



Komplementsystem

Testparameter

- ▶ Komplement, gesamthämolytische Aktivität
- ▶ Komplement, Nebenschlussaktivität
- ▶ Einzelfaktoren: C1q
 - C2
 - C4
 - C3
 - C3d
 - C5
 - C6
 - C7
 - C8
 - C9
- ▶ C3-Proaktivator
- ▶ Properdin
- ▶ C1-Esterase-Inhibitor
- ▶ C3-Nephritis-Faktor
- ▶ C1q-Autoantikörper

Das Komplementsystem spielt eine wichtige Rolle bei der natürlichen und erworbenen Immunabwehr. Eine seiner zwei Hauptfunktionen ist die Veränderung der Membraneigenschaften z. B. von Mikroorganismen zum Zwecke der Opsonisierung und Zytolyse. Opsonisierung bedeutet die Beladung von Zellen, Zellbestandteilen oder Immunkomplexen mit Komplementproteinen, die von Rezeptoren auf Granulozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen erkannt werden, wodurch ihre Adhärenz und Phagozytose, und dadurch auch ihre intrazelluläre Verdauung und Verarbeitung zu präsentierbaren immunstimulierenden Peptiden erleichtert wird. Die zweite Funktion des Komplementsystems ist die Auslösung geweblicher Entzündungsprozesse durch die Freisetzung biologisch aktiver Peptide aus Komplementproteinen. Diese Peptide binden an ihre entsprechenden Rezeptoren auf den Zielzellen und induzieren z. B. die Degranulierung von Mastzellen (Histaminfreisetzung), die gerichtete Migration von Leukozyten (Chemotaxis) oder die Kontraktion der glatten Muskulatur. Die Komplementaktivierung hat hierbei das Ziel, durch die Bereitstellung phagozytischer Leukozyten am Ort des Entzündungsprozesses, die Ausbreitung der Noxe zu verhindern und die Verursacher schnell unschädlich zu machen. Diese physiologischen Vorgänge können aber auch, wenn sie pathologisch gesteigert oder fehlerhaft z. B. durch Autoantikörper ausgelöst werden, zu unerwünschten Gewebeschädigungen wie z. B. bei Autoimmunerkrankungen führen.

Bezüglich der Terminologie siehe unten. Das Komplementsystem kann auf drei Hauptwegen aktiviert werden (Abbildung 1). Der klassische Aktivierungsweg, die Nebenschlussaktivierung und die Lektin-Aktivierung haben das gleiche Ziel, nämlich die Bereitstellung großer Mengen des aktivierten Komplementfaktors C3, der dann auf einer gemeinsamen Endstrecke die Aktivierung der Faktoren C5 bis C9 einleitet, die zusammen den Membranangriffskomplex (MAC) aufbauen, der sich in die Zellmembran einsenkt und die Lyse der Zelle ermöglicht. Die Aktivierung des Komplementsystems wird durch zahlreiche regulatorische und inhibitorische Prozesse überwacht. **klassische** Die klassische Komplementaktivierung wird in der Regel durch Antigen-gebundene Antikörper

Aktivierung

eingeleitet, an deren Fc-Teil (CH₂-Domäne) sich der erste Komplementfaktor C1q binden kann. Die C1q-bindenden Immunglobulin-Isotypen sind IgM und IgG₁, IgG₂, IgG₃. Die Isotypen IgG₄, IgD, IgE und IgA können kein C1q binden. Sie sind daher auch nicht in der Lage das



Komplementsystem

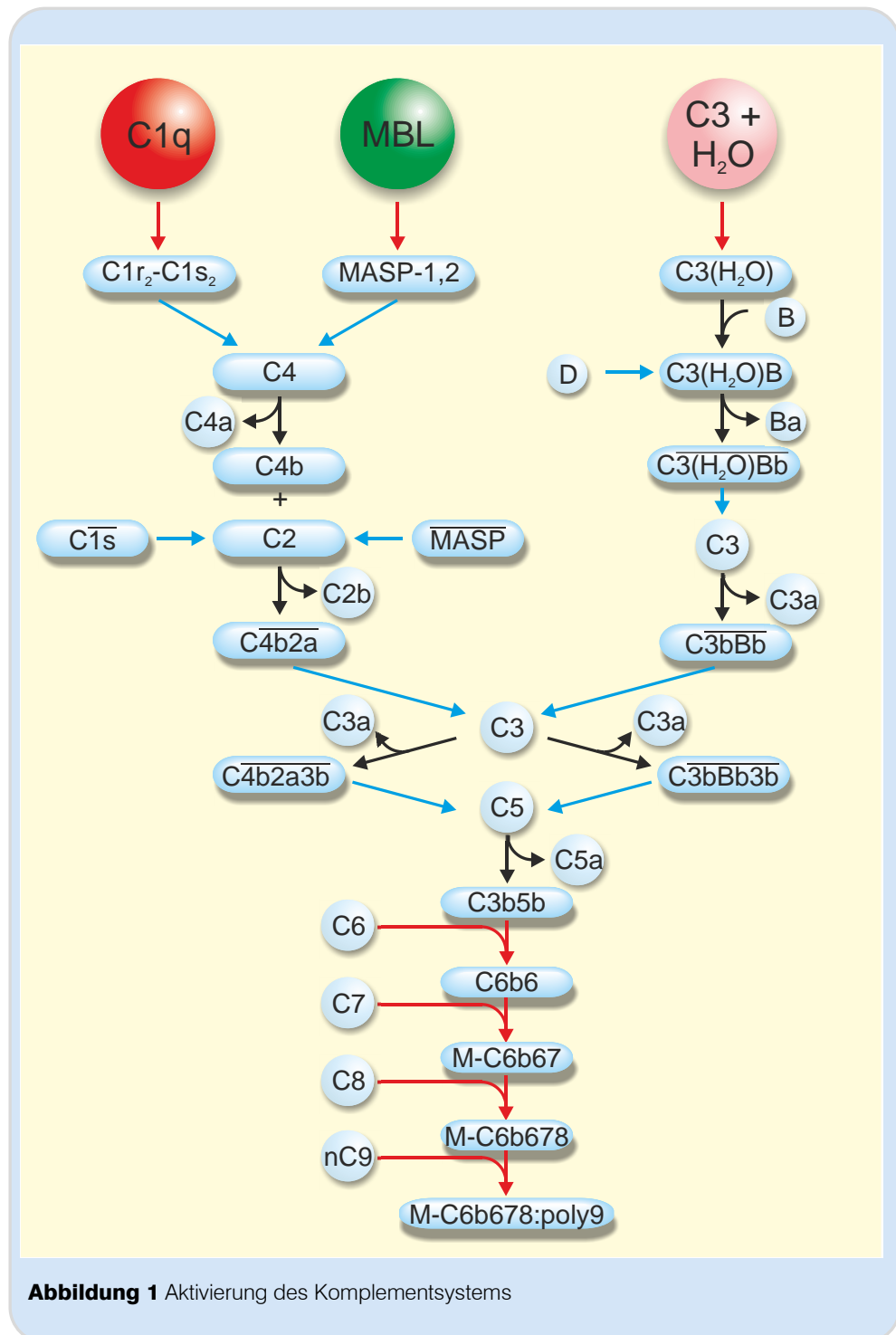


Abbildung 1 Aktivierung des Komplementsystems

Komplementsystem auf dem klassischen Wege zu aktivieren. Zur Bindung von C1q an IgG müssen zwei IgG-Moleküle Seite an Seite (Antikörperduplett) liegen, d. h. es muss eine gewisse Mindestdichte an IgG bestehen, was bedeutet, dass oft viele Tausende membranständiger IgG-Moleküle für die Ausbildung einer C1q-Bindungsstelle notwendig sind. Bei ungenügender



Komplementsystem

Membrandichte des IgG oder bei Interkalierung nicht komplementaktivierender Immunglobuline (z. B. IgA) kann die Komplement-Aktivierung ausbleiben (z. B. Antikörper gegen Rhesus-Antigene, starke IgA-Immunantwort gegen Infektionserreger). Durch nicht kovalente Bindung (Ionenbindung) multipler IgG mit den tulpenförmigen Köpfen des C1q werden die am Antigen gebundenen Immunglobuline quervernetzt, was die Antigen-Antikörperbindung zusätzlich stabilisiert. Im Gegensatz zu IgG kann ein einzelnes IgM-Molekül allein C1q binden und aktivieren.

Bei Anwesenheit von Ca^{2+} assoziieren zwei C1r und zwei C1s-Moleküle mit C1q (C1). Durch die Bindung an den Antigen-Antikörper-Komplex erfährt C1q möglicherweise eine Konformationsänderung, die zur Aktivierung von C1r führt, das wiederum das C1s aktiviert. Während der Aktivierung werden die beiden etwa 85 kDa großen C1r- und C1s-Moleküle in je ein 28 kDa großes Peptid (leichte Kette) und ein 57 kDa großes Peptid gespalten. Die beiden Peptidfragmente bleiben jedoch durch eine Disulfid-Brücke assoziiert. Das enzymatisch aktive kleinere Fragment von C1s spaltet und aktiviert dann den Komplementfaktor C4 und anschließend C2.

Bei der Aktivierung von C4 (C4 ist aus drei Disulfidketten aufgebaut (α , β , γ) mit Molekulargewichten von 93 kDa, 75 kDa und 33 kDa.) durch C1s wird von dem N-Terminus der α -Kette (siehe auch C4) ein 9 kDa großes Peptid C4a abgespalten und gleichzeitig auf dem größeren Fragment (C4b) eine zuvor kryptische Thioestergruppe freigelegt, die mit nukleophilen Hydroxyl- oder Aminogruppen auf dem Komplementaktivator reagiert ([Abbildung 1](#)), wodurch C4b kovalent an den Komplementaktivator gebunden wird. Etwa 10 - 20 C4b-Moleküle können in dieser Weise an oder in der Umgebung des Antikörpers gebunden werden, was zu einer Verstärkung der nachfolgenden Reaktionen führt. Das gebundene C4b wirkt auch als Opsonin, es wird von dem membranständigen Komplement-Rezeptor Typ 1 (CR1) erkannt und gebunden (Immunadhärenz).

Im folgenden Aktivierungsschritt wird das 105 kDa große C2 an C4b gebunden und sofern sterisch möglich durch C1s in C2b (34 kDa) und C2a (74 kDa) gespalten. Das größere C2a bleibt an C4b gebunden und bildet C4b2a, die C3-Konvertase des klassischen Aktivierungsweges. Der enzymatisch aktive Teil dieser Konvertase ist C2a, eine Serinprotease. Der C4b2a-Komplex ist instabil und zerfällt spontan. C2a wird in die flüssige Phase abgegeben, C4b bleibt aber kovalent am Aktivator gebunden und kann weitere C2-Moleküle binden, die dann wieder durch C1s gespalten, für eine neue C3-Konvertase zu Verfügung stehen.

Die C3-Konvertase (C4b2a) ist für die Spaltung des Komplement-Faktors C3 in C3a und C3b verantwortlich. C3, die Komplementkomponente mit der höchsten Serum-Konzentration, ist ein aus einer α - und β -Kette bestehendes Glykoprotein von 187 kDa ([Abbildung 1](#), siehe auch C3). C3 enthält wie das homologe C4 auf der α -Kette einen kryptischen Thioester, der nach der Spaltung von C3 durch die C3-Konvertase exponiert wird. Er kann mit nukleophilen Hydroxyl- oder Aminogruppen reagieren, sodass C3b ebenfalls kovalent an den Komplementaktivator oder benachbarte Membranen gebunden werden kann. C3b wird in den bestehenden C4b2a-Komplex integriert, es besitzt enzymatische Aktivität und kann als klassische C5-Konvertase (C4b2a3b) C5 in das 11 kDa große Peptid C5a und das 190 kDa große Protein C5b spalten. C5a wirkt anaphylatoxisch (Mastzellendegranulierung mit Histaminfreisetzung) und chemotaktisch.

C5b ist der Initiator des sog. Membranangriff-Komplexes (MAC). Die folgenden Reaktionen laufen als nicht enzymatische sequenzielle Assoziation der nachfolgenden Komplementfaktoren C6 bis C9 ab. C5b ist instabil wird aber durch C6 stabilisiert. Mit dem nächsten Komplementfaktor C7 wird der C5b67-Komplex gebildet, der sich mit Lipidmembranen von Zellen oder Bakterien assoziiert und in die Lipid-Doppelschicht eindringt. C8 und mehrere (bis 18) C9-Moleküle binden an den membrangebundenen C5b67-Komplex und komplettieren den MAC, der einem Zylinder mit hydrophober äußerer Oberfläche und einem hydrophilen zentralen Ka-



Komplementsystem

nal gleicht. Er erlaubt die freie Passage von Wasser und kleinen Molekülen. Die Zelle kann das osmotische Äquilibrium nicht weiter aufrechterhalten, schwillt an und lysiert. Dieser anfangs an Erythrozyten erforschte Vorgang läuft jedoch nicht an allen Zellen gleichartig ab. Kernhaltige Zellen sind in der Lage, ihre Zytolyse durch die Endo- oder Exozytose des MAC zu verhindern. Wird der C5b67-Komplex frei in flüssiger Phase gebildet, interagiert er mit einem Plasmaprotein, dem sog. S-Protein und bleibt inaktiv. Er kann zwar noch mit C8 und C9 interagieren, ist aber nicht mehr in der Lage Zellmembranen zu schädigen.

Der MAC ist bei der Abtötung bestimmter Bakterien (N. gonorrhoe, N. meningitidis) von Bedeutung. Patienten mit Defekten der Komplementfaktoren 5 bis 8 leiden vielfach an schweren Infektionen mit Gram-negativen Bakterien. Darüber hinaus entfaltet der MAC in sublytischen Konzentrationen an kernhaltigen Zellen mannigfaltige biologische Funktionen im Rahmen von Entzündungsprozessen (Stimulierung von Prostaglandinen, IL-1, TNF- α , Modifikation des Expression von Adhäsionsmolekülen, Mitogenese u. a.).

Die klassische Aktivierung unterliegt zahlreichen Kontrollen. Aktives C3 wird durch den C3-Esteraseinhibitor inaktiviert, der auch das bei dem Lektin-Aktivierungsweg beteiligte MASP-1 inaktiviert. Die Stabilität der C3- und C5-Konvertase wird durch Kontrollproteine wie den Faktor H, C4b-Bindungsprotein (C4bp), die Membranrezeptoren CR1, Membrankontrollprotein (MCP) und DAF (decay acceleration factor) beeinflusst. Sie binden an C4b2a oder C4b2a3b und verdrängen C2a. Sie können C4b auch gegenüber der Serinprotease Faktor I empfindlich machen, so dass diese C4b und C3b hydrolisieren kann (iC3b).

Pathologie

Die Funktionsfähigkeit des klassischen Weges kann durch Komplementdefekte eingeschränkt werden, die oft mit einer verminderten Resistenz gegenüber Infektionen einhergehen. Defekte des C1-Inhibitors (C1-INH) führen zu vermehrtem Verbrauch von C4 und C2. Antikörper gegen die C3-Konvertase (C3-Nephritisfaktor) stabilisieren C3bBb und führen zu einem exzessiven Verbrauch von C3. Erhöhte Harnstoffbildung in ischämischen Gewebe oder bei Niereninsuffizienz sowie auch bestimmte Medikamente können die Stabilität der Thioesterbindung in C4 und C3 beeinträchtigen und so zu einem Komplementverbrauch beitragen und damit die Opsonisierung von pathologischen Immunkomplexen verhindern.

Nebenschluss-Aktivierung

Das Verständnis der Nebenschlussaktivierung des Komplementsystems setzt die Kenntnis des natürlichen ständig unterschwellig ablaufenden Hydrolyseprozesses von C3 voraus. Die α -Kette des C3 enthält wie auch C4 eine kryptische Thioesterbindung zwischen einem Cysteinyln- und einem Glutaminyln-Rest, die 3 Aminosäuren weit auseinander liegen. Diese Thioesterbindung ist chemisch sehr reaktiv und leicht durch nukleophile Substanzen, zu denen auch H_2O zählt, angreifbar. Die Thioesterbindung ist einer stetigen langsamen Hydrolyse unterworfen. Ihre positiv geladene reaktive Carbonylgruppe reagiert mit dem nukleophilen H_2O zu C3(H_2O). In dieser Form kann C3 weder von der C3-Konvertase C4b2a noch von der unten beschriebenen C3-Nebenschluss-Konvertase gespalten werden, es kann sich auch nicht mehr an Zellmembranen oder den Komplementaktivator anlagern und ist daher auch nicht mehr hämolytisch aktiv. Das in seiner Konformation veränderte C3(H_2O) kann aber in Anwesenheit von Mg^{2+} den Faktor B binden (C3(H_2O)B). Faktor B und C2 sind Serinproteasen mit 30 % Homologie, die durch Genduplikationen entstanden. Wie bei C2 liegt die katalytische Aktivität auf dem größeren Bruchstück von Faktor B (Bb) und benötigt Mg^{2+} . Faktor B kann nach seiner Bindung durch Faktor D, eine 24 kDa große einzelkettige Serinprotease, in ein großes Fragment Bb und ein kleineres Fragment Ba gespalten werden. Es entsteht der enzymatisch aktive Komplex C3(H_2O)Bb, die C3-Konvertase des Nebenschusses. Sie kann natives C3 mit intakter Thioesterbindung in C3a und C3b hydrolysieren und das so erhaltene C3b kann sich wiederum mit Faktor B zu C3bB zusammen lagern, und durch den Faktor D in den enzymatisch aktiven



Komplementsystem

Komplex C3bBb umgeformt werden. Durch die Bindung von Properdin (P) werden die C3-Konvertasen stabilisiert. Es entstehen C3(H₂O)BbP bzw. C3BbP, deren Zerfall verzögert ist. Properdin stabilisiert die Nebenschluss C3-Konvertase, indem es die Zerfallsrate von C3(H₂O)BbP oder C3BbP herabsetzt. Für das naszierende C3b besteht eine weitere Reaktionsmöglichkeit. Bei der Hydrolyse der Thioester-Gruppe ändert sich die Konformation von C3. Es kann innerhalb weniger Millisekunden mit einer reaktiven Carbonylgruppe eine Transacylierungsreaktion eingehen und an Membranen oder den Komplementaktivator binden. CR1, DAF und Faktor H beschleunigen den Zerfall der C3-Konvertase C3bBb indem sie Bb verdrängen und mit Faktor B um die Bindung an C3b konkurrieren.

Lektin-Aktivierung

Bei der Lektin-Aktivierung wird die Komplementkaskade durch das Mannose- (Mannan-)bindende Lektin (MBL) in Gang gesetzt. Es handelt sich um ein dem C1q ähnliches Molekül, das ebenfalls aus 18 allerdings identischen Untereinheiten mit tulpenförmigen Köpfen besteht, die in Anwesenheit von Ca²⁺ an Kohlenhydrate, z. B. Mannose-reiche Strukturen (Mannan von Hefen) oder Polysaccharide von Bakterien sowie auch Glykosylierungsvarianten von IgG binden. *In vitro* kann das gebundene MBL wie C1q je zwei Moleküle C1r und C1s binden. *In vivo* scheint es jedoch mit anderen Proteinen wie MASP-1 und MASP-2 zu reagieren (MASP = MBL assoziierte Serum-Proteinase). Diese können wiederum C4 und C2 aktivieren und so den klassischen Aktivierungsweg weiterführen.

Terminologie

Die neun Proteine des Komplementsystems werden mit Großbuchstaben und Zahlen bezeichnet. Die bezifferten Komponenten reagieren in numerischer Reihenfolge, ausgenommen von C4, das vor C2 und C3 aktiv ist. Die Komponenten des Nebenschlusses werden mit Großbuchstaben bezeichnet (z. B. Faktor B). Regulatorproteine werden deskriptiv bezeichnet (z. B. C4 Bindungsprotein) oder im Falle des Nebenschlusses mit Großbuchstaben (z. B. Faktor H). Einzelne Komponenten oder multimere Komponenten mit enzymatischer Aktivität werden mit einem Überstrich versehen (z. B. C1 \bar{s}). Der Verlust der hämolytischen Aktivität einer Komponente wird mit einem Präfix eines Kleinbuchstabens versehen (z. B. iC3b). Fragmente, die während der Komplementaktivierung gebildet werden erhalten Suffixe als Kleinbuchstaben (z. B. C3a C3b). Mit Ausnahme von C2 ist das a-Fragment kleiner und wird in die Umgebung freigesetzt, während das größere b-Fragment zellgebunden bleibt und die Komplementkaskade weiter aktiviert.