

Система на комплемента

42 въпрос

Доц. Милена Атанасова, д.б.
Ръководител сектор “Биология”
МУ-Плевен

Що е система на комплемента?

- Биохимична/ензимна каскада, подпомагаща (комплементираща) антителата да „почистват” патогените от организма.
- Що е ензимна каскада? – поредица от ензимни реакции, при която всяка предходна реакция активира пряко или способства за протичането на следващата.
- Предимства:
 - позволяват малко количество биологично активно вещество да предизвиква сериозна реакция от страна на организма.
 - предоставят възможности за по-добра регулация

Основни характеристики

- Неспецифична система за защита - част вродения имунитет
 - Конститутивна - няма способността да се адаптира или да се променя в зависимост от условията
- Бърз отговор
 - Избирателност и толерантност към собствените антигени
 - Активацията може да се осъществи от антитела – участва в процесите на придобитият имунитет
- Взаимодействия с компонентите на придобития имунитет

История

Открит през 1894 от Jules Bordet

Изразява се в способността на пресен серум да лизира чужди клетки

Литичната активност на серума изчезва при загряването му до 56 C° за 30 мин



Функции на комплемента

Полезни за организма:

-  Опсонизация и опосредстване на фагоцитозата
-  Таксис на фагоцити и активацията им
-  Лизис на бактерии и инфектирани клетки
-  “Почистване” на имунни комплекси
-  “Почистване” на апоптотични клетки

Вредни:

-  Възпаление, анафилаксия

Определения

- ❁ С-активация: промяна на компонентите на С, така че да взаимодействат с друг компонент
- ❁ С-фиксация: използване на С от Ag-Ab комплекси
- ❁ Хемолитични единици (CH50): разреждания на серума, лизиращи 50% от покритите с Ab еритроцити в суспенсия
- ❁ С-инактивация: денатурация (топлинна най-често) и в резултат, загуба на литична активност
- ❁ Конвертаза/естераза: променен С-компонент, който действа като протеолитичен ензим за друг С-компонент

Протеини от системата на комплемента (номенклатура)

- C1(qrs), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
- фактори В, D, H и I, пропердин (P)
- Маноза-свързващ лектин (MBL), серинови протеази (MASP-1 MASP-2)
- C1 инхибитор (C1-INH, серпин), C4-свързващ протеин (C4-BP),
- C1 рецептор (CR1), протеин-S (витронектин)

Активационни продукти на компонентите на С (номенклатура)

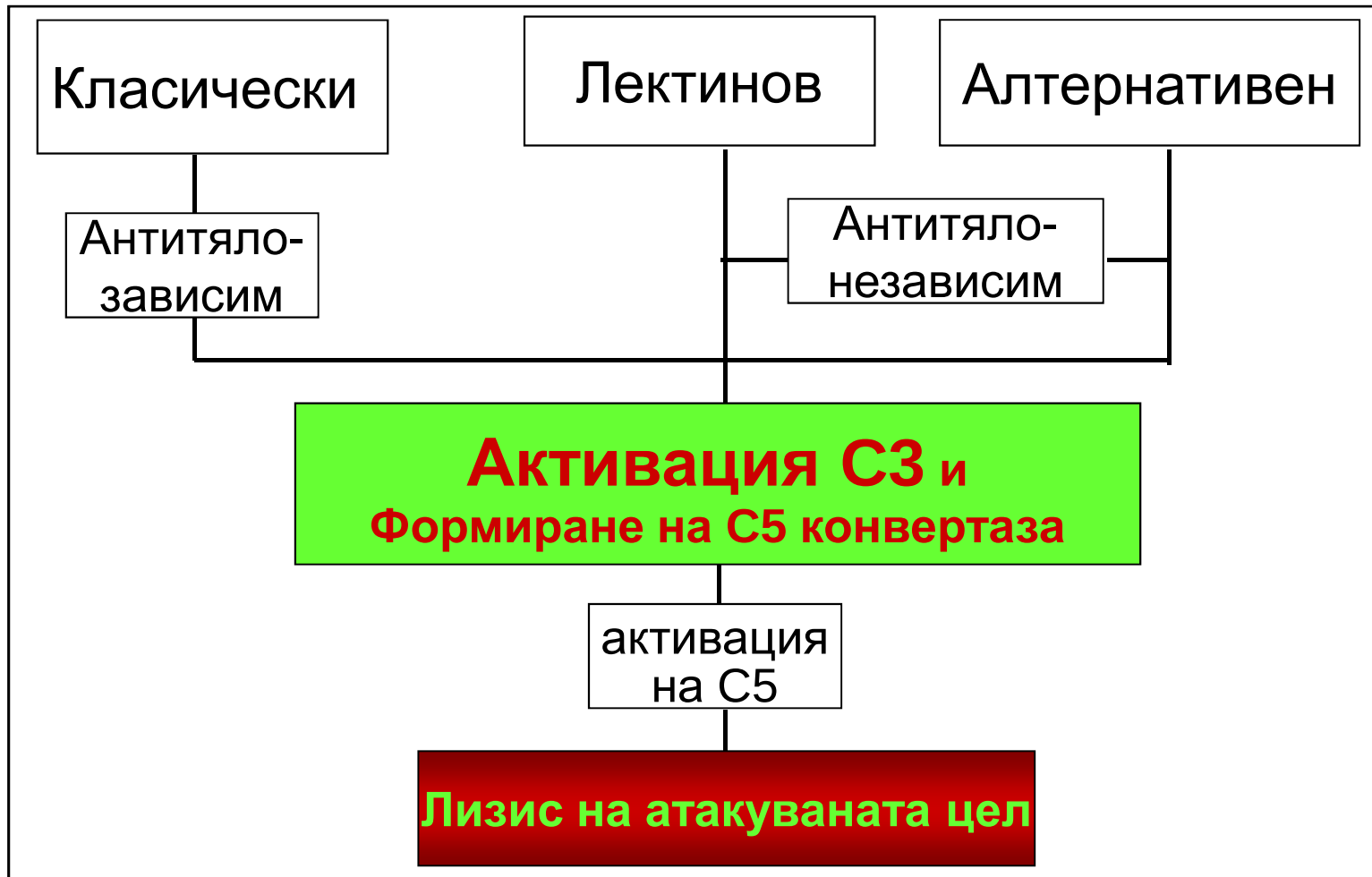
Активираните компоненти обикновено имат хоризонтална черта над означението: *напр.* C1^{qrs}

При ензимно разцепване, по-голямата част от пептида се свързва за активационния комплекс или за мембраната, а по-малкият се освобождава в средата

По-големите, мембранно-свързани протеини обикновено се бележат с “b”, а с “a” се отбелязва по-малката част (напр., C3b/C3a, C4b/C4a, C5b/C5a),

ОСВЕН C2 (по-голямата, мембранно-свързана част е C2a; по-малката е C2b)

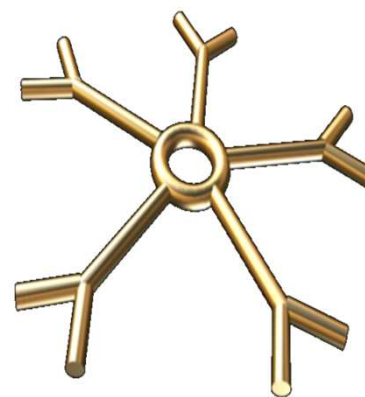
Пътища за активация на комплемента



Класически път

- Главен път за активация на C
- Активира се с участието на:
 - IgM
 - IgG3
 - IgG1
 - IgG2
- Молекулите IgG трябва да се свържат на разстояние 30 – 40 nm една от друга
- Само една молекула IgM може да активира C!

Защо ?



Класически път

- Ретровируси
- Микоплазми
- Трипанозоми
- E. Coli
- Klebsiella

Повечето инфекциозни агенти активират С
по алтернативния път

Класически път

1) Разпознаваща единица: C1 комплекс

- C1 има 3 субединици (C1q, C1r, C1s)
 - свързани една с друга с Ca^{2+}
 - C1q разпознава Fc участъка и се свързва
 - C1r и C1s имат ензимна активност
 - Активацията се изразява и в промяна на формата на молекулите

Класически път

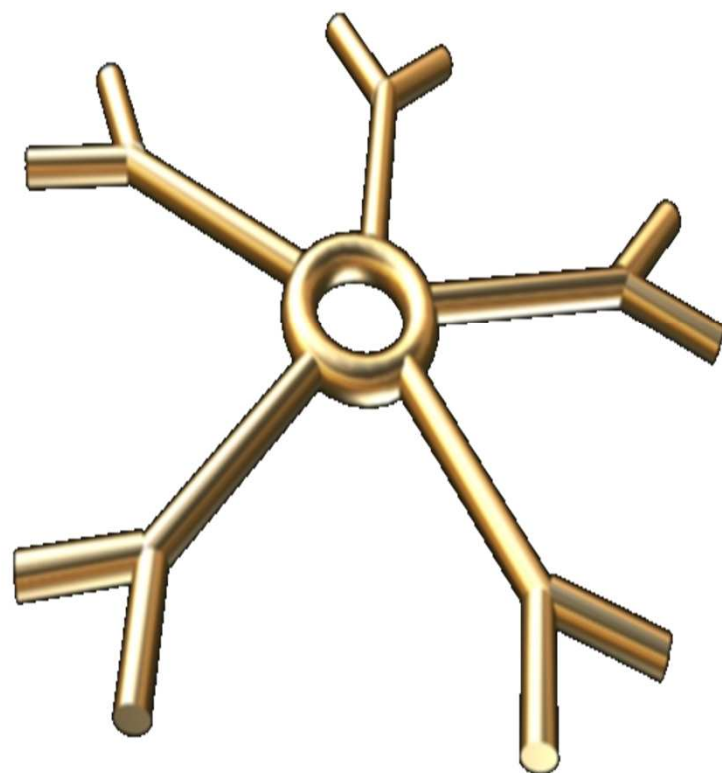
2) Активационна единица

- C4 се конвертира до C4b
- C2 се активира до C2a & C2b
- C2a и C4b се свързват и образуват C3 конвертаза
(C4 свързан с антиген е по възприемчив за свързване с C2b)

- C3 е основна съставка на системата на С
(всяка молекула C2a-C4b разцепва 200 молекули C3)

- Макрофагите имат рецептори за C3 по повърхността си

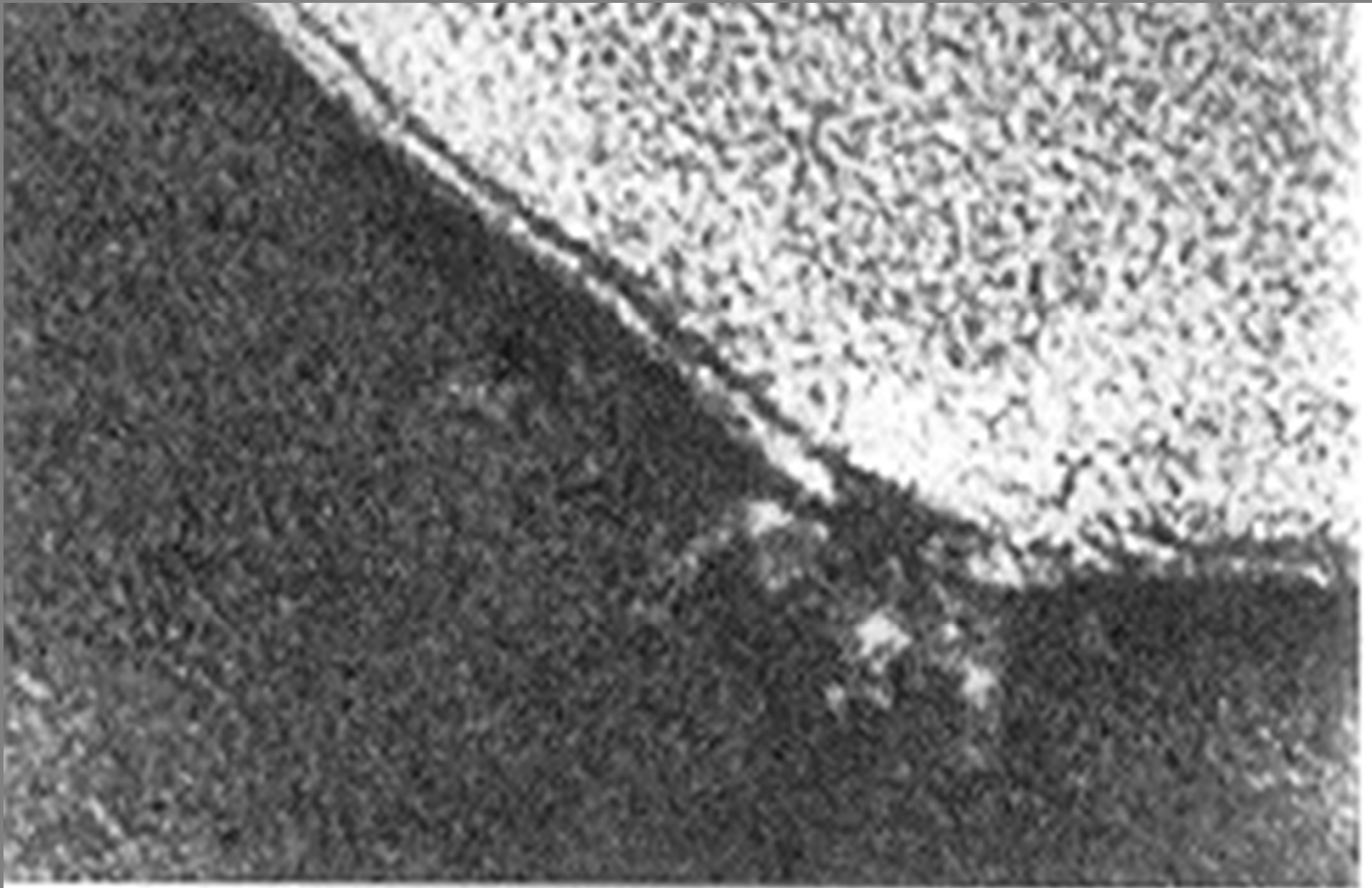
- Ако C3b се свърже на разстояние 40 nm от C4b-2a се формира C5 конвертаза



Класически път

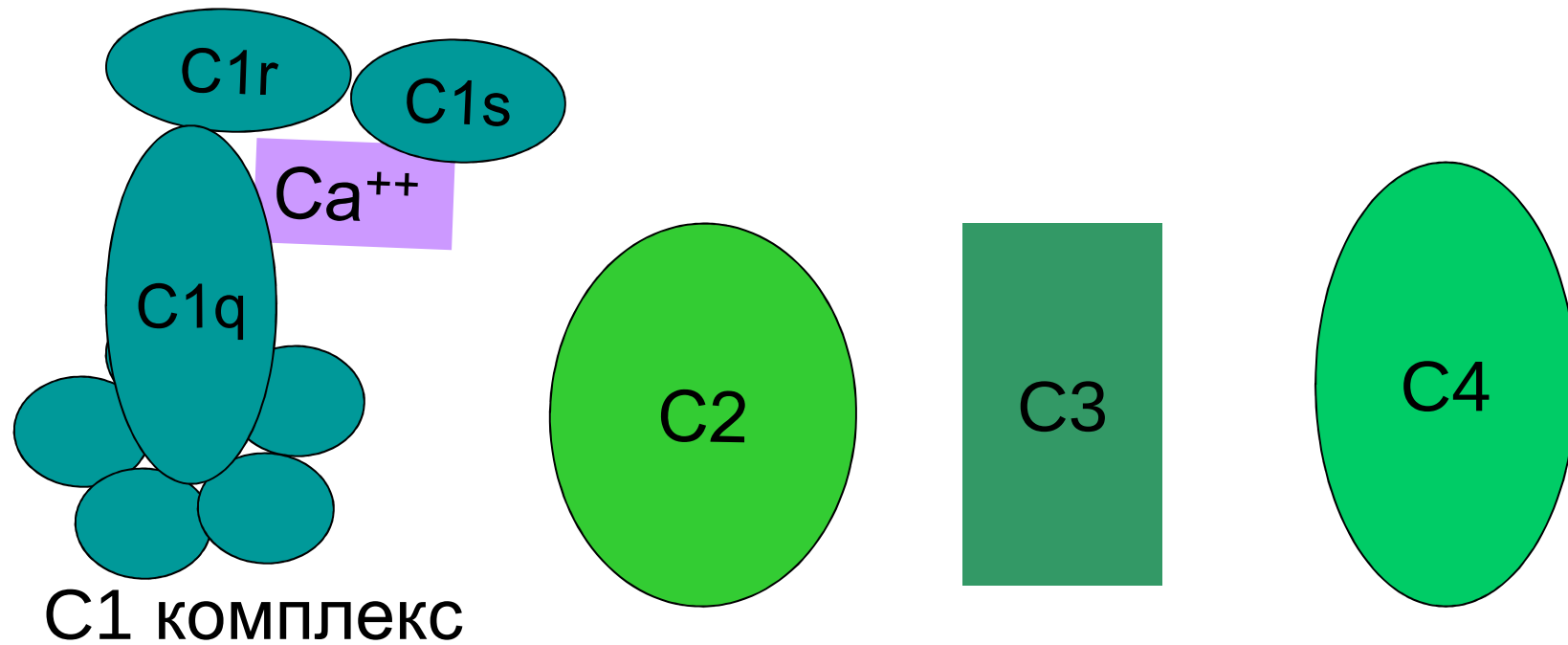
3) Мембранно атакуващ комплекс

- C5 конвертазата разцепва C5 на C5a & C5b
- C5b се свързва към клетъчната мембрана
- C6, C7, C8 & C9 се свързват последователно (не са ензими)
- C9 полимеризира и образува тръбовидна пора в клетъчната мембрана
- Настъпва цитолиза.

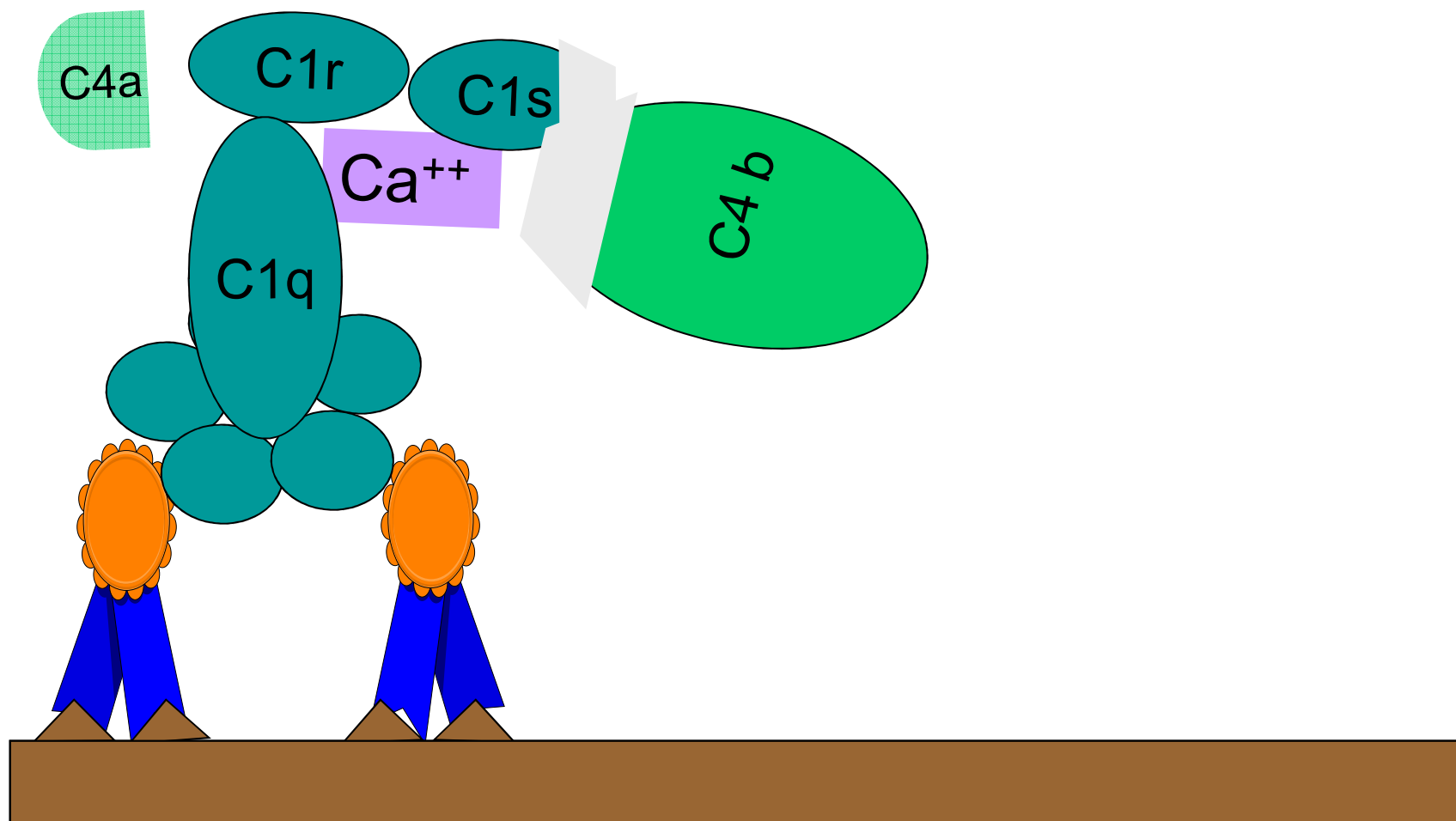


From : Rossi , Principles of Transfusion Medicine

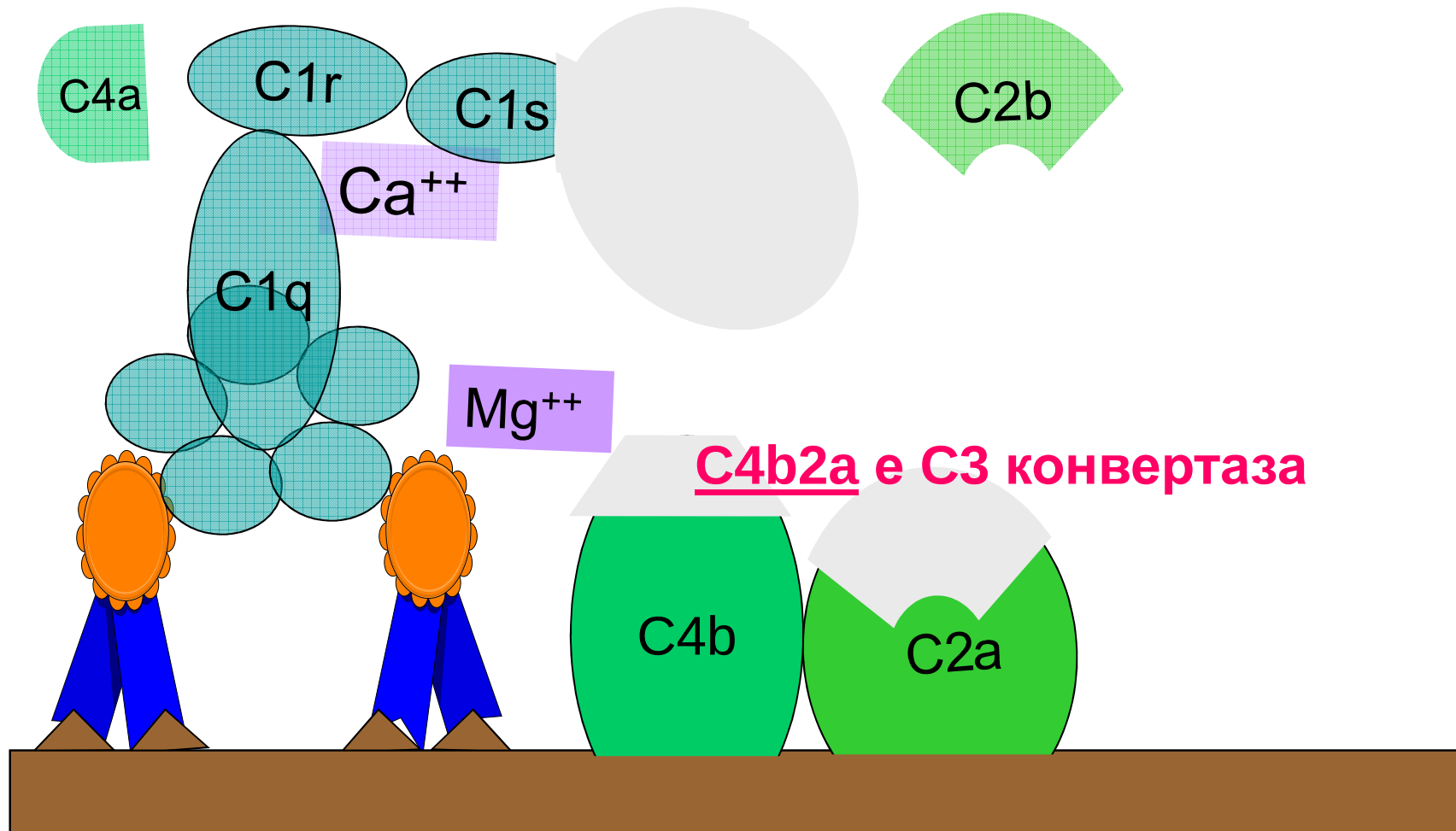
Компоненти на класическия път



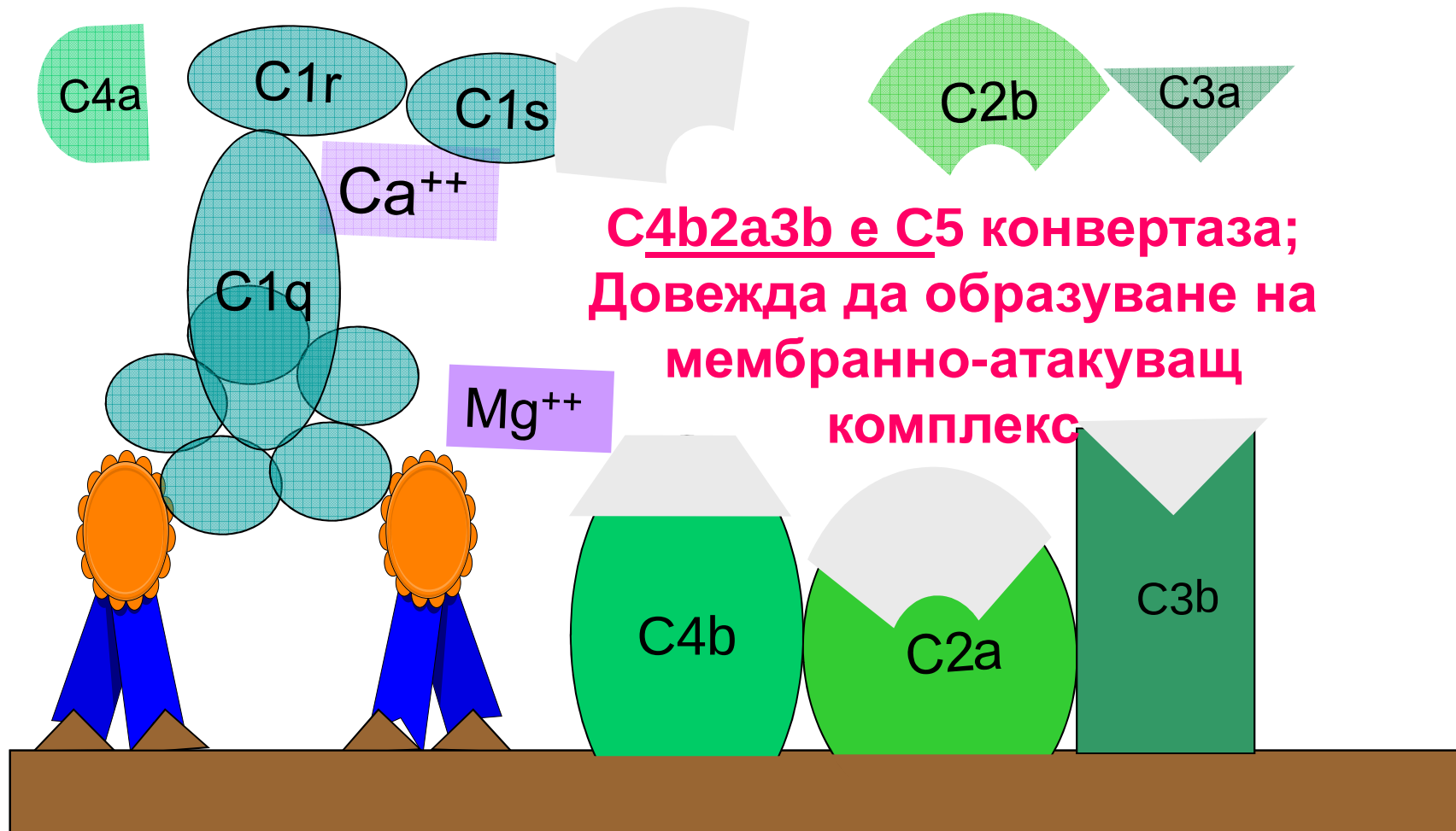
Класически път Образуване на C3-конвертаза



Класически път Образуване на C3-конвертаза



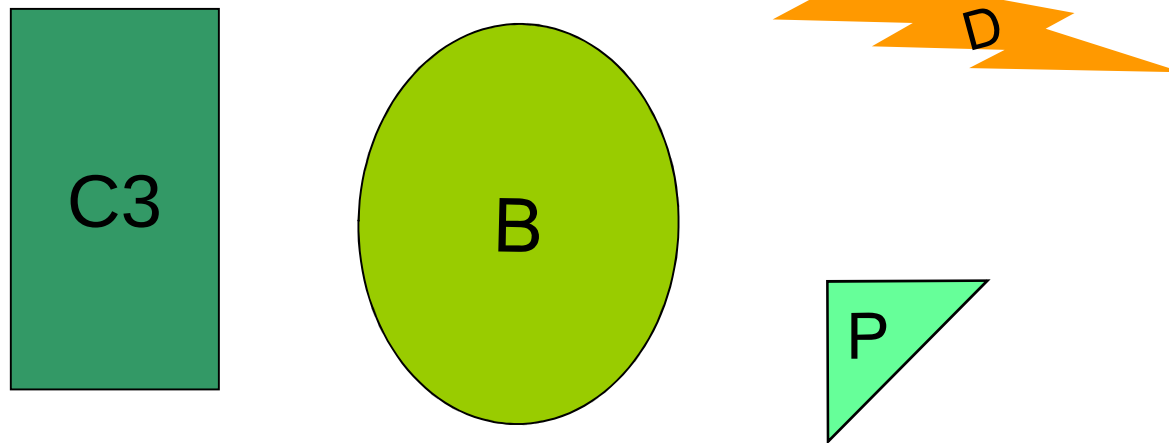
Класически път Образуване на C3-конвертаза



Алтернативен път

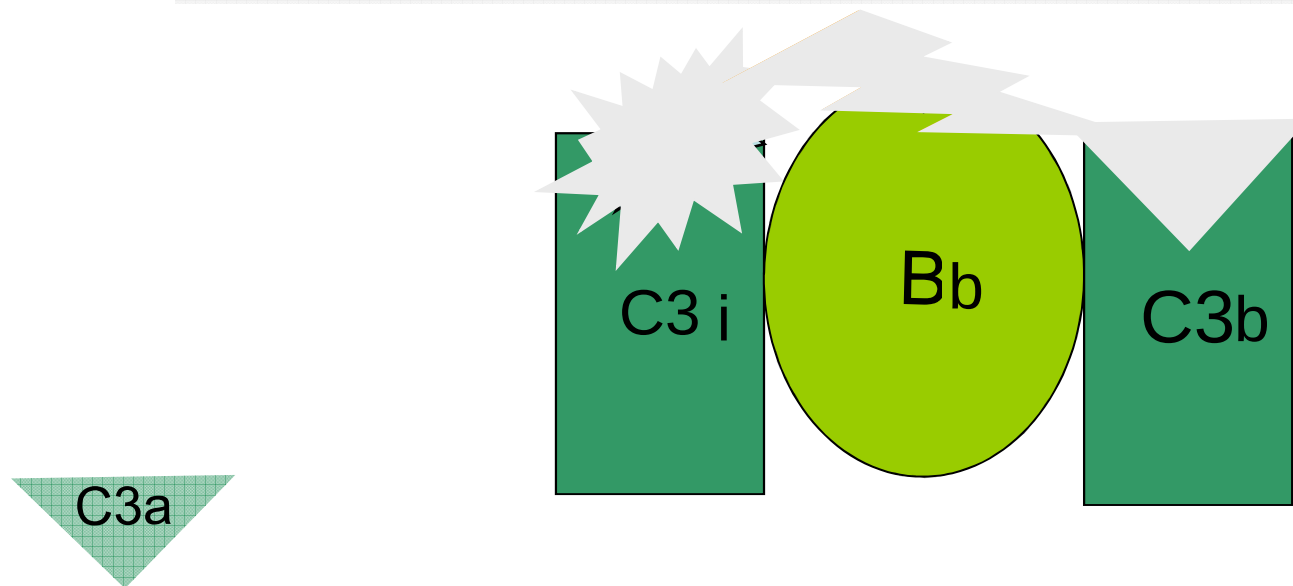
- Pillemer 1957 г.
- По-стар еволюционно
- Не е необходимо Ab за активацията

Компоненти



Спонтанна C3 активация

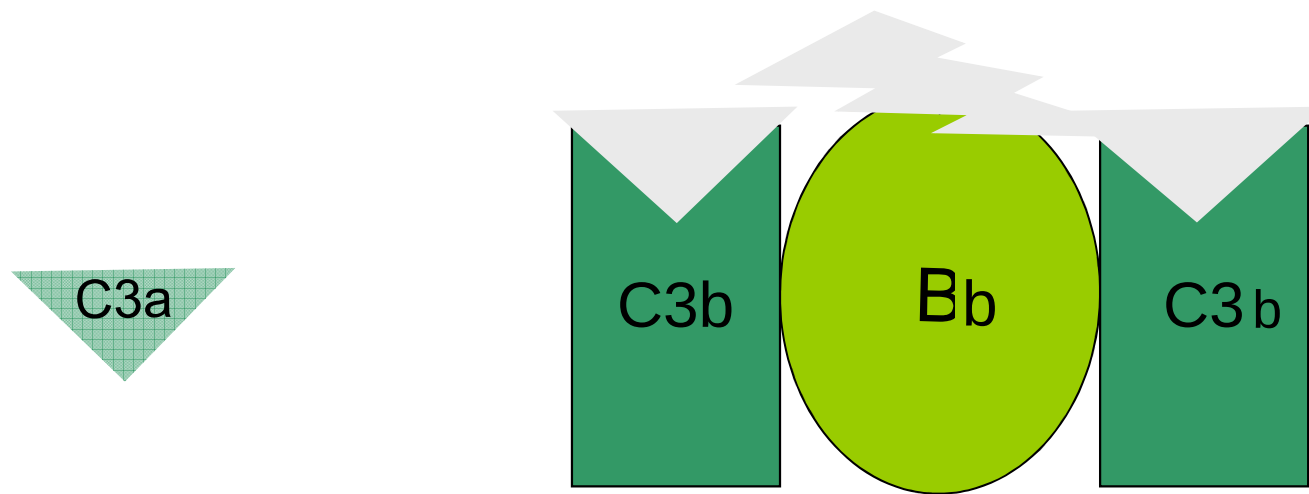
Образуване на C3 конвертаза



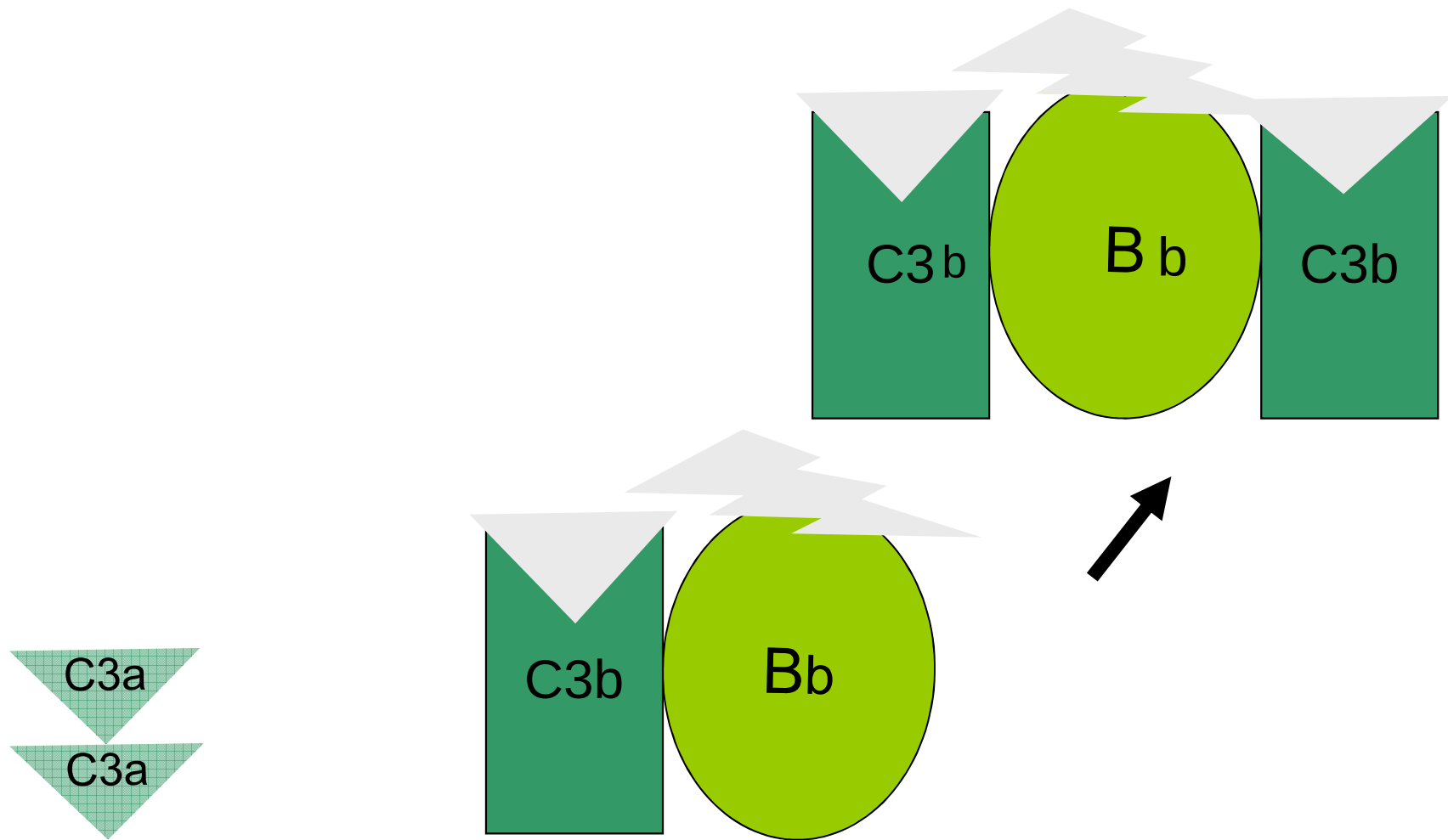
Комплексът C3iBb има много къс полуживот

С3-активация амплификационна бримка

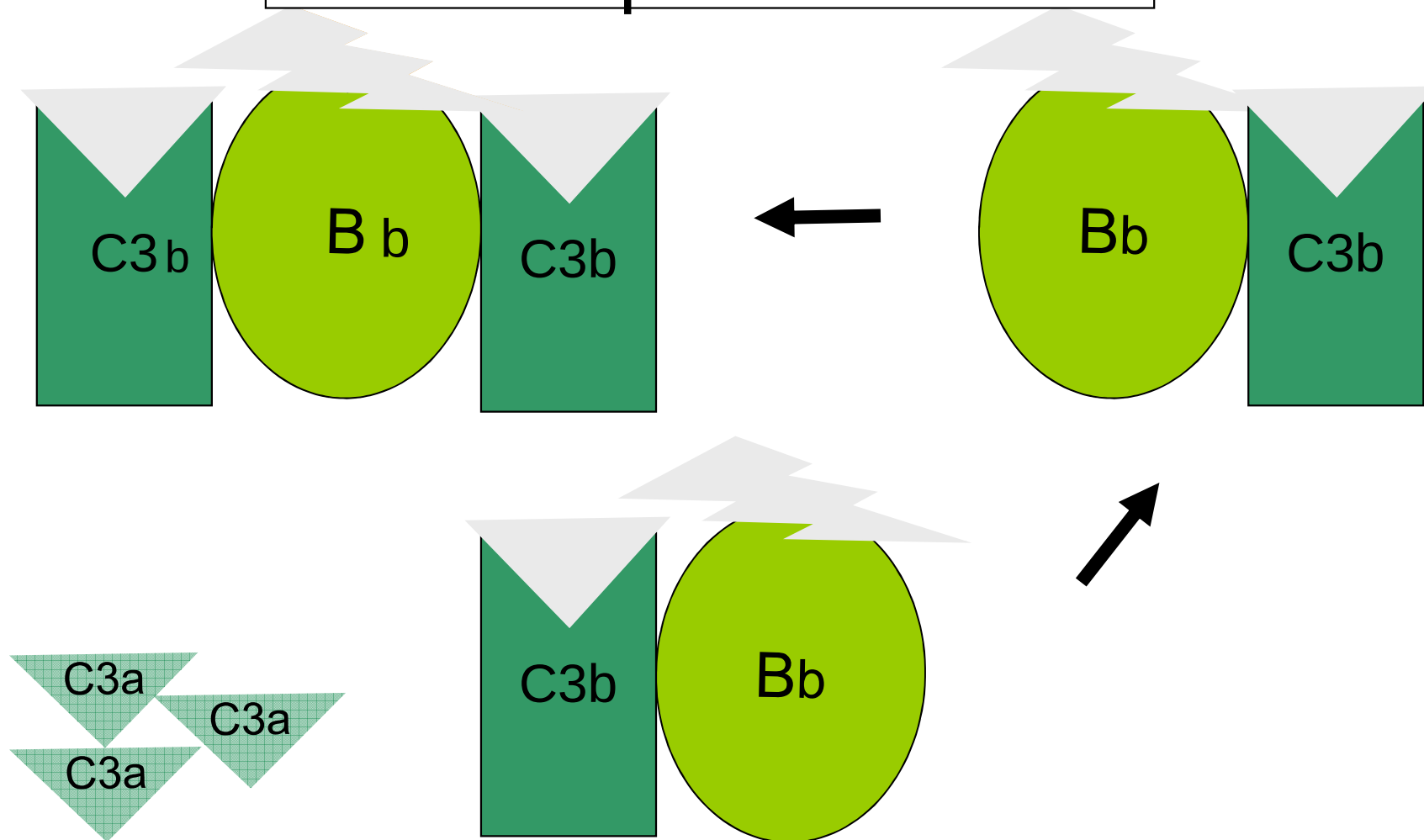
Ако се генерира спонтанно
C3b не се разрушава



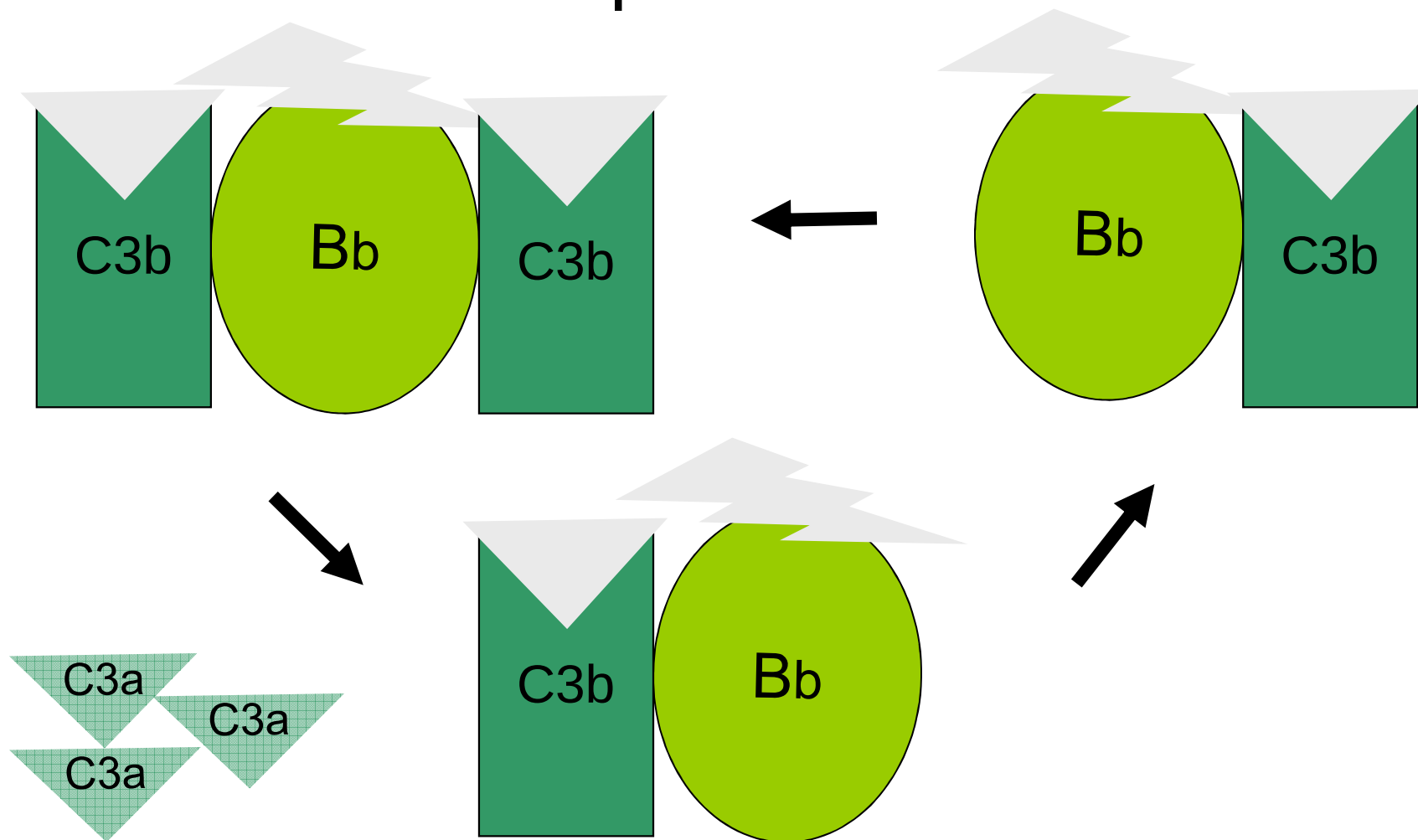
С3- активация амплификационна бримка



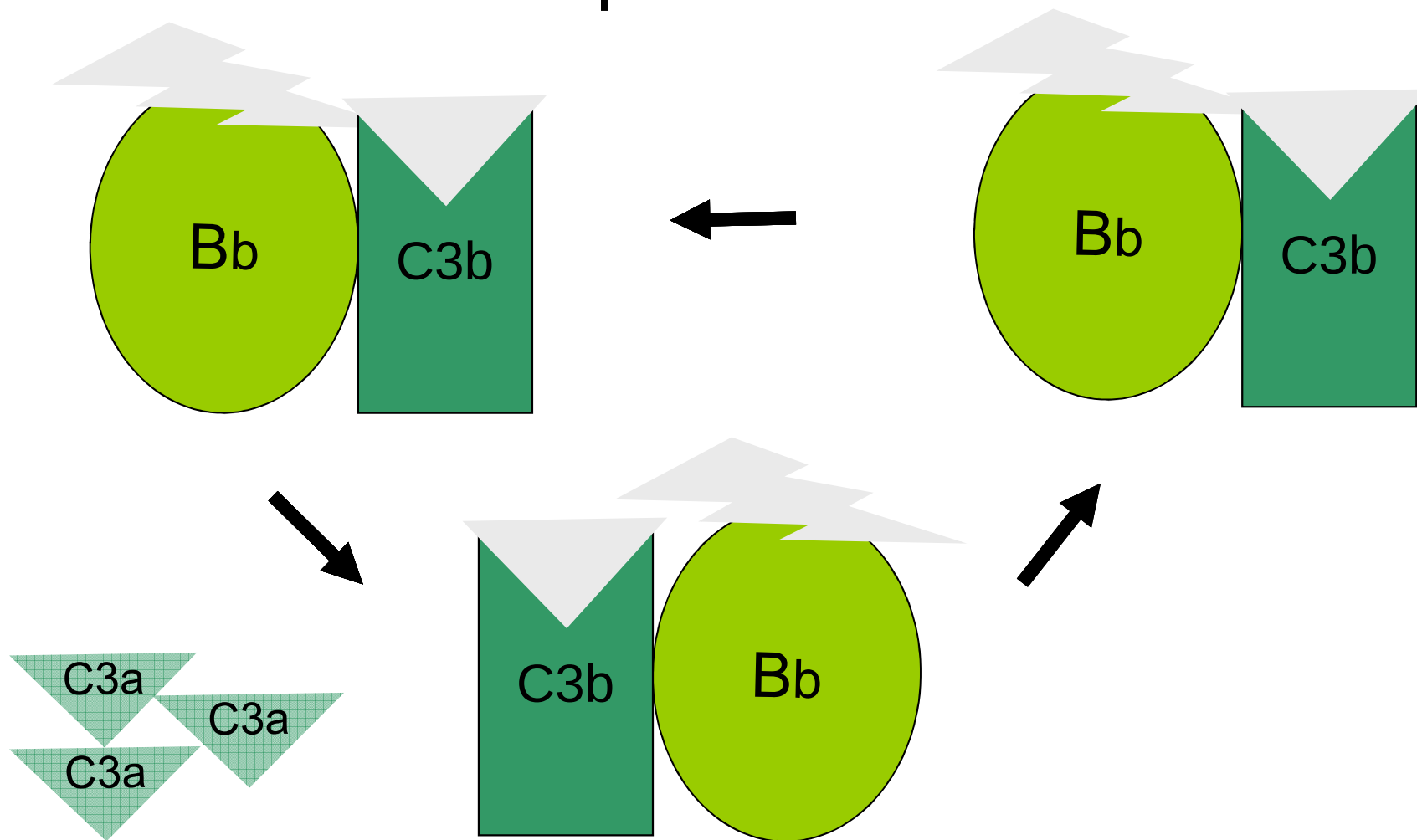
С3- активация амплификационна бримка



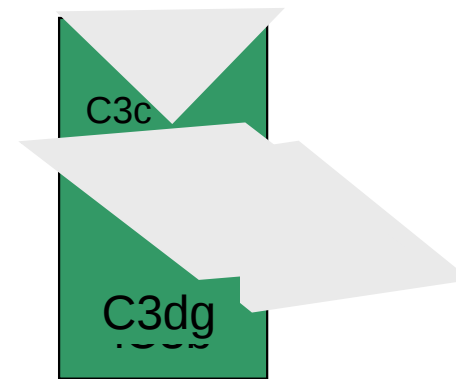
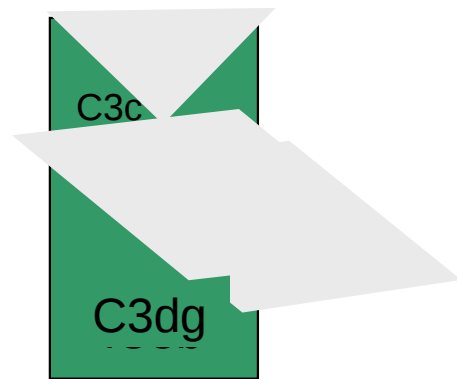
С3- активация амплификационна бримка



С3- активация амплификационна бримка



Деградация на спонтанно получения C3b

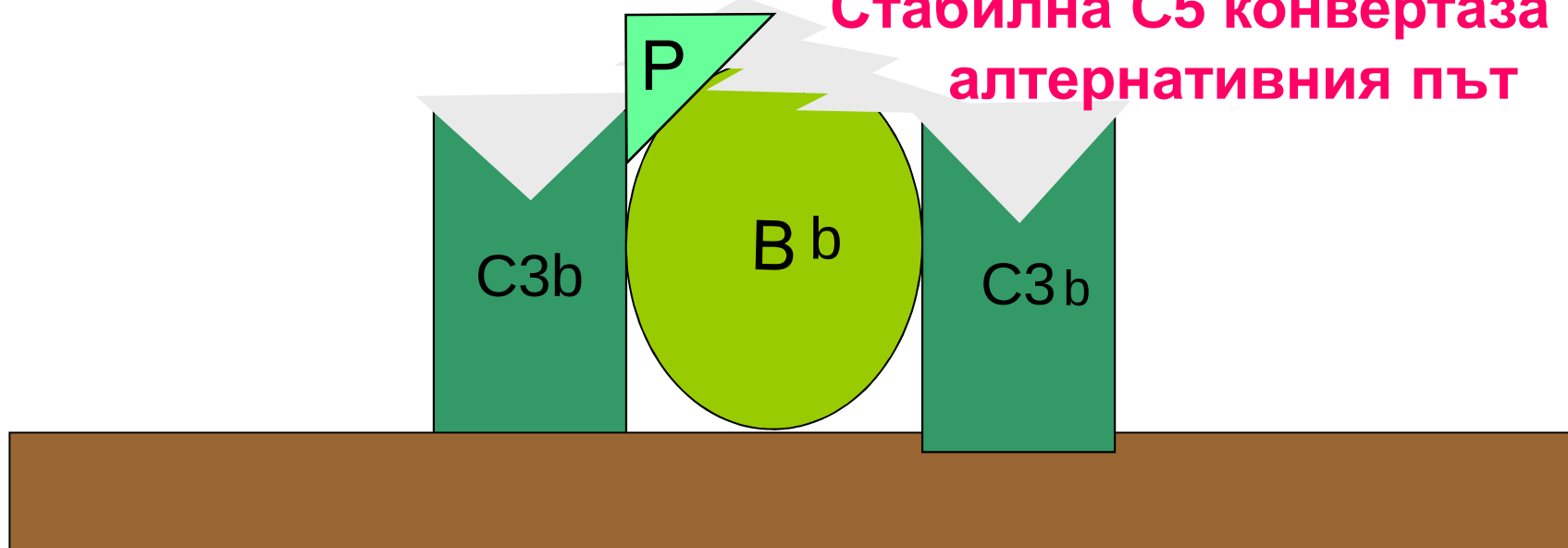


C3b стабилизация и C5 активация

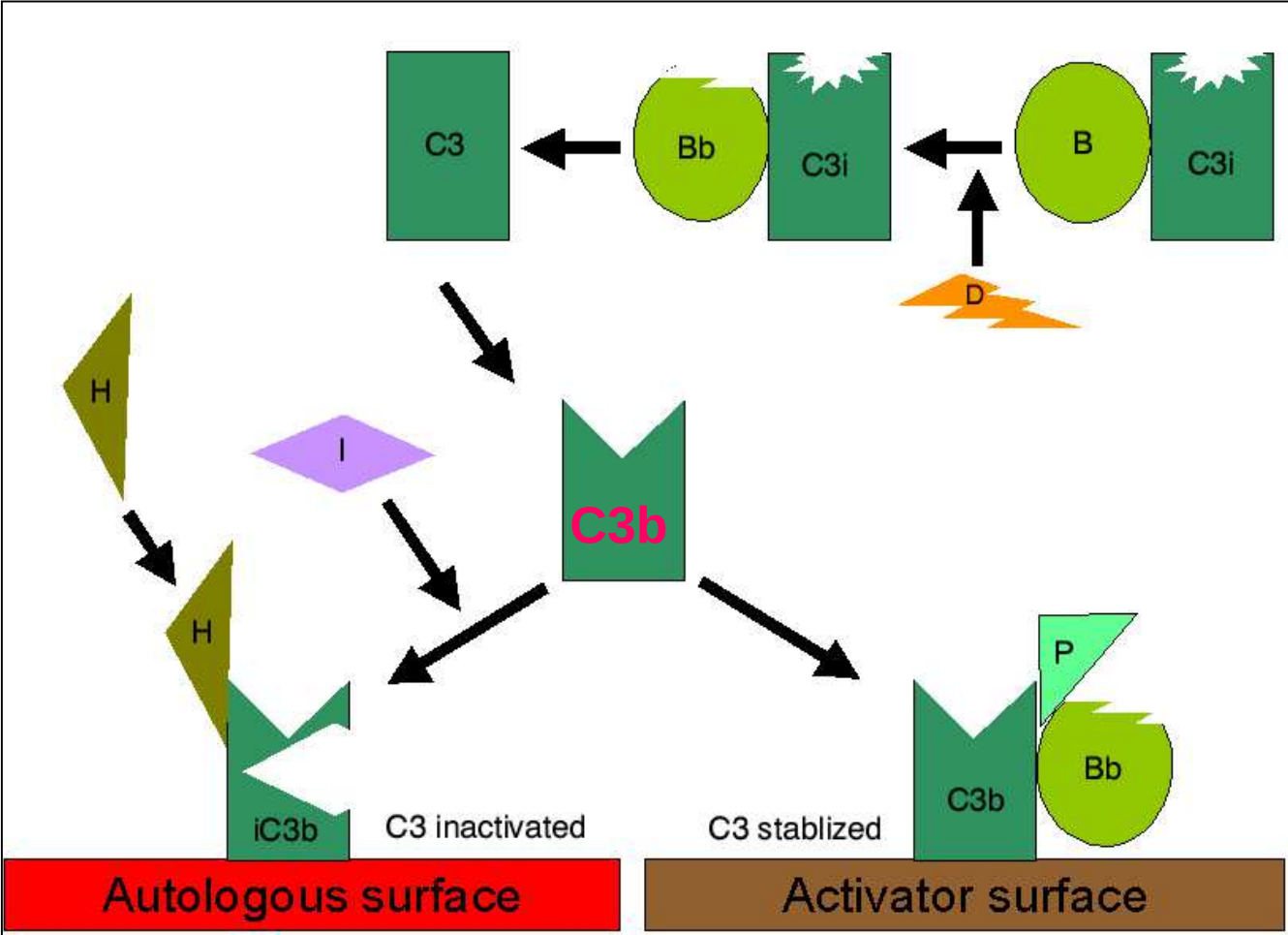
C3b намира
активатор
(протектор)

C3a

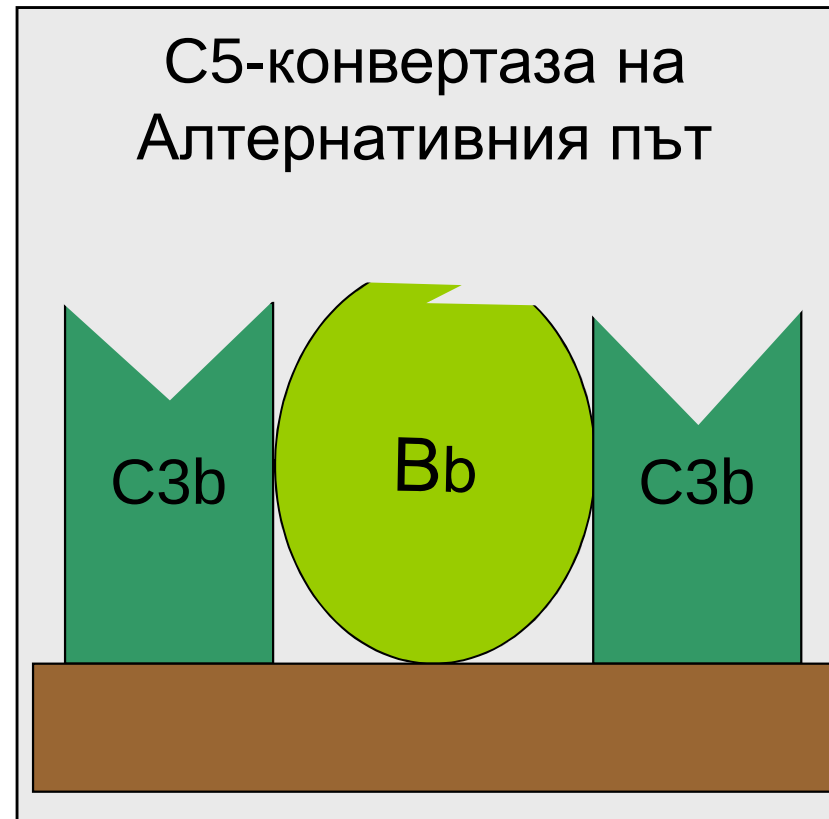
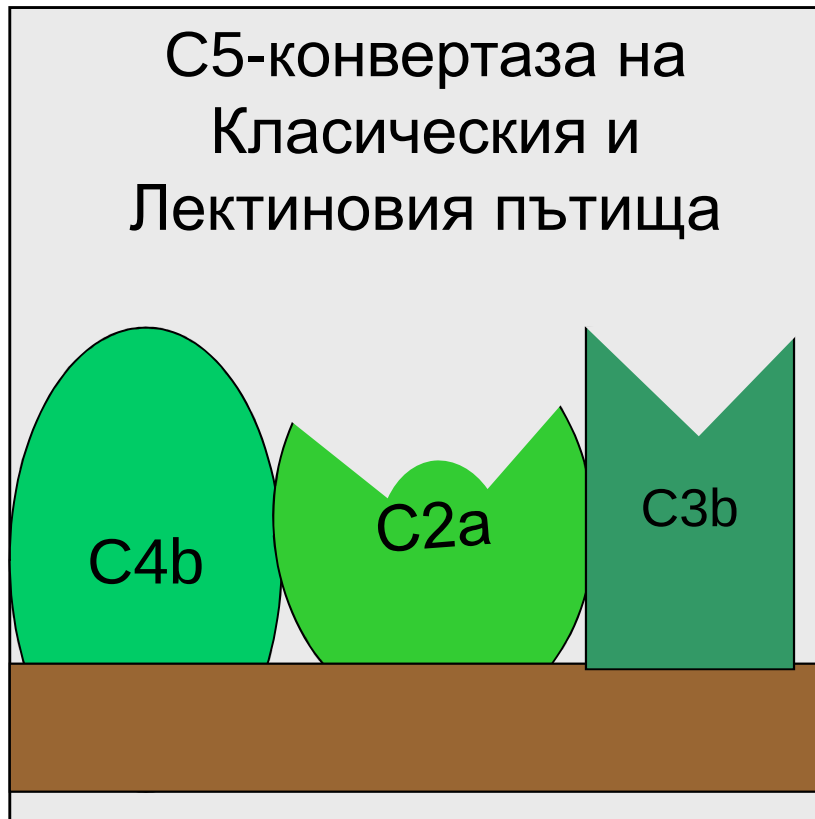
Стабилна C5 конвертаза на
алтернативния път



СЗВ саморегулация и регулация на клетъчната повърхност



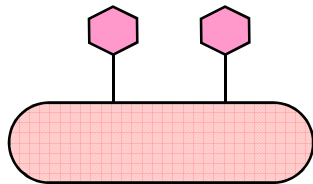
Два пътя на C5-конвертазата



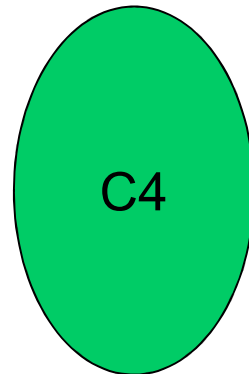
Маноза-свързан Лектинов път

- Най-късно открит
- След активиране на MASP - като класически път
- Не е необходимо Ab за активацията

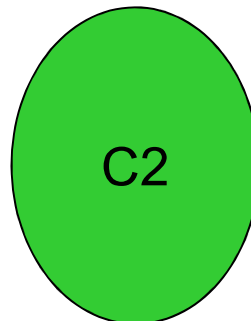
Компоненти



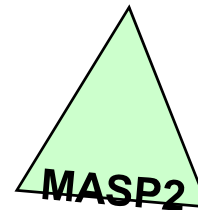
Маноза-свързващ
лектин



C4



C2



MASP2

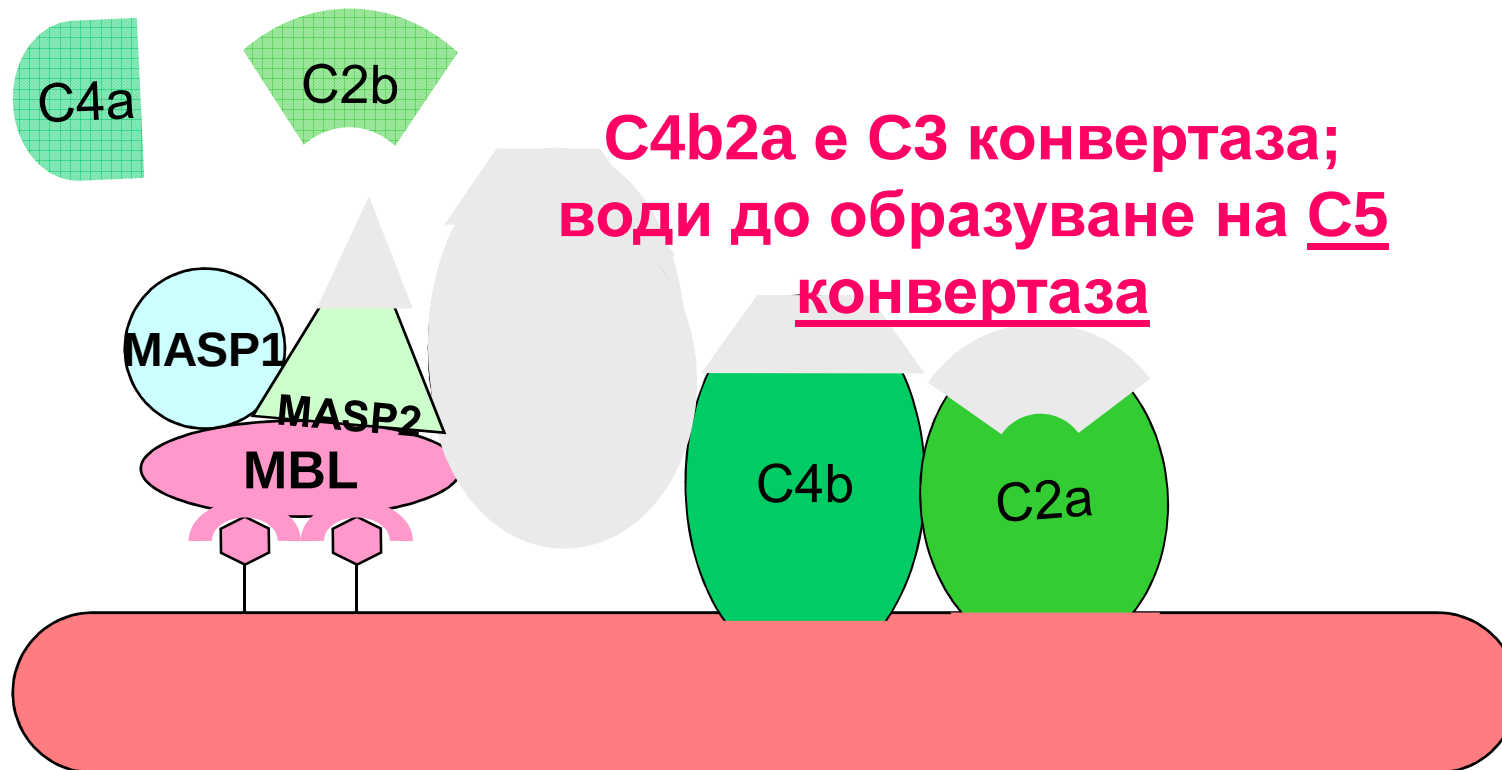


MASP1

Маноза-асоциирана
естераза – два
компонента

Лектини – белтъци, свързващи захаридни остатъци с висока специфичност. Играят роля при разпознаването на клетки и др. белтъчни молекули. Напр. някои вируси използват лектини за да се прикрепят към клетката-гостоприемник

Маноза-свързан лектинов път

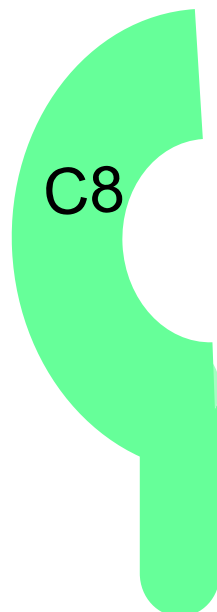
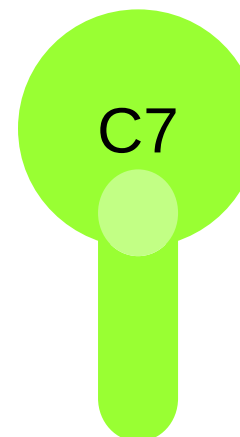
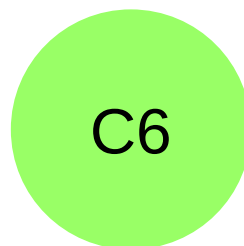
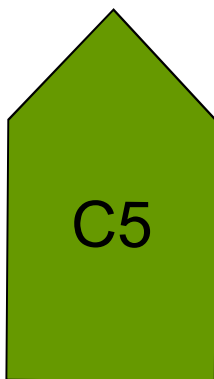


Литичен път – разрушаване на мембраната на прицелната клетка

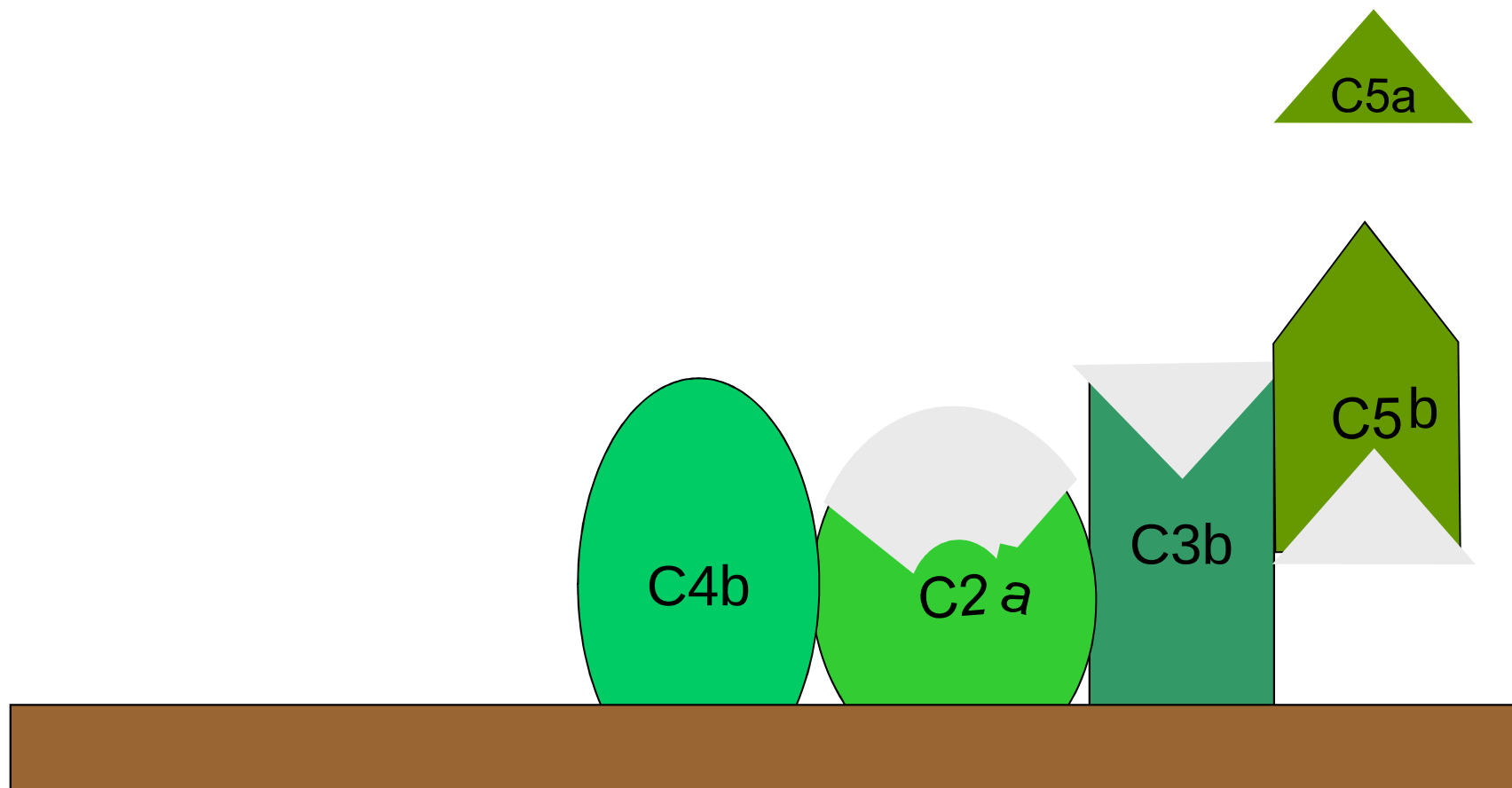
Действието на C5 конвертаза
довежда до активация на

Литичния път

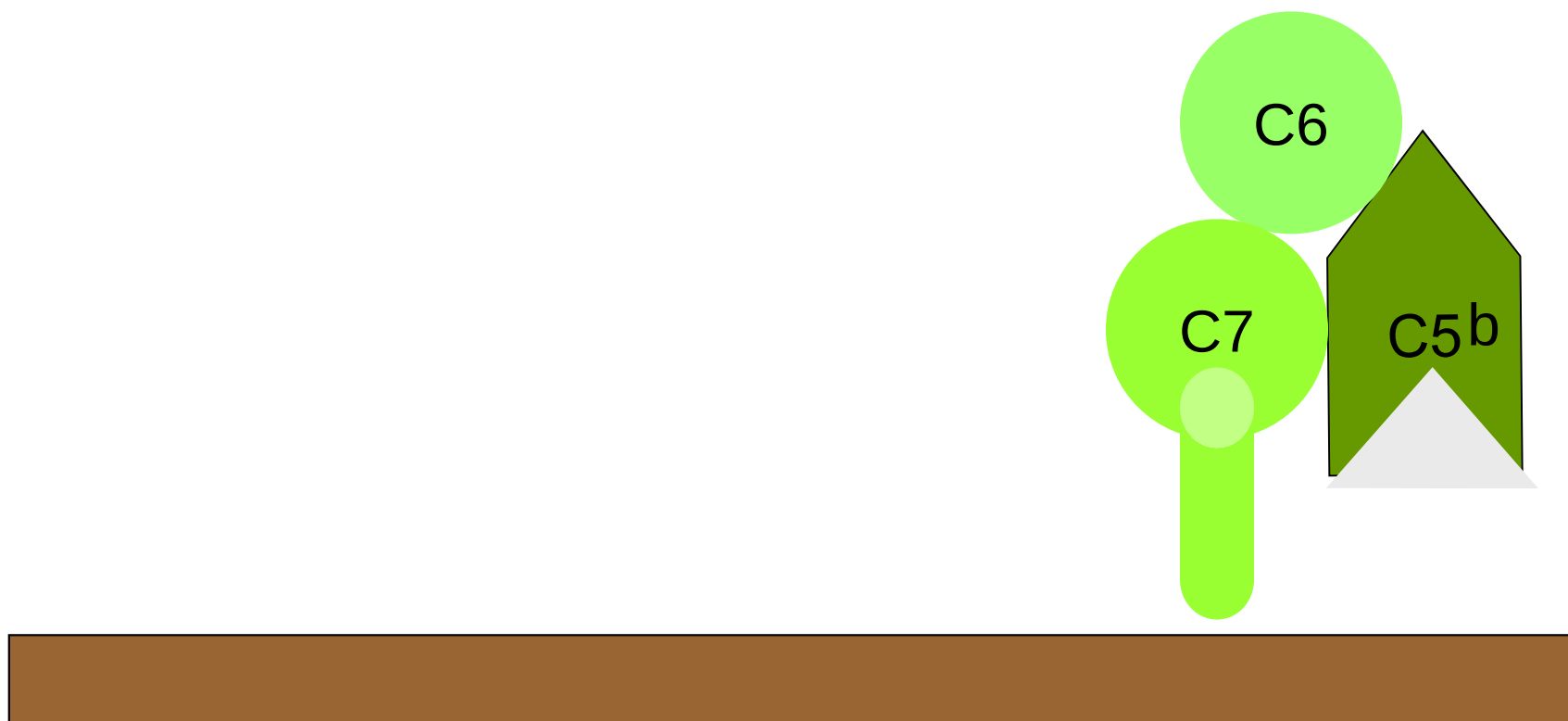
Компоненти на литичния път



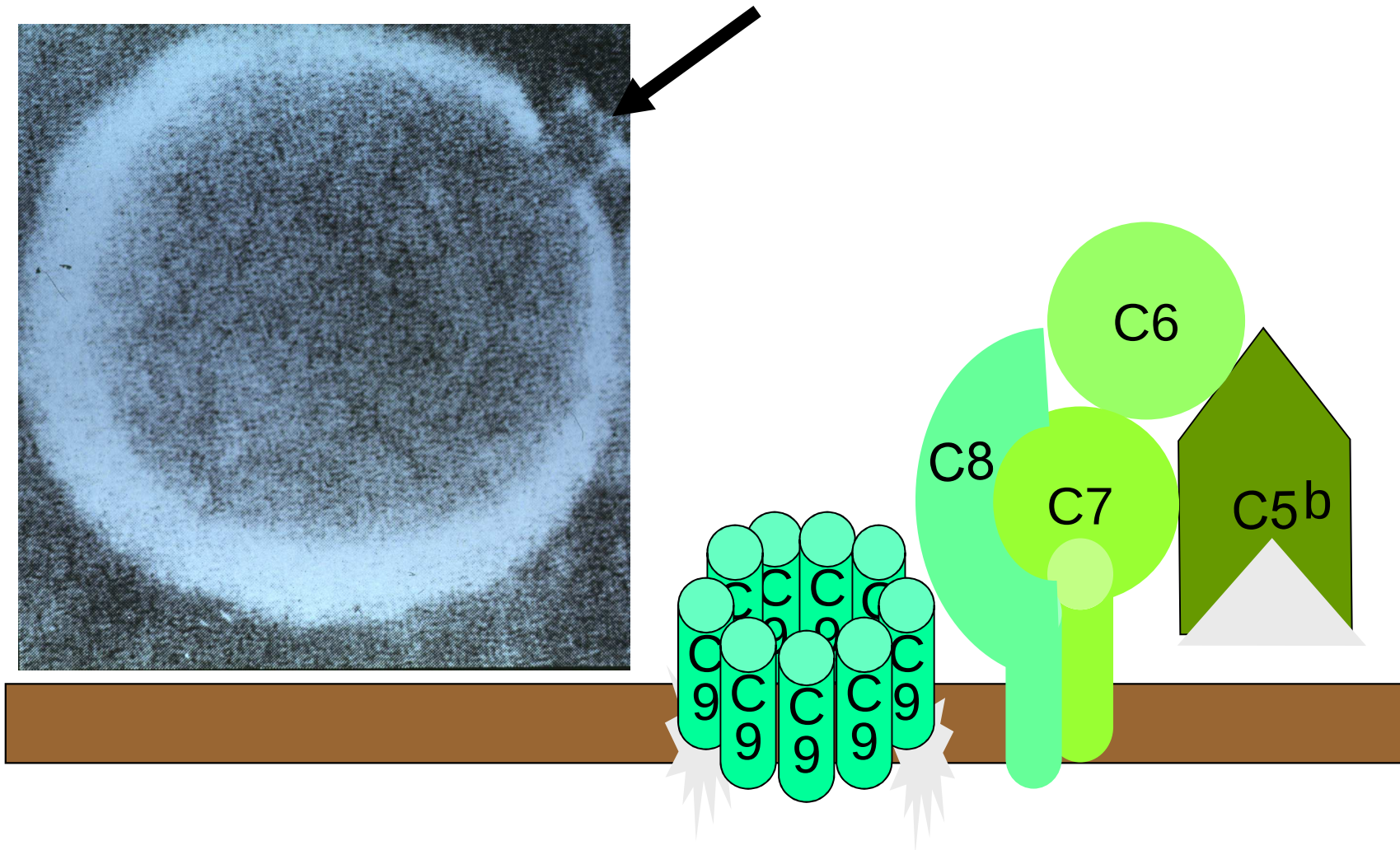
С5-активация на литичния път



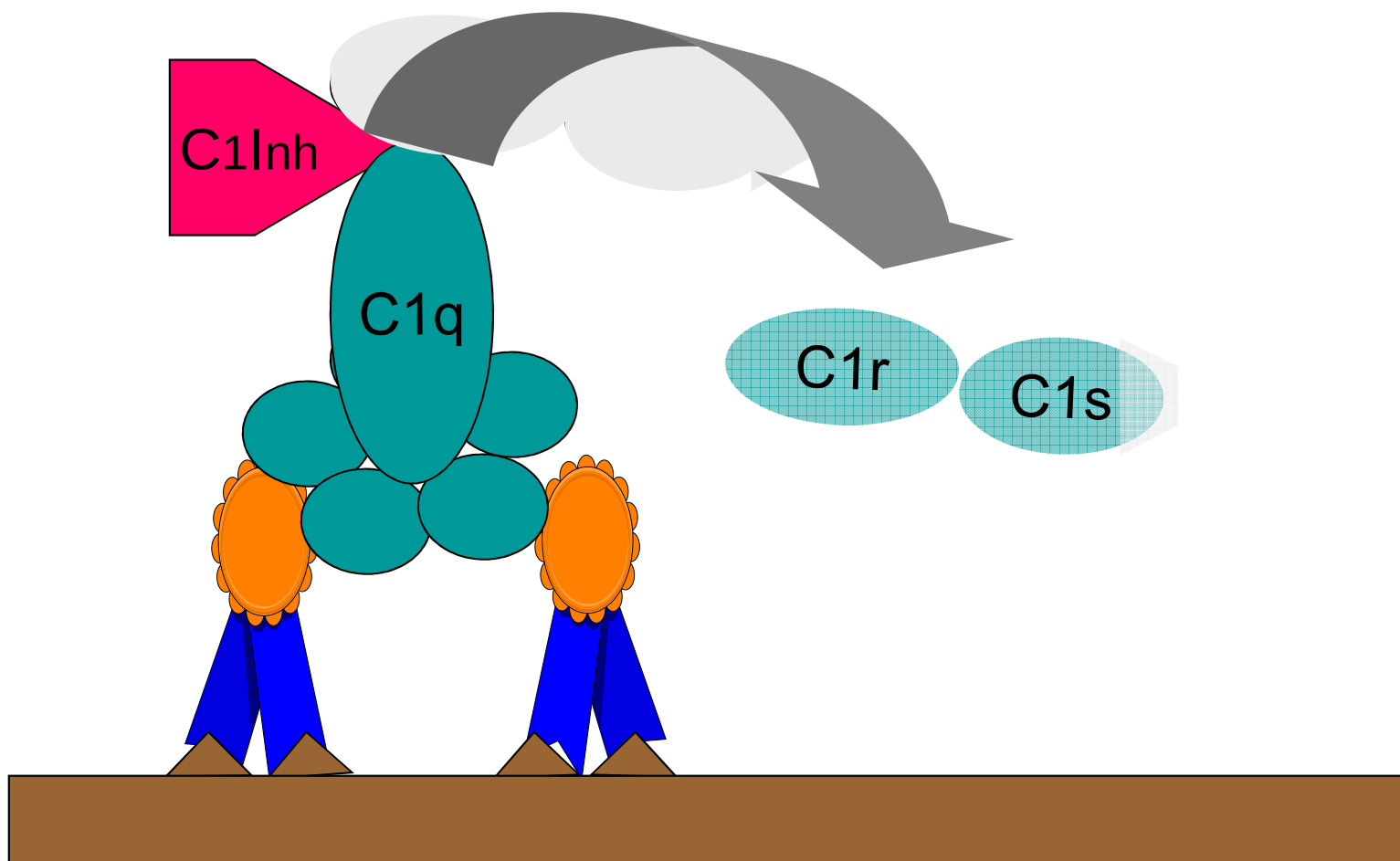
Асемблиране на литичния комплекс



Вмъкване на литичния комплекс в клетъчната мембрана



Разграждане на C1qrs



Биологични свойства на продуктите на активация на С

Продукти	Биологични свойства	Регулация
C2b (прокинин)	едем	C1-INH
C3a (анафилатоксин)	Дегрануляция на мастоцити; увеличена съдова пропускливост; анафилаксия	Карбокси- пептидаза- В (C3-INa)

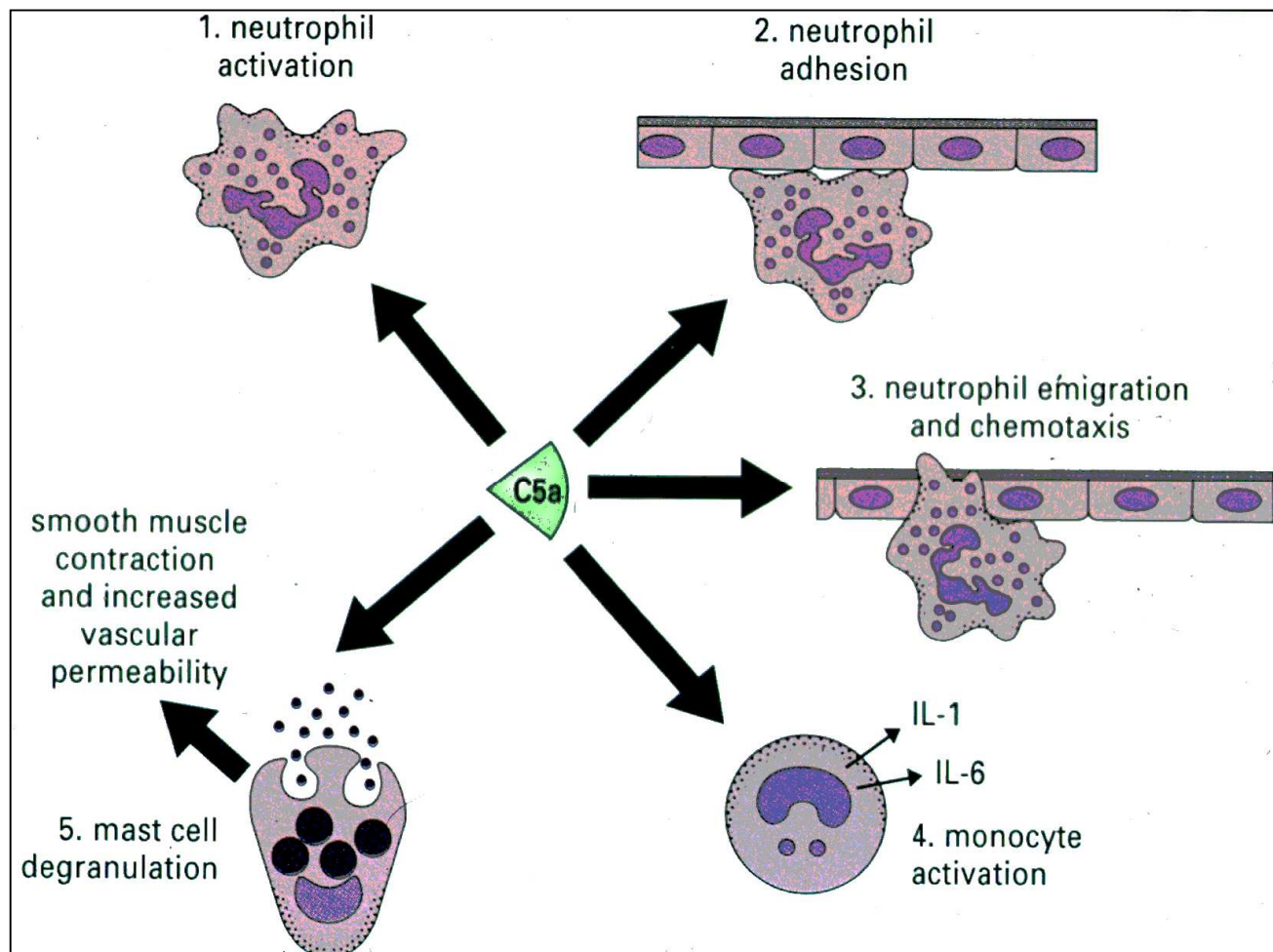
Биологични свойства на продуктите на активация на С

Продукти	Биологични	Регулация
С3b (опсонин)	свойства опсонизация; фагоцитна активация	фактори Н & I
С4a (анафилатоксин)	като С3, но по-слаб	(С3-INA)
С4b (опсонин)	опсонизация; фагоцитоза	С4-ВР, фактор I

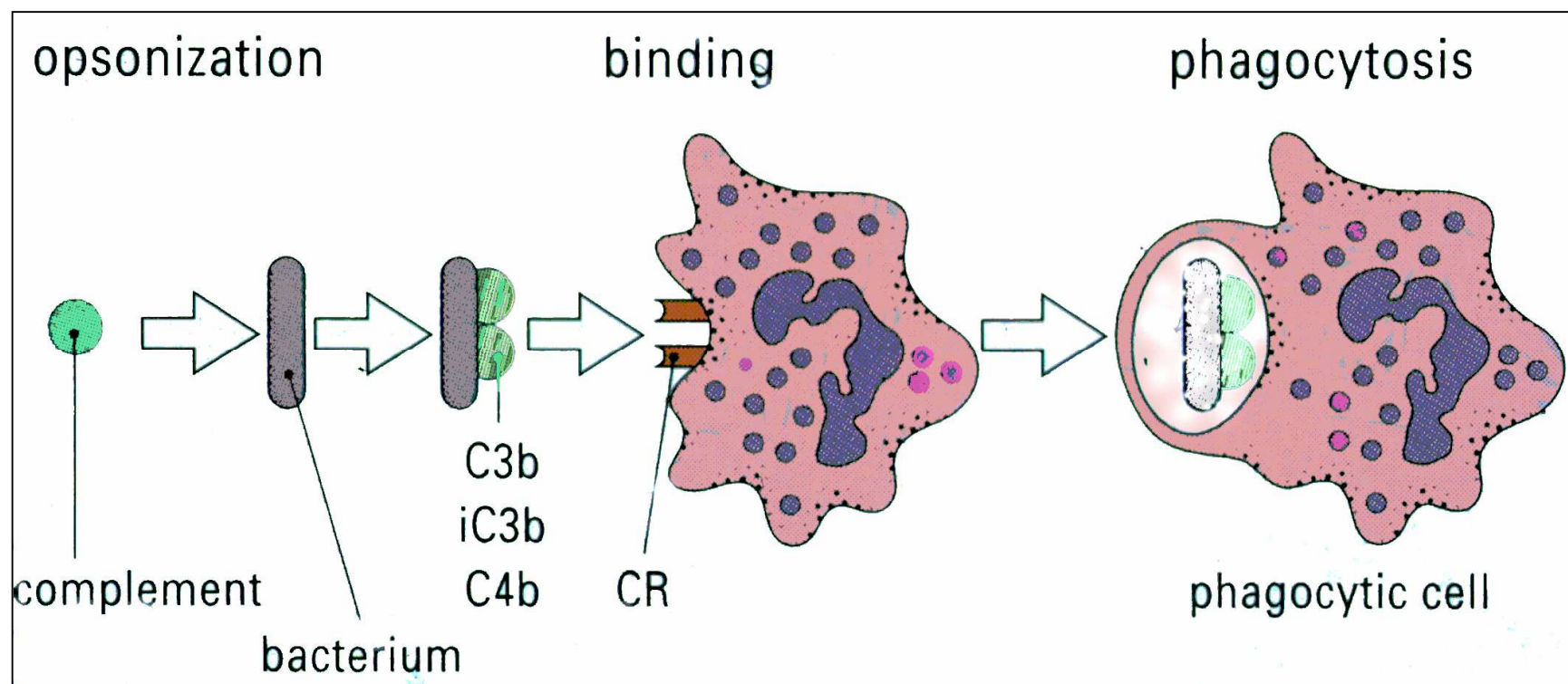
Биологични свойства на продуктите на активация на С

Продукти	Биологични свойства	Регулация
C5a (хемотаксичен фактор)	Анафилактичен като C3, но по-силен; Привлича и активира & PMN, неутрофилна агрегация, стимулация на оксидативния метаболизъм	Карбокси- пептидаза- C (C3-INa)
C5b67	хемотаксис, свързва се и към други мембрани	протеин-S

Биологични ефекти на C5a



Опсонизация и фагоцитоза



Гени за компонентите на С

Chromosome 6p - HLA

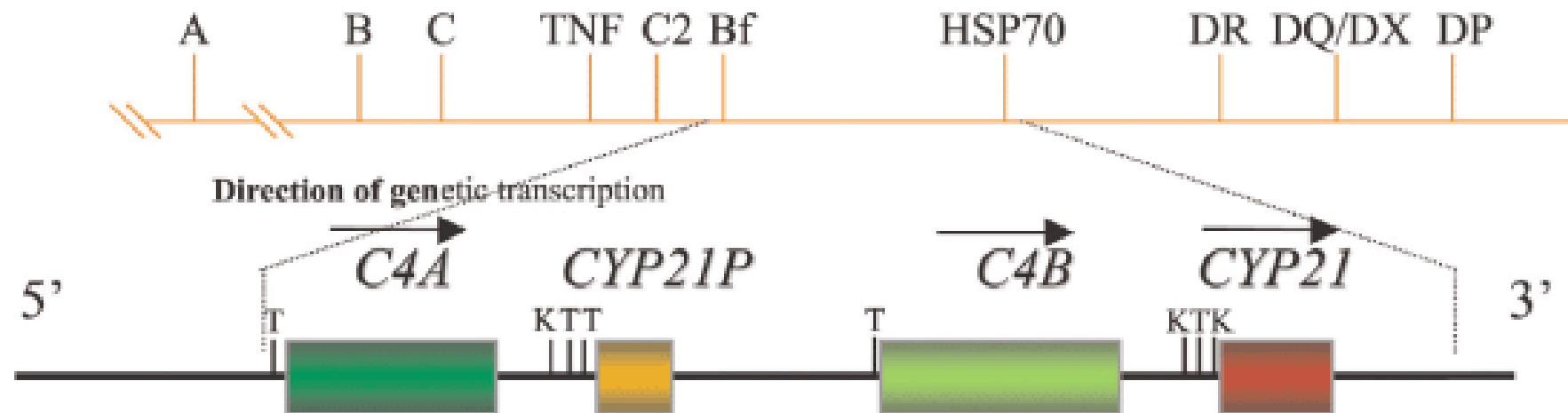


Figure 1 - Schematic representation of human major histocompatibility complex class III.

Лабораторни тестове базирани на компонентите на C

Не е необходимо формирането
на решетка

Реакция свързване на комплемента (РСК)

- **Метод**

- Ag се смесва с тестируания серум за да свърже Ab (ако има)
- Добавя се стандартно количество на С
- Добавят се еритроцити, покрити с Abs
- Определя се степента на хемолиза

