

# **Komplementový systém a nespecifická imunita**

**Jana Novotná**

Ústav lékařské chemie a biochemie

2 LF UK

# IMUNITA = OBRANA

1. Rozpoznání – „vlastní“ a „cizí“
2. Specifičnost imunitní odpovědi
3. Paměť – zachování specifických informací

Protilátky = molekuly (glykoproteiny)  
- vazba na cizorodé částice

Antigen = molekula obsahující antigenní determinanty

# 1. Specifická imunitní odpověď

## Kontakt s antigenem

- a) produkce protilátek (lymfocyty B)
- b) Specifická imunitní odpověď zprostředkovaná buňkami (lymfocyty T)
- c) Fagocytóza - makrofágy, granulocyty (neutrofily)

# 2. Nespecifická imunitní odpověď

## *Komplementový systém*

## Lymfocyty

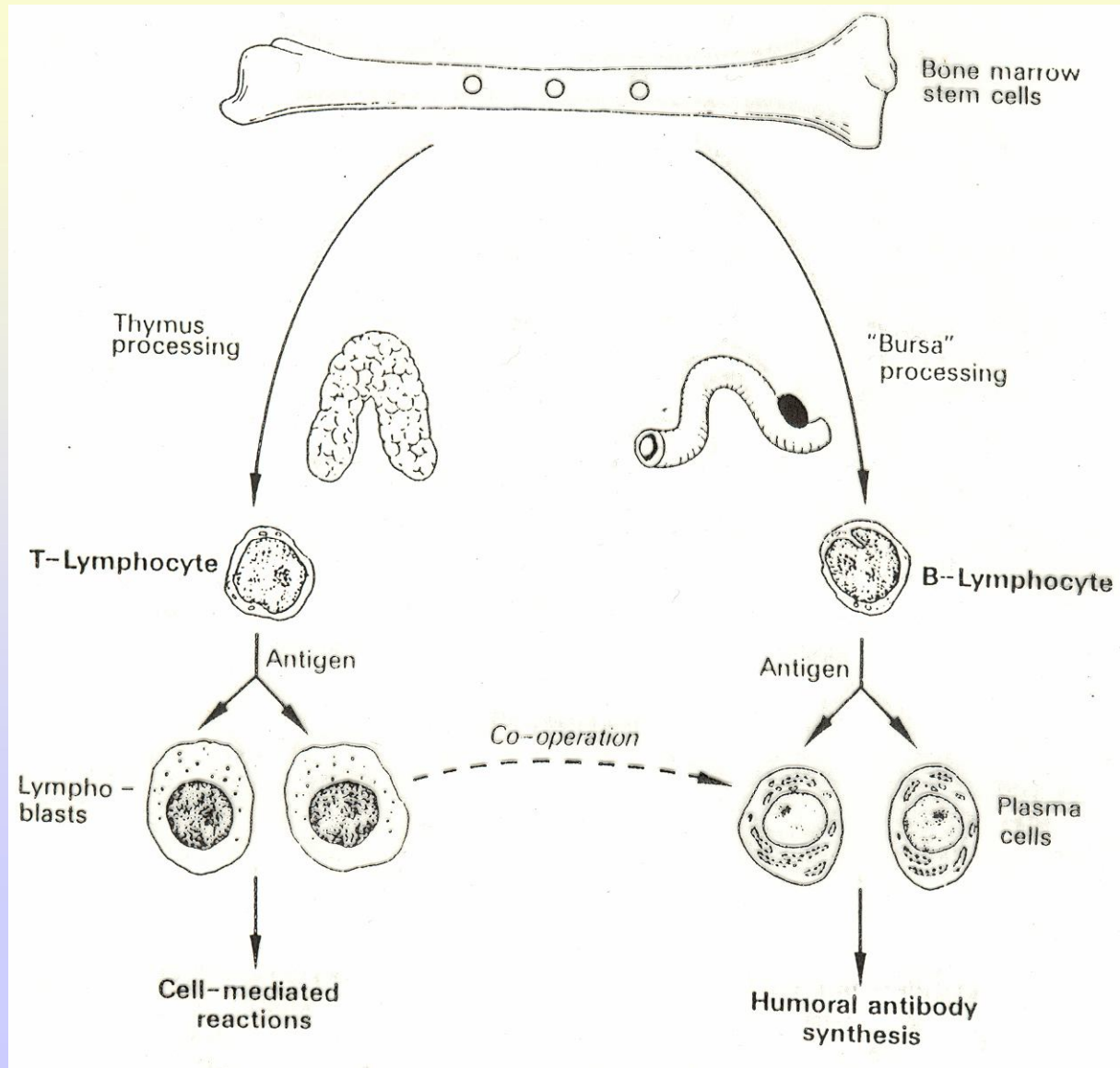
- Specifické buňky reagující na antigenní podnět.
- Na svém povrchu mají receptory.
- Produkují specifické protilátky.

## Makrofágy

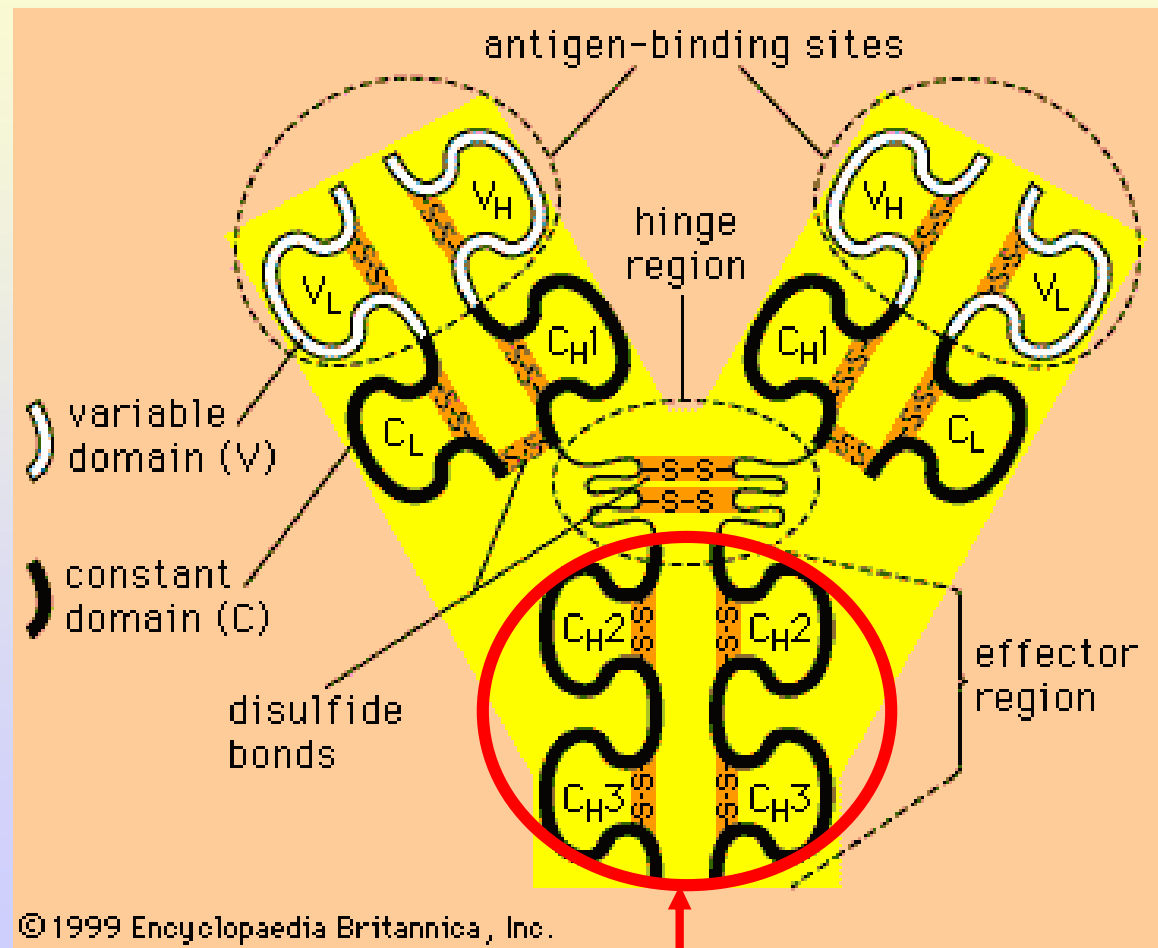
- Buňky regulující odpovědi lymfocytů, vylučující biologicky aktivní mediátory.
- Buňky podporující nebo tlumící diferenciaci lymfocytů a jejich imunitní odpověď.

Histiocyty, alveolární buňky, Kupferovy buňky, osteoklasty

# Specifická imunitní odpověď



# Základní struktura imunoglobulinu



**Vazebná oblast pro komplement**

# KOMPLEMENTOVÝ SYSTÉM

- Přirozený imunitní systém, rozeznává vlastní od cizího.
- První reakce na setkání s mikroblem a jeho eliminace.
- Jedna z hlavních efektorových drah zánětu.
- Systém faktorů – enzymy, přítomné v krvi.
- Kaskádová aktivace jednotlivých komponent.

# Komponenty komplementu jsou produkovány:

- v játrech (parenchym)
- makrofágy
- monocyty
- G.I. a močovým systémem
- neutrofily (skladují velké množství některých komponent komplementu)



# Dráhy aktivace komplementu

*1. Dráha klasická* - fylogeneticky nejmladší, aktivace komplexem antigen-protilátka.

*2. Dráha alternativní* – fylogeneticky nejstarší, aktivace povrchem patogenu.

*3. Dráha lektinová (manose-binding lectin, MBL)* – varianta klasické dráhy.

Dráhy se od sebe liší se způsobem aktivace klíčové složky **C3**

# Komplementový systém se skládá z 19 hlavních proteinů:

Jednotlivé proteiny jsou značeny číselně s předponou **C**: **C1** až **C9** u klasické dráhy nebo

Abecedně (některé složky): **faktor B, D** a **properdin** u dráhy alternativní

**Proteiny komplementu u dráhy klasické se nazývají komponenty**

C1(C1q, C1r and C1s),  
C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9

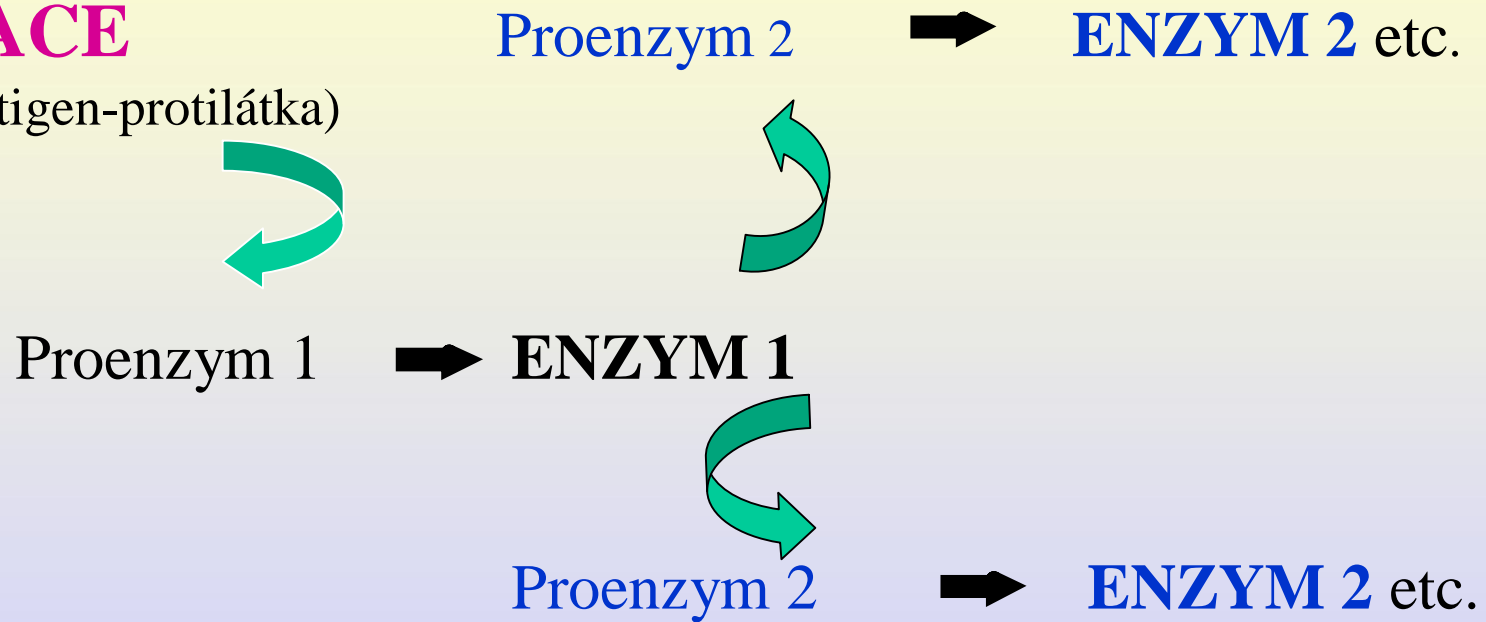
**Některé z proteinů komplementu u dráhy alternativní se nazývají faktory**

C3, **B**, **D**, C5, C6, C7, C8, C9

**Proteiny komplementu u dráhy lektinové se nazývají kollektiny (kolagenní oblast a lektinová oblast)**

# AKTIVACE

(komplex antigen-protilátka)



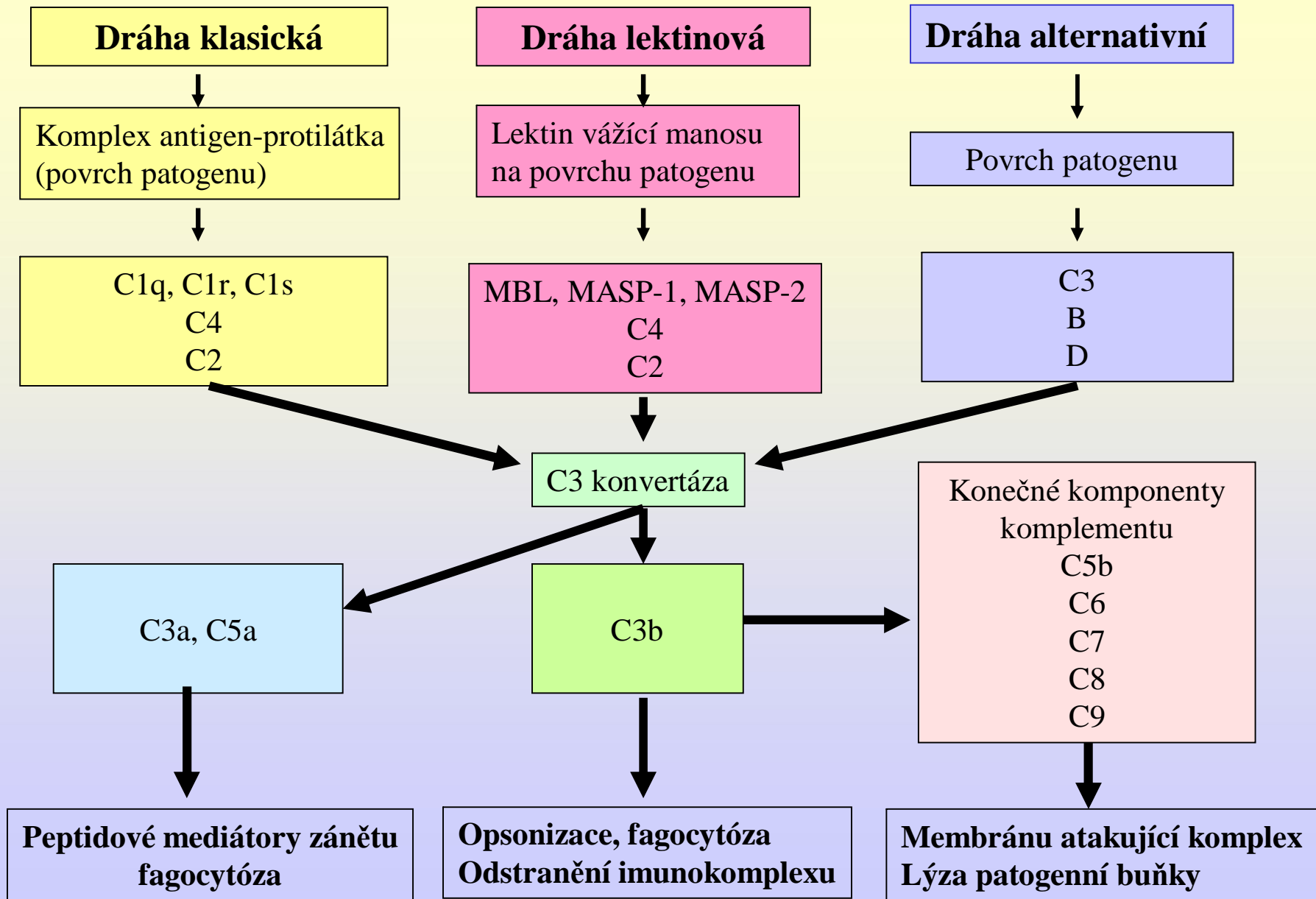


**má centrální úlohu při aktivaci  
komplementu a nejdůležitějším  
momentem v jeho aktivaci je  
tvorba C3b z C3**

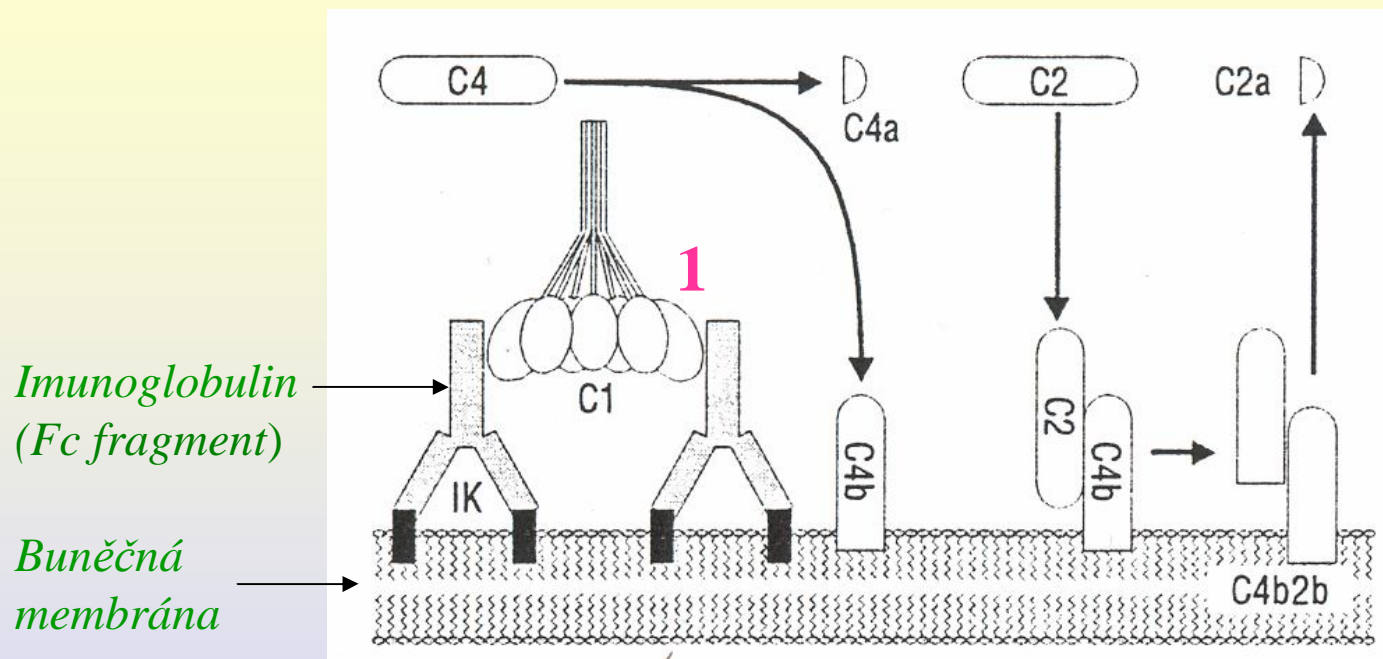
**C3** obsahuje thioesterovou vazbu mezi cysteinem (Cys 1010) a  $\gamma$ -karboxylem aminokyselinového zbytku kyseliny glutamové (Glu1013).

**Thioesterová vazba je štěpena dvěma způsoby:**

1. Je hydrolyzován samovolně molekulami vody
2. Je aktivována reaktivními skupinami jako jsou aminy a hydroxylové skupiny proteinů a sacharidů – hlavními složkami biologických membrán.

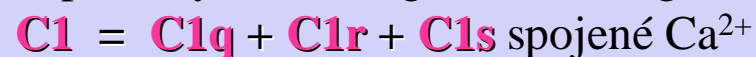


# Aktivace klasické dráhy



Pro aktivaci komplementu stačí jedna molekula IgM nebo tři molekuly IgG

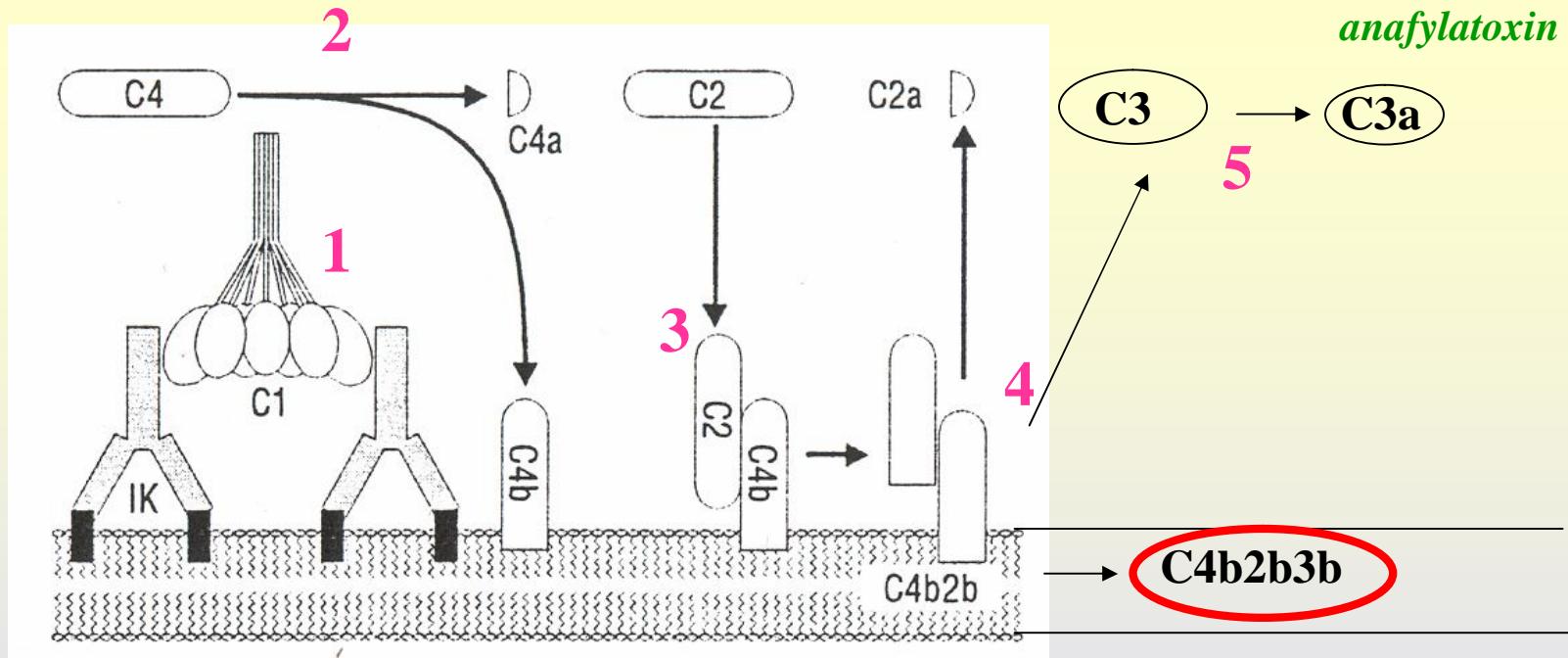
1. Vazba **C1** komponenty na **Fc** fragment imunoglobulinu



Komplex **C1q** + **C1r** je *esterázou* pro **C1s**

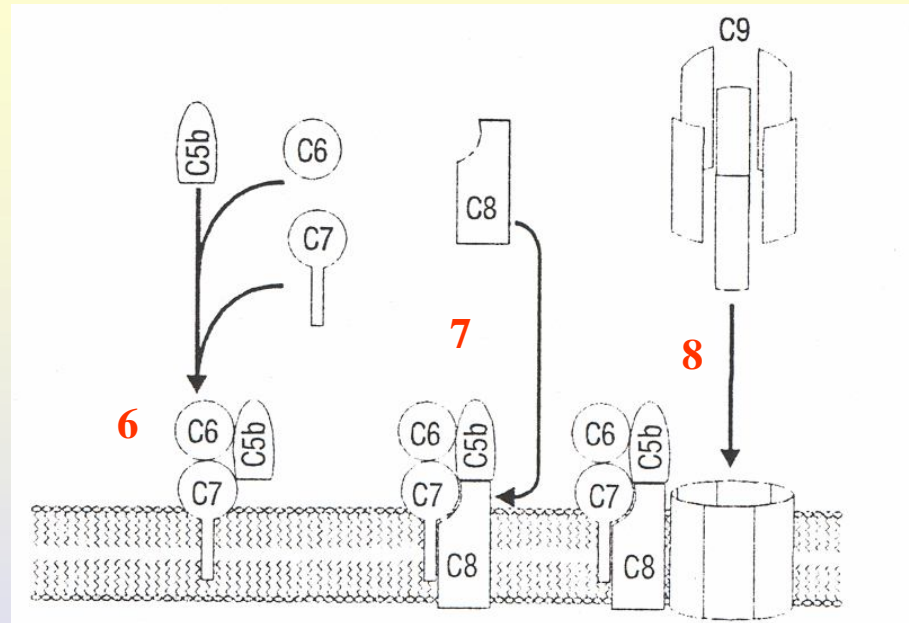
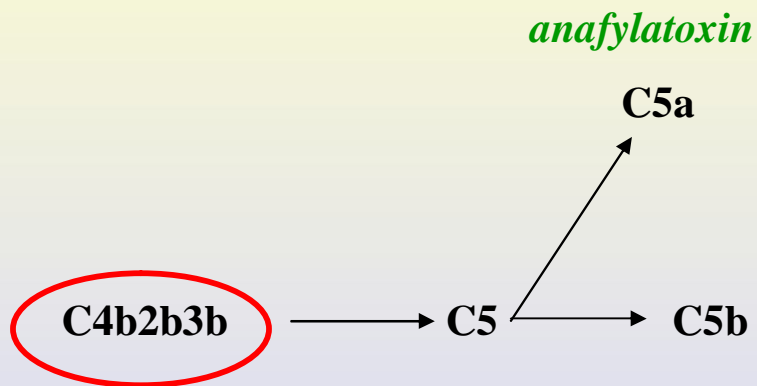
Aktivovaná **C1s** je *esterázou* pro **C4**





2. Esteráza **C1** štěpí **C4** na fragmenty **C4a** a **C4b**.
3. Vazba **C2** ( $\beta_2$ -globulin) na **C4b**. **C4b esteráza** štěpí **C2** na **C2a** a **C2b**, **C2b** se váže na **C4b**.
4. **C2b4b** komplex je **konvertázou** štěpící **C3** na **C3a** a **C3b**. **C3a** je biologicky významný fragment
5. Rozštěpení **C3** na **C3a** a **C3b** a vznik komplexu **C4b-C2b-C3b**  
**C4b2b3b** je enzym – **konvertáza** pro **C5**

# Lytické působení komplementu

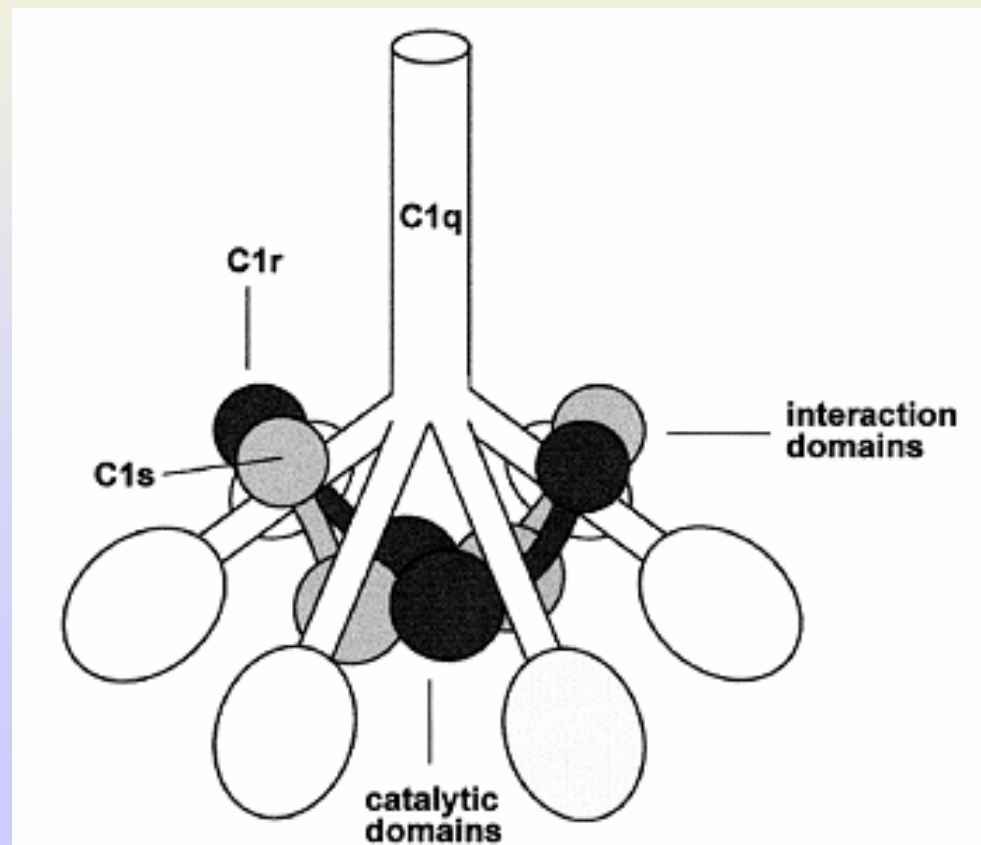
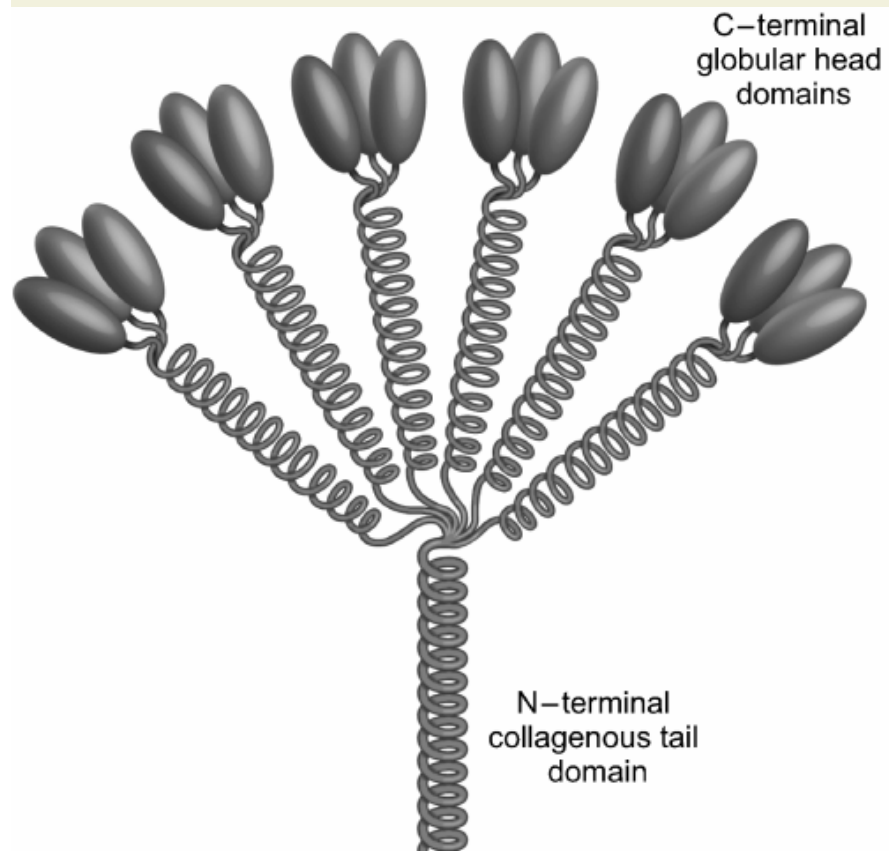


6. Postupná vazba **C5b** na **C6C7**

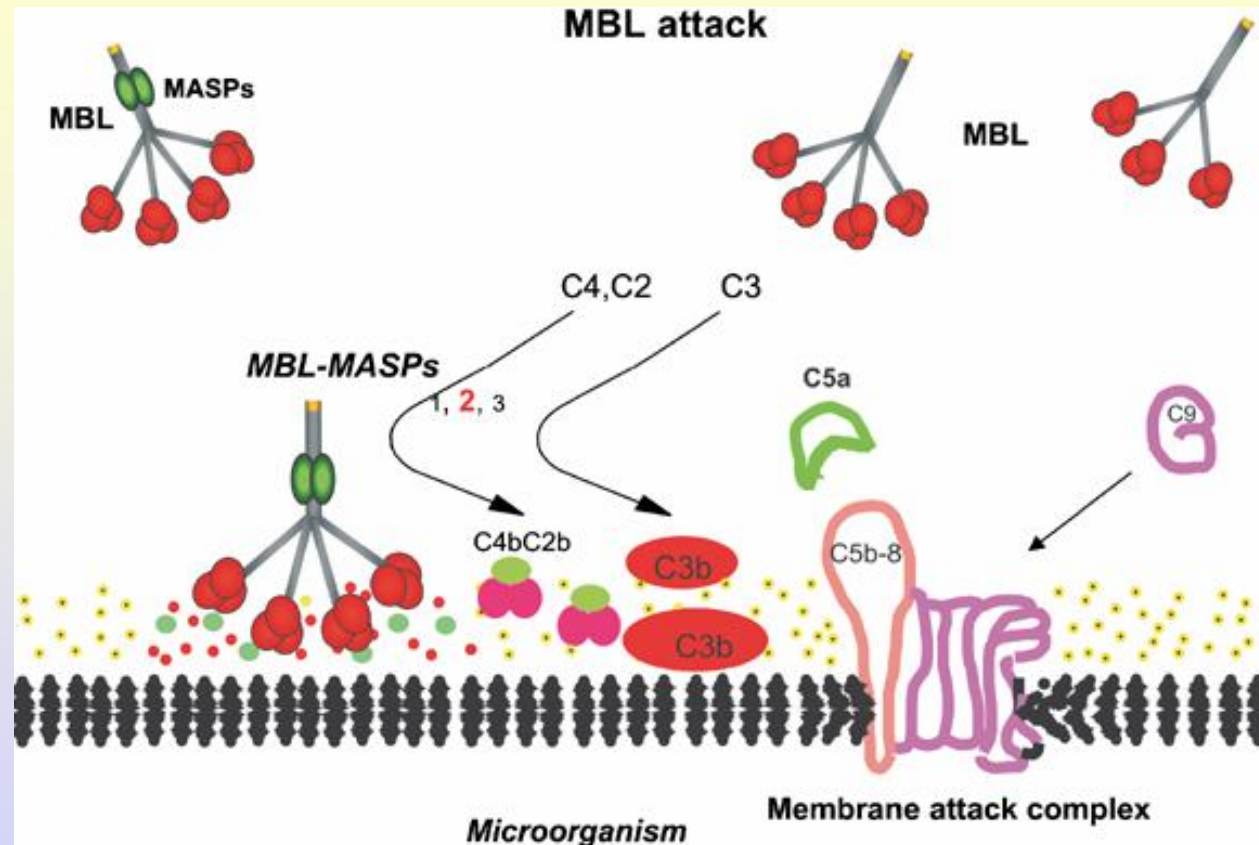
7. Vazba **C8** na komplex **C5b67**, vznik čtyřstěnu

8. **C8** váže 6 molekul **C9** a vzniká komplex deseti molekul poškozující membránu

# Struktura a vazebné domény C1q



# Lektinová dráha



1. MBL přítomný v krvi se váže se *serinovou proteázou* MASPs (MBL-associated serine proteases).
2. Jakmile se MBL naváže na manosu na povrchu bakterie, začne MASP protein fungovat jako *konvertáza* a štěpí C3 na C3a a C3b.
3. Fragментy **C3b** se váží na povrch bakterie a spustí kaskádu komplementu.

# Struktura lektinu vážícího se na manosu

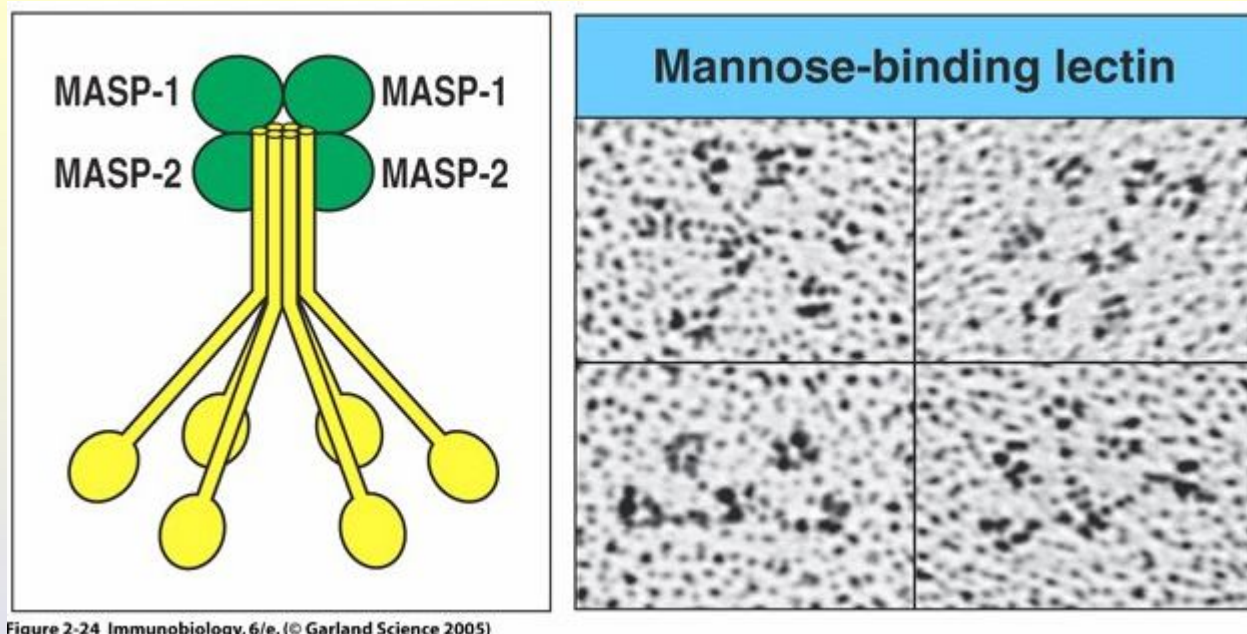
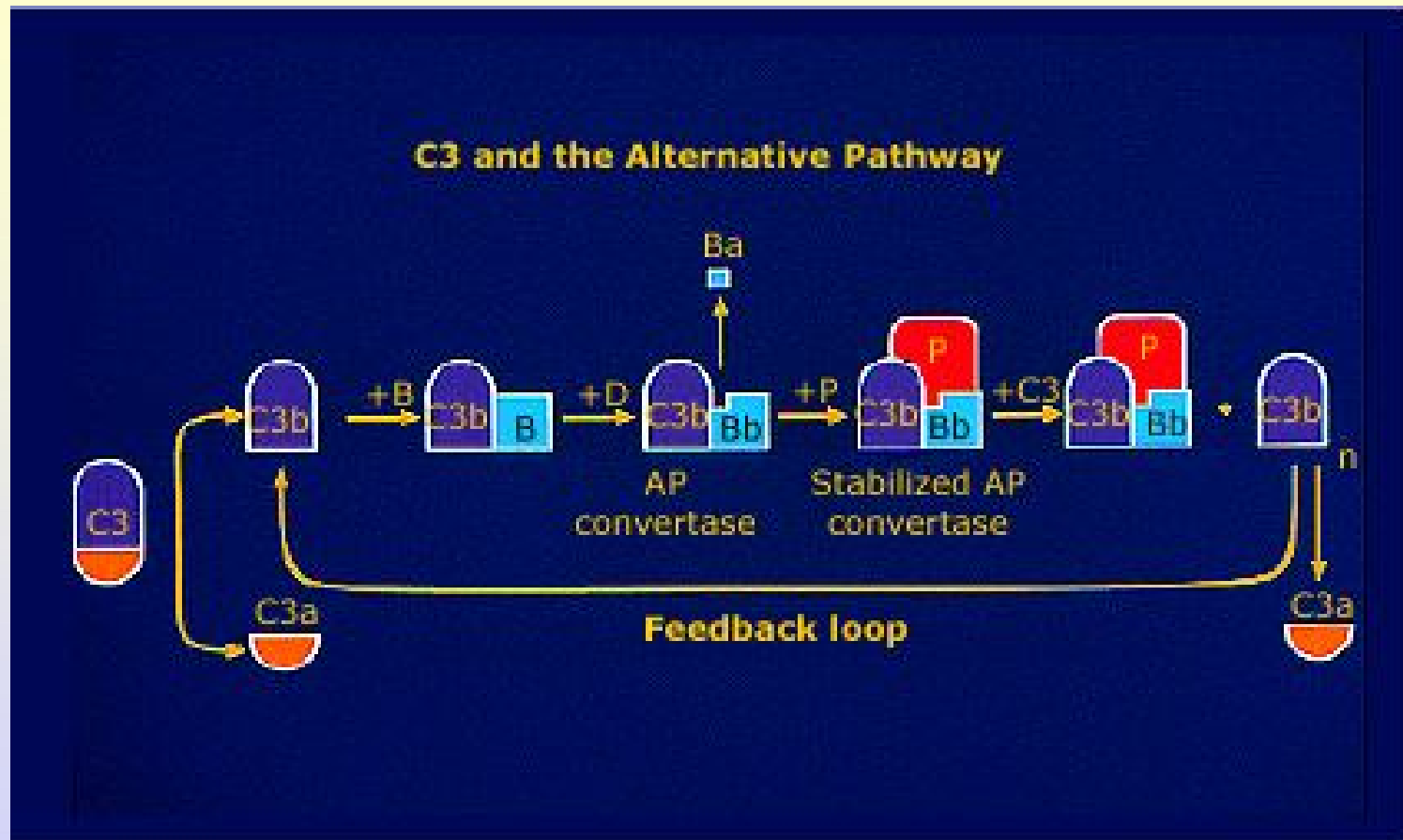


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- MBL je skupina dvou až šesti hlavic na centrálním stonku s kolagenní strukturou, které se váží na cukr.
- Tvoří komplex se serinovými proteázami - MBL-associated serine protease 1 (MASP-1) a 2 (MAPS-2).
- Po navázání MBL na povrch bakterie se serinové proteázy aktivují a spouští proces kaskády komplementu štěpením a aktivací C4 a C2.

# Alternativní dráha



1. V krvi se thioesterová vazba **C3** samovolně pomalu štěpí a **C3a** a **C3b** jsou volně přítomny.
2. pokud je přítomen, **C3b** se naváže na povrch patogenu a na ni se váže faktor **B**. Faktor **D** štěpí **B** za vzniku **C3 konvertázy (C3bBb)**.
3. Vazbou **properdinu (P)** se komplex stabilizuje a tvoří další **C3b**. Výsledkem je, že se na povrchu patogenu ukládá velkého množství **C3b**. Převzato z: Liszewski, MK, Atkinson, JP. The complement system. In: Immunology Scope Monograph, Schwartz, BD (Ed), Upjohn, Kalamazoo, 1992.

- Vznik komplexu **C3bBb** = **alternativní C3 konvertáza**...další štěpení C3 na
  - C3b = opsonizace
  - C3a = chemotaxe
- Vznik komplexu **C3bBbC3b** = **alternativní C5 konveráza** ...štěpení C5...C5a+C5b=>lytická fáze



- Alternativní cesta aktivace komplementu je zahájena spontánním štěpením C3.
- Probíhá-li aktivace na povrchu mikroorganismů, pak je užitečná.
- Probíhá-li aktivace na povrchu na povrchu vlastních buněk, je škodlivá - nutná regulace.



# Hlavní účinky jednotlivých štěpů komponent komplementu

**C3a, C4a a C5a** jsou anafylatoxiny  
(hormonům podobné peptidy)

Kontrakce hladkých svalových buněk, permeabilita cévní stěny  
Uvolnění histaminu (žírné buňky, basofily)

## Histamin

Uvolnění lysosomálních enzymů z granulocytů

**C5a** chemotaxe leukocytů

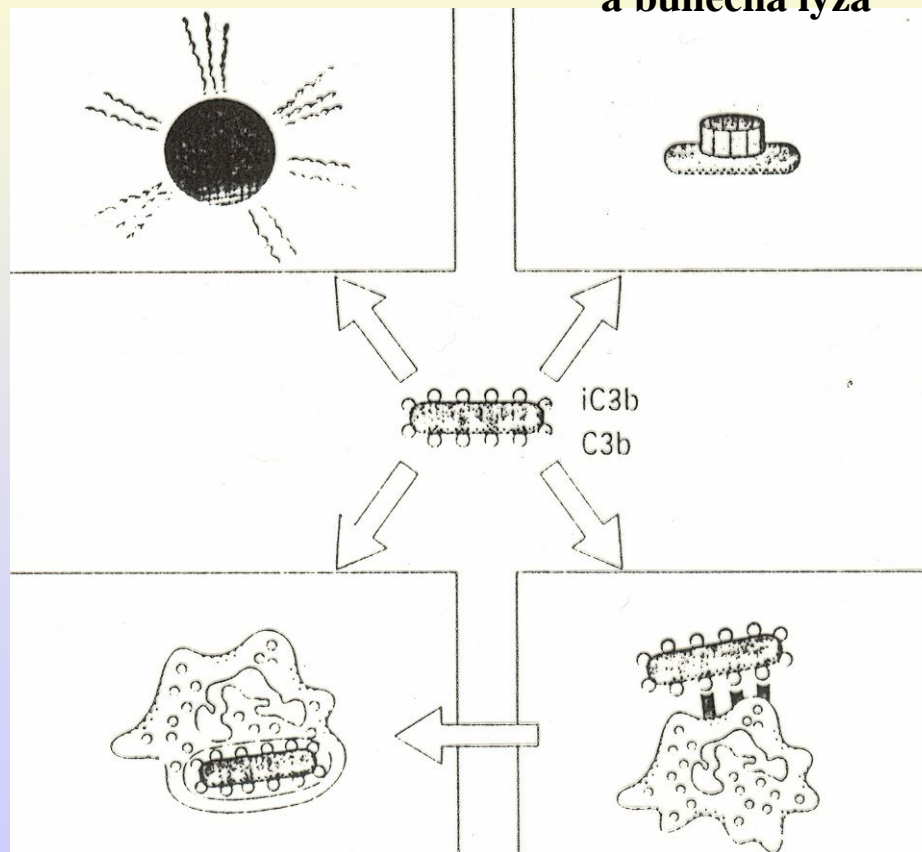
Migrace leukocytů do místa aktivace komplement

Zvyšování zánětlivé reakce

# ÚLOHA C3 PŘI ELIMINACI BAKTERIÍ

1. Vazba na buňku a transport do fagocytujícího systému

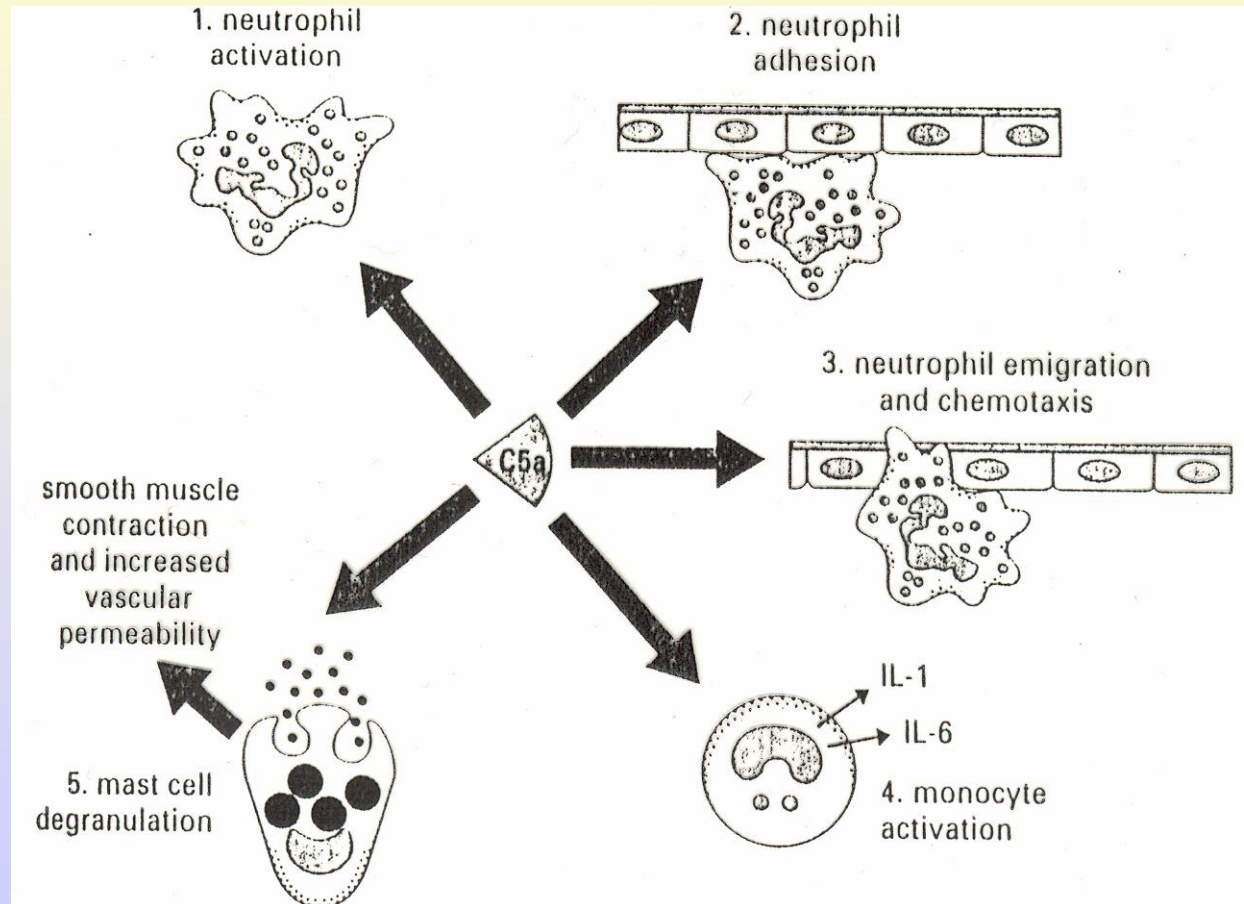
2. Tvorba membránového komplexu poškozujícího buňku a buněčná lýza



4. Fagocytóza a vznik respiračního vzplanutí

3. Fixace opsonizované bakterie fagocytující buňkou pomocí komplementových receptorů

# BIOLOGICKÉ ÚČINKY C5 A C5a



# Hlavní biologické funkce komplementu

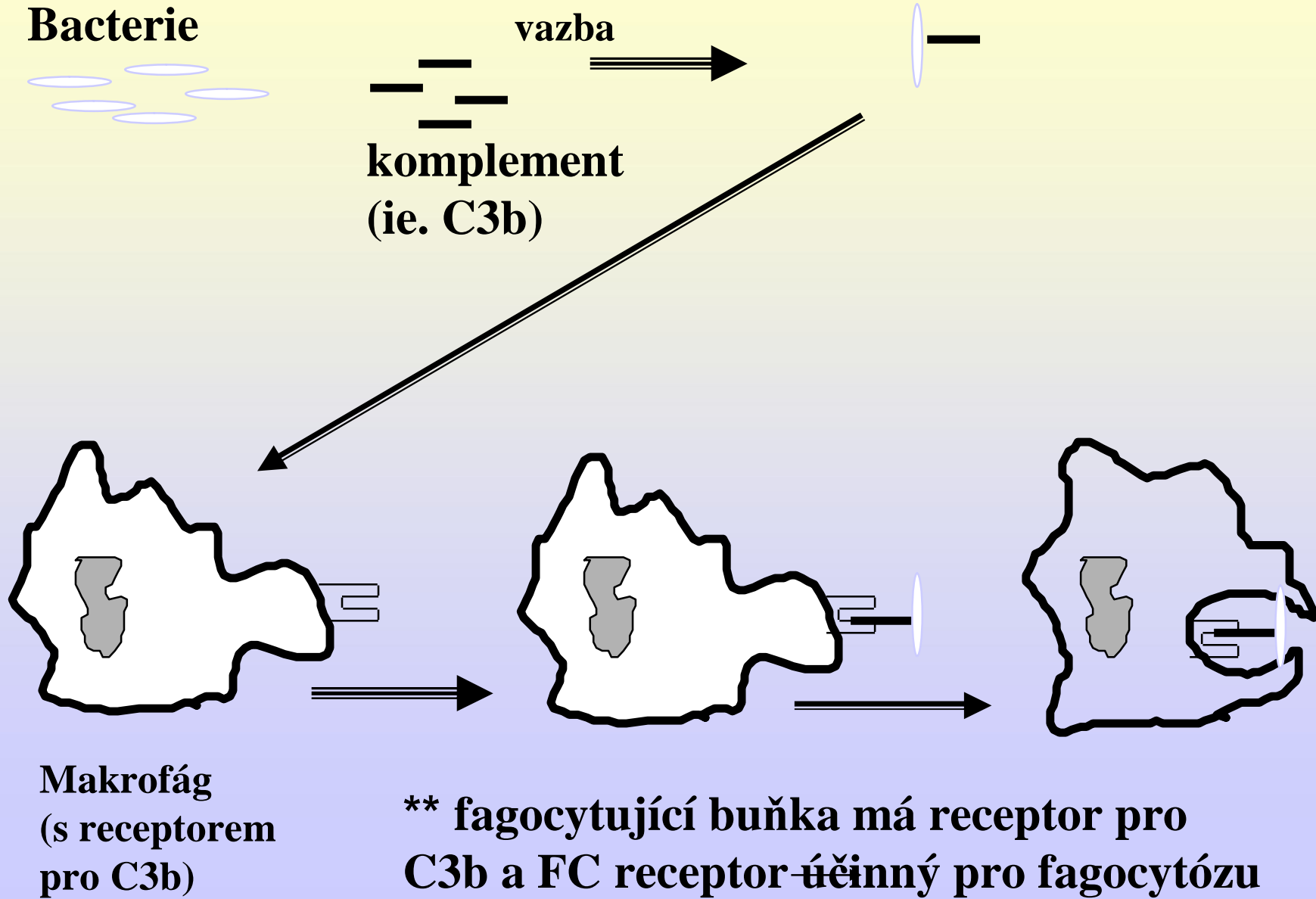
## 1. Komplement stimuluje chemotaxi

**C3a a C5a přitahují fagocytující buňky do místa zánětu**  
**C5a přitahuje všechny typy fagocytujících buněk**  
**(neutrofilů, makrofágů, basofilů)**

## 2. Komplement zprostředkovává opsonizaci

**fagocytující buňky mají na svém povrchu receptory pro komplement**

# Opsonizace/fagocytóza :



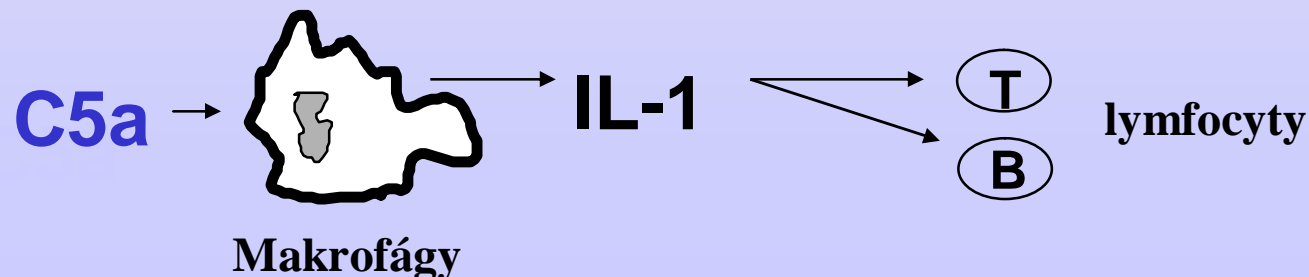
### 3. Komplement zprostředkovává zánět

anafylatoxiny C3a a C5a způsobují kontrakci hladkých svalových buněk

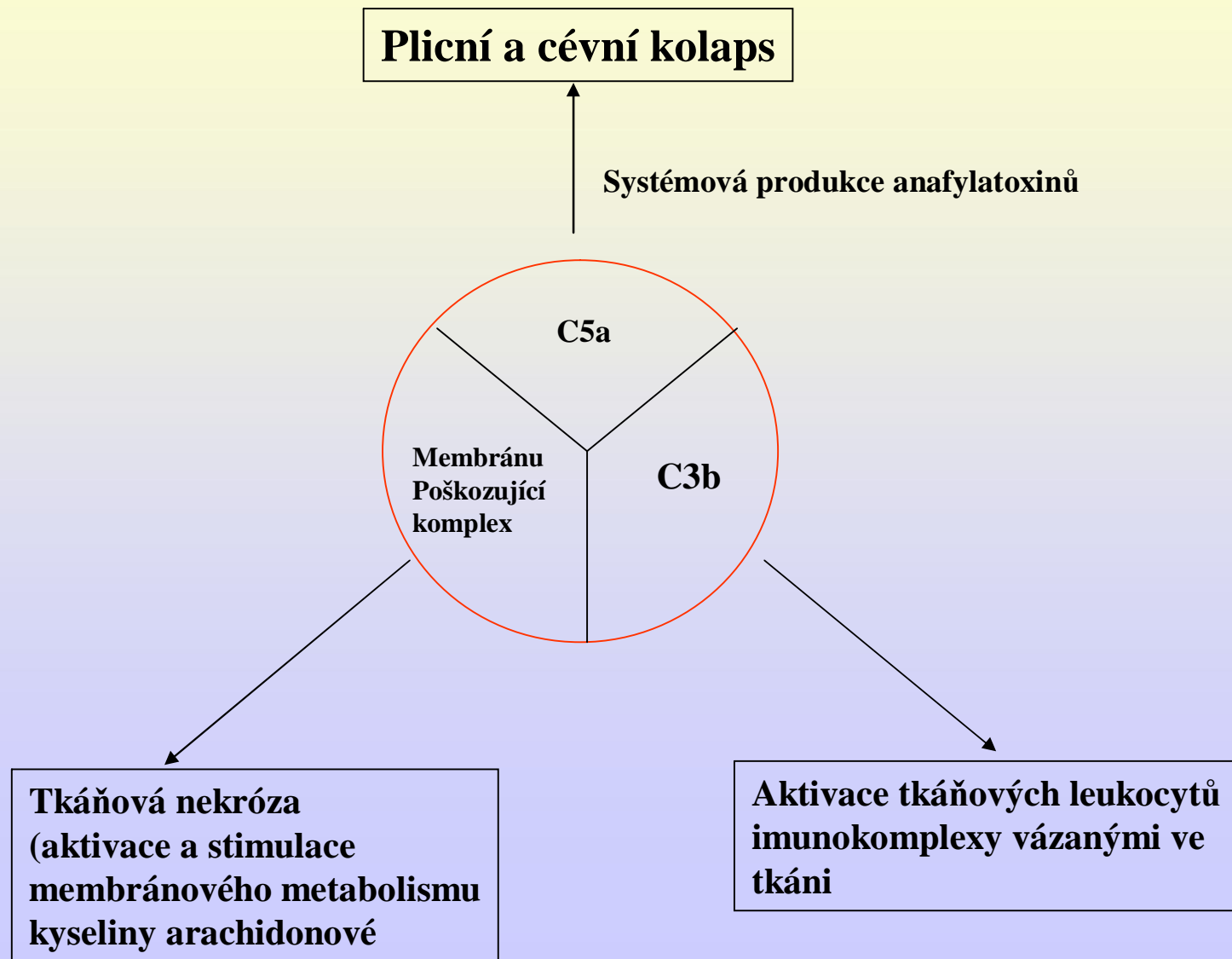
zvyšuje se permeabilita cévní stěny (to vede k edému)

### 4. Odstraňuje imunokomplexy – fagocytóza

### 5. Reguluje imunitní systém



# Komplement v patogenezi chorob



# Souhrn

Aktivace

Imunokomplexy

Bakterie, IgG

Klasická dráha

Alternativní dráha

Lektinová dráha

