

## Обзорный курс иммунологии

или

### «Как работает иммунная система»

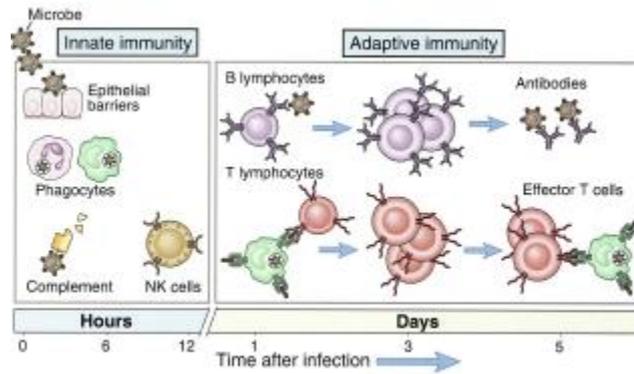
*Д.Ю. Трофимов, 2008*

## 2. Врожденный иммунитет

- Система комплемента
  - Профессиональные фагоциты
  - NK-cells
- 
- Взаимодействие элементов
  - Врожденный иммунитет и вирусы

# Система комплемента

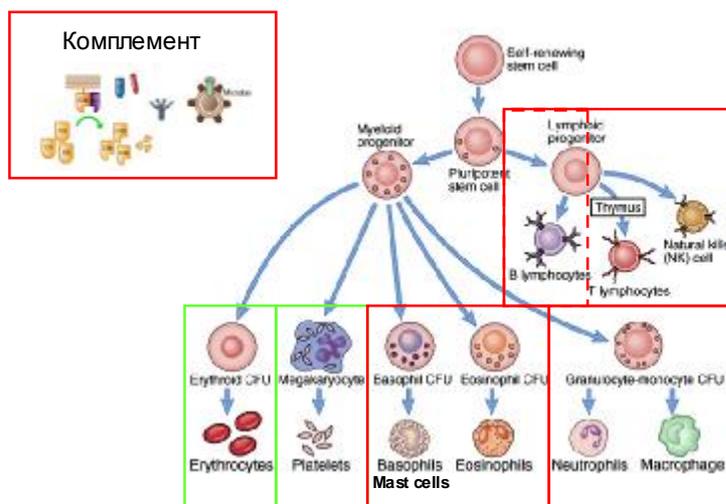
«есть проблема»



Цикл деления бактерий ок. 30 мин.  
 Из одной за сутки  $10^{14}$  шт. или 100л с плотностью  $10^9$  на мл.  
 Объем крови человека – 5л.

# Иммунитет

«рода войск»



## Система компонента

второй\* рубеж обороны

### Задача:

**Нужна быстрая и вездесущая защита.**

- нет времени на разбирательства кто свой, кто чужой.
- нет времени на передислокацию сил (требуются часы)
- защищать постоянно и повсеместно

### Решение:

**Без разбору бить всех, своим раздать защиту.**

### Важно:

**Защита для своих – неотъемлемая часть оружия.**

---

*\*первый рубеж – физический барьер*

## Система компонента

«презумпция виновности»

### Концепция:

1. Защитить своих.
2. Организовать умеренный постоянный и повсеместный обстрел «на всякий случай».
3. Создать механизм быстрого усиления огня, если обнаружен враг.
4. Использовать все возможные средства поражения врага
5. Подать сигнал тревоги, если обнаружен враг

## Система комплемента

### 1. «Защитить своих»

*Рассмотрим позже  
(когда будет ясно от чего защищать)*

## Система комплемента

### Опять сложности

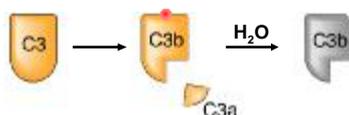
#### **Внимание!**

Названия белков системы, как, впрочем, и сам термин «комплемент» большого смысла не несут.

Главное - на них не заикливаться (зреть в корень!).

## Система комплемента

«ключевой элемент»



Ключевой элемент системы комплемента – белок **C3**

Концентрация в плазме – **1 mg/mL**

Вырабатывается в **печени**, как и большинство белков системы комплемента

В плазме спонтанно расщепляется на два фрагмента:

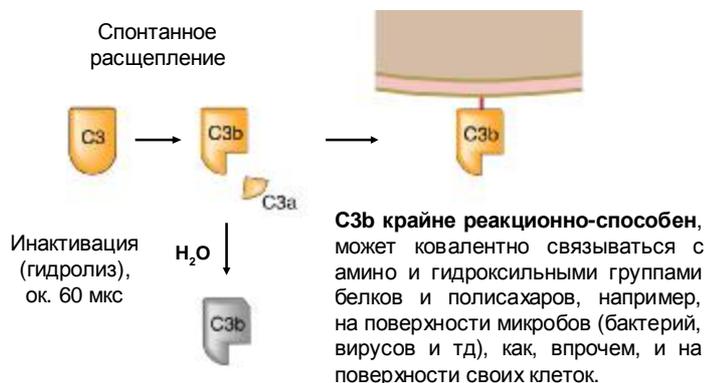
**C3b** (основной) и **C3a** (маленький)

**C3b** крайне **реакционно-способен**, может ковалентно связываться с амино и гидроксильными группами белков и полисахаров

**C3b** гидролизуется водой в течение **60 мкс**, становясь неактивным

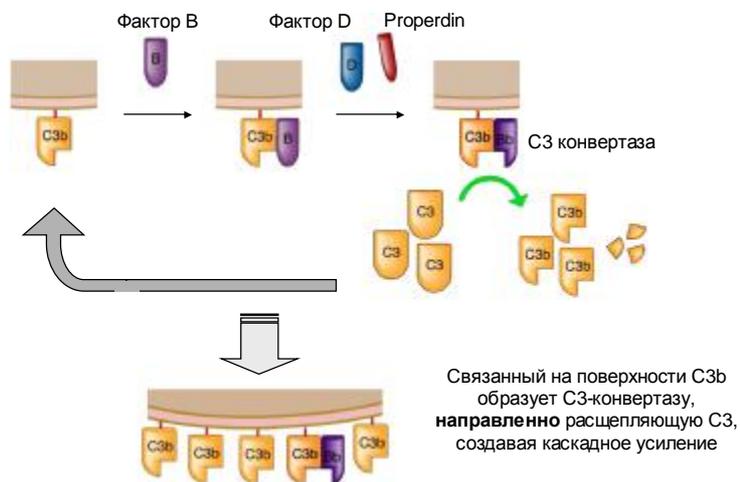
## Система комплемента

2. Обстрел «на всякий случай»



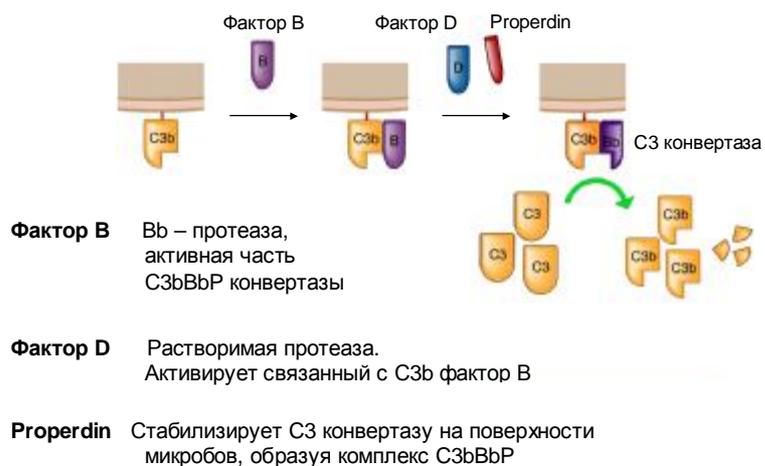
## Система комплемента

### 3. Усиление «огня»



## Система комплемента

### 3. Усиление «огня»



## Система комплемента

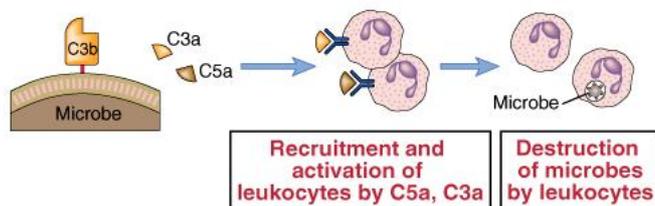
### 4. Уничтожить врага любыми средствами



## Система комплемента

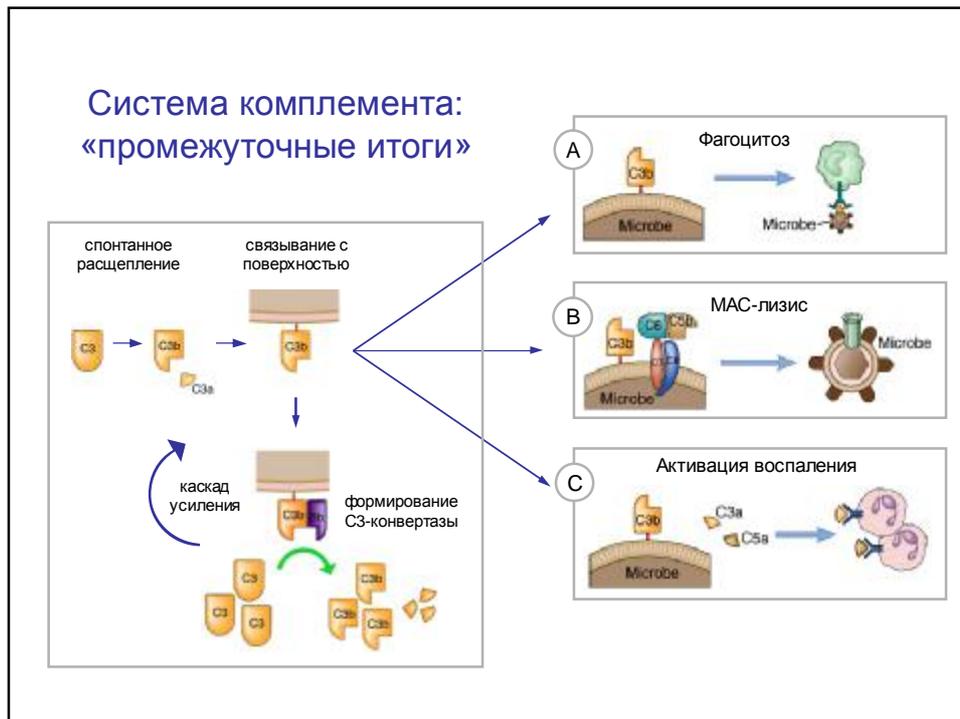
### 5. «Подать сигнал тревоги»

#### Активация воспалительных процессов



- C3a и C5a (и, в меньшей степени, C4a) являются хемоаттрактантами

- C3a и C5a ещё называют анафилатоксинами, т.к. могут вносить существенный вклад в развитие анафилактического шока



## Система комплемента

### «Кривые» правила

Большинство белков «боевой» части системы комплемента называют буквой «С» и номером (С2, С3 ... С9).

НО! Есть белки «В», «D» и др., причём без номера, а есть названия С1q, С1r, С1s, т.к. С1 оказался комплексом этих трех белков. Кроме того есть названия типа MBL, MASP1 и т.д.

Часть белков системы комплемента исходно представляет неактивную форму, и для активации требуется «отщепить» от них небольшой фрагмент. Фрагменты обозначают буквами «а» и «b»: С3 -> С3а (меньший) и С3b (большой).

Порядок цифр только запутывает.

Например, реальные последовательности событий выглядят так:  
С3, В, D, Properdin, С3, С5, С6-9 или С1, С4, С2, С3, С5, С6-9

Некоторые белки системы комплемента образуют комплексы.

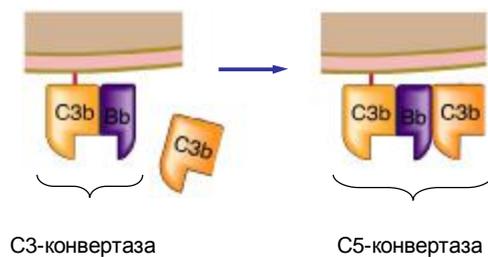
Обычно они обозначаются так:

$C4b + C2a = C4b2a$  или  $C3b + Bb = C3bBb$

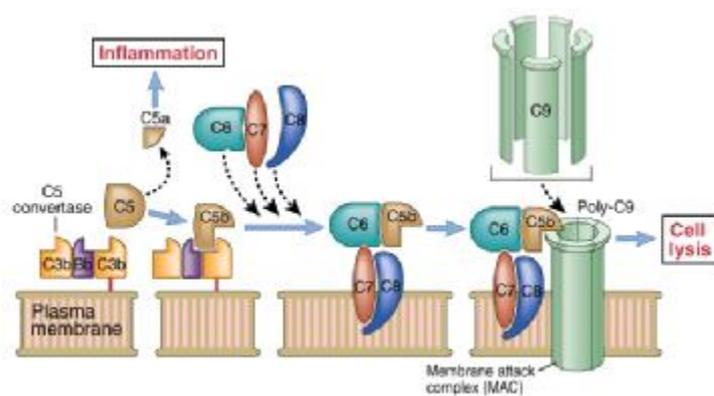
Некоторое время назад решили переименовать С2а в С2b, а С2b в С2а (что логично). В 2-х книгах 2005г.(и во всех ранее) С4b2а, в одной – С4b2b

## Система комплемента

«Ударная сила»

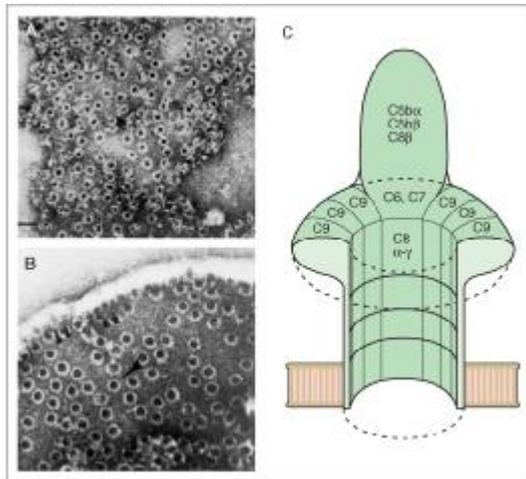


## Формирование МАС-комплекса



Главное оружие - белок C9 (10-16 субъединиц в комплексе)

Перфорин (perforin), который используется Т-киллерами (CTL) и клетками NK является гомологом белка C9



**Structure of the MAC in cell membranes.**

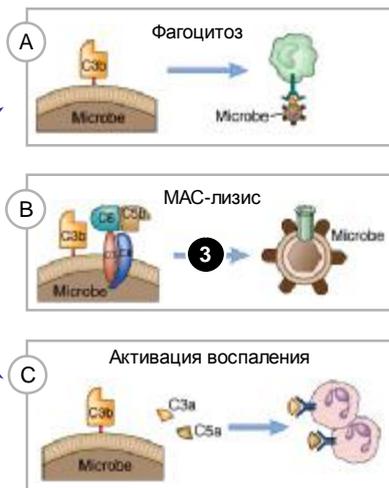
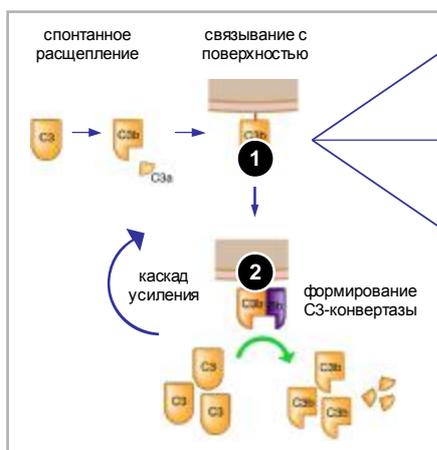
**A.** Complement lesions in erythrocyte membranes. The lesions consist of holes approximately 100 Å in diameter that are formed by poly-C9 tubular complexes.

**B.** For comparison, membrane lesions induced on a target cell by a cloned CTL line. The lesions appear morphologically similar to complement-mediated lesions, except for a larger internal diameter (160 Å). CTL- and NK cell-induced membrane lesions are formed by tubular complexes of a polymerized protein (perforin), which is homologous to C9.

**C.** A model of the subunit arrangement of the MAC. The transmembrane region consists of 12 to 15 C9 molecules arranged as a tubule, in addition to single molecules of C6, C7, and C8 α and γ chains. The C5bα, C5bβ, and C8β chains form an appendage that projects above the transmembrane pore.

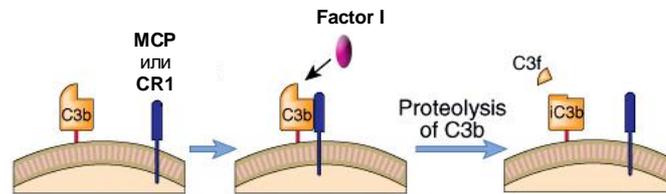
© Elsevier 2015. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

**Система комплемента:  
«где и как защитить своих»**

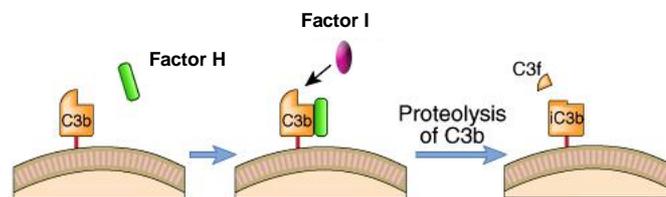


## Регуляторы активации комплемента

### 1. Расщепление C3b

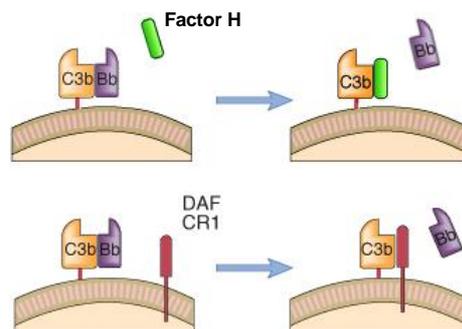


MCP – Membrane cofactor protein, CR1 – рецептор C3b, C4b, iC3b



## Регуляторы активации комплемента

### 2. Ингибирование C3-конвертазы

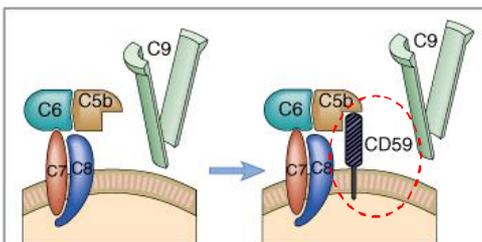


DAF – Decay accelerating factor, CR1 – рецептор C3b, C4b, iC3b

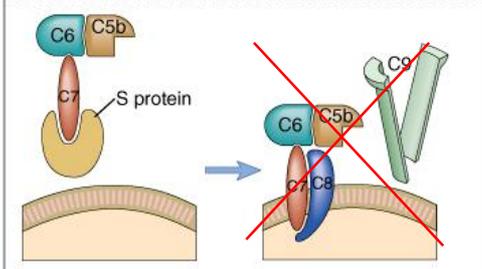
## Регуляторы активации комплемента

### 3. Ингибирование МАС-комплекса

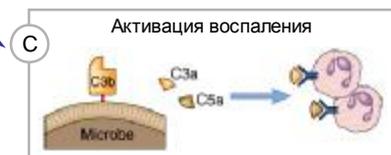
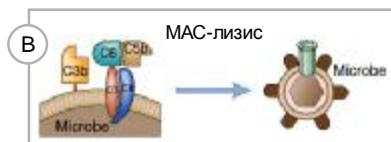
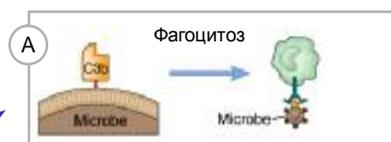
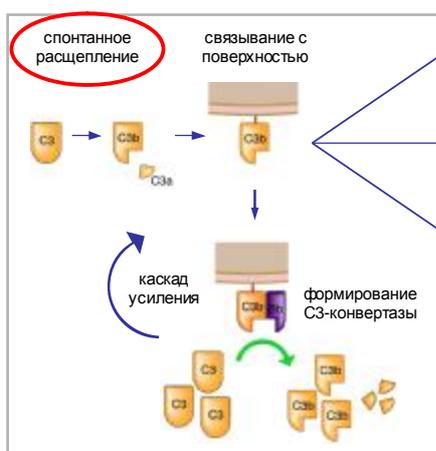
1. Предотвращение повреждений



2. Локализация «удара»



### Система комплемента: «промежуточные итоги»



## Система комплемента: Направленный запуск

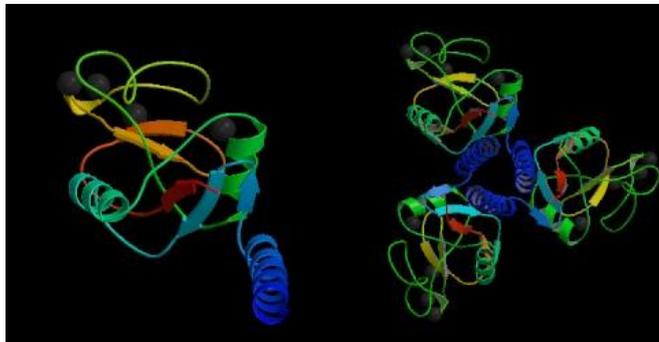
Направленный запуск – две возможности:

- 1) Специфичный спусковой механизм
- 2) Специфичные метки и универсальный спусковой механизм, распознающий эти метки

## Система комплемента: Направленный запуск

MBL (Mannose-binding Lectin) - специфичный спусковой механизм

MBL – принадлежит к семейству коллектинов (Collectin), собирается из 2-6 мономеров, каждый из которых содержит collagen-like фрагмент и *lectin* фрагмент



**Система комплемента:**  
**MBL - специфичный спусковой механизм**

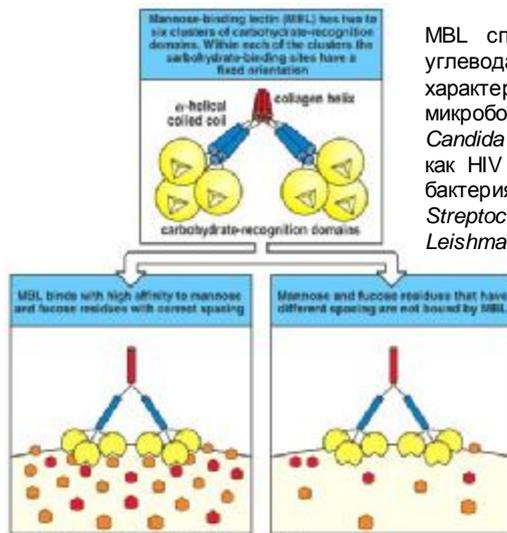


Figure 2-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

MBL специфично связывается с углеводами, например маннозой, характерными для поверхностей микробов. Показано связывание с *Candida albicans*, вирусами такими как HIV и influenza A, со многими бактериями, включая *Salmonella* и *Streptococci*, а также паразитами - *Leishmania* и др

**Система комплемента:**  
**MBL - специфичный спусковой механизм**

**MBL-Associated Serine Proteases: MASP-1 и MASP-2.**  
 Образуют комплекс с MBL. Активируются при изменении конформации MBL во время специфичного связывания (минимум два сайта).

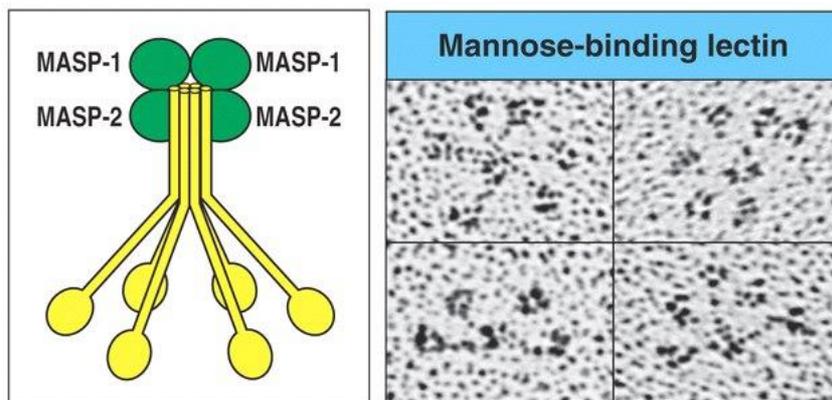
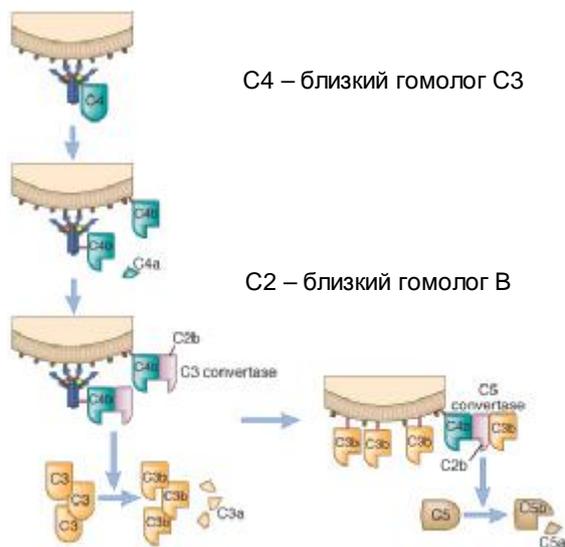


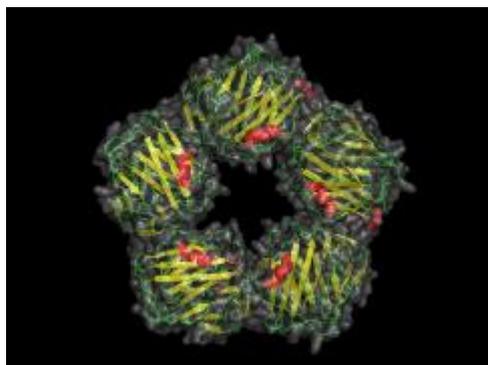
Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Система комплемента:  
«Lectin pathway»



Система комплемента:

Специфичные метки и универсальный спусковой механизм,  
распознающий эти метки



C-реактивный белок

### Система комплемента:

Специфичные метки и универсальный спусковой механизм,  
распознающий эти метки

IgM – антитела

[..\lg-chartv06.swf](#)

### Система комплемента «гомологи»

C1q - гомолог MBL

C1r и C1s - гомологи MASP1 и MASP2

C4 - гомолог C3

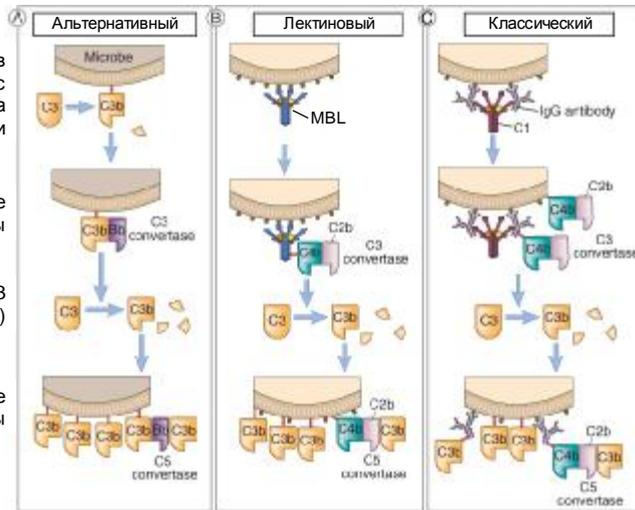
C2 – гомолог B

C4BP – гомолог фактора H

и тд.

## Три пути активации комплемента

1. Связывание белков комплемента с поверхностью микроба или антителами
2. Формирование C3-конвертазы
3. Расщепление C3 (образование каскада)
4. Формирование C5-конвертазы



5. Эффекторные стадии активации системы комплемента

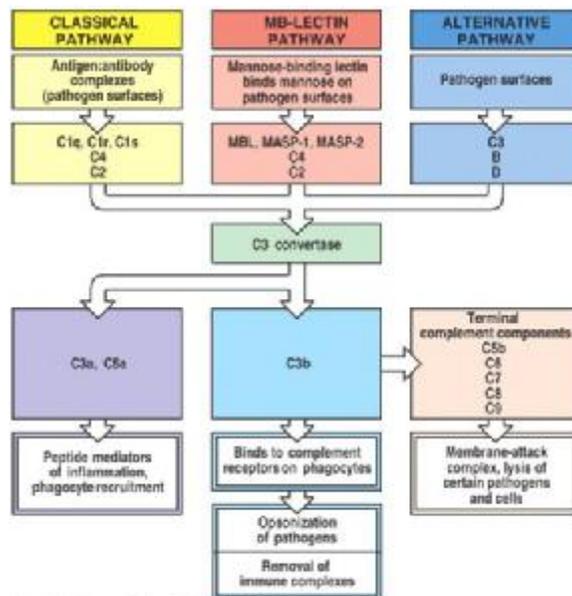


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005