

Prof. dr K. Dimitrovski – za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM

СИСТЕМ НА КОМПЛЕМЕНТ

Проф. д-р Кочо Димитровски

прилагодено според:

Prof. dr K. Dimitrovski – za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM

што ќе научите ...

Функција на комплемент

Компоненти на комплементот

Активација на комплементот

Регулација на комплементот

Биолошки последици од активација на комплементот

Недостатоци во системот на комплемент

complement was so coined by Paul Ehrlich because it complements the action of antibody in destroying microorganisms.

Врзувањето на Ат-Аг нема видлива корист (со исклучок кога антителото го покрива вирусот или бакетијата со што го спречува да се врзе за целната клетка), се додека не се активира некој **ефекторниот механизам – КОМПЛЕМЕНТОТ**.

или,

АНТИТЕЛАТА ја покажуваат целта, а **КОМПЛЕМЕНТОТ** ја уништува.

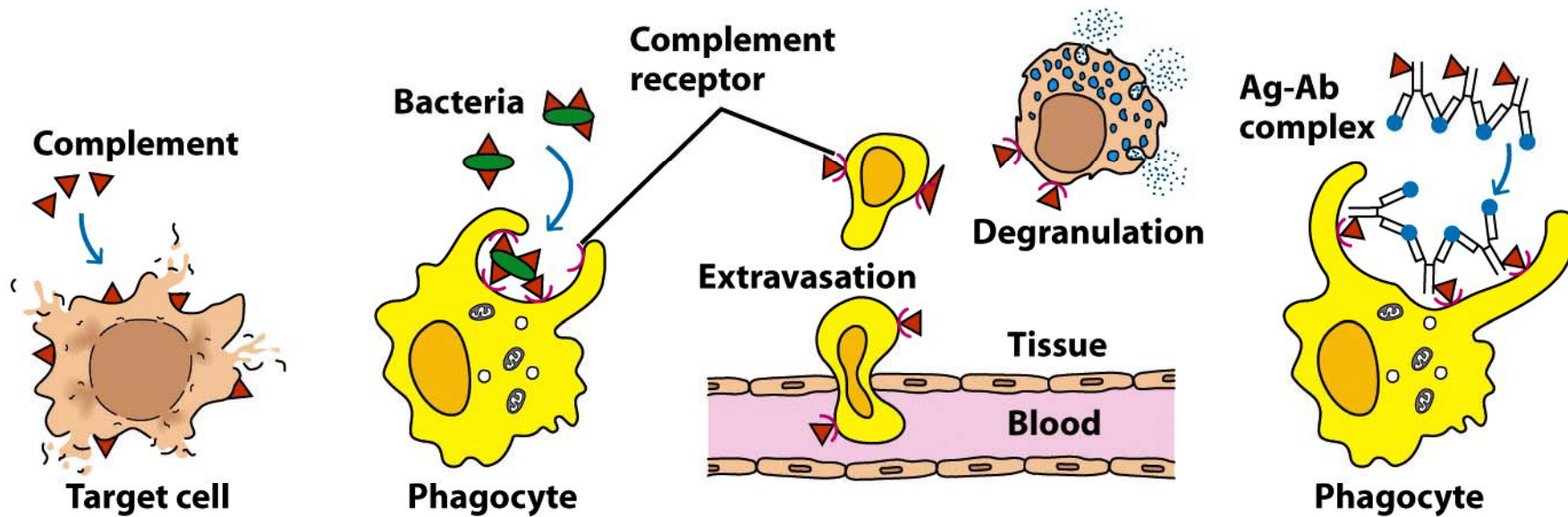
Функции на комплементот

лиза

опсонизација

активација на
воспалителен
одговор

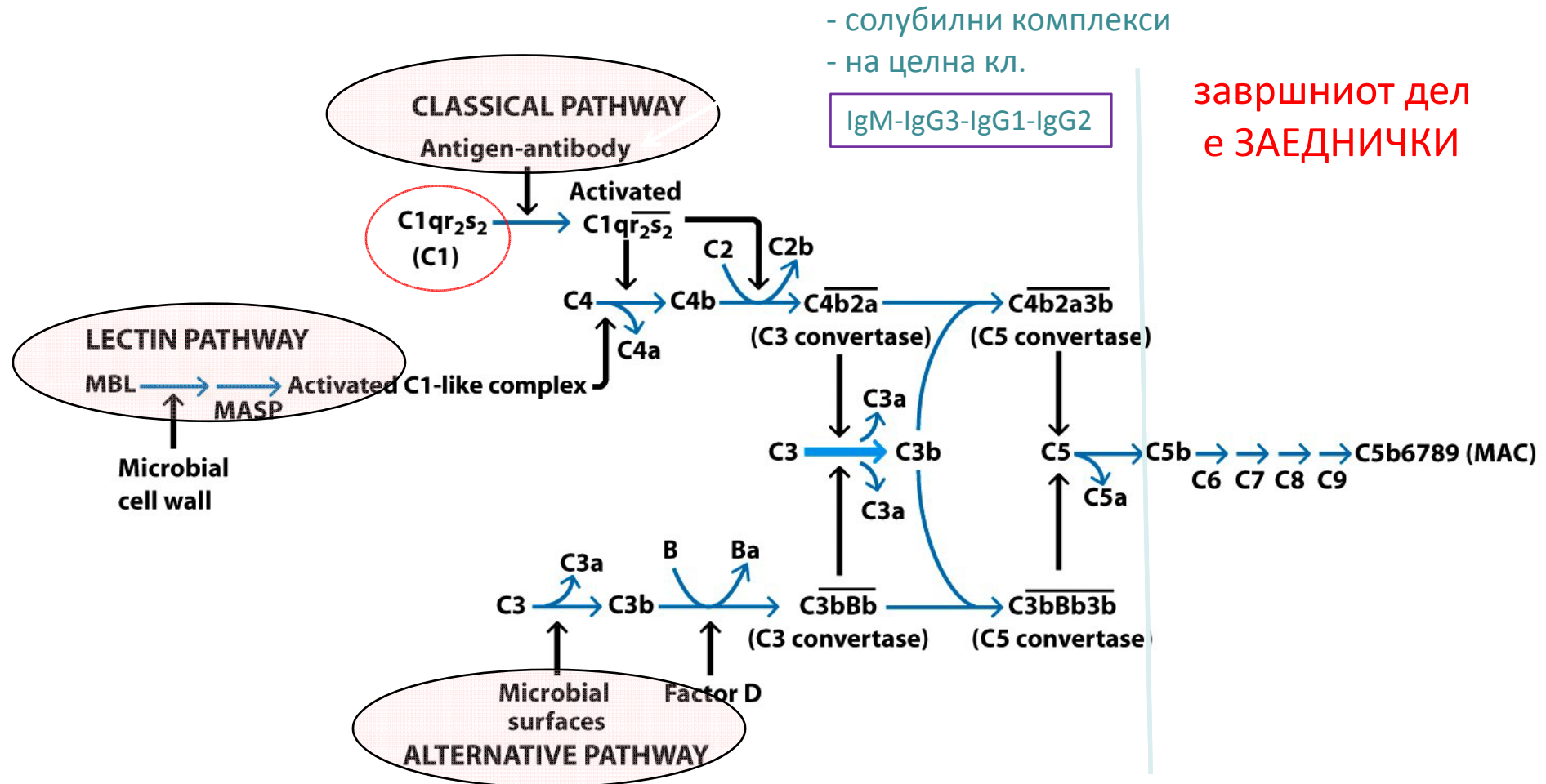
клиренс на имуни
комплекси



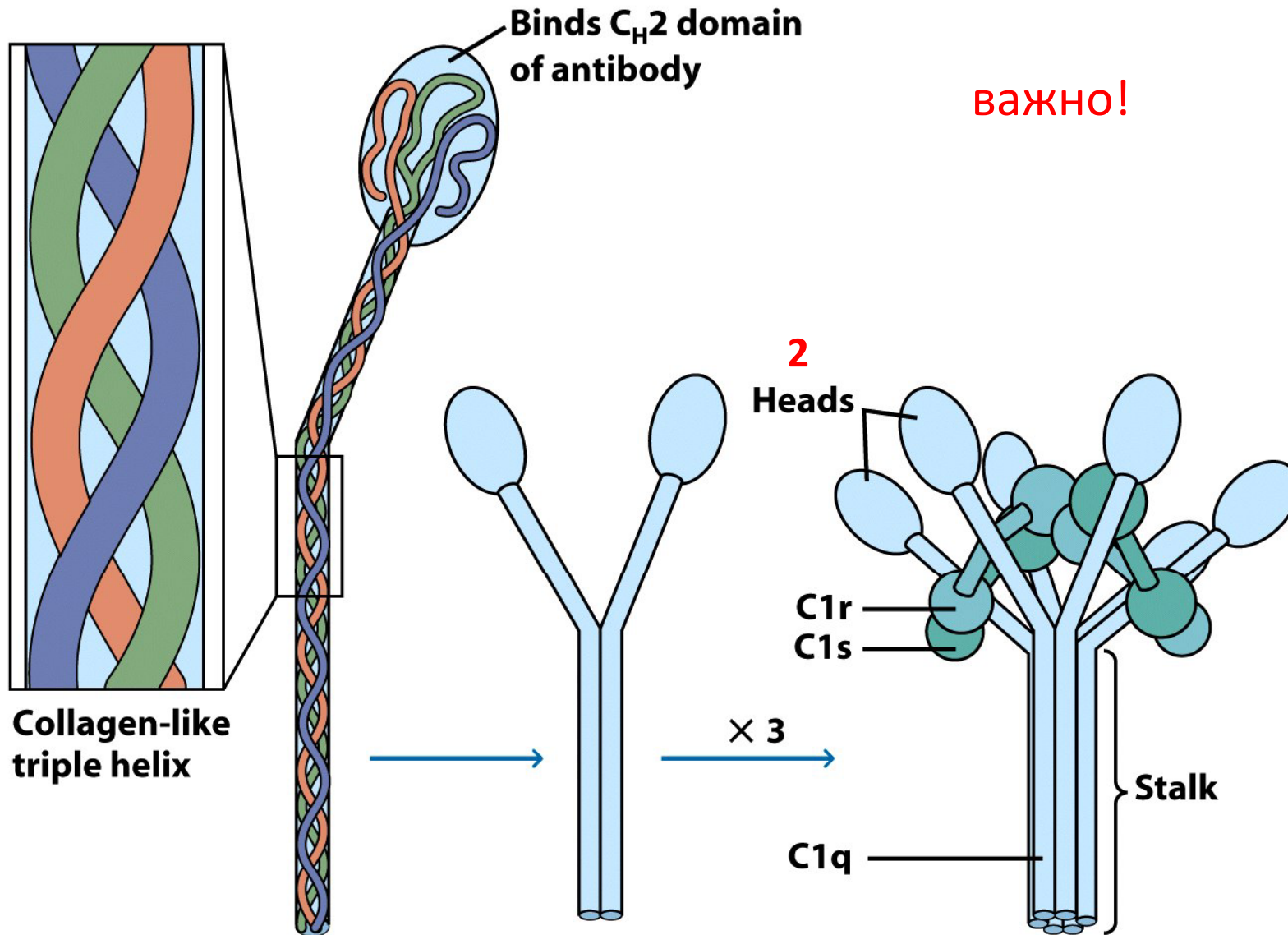
Компоненти на комплементот

- 30-тина солубилни протеини и гликопротеини, кои се синтетизираат во хепар, моноцити, ткивни макрофаги, епителни клетки на ГИТ, генитоуринарен тракт.
- се изразуваат нумерички: C1-C9 или со букви: фактор D, B;
- циркулират како проензими – зимогени (неактивни форми), се додека протеолитичките ензими не го “отцепат” инхибиторниот фрагмент, со што ќе се прикаже активното место на молекулата. Многу компоненти од системот служат како супстрат за претходната компонента, а потоа се ензим за активирање на следната компонента (каскаден систем).
- по расцепување на компонентата на комплементот, помалиот фрагмен = **a**; поголемиот = **b**. (исклучок е компонентата C2).

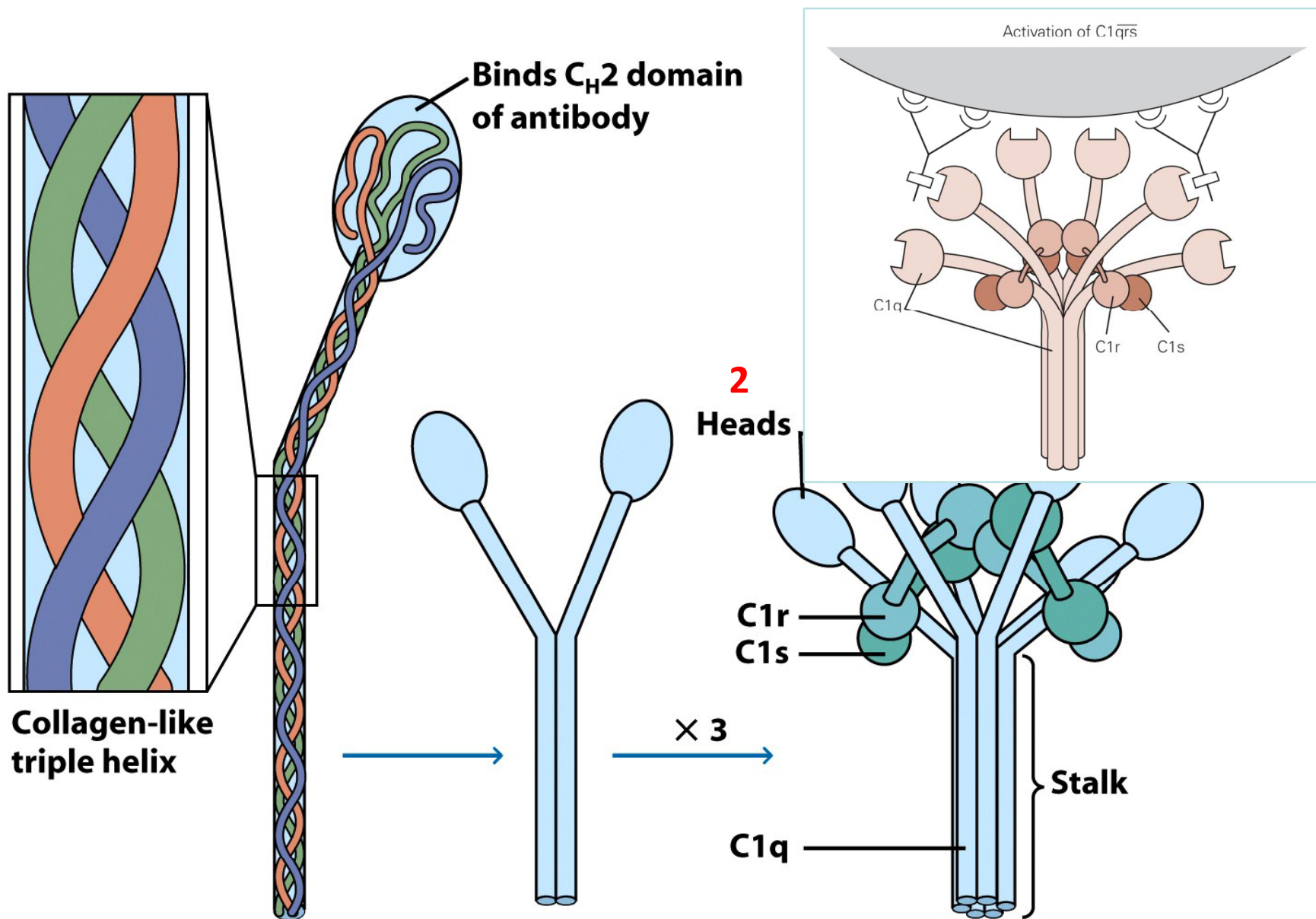
Активација на комплементот



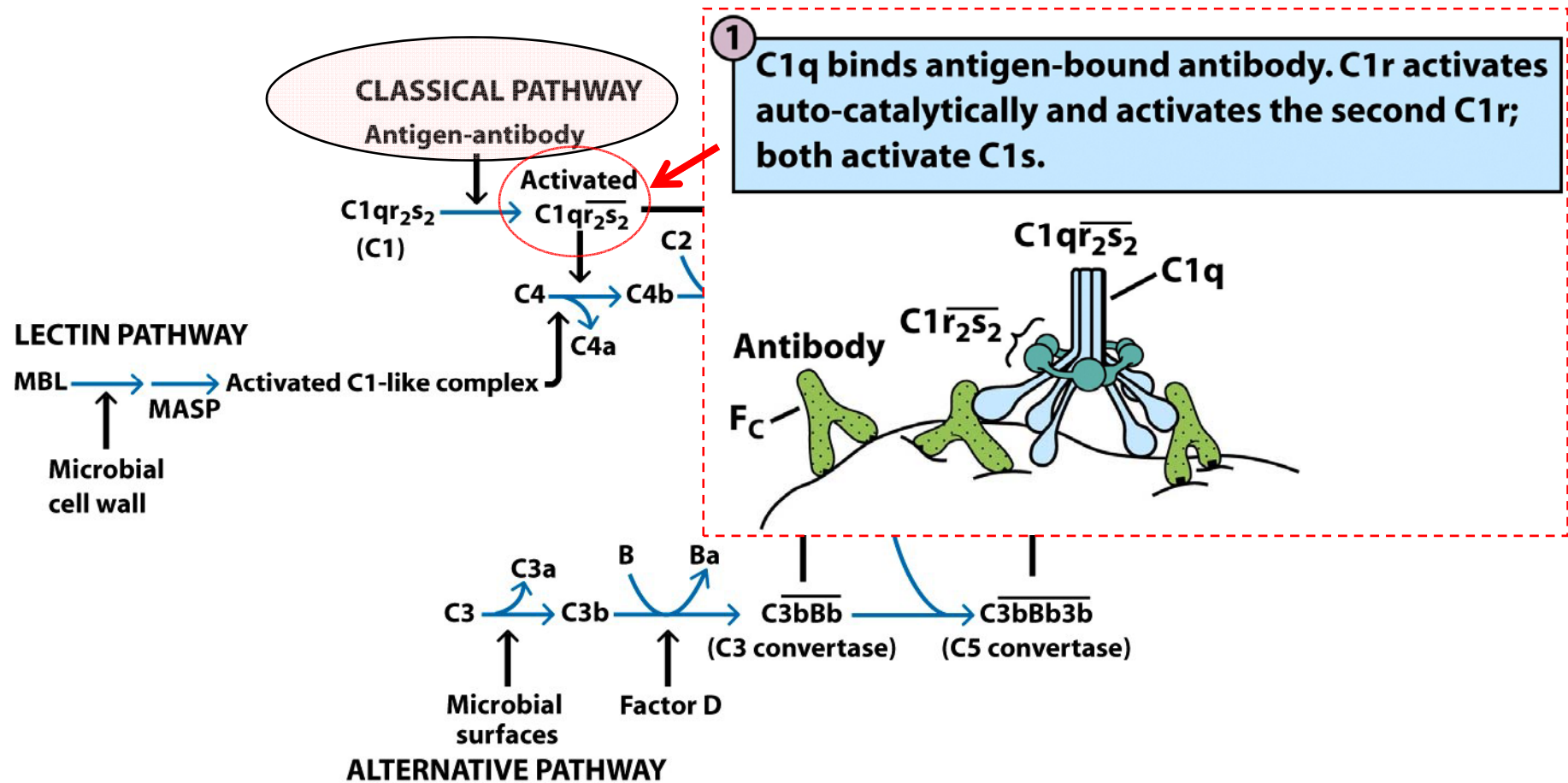
C1 – компонета = единица за препознавање



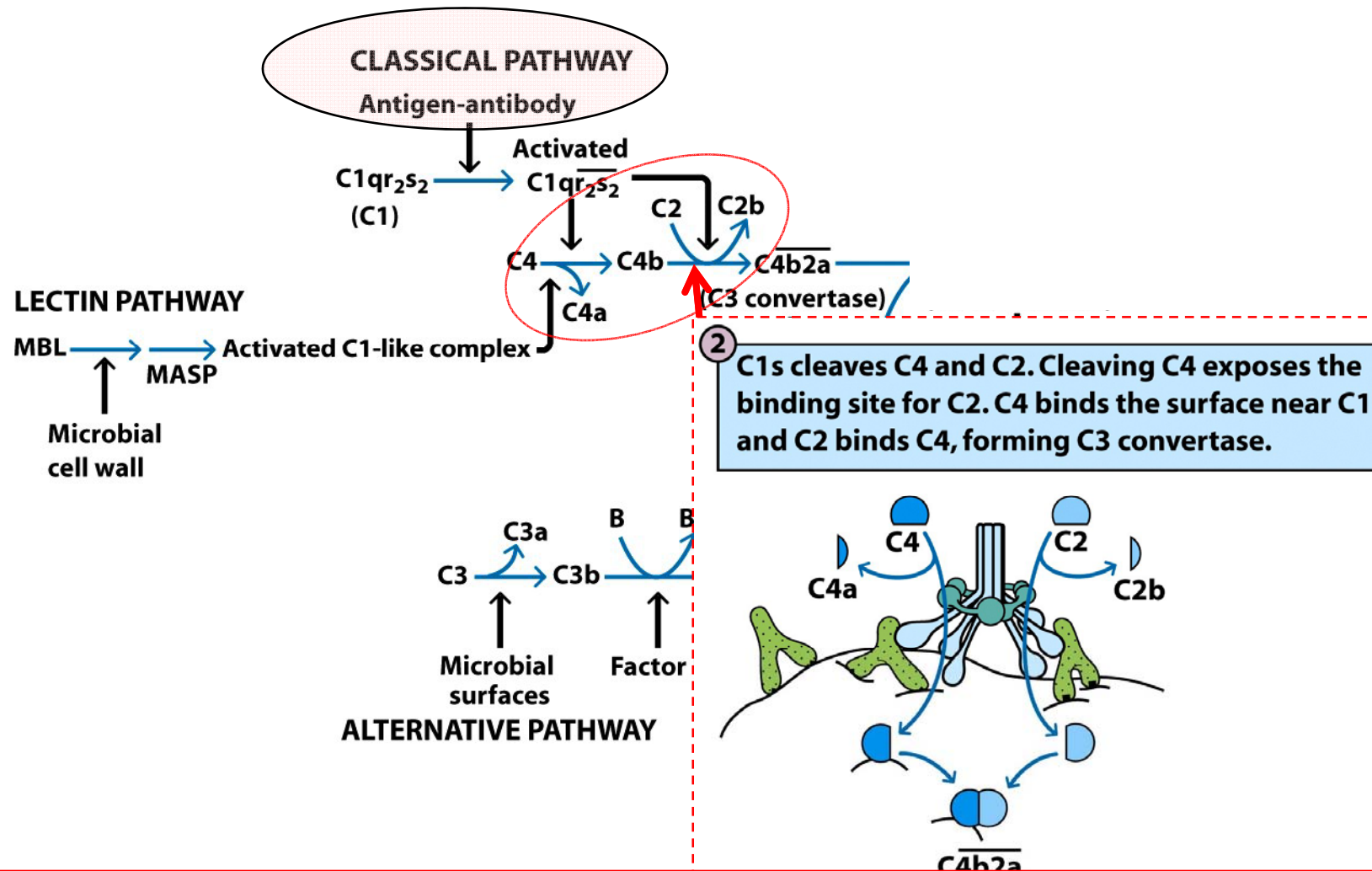
C1 – компонета = единица за препознавање



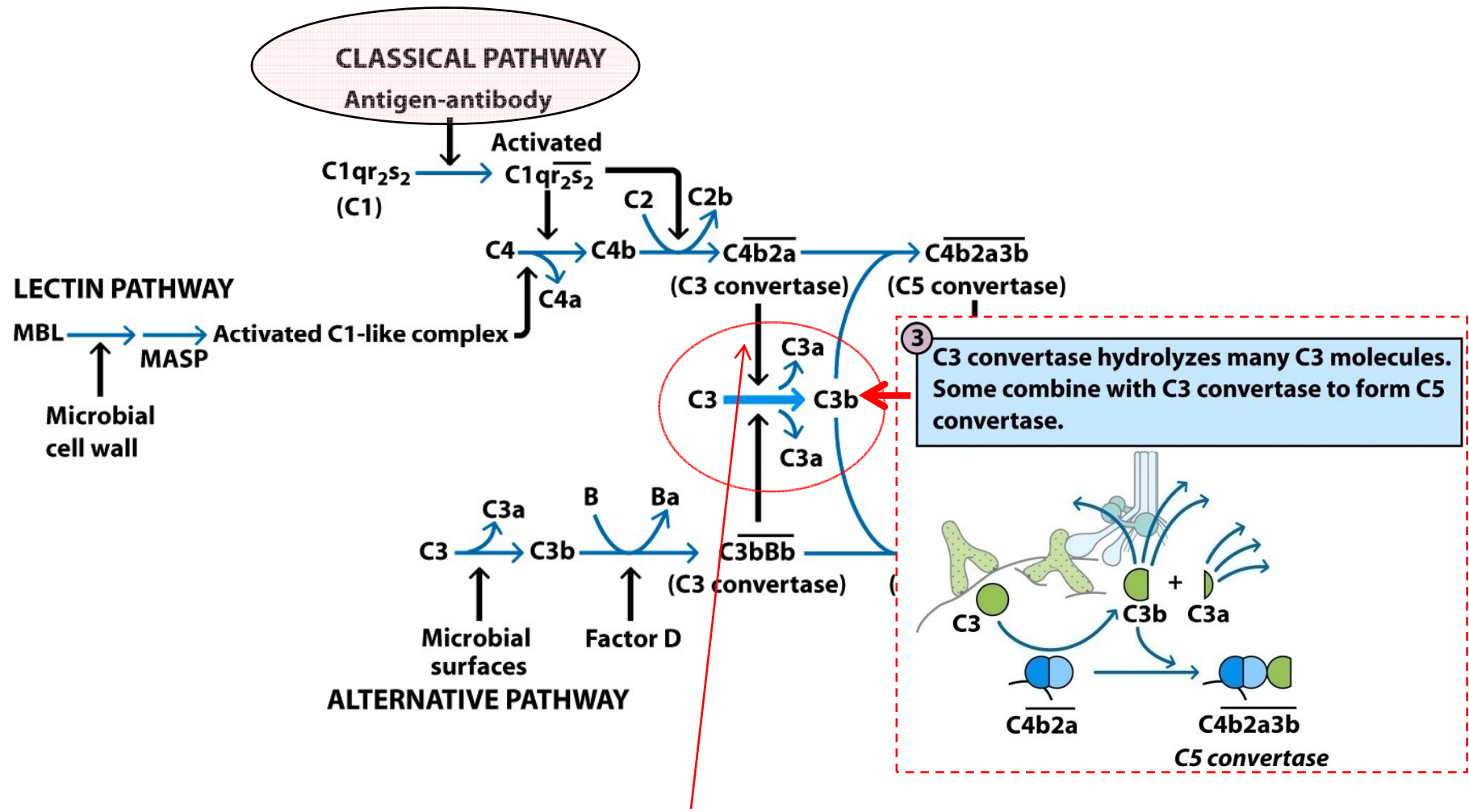
Активација на комплементот – КЛАСИЧЕН ПАТ



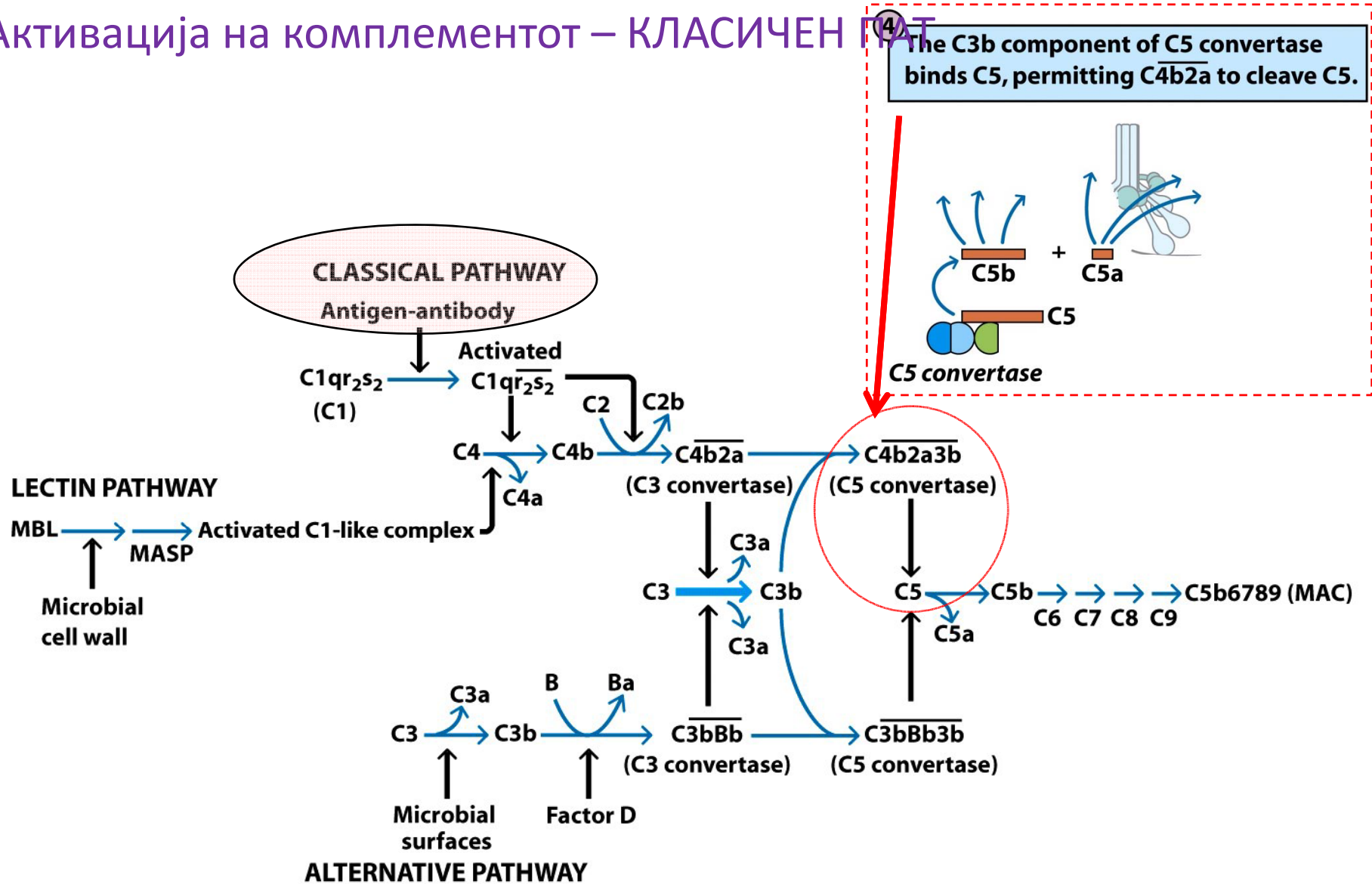
Активација на комплементот – КЛАСИЧЕН ПАТ



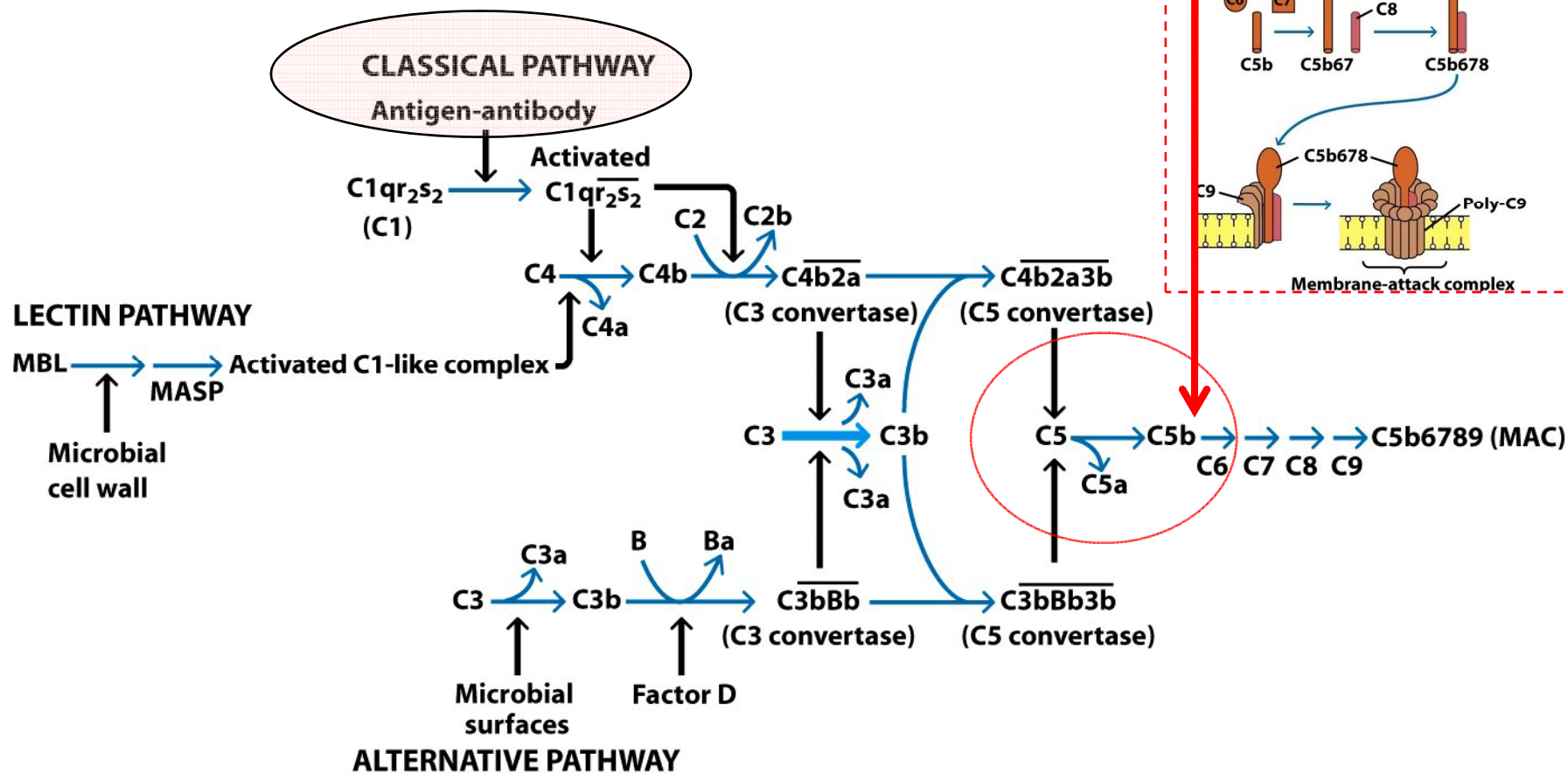
Активација на комплементот – КЛАСИЧЕН ПАТ



Активација на комплементот – КЛАСИЧЕН ПУТ



Активација на комплементот – КЛАСИЧЕН ПАТ



Активација на комплементот – АЛТЕРНАТИВЕН ПАТ

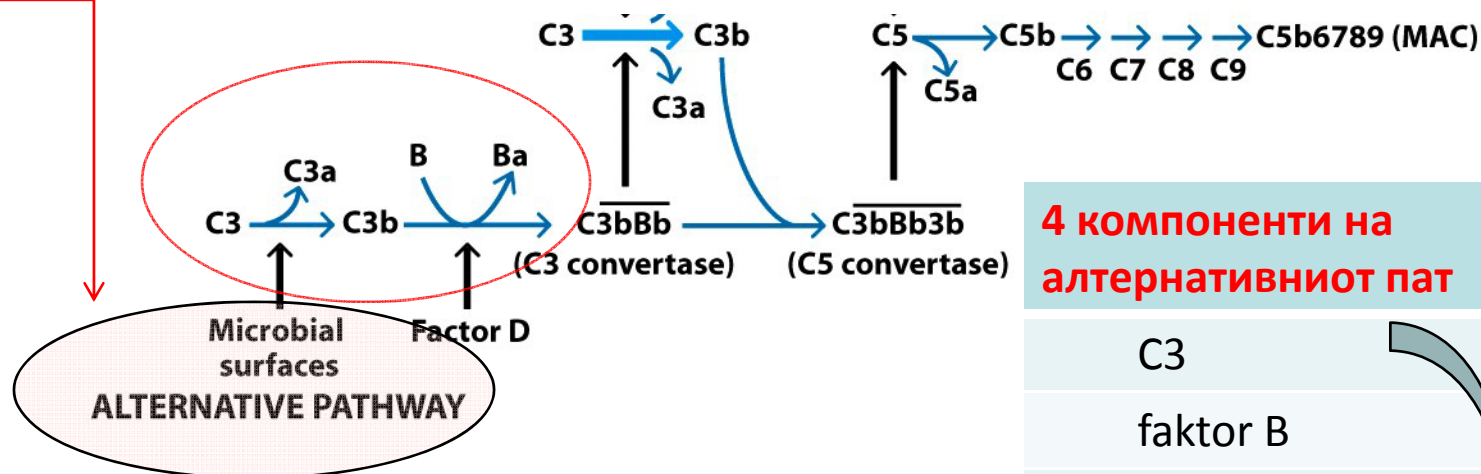
активација на алтернативниот пат

надоврешната површина на: бактерии, габички, вируси, паразити

непатогени: кобра венотоксичен фактор, хетерогени еритроцити

анјонски полимери (декстран)

чисти јагленохидрати (агароза, инулин)



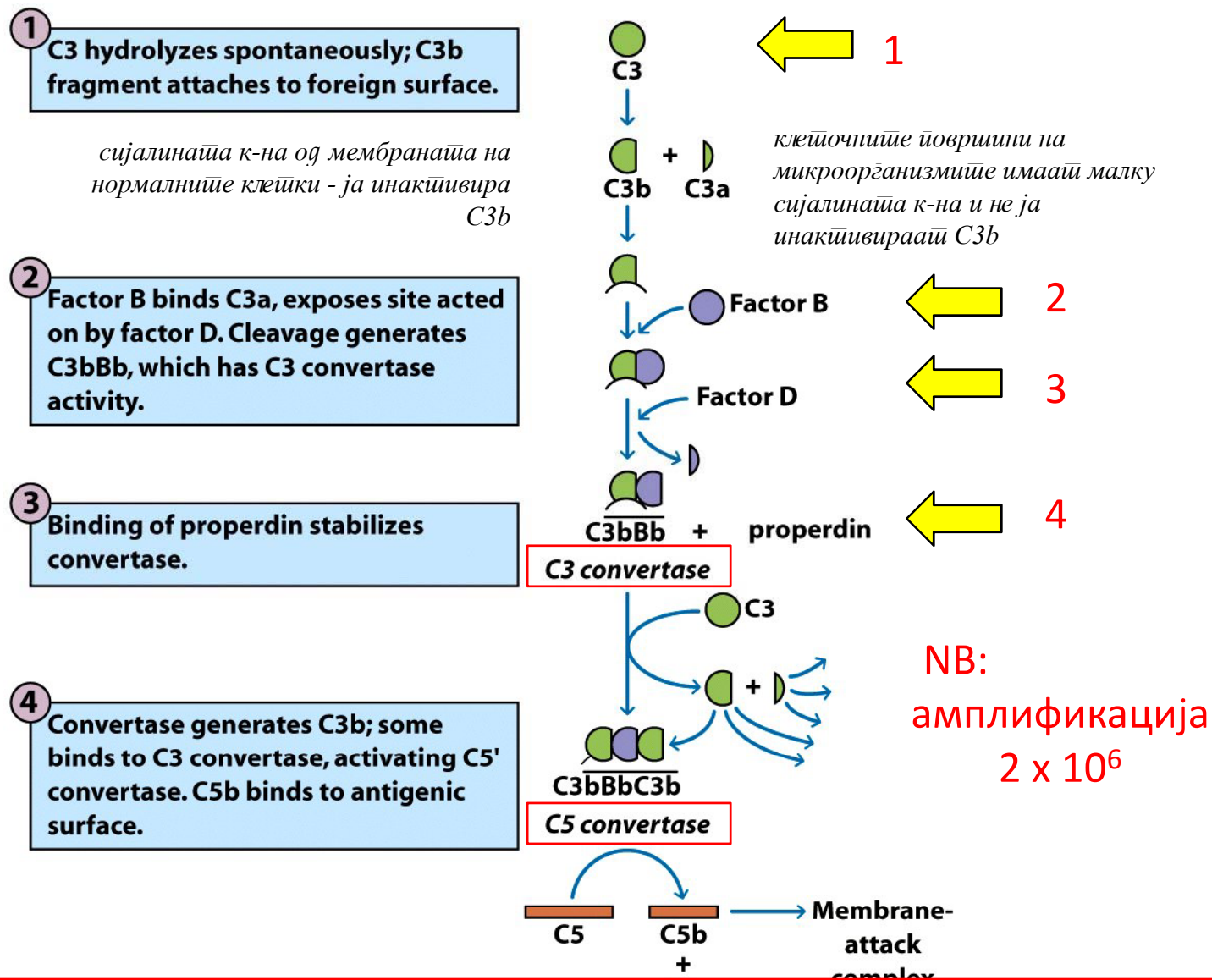
4 компоненти на алтернативниот пат

C3

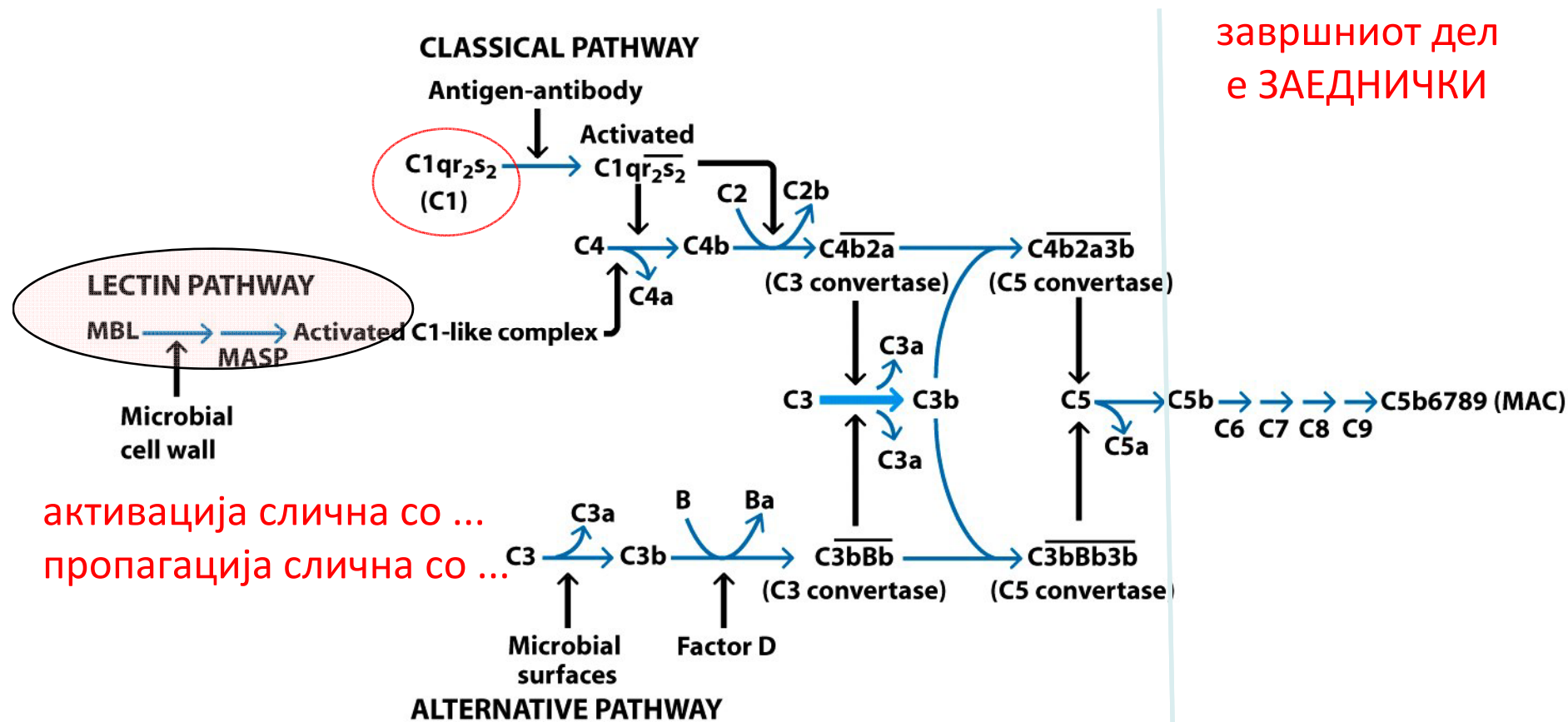
faktor B

faktor D

Активација на комплементот – АЛТЕРНАТИВЕН ПАТ



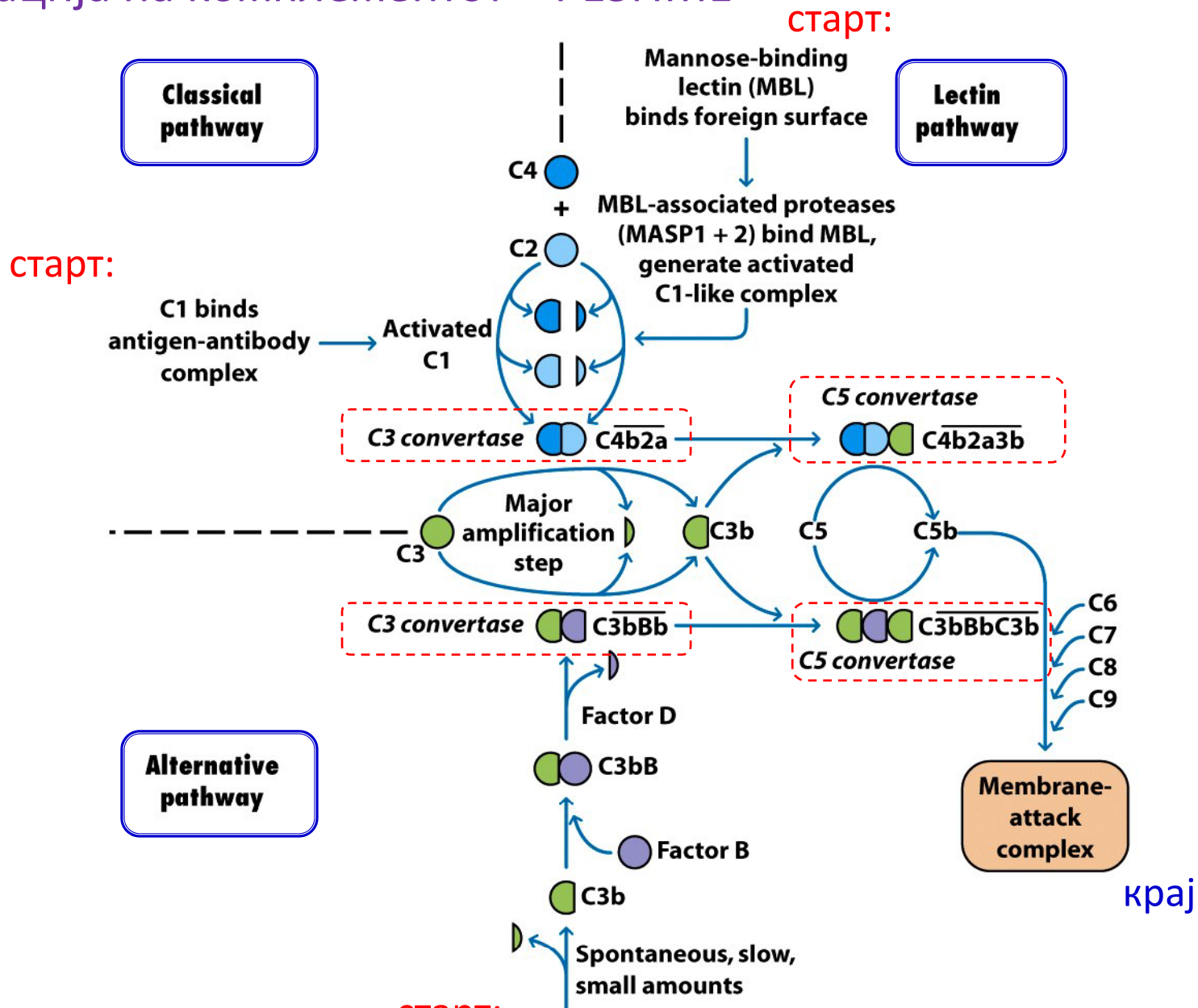
Активација на комплементот – ЛЕКТИНСКИ ПАТ



завршниот дел
е ЗАЕДНИЧКИ

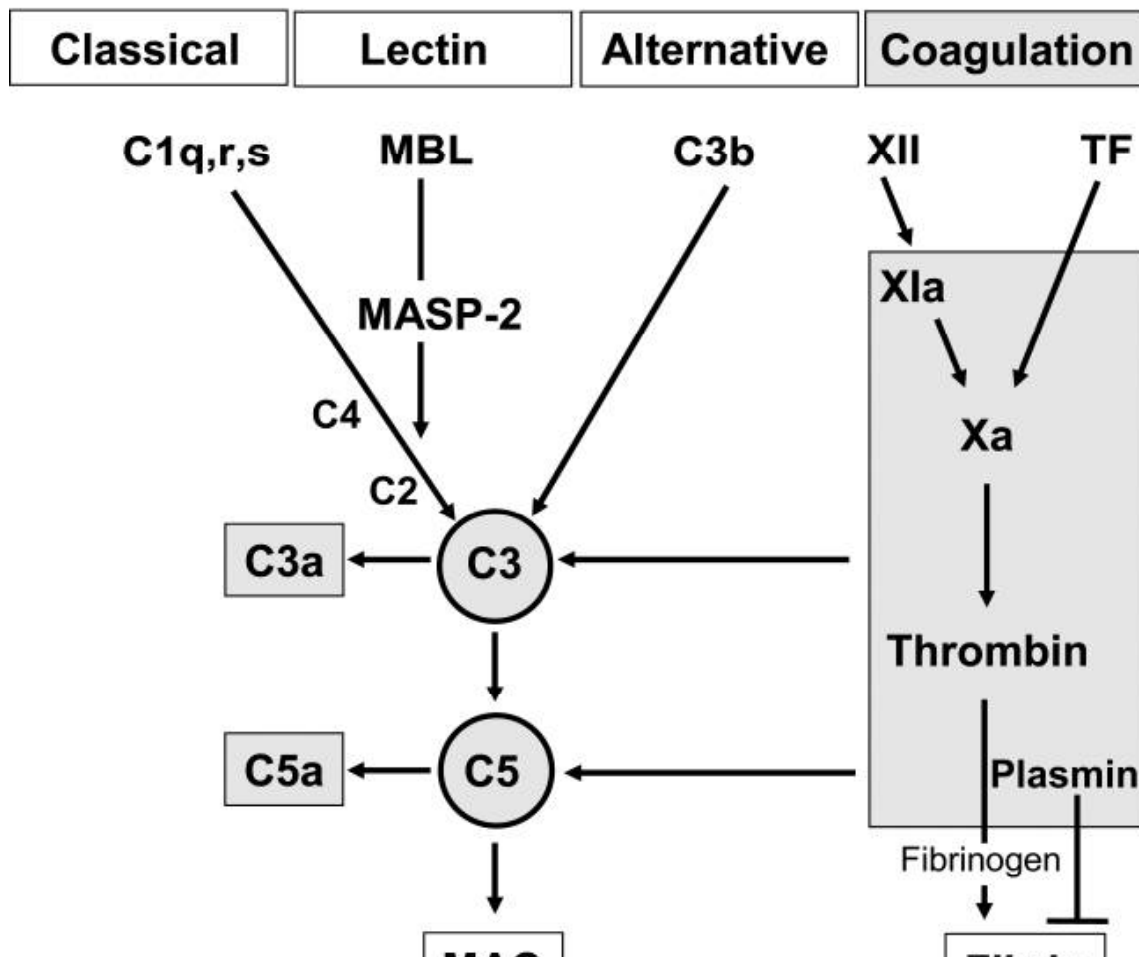
активација слична со ...
пропагација слична со ...

Активација на комплементот – РЕЗИМЕ



Complement Activation Pathways

Само за ваша информација, дека приказната не завршила...



Copyright 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Trends in Immunology, [Volume 28, Issue 4](#), 184-192, 1 April 2007

Review

Complement and coagulation: strangers or partners in crime?

Maciej M. Markiewski¹, Bo Nilsson², Kristina Nilsson Ekdahl^{2, 3}, Tom Eirik Mollnes^{4, 5} and John D.

Lambris¹

¹ Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Medical School, Philadelphia, PA 19104, USA

² Department of Radiology, Oncology and Clinical Immunology, Division of Clinical Immunology, The Rudbeck Laboratory, University Hospital, SE-75185 Uppsala, Sweden

³ Department of Pure and Applied Sciences, University of Kalmar, SE-39182 Kalmar, Sweden

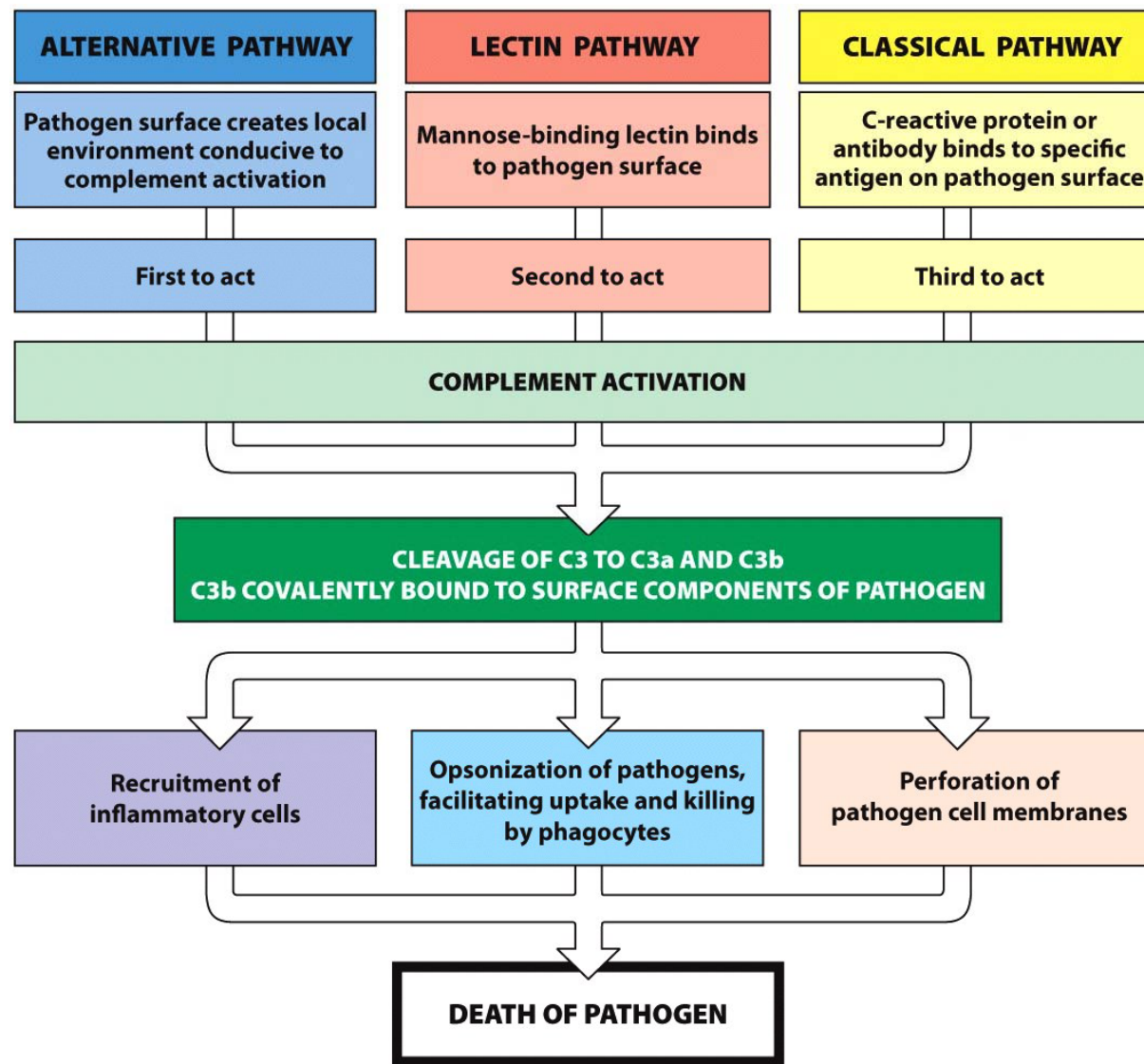
⁴ Institute of Immunology, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Centre, Faculty of Medicine, University of Oslo, NO-0027 Oslo, Norway

⁵ Nordlandssykehuset, NO-8092 Bodø, and University of Tromsø, NO-9037 Tromsø, Norway

Abstract

The convergence between complement and the clotting system extends far beyond the chemical nature of the complement and coagulation components, both of which form proteolytic cascades. Complement effectors directly enhance coagulation. These effects are supplemented by the interactions of complement with other inflammatory mediators that can increase the thrombogenicity of blood. In addition, complement inhibits anticoagulant factors. The crosstalk between complement and coagulation is also well illustrated by the ability of certain coagulation enzymes to activate complement components. Understanding the interplay between complement and coagulation has fundamental clinical implications in the context of diseases with an inflammatory pathogenesis, in which complement coagulation interactions contribute to the development of life-threatening complications. Here, we review the interactions of the complement system with hemostasis and their roles in various

Prof. dr K. Dimitrovski – za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM



Регулација на системот на комплементот

Зошто?

Комплементот е неспецифичен ефекторен механизам на имуниот систем. Многу компоненти од комплементот се способни да ги нападат сопствени клетки, исто како и туѓите клетки или микроорганизмите.

1. Пасивен механизам на регулација:

Активираните компоненти од комплементот се многу лабилни, така да ако не се врзат за следната компонета, спонтано се инактивираат (пр. C3 конвертаза, ако не се стабилизира со пропердин за 5 минути, се инактивира).

2. Активен механизам на регулација:

Со серија на регулаторни протеини (1/2 од системот на комплемент), кои инактивираат различни компоненти од комплементот.

Регулација на системот на комплементот

Протеини кои го регулираат системот комплемент

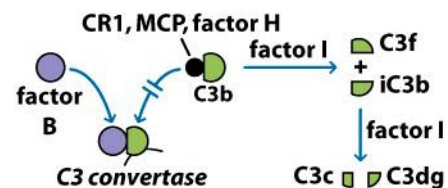
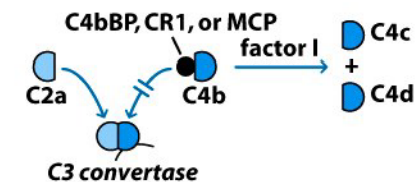
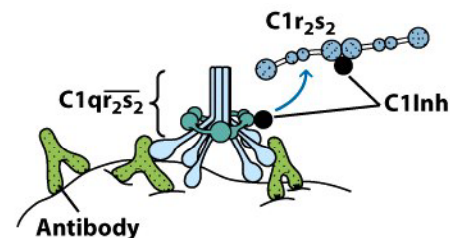
Протеин	тип на протеин	засегнат пат	имунолошка функција
C1 inhibitor (C1Inh)	Soluble	Classical	Serine protease inhibitor: causes C1r ₂ s ₂ to dissociate from C1q
C4b-binding protein (C4bBP)*	Soluble	Classical and lectin	Blocks formation of C3 convertase by binding C4b; cofactor for cleavage of C4b by factor I
Factor H*	Soluble	Alternative	Blocks formation of C3 convertase by binding C3b; cofactor for cleavage of C3b by factor I
Complement receptor type 1 (CR1 or CD35)* Membrane-cofactor protein (MCP or CD46)*	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Block formation of C3 convertase by binding C4b or C3b; cofactor for factor I-catalyzed cleavage of C4b or C3b
Decay-accelerating factor (DAF or CD55)†	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Accelerates dissociation of C4b _{2a} and C3bBb (classical and alternative C3 convertases)
Factor I	Soluble	Classical, alternative, and lectin	Serine protease: cleaves C4b or C3b using C4bBP, CR1, factor H, DAE, or MCP as cofactor
S protein (vitronectin)	Soluble	Terminal	Binds soluble C5b67 and prevents its insertion into cell membrane
Homologous restriction factor (HRF), also called membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL or CD59)*	Membrane bound	Terminal	Bind to C5b678 on autologous cells, blocking binding of C9
Anaphylatoxin inactivator	Soluble	Effector	Inactivates anaphylatoxin activity of C3a, C4a, and C5a by carboxypeptidase N-catalyzed removal of C-terminal Arg



Regulation of the Complement System

(a) Before assembly of convertase activity

- 1 C1 inhibitor (C1Inh) binds C1r₂s₂, causing dissociation from C1q.
- 2 Association of C4b and C2a is blocked by binding C4b-binding protein (C4bBP), complement receptor type I, or membrane cofactor protein (MCP).
- 3 Inhibitor-bound C4b is cleaved by factor I.
- 4 In alternative pathway, CR1, MCP, or factor H prevents binding of C3b and factor B.
- 5 Inhibitor-bound C3b is cleaved by factor I.



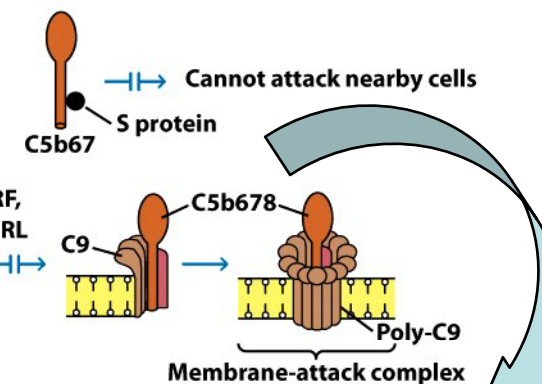
(b) After assembly of convertase

C3 convertases are dissociated by C4bBP, CR1, factor H, and decay-accelerating factor (DAF).



(c) Regulation at assembly of membrane-attack complex (MAC)

- 1 S protein prevents insertion of C5b67 MAC component into the membrane.
- 2 Homologous restriction factor (HRF) or membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL or CD59) bind C5b678, preventing assembly of poly-C9 and blocking formation of MAC.



Биолошки последици од активацијата на комплементот

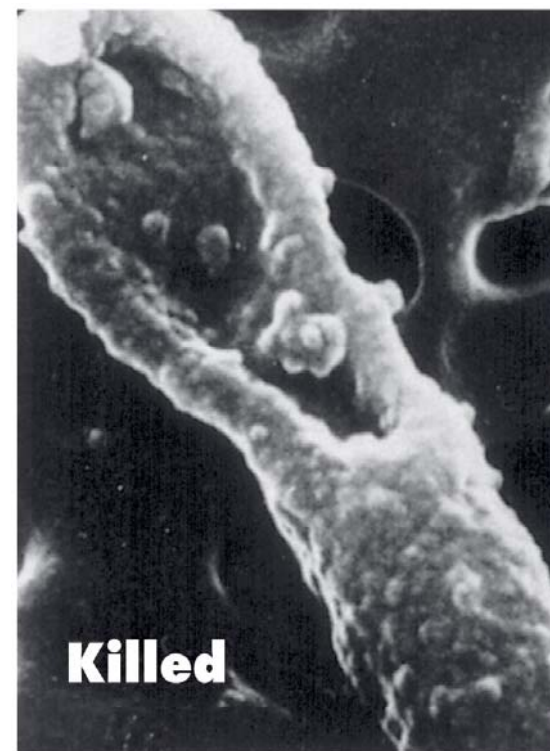
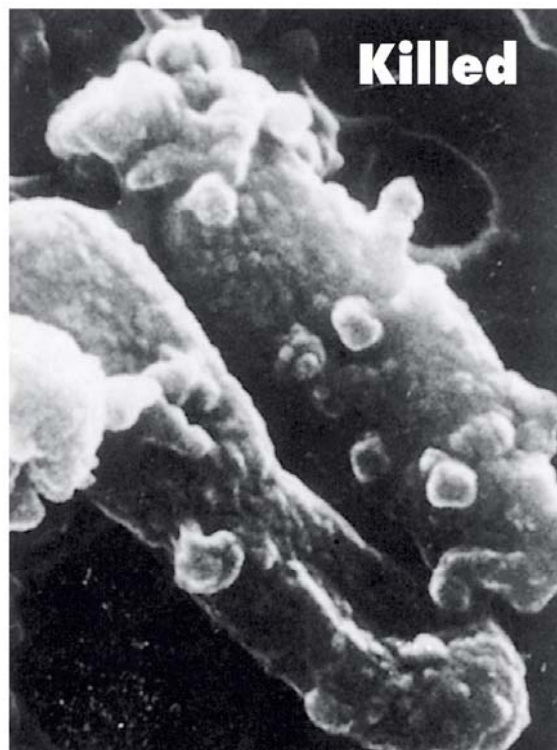
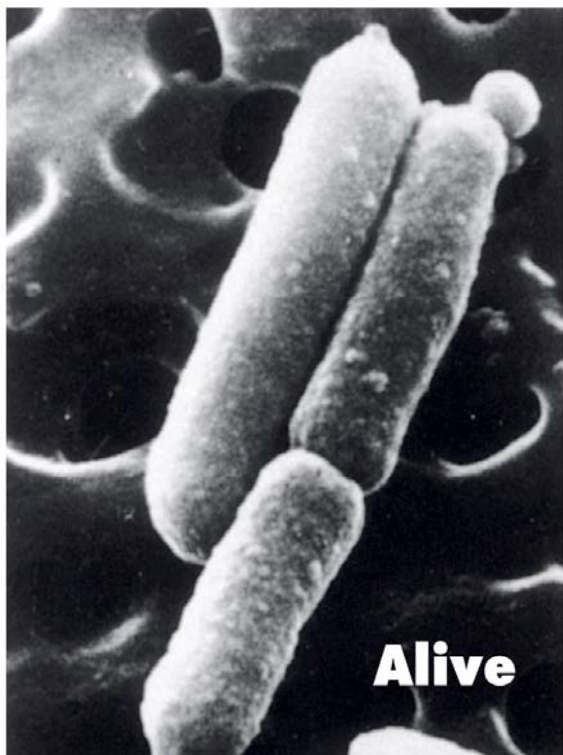
Преглед на биолошките ефекти предизвикани од продукти на комплементот

Ефект	продукт на комплементот
Клеточна лиза	C5b-9, membrane attack complex (MAC)
Воспалителен одговор	
- дегранулација на мастоцити и базофили	C3a, C4a, C5a
- дегранулација на еозинофили	C3a, C5a
- екстравазација и хемотакса	C3a, C5a, C567
Агрегација на тромбоцити	C3a, C5a
↑ експресија на комплемент рецептори	C5a
Опсонизација	C3b , C4b, iC3b
Вирусна неутрализација	C3b, C5b-9 (MAC)
Клиренс на имуни комплекси	C3b

Многу од биолошките активности на комплементот зависат од врзувањето на неговите компоненти и фрагменти за **комплемент рецепторите**, кои се наоѓаат на површината од различни клетки.

Комплемент врзувачки рецептори			
рецептор	главен лиганд	активност	клеточна дистрибуција
Receptor	Major ligands	Activity	Cellular distribution
CR1 (CD35)	C3b, C4b	Blocks formation of C3 convertase; binds immune complexes to cells	Erythrocytes, neutrophils, monocytes, macrophages, eosinophils, follicular dendritic cells, B cells, some T cells
CR2 (CD21)	C3d, C3dg,* iC3b	Part of B-cell coreceptor; binds Epstein-Barr virus	B cells, follicular dendritic cells, some T cells
CR3 (CD11b/18)	iC3b	Bind cell adhesion molecules on neutrophils, facilitating their extravasation; bind immune complexes, enhancing their phagocytosis	Monocytes, macrophages, neutrophils, natural killer cells, some T cells
CR4 (CD11c/18)			
C3a/C4a receptor	C3a, C4a	Induces degranulation of mast cells and basophils	Mast cells, basophils, granulocytes
C5a receptor	C5a	Induces degranulation of mast cells and basophils	Mast cells, basophils, granulocytes, monocytes, macrophages, platelets, endothelial cells

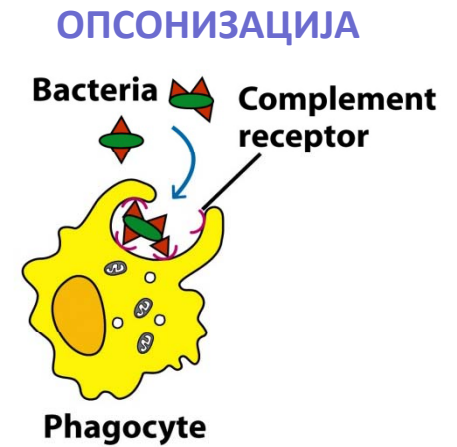
*Cleavage of C3dg by serum proteases generates C3d and C3g.



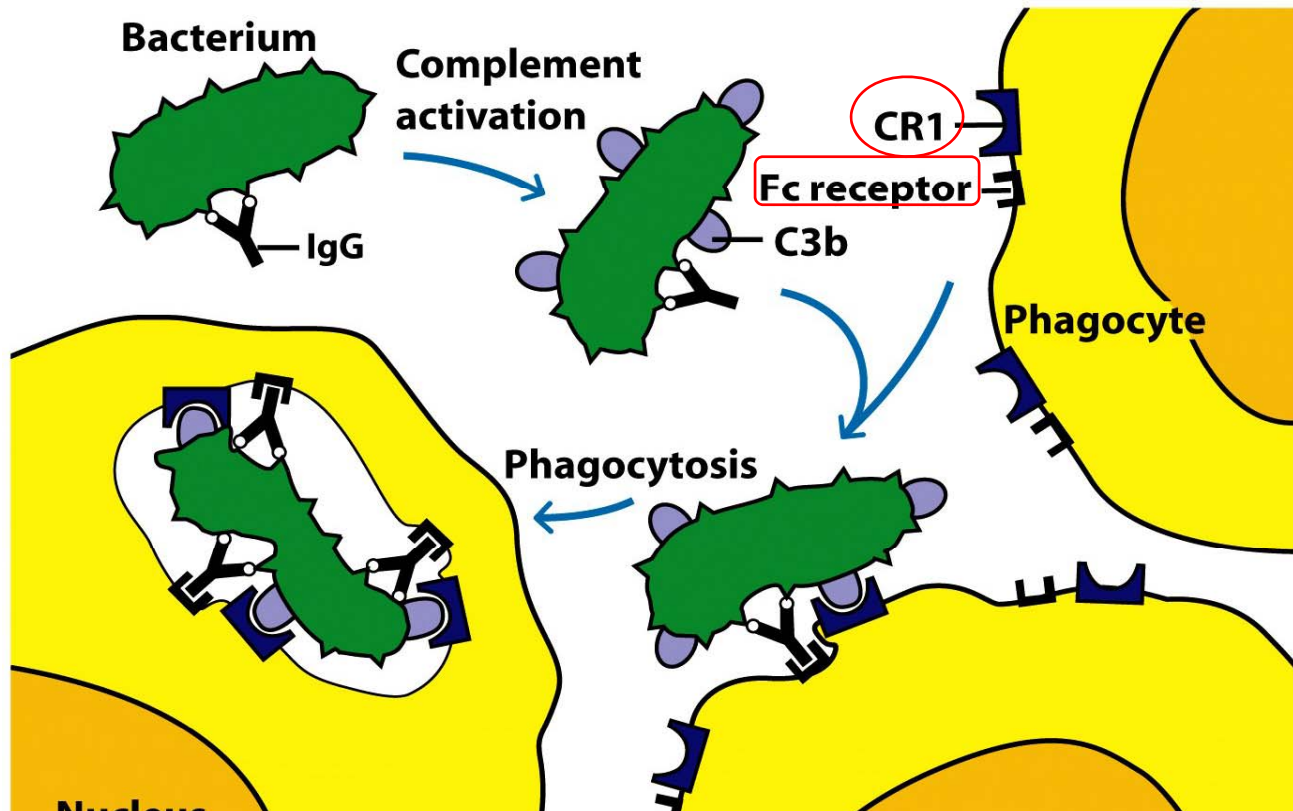
Клеточна лиза - ефект на C5b6789 (MAC)

Prof. dr K. Dimitrovski – za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM

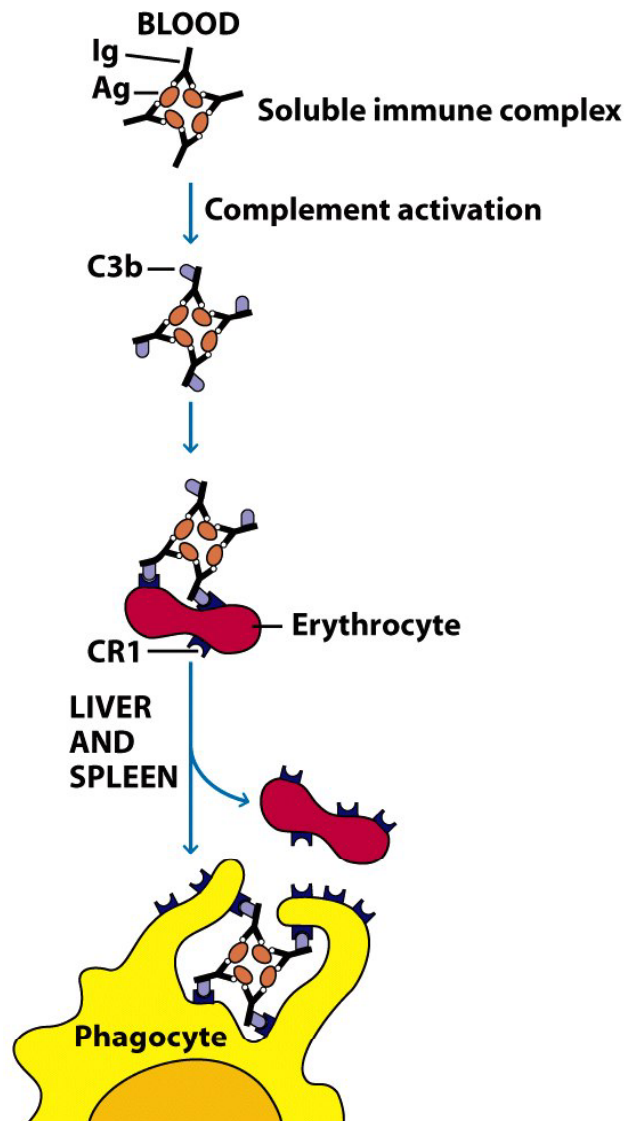
Улога на C3b во опсонизација



C3b, C4b, iC3b



Улога на комплементот во клиренсот на имуни комплекси

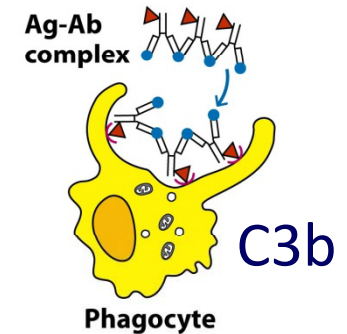


- активирање на комплементот од присуство на циркулирачки имуни комплекси (пр. SLE)

- C3b се врзува за CR1, со што се блокира понатамошното создавање на C3-конвертаза
- во крвта CR1 рецептори имаат: Erc ($\sim 5 \times 10^2$ /клетка) и гранулоцити ($\sim 5 \times 10^4$ /клетка) со различна густина
- во крвта има 1000x повеќе Erc од неутрофили!!!
- 90% од CR1 во крвта се наоѓаат на Erc
- Erc се главни носачи на C3b во крвта!!!

- Erc имуните комплекси врзани преку C3b за CR1 ги носат во хепар и лиен, каде има макрофаги со голема густина на CR1, заради што C3b заедно со имуните комплекси се „превзема“ од CR1 на макрофагите, кои целиот комплекс го фагоцитираат.

КЛИРЕНС НА ИМУНИ КОМПЛЕКСИ



Недостатоци во системот на комплемент

Генетски недостатоци во комплементот има за секоја компонента

- **Хомозиготните недостатоци во раните компоненти** (C1q, C1r, C1s, C4, C2) се манифестираат слично, со значително покачување на болести со имуни комплекси: SLE, glomerulonephritis, vasculitis. (нема доволно C3b, намален клиренс на имуни комплекси) или со чести гнојни инфекции (стрепто/стафилококи).

- **Дефицити во фактор D и properdin** (рани компоненти на алтернативниот пат) – чести бактериски инфекции со *Neisseria*, но не и болести со имуни комплекси.

- **C3 дефицит:** најизразени симптоми на чести инфекции и имуни комплекси

- **C4 варијабилно ниво** – почести автоимуни болести.

- **Хомозиготни дефицити на компоненти од MAC** доведуваат до чести менингококни и гонококни инфекции (нема болест на имуни комплекси, бидејќи има доволно ниво на C3b).

- **C1-inh. дефицитот** доведува до херeditарен ангиоедем (1:1000/жители)

Prof. dr K. Dimitrovski – za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM

C1-inhibitor deficiency:
hereditary angioedema



Прашања ???

Prof. dr K. Dimitrovski – za interna upotreba na Medicinski fakultet Skopje - UKIM