



Lecture 7

The complement system

➤ The **complement system** or “complements” helps the ability of antibodies and phagocytic cells to clear pathogens from an organism. It is a part of innate and adaptive immune system.

سمي بنظام المتمم (المكمل) لأنه يكمل قابلية الاجسام المضادة وخلايا البلعمة في القضاء على الممرضات.
ويعتبر جزء من النظام المناعي الفطري والمكتسب.

➤ The complement system consists of a number of small proteins (Over 25 proteins and protein fragments, make up the complement system) found in the blood.

- The proteins and glycoproteins that constitute the complement system are synthesized by hepatocytes and other cells such as tissue macrophages, blood monocytes, and epithelial cells of the genitourinal tract and gastrointestinal tract.
- The end-result of this activation cascade is massive amplification of the response and activation of the cell-killing membrane attack complex (MAC).

يتكون نظام المتمم من عدد من البروتينات الصغيرة (أكثر من 25 بروتين وأجزاء البروتينات المكونة لنظام المتمم). تبنى تلك البروتينات السكرية المكونة لنظام المتمم بواسطة الخلايا الكبدية ولكن كميات لا بأس بها تنتج أيضا بواسطة الخلايا البلعمية الموجودة في النسيج، والخلايا الوحيدة في الدم، والخلايا الطلائية في القناة البولية التناسلية والقناة الهضمية، ولكن عموما تبنى بروتينات المتمم بواسطة الكبد.

وتوجد تلك البروتينات بشكل طبيعي بحالتها الغير نشطة، وعندما تتحفز بدخول المستضد، فإن الأنزيمات الموجودة في النظام تشطر البروتينات النوعية وتؤدي الى بداية سلسلة التضخيم وانشطارات اكثر. وان النتيجة النهائية لسلسلة التنشيط هي التنشيط الهائل للاستجابة وتنشيط معقد الهجوم على الغشاء الخلوي والذي يقتل الخلية .

- Three biochemical pathways activate the complement system: the classical complement pathway, the alternative complement pathway, and the lectin pathway.
- The classical complement pathway typically requires antigen-antibody complexes for activation (specific immune response), whereas the alternative and mannose-binding lectin pathways can be activated by C3 hydrolysis or antigens without the presence of antibodies (non-specific immune response).

لكي يتنشط مسار المتمم بالمسلك التقليدي، يتطلب معقدات المستضد والجسم المضاد (استجابة مناعية نوعية)، بينما يتنشط المسار البديل ومسار الليكتين المرتبط بالمانوز بواسطة التحلل المائي للجزء C3 أو بوجود المستضد بدون الجسم المضاد (استجابة مناعية غير نوعية).

➤ The following are the basic functions of complement:

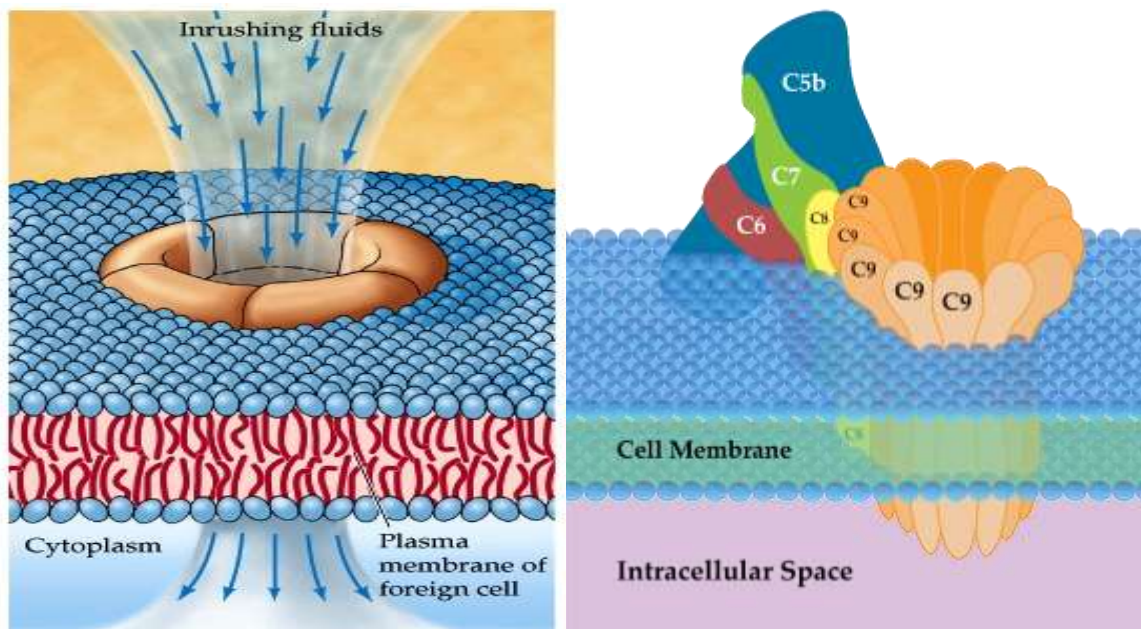
1- **Opsonization** - enhancing phagocytosis of antigens.

2- **Chemotaxis** - attracting macrophages and neutrophils.

3- **Clearance of immune complexes.**

4- **Clumping of antigen-bearing agents.**

5- **Cell Lysis** - rupturing membranes of foreign cells.



Membrane attack complex (MAC) causing cell lysis.

Pathways of Complent System

1- Classical pathway (Figure 1):

- The classical complement pathway is one element of adaptive immunity.
- The classical pathway is triggered by activation of the C1-complex.
- The C1-complex is composed of 1 molecule of C1q, 2 molecules of C1r and 2 molecules of C1s, or C1qrs.
- The classical pathway is triggered when C1q binds to IgM or IgG complexed with antigens.

- A single IgM can initiate the pathway, while multiple IgGs are needed.
- Such binding leads to conformational changes in the C1q molecule, which leads to the activation of two C1r molecules. C1r is a serine protease. They then cleave C1s (another serine protease).

يشغل المسار التقليدي لنظام المتمم، عندما يرتبط الجزء C1q مع الجسم المضاد IgM أو IgG المرتبط مع المستضد في المعقد المناعي. ويحتاج الى جزيئة واحدة من الـ IgM لبدء المسار ، بينما يحتاج الى جزيئين من الجسم المضاد IgG لكي يتنشط ويبدأ.

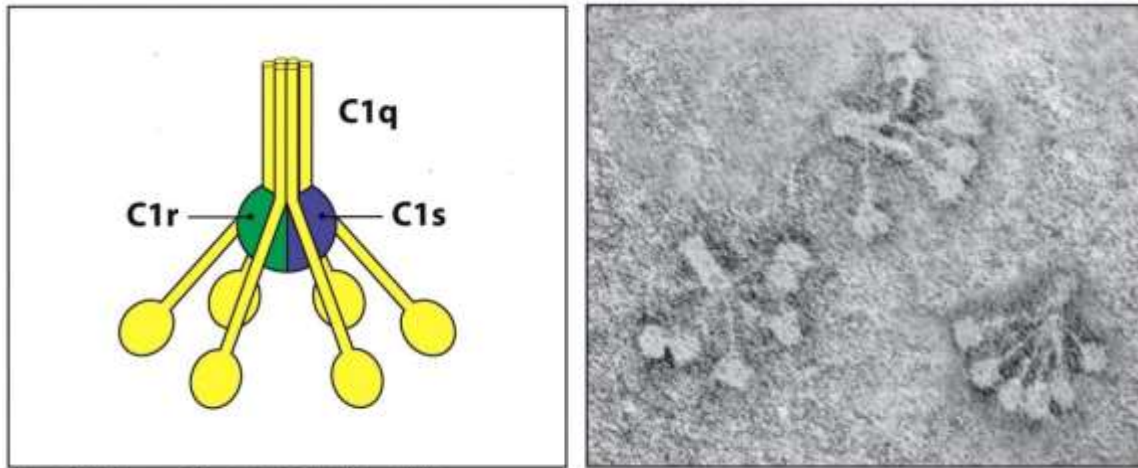


Figure 2.42 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

- The C1r₂s₂ component now splits C4 and then C2, producing C4a, C4b, C2a, and C2b.
- C4b and C2a bind to form the classical pathway C3-convertase (C4b2a complex), which promotes cleavage of C3 into C3a and C3b; C3b later joins with C4b2a (the C3 convertase) to make C5 convertase (C4b2a3b complex), and so on for the other components of classical pathway C6, C7, C8 and C9.

➤ C5b initiates the membrane attack pathway, which results in the **membrane attack complex (MAC)** that consisting of C5b, C6, C7, C8, and polymeric C9. **Membrane attack complex (MAC)** forms a transmembrane channel, which causes osmotic lysis of the target cell.

ان جزء المتمم الخامس C5 هو المسؤول عن بداية تكوين مسار الهجوم على الغشاء الخلوي، عن طريق تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي (MAC) والمكون من : C5b, C6, C7, C8 والمتعدد الأجزاء C9. وان (MAC) يكون قنوات عبر غشاء الخلية والتي تكبر بالحجم وتسبب بالنهاية التحلل الأزموزي للخلية المستهدفة.

➤ C3b binds to the surface of pathogens, leading to greater internalization by phagocytic cells by opsonization.

➤ C5a is an important chemotactic protein, helping recruit inflammatory cells.

➤ Both C3a and C5a have anaphylatoxin activity, directly triggering degranulation of mast cells as well as increasing vascular permeability and smooth muscle contraction.

يملك كلا من C3a و C5a فعالية سموم التأق، ولها القدرة بشكل مباشر على قدح عملية حل حبيبات الخلايا البدنية وكذلك زيادة نفاذية الأوعية الدموية وتقلص العضلات الملساء.

* تنتهي المسالك الثلاثة لنظام المتمم بنفس النهاية: تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي (MAC).

➤ **Classical pathway has three units to work:**

1- Recognition unit includes: C1q, C1r and C1s.

2- Activation or amplification unit includes: C4, C2 and C3.

3- Membrane Attack Complex (MAC): consists of C5b-C9.

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar

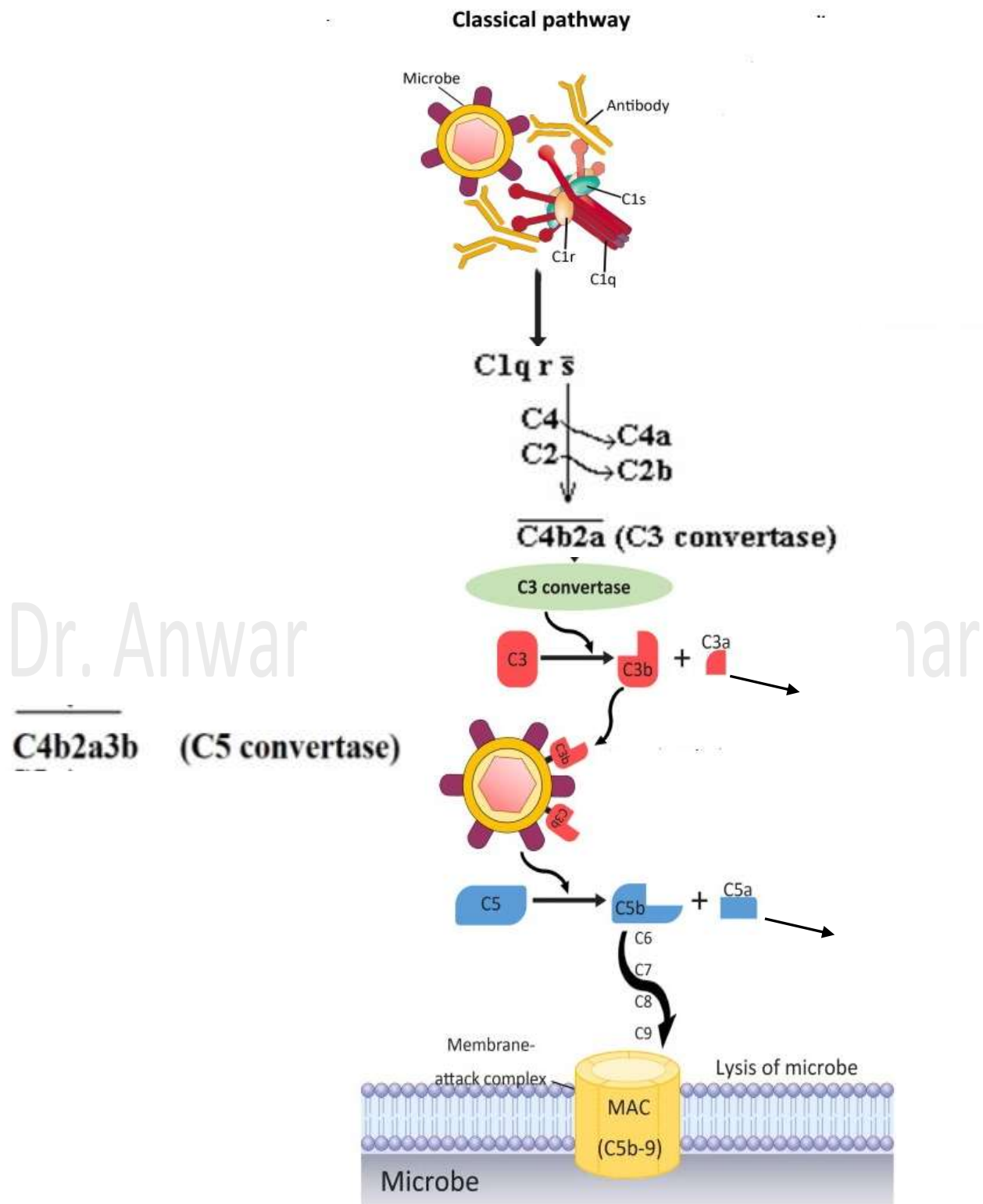


Figure 1. The classical pathway of the complement system

2- Alternative pathway (Figure 2):

- The alternative complement pathway is **one element of innate immunity**.
- This pathway doesn't depend on antibodies (antibody-independent).
- Triggering by cell wall components of bacteria, fungi, viruses and some parasites, like: lipopolysaccharides (LPS) in gram –ve bacteria and teichoic acid in gram +ve bacteria.

يعتبر مسار المتمم بالطريق البديل أحد عناصر المناعة الفطرية ويتنشط هذا المسار بواسطة مكونات جدار الخلية البكتيرية والفطرية والفايروسية وبعض الطفيليات/ مثل السكريات المتعددة الدهنية الموجودة في البكتريا السالبة لصبغة كرام وعن طريق حامض الـ teichoic في البكتريا الموجبة لصبغة كرام.

لا يحصل تراكم (الجزء المتمم الثالث C3 ولا لجزئه المتحلل iC3b) على سطوح خلايا المضيف، وذلك بسبب وجود البروتينات المنظمة للنظام والتي تمنع تراكمها، بينما تكون سطوح الخلايا الغريبة والممرضات مليئة وبكثافة بهذه الاجزاء، وبما ان هذا المسار يتنشط بفعل هذه الأجزاء، لذلك يعتبر هذا المسار قادرا على التمييز ما بين الخلايا الذاتية والخلايا الغير ذاتية (الغريبة) اعتمادا على تلك البروتينات المنظمة.

- The alternative pathway activated at a low level, as a result of spontaneous C3 hydrolysis due to the breakdown of the internal thioester bond (C3 is mildly unstable in aqueous environment).
- The alternative pathway does not rely on pathogen-binding antibodies like the other pathways.

*** C3b that is generated from C3 by a C3 convertase enzyme complex in the fluid phase is rapidly inactivated by factor H and factor I.**

➤ The surface-bound C3b may now bind factor B to form C3bB. This complex in the presence of factor D will be cleaved into Ba and Bb.

➤ Bb will remain associated with C3b to form C3bBb, which is the alternative pathway C3 convertase.

➤ The C3bBb complex is stabilized by binding factor P (properdin).

➤ The stabilized C3 convertase, C3bBbP, then acts enzymatically to cleave much more C3.

➤ The alternative complement pathway is able to distinguish self from non-self on the basis of the surface expression of complement regulatory proteins.

➤ Host cells don't accumulate cell surface C3b (and the proteolytic fragment of C3b called iC3b) because this is prevented by the complement regulatory proteins, while foreign cells, pathogens and abnormal surfaces may be heavily decorated with C3b and iC3b.

➤ Once the alternative C3 convertase enzyme is formed on a pathogen or cell surface, it may bind covalently with another C3b, to form C3bBbC3bP, the C5 convertase. This enzyme then cleaves C5 to C5a, a potent anaphylatoxin, and C5b. The C5b then recruits and assembles C6, C7, C8 and multiple C9 molecules to assemble the membrane attack complex. This creates a hole or pore in the membrane that can kill or damage the pathogen or cell.

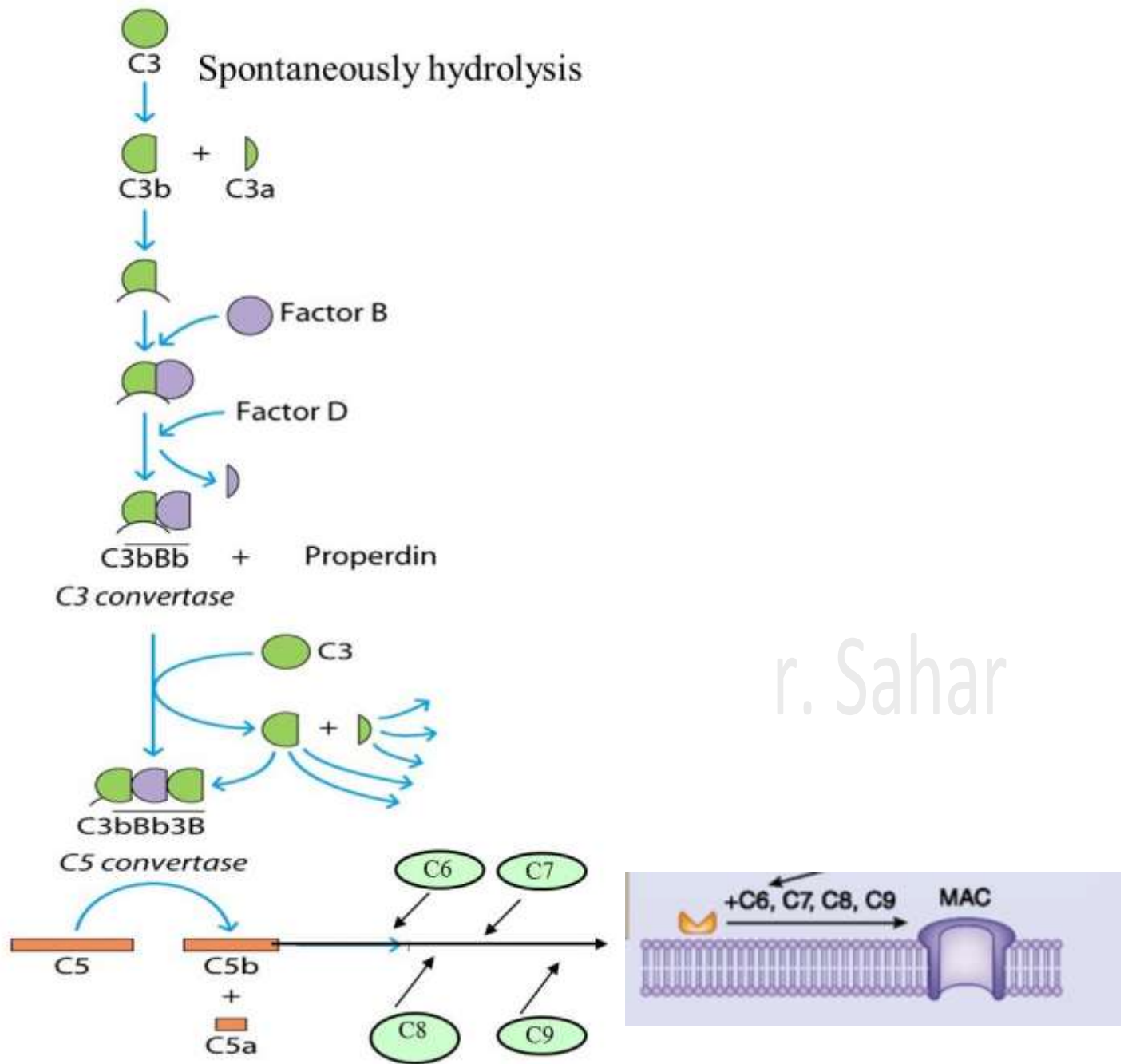


Figure 2. The alternative pathway of the complement system

3- Lectin pathway (Figure 3):

- The lectin pathway is homologous to the classical pathway, but with the opsonin, mannose-binding lectin (MBL), instead of C1q.
- This pathway is activated by binding of MBL to mannose residues on the pathogen surface, which activates the MBL-associated serine proteases, MASP-1, and MASP-2 (very similar to C1r and C1s, respectively), which can then split C4 into C4a and C4b and C2 into C2a and C2b.
- C4b and C2a then bind together to form the classical C3-convertase, as in the classical pathway.
- Represent the second pathway depending on bacterial, fungal, viruses and parasites carbohydrates in activation.
- It is the more important pathway in early infection especially in babies between (6-18) months **(in the period between decreases antibodies passively transferred from mother and full development of their adaptive immune system).**

يُنشَّط مسلك الليكتين باتحاد (الليكتين المرتبط بالمانوز MBL) مع بقايا المانوز على سطوح الممرضات، والذي يقود إلى تنشيط المركبات (MASP-1 و MASP-2) والتي تكون شبيهة جدا بالـ (C1r و C1s)، ومن ثم ينشط الجزء الرابع والثاني وهكذا.

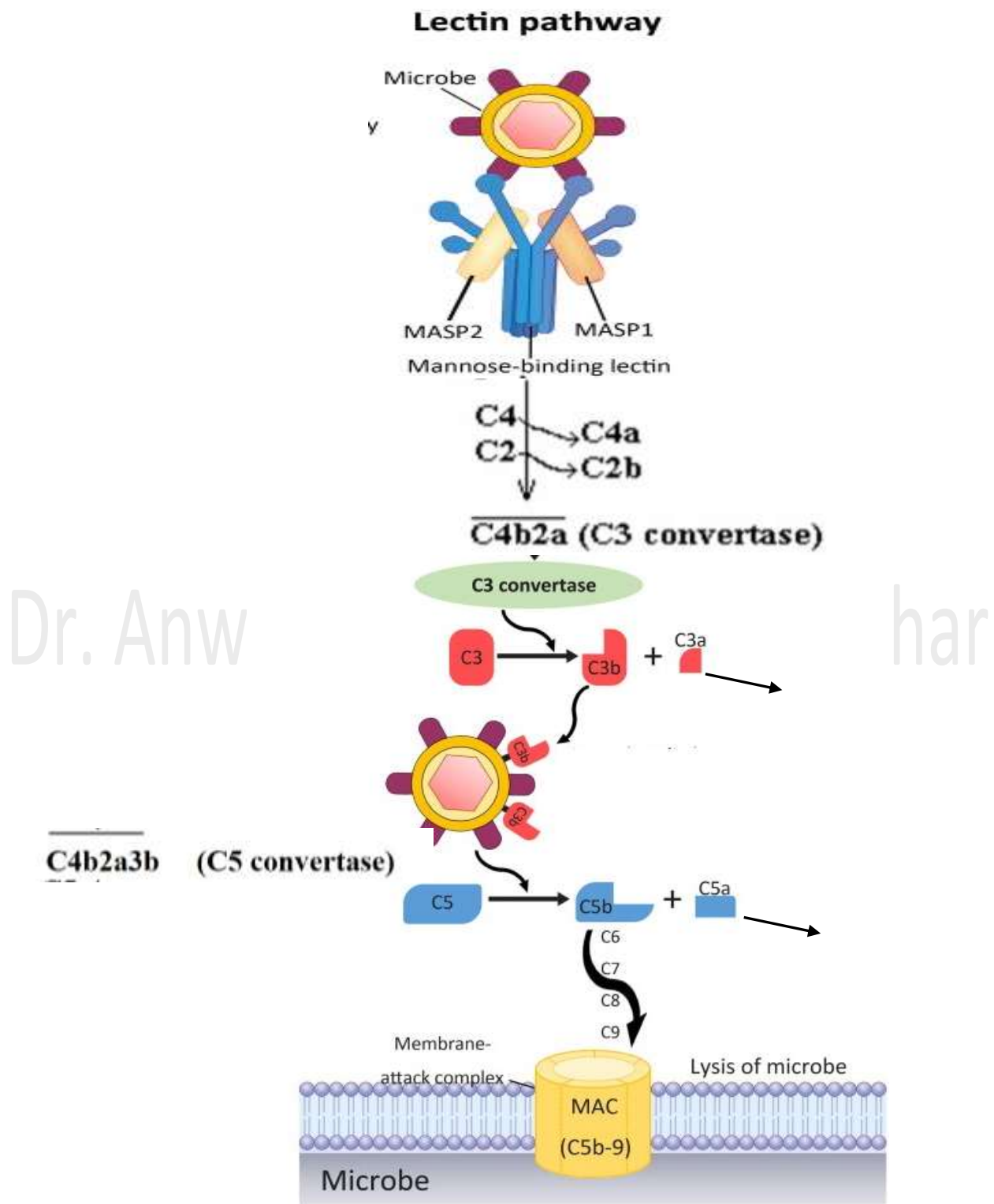


Figure 3. The Lectin pathway of the complement system

Regulation of the complement system

- 1- One example is CD59, also known as protectin, which inhibits C9 polymerisation during the formation of the membrane attack complex.
- 2- The classical pathway is inhibited by C1-inhibitor, which binds to C1 to prevent its activation.
- 3- Properdin increases the stability of C3bBb in alternative pathway.

يعتبر الـ CD59 من البروتينات المنظمة لنظام المتمم ويسمى protectin ، يوجد على أغشية الخلايا الذاتية ويعمل على إبعاد تلك الخلايا الذاتية عن التحلل بواسطة نظام المتمم، حيث أنه يشبط بلمرة (أي تجمع جزيئات) الجزء التاسع C9 خلال تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي.

Role of complement system in disease

- Mutations in the C1 inhibitor gene or deficiency can cause hereditary angioneurotic edema (HANE).
- Deficiency in C4 leads to Collagen Vascular disease,
- Deficiency in C2 leads to many diseases like Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Glomerulonephritis.
- Deficiency in C3 leads to increased susceptibility to bacterial infections.
- Mutations in the MAC components of complement, especially C8, are often implicated in recurrent Neisserial infection.