

Komplementsystem

Das Komplementsystem ist Bestandteil der unspezifischen humoralen Immunabwehr. Wichtige Funktionen erfüllt das Komplementsystems durch die Einleitung der Elimination von löslichen oder oberflächenfixierten Ag-Ak-Komplexen sowie die Zytolyse von Mikroorganismen. Hierfür setzt der Körper etwa 20 plasmatische Proteine (Komplementkomponenten) ein, die als Aktivierungs- und Kontrollproteine fungieren. Die meisten dieser Proteine werden in der Leber produziert und machen etwa 5 % der Plasmaproteine aus. Die klassischen Komplementkomponenten werden mit C1-C9 bezeichnet.

Über eine proteolytische Kaskade wird das Komplementsystem konsekutiv aktiviert und in die Lage versetzt, mit Hilfe unterschiedlicher Mechanismen zu einer Eliminierung von Antigenen und antigentragender Mikroorganismen beizutragen. Die Antigeneliminierung erfolgt durch direkte Lyse der Targetzellen, der Opsonisierung von Targetzellen und Ag-Ak-Komplexen unter Zuhilfenahme von Anlockung (Chemotaxis) und Aktivierung von Entzündungszellen.

Die Komplementreaktion erfolgt im Wesentlichen unspezifisch, ist allerdings häufig mit der humoralen antikörpergestützten Immunreaktion verknüpft. Zusätzlich zur antikörpergetragenen Fremd/Selbst-Erkennung verfügt das Komplementsystem mit dem Komplementfaktor 3Cb über eine eigene Komponente zur Erkennung fremder Antigene.

Der Komplementfaktor 3Cb reagiert mit speziellen Polysacchariden die als Membrankomponenten körperfremder Zellen auftreten bzw. als lösliche Lipopolysaccharide (LPS, *Enterotoxin*) von Bakterien freigesetzt werden. Körpereigene Zellen sind vor einer Markierung mit Faktor 3Cb durch spezifische Oberflächenstrukturen geschützt.

Im Verlaufe der Komplementaktivierung entstehen eine Reihe biologisch hochaktiver Spaltprodukte die als *Anaphylatoxine* eine massive Entzündungsreaktion in Gang setzen.

Folgende immunologischen Mechanismen können durch das Komplementsystem induziert werden.

Opsonisierung, bei diesem Prozess werden körperfremde Partikel oder Fremdzellen wie Bakterien mit Komplementfaktoren (**C3b**) markiert, damit sie von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten leichter erkannt und phagozytiert werden können. Hierfür verfügen Phagozyten über spezifische **C3b-Rezeptoren (CR1)**.

Zytolytische Abtötung von Fremdzellen über die Ausbildung von lytischen **Membranporen** (MAK, membran attack complex) die eine Zytolyse der Zielzellen bewirken.

Aktivierung von Immunzellen - Lymphozyten, die über spezielle Membranrezeptoren für Komplementfaktoren (**CR1 und CR2**) verfügen.

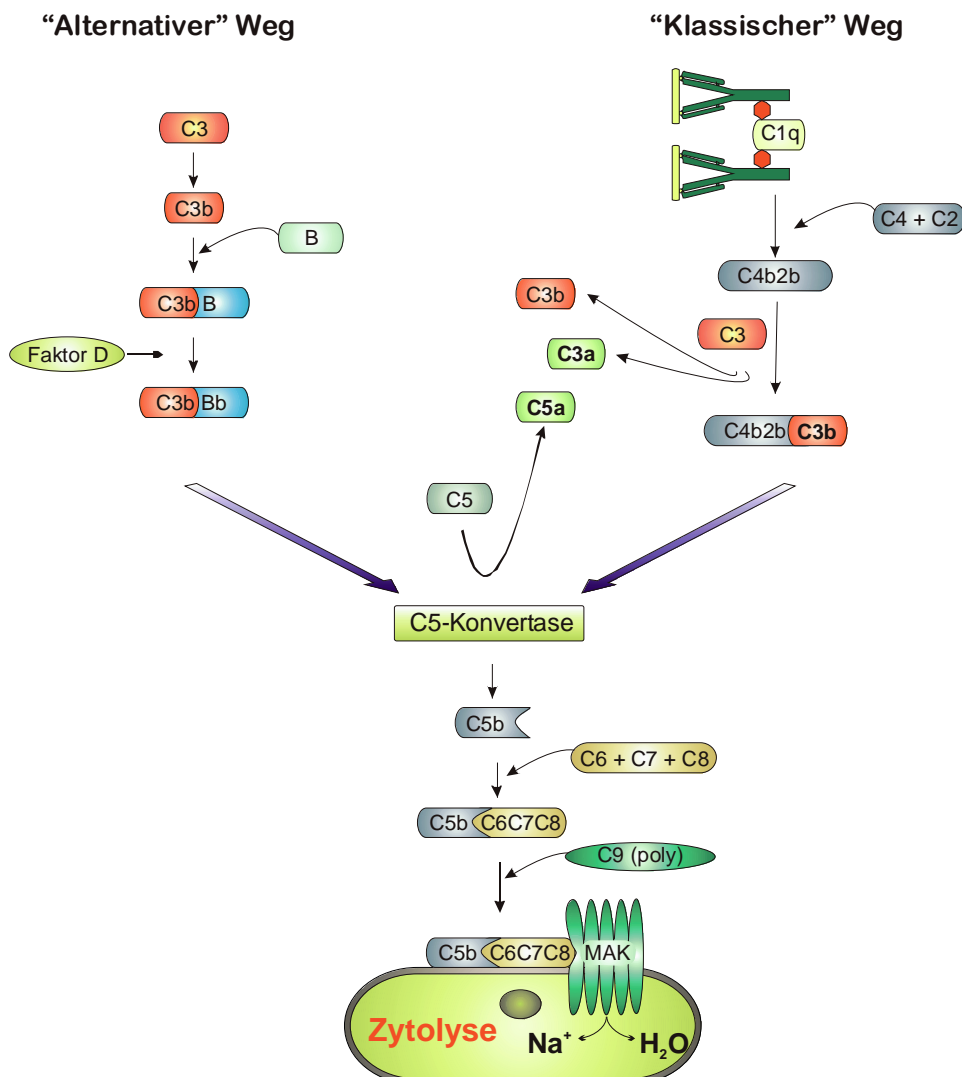
Mastzelldegranulation durch die Komplementfaktoren 3a und 5a die einen Erhöhung der proinflammatorischen Mediatoren Histamin, Serotonin, Prostaglandine und Leukotriene im entzündeten Gewebe bewirkt.

Chemotaxis von Granulozyten und Makrophagen, die von den **Chemotaxinen C3a** und vor allem von **C5a** getragen wird und die Induktion einer Migration dieser Zellen in das entzündete Gewebe. Die **Anaphylatoxine C3a, C5a** induzieren zudem eine erhöhte Gefäßpermeabilität, welche die Diapedese der Phagozyten in die entzündeten Gewebe erleichtert.

Anaphylatoxine sind biologisch aktive Spaltprodukte der Komplementfaktoren, die im Zuge der Aktivierung des Komplementsystems freigesetzt werden. Die Faktoren C3a, C4a und C5a stellen die potenten **Anaphylatoxine** dar. Sie wirken als **Histamin-Liberatoren**, induzieren und unterhalten die lokale Entzündungsreaktion, bewirken spastische Muskelkontraktionen der glatten Muskulatur (Bronchialspasmen), steigern die Permeabilität der Blutkapillaren und wirken chemotaktisch auf Phagozyten. Bei einer massiven Bildung von Anaphylatoxinen, beispielweise im Zuge einer Sepsis können sie aufgrund gefässl dilatierender Wirkung zum septischen Schock führen.

Aktivierung des Komplementsystems

Die **Aktivierung des Komplementsystems** ist auf zwei unterschiedlichen Wegen, dem **antikörperinduzierten „klassischen“ Weg** und dem **direkten „alternativen“ Weg** möglich. Beide Aktivierungswege münden in einer gemeinsamen Endstrecke, an deren Ende die Ausbildung von Membranporen steht die zur osmotischen Zellyse führen. Am Beginn der gemeinsamen Endstrecke steht die Aktivierung einer proteolytischen **C5-Konvertase**, deren Aktivität den zentralen Faktor des Komplementsystems darstellt.



Im klassischen Weg erfolgt die Aktivierung nach Bindung des Faktors C1q an aktivierte Antigen-Antikörper-Komplexe. Er stellt eine Form der erworbenen, adaptiven humoralen Immunantwort dar. Der klassische Weg kann nur von Antigen-Antikörperkomplexen des **IgM (frühe AK-Antwort)** und **IgG (späte AK-Antwort)** aktiviert werden.

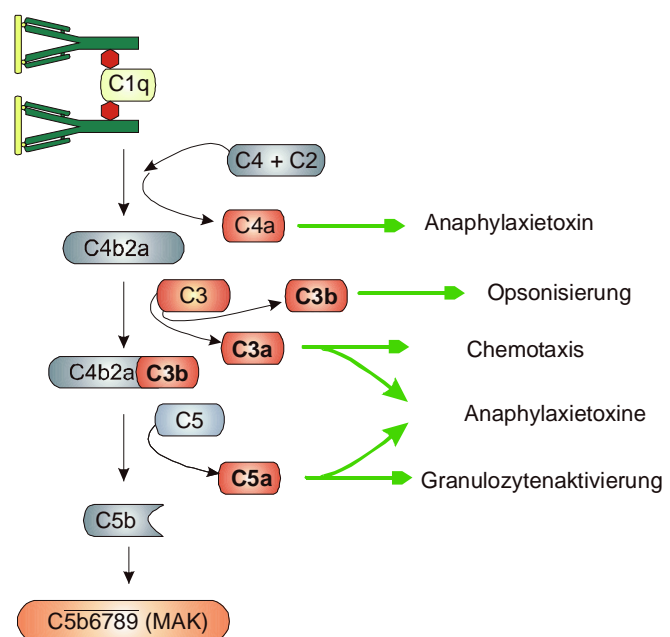
Komponente	Wirkung
C1q	Bindung an aktivierte Antikörper
C2	Nach proteolytischer Aktivierung fungieren die Faktoren 2b und 4b selbst als Proteasen, C4a ist Bestandteil der Anaphylatoxine
C4	
C3	Liefert nach proteolytischer Spaltung aktivierte Faktoren mit spezifischen Funktionen, C3a: Anaphylaxietoxin , C3b: Opson und Bestandteil der C5-Konvertase

Die Aktivierung des Antikörpers erfolgt nach Bindung von Antigenen, die eine Veränderung der Struktur des Fc-Anteils des Immunglobulins induziert. In deren Folge resultiert eine Demaskierung einer Bindungsstelle für C1q. Nur die Immunglobuline vom IgG- und besonders vom IgM-Typ sind in der Lage den klassischen Komplementweg zu aktivieren.

Der Komplementfaktor C1q bildet mit Hilfsproteinen einen heteromeren Komplex, der die Form eines Tulpenstraußes besitzt. Aus diesem ragen 6 Proteinköpfchen des C1q-Komplementfaktors heraus.

Über diese Proteinköpfchen wird jeweils eine Verbindung mit einer Fc-C1q-Domäne am aktivierten Antikörper ausgebildet. Die Aktivierung des C1q-Komplexes erfordert mindestens 2 gebundene Proteinköpfchen. Daher sind hierfür entweder zwei IgG-Moleküle oder ein pentameres IgM-Molekül als Kopplungspartner notwendig. Nach Aktivierung des C1q-Komplexes wird dieser selbst proteolytisch aktiv und aktiviert die Komplementfaktoren C4 und C2.

Die aktivierten Faktoren 2a und 4b assoziieren zur proteolytischen **C3/C5-Konvertase (C4b2b)**.



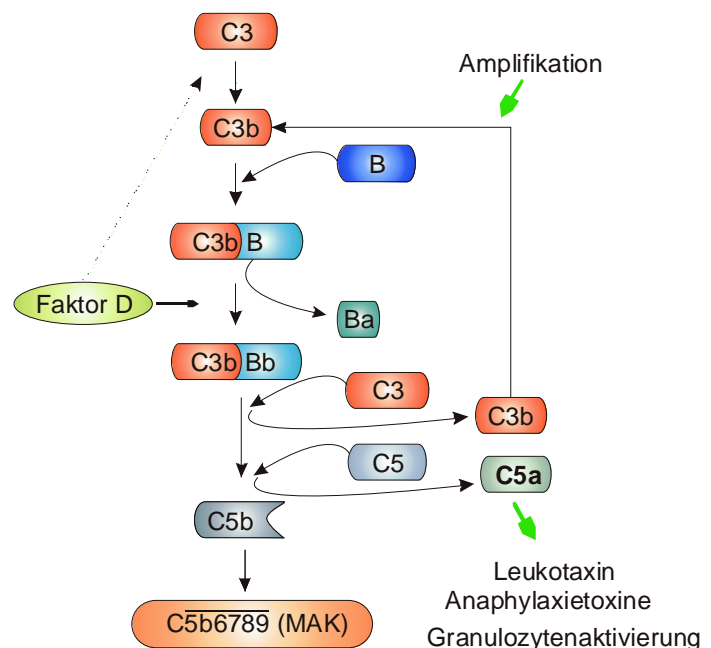
Der alternative Weg wird nach der Bindung des Komplementfaktor C3b an die Oberfläche von Mikroorganismen (Hefen, Bakterien, Virushüllproteine) oder durch mikrobielle Produkte wie Speicherkohlenhydrate (Dextrane), an Lipopolysaccharid von Enterokokken (LPS) sowie aggregierten IgA-Moleküle induziert. Gemeinsam ist diesen Verbindungen das Auftreten **repetitiver Struktursequenzen**.

Der alternative Aktivierungsweg erfordert **keine Antikörperproduktion** und stellt daher den angeborenen unspezifischen Teil der Komplementaktivierung dar. Das ermöglicht eine humorale Abwehrreaktion bereits vor dem Einsetzen einer von Immunglobulinen gestützten Immunantwort.

Komponente	Wirkung
Komponente C3	Faktor 3a fungiert als Anaphylatoxin und an Targetzellen gebunden 3b als Opsonin
Faktor B	Bestandteil einer C3/C5-Konvertase, wird durch Faktor D aktiviert
Faktor D	Native Protease, Substrat ist Faktor B
Faktor I	Regulatorprotein C3b-Inhibitor
Faktor H	Regulatorprotein, verdrängt Bb von C3bBb und ermöglicht die proteolytische Spaltung von C3b

Der Faktor C3b wird im Plasma kontinuierlich in geringen Mengen vom Faktor D (Serinprotease) generiert, jedoch von **Faktor I (C3b-Inaktivator)** in Gegenwart eines Regulatorproteins (**Faktors H**) schnell inaktiviert. Diese Inaktivierung unterbleibt nach der Bindung von C3b an körperfremde Oberflächenstrukturen, da hierdurch die Bindungsstelle für den Faktor H am C3b-Molekül blockiert wird.

Eine erfolgreiche Bindung des Faktors C3b an eine Oberflächenstruktur erlaubt die hochaffine Bindung des Faktor B an den Membran-C3b-Komplex. Nach der Ausbildung des C3bB-Komplexes unter simultaner Modifikation der B-Komponente wird diese von der **Plasmaprotease D (Faktor D)** unter Spaltung zu Bb und Ba aktiviert. Hierdurch entsteht ein Enzymkomplex, die sogenannte **C3/C5-Konvertase (C3bBb)**. Stabilisiert durch **Properdin (P)**, spaltet diese C3/C5-Konvertase (C3bBbP) die Komponenten C3 zu C3b/C3a und C5 zu C5b/C5a.



Wie im klassischen Komplementaktivierungsweg löst die Generierung von Faktor C5b die Bildung des porenbildenden zytotoxischen Komplex C5b-polyC9 (MAK) aus.

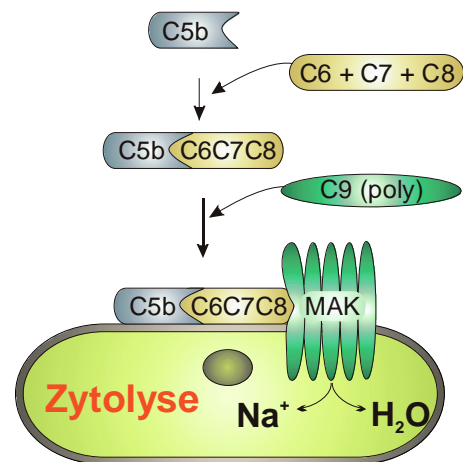
Der alternative Weg unterliegt einer typischen **Selbstverstärkung (Autoamplifikation)** über C3b.

Die Gemeinsame Endstrecke der Komplementaktivierung wird durch die **C3/C5-Konvertase** initiiert. Diese C3/C5-Konvertase aktiviert proteolytisch den Komplementfaktor 5 zu C5b der sich an die Ag-tragende Zellwand anlagert. Weitere Komplementfaktoren aggregieren mit dem membrangebundenen C5b und bilden einen sogenannten Membranangriffs-Komplexes (membran attack complex, MAK).

Komponente	Wirkung
C5	C5a ist das potenteste Anaphylatoxin, zellwandgebundenes C5b initiiert den MAK
C6	Dienen der festen Verankerung des MAK in der zu lysierenden Zellwand und leiten die Polymerisation des Faktor C9 zur lytischen Pore ein.
C7	
C8	
C9	Bildung der polymeren Membranpore

Der MAK stellt somit einen heteromeren Komplex der Komplementfaktoren C5b-polyC9 dar. Die Komplementfaktoren C5-C8 dienen der Verankerung des MAK in der Membran der Targetzelle, während die eigentliche lytische Pore aus einem Aggregat der Proteine des Faktors C9 entsteht.

Die Funktion des MAK beruht letztendlich auf einer Porenbildung in der Verankerungsmembran durch die Na^+ -Ionen und Wasser in die Zelle einströmen können. Der daraufhin massiv erhöhte intrazelluläre Druck führt zur Zerstörung Zellmembran und endet mit einer Zytolyse der Targetzelle.



Weitere Funktionen des aktivierten Komplementsystems Neben der Initiierung des zytolytischen Porenkomplexes kann durch die Anlagerung von aktivierten Komplexen C3b/C4b an Immunkomplexe deren Elimination aus dem Blut erreicht werden. Hierzu lagert sich der Komplex aus C3b/C4b-Immunkomplex an Rezeptormoleküle der Erythrozytenmembran an. Derartig beladene Erythrozyten gelangen zur Leber. Dort lokalisierte Makrophagen spalten die C3b/C4b-Immunkomplex von der Erythrozytenoberfläche ab und phagozytieren diese Immunkomplexe.

Im Fall des Versagens dieser Clearingfunktion besteht die Gefahr der Einlagerung von Immunkomplexen in Basalmembranen von Gefäßen, die mit der Aktivierung entzündlicher Immunprozesse, einhergehen können die auch komplementvermittelter Natur sein können.

Inhibition der Komplementkaskade dient dem Schutz der Organismus vor den potentiell schädlichen Komponenten des Komplementsystems. Eine **physiologische Hemmung** des klassischen Weges des Komplementsystems wird über die **Proteine I und H** ausgeübt. Diese inhibitorischen Proteine unterdrücken das Andocken von C1q an körpereigenen Zellen. Der **C1-Esterase-Inhibitor** (C1-Inaktivator) hemmt die proteolytische Aktivität des C1q-Komplexes.

Der auf Zelloberflächen lokalisierte Faktor, **DAF (decay accelerating factor)**, verhindert die Assoziation von C4b und 2 sowie von C3b mit B und damit die Ausbildung der C3/C5-Konvertase.

Eine besondere Bedeutung kommt dem Membranprotein **HRF20 (CD59)** zu, denn es ist in der Lage als sogenannter **MAK-inhibierender Faktor** die Ausbildung der lytischen Poren zu unterdrücken. Die Wirkung beruht auf Verhinderung der Assoziation von C9 an den membrangebundenen C5b-8-Komplex.

Pathologie

Eine bedeutsame Erkrankung ist der **C1-Esterase-Inhibitor (C1-Inaktivator)-Mangel**, bei dem ein potenter Inhibitor der proteolytischen Aktivität des C1q-Komplexes ausfällt. Das Fehlen des C1-Esterase-Inhibitors verursacht die autosomal-dominant vererbte Erkrankung des **Angioödems**.

Die **nächtliche paroxysmale Hämoglobinurie**, stellt eine Erkrankung mit einem Mangel an der körpereigenen Membrankomponente **HRF 20 (CD59)** dar. CD59 verhindert das zufällige Andocken aktivierter Komplementfaktoren an Körperzellen und die damit verbundene Komplementaktivierung im Plasma. Der Mangel an CD59 verursacht eine komplementvermittelten intravasalen Hämolyse.