

Grundlagen der Immunologie

6. Vorlesung

Das Komplementsystem

Humorale Effektor-Mechanismen

- **Komplement-vermittelte – angeborene**
- Immunglobulin-vermittelte – spezifische

Warum ist Komplementaktivierung wichtig?

- Es gehört zur angeborenen (unspezifischen) Immunantwort
- Es ist eine sofortige Antwort
- Es ist das erste und wichtigste Effektorsystem der humoralen Immunantwort → es ist eines der Serum-Enzymsysteme
- Es beeinflusst gleichzeitig die spezifische Immunantwort
- Es ist das während der Evolution am frühesten erschienene, älteste Element des Abwehrsystems von verschiedenen Organismen

Seine Funktionen

1. Infektabwehr:

- Antikörper an ihrer antibakteriellen Wirkung „komplementieren“
- Die Opsonisierung der Antigenpartikel (Mikroorganismen) → Phagozytose
- Die Membranzerstörung (Lyse) von Pathogenen und Ig-markierten Zellen
- Die Regulation von Entzündungsprozessen: Chemotaxis und Aktivierung von Leukozyten

2. Interaktion zwischen natürlichem und erworbenen Immunsystem

3. Beseitigung von Immunkomplexen und apoptotischen Zellen

Entdeckung des Komplementsystems

1890: **Jules Bordet's** Experiment:

- Immuneserum gegen *Vibrio cholerae* führt zur Lyse der Bakterien *in vitro*
- Aufwärmung dieses Immuneserums führt zur Inaktivierung des Serums
- Wenn zu diesem Serum ein „Nicht-immun“-Serum zugegeben wird, wird seine bakterientötende Fähigkeit wiederhergestellt.
- **Es gibt Plasmaproteine, die Antikörper an ihrer antibakteriellen Wirkung „komplementieren“ können**

Paul Ehrlich:

Es gibt zwei Komponenten des ANTISERUMS:

- hitzestabil: **spezifische Antikörper** → Erkennung, Spezifität
- wärmeempfindliche Komponente: → Lyse → **KOMPLEMENT**

Komplementfaktoren

- Inaktive Enzym-Prekursoren = Serin-Protease im Serum und Körperflüssigkeiten, die wiederum die Entstehung anderer Enzyme katalysieren: → Enzym-Kaskade
- Zelloberflächenrezeptoren - Komplementrezeptoren (CR) zur Bindung aktivierter Komplementfaktoren (C3b)
- Regulatorische Proteine: lösliche Moleküle und Zelloberflächmoleküle

Komplementaktivierungswege

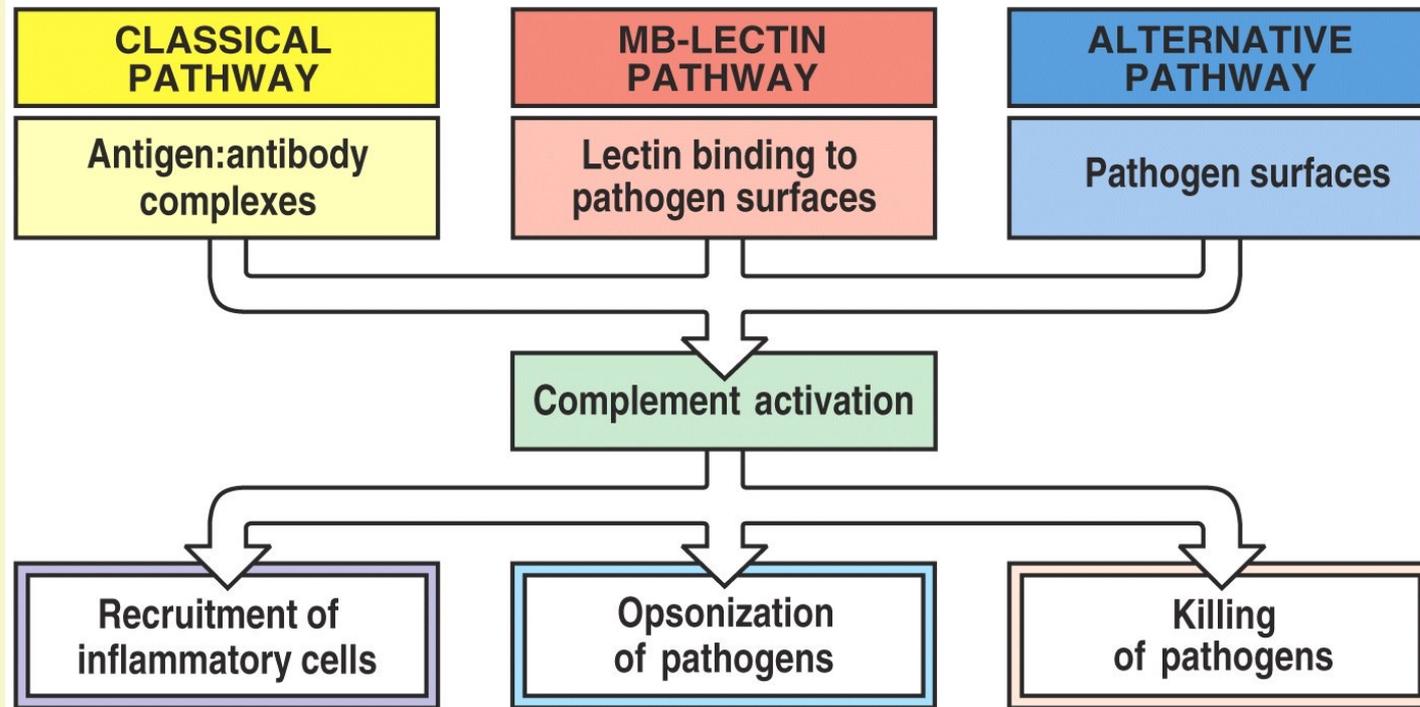


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementaktivierungs-Signale

Klassischer Aktivierungsweg: IgM-, IgG1-, IgG2-, IgG3-haltige Immunkomplexe

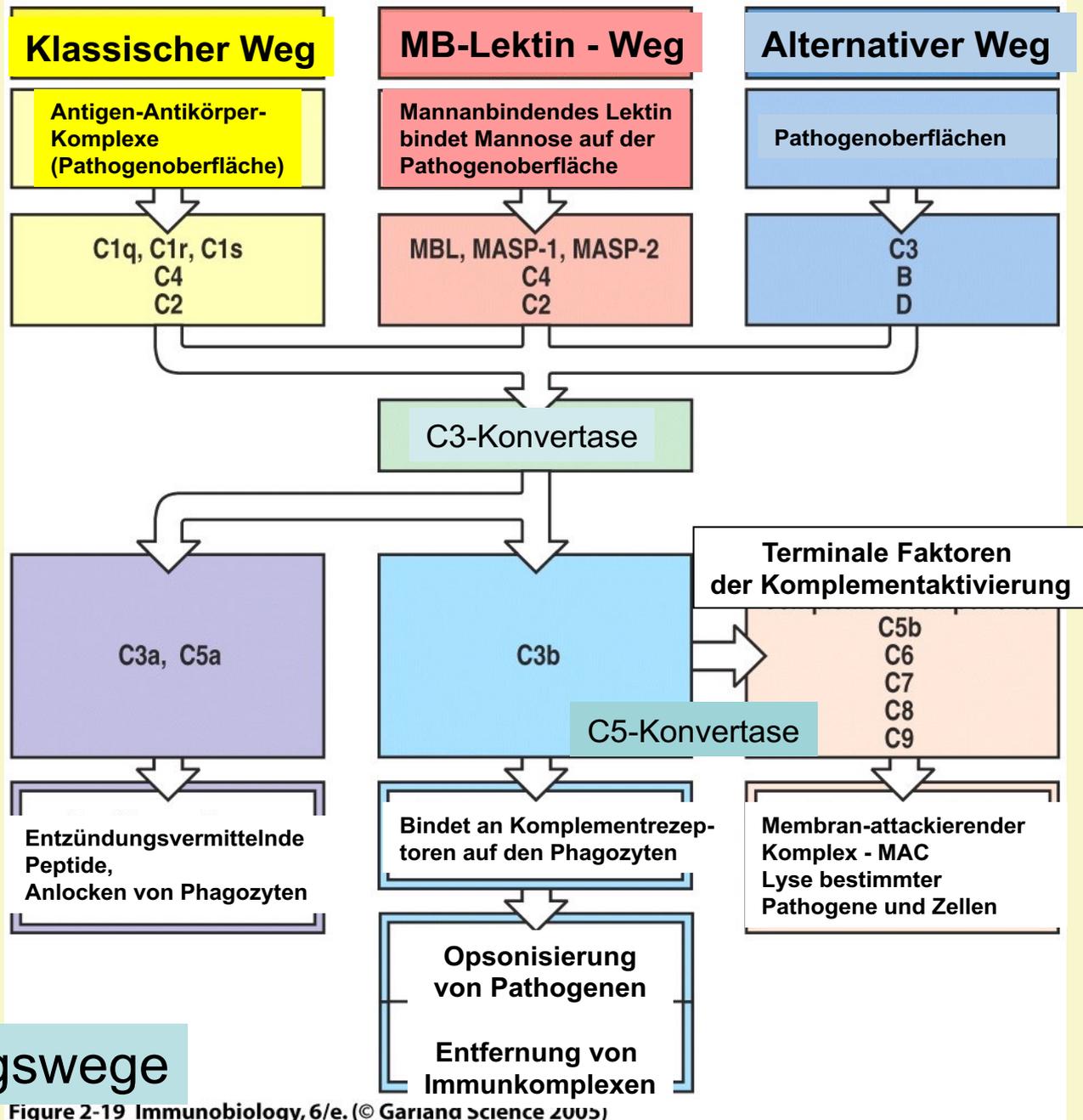
Oberflächen von Bakterien (E.coli, Salmonelle), Viren (Parainfluenza, HIV)

Trypsin-ähnliche Enzyme, Plasmin, C-reaktives Protein (CRP), Hagemann-Faktor, denaturiertes DNA, Uratkristalle

Lektin-Aktivierungsweg: Kohlenhydrate der bakteriellen Zellwand
(Acetylglykosamine, Mannose)

Alternativer Aktivierungsweg: Pathogene, deren Membran an Sialinsäure arm ist, Endotoxine (LPS), Viren, Pilze, Parasiten, IgG-, IgA- und IgE-haltige Immunkomplexe



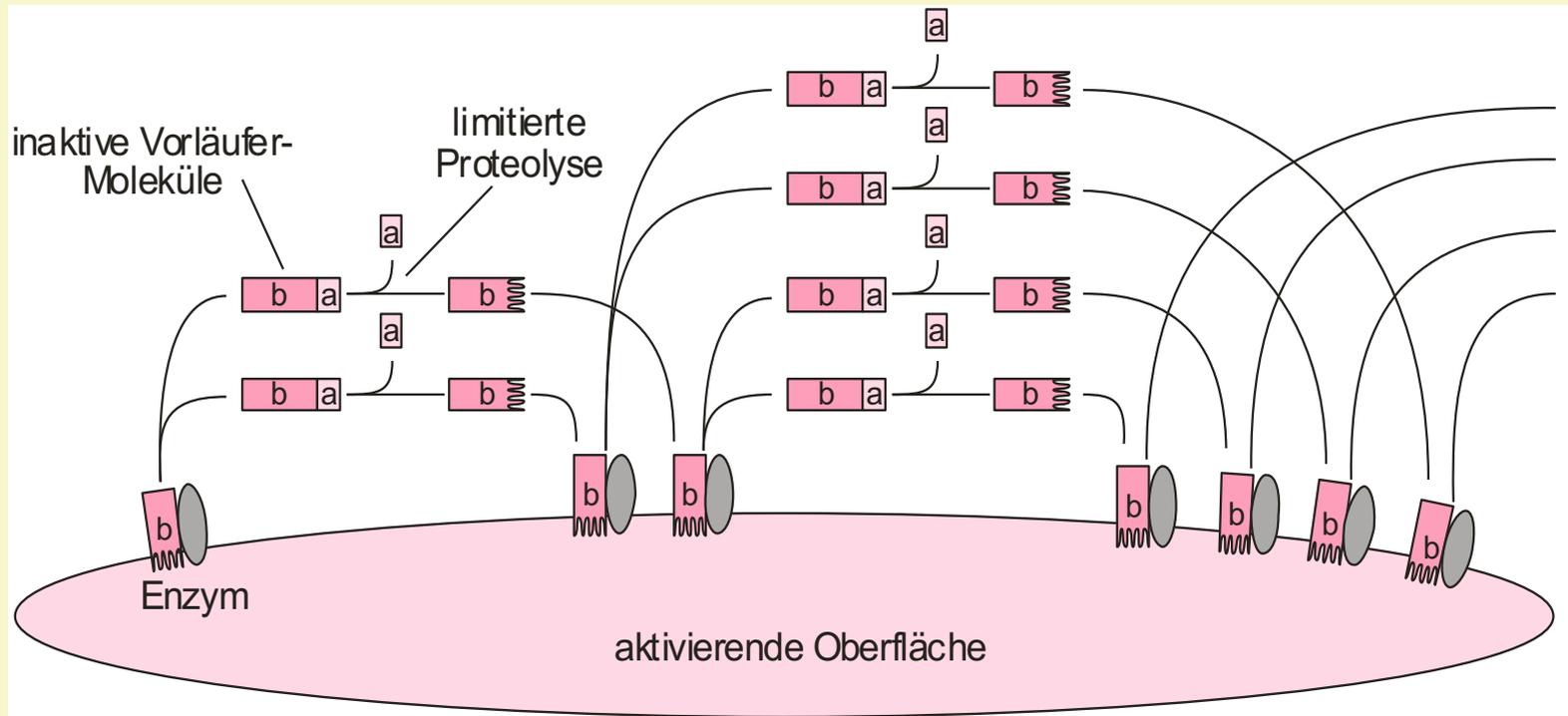


Die Aktivierungswege

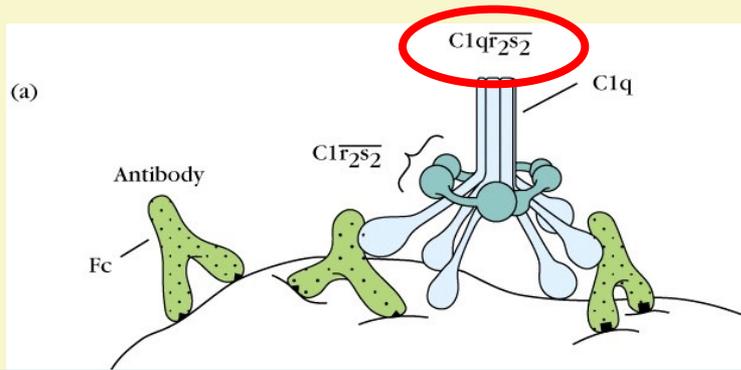
Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Enzymkaskade der Komplementaktivierung

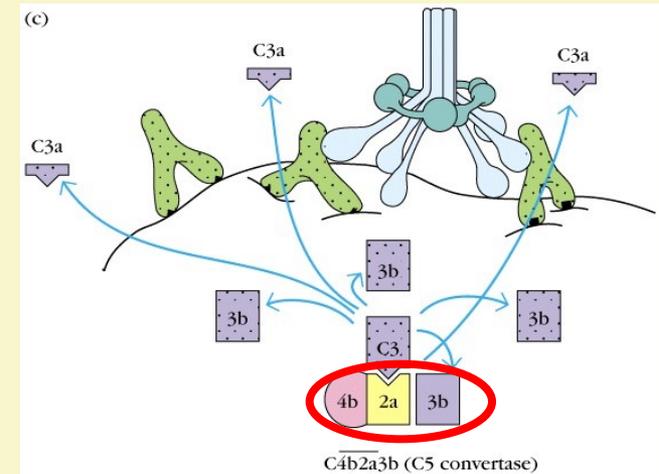
- Zellmembrangebundenes Enzym → limitierte Proteolyse
- Inaktive Prekursoren spalten: $C3 \rightarrow C3a + C3b$
- abgespaltene kleine Peptide: C3a
- C3b bindet an die Zelloberfläche → Opsonisierung
- Verstärkungseffekte



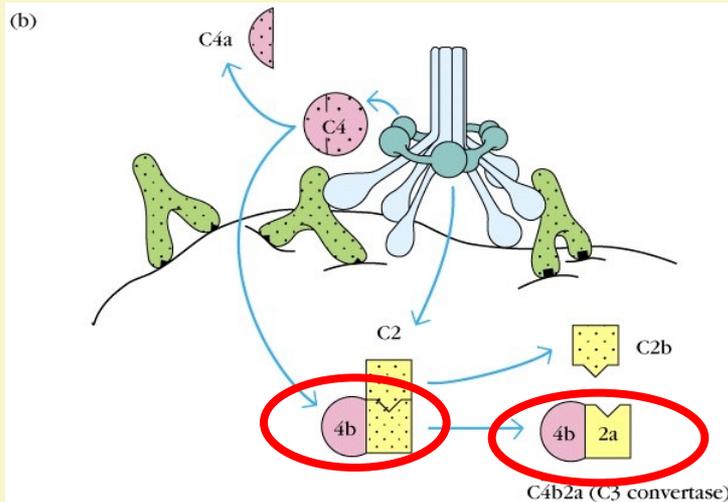
Komponenten des klassischen Weges



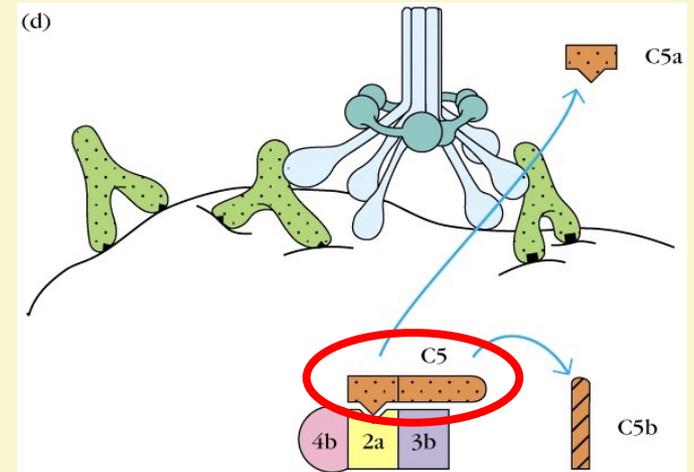
C1q setzt sich aus sechs Untereinheiten mit globulären Köpfen und kollagenähnlichen Schwänzen zusammen. C1q bindet direkt an Pathogenoberfläche oder indirekt an Pathogen-gebundenen Antikörper, ermöglicht so Autoaktivierung von C1r und C1s



C4b2a ist eine aktive **C3-Konvertase**, die C3 in C3a und C3b spaltet. C3b bindet an Mikroben

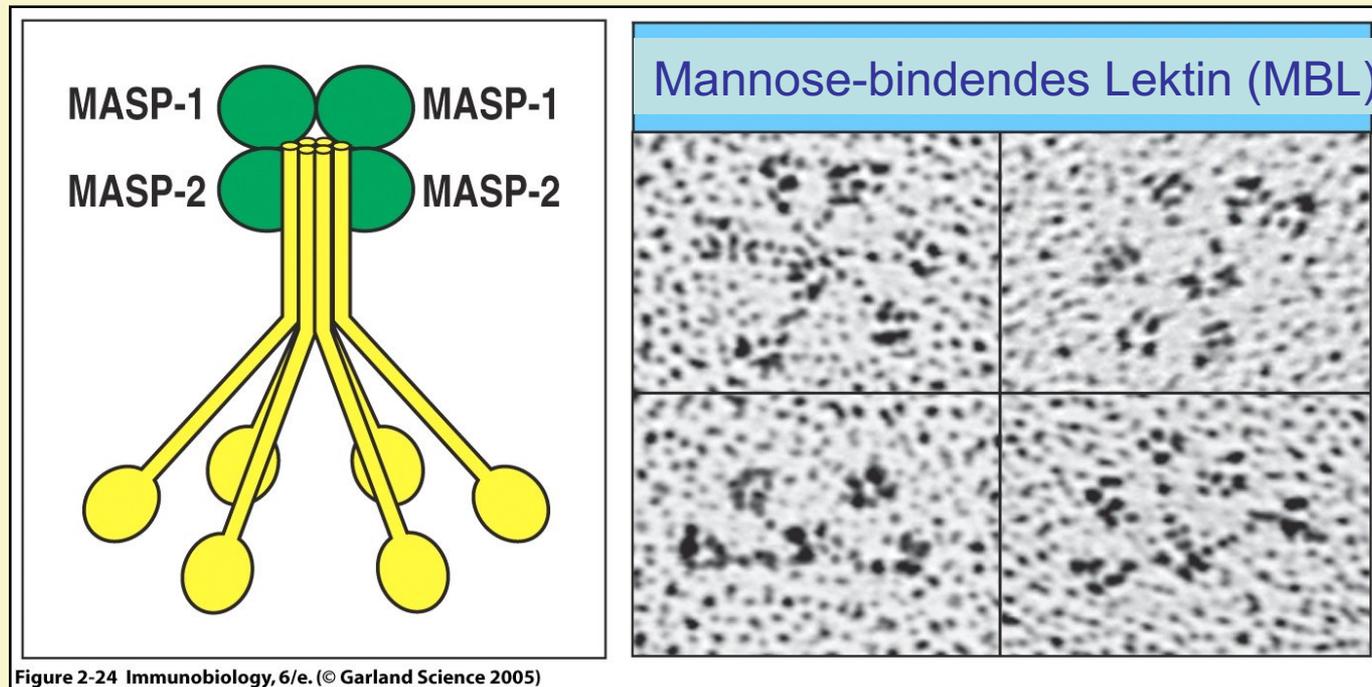


Aktiviertes C1s spaltet C4 und C2



C3b bindet an C4b2a und bildet die **aktive C5-Konvertase**, die C5 in C5a und C5b spaltet. C5b bindet an die Zelloberfläche und führt zum Zusammenfügen der terminalen Komplementkomponenten

MBL-Lektin-Weg: das Mannose-bindende Lektin (MBL) bildet einen Komplex mit MBL-assoziierten Serinproteasen (MASP-1,2) die dem C1qrs-Komplex ähnlich sind und nach der Bindung an bakterielle Oberflächen C4 und C2 spalten

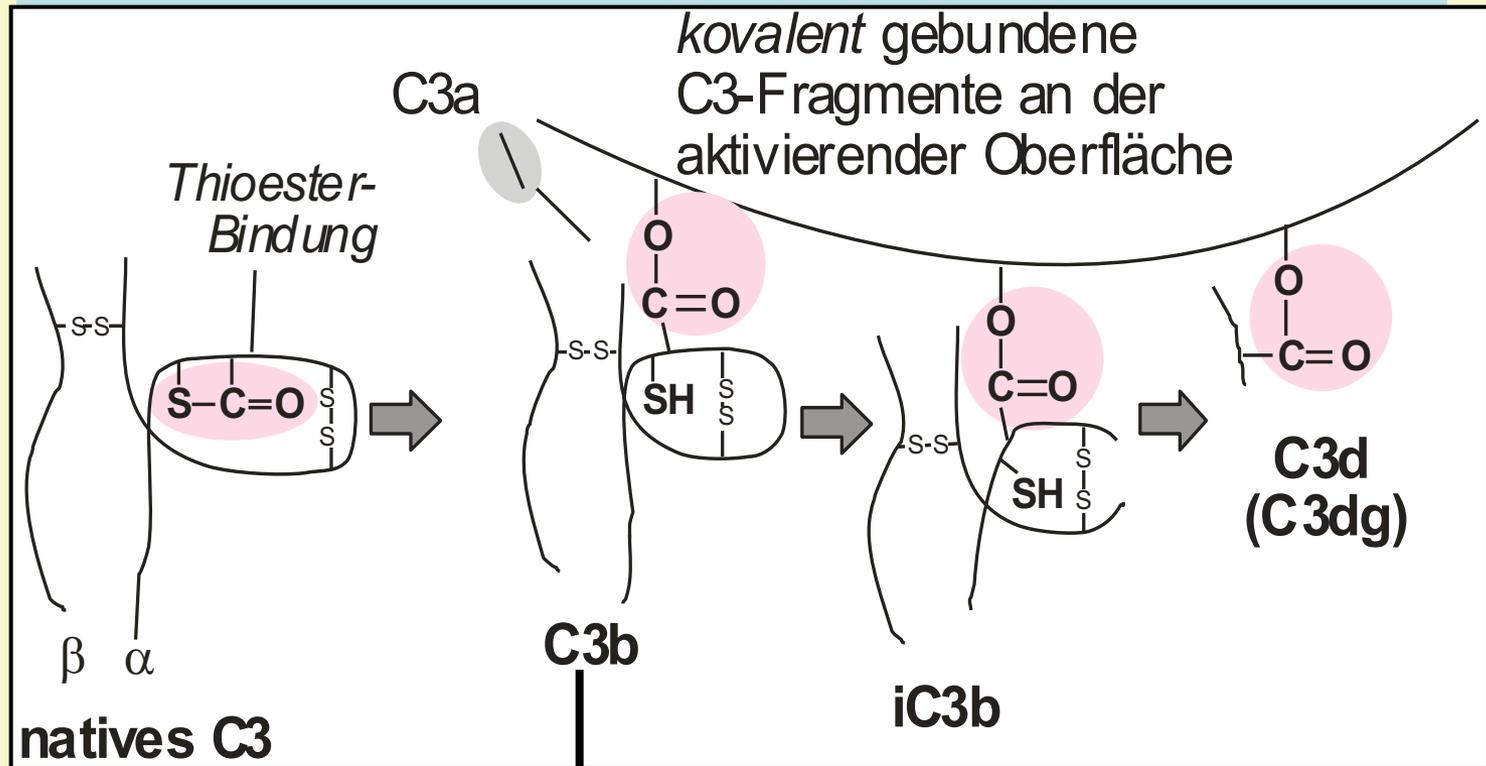


Collectins (collagen-containing C-type lectins) :

MBL, Surfactant Protein-A, D (SP-A, SP-D)

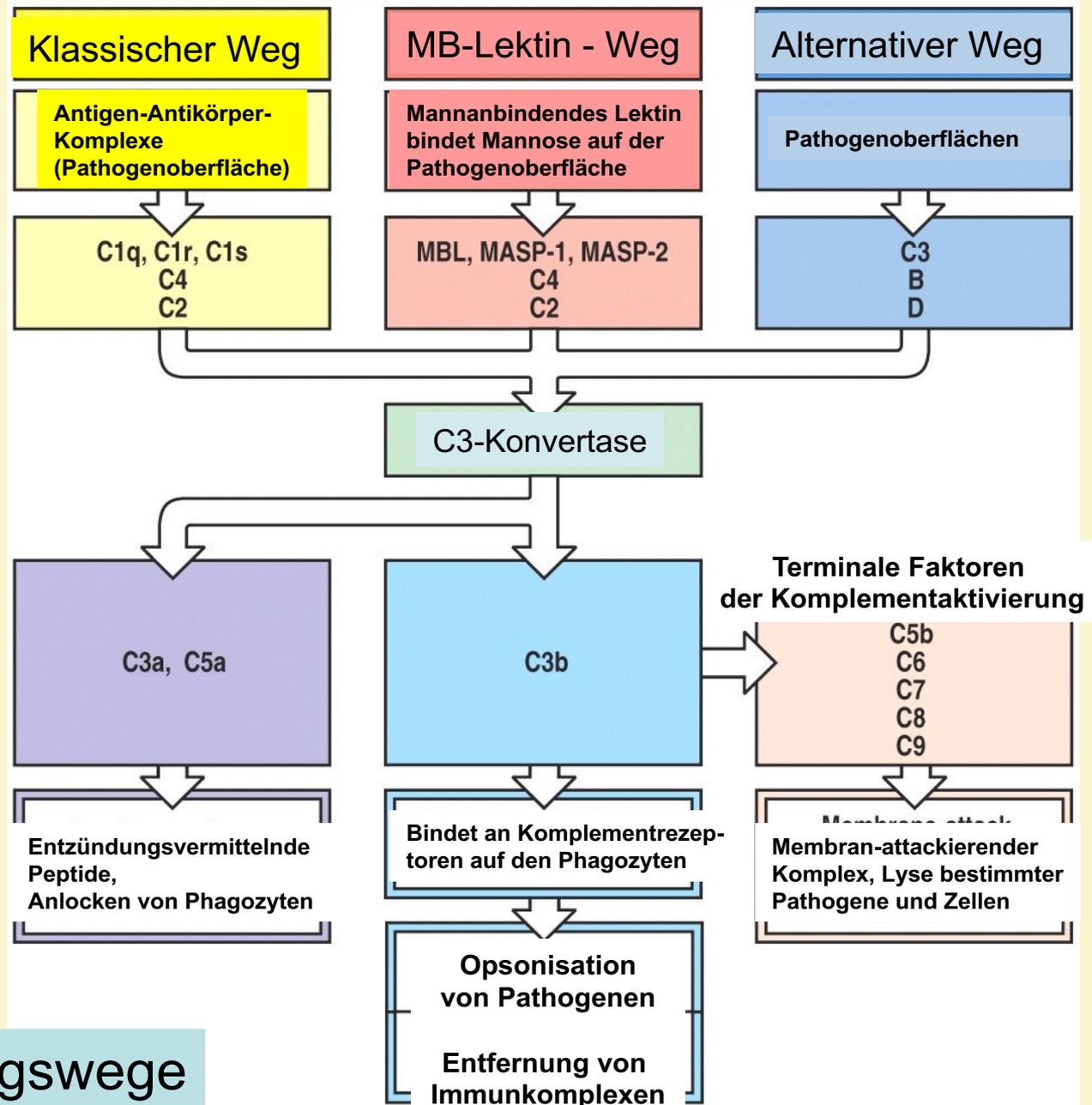
Alternativer Weg: C3, Faktor B, Faktor D und Faktor P (Properdin)

spontane Hydrolyse von C3-Molekül
→ C3(H₂O) „Autokatalyse“



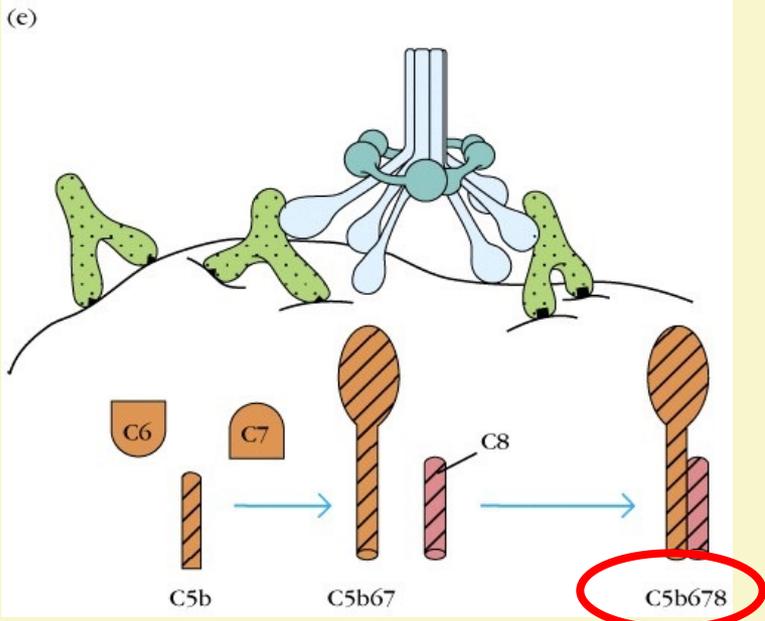
Faktor B bindung

Serinprotease Faktor D spaltet Faktor B → C3bBb3b: C5-Konvertase



Die Aktivierungswege

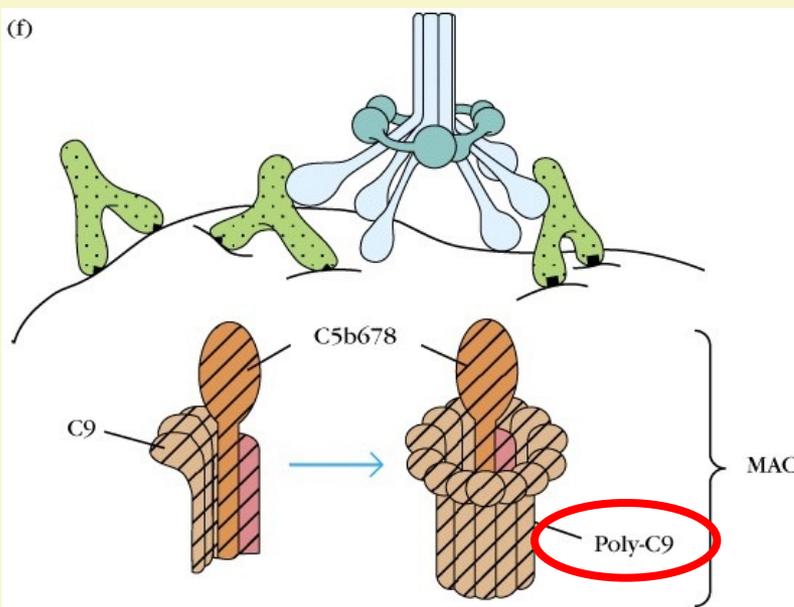
Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2013)



Terminale Komponenten:

Membran-attackierender Komplex:
= „Membrane Attack Complex“

MAC: C5b C6, C7, C8, C9



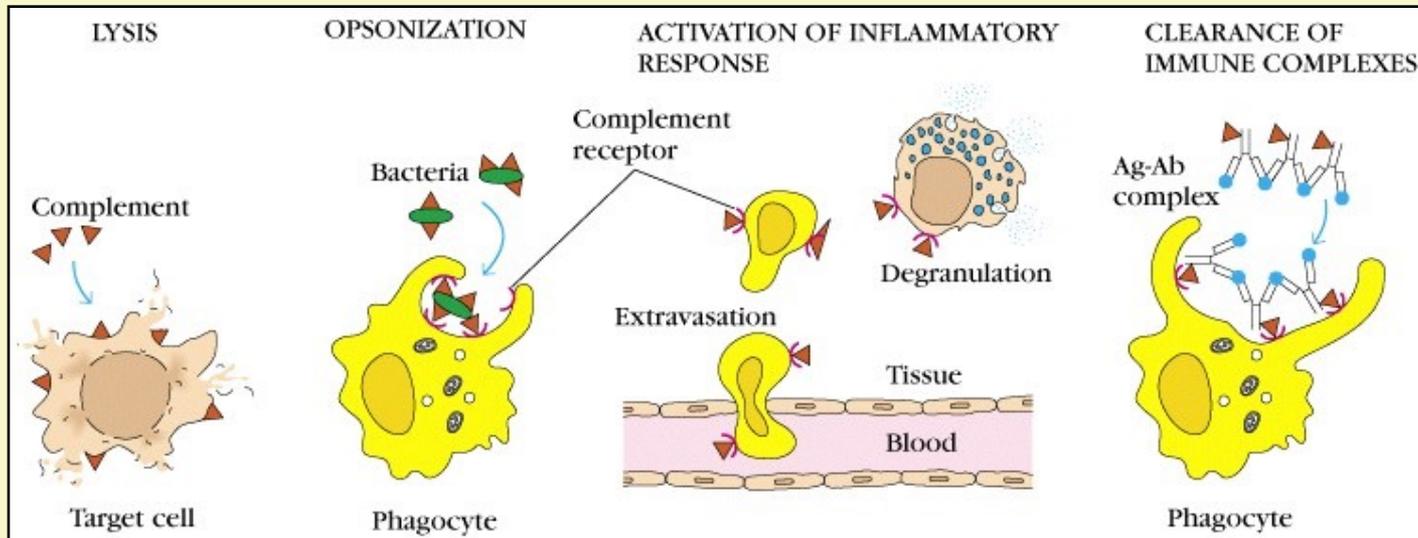
**10-16 C9 Moleküle bilden zusammen eine Pore
in der Membran und töten das Bakterium**

Komplementrezeptoren

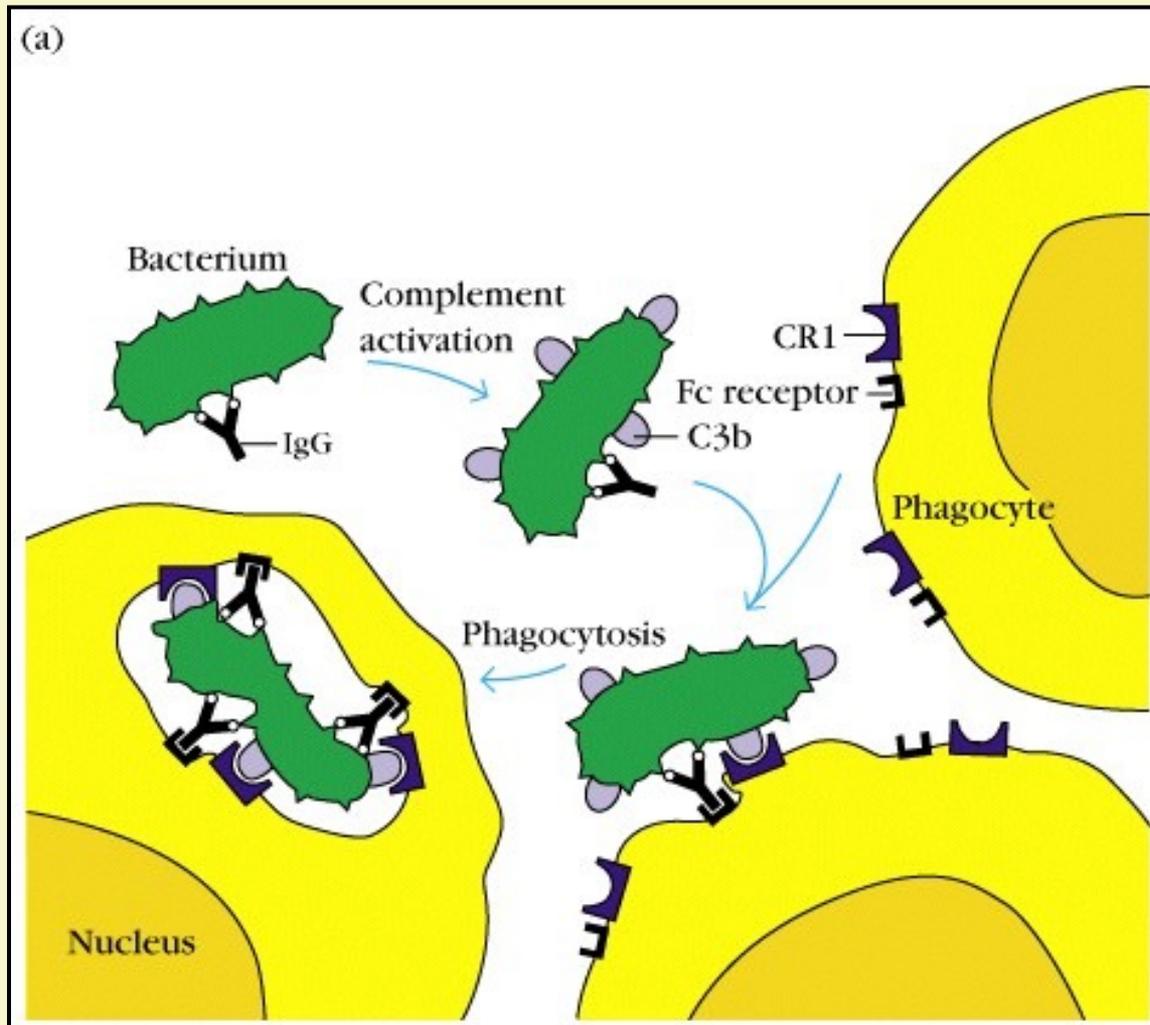
Rezeptor	Liganden	Funktion	Vorkommen
C1qR	C1q, MBL	-Die Phagozytose von Fremdmaterial induzieren, die Bildung von antibakteriellen Sauerstoffradikalen fördern, - weitere Komplementaktivierung hemmen	Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, Granulozyten, Thrombozyten
CR1 (CD35)	C3b > C4b	- Hemmt die Komplementaktivierung - Bindet Immunkomplexe und beschleunigt deren Eliminierung	<u>Erythrozyten</u> Neutrophile Monozyten/Makrophage Endothelzellen B-Lymphozyten FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b EBV, INF α , CD23	- B-Zell-Korezeptor → Aktivierung - Bindet Epstein-Barr-Viren	B-Zellen, einige T-Zellen FDC
CR3 (CD11b/CD18) CR4 CD11c/CD18	iC3b, C3dg C3d, ICAM-1, LPS Fibrinogen	- Binden Zelladhäsionsmoleküle der Neutrophile und helfen bei der Extravasation - Binden Immunkomplexe und beschleunigen die Phagozytose	Monozyten/Makrophage Neutrophile NK-Zellen einige T-Zellen DC, FDC
C3aR und C5aR	C3a C5a	- Induzieren Aktivierung und Degranulation der Basophile und Mastzellen	Mastzellen, Basophile Neutrophile Monozyten/Makrophage

Funktionen des Komplementsystems:

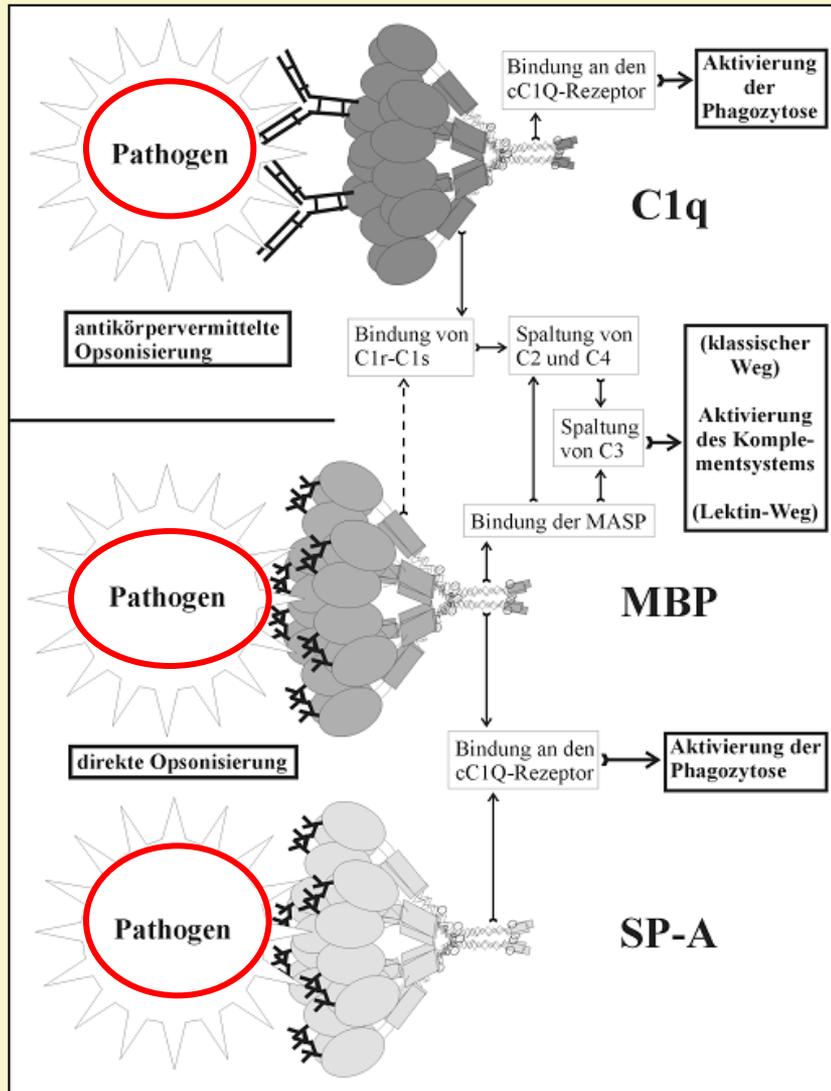
1. Lyse: Zellen, Bakterien, Pilze, Viren
2. Opsonisierung: hilft bei der Phagozytose und der Antigen-Eliminierung
3. Komplementrezeptor-Bindung der Immunkomplexe:
 - an CR1 der Erythrozyten → Transport in die Leber und Milz
 - B-Lymphozyten-Aktivierung
 - Mastzellen- und Basophilen-Aktivierung → Entzündung
4. Kleine Komplementfragmente C3a, C5a können lokale Entzündungsreaktionen induzieren



OPSONISIERUNG: C3b und IgG sind OPSONINS



Opsonine



IgG

MBL
SP-A: Surfactant Protein-A

CRP, Serum-Amyloid

Komplementfragmente: C3b

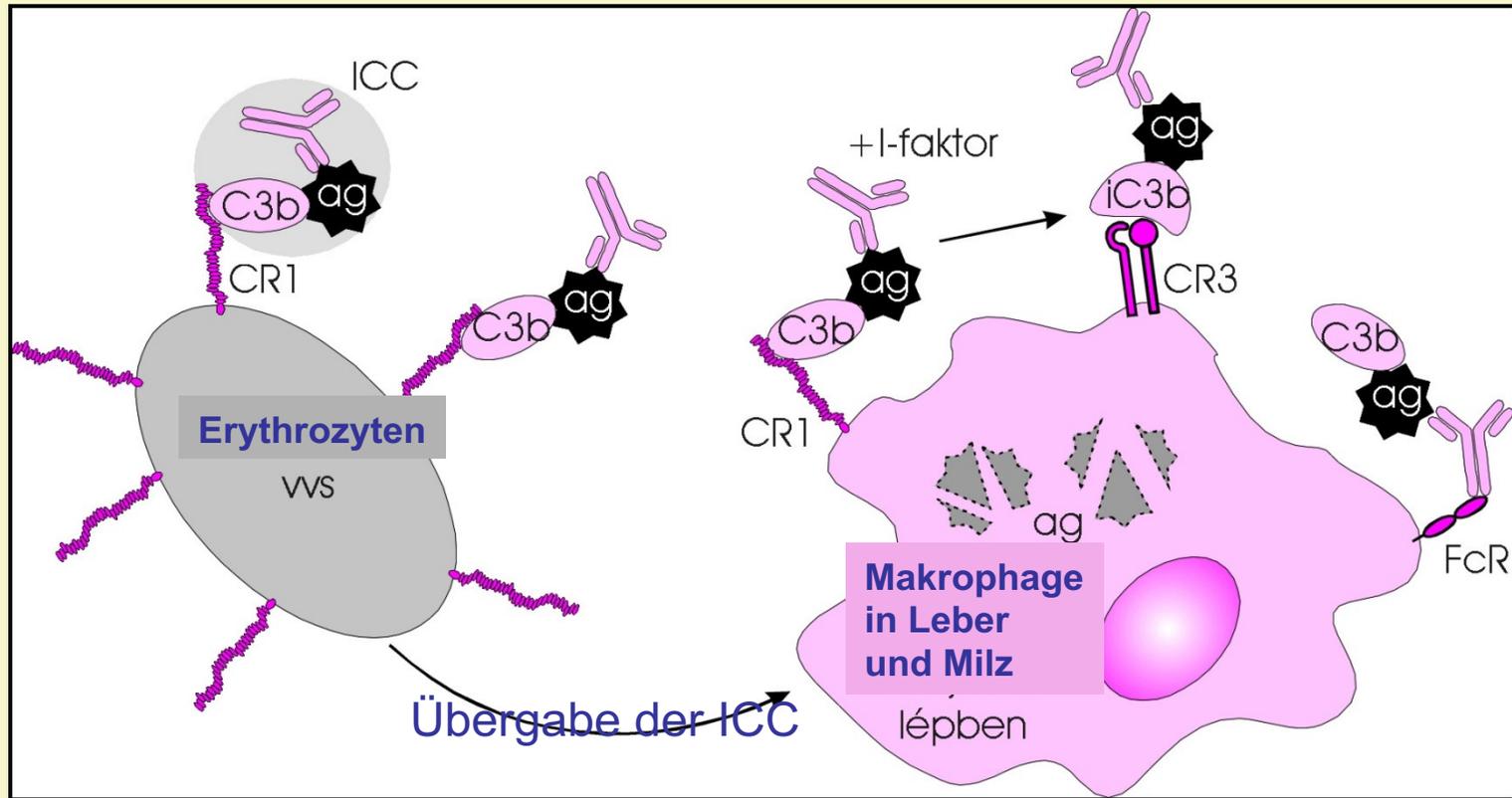
Die Mustererkennungsmoleküle (PRR)

- Toll-ähnliche Rezeptoren – TLR1-10 → stimulieren die Zelle zur antimikrobiellen Abwehr
- Phagozytäre Rezeptoren → Makrophagen-Rezeptoren mit Kollagen-Struktur (MARCO) und der Makrophagen-Mannose-Rezeptor
- Sezernierte Moleküle, Opsonine → C1q, Mannan-bindende Lektin (MBL), C-reaktives Protein (CRP) Serum-Amyloid (SAM), → aktiviert das Komplementsystem

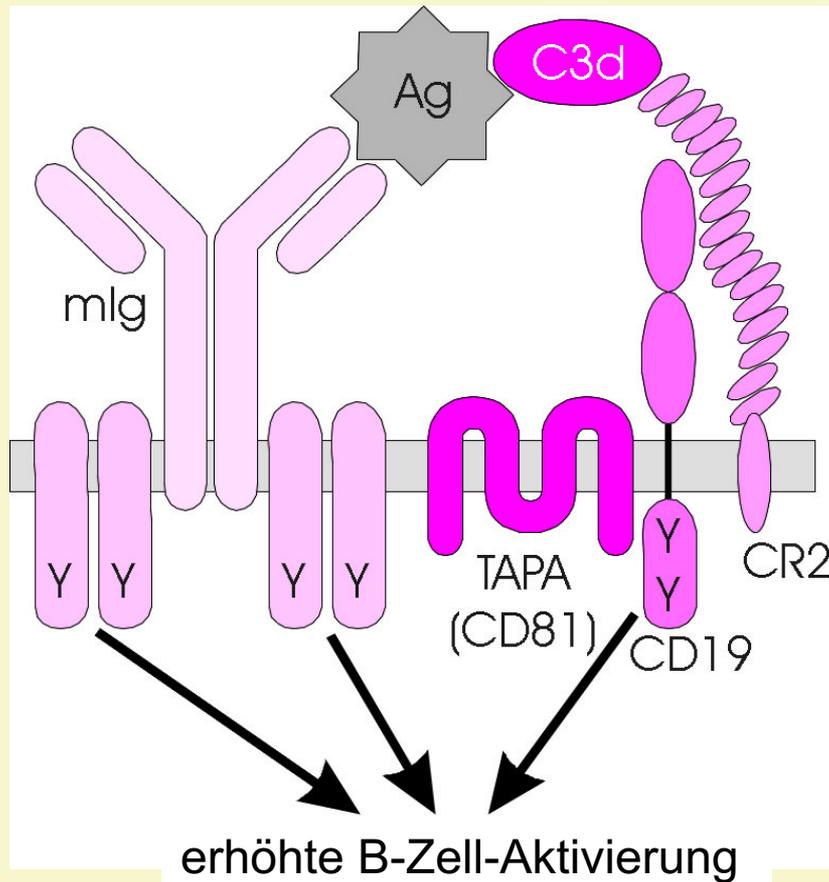
Funktion der Mustererkennungsmoleküle (PRR)

- Opsonisation von Fremdpartikeln
- Aktivierung der Komplement-, und Koagulationskaskade
- Aktivierung der Phagozytose

Entfernung der mit C3b-Fragmenten assoziierten
Immunkomplexe (ICC) aus dem Blut:
Antigen + Antikörper + C3-Fragmente: ICC



Aktivierung der B-Lymphozyten



Viele Erreger können das Komplementsystem auch in Abwesenheit von spezifischen Antikörpern aktivieren.

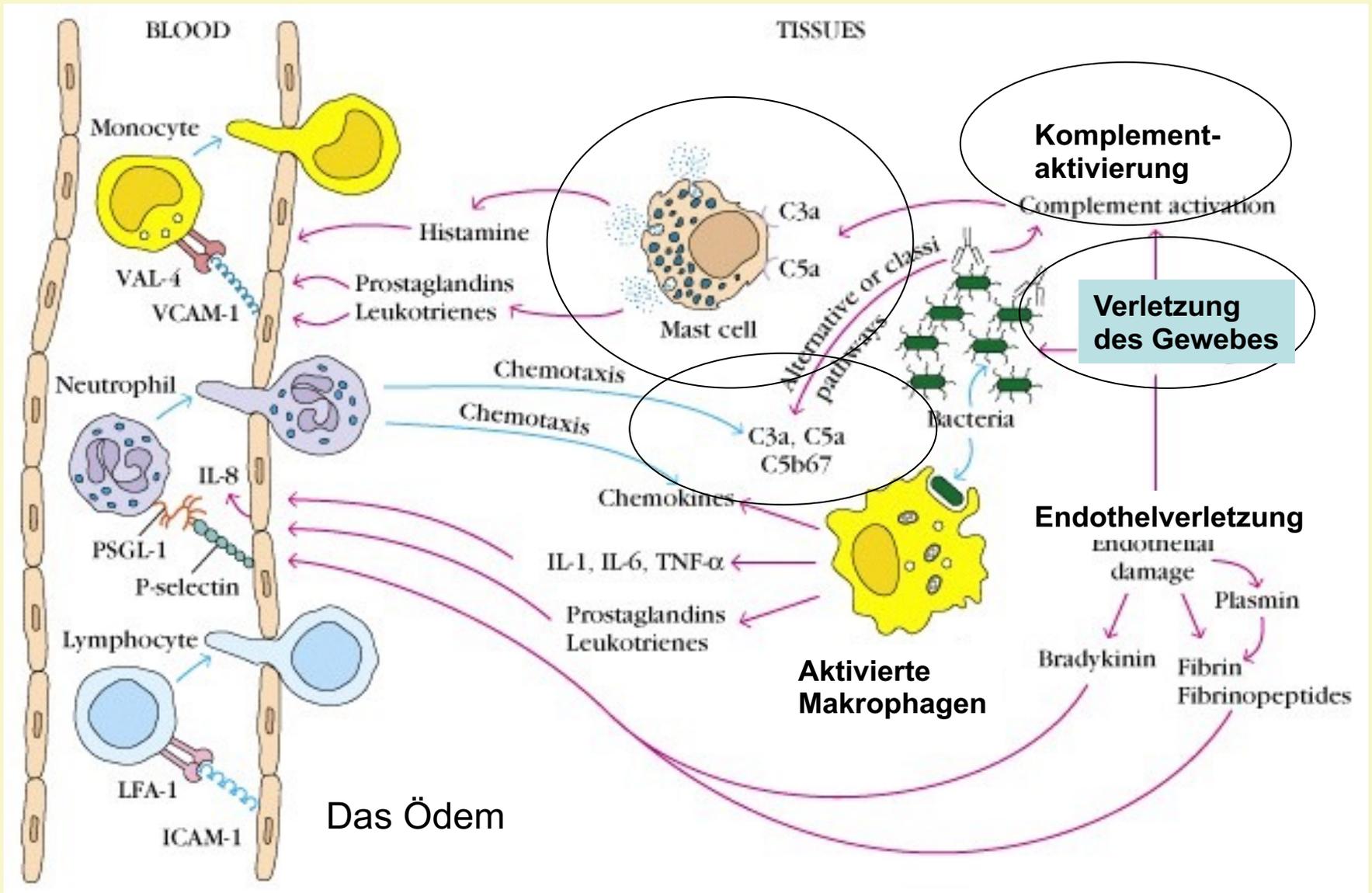
→ Antigen + C3b-Komplex

→ BcR mit CR2-Molekülen quervernetzt

→ erhöhte B-Zell-Aktivierung

→ Steigerung der Menge der spezifischen Antikörper

Rolle von C3a und C5a in der Entstehung der Entzündungsreaktion



Regulierung der Komplementkaskade

Lösliche Moleküle:

C1-Inhibitor und α_2 -Makroglobulin

→ hemmen den ersten Schritt des klassischen und lektinabhängigen Weges

Faktor-H, Faktor-I:

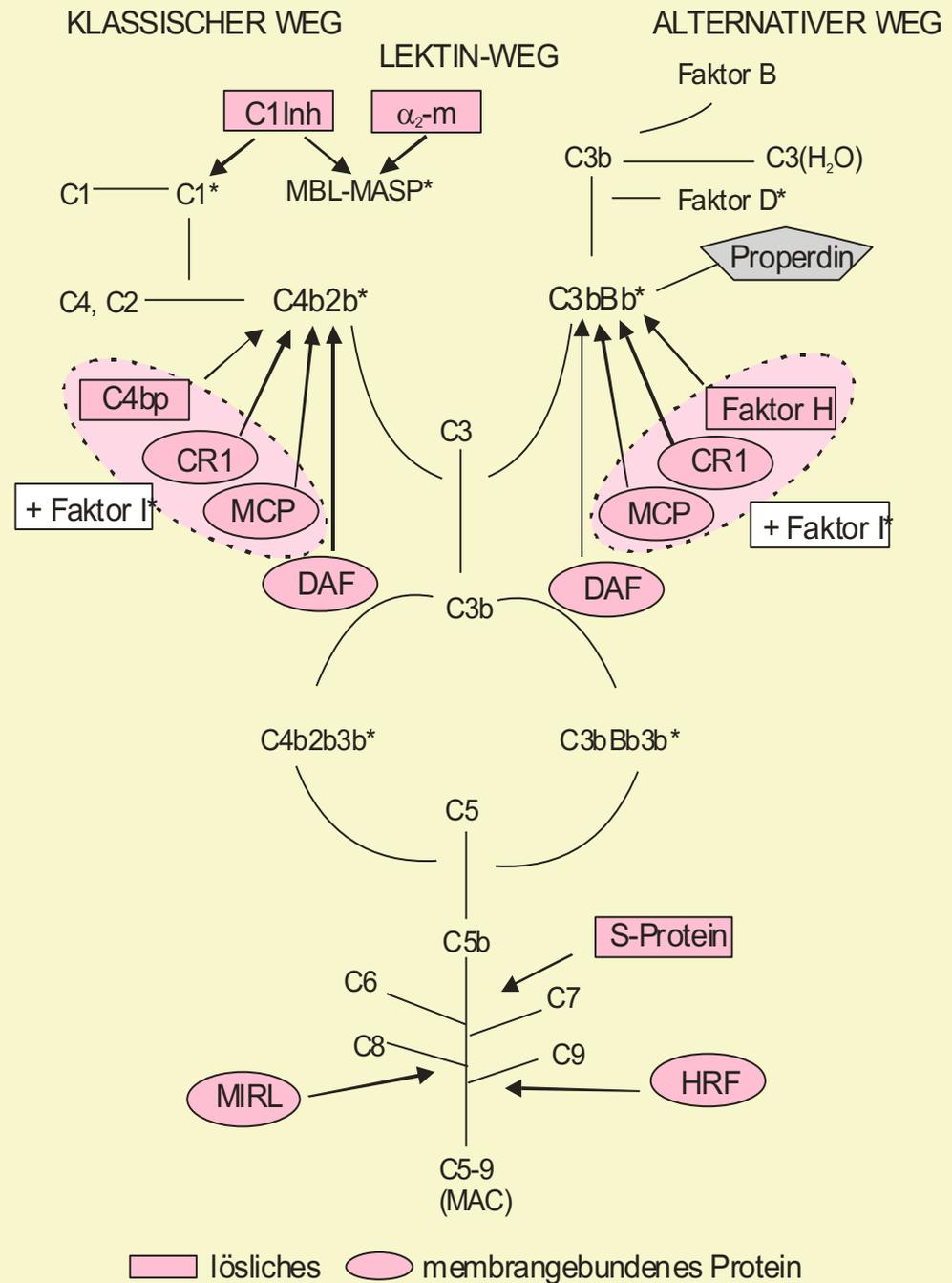
→ hemmen den alternativen Weg

Membrangebundene Proteine:

CR1, MCP, DAF

→ hemmen C3-Konvertase-Enzyme

→ verhindern die reaktive Lyse der körpereigenen Zellen



C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)

- C1-INH ist ein Serin-Protease-Inhibitor, der die Aktivierung des Komplementfaktors C1 kontrolliert
- C1-INH besitzt eine regulierende Funktion in zwei lebenswichtigen Systemen des Körpers: im Kontaktsystem der Blutgerinnung und im Komplementsystem der Immunabwehr
- Ein Mangel an diesem Protein wird als hereditäres Angioödem (oder **hereditäres angioneurotisches Ödem - HAE**) bezeichnet
- Im Falle des HAE kann ein C1-INH-Mangel in beiden Systemen zur Ödembildung beitragen, die zentrale Rolle scheint jedoch das Peptid Bradykinin im Kontaktssystem zu spielen
- Meistens präsentiert es sich mit wiederkehrenden Schwellungen (Ödemen) der Haut, Schleimhäute und der inneren Organe, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können

