

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра госпитальной терапии.
Заведующая кафедрой д.м.н. профессор Орлова Г.М.



Complement Activation

Система комплемента



Membrane

Attack

Complex (MAC)

Выполнила:

студентка 6 курса 6
группы

лечебного факультета

Рыщук Анастасия

Андреевна

Иркутск 2018 г

Система комплемента - каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов и поддержания гомеостаза. Участвует в реализации иммунного ответа организма, являясь важным компонентом как врождённого, так и приобретённого иммунитета.

Комплемент - система сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран, выполняющая 3 важных функции:

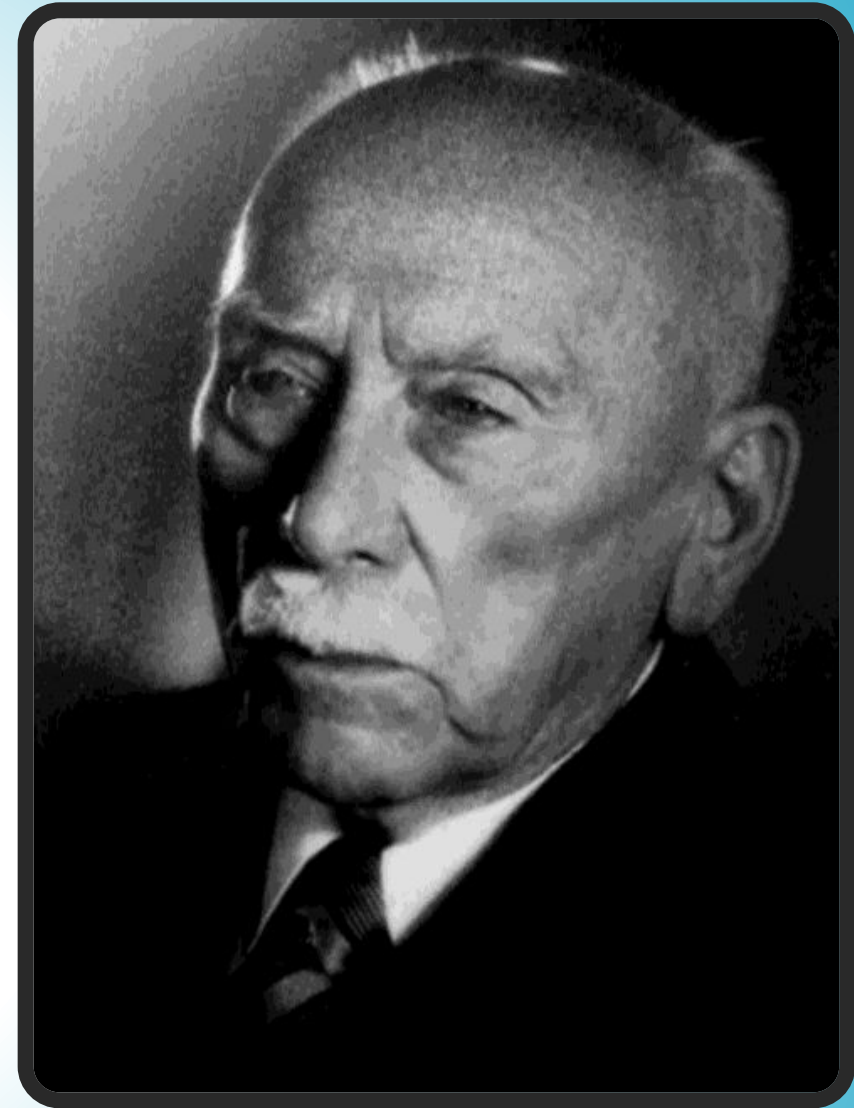
Опсонизацию
микроорганизмов
для
дальнейшего их
фагоцитоза

Перфорацию
мембран
бактериальных и
других клеток

Инициацию
сосудистых
реакций
воспаления

Бельгийский бактериолог и
иммунолог, открывший и
установивший
роль комплемента в
образовании комплекса антиген-
антитело.

Нобелевская премия по
физиологии и медицине 1919 г.



*Фр. Jules Jean-Baptiste
Vincent Bordet
Жюль Борде*

Компоненты системы комплемента

Компонент комплемента	Биологическая активность компонента комплемента
Классический путь	
C1q	Взаимодействует с Fc-фрагментами антител иммунных комплексов, что приводит к активации C1r
C1r	В активированной форме является протеазой, гидролизующей и активирующей C1s
C1s	В активированной форме обладает активностью протеазы, гидролизующей компоненты C4 и C2
C4	Расщепляется с образованием C4a и C4b. C4b адсорбируется на мембранах и принимает участие в конвертировании C3
C2	Взаимодействует с C4b и конвертируется C1s в C2a (протеазный компонент C3/C5 конвертазы)
C3	Расщепляется C4b2a конвертазой на анафилатоксин C3a и опсонин C3b. Служит компонентом C5 конвертазы. Участвует в альтернативном пути активации системы комплемента

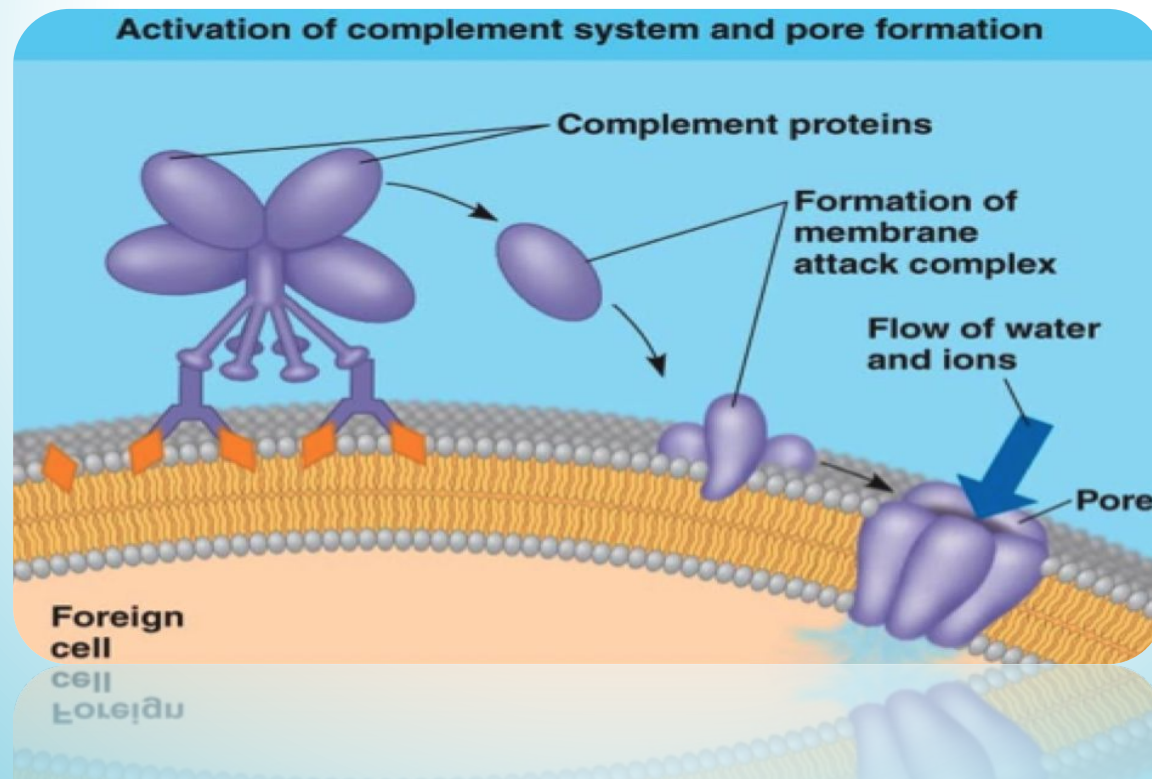
Альтернативный путь

B

Аналог C2 классического пути активации

D

Сывороточная протеаза, активирующая фактор В путём его расщепления



Мембраноатакующий комплекс

C5	Расщепляется комплексом C3/C5; C5a является анафилатоксином, C5b связывает C6
C6	C5b6 образует комплекс с C7
C7	Комплекс C5b67 встраивается в клеточную мембрану и связывает C8
C8	Взаимодействует с комплексом C5b67; образует стабильный мембранный комплекс и связывает C9
C9	C9 полимеризуется комплексом C5b678, что приводит к формированию поры и лизису клетки

Рецепторы к компонентам комплемента (CR)

C1R (CD35)

Рецептор к C3b/C4b. Блокирует образование C3-конвертазы, стимулирует фагоцитоз микроорганизмов, опсонизированных C3b и C4b

C2R (CD21)

Связывает C3d и iC3b. Активирует В-клетки. Опосредует сорбцию комплементсодержащих иммунных комплексов; а также служит рецептором для вируса Эпштейна-Барр

**C3R
(CD11b+CD18)**

Связывает iC3b. Белок семейства интегринов. Обуславливает адгезию и экстравазацию. Стимулирует фагоцитоз иммунных комплексов

**C4R
(CD11b+CD18)**

Связывает iC3b. Белок семейства интегринов. Обуславливает адгезию и экстравазацию. Стимулирует фагоцитоз иммунных комплексов

C5aR

Связывает C5a. Активирует макрофаги, «запускает» дегрануляцию тучных клеток

Основные функции системы комплемента

Лизис (разрушение)
микробов (MAC)

Опсонизация (процесс
адсорбции опсоинов на
поверхности
микроорганизмов и других
инородных частиц,
который стимулирует и
облегчает фагоцитоз
данных частиц) (C3b, C4b,
C1q)

Генерация
воспалительной
реакции (C5a, C3a,
C5b9)

Выделение
медиаторов
воспаления из
тучных клеток

Сокращение
гладкомышечных
клеток

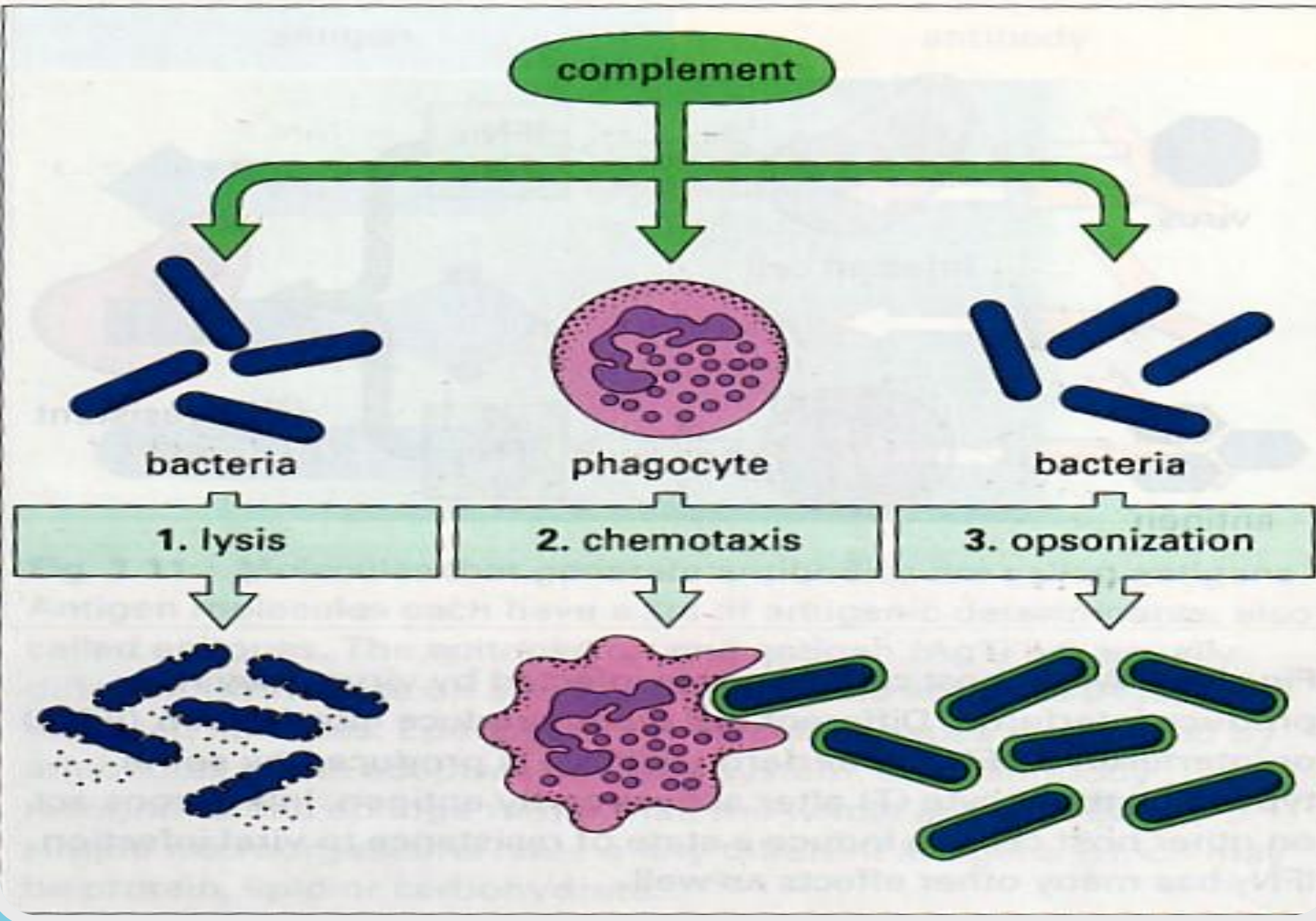
Повышенная
проницаемость
сосудов

Хемотаксис и
активацию
фагоцитов (C5a)

Процессинг
иммунных
комплексов (C3b, C4b,
CR1)

Укрепление В-и Т-
клеточного иммунного
ответа (естественные
(эндогенные)
адьювантные эффекты
через C3d-CD21 и iC3b-CR

Complement functions



Пути активации

Классический путь

Запускается иммунными комплексами (АГ+АТ), определенными вирусами, грамм отрицательными бактериями, и С реактивным белком.

Альтернативный путь

- Всегда активен/неспецифичен
- Иницируется при гидролизе С3 ($H_2O + C_3$)
- Дополнительно запускается бактериями, грибами, вирусами и опухолевыми клетками

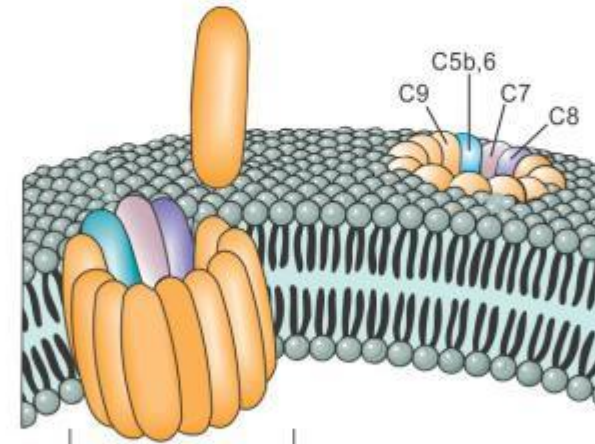
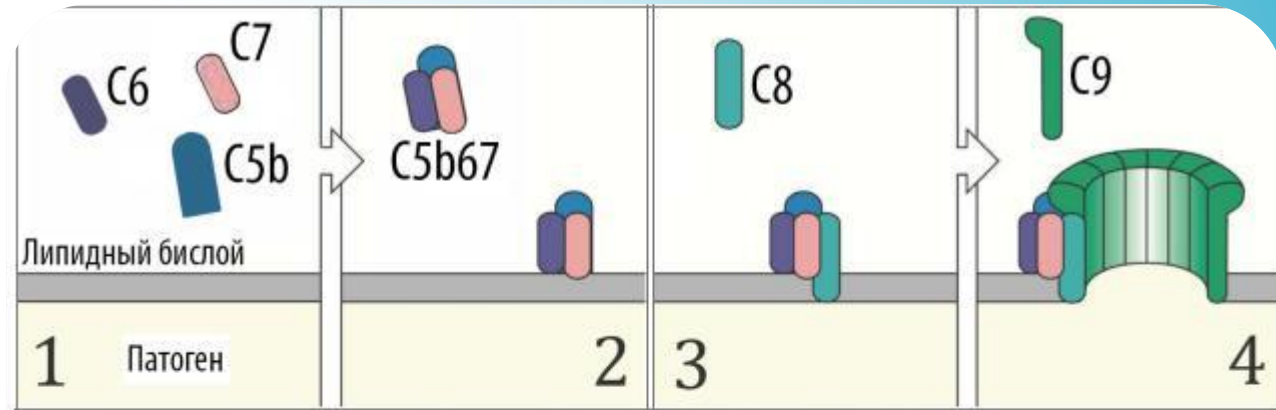
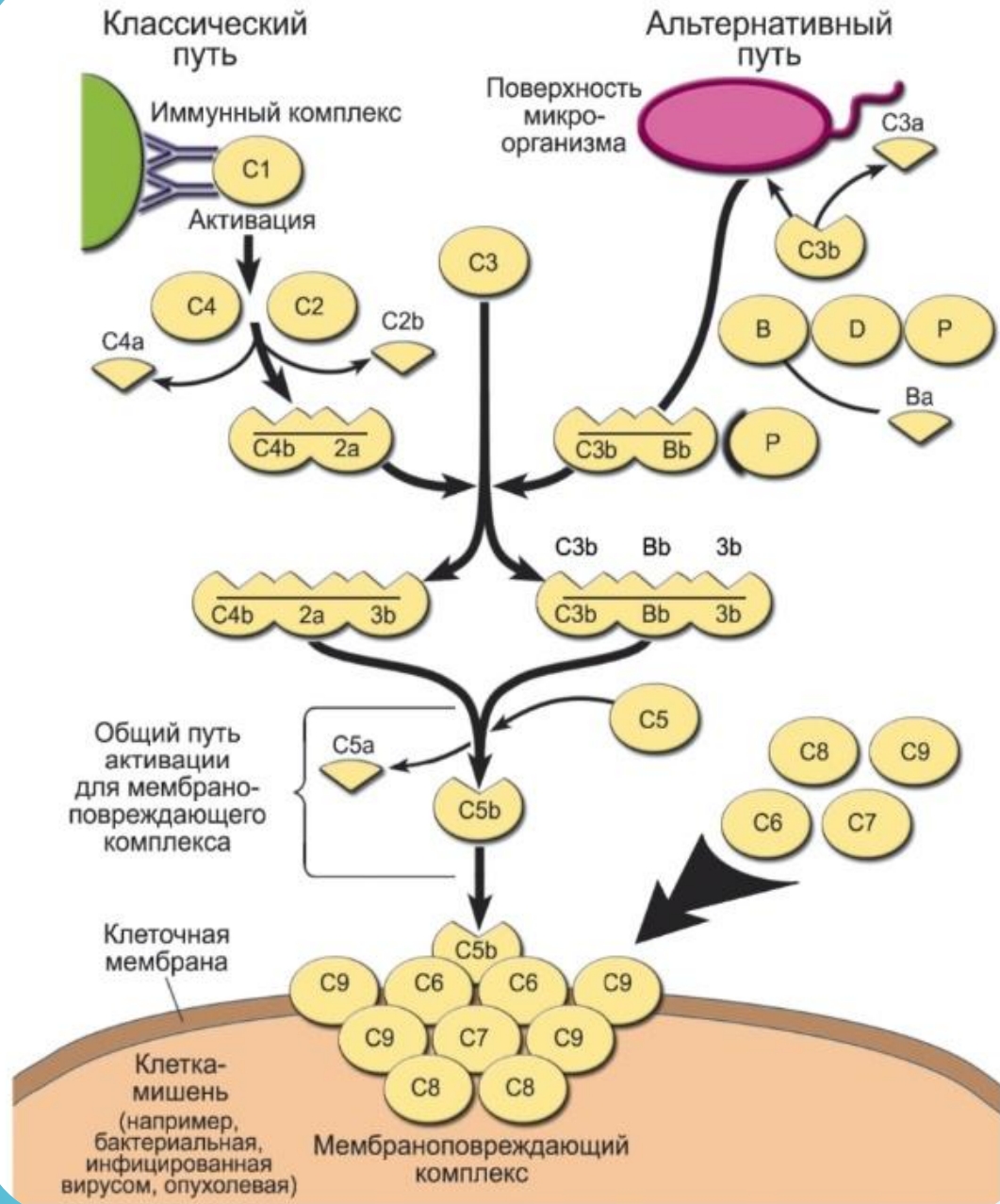
Лектиновый путь

Запускается микроорганизмами с маннозными группами на мембране клеток

Каскад системы комплемента



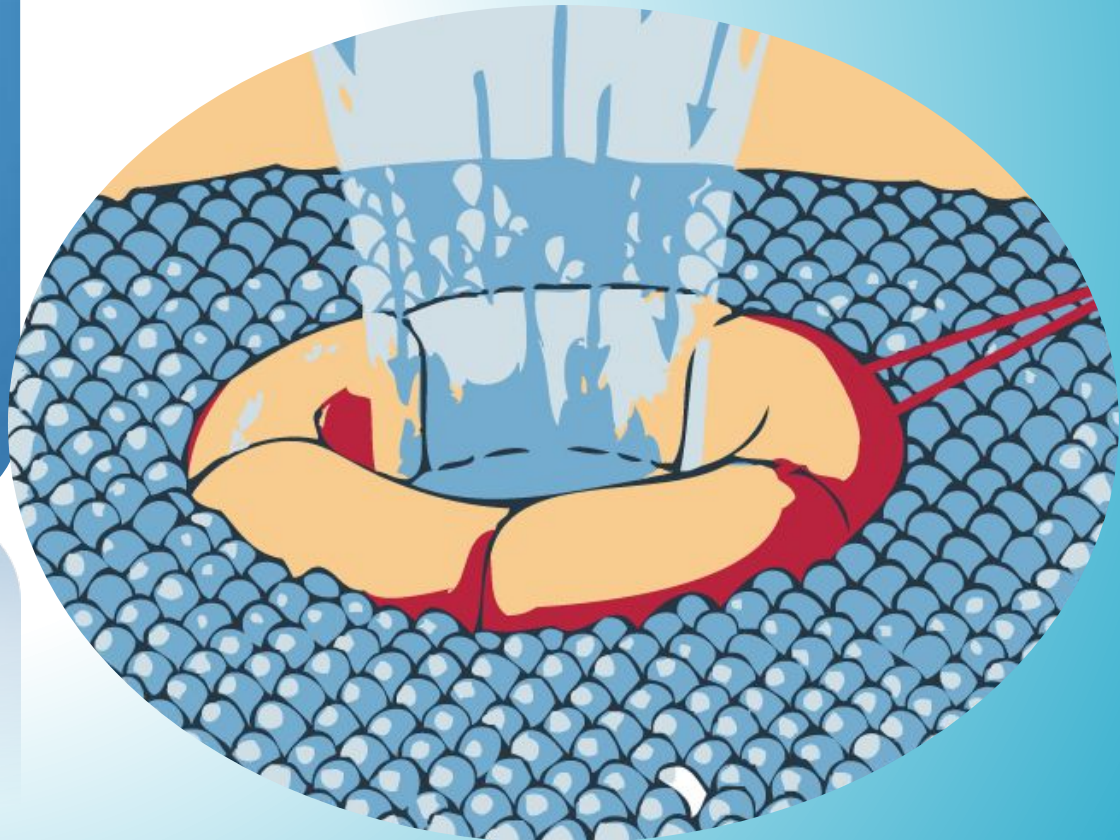
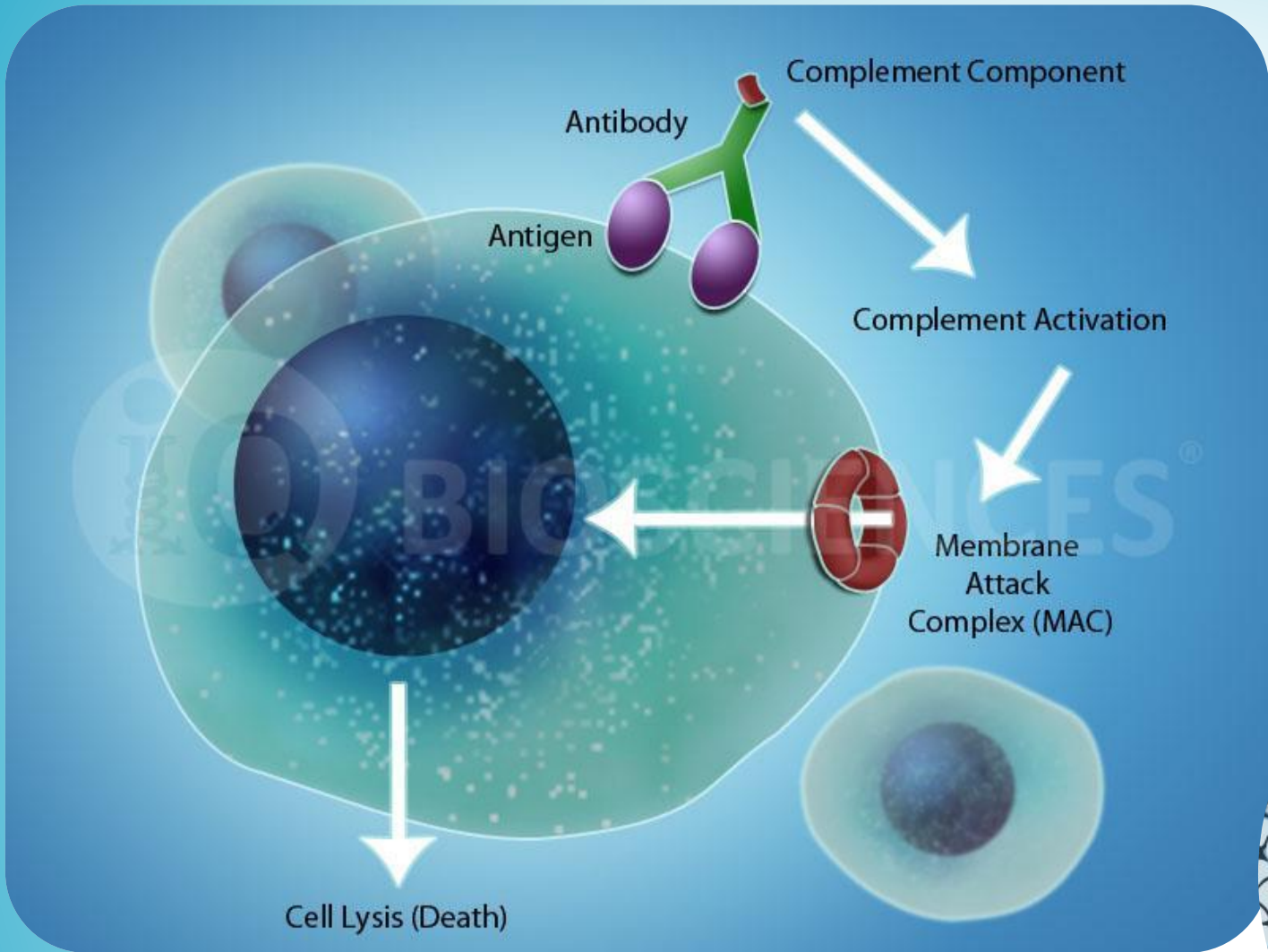
References: 1. Zipfel PF et al. Vaccine. 2008;26(suppl 8):167-174. 2. Figueroa JE, Densen P. Clin Microbiol Rev. 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. N Engl J Med. 2001;344:1058-1066. 4. Rother RP et al. Nat Biotechnol. 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. Blood. 2007;110:Abstract 3683. 6. Hill A et al. Br J Haematol. 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. Am J Hematol. 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. Blood. 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. Medicine (Baltimore). 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. Blood. 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1844-1859. 13. George JN. Blood. 2010;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. Pediatr Nephrol. 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. Blood. 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:834-839. 17. Ariceta G et al. Pediatr Nephrol. 2009;24:687-696.



Комплекс мембранной атаки

Комплекс мембранной атаки





Регуляция системы комплемента

Собственные клетки организма защищены от деструктивных воздействий активного комплемента благодаря так называемым регуляторным белкам системы комплемента.

- C1-ингибитор (C1inh) разрушает связь C1q с C1r₂s₂, тем самым ограничивая время, в течение которого C1s катализирует активационное расщепление C4 и C2. Кроме того, C1inh ограничивает спонтанную активацию C1 в плазме крови. При генетическом дефекте C1inh возникает наследственный ангионевротический отёк (АО), вследствие избыточного накопления анафилактонов (C3a и C5a), вызывающих отёки. Заболевание лечат заместительной терапией препаратом d1nh.
- C4-связывающий белок - C4BP (*C4-Binding Protein*) связывает C4b, предотвращая взаимодействие C4b и C2a.
- DAF (*Decay-Accelerating Factor* - фактор, ускоряющий деградацию, CD55) ингибирует конвертазы классического и альтернативного путей активации комплемента, блокируя формирование мембраноатакующего комплекса.
- **Фактор Н (растворимый) вытесняет фактор В из комплекса с C3b.**
- Фактор I (сывороточная протеаза) расщепляет C3b на C3dg и iC3b, а C4b - на C4c и C4d.
- Мембранный белок MCP связывает C3b и делает его доступным для фактора I.
- CD59 и DAF (CD55). Активность белков комплекса атаки на мембрану сдерживается мембранными белками CD59 и DAF. Они защищают собственные клетки организма от лизиса комплементом. При наследственном дефекте их связи с клеточной мембраной развивается пароксизмальная ночная гемоглобинурия. У таких больных эпизодически возникают приступы внутрисосудистого лизиса собственных эритроцитов активированным комплементом и происходит экскреция гемоглобина почками.

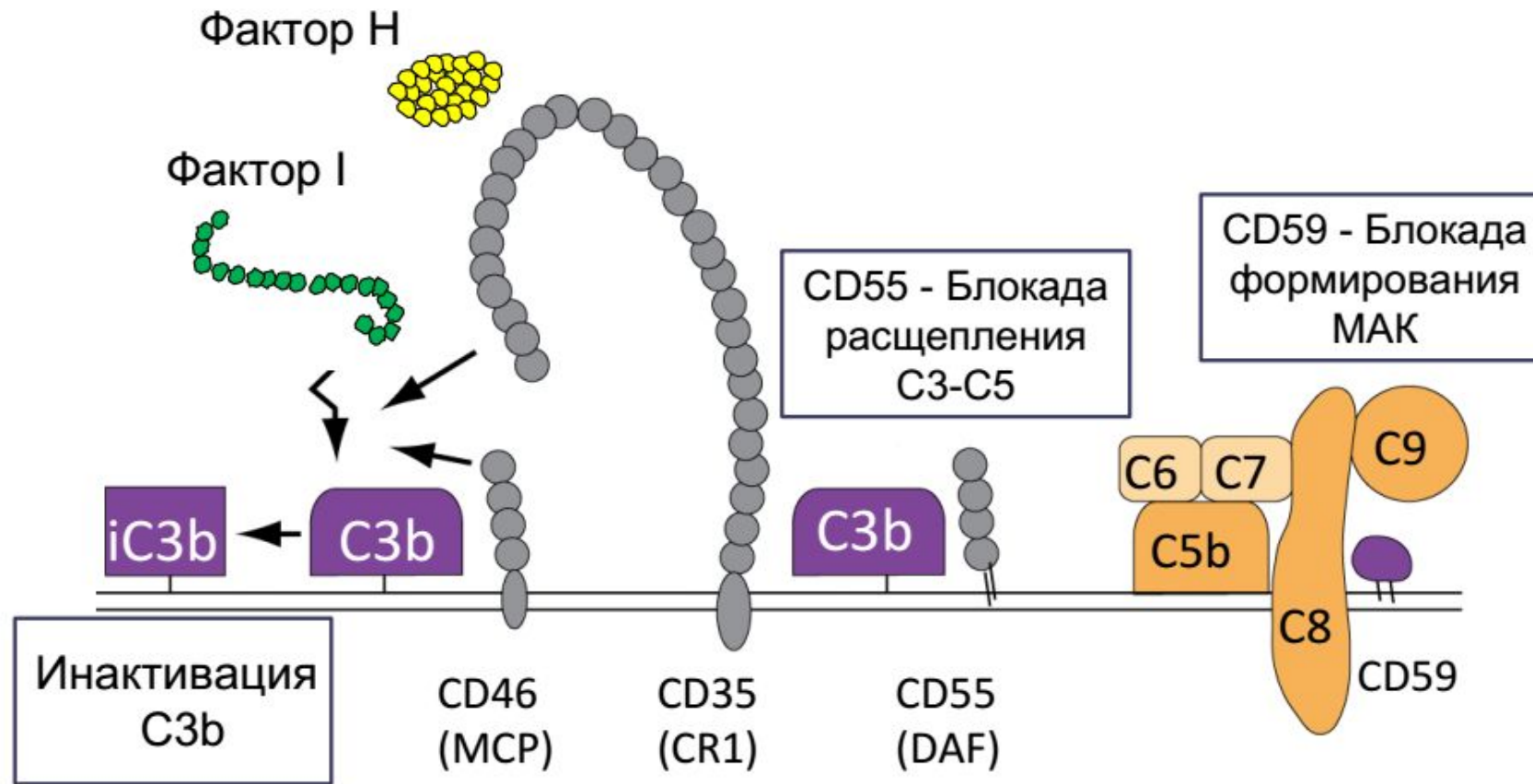
Активаторы

Внешние

Инфекционные
агенты
Хирургические
вмешательства
Травмы

Внутренние

Беременность
Аутоиммунные
процессы
Стресс



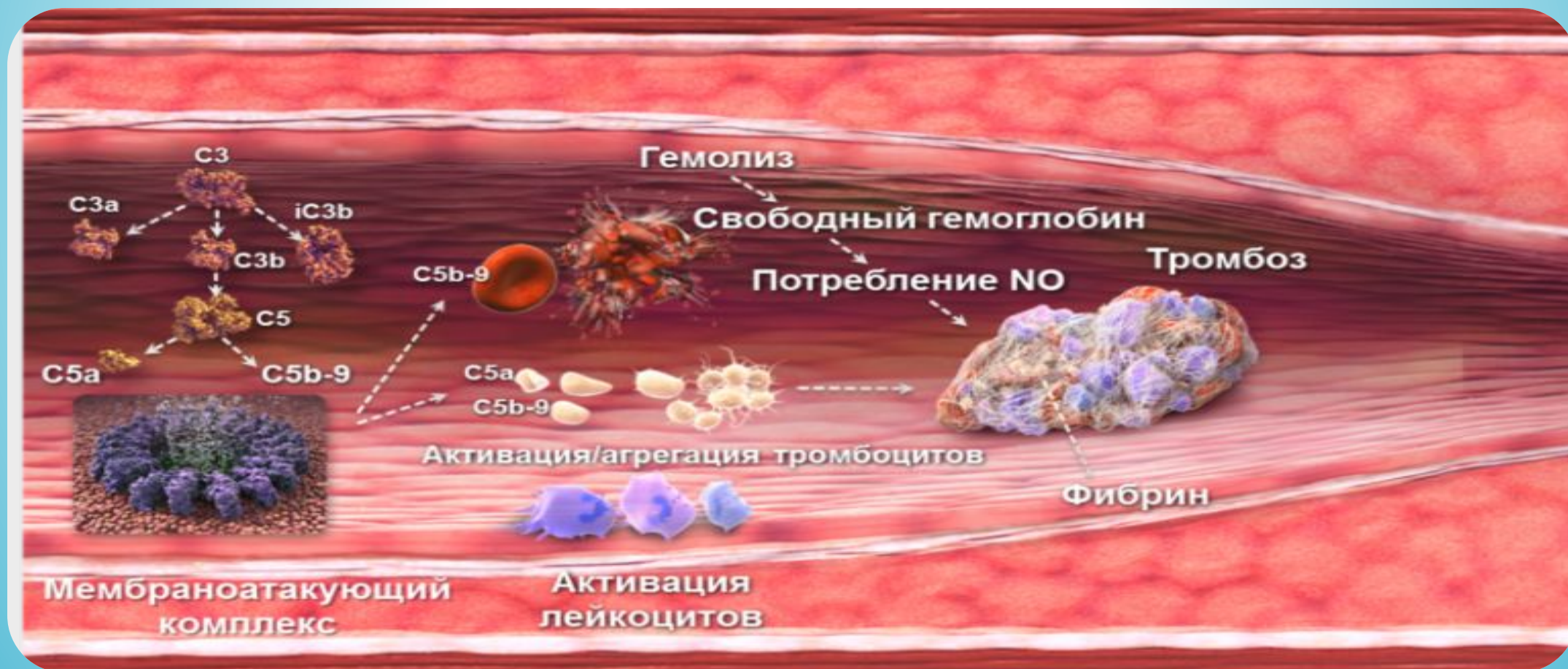
C3p

(MCP)

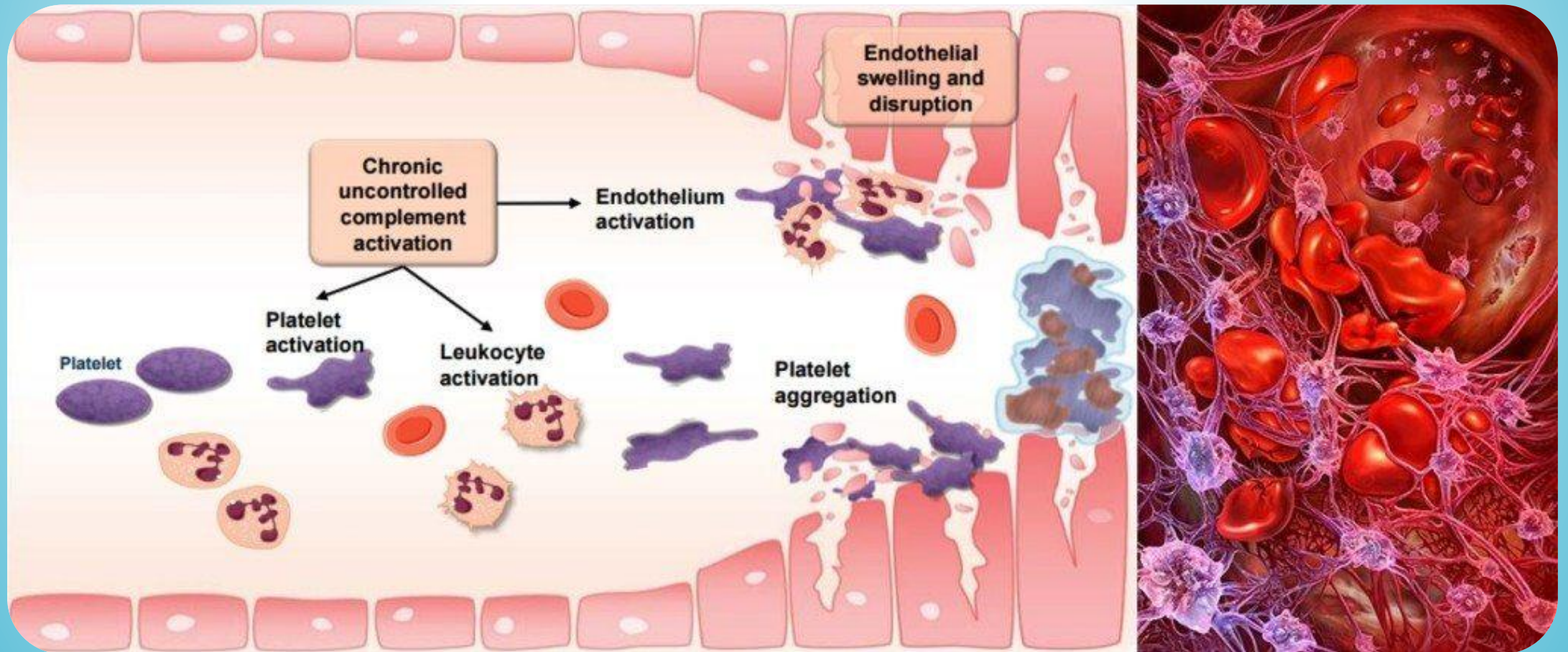
(CR1)

(DAF)

Без ингибиторов - постоянная, неконтролируемая и избыточная активация комплемента вызывает хроническую активацию тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток приводя к воспалению и множественным тромбозам с окклюзией мелких сосудов во всем теле (системная ТМА)



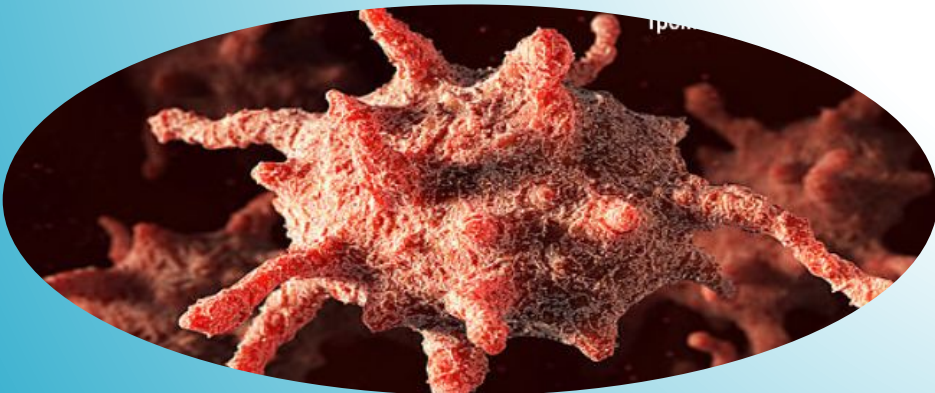
Генетический дефицит ингибиторов комплемента обуславливает пожизненный риск развития системной комплемент-зависимой ТМА.



Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла

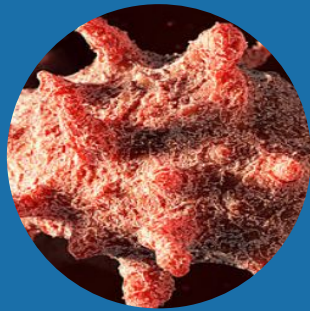
ГИСТОЛОГИЧЕСКИ ТМА представляет собой тип повреждения сосудов микроциркуляторного русла, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от БМ, накоплением в субэндотелиальном пространстве аморфного материала и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин.



Клинически ТМА проявляется



Микроангиопатическо
й гемолитической
анемией



Тромбоцитопенией



Поражением
различных органов, в
первую очередь, почек
и ЦНС



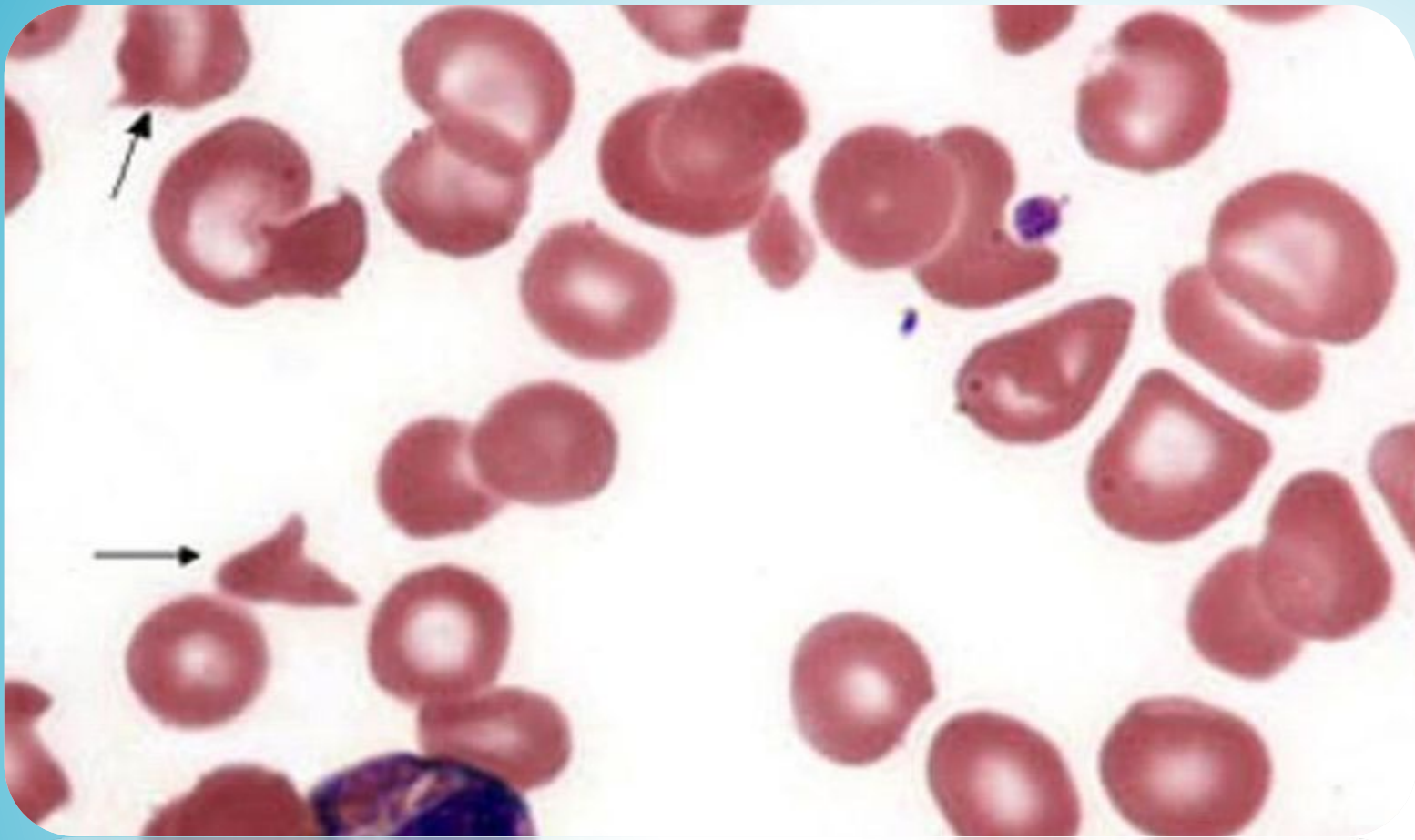
Мутации в генах компонента при а-ГУС

Идентифицированные генетические аномалии в регуляторных белках компонента при а-ГУСе

Ген	Измененный белок	Причина неконтролируемой Активации компонента	Частота (%)
Мутация не идентифицирована	Не идентифицирован	Не идентифицирована	30 - 50%
CFH	Фактор H	Нарушено связывание с эндотелием и, т.о., его защита, снижена инактивация C3b	20–30%
CFHR1/3	Фактор HR1, R3	Ассоциирована с появлением анти-CFH антител	6%
MCP (CD46)	Мембранный кофакторный протеин	Нарушена экспрессия на поверхности клеток, что снижает их защиту	6%
CFI	Фактор I	Не функционирует как основной кофактор для остальных ингибиторов компонента	4–10%
CFB	Фактор B	Приводит к стабилизации и активации C3 конвертазы	1–2%
C3	Комплемент C3	Резистентная к инактивации форма C3	5–10%
THBD	Тромбомодулин	Снижение инактивации C3b	5%

Noris M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–1859

Noris et al *NEJM* 2009 Oct 22; 361(17):1676-87



**Спасибо за
внимание!**

