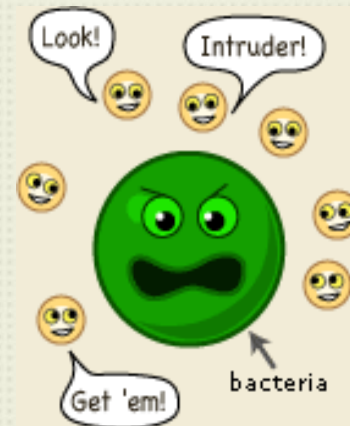


Το Σύστημα του Συμπληρώματος

**complement**

# Το σύστημα του συμπληρώματος

- Ένας σημαντικός δραστικός μηχανισμός της φυσικής ανοσίας καθώς επίσης και ένας από τους κυριότερους δραστικούς μηχανισμούς της χυμικής ανοσίας



# Το σύστημα του συμπληρώματος

- ≈ 30 πρωτεΐνες
  - Διαλυτές
  - Μεμβρανικές
  
- Φυσιολογικά είναι αδρανείς
  
- Όταν ενεργοποιούνται, ενισχύουν τη φυσική ανοσία & και ορισμένες από τις βιολογικές δράσεις των αντισωμάτων.

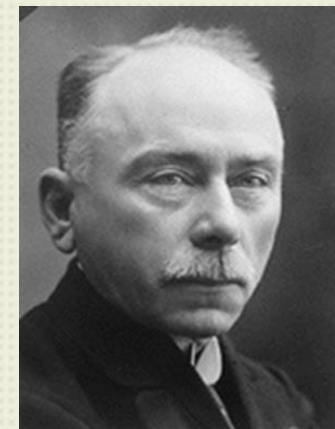
**The complement works as a cascade system**

## 1895 Bordet: Λύση του *Vibrio cholerae*

antigen (bacteria)	antiserum to the bacterium		normal human serum	results	
	fresh	Heated 56°		fresh	agglutination
<i>Vibrio cholerae</i>	+			+	+
<i>Vibrio cholerae</i>		+		+	-
<i>Vibrio cholerae</i>		+	+	+	+

**Bordet** : Η λύση των κυττάρων απαιτεί την παρουσία δύο παραγόντων

- ενός θερμοευαίσθητου-αλεξίνη
- ενός θερμοανθεκτικού-αντισώματα  
(1920 Nobel prize)





# Ιστορικά στοιχεία

**Paul Ehrlich** : Τα **αντισώματα** και το **συμπλήρωμα** σχηματίζουν ένα **ενζυμικά δραστικό σύστημα** ικανό να καταστρέφει **μικρόβια**

**1907** , Ferrata: **C1, C2**

**1920** : **C3**

Μετά το 1950 ανακαλύπτεται η **προπερδίνη**

## Πρωτεΐνες συμπληρώματος

### ✓ Κλασσική οδός

C1q      C1r      C1s      C4      C2      C3

### ✓ Εναλλακτική οδός

D              C3              B

### ✓ Οδός Λεκτίνης

MBL              MASP-1              MASP-2  
                    C1q              C1r              C1s              C4              C2              C3

### ✓ Membrane attack complex(MAC)

C5              C6              C7              C8              C9

# Πρωτεΐνες συμπληρώματος

- ✓ **Ρυθμιστικές πρωτεΐνες**
  - ✓ **Μεμβρανικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες**  
CD55    CD46    CD59
  - ✓ **Διαλυτές ρυθμιστικές πρωτεΐνες**
    - ✓ Θετική ρύθμιση  
Properdin
    - ✓ Αρνητική ρύθμιση  
C1-INH, C4-b, Factor H, Factor I
- ✓ **Υποδοχείς**  
CR1, CR2, CR3, CR4, C3aR

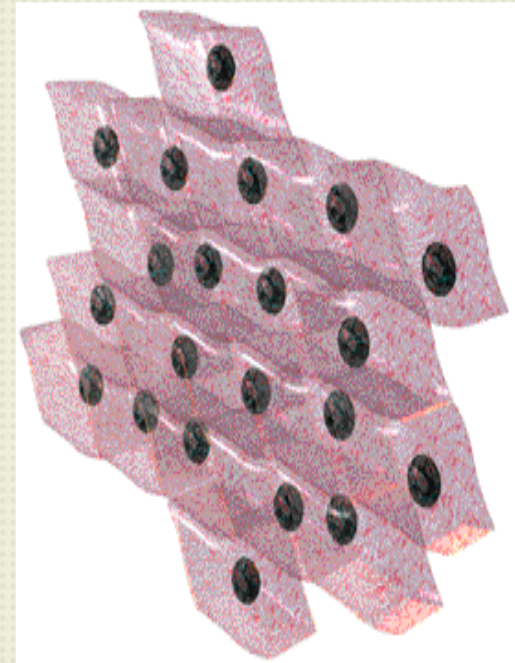
# Ονοματολογία

- Το ενεργοποιημένο-ενζυμικά δραστικό κλάσμα- χαρακτηρίζεται με μία οριζόντια γραμμή e.g. C1q $\bar{s}$
- Κατά τη διάσπαση, το μεγαλομορικό κλάσμα παραμένει στο σημείο ενεργοποίησης στη μεμβράνη, ενώ το μικρομοριακό φέρεται στην κυκλοφορία
  - Το μεγαλομοριακό συμβολίζεται με **b** ενώ το μικρομοριακό με **a** (π.χ., C3b/C3a, C4b/C4a C5b/C5a), ΕΚΤΟΣ από το C2 (το μεγάλο είναι το **C2a** ; Το μικρό είναι το **C2b**)
- Το γράμμα **i** στο τέλος π.χ. C2i, Bi δηλώνει ότι το κλάσμα έχει χάσει τη θέση σύνδεσης και δεν μπορεί να σχηματίσει σύμπλεγμα με άλλη πρωτεΐνη
- Το γράμμα **i** στην αρχή δηλώνει ότι το κλάσμα έχει υποστεί διάσπαση και έχει χάσει κάποια συγκεκριμένη δράση π.χ. Το **iC3b** δεν μπορεί να συνδεθεί με τον CR1 υποδοχέα



## Πηγές πρωτεϊνών του C

- Ηπατοκύτταρο (C3, C4, C5, C9)
- 
- Επιθηλιακά κύτταρα GI (C1)
- Μονοκύτταρα αίματος (C4, C2, C3, B, D, P)
- Ιστικά μακροφάγα
  - 10% των σφαιρινών του ορού



# Ιδιότητες

- 1. Διευρύνει την απάντηση στα μικρόβια με **ενζυματικό** τρόπο:
  - Διαλυτές πρωτεΐνες που **ενεργοποιούνται με πρωτεόλυση** και ενεργοποιούν άλλες πρωτεΐνες → **zymogenes**
  - Ο πρωτεολυτικός καταρράκτης οδηγεί σε διεύρυνση του συστήματος
    - κάθε ενεργοποιημένο μόριο δημιουργεί πολλά ενεργοποιημένα μόρια ή δραστικά θραύσματα
- 2. Αν και οι πρωτεΐνες βρίσκονται στον ορό σαν **διαλυτές** ουσίες, αυτές είναι **αδρανείς**
  - Ενεργοποιούνται μόνο εκεί όπου **είναι απαραίτητο**
    - Ενεργοποίηση μόνο μετά από δέσμευση σε **βακτηριακά μόρια**
    - Ενεργοποίηση εκεί όπου το **abs δεσμεύεται με το Ag**



# Ιδιότητες

- 3. Οι βιολογικές δράσεις ασκούνται με **δύο τρόπους**:
  - **Ομοιοπολική δέσμευση** στην επιφάνεια των μικροβίων ή ανοσοσυμπλεγμάτων
  - **Δέσμευση σε άλλα ανοσοδραστικά κύτταρα**
- 4. Το σύστημα **αυτορυθμίζεται**:
  - Αναστολή ενεργοποίησης
  - Πρόληψης μη φυσιολογικής ενεργοποίησης

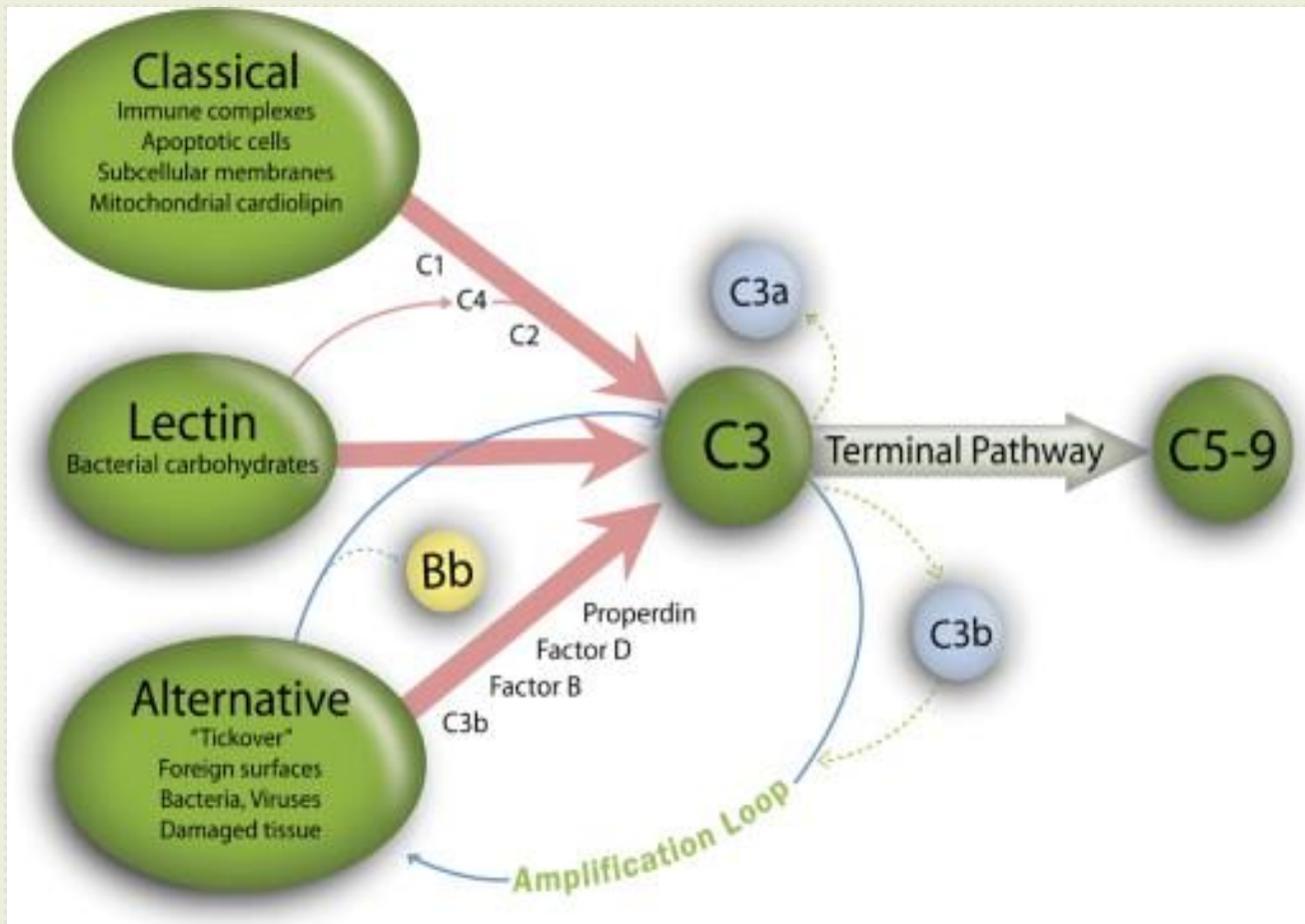
**Προλαμβάνεται η βλάβη των φυσιολογικών ιστών**

# Οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος





# Ενεργοποιείται με τρεις οδούς



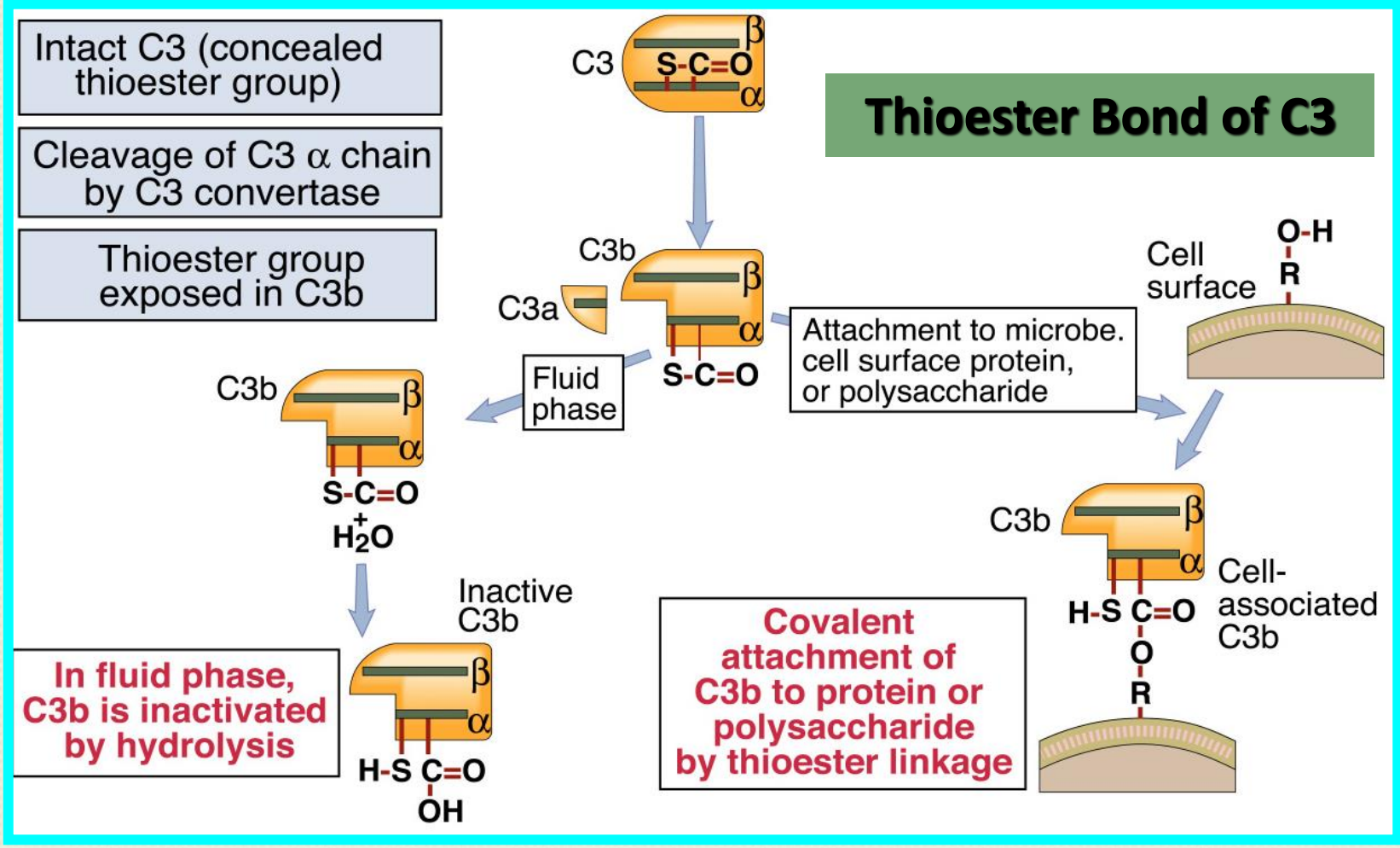
**C3**

**Διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος**

## Πρωτεόλυση του C3

- Η πρωτεόλυση του C3 αποτελεί το κλειδί της ενεργοποίησης
  - Διασπάται από τις C3 κονβερτάσες σε δύο μόρια
    - C3b, C3a
  - Οι C3 κονβερτάσες σχηματίζονται κατά την ενεργοποίηση και της Κ.Ο. και της Ε.Ο.
  - Το C3 καθώς και το C4 περιέχουν ένα ασυνήθη **θειοεστερικό δεσμό** (κυστεΐνη - γλουταμίνη)
    - Όταν διασπώνται σε C3b και C4b οι δεσμοί γίνονται ασταθείς και έντονα δραστικοί
    - Το C3b δεσμεύεται ομοιοπολικά με τη μικροβιακή επιφάνεια ή το αντίσωμα (υδροξυλομάδες ή αμινομάδες)





**Το C3b δεσμεύεται ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΑ με τη μικροβιακή επιφάνεια ή το αντίσωμα (υδροξυλομάδες ή αμινομάδες)**



Έτσι η **C3** κονβερτάση που σχηματίζεται στην Κ.Ο και στην Ε.Ο. δεσμεύεται ομοιοπολικά με μικροβιακές επιφάνειες ή ανοσοσυμπλέγματα και τα επόμενα βήματα ενεργοποίησης γίνονται πλέον στην επιφάνεια του βακτηριακού κυττάρου

## Κλασσική οδός ενεργοποίησης

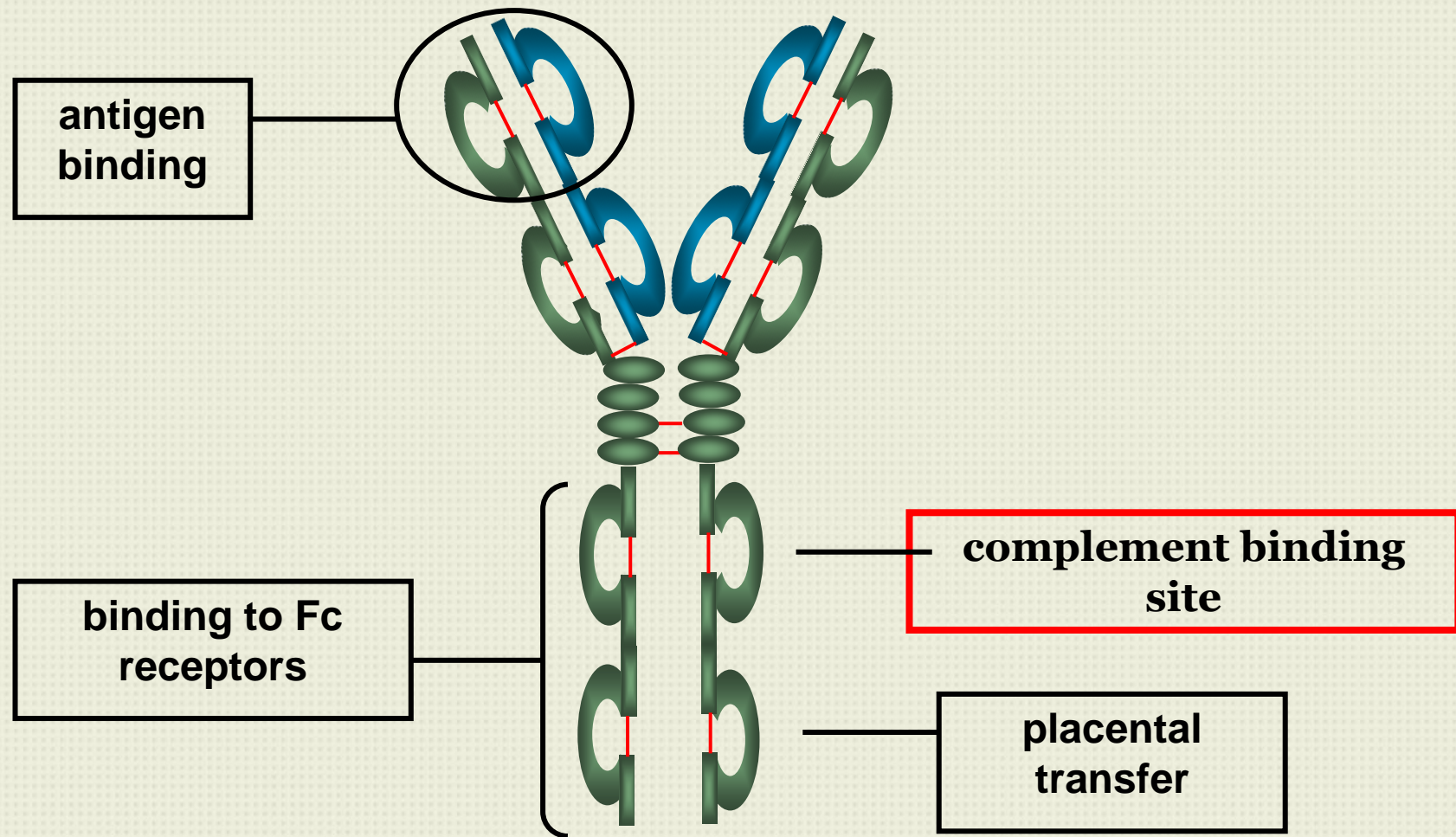
### Ένας από τους μείζονες δραστικούς μηχανισμούς της χυμικής ανοσίας

- Ενεργοποιείται από αντισώματα τάξης
  - IgM
  - IgG3
  - IgG1
  - IgG2
  - Η IgA, IgE και η IgG4 δεν έχουν υποδοχέα για το C

- Ένα μόριο IgM μπορεί να ενεργοποιήσει το C

- Γιατί ?

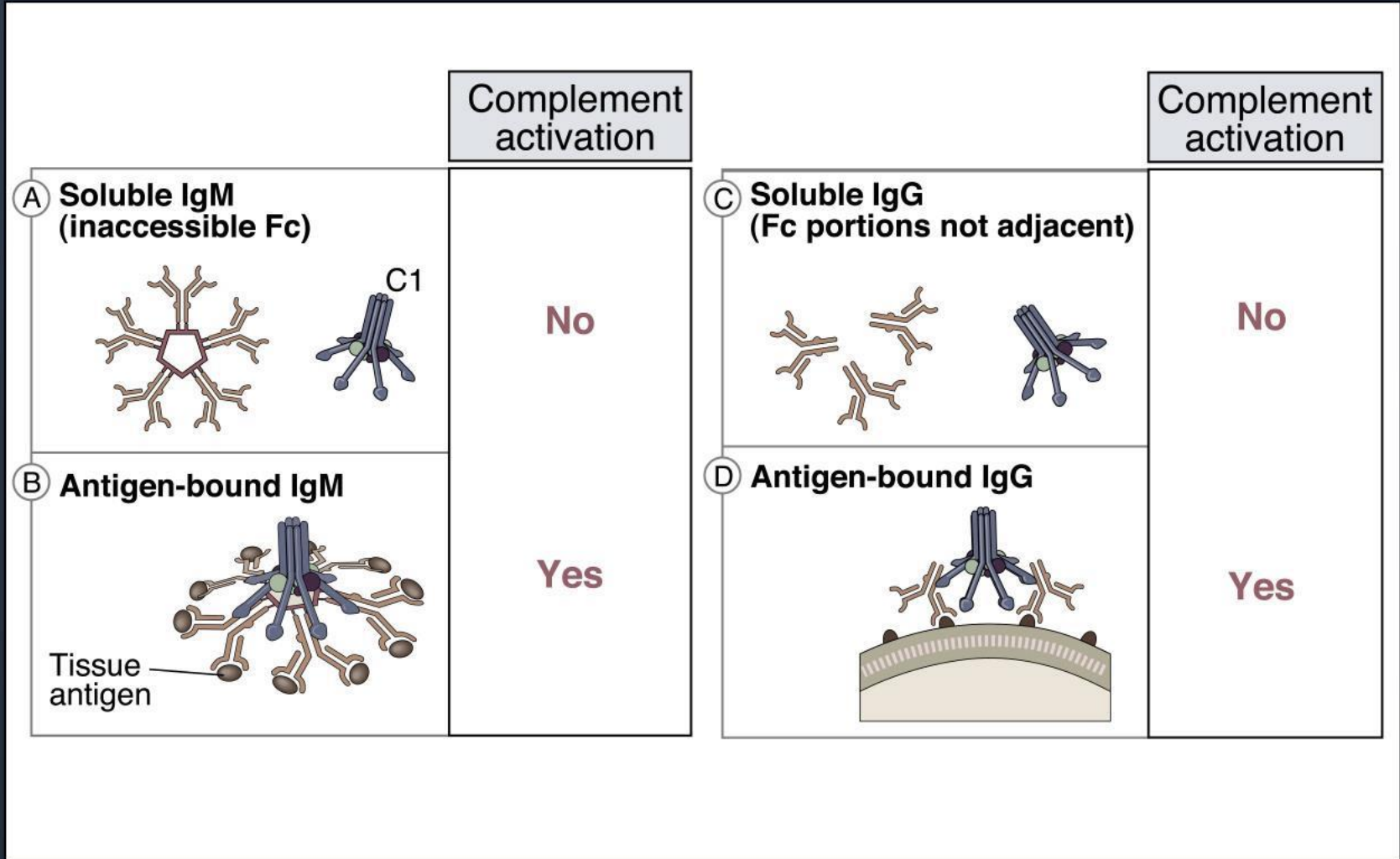




Τα αντισώματα έχουν στη σταθερή περιοχή θέση σύνδεσης με το C



# Activation of complement by IgM and IgG antibodies





# Κλασσική οδός

- **Επί πλέον ενεργοποιείται από:**
  - Πολυμερή (ηπαρίνη, πολυνουκλεοτίδια)
  - Θειϊκή δεξτράνη
  - CRP
  - Λιποσώματα
  - Μιτοχόνδρια των καρδιακών μυών

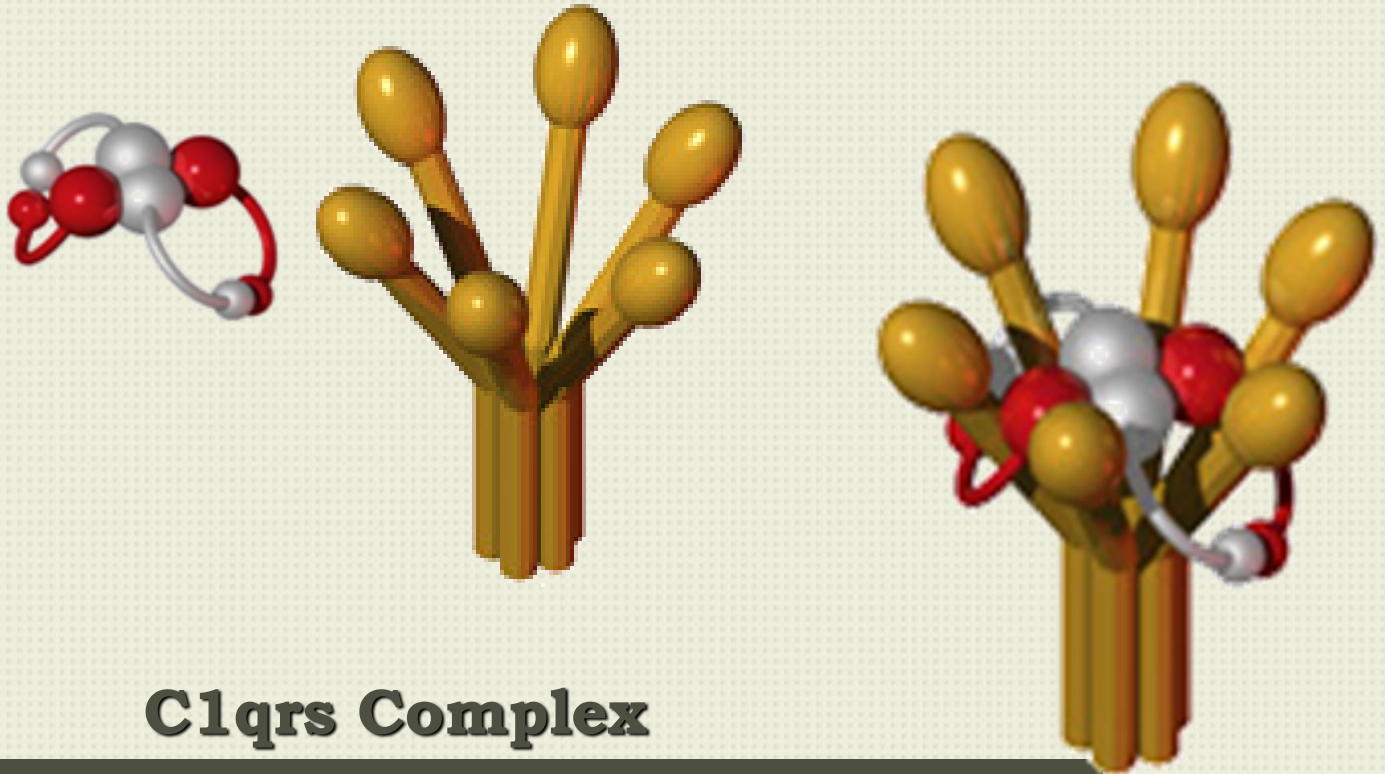
Το C1 αποτελεί σύμπλεγμα τριών κλασμάτων

C1q

C1r

C1s

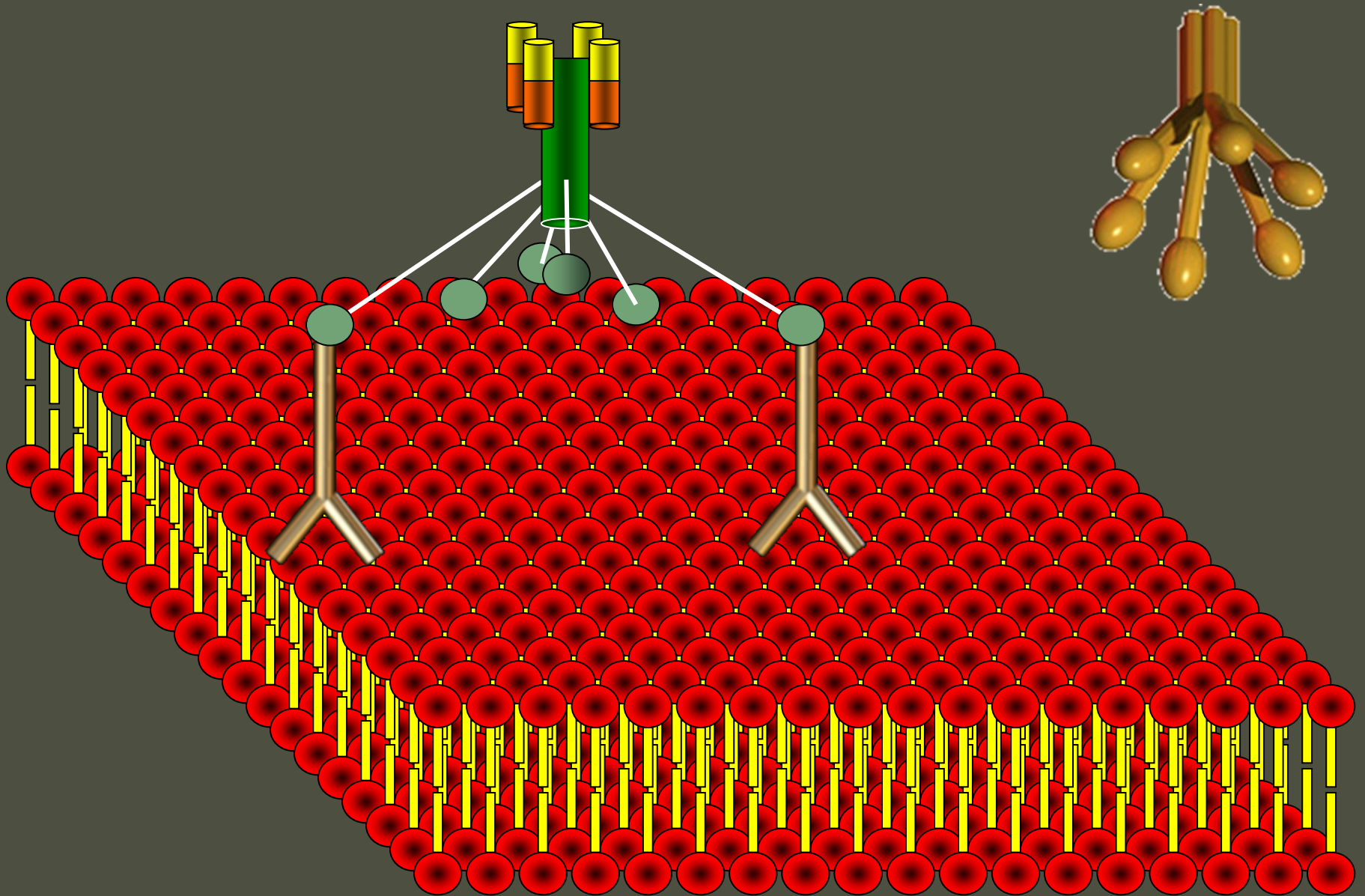
μ.β. 83.000



**C1qrs Complex**

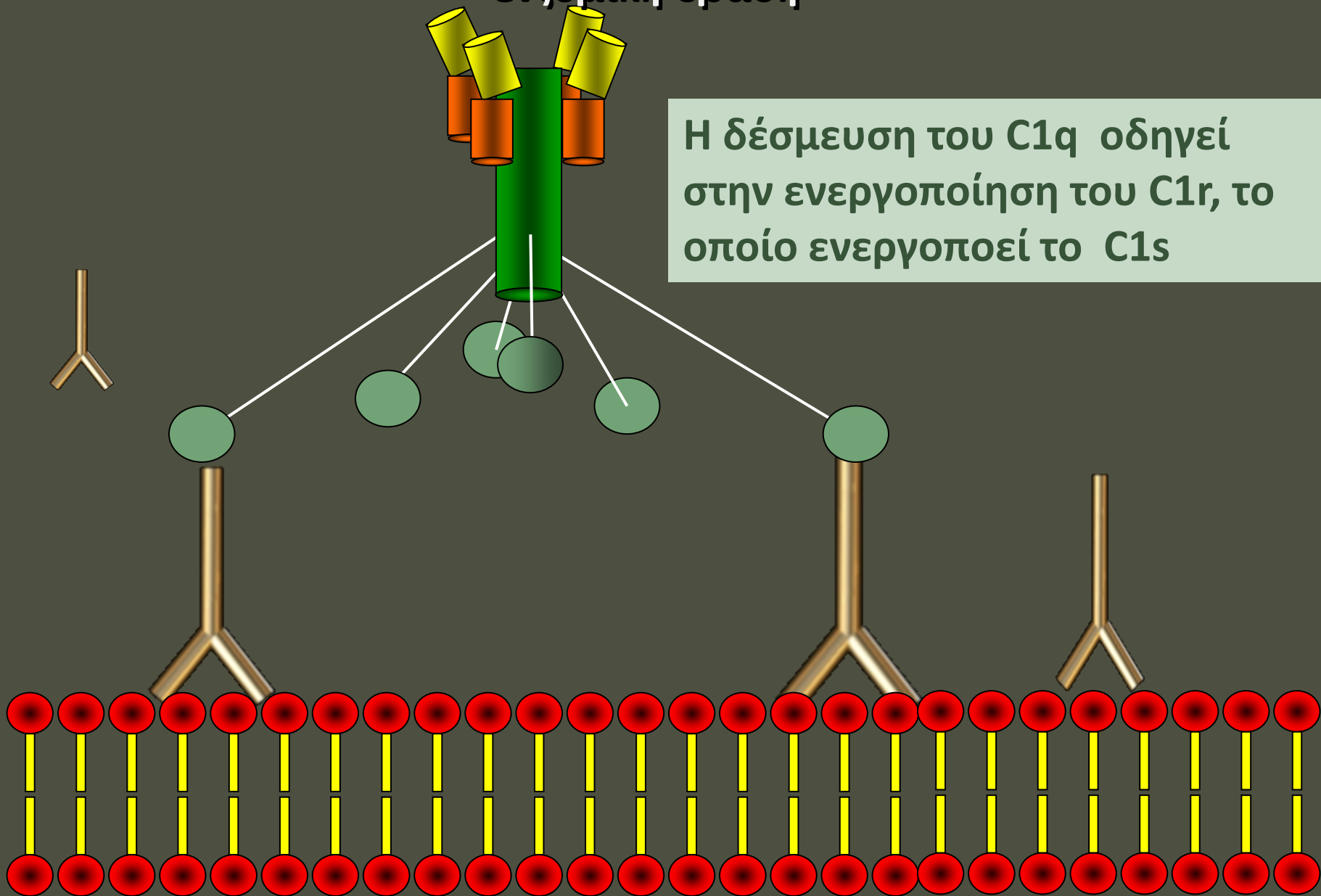
**C1qC1r<sub>2</sub>-Ca-C1s<sub>2</sub> (750kd)**

# 1. Το C1 δεσμεύεται στο αντίσωμα



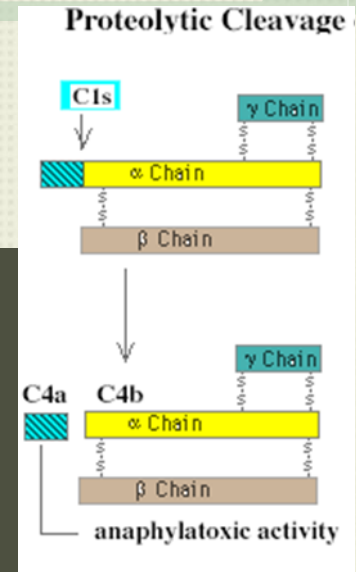


## 2. Στερεοδιατακτικές αλλαγές στο μόριο του C1 το οποίο αποκτά ενζυμική δράση

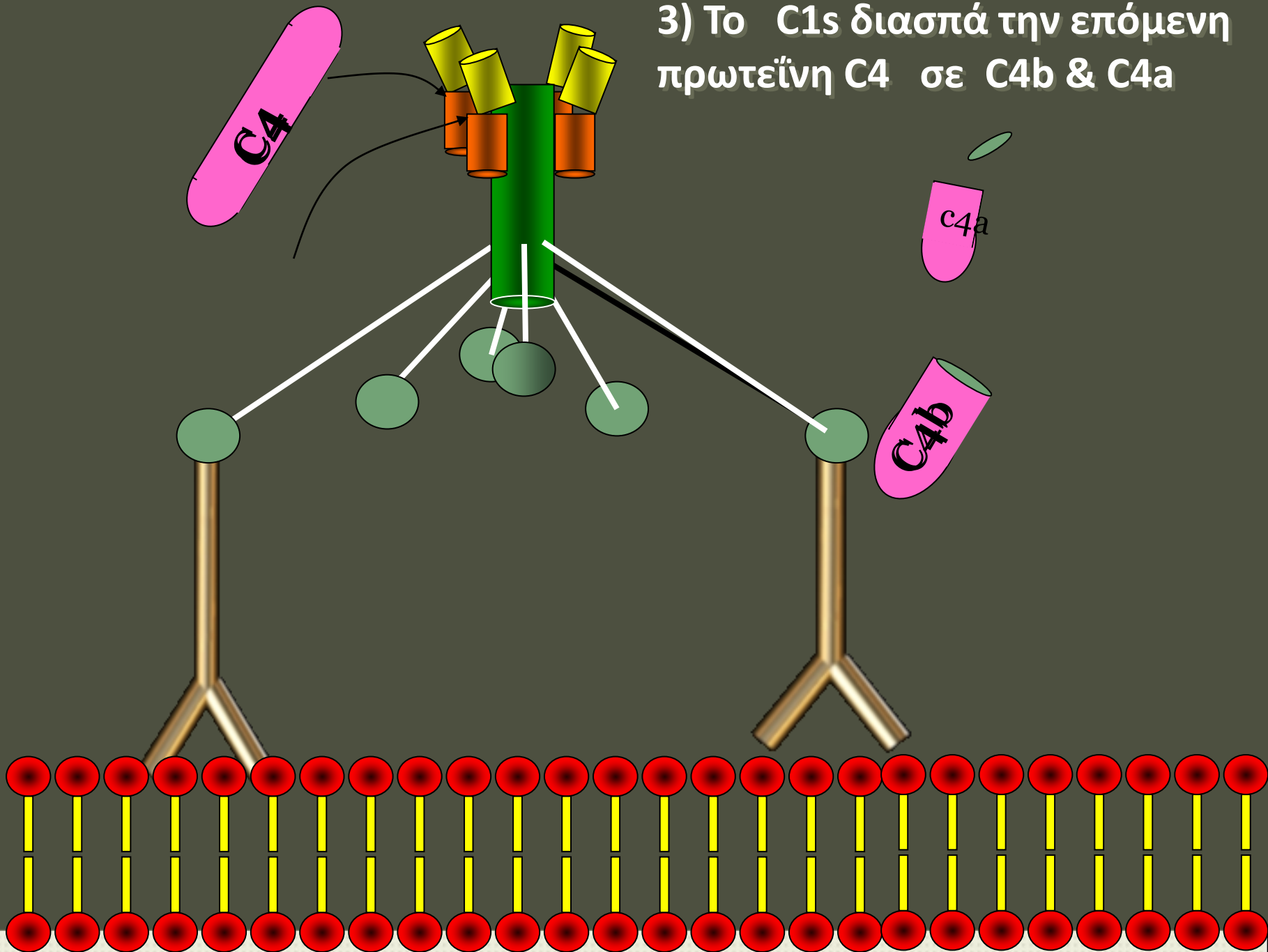


# C4

- Γλυκοπρωτεΐνη με μ.β. 204.000
  - 3 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (α, β, γ)
  - Η α αλυσίδα έχει ένα θειοεστερικό δεσμό όμοιο με το C3
  - Η α αλυσίδα διασπάται από το ενεργό C1s σε ένα μικρομοριακό θραύσμα (C4a) και ένα μακρομοριακό (C4b)
- Ένα μόριο C1s δημιουργεί πολλά μόρια C4b



3) Το C1s διασπά την επόμενη πρωτεΐνη C4 σε C4b & C4a





- C2 γλυκοπρωτεΐνη με μ.β.102.000
- Αποτελείται από **μία αλυσίδα**
- Συνδέεται με το C4b και διασπάται από το C1s σε ένα μεγαλομοριακό C2a (ενζυμική δράση) και ένα **μικρομοριακό C2a**  
**C4b.2a = C3** **κονβερτάση** της κλασσικής οδού ενεργοποίησης του C

- Ενεργοποίηση του C1q



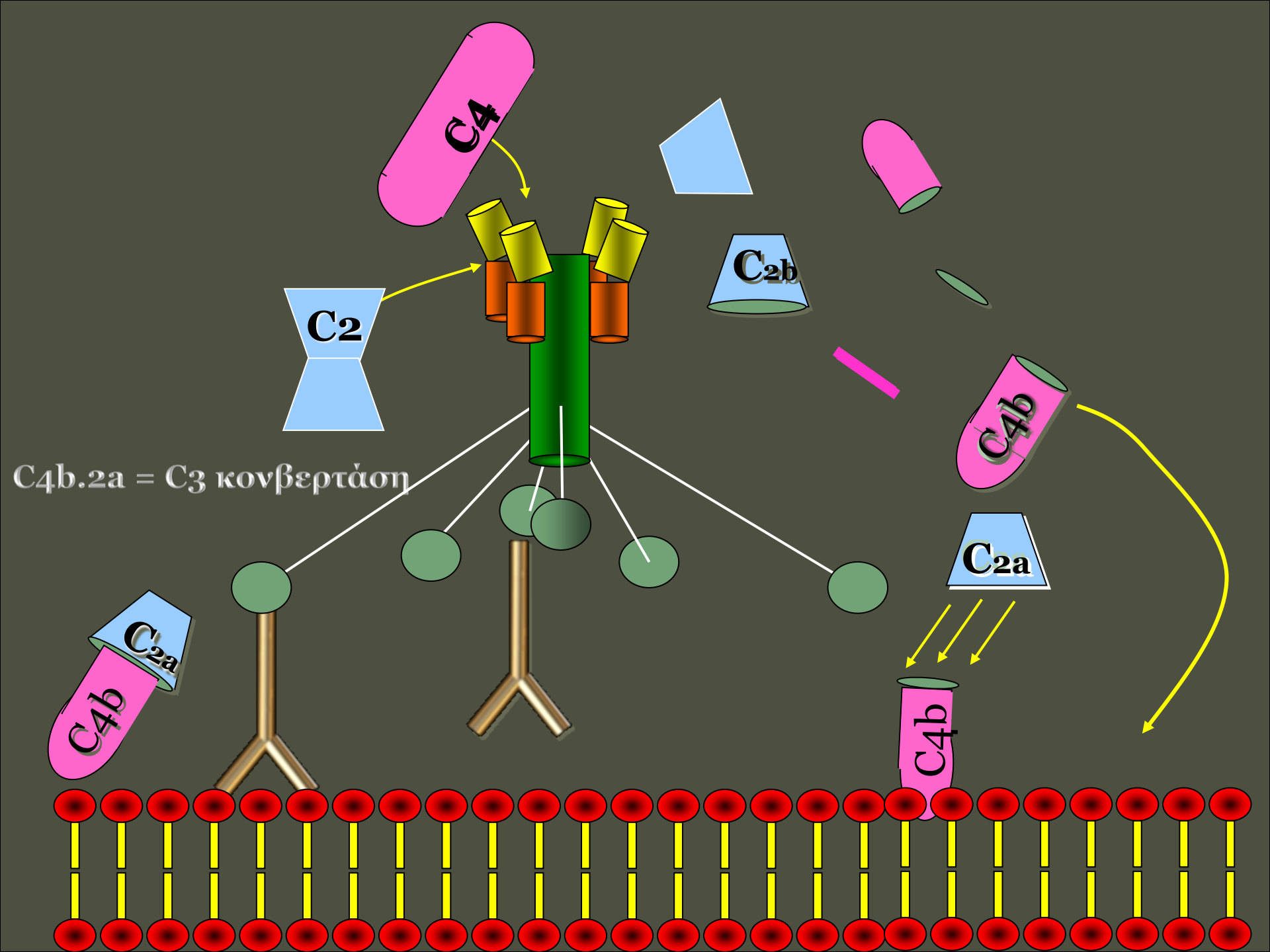
Ενεργοποίηση C1r

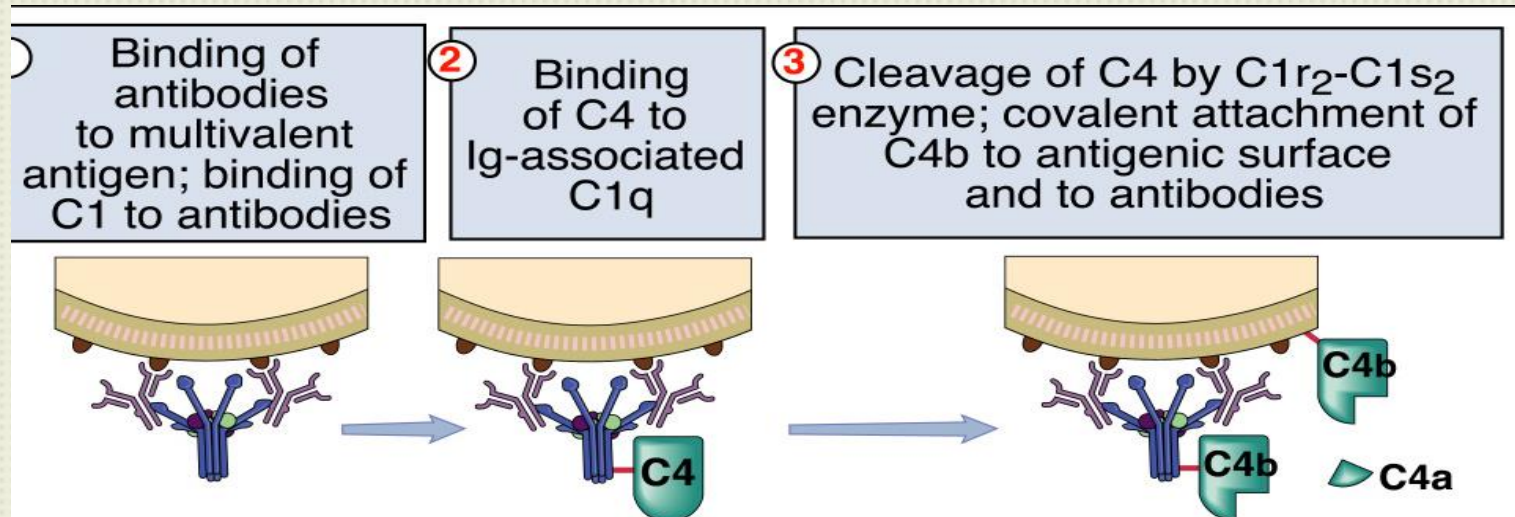


Ενεργοποίηση C1s



Διάσπαση του C4 και C2

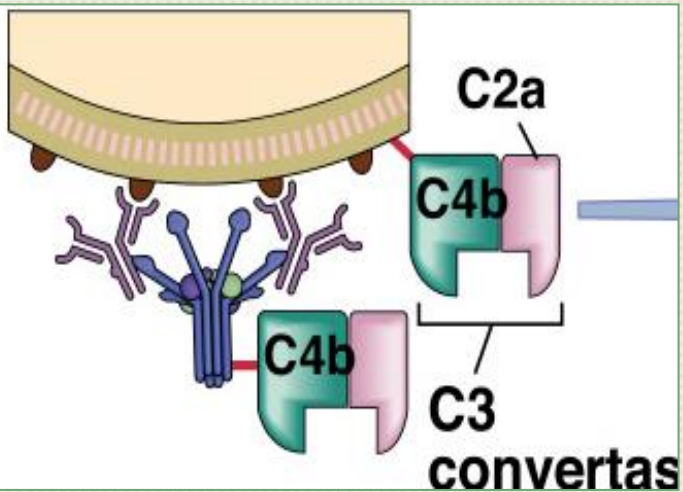
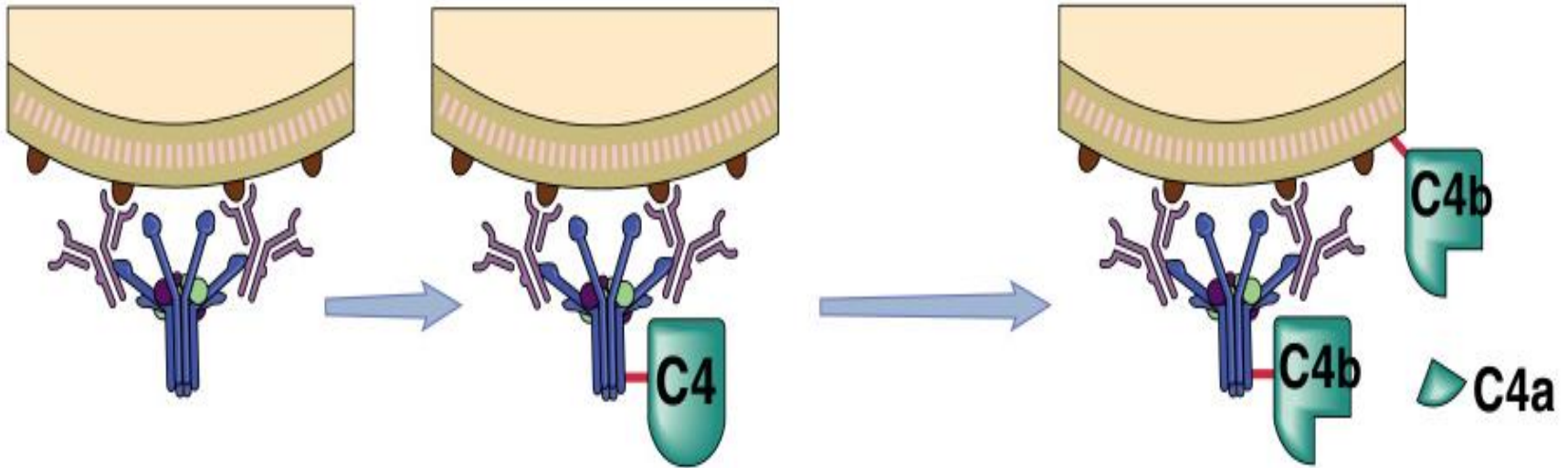




Ωρισμένα C4b δεσμεύονται ομοιοπολικά με υδροξυλομάδες και αμινομάδες κυτταρικών επιφανειών ή μόρια Igs → η ενεργοποίηση γίνεται σταθερά επιτυχώς εκεί όπου βρίσκεται συνδεδεμένο το ab

- Το C4b συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς (υποδοχείς ανοσοπροσήλωσης) που βρίσκονται σε διάφορα κύτταρα



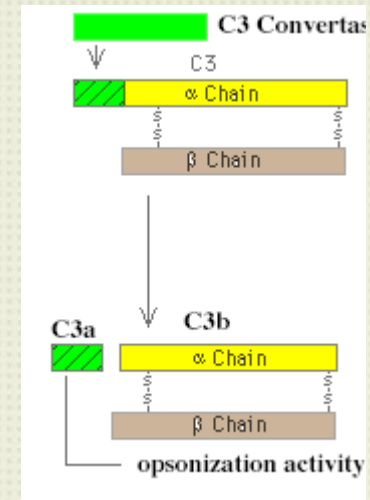


• **C4b.2a**

- C3 κονβερτάση της κλασσικής οδού ενεργοποίησης του C

# C3

- Αποτελείται από 2 αλυσίδες
  - α : μ.β. 113.000
  - β : μ.β. 75.000



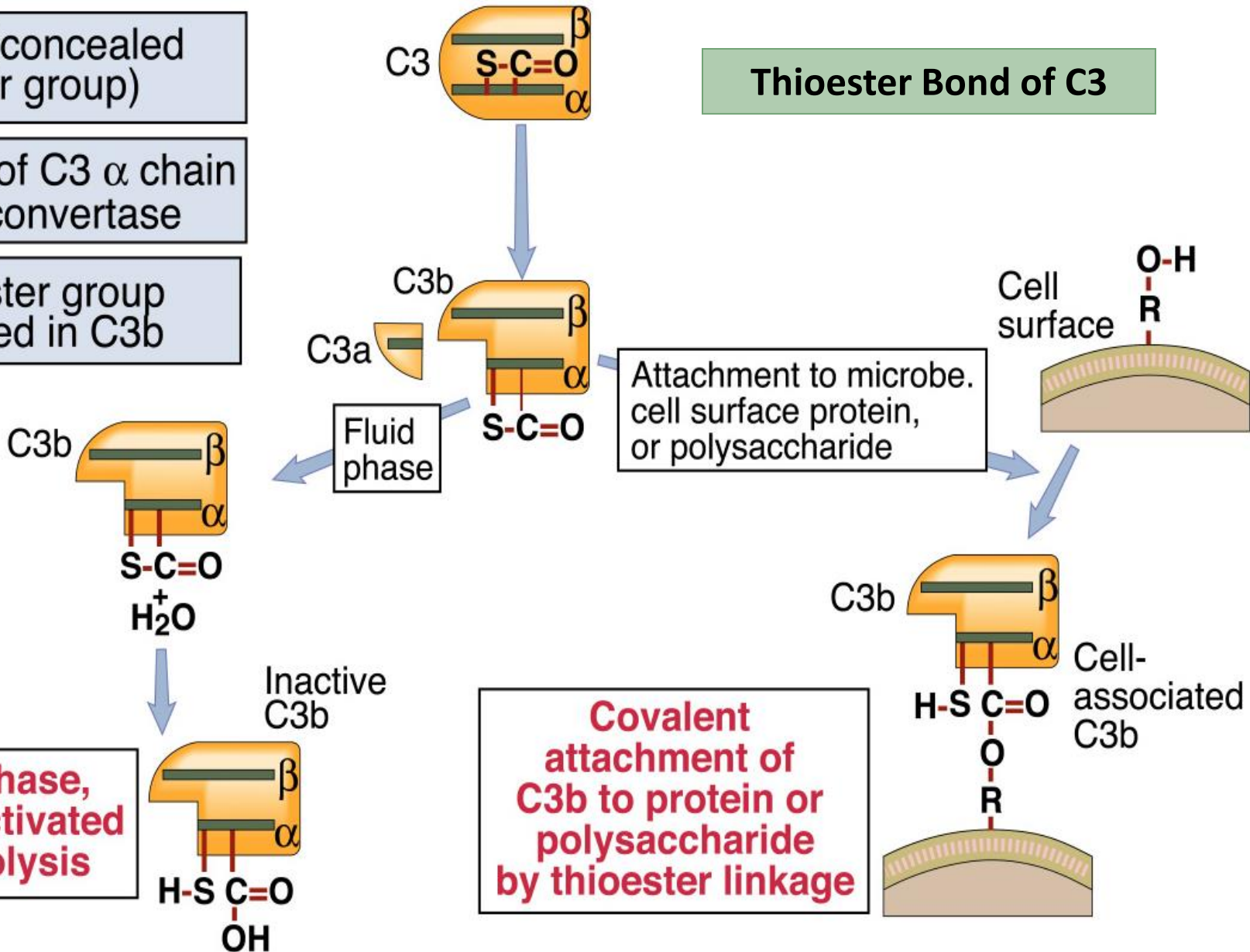
- Το C3 διασπάται ενζυμικά από το σύμπλεγμα **C4b.2a** σε 2 θραύσματα
  - μικρομοριακό : C3a
  - μεγαλομοριακό: C3b

Ένα μόριο C3 κονβερτάσης  
διασπά εκατοντάδες μόρια C3

Intact C3 (concealed thioester group)

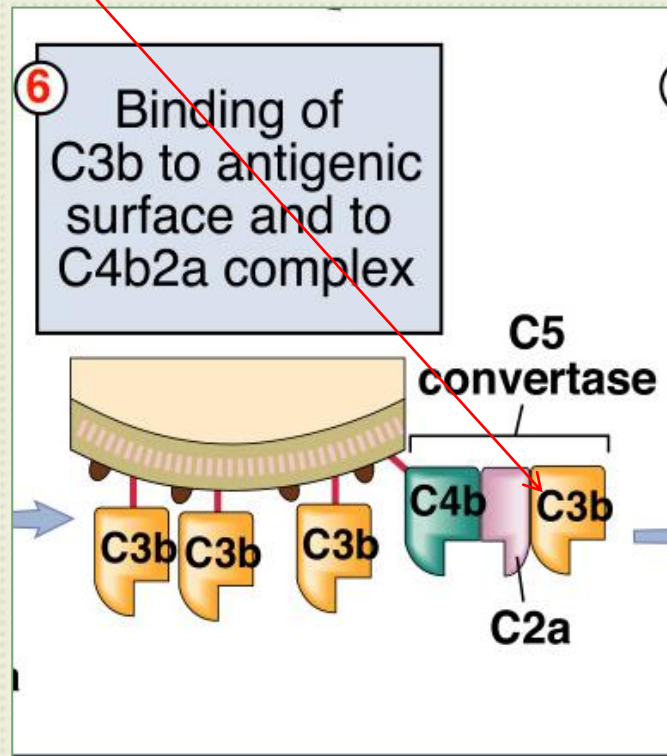
Cleavage of C3  $\alpha$  chain by C3 convertase

Thioester group exposed in C3b

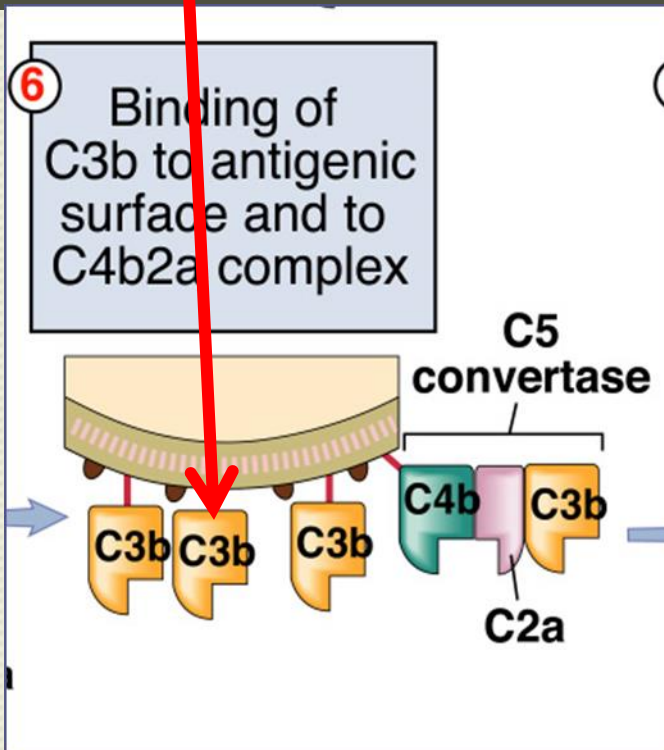




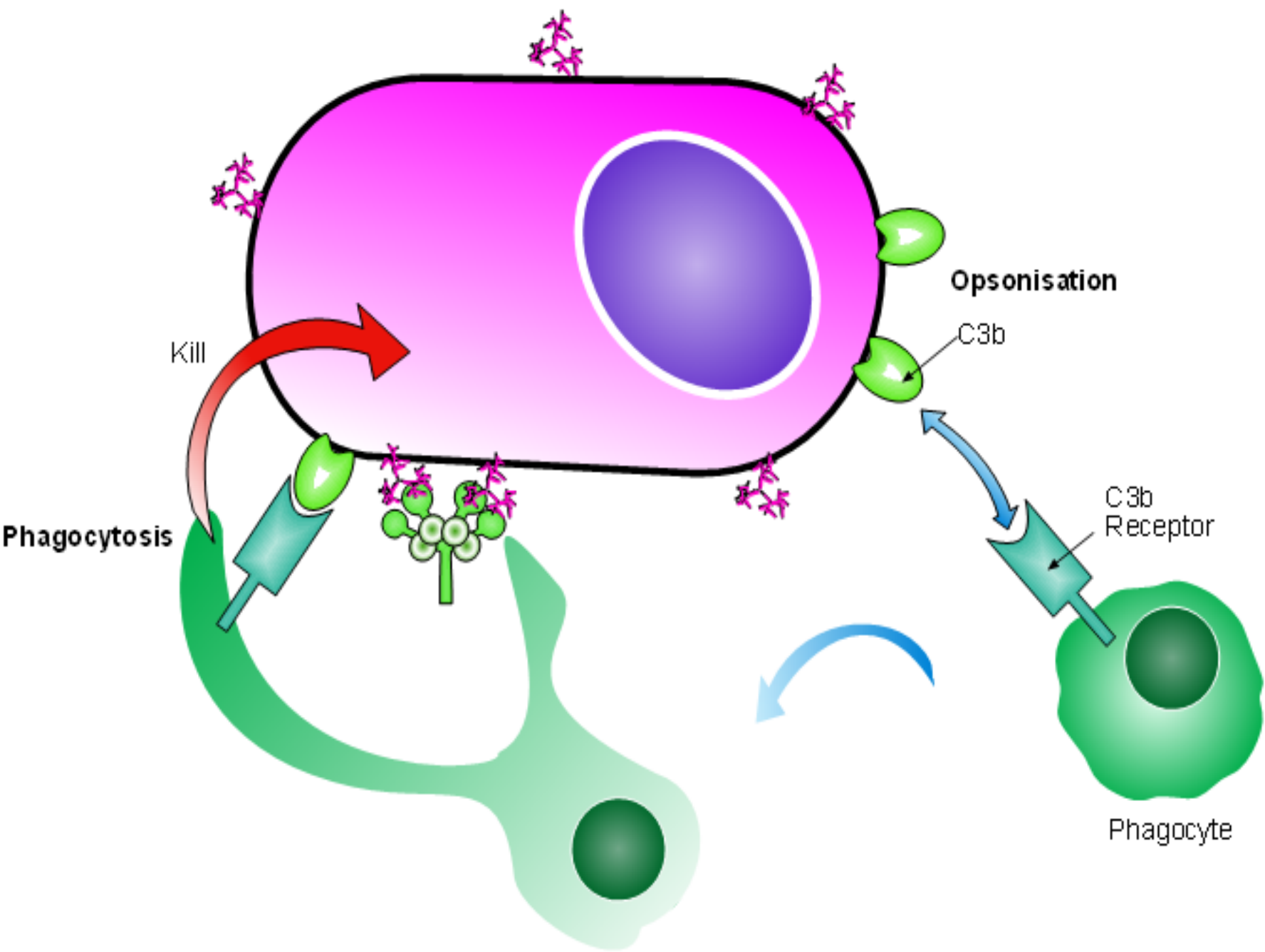
Κάποια μόρια C3b θα συνδεθούν στο σημείο ενεργοποίησης και θα σχηματίσουν την C5 κονβερτάση (C4b.2a.3b)



- Πολλά μόρια C3b συνδέονται στη μεμβράνη- στόχο σε σημεία εκτός από εκείνο όπου γίνεται η ενεργοποίηση του C
- Τα μόρια αυτά συμβάλλουν στην οψωνινοποίηση
- ↓  
φαγοκυττάρωση

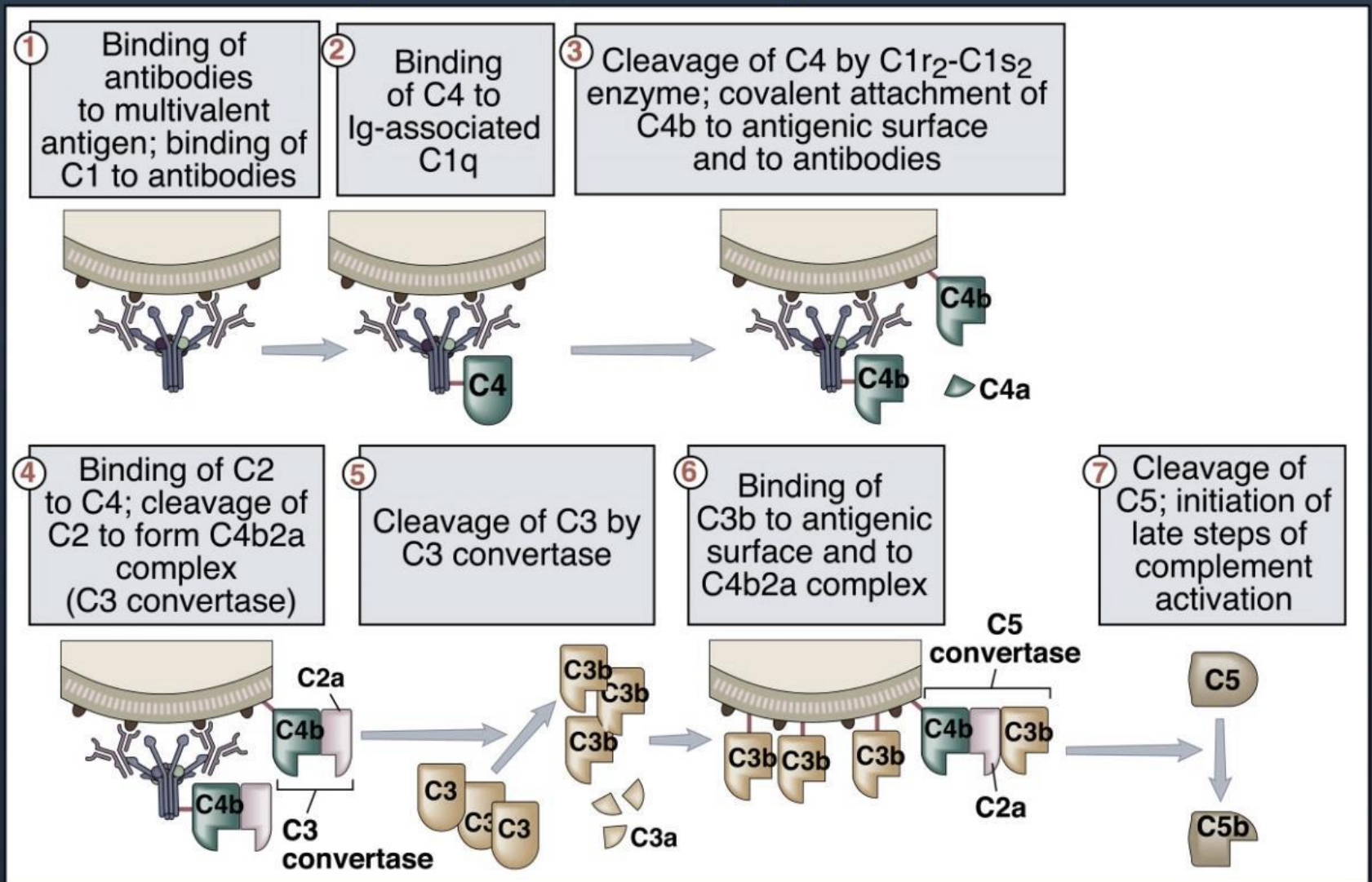


- Αποκάλυψη της θέσης σύνδεσης του C3b με τον CR1 υποδοχέα των φαγοκυττάρων
  - Ειδικός δεσμός
  - Ο δεσμός είναι ανθεκτικός σε ακραία όρια θερμοκρασίας και pH
  - Η σύνδεση δεν είναι αναστρέψιμη





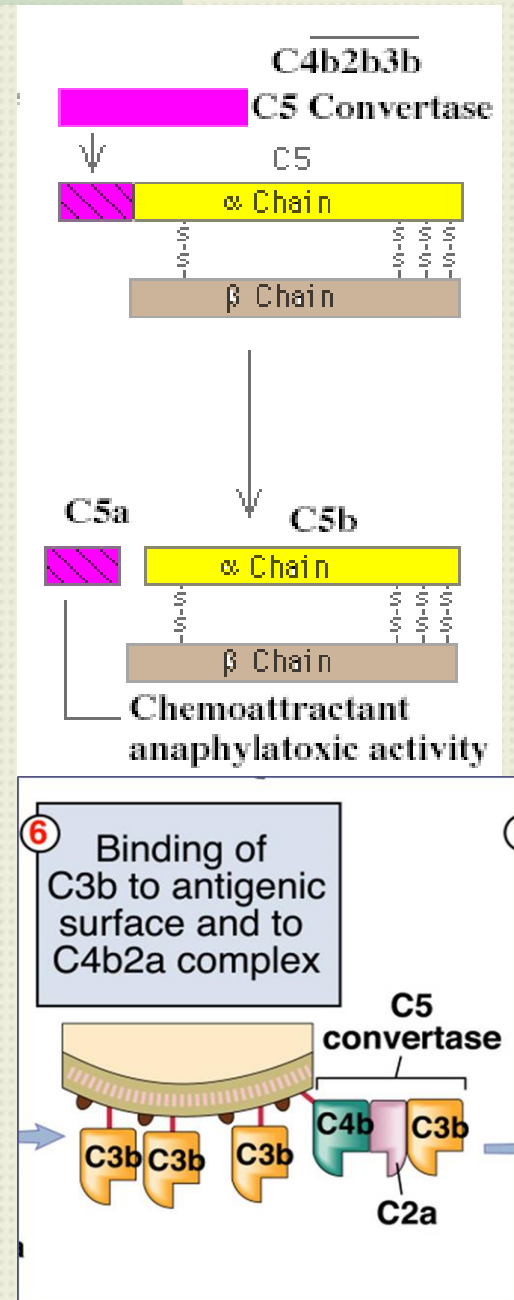
# Classical pathway of complement activation



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 14-8

# C5

- 2 πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και β
- C5 και C3 εμφανίζουν μεγάλη ομολογία α.α.
  - Και τα δύο διασπώνται από την **αντίστοιχη κονβερτάση**
- Το C5 διασπάται ενζυμικά από το σύμπλεγμα **C4b.2a.3b** στο μικρομοριακό **C5a** και το μεγαλομοριακό **C5b**
  - Η διάσπαση γίνεται στο δεσμό **Arg-Ser**  
θέση 77-78 στο C3  
θέση 74-75 στο C5





## Σχηματισμός λυτικού συμπλέγματος

- Αρχίζει με τη διάσπαση του C5 από την **C5 κονβερτάση** της κλασσικής , εναλλακτικής οδού και οδού λεκτίνης
- Οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν είναι : C5, C6, C7, C8, C9
- **Η διάσπαση του C5 είναι το τελευταίο ενζυματικό βήμα**
- Ακολουθεί δέσμευση και πολυμερισμός ακέραιων πρωτεϊνών



# Σχηματισμός του λυτικού συμπλέγματος

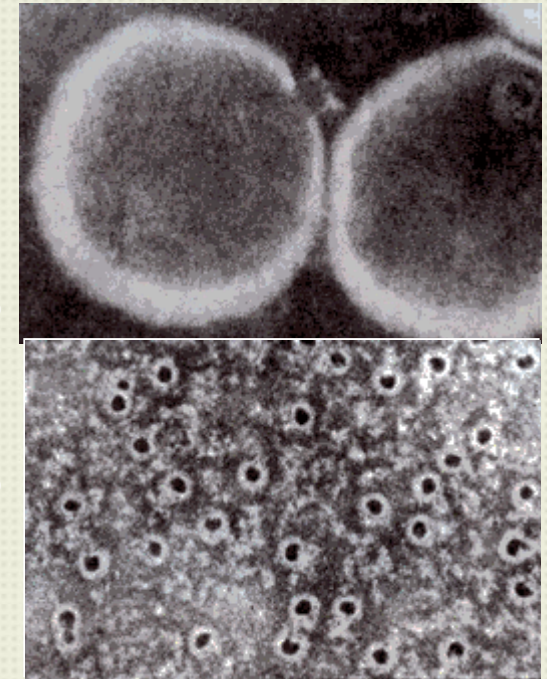
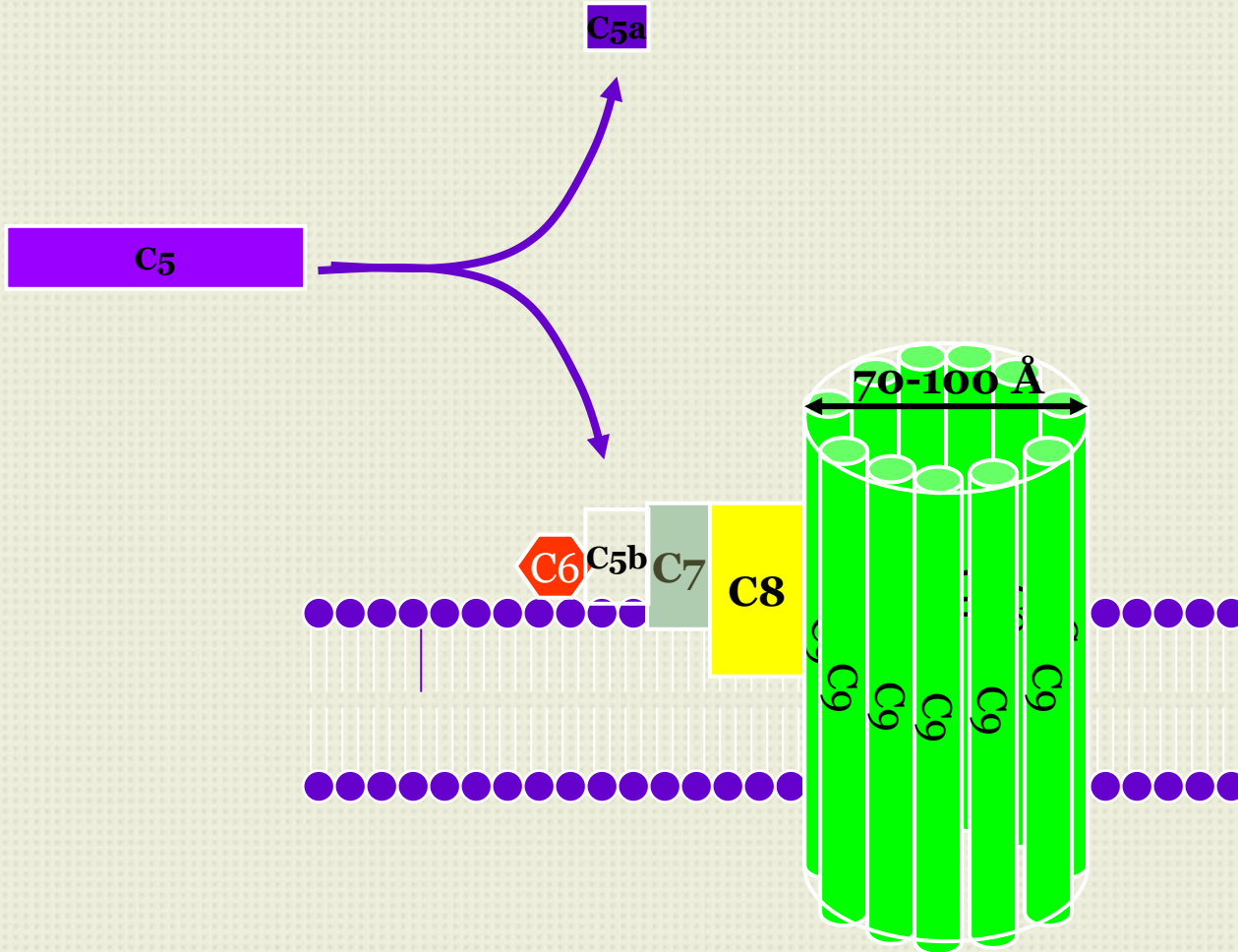
- **C6** : μία αλυσίδα, συνδέεται με το C5b
- **C7** : μία αλυσίδα, συνδέεται με το C5b.6 → C5b.6.7
- Το **C5b.6.7** είναι έντονα **λιπόφιλο** και δεσμεύεται στα λιπίδια της κ.μ. → υποδοχέας υψηλής *affinity* για το C8

# Σχηματισμός του λυτικού συμπλέγματος

- **C8** : τρεις αλυσίδες
  - Συνδέεται με το C5b.6.7 και σχηματίζεται το C5b.6.7.8
- **C9** : μία πολυπεπτιδική αλυσίδα
  - Συνδέεται με το **C5b.6.7.8** και σχηματίζεται το **C5b.6.7.8.9**
  - Είναι ομόλογη της περφορίνης των CTLs και NK



# Σχηματισμός του λυτικού συμπλέγματος Membrane Attack Complex-MAC

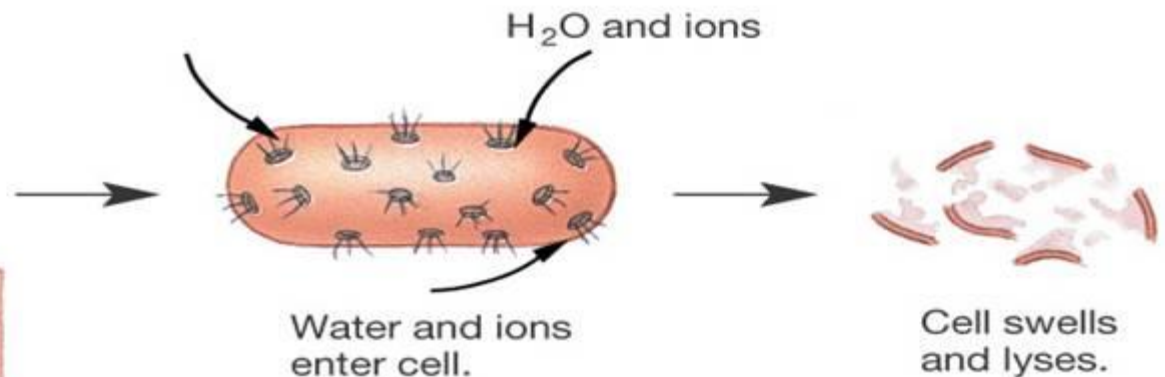
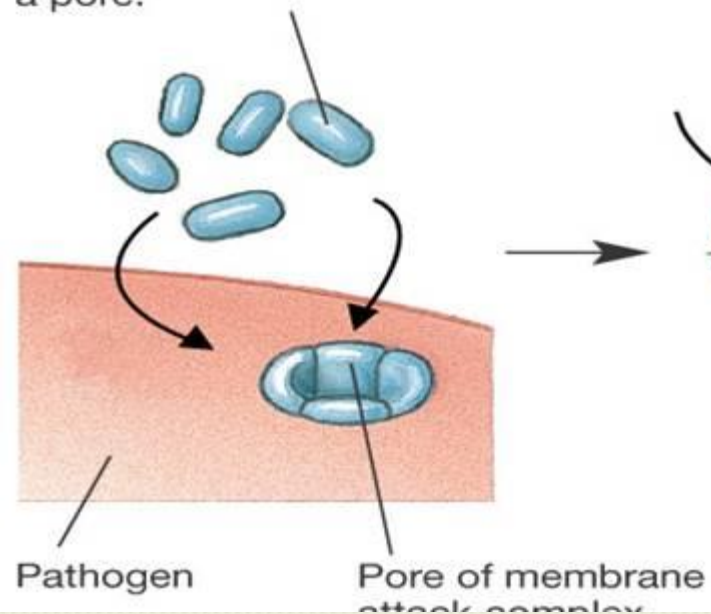




# Σχηματισμός του λυτικού συμπλέγματος Membrane Attack Complex-MAC

Διαταραχή διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης

Complement proteins insert themselves into the membrane of pathogens, creating a pore.



Ερυθρά : οσμωτική λύση  
Εμπύρηνα : απόπτωση λόγω αυξημένης συγκέντρωσης Ca

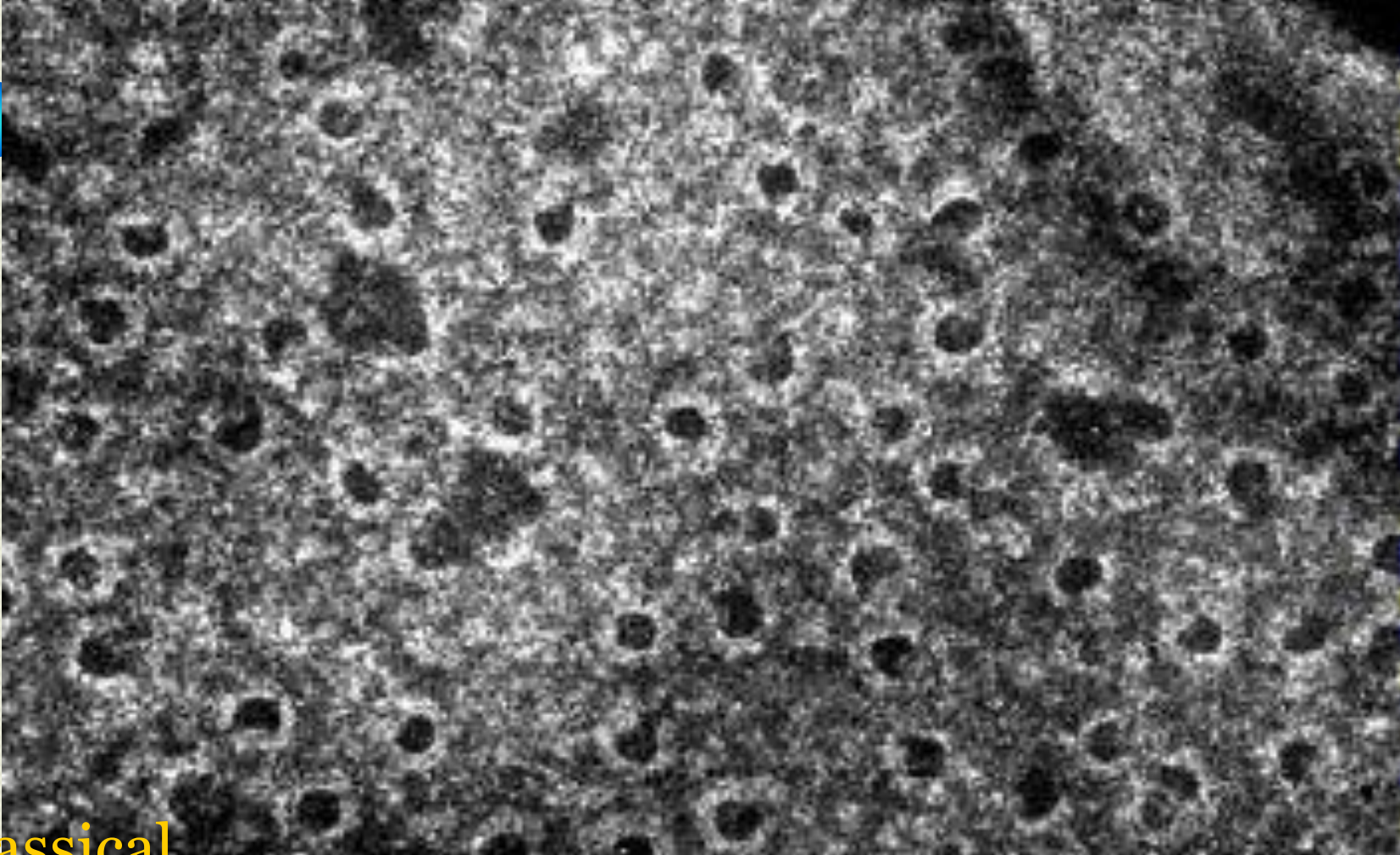




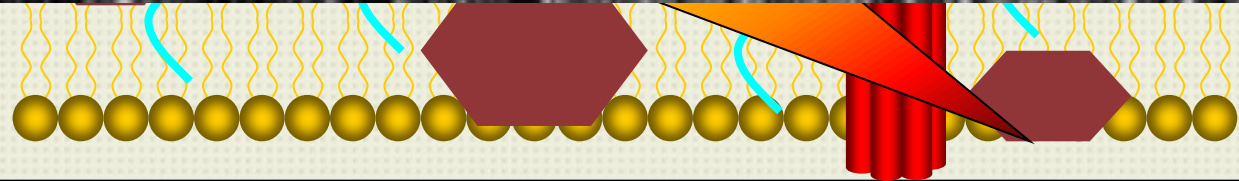
**C5a** is a:

1. Potent anaphylatoxin

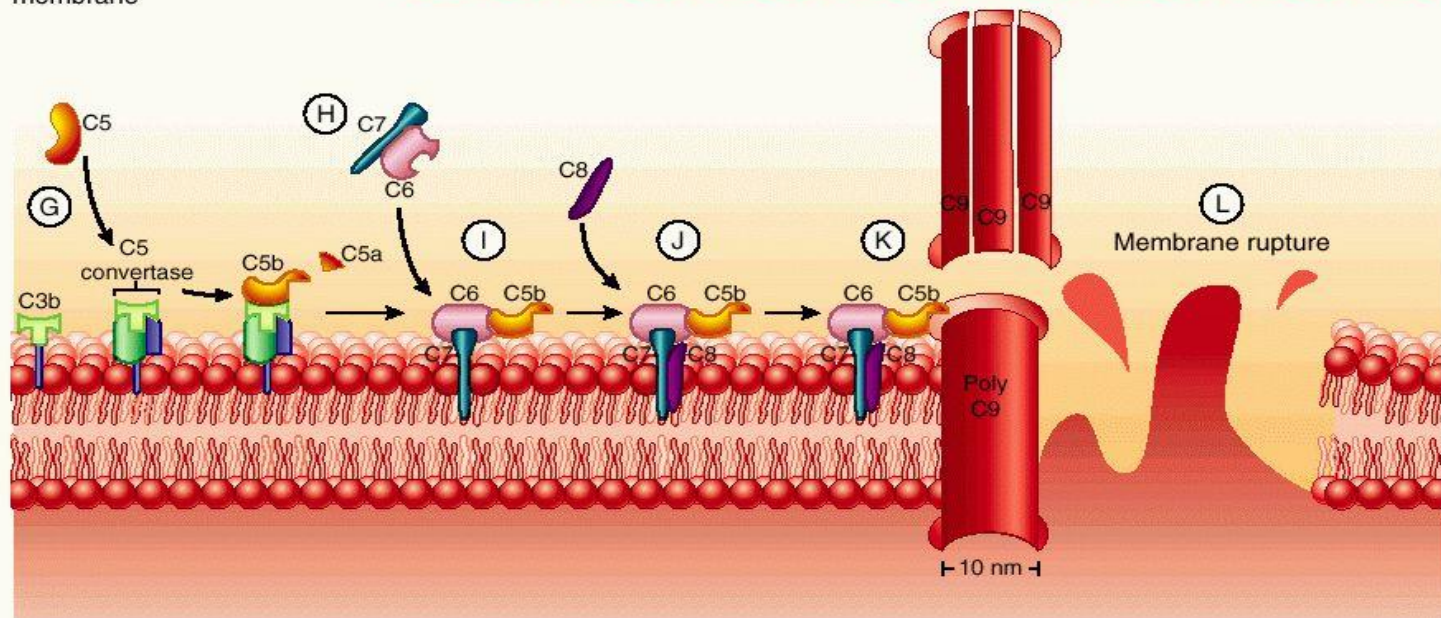
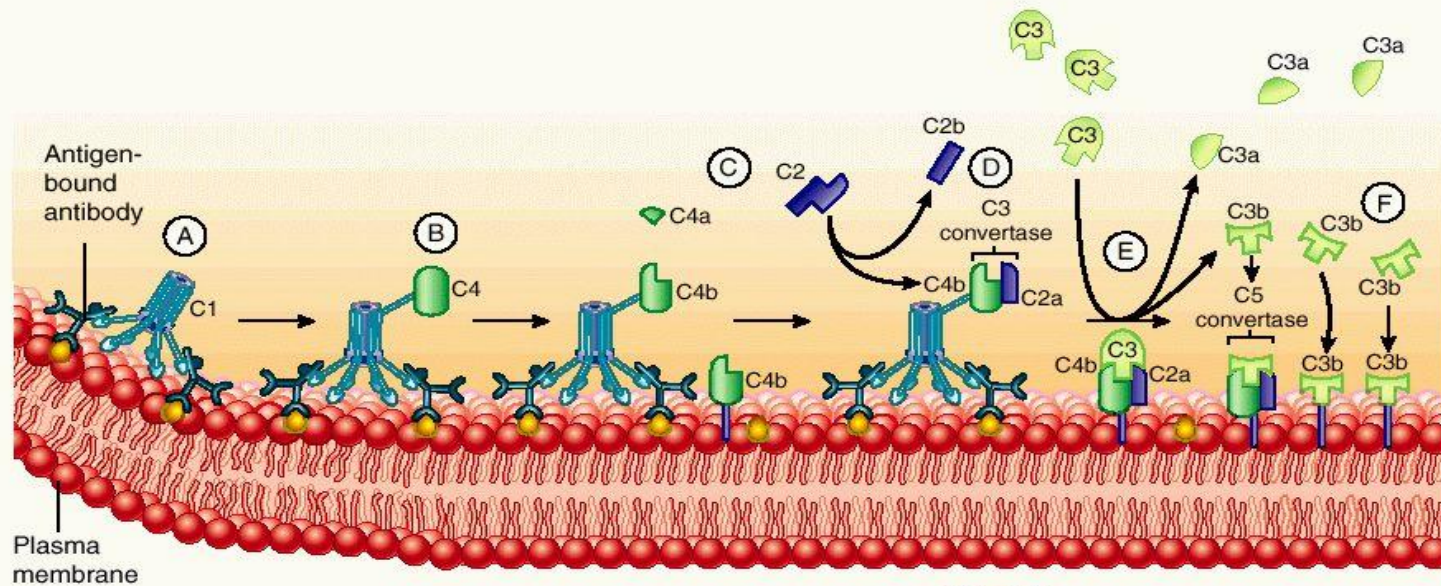
**C3a** binds to receptors on **basophils** and **mast cells** triggering them to release their vasoactive compounds



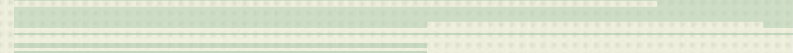
Classical  
Pathway







# Εναλλακτική οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος



# Εναλλακτική οδός-ενεργοποίηση

- **Μικροβιακά στοιχεία**
  - **LPS** των Gram-αρνητικών βακτηρίων
  - **Τειχοϊκά οξέα** Gram-θετικών βακτηρίων
  - **Κυτταρικό τοίχωμα μυκήτων**
  - **Ωρισμένοι ιοί** και κύτταρα **μολυσμένα με ιούς**
  - **Παράσιτα**
  - **Cobra venom**
  - **Καρκινικά κύτταρα(Raji)**
  - **Ετερόλογα ερυθρά**

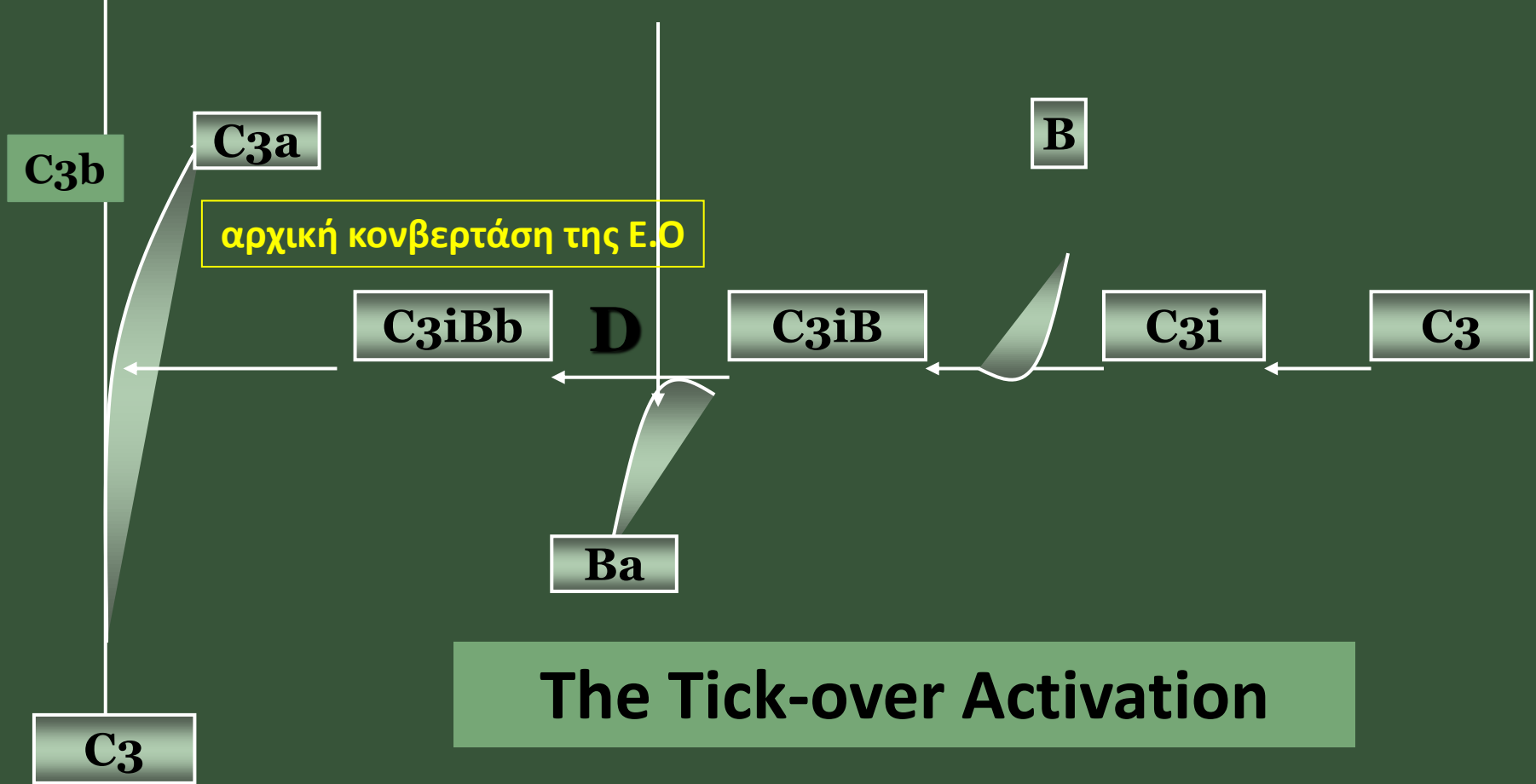


# Εναλλακτική οδός

- Η ενεργοποίηση της δημιουργεί C3 κονβερτάση :
  - **διαλυτή**
  - **συνδεδεμένη στη μεμβράνη**
- Η ε.ο. ενεργοποιείται συνεχώς σε χαμηλά επίπεδα → **C3 tickover**

# Εναλλακτική οδός

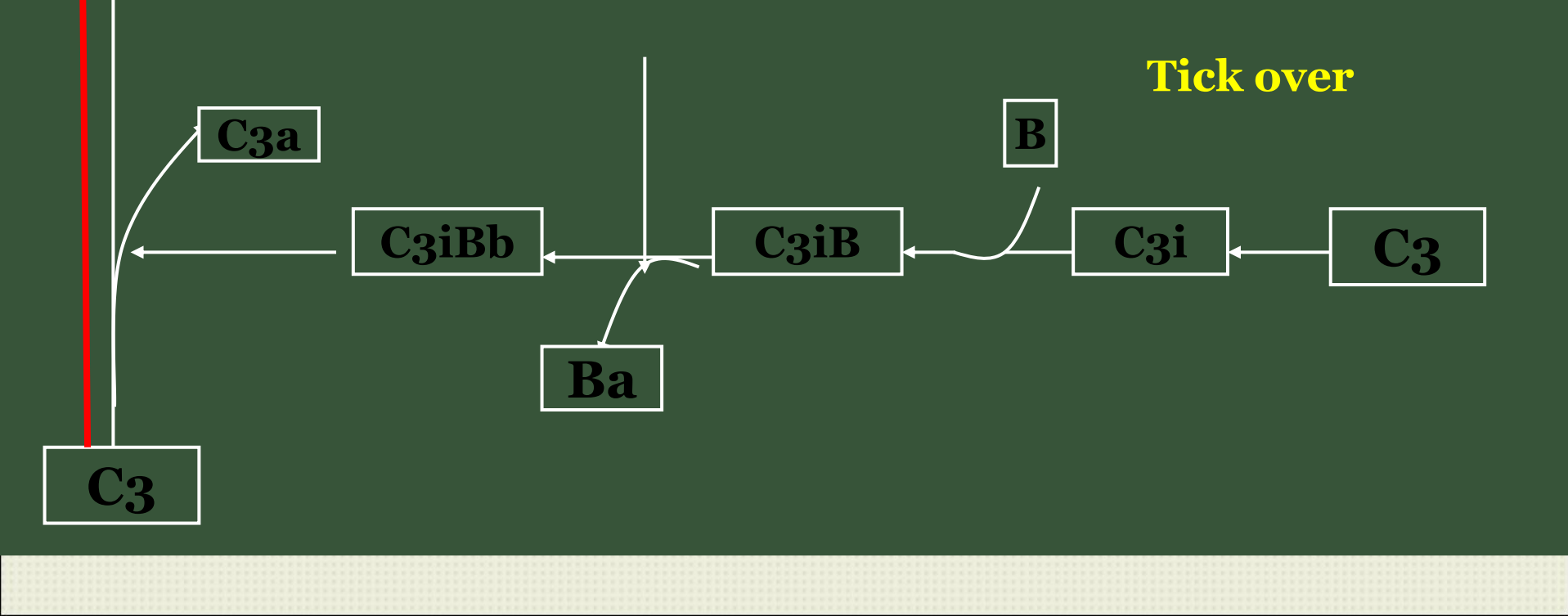
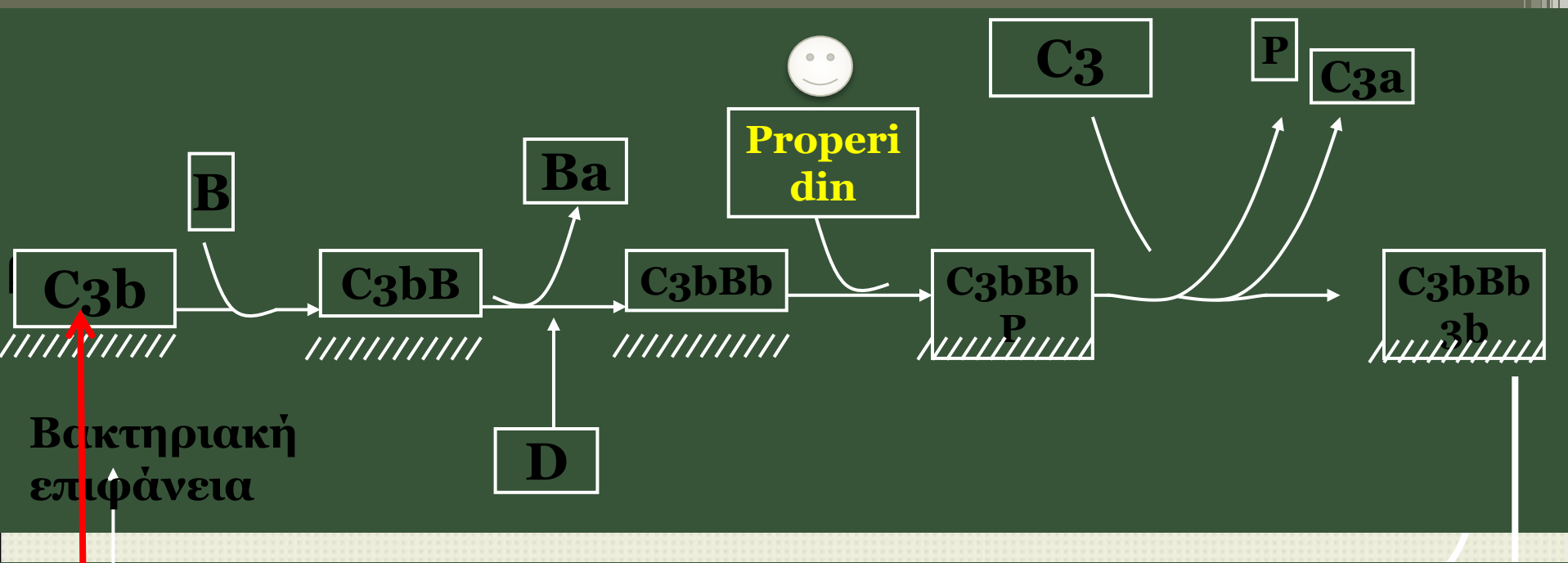
- Διαλυτά **C3** αντιδρούν με το νερό
- Οι θειοεστερικοί δεσμοί του **C3** υδρολύονται και σχηματίζουν ένα ασταθές μόριο **C3i**
- Το **C3i** δεσμεύει τον παράγοντα **B**
- Ο **B** υφίσταται πρωτεόλυση από τον παράγοντα **D** → ένα μικρομοριακό κλάσμα **Ba** και ένα μεγαλομοριακό κλάσμα **Bb**  
—▶ **C3iBb**

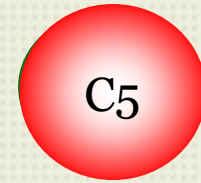
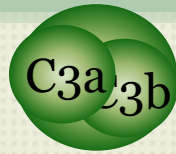


Παράγων D = Πρωτεάση της σερίνης  
 C3iBb = αρχική κονβερτάση της Ε.Ο  
 Bb = Πρωτεάση της σερίνης

Οχι βακτήρια → υδρόλυση των θειοεστερικών δεσμών

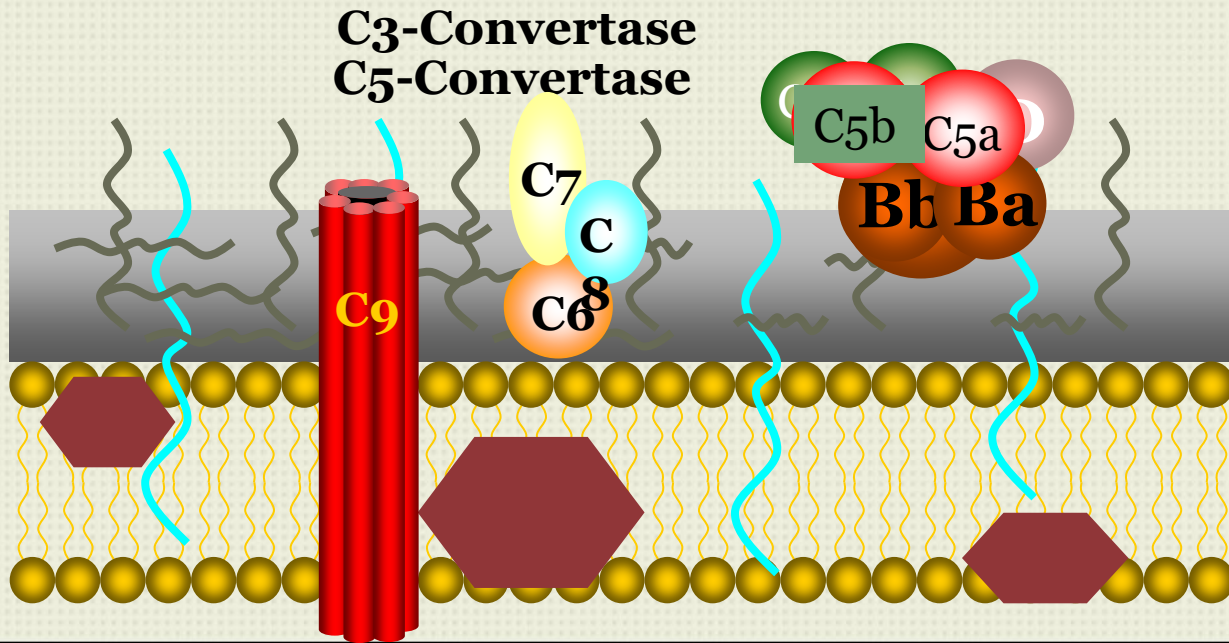




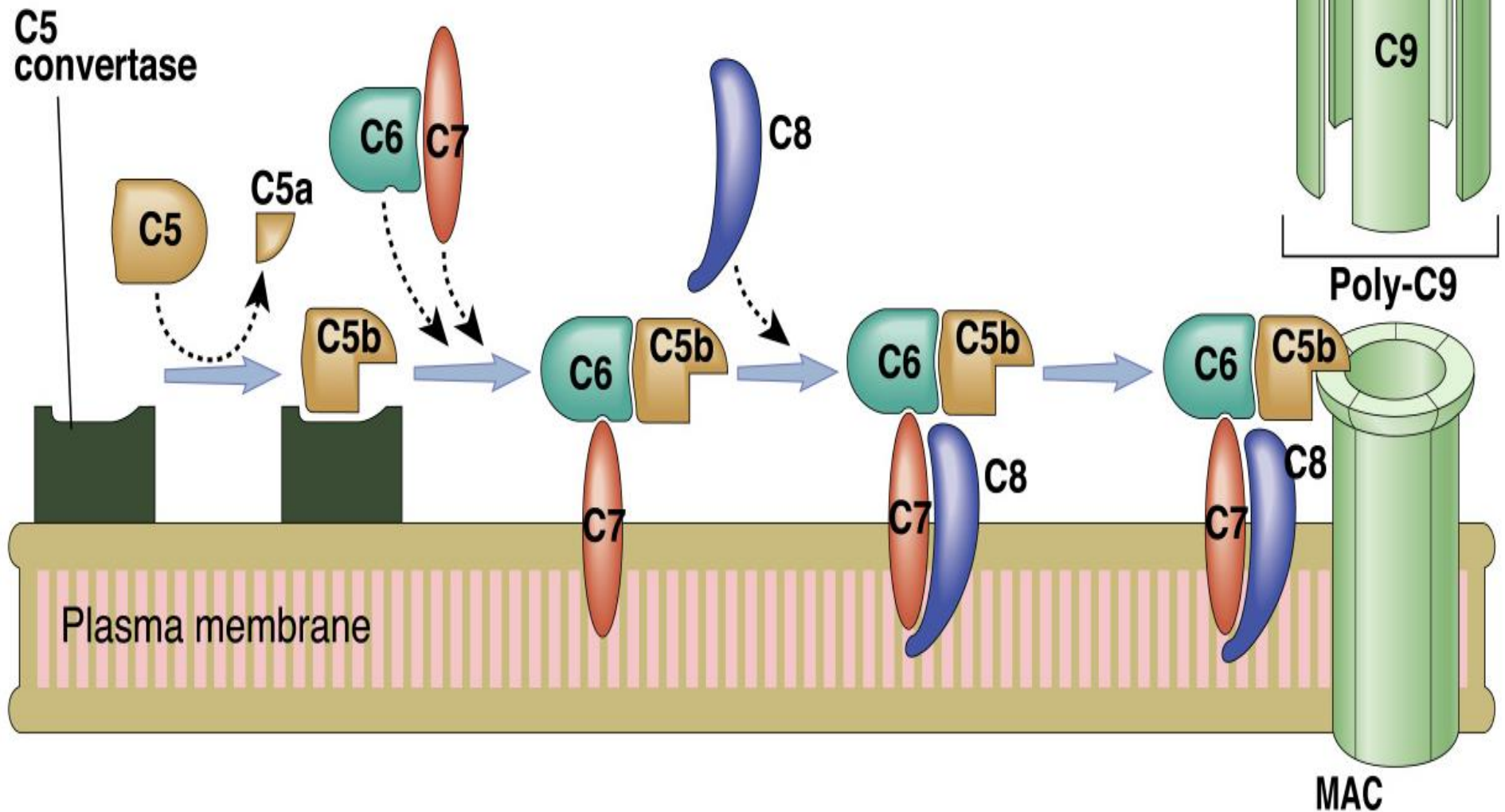


**Anaphylatoxin**

# Alternative Pathway

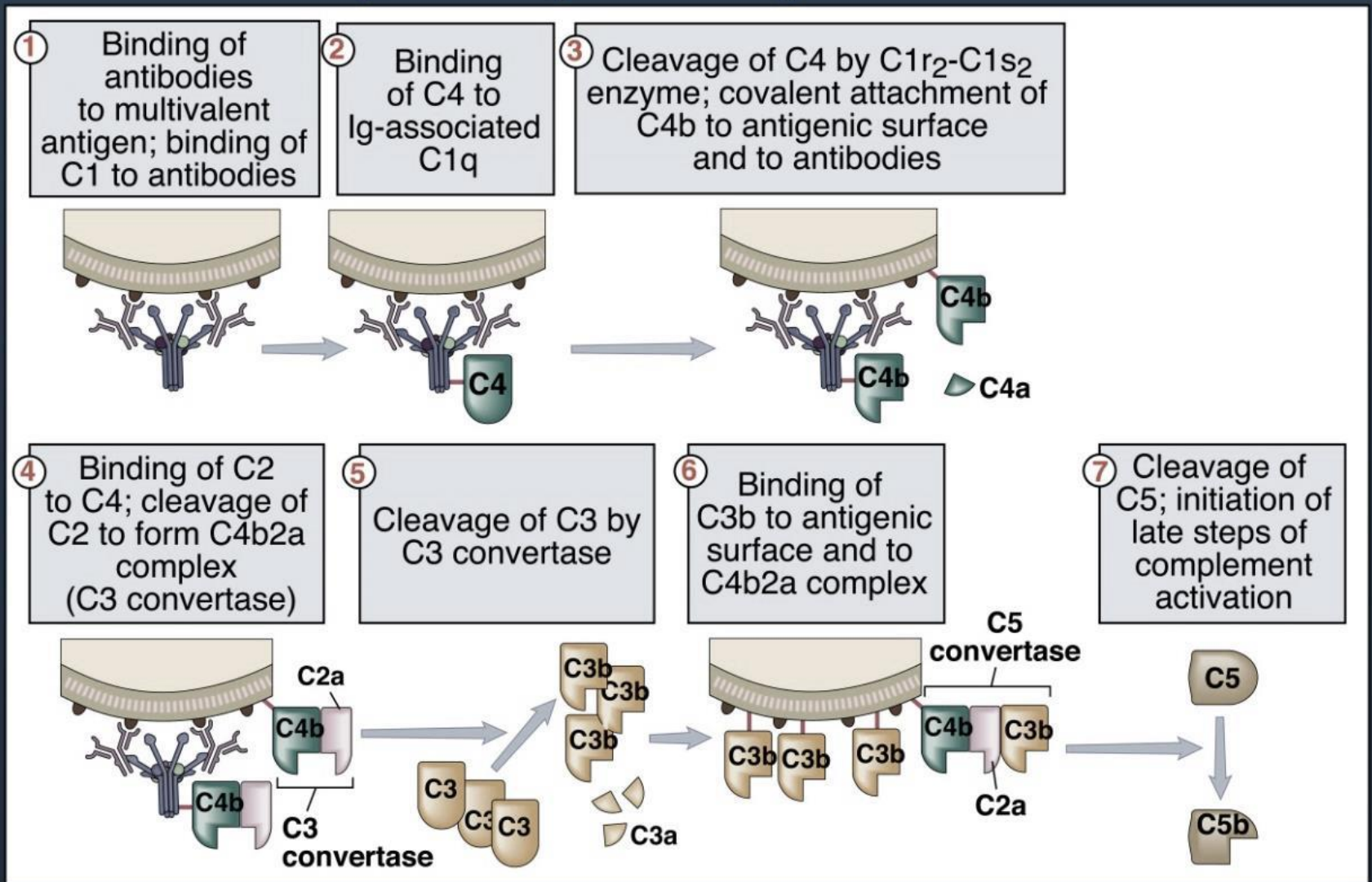


# Σχηματισμός του λυτικού συμπλέγματος – Membrane Attack Complex-MAC





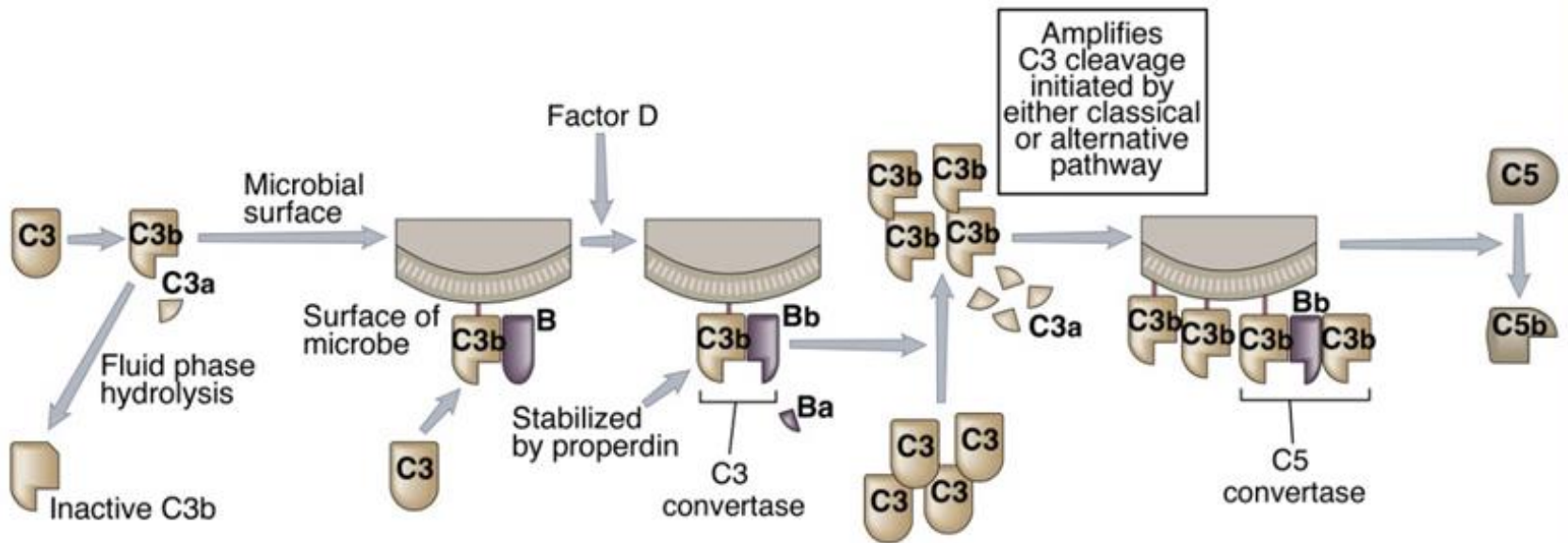
# Classical pathway of complement activation



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 14-8

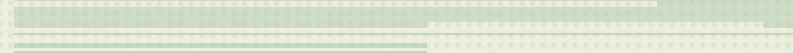
# Alternative pathway of complement activation

Spontaneous cleavage of C3	Hydrolysis and inactivation of C3b in fluid phase	C3b binds to microbial surfaces, binds Factor B	Cleavage of Factor B by Factor D; stabilization by properdin	Cleavage of additional C3 molecules by cell-associated C3 convertase	Binding of C3b to cell surface and to C3bBb to form C5 convertase	Cleavage of C5; initiation of late steps of complement activation
----------------------------	---	---	--	--	---	---



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 14-6

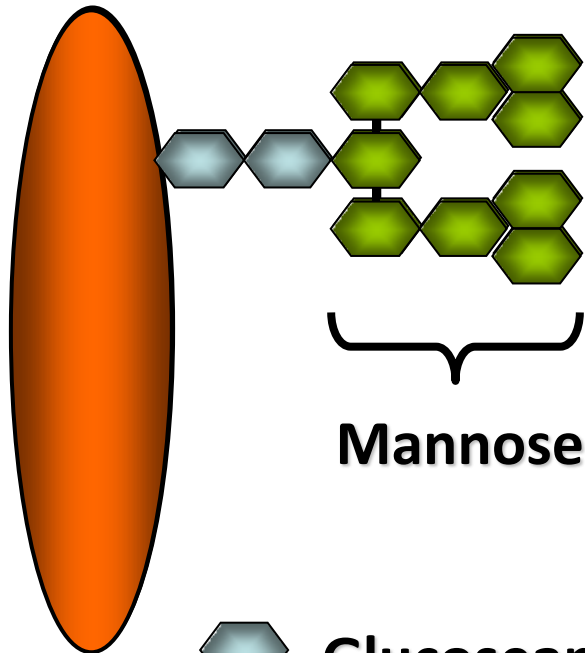
# Οδός λεκτίνης





# Η γλυκοσιλίωση των πρωτεϊνών διαφέρει σε διαφορετικά είδη κυττάρων

Prokariotic cells

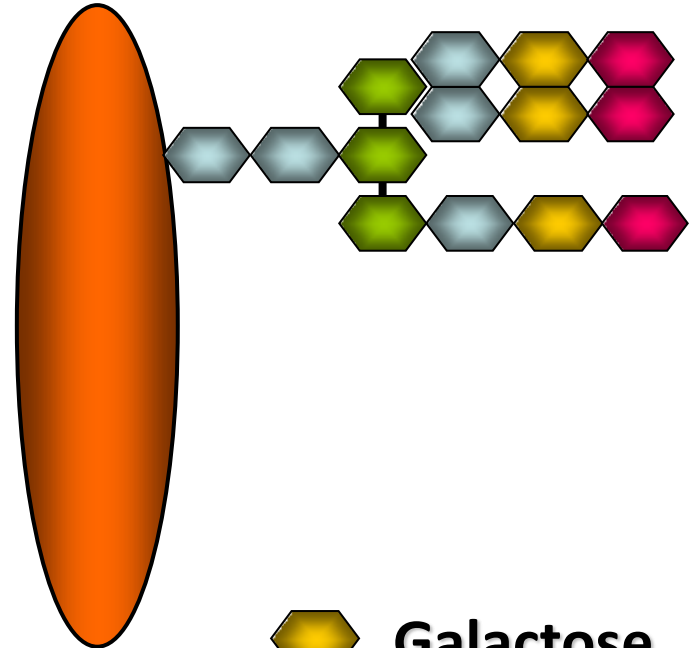


Glucoseamine



Mannose

Eukariotic cells



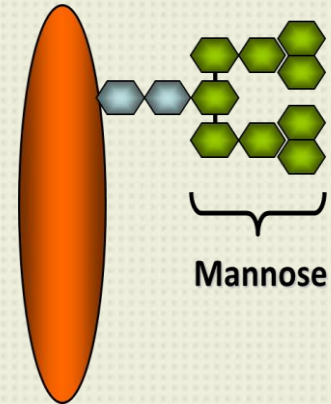
Galactose



Neuraminic acid  
(sialic acid)

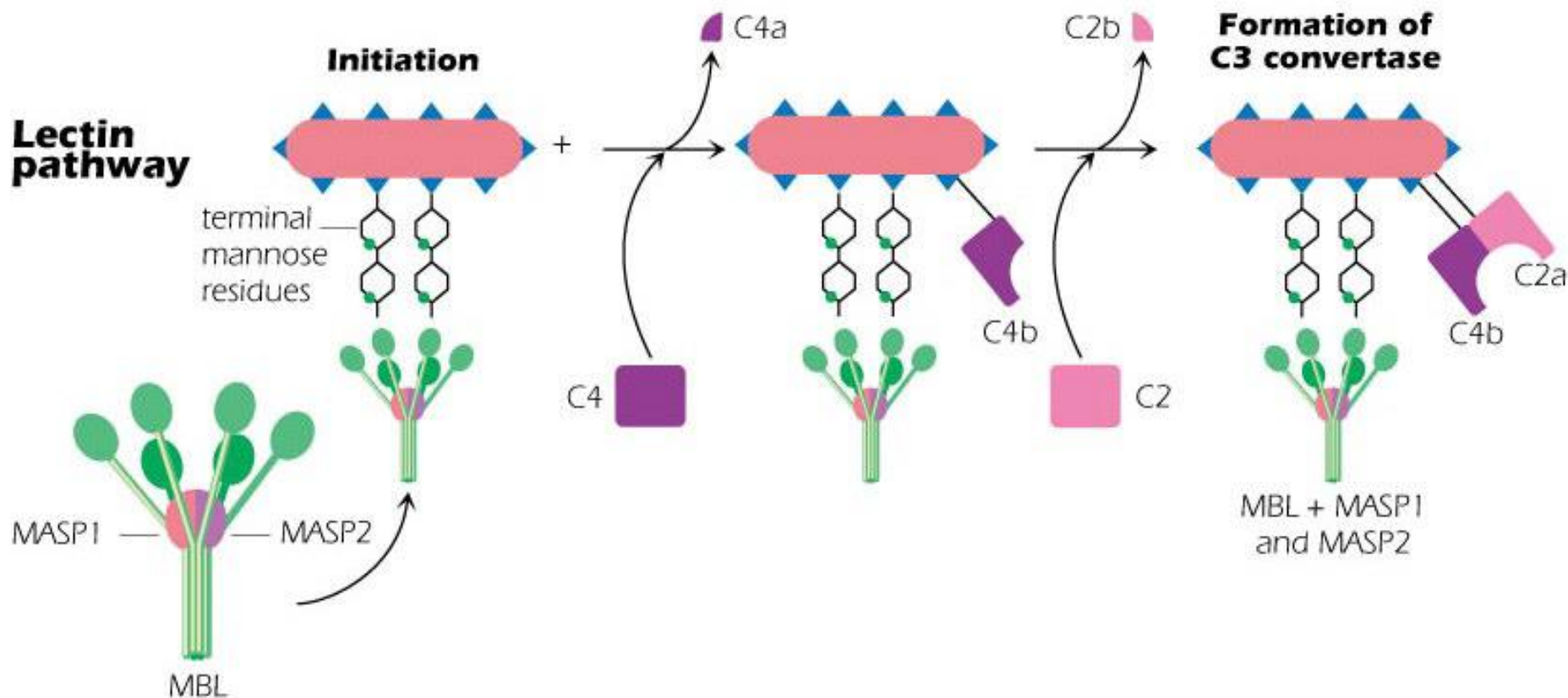
# Οδός λεκτίνης

- Στοιχεία που συμμετέχουν :
  - **MBLs (Mannose -binding lectins)**
  - **MASPs (Mannose associated serine esterase)**
    - πρωτεάσες της σερίνης
  - **C2, C4, C3, C5, C6, C7, C8, C9**



- **Mannose-binding lectins** (MBL) δεσμεύονται σε μόρια **μανόζης** (βακτήρια) και ενεργοποιούν τις **MASPs**
- **MASP** : ανάλογο του **C1** και οδηγεί στη διάσπαση του **C4** και **C2**.

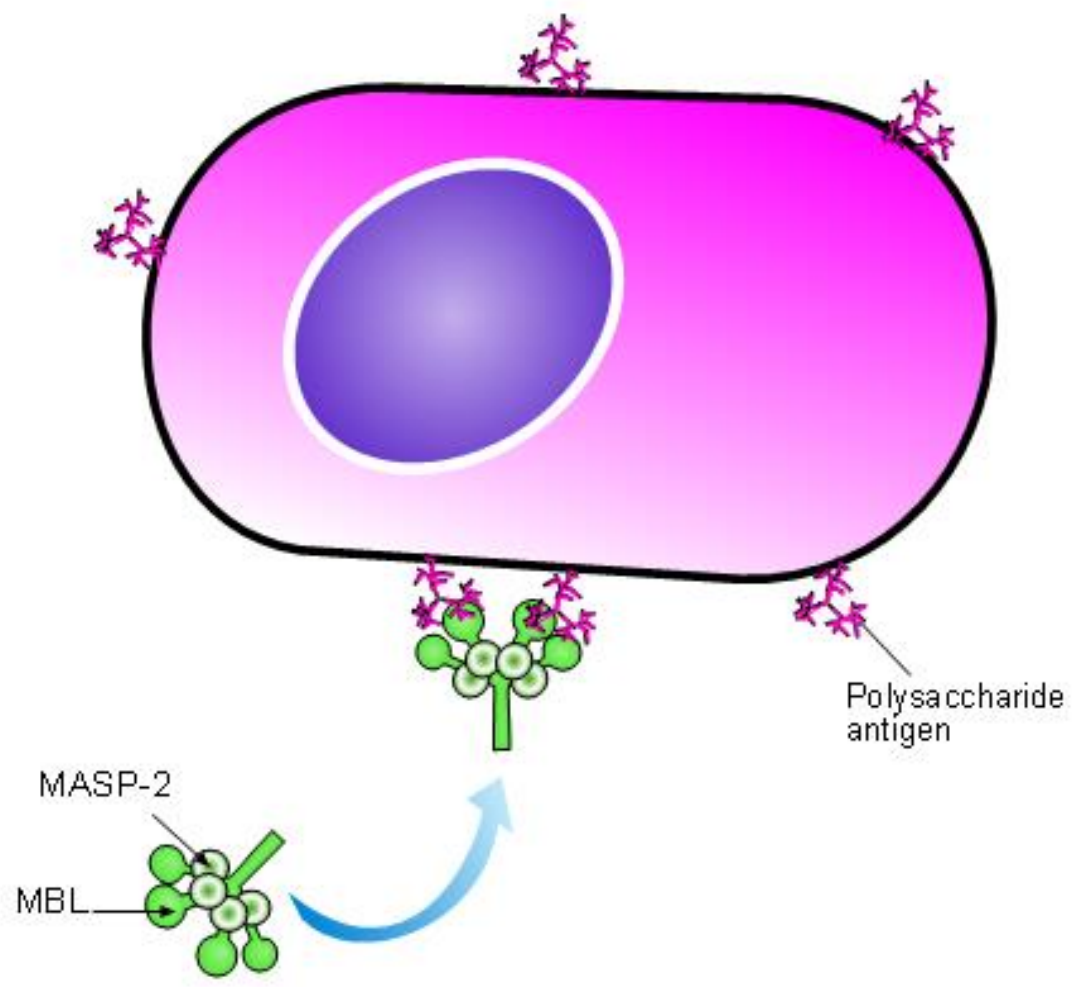
# Οδός λεκτίνης





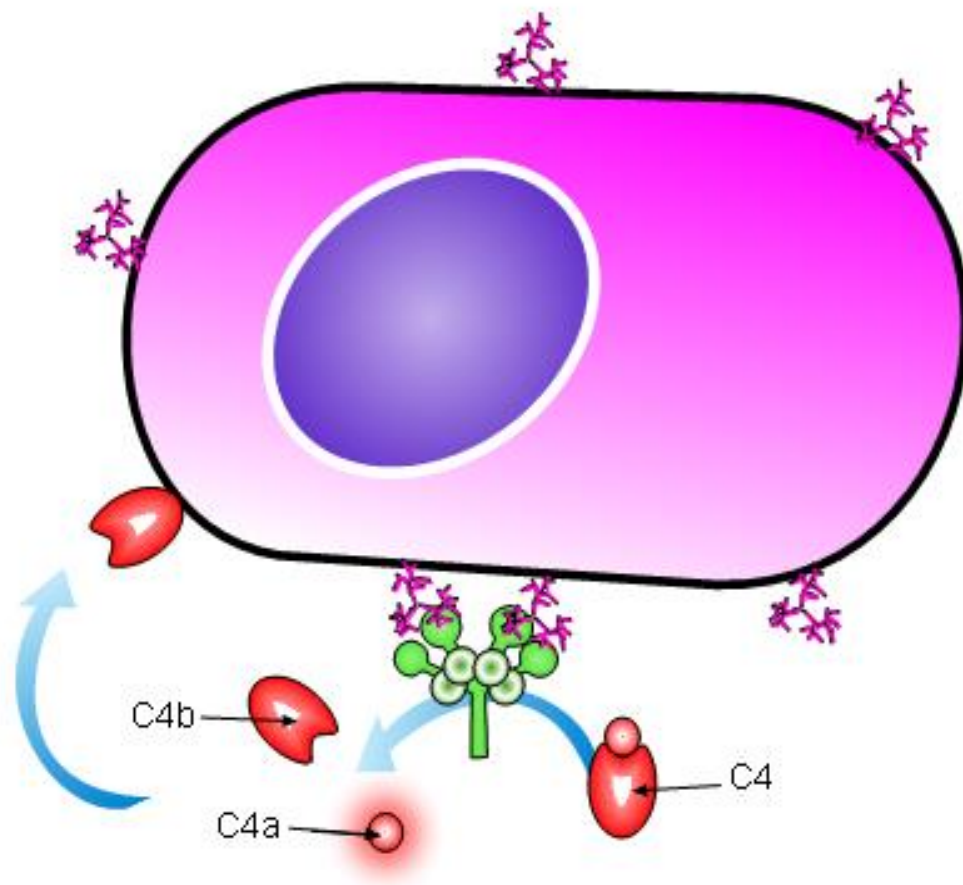
# Lectin complement pathway

1



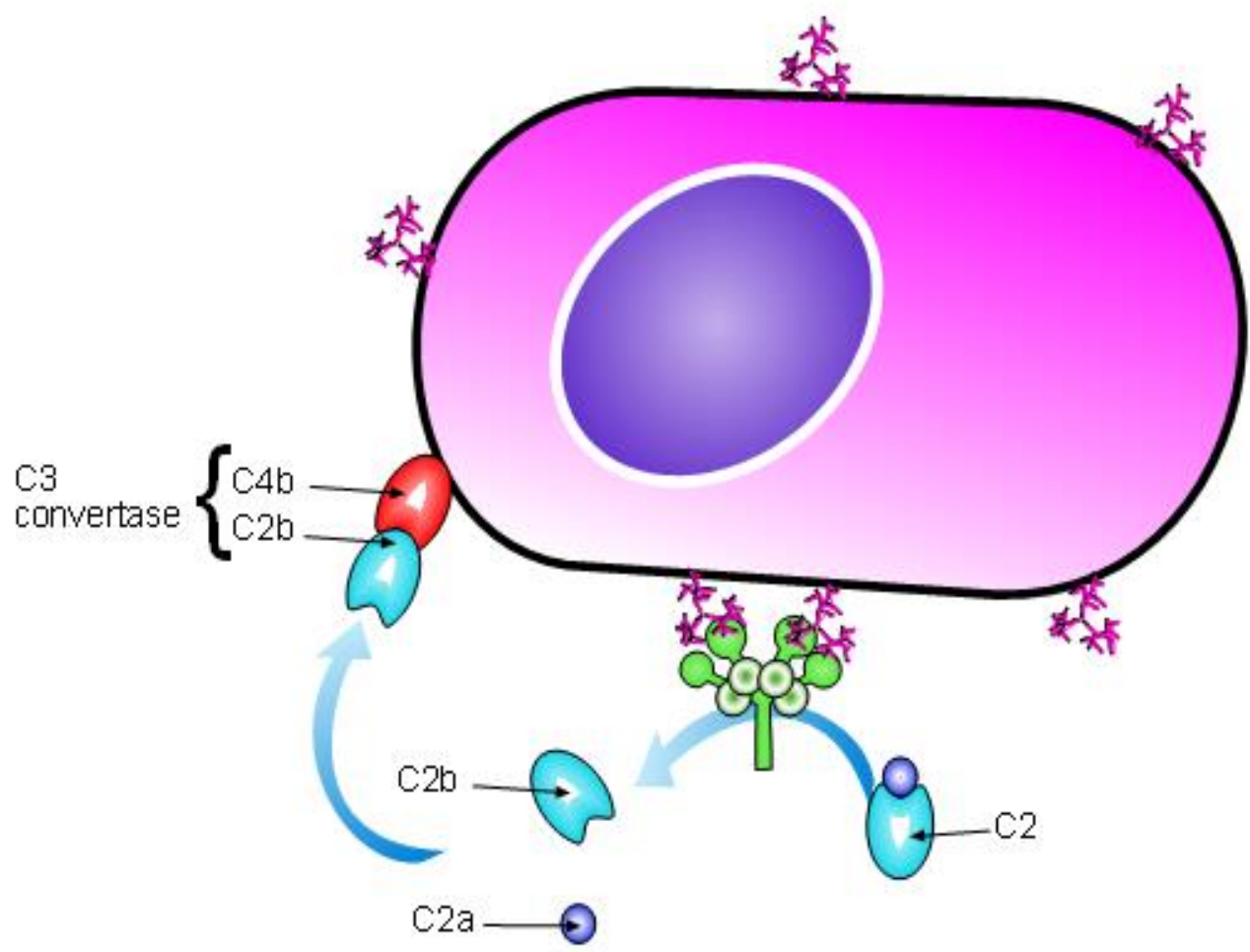
# Lectin complement pathway

②



# Lectin complement pathway

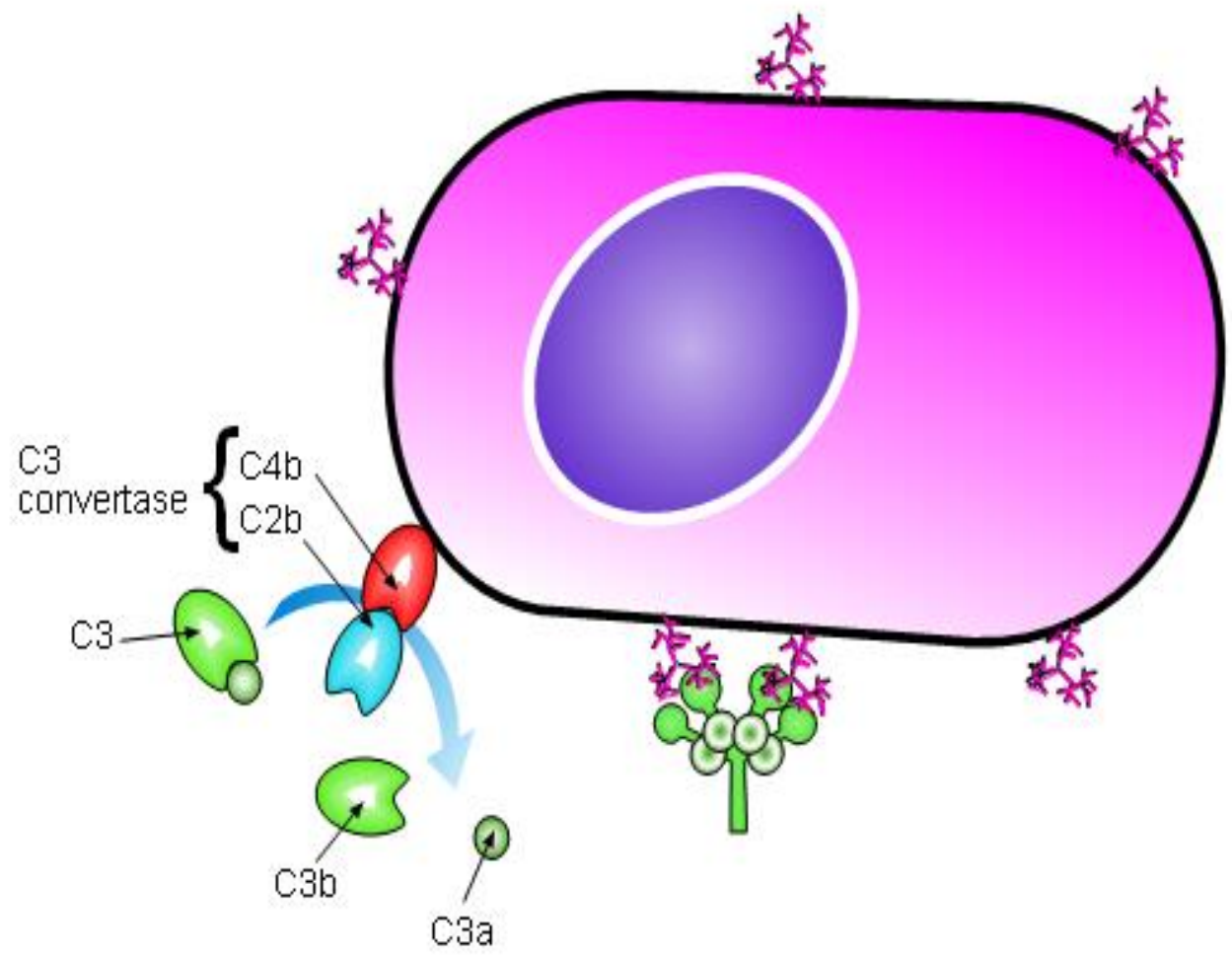
3





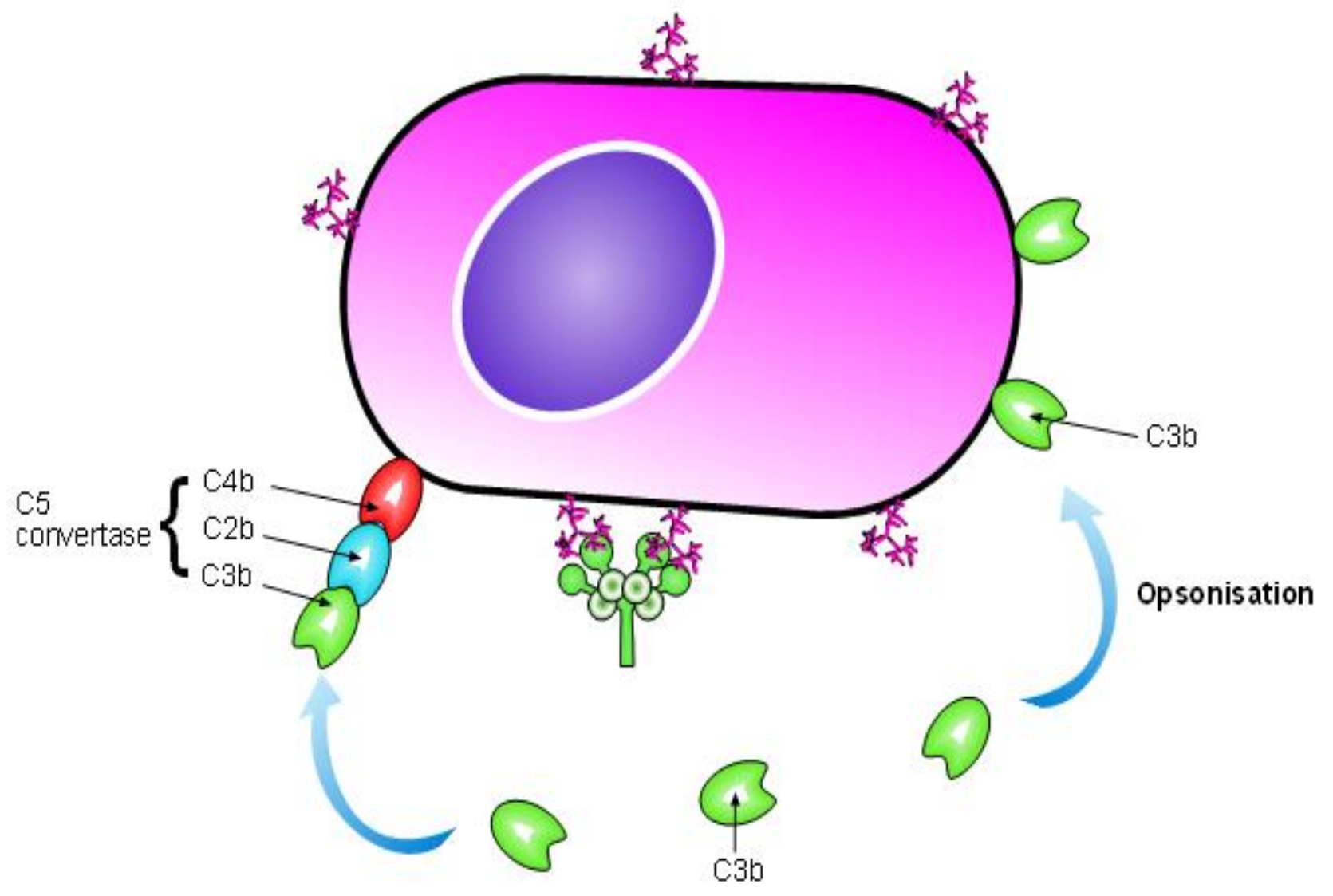
# Lectin complement pathway

4



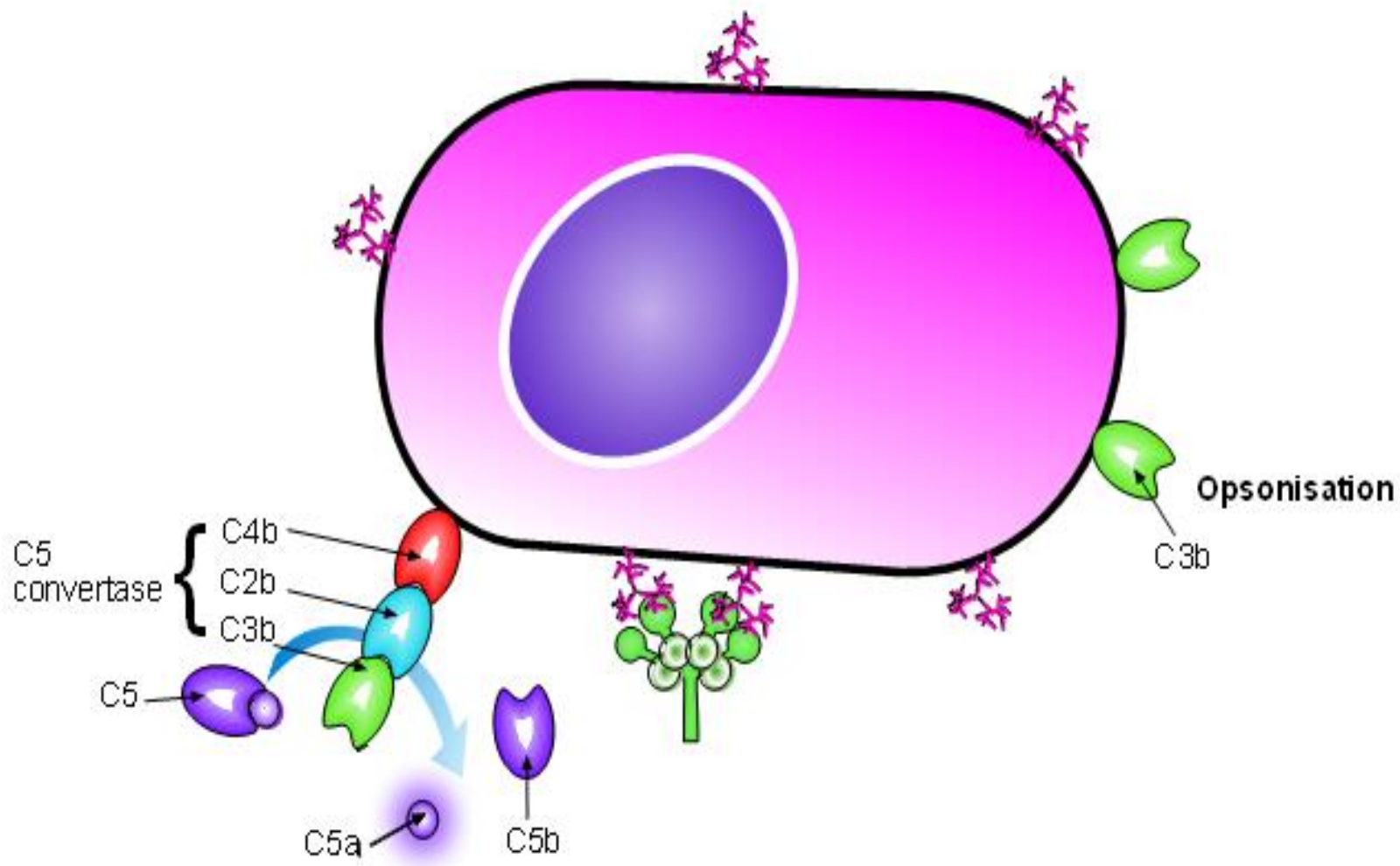
# Lectin complement pathway

5



# Lectin complement pathway

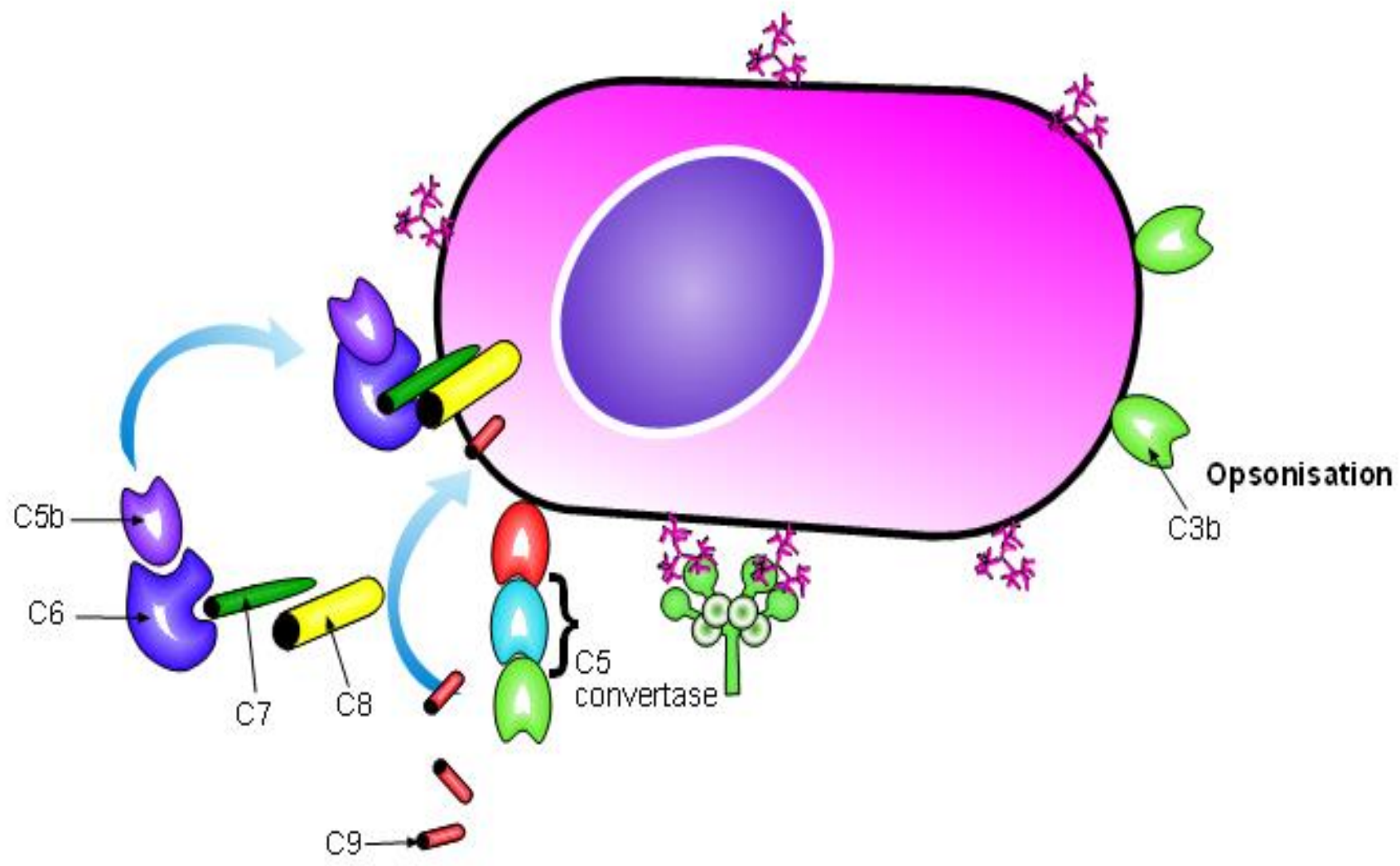
⑥





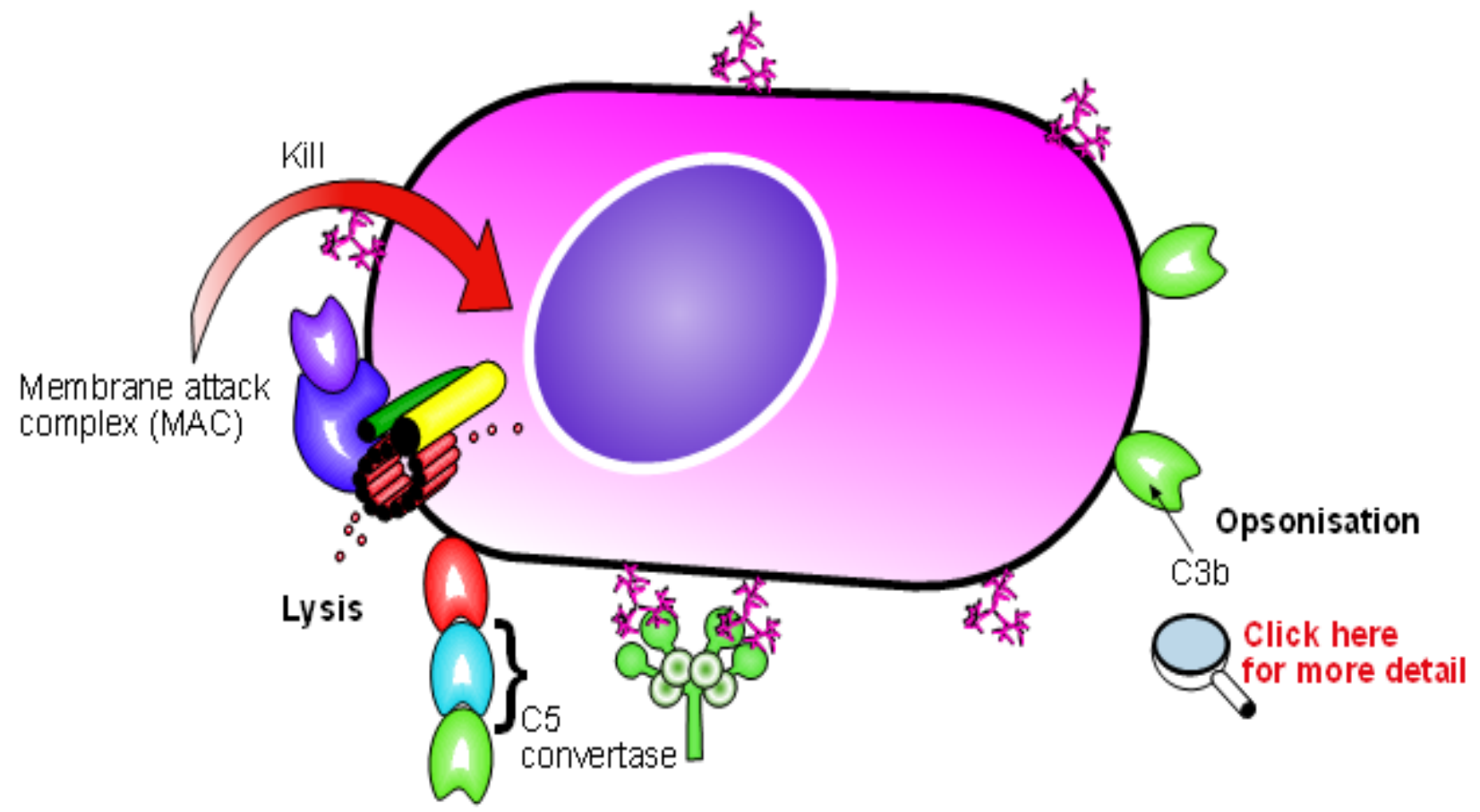
# Lectin complement pathway

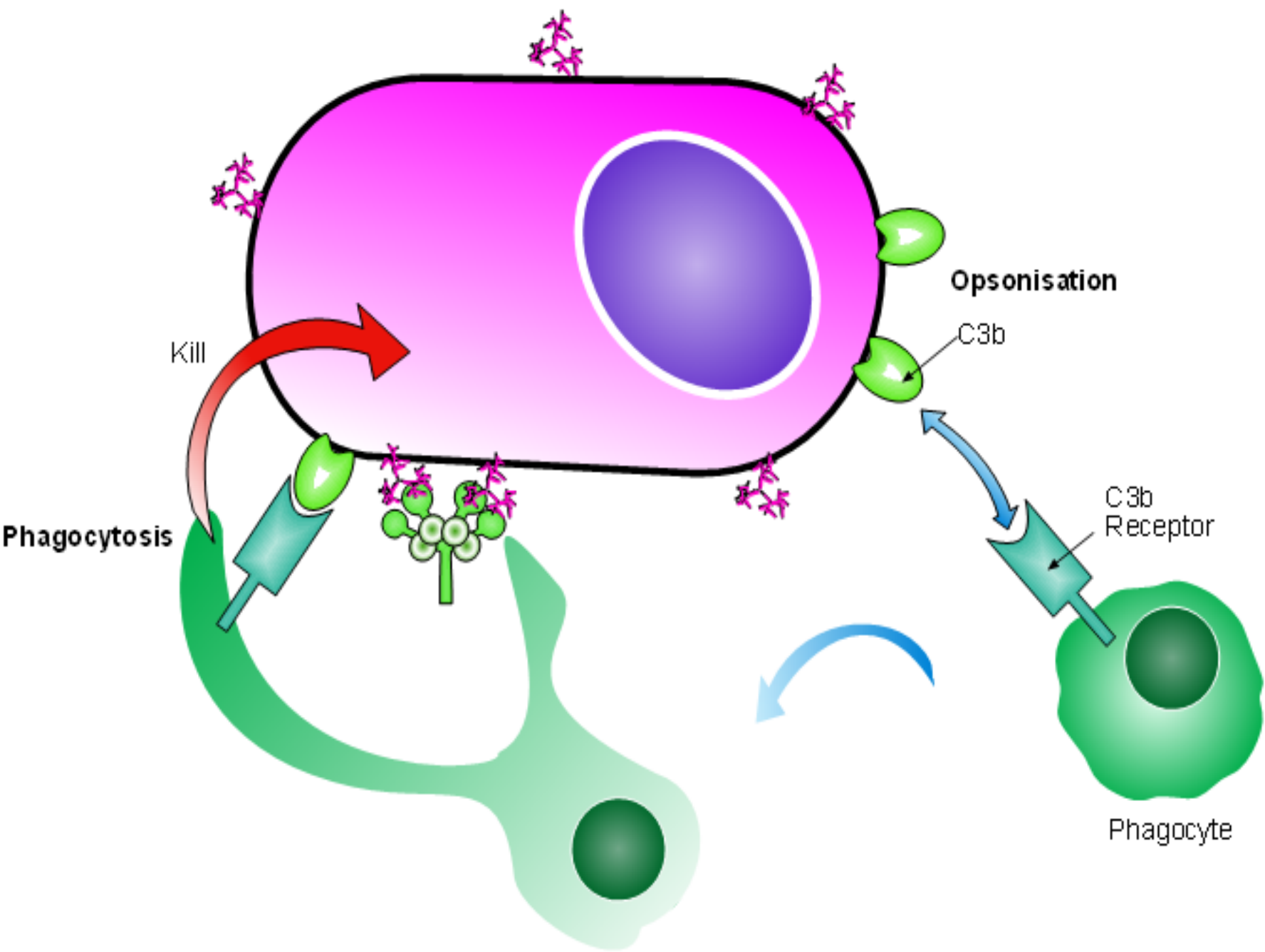
7



# Lectin complement pathway

8







Η φυσιολογική λειτουργία του συμπληρώματος  
εξαρτάται από δύο μηχανισμούς:  
**ενεργοποίηση και ρύθμιση**

# Ρύθμιση του συμπληρώματος

- Για δύο λόγους
  - Χαμηλού βαθμού αυτόματη ενεργοποίηση
    - Καταστροφή αυτόλογων κυττάρων
  - Ακόμη και αν ενεργοποιείται εκεί που χρειάζεται –βακτηριακή επιφάνεια, ανοσοσυμπλέγματα-θα πρέπει σύντομα να σταματήσει
    - Αγγειοδραστικές ουσίες
    - Κατανάλωση

Μη ρυθμιζόμενη ενεργοποίηση οδηγεί στην εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων

# Ενεργοποίηση- Ρύθμιση

## Διάκριση μεταξύ *self-nonself*

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα διαθέτουν ρυθμιστικές πρωτεΐνες ενώ τα βακτηριακά δεν διαθέτουν

- Το C3b παράγεται συνεχώς με την C3 κονβερτάση της **fluid-phase**  
—▶ C3 tickover
  - Υδρολύεται όμως συνεχώς σε αδρανή μορφή



# Ενεργοποίηση- Ρύθμιση

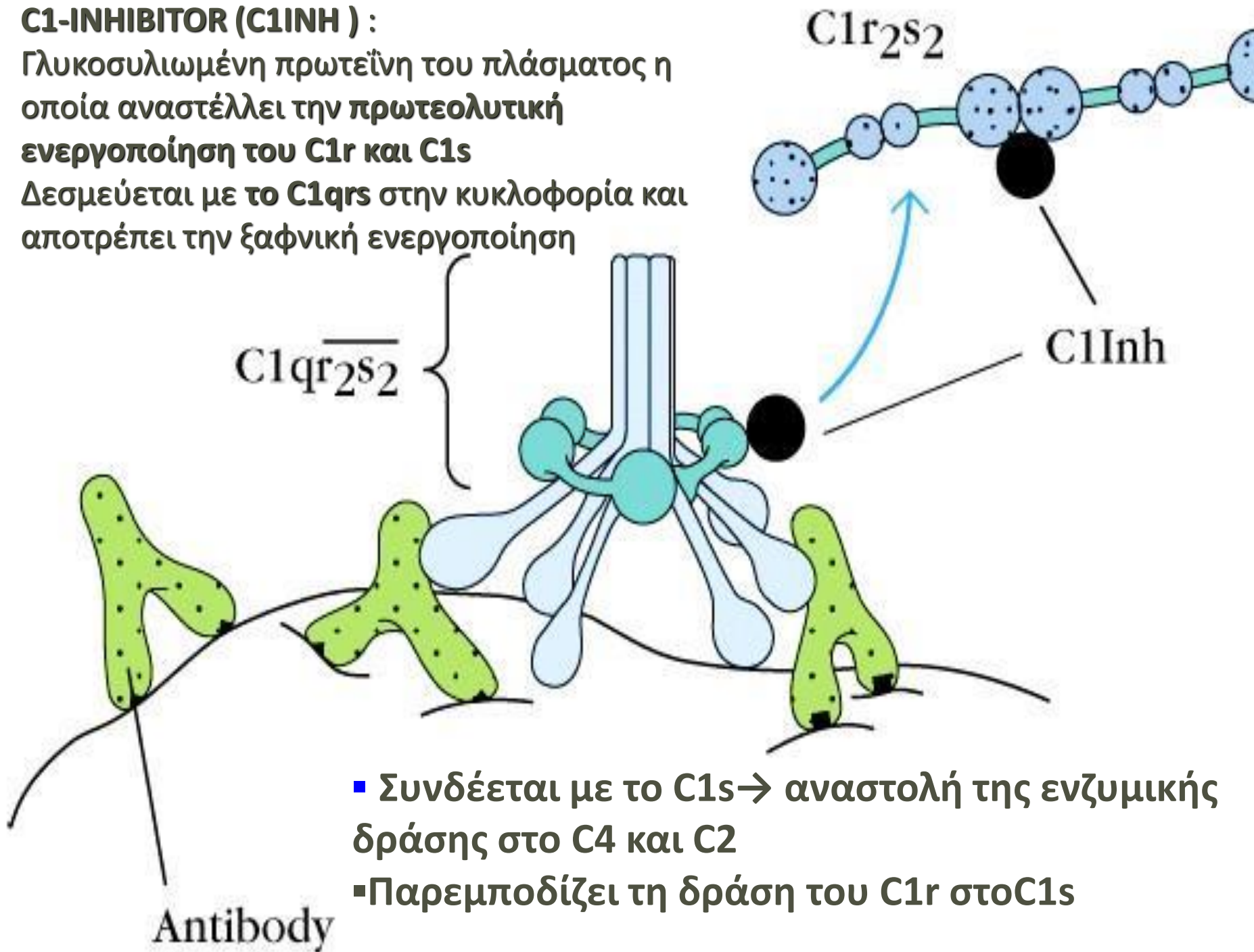
- Αν το C3b εναποτίθεται σε αυτόλογες επιφάνειες → ► αδρανοποιείται από ρυθμιστικές πρωτεΐνες
- Αν το C3b δεσμευθεί σε επιφάνειες μικροβίων
  - δέσμευση του παράγοντα B
  - σταθερή, ενζυμικά δραστική μεμβρανοδεσμευμένη C3 κονβερτάση της ε.ο.
    - **C3bBb**

*Διάκριση μεταξύ self-nonsel*

# Ρύθμιση του συμπληρώματος

- Η ρύθμιση γίνεται από
  - **διαλυτές και μεμβρανικές πρωτεΐνες**
- Οι περισσότερες ελέγχουν την **C3** κονβερτάση  
Η ρύθμιση της γίνεται με δύο μηχανισμούς
  - **Διαχωρισμός του συμπλέγματος (Decay acceleration )**
  - **Πρωτεόλυση του C3b και C4b από τον παράγοντα I**

- **C1-INHIBITOR (C1INH) :**
- Γλυκοσυλιωμένη πρωτεΐνη του πλάσματος η οποία αναστέλλει την πρωτεολυτική ενεργοποίηση του C1r και C1s
- Δεσμεύεται με το C1qrs στην κυκλοφορία και αποτρέπει την ξαφνική ενεργοποίηση



- Συνδέεται με το C1s → αναστολή της ενζυμικής δράσης στο C4 και C2
- Παρεμποδίζει τη δράση του C1r στο C1s



**C1-inhibitor deficiency:  
Κληρονομικό αγγειονευρωτικό οίδημα**



# Ρύθμιση της C3-C5 κονβερτάσης

- Αυτή η ρύθμιση πρέπει να γίνεται και στον ορό και στις κυτταρικές επιφάνειες



# Ρύθμιση της C3-C5 κονβερτάσης από μεμβρανικές πρωτεΐνες

- Αν το C3b ενεργοποιηθεί σε host cells
  - Membrane cofactor receptor (MCP ή CD46)
  - Complement receptor 1 (CR1)
  - Decay-accelerating factor (DAF)
  - Factor H (αναστέλλει τη σύνδεση του Bb στο C3b → εναλλακτική οδό)
- Αν το C4b ενεργοποιηθεί σε host cells
  - Decay-accelerating factor (DAF)
  - Complement receptor 1 (CR1)
  - C4-binding protein (C4BP)

# Παράγοντας I

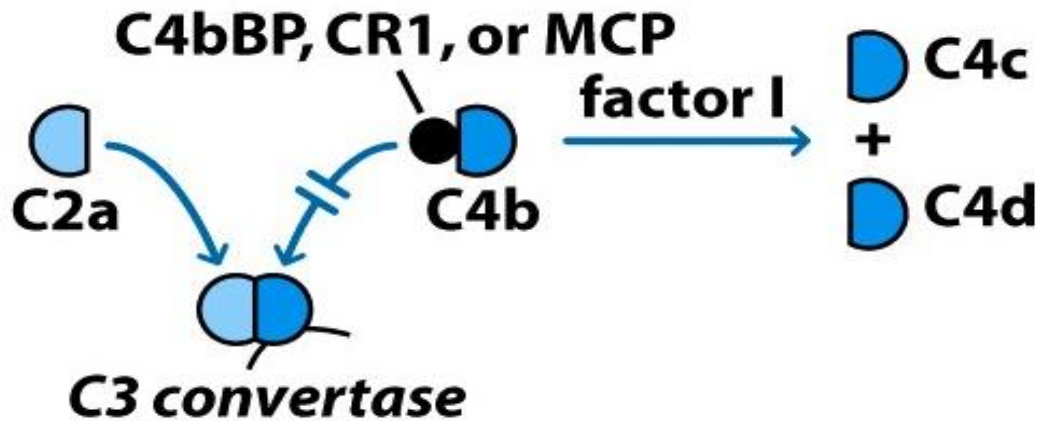
- Πρωτεάση της σερίνης
- Διασπά το **C3b**, **C4b** και τα παράγωγα αυτών — ► δεν σχηματίζεται η C3 και C5 κονβερτάση
- Απαιτεί την παρουσία κάποιων συμπαραγόντων για να δράσει
  - **MCP**
  - **CR1**
  - Factor H
  - **C4BP**
  - Δρα και στη «**fluid phase**» και στη «**solid phase**»



# Ρύθμιση της κλασικής οδού πριν το σχηματισμό της C3 κονβερτάσης

- Αν το **C4b** δεσμευτεί σε αυτόλογα κύτταρα , δεσμεύεται από την **C4BP** , **CR1**, **MCP** και αναστέλλεται η δέσμευση του **C4b** με το **C2a**

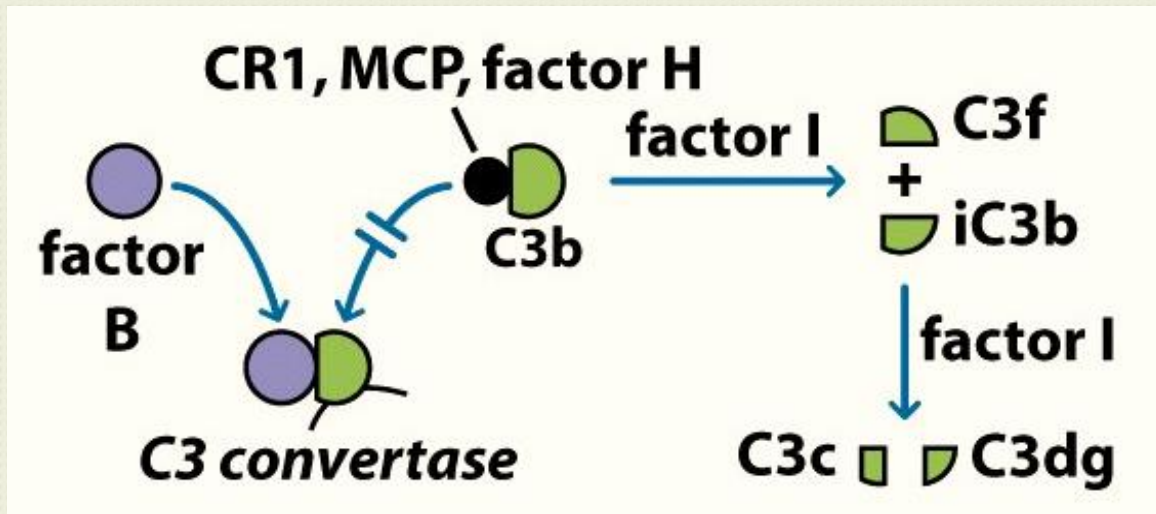
Στη συνέχεια το σύμπλεγμα διασπάται περαιτέρω από τον παράγοντα I



C4c

C4d

# Ρύθμιση της εναλλακτικής οδού πριν το σχηματισμό της C3 κονβερτάσης



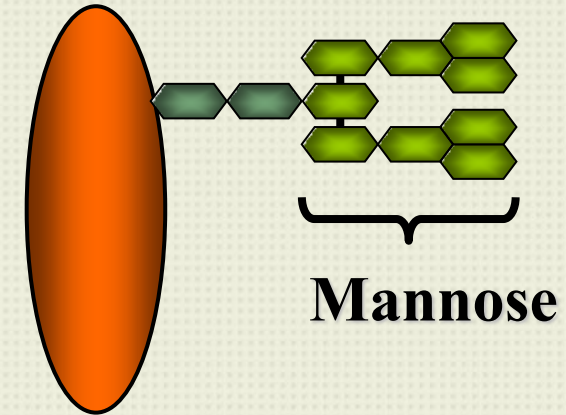
- Ο CR1, ο MCP και ο παράγων H προλαμβάνει την δέσμευση του C3b με τον παράγοντα B

Στη συνέχεια το σύμπλεγμα διασπάται περαιτέρω από τον παράγοντα I

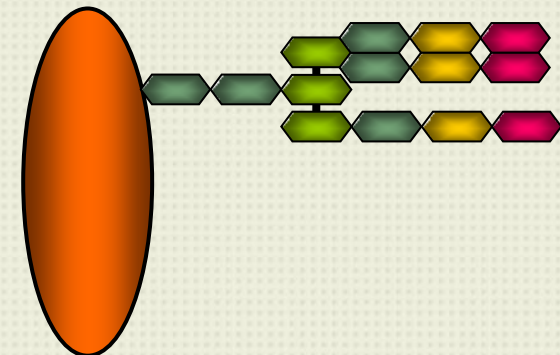
# Αναστολή σχηματισμού της C3-C5 κονβεργτάσης

- Επιφάνειες πλούσιες σε **σιαλικά οξέα** επιτρέπουν την προσκόλληση του παράγοντα Η στον παράγοντα Β της εναλλακτικής οδού
- Τα host cells είναι πλούσια σε **σιαλικά οξέα**, ενώ τα βακτηριακά όχι.

## Prokariotic cells



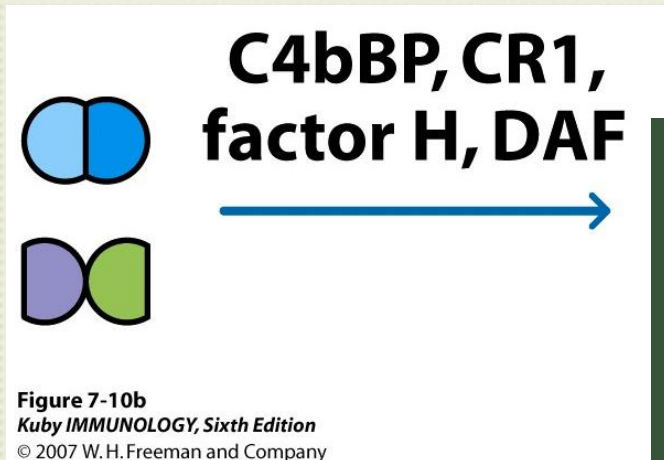
## Eukariotic cells





# Ρύθμιση της κλασικής οδού μετά το σχηματισμό της C3 κονβερτάσης

- Η C3 κονβερτάση διασπάται από τις C4Bp, CR1, παράγοντα H, και DAF



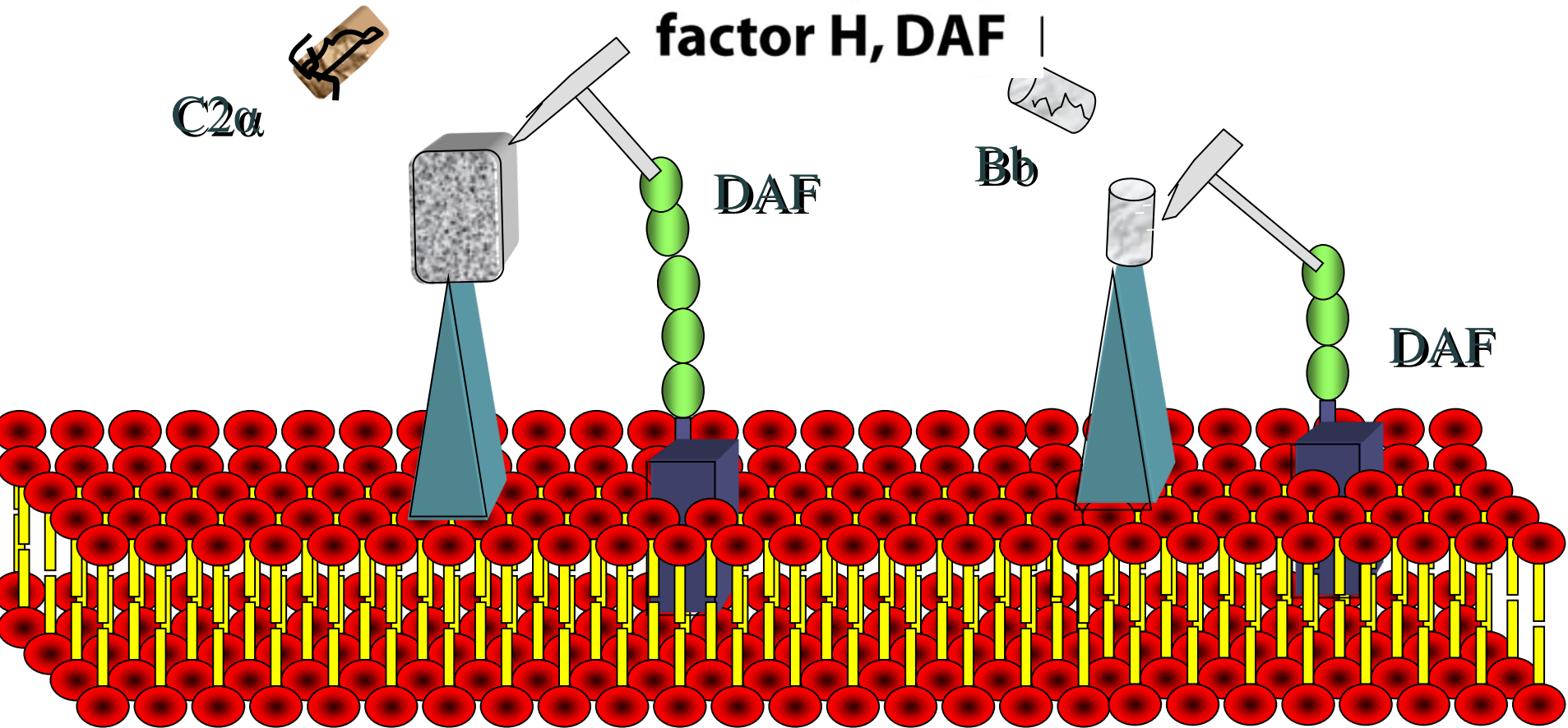
Διάσπαση της κονβερτάσης

Το C3b ή C4b που  
σχηματίζεται διασπάται από  
τον παράγοντα I



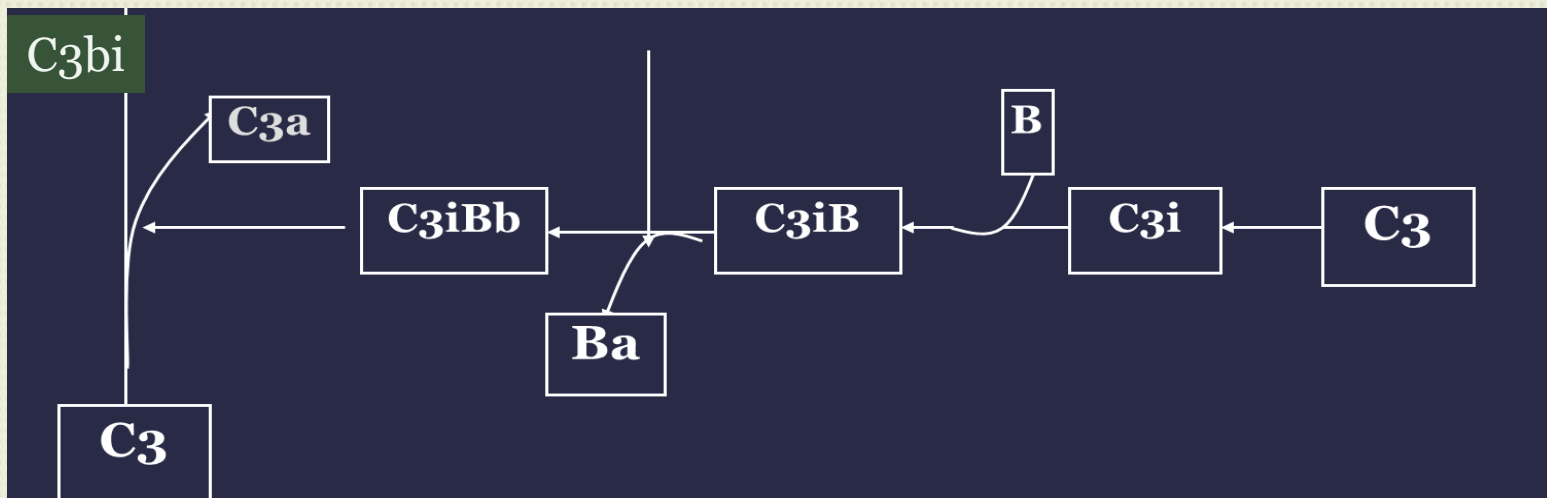
# Αποσταθεροποίηση του συμπλέγματος

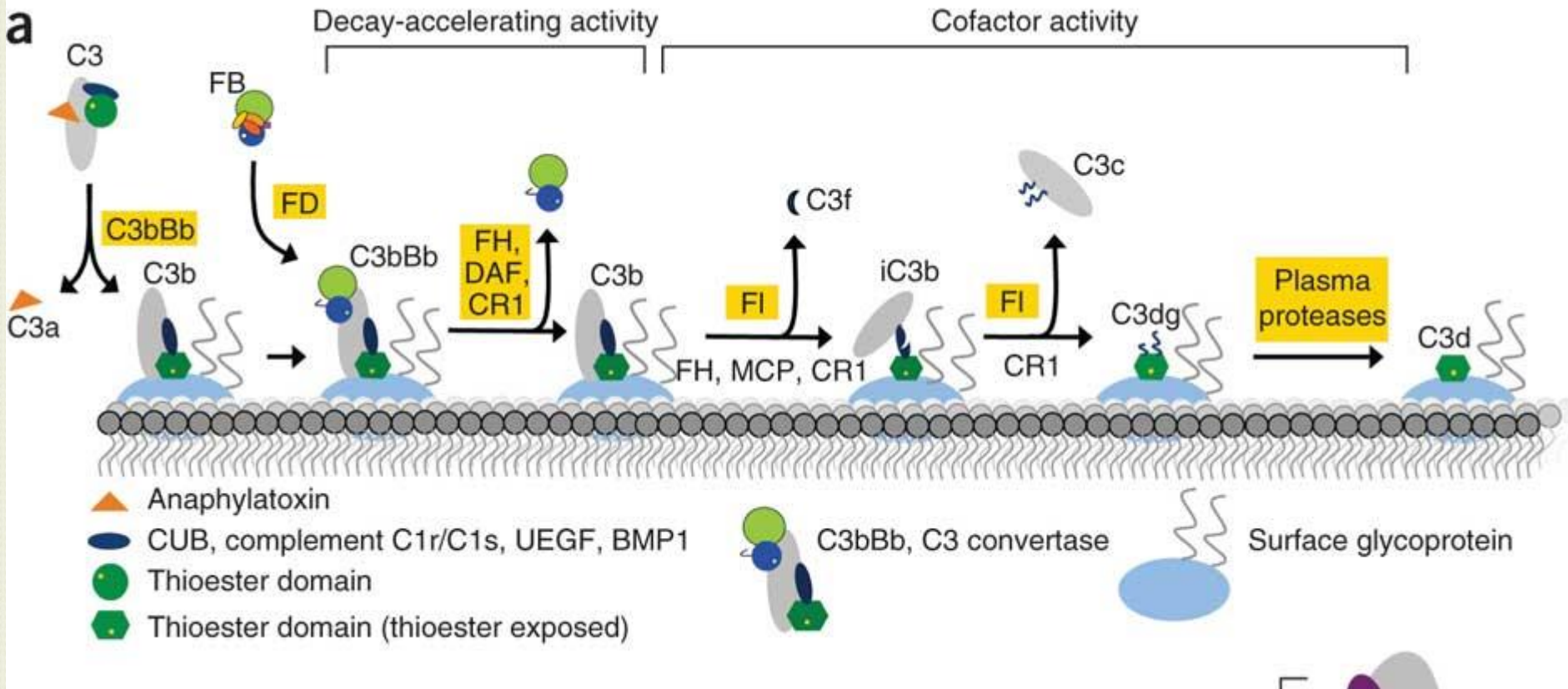
**C4bBP, CR1,  
factor H, DAF**



# Fluid phase Παράγοντας I

- Διασπά το **C3bi** που δημιουργείται κατά την αυτόματη υδρόλυση του C3 → χαμηλά επίπεδα του tickover





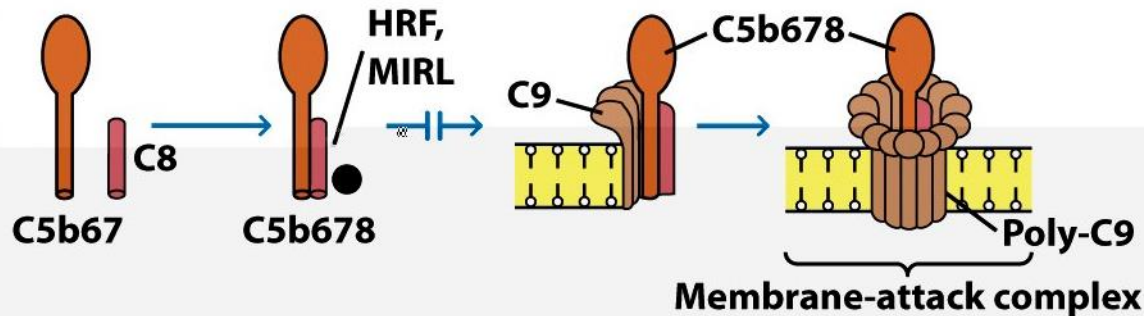
### • iC3b, C3dg και C3d

- CR2 υποδοχέας των Β λεμφοκυττάρων : Ενίσχυση της ενεργοποίησης του Β λεμφοκυττάρου
- CR2 υποδοχέας των δενδριτικών : μεταφέρουν **iC3b** και **C3dg** επενδεδυμένα ανοσοσυμπλέγματα στα βλαστικά κέντρα – Τα Ag έρχονται σε επαφή με Β λεμφοκύτταρα

# Ρύθμιση του συμπλέγματος MAC



- Η S πρωτεΐνη προλαμβάνει την σύνδεση του C5b67 στη μεμβράνη
- Fluid phase



Η HRF (homologous restriction factor) ή ο MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis – CD59) δεσμεύονται στο σύμπλεγμα C5b678 και προλαμβάνουν το σχηματισμό του συμπλέγματος poly-C9



# Ρύθμιση του συμπληρώματος

## Classical pathway

Immune complexes  
Nonimmune activators

(+)

**C1** (C1q, C1r, C1s)

(-) ↑  
*C1-INH*  
*C4bp*  
*fI*

+ C4

+ C2

+ C3

C3a

C4b2a3b

## Lectin (MBL) pathway

Microbial  
carbohydrates

(+)

**MBL + (MASP-1, MASP-2)**

**DAF, CR1**  
**MCP, fI**

**CD59**

(+ C5)

C5b

+ C6

+ C7

+ C8

+ C9

**C5b-9**

## Alternative pathway

Activating  
surfaces

(+)

**C3b**

+ fB

+ fD

+ C3

C3a

(-) ←  
*fH*  
*fI*

C3bBbC3b

*S protein*  
*Clusterin*



# Υποδοχείς του συμπληρώματος

- ✓ Υποδοχέας συμπληρώματος 1 : CR1
- ✓ Υποδοχέας συμπληρώματος 2 : CR2
- ✓ Υποδοχέας συμπληρώματος 3 : CR3
- ✓ Υποδοχέας συμπληρώματος 4 : CR4
- ✓ C5aR, C3aR και C4aR υποδοχείς

# Υποδοχέας συμπληρώματος 1 (CR1, C3b receptor, CD35)

- Εκφράζεται σε :
  - ερυθρά, ουδετερόφιλλα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα, T και B λεμφοκύτταρα
- Φαγοκυττάρωση
  - C3b και C4b επικαλ. βακτήρια -υψηλής affinity υποδοχέας
- Κάθαρση από ανοσοσυμπλέγματα
  - Cr1 υποδοχέας των ερυθρών
- Ρύθμιση του συμπληρώματος → αναστέλλει την C3 κονβερτάση



## Υποδοχέας συμπληρώματος 2 (CR2, C3d receptor, CD21)

- **Εκφράζεται σε:**
  - Β λεμφοκύτταρα
  - Δενδριτικά
  - Ωρισμένα επιθηλιακά κύτταρα
- **Δεσμεύεται στο iC3b, C3dg και C3d → Factor I**
  - Β λεμφοκύτταρα
    - Ενίσχυση της ενεργοποίησης του Β λεμφοκυττάρου
  - Δενδριτικά: μεταφέρει iC3b και C3dg επενδεδυμένα ανοσοσυμπλέγματα στα βλαστικά κέντρα
    - Ag έρχονται σε επαφή με Β λεμφοκύτταρα
- **Υποδοχέας για τον EBV**



## Υποδοχέας συμπληρώματος 3 (CR3,CD11bCD18,Mac-1)

- **Εκφράζεται σε:**
  - ουδετερόφιλλα,
  - μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα,
  - mast και NK κύτταρα
- Ανήκει στην οικογένεια των **ιντεγκρινών** και αναγνωρίζει **iC3b**
  - Φαγοκυττάρωση των iC3b- επενδεδυμένων μικροοργανισμών
- Την ίδια δομή και δράση έχει και ο υποδοχέας συμπληρώματος **4 (CR4,CD18)**
  - Εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες σε δενδριτικά-marker )

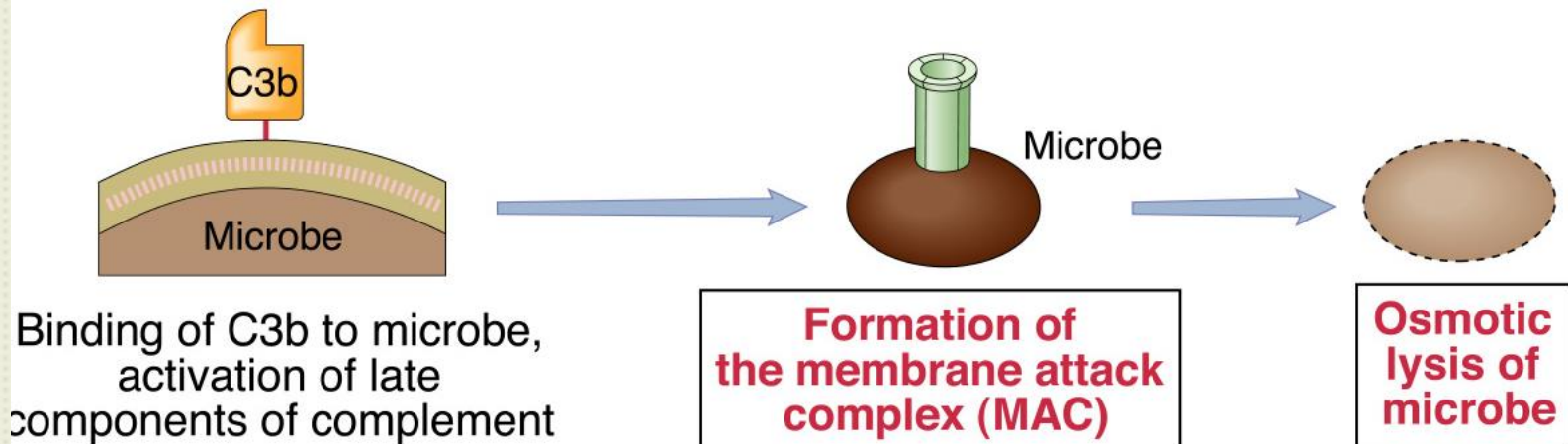
# Λειτουργίες του συμπληρώματος



# 1. Λύση των κυττάρων

- Από το σύμπλεγμα MAC
- Μηχανισμός δραστικός σε λίγα μικρόβια
  - *Neisseria*

## Complement-mediated cytolysis





## 2. Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση

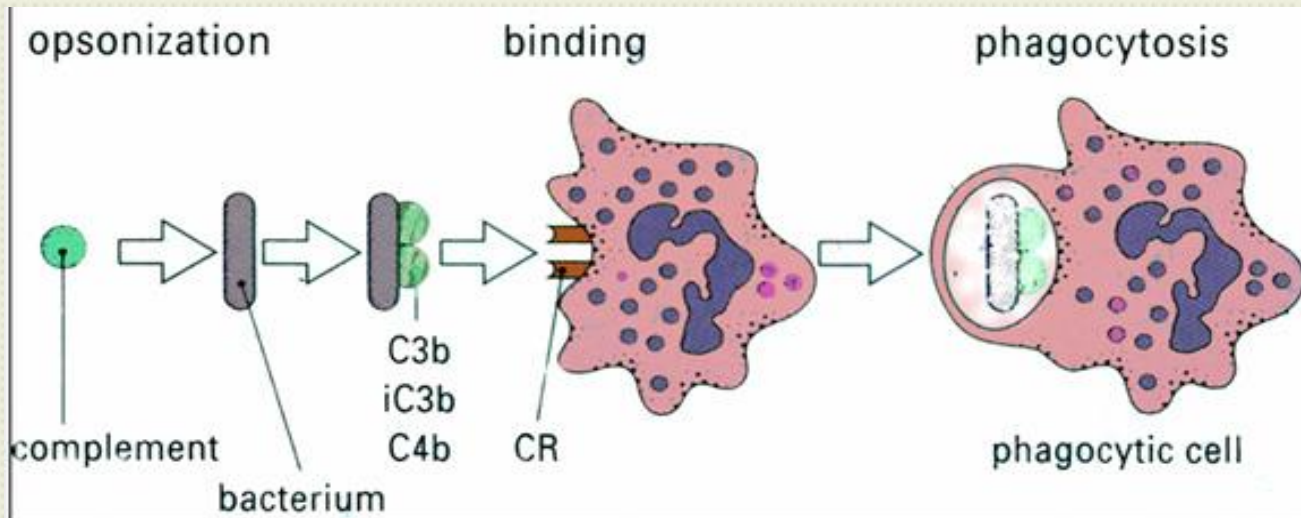
- Οψωνίνες

- Ουσίες οι οποίες ενισχύουν την ικανότητα των φαγοκυττάρων να φαγοκυτταρώνουν μικρόβια
  - Antibodies
  - C3b
- Δεσμεύονται **ομοιοπολικά** στη βακτηριακή επιφάνεια και **αναγνωρίζονται** από ειδικούς **υποδοχείς** των μακροφάγων



## 2. Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση

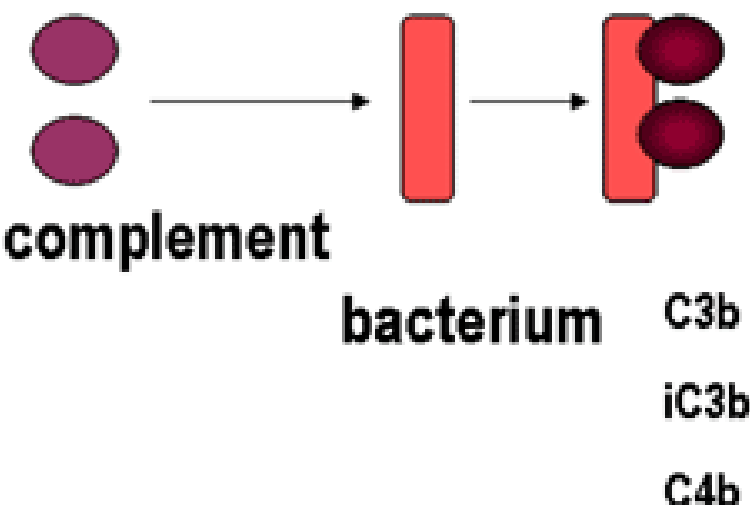
- Μετά την ενεργοποίηση της κλασσικής και της εναλλακτικής οδού τα βακτήρια καλύπτονται με **C3b**, **iC3b**, **C4b** και φαγοκυτταρώνονται δεσμευόμενα με αυτές τις πρωτεΐνες σε ειδικούς υποδοχείς



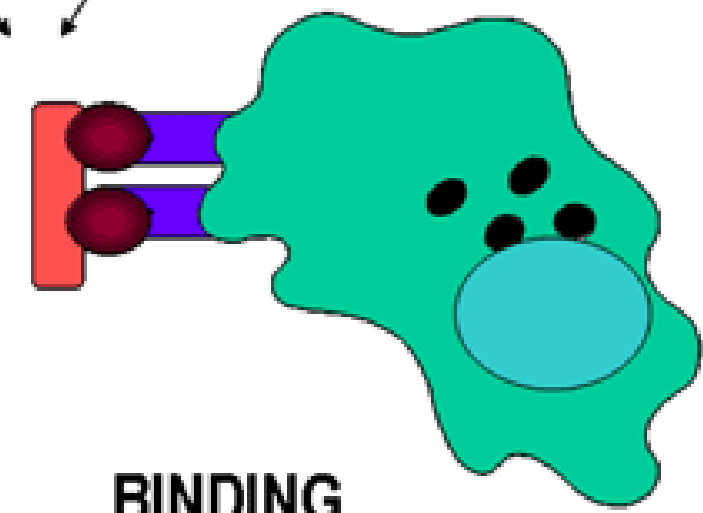
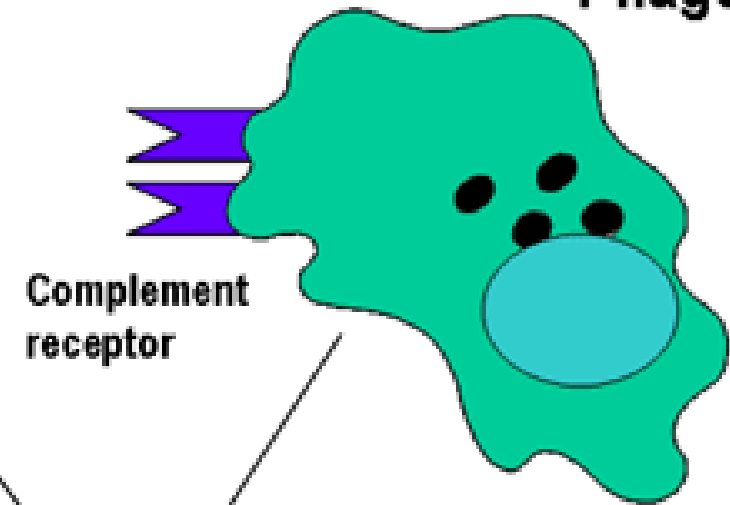
## 2. Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση

- Το C3b και το C4b δεσμεύονται στον **CR1** υποδοχέα
  - Κύριος δραστικός μηχανισμός στη **φυσική και επίκτητη ανοσία**
  - Κύριος μηχανισμός άμυνας σε **ελυτροφόρα βακτήρια**
    - Στο βακτήριο προσκολλάται το **Ab** → ενεργοποίηση **K.O.** συμπληρώματος και **κάθαρση στο σπλήνα**
      - **Άτομα με ασπληνία** κάνουν συχνά **λοιμώξεις με ελυτροφόρα βακτήρια**
- Το iC3b δεσμεύεται στον **CR3 και CR4** υποδοχέα

# OPSONIZATION



Phagocytic cell

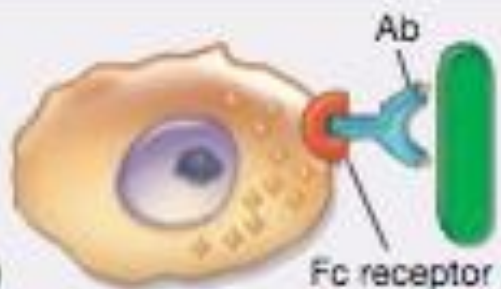
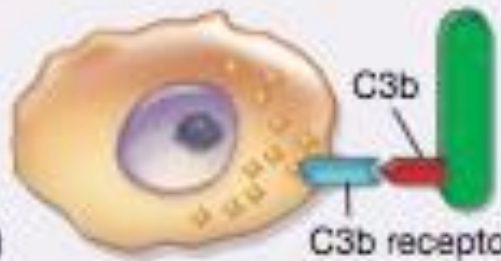



BINDING



PHAGOCYTOSIS

## 2. Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση

Phagocytic cell	Degree of binding	Opsonin
 <p>(a)</p>	+	Antibody
 <p>(b)</p>	++	Complement C3b
 <p>(c)</p>	++++	Antibody and complement C3b

Ισχυρότερη σύνδεση  
 $Ab+C3b > C3b > Ab$

Η ενεργοποίηση των  
μακροφάγων από  $INF-\gamma$   
ενισχύει την CR1  
φαγοκυττάρωση

Πιος υποδοχέας είναι  
πιο σημαντικός, CR1 ή  
FcγR



### 3. Ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης

- Τα πρωτεολυτικά κλάσματα **C5a**, **C4a**, **C3a** επάγουν τη **φλεγμονώδη αντίδραση** ενεργοποιώντας τα **mast** κύτταρα και τα **ουδετερόφιλα**

C5a

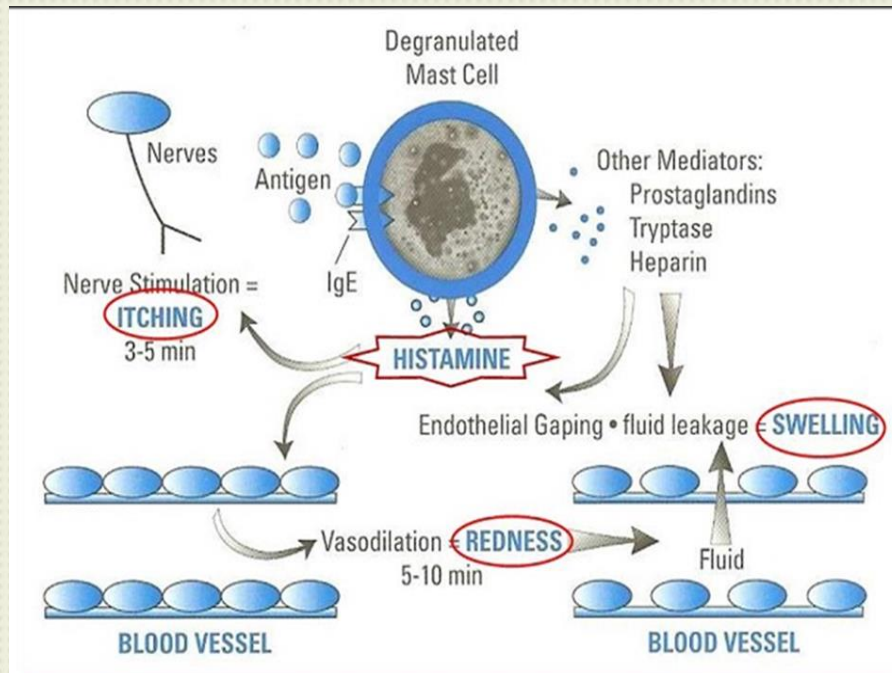
C3aR

C4aR

Ουδετερόφιλα  
Ηωσινόφιλα  
Βασεόφιλα  
Mast κύτταρα  
Ενδοθηλιακά  
Επιθηλιακά  
Αστροκύτταρα

### 3. Ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης

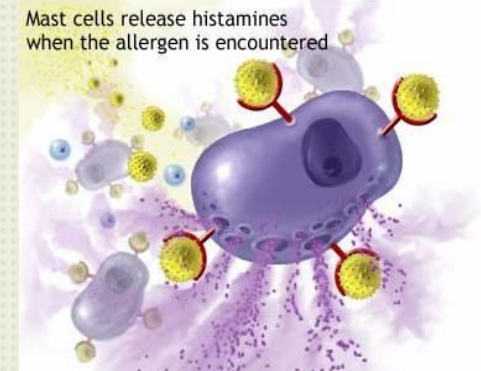
- Στα mast κύτταρα (C5a C4a, C3a ) : αναφυλατοξίνες
  - αποκοκκίωση → απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών , όπως η **ισταμίνη**



C5a: πιο ισχυρή δράση

C4a : 20 φορές λιγότερη

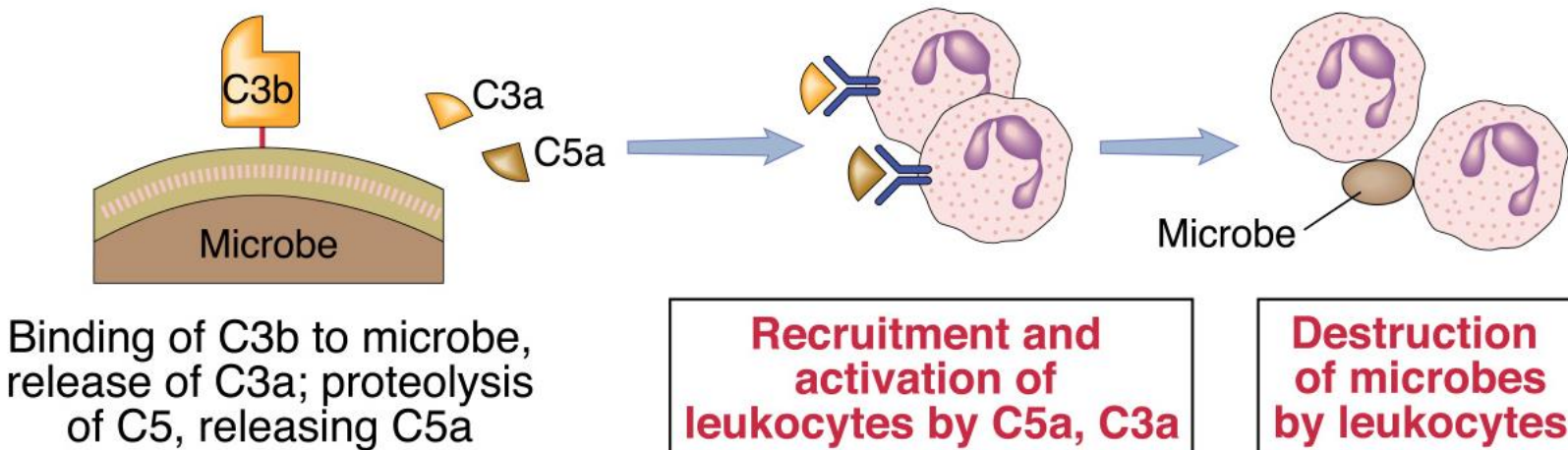
C3a :2500 φορές λιγότερη



### 3. Ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης

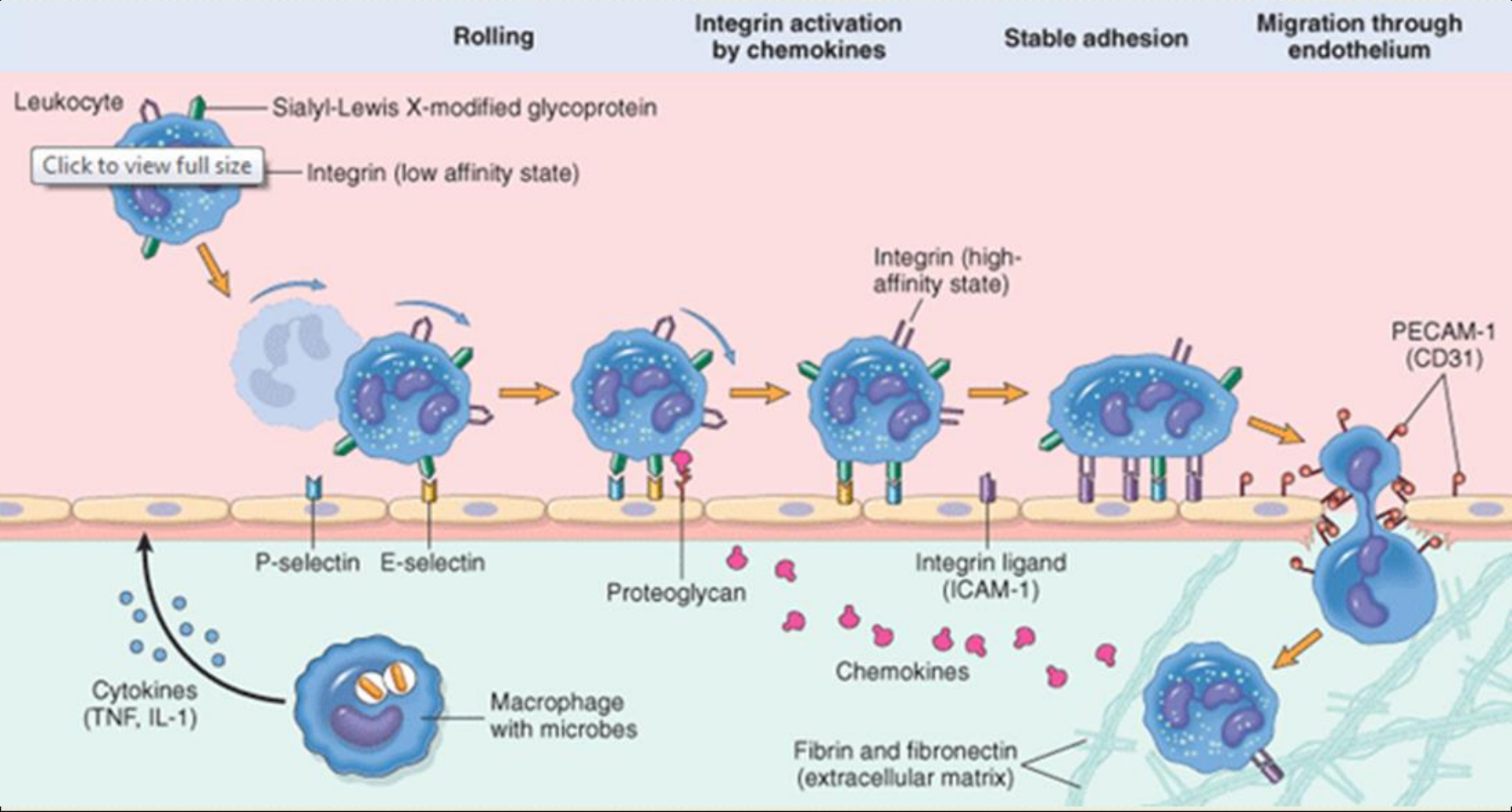
- Στα ουδετερόφιλα (C5a) : χημειοτακτική δράση
- Κινητικότητα, προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου

#### Stimulation of inflammatory reactions

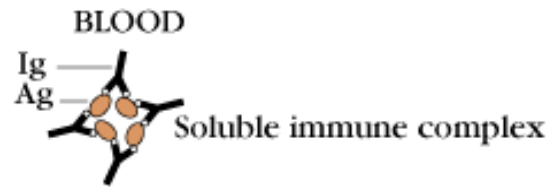




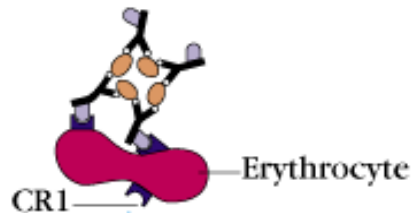
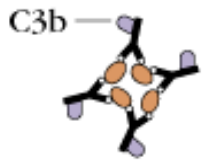
- Στα αγγεία (C5a)
  - Αύξηση της διαπερατότητας
  - Έκφραση της Ρ-σελεκτίνης



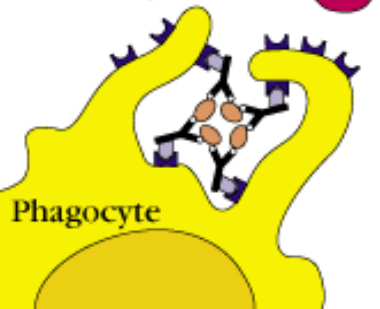




Complement activation



LIVER  
AND  
SPLEEN

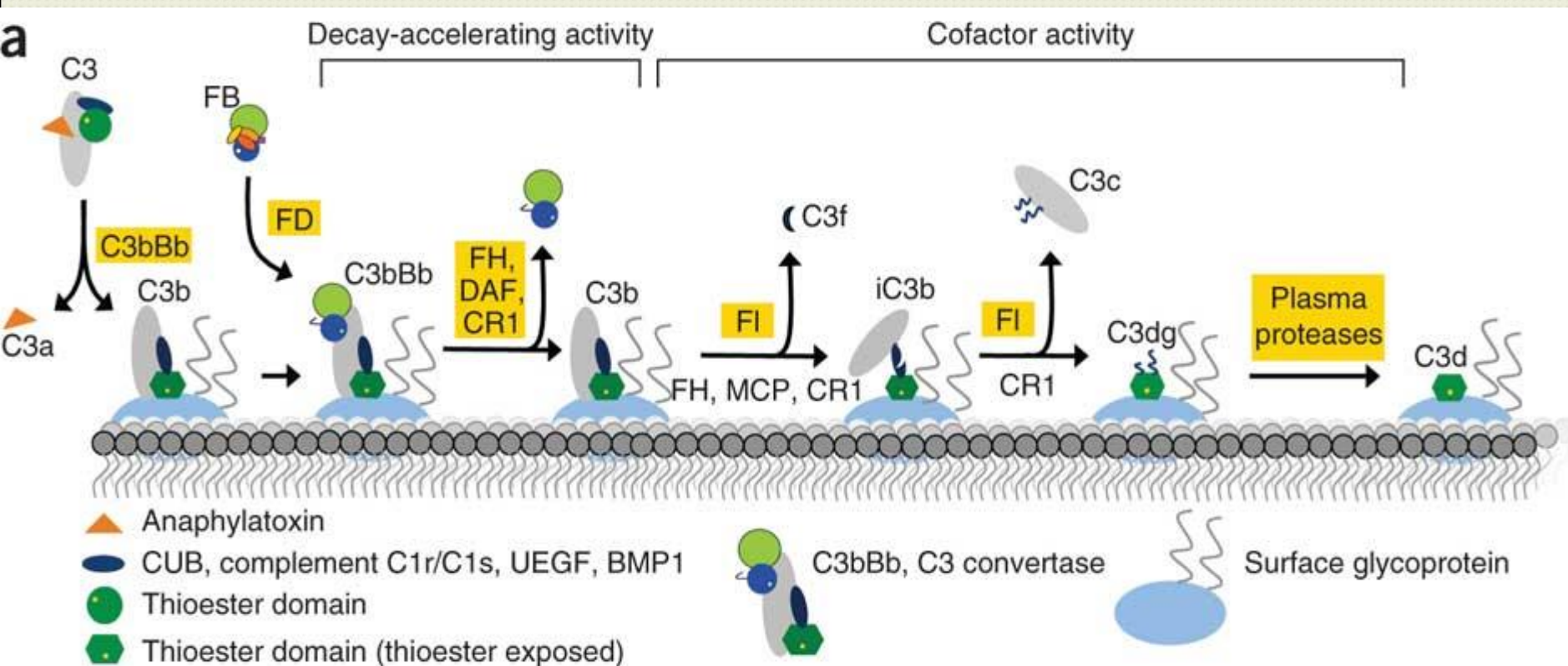


## 4. Κάθαρση από ανοσοσυμπλέγματα

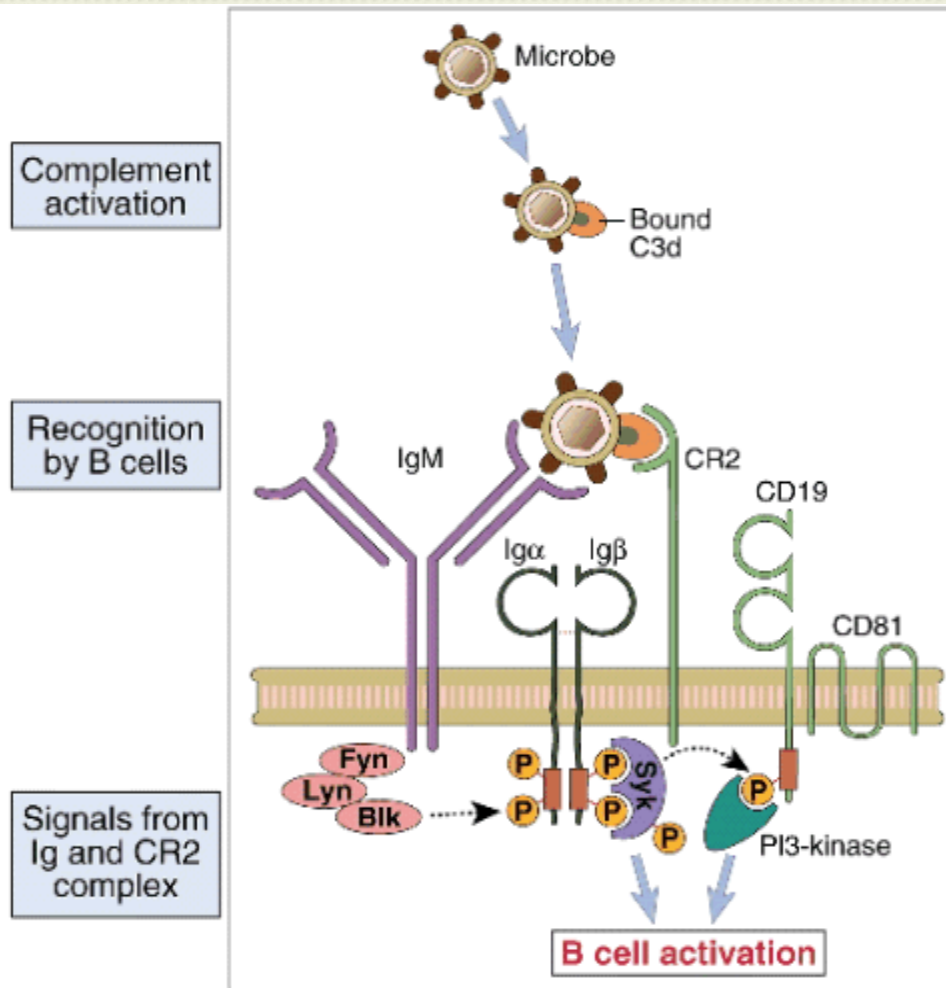
- Δέσμευση των ανοσοσυμπλεγμάτων στον **CR1** υποδοχέα των ερυθρών (high affinity για το **C3b**)
- Δέσμευση με τον **Fc** υποδοχέα των φαγοκυττάρων στο σπλήνα και ήπαρ

# 5. Ρύθμιση της χυμικής ανοσιακής απάντησης

## Σχηματισμός του C3d



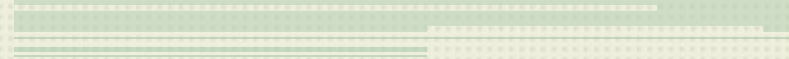
# 5. Ρύθμιση της χυμικής ανοσιακής απάντησης



- Το **C3d** δεσμεύεται στον **CR2** υποδοχέα των Β λεμφοκυττάρων και δίνει το σήμα για την έναρξη της χυμικής ανοσίας



# Νοσήματα και ανεπάρκειες του συμπληρώματος



# Νοσήματα και ανεπάρκειες του συμπληρώματος

- Ενέχεται με δύο τρόπους
- **1. Ανεπάρκεια:**
  - **A. Σε κάποιο κλάσμα** της κλασσικής ή εναλλακτικής οδού
    - **Ανεπάρκεια στην ενεργοποίηση**
  - **B. Σε κάποια ρυθμιστική πρωτεΐνη**
    - **Υπερβολική ενεργοποίηση** σε λάθος χρόνο και λάθος μέρος
      - Έντονη φλεγμονώδης αντίδραση και λύση κυττάρων
      - Κατανάλωση πρωτεϊνών

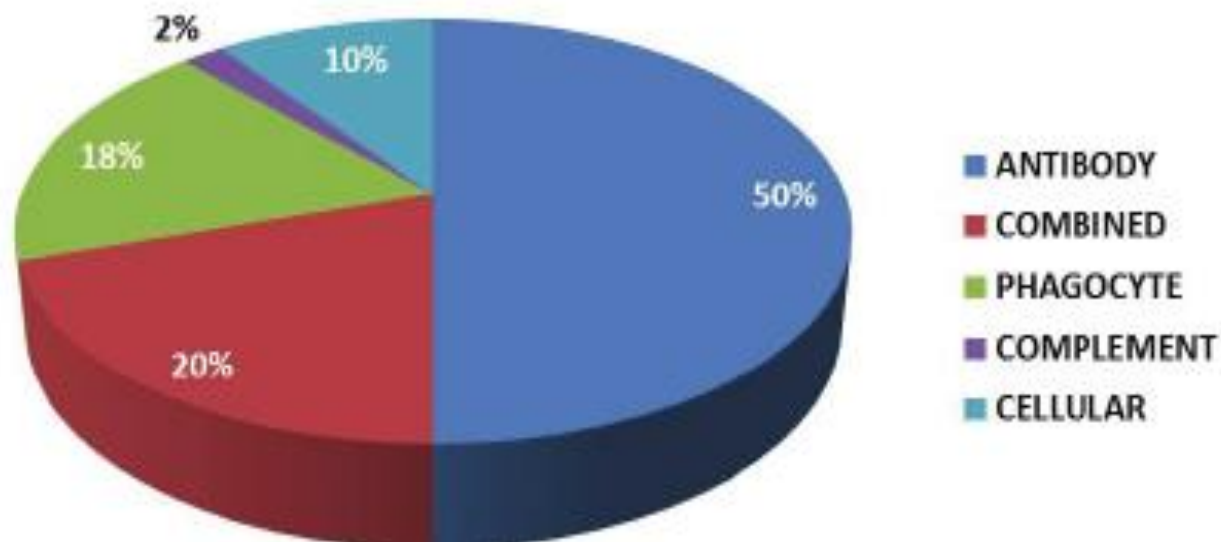
# Νοσήματα και ανεπάρκειες του συμπληρώματος

- 2. **Φυσιολογικό** συμπλήρωμα το οποίο ενεργοποιείται από **παθολογικά** ερεθίσματα
  - **Αυτοαντισώματα**
  - **Ανοσοσυμπλέγματα**
  - **Χρόνιες λοιμώξεις**
- Το **συμπλήρωμα** συμμετέχει στην **παθογένεια** της νόσου



# The Primary Immune Deficiencies

Percentages



## Ανεπάρκειες του συμπληρώματος Κλασική οδός

Οδός	Νόσος	Μηχανισμός
<b>C1INH</b>	Κληρονομικό αγγειονευρωτικό οίδημα Σωματικό επικρατούντα χαρακτήρα	Υπερπαραγωγή C2b (prokinin)
<b>C1-q,r,s</b> <b><u>C2, C4</u></b>	Προδιάθεση για SLE	Αδυναμία απομάκρυνσης ανοσοσυμπλεγμάτων Εναπόθεση σε αγγεία και ιστούς Ενεργοποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης

# C1-inhibitor deficiency:

## Κληρονομικό αγγειονευρωτικό οίδημα-ΗΑΕ

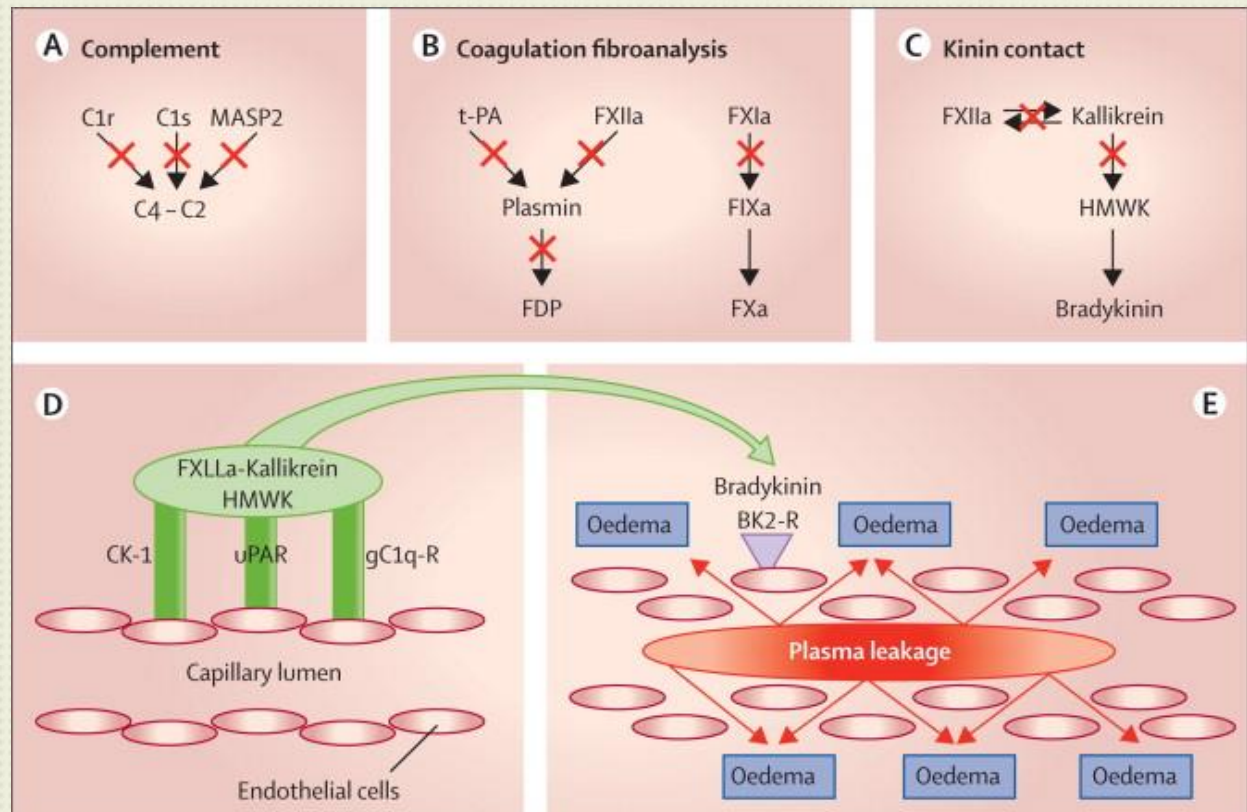
- **Επιδημιολογία:** 1/50.000
- Αυτοσωματικός επικρατής τύπος κληρονομικότητας
  - Χρωμόσωμα 11q13.1
- Το ΗΑΕ είναι **κληρονομούμενη ποσοτική έλλειψη C1-INH**
  - **Τύπος 1:** μεγάλη έλλειψη C1-INH–85%
  - **Τύπος 2:** δυσλειτουργία C1-INH–15%
  - Σπάνια **τύπος 3** (familial angioedema) με φυσιολογικά επίπεδα C1-INH



# • Λειτουργία του αναστολέα της C1 εστεράσης (C1-INH):

## • Ρύθμιση:

- C1r και C1s
- Παράγοντα XIa
- Παράγοντα XIIa
- Προκαλλικρεΐνη
- Πλασμίνη 22



# Επίκτητο Αγγειοίδημα-ΑΑΕ

- **Επιδημιολογία:**

- Σπάνιο (Μόνο 150 καταγεγραμμένα περιστατικά)

- **ΑΑΕ τύπου I:**

- Σχετίζεται με διάφορες ασθένειες
  - Πολλαπλούν Μυέλωμα, Μυελοϊνωση, Non-Hodgkin λέμφωμα, Αδενοκαρκίνωμα κ.α.

- **ΑΑΕ τύπου II:**

- Παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι μορίων C1-INH

# C1-inhibitor deficiency: Κληρονομικό αγγειονευρωτικό οίδημα

Θεραπεία

Ανδρογόνα

C1INH

Ανταγωνιστές των υποδοχέων  
καλλικρείνης και βραδυκινίνης





# Νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα C4 ,C2

- Έλλειψη των πρώτων κλασμάτων της κλασσικής οδού του συμπληρώματος (C1-C4)
- Συγκέντρωση ανοσοσυμπλεγμάτων (που δημιουργούνται φυσιολογικά) στο **αίμα, λέμφο, εξωκυττάρια υγρά** και εναπόθεση στους **ιστούς**
  - ΣΕΛ
  - Αγγειΐτιδα
  - Σπειραματονεφρίτιδα



# Νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα C4 ,C2

- **Επιπτώσεις**

- 1. Ενεργοποιούν τα **λευκοκύτταρα** μέσω του **Fc υποδοχέα** και προκαλείται **τοπική φλεγμονώδης αντίδραση**
- 2. Οι πρωτεΐνες του **C** ρυθμίζουν τα σήματα από το **Ag**, που λαμβάνουν τα **B λεμφοκύτταρα**
  - Όταν απουσιάζουν αυτές οι πρωτεΐνες , τα **self αντιγόνα**, δεν επάγουν **ανοσοανοχή : αυτοανοσία**

## Ανεπάρκειες του συμπληρώματος Οδός λεκτίνης

<b>Στοιχείο</b>	<b>Νόσος</b>	<b>Μηχανισμός</b>
<b>MBL</b>	Ευαισθησία σε βακτηριακές λοιμώξεις σε παιδιά και ανοσοκατασταλμένους	Μη λειτουργικότητα της οδού της λεκτίνης



# Ανεπάρκειες του συμπληρώματος Εναλλακτική οδός

Στοιχείο	Νόσος	Μηχανισμός
Παράγοντας Β ή D	Ευαισθησία σε πυογόνα βακτήρια	Ανεπαρκής οψωνινοποίηση των βακτηρίων
C3	Βακτηριακές λοιμώξεις με πυογόνα βακτήρια Συχνά θανατηφόρες	Ανεπαρκής οψωνινοποίηση των βακτηρίων Ανικανότητα σχηματισμού του λυτικού συμπλέγματος
C5, C6, C7 C8, ή C9	Λοιμώξεις με Gram-negative , <i>N.gonorrhoeae</i>	Ανικανότητα προσβολής της εξωτερικής μεμβράνης των Gram-negative βακτηρίων

# Ανεπάρκειες του συμπληρώματος

## Ρυθμιστικές πρωτεΐνες- Εναλλακτική οδός

Στοιχείο	Νόσος	Μηχανισμός
Properdin (X-linked)	Ευαισθησία ευαισθησία σε βακτηριακές λοιμώξεις	Ανεπαρκής οψωνινοποίηση
Παράγον Η ή Ι	Ανεπάρκεια του C3 και ευαισθησία σε βακτηριακές λοιμώξεις	Μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του C3 με την εναλλακτική οδό

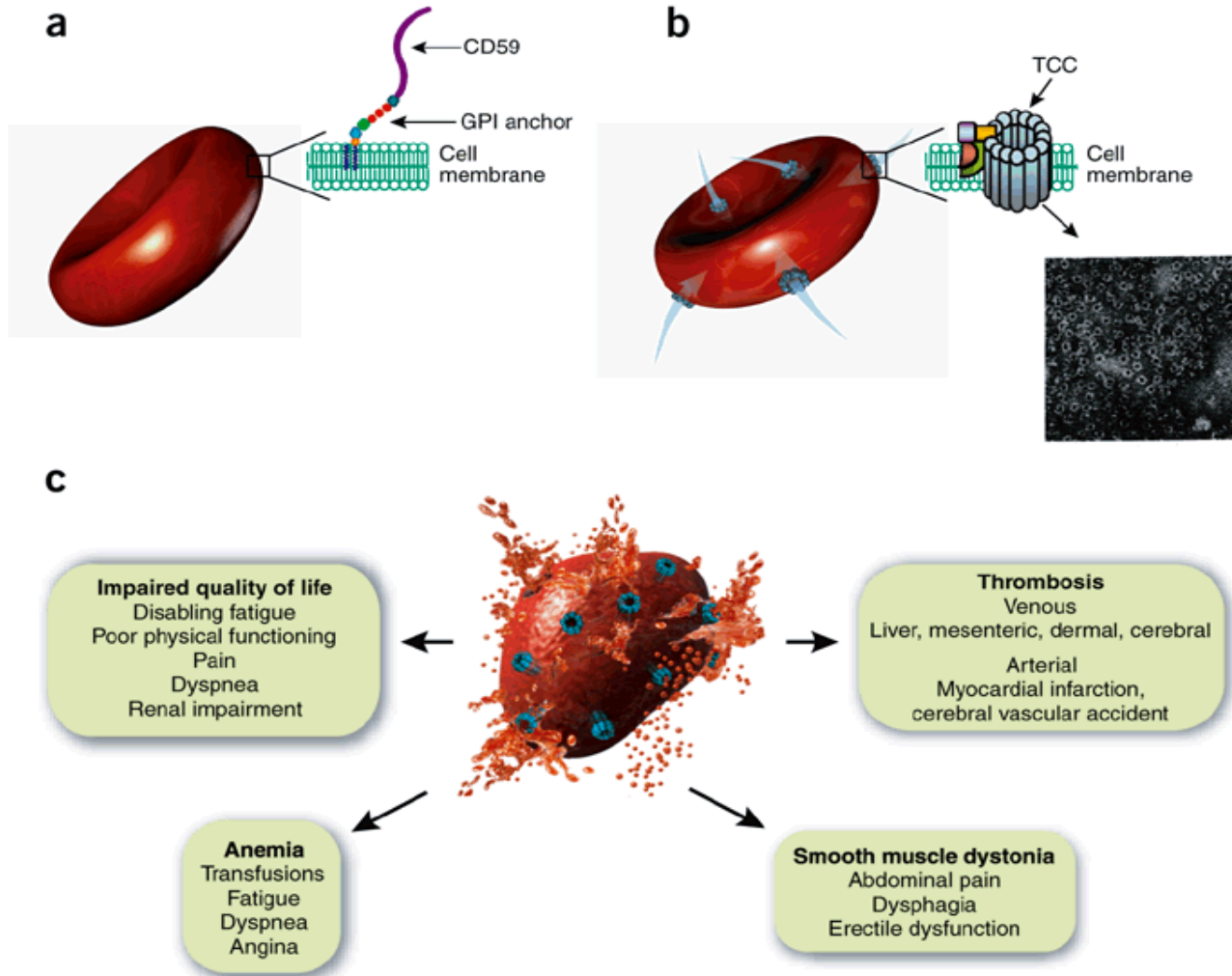
# Ανεπάρκεια των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπλέγματος MAC

## Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

- Έλλειψη του παράγοντα Decay-accelerating factor (DAF) και CD59
  - Εκφράζεται σε ενδοθηλιακά και ερυθροκύτταρα
- Επεισόδια ενδαγγειακής αιμόλυσης λόγω ενεργοποίησης του C στην επιφάνεια των ερυθρών
  - Η υποτροπιάζουσα αιμόλυση οδηγεί σε
    - Χρόνια αναιμία
    - Θρόμβωση 40%
    - Αιμοσφαιρίνη στα ούρα



# Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία



# Ανεπάρκειες των υποδοχέων

- Απουσία των **CR3** και **CR4** υποδοχέων
  - Μετάλλαξη στο γονίδιο των μορίων προσκόλλησης
- Η νόσος : ***Leucosyite adhesion deficiency***
  - Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις με πυογόνα βακτήρια
    - Ανεπαρκής προσκόλληση ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο
    - Ανεπαρκής iC3b –εξαρτώμενη φαγοκυττάρωση

# Βακτηριακές Λοιμώξεις & Συμπλήρωμα

Βακτήριο	Στόχος στον καταρράκτη του Συμπληρώματος
<i>Actinobacillus spp.</i>	fH
<i>Bordetella spp.</i>	C4BP, (fH, FHL-1)
<i>Borrelia spp</i>	fH, FHL-1, C8, C9
<i>Escherichia spp.</i>	C4BP, C1-INH, C5b6
<i>Fusobacterium spp.</i>	fH
<i>Haemophilus spp.</i>	C4BP, fH
<i>Pseudomonas spp.</i>	C1q, C3, fH, FHL-1
<i>Serratia spp.</i>	C5a, C1-INH
<i>Staphylococcus spp.</i>	C5aR, C3/C3b/C3d, C5
<i>Neisseria spp.</i>	fH, FHL-1



# Βακτηριακές Λοιμώξεις & Συμπλήρωμα

Βακτήριο	Στόχος στον καταρράκτη του Συμπληρώματος
<i>Streptococcus spp</i>	fH, FHL-1, C4BP, FHL, FHR, MCP, C5a, C5b-7, C5b-8, Properdin
<i>Herpes viruses</i>	C3b
<i>Retroviruses</i>	C1q, fH, MBL, fH, C1-INH
<i>Aspergillus fumigatus</i>	fH, FHL-1, C4BP
<i>Candida albicans</i>	fH, FHL-1, C4BP