Grundlagen der Immunologie

Humorale Effektormechanismen II: das Komplementsystem

Vorlesungsstruktur

Komplement: allgemeine Informationen

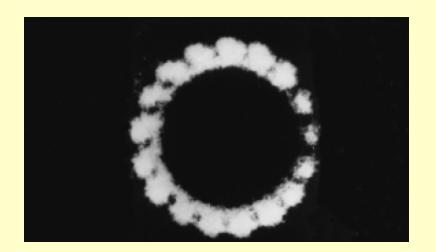
Komplementaktivierung-Wege

Komplementfunktionen

Humorale Effektor-Mechanismen

Immunglobulin-vermittelte – spezifische

Komplement-vermittelte - angeborene



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.
- → Plasmaproteine die Antikörper an ihrer antibakteriellen Wirkung zu "komplementieren" können

Paul Ehrlich:

Es gibt zwei Komponente des ANTISERUMs:

- → hitzestabil: spezifische Antikörper → Erkennung
- → wärmeempfindliches Komponent: → Lyse → KOMPLEMENT

Warum ist Komplementaktivierung wichtig?

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

Komplementfaktoren

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

Komplementaktivierungs-Signale

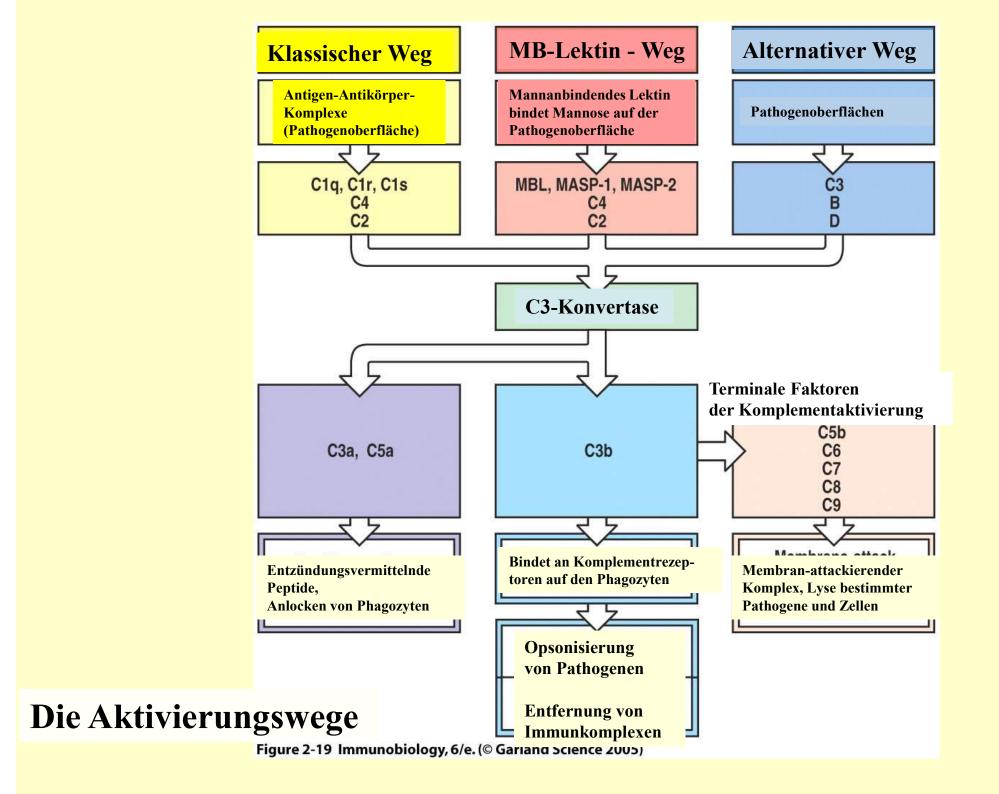
Klassischer Aktivierungsweg: IgM, IgG1, IgG2, IgG3-haltige Immunkomplexe

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

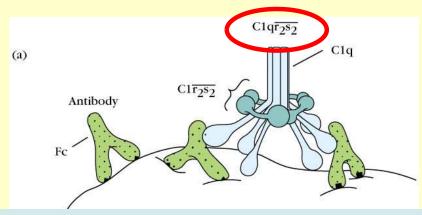
Trypsin-ähnliche Enzyme, Plasmin, C-reaktives Protein (CRP), Hagemann-Faktor, denaturierte DNA, Uratkristalle

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

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

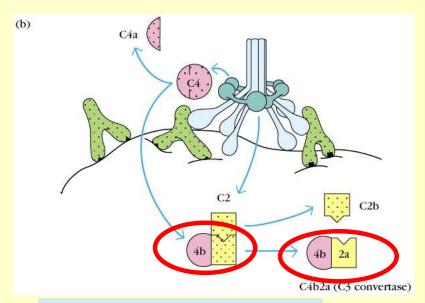


Komponenten des klassichen Weges

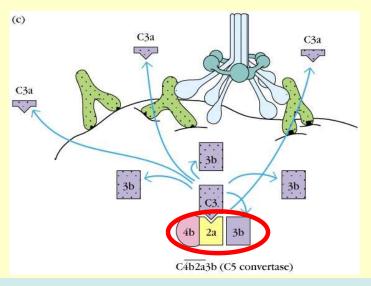


C1q setzt sich aus sechs Untereinheiten mit globulären Köpfen und kollagenähnlichen Schwänzen zusammen.

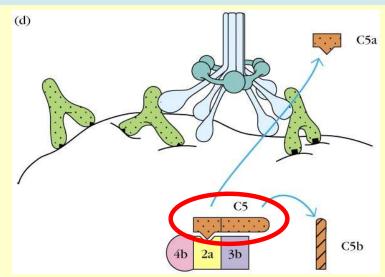
C1q bindet direkt an Pathogenoberfläche oder indirekt an Pathogengebundenen Antikörper, ermöglicht so Autoaktivierung von C1r und C1s



Aktiviertes C1s spaltet C4 und C2



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

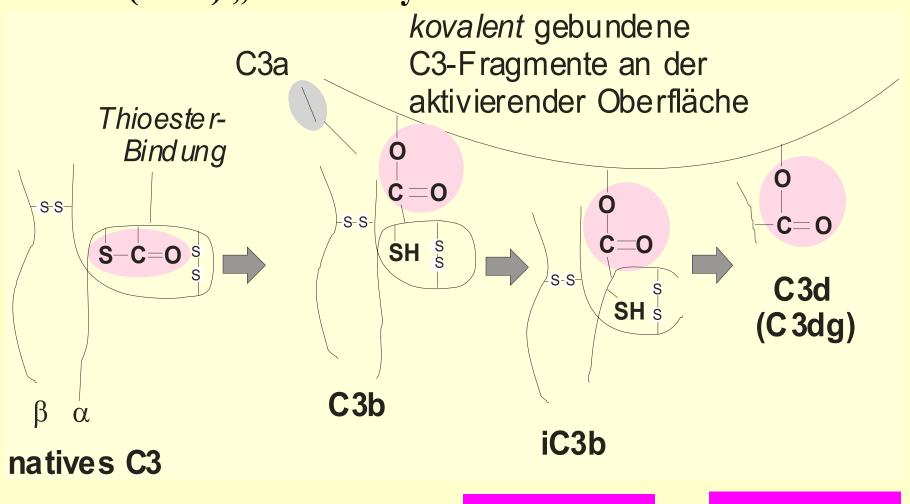


C3b bindet an C4b2a und bildet die aktive C5-Konvertase die C5 in C5a und C5b spaltet.

C5b bindet an die Zelloberfläche und führt zum Zusammenfügen der terminalen Komplementkomponenten

Alternativer Weg:

spontane Hydrolyse von C3-Molekül →C3(H2O) "Autokatalyse"

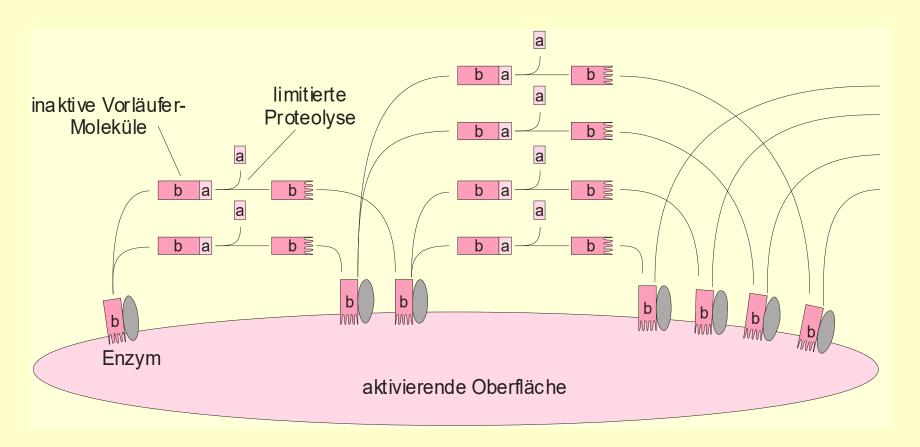


Aktivierung

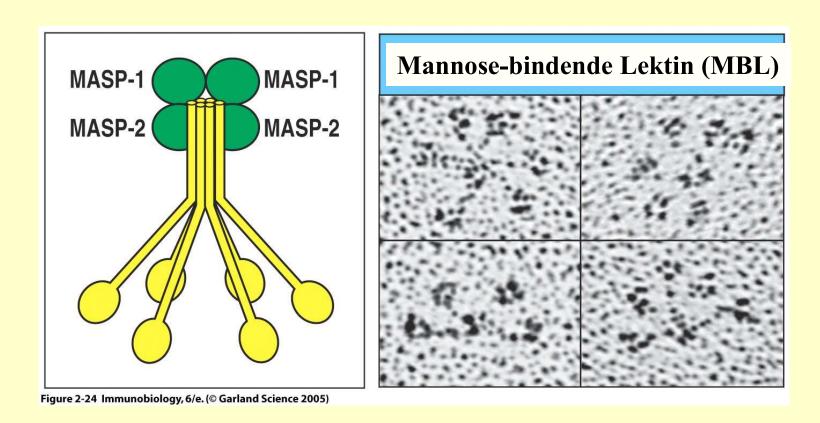
Aktivierung

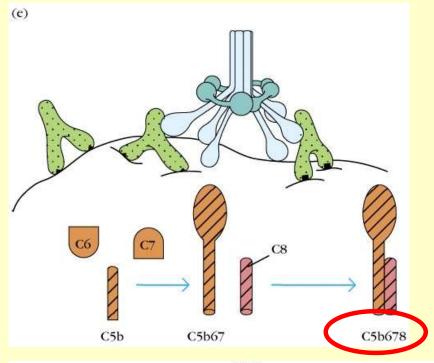
Enzymkaskade der Komplementaktivierung

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



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





C5b678 Poly-C9 MAC

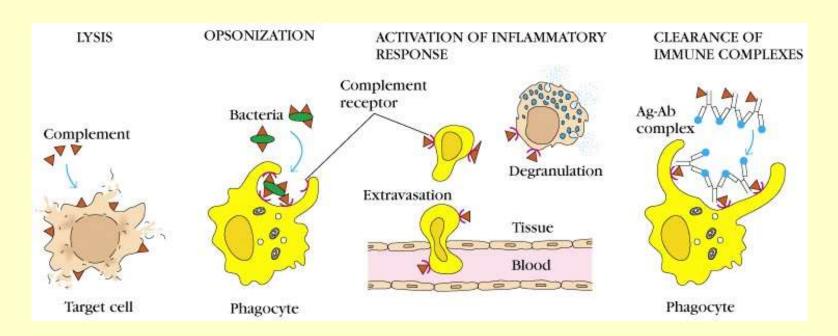
Terminale Komponenten:

Membran-attackierender Komplex:
= "Membrane Attack Complex"

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

Funktionen des Komplementsystems:

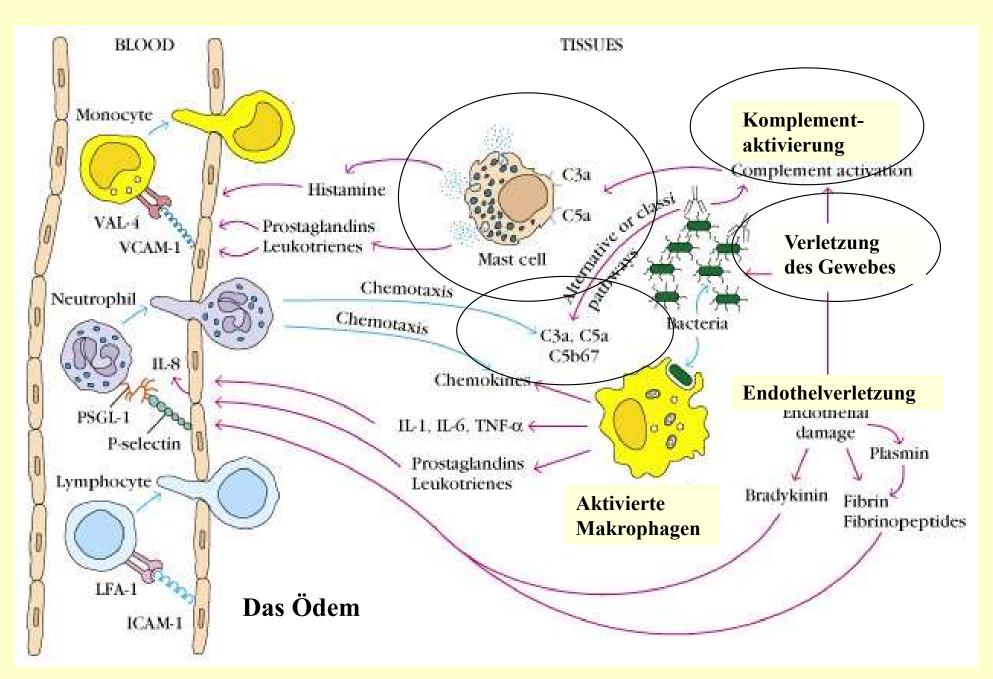
- 1. Lyse: Zellen, Bakterien, Pilze, Viren
- 2. Opsonisierung: hilft bei der Phagozytose und der Antigen-Eliminierung
- 3. <u>Komplementrezeptor-Bindung der Immunkomplexe</u>:
 - an CR1 der Erythrozyten → Transport in die Leber und Milz
 - B-Lymphozyten-Aktivierung
 - Mastzellen und Basophile-Aktivierung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



Komplementrezeptoren

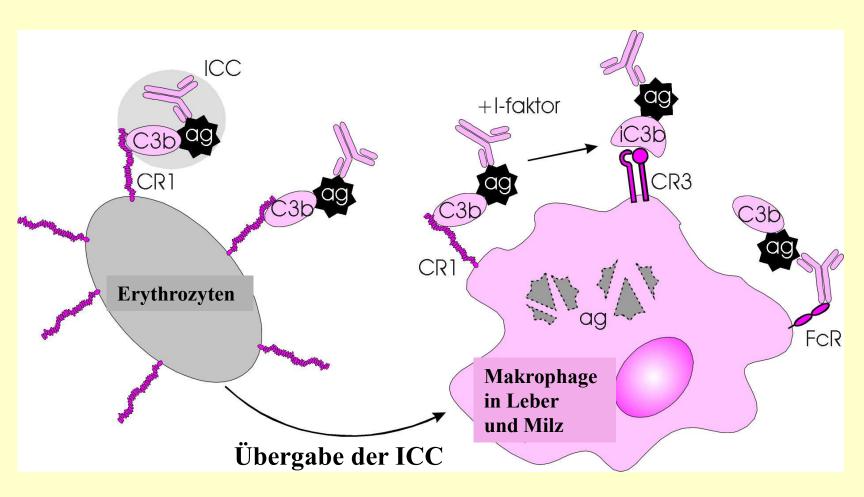
Rezeptor	Liganden	Funktion	Vorkommen
CR1 (CD35)	C3b> C4b	- Regulator der Komplementaktivierung - Bindet Immunkomplexe und beschleunigt deren Eliminierung	Erythrozyten Neutrophile Monozyten/Makrophage Endothelzellen B-Lymphozyten FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b EBV, INFα, CD23	- B-Zell-Korezeptor→ Aktivierung - 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

Rolle von C3a und C5a in der Entstehung der Entzündungsreaktion

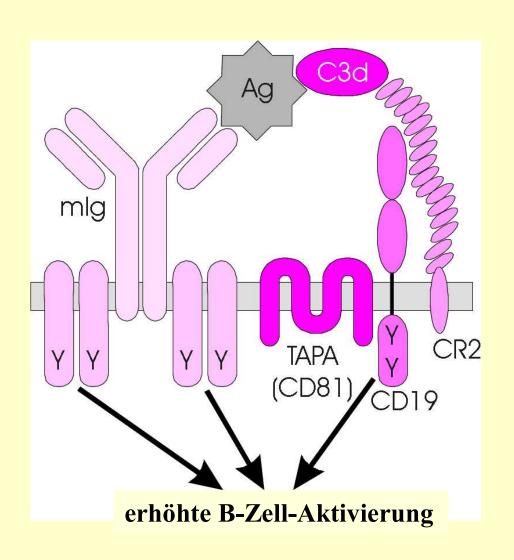


Entfernung der mit C3b-Fragmenten assoziierten Immunkomplexe aus dem Blut:

Antigen + Antikörper + C3-Fragmente: <u>ICC</u>



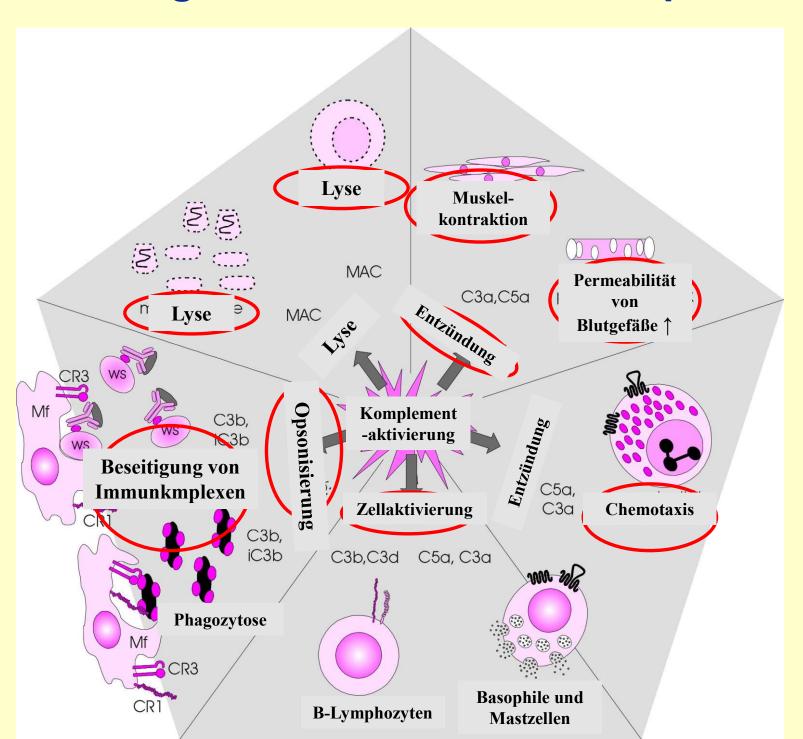
Aktivierung der B-Lymphozyten



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

Biologische Effekten von Komplement:



Regulierung der Komplementkaskade

Lösliche Moleküle:

C1-Inhibitor und α2-Makroglobulin

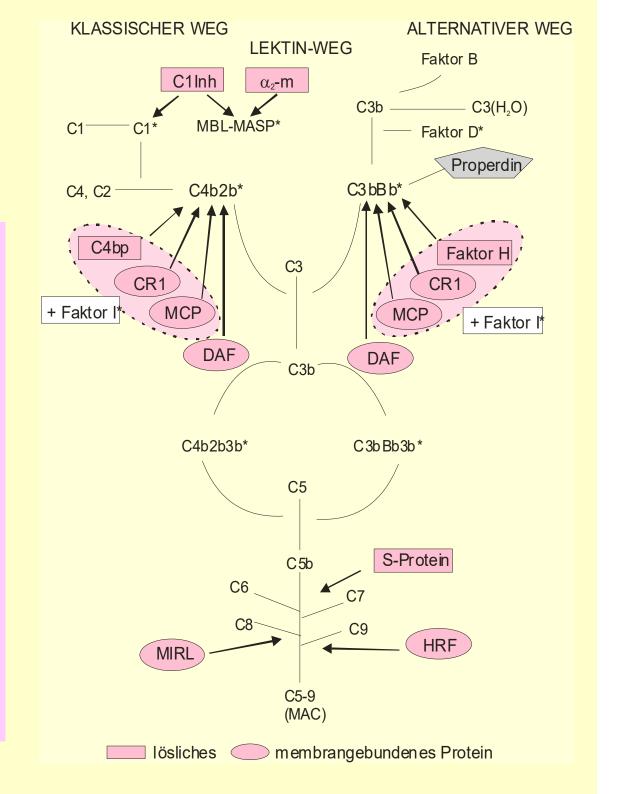
→hemmen den ersten Schritt des
klassischen und lektinabhängigen
Weges

Faktor-H, Faktor-I:

→ hemmen den alternativen Weg

Membrangebundene Proteine: CR1, MCP, DAF

→hemmen C3-Konvertase-Enzyme→verhindern die reaktive Lyseder körpereigenen Zellen



Zusammenfassung

 Drei Aktivierungswege: klassische, alternative, MBL-Lektin-Weg

Viele Funktionen:

- Die Membranzerstörung (Lyse) von Pathogenen und Ig-markierten Zellen
- Die Regulation von Entzündungsprozessen: Chemotaxis und Aktivierung von Leukozyten
- Die Opsonisierung der Antigenpartikel (Mikroorganismen) -Phagozytose
- Beseitigung von Immunkomplexen und apoptotischen Zellen
- Interaktion zwischen angeborenen und erworbenen Immunsystem