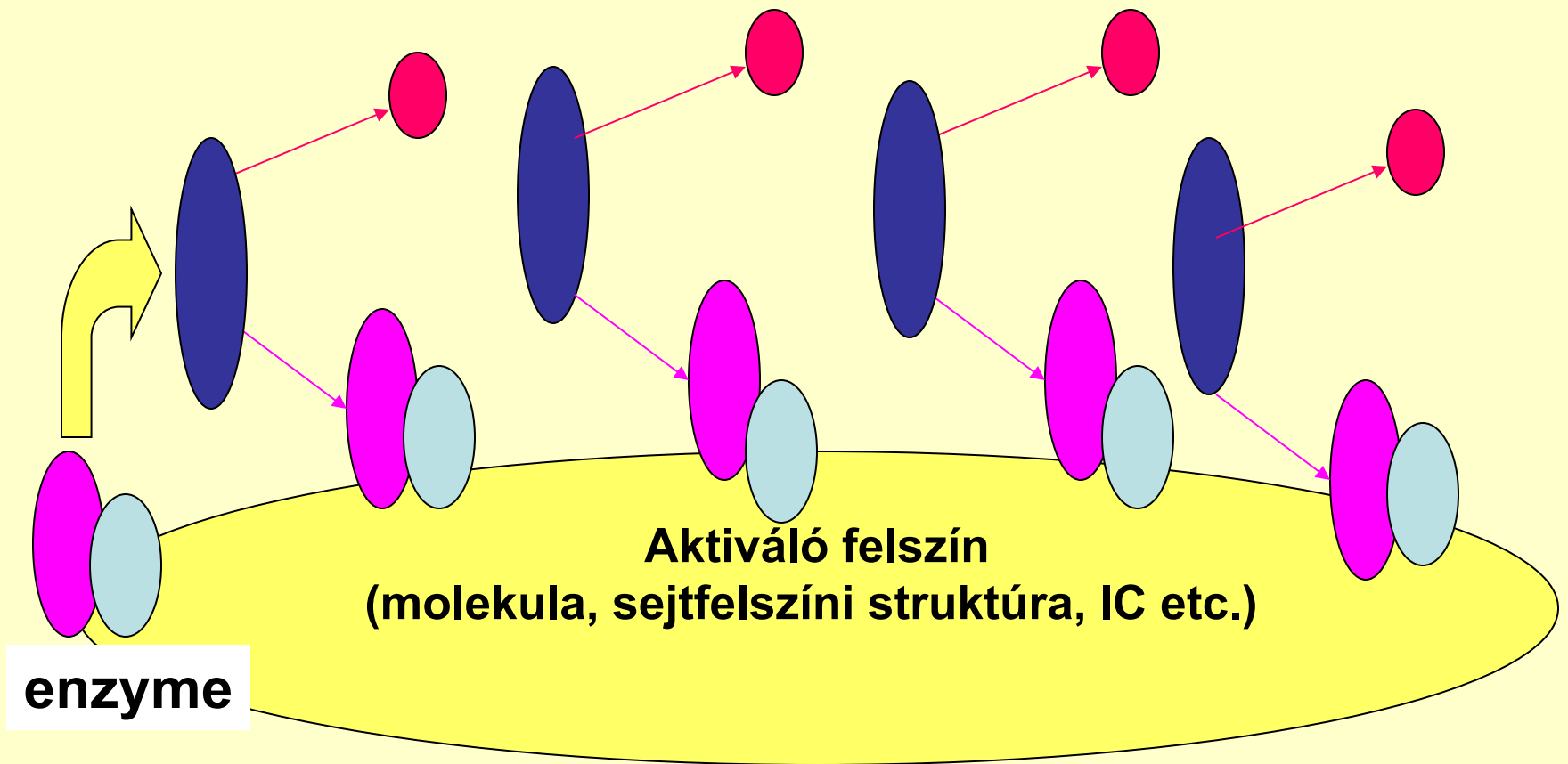


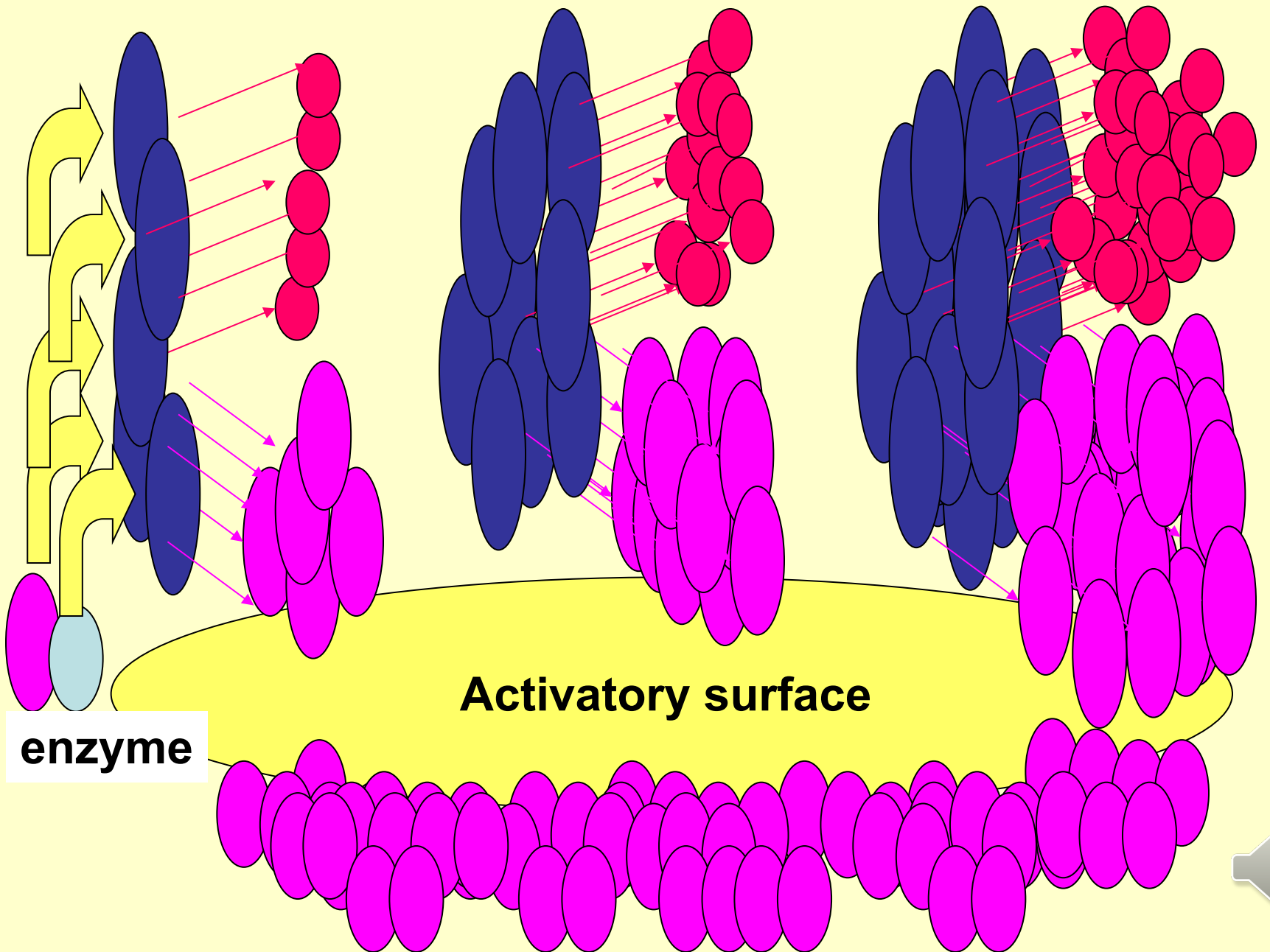
Yes



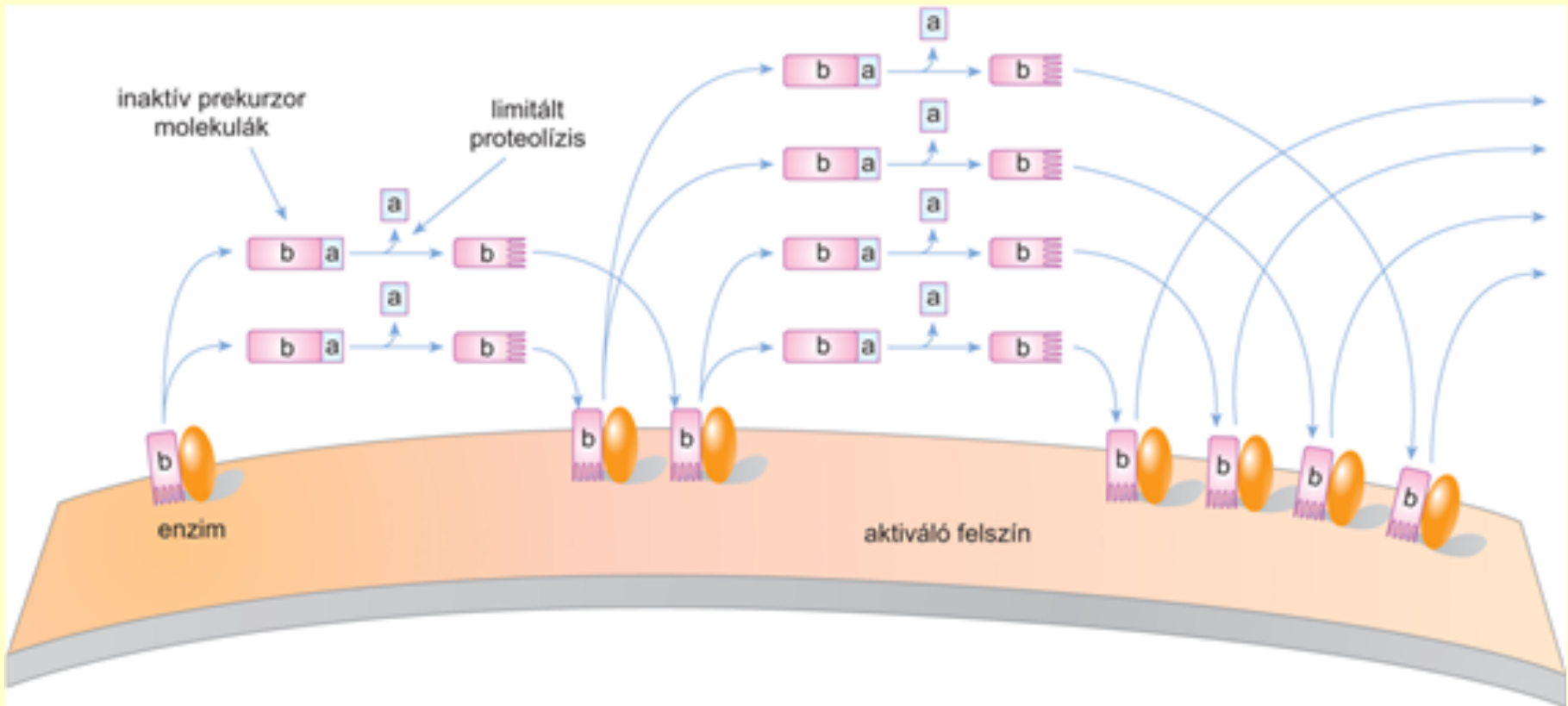


- **kaszkád-szerű aktiváció**
- **Limitált proteolysis: C3 → C3a + C3b**
- **Erősítés**





# A komplementaktiválás enzimkaszkája



# First components of lectin pathway

## MBL

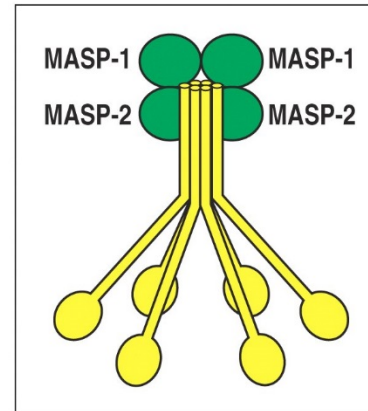
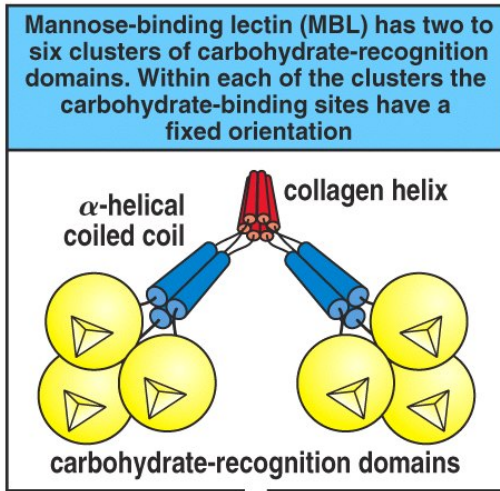


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

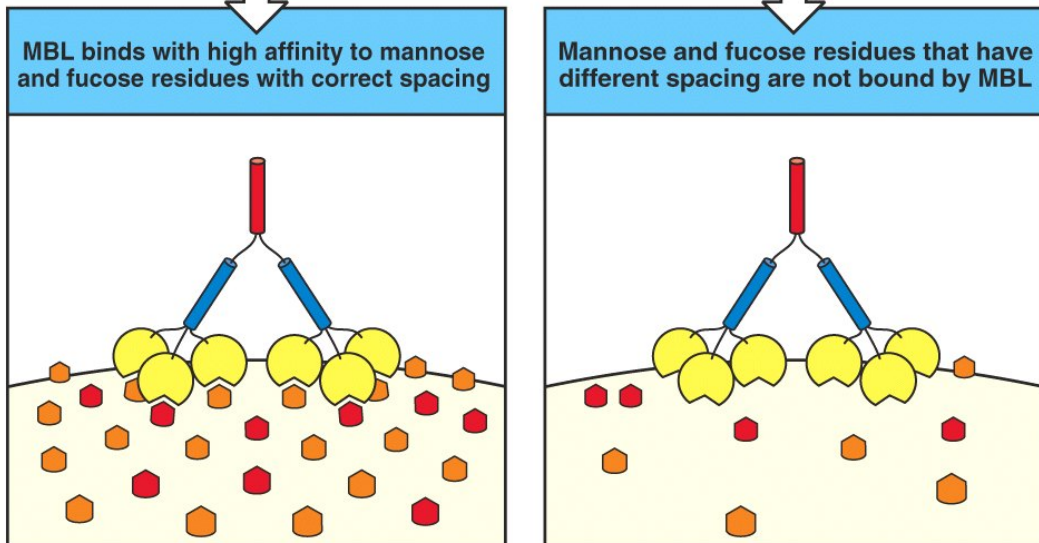
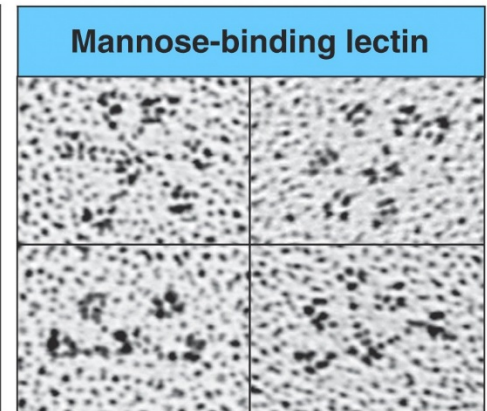


Figure 2-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## MASP

MBL: mannose binding lectin

MASP: mannose associated serine protease



# Early Steps of Lectin pathway activation

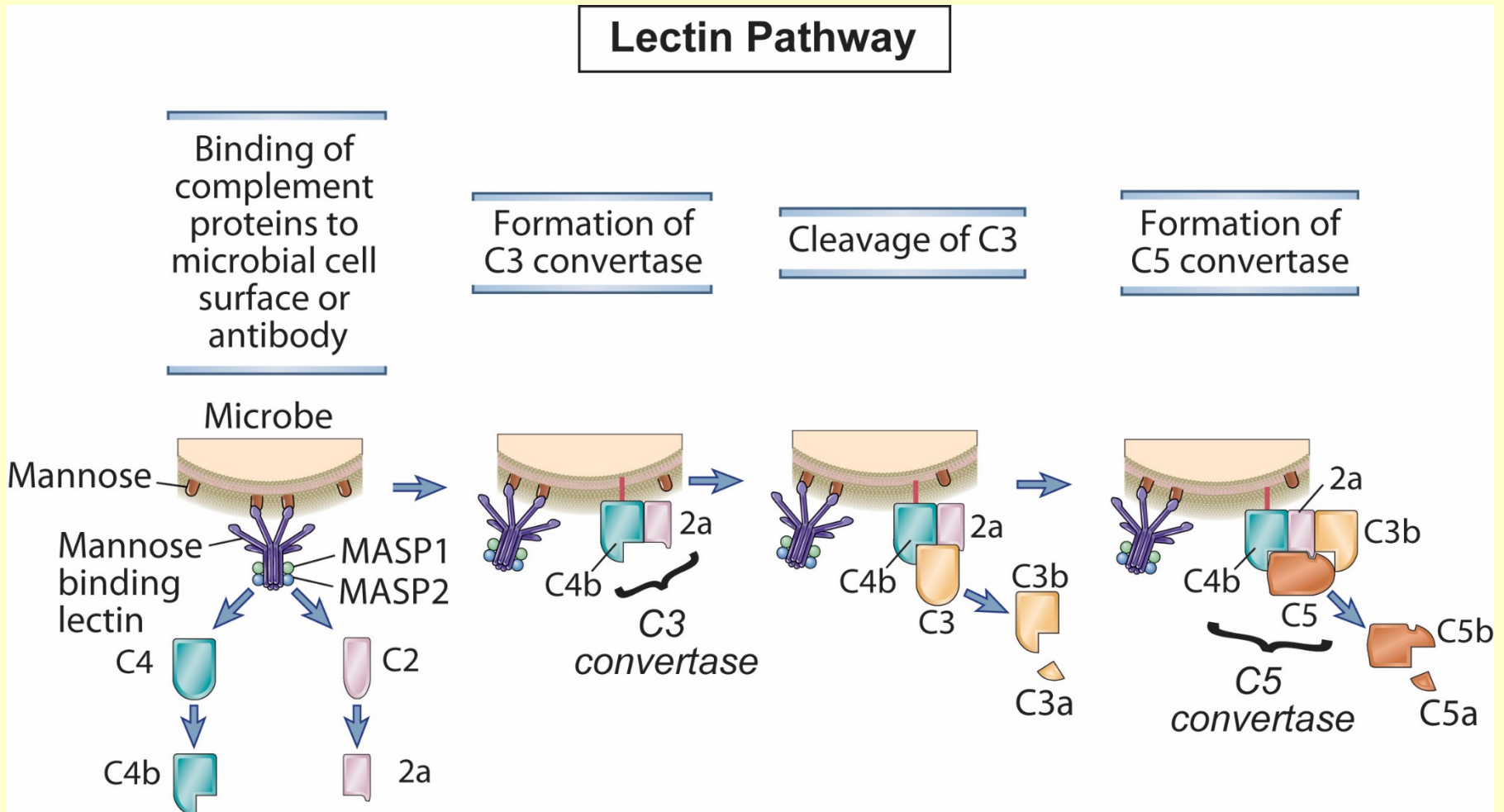


Fig. 12-6C



# Early steps of alternative pathway activation

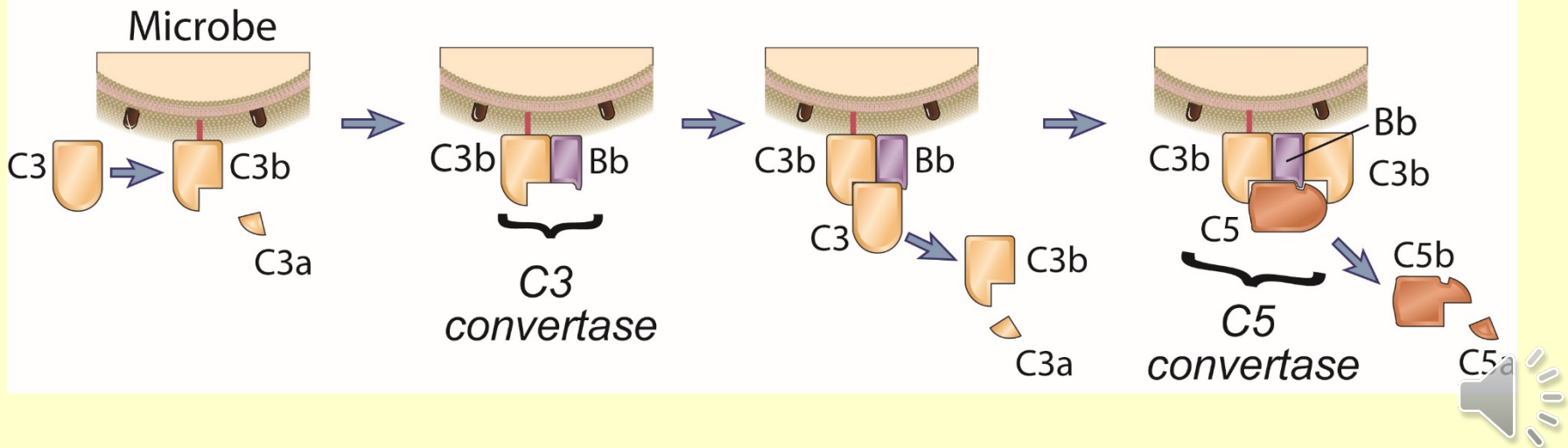
## Alternative Pathway

Binding of complement proteins to microbial cell surface or antibody

Formation of C3 convertase

Cleavage of C3

Formation of C5 convertase



# Fő komponensek és effektor hatások

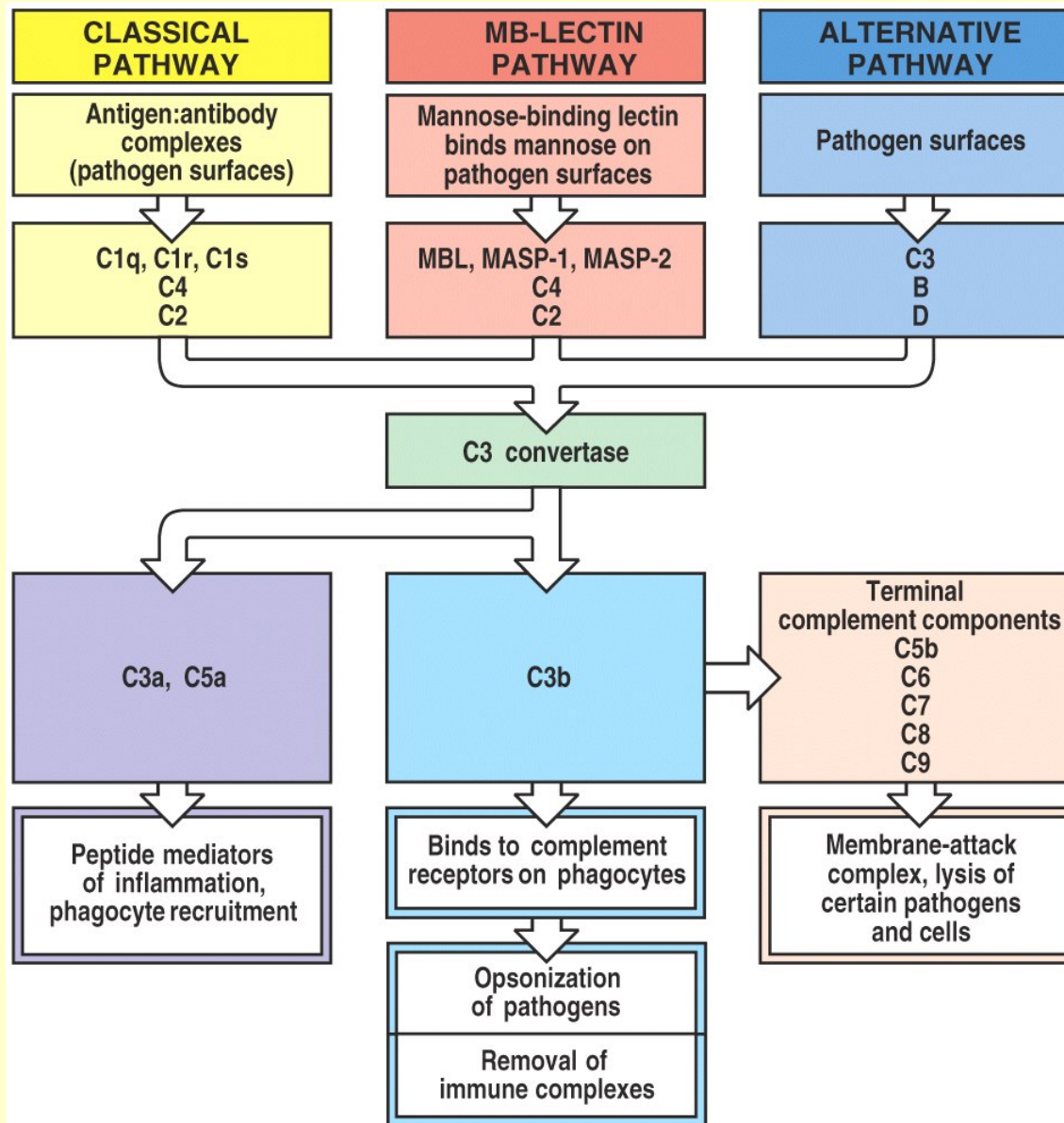


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# A komplement aktiváció késői fázisa: MAC képződés

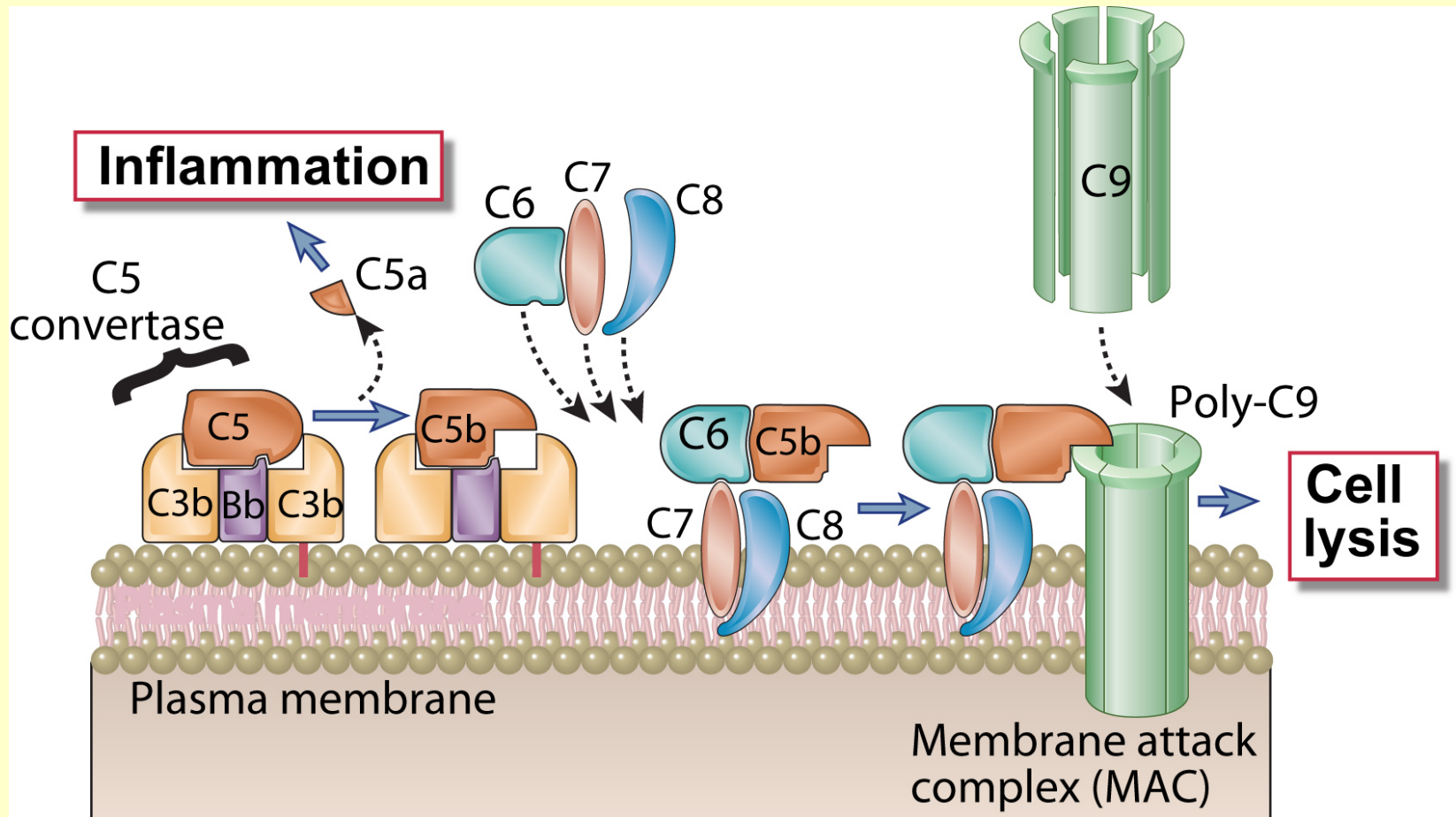


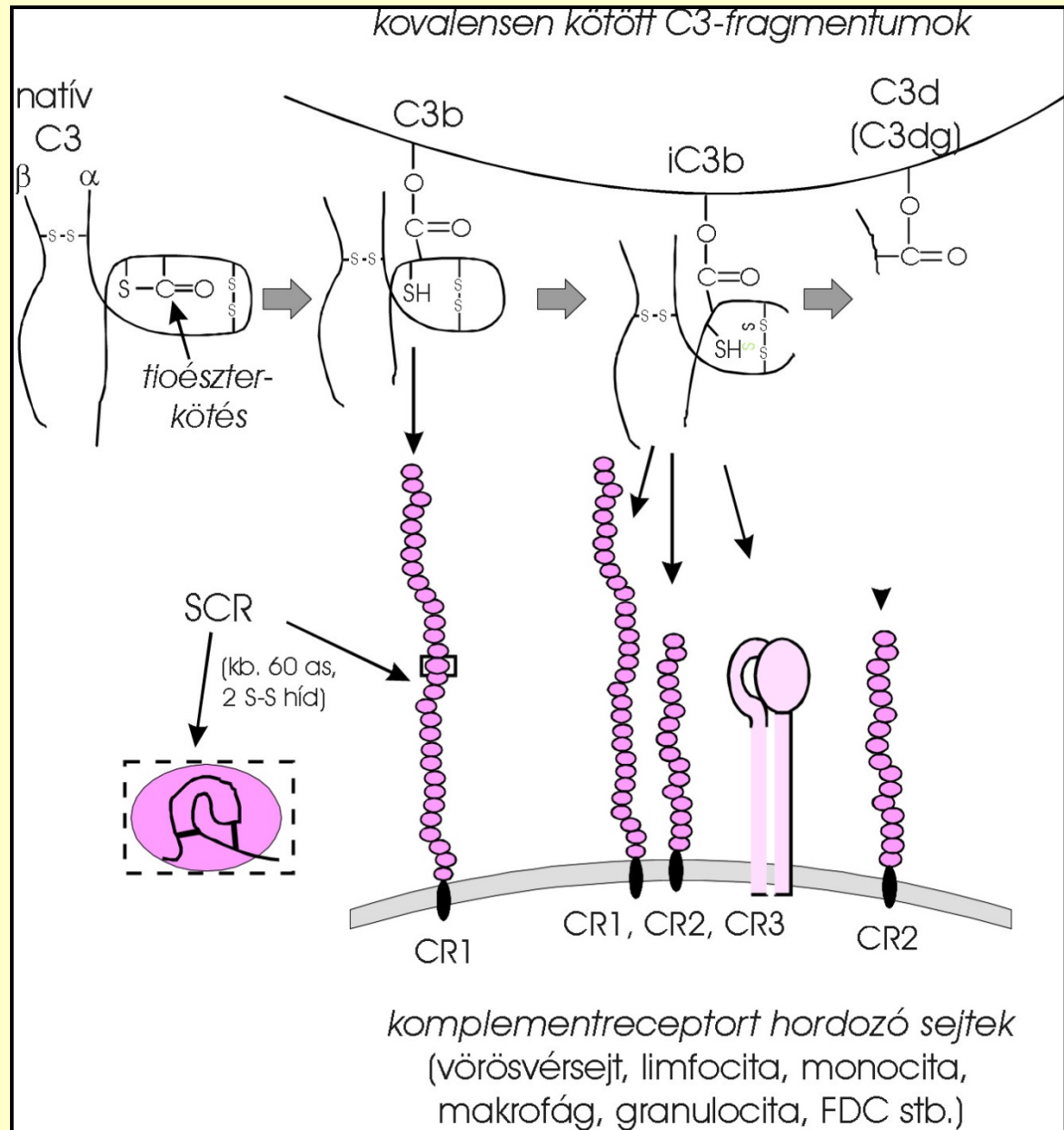
Fig. 12-12





# C3b kötő Receptorok

# Komplement Receptorok (CR)

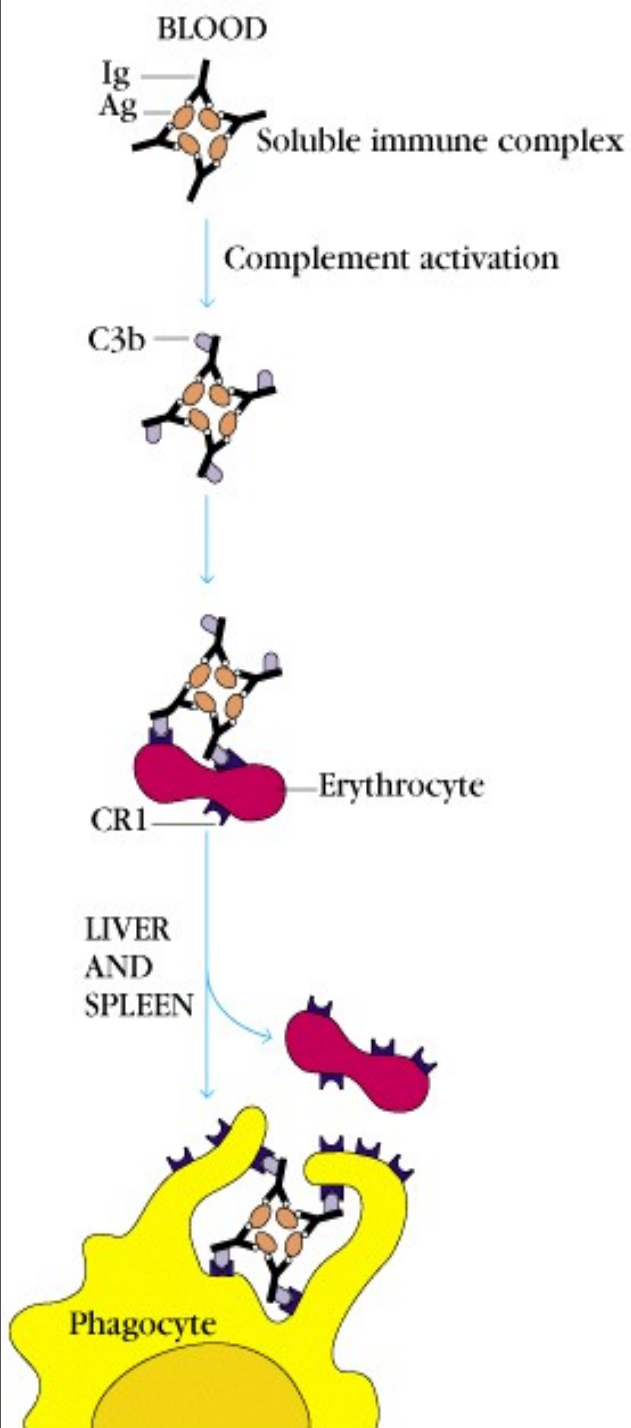


# Komplement receptorok

Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, B cells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein– Barr virus	Part of B-cell co-receptor Epstein–Barr virus receptor	B cells, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150,95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells
C5a receptor	C5a	Binding of C5a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes
C3a receptor	C3a	Binding of C3a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes

Figure 2-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)





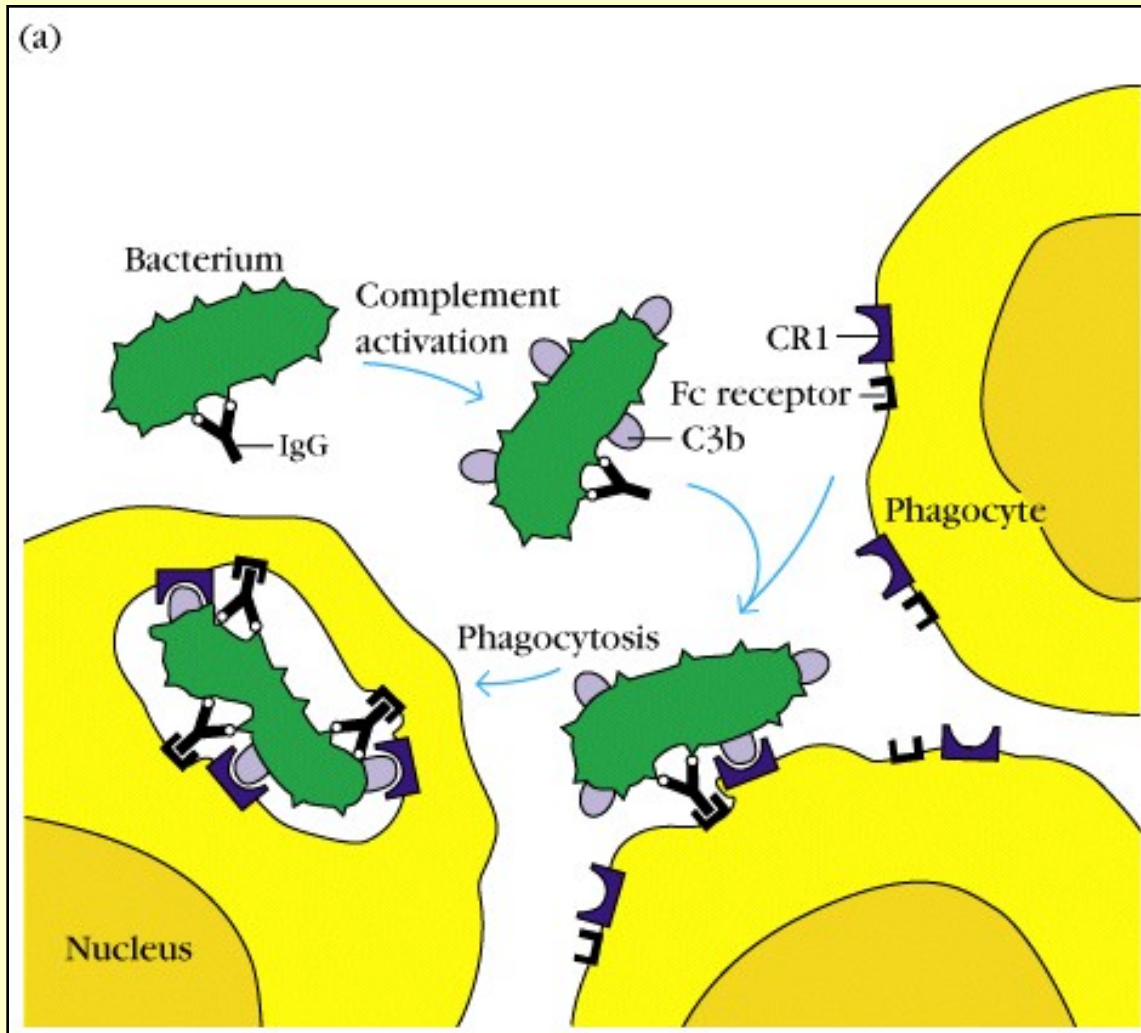
# Immunkomplexek eltakarítása a vérből

1. Immunkomplex képződés
2. Komplement aktiváció – C3b kapcsolódás
3. Vörösvérsejt CR1-hez kapcsolódás
4. Szállítás a májba, lépbe
5. Makrofágok átveszik az immunkomplexet és fagocitálják

Hibás működés: immunkomplex lerakódás a vesében



# A C3b és az IgG opszonizáló szerepe



# Opszonizáció

## OPSZONINOK:

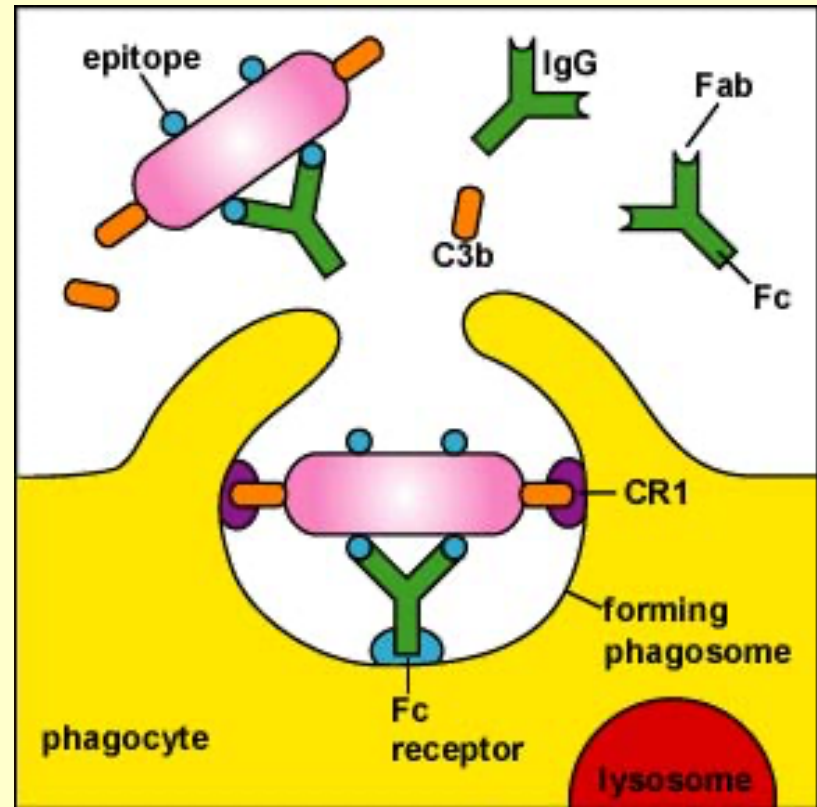
IgG, IgE → FcR

C3b → CR közvetített fagocitózis + lízis

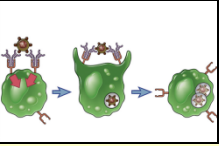
MBL → lízis

CRP → fagocitózis

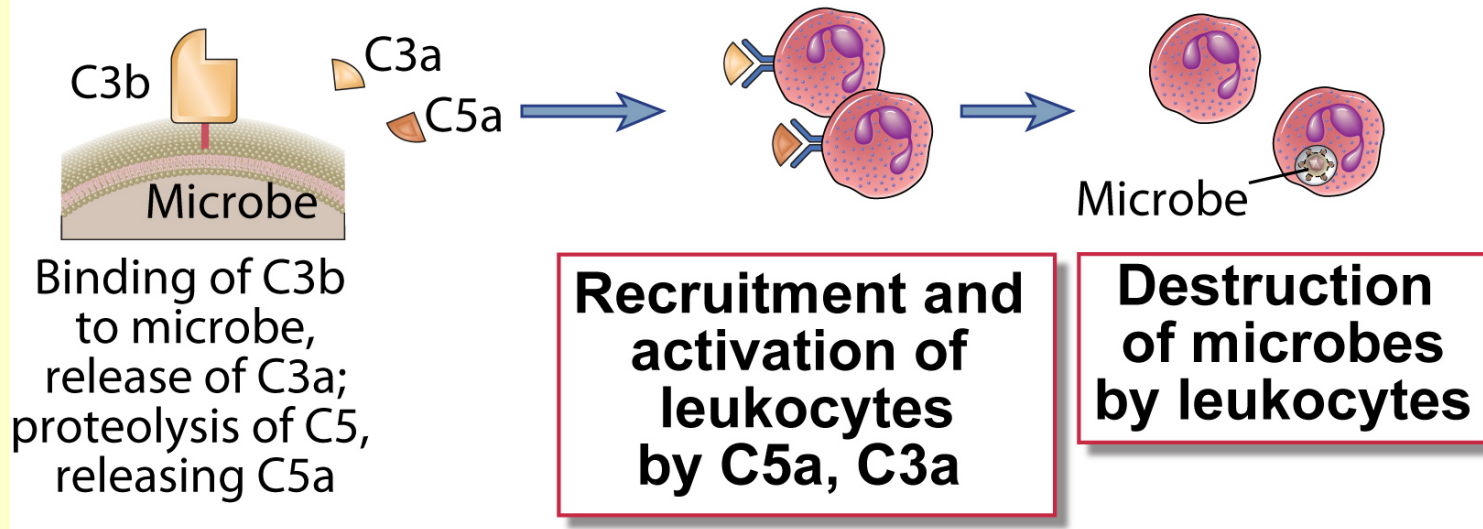
SP-A → fagocitózis



# Functions of C3a and C5a



## Stimulation of inflammatory reactions



**Chemotaxis of granulocytes**

**Enhancing blood vessel permeability**

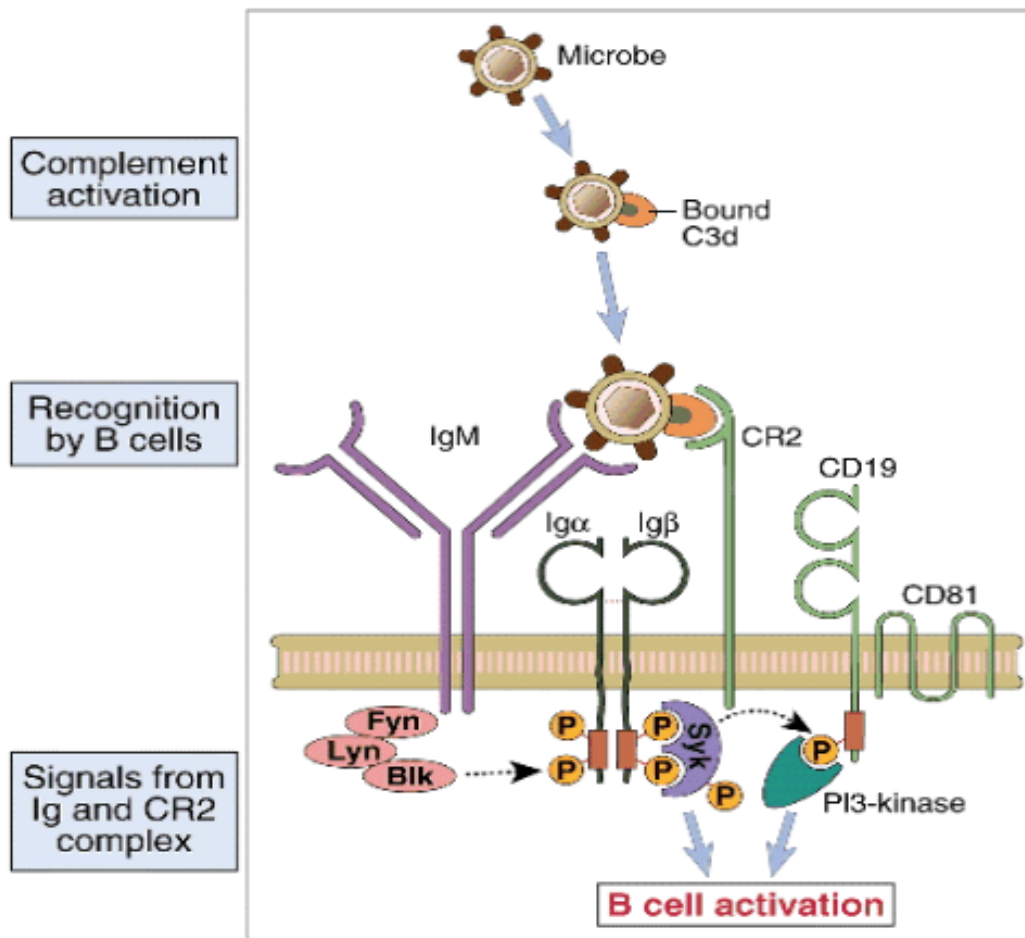
**Mast cell and basophil granulocyte degranulation**

**Smooth muscle contraction**



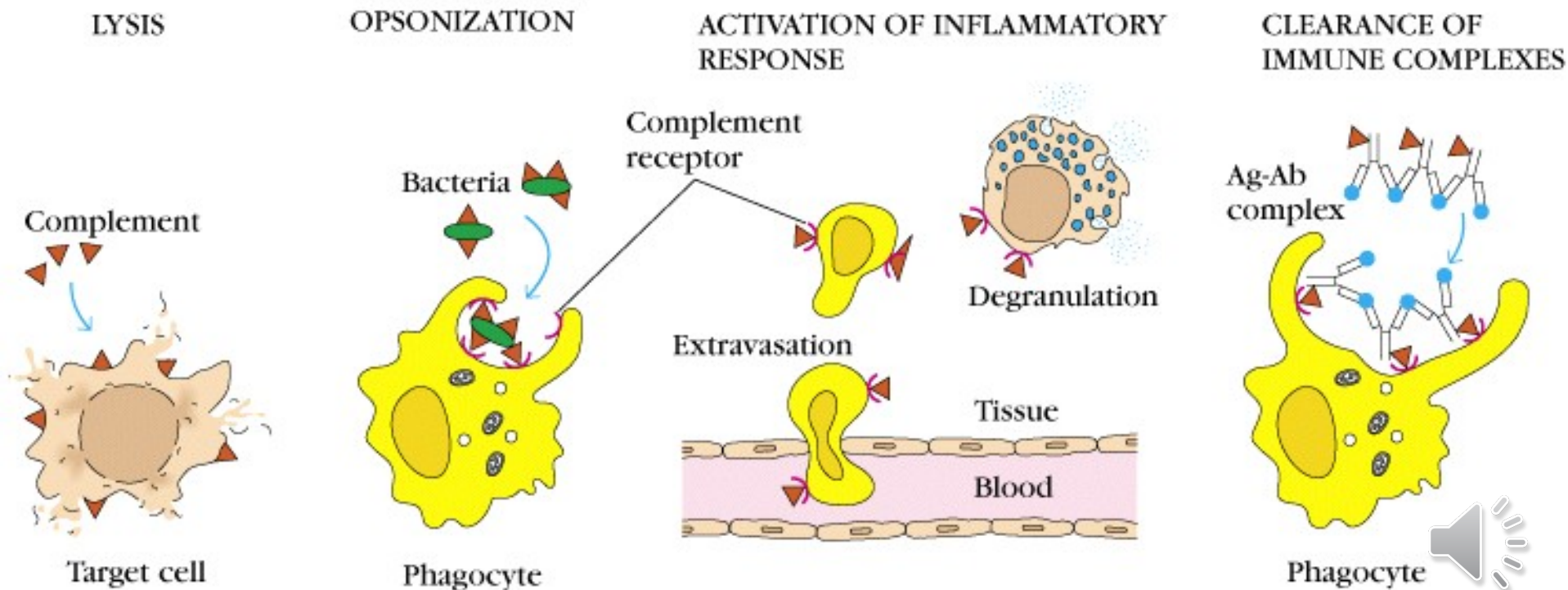
Fig. 12-17B

# B sejt aktiválás fokozása



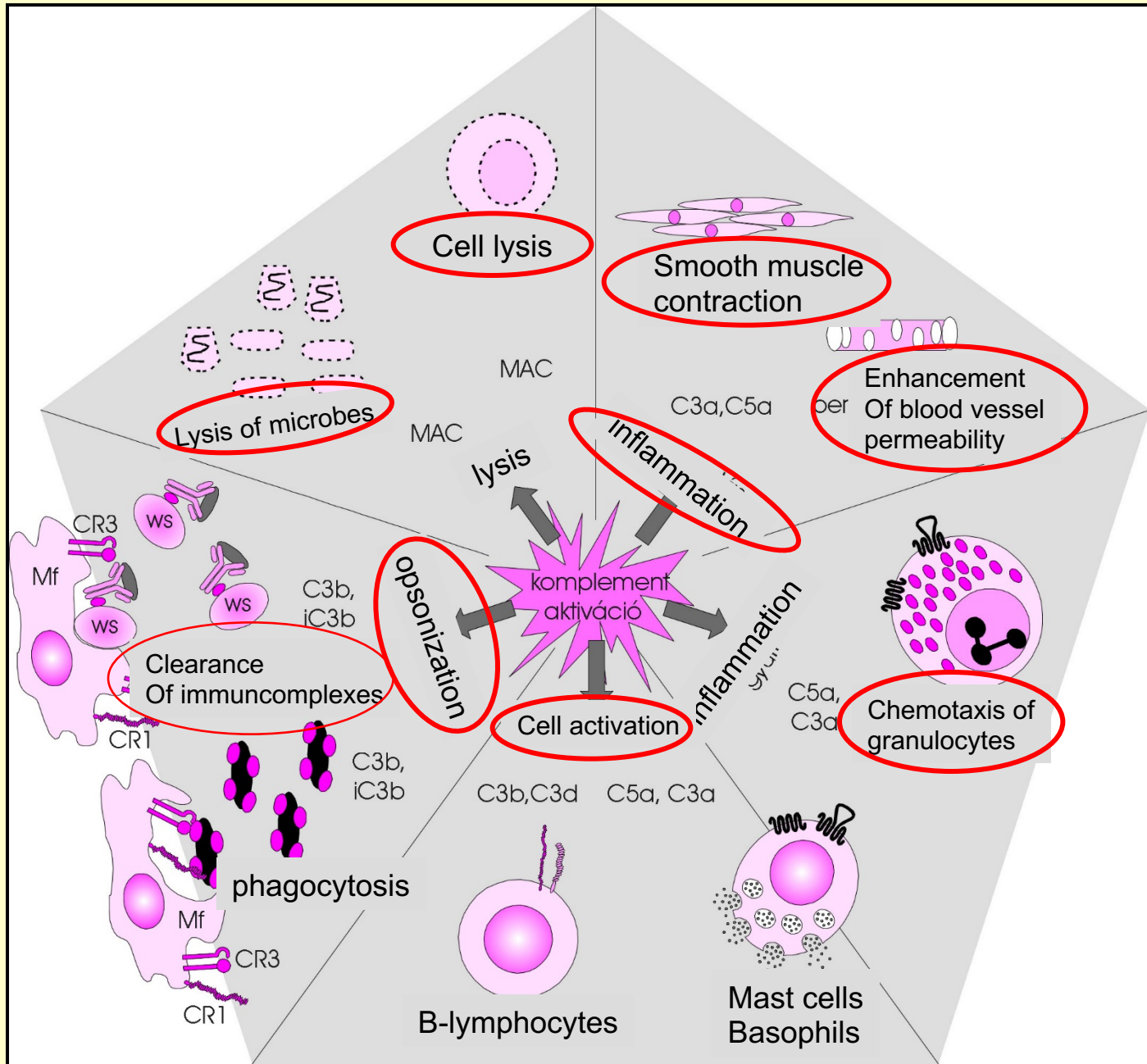
# Komplement effektor funkciói:

- 1. Lízis: sejtek, baktériumok, gombák, vírusok
- 2. Opszonizáció, mely segíti az antigén részecskék fagocitózist
- 3. Komplement receptorokhoz kötődés aktiválja a gyulladást és a specifikus immunválaszt
- 4. Immunkomplexek eltakarítása a keringésből

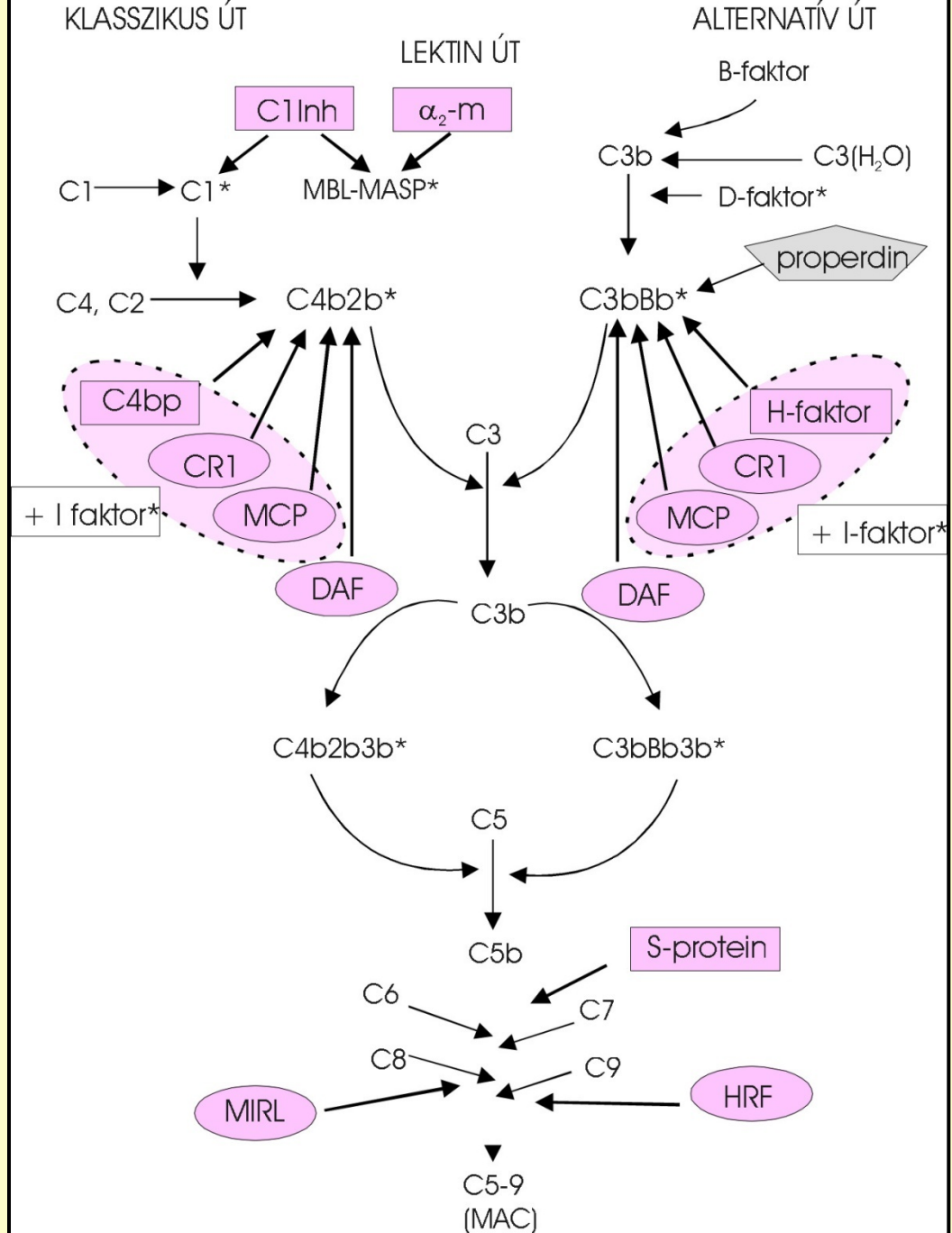




# Biological effects, mediated by the complement



# A komplement kaszkád szabályozása



szolubilis
  sejtmembránhoz kötött fehérje



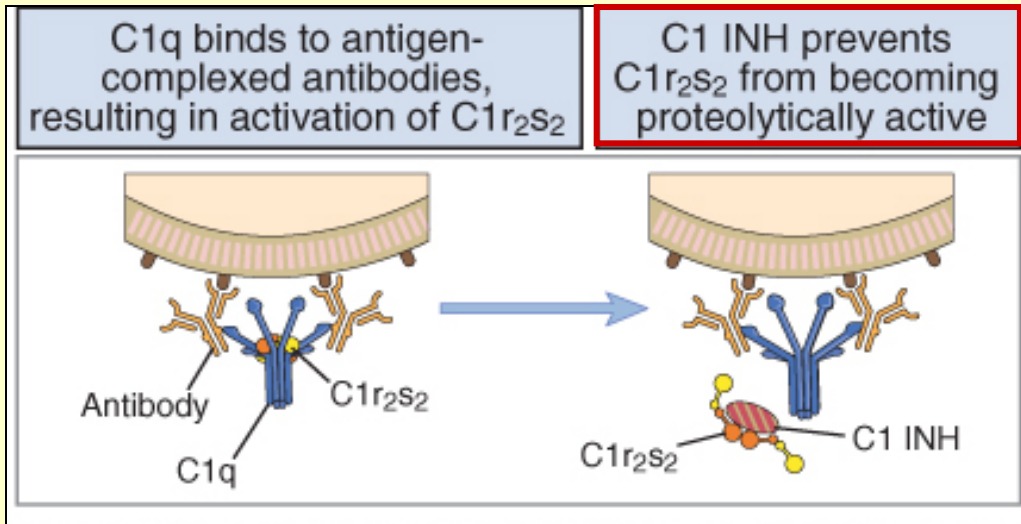
## Regulatory proteins of the classical and alternative pathways

Name (symbol)	Role in the regulation of complement activation
C1 inhibitor (C1INH)	Binds to activated C1r, C1s, removing them from C1q
C4-binding protein (C4BP)	Binds C4b, displacing C2b; cofactor for C4b cleavage by I
Complement receptor 1 (CR1)	Binds C4b, displacing C2b, or C3b displacing Bb; cofactor for I
Factor H (H)	Binds C3b, displacing Bb; cofactor for I
Factor I (I)	Serine protease that cleaves C3b and C4b; aided by H, MCP, C4BP, or CR1
Decay-accelerating factor (DAF)	Membrane protein that displaces Bb from C3b and C2b from C4b
Membrane cofactor protein (MCP)	Membrane protein that promotes C3b and C4b inactivation by I
CD59 (protectin)	Prevents formation of membrane-attack complex on autologous or allogenic cells. Widely expressed on membranes

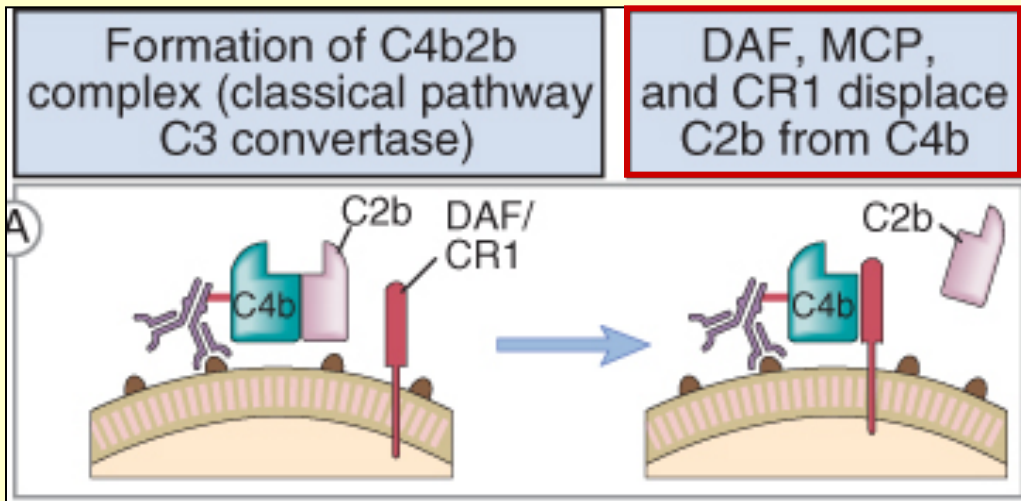
Figure 2-36 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# A klasszikus útvonal szabályozó fehérjéi



## C1 INHIBITOR



**DAF: Decay accelerating factor**  
**MCP: Membrán cofactor Protein**  
**CR1: komplement receptor 1**



# There is a close relationship between the factors of the three complement activations pathways

Step in pathway	Protein serving function in pathway			Relationship
	Alternative (innate)	MB-lectin	Classical	
Initiating serine protease	D	MASP	C1s	Homologous (C1s and MASP)
Covalent binding to cell surface	C3b	C4b		Homologous
C3/C5 convertase	Bb	C2b		Homologous
Control of activation	CR1 H	CR1 C4BP		Identical Homologous
Opsonization	C3b			Identical
Initiation of effector pathway	C5b			Identical
Local inflammation	C5a, C3a			Identical
Stabilization	P	None		Unique

Figure 2-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Komplement és betegségek

- MAC deficiencia C8 mutáció: → autoimmun betegségek
- → Neisseria infekciók (Gram- baktérium)
- Faktor H és MCP mutációk: atípusos HUS (haemolitikus urémiás szindróma)
- C3, B faktor, I faktor H faktor polymorfizmusok → szabályozatlan komplement aktiváció a saját sejtek felszínén: időskori makula degeneráció
- Mutációk a C1 inhibitor génben: [herediter angioedema](#) (HANO)
- **Diagnosztika:** CH50 mérés = totál komplement aktivitás teszt



# HANO – C1 inhibitor hiány

- HANO: herediter angioneurotikus oedema = Quinke oedema
- Autoszomális domináns öröklés
- C1 észteráz inhibitor feladata: a véralvadást (XII faktort), a komplement aktivációt (C1) és a kallikreint gátolja
- Kezelés: rohamban C1-inhibitor koncentrátum, vagy fagyasztott friss plazma adása