

«ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ»

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ
для студентов медико-биологического факультета

Кость



Тема лекции:

«Эффекторные механизмы иммунитета. Система комплемента»



Система комплемента

— это сложный комплекс белков сыворотки крови, который является одним из компонентов неспецифического иммунитета и активируется по типу ферментативно-каскадной реакции

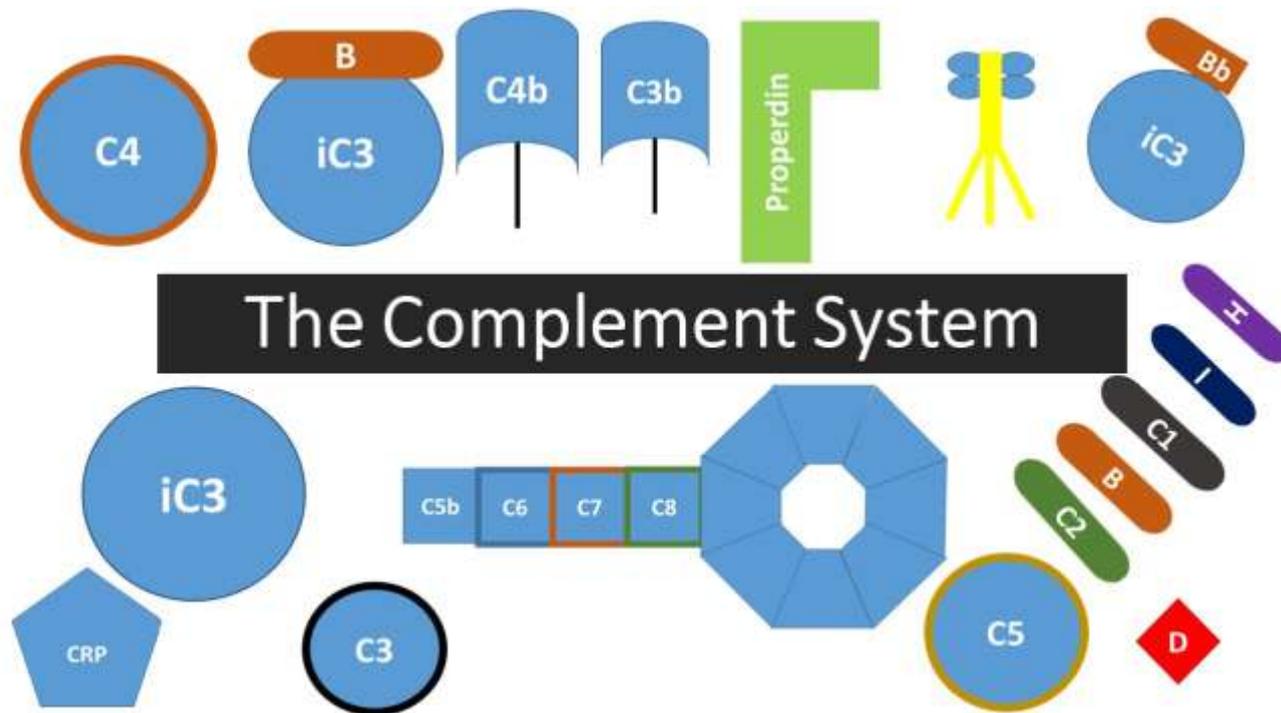
Биосинтез белков комплемента происходит в печени, эпителии тонкого кишечника, макрофагах костного мозга и селезёнки. Синтез и потребление, также как и активация и ингибция, находятся в лабильном равновесии.

Существуют 3 пути активации комплемента:

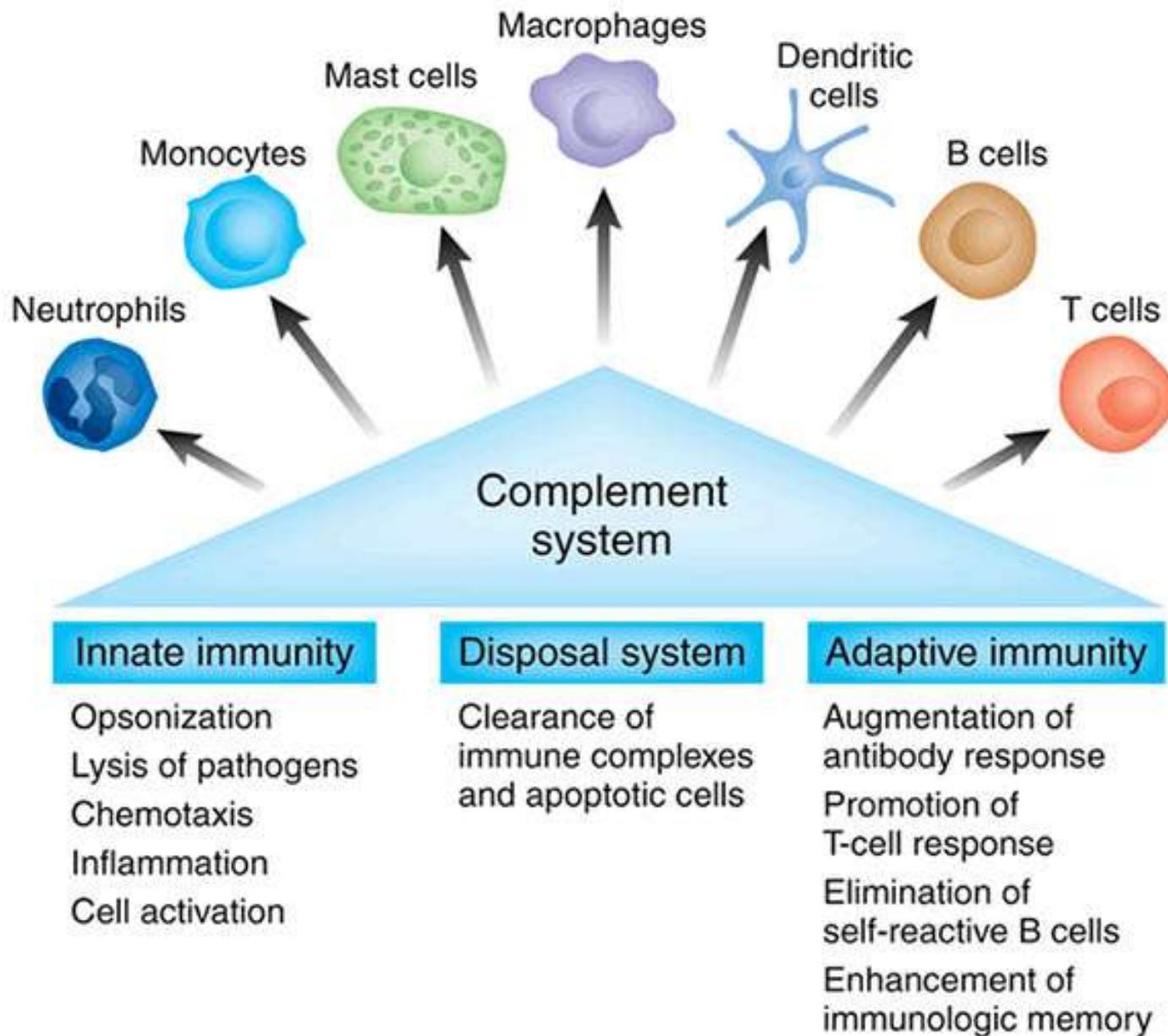
- Классический
- Альтернативный
- Лектиновый

Система комплемента. Функции.

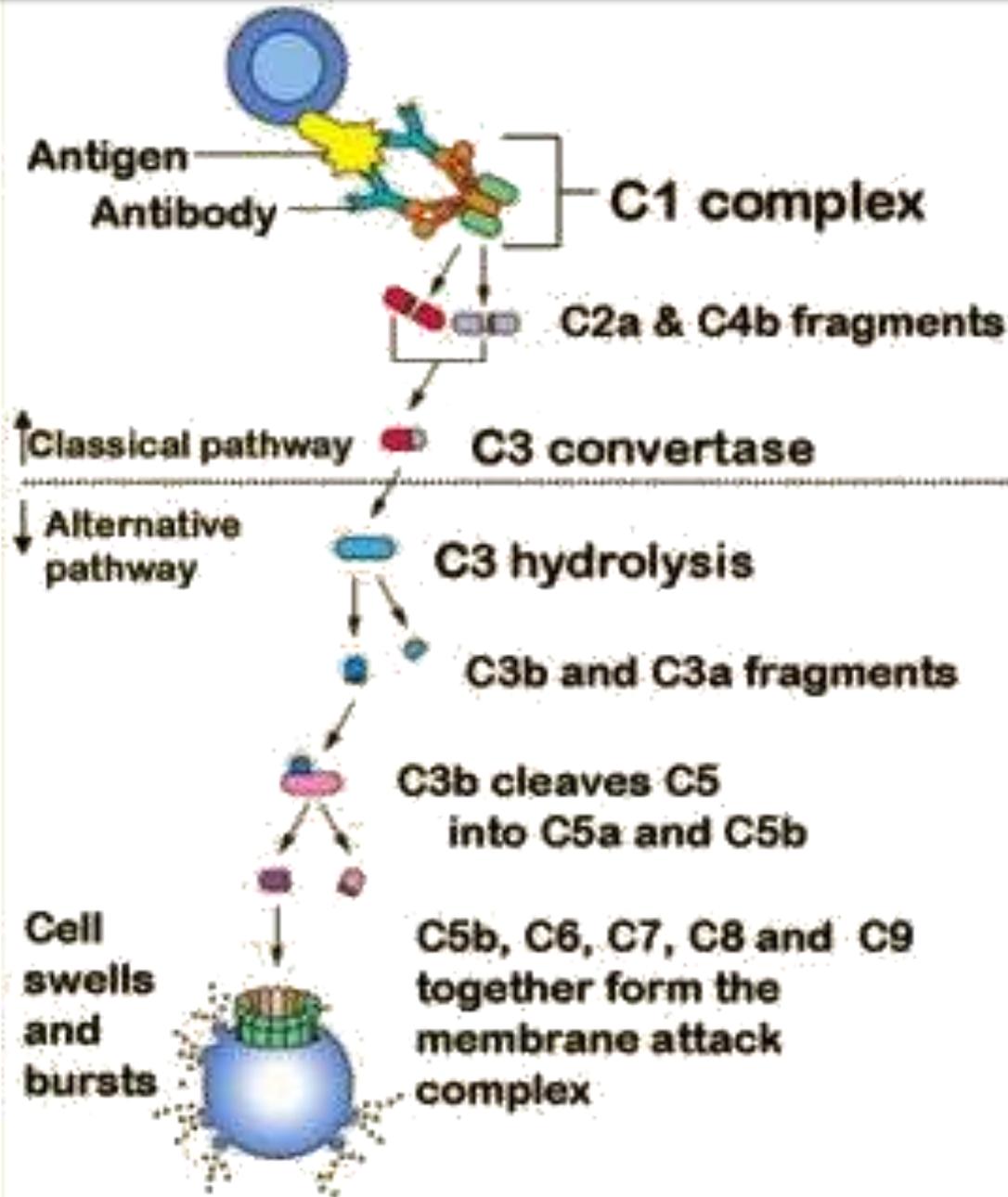
- инициация фагоцитоза микробов, меченных белками комплемента
- стимуляция воспаления
- вызывает лизис микробов
- элиминация иммунных комплексов



Система комплемента. Функции.



Классический путь активации.



Классический путь активации.

Связывание A_t с мультивалентным A_g , связывание $C1$ с A_t

Связывание $C4$ с комплексом $C1q$ и иммуноглобулина

Протеолиз $C4$ ферментом $C1r_2S_2$;
ковалентное связывание $C4b$ с поверхностью A_g и A_t

Связывание $C2$ с $C4$;
протеолиз $C2$ для образования $C4bC2b$ ($C3$ -конвертаза)

Протеолиз $C3$ $C3$ -конвертазой

Связывание $C3b$ с $C4bC2b$ и поверхностью A_g

Протеолиз $C5$; инициация поздних этапов активации компонента

Связывание C1 с Fc-участками IgM и IgG.

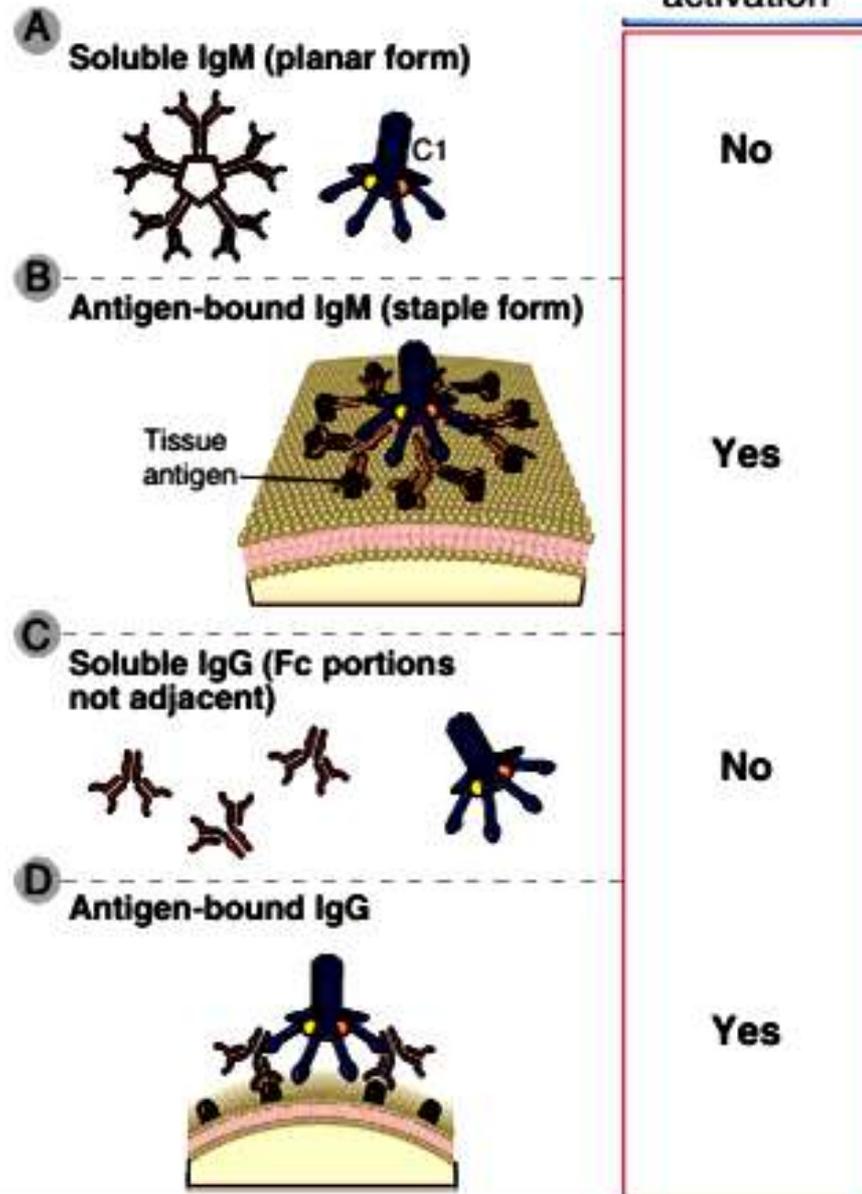
- C1 должен связаться с двумя или более участками Fc для активации каскада комплемента.
- Fc-участок растворимого пентамерного IgM не доступен для C1 (A)
- После связывания IgM с поверхностными Ag форма Ag меняется, обеспечивая связывание и активацию C1.
- Растворимый IgG также не активирует C1, т.к. каждая молекула IgG имеет только один Fc-участок.
- После связывания с поверхностными Ag Fc-участки нескольких IgG сближаются и могут связывать и активировать C1.

Связывание C1 с Fc-участками IgM и IgG.

- C1 должен связаться с двумя или более участками Fc для активации каскада комплемента.
- Fc-участок растворимого пентамерного IgM не доступен для C1 (A)
- После связывания IgM с поверхностными Ag форма Ag меняется, обеспечивая связывание и активацию C1.
- Растворимый IgG также не активирует C1, т.к. каждая молекула IgG имеет только один Fc-участок.
- После связывания с поверхностными Ag Fc-участки нескольких IgG сближаются и могут связывать и активировать C1.

Классический путь активации.

Связывание C1 с Fc-участками IgM и IgG.



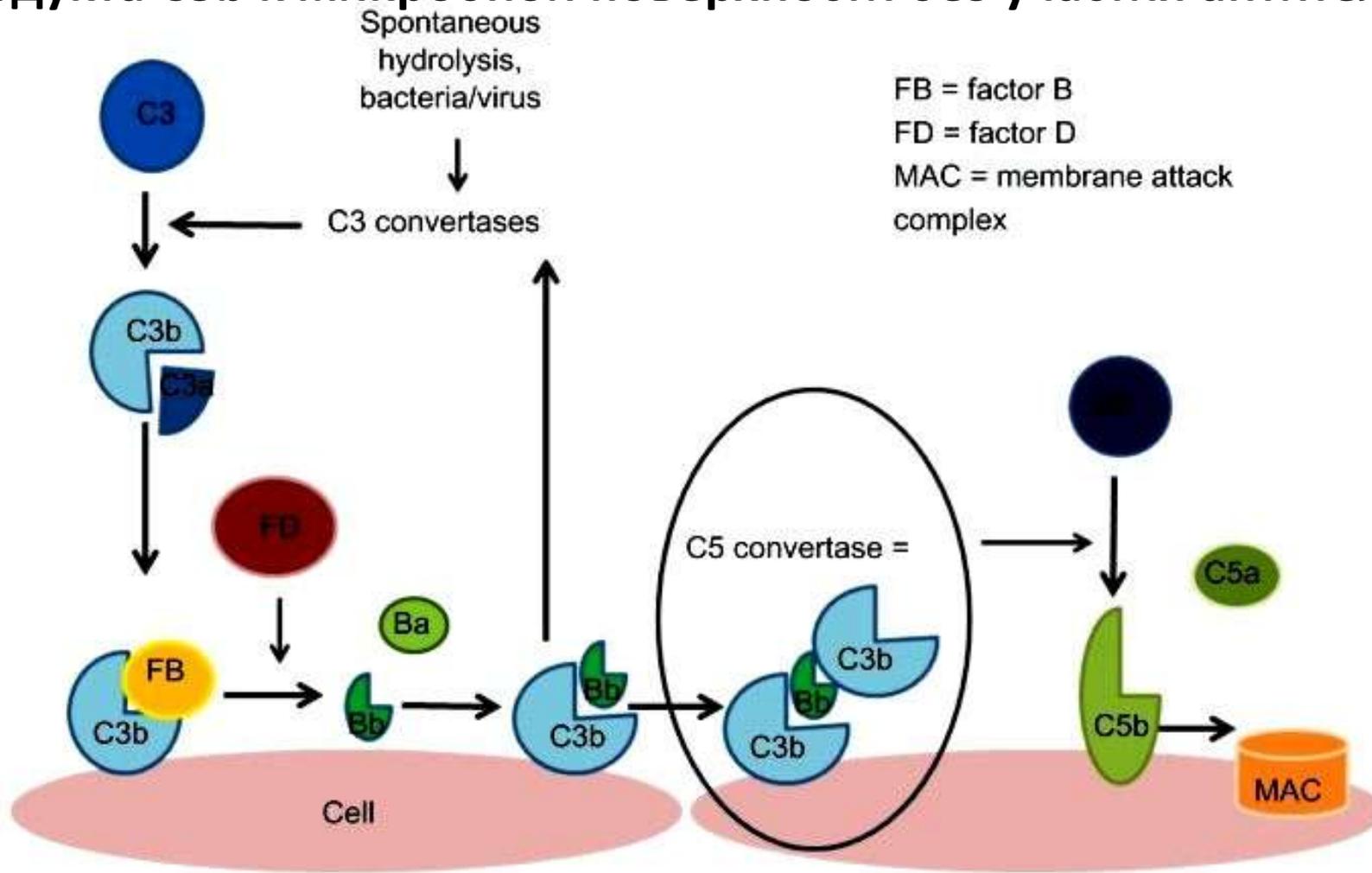
Классический путь активации.

Белки классического пути активации компонента

Белок	Функции
C1 (C1q ₂ r ₂ s ₂)	Иницирует классический путь активации
C1q	Связывается с Fc-участком A _γ , связанного с A _γ , с апоптотическими клетками и с катионными поверхностями
C1r	Сериновая протеаза, расщепляет C1s для его активации
C1s	Сериновая протеаза, расщепляет C4 и C2
C4	C4b ковалентно связывается с поверхностью микробов или клеток, на которых находятся A _γ и активированный компонент C4b связывает C2 для расщепления под действием C1s C4a стимулирует воспаление (анафилатоксин)
C2	C2a – сериновая протеаза, являющаяся активным компонентом C3- и C5-конвертаз
C3	C3b связывается с поверхностью микробов, после чего функционирует как опсонин и как компонент C3- и C5-конвертаз C3a стимулирует воспаление (анафилатоксин)

Альтернативный путь активации.

Альтернативный путь активации комплемента приводит к протеолизу C3 стабильному присоединению образующего продукта C3b к микробной поверхности без участия антител



Альтернативный путь активации.

Спонтанное расщепление C3

Гидролиз и инактивация C3b в жидкой фазе

C3b связывается с поверхностью микроба и связывает фактор В

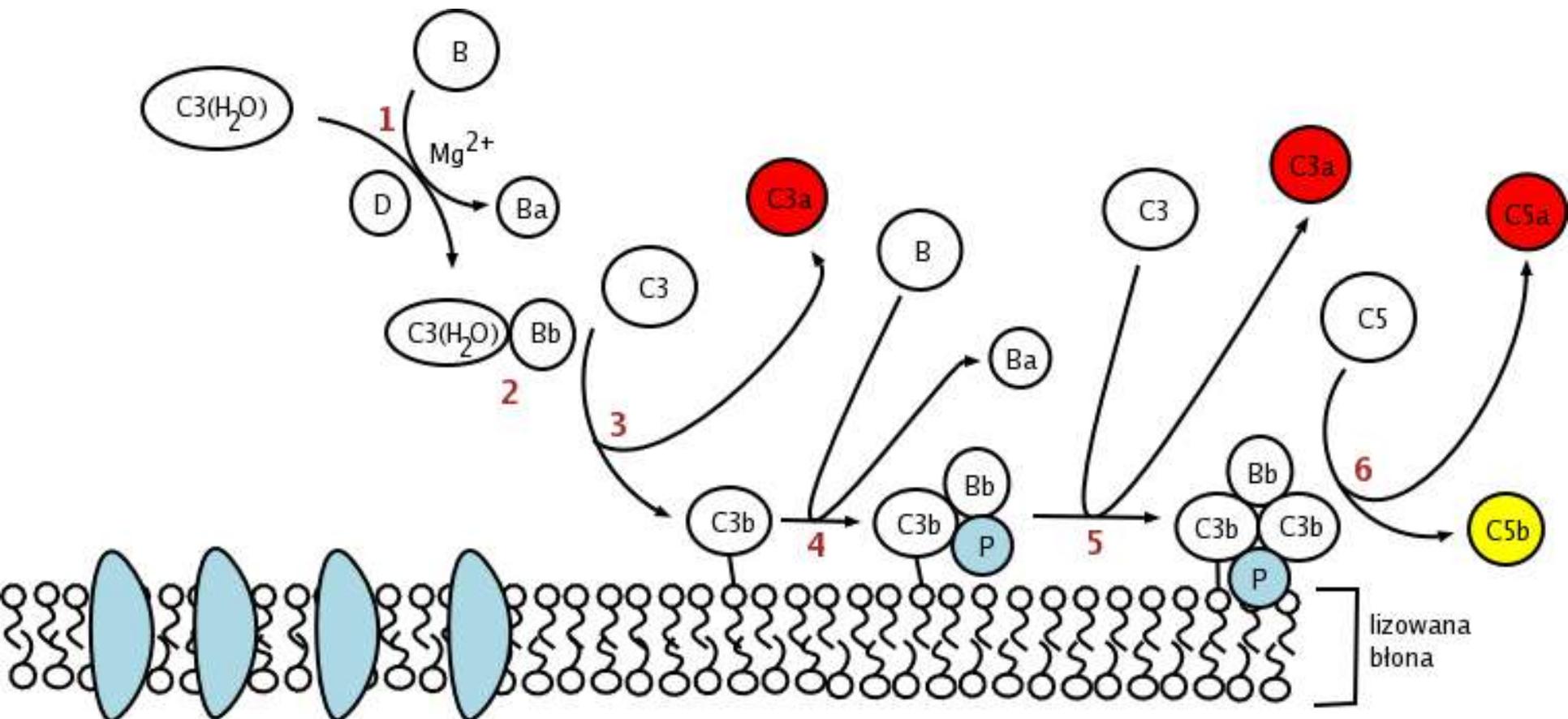
Расщепление фактора В фактором D,
стабилизация пропердином

Расщепление новых молекул C3, C3-конвертазой

C3b ковалентно связывается с клеточной поверхностью и с C3bBb,
образуя C5-конвертазу

Расщепление C5, индукция поздних этапов активации компонента

Альтернативный путь активации.



Альтернативный путь активации.

Белки альтернативного пути активации компонента

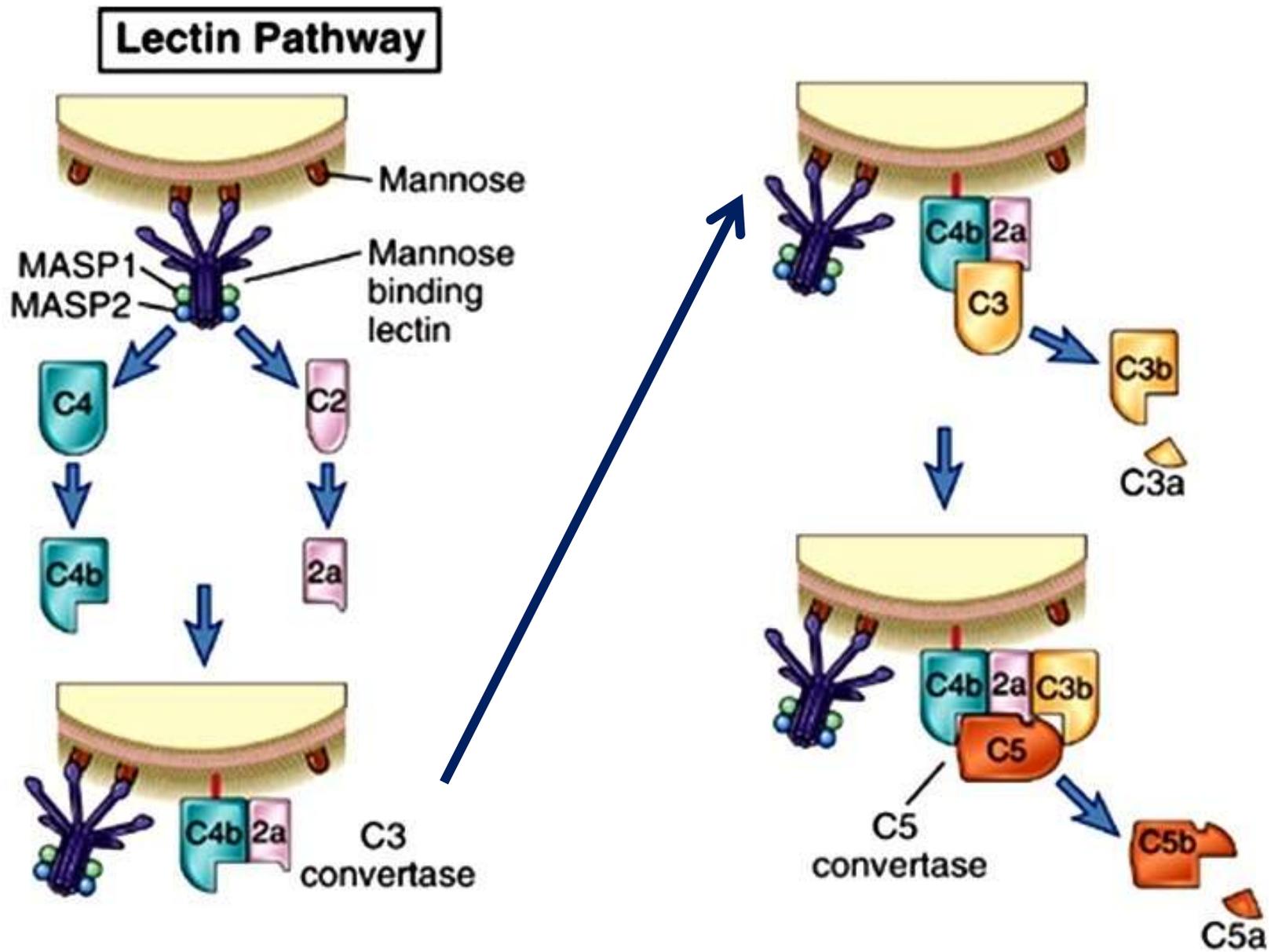
Белок	Функции
С3	С3b связывается с поверхностью микробов, после чего функционирует как опсонин и как компонент С3- и С5-конвертаз С3a стимулирует воспаление (анафилатоксин)
Фактор В	Вb – сериновая протеаза, активный компонент С3- и С5-конвертаз
Фактор D	Сериновая протеаза плазмы крови, расщепляет фактор В, когда он связан с С3b
Пропердин	стабилизирует С3-конвертазу (С3bВb) на поверхности микробов

Лектиновый путь активации.

Запускается в отсутствие Ат путем связывания микробных полисахаридов к циркулирующим лектинам, таким как лектин, связывающий маннозу (или маннан) (MBL), или к фиколинам. Эти растворимые лектины представляют собой коллаген-подобные белки, имеющие структурное сходство с C1q

Лектины, которые являются белками, связывающими углеводы, важны для врожденного иммунитета, поскольку они способны распознавать широкий спектр патогенов. Два класса коллагенового лектина - маннозосвязывающий лектин (MBL) и фиколины - могут активировать систему комплемента, которая первоначально была идентифицирована как зависимая от антител эффекторная система.

Лектиновый путь активации.

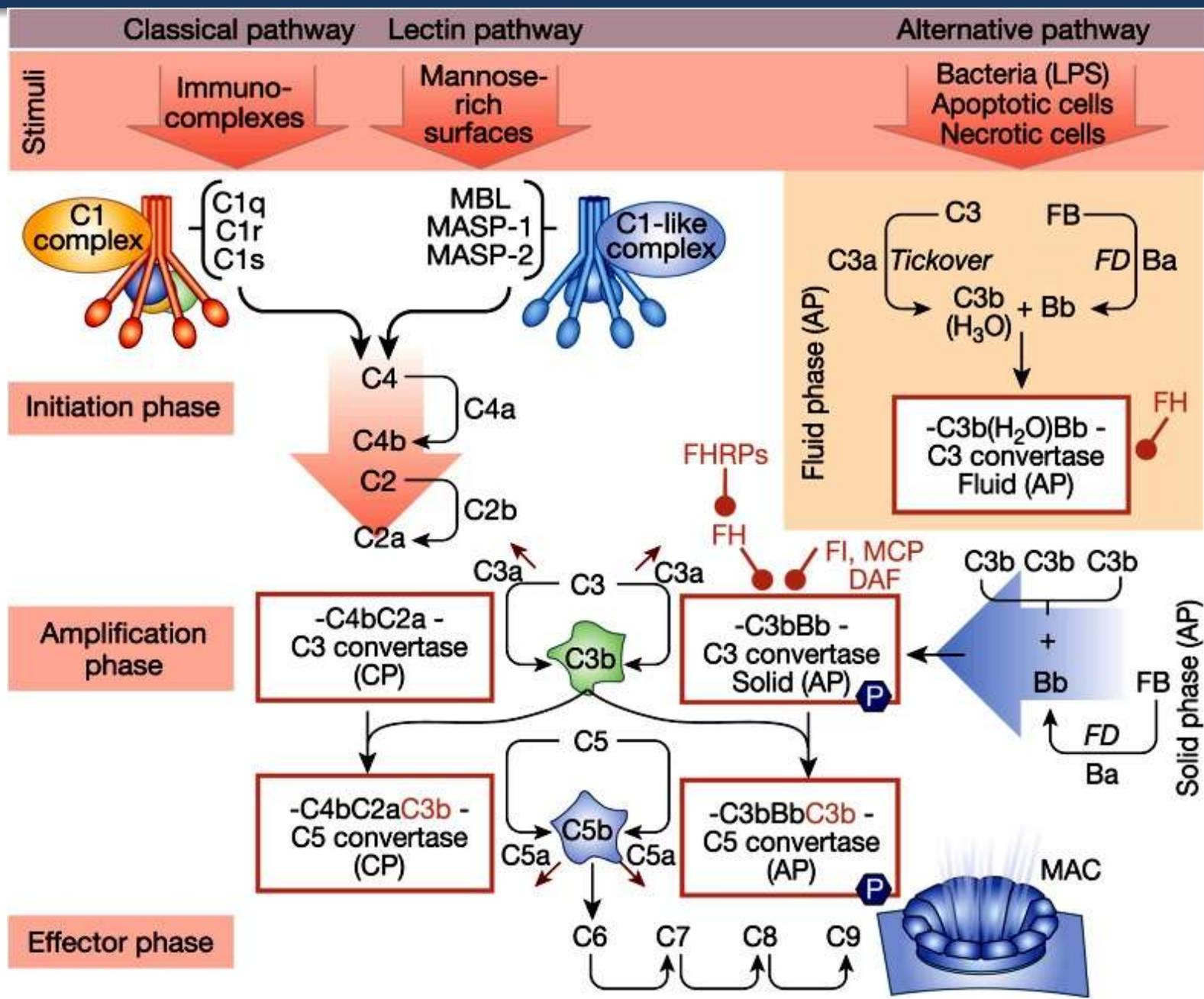


Лектиновый путь активации.

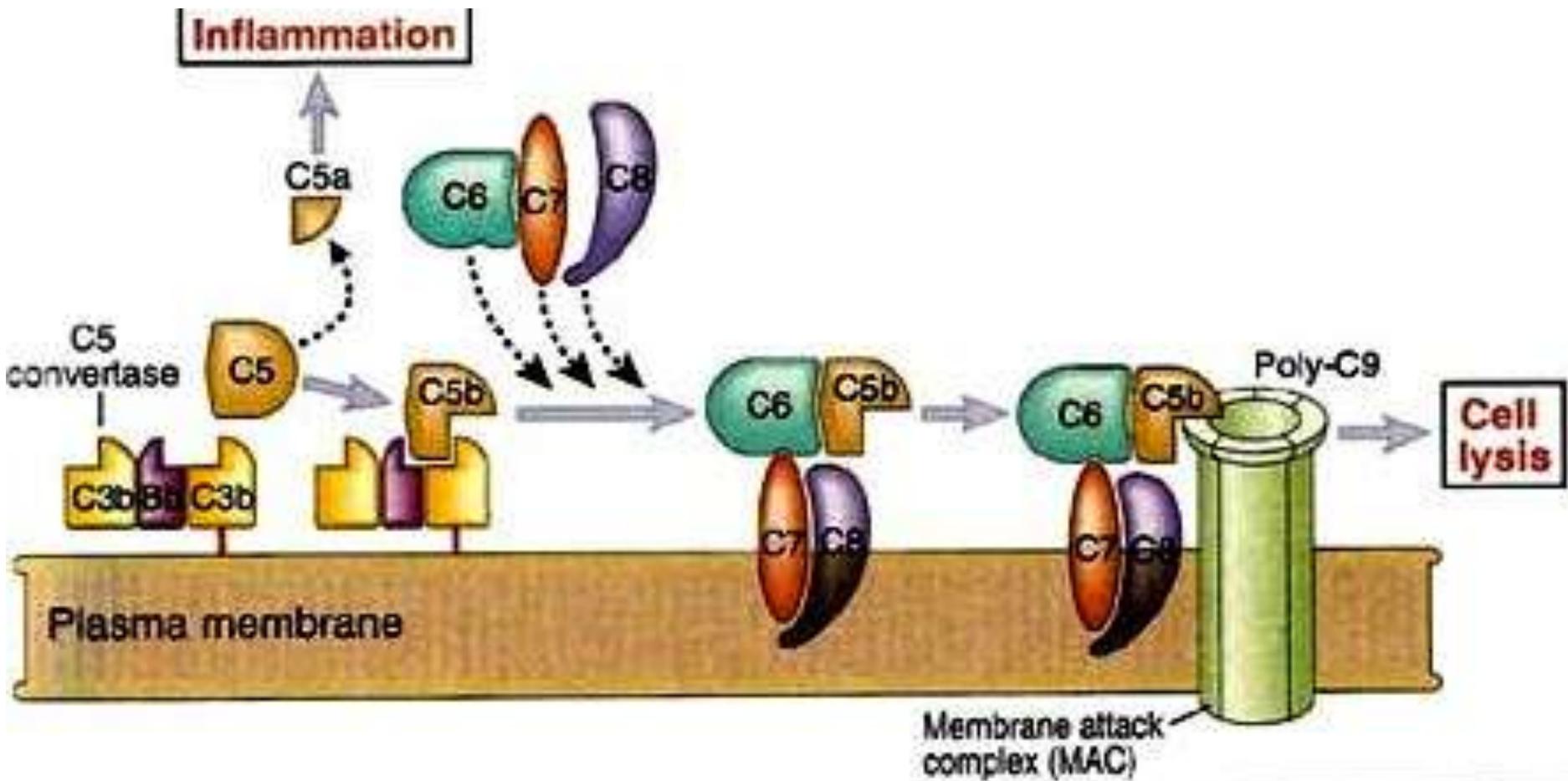
Белки лектинового пути активации компонента

Белок	Функции
Маннозо-связывающий лектин (MBL)	Агглютинин, опсонин, фиксация компонента лектин из семейства коллектинов
M-ficolin (ficolin-1)	Агглютинин, опсонин, фиксация компонента Белок, секретируемый активированными макрофагами
L-ficolin (ficolin-2)	Агглютинин, опсонин, фиксация компонента Белок плазмы крови
H-ficolin (ficolin-3)	Агглютинин, опсонин, фиксация компонента Белок плазмы крови
MASP1	Образует комплекс с MASP2 и коллектинами или фиколинами и активирует MASP3
MASP2	Образует комплекс с лектинами, особенно с фиколином-3
MASP3	Связывается с коллектинами или фиколинами и MASP1; расщепляет C4

Пути активации комплемента.



Поздние этапы активации компонента.



Поздние этапы активации комплемента.

Белки поздних этапов активации комплемента

Белок	Функции
C5	<p>C5b инициирует ассоциацию мембраноатакующего комплекса (MAC) C5a стимулирует воспаление (анафилотоксин)</p>
C6	<p>Компонент MAC: связывается с C5b и присоединяет C7</p>
C7	<p>Компонент MAC: связывается с C5b,6 и встраивается в липидные мембраны</p>
C8	<p>Компонент MAC: связывается с C5b,6,7 и инициирует связывание и полимеризацию C9</p>
C9	<p>Компонент MAC: связывается с C5b,6,7,8 и полимеризуется с образованием мембранной поры</p>

Регуляция системы комплемента.

Рецептор	Взаимодействие с	Функции
C1-ингибитор (C1 InH)	C1r, C1s	Ингибитор сериновых протеаз; связывается с C1r и C1s и вытесняет их из комплекса с C1q
Фактор I	C4b, C3b	Сериовая протеаза; расщепляет C3b и C4b, используя фактор H, MCP, C4bP или CR1 как кофакторы
Фактор H	C3b	Связывает C3b и вытесняет bb Кофактор для расщепления C3b фактором I
C4-связывающий белок (C4bP)	C4b	Связывает C4b и вытесняет C2 Кофактор для расщепления C3b фактором I
Мембранный кофакторный белок (MCP, CD46)	C3b, C4b	Кофактор для расщепления C3b фактором I
Фактор, ускоряющий распад (DAF)	C4b2a, C3bBb	вытесняет C2b из комплекса с C4b и bb из комплекса с C3b (диссоциация C3-конвертаз)
CD59	C7, C8	Блокирует связывание C9 и предотвращает образование MAC