

РАЗДЕЛ XVII

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Часть 1

К.В. Сердобинцев

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Система естественного иммунитета состоит из клеточного фагоцитарного звена и гуморальных факторов, основным из которых является комплемент.

Система комплемента была открыта раньше других гуморальных систем врожденного иммунитета. Она является основой защитных сил организма. Комплемент представляет собой логичную, точнейшим образом сбалансированную и реагирующую на многие воздействия систему, имеющую важнейшее значение для клинических проявлений воспалительных реакций [1, 2].

Комплемент — система сывороточных белков, вовлекаемых в регуляцию воспаления, активацию фагоцитов и лизис клеточных мембран [3].

Система комплемента была открыта в конце XIX века сотрудником Института Пастера в Париже Ж. Борде (J. Bordet). Он обнаружил термолабильный компонент сыворотки, усиливающий (дополняющий) ее бактерицидные свойства лизирования бактерий специфическими антителами. Изначально был предложен термин «алексин» (термин «комплемент», от лат. *complementare* — дополнять, введен П. Эрлихом позже). Вскоре выяснилось, что комплемент — не одиночный фактор, а целая система факторов, состоящая из нескольких компонентов. Определение состава и свойств белков комплемента является примером блестящих разработок классической биохимии середины XX века [1, 2, 6].

Девять первых открытых белков системы комплемента обозначают буквой «С» (по первой букве слова «complement») с цифрой: С1, С2, С3, С4, С5, С6, С7, С8, С9. Первые четыре из них, пронумерованные в порядке открытия, в настоящее время называют компонентами классического пути активации комплемента [1-3].

В процессе реализации своей биологической активности первые пять белков комплемента расщепляются в определенной последовательности на активные действующие продукты «запланированного» расщепления. Фрагменты компонентов, образующиеся при расщеплении другими компонентами системы, действующими как ферменты, обозначаются строчными буквами «а», «b», «с», «d», или «е». Меньший фрагмент, попадающий в окружающую жидкость, обозначается буквой «а», а более крупная часть молекулы, остающаяся связанной с другими компонентами или какой-либо частью иммунного комплекса, — буквой «b» (например, С3а и С3b) [3, 6].

Комплемент включает примерно 24 компонента (включая белки плазмы и регуляторы системы), составляющих около 15% бета-глобулиновой фракции сыворотки крови (таблица 1). Концентрации сывороточных компонентов комплемента изменяются с возрастом; для новорожденных характерна от небольшой до умеренной недостаточность всех компонентов системы комплемента.

В настоящее время выяснена роль восьми сывороточных и четырех мембранных регуляторных белков. Охарактеризованы серозный регуляторный белок и семь мембранных рецепторов, связывающих компоненты комплемента или их фрагменты.

Образование компонентов комплемента происходит преимущественно в печени, костном мозге и селезенке, а С1, очевидно, образуется в эпителии тонкого кишечника. Определенную роль в синтезе компонентов комплемента играют макрофаги, что отражает тесную связь между этими двумя системами. Синтез идет с большой скоростью (например, С3 синтезируется со скоростью 0,5–1 мг белка/кг массы тела за час) [4].

Таблица 1. Состав системы комплемента [2, 6]:

Сывороточные компоненты	Мембранные регуляторные белки
Классический путь C1q C1r C1s C4 C2 C3 Альтернативный путь Фактор В Фактор D	РК1 Мембранный ко-факторный белок Фактор, ускоряющий распад CD59 (мембранный ингибитор реактивного лизиса)
Путь с участием МСЛ МСЛ МСЛ-ассоциированные протеазы 1 и 2	Серозный регуляторный белок Инактиватор C5a/ИЛ-8
Мембраноатакующий комплекс C5 C6 C7 C8 C9	
Регуляторный белок, активирующий Пропердин (фактор P)	Мембранные рецепторы РК1 РК2 (CD21) РК3 (Cd11b/CD18) РК4 (CD11c/CD18) Рецептор C3a Рецептор C5a Рецептор C1q
Регуляторные белки, ингибирующие Ингибитор C1 C4-связывающий белок Фактор H Фактор I Протеин S Кластерин Инактиватор анафилатоксинов	

Примечание. РК – рецептор комплемента. МСЛ – маннозосвязывающий лектин.

В процессе эволюции система комплемента возникла очень рано, еще до появления адаптивной иммунной системы (даже морские звезды и черви имеют функциональную систему комплемента). Установлено, что уже на 6-й неделе плод способен синтезировать отдельные компоненты системы, а на 10-й — все, хотя в меньших количествах [4].

Система комплемента представляет один из важнейших факторов иммунной защиты организма и осуществляет следующие функции [1, 4, 6]:

- «запуск» и усиление воспалительных реакций;
- активацию фагоцитоза;
- привлечение фагоцитов путем хемотаксиса;
- выведение иммунных комплексов;
- клеточную активацию;
- прямую деструкцию («киллинг») патогенных микроорганизмов;
- участие в продукции антител.

Одна из основных функций комплемента состоит в том, чтобы выявить и «пометить» патогены, другие чужеродные или токсичные факторы, которые необходимо уничтожить или удалить из организма. Эта функция реализуется разными путями, связанными с активацией системы комплемента, и усиливается внутренними механизмами. В результате этого осуществляется распознавание и выведение (клиренс) чужеродных антигенов. Наличие нескольких путей активации придает системе комплемента «гибкость», способность активироваться в различных ситуациях.

Комплемент — это система взаимодействующих белков. В норме компоненты комплемента неактивны. Активация комплемента приводит к лизису клеток, на поверхности которых происходит каскад реакций комплемента [5].

Функция всей системы зависит от последовательного, каскадного взаимодействия ее отдельных компонентов. Активация каждого компонента, за исключением первого, требует активации предыдущего компонента (-ов) каскада. Взаимодействия происходят по трем направлениям (путям) [2].

Первым был открыт классический путь активации, инициируемый антителами, связанными с поверхностью клеток-мишеней. Этот

путь активации довольно эффективен, но для его запуска необходим предварительный контакт с микроорганизмом и продукция противомикробных антител.

Альтернативный путь активации, изученный в 50-х годах XX века, представляет собой независимый от антител механизм активации комплемента, происходящий на поверхности патогенов.

Классический и альтернативный путь взаимодействуют друг с другом через их способность активировать компонент С3. Поэтому в некоторых случаях антитела все же могут активировать альтернативный путь.

Открытый позднее других лектиновый путь активации (с участием маннозосвязывающего лектина — МСЛ) также не требует присутствия антител, и активация происходит на поверхности клеток-мишеней.

Общими признаками всех трех путей являются:

- активация С3 — самого важного и присутствующего в большом количестве компонента комплемента;
- каскадный тип протеолитической реакции, при котором активированные белки комплемента приобретают свойства ферментов и расщепляют другие компоненты, сообщая им ферментативные свойства. Те, в свою очередь, расщепляют следующий компонент и т.д. Этот комплекс последовательных и упорядоченных реакций определяет нарастающий и поддерживаемый эффект каскадной активации системы комплемента.

Таким образом, сравнительно слабый первоначальный стимул может обусловить проявление быстрого и выраженного эффекта. В таблице 2 представлена краткая характеристика каждого из путей активации.

На заключительном этапе все пути активации конвергируют в общий терминальный путь, который характеризуется неферментативным разрывом мембраны и литическим киллингом патогенов.

Иммунную защиту и патологические эффекты опосредуют фрагменты и комплексы компонентов комплемента, образующиеся в процессе активации:

Таблица 2. Активаторы системы комплемента [1]

Путь активации	Иммуноглобулины	Микроорганизмы			Другие
		Вирусы	Бактерии	Другие	
Классический	Иммунные комплексы, содержащие IgM, IgG1, IgG2 или IgG3	ВИЧ и другие ретровирусы, вирус везикулярного стоматита		Микоплазмы	Полианионы, особенно связанные с катионами, PO43- (ДНК, липид А, кардиолипид), SO42- (декстран-сульфат, гепарин, хондроитинсульфат)
Лектиновый		ВИЧ и другие ретровирусы	Многие грамположительные и грамотрицательные бактерии		Структуры с концевыми маннозными группами
Альтернативный	Иммунные комплексы с IgG, IgA или IgE (менее эффективны, чем по классическому пути)	Клетки, инфицированные некоторыми вирусами (например, вирус Эпштейн-Барр)	Многие грамположительные и грамотрицательные бактерии	Трипаносомы, лейшмании, многие грибы	Декстрансульфат, гетерологические эритроциты, сложные углеводы (например, зимозан)

- небольшие хемотаксические и провоспалительные фрагменты C3a и C5a;
- крупные опсонизирующие фрагменты C3b и C4b;
- литический мембрано-атакующий комплекс (membrane attack complex – MAC).

Эта структура образована пятью глобулярными белками плазмы, соединенными друг с другом, которые могут связываться с мембраной и образовывать пору.

Далее рассмотрим каждый путь активации системы комплемента подробнее [1-4, 6].

КЛАССИЧЕСКИЙ ПУТЬ

Активация по классическому пути связывает систему комплемента с адаптивной иммунной системой. Активацию индуцируют антитела, связанные с антигеном, в присутствии

Ca²⁺, т.е. это иммунологически обусловленный процесс.

В нем выделяют следующие этапы:

1. Распознавание иммунных комплексов и активация C1 (первого компонента комплемента) осуществляется благодаря взаимодействию рецептора C1 с Fc-фрагментами антител (не связывающей антиген части молекулы антитела). Наиболее важными активаторами C1 являются иммунные комплексы, содержащие IgM, IgG.

Отдельно отметим, что фиксировать C1 могут не только антитела, но и С-реактивный белок, реагирующий с углеводом микробной стенки. Уровень этого белка возрастает при некоторых воспалительных процессах. Таким образом классический путь активации комплемента может начинаться и при отсутствии

антител. К агентам, способным прямо (без участия антител) активировать C1, принадлежат некоторые бактерии, *Mycoplasma*, вирусные РНК, кристаллы мочевой кислоты, липидный компонент А бактериального эндотоксина и продукты тканевого распада (апоптозные пузырьки и митохондриальные мембраны).

2. Второй этап включает образование C3-конвертазы и C5-конвертазы путем отщепления от гамма-цепи C4 фрагмента C4a. Образовавшийся фрагмент C4b может непосредственно присоединяться к мембране клетки-мишени или антителу. К этим связанным компонентам комплемента C4b в присутствии ионов Mg присоединяются C2a-фрагменты, образовавшиеся из C1, комплекс C4b-C2a представляет собой C3-конвертазу и вся дальнейшая активация комплемента определяется C3-конвертазой.

Классический и альтернативный пути активации комплемента взаимно влияют друг на друга через C3. C3-конвертаза отщепляет от C3 фрагмент C3a, обладающий свойствами анафилотоксина и хемотаксина. За счет отщепления C3a от C3 на оставшемся фрагменте C3b открывается группировка, способная образовывать эфирную связь с ОН-группами клеточной мембраны, с помощью которой C3b фиксируются на мембране клетки, бактерии. В связанной (с мембраной клетки) форме C3b обладает аффинностью к поверхности макрофагов, нейтрофилов, В- и Т-лимфоцитов и может соединяться с C5 и оптимизировать образовавшийся комплекс для действия C5-конвертазы. C5-конвертазой активностью обладает комплекс C4b, 2a, 3b классического пути активации.

Возникающий по классическому пути C3a вместе с факторами В, D, Р (это факторы альтернативного пути активации комплемента: фактор В-проактиватор C3 по альтернативному пути; фактор D-сериновая протеаза, разрушающая фактор В после его соединения с C3b; фактор Р-пропердин) стимулирует дальнейшее расщепление C3 и приобретает при этом активность C5-конвертазы. Оба типа активаторов: 1) C3a и 2) факторы В, D и Р действуют совместно.

Образовавшаяся C5-конвертаза расщепляет C5 на C5a (эффективный анафилотоксин и

хемотаксин) и C5b. C5b крайне лабилен и стабилизируется только при связывании с C6 и C7. Комплекс C5b67 может существовать в растворенной форме, а может связываться с мембраной клетки-мишени (он также обладает и свойствами хемотаксина). Связанный с мембраной комплекс C5b67 присоединяет к себе одну молекулу C8 и 3 молекулы C9, образуя C5b-C9 комплекс, который повреждает мембрану – в итоге наступает осмотический гемолиз, если речь идет об эритроцитах, или лизис бактерий, если речь идет о бактериях.

Среди бактерий имеются виды, устойчивые к действию комплемента. В этом случае решающим оказывается эффект опсонизации макрофагов с последующим фагоцитозом. Определенную роль при атаке компонентов граммотрицательных бактерий играет лизоцим.

Агрегированные иммуноглобулины активируют комплемент по классическому пути, что может привести к образованию большого количества анафилотоксинов с развитием анафилактического шока. Присоединение к растворимым иммунным комплексам (к Fc-фрагменту Ig, входящему в иммунный комплекс; Fc-фрагмент для фиксации на клеточной мембране) C5b67 приводит к их отложению на клетках эндотелия и ассоциации с клетками крови, обуславливая целый ряд системных поражений. Такие иммунокомплексные механизмы создают основу для аллергических реакций III типа, каскада реакций активации комплемента, лавинообразному вовлечению в реакцию компонентов комплемента с нарастанием количества активных фрагментов комплемента.

Последовательность классического пути: антиген-антитело-C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ

Перед описанием альтернативного пути активации комплемента несколько слов следует сказать о пропердине.

Исходным событием при обнаружении и дальнейшем изучении альтернативного пути активации комплемента стало открытие Л. Пиллемером в 1954 году белка пропердина. Пропердин, или фактор (белок) Р, представляет собой несколько растворенных в сыворот-

ке крови проферментов, играющих ключевую роль в системе комплемента и ее активации по альтернативному пути. Этот белок обеспечивает стабилизацию комплекса C3bBb за счет ослабления его спонтанной диссоциации. Под влиянием белка P время полужизни комплекса увеличивается с 60 микросекунд до 90 секунд. Помимо этого, пропердин ускоряет сборку комплекса C3bBb и предотвращает действие на него фактора H. Пропердин способен связываться с поверхностью бактериальной клетки и усиливать фиксацию на ней C3-конвертазы (C3bBb). При этом к комплексу могут присоединяться дополнительные молекулы C3b, что приводит к появлению на поверхности клетки избытка молекул C3b, важного для проявления опсонизирующего эффекта комплемента. Комплекс P(C3b)nBb функционирует как C5-конвертаза (хотя сохраняет активность и в отношении компонента C3); при этом ферментативная активность этого комплекса, как и в C3-конвертазе, связана с Bb [6].

Альтернативный путь активации системы комплемента начинается с расщепления C3 на фрагменты C3a и C3b (при альтернативном пути в реакции не участвуют факторы C1, C4 и C2). Дальнейшее течение процесса идентично классическому пути.

В качестве активаторов могут выступать полисахариды (зимозан), инулин, высокомолекулярный декстран, бактериальные токсины, агрегированные IgG4, IgA, IgE, иммунные комплексы с F(ab)2-фрагментами, протеазы (плазмин, трипсин), яд кобры, C3b. При этом пути активации действует две C3-конвертазы: 1) C3Bb обладает незначительной активностью и появляется при взаимодействии C3 с факторами B, D, P (пропердином). C3Bb способствует образованию, 2) высокоактивной C3-конвертазы – C3bBb, результатом действия которой является C3b.

Определяющим этапом в альтернативном пути активации является образование C3b, который переносится на активированную поверхность. Процесс начинается со связывания C3b с фактором B (активатор) в присутствии ионов магния; образовавшийся C3bB превращается при участии фактора D в комплекс C3bBb.

Цитолитическая активность альтернативного пути полностью определяется свойствами оболочки микроорганизма и клеточной мембраны. Устойчивость мемbrane придают гликопротеины и гликолипиды, содержащие остатки сиаловой кислоты. Сиаловые кислоты играют важную роль в резистентности микроорганизмов. Большинство видов бактерий не содержит в составе оболочки сиаловых кислот, но многие патогенные виды их имеют. Однако, антитела могут изменять свойства (поверхности) оболочки микроба и таким образом повышать их чувствительность к комплементу.

Сиаловая кислота, которая присутствует на поверхности микроорганизмов или клеток, повышая активность факторов I и H, препятствует образованию C3-конвертазы альтернативного пути. В любом случае, по ходу альтернативного пути образуется значительное количество активного C3 и соединений, обладающих качественно теми же биологическими свойствами, что и вещества, образующиеся при активации C1-C4-C2 (классический путь активации).

Важным этапом в активации поверхности является связывание пропердина – в результате возникает высокоаффинный рецептор для C3 и одновременно образуется стабильный комплекс C3Bb (слабоактивная конвертаза), который защищает его от инактивации факторами I и H.

В этой связи различают два вида активаторов альтернативного пути:

- пропердин-зависимые активаторы – эндотоксины, полисахариды, антитела;
- пропердин-независимые активаторы – протеазы, яд кобры.

Альтернативная активация комплемента – очень важный компонент неспецифической резистентности к бактериям, вирусам и одноклеточным микроорганизмам. В качестве патогенетического звена альтернативная активация комплемента участвует во многих заболеваниях (стрептококковый гломерулонефрит, нефриты при системной красной волчанке, грибковые инфекции, септицемия с шоком).

Последовательность альтернативного пути: активатор – C3bBD – C3-C5-C6-C7-C8-C9.

МСЛ-ПУТЬ

МСЛ, принадлежащему к коллективному семейству углеводов-связывающих белков (коллектинов), отводят важную роль в формировании врожденного неспецифического иммунитета; он обладает структурной гомологией с С1q. При взаимодействии с двумя МСЛ-ассоциированными сериновыми протеазами (МАСП) МСЛ связывается с остатками маннозы на поверхности бактерий и грибов и, подобно С1s, расщепляет С4 и С2, активируя тем самым каскад комплемента. Кининоподобный пептид, отщепляющийся от С2, непосредственно влияет на посткапиллярные вены, повышая их проницаемость и вызывая отек тканей. Пептид С4а обладает слабой анафилатоксиновой активностью и, реагируя с тучными клетками, вызывает секрецию химических медиаторов аллергических реакций немедленного типа, включая гистамин. Позднее образующиеся на этом пути С3а и С5а представляют собой более активные анафилатоксины, а С5а, кроме того, играет роль хемоаттрактанта. Фиксация С4b, создает возможность присоединения комплекса к нейтрофилам, макрофагам, В-лимфоцитам, дендритным клеткам и эритроцитам.

На следующем этапе происходит расщепление С3 с образованием С3b. Среди всех компонентов комплемента С3 присутствует в наибольшей концентрации, и его активация – важнейший этап каскадного процесса. Расщеплению С3 способствует С3-конвертаза классического (С1-С4-С2) или альтернативного (С3bBb) пути. Фиксация С3b обеспечивает присоединение комплекса антиген-антитело к клеткам, обладающим рецептором этого компонента (рецептором комплемента 1, РК1), – В-лимфоцитам, эритроцитам и фагоцитам (нейтрофилам, моноцитам и макрофагам), что приводит к фагоцитозу. Без связывания С3 с микроорганизмами нейтрофилы не проявляют фагоцитирующей функции в экспериментах *in vitro*. Развитие тяжелых гнойных инфекций у больных с дефицитом С3 свидетельствует о неэффективности фагоцитоза и *in vivo*. Активность С3b зависит от его расщепления фактором I (инактиватором С3b) с образованием iC3b, который, связываясь с рецептором iC3b (РК3) на фагоцитах, способствует фагоцитозу.

Дальнейшая деградация iC3b фактором I и протеазами приводит к появлению С3dg, а затем и С3d. Последний связывается с РК2 на В-лимфоцитах, играя роль ко-стимулятора индуцируемой антигеном активации В-клеток.

Последовательность МСЛ-пути: микробный маннан (полисахарид клеточной стенки) – МСЛ/МСЛ-ассоциированные протеазы 1 и 2 – С4-С2-С3-С5-С6-С7-С8-С9.

МЕМБРАНО-АТАКУЮЩИЙ КОМПЛЕКС (МАС)

По существу, МАС представляет собой трансмембранную пору. Участок мембраны, на котором происходит расщепление С5, является тем местом, где начинается сборка МАС.

Последовательность реакций, приводящих к цитолизу, начинается с прикрепления С5b к С5-активирующему ферменту классического (С4b2a3b) или альтернативного (С3bBb3b) пути.

Еще будучи соединенным с конвертазой, С5b связывает сначала С6, а затем С7, присутствующие в плазме. В процессе сборки этого тримолекулярного комплекса С5b67 происходят конформационные изменения, вызывающие:

- отделение комплекса от конвертазы;
- превращение комплекса из гидрофильного в гидрофобный.

Комплекс прочно связывается с мембраной за счет своего лабильного гидрофобного участка, хотя большая часть образовавшегося С5b67 инактивируется в жидкой фазе. Связанный с мембраной комплекс С5b67 присоединяет С8, присутствующий в плазме, а затем в комплекс включается значительное число мономеров С9, завершая образование МАС. Полностью сформированный МАС образует в мембране жесткую пору, стенки которой состоят из мономеров С9 (их число достигает 12), расположенных вокруг центральной плоскости. Внутренний диаметр поры может достигать 10 нм, что приводит к следующему:

- дает возможность свободного тока жидкости и электролитов через мембрану;
- благодаря высокому внутреннему осмотическому давлению клетка разбухает и разрывается.

Метаболически неактивные клетки, например старые эритроциты, легко лизируются даже при небольшом числе повреждений, вызванных МАС, тогда как жизнеспособные ядродержащие клетки «избегают» гибели за счет активности ионного насоса в сочетании с процессами восстановления нарушенной проницаемости мембраны (закрытия поры). Даже если клетка не погибает, повреждения, нанесенные МАС, могут существенно нарушить ее функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростовф, Д.Б. Рот, А. Ройтт / Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.: ил.
2. Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. / Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Джексон / Под ред. А.А. Баранова. – Т. 3. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 1184 с.: ил.
3. Иммунология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с: ил. (Учеб. лит. Для студ. медвузов)/
4. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии – 2-е изд., переработанное и дополненное. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 229 с.
5. П.В. Колхир. Доказательная аллергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.
6. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил. ■