

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

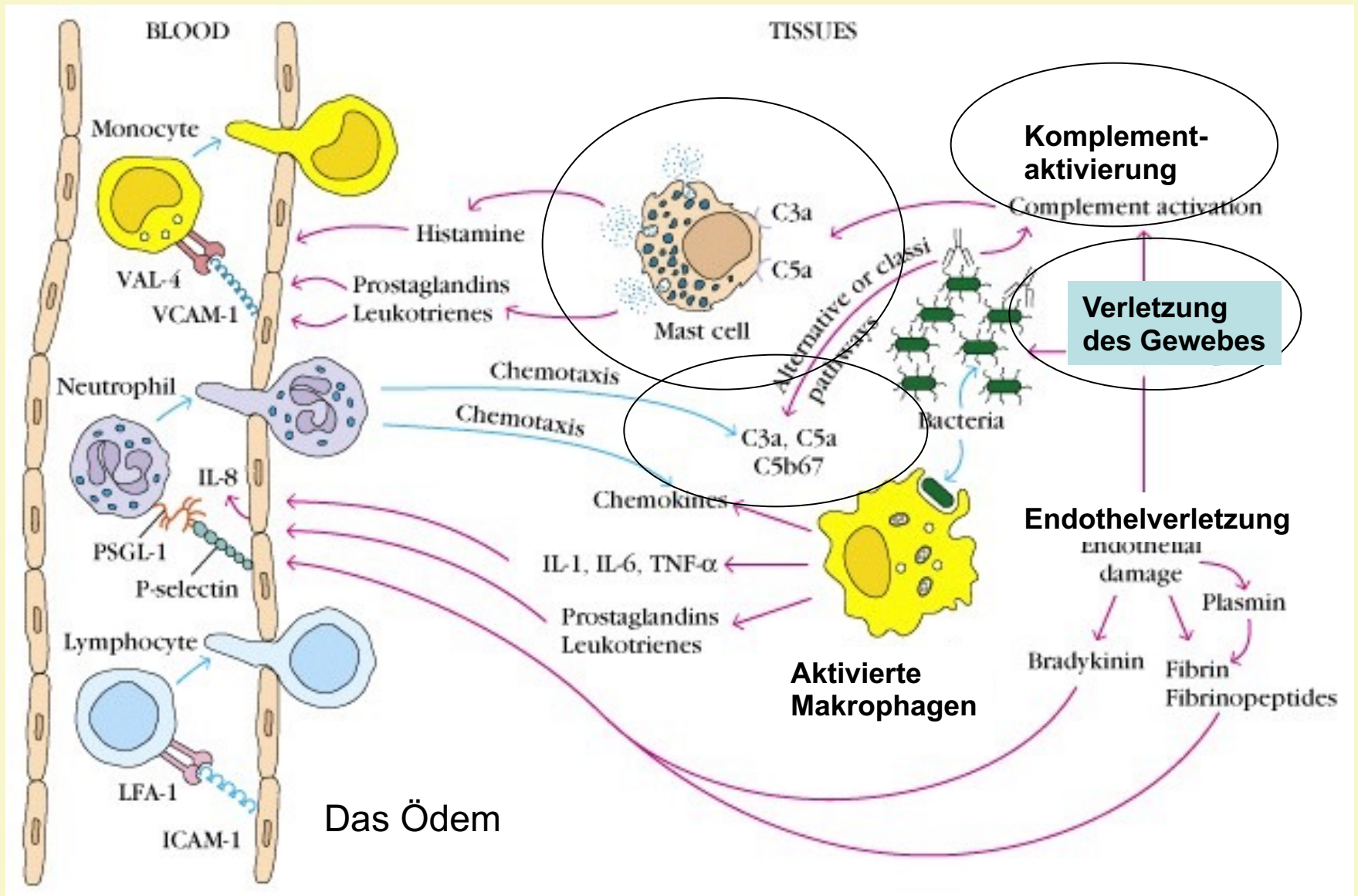
1. Infektabwehr:

- 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

Rolle von Komplementaktivierung in der Entstehung der Entzündungsreaktion



Entdeckung des Komplementsystems

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

- Immunserum gegen *Vibrio cholerae* führt zur Lyse der Bakterien *in vitro*
- Aufwärmung dieses Immunserums führt zur Inaktivierung des Serums
- Wenn zu diesem Serum ein „Nicht-immun“-Serum zugegeben wird, wird seine bakteriumtötende 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

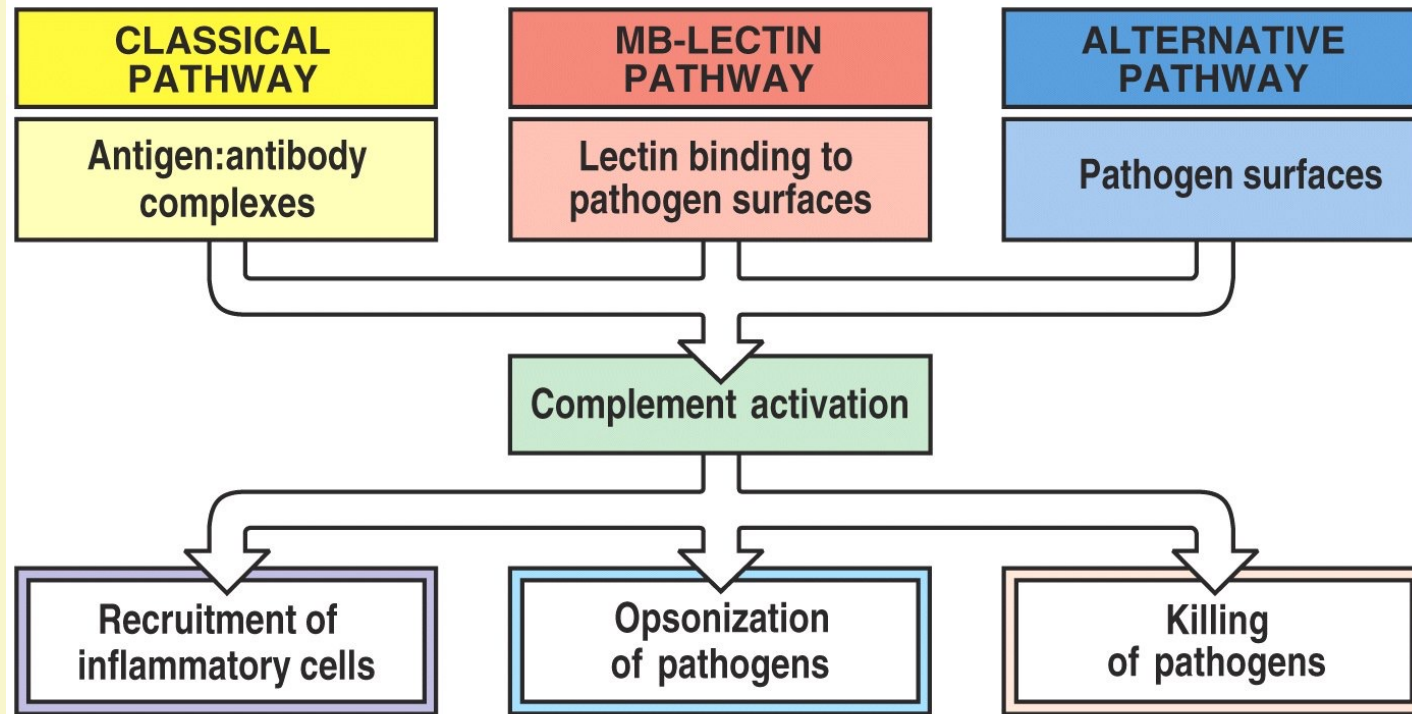


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplementaktivierungs-Signale

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

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

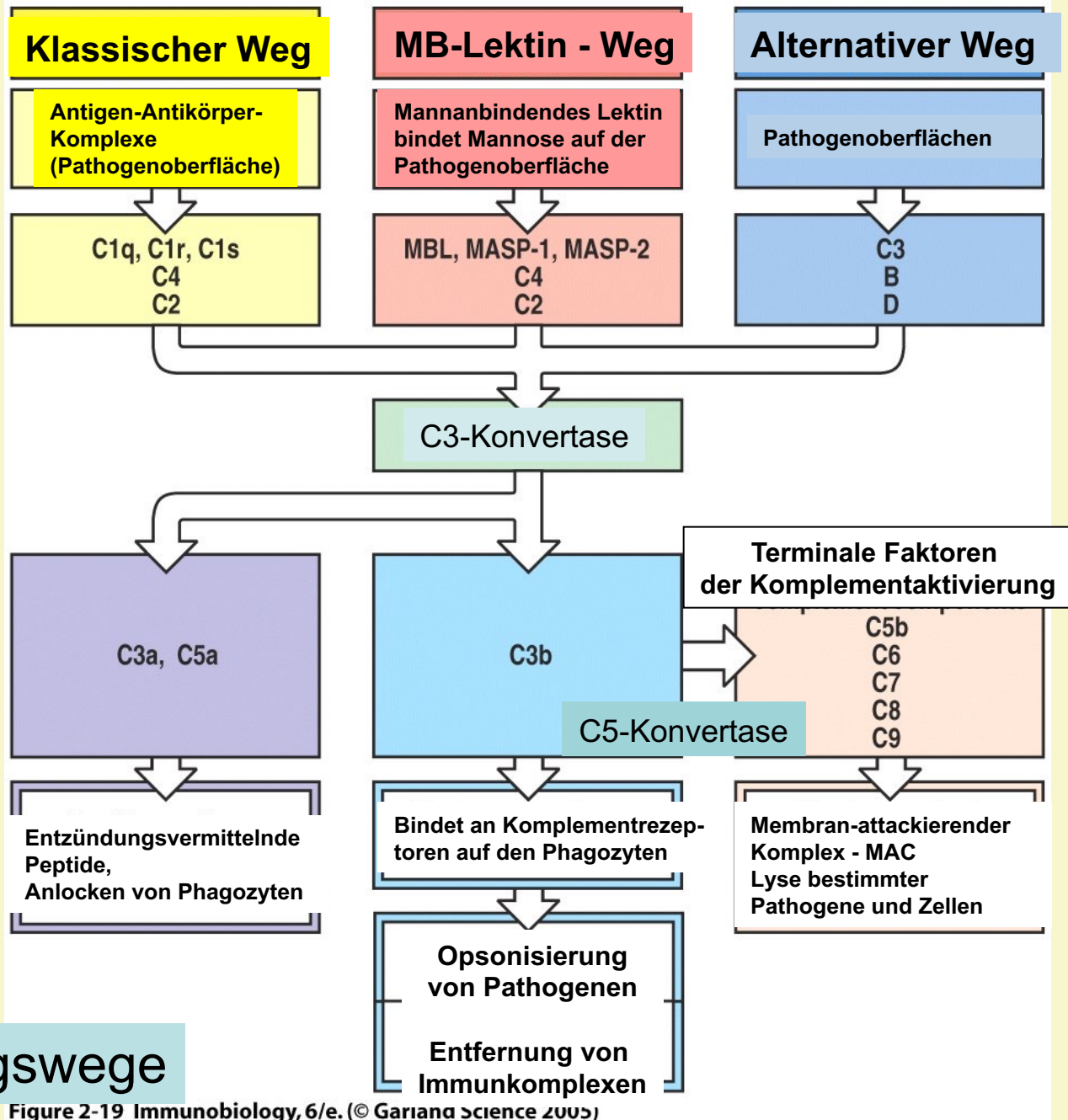
Trypsin-ähnliche Enzyme, Plasmin, C-reaktives Protein (CRP), Hagemann-Faktor, denaturiertes DNA, Uratkristalle

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



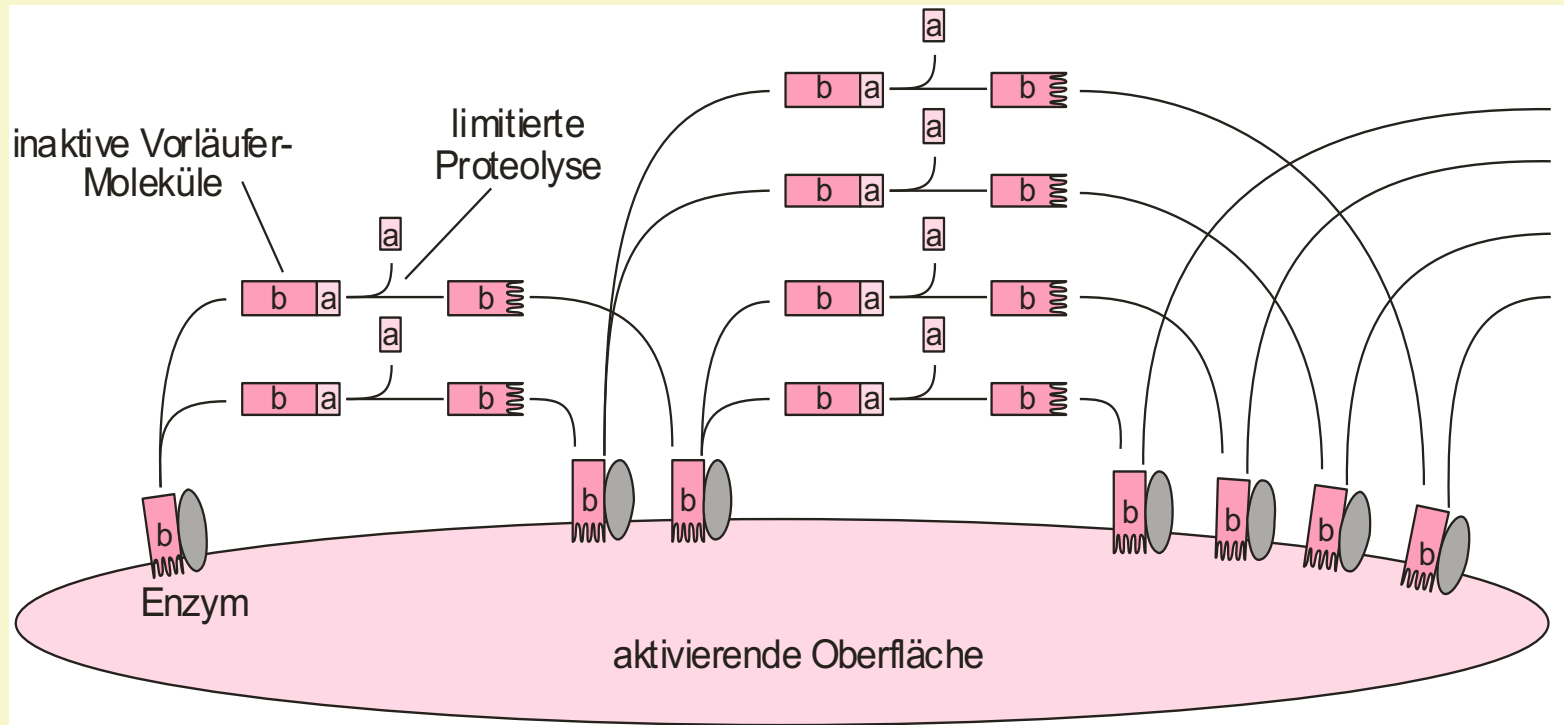


Die Aktivierungswege

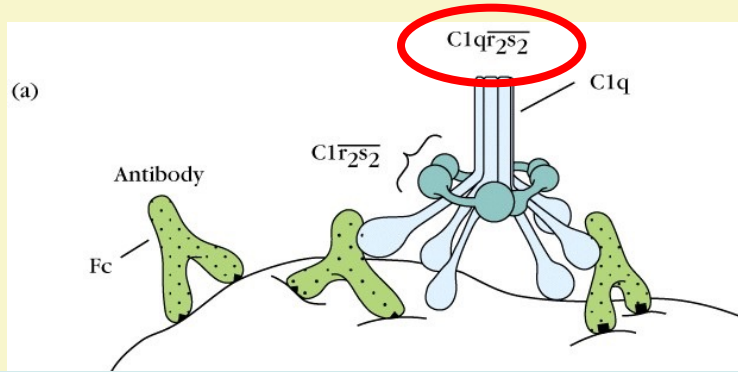
Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Enzymkaskade der Komplementaktivierung

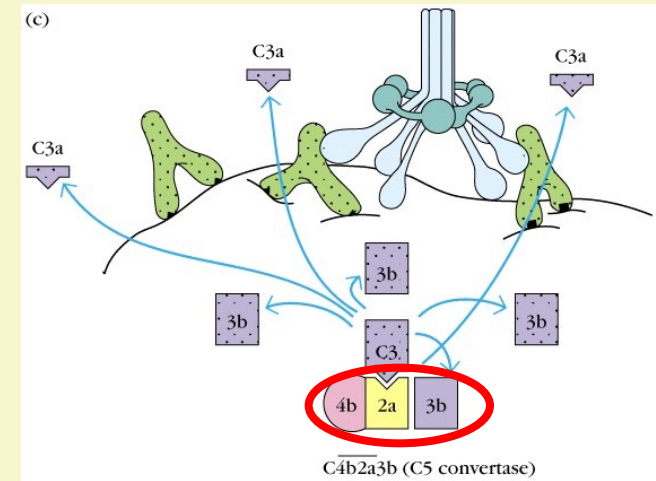
- Zellmembrangebundenes Enzym → limitierte Proteolyse
- Inaktive Prekursoren spalten: $C3 \rightarrow C3a + C3b$
- abgespaltene kleine Peptide: C3a
- C3b bindet an die Zelloberfläche → Opsonisierung
- Verstärkungseffekte



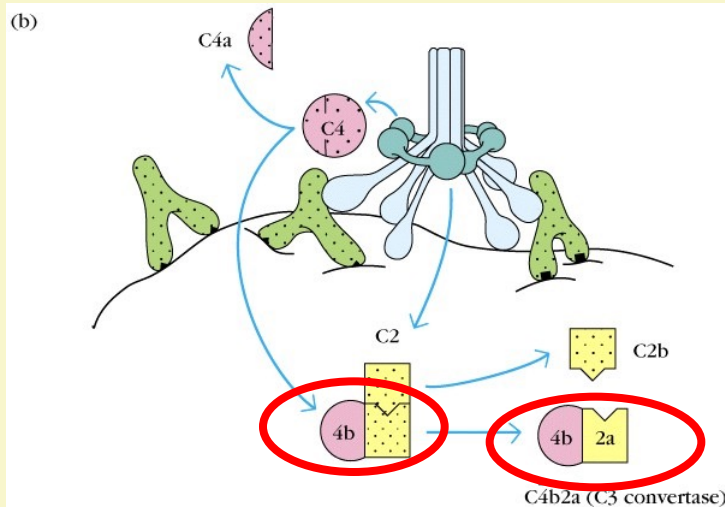
Komponenten des klassischen Weges



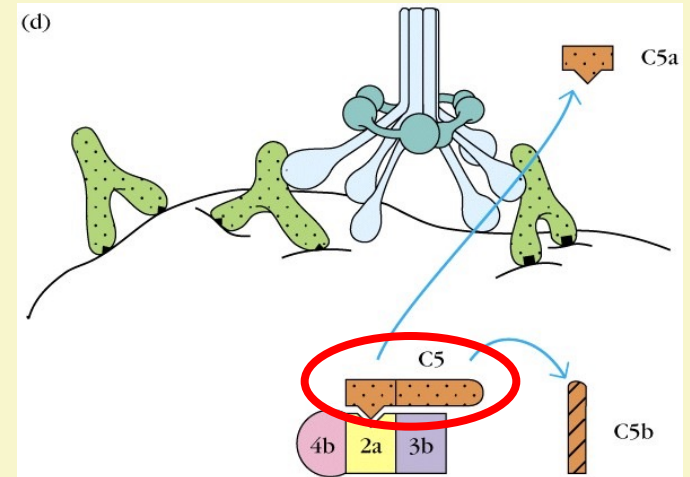
C1q setzt sich aus sechs Untereinheiten mit globulären Köpfen und kollagenähnlichen Schwänzen zusammen. C1q bindet direkt an Pathogenoberfläche oder indirekt an Pathogen-gebundenen Antikörper, ermöglicht so Autoaktivierung von C1r und C1s



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

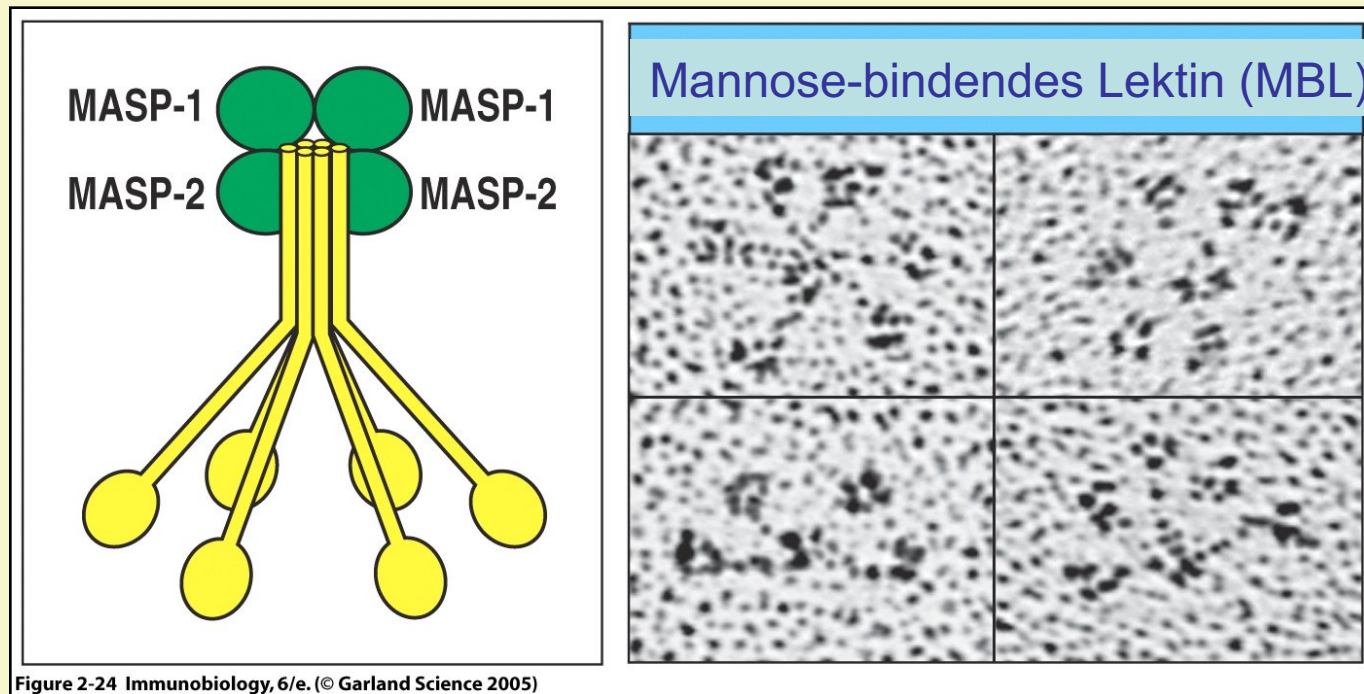


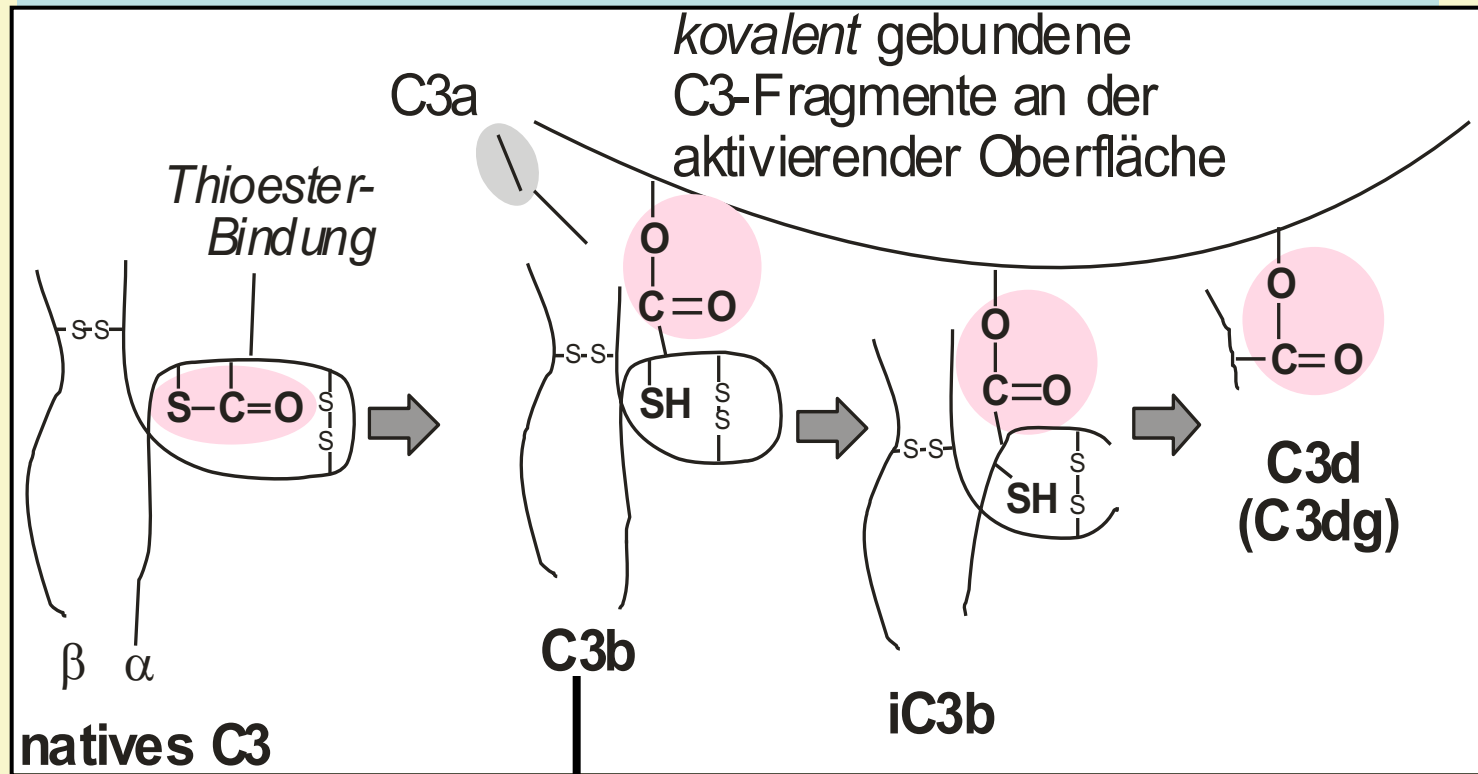
Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Collectins (collagen-containing C-type lectins) :

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

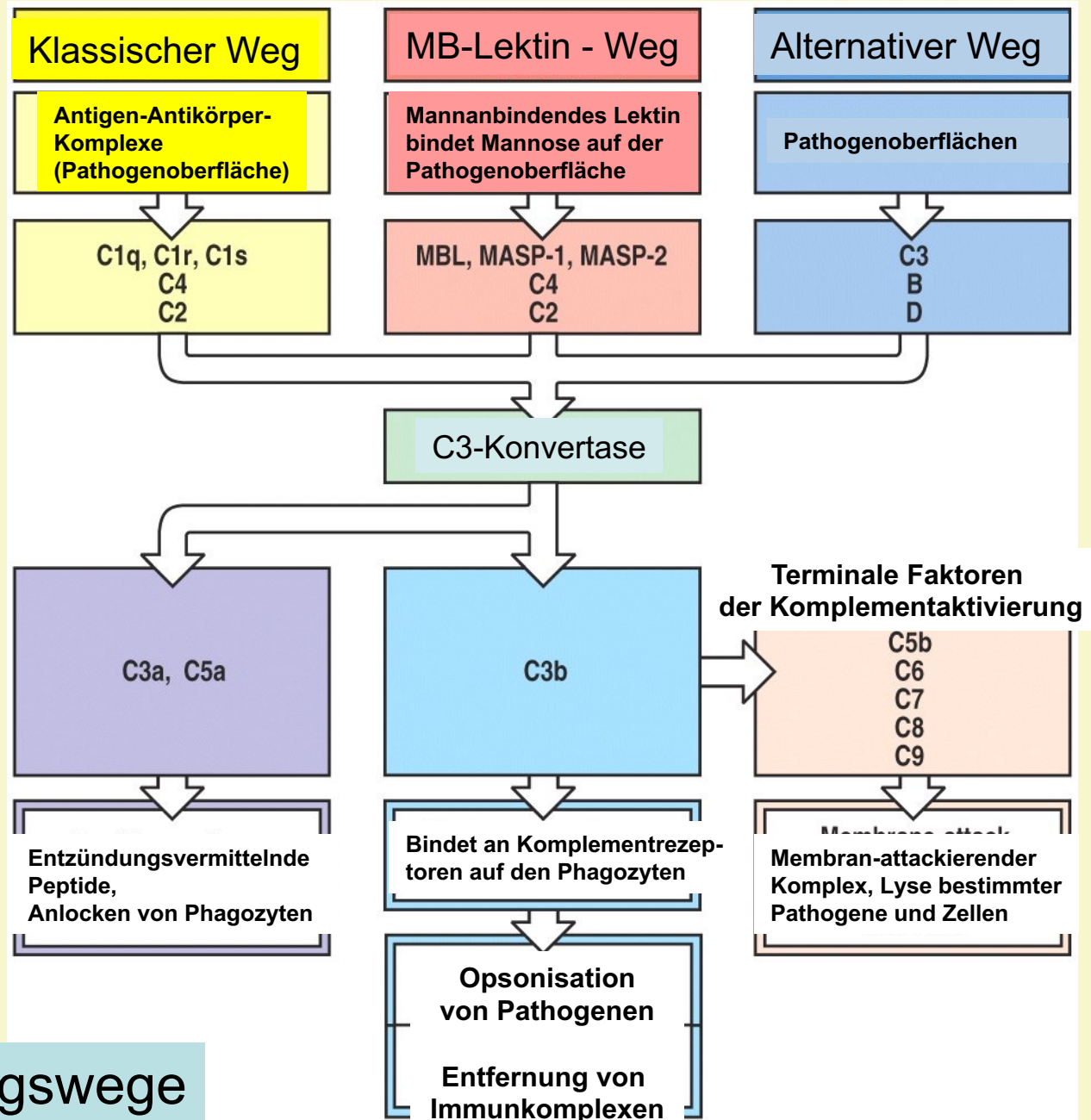
Alternativer Weg: C3, Faktor B, Faktor D und Faktor P (Properdin)

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



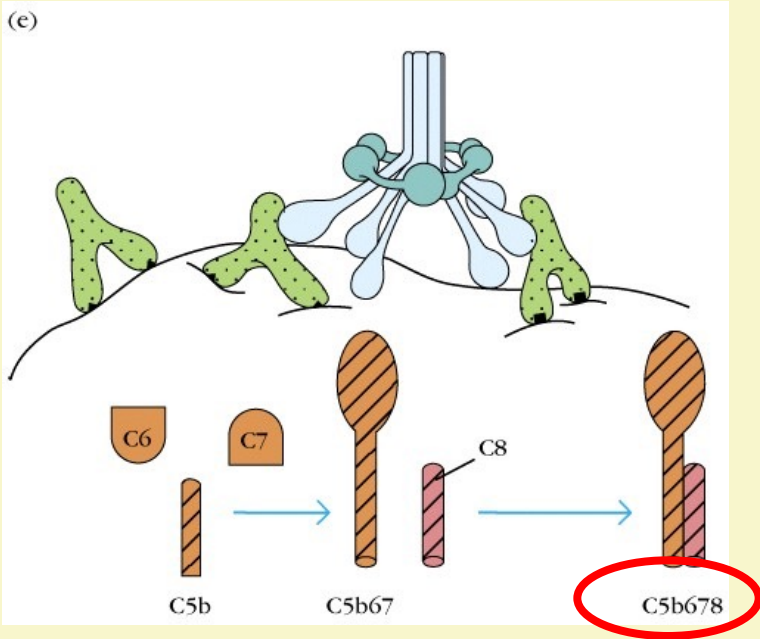
Faktor B bindung

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



Die Aktivierungswege

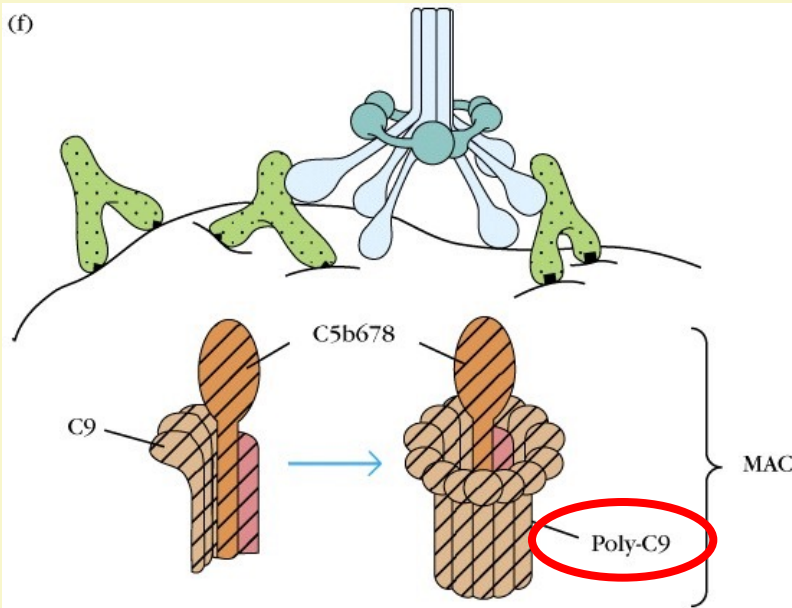
Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2013)



Terminale Komponenten:

Membran-attackierender Komplex:
= „Membrane Attack Complex“

MAC: C5b C6, C7, C8, C9



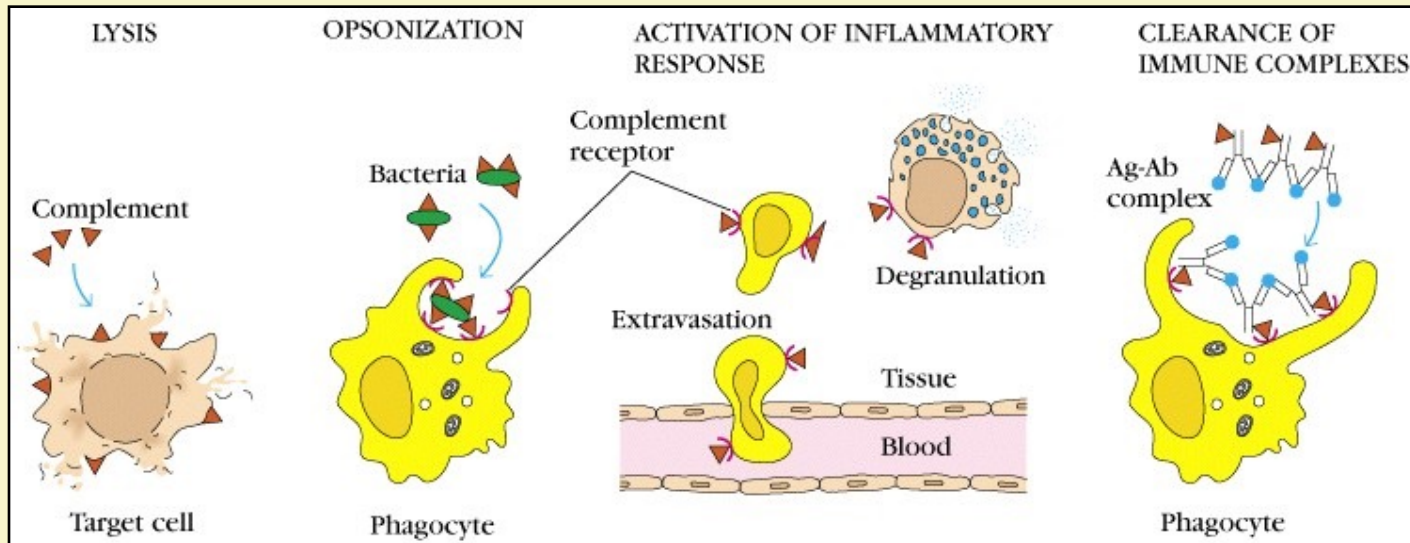
**10-16 C9 Moleküle bilden zusammen eine Pore
in der Membran und töten das Bakterium**

Komplementrezeptoren

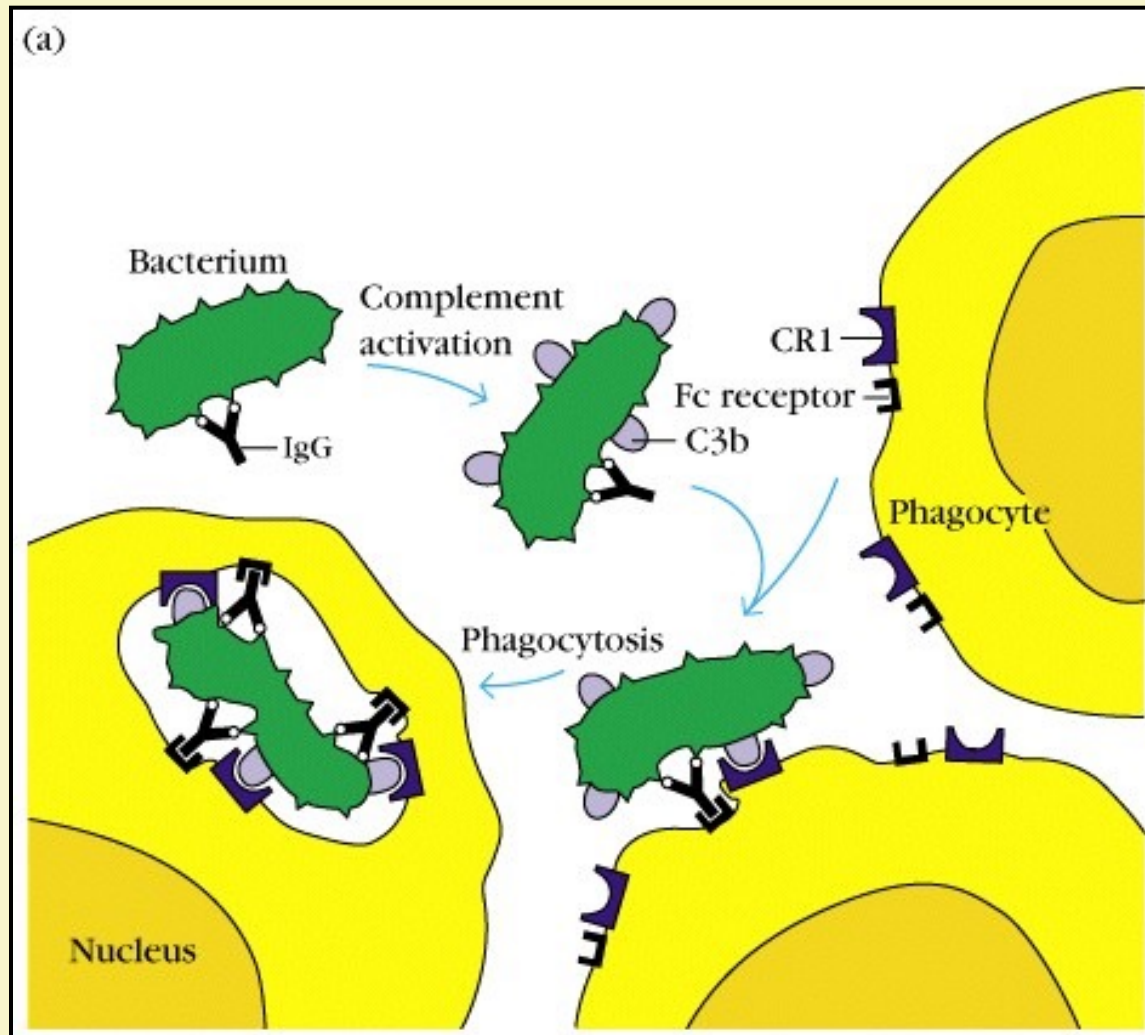
Rezeptor	Liganden	Funktion	Vorkommen
C1qR	C1q, MBL	-Die Phagozytose von Fremdmaterial induzieren, die Bildung von antibakteriellen Sauerstoffradikalen fördern, - weitere Komplementaktivierung hemmen	Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, Granulozyten, Thrombozyten
CR1 (CD35)	C3b> C4b	- Hemmt die Komplementaktivierung - 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:

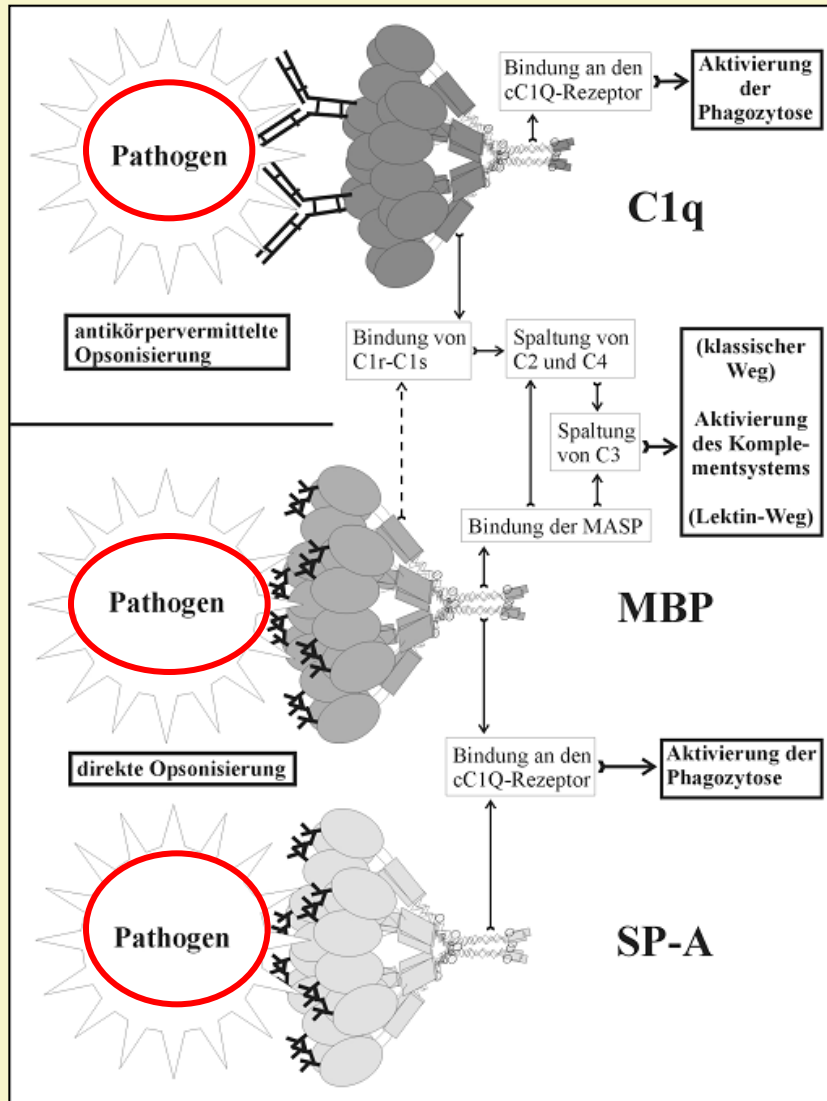
1. Lyse: Zellen, Bakterien, Pilze, Viren
2. Opsonisierung: hilft bei der Phagozytose und der Antigen-Eliminierung
3. Komplementrezeptor-Bindung der Immunkomplexe:
 - an CR1 der Erythrozyten → Transport in die Leber und Milz
 - B-Lymphozyten-Aktivierung
 - Mastzellen- und Basophilen-Aktivierung → Entzündung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



OPSONISIERUNG: C3b und IgG sind OPSONINIS



Opsonine



IgG

MBL
SP-A: Surfactant Protein-A

CRP, Serum-Amyloid

Komplementfragmente: C3b

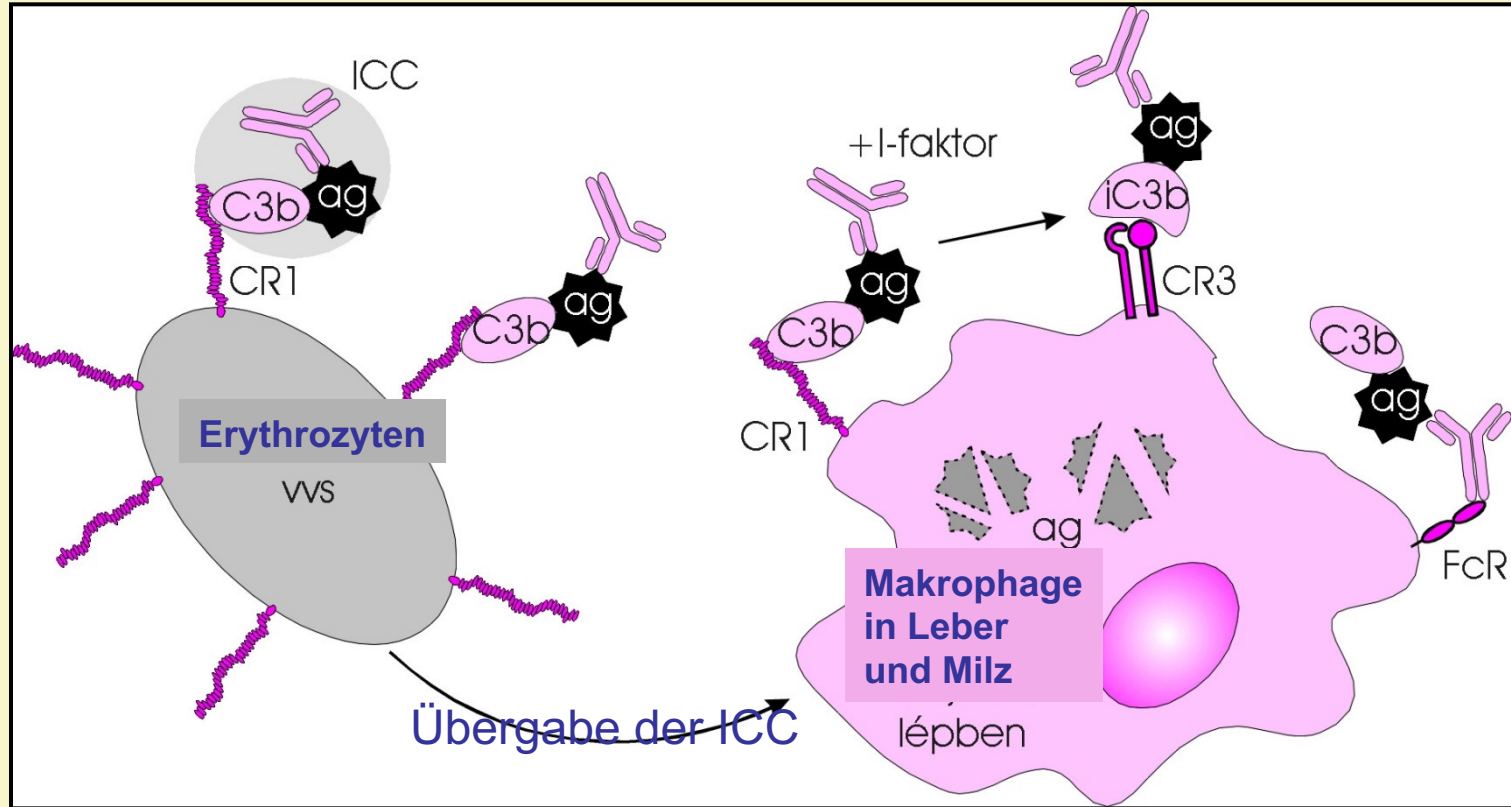
Die Mustererkennungsmoleküle (PRR)

- 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

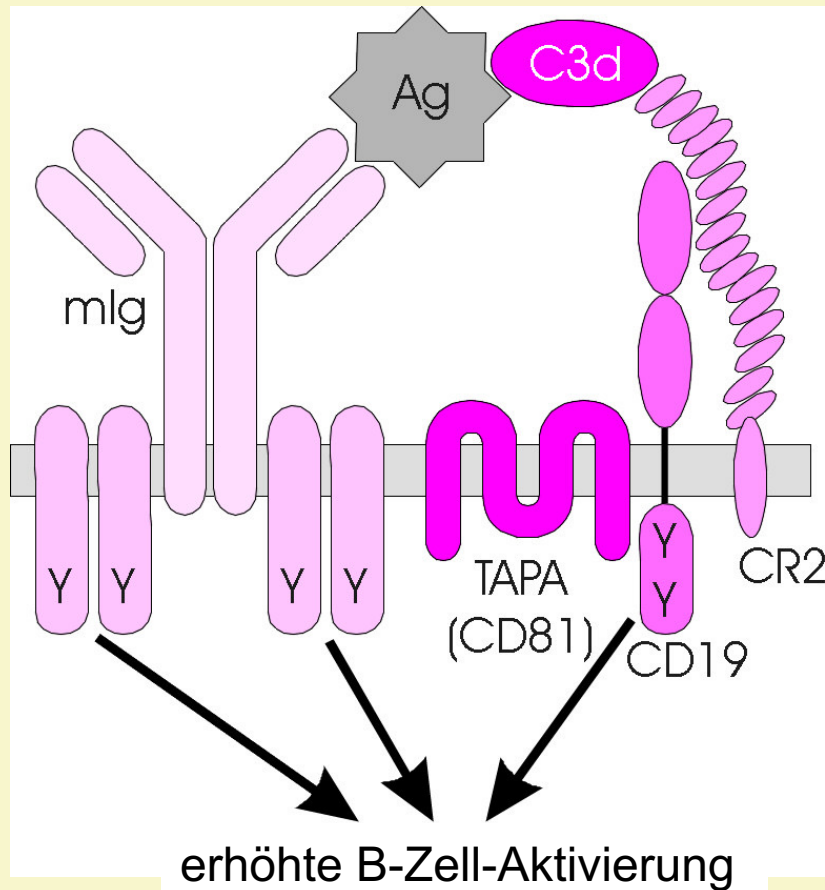
Funktion der Mustererkennungsmoleküle (PRR)

- 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.

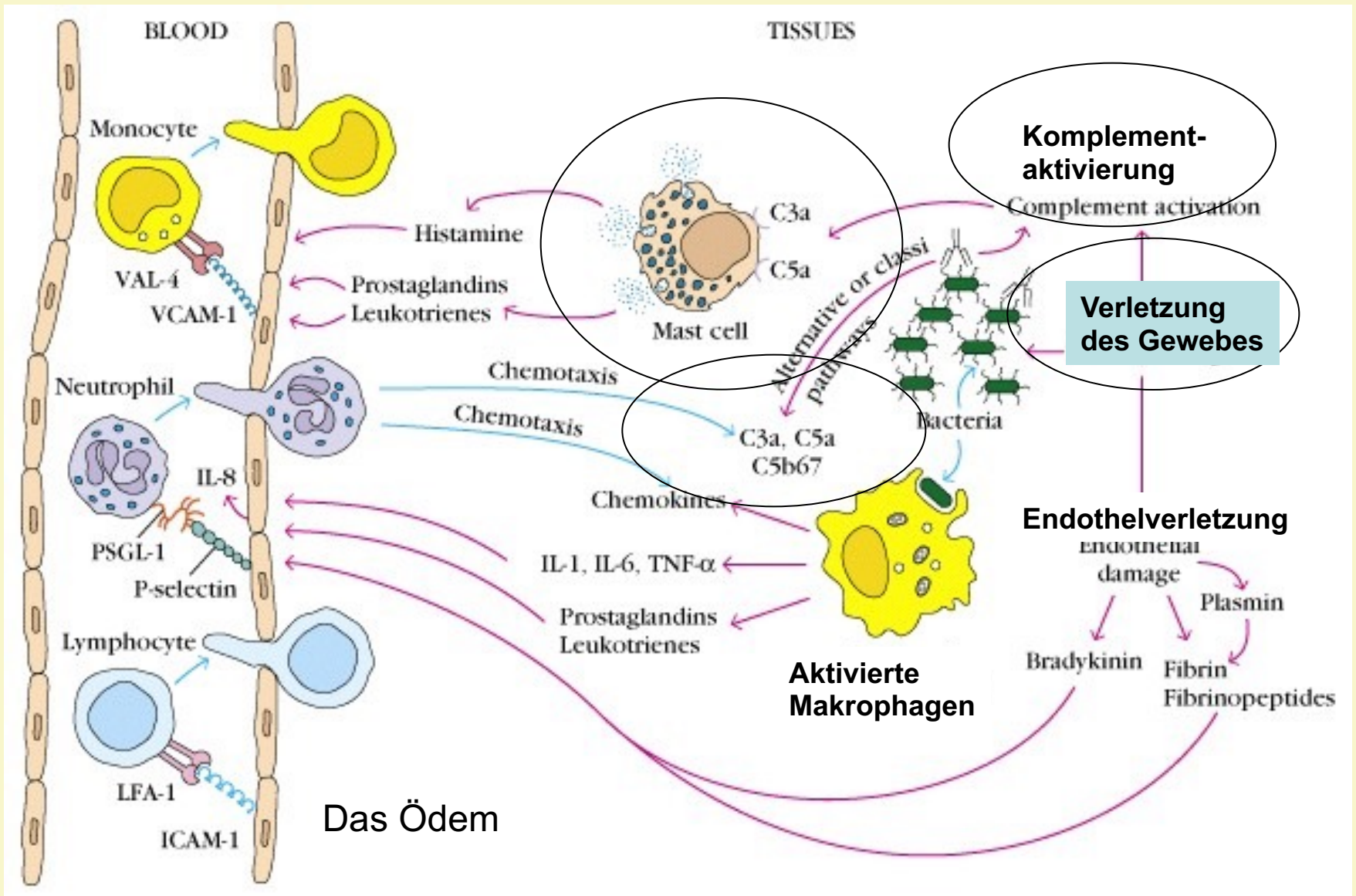
→ Antigen + C3b-Komplex

→ 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:

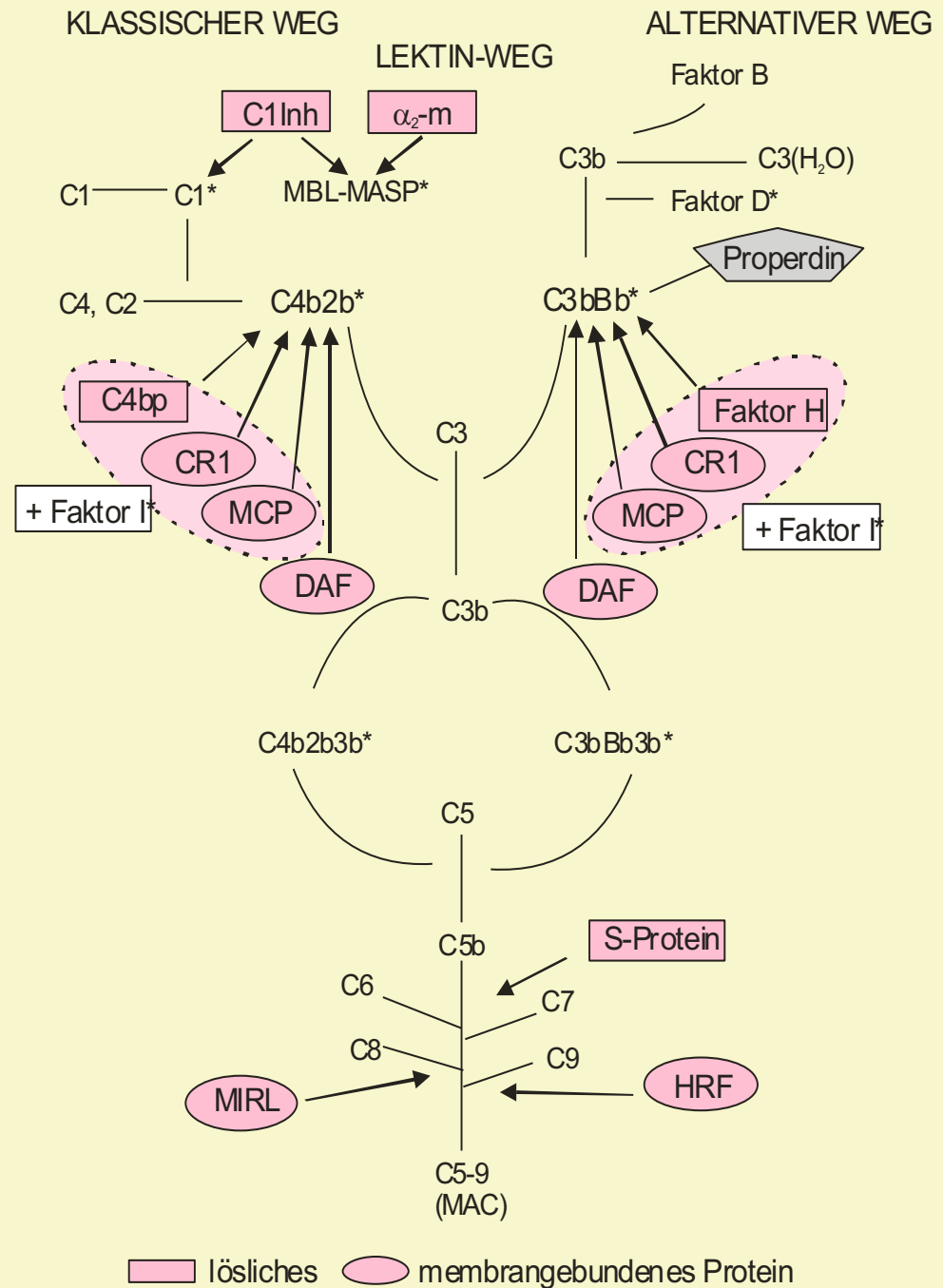
→ hemmen den alternativen Weg

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

