

Immunológia alapjai

6. előadás

Komplement rendszer

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

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

A komplement enzim kaszkád aktivációja

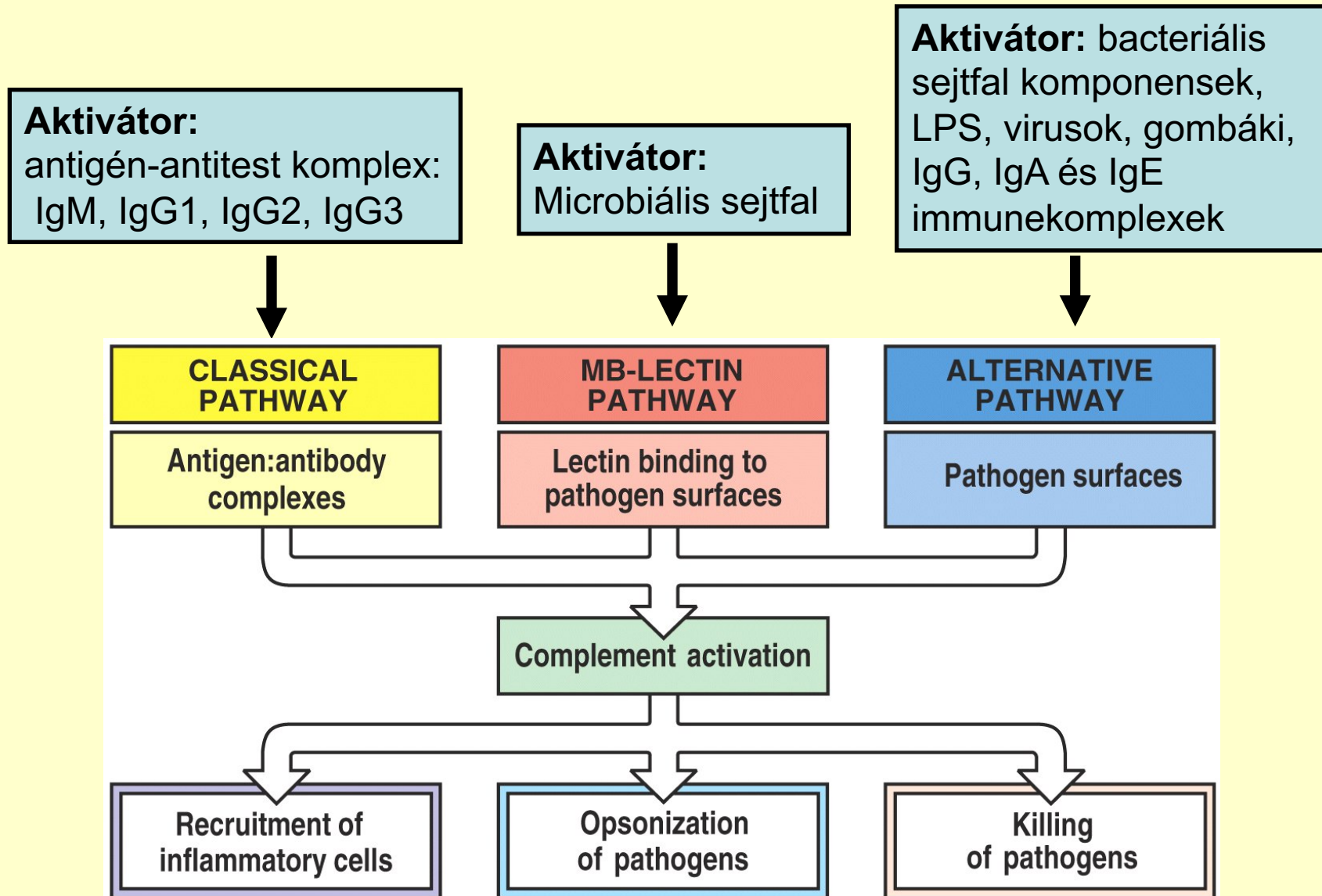


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A klasszikus útvonal aktivációjának korai lépései

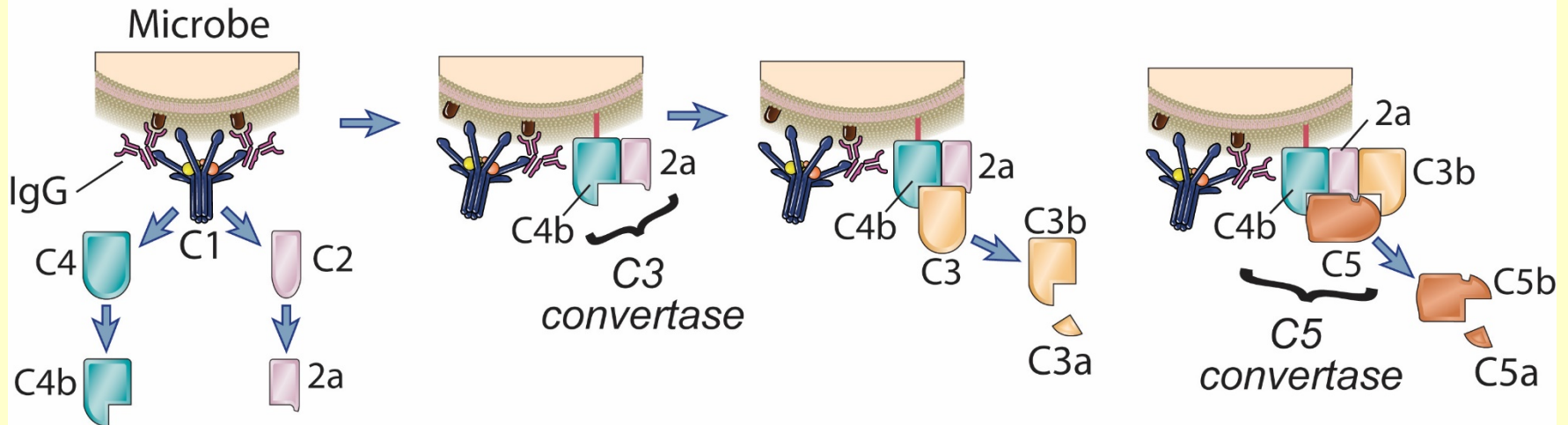
Classical Pathway

Binding of complement proteins to microbial cell surface or antibody

Formation of C3 convertase

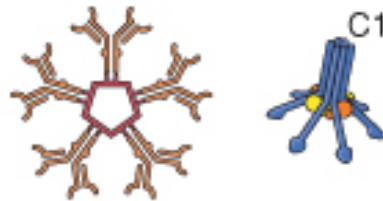
Cleavage of C3

Formation of C5 convertase



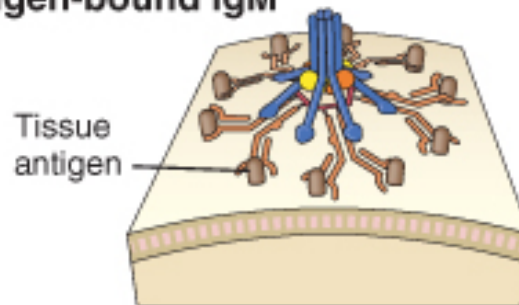
Complement
activation

A Soluble IgM (inaccessible Fc)



No

B Antigen-bound IgM



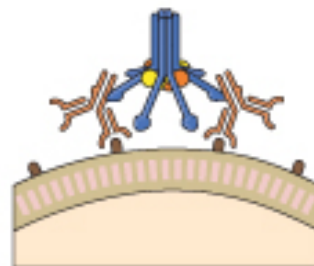
Yes

C Soluble IgG (Fc portions not adjacent)



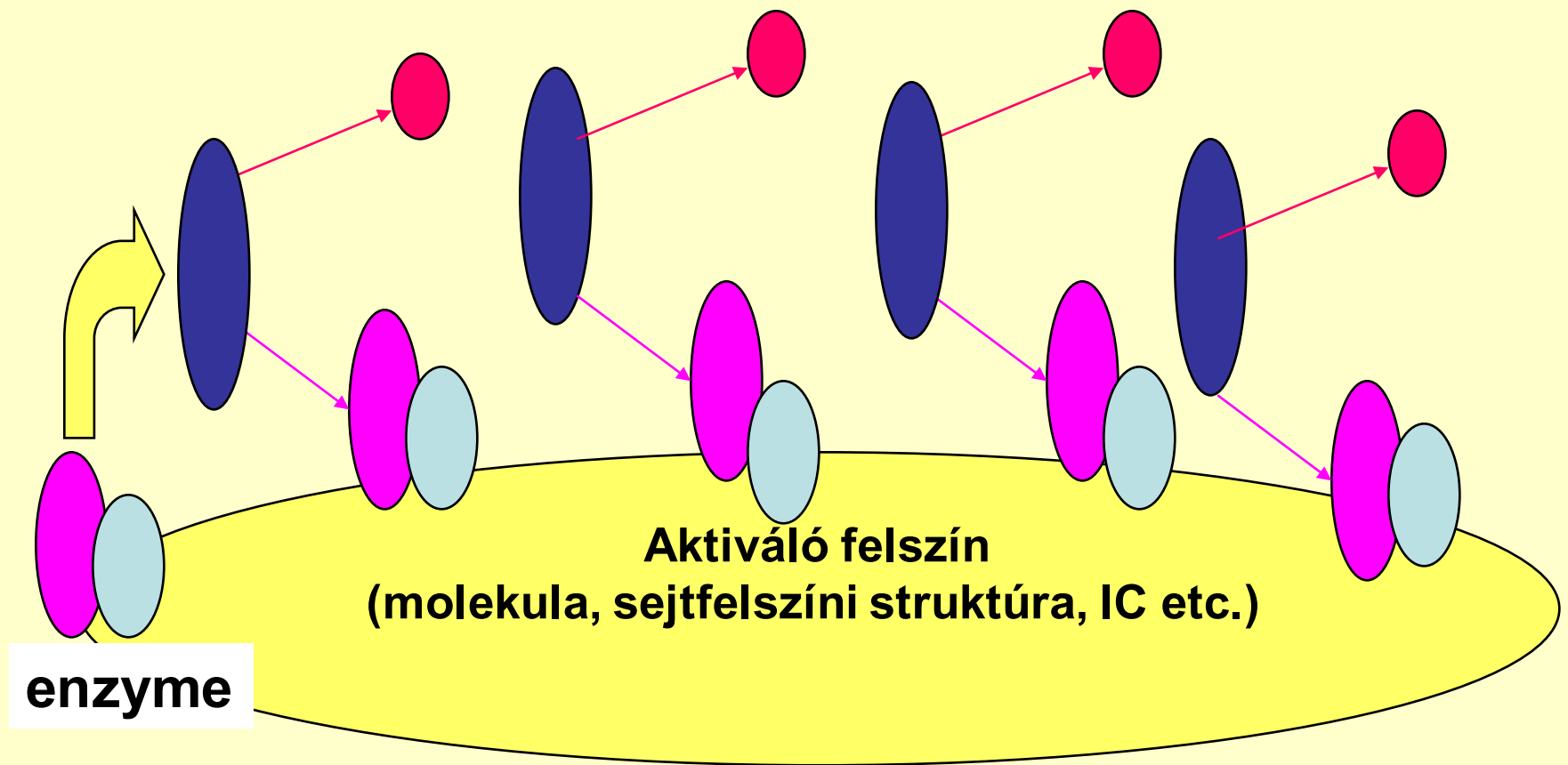
No

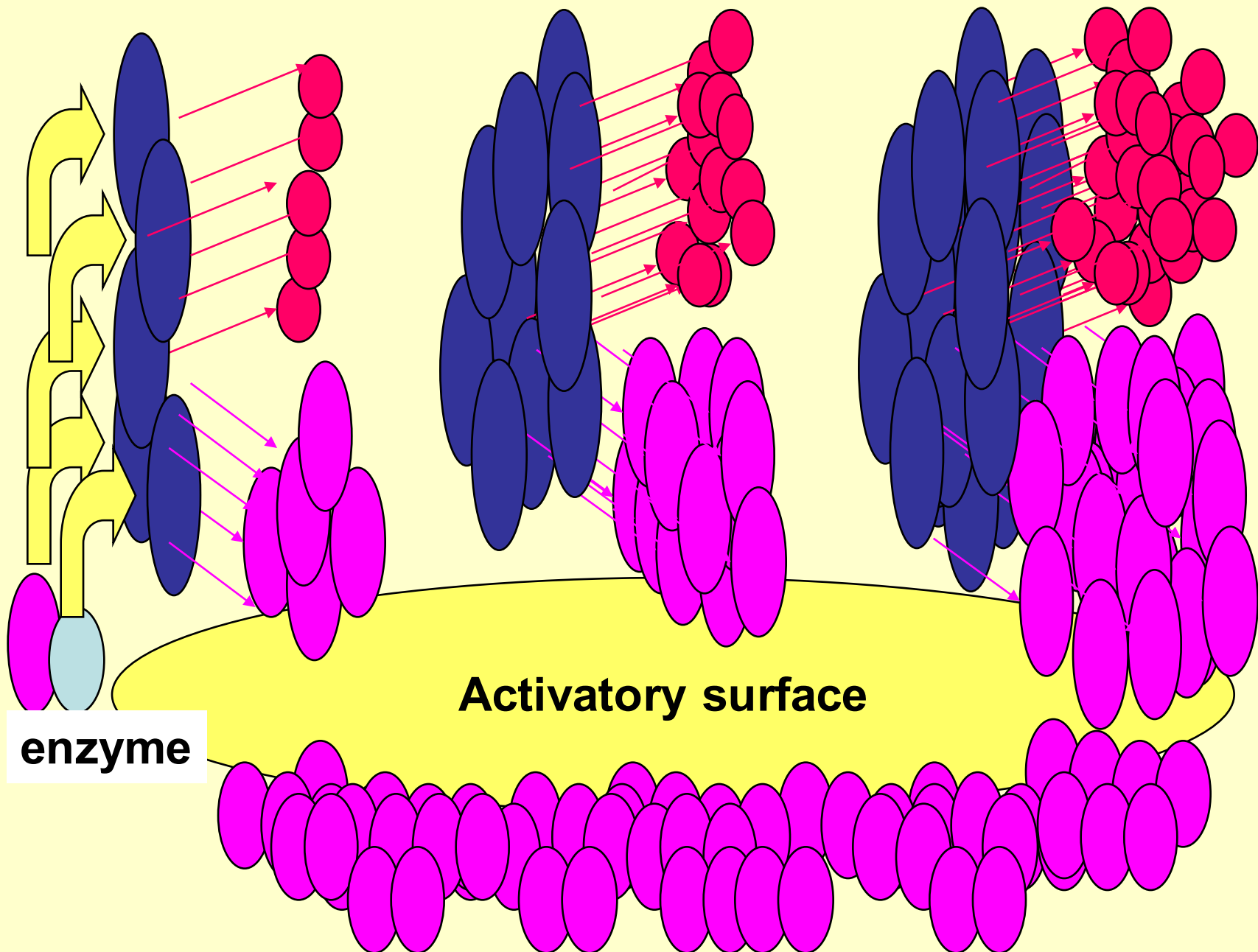
D Antigen-bound IgG



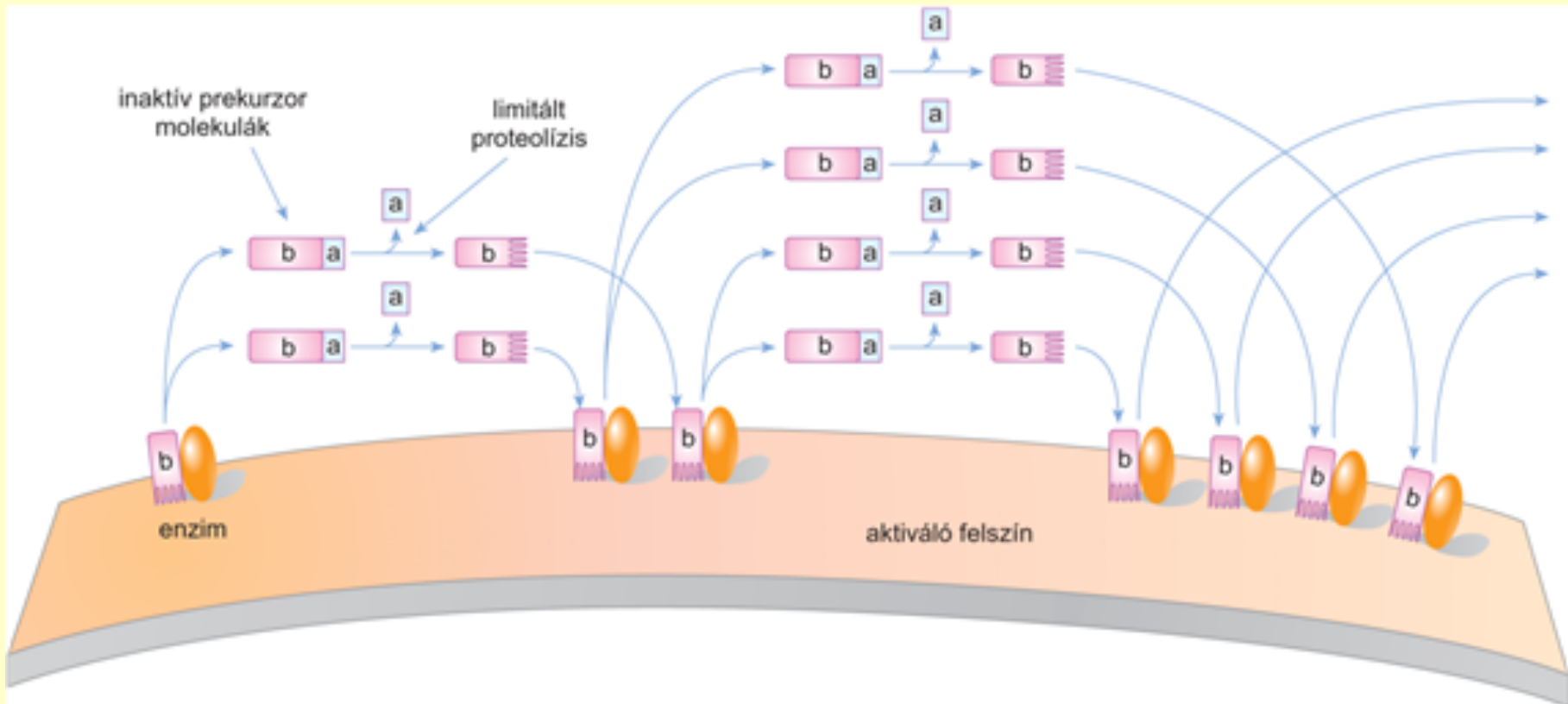
Yes

- kaszkád-szerű aktiváció
- Limitált proteolysis: $C3 \rightarrow C3a + C3b$
- Erősítés





A komplementaktiválás enzimkaskádja



A lektin útvonal komponensei

MBL

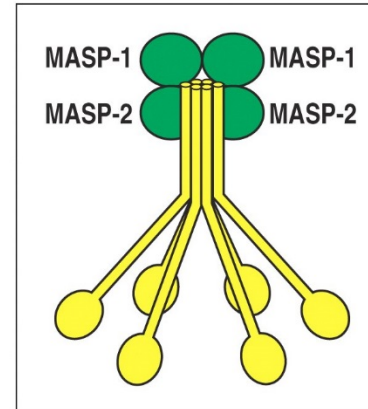
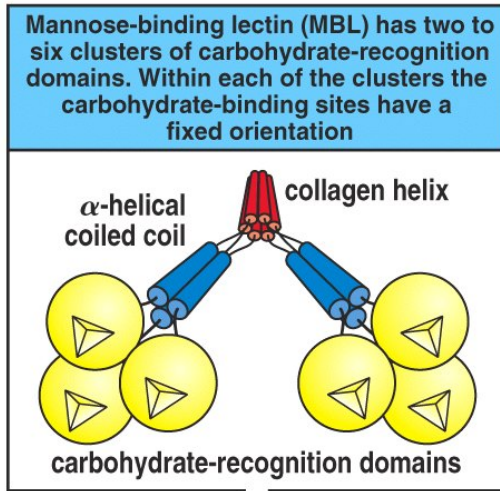
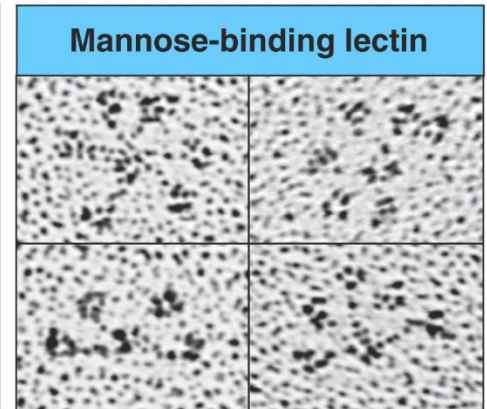
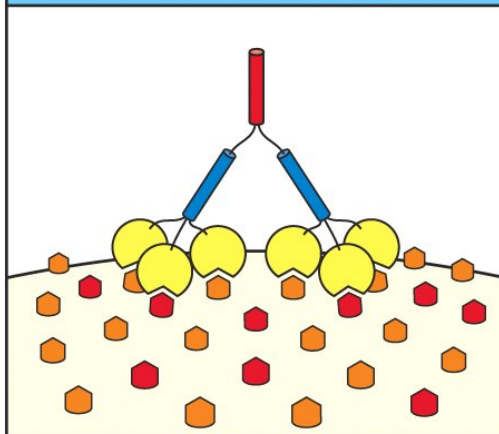


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



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

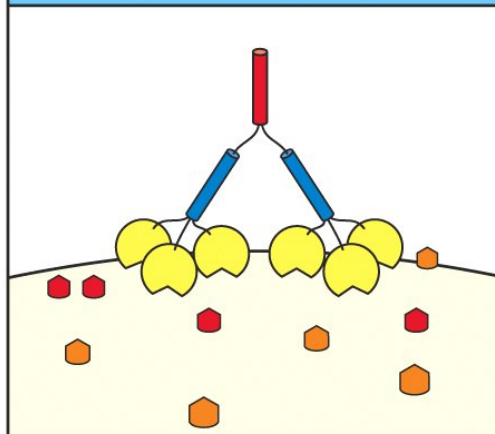
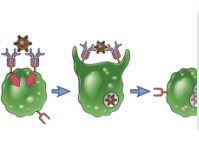


Figure 2-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MASP

MBL: mannose binding lectin

MASP: mannose associated serine protease



A lektin út aktivációjának korai lépései

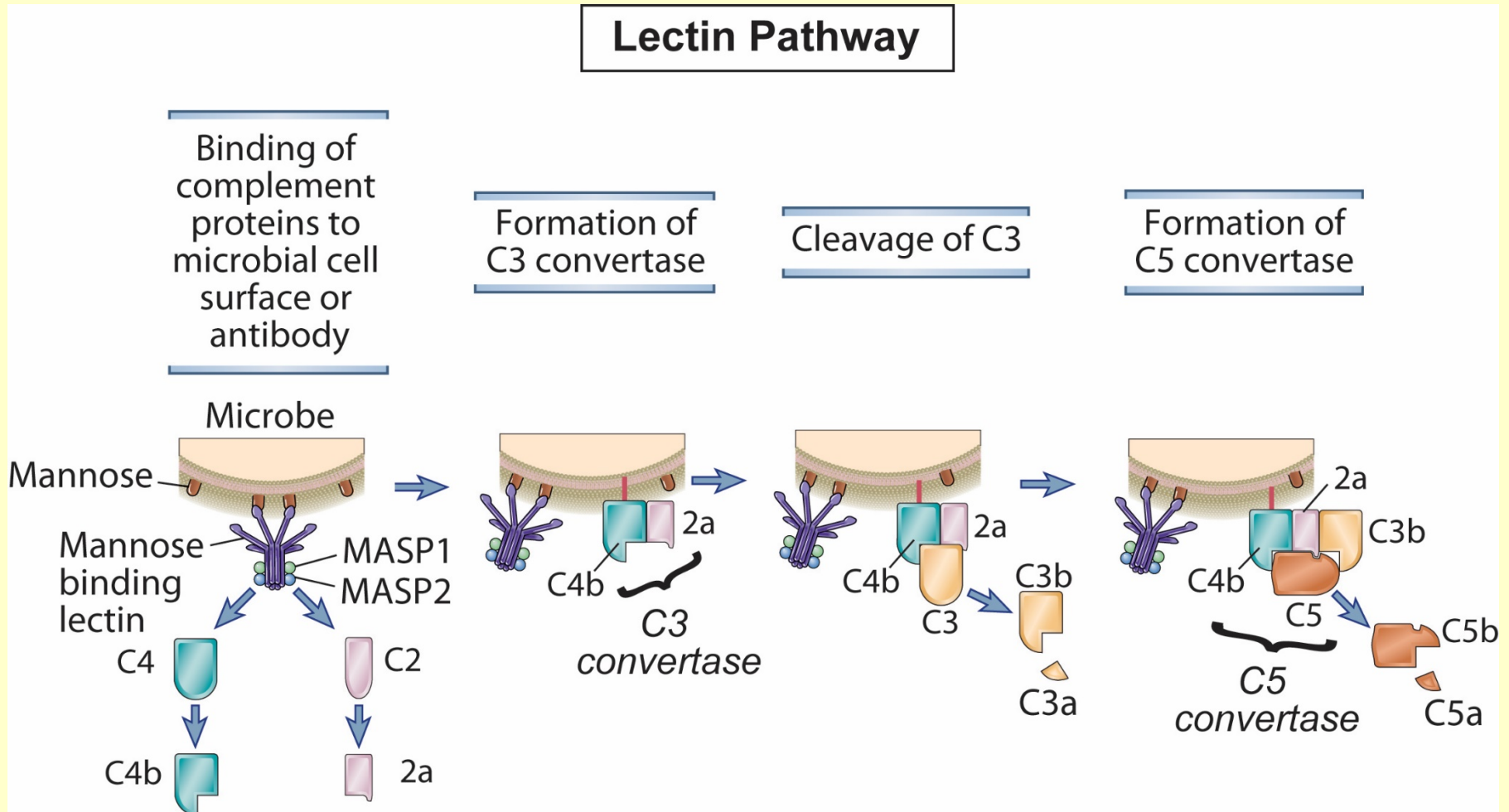


Fig. 12-6C

Az alternatív útvonal aktivációjának korai lépései

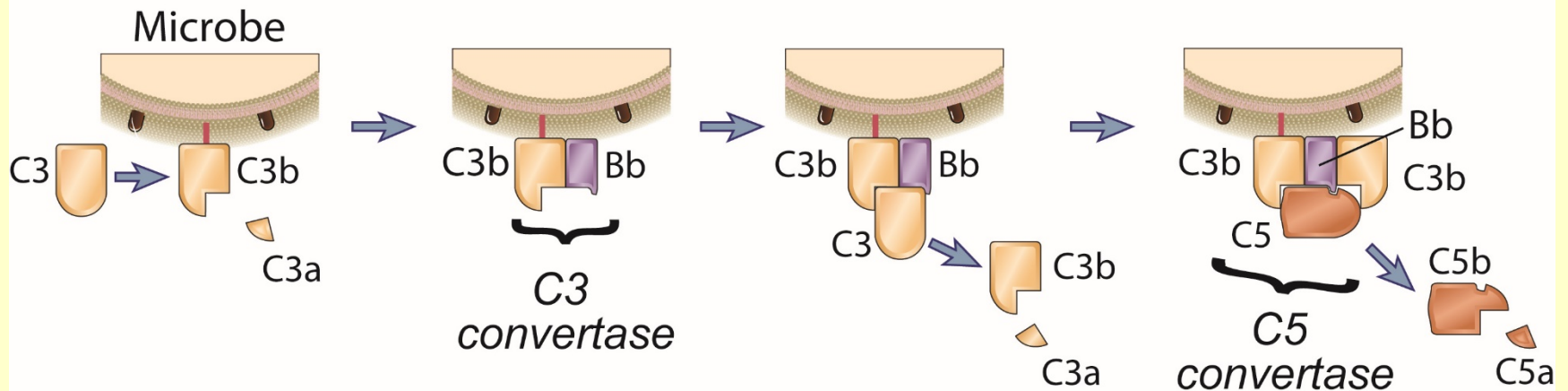
Alternative Pathway

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

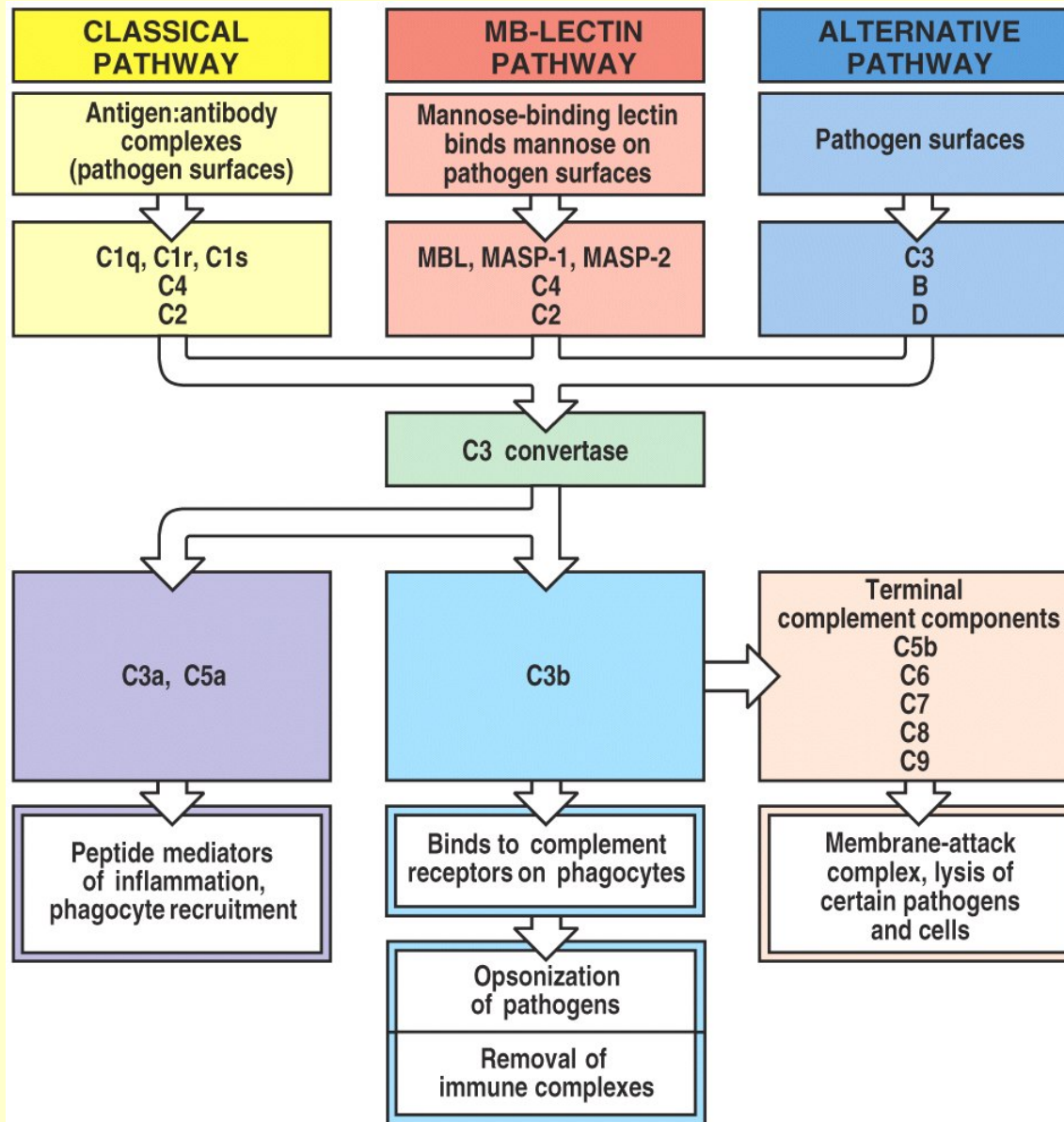
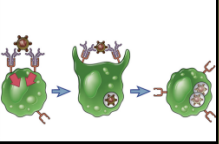


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



A komplement aktiváció késői fázisa: MAC képződés

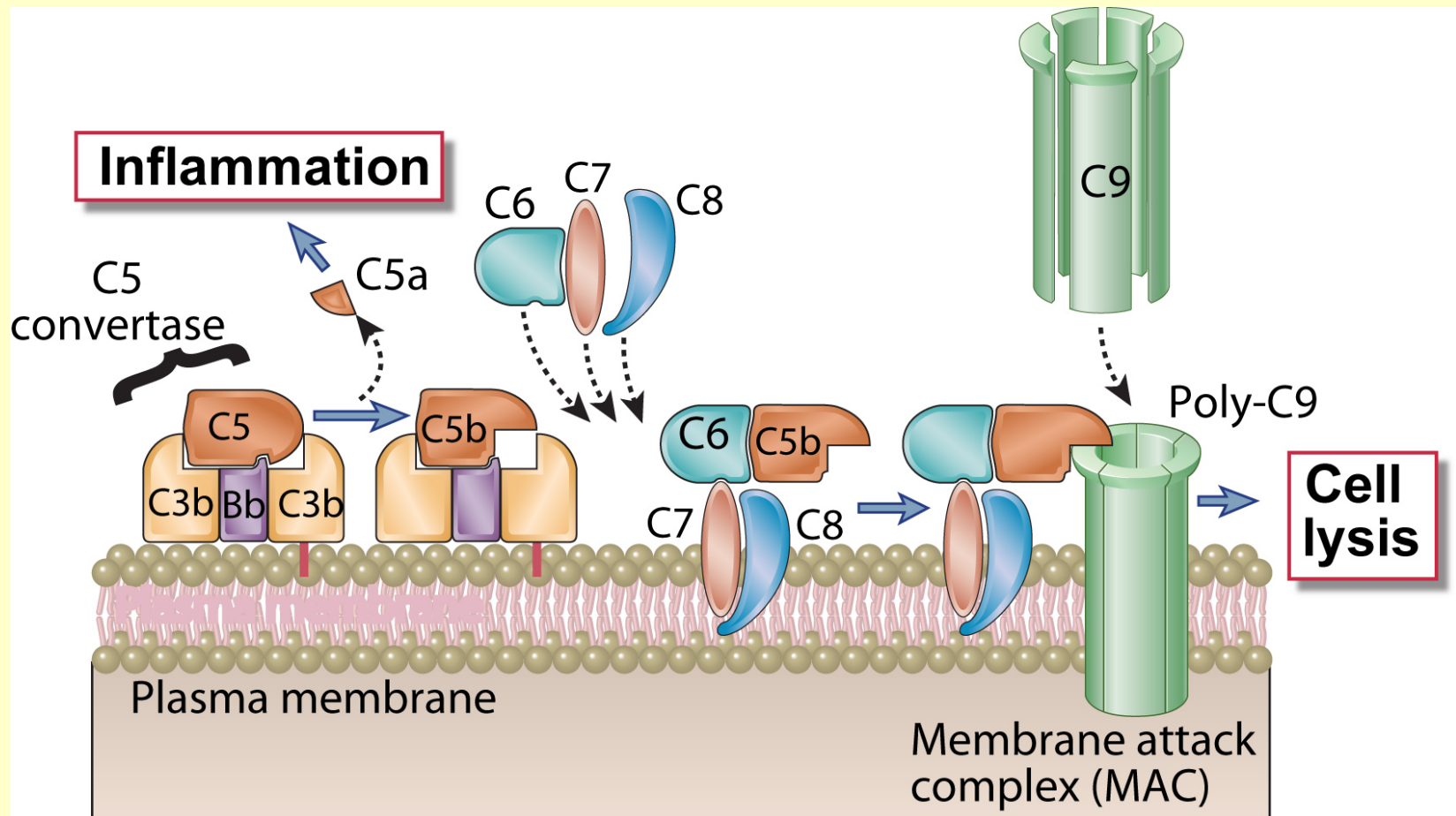
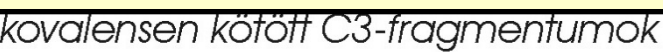


Fig. 12-12

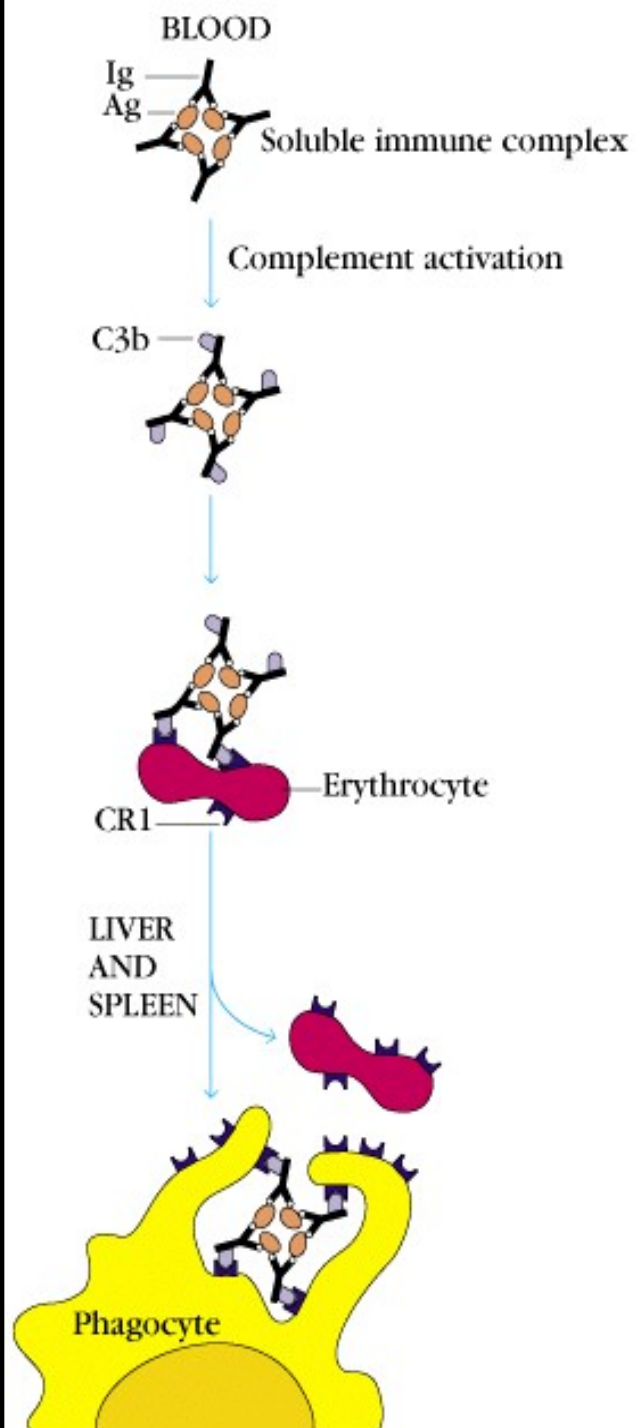
Kpplement Receptorok (CR)



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–Barrvirus 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)

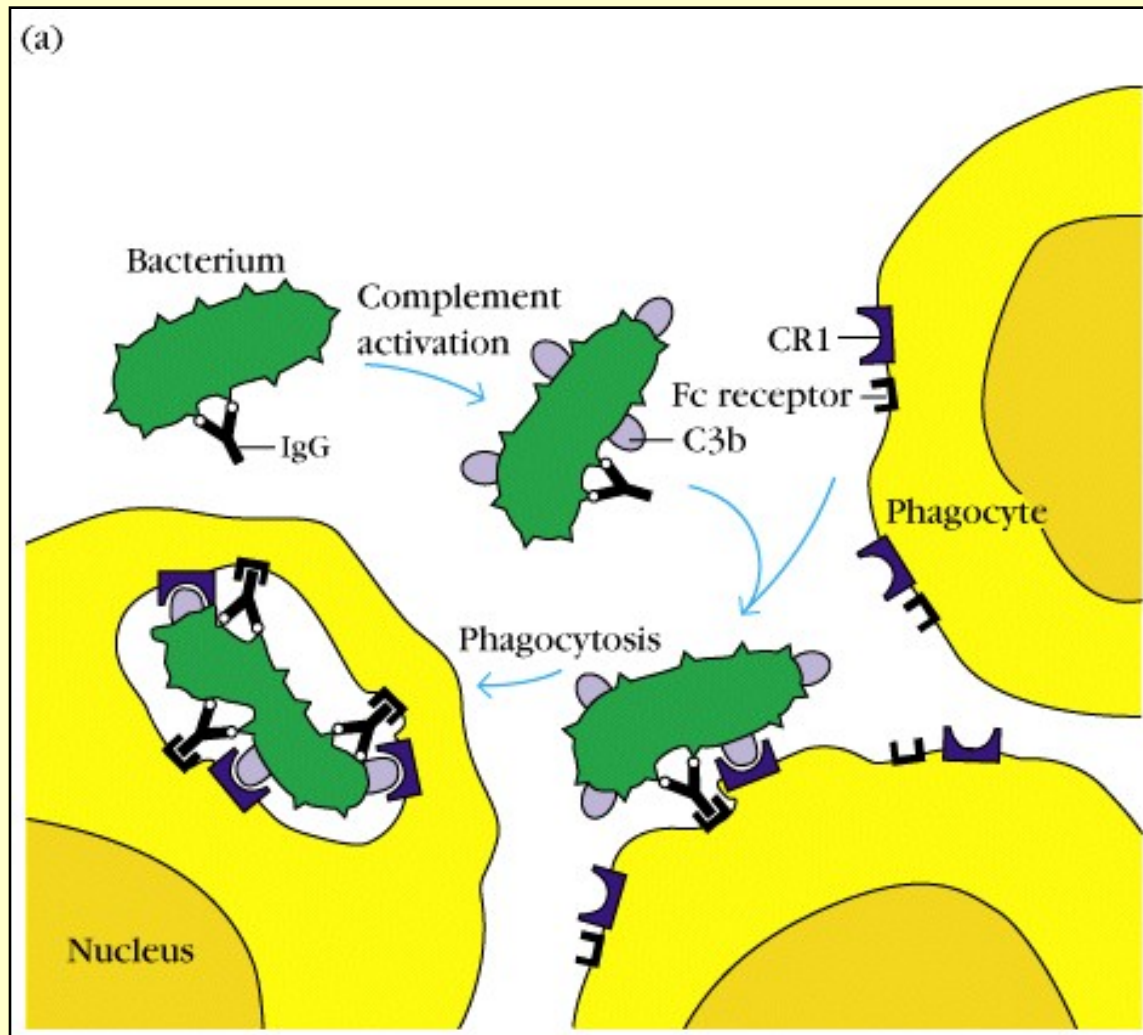


Immunkomplexek eltakarítása a vérből

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:

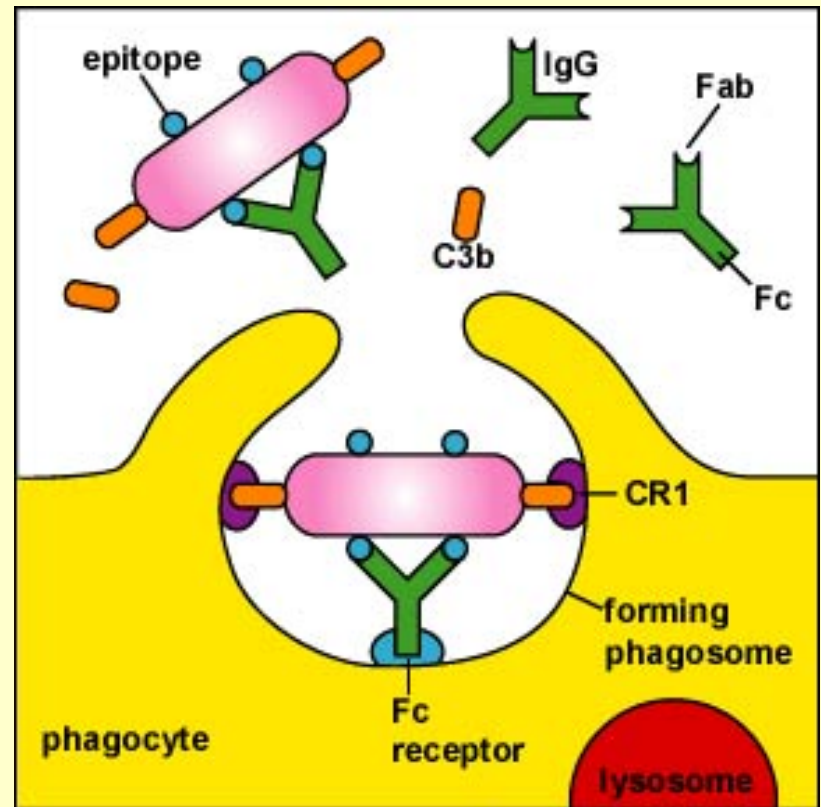
IgG, IgE → FcR

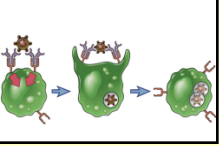
C3b → CR közvetített fagocitózis + lízis

MBL → lízis

CRP → fagocitózis

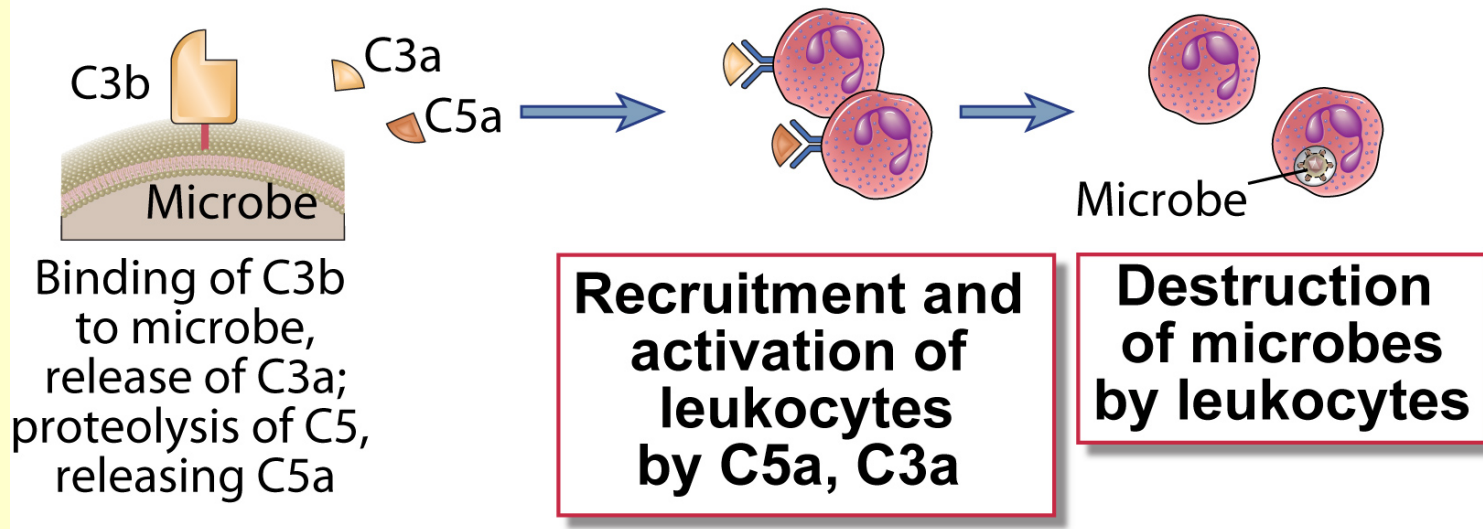
SP-A → fagocitózis





A C3a és C5a funkciói

Stimulation of inflammatory reactions



Chemotaxis of granulocytes

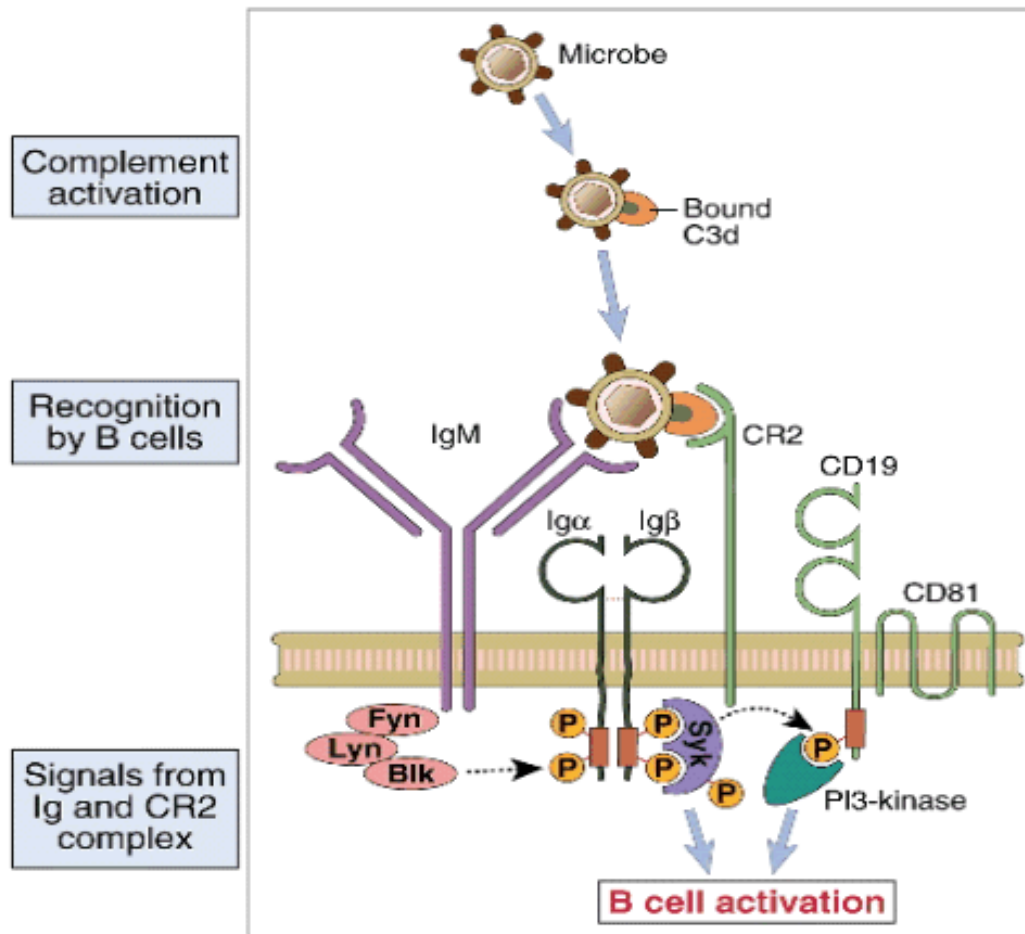
Enhancing blood vessel permeability

Mast cell and basophil granulocyte degranulation

Smooth muscle contraction

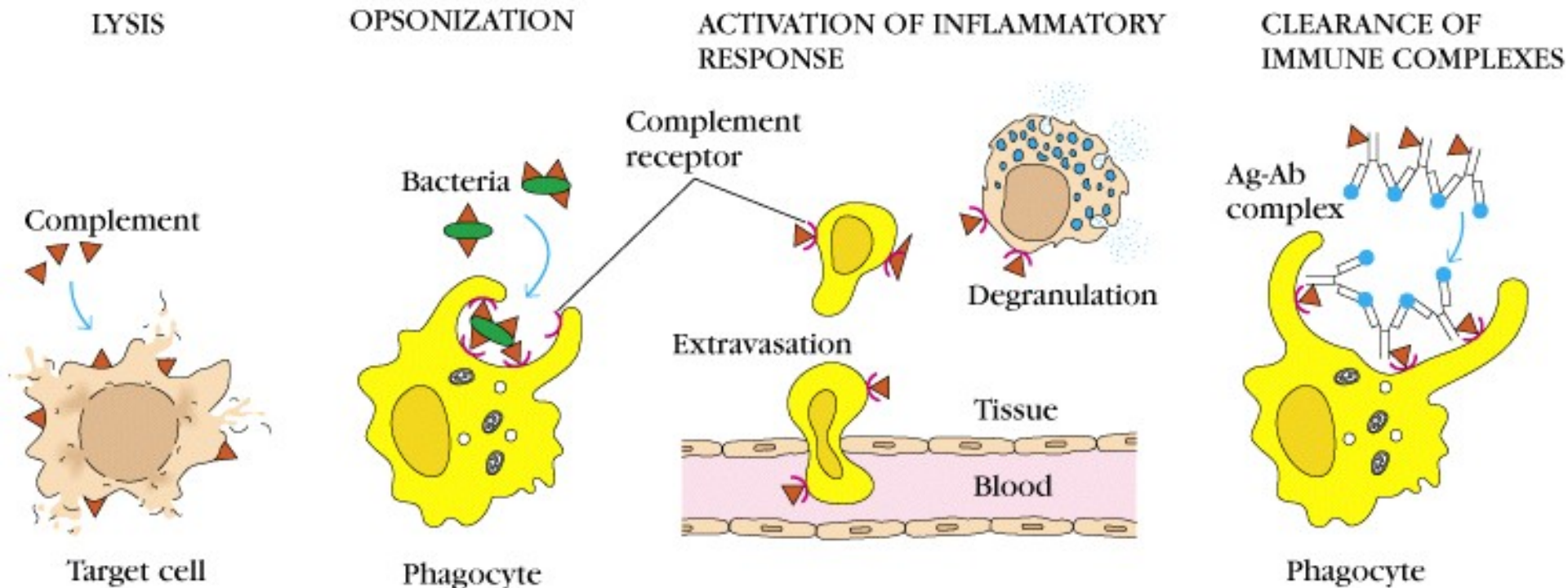
Fig. 12-17B

B sejt aktiválás fokozása

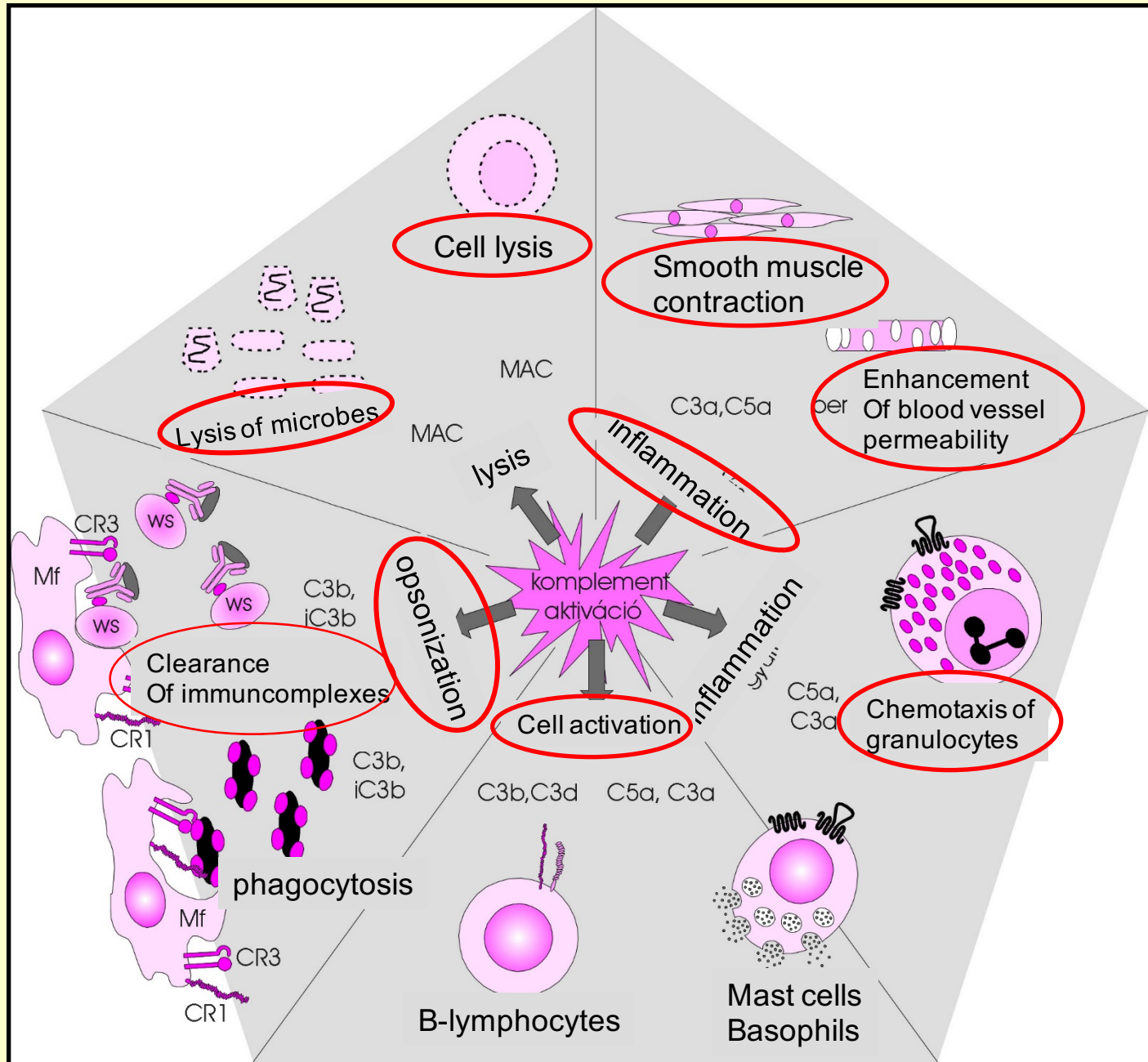


Komplement effektor funkciói:

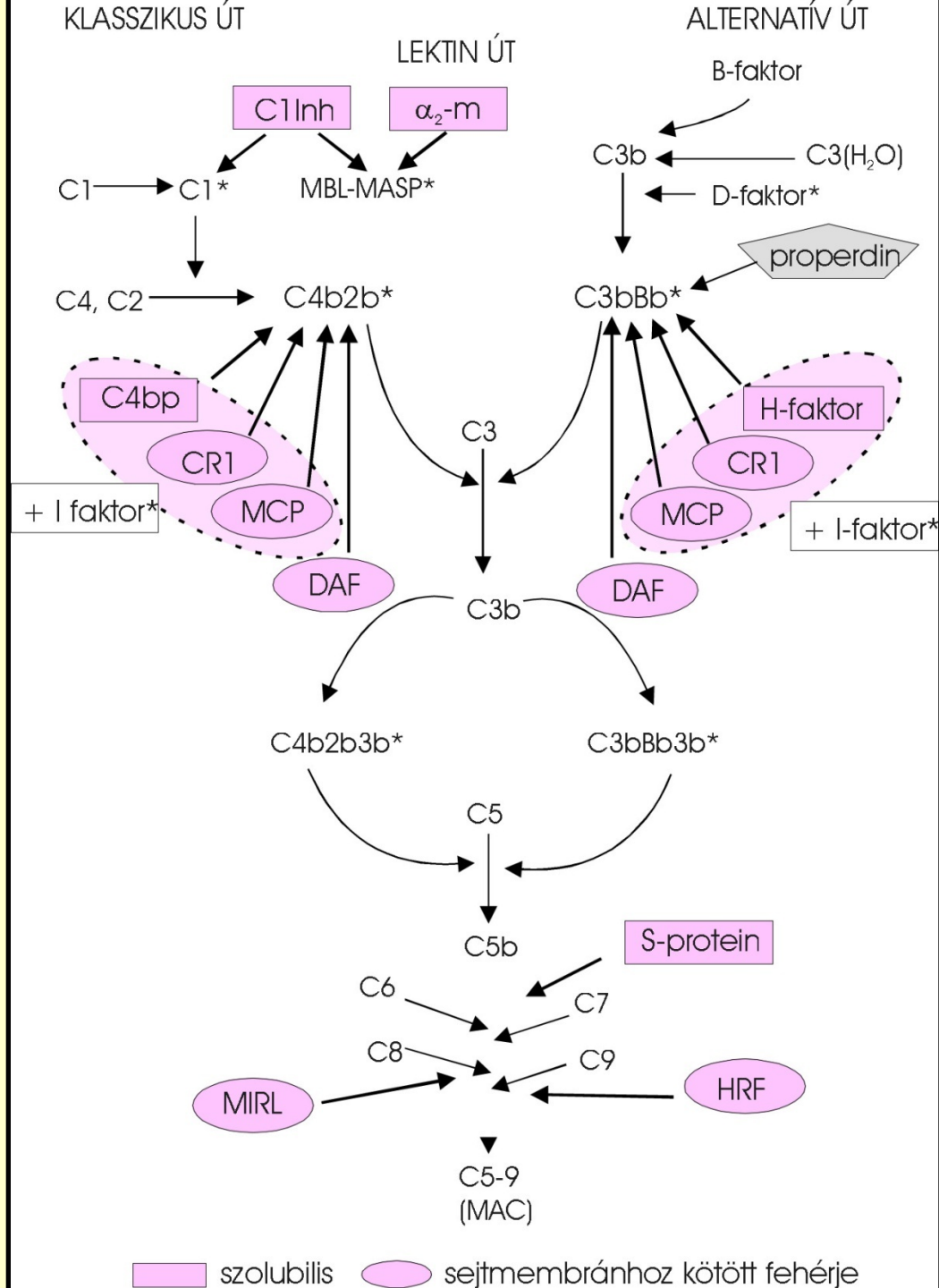
- 1. Lízis: sejtek, baktériumok, gombák, vírusok
- 2. Opszonizáció, mely segíti az antigén részecskék fagocitózist
- 3. Komplement receptorokhoz kötődés aktiválja a gyulladásos reakciót és a specifikus immunválaszt
- 4. Immunkomplexek eltakarítása a keringésből



Biological effects, mediated by the complement



A komplement kaszkád szabályozása

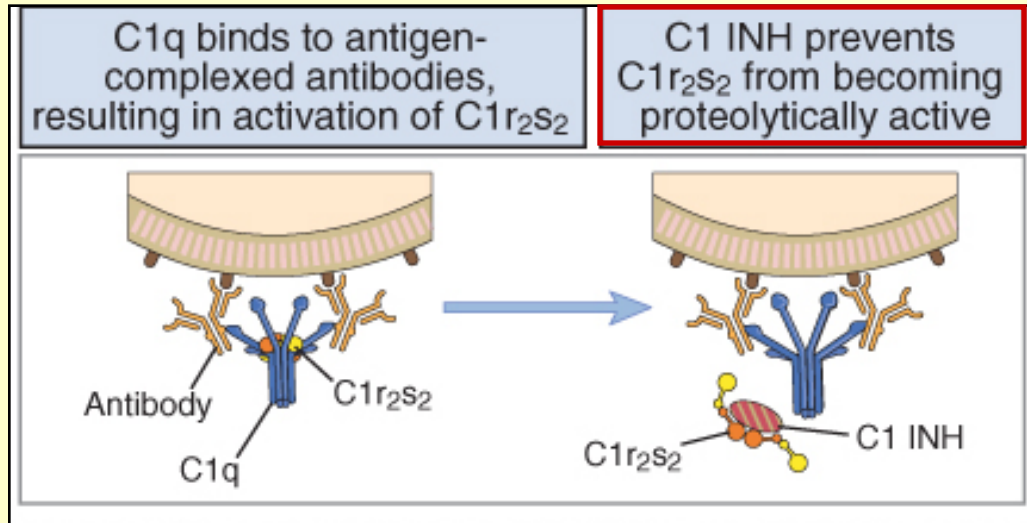


Regulatory proteins of the classical and alternative pathways

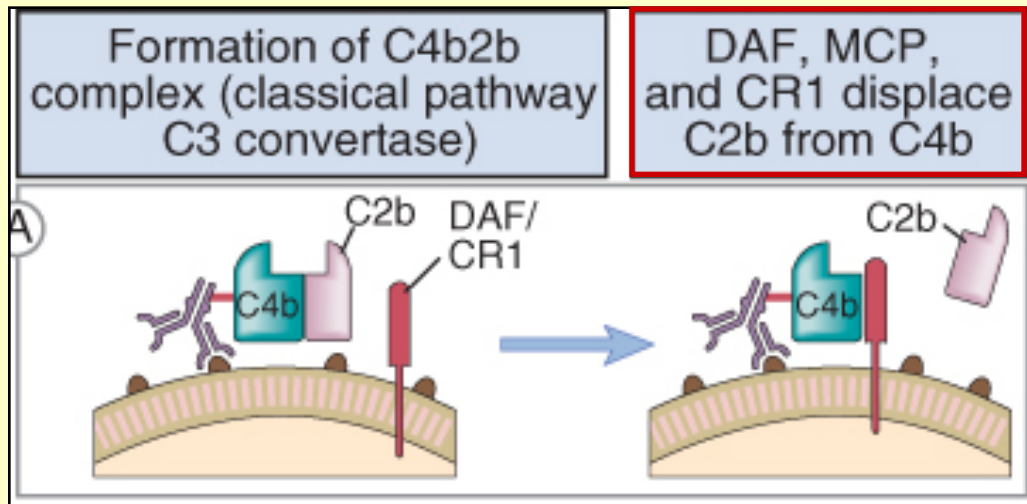
Name (symbol)	Role in the regulation of complement activation
C1 inhibitor (C1INH)	Binds to activated C1r, C1s, removing them from C1q
C4-binding protein (C4BP)	Binds C4b, displacing C2b; cofactor for C4b cleavage by I
Complement receptor 1 (CR1)	Binds C4b, displacing C2b, or C3b displacing Bb; cofactor 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

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 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