

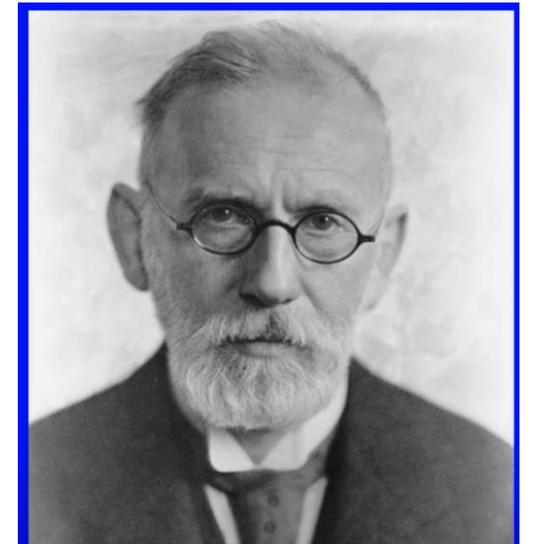
Система комплемента

Открытая в 1986 г. Жюлем Борде как компонент врожденной иммунной системы, Система Комплекента была названа и определена так Полом Эрлихом за способность "дополнять", "помогать", "усиливать" антибактериальную защиту, осуществляемую антителами, образующимися при активации адаптивной иммунной системы (специализированными маркерами которой являются Т-лимфоциты и В-лимфоциты).

Считается, что она состоит из примерно 30 плазменных белков, синтезируемых в печени и связанных с клеточной мембраной, которая способна запускать эффективные воспалительные и цитолитические иммунные реакции, направленные против инфекционных агентов (бактерий, вирусов, паразитов).



1870-1961



1854-1915

- **Систéма комплемéнта** — комплекс защитных белков, постоянно присутствующих в крови.
- Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма.
- Является важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета

По оценкам специалистов, около 30 белков СК составляют 15% глобулярной белковой фракции плазмы крови со средней концентрацией 3 г/л.

Выделение СК происходит через иерархию каскадных процессов по трем схемам активации (**классической, альтернативной и лецитин-ассистированной**), приводящих к :

1.Генерации провоспалительных медиаторов (например, анафилатоксинов).

2.Генерации опсонизирующих компонентов фагоцитами (макрофагами, нейтрофилами, эукариотами).

3.Протеолитическому лизису патогена за счет сборки мембранно-атакующего комплекса (МАК).

Номенклатура системы комплемента

Компоненты (C), находятся в плазме крови в виде зимогена (таким образом расщепляются активированные проферменты) или экспрессируются на поверхности различных клеток: C1, C2, C3,.....C9. Номера соответствуют порядку открытия.

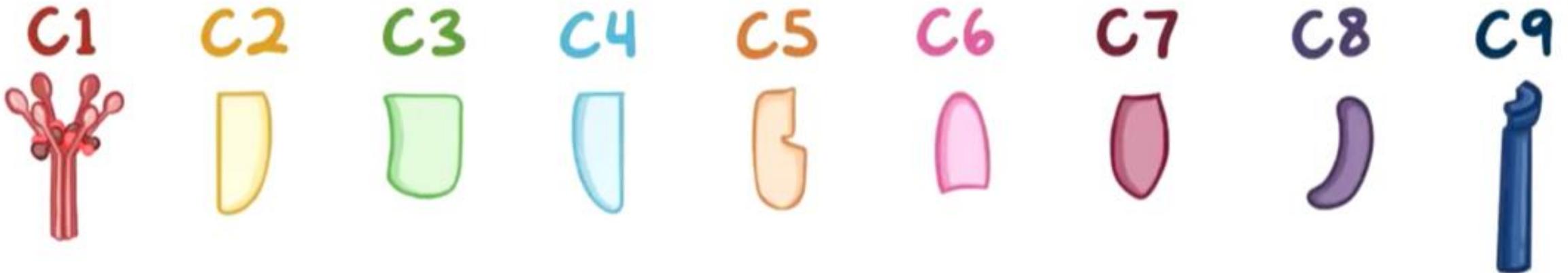
Факторы, регулирующие каскад взаимной активации:
Фактор В, Фактор D, Фактор H, Фактор I.... и др.

Рецепторы на поверхности клетки, связывающие компоненты системы комплемента.

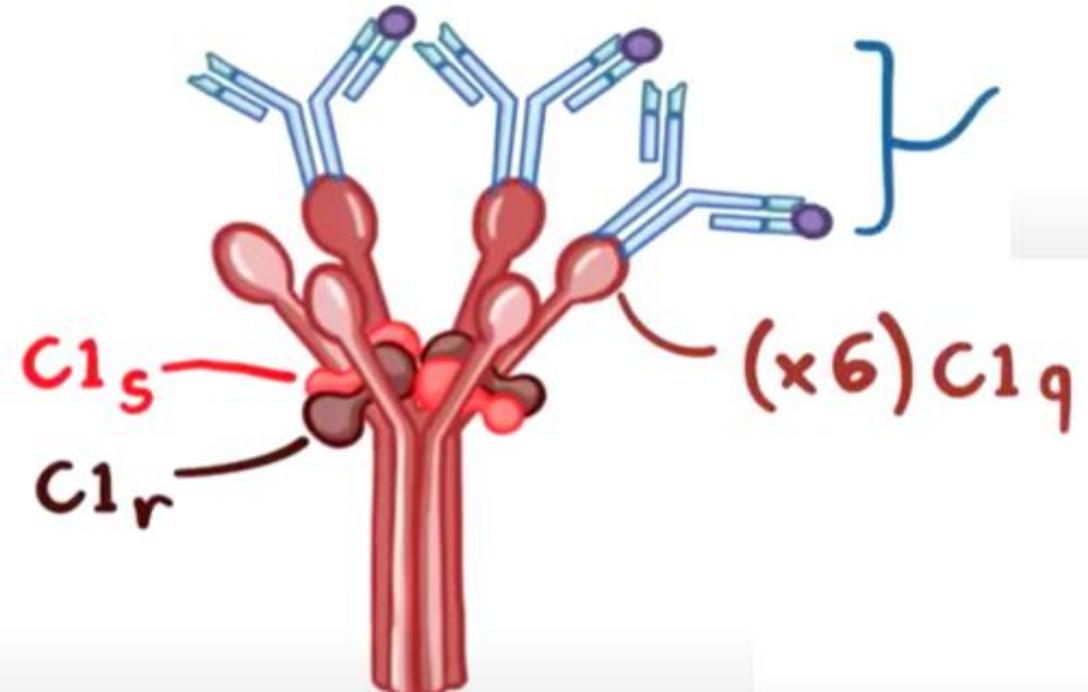
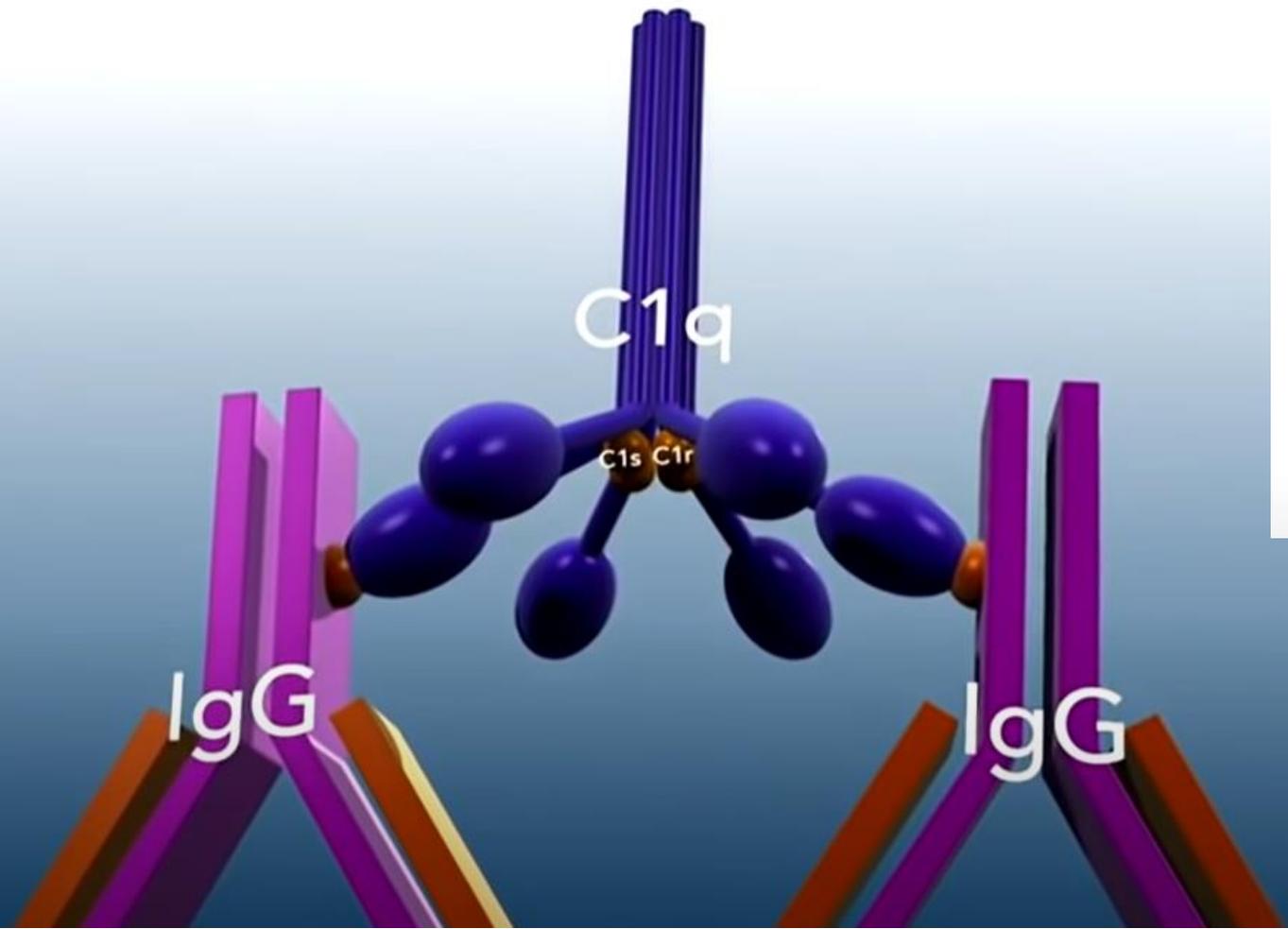
Классический путь активации СК (впервые обнаружен)

Запускается растворимым комплексом $At+Ag$ либо At , реагирующим с Ag на поверхности клетки (например, эндотелиоцита).

Участвуют все компоненты, но запускается $C1$.



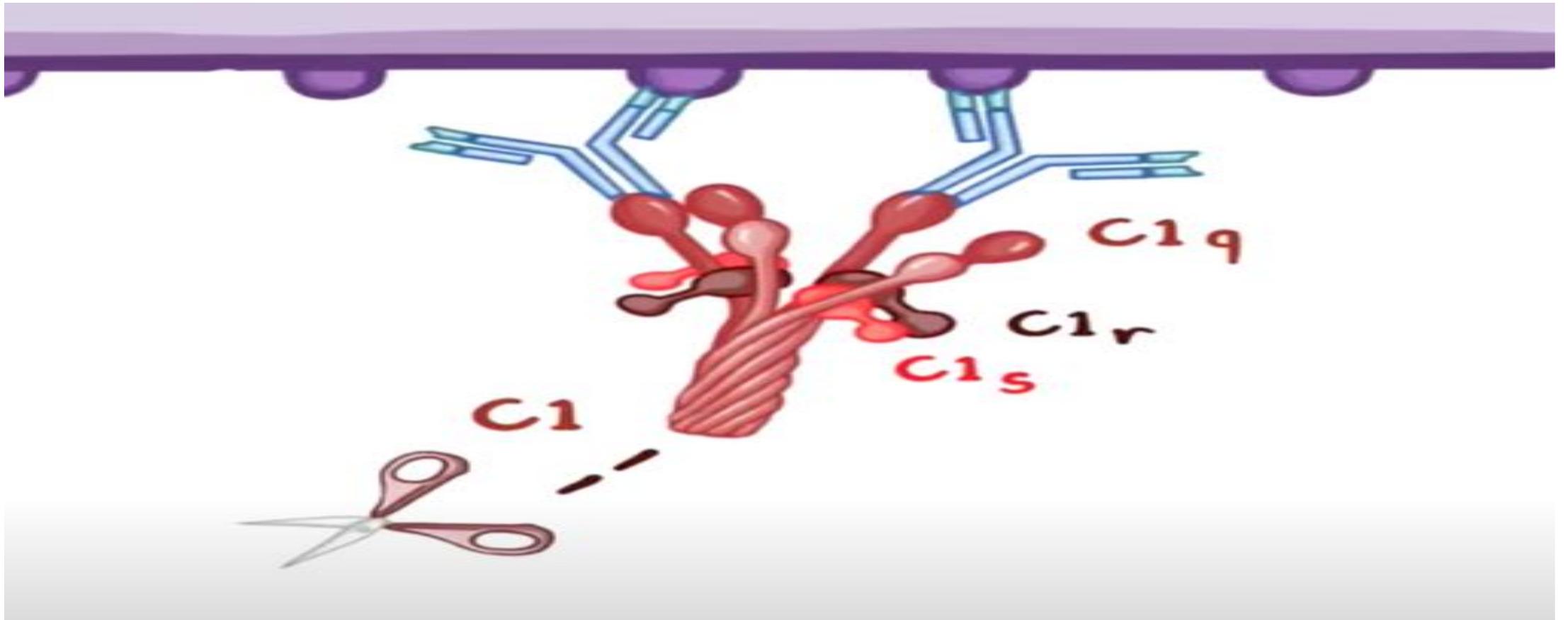
Классическая активация начинается с C1, состоящего из C1q, C1s и C1r.
C1q состоит из 6 субъединиц, которые связываются с Fc-фрагментом антитела
(например, IgG или IgM)



Таким образом, каждый C1q связывает один Ат, и в целом одна молекула C1q создаст 6 связей с 6 комплексами Ат-Аг.

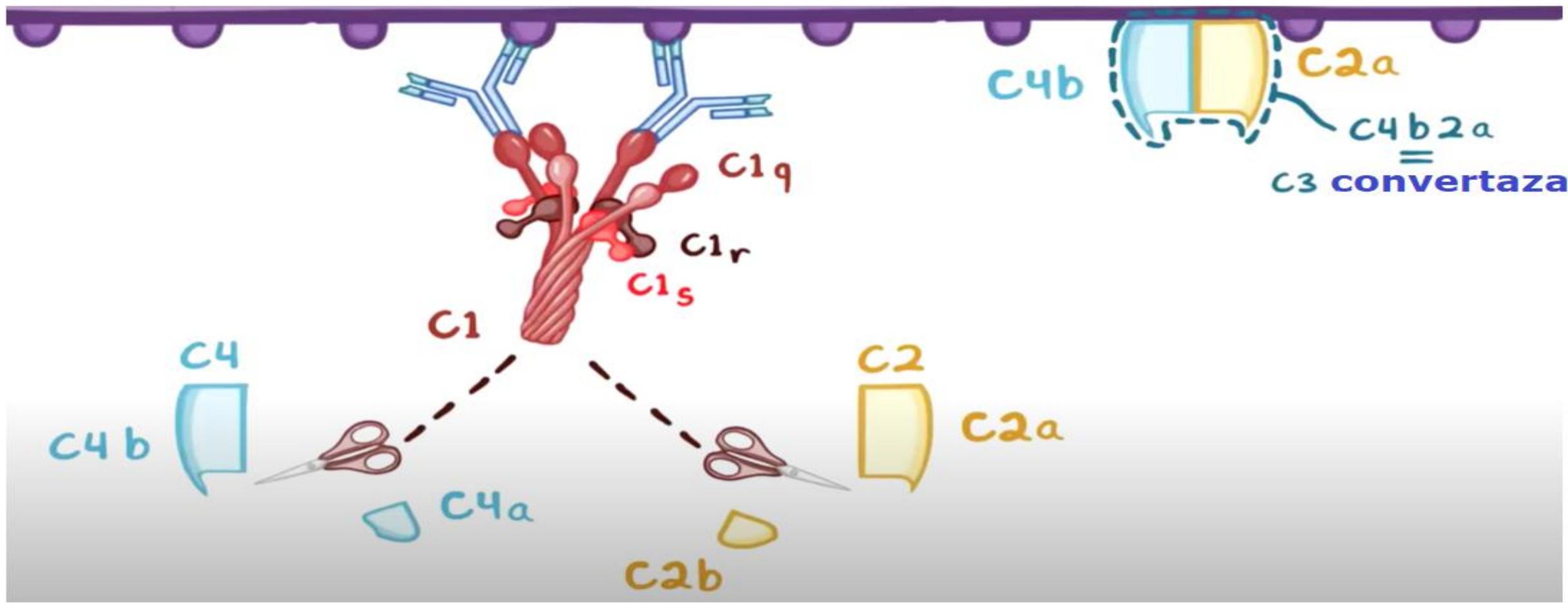
C1r и C1s являются сериновыми протеазами, но они скрыты и не могут реализовать свою ферментативную активность.

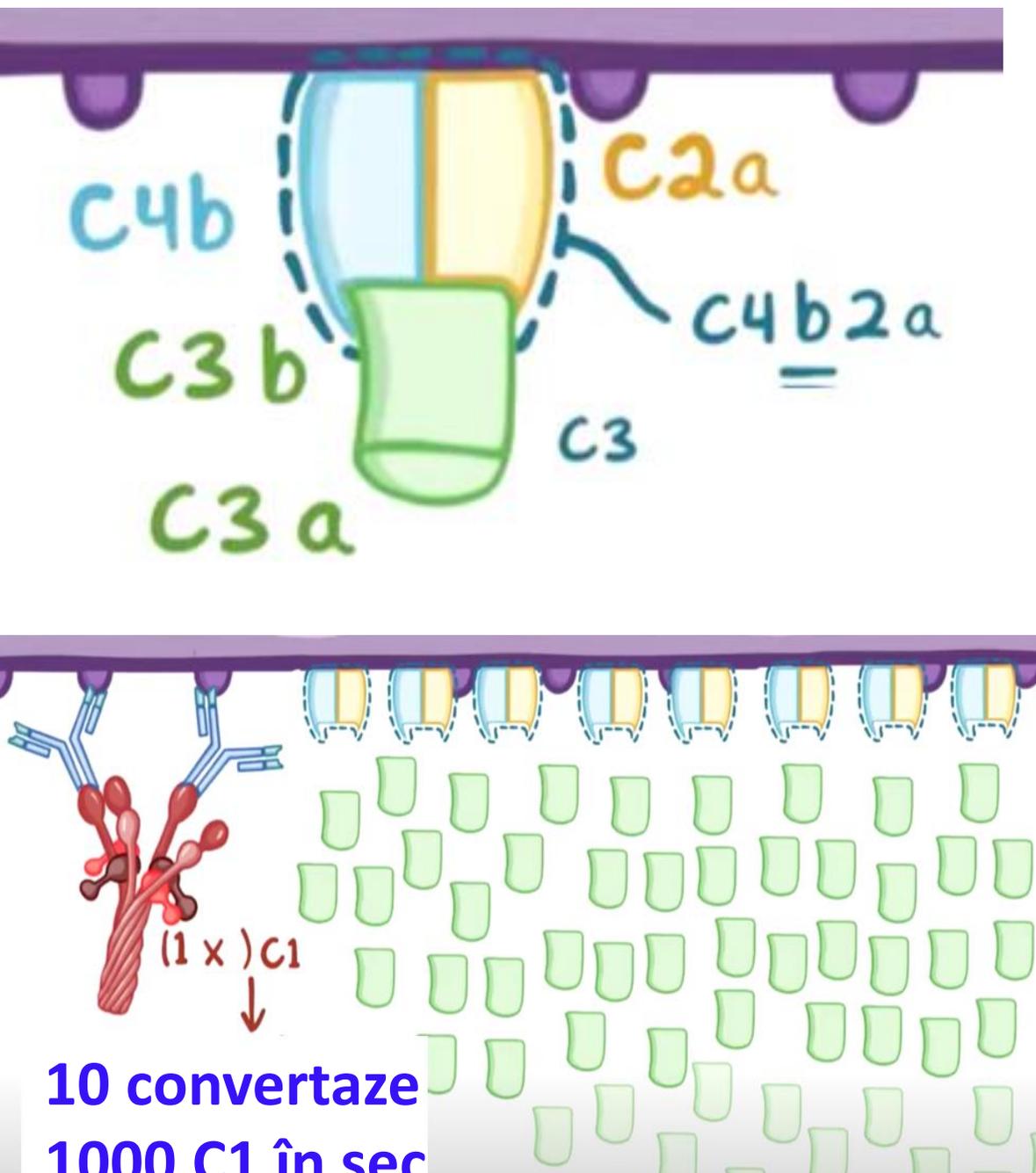
Когда C1q связывает 2 или более Ат, молекула C1 скручивается, тем самым разворачивая активные ферментные участки C1s и C1r.



C1s активируется расщеплением C4. $C4=C4a+C4b$. C4b впоследствии связывает мембрану патогена.

На следующем этапе C1s расщепляет C2. $C2=C2a+C2b$. В дальнейшем C2a связывает мембрану патогена и вместе с C4b образует протеолитический комплекс, определяемый как **конвертаза 3**.





Конвертаза 3 расщепляет C3 в C3a и C3b.

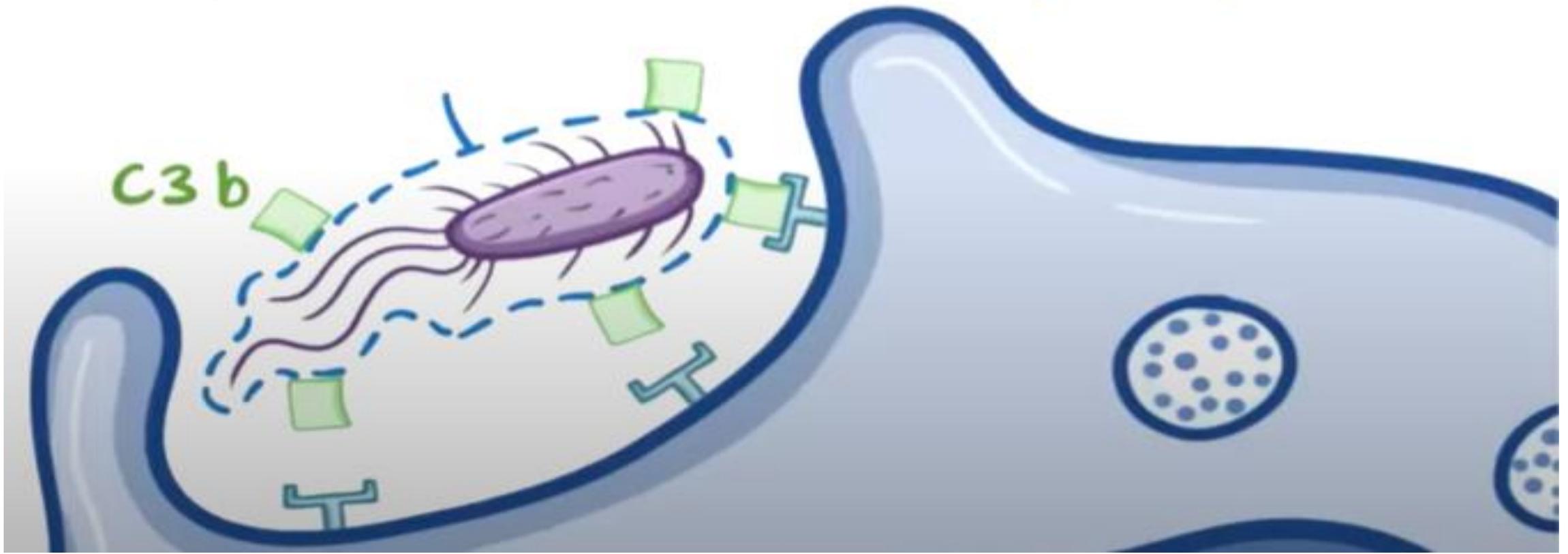
Одна молекула C1 образует 10 молекул конвертазы 3.

Одна молекула конвертазы 3 расщепляет 1000 молекул C1 за 1 секунду.

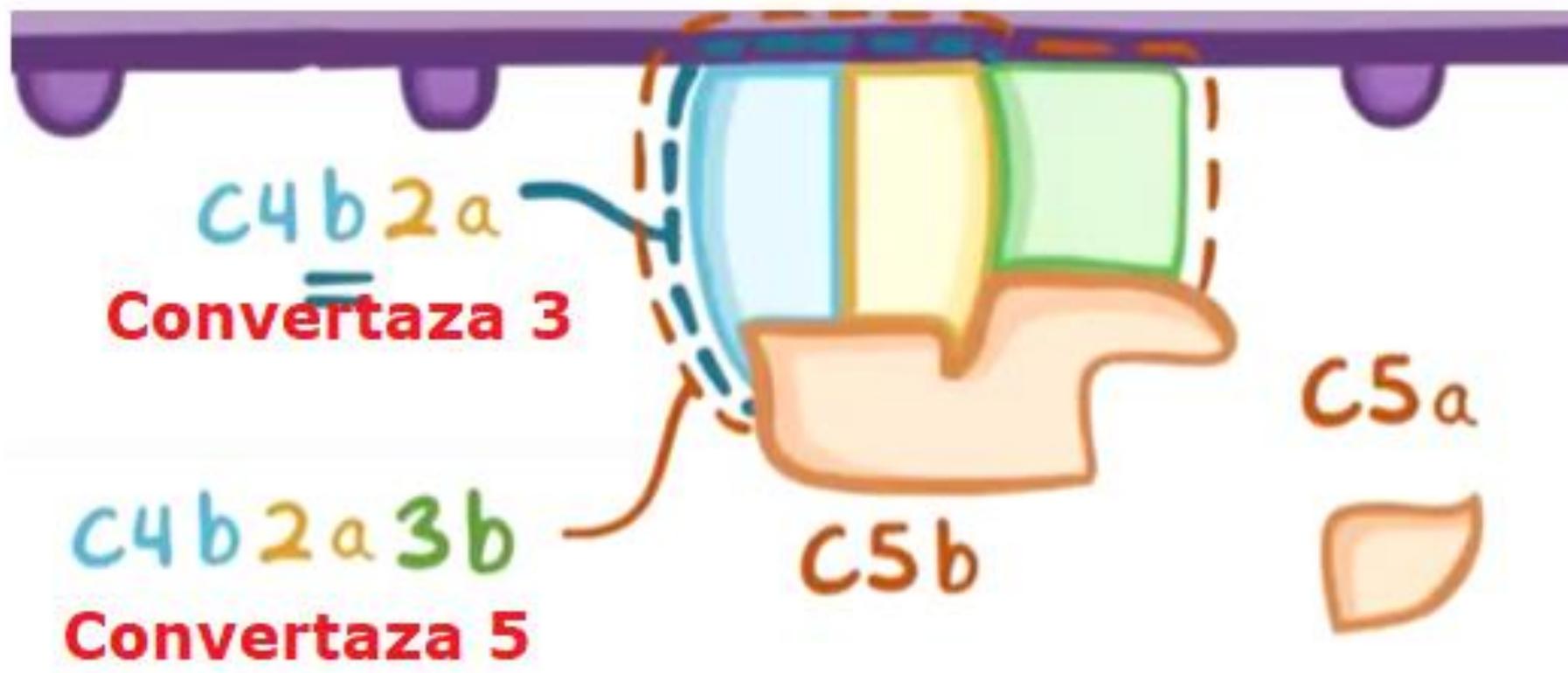
Таким образом, большое количество C3a (**анафилатоксина**) и C3b (**опсонина**) образуются мгновенно.

Опсонин С3b связывается с патогеном с одной стороны и связывается со специальными рецепторами выраженными на фагоцитах (например, макрофагах, нейтрофилах, эукариотах), с другой стороны

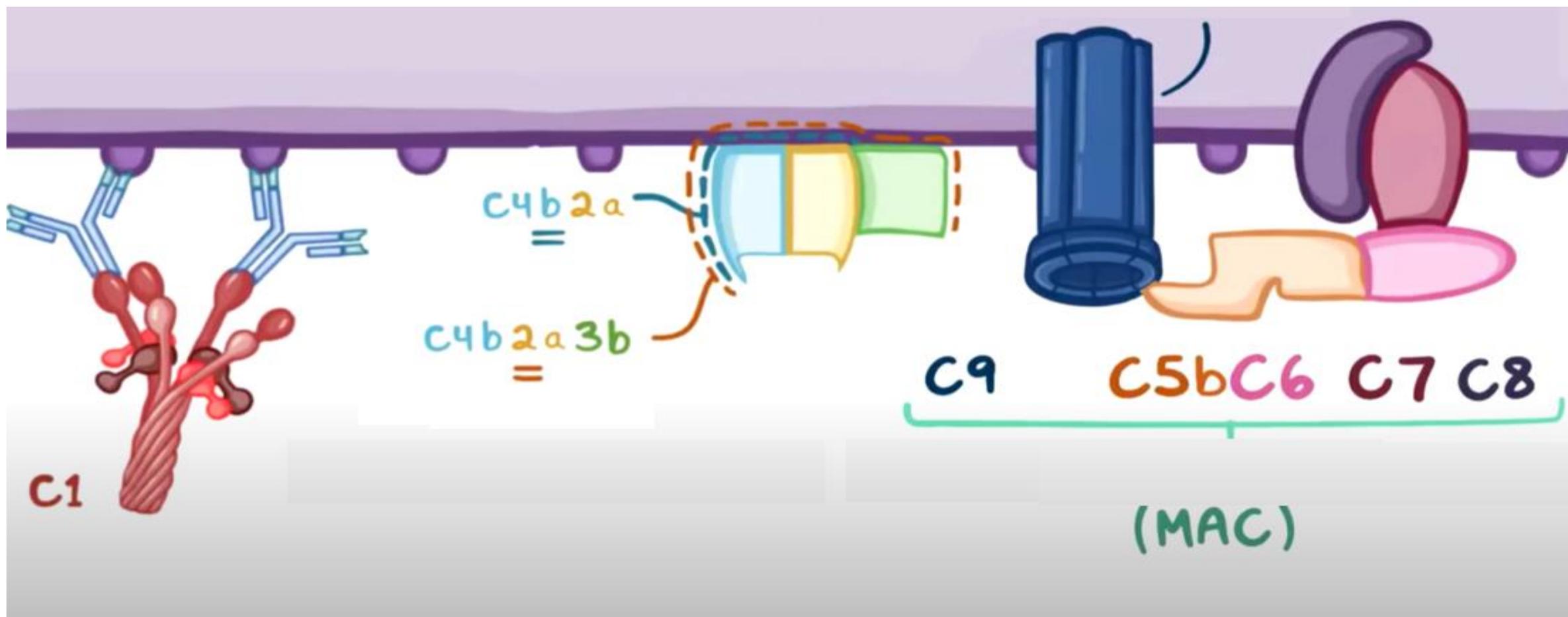
В результате чего облегчается сложный процесс фагоцитоза.



C3b, не участвующий в опсонизации, связывается с конвертазой 3 (C4bC2a), образуя конвертазу 5: C4bC2a + C3b = конвертаза 5. Конвертаза 5 расщепляет C5, образуя: C5a (анафилатоксин) и C5b (протеолитический фермент).



C5b в последствии участвует в образовании протеолитического комплекса C5bC6C7C8, который ассоциируется с C9 образуя MAC (Membrane Attak Complex) перфорирующий клеточную мембрану.



Внепеченочные источники C1q:

Дендритные клетки

Моноциты

Тучные клетки

Другие функции C1q:

-Стимуляция созревания дендритных клеток (ДК)

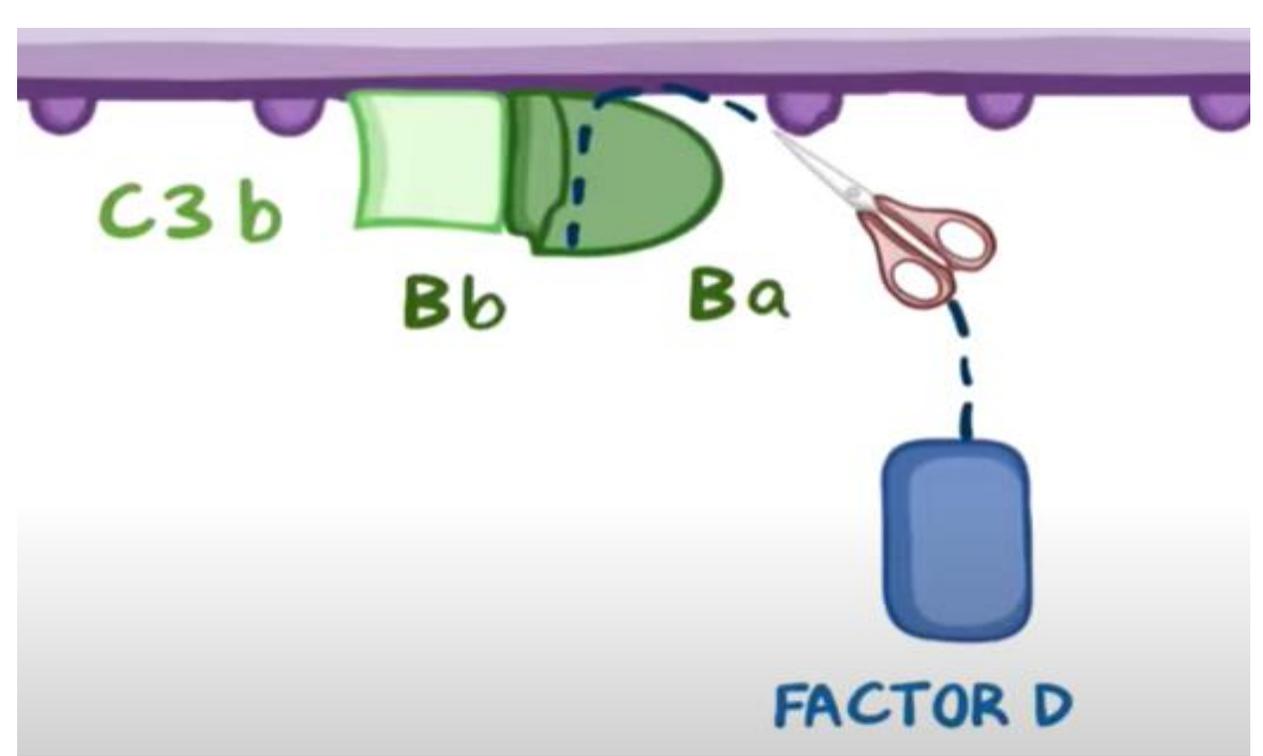
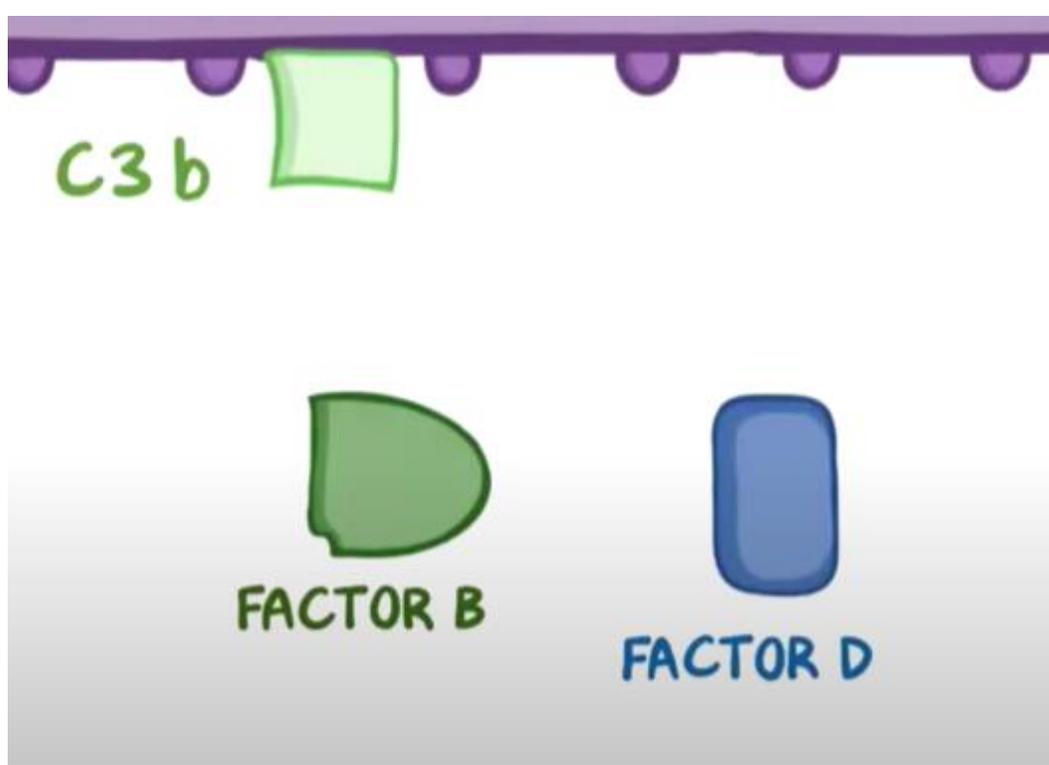
-Увеличение экспрессии молекул МНС-II на поверхности ДК

-Стимуляция миграции ДК в лимфоидную ткань

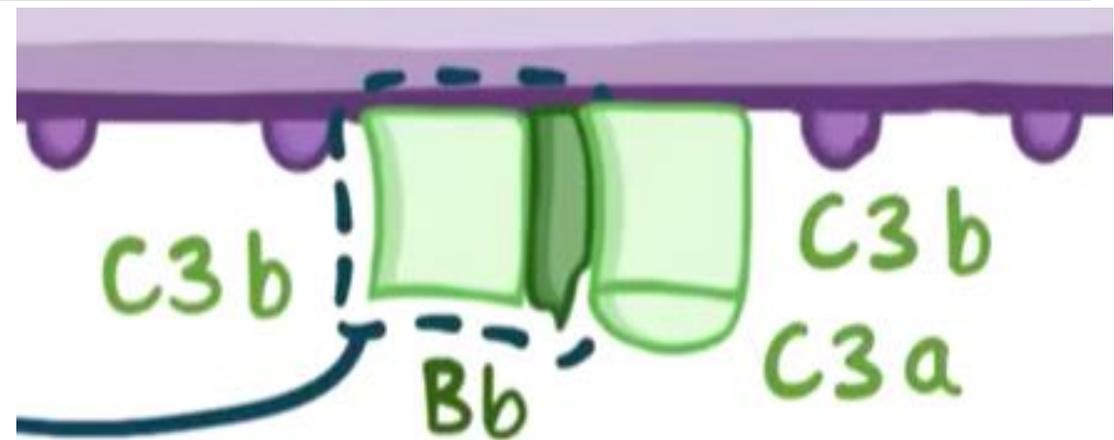
Альтернативный путь активации комплемента

Основным элементом этого пути является спонтанное расщепление C3 без ферментативной поддержки классического пути (C4b+C2a), приводящее к образованию C3a и C3b.

Однако этот процесс протекает очень медленно, и в конечном итоге образуется небольшое количество C3b.



С3b связывается с мембраной патогена. Плазменный фактор В связывается с С3b. Фактор D всегда активен и расщепляет фактор В, образуя 2 фактора: Bb и Ba. C3b+Bb = конвертаза 3, которая расщепляет C3 на C3a и C3b.



Последующая активация СК происходит аналогично классическому методу

Альтернативный путь активации компонента

Пропердин (фактор Р), гликопротеин, выделяемый моноцитами и Т-лимфоцитами, кодируемый X-хромосомой, активирует альтернативный путь активации СК.

Механизм заключается в продлении жизни конвертаз 3 и 5.

Ассоциация с C3b увеличивает сродство фактора В к фактору D.

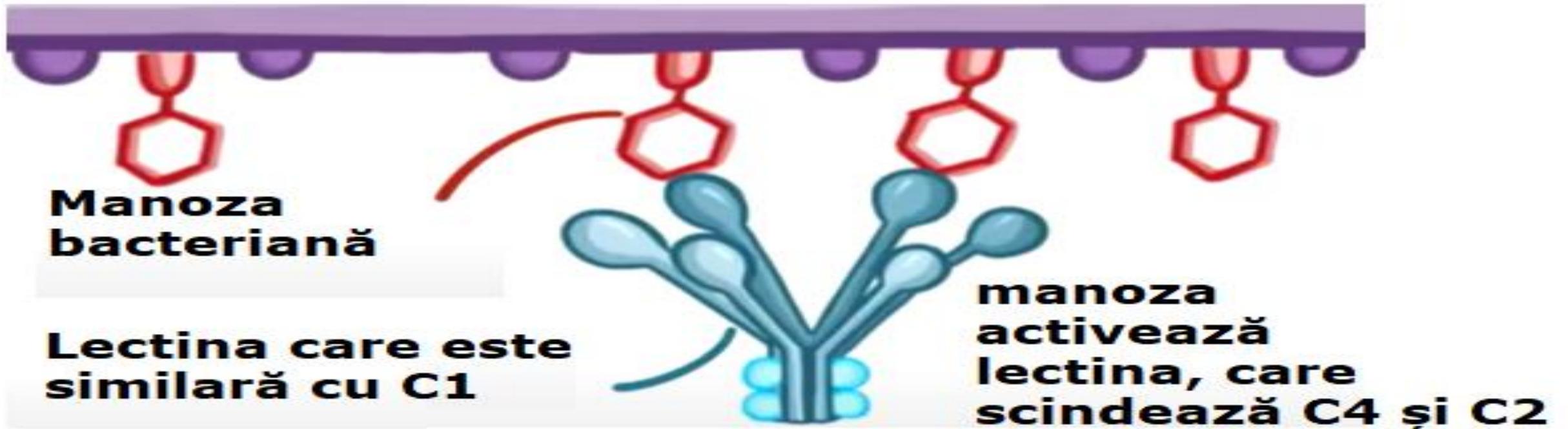
В то же время, связываясь с комплексом Ат+Аг, пропердин может запускать альтернативный путь активации СК.

Активация комплемента через маннозо-лектиновый комплекс.

Лектин - белковый комплекс, аналогичный C1q. Манноза - полисахарид, входящий в состав мембраны патогена. Она активирует лектин, который подобно C1, ращепляет C4 и C2.

Образующиеся C4b и C2a составляют конвертазу 3.

С этого момента активация СК происходит аналогично классическому пути.



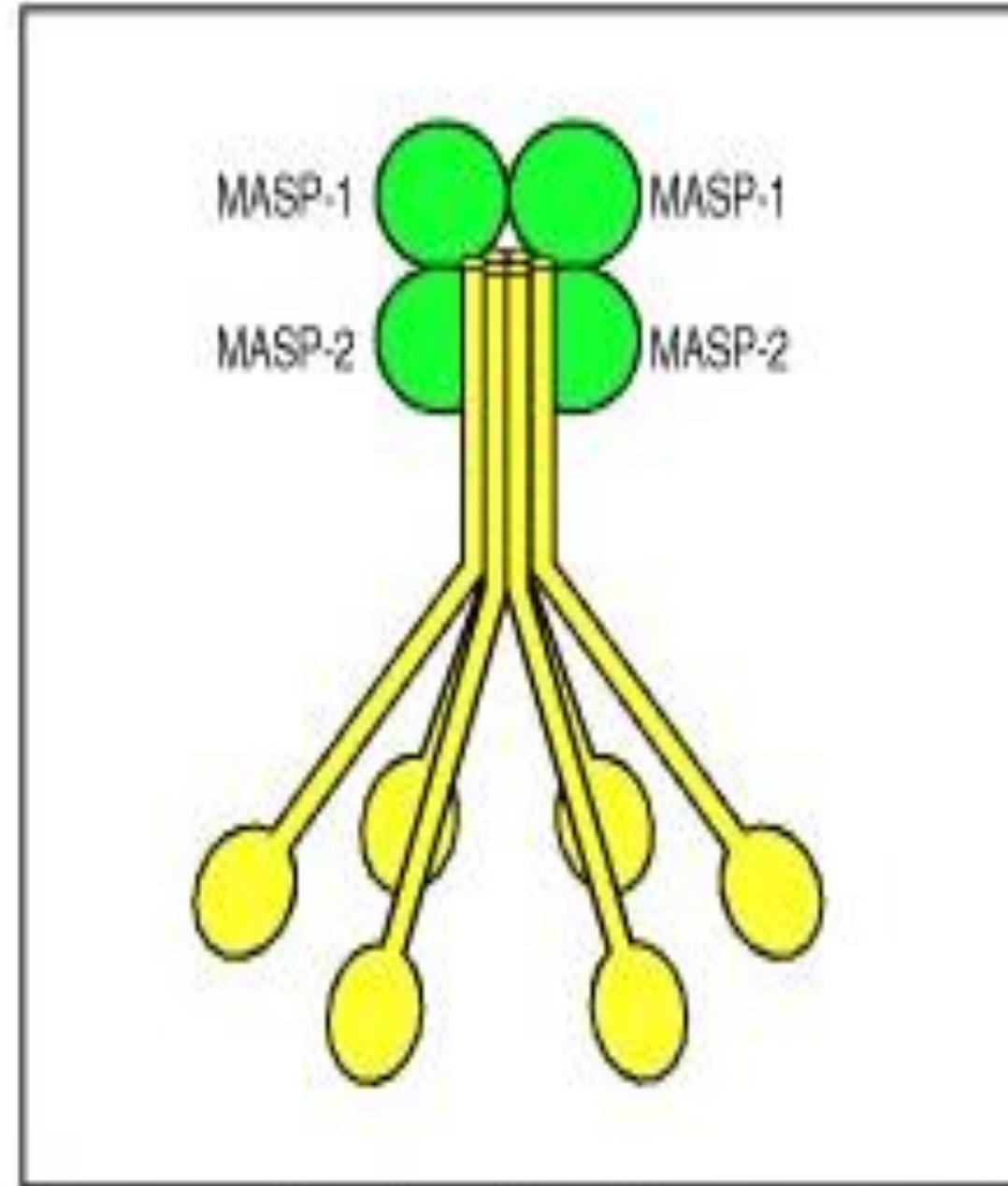
Лектин

Образуется в печени, (процесс, активируемый действием белков острой фазы: С-реактивный белок, амилоид А, фибриноген).

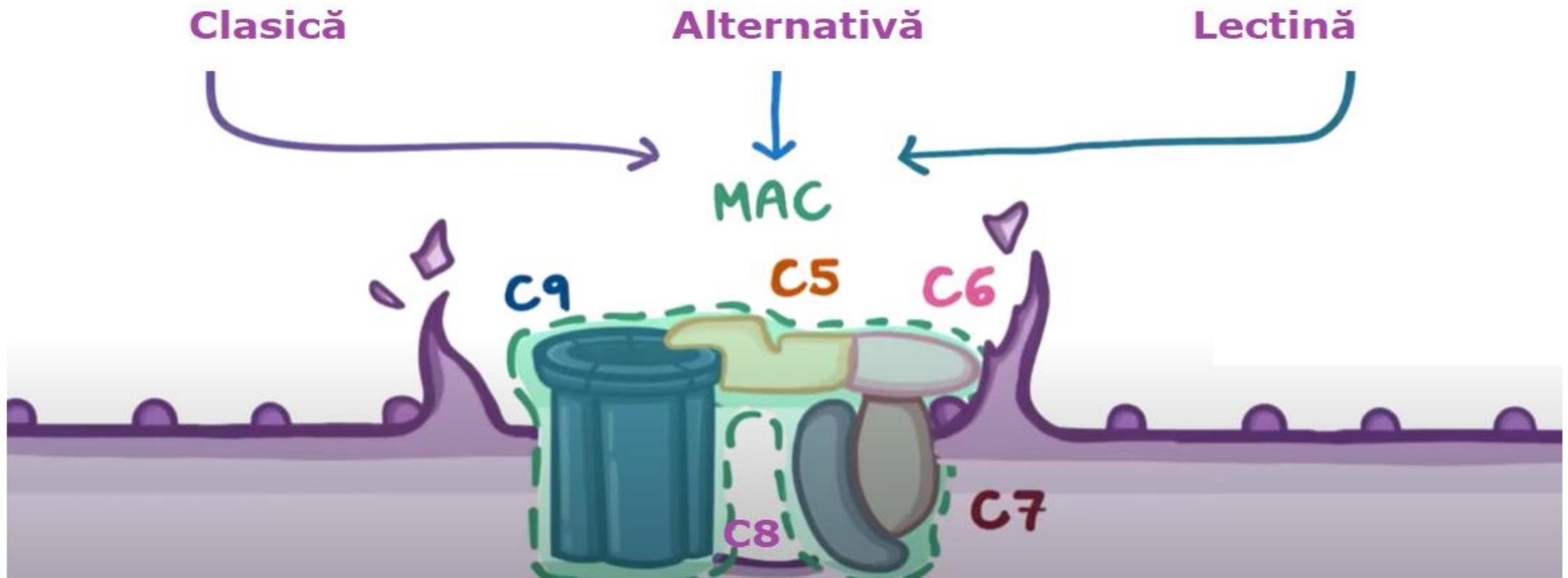
Как и C1q, он имеет 6 головок и связывается с 2 протеазами MASP-1 и MASP-2 в ассоциации с маннозой бактериальной клетки.

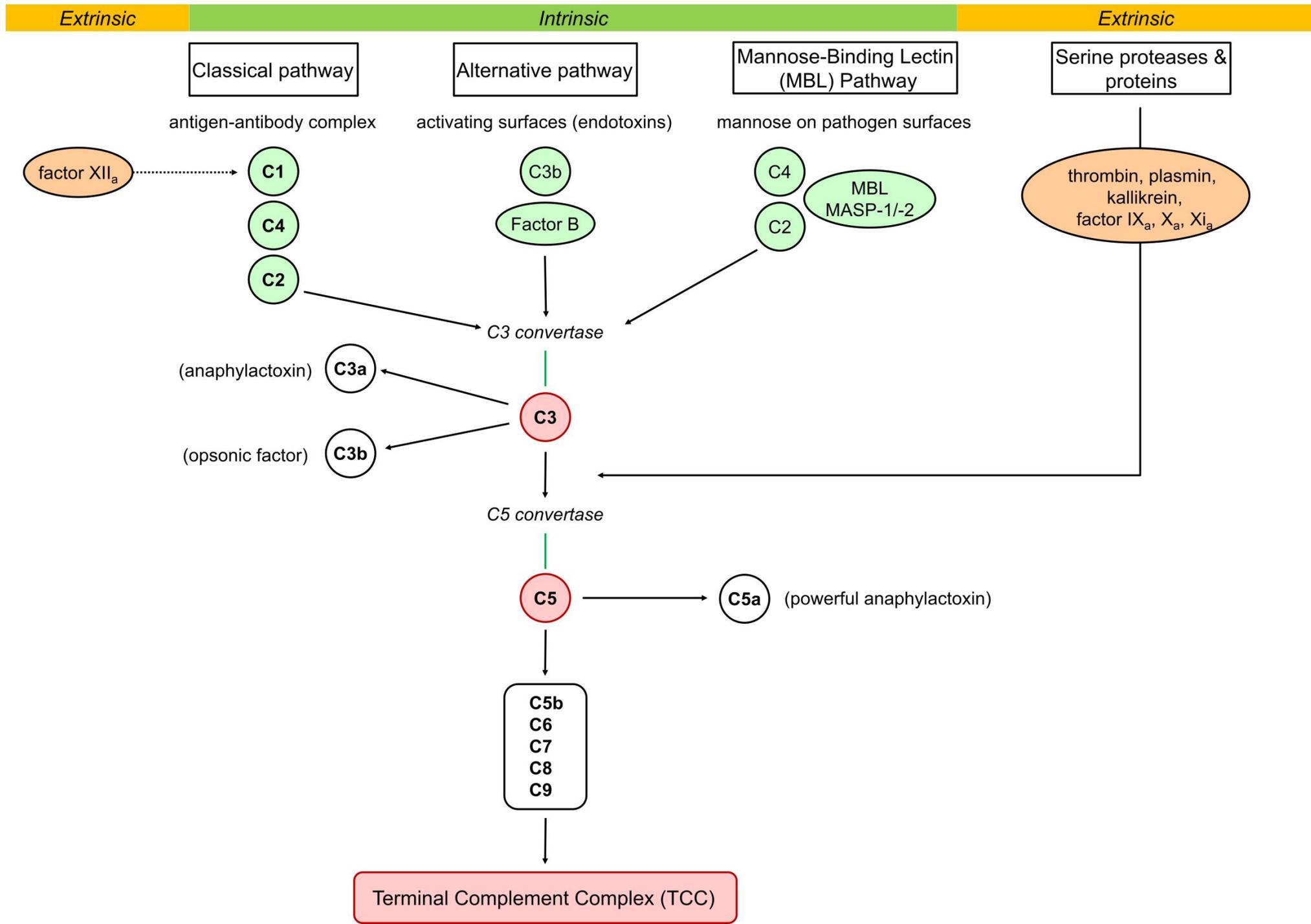
MASP-1 и MASP-2 расщепляют C2 и C4 что приводит к образованию конвертазы 3.

Последующая активация компонента протекает аналогично классическому пути.



Таким образом, все 3 пути активации СК в конечном итоге приводят к общему явлению: образованию комплекса MAC- биологической сущности СК - древнейшего компонента врожденной иммунной системы - уничтожению грамотрицательных бактерий.





Системы самозащиты клеток

Спонтанное образование комплексов C3a и C3b опасно образованием альтернативной конвертазы 3 (C3b+Vb). Т

Таким образом, необходим контроль активности альтернативного пути, который осуществляется с помощью ингибирующего фактора C1.

Этот контроль обеспечивается различными белками плазмы или экспрессируется на поверхности клеток.

Системы самозащиты клетки

Система 1:

Плазменная C1-ингибирующая протеаза или протеаза I (I-ингибирование) отделяет C3b от Bb, что приводит к невозможности образования альтернативной конвертазы 3.

Системы самозащиты клетки

Система 2:

Помимо ингибирующего фактора С1 (плазменная протеаза) существует фактор Н - плазменный белок, который выступает кофактором для фактора I, расщепляет С3b, образуя фактор С3Vi, который не может консолидироваться с альтернативной Вb-конвертазой 3.

В то же время С3Vi является мощным опсономом.

Системы самозащиты клетки

Система 3:

CD55 или фактор ускорения распада конвертазы 3 (DAF) - это белок на поверхности клетки, который ингибирует альтернативный путь, расщепляя $C3b$ от $C3b$.

CD55 не экспрессируется на мембране патогена, и альтернативная конвертаза 3 остается активной достаточно долгое время.

Системы самозащиты клетки

Система 4:

Все ядродержащие клетки экспрессируют рецептор CD46.

CD46 связывает C3b и C4b и способствует их деградации под действием фактора I.

Для того чтобы избежать атаки MAC на мембрану собственных клеток, существуют факторы, оказывающие защитное действие в этом отношении:

- 1. CD59** (экспрессируется на лейкоцитах, эритроцитах, эндотелиоцитах, эпителиоцитах, нейронах, астроцитах) - ингибирует сборку (полимеризацию) C9 в комплекс C5b-C8.
- 2. PCМ** (мембранный кофакторный белок), связывающий C3b и C4b, что приводит к блокированию образования конвертазы 3 и конвертазы 5, в результате чего снижается образование комплекса MAC.

Для того чтобы избежать атаки MAC на мембрану собственных клеток, существуют факторы, оказывающие защитное действие в этом отношении:

3. **CD55** (фактор ускорения распада) ингибирует образование конвертаз 3 и 5 и ускоряет деградацию этих комплексов.

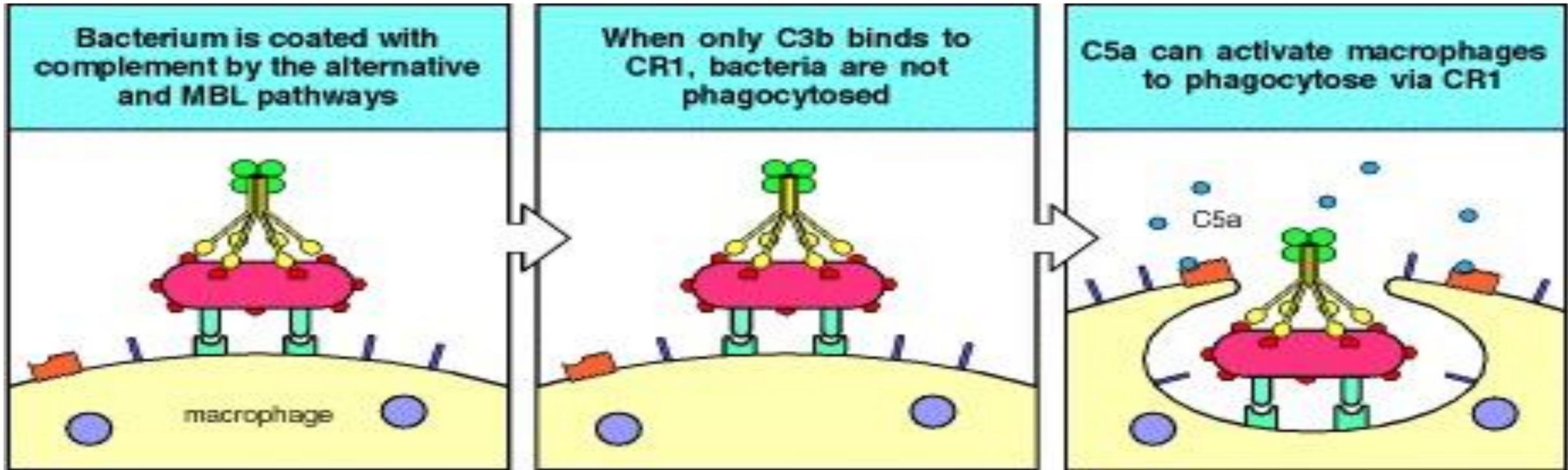
4. **Фактор Н.** Растворим в плазме крови и связывает C3b. Благодаря своему кофакторному действию с фактором I он способствует превращению C3b в iC3b. Компонент iC3b не участвует в образовании конвертазы 3, но обладает опсоиновыми свойствами.

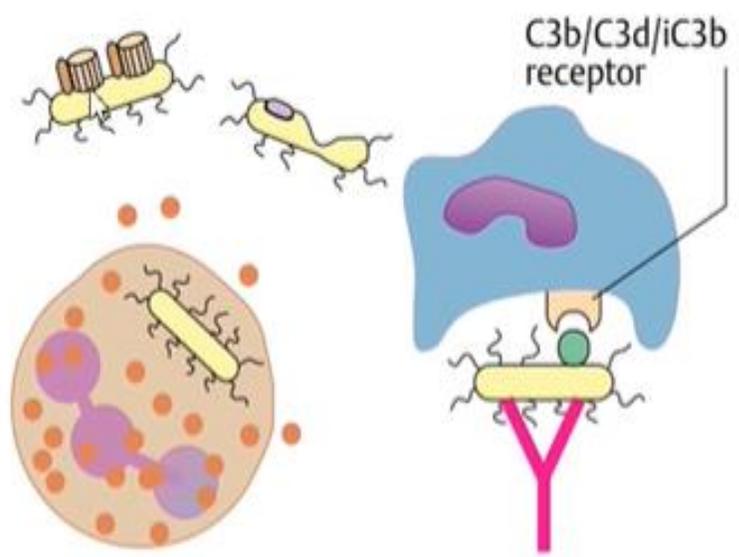
Другая функция СК, отличная от МАК, связана с поддержкой воспалительного ответа С3а и С5а (анафилатоксинами).

Анафилатоксины активируют тучные клетки, вызывая их дегрануляцию с высвобождением большого количества медиаторов аллергии и воспаления (например, гистамина и гепарина).

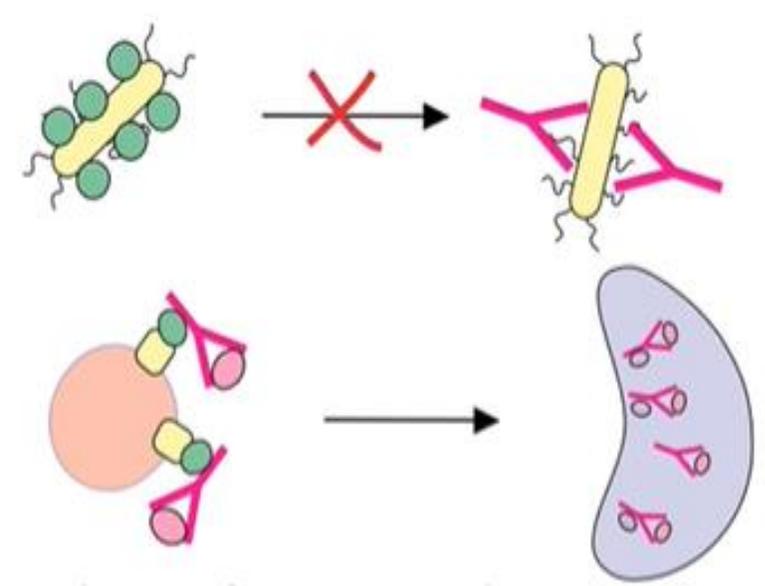
Анафилатоксины также обладают хемоатрактивным действием, подобным хемокинам, что приводит к привлечению из крови нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов.

Анафилатоксин C5a также активирует процесс фагоцитоза макрофагами возбудителя, опсонизированного C3b, образуемым по альтернативному или лектин - манозному пути и связывающим макрофагальный CR1-рецептор.

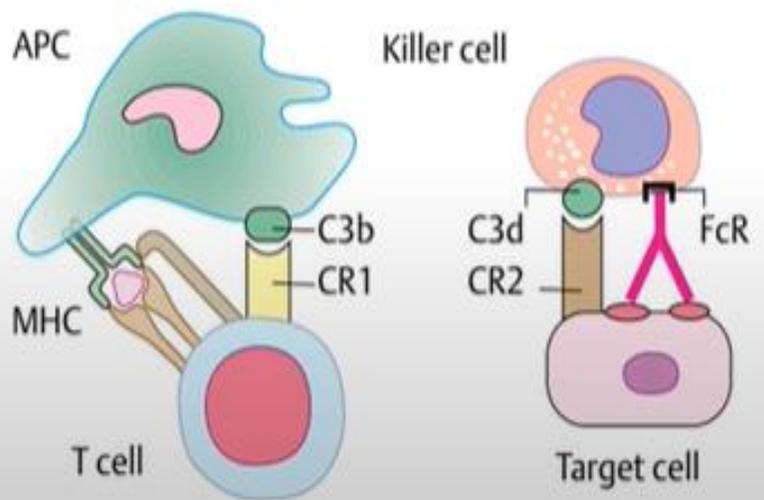




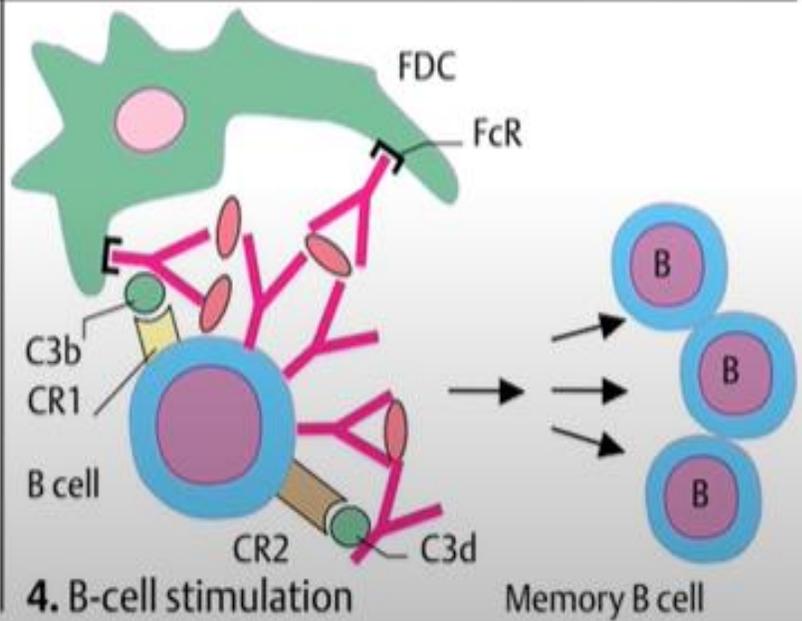
1. Antimicrobial effects



2. Clearing of immune complexes



3. Cell adhesion

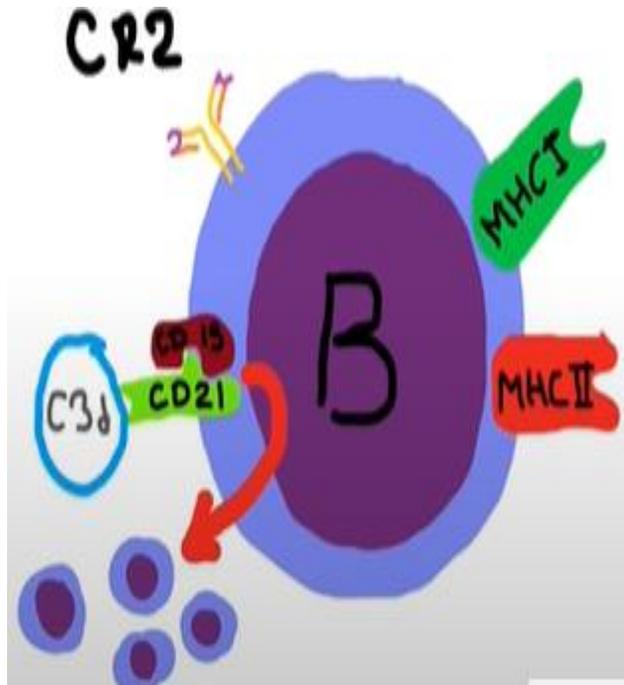


4. B-cell stimulation

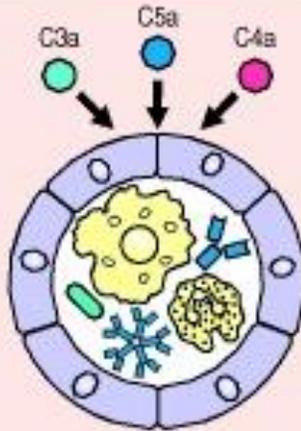
C. Biological effects of complement: immunological effects

На В-лимфоцитах экспрессируется рецептор C3d, или CR2, либо CD21.

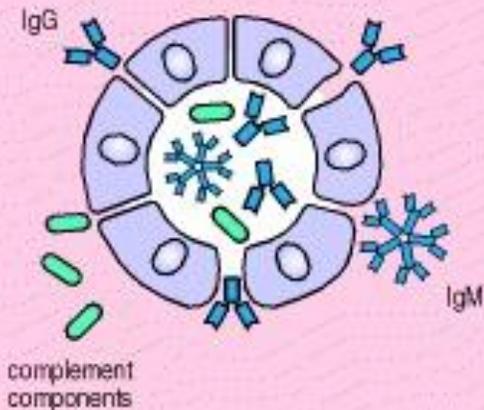
Его активация приводит к дальнейшей активации ЛВ против действия IL-4 и их пролиферации.



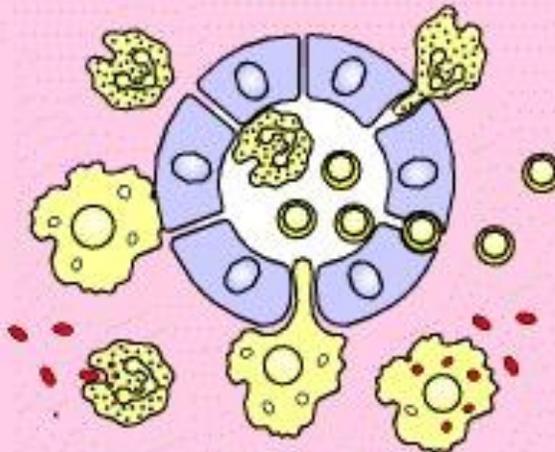
Small complement-cleavage products act on blood vessels to increase vascular permeability and cell-adhesion molecules



Increased permeability allows increased fluid leakage from blood vessels and extravasation of immunoglobulin and complement molecules



Migration of macrophages, polymorphonuclear leukocytes (PMNs), and lymphocytes is increased. Microbicidal activity of macrophages and PMNs is also increased



Если циркулирующий комплекс Ат+Аг сохраняется в течение длительного времени, то возникает риск развития триггерных механизмов воспаления:

1 Анафилатоксины повышают проницаемость сосудов.

2. Впоследствии происходит экстравазация компонентов комплемента, Ig M и IgG.

3. За счет активации хемоаттрактантных систем усиливается миграция нейтрофилов и моноцитов в параваскулярную ткань, и воспалительный процесс усугубляется.

Это характерный сценарий развития аутоиммунного процесса при Системной красной волчанке и Ревматоидном артрите

Комплемент и адаптивная иммунная система

Рецептор C3a (C3aR - G protein-coupled receptor) экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах. Его активация модулирует их активность.

- В неактивированных ЛТ C3aR экспрессируется интрацитозольно.
- В активированных ЛТ рецептор транслоцируется на мембрану, его активация повышает цитотоксичность CD8.

Рецептор к C5a экспрессируется на ЛТ и моноцитах. Его активация увеличивает высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Комплемент и адаптивная иммунная система

3. Дендритные клетки и макрофаги могут образовывать внепеченочный компонент C1q. Активируя рецепторы CD21 и CD35, компоненты C1q активируют экспрессию молекул МНС II и способствуют созреванию и миграции дендритных клеток.

4. Активация CD21 (рецептора к C3b) способствует активации В-лимфоцитов в присутствии уменьшенного количества антигенов (в 2-4 раза). Активация CD21 также повышает эффективность сигнальной системы между CD40-R на В-лимфоцитах и CD40-L (CD154) на поверхности Т-лимфоцитов.

Патологические паттерны системы комплемента

1. Дефицит C1-C4, приводящий к нарушению удаления циркулирующего комплекса Ат-Аг. Этот механизм характерен для патогенеза системной красной волчанки как формы гиперчувствительности III типа.

2. Дефицит C5-C8 приводит к дисфункции MAC, в результате чего снижается защита от грамотрицательных бактерий (например, Neisseria).

-Дефицит C9 не имеет патологических последствий.

Патологические паттерны системы комплемента

3. Наследственный дефицит ингибирующего фактора C1 (IF-C1), который расщепляет C3b от Bb, блокируя тем самым образование альтернативной конвертазы 3.

Проявляется ангионевротическим отеком - наследственной патологией (аутосомно-доминантная передача), которая клинически проявляется в виде выраженных отеков в различных местах тела (дыхательные пути, брюшная полость, лицо, руки).

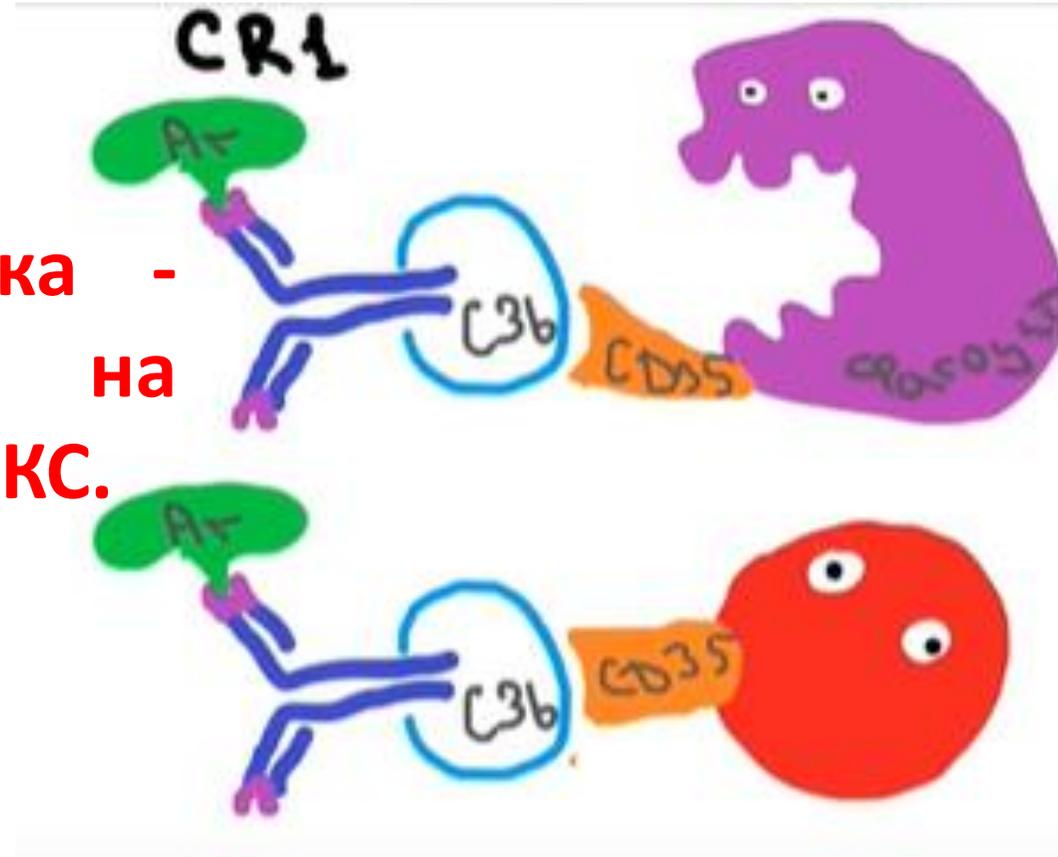
Основным патогенетическим механизмом отека считается избыток брадикинина.

FI-C1 - эстераза, метаболизирующая брадикинин.

Патологические паттерны системы комплемента 4.

4. Дефицит рецептора *CR1* (*CD35*) к *C3b*, экспрессируемого на макрофагах и эритроцитах. Приводит к медленному и неэффективному удалению комплекса *Аг-Аг*: ■ макрофагами ♦ в том числе макрофагами, фагоцитирующими эритроциты, которые через *CD35* связывают *Ас+Аг+С3b*.

Системная красная волчанка - патология, развивающаяся на этой патологической картине КС.



Патологические паттерны системы комплемента

5. Дефицит пропердина при X-сцепленных мутациях. Дефекция этого гликопротеина в плазме крови снижает активность альтернативного пути активации комплемента. Это приводит к активации менингококкового воздействия и повышает восприимчивость к инфекции *Neisseria*.

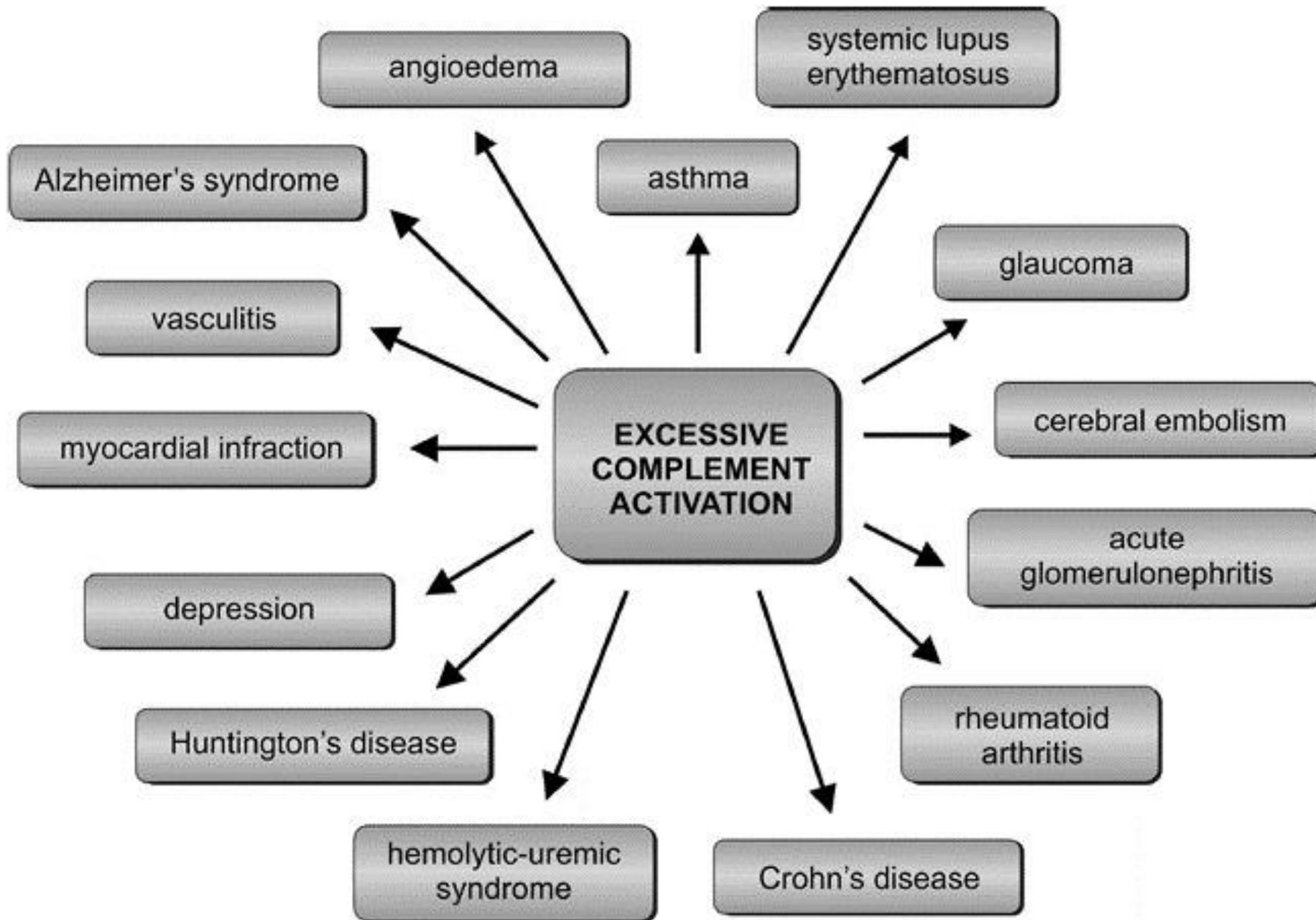
6. Дефицит лектина влияет на антибактериальную защитную способность у детей, у которых адаптивный иммунный ответ еще не совершенен. Этот феномен подтверждает роль врожденной иммунной системы в борьбе с педиатрическими инфекциями.

Патологические паттерны системы комплемента

7. Дефицит C3.

Приводит к нарушению защиты от грамотрицательных (например, *Neisseria*, *Haemophilus Influenza*) и грамположительных (например, *Streptococcus pneumoniae*) бактерий.

8. Дефицит факторов B, D, H и P в системе альтернативной активации повышает уязвимость и тяжесть инфекций, вызванных *Neisseria*, *Proteus*, *Pseudomonas*.



СК и болезнь Альцгеймера

На ранней стадии болезни Альцгеймера C1q и C3 связывают амилоид бета, который еще не расщеплен в нейроне. В результате нейрон становится мишенью для атаки СК, что приводит к лизису и фагоцитозу нервных клеток.

В эпизодах ишемии-реперфузии головного мозга активация воспалительного ответа поддерживается СК.

