

# **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

# 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**

# 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

# A gyulladás molekuláris mediátorai:

Plazma enzim mediátorok: - Kinin rendszer

- Véralvadási rendszer

- Fibrinolitikus rendszer

- **Komplement rendszer**

Lipid mediátorok

Kemoattraktánsok:

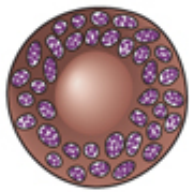
- Chemokinek: IL-8, MIP-1b

- **Komplement bomlástermékek (C5a, C3a)**

- PAF (platelet activating factor)

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

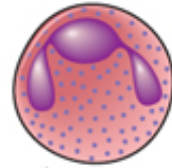
Mast cell



Macrophage



Polymorphonuclear leukocyte



**Sources of mediators  
(histamine, cytokines,  
prostaglandins)**

**Elimination  
of microbes,  
dead tissue  
Source of  
mediators  
(cytokines,  
others)**

Plasma  
proteins

Macrophage

Monocyte

**Complement: mediators  
of inflammation,  
elimination of microbes**

# A komplement enzim kaszkád aktivációja

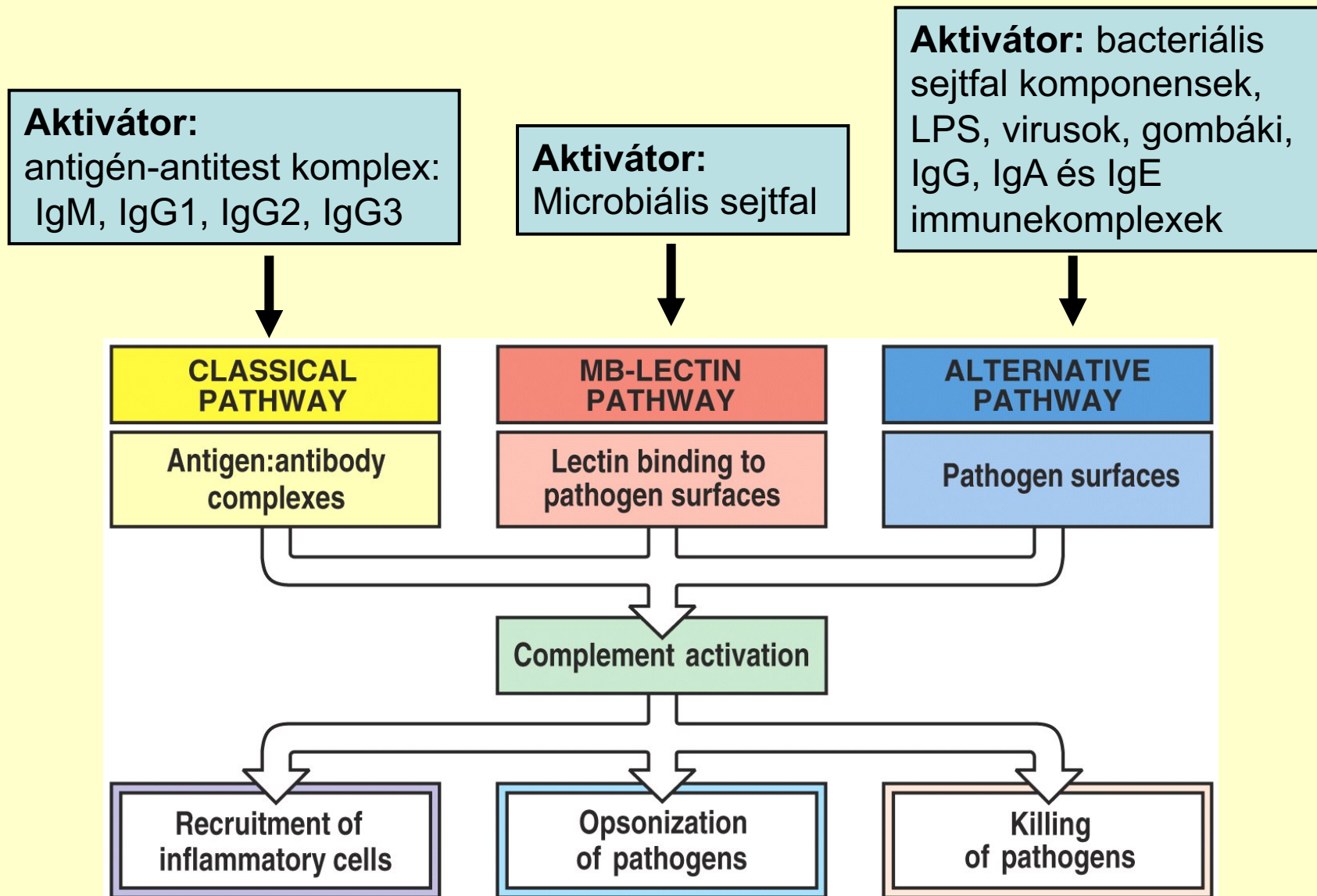


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

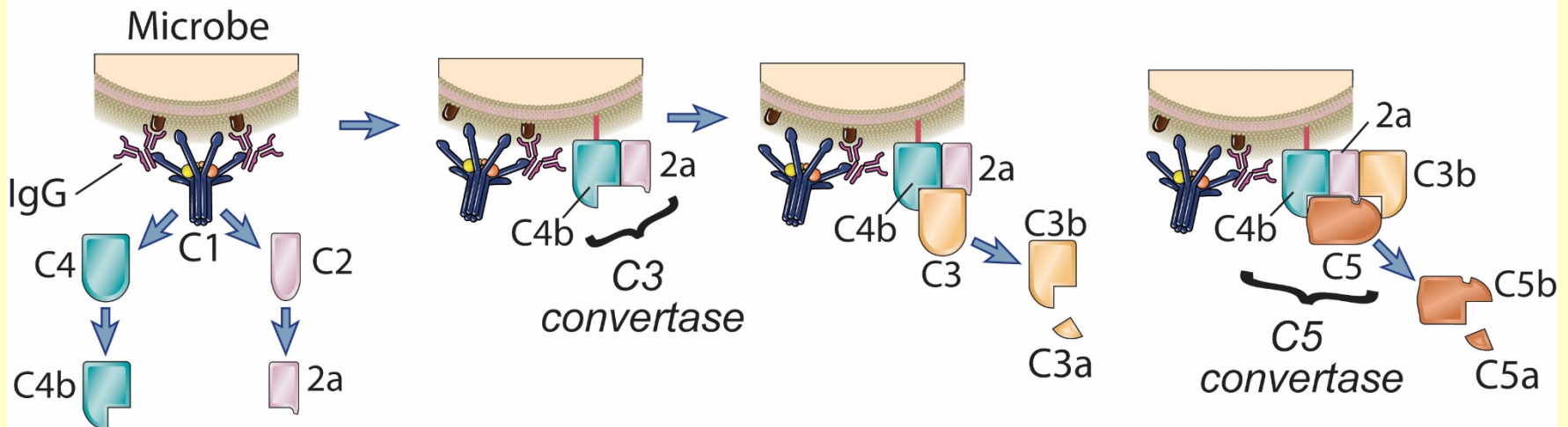
# A klasszikus útvonal aktivációja

Binding of  
complement  
proteins to  
microbial cell  
surface or  
antibody

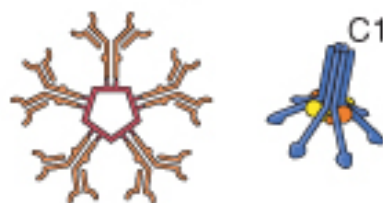
Formation of  
C3 convertase

Cleavage of C3

Formation of  
C5 convertase

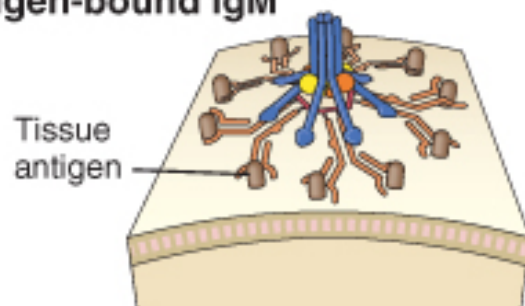


**A Soluble IgM (inaccessible Fc)**



No

**B Antigen-bound IgM**



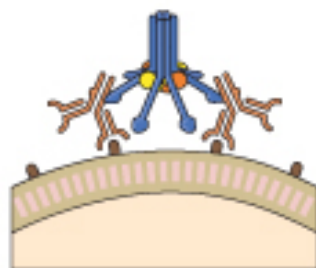
Yes

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

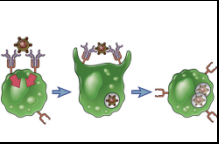


No

**D Antigen-bound IgG**



Yes



## A lektin út aktivációja

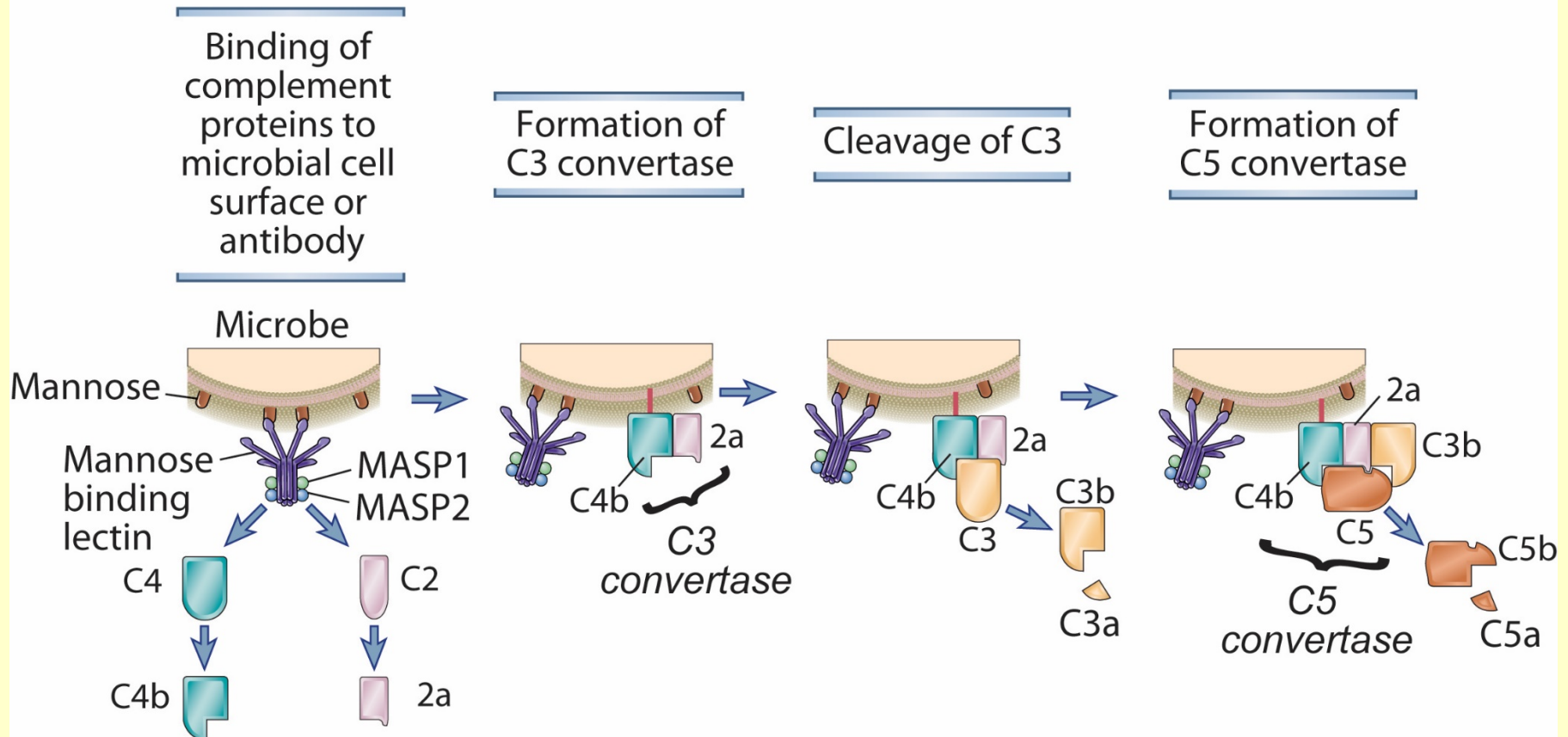
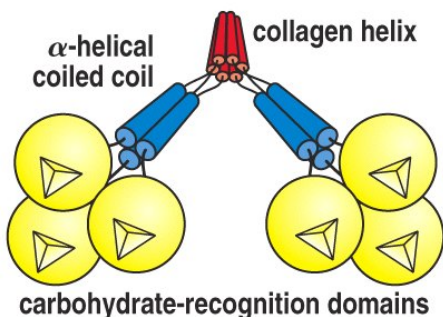


Fig. 12-6C

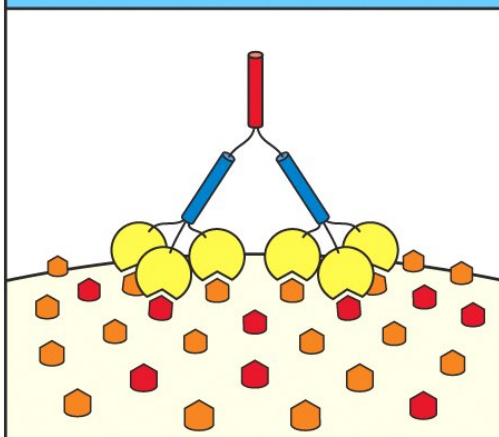
# A lektin útvonal első alkotóelemei

## MBL

Mannose-binding lectin (MBL) has two to six clusters of carbohydrate-recognition domains. Within each of the clusters the carbohydrate-binding sites have a fixed orientation



MBL binds with high affinity to mannose and fucose residues with correct spacing



Mannose and fucose residues that have different spacing are not bound by MBL

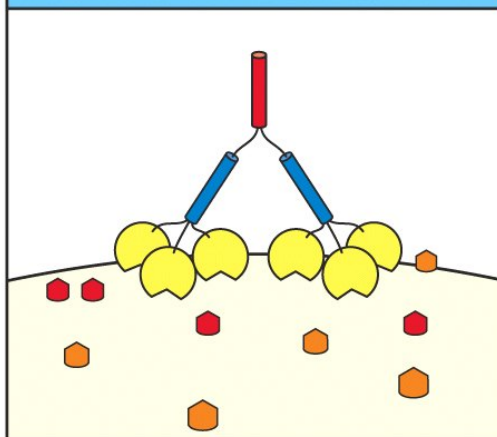


Figure 2-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

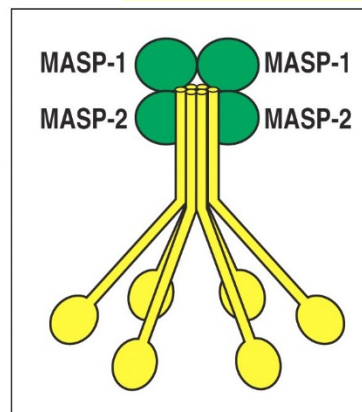
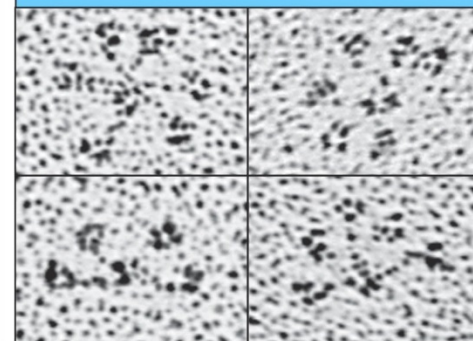


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Mannose-binding lectin



## MASP

MBL: mannóz kötő lektin

MASP: mannose asszociált szerin proteáz

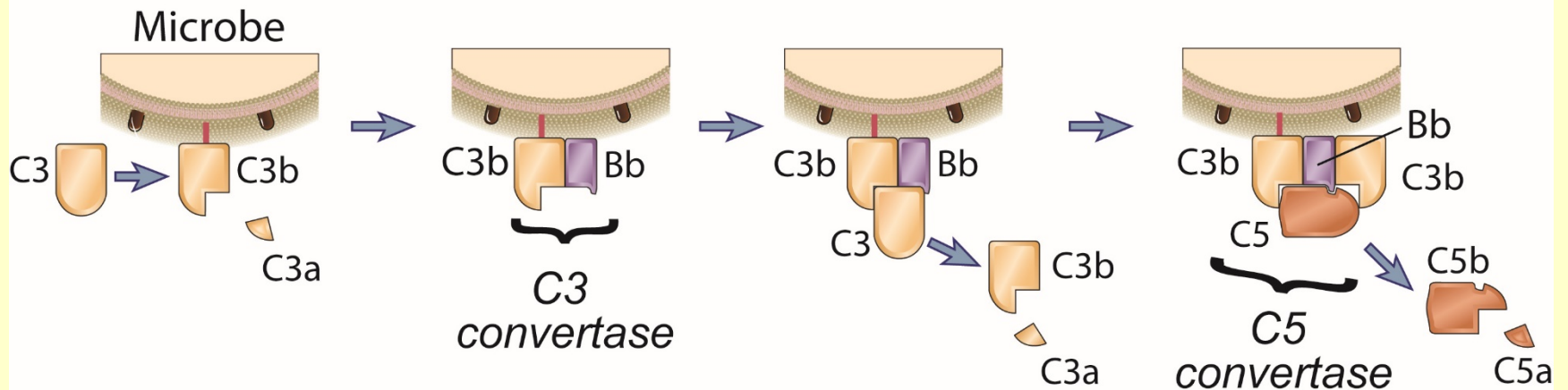
## Az alternatív út korai lépései

Binding of  
complement  
proteins to  
microbial cell  
surface or  
antibody

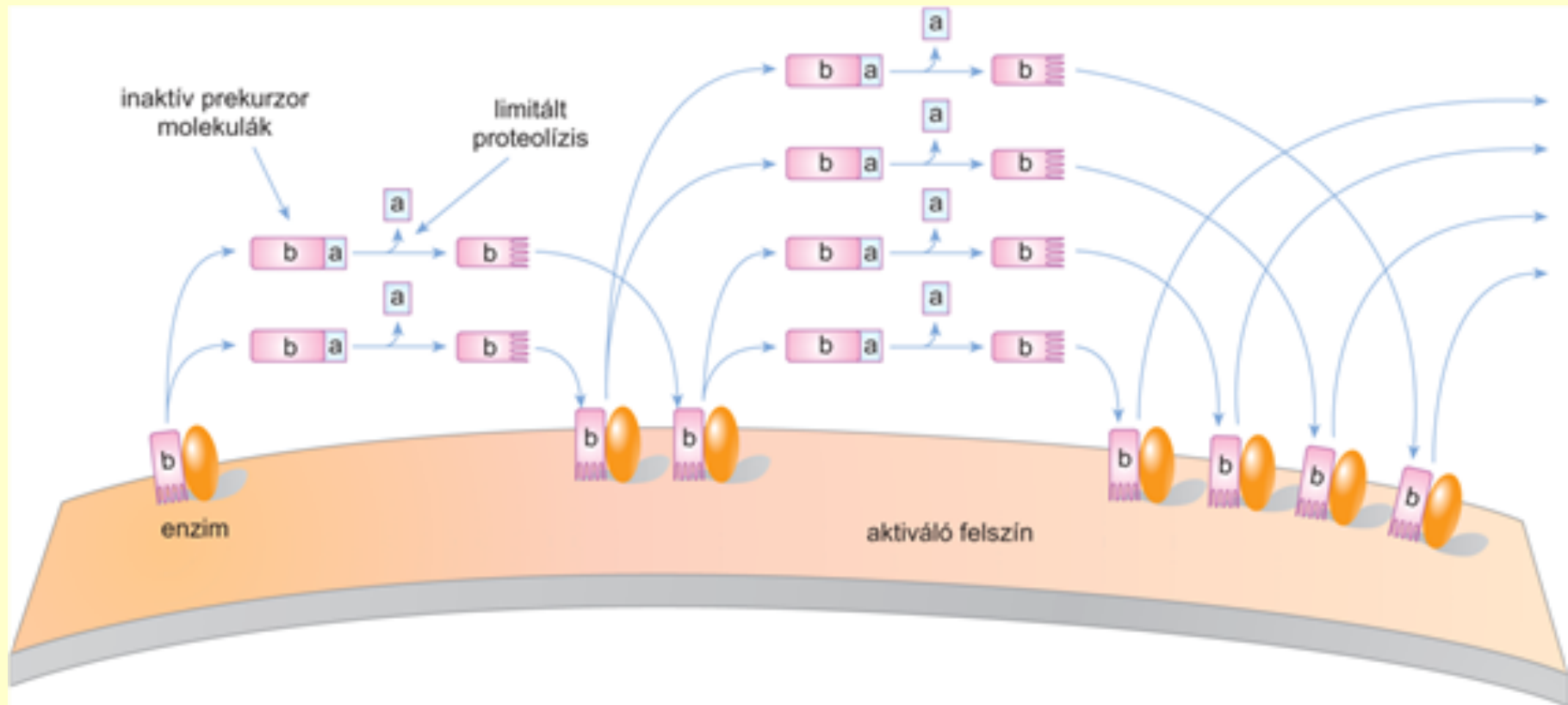
Formation of  
C3 convertase

Cleavage of C3

Formation of  
C5 convertase



# A komplementaktiválás enzimkaskádja



# Fő komponensek és effektor hatások

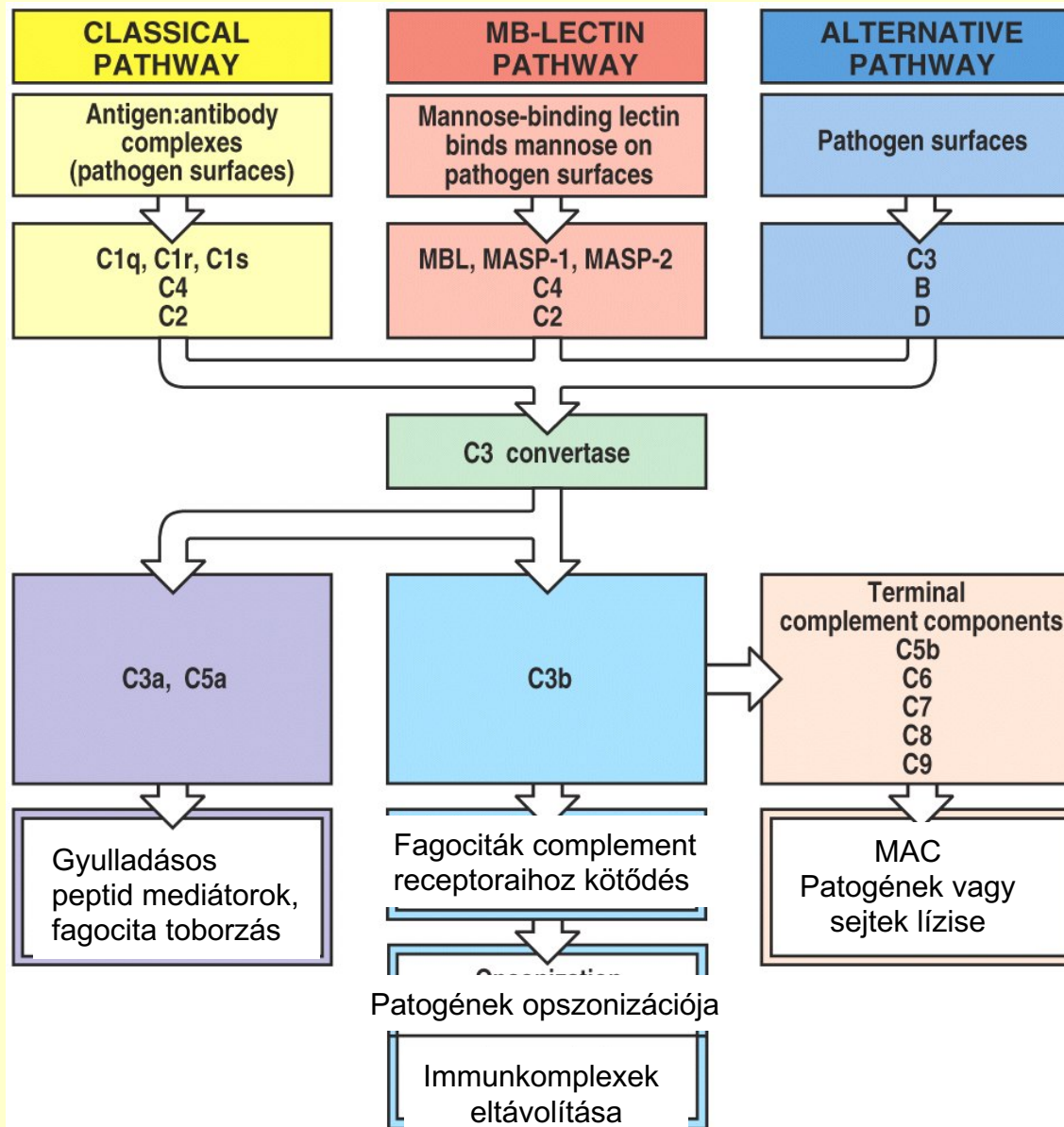
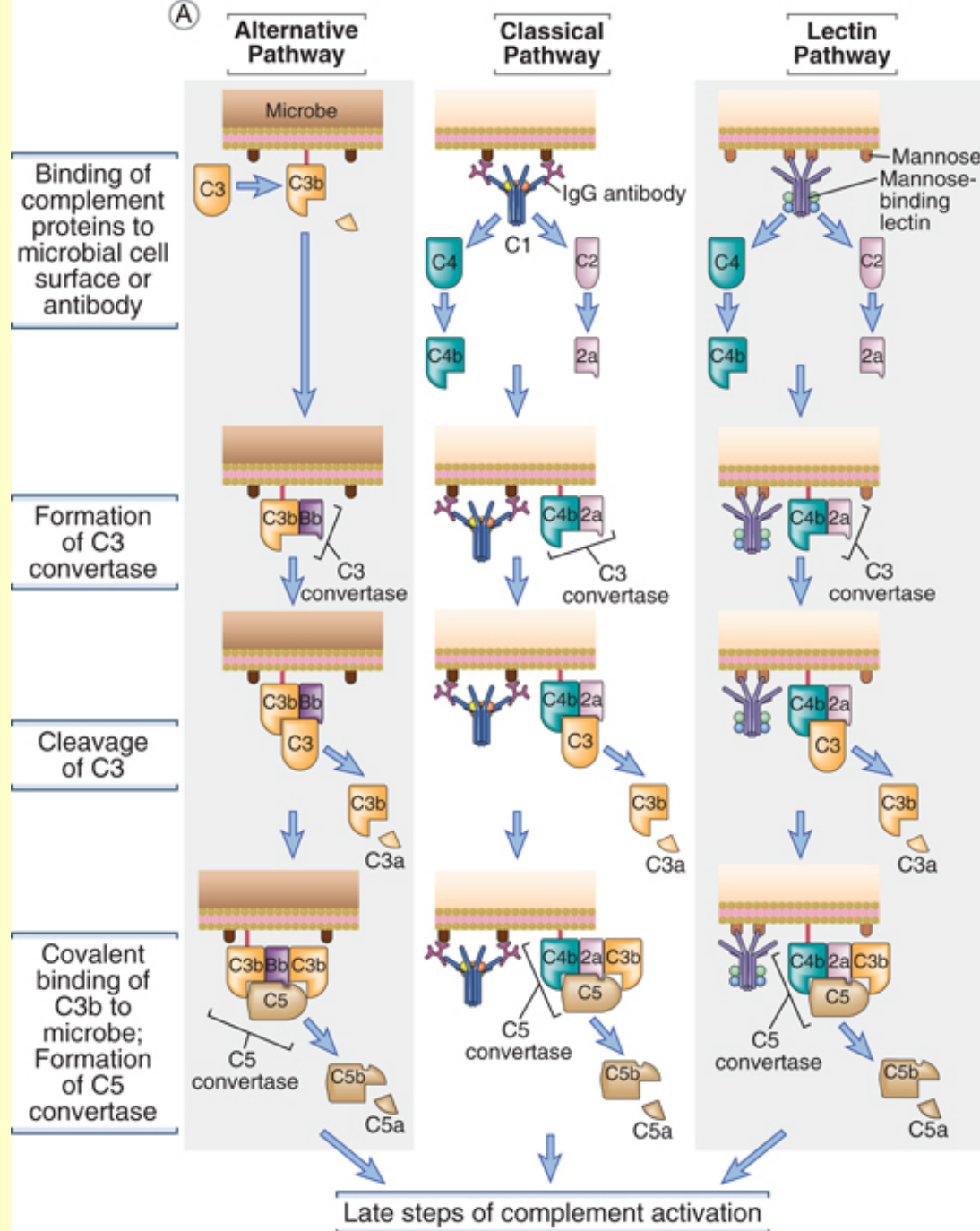
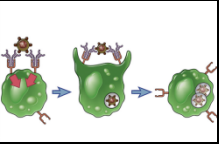


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)





# A komplement aktiváció késői fázisa: MAC képződés

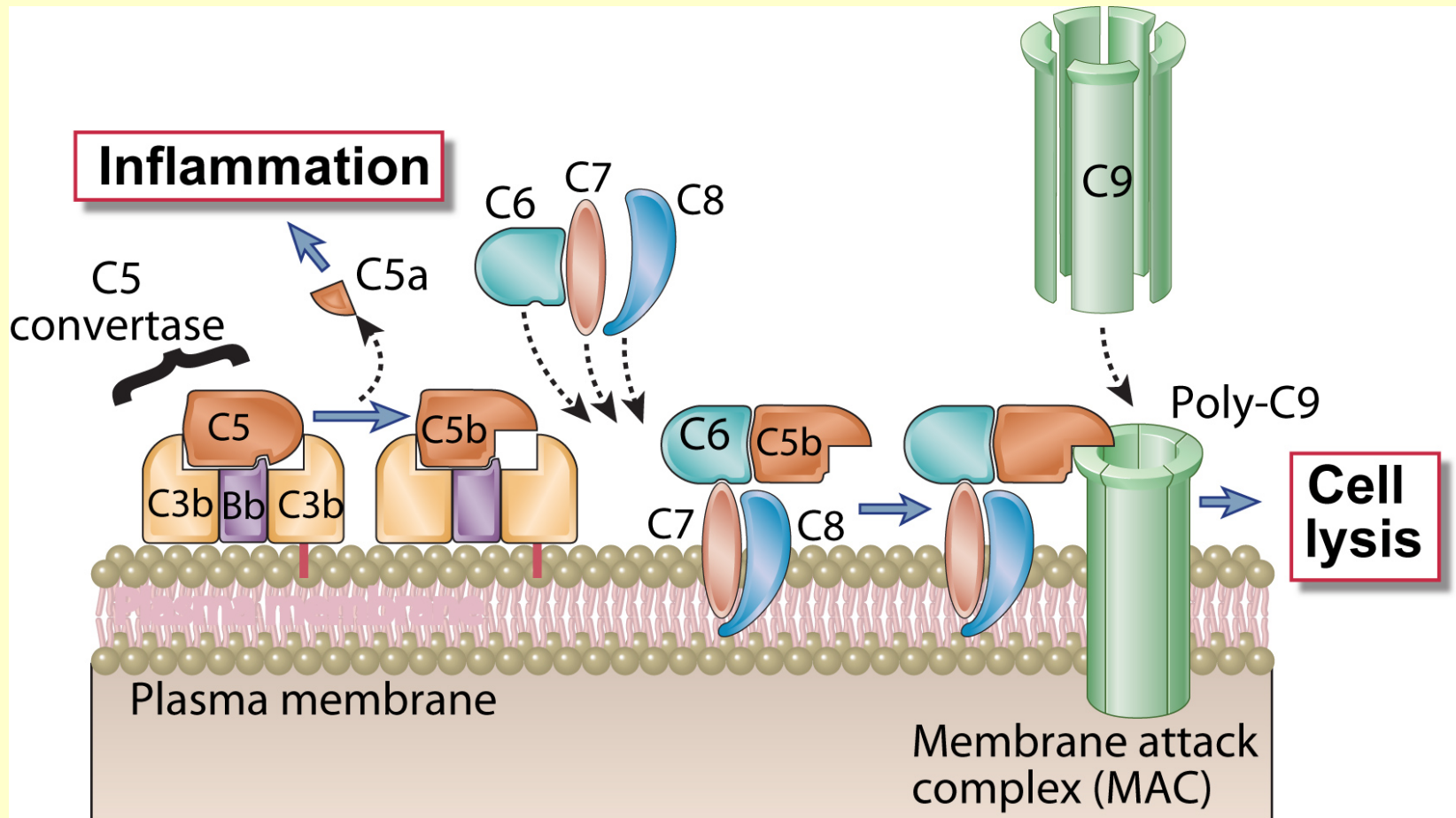


Fig. 12-12

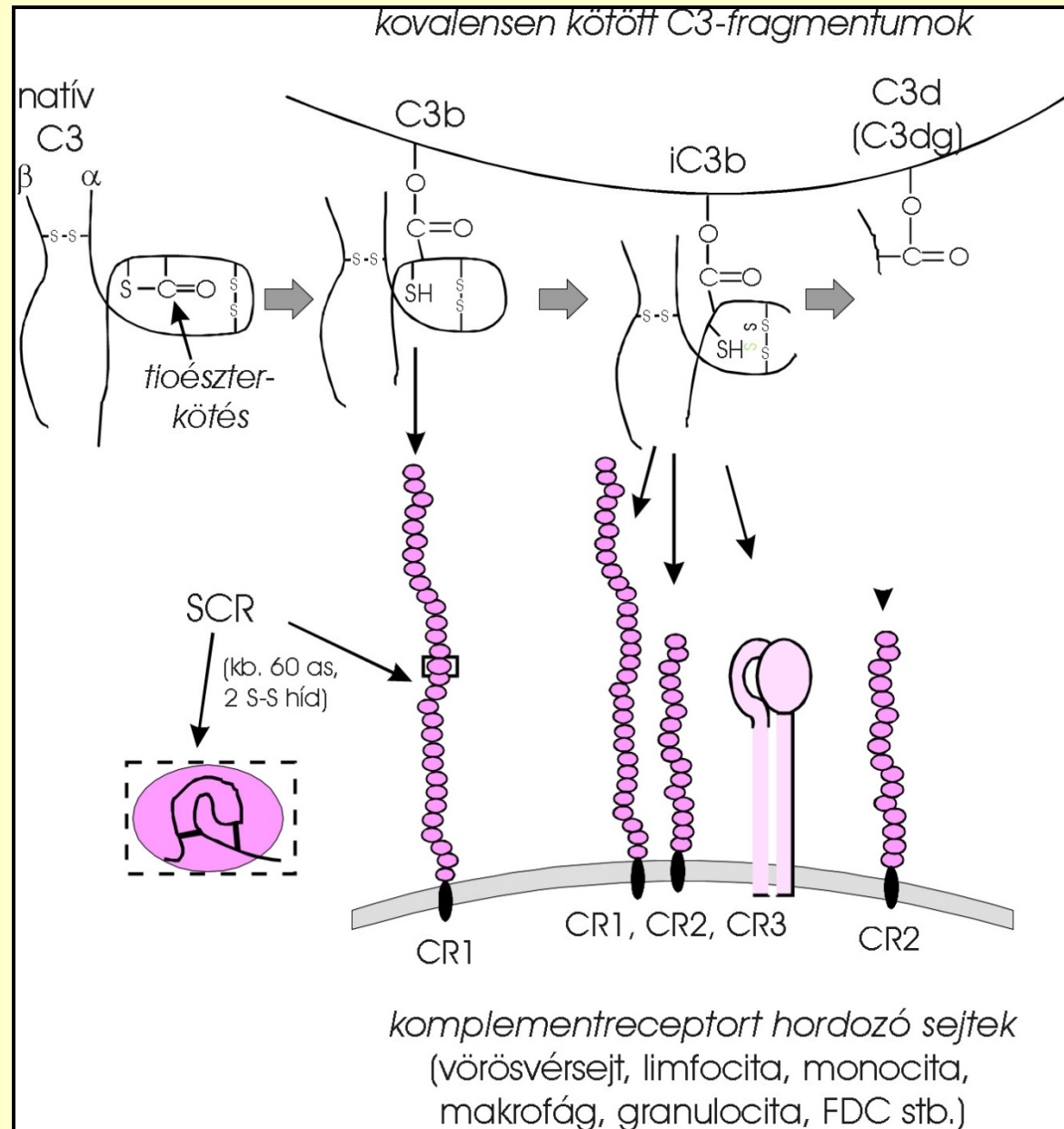
# Komplement receptorok

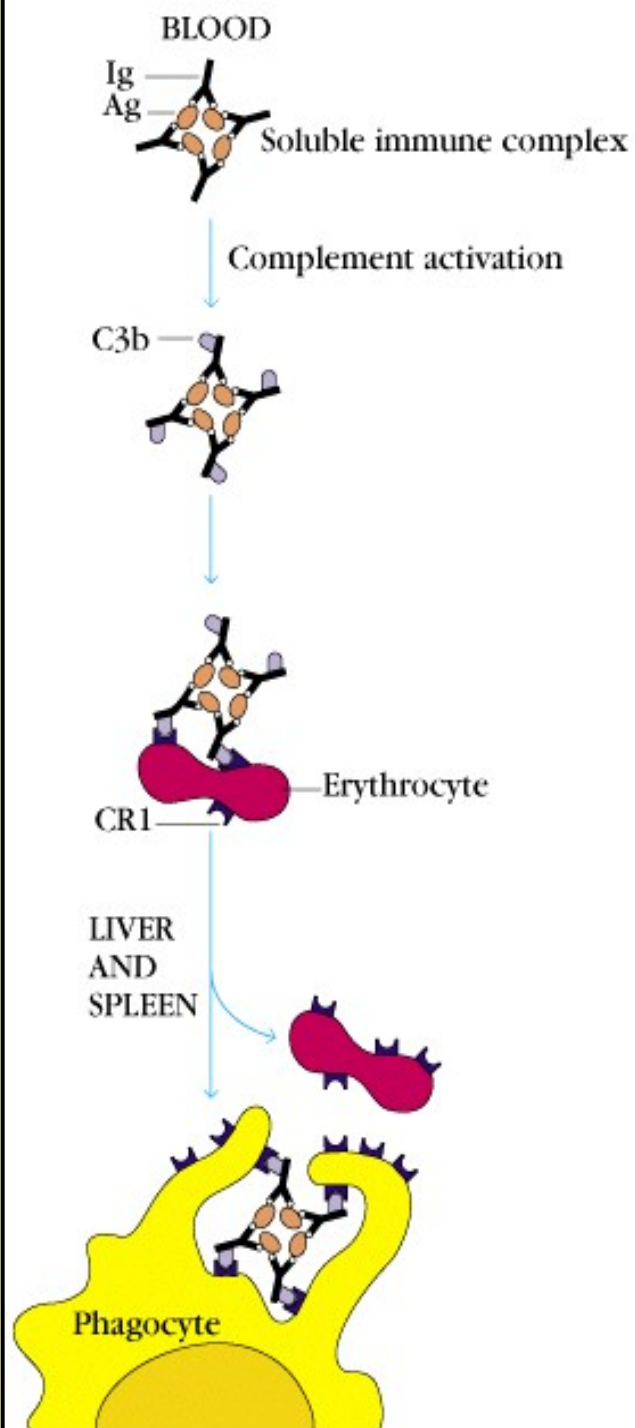
| Receptor                              | Specificity                                  | Functions                                                                                             | Cell types                                                                                |
|---------------------------------------|--------------------------------------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

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

## C3b kötő Receptorok

## Komplement Receptorok (CR)



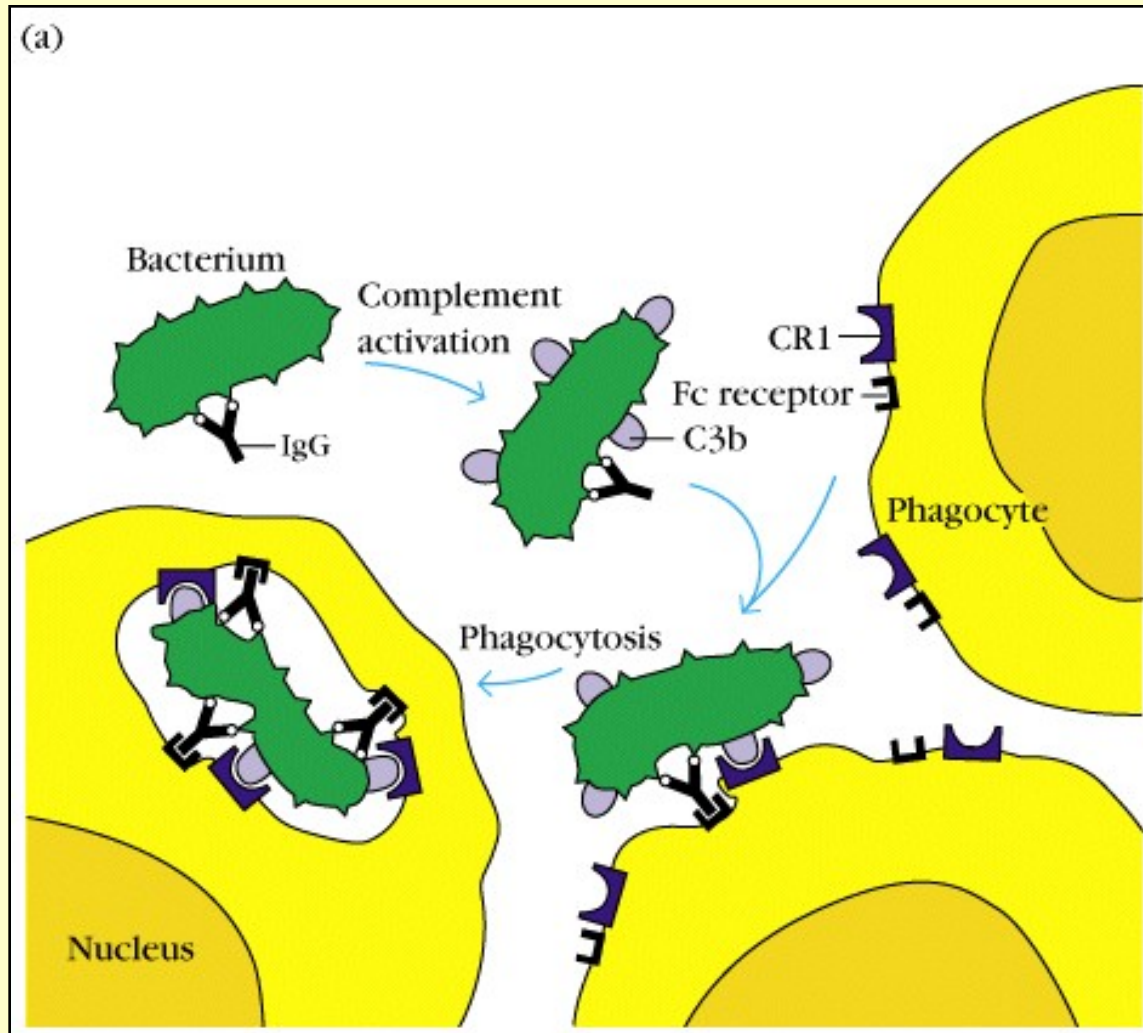


# Immunkomplexek eltakarítása a vérből

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:

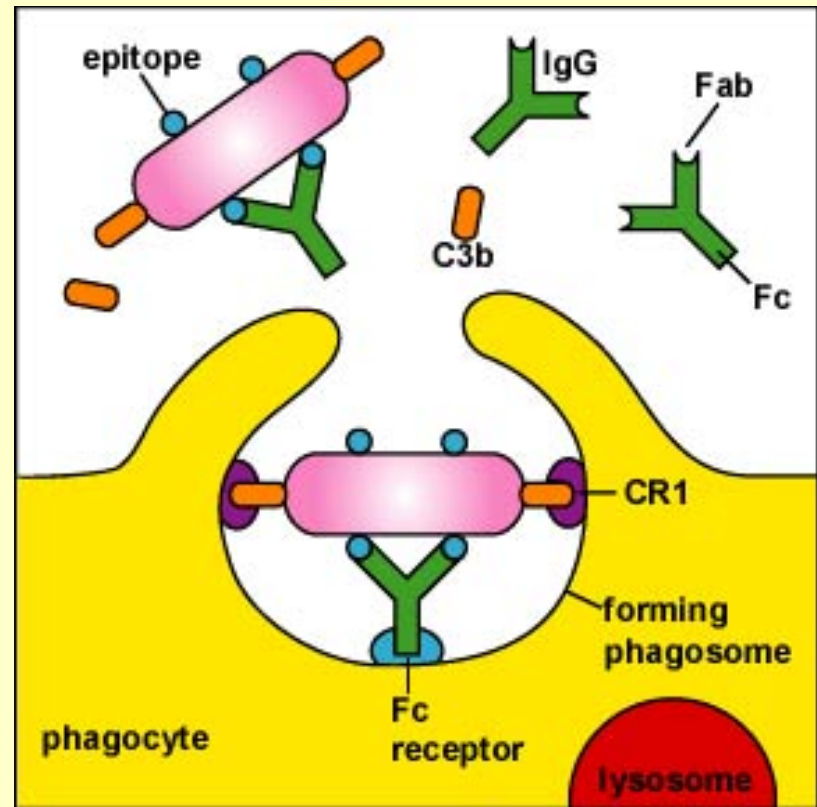
IgG, IgE → FcR

C3b → CR közvetített fagocitózis + lízis

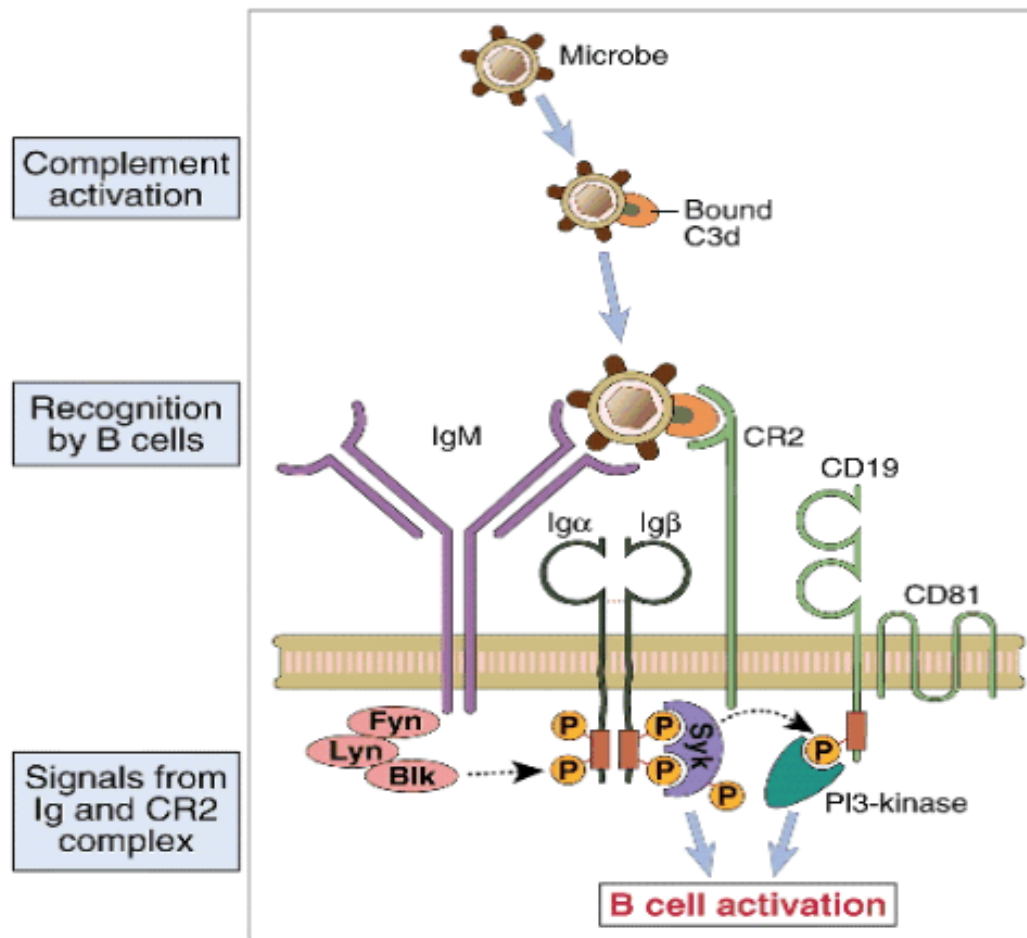
MBL → lízis

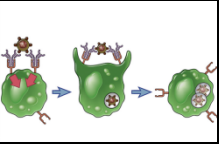
CRP → fagocitózis

SP-A → fagocitózis

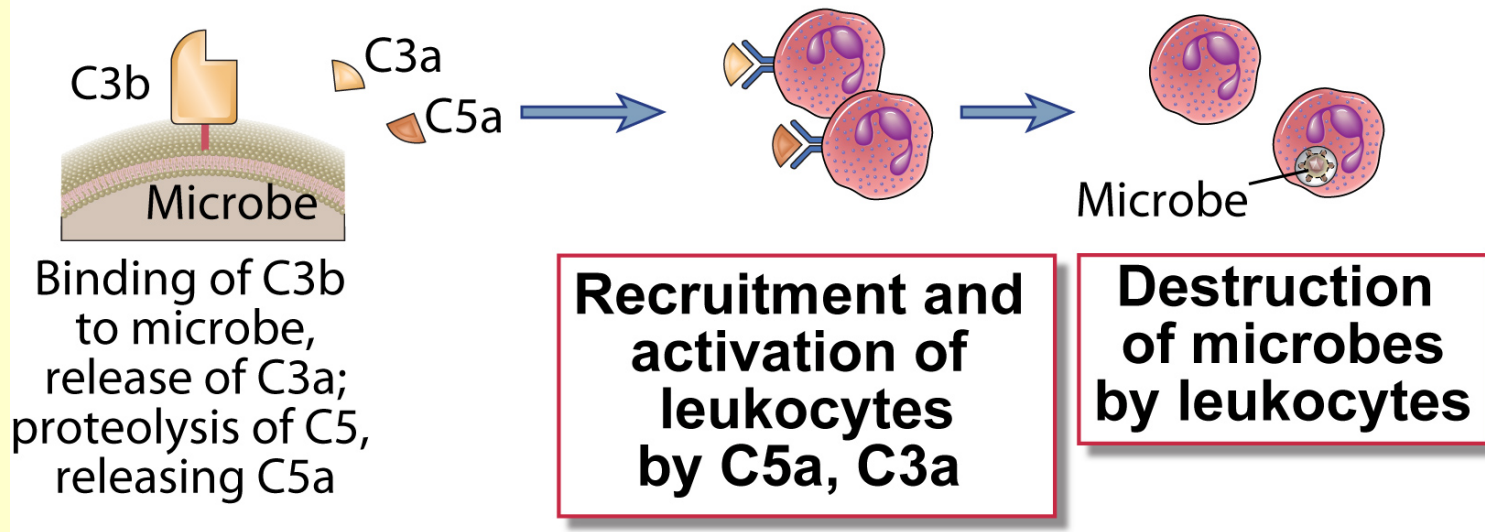


# B sejt aktiválás fokozása





## C3a és C5a funkció: gyulladásos reakció serkentése

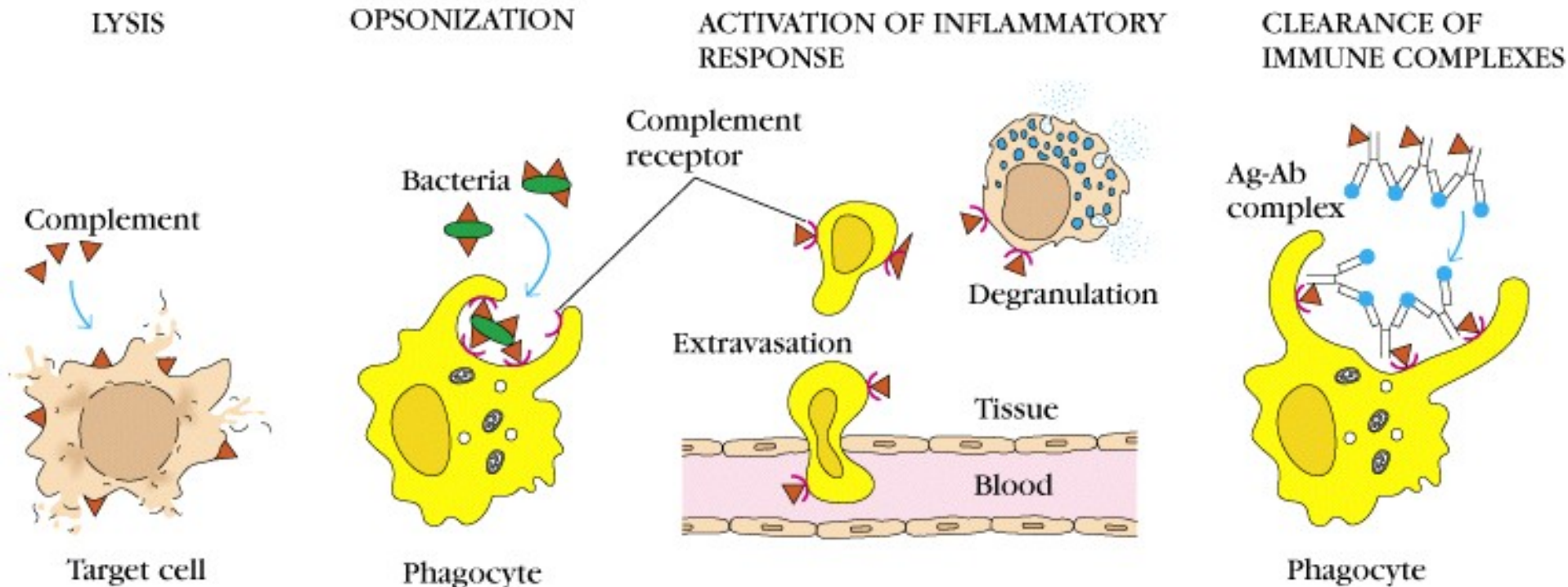


**Neutrofil granulociták kemotaxisa**  
**Érfal endotél permeabilitás növelés**  
**Hízósejt és bazofil sejt degranuláció**  
**Simaizom kontrakció**

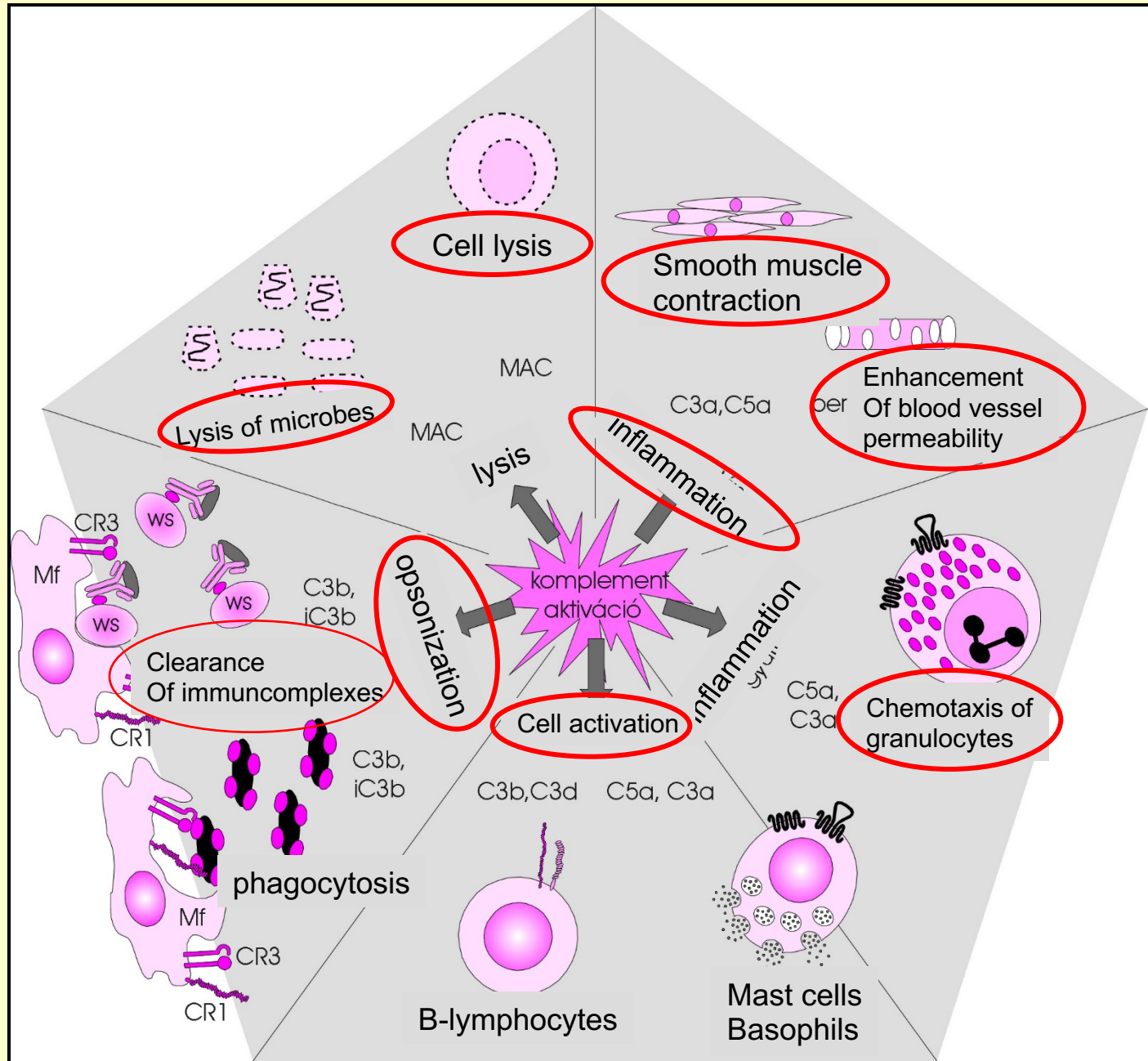
Fig. 12-17B

# Komplement effektor funkciói:

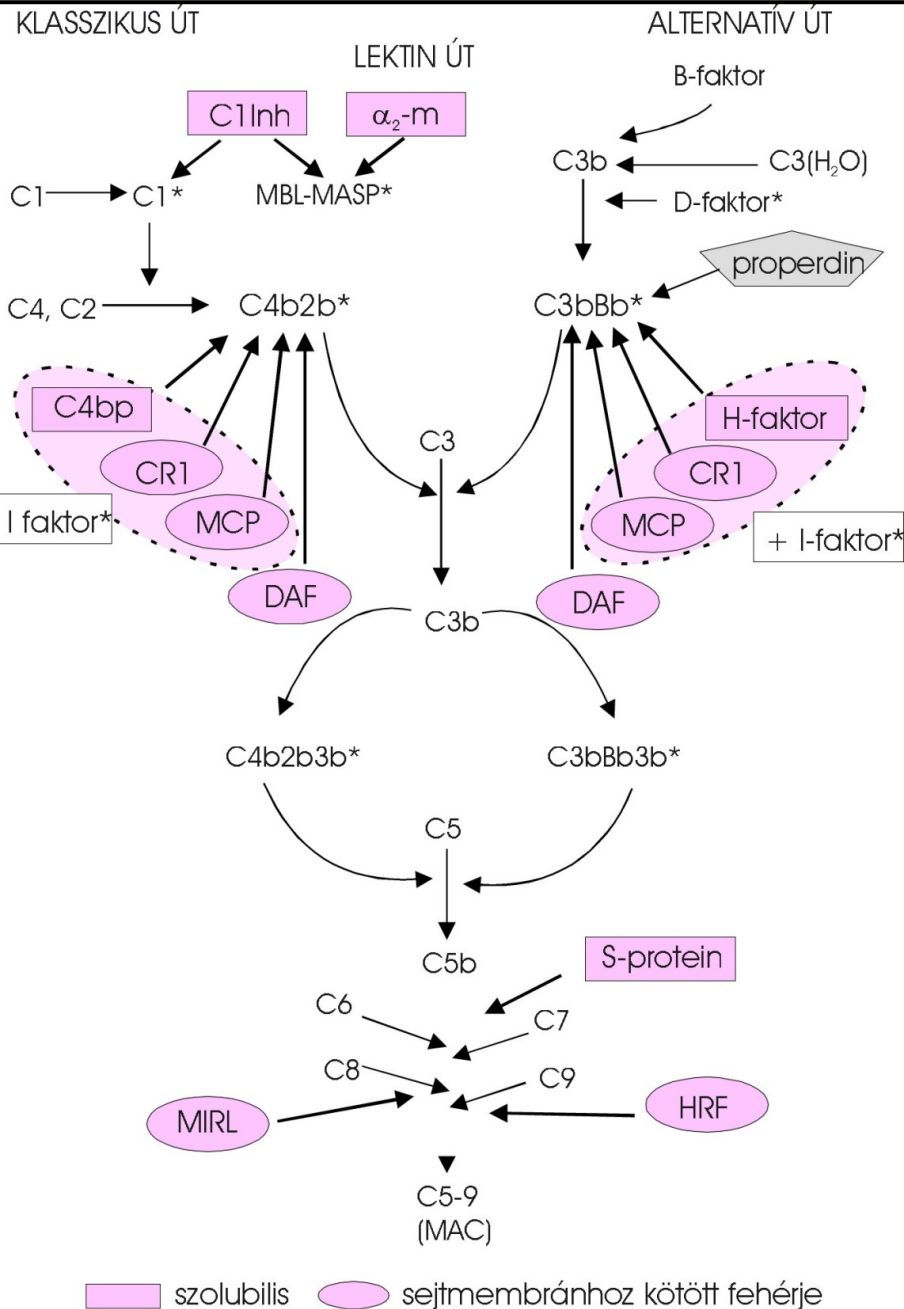
- 1. Lízis: sejtek, baktériumok, gombák, vírusok
- 2. Opszonizáció, mely segíti az antigén részecskék fagocitózist
- 3. Komplement receptorokhoz kötődés aktiválja a gyulladásos reakciót és a specifikus immunválaszt
- 4. Immunkomplexek eltakarítása a keringésből



# A komplement által létrehozott biológiai válasz



# A komplement kaskád szabályozása

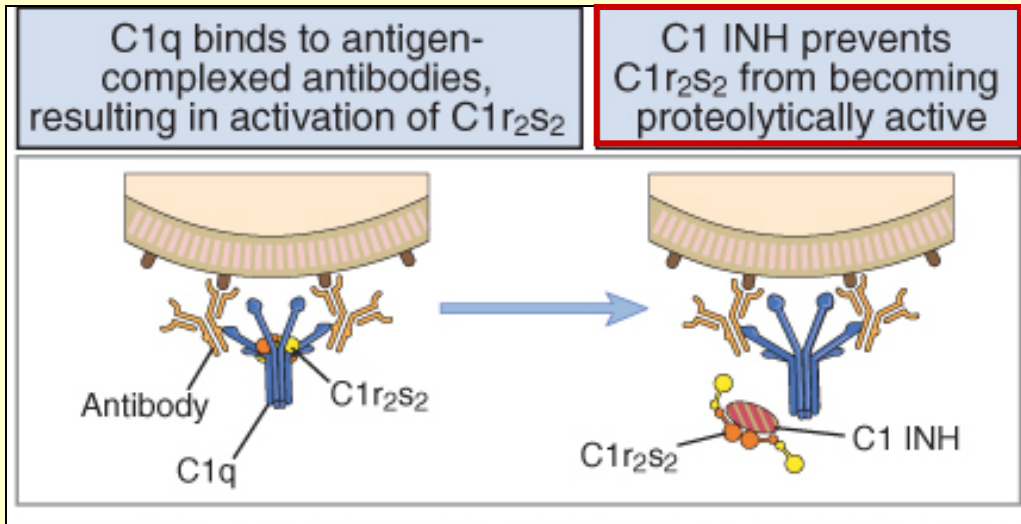


## Regulatory proteins of the classical and alternative pathways

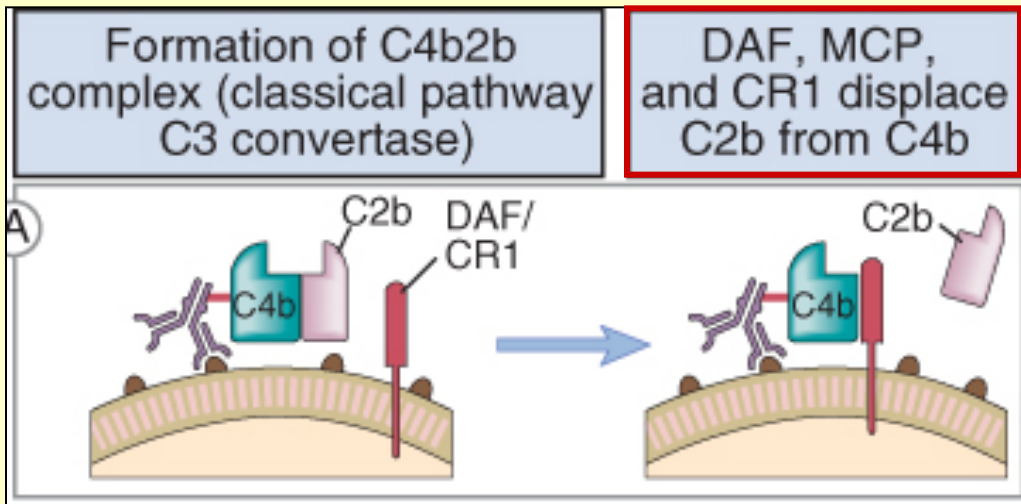
| Name (symbol)                   | Role in the regulation of complement activation                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C1 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

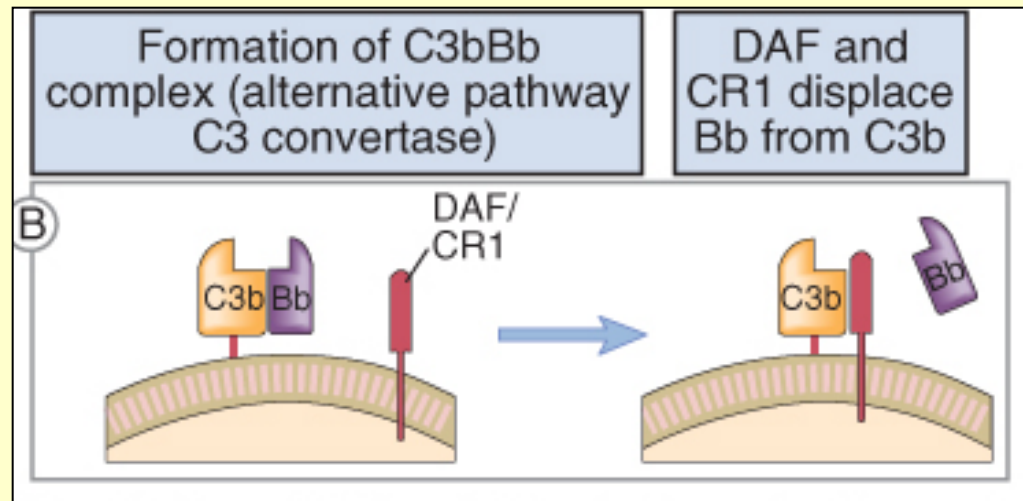


## C1 INHIBITOR



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

# Regulation of alternative pathway



# A három komplement aktivációs út fehérjéi közti funkcionális hasonlóság

| 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<br>H                            | CR1<br>C4BP |           | Identical<br>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 polymorfizmusphisms → 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: hereditær 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