

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

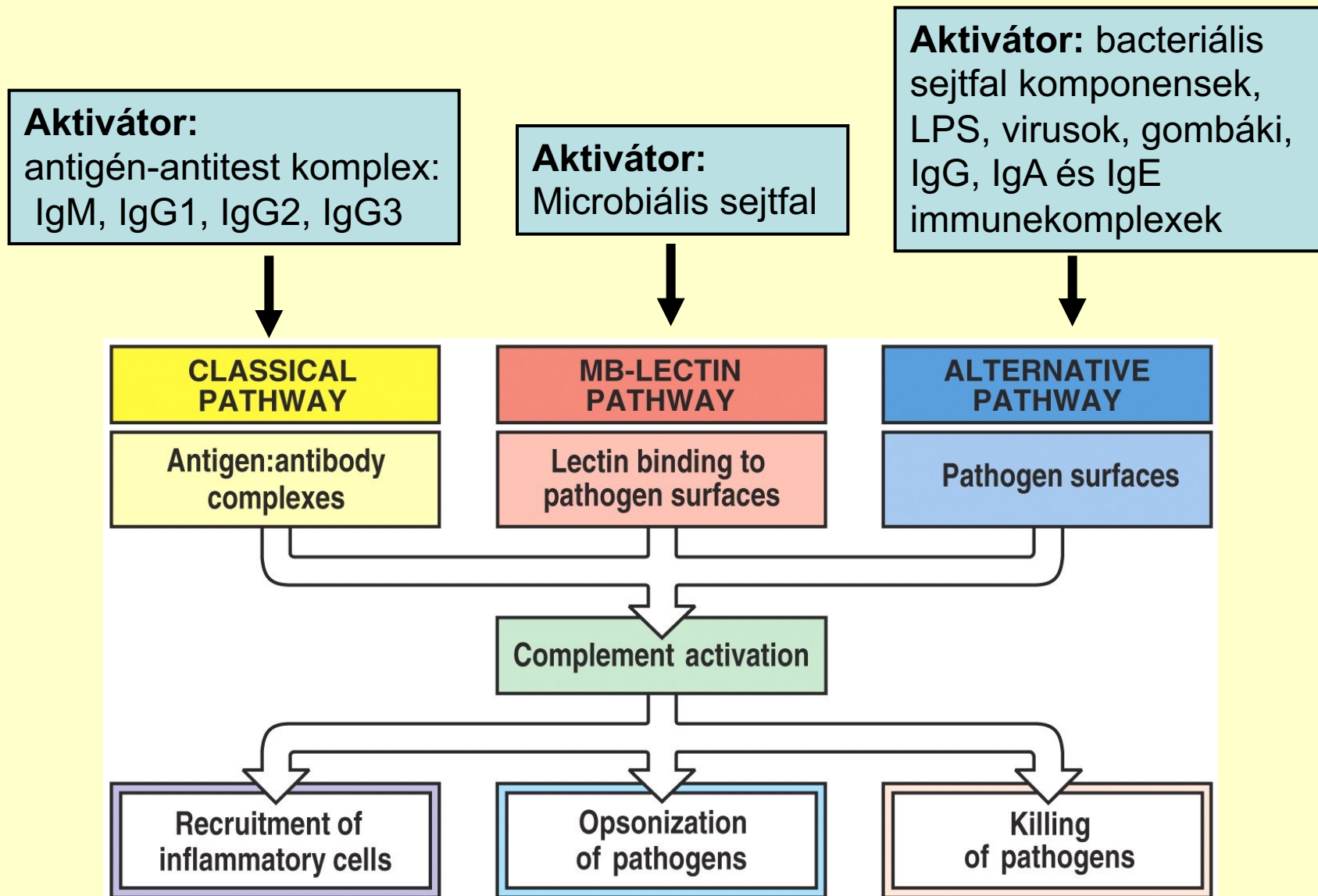


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A klasszikus útvonal aktiváció korai lépései

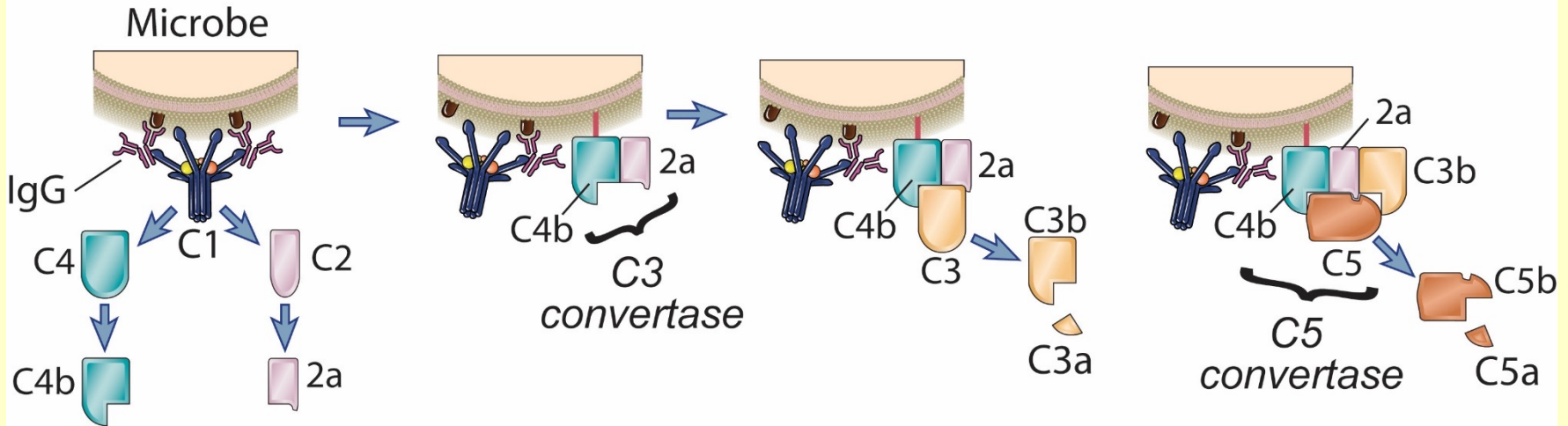
Classical Pathway

Binding of complement proteins to microbial cell surface or antibody

Formation of C3 convertase

Cleavage of C3

Formation of C5 convertase



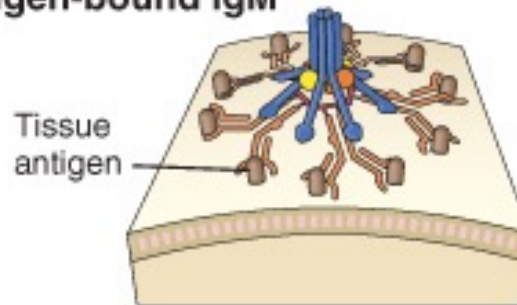
Complement activation

(A) Soluble IgM (inaccessible Fc)



No

(B) Antigen-bound IgM



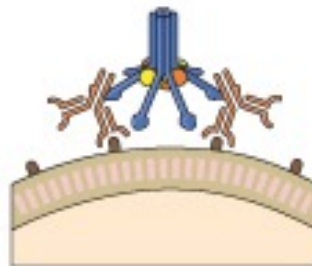
Yes

(C) Soluble IgG (Fc portions not adjacent)



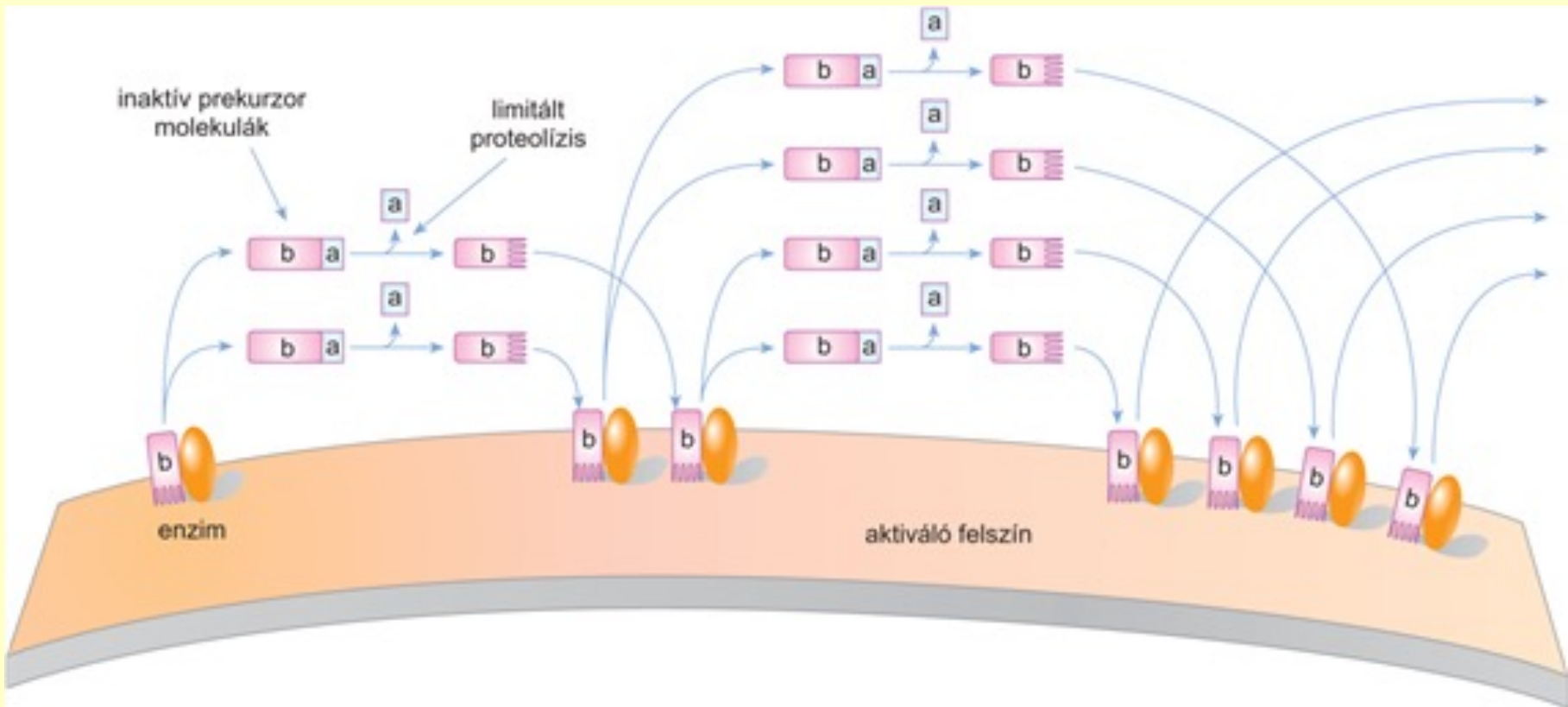
No

(D) Antigen-bound IgG

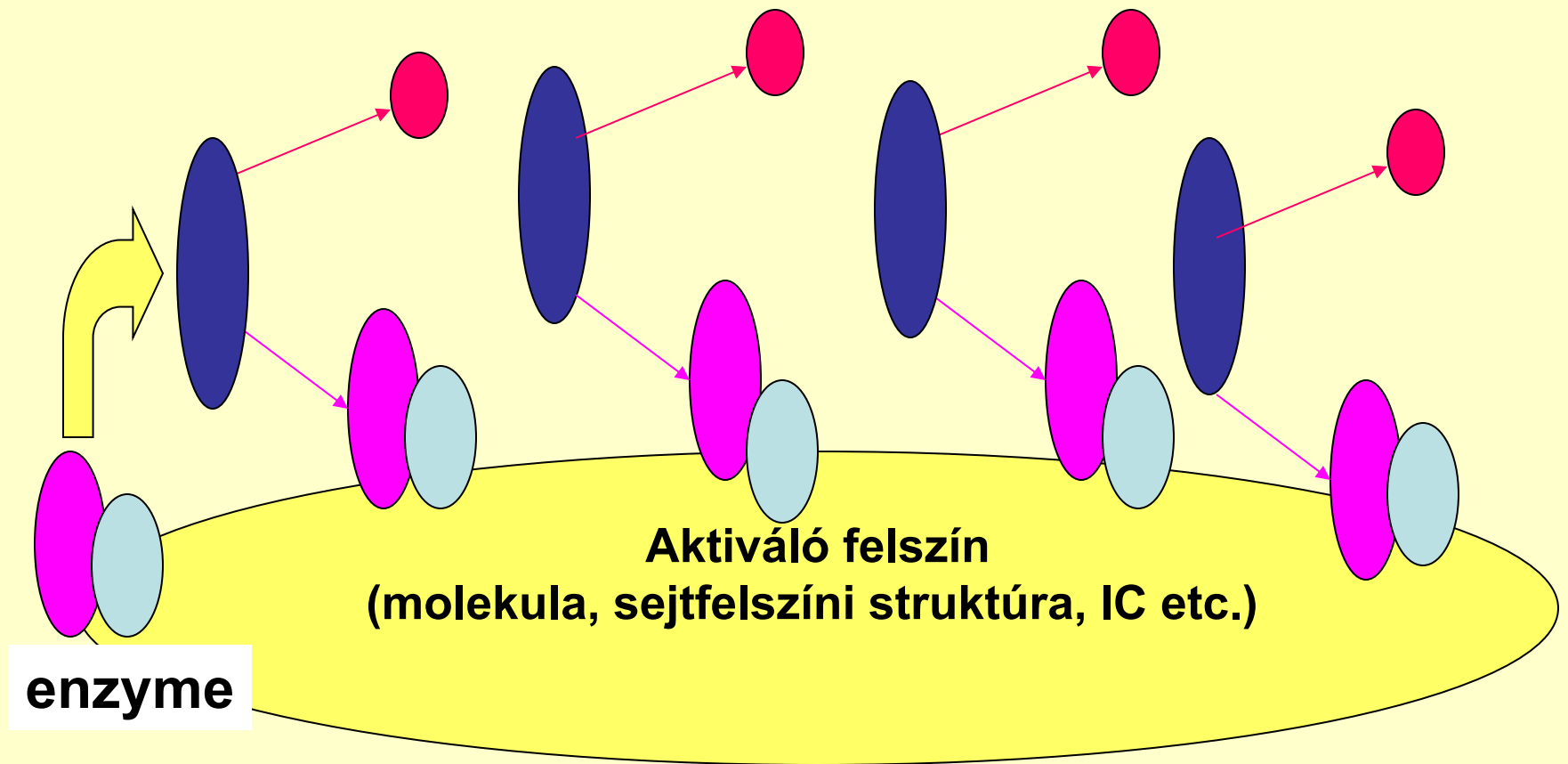


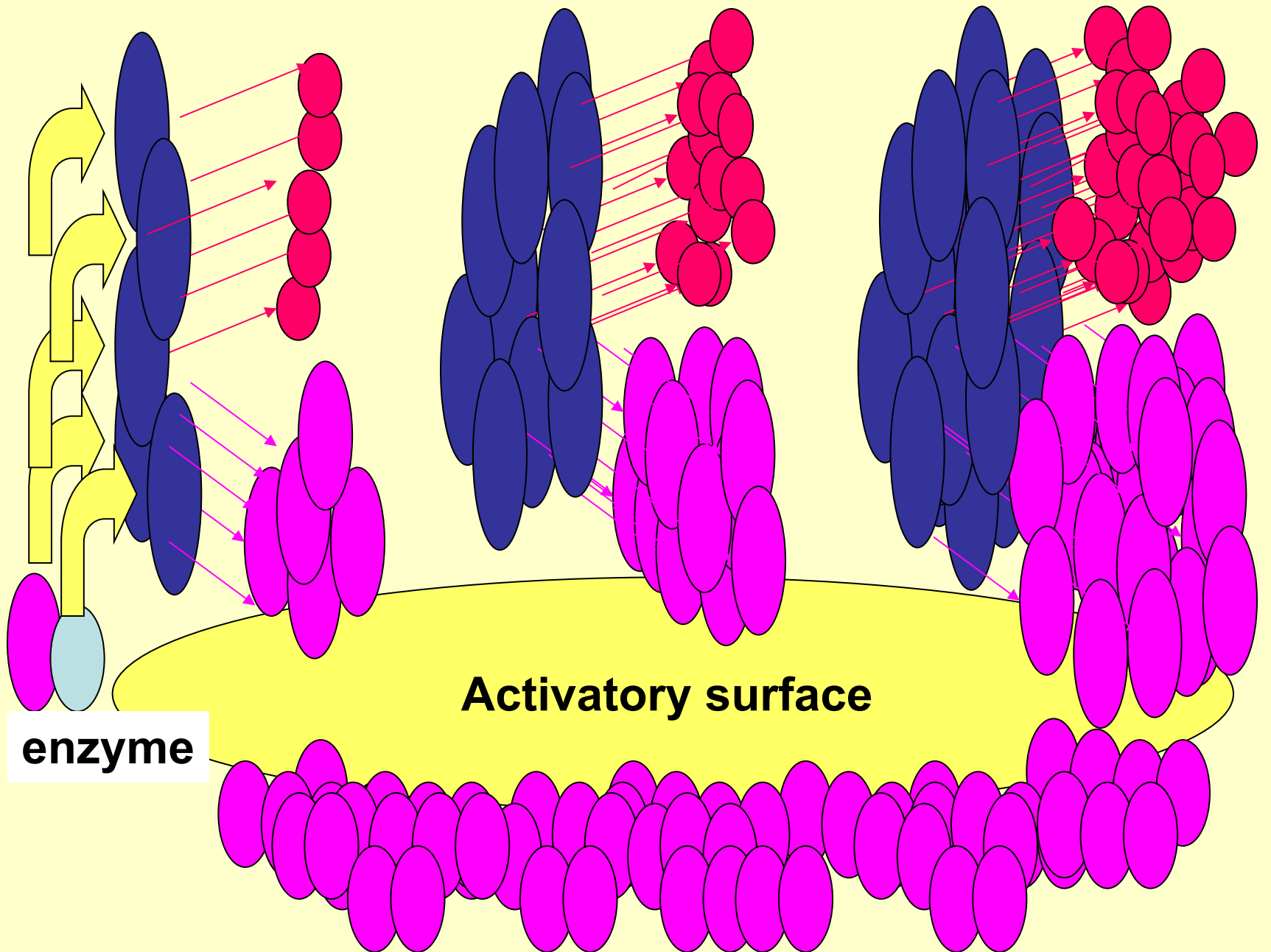
Yes

A komplementaktiválás enzimkaszkája



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





A lektin út első komponensei

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

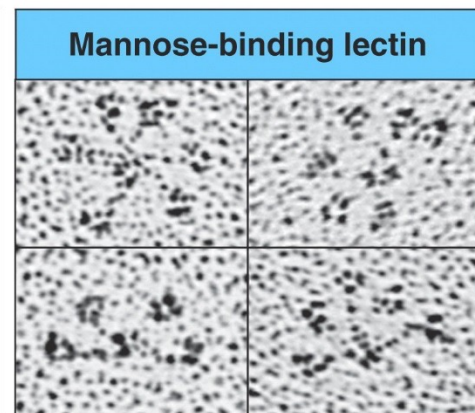
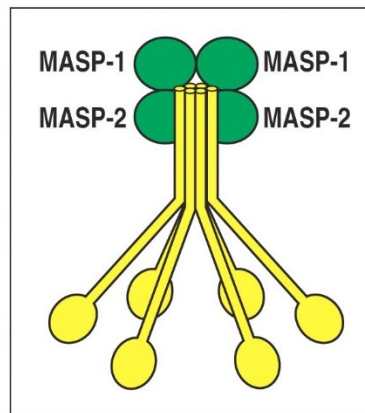
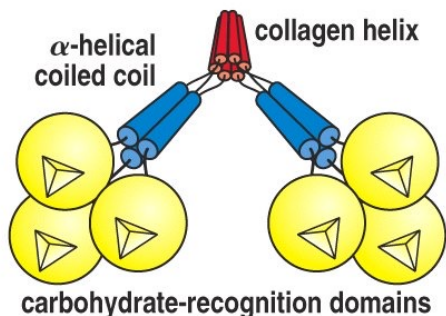
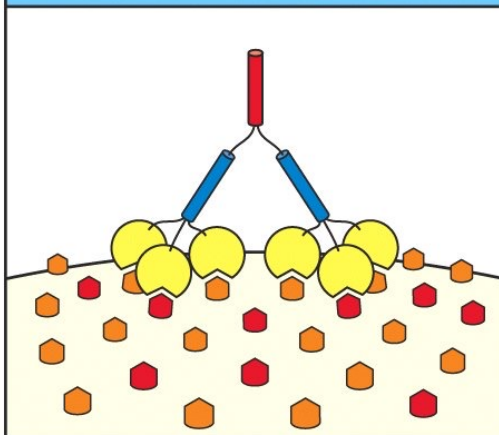


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

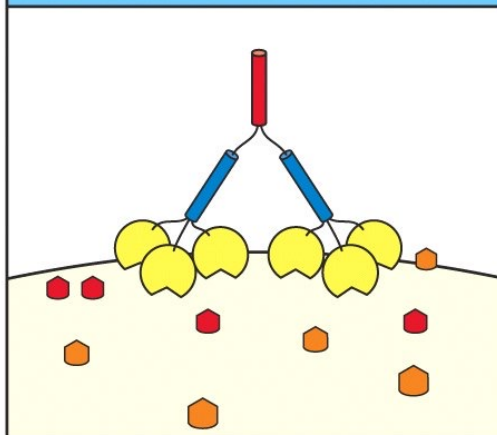


Figure 2-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MASP

MBL: mannose binding lectin

MASP: mannose associated serine protease

A lektin útvonal korai lépései

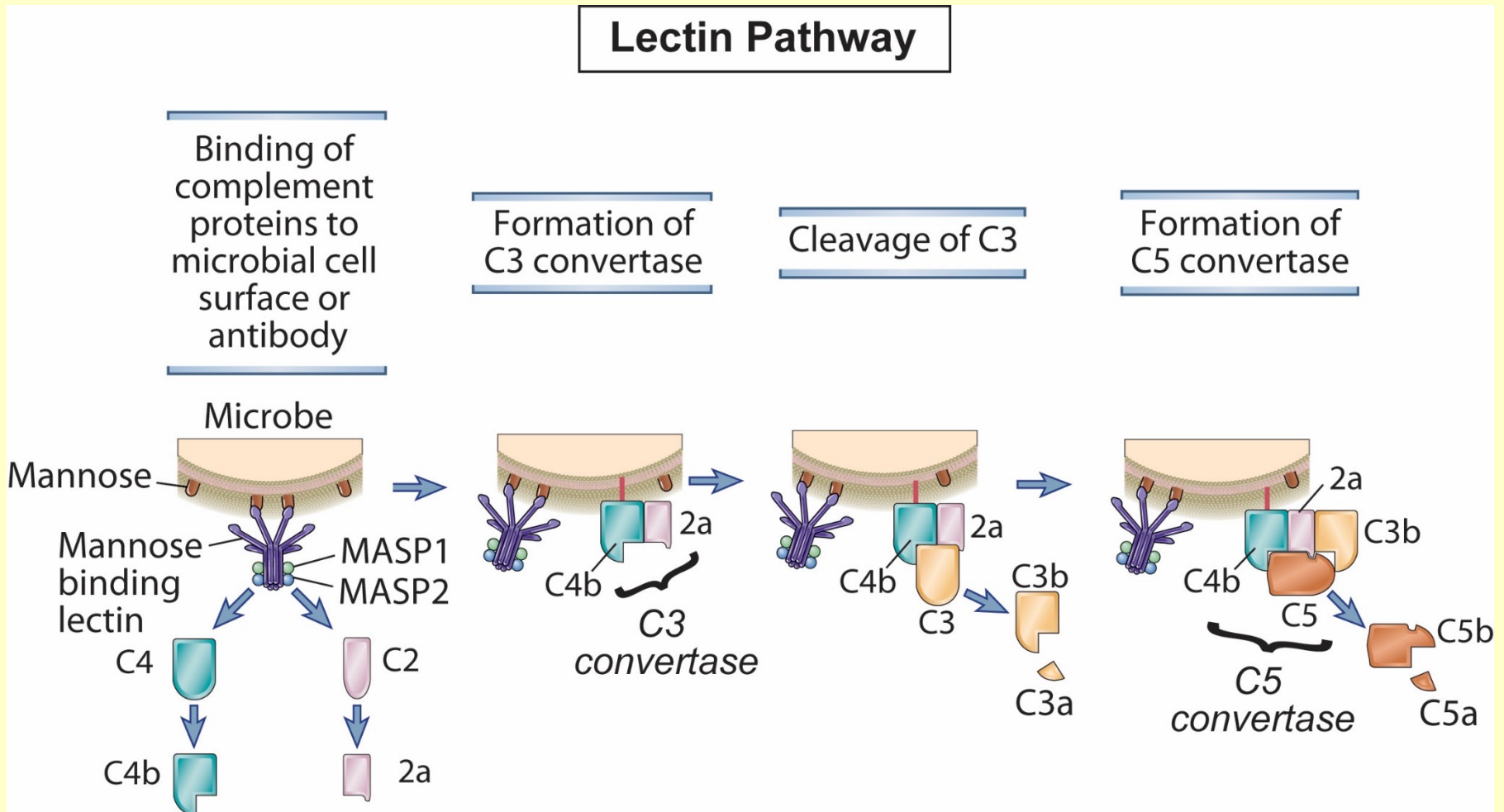


Fig. 12-6C

Az alternatív útvonal korai lépései

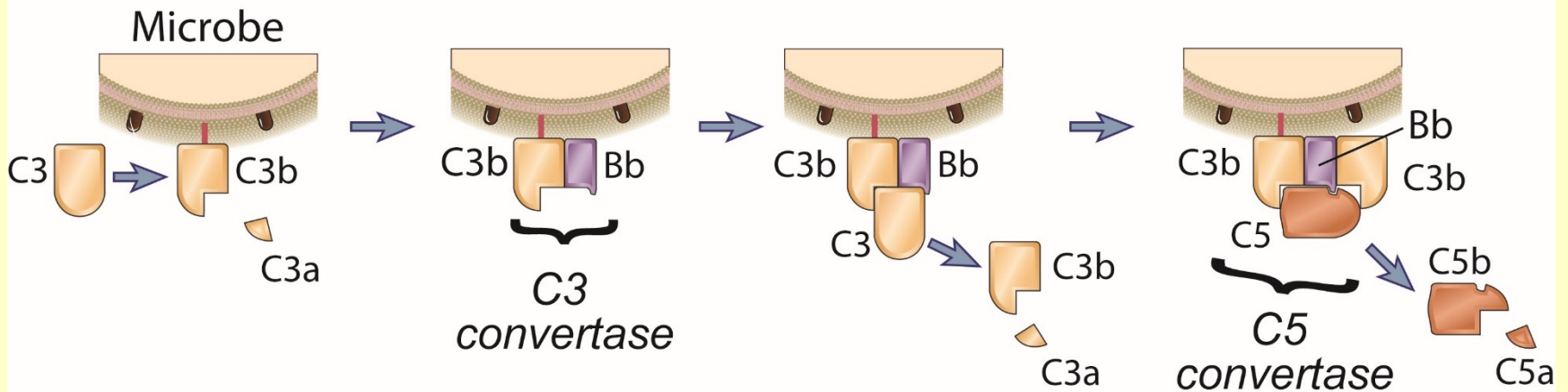
Alternative Pathway

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

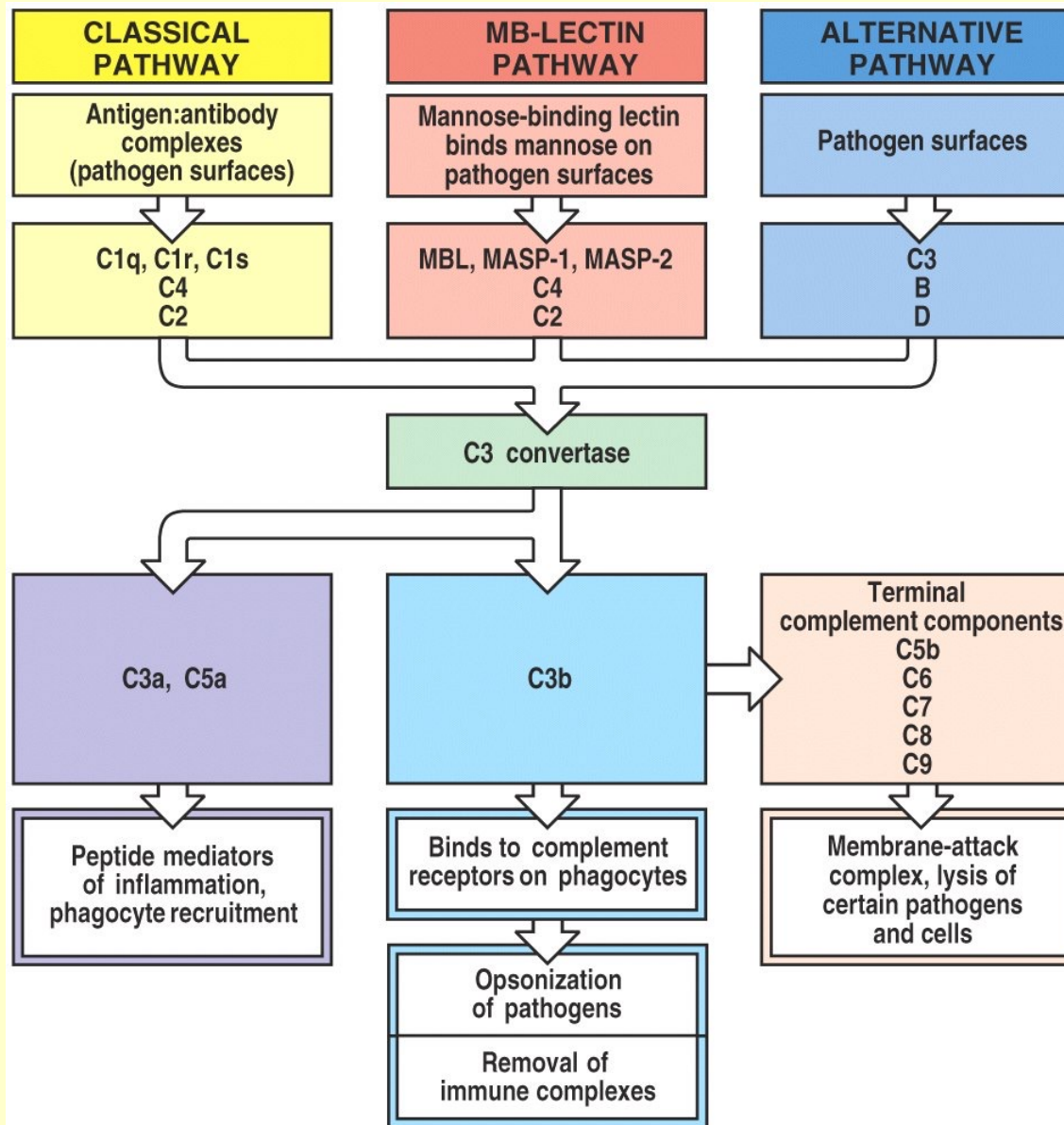
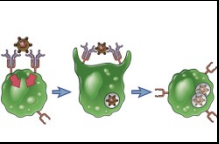


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



A komplement aktiváció késői fázisa: MAC képződés

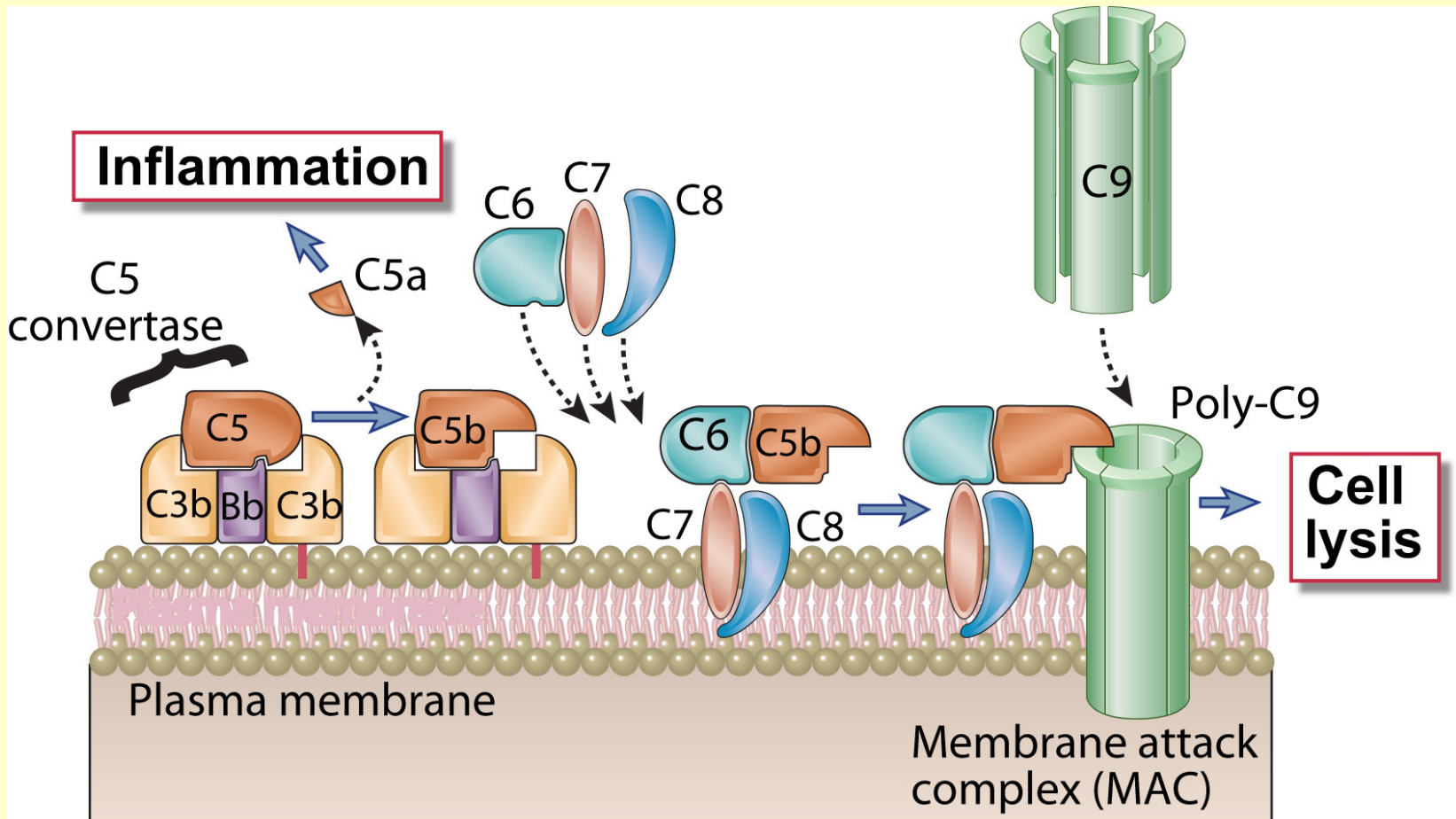
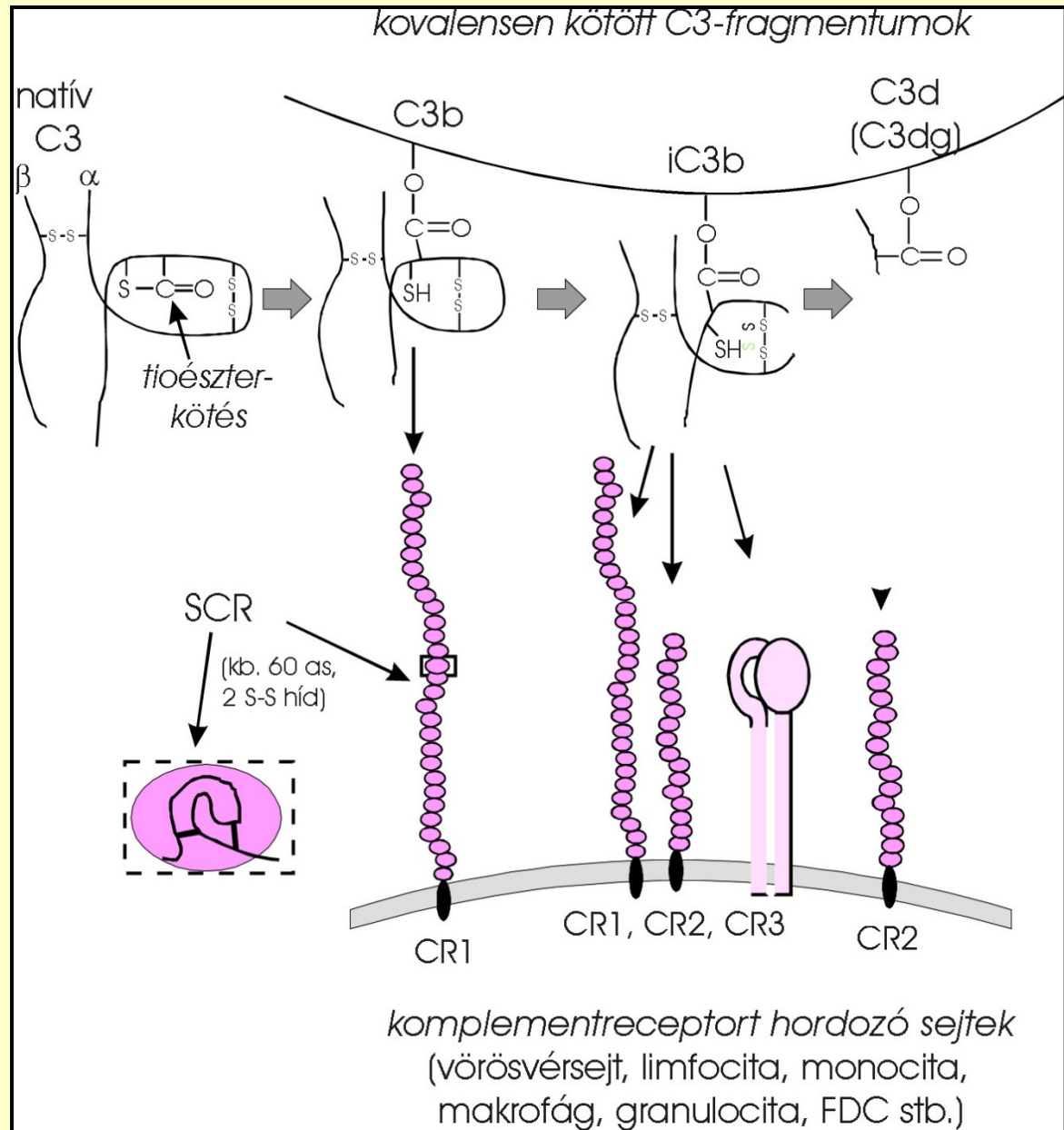


Fig. 12-12

C3b kötő Receptorok

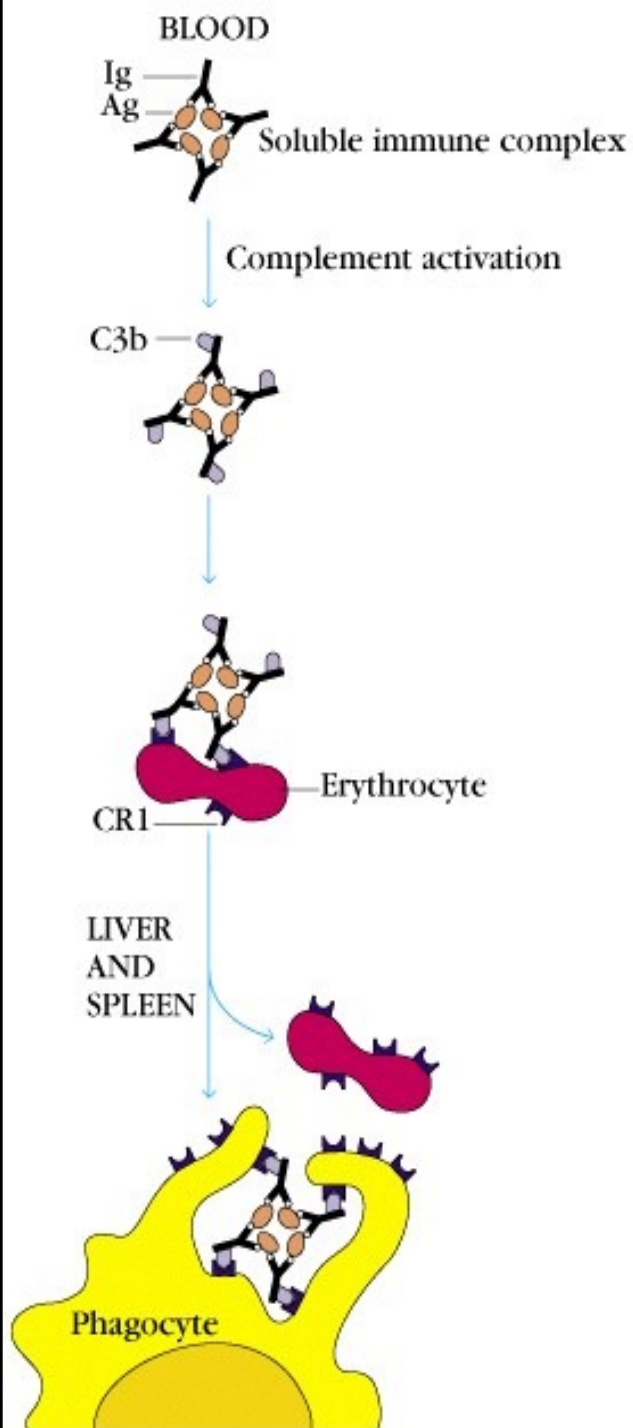
Komplement Receptorok (CR)



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)

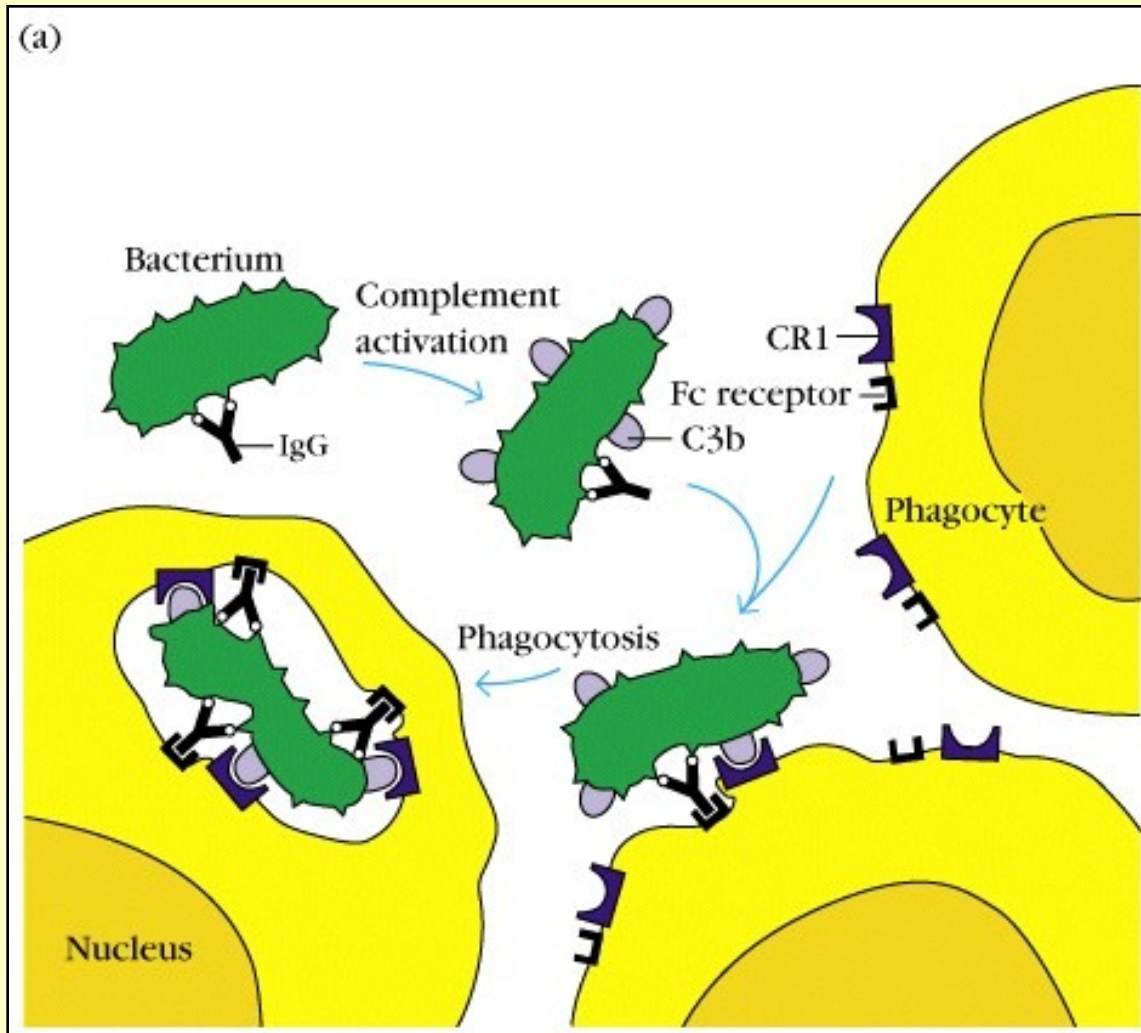


Immunkomplexek eltakarítása a vérből

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:

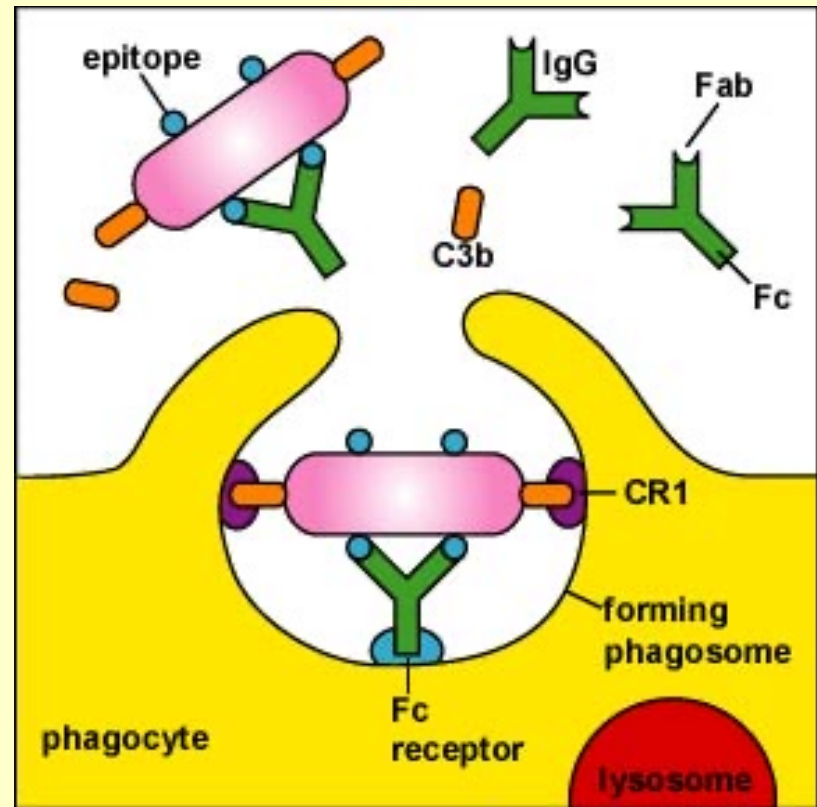
IgG, IgE → FcR

C3b → CR közvetített fagocitózis + lízis

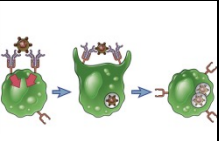
MBL → lízis

CRP → fagocitózis

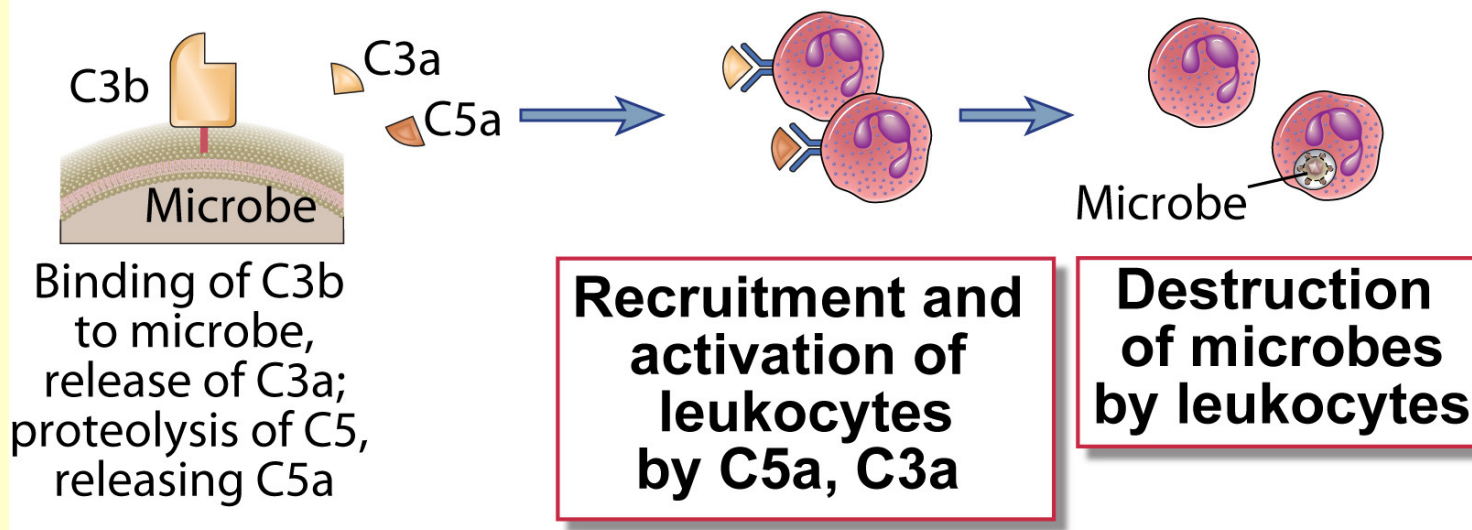
SP-A → fagocitózis



A C3a és C5a szerepe



Stimulation of inflammatory reactions



Chemotaxis of granulocytes

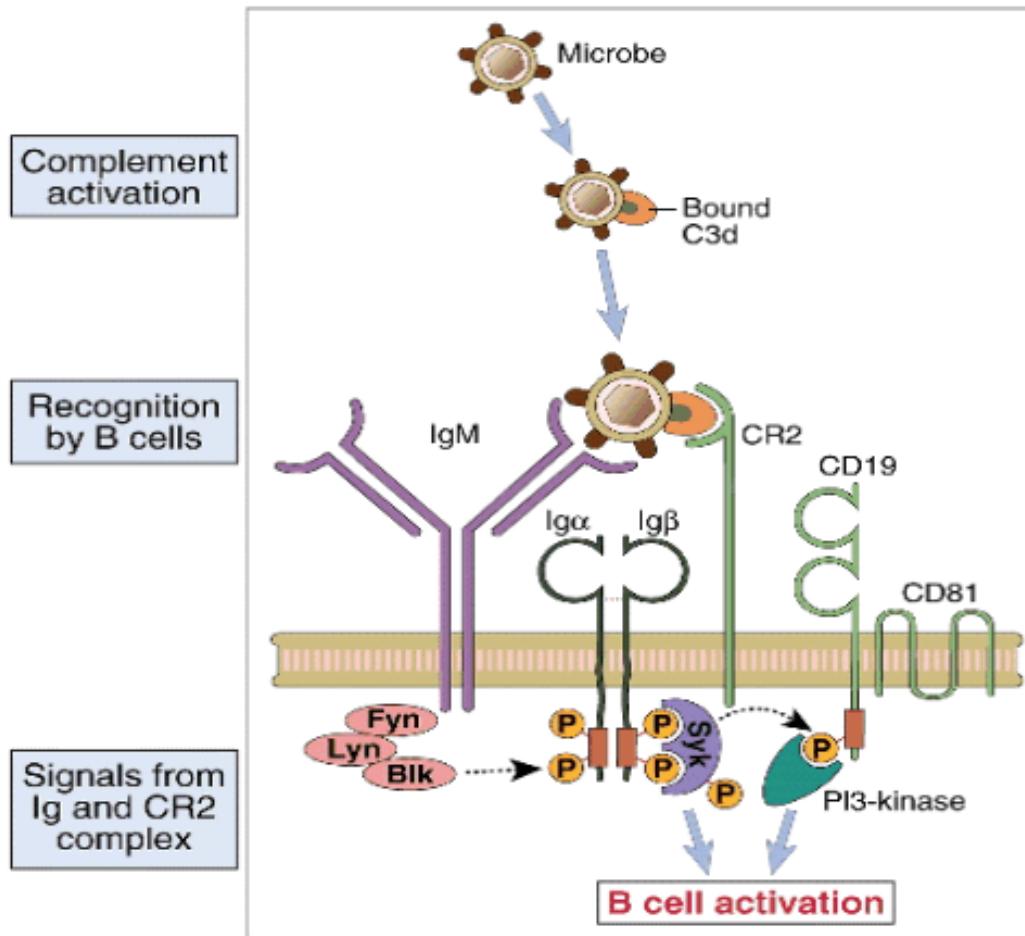
Enhancing blood vessel permeability

Mast cell and basophil granulocyte degranulation

Smooth muscle contraction

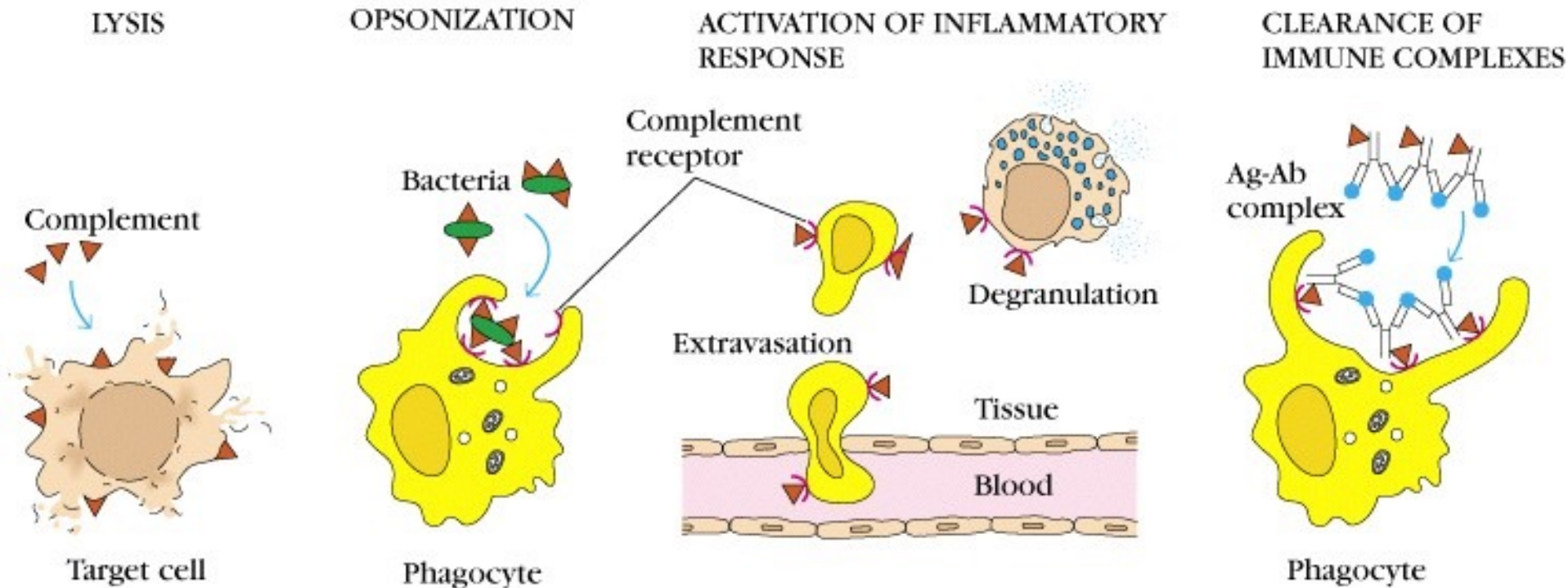
Fig. 12-17B

B sejt aktiválás fokozása

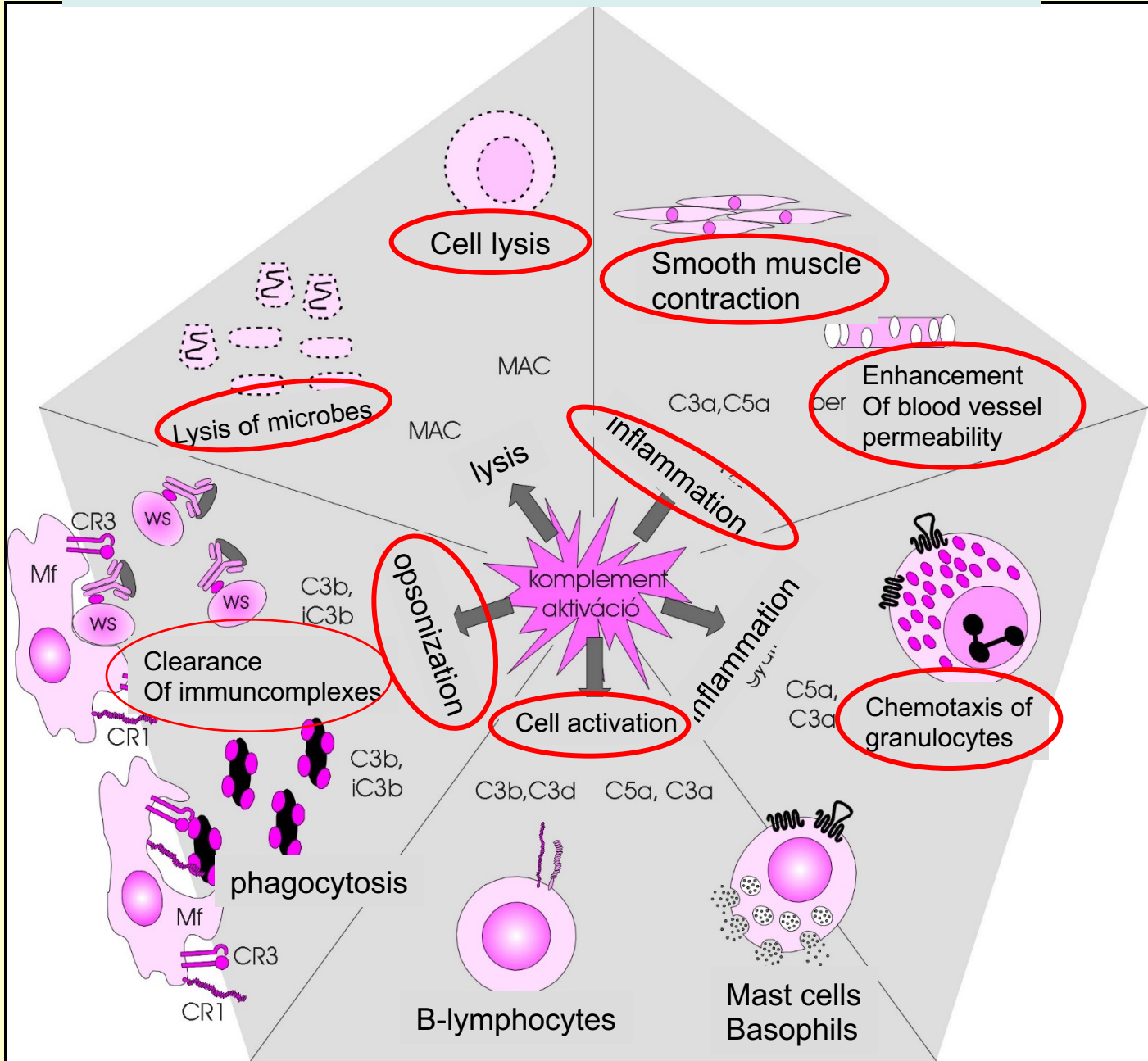


Komplement effektor funkciói:

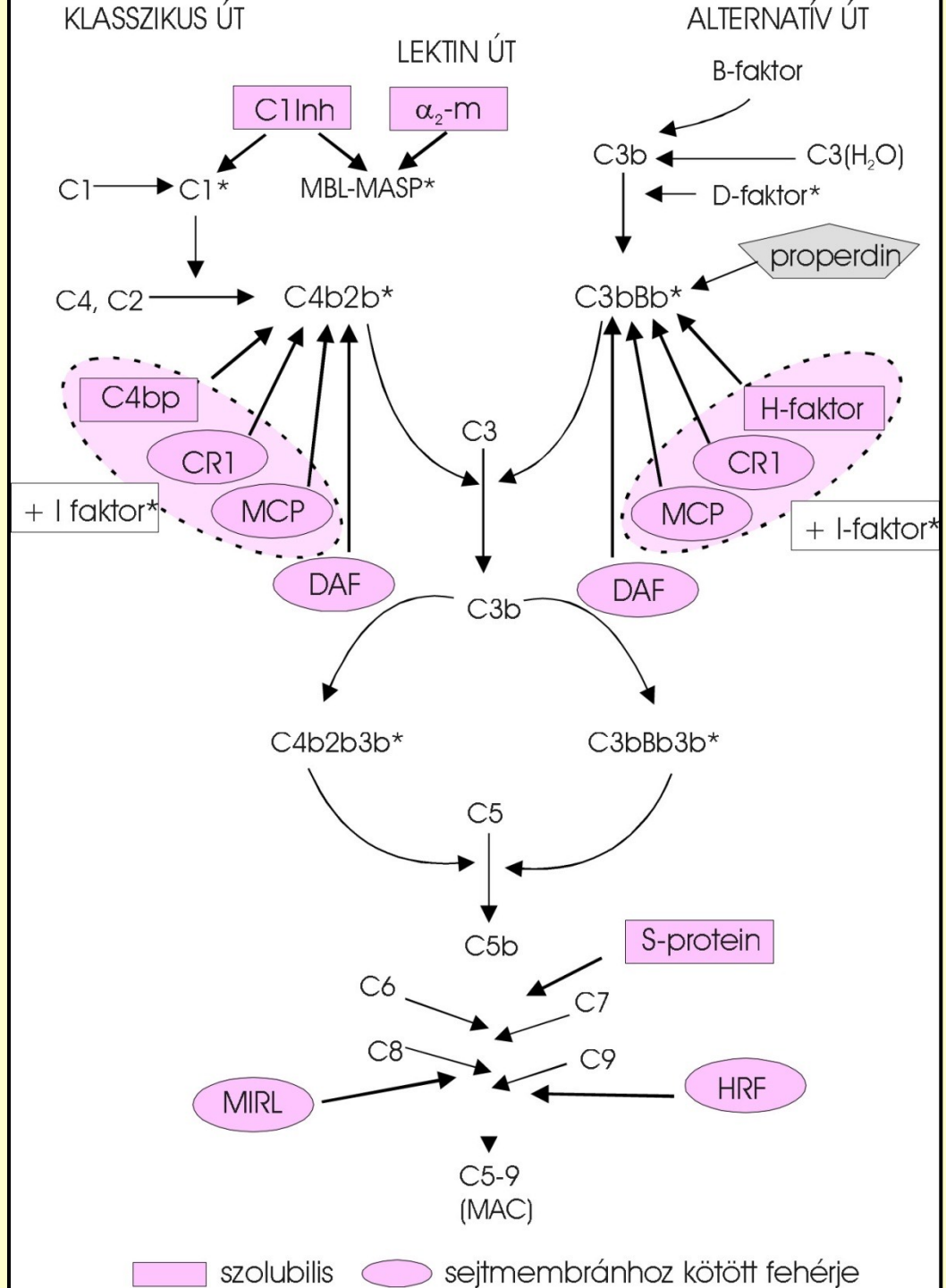
- 1. Lízis: sejtek, baktériumok, gombák, vírusok
- 2. Opszonizáció, mely segíti az antigén részecskék fagocitózist
- 3. Komplement receptorokhoz kötődés aktiválja a gyulladást és a specifikus immunválaszt
- 4. Immunkomplexek eltakarítása a keringésből



A komplement biológiai hatásai



A komplement kaszkád szabályozása

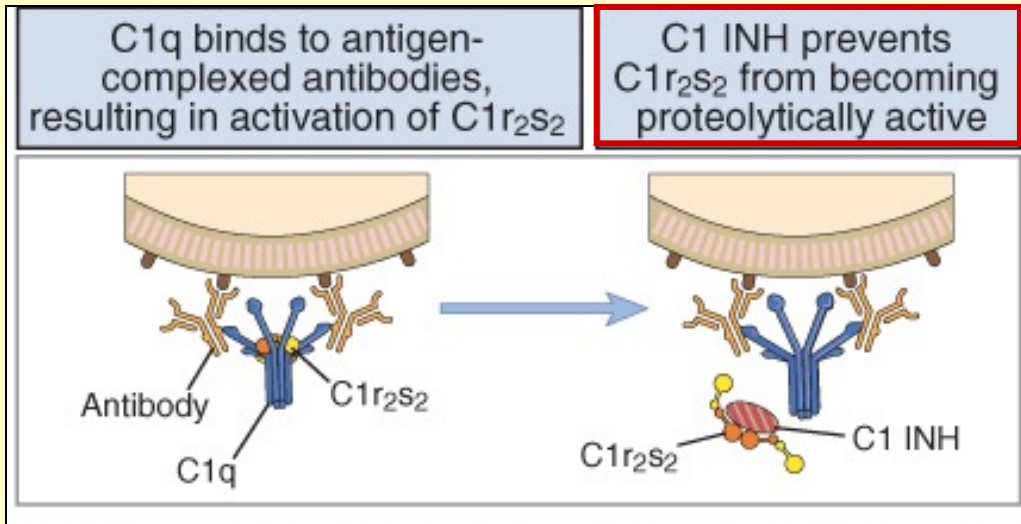


Regulatory proteins of the classical and alternative pathways

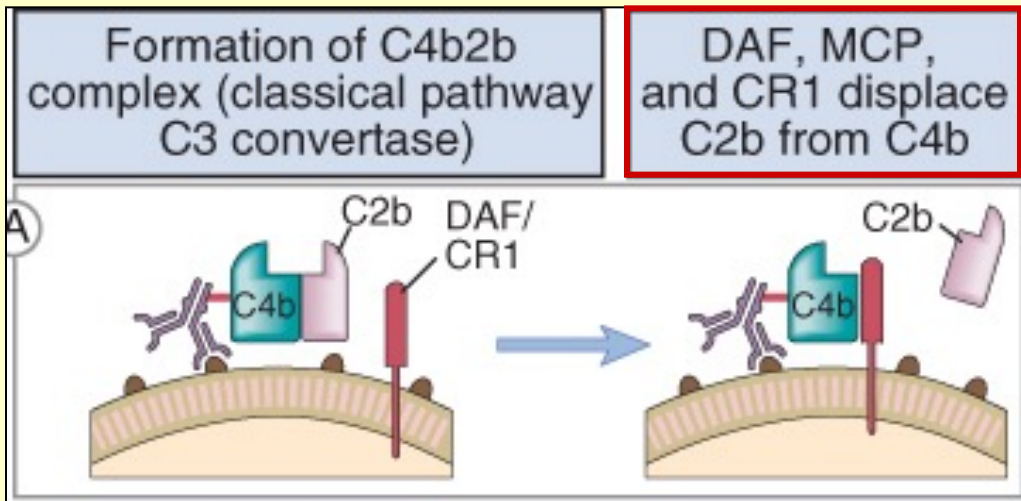
| Name (symbol) | Role in the regulation of complement activation |
|---------------------------------|---|
| C1 inhibitor (C1INH) | Binds to activated C1r, C1s, removing them from C1q |
| C4-binding protein (C4BP) | Binds C4b, displacing C2b; cofactor for C4b cleavage by I |
| Complement receptor 1 (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 polymorfizmusok → szabályozatlan komplement aktiváció a saját sejtek felszínén: időskori makula degeneráció
- Mutációk a C1 inhibitor génben: [hereditær 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