

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 06.05.2019

Принята к печати 24.06.2019

# Современное представление о системе комплемента

С.С. Шахиджанов<sup>1</sup>, А.Е. Филиппова<sup>1</sup>, А.А. Бутилин<sup>2</sup>, Ф.И. Атауллаханов<sup>1, 2, 3, 4</sup><sup>1</sup> ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва

## Контактная информация:

Шахиджанов Сослан Сергеевич,  
научный сотрудник Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН.  
Адрес: 119991, Москва, ул. Косыгина, 4  
E-mail: shakhidzhanov.s@yandex.ru

Комплемент представляет собой часть системы иммунитета, обеспечивающую защиту клеток организма от патогенных клеток и частиц. Она запускается при обнаружении вторжения патогенов. Результаты многочисленных исследований привели к осознанию огромной роли этой системы в поддержании нормального функционирования организма. В данном обзоре описано современное представление о работе системы комплемента.

**Ключевые слова:** система комплемента, пути активации, ингибирование, рецептор, иммунная система

Шахиджанов С.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 130–144.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144

© 2019 by NMRC PHOI

Received 06.05.2019

Accepted 24.06.2019

## A modern view on the complement system

S.S. Shakhidzhanov<sup>1</sup>, A.E. Filippova<sup>1</sup>, A.A. Butilin<sup>2</sup>, F.I. Ataulakhov<sup>1, 2, 3, 4</sup><sup>1</sup> Center for Theoretical Problems of Physico-chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow<sup>3</sup> Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow<sup>4</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Moscow

## Correspondence:

Soslan S. Shakhidzhanov, scientist,  
Center for Theoretical Problems  
of Physicochemical Pharmacology,  
Russian Academy of Sciences.  
Address: Russia 119991, Moscow,  
Kosygina st., 4  
E-mail: shakhidzhanov.s@yandex.ru

Complement is a part of the immune system which provides host cells with protection against pathogen cells and particles. It is activated when a pathogen invasion is detected. The results of numerous investigations have led to growing realization of the important role of this system in maintaining normal organism homeostasis. This review summarizes a modern view on the complement system.

**Key words:** complement system, activation pathways, inhibition, receptor, immunity

Shakhidzhanov S.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (3): 130–144.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-130-144

Система комплемента была открыта в 1894 году бельгийским иммунологом и бактериологом, лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине Жюлем Борде [1]. Она была названа комплементом, поскольку представляла собой неустойчивое к нагреву дополнение к антителам, устойчивым к нагреву, которые совместно приводили к опсонизации и убийству бактерий.

В процессе эволюции система комплемента возникла у общего предка настоящих многоклеточных (*Eumetazoa*) более 500 млн лет назад [2]. Она появилась в виде гена белка, содержащего сложную тиоэфирную связь (TEP – *thioester-bond containing protein*), который в процессе дупликации генов сформировал суперсемейство белков, состоящее из генов C3, C4, C5 (белки системы комплемента), не связанных с комплементом генов белков A2M (альфа-2-макроглобулин – *alpha-2-Macroglobulin*) и CD109. Возможно, в то время механизм защиты состоял в том, что при попадании в организм патогена его протеиназы могли приводить к расщеплению белка C3, а затем к опсонизации патогенных клеток фрагментами белка C3, которые могли распознаваться макро-

фагами [3]. В дальнейшем у морских ежей появился ген сериновой протеиназы FB (*factor B*; фактор В), который затем превратился в семейство из двух генов, кодирующих белки комплемента FB и C2 [4]. Вероятно, FB участвовал в процессе расщепления C3, усиливая тем самым опсонизацию патогена фрагментами белка C3 [3]. У асцидий появился ген сериновой протеиназы MASP (*mannan binding protein associated serine protease*), который затем образовал семейство из пяти генов белков системы комплемента: MASP-1, MASP-2, MASP-3, C1r и C1s [4]. В это же время появились белки, которые могли распознавать последовательности углеводов, свойственные патогенам, и активировать белки MASP, которые также расщепляли C3. Фагоцитоз макрофагами патогенов, опсонизированных фрагментами C3, продолжал оставаться единственным механизмом их устранения до тех пор, пока у первых челюстных позвоночных не появились белки системы комплемента, способные образовывать отверстия в мембране патогенной клетки и приводить к ее лизису [4].

У человека система комплемента – компонент иммунной системы, важный механизм, обеспечива-

ющий взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета [5]. Она представляет собой набор белков (более 40 разных видов), как растворенных в плазме крови, так и экспрессируемых на мембранах клеток организма [6, 7]. Эти белки взаимодействуют между собой и формируют сложный каскад биохимических реакций. В начале этого каскада находятся белки, выполняющие роль детекторов, распознающих различные молекулярные паттерны, свойственные патогенным клеткам и частицам. Активация белков-детекторов приводит к запуску каскада протеолитических реакций, который многократно усиливает даже самый слабый первичный сигнал, что позволяет системе мощно реагировать даже на ничтожное число патогенов и нарабатывать миллионы фрагментов белков системы комплемента, опсонизирующих мембрану патогена. В конце каскада происходит образование большого числа отверстий в мембране патогена, что приводит к его лизису.

Кроме того, существует важная группа белков – регуляторов активности системы комплемента (*regulators of complement activity* – RCA). Основная функция большинства ее белков – ингибирование активации системы комплемента и защита клеток организма от ее активности [6, 7]. Исключение составляет один белок из этой группы – пропердин, или фактор P, наоборот, усиливающий активацию этой системы. Совместная работа белков RCA должна быть чрезвычайно точной и слаженной: с одной стороны, система комплемента обязательно должна уничтожить попавший в организм патоген, а с другой – ни в коем случае нельзя допустить повреждения собственных клеток организма. Это достаточно сложная задача, поскольку необходимо соблюсти два противоречащих требования. Для адекватной защиты организма от патогенов необходимо, чтобы система комплемента могла активироваться с максимальной силой на мембране патогена с целью его уничтожения с максимальной скоростью и наибольшей вероятностью. Однако, в противовес этому, важно не допустить случайной активации системы комплемента на собственных клетках организма, поскольку это может нанести ему вред.

Часть белков RCA растворена в плазме, и благодаря их оригинальному устройству они могут регулировать активность комплемента в плазме и на мембранах клеток [6, 7]. Другая часть белков RCA находится непосредственно на мембранах клеток организма и представляет собой последнюю линию обороны для защиты от избыточной активности системы комплемента [6, 7]. Нарушения в работе белков RCA приводят к развитию очень тяжелых заболеваний, таких как атипичный гемолитико-уремический синдром [8] или пароксизмальная ночная гемоглобинурия [9]. Их лечение требует пожизненного приема очень

дорогостоящего лекарства (экулизумаба) [10, 11] или диализа [12, 13]; в некоторых случаях может помочь пересадка органов. В отсутствие лечения эти заболевания приводят к развитию терминальной стадии почечной недостаточности и даже смерти.

С другой стороны, заболевания системы комплемента могут приводить к значительному снижению ее активности в отношении патогенных клеток. Это происходит по разным причинам, например, из-за снижения уровня белков, распознающих патогены, из-за недостаточного усиления первичного сигнала протеолитическим каскадом или нарушений в образовании литических отверстий в мембране патогена. В этом случае организм может быть подвержен различным инфекционным заболеваниям (в особенности инфекциям, вызываемыми *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *N. Gonorrhoeae*) [14]. Снижение активности системы комплемента может также привести к развитию ревматизма и системной красной волчанки [15].

В этом обзоре мы осветили современные представления об основах работы системы комплемента и рассмотрели, каким образом в этой системе может поддерживаться баланс между активацией и ингибированием активности комплемента.

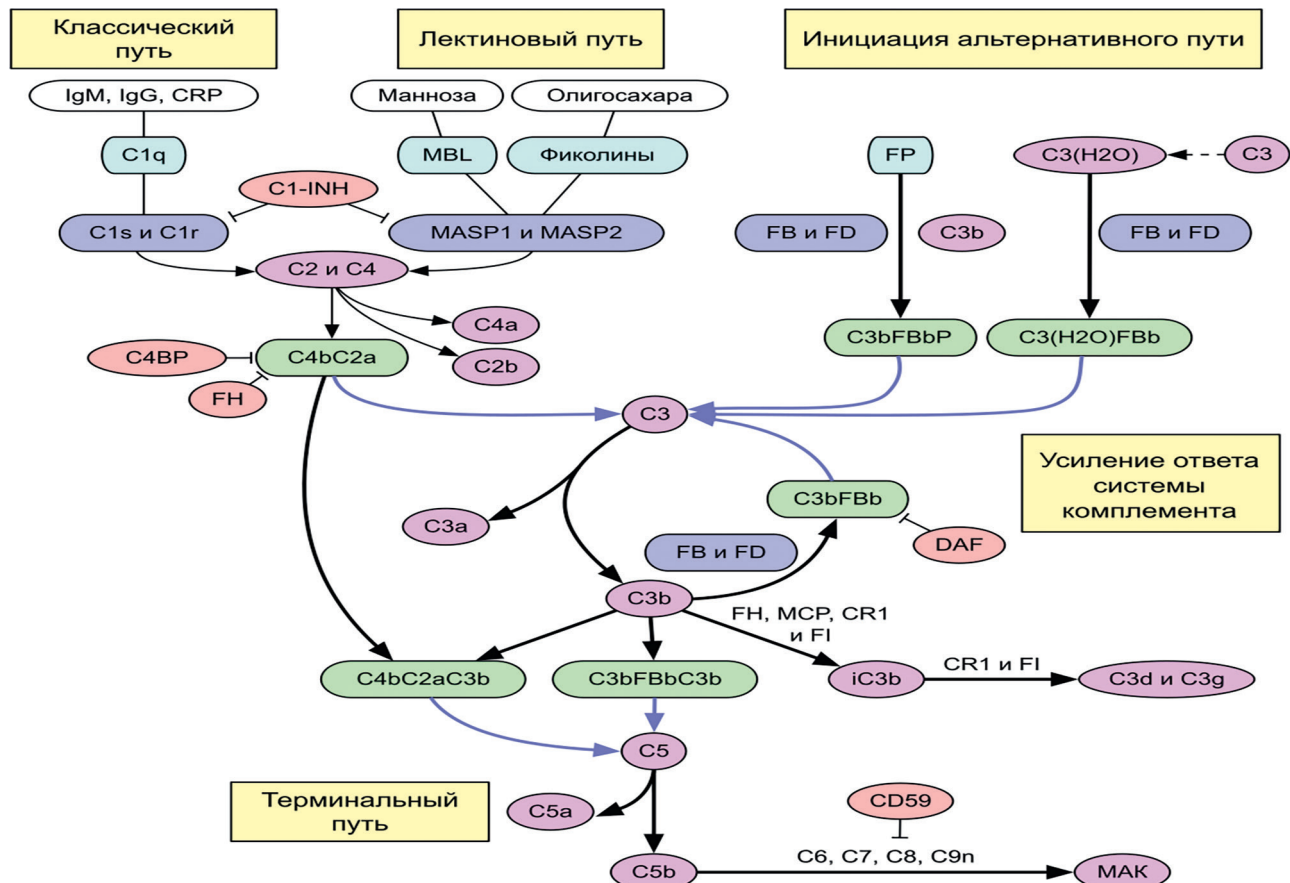
### **Три пути активации системы комплемента**

На сегодняшний день известны три основных пути активации системы комплемента – классический, лектиновый и альтернативный (*рисунки 1*).

**Классический путь.** Его активация в основном начинается со связывания антител IgM и/или IgG с антигеном [5]. В дальнейшем процессе активации участвует белковый комплекс, названный C1, который состоит из нескольких белков: C1q, двух белков C1r и двух белков C1s [16, 17]. Молекула C1q представляет собой большой гексамер (460 000 Да), внешне напоминающий букет из шести цветков (*рисунки 2*). Отдельные «цветки» этого букета – глобулярные головки, которые могут связываться в основном с Fc-концами антител IgG [18] и доменами Cμ3 [19] и Cμ4 [20] антител IgM. Связывание C1q с IgM и IgG различно по своей силе: связывание C1q с IgM – довольно прочное, а связывание C1q с IgG – довольно слабое. Различие в силе связывания возникает из-за того, что одна глобулярная головка C1q может связаться лишь с одним концом Fc. Однако силы этого связывания недостаточно для того, чтобы C1q мог закрепиться на мембране патогена. В то же время наличие сразу пяти Fc-концов у IgM приведет к возникновению кооперативных взаимодействий – сразу несколько глобулярных головок смогут принять участие в связывании C1q и IgM, что значительно повысит силу закрепления Fc и C1q (было показано, что в связывании с IgM принимают участие

Рисунок 1

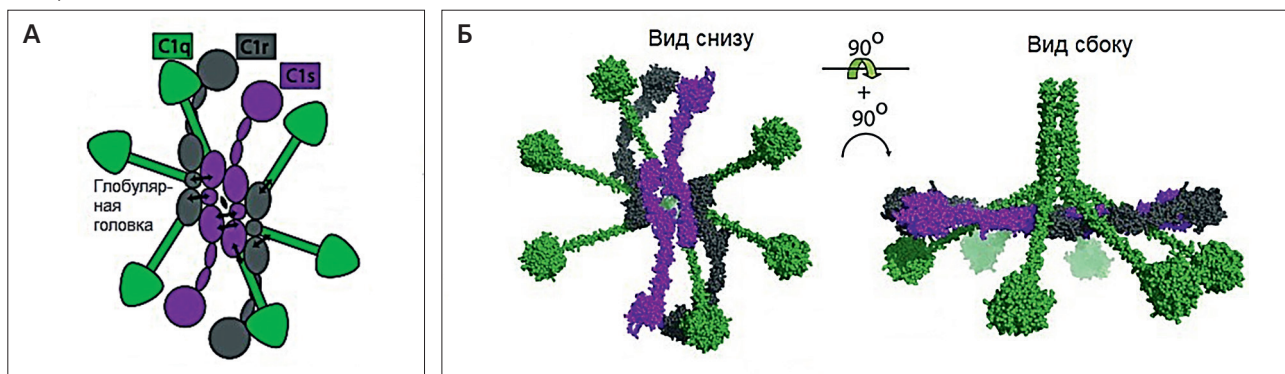
Схема системы комплемента [28, с изменениями]



Классический путь начинается со связывания антител IgM и/или IgG со своими эпитопами, а также может активироваться связыванием CRP с поверхностью клетки; далее происходит связывание белка C1q и последовательная активация C1r и C1s. Активированные C1s расщепляют белки C4 и C2 на фрагменты C4b и C4a, C2a и C2b соответственно. Из фрагментов C4b и C2a формируется C3-конвертаза классического пути C4bC2a, которая может расщеплять белок C3 на два фрагмента – C3b и C3a. Лектиновый путь запускается связыванием MBL или фиколинов с различными карбогидратами; в дальнейшем происходит активация MASP1 и MASP2, которые расщепляют C2 и C4 на те же C4b, C4a, C2a и C2b, и происходит сборка C3-конвертазы классического пути C4bC2a. Ингибиторы C4BP и FH ускоряют распад C4bC2a и предотвращают ее сборку. Активация альтернативного пути начинается со спонтанного гидролиза C3, не зависящего от присутствия в организме патогенных клеток. С помощью факторов В и D происходит образование изначальной «initial» C3-конвертазы альтернативного пути C3(H<sub>2</sub>O)FBb, которая может расщеплять белок C3 на те же два фрагмента – C3b и C3a. На следующей стадии происходит усиление ответа системы комплемента от всех путей активации. Расщепление белка C3 и образование фрагмента C3b приводит к запуску петли положительной связи системы комплемента и лавинообразному нарастанию концентрации C3b. При участии белков фактора В и фактора Д образуется C3-конвертаза альтернативного пути C3bFBb, которая может расщеплять новые C3. Этот процесс регулируется ингибиторами DAF, FH, MCP, CR1 и FI. При лавинообразном нарастании количества C3b этот фрагмент на поверхности клеток начинает связываться с C3-конвертазами C4bC2a и C3bFBb с образованием C5-конвертаз C4bC2aC3b и C3bFBbC3b. Здесь начинается терминальная стадия активации комплемента: расщепление C5 на фрагменты C5a и C5b приводит к последовательному связыванию с C5b белков C6, C7, C8 и нескольких C9, в результате чего в мембране патогенной клетки собирается мембраноатакующий комплекс (МАК), приводящий к лизису патогена. Сборка может ингибироваться белком CD59.

Рисунок 2

Схематическое представление доменной структуры молекулы C1 (А); структура молекулы C1, полученная с помощью малоуглового рассеяния (Б) [16]



две и более глобулярные головки C1q) [21]. Следует отметить, что связывание C1q с IgM происходит только в том случае, если IgM закреплен на поверхности патогена, и не происходит в плазме. Предполагается, что IgM при связывании с поверхностью антигена меняет свою конформацию таким образом, что становится возможным связывание IgM с C1q [22, 23].

У антитела IgG имеется лишь один фрагмент Fc, поэтому для закрепления C1q на мембране и его активации важна плотность посадки IgG на поверхность патогена. В работах [24, 25] показано, что при достаточно высокой плотности посадки молекулы IgG, диффундируя по мембране патогена вместе со своим эпитопом, начинают собираться в структуры, напоминающие по виду антитело IgM. Именно в этот момент молекула C1q получает возможность связаться одновременно с несколькими IgG, находящимися поблизости, и такое связывание будет достаточно прочным для запуска активации классического пути системы комплемента. Кроме того, классический путь системы комплемента может активироваться с помощью белка CRP (С-реактивный белок – *C-reactive protein*). CRP – это белок острой фазы воспаления, он может связываться с фосфатидилхолином на поверхности некоторых бактерий. При достаточно высокой плотности CRP на поверхности патогена C1q сможет прочно связаться с двумя соседними молекулами CRP [26], что приведет к активации комплемента по классическому пути.

Другие компоненты белкового комплекса C1 – C1r и C1s – это сериновые протеиназы, изначально находящиеся в виде проферментов. Эти белки собираются в вытянутую молекулу-тетрамер C1s-C1r-C1r-C1s [27], которая закрепляется ( $K_a \sim 10^7 \text{ M}^{-1}$ ) между «стеблей букета» молекулы C1q (рисунки 2). При достаточно прочном связывании C1q с антителами или CRP происходит автоактивация проферментов C1r, они переходят в активированную форму C1r\* и расщепляют, тем самым активируя C1s [29]. Предположительно, после активации тетрамер C1s-C1r-C1r-C1s меняет свою конформацию таким образом, что активированные C1s\* начинают выступать далеко за пределы «конуса» белка C1q [17]. Это позволяет ферменту C1s\* начать эффективно расщеплять следующие компоненты системы комплемента – C2 и C4.

Компонент системы комплемента C4 – это белок, растворенный в плазме. У него есть замечательная особенность: остатки аминокислот глутамина и цистеина из его аминокислотной последовательности образуют сложную тиоэфирную связь в гидрофобной области белка C4 [30]. При расщеплении C4 с помощью фермента C1s\* на два фрагмента – C4a (8759 Да) и C4b (~195000 Да) – происходит конформационная перестройка белка, благодаря которой сложный тиоэфир, находящийся во фрагменте C4b, получает

возможность связываться с гидроксильными и аминогруппами (важную роль катализатора здесь играет остаток соседней аминокислоты гистидина) с образованием амидных и сложноэфирных связей. Это приводит к тому, что фрагмент C4b может ковалентно «пришиться» к мембране патогена, например, прямо к антителу, связанному с поверхностью патогена [31]. Фрагмент C4a представляет собой растворимый пептид (анафилатоксин), который может принимать участие в активации клеток иммунитета.

Фермент C1s\* может также расщеплять белки плазмы C2, однако эффективность такого расщепления не очень велика. Она повышается примерно в 16 раз, когда сначала молекула C2 связывается с ковалентно закрепленным на патогене C4b (образуется связанный с мембраной комплекс C4bC2), и затем C2 (в составе C4bC2) расщепляется с помощью C1s\* [32]. Расщепление приводит к образованию двух фрагментов: C2b (30000 Да), который уходит в плазму, и C2a (70 000 Да), который остается связанным с C4b (формируется комплекс C4bC2a). Комплекс C4bC2a – это фермент, который играет огромную роль в процессе дальнейшей активации системы комплемента и называется C3-конвертазой классического пути. У C4bC2a есть время жизни, в течение которого этот фермент активен. Инактивация C4bC2a происходит из-за спонтанного распада на C4b и C2a. Время жизни определяется с помощью показателя  $t_{1/2}$  – времени, в течение которого инактивируется 50% C4bC2a, и составляет менее 3 мин [33]. После этого к C4b может снова присоединиться новая молекула C2, и весь процесс повторяется.

C3 – это еще один белок, который по праву можно назвать самым главным белком, поскольку на нем пересекаются все пути активации комплемента. C3-конвертаза C4bC2a расщепляет белок C3 на два фрагмента – C3a и C3b. Фрагмент C3a – это пептид (9089 Да), также являющийся анафилатоксином, участвующим в активации клеток иммунитета. Фрагмент C3b (176000 Да) участвует в развитии дальнейших процессов активации комплемента. Протеаза C4bC2a может расщеплять еще один белок системы комплемента – C5 – на фрагменты C5a (8268 Да) и C5b (181000 Да), однако эффективность такого расщепления очень невелика [34].

Белок C3 так же, как и C4, содержит сложную тиоэфирную связь [30, 35]. При расщеплении C3 на две части фрагмент C3b получает возможность ковалентно связаться с поверхностью патогена. В классическом пути C3b, ковалентно связанный с мембраной, может взаимодействовать с ковалентно связанным с мембраной C4bC2a, образуя комплекс C4bC2aC3b. В этот момент у фермента C2a, находящегося в комплексе C4bC2aC3b, резко увеличивается аффинность к C5, и он начинает очень эффективно



расщеплять C5 (его активность относительно C5 увеличивается примерно в 1000 раз) и практически прекращает расщеплять C3 (происходит переключение расщепления с C3 на C5) [34]. Фермент C4bC2aC3b называется C5-конвертазой классического пути. Она расщепляет C5 на уже упоминавшиеся выше два фрагмента – C5a и C5b: C5a – это короткий пептид, анафилактиксин, а C5b играет важную роль в образовании отверстий в мембране патогена.

В отличие от C3 и C4, белок C5 не имеет сложной тиозэфирной связи, поэтому он не может ковалентно связаться с мембраной [36, 37]. Фрагмент C5b уходит в плазму, где связывается с белком C6 (образуется комплекс C5bC6), а затем с ними связывается белок C7 (образуется комплекс C5bC6C7). При связывании C7 с C5bC6 происходит конформационная перестройка C7, которая активирует его и переводит в амфифильное состояние [38, 39], при этом он становится достаточно хорошо растворимым как в воде, так и в липидах мембраны. В результате комплекс C5bC6C7 прикрепляется к фосфолипидному бислою клетки за счет гидрофобных сил. Если такого прикрепления не происходит, то C5bC6C7 связывается с S-белком, растворенным в плазме, что делает C5bC6C7 растворимым, но блокирует дальнейшее образование отверстий в мембране клетки (несмотря на то что к нему присоединяются белки C8 и C9, участвующие в следующих этапах образования отверстия). Затем к комплексу C5bC6C7 присоединяется белок C8 (образуется C5bC6C7C8). C8 – это первый белок, который пробивает мембрану клетки насквозь. Структура одного из доменов C8 (домен MACPF) гомологична белку перфорины, который содержится в гранулах Т-лимфоцитов и NK-лимфоцитов, и также гомологична бактериальным холестерин-зависимым цитоллизинам [40]. После этого к C5bC6C7C8 присоединяются от 10 до 18 белков C9, которые тоже встраиваются в мембрану клетки и собираются в кольцо – пору – диаметром около 10 нанометров, представляющую собой сквозное отверстие в мембране патогенной клетки [41, 42]. Эта пора называется мембраноатакующим комплексом (МАК). Встраивание МАК в мембрану клетки приводит не только к нарушению осмотического баланса (и возможному лизису), но и к выходу в плазму большинства внутриклеточных молекул и белков, что ведет к гибели клетки.

**Лектиновый путь.** В целом лектиновый путь очень похож на классический путь активации комплемента, лишь с тем отличием, что в качестве «паттернов» распознавания патогена выступают полимеры моносахаров, соединенных  $\alpha$ -гликозидными связями, – гликаны, часто встречающиеся на мембранах бактерий и редко появляющиеся на мембранах клеток организма. Так, например, гликаны дрожжей часто оканчиваются маннозой, а гликаны

клеток человека – сиаловыми кислотами [43]. Один из белков, запускающих активацию по лектиновому пути, – лектин, связывающий маннозу (*mannose-binding lectin* – MBL). По строению он очень похож на C1, но обычно состоит из трех или четырех «цветков в букете». На концах «цветков» MBL находятся домены, распознающие различные ассоциируемые с патогенами паттерны карбогидратов. По аналогии с C1, стабильное связывание MBL с мембраной патогена и его активация происходят только при достаточно высокой плотности лигандов на поверхности бактерии. С MBL могут быть связаны три изначально неактивные сериновые протеазы – MASP-1, MASP-2 и MASP-3 (MBL-associated serine proteases).

Важная особенность лектинового пути – это то, что с большей частью (~70%) молекул MBL связана только MASP-1 или только MASP-2 [44]. Когда MBL связывается с поверхностью патогена, происходит автоактивация фермента MASP-1. В физиологических условиях MASP-1 необходим для активации MASP-2. Кроме того, MASP-1 и MASP-2 могут расщеплять C2, но только MASP-2 может расщеплять C4. Это означает, что эффективное расщепление одновременно C2 и C4 возможно только в том случае, когда комплекс MBL с MASP-1 и комплекс MBL с MASP-2 окажутся в непосредственной близости друг от друга [45].

Роль MASP-3 в процессе активации лектинового пути изучена плохо. Следует отметить также, что MBL – белок острой фазы; в норме в плазме он может практически отсутствовать без каких-либо последствий [44].

Есть и другие белки, запускающие активацию комплемента по лектиновому пути, – фиколины. Существует три их типа: L-фиколин, M-фиколин и H-фиколин. Все они специфично связываются с различными олигосахаридами, содержащими ацетилированные сахара [44]. По строению они схожи с MBL; с ними связаны протеазы MASP-1 и MASP-2.

**Альтернативный путь.** Альтернативный путь активации системы комплемента значительно отличается от классического и лектинового. Он связан с внутренним устройством молекулы C3. Как упоминалось выше, у C3 имеется сложная тиозэфирная связь, которая может быть спонтанно гидролизована молекулой воды. Скорость этого гидролиза не очень высока: примерно 0,3% C3 превращается в C3(H<sub>2</sub>O) за 1 час [46]. Процесс стохастического гидролиза C3 в англоязычной литературе называется «*tick-over*». После того как спонтанный гидролиз произошел, у C3(H<sub>2</sub>O) меняется конформация – к нему может прикрепиться белок фактор В (FB), что приводит к образованию комплекса C3(H<sub>2</sub>O)FB [47–49]. Далее сериновая протеиназа фактор D может расщепить фактор В, находящийся в составе C3(H<sub>2</sub>O)FB,

с образованием двух фрагментов – FBa (33 000 Да) и FBb (60000 Да). Фрагмент FBa уходит в плазму, а фрагмент FBb остается в составе комплекса и является активированной сериновой протеиназой [50]. Получившийся комплекс C3(H<sub>2</sub>O)FBb называется изначальной («initial») C3-конвертазой альтернативного пути; он может расщеплять белок C3 на упоминавшиеся выше два фрагмента – C3b и C3a [51]. Таким образом, в плазме всегда присутствует небольшое количество C3-конвертаз, которые постоянно производят небольшое количество C3a и C3b. У C3(H<sub>2</sub>O)FBb тоже есть  $t_{1/2}$  – чуть более 1 мин [51].

**Усиление сигнала.** Далее следует один из важнейших этапов активации системы комплемента – этап многократного усиления начального сигнала. К фрагменту C3b может присоединяться молекула FB с образованием комплекса C3bFB. Фактор В в комплексе C3bFB может быть расщеплен фактором D с образованием C3bFBb. Комплекс C3bFBb называется C3-конвертазой альтернативного пути, поскольку он может расщеплять C3 на все те же два фрагмента – C3a и C3b. К новому C3b может присоединиться фактор В, он расщепляется фактором D, и образуется еще одна C3-конвертаза – C3bFBb [5]. Таким образом, в альтернативном пути системы комплемента есть петля положительной обратной связи: образование небольшого количества C3b будет приводить к образованию C3bFBb, которые ведут к образованию новых C3b, из которых получатся новые C3bFBb и т.д. Процесс увеличения концентрации C3bFBb становится лавинообразным. C3bFBb тоже может спонтанно распадаться на C3b и FBb; его  $t_{1/2}$  составляет 1,5 мин [51]. C3bFBb может также расщеплять C5, но очень неэффективно [52].

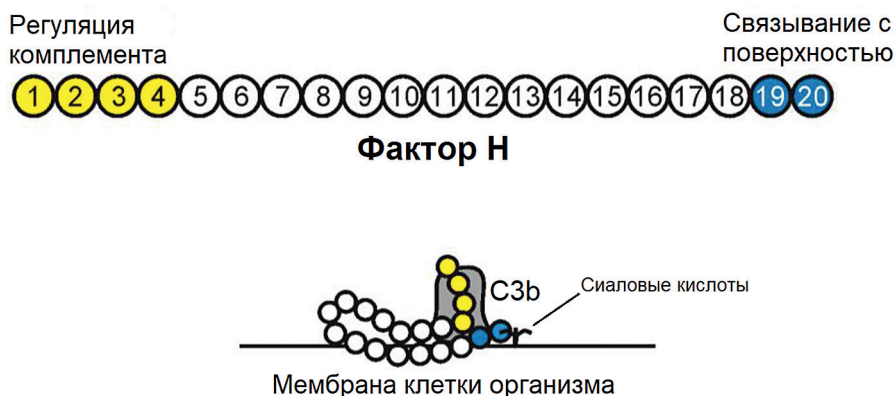
Таким образом, из-за наличия петли положительной обратной связи система комплемента, имея даже очень небольшое количество C3(H<sub>2</sub>O), которое есть всегда, должна сразу лавинообразно активироваться. Однако в организме этого не происходит. Очень

важную роль здесь играет ингибитор активации системы комплемента – фактор Н (FH) (рисунк 3), большой вытянутый белок (155000 Да), состоящий из 20 практически одинаковых доменов белка контроля комплемента (*Complement Control Protein* – CCP). Отметим, что домены CCP играют центральную роль в регуляции системы комплемента: практически все регуляторы этой системы состоят из разного количества последовательно соединенных доменов CCP [53]. Фактор Н, присоединяясь к комплексу C3bFBb, может вытеснить из него молекулу FBb (это ускоряет распад C3bFBb). Также фактор Н, связанный с C3b (комплекс C3bFH), закрывает собой сайт связывания FB, что блокирует присоединение новых молекул FB к C3b. В дальнейшем C3b в составе комплекса C3bFH может быть расщеплен ферментом фактор I (FI), что приводит к полной инаktivации C3b. Так в организме ингибируется лавинообразная активация системы комплемента по альтернативному пути. Аналогичным образом FH может ингибировать C3(H<sub>2</sub>O)FBb [54].

Альтернативный путь, как известно, активируется при попадании в организм определенных патогенов [5]. Здесь по-прежнему центральную роль играет фактор Н [55]. На 19–20 доменах CCP фактора Н есть сайты связывания с сиаловыми кислотами (рисунк 3) [56–59]. Эти кислоты в норме находятся на поверхности клеток организма человека и отсутствуют на мембранах многих патогенов. Когда комплекс C3bFBb ковалентно пришит за amino- или гидроксильную группу к мембране клетки, фактору Н надо закрепиться одновременно за C3bFBb и за сиаловые кислоты, чтобы эффективно ингибировать активность C3bFBb [59], но на мембранах клеток патогена это невозможно, поскольку сиаловые кислоты у них отсутствуют. Таким образом, альтернативный путь активации системы комплемента может различать свои и чужие клетки – фактор Н «узнает» свои клетки и защищает их от активации системы комплемента. В то же время на патогенных клетках, где FH неакти-

### Рисунок 3

Схематичное представление структуры фактора Н [60, с изменениями]



Фактор Н состоит из 20 доменов CCP: первые четыре домена CCP участвуют в регуляции активности системы комплемента; домены CCP 19 и 20 связываются с сиаловыми кислотами на мембранах клеток организма, что приводит к более крепкому связыванию фактора Н с C3b.

вен, даже небольшое образование C3bFBb приведет к лавинообразному нарастанию количества C3bFBb, пока клетка не будет уничтожена.

Дальнейшие процессы активации комплемента по альтернативному пути очень похожи на те, что происходят по классическому пути. Ковалентно пришитая к мембране молекула C3b может образовывать комплекс с пришитой к мембране C3-конвертазой C3bFBb – C3bFBbC3b, причем этот процесс зависит от плотности C3bFBb на мембране клетки [61]. В составе этого комплекса у FBb меняется аффинность к C5 (эффективность расщепления C5 возрастает более чем в 1000 раз – происходит переключение расщепления с C3 на C5) [52], и C3bFBbC3b превращается в C5-конвертазу альтернативного пути, которая расщепляет C5 на те же C5a и C5b. Молекула C5b участвует в уже упомянутом процессе образования мембраноатакующего комплекса.

Отметим важную особенность, касающуюся C5-конвертаз системы комплемента. На данный момент молекулярный процесс их формирования непонятен, хотя на этот счет есть некоторые предположения [62]. Однако показано, что C5-конвертазы могут образовываться только на поверхности патогена; растворимые формы C5-конвертаз практически не образуются [61]. В то же время C3-конвертазы могут образовываться как в плазме, так и на мембране патогена (хотя для C3-конвертаз классического пути C4bC2a это менее вероятно – как было сказано выше, эффективное образование C4bC2a возможно, если C4b ковалентно закреплен на мембране и находится близко от активированного C1\*). Это означает, что при формировании МАК действует еще один важный механизм отбора: для его образования необходима поверхность, с которой сможет ковалентно связаться большое количество C3b, – это необходимо для формирования C5-конвертаз и сборки МАК.

Важную роль в активации системы комплемента по альтернативному пути играет также белок пропердин. Его основная функция – связывание с C3/C5-конвертазами альтернативного пути и их стабилизация. Это увеличивает время их жизни и замедляет ингибирование с помощью фактора Н (стабилизация пропердином увеличивает время жизни C3bFBb в 5–10 раз) [63]. На сегодняшний день имеются данные о том, что пропердин может распознавать различные паттерны на мембранах клеток патогенов – это тоже может приводить к активации системы комплемента по альтернативному пути [64, 65].

Белок C3 в системе комплемента играет особую роль усилителя начального сигнала. Все пути активации комплемента сходятся в одну точку – петлю положительной обратной связи, лавинообразно усиливающую начальный сигнал. Благодаря этой петле усиливаются также лектиновый и классический пути

активации – около 90% МАК образуются благодаря C5-конвертазам альтернативного пути [66].

**Ингибиторы системы комплемента.** Адекватная регуляция активации системы комплемента крайне важна для нормального функционирования этой системы и организма в целом. Нарушения этой регуляции могут привести к развитию чрезвычайно тяжелых заболеваний, таких как атипичный гемолитико-уремический синдром и пароксизмальная ночная гемоглобинурия [28, 67, 68]. Их развитие связано с различными нарушениями регуляции активности системы комплемента, вследствие чего активность этой системы становится опасной для собственных клеток организма. В норме они защищены большим количеством ингибиторов системы комплемента.

Важный ингибитор классического и лектинового путей системы комплемента – C1-INH (серпин). В классическом пути ингибирование происходит за счет необратимого связывания C1-INH с активированными C1s и C1r, являющимися частью упомянутого выше комплекса C1, в результате этого происходит их полная инактивация [69–71]. Было показано, что C1-INH также чувствителен к типу поверхности, на которой происходит ингибирование [72]. Так, например, C1-INH ингибирует активацию C1 на молекулах ДНК и гепарине, но практически не ингибирует активацию на патогенных клетках и иммунных комплексах. C1-INH может также ингибировать активные MASP-1 и MASP-2 из лектинового пути активации [73, 74].

Еще один ингибитор активации классического пути – C4-связывающий белок (*C4 binding protein* – C4BP). Это очень большой белок (540 000 Да), растворенный в плазме; внешне он напоминает «паука» – из центральной его части расходятся семь длинных белковых цепей, состоящих из восьми доменов ССР [75]. Этими белковыми цепями он может связываться сразу с несколькими молекулами C4b (но не более чем с четырьмя сразу) [76]. По своим функциям он напоминает фактор Н: может ускорять распад C3-конвертазы классического пути, ингибировать и блокировать связывание новых молекул C2 с C4b. В комплексе с C4b он формирует субстрат для фактора I (и является кофактором), который расщепляет C4b на два фрагмента – C4d и C4с, которые в дальнейшем не принимают участия в активации системы комплемента.

Один из важнейших ингибиторов альтернативного пути – фактор Н – упоминался выше. Этот белок, растворенный в плазме, ингибирует сборку C3-конвертазы альтернативного пути и ускоряет ее распад. Присоединяясь к C3b, фактор Н выполняет роль кофактора для еще одного важного ингибитора системы комплемента – фактора I, сериновой протеиназы,

циркулирующей в плазме в уже активированном виде [77]. Фактор I, присоединяясь к комплексу C3bFH, расщепляет C3b на два фрагмента – iC3b (176 000 Да) и C3f (2 000 Да) [78]. Если C3b до расщепления был связан с мембраной, то и iC3b останется связанным с мембраной. Фрагмент iC3b больше не может связывать фактор В, но это важный маркер для макрофагов, который будет находиться непосредственно на мембране патогенной клетки. В присутствии кофактора CR1 фактор I проявляет активность в отношении iC3b, который он может расщепить еще на два фрагмента – C3с и C3dg [79], причем C3dg остается связанным с мембраной. Далее фермент плазмин расщепляет C3dg еще на два фрагмента – C3d (остается связанным с мембраной) и C3g. Другим важным кофактором для фактора I является уже упомянутый ингибитор C4BP, с помощью которого он может расщепить C4b на два фрагмента – C4d (45000 Да) и C4с (140 000 Да) [80–82]. Фрагмент C4с уходит в плазму, а C4d остается связанным с мембраной и больше не может связывать молекулу C2.

Другие важные ингибиторы системы комплемента – белки DAF (*decay accelerating factor* – CD55), MCP (*membrane cofactor for protein* – CD46), CR1 (*complement receptor 1* – CD35) и CD59. Они расположены на мембранах клеток организма и непосредственно на месте защищают их от атаки системы комплемента [6]. Эти белки не только сдерживают избыточную активность системы комплемента, вызванную возможным вторжением патогенных клеток, но и защищают собственные клетки от постоянной активности альтернативного пути.

Ингибитор DAF состоит из четырех доменов CCP [83]; главная его функция – ускорять распад C3-конвертаз альтернативного пути C3bFBb [84, 85]. Однако, в отличие от фактора H, DAF не является кофактором для фактора I – комплекс C3bDAF не образует субстрат для FI [7]. Экспрессируется большинством типов клеток, включая эритроциты, тромбоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки [8, 86].

Ингибитор CD59, который иногда называют протеином, связывается с C8 и блокирует связывание с комплексом белка C9, что в свою очередь предотвращает последующую сборку мембраноатакующего комплекса [87–89]. Экспрессируется на эритроцитах, тромбоцитах и большинстве ядерных клеток, включая клетки почек [8, 86].

Важная особенность DAF и CD59 состоит в том, что оба эти ингибитора имеют гликозилфосфатидилинозитол, представляющий особый тип «якоря», связывающего эти белки с мембраной клеток. Мутация в белке, который обеспечивает связывание гликозилфосфатидилинозитола в клеточной мембране, приводит к отсутствию сразу двух этих ингибиторов системы комплемента на поверхности клеток орга-

низма, провоцируя развитие пароксизмальной ночной гемоглобинурии [9, 67].

Другой важный мембранный ингибитор – MCP (*membrane cofactor protein* – CD46) – состоит из четырех доменов CCP и цитоплазматического якоря [90]. Поскольку MCP может связываться как с C4b, так и с C3b, и выступать в роли кофактора для фактора I для C4b и C3b, то он может ингибировать активацию системы комплемента на мембранах клеток организма по классическому, лектиновому и альтернативному путям [91]. Экспрессируется всеми клетками, кроме эритроцитов [8].

Следующий важный ингибитор – мембранный белок CR1 (*complement receptor 1* – CD35); он состоит из 30 доменов CCP и цитоплазматического якоря. Домены CCP 1–3 ответственны за связывание с C4b и ускорение распада C3-конвертазы классического пути, а домены 8–10 и 15–17 могут связываться с C3b, iC3b и C4b и выступать в роли кофактора для фактора I [92]. Этот рецептор может связываться с C1q. Экспрессируется большинством ядерных клеток, эритроцитами, В-клетками, лейкоцитами, моноцитами и фолликулярными дендритными клетками [8]. Несмотря на то что этот белок называется рецептором, он не способен без дополнительных сигналов вызвать активацию фагоцитоза [93].

**Перенос активности системы комплемента на соседние клетки.** В системе комплемента, как уже было сказано, должен соблюдаться очень точный баланс между активацией и ингибированием. При заболеваниях системы комплемента этот баланс смещается в ту или иную сторону. Недостаточно сильная активация системы комплемента может стать причиной того, что организм будет подвержен инфекционным заболеваниям, а недостаточная регуляция активации комплемента может привести к повреждению собственных клеток. Однако для повреждения собственных клеток активные факторы системы комплемента (например, C3b) должны каким-то образом попасть на мембраны клеток организма, чтобы сформировать там C3/C5-конвертазу и МАК (как сказано выше, для сборки МАК C5-конвертаза должна формироваться именно на поверхности).

Механизм переноса активности на соседние клетки связан со способностью C3b образовывать ковалентную связь с мембраной клетки. Уже упоминавшаяся сложная тиоэфирная связь в C3b либо связывается с мембраной клетки, либо гидролизует молекулой воды, это ведет к тому, что C3b больше не сможет связаться с мембраной и станет растворимым. Отметим, что этот гидролиз произойдет не сразу (время, за которое 50% C3b гидролизуются, – около 60 микросекунд), поэтому C3b может отплыть от места активации примерно на 60 нанометров, прежде чем 50% этих молекул потеряют возможность



связаться с мембраной клетки [94]. Это очень небольшое расстояние, однако если в непосредственной близости от патогенной клетки будет находиться незащищенная клетка организма (например, из-за заболевания, связанного с мутацией в каком-либо ингибиторе комплемента), то на ее поверхности может произойти «раскрутка» петли положительной обратной связи до тех пор, пока вся ее поверхность не окажется опсонизированной фрагментами системы комплемента [95]. После этого может произойти перенос следующих молекул C3b на другую соседнюю клетку. Кроме того, комплекс C5bC6C7 может диффундировать на расстояние около 600 нанометров, прежде чем 50% C5bC6C7 потеряют возможность связаться с мембраной клетки [94].

**Рецепторы системы комплемента.** Система комплемента защищает организм от патогенных клеток не только с помощью мембраноатакующего комплекса, который может вызывать их лизис. Другой важный и эволюционно более древний механизм – опсонизация патогенных клеток большим количеством молекул системы комплемента, например, ковалентно связанными с мембраной молекулами C3b, iC3b и C3d [5]. Эти молекулы – важные маркеры для фагоцитов, которые имеют на своей поверхности соответствующие рецепторы к этим молекулам. Эти рецепторы относятся к трем различным классам молекул: рецептор CR2, состоящий из доменов CCP; рецепторы из семейства интегринов CR3 и CR4 и рецепторы из суперсемейства иммуноглобулинов CRlg [7].

CR2 (*complement receptor 2* – CD21) экспрессируется В-клетками, Т-клетками и фолликулярными дендритными клетками [8]. Этот рецептор может взаимодействовать с ковалентно связанными с поверхностью антигенами iC3b, C3dg и C3d. На мембранах В-клеток он формирует корецептор – комплекс с CD19 и CD81 – и способен понижать порог активации В-клеток в 1000–10 000 раз [96–98].

Семейство интегринов CR3 (CD11b/CD18, или  $\alpha_M\beta_2$ ) и CR4 (CD11c/CD18, или  $\alpha_X\beta_2$ ) – это гетеродимерные трансмембранные комплексы, составленные из разных CD. Оба этих рецептора могут связываться с iC3b, и оба необходимы для фагоцитоза фрагментов C3, а также иммунных комплексов и патогенов, опсонизированных iC3b [93]. CR3 экспрессируется тромбоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, NK-клетками, эозинофилами, миелоидными клетками, фолликулярными дендритными клетками, CD4+ Т-клетками и CD8+ Т-клетками. CR4 экспрессируется тромбоцитами, моноцитами и макрофагами [8, 99, 100].

Рецепторы CRlg, экспрессируемые на макрофагах, могут связывать C3b и iC3b и тем самым вызывать фагоцитоз опсонизированных частиц и патогенов [101–103]. Этот рецептор может блокировать

активацию системы комплемента на мембранах макрофагов за счет ингибирования активности C3- и C5-конвертаз альтернативного пути [104].

Рецепторы C1qR и SIGNR1 (CD93 и CD209 соответственно) могут связывать молекулы C1q, связанные с мембраной клетки или частицы, и вызывать ее фагоцитоз. C1qR экспрессируется моноцитами и эндотелиальными клетками; SIGNR1 – дендритными и микроглиальными клетками [8, 105].

**Анафилатоксины.** Анафилатоксины C3a, C4a и C5a – это небольшие пептиды (10–14 кДа), которые, как упомянуто выше, непрерывно образуются в процессе активации системы комплемента и способны диффундировать от места активации. Они играют важную роль в процессе воспаления и активации клеток иммунитета, экспрессирующих рецепторы к ним. Имеется три основных рецептора к анафилатоксинам – C3aR, C5aR и C5aL2. Каждый из этих рецепторов в соответствии со своим названием может связываться или с C3a, или с C5a. Для анафилатоксина C4a рецептор неизвестен. Рецепторы C3aR экспрессируются нейтрофилами, эозинофилами, Т-клетками, тромбоцитами и антиген-презентирующими клетками. Рецепторы C5aR экспрессируются миелоидными клетками, моноцитами, дендритными клетками, антиген-презентирующими клетками, Т-клетками, эндотелиальными клетками, тромбоцитами и клетками почек. Рецептор C5aL2 экспрессируется макрофагами и нейтрофилами [8, 106].

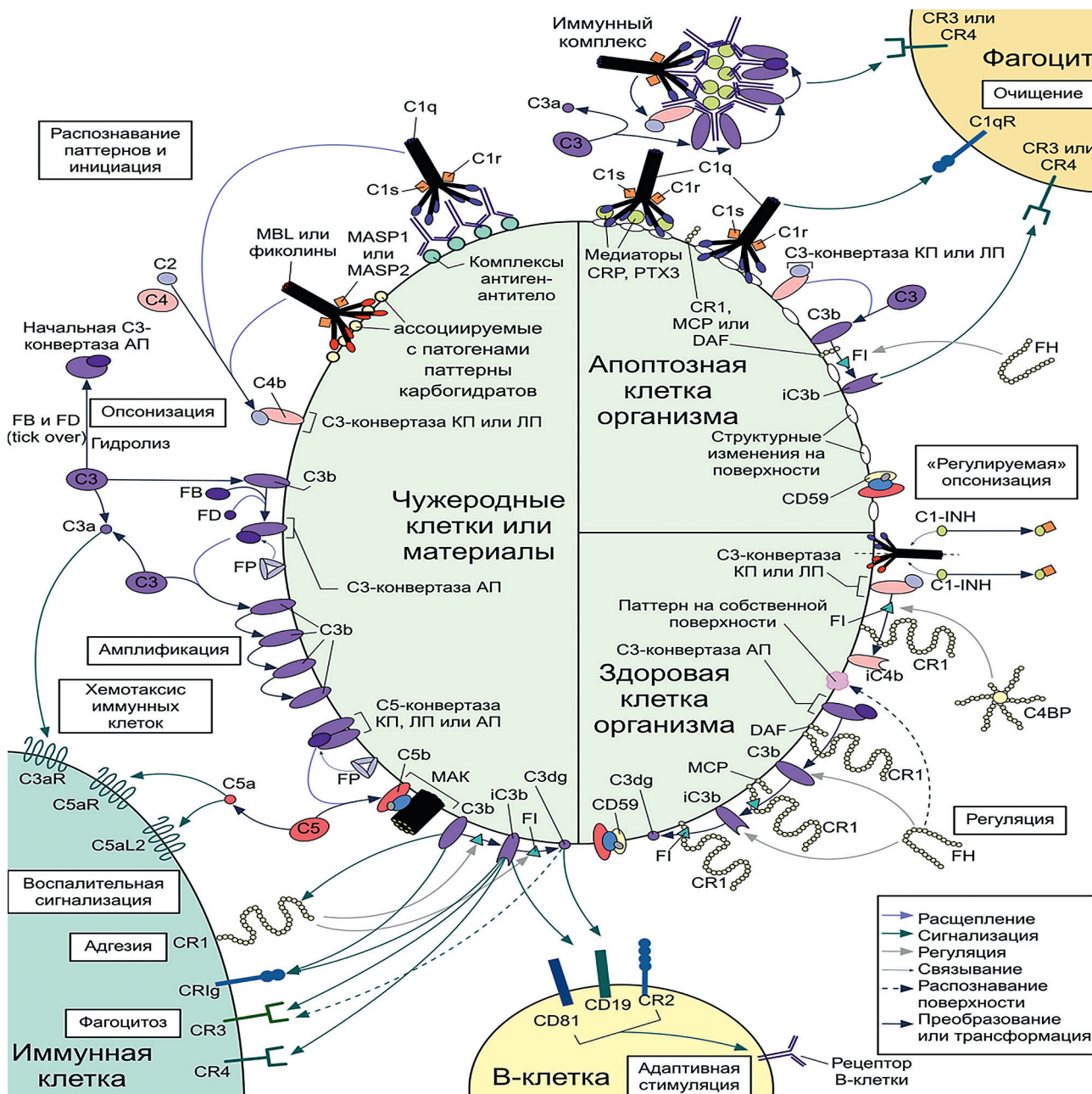
Самый активный из анафилатоксинов – C5a, а самый слабый – C4a. Анафилатоксины вызывают окислительный взрыв у макрофагов [107, 108], эозинофилов [109] и нейтрофилов [110, 111]. Кроме того, C3a и C5a индуцируют выработку гистамина базофилами [112, 113] и тучными клетками [114], а C5a может также активировать Т-клетки [115]. Считается, что C4a может активировать макрофаги и моноциты [116, 117]. Кроме того, есть данные о том, что анафилатоксин C3a может играть более сложную роль в воспалении, одновременно обладая про- и противовоспалительной активностью [118]. Так, например, миграция и дегрануляция нейтрофилов ингибируется в присутствии C3a.

В плазме человека анафилатоксины C3a и C5a преобразуются карбоксипептидазой N в C3a-desArg и C5a-desArg за счет гидролиза пептидной связи аминокислотного остатка аргинина на С-конце [119, 120]. Это приводит к тому, что провоспалительная активность этих анафилатоксинов значительно снижается [121, 122].

**Роль системы комплемента в удалении измененных клеток организма.** Система комплемента играет важную роль в удалении измененных клеток организма, например, апоптотических и некротических клеток и их частиц, поскольку белки системы

Рисунок 4

Механизмы активации и регуляции комплемента в физиологических условиях [28, с изменениями]



Когда комплемент встречается с чужеродной клеткой, молекулы распознавания C1q, манноза-связывающий лектин (MBL) и фиколины чувствуют кластеры антител или связанные с патогеном паттерны карбогидратов и активируют связанные с ними сериновые протеазы (C1r, C1s или MBL-связанные сериновые протеазы – MASP1 и MASP2), которые расщепляют C4 и C2 с образованием конвертазы C3 (C4bC2b) классического (КП) и лектинового путей (ЛП) на поверхности патогенной клетки. Кроме того, спонтанный гидролиз C3 приводит к генерации изначальных C3-конвертаз альтернативного пути (АП). Все C3-конвертазы расщепляют C3 на анафилатоксин C3a и C3b; последний опсонизирует клеточные мембраны и патогенные поверхности. Фактор В (FB) связывается с C3b и активируется фактором D (FD) для формирования конечных конвертаз АП (C3bFBb), которые превращают больше C3 в C3b, обеспечивая петлю положительной обратной связи. Увеличение плотности связанного C3b способствует образованию C5-конвертаз; он расщепляет C5 на анафилатоксин C5a и C5b, который после многоуровневого взаимодействия с C6–C9 и вставки в мембрану в свою очередь образует мембраноатакующий комплекс (МАК), что приводит к лизису, повреждению или активации клеток-мишеней. Высвобожденные анафилатоксины действуют как иммунные медиаторы и привлекают первичные иммунные клетки, особенно в случае C5a. Взаимодействие опсонина C3b и продуктов его расщепления iC3b и C3dg с рецепторами комплемента клеток иммунитета (CR1–CR4, CR1g) обеспечивает клеточную адгезию (через CR1 (CD35) и/или фагоцитоз (через CR3, CR4 и CR1g)). Одновременно iC3b и C3dg модулируют адаптивные иммунные ответы, связываясь с рецептором CR2 В-клеток, тем самым снижая порог стимуляции В-клеток в 1000–10 000 раз. Фактор Р (FP) стабилизирует C3- и C5-конвертазы. На здоровых клетках активация комплемента строго контролируется. Ингибитор C1-INH регулирует активность комплексов распознавания, тогда как растворимые C4b-связывающий белок (C4BP), фактор H (FH) и мембранные регуляторы белков активации комплемента (CR1, MCP и DAF) контролируют конвертазную активность за счет ускорения распада конвертаз и/или действуют как кофакторы для опосредуемого фактором I (FI) расщепления C3b и C4b. Наконец, CD59 предотвращает образование МАК. Удаление поврежденных и апоптотических клеток и иммунных комплексов достигается за счет распознавания структурных изменений на поверхности с помощью медиаторов, например, пентоксина 3. В дополнение к C3b/iC3b/C3dg, C1q также способствует удалению дебриса и иммунных комплексов, связываясь с рецепторами к C1q (C1qR и SIGNR1).

комплемента могут связываться с их поверхностями и помечать их [123–126]. Мембрана апоптотических клеток подвергается значительным изменениям, что приводит к потере мембранных регуляторов системы комплемента с их поверхности. Это вызывает активацию комплемента на их поверхности. С их поверхностью начинает связываться также комплекс C1 через C-реактивный белок, сывороточный амилоид Р и пентраксин 3 [127]. Однако, поскольку фактор Н тоже начинает адгезировать к поверхности апоптотических клеток, это позволяет запускать начальные этапы активации комплемента, но блокировать образование больших количеств C5-конвертаз, не вызывая воспаления [128, 129]. Таким образом, измененные клетки организма могут быть помечены с помощью C1q и iC3b, став маркером для фагоцитов [129, 130]. Нарушения в процессе опсонизации измененных клеток организма компонентами комплемента может приводить к накоплению клеточного дебриса, а собственные антигены могут затем служить аутоантигенами при аутоиммунных заболеваниях [131]. Схема физиологических функций системы комплемента приведена на *рисунке 4*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система комплемента – это сложный каскад взаимозависимых реакций, охваченных обратными связями, обеспечивающими как внешнюю защиту, так и утилитарные потребности организма, в котором на каждом «этаже», или уровне, имеются многочислен-

ные двусторонние функциональные связи с другими системами – от идейно близкой системы свертывания крови до целых органов, таких как почка или глаз [132].

Участие системы комплемента во множестве процессов, не относящихся, на первый взгляд, к непосредственной защите организма от бактериальной агрессии, требует от этой системы точной балансировки между уровнем активации, достаточным для защиты, с одной стороны, но не повреждающим собственные клетки – с другой. Этот баланс должен быть соблюден в любых условиях, невзирая на многочисленные полиморфизмы, которые «переполняют» эту систему и в крайних случаях приводят к ее разбалансировке и формированию разнообразных патологий и клинических проявлений.

Нет сомнений, что изучение системы комплемента принесет исследователям немало интересных и клинически востребованных результатов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ №19-02-00780 и Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (AAAA-A18-118012390250-0).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Ataullakhanov F.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

## Литература

1. Cruse J.M., Lewis R.E. The Complement System. In: Cruse JM, Lewis RE, editors. Atlas of Immunology [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 1999 [cited 2019 Feb 24]. p. 207–24. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-11196-3\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-662-11196-3_11)
2. Nonaka M. Evolution of the Complement System. In: Anderluh G, Gilbert R, editors. MACPF/CDC Proteins – Agents of Defence, Attack and Invasion [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands 2014 [cited 2019 Feb 24]. p. 31–43. (Subcellular Biochemistry). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-017-8881-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-94-017-8881-6_3)
3. Lachmann P.J. Chapter 4 – The Amplification Loop of the Complement Pathways. In: Alt FW, editor. Advances in Immunology [Internet]. Academic Press 2009 [cited 2018 Feb 17]. p. 115–49. (Advances in Immunology; vol. 104). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277608040042>
4. Fujita T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. Nat Rev Immunol 2002 May; 2 (5): 346–53.
5. Murphy K., Weaver C. Janeway's immunobiology. 9th edition. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2016. 904 p.
6. Holers V.M. Complement and its receptors: new insights into human disease. Annu Rev Immunol 2014; 32: 433–59.
7. Merle N.S., Church S.E., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L.T. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. Front Immunol [Internet] 2015 [cited 2018 Mar 27]; 6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00262/full>
8. Zipfel P.F., Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. Nat Rev Immunol 2009 Oct; 9 (10): 729–40.
9. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014 Oct 30; 124 (18): 2804–11.
10. Risitano A.M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. Immunobiology 2012 Nov 1; 217 (11): 1080–7.
11. Rother R.P., Rollins S.A., Mojcik C.F., Brodsky R.A., Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat

- Biotech 2007 Nov; 25(11): 1256–64.
12. Devalet B., Mullier F., Chatelain B., Dogné J.-M., Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol* 2015 Sep 1; 95 (3): 190–8.
  13. Kavanagh D., Goodship T.H., Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol* 2013 Nov; 33 (6): 508–30.
  14. Pettigrew H.D., Teuber S.S., Gershwin M.E. Clinical Significance of Complement Deficiencies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1173 (1): 108–23.
  15. Trouw L.A., Pickering M.C., Blom A.M. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2017 Sep; 13 (9): 538–47.
  16. Mortensen S.A., Sander B., Jensen R.K., Pedersen J.S., Golas M.M., Jensenius J.C., et al. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. *PNAS* 2017 Jan 31; 114 (5): 986–91.
  17. Gaboriaud C., Thielens N.M., Gregory L.A., Rossi V., Fontecilla-Camps J.C., Arlaud G.J. Structure and activation of the C1 complex of complement: unraveling the puzzle. *Trends Immunol* 2004 Jul; 25 (7): 368–73.
  18. Duncan A.R., Winter G. The binding site for C1q on IgG. *Nature* 1988 Apr 21; 332 (6166): 738–40.
  19. Perkins S.J., Nealis A.S., Sutton B.J., Feinstein A. Solution structure of human and mouse immunoglobulin M by synchrotron X-ray scattering and molecular graphics modelling. A possible mechanism for complement activation. *J Mol Biol* 1991 Oct 20; 221 (4): 1345–66.
  20. Shulman M.J., Collins C., Pennell N., Hozumi N. Complement activation by IgM: evidence for the importance of the third constant domain of the mu heavy chain. *Eur J Immunol* 1987 Apr; 17 (4): 549–54.
  21. Chen F.H., Arya S.K., Rinfret A., Isenman D.E., Shulman M.J., Painter R.H. Domain-switched mouse IgM/IgG2b hybrids indicate individual roles for C mu 2, C mu 3, and C mu 4 domains in the regulation of the interaction of IgM with complement C1q. *J Immunol* 1997 Oct 1; 159 (7): 3354–63.
  22. Weiner E.M. On the Interaction of the First Complement Component C1 and its Subunit C1q with Solid-Phase IgM Immune Complexes. *Scandinavian Journal of Immunology* 1988; 28 (4): 425–30.
  23. Feinstein A., Richardson N.E., Gorick B.D., Hughes-Jones N.C. Immunoglobulin M Conformational Change is a Signal for Complement Activation. In: Celada F., Schumaker V.N., Sercarz E.E., ed. *Protein Conformation as an Immunological Signal* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1983 [cited 2019 Feb 24]. p. 47–57. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3778-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3778-2_6)
  24. Diebold C.A., Beurskens F.J., de Jong R.N., Koning R.I., Strumane K., Lindorfer M.A., et al. Complement Is Activated by IgG Hexamers Assembled at the Cell Surface. *Science* 2014 Mar 14; 343 (6176): 1260–3.
  25. Wang G., de Jong R.N., van den Bremer E.T.J., Beurskens F.J., Labrijn A.F., Ugurlar D., et al. Molecular Basis of Assembly and Activation of Complement Component C1 in Complex with Immunoglobulin G1 and Antigen. *Molecular Cell* 2016 Jul 7; 63 (1): 135–45.
  26. Claus D.R., Siegel J., Petras K., Osmand A.P., Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the first component of human complement. *J Immunol* 1977 Jul; 119 (1): 187–92.
  27. Almitairi J.O.M., Venkatraman Girija U., Furze C.M., Simpson-Gray X., Badakshi F., Marshall J.E., et al. Structure of the C1r-C1s interaction of the C1 complex of complement activation. *PNAS USA* 2018 Jan 23; 115 (4): 768–73.
  28. Ricklin D., Reis E.S., Lambris J.D. Complement in disease: a defence system turning offensive. *Nat Rev Nephrol* 2016 Jul; 12 (7): 383–401.
  29. Gaboriaud C., Frachet P., Thielens N., Arlaud G. The Human C1q Globular Domain: Structure and Recognition of Non-Immune Self Ligands. *Front Immunol* [Internet] 2012 [cited 2018 Mar 27]; 2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2011.00092/full>
  30. Law S.K.A., Dodds A.W. The internal thioester and the covalent binding properties of the complement proteins C3 and C4. *Protein Science* 1997 Feb 1; 6 (2): 263–74.
  31. Campbell R.D., Dodds A.W., Porter R.R. The binding of human complement component C4 to antibody-antigen aggregates. *Biochem J* 1980 Jul 1; 189 (1): 67–80.
  32. Vogt W., Hinsch B., Schmidt G., von Zabern I. Function of the activated fourth component of complement (C4b) in activation of C2. *FEBS Letters* 1982 Aug 2; 144 (2): 195–8.
  33. Fishelson Z., Müller-Eberhard H.J. C3 convertase of human complement: enhanced formation and stability of the enzyme generated with nickel instead of magnesium. *J Immunol* 1982 Dec 1; 129 (6): 2603–7.
  34. Rawal N., Pangburn M.K. Formation of High Affinity C5 Convertase of the Classical Pathway of Complement. *J Biol Chem* 2003 Oct 3; 278 (40): 38476–83.
  35. Sim R.B., Twose T.M., Paterson D.S., Sim E. The covalent-binding reaction of complement component C3. *Biochem J* 1981 Jan 1; 193 (1): 115–27.
  36. Law S.K., Lichtenberg N.A., Levine R.P. Covalent binding and hemolytic activity of complement proteins. *PNAS* 1980 Dec 1; 77 (12): 7194–8.
  37. Law S.K., Lichtenberg N.A., Holcombe F.H., Levine R.P. Interaction between the labile binding sites of the fourth (C4) and fifth (C5) human complement proteins and erythrocyte cell membranes. *J Immunol* 1980 Aug 1; 125 (2): 634–9.
  38. Muller-Eberhard H.J. The Membrane Attack Complex of Complement. *Ann Rev Immunol* 1986; 4 (1): 503–28.
  39. Preissner K.T., Podack E.R., Müller-Eberhard H.J. The membrane attack complex of complement: relation of C7 to the metastable membrane binding site of the intermediate complex C5b-7. *J Immunol* 1985 Jul; 135 (1): 445–51.
  40. Hadders M.A., Beringer D.X., Gros P. Structure of C8α-MACPF Reveals Mechanism of Membrane Attack in Complement Immune Defense. *Science* 2007 Sep 14; 317 (5844): 1552–4.
  41. Serna M., Giles J.L., Morgan B.P., Bubeck D. Structural basis of complement membrane attack complex formation. *Nature Communications* 2016 Feb



- 4; 7: ncomms10587.
42. Sharp T.H., Koster A.J., Gros P. Heterogeneous MAC Initiator and Pore Structures in a Lipid Bilayer by Phase-Plate Cryo-electron Tomography. *Cell Reports* 2016 Apr 5; 15 (1): 1–8.
43. Beltrame M.H., Catarino S.J., Goeldner I., Boldt A.B.W., de Messias-Reason I.J. The Lectin Pathway of Complement and Rheumatic Heart Disease. *Front Pediatr* [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 25]; 2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2014.00148/full>
44. Héja D., Kocsis A., Dobó J., Szilágyi K., Szász R., Závodszy P., et al. Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2. *PNAS USA* 2012 Jun 26; 109 (26): 10498–503.
45. Degn S.E., Kjaer T.R., Kidmose R.T., Jensen L., Hansen A.G., Tekin M., et al. Complement activation by ligand-driven juxtaposition of discrete pattern recognition complexes. *PNAS USA* 2014 Sep 16; 111 (37): 13445–50.
46. Pangburn M.K., Müller-Eberhard H.J. Initiation of the alternative complement pathway due to spontaneous hydrolysis of the thioester of C3. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 421: 291–8.
47. Pangburn M.K., Schreiber R.D., Müller-Eberhard H.J. Formation of the initial C3 convertase of the alternative complement pathway. Acquisition of C3b-like activities by spontaneous hydrolysis of the putative thioester in native C3. *J Exp Med* 1981 Sep 1; 154 (3): 856–67.
48. Isenman D.E., Kells D.I.C., Cooper N.R., Mueller-Eberhard H.J., Pangburn M.K. Nucleophilic modification of human complement protein C3: correlation of conformational changes with acquisition of C3b-like functional properties. *Biochemistry* 1981 Jul 1; 20 (15): 4458–67.
49. Li K., Gor J., Perkins S.J. Self-association and domain rearrangements between complement C3 and C3u provide insight into the activation mechanism of C3. *Biochemical J* 2010 Oct 1; 431 (1): 63–72.
50. Sim R.B., Laich A. Serine proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans* 2000 Oct; 28 (5): 545–50.
51. Pangburn M.K., Müller-Eberhard H.J. The C3 convertase of the alternative pathway of human complement. Enzymic properties of the bimolecular proteinase. *Biochem J* 1986 May 1; 235 (3): 723–30.
52. Rawal N., Pangburn M.K. Formation of High-Affinity C5 Convertases of the Alternative Pathway of Complement. *J Immunol* 2001 Feb 15; 166 (4): 2635–42.
53. Ferreira V.P., Pangburn M.K., Cortés C. Complement control protein factor H: The good, the bad, and the inadequate. *Mol Immunol* 2010 Aug; 47 (13): 2187–97.
54. Kazatchkine M.D., Nydegger U.E. The human alternative complement pathway: biology and immunopathology of activation and regulation. *Prog Allergy* 1982; 30: 193–234.
55. Pangburn M.K., Müller-Eberhard H.J. Complement C3 convertase: Cell surface restriction of  $\beta$ 1H control and generation of restriction on neuraminidase-treated cells. *PNAS USA* 1978 May; 75 (5): 2416–20.
56. Blaum B.S., Hannan J.P., Herbert A.P., Kavanagh D., Uhrin D., Stehle T. Structural basis for sialic acid-mediated self-recognition by complement factor H. *Nat Chem Biol* 2015 Jan; 11 (1): 77–82.
57. Wu J., Wu Y.-Q., Ricklin D., Janssen B.J.C., Lambris J.D., Gros P. Structure of complement fragment C3b-factor H and implications for host protection by complement regulators. *Nat Immunol* 2009 Jul; 10 (7): 728–33.
58. Kajander T., Lehtinen M.J., Hyvärinen S., Bhattacharjee A., Leung E., Isenman D.E., et al. Dual interaction of factor H with C3d and glycosaminoglycans in host–nonhost discrimination by complement. *PNAS* 2011 Feb 15; 108 (7): 2897–902.
59. Morgan H.P., Schmidt C.Q., Guariento M., Blaum B.S., Gillespie D., Herbert A.P., et al. Structural basis for engagement by complement factor H of C3b on a self surface. *Nat Struct Mol Biol* 2011 Apr; 18 (4): 463–70.
60. Kopp A., Hebecker M., Svobodová E., Józsi M. Factor H: A Complement Regulator in Health and Disease, and a Mediator of Cellular Interactions. *Biomolecules* 2012 Feb 7; 2 (1): 46–75.
61. Berends E.T.M., Gorham R.D., Ruyken M., Soppe J.A., Orhan H., Aerts P.C., et al. Molecular insights into the surface-specific arrangement of complement C5 convertase enzymes. *BMC Biology* 2015; 13: 93.
62. Jore M.M., Johnson S., Sheppard D., Barber N.M., Li Y.I., Nunn M.A., et al. Structural basis for therapeutic inhibition of complement C5. *Nat Struct Mol Biol* 2016 May; 23 (5): 378–86.
63. Fearon D.T., Austen K.F. Properdin: binding to C3b and stabilization of the C3b-dependent C3 convertase. *J Exp Med* 1975 Oct 1; 142 (4): 856–63.
64. Kemper C., Atkinson J.P., Hourcade D.E. Properdin: emerging roles of a pattern-recognition molecule. *Ann Rev Immunol* 2010; 28: 131–55.
65. Spitzer D., Mitchell L.M., Atkinson J.P., Hourcade D.E. Properdin Can Initiate Complement Activation by Binding Specific Target Surfaces and Providing a Platform for De Novo Convertase Assembly. *J Immunol* 2007 Aug 15; 179 (4): 2600–8.
66. Harboe M., Mollnes T.E. The alternative complement pathway revisited. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2008 Aug 1; 12 (4): 1074–84.
67. Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 May 18; 3: nrdp201728.
68. Jokiranta T.S. HUS and atypical HUS. *Blood* 2017 May 25; 129 (21): 2847–56.
69. Sim R.B., Arlaud G.J., Colomb M.G. Kinetics of reaction of human C1-inhibitor with the human complement system proteases C1r and C1s. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Enzymology* 1980 Apr 11; 612 (2): 433–49.
70. Nilsson T., Wiman B. Kinetics of the Reaction between Human C1-Esterase Inhibitor and C1r or C1s. *Eur J Biochemistry* 1983 Jan 1; 129 (3): 663–7.
71. Davis A.E., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost* 2010 Nov; 104 (5): 886–93.
72. Ziccardi R.J. A new role for C-1-inhibitor in homeostasis: control of activation of

- the first component of human complement. *J Immunol* 1982 Jun 1; 128 (6): 2505–8.
73. Paréj K., Dobó J., Závodszy P., Gál P. The control of the complement lectin pathway activation revisited: both C1-inhibitor and antithrombin are likely physiological inhibitors, while  $\alpha$ 2-macroglobulin is not. *Mol Immunol* 2013 Jul; 54 (3–4): 415–22.
  74. Presanis J.S., Hajela K., Ambrus G., Gál P., Sim R.B. Differential substrate and inhibitor profiles for human MASP-1 and MASP-2. *Mol Immunol* 2004 Feb; 40 (13): 921–9.
  75. Blom A.M., Zadura A.F., Villoutreix B.O., Dahlbäck B. Positively charged amino acids at the interface between  $\alpha$ -chain CCP1 and CCP2 of C4BP are required for regulation of the classical C3-convertase. *Mol Immunol* 2000 Jun 1; 37 (8): 445–53.
  76. Ziccardi R.J., Dahlback B., Müller-Eberhard H.J. Characterization of the interaction of human C4b-binding protein with physiological ligands. *J Biol Chem* 1984 Nov 25; 259 (22): 13674–9.
  77. Roversi P., Johnson S., Caesar J.J.E., McLean F., Leath K.J., Tsiftoglou S.A., et al. Structural basis for complement factor I control and its disease-associated sequence polymorphisms. *PNAS* 2011 Aug 2; 108 (31): 12839–44.
  78. Pangburn M.K., Schreiber R.D., Müller-Eberhard H.J. Human complement C3b inactivator: isolation, characterization, and demonstration of an absolute requirement for the serum protein beta1H for cleavage of C3b and C4b in solution. *Journal of Experimental Medicine* 1977 Jul 1; 146 (1): 257–70.
  79. Lambris J.D., Lao Z., Oglesby T.J., Atkinson J.P., Hack C.E., Becherer J.D. Dissection of CR1, factor H, membrane cofactor protein, and factor B binding and functional sites in the third complement component. *J Immunol* 1996 Jun 15; 156 (12): 4821–32.
  80. Blom A.M., Webb J., Villoutreix B.O., Dahlbäck B. A Cluster of Positively Charged Amino Acids in the C4BP  $\alpha$ -Chain Is Crucial for C4b Binding and Factor I Cofactor Function. *J Biol Chem* 1999 Jul 2; 274 (27): 19237–45.
  81. Blom A.M., Kask L., Dahlbäck B. Structural Requirements for the Complement Regulatory Activities of C4BP. *J Biol Chem* 2001 Jul 20; 276 (29): 27136–44.
  82. Blom A.M., Villoutreix B.O., Dahlbäck B. Mutations in alpha-chain of C4BP that selectively affect its factor I cofactor function. *J Biol Chem* 2003 Oct 31; 278 (44): 43437–42.
  83. Nicholson-Weller A., Wang C.E. Structure and function of decay accelerating factor CD55. *J Lab Clin Med* 1994 Apr; 123(4): 485–91.
  84. Hourcade D.E., Mitchell L., Kutner-Kondo L.A., Atkinson J.P., Medof M.E. Decay-accelerating Factor (DAF), Complement Receptor 1 (CR1), and Factor H Dissociate the Complement AP C3 Convertase (C3bBb) via Sites on the Type A Domain of Bb. *J Biol Chem* 2002 Jan 11; 277 (2): 1107–12.
  85. Fujita T., Inoue T., Ogawa K., Iida K., Tamura N. The mechanism of action of decay-accelerating factor (DAF). DAF inhibits the assembly of C3 convertases by dissociating C2a and Bb. *Journal of Experimental Medicine* 1987 Nov 1; 166 (5): 1221–8.
  86. Maciejewski J.P., Young N.S., Yu.M., Anderson S.M., Sloand E.M. Analysis of the expression of glycosylphosphatidylinositol anchored proteins on platelets from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Thrombosis Research* 1996 Sep 15; 83 (6): 433–47.
  87. Meri S., Morgan B.P., Davies A., Daniels R.H., Olavesen M.G., Waldmann H., et al. Human protectin (CD59), an 18,000–20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunol* 1990 Sep; 71 (1): 1–9.
  88. Morgan B.P. The membrane attack complex as an inflammatory trigger. *Immunobiology* 2016 Jun 1; 221 (6): 747–51.
  89. Huang Y., Qiao F., Abagyan R., Hazard S., Tomlinson S. Defining the CD59-C9 binding interaction. *J Biol Chem* 2006 Sep 15; 281 (37): 27398–404.
  90. Liszewski M.K., Post T.W., Atkinson J.P. Membrane Cofactor Protein (MCP or CD46): Newest Member of the Regulators of Complement Activation Gene Cluster. *Annu Rev Immunol* 1991; 9 (1): 431–55.
  91. Barilla-LaBarca M.L., Liszewski M.K., Lambris J.D., Hourcade D., Atkinson J.P. Role of membrane cofactor protein (CD46) in regulation of C4b and C3b deposited on cells. *J Immunol* 2002 Jun 15; 168 (12): 6298–304.
  92. Smith B.O., Mallin R.L., Krych-Goldberg M., Wang X., Hauhart R.E., Bromek K., et al. Structure of the C3b Binding Site of CR1 (CD35), the Immune Adherence Receptor. *Cell* 2002 Mar 22; 108 (6): 769–80.
  93. Underhill D.M., Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 825–52.
  94. Zewde N., Jr R.D.G., Dorado A., Morikis D. Quantitative Modeling of the Alternative Pathway of the Complement System. *PLOS ONE* 2016 Mar 31; 11 (3): e0152337.
  95. Pangburn M.K., Rawal N. Structure and function of complement C5 convertase enzymes. *Biochemical Society Transactions* 2002 Nov 1; 30 (6): 1006–10.
  96. Dempsey P.W., Allison M.E., Akkaraju S., Goodnow C.C., Fearon D.T. C3d of complement as a molecular adjuvant: bridging innate and acquired immunity. *Science* 1996 Jan 19; 271 (5247): 348–50.
  97. Isaák A., Prechl J., Gergely J., Erdei A. The role of CR2 in autoimmunity. *Autoimmunity* 2006 Aug; 39 (5): 357–66.
  98. Roozendaal R., Carroll M.C. Complement receptors CD21 and CD35 in humoral immunity. *Immunol Rev* 2007 Oct; 219: 157–66.
  99. Vik D.P., Fearon D.T. Cellular distribution of complement receptor type 4 (CR4): expression on human platelets. *J Immunol* 1987 Jan 1; 138 (1): 254–8.
  100. Cosgrove L.J., d'Apice A.J., Haddad A., Pedersen J., McKenzie I.F. CR3 receptor on platelets and its role in the prostaglandin metabolic pathway. *Immunol Cell Biol* 1987 Dec; 65 (Pt 6): 453–60.
  101. He J.Q., Wiesmann C., van Lookeren Campagne M. A role of macrophage complement receptor CR1g in immune clearance and inflammation. *Mol Immunol* 2008 Oct; 45 (16): 4041–7.
  102. Gorgani N.N., He J.Q., Katschke K.J., Helmy K.Y., Xi H., Steffek M., et al. Complement receptor of the Ig superfamily enhances complement-mediated phagocytosis in a subpopulation of tissue resident macrophages. *J Immunol*

- 2008 Dec 1; 181 (11): 7902–8.
103. Helmy K.Y., Katschke K.J., Gorgani N.N., Kljavin N.M., Elliott J.M., Diehl L., et al. CRIg: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell* 2006 Mar 10; 124 (5): 915–27.
  104. Wiesmann C., Katschke K.J., Yin J., Helmy K.Y., Steffek M., Fairbrother W.J., et al. Structure of C3b in complex with CRIg gives insights into regulation of complement activation. *Nature* 2006 Nov 9; 444 (7116): 217–20.
  105. Fonseca M.I., Carpenter P.M., Park M., Palmarini G., Nelson E.L., Tenner A.J. C1qR(P), a myeloid cell receptor in blood, is predominantly expressed on endothelial cells in human tissue. *J Leukoc Biol* 2001 Nov; 70 (5): 793–800.
  106. Arbesu I., Bucsaiova M., Fischer M.B., Mannhalter C. Platelet-borne complement proteins and their role in platelet–bacteria interactions. *J Thromb Haemost* 2016 Nov; 14 (11): 2241–52.
  107. Aksamit R.R., Falk W., Leonard E.J. Chemotaxis by mouse macrophage cell lines. *J Immunol* 1981 Jun; 126 (6): 2194–9.
  108. Murakami Y., Imamichi T., Nagasawa S. Characterization of C3a anaphylatoxin receptor on guinea-pig macrophages. *Immunology* 1993 Aug; 79 (4): 633–8.
  109. Elsner J., Oppermann M., Czech W., Dobos G., Schöpf E., Norgauer J., et al. C3a activates reactive oxygen radical species production and intracellular calcium transients in human eosinophils. *Eur J Immunol* 1994 Mar; 24 (3): 518–22.
  110. Ehrengreuber M.U., Geiser T., Deranleau D.A. Activation of human neutrophils by C3a and C5A. Comparison of the effects on shape changes, chemotaxis, secretion, and respiratory burst. *FEBS Lett* 1994 Jun 13; 346 (2–3): 181–4.
  111. Elsner J., Oppermann M., Czech W., Kapp A. C3a activates the respiratory burst in human polymorphonuclear neutrophilic leukocytes via pertussis toxin-sensitive G-proteins. *Blood* 1994 Jun 1; 83 (11): 3324–31.
  112. Kretzschmar T., Jeromin A., Gietz C., Bautsch W., Klos A., Köhl J., et al. Chronic myelogenous leukemia-derived basophilic granulocytes express a functional active receptor for the anaphylatoxin C3a. *Eur J Immunol* 1993 Feb; 23 (2): 558–61.
  113. Lett-Brown M.A., Leonard E.J. Histamine-induced inhibition of normal human basophil chemotaxis to C5a. *J Immunol* 1977 Mar; 118 (3): 815–8.
  114. el-Lati S.G., Dahinden C.A., Church M.K. Complement peptides C3a- and C5a-induced mediator release from dissociated human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1994 May; 102 (5): 803–6.
  115. Nataf S., Davoust N., Ames R.S., Barnum S.R. Human T-cells express the C5a receptor and are chemoattracted to C5a. *J Immunol* 1999 Apr 1; 162 (7): 4018–23.
  116. Zhao Y., Xu H., Yu W., Xie B.-D. Complement anaphylatoxin C4a inhibits C5a-induced neointima formation following arterial injury. *Mol Med Rep* 2014 Jul; 10 (1): 45–52.
  117. Tsuruta T., Yamamoto T., Matsubara S., Nagasawa S., Tanase S., Tanaka J., et al. Novel function of C4a anaphylatoxin. Release from monocytes of protein which inhibits monocyte chemotaxis. *Am J Pathol* 1993 Jun; 142 (6): 1848–57.
  118. Coulthard L.G., Woodruff T.M. Is the complement activation product C3a a proinflammatory molecule? Re-evaluating the evidence and the myth. *J Immunol* 2015 Apr 15; 194 (8): 3542–8.
  119. Matthews K.W., Mueller-Ortiz S.L., Wetzel R.A. Carboxypeptidase N: a pleiotropic regulator of inflammation. *Mol Immunol* 2004 Jan; 40 (11): 785–93.
  120. Mueller-Ortiz S.L., Wang D., Morales J.E., Li L., Chang J.-Y., Wetzel R.A. Targeted disruption of the gene encoding the murine small subunit of carboxypeptidase N (CPN1) causes susceptibility to C5a anaphylatoxin-mediated shock. *J Immunol* 2009 May 15; 182 (10): 6533–9.
  121. Bajic G., Yatime L., Klos A., Andersen G.R. Human C3a and C3a desArg anaphylatoxins have conserved structures, in contrast to C5a and C5a desArg. *Protein Sci* 2013 Feb; 22 (2): 204–12.
  122. Sayah S., Jauneau A.C., Patte C., Tonon M.C., Vaudry H., Fontaine M. Two different transduction pathways are activated by C3a and C5a anaphylatoxins on astrocytes. *Brain Res Mol Brain Res* 2003 Apr 10; 112 (1–2): 53–60.
  123. Flierman R., Daha M.R. The clearance of apoptotic cells by complement. *Immunobiology* 2007; 212 (4–5): 363–70.
  124. Trouw L.A., Blom A.M., Gasque P. Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells. *Mol Immunol* 2008 Mar 1; 45 (5): 1199–207.
  125. Kemper C., Mitchell L.M., Zhang L., Hourcade D.E. The complement protein properdin binds apoptotic T cells and promotes complement activation and phagocytosis. *PNAS USA* 2008 Jul 1; 105 (26): 9023–8.
  126. Taylor P.R., Carugati A., Fadok V.A., Cook H.T., Andrews M., Carroll M.C., et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med* 2000 Aug 7; 192 (3): 359–66.
  127. Nauta A.J., Daha M.R., van Kooten C., Roos A. Recognition and clearance of apoptotic cells: a role for complement and pentraxins. *Trends in Immunology* 2003 Mar 1; 24(3): 148–54.
  128. Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000 Nov 6; 192 (9): 1353–64.
  129. Mihlan M., Stippa S., Józsi M., Zipfel P.F. Monomeric CRP contributes to complement control in fluid phase and on cellular surfaces and increases phagocytosis by recruiting factor H. *Cell Death Differ* 2009 Dec; 16 (12): 1630–40.
  130. Cook H.T., Botto M. Mechanisms of Disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 Jun; 2 (6): 330–7.
  131. Carroll M.C. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Immunol* 2004 Oct; 4 (10): 825–31.
  132. Botto M., Kirschfink M., Macor P., Pickering M.C., Würzner R., Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 2009 Sep; 46 (14): 2774–83.