

Chương 20. Bỏ thể

Mục lục

Chương 20. Bỏ thể	1
20.2. Đặc điểm của bỏ thể	3
20.3. Phân loại bỏ thể	3
20.4. Ảnh hưởng của bỏ thể	4
20.5. Hoạt hoá bỏ thể	4
20.5.1. Con đường cổ điển của hoạt hoá bỏ thể	5
20.5.2. Các bước hoạt hoá bỏ thể bằng con đường cổ điển.....	5
20.5.4. Các yếu tố hoạt hoá con đường cổ điển.....	8
20.5.5. Các bước hoạt hóa con đường cổ điển	8
20.6. Phức hợp tấn công màng (MAC)	10
20.7. Con đường khác của hoạt hóa bỏ thể	10
20.7.1. Các yếu tố hoạt hóa con đường khác	11
20.7.2. Các bước hoạt hóa con đường khác.....	11
20.8. Con đường lectin hoạt hóa bỏ thể	12
20.8. Điều hòa hệ thống bỏ thể	13
20.8.1. Mức kháng thể	13
20.8.2. Yếu tố ức chế C1	14
20.8.3. Các chất ức chế khác	14
20.8.4. Yếu tố làm gia tăng sự phân rã (DAF)	14
20.8.5. Sự điều hòa con đường khác.....	14
20.9. Hiệu ứng sinh học của bỏ thể	14
20.9.1. Hóa ứng động	14
20.9.2. Sự opsonin hóa	15
20.9.3. Phản ứng siêu mẫn cảm	15
20.9.4. Phân giải tế bào.....	15

Chương 20. Bỏ thể

20.9.5. Làm tăng sản xuất kháng thể	16
20.10. Sự khiếm khuyết của bỏ thể	16
20.11. Sinh tổng hợp bỏ thể	17
20.12. Định lượng bỏ thể.....	17

20.1. Giới thiệu

Bỏ thể là thuật ngữ được sử dụng để chỉ các yếu tố không bền nhiệt có trong huyết thanh gây ra sự phân giải tế bào do miễn dịch. Điều này có nghĩa là sự phá hủy tế bào được thực hiện qua trung gian một kháng thể chuyên biệt, làm hoạt hoá hệ thống bỏ thể, dẫn đến màng tế bào bị vỡ ra. Bỏ thể là hệ thống chức năng gồm ít nhất 30 protein huyết thanh khác biệt, các thụ thể tế bào của bỏ thể và các protein điều hòa có liên quan. Hệ thống này là yếu tố phản ứng lại kích thích không những chỉ dành cho phân giải tế bào do miễn dịch mà còn bao gồm các chức năng sinh học khác. Hệ thống bỏ thể là một hệ thống cực kỳ mạnh gồm các glycoprotein hoạt động nhanh, một số proenzyme và các cấu tử. Trong huyết tương, hệ thống bỏ thể tồn tại ở trạng thái bất hoạt. Tất cả các cá thể bình thường luôn luôn có các thành phần bỏ thể trong máu.

20.2. Đặc điểm của bỏ thể

Bỏ thể biểu hiện những đặc điểm sau:

Một là, bỏ thể hiện diện trong huyết thanh của tất cả động vật có vú kể cả con người và trong động vật bậc thấp gồm chim, lưỡng cư và cá.

Hai là, chúng là những chất không bền nhiệt, bị bất hoạt ở nhiệt độ 56°C trong 30 phút.

Ba là, bỏ thể là các glycoprotein được tổng hợp chủ yếu từ tế bào gan, một số rất ít được tổng hợp từ các đại thực bào và nhiều kiểu tế bào khác. Tốc độ tổng hợp của nhiều bỏ thể glycoprotein tăng lên khi bỏ thể được hoạt hoá và tiêu thụ.

Bốn là, bỏ thể thường không tạo cầu nối với kháng nguyên hay kháng thể nhưng lại liên kết với phức hợp kháng nguyên - kháng thể.

Năm là, điều quan trọng của bỏ thể nằm ở chỗ chúng đóng góp cho cả miễn dịch mắc phải và miễn dịch bẩm sinh của cá thể.

20.3. Phân loại bỏ thể

Thành phần bỏ thể được thiết kế theo số thứ tự và viết tắt là từ C1 - 9. Các thành phần này tuần hoàn trong huyết tương ở dạng proenzyme không có hoạt tính (proenzyme là một dạng tiền chất bất hoạt của enzyme). Hoạt tính của chúng xuất

hiện khi đoạn peptide bị phân cắt nhờ thủy giải protein. Các đoạn này được biểu thị bằng hậu tố từ, được viết bằng chữ thường. Ví dụ C3 được phân cắt thành hai phân đoạn được viết thành C3a và C3b. Thông thường phân đoạn lớn được ấn định là “b” và phân đoạn nhỏ hơn là “a”. Nhưng vì thói quen trước đây, đối với các đoạn C2, phân đoạn lớn hơn được ấn định là C2a và phân đoạn nhỏ hơn gọi được ấn định là C2b.

20.4. Ảnh hưởng của bổ thể

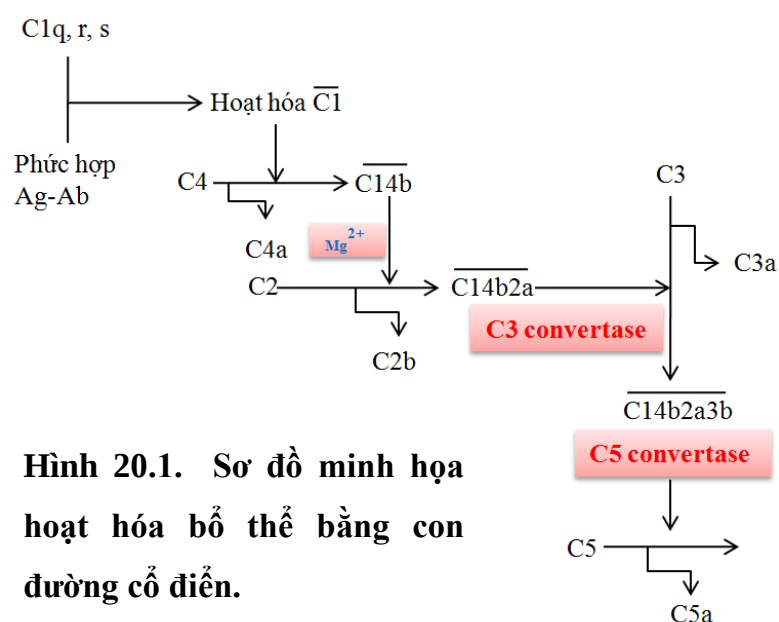
Bổ thể tạo ra bốn tác động chính là: (i) làm phân giải các tế bào như vi khuẩn, virus, mô ghép cùng loại và các tế bào khối u. (ii) sản sinh ra các yếu tố trung gian tham gia vào sự khởi động các chức năng của tế bào chuyên biệt, gây ra viêm và tiết ra các phân tử điều hoà miễn dịch. (iii) tạo thuận lợi cho sự opsonin hoá, nhờ quá trình này mà sự nhúng chìm của thực bào đối với vi khuẩn xảy ra dễ dàng hơn và hiệu quả hơn. (iv) gây thanh thải miễn dịch nên theo đó các phức hợp miễn dịch từ sự tuần hoàn được loại bỏ và chuyển tới lá lách và gan.

20.5. Hoạt hoá bổ thể

Hoạt hoá bổ thể tiến hành qua ba con đường sau: (i) con đường cổ điển. (ii) con đường khác. (iii) con đường lectin. Trong những con đường này, con đường khác và con đường lectin có vai trò quan trọng trong miễn dịch bẩm sinh của cơ thể chủ. Hai con đường này cũng quan trọng hơn nữa khi cơ thể chủ bị nhiễm vi sinh vật lần đầu, bởi vì kháng thể cần thiết để gây ra con đường cổ điển thì không hiện diện. Tất cả ba con đường hoạt hoá bổ thể làm hoạt hoá C3, dẫn đến sự sản sinh ra C3b. Vì vậy, C3b được xem như là phân tử trung tâm trong hoạt hoá dòng bổ thể.

Trong tất cả các con đường, các bước cuối cùng dẫn đến hình thành phức hợp tấn công màng (MAC) thì tương tự như nhau. Các thành phần bổ thể được hoạt hoá, nối tiếp nhau, xảy ra theo kiểu dòng thác nhanh. Điều này là do một khi thành phần bổ thể được hoạt hoá, nó sẽ bị phân cắt hoặc kết hợp với thành phần được hoạt hoá trước đó hoặc phức hợp của các thành phần bổ thể. Tương tự như vậy mỗi thành phần hoặc phức hợp các thành phần khi được hoạt hoá thường khuếch đại quá trình dòng thác nhờ hoạt hoá nhiều phân tử của thành phần kế tiếp trong chuỗi phản ứng.

20.5.1. Con đường cổ điển của hoạt hoá bỏ thể



Hình 20.1. Sơ đồ minh họa hoạt hóa bỏ thể bằng con đường cổ điển.

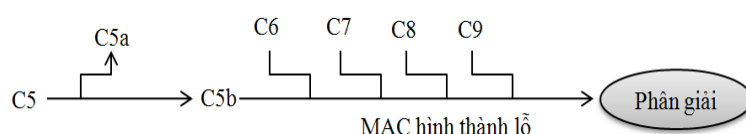
Con đường cổ điển là một chuỗi các sự kiện theo đó các thành phần của bỏ thể phản ứng với trình tự đặc trưng như là một dòng thác làm phân giải tế bào. Nó được hoạt hoá bằng kháng thể liên kết với kháng nguyên nhưng không bao giờ tự diễn ra hoặc là do kháng thể tự do.

20.5.2. Các bước hoạt hoá bỏ thể bằng con đường cổ điển

Con đường cổ điển của hoạt hoá bỏ thể thường bắt đầu nhờ sự hình thành các phức hợp kháng nguyên - kháng thể hoà tan gọi là phức hợp miễn dịch hoặc bắt đầu bằng sự liên kết của kháng thể với kháng nguyên trên mục tiêu phù hợp như tế bào vi khuẩn chẳng hạn (Hình 20.1). Sau đây là trình tự các bước trong hoạt hoá bỏ thể bằng con đường cổ điển:

(1). Hoạt hoá C1 là bước đầu tiên trong dòng thác của hoạt hoá con đường cổ điển. C1 thực ra là một phức hợp ba loại khác nhau của các phân tử: C1q, C1r và C1s. Trước tiên C1q kết hợp với phần Fc của kháng thể bao, IgM hay IgG. Điều này dẫn đến hoạt hoá tiếp theo C4, C2 và C3. Đối với C1 bị hoạt hoá, nó phải liên kết với ít nhất hai vùng FC gần kề. Điều này có nghĩa là nồng độ của kháng thể thuộc nhóm IgG phải tương đối cao và yếu tố quyết định kháng nguyên đặc hiệu được kháng thể IgG nhận biết phải gần kề nhau. Khi pentameric IgM kết hợp với kháng nguyên trên bề mặt mục tiêu, nó sẽ ở dạng bền vững khi đó có ít nhất ba vị trí liên kết cho C1q được phơi ra. Do các phân tử IgG có hoá trị yếu hơn, nên cần thiết có khoảng 1.000 phân tử để đảm bảo cho sự khởi đầu con đường bỏ thể để chống lại chỉ một phân tử IgM.

(2). Khi có mặt của ion calcium, C1q liên kết sẽ làm hoạt hoá C1r và C1s. C1s được hoạt hoá là một esterase, enzyme này phân cắt C4 thành hai mảnh: mảnh nhỏ (C4a) có khả năng hoà tan và mảnh lớn hơn (C4b). C4a có hoạt tính anaphylatoxin và C4b liên kết với màng tế bào cùng với C1. Khi có mặt của Mg^{2+} , C4b sẽ phân cắt C2 thành C2a và C2b. Mảnh nhỏ hơn (C2b) phân tán đi nơi khác, trong khi mảnh lớn hơn (C2a) vẫn bám vào C4b. Dẫn đến phức hợp C4b2a có hoạt tính enzyme và được gọi là



enzyme C3 convertase, enzyme này chuyển đổi C3 thành dạng có hoạt tính.

Hình 20.2. Sự hình thành phức hợp tấn công màng

(3). Enzyme C3 convertase hoạt hoá hàng nghìn phân tử C3 và phân cắt các phân tử này thành C3a và C3b. Một phân tử C3 convertase có thể tạo ra hơn 200 phân tử C3b, dẫn đến sự khuếch đại dữ dội tại bước này của trình tự. Đặc điểm sinh học quan trọng của C3b và C4b được hoạt hoá đó là chúng có thể liên kết với các thụ thể C3b/C4b (hiện nay được gọi là thụ thể CR1) hiện diện trên tất cả các tế bào, đáng chú ý nhất là thực thể. Tính ái lực của các tế bào thực bào đối với các hạt được phủ C3b (hay iC3b)/C4b được gọi là sự kết dính miễn dịch (immune adherence). Kết dính miễn dịch chịu trách nhiệm cho sự thực bào tăng lên đáng kể, là một cơ chế phòng vệ quan trọng trong số các cơ chế phòng vệ của cơ thể.

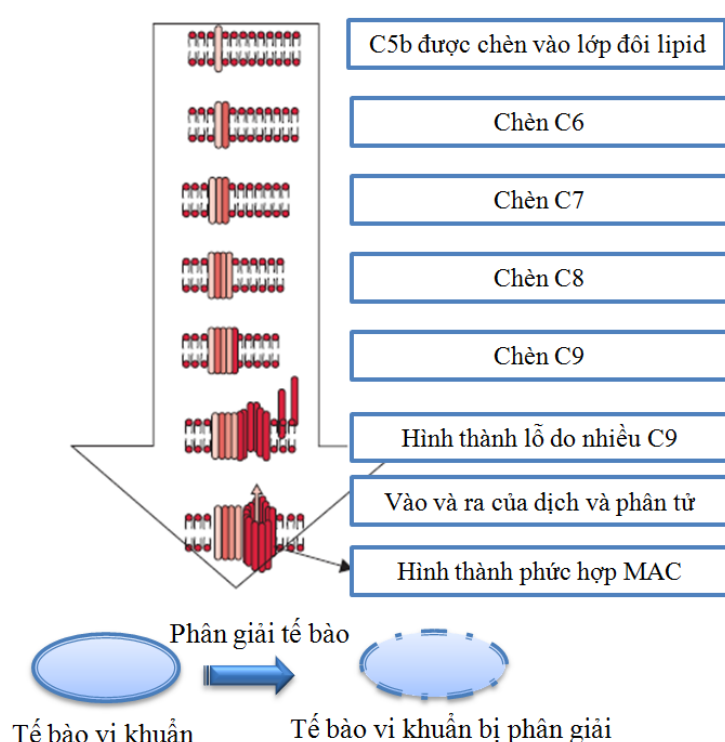
(4). Một số C3b liên kết với C4b2a để hình thành phức hợp gồm ba phân tử C4b2a3b được gọi là C5 convertase. Enzyme C5 convertase phân cắt C5 thành C5a và C5b. C5a phân tán đi nơi khác trong khi đó C5b bám vào C6 và bắt đầu hình thành phức hợp C5b - 9, chính là phức hợp tấn công màng (MAC).

Các phức hợp C5b67 được phóng thích có thể chèn vào màng của các tế bào gần kề và làm trung gian cho sự phân giải giống "kẻ vô tội không có liên quan" "innocent-bystander". Protein điều hòa trong huyết thanh người thường ngăn chặn không cho điều này xảy ra, nhưng ở một số bệnh tế bào và mô tổn thương có thể xảy ra do quá trình phân giải dạng innocent-bystander này.

Phức hợp C5b-6-7 liên kết màng hoạt động như là một thụ thể cho C8 và C9.

Khi liên kết với phức hợp này, C8 bền vững bám vào phức hợp này vào màng tế bào lại. Phức hợp C5b-8 hoạt động như là chất xúc tác cho C9, đây là một chuỗi đơn glycoprotein có khuynh hướng polymer hóa một cách tự động.

(5). Phức hợp C5b - 8 khi liên kết với phân tử C9 sẽ trải qua sự polymer hóa, kết thúc quá trình này sẽ hình thành phức hợp C5b - 9 được gọi là MAC. MAC hình thành kênh vận chuyển màng ở tế bào có kích thước 100 Å. Kênh vận chuyển này cho



phép trao đổi tự do ion giữa tế bào và môi trường xung quanh. Do bơm nhanh các ion vào tế bào và sự liên quan của các ion này với protein tế bào chất nên áp suất thẩm thấu bên trong tế bào nhanh chóng tăng lên. Điều này làm cho nước tràn vào, làm tế bào phồng lên và đối với một số kiểu tế bào, màng tế bào sẽ vỡ ra và cuối cùng xảy ra sự phân giải (Hình 20.3).

Hình 20.3. Sơ đồ minh họa hoạt động của phức hợp tấn công màng.

Phức hợp tấn công màng: sự hình thành phức hợp tấn công màng - MAC (Hình 20.2) là trình tự cuối của tất cả ba con đường khác nhau bao gồm cả con đường cổ điển. Tất cả ba con đường này đều hội tụ tại bước liên quan đến hình thành MAC. Sự hình thành MAC liên quan đến sự trầm hiện các thành phần của bể thể như C5b, C6, C7, C8 và C9. Phức hợp của C5b, C6 và C7 được hình thành trước trong pha hòa tan và sau đó bám vào màng thông qua các nhóm kỵ nước của C7. C7 bị phơi nhiễm làm cho C7 liên kết với phức C5b-C6.

20.5.3. C3b có hai chức năng chính để tiến hành

(i) trước tiên, nó kết hợp với các thành phần khác của bể thể để tạo ra C5

convertase, enzyme này làm sản sinh ra phức hợp tấn công màng và (ii) thứ hai, C3b opsonin hoá vi khuẩn do sự hiện diện thụ thể của C3b trên bề mặt thực thể.

20.5.4. Các yếu tố hoạt hoá con đường cổ điển

Yếu tố hoạt hoá của con đường cổ điển gồm:

(a). Immunoglobulin IgM và IgG: các phân nhóm của IgG biến động tùy thuộc vào hiệu năng của chúng trong hoạt hóa bỏ thể; Immunoglobulin IgG3 có hiệu lực cao nhất, tiếp đến là IgG1 và IgG2. Immunoglobulin IgG4 không hoạt hóa con đường cổ điển. Về bản sinh, IgG hay IgM tự do không hoạt hóa hệ bỏ thể. Một mình phân tử IgG bản sinh sẽ không liên kết và hoạt hóa con đường bỏ thể. Tuy nhiên nếu kháng thể của nhóm IgG tập hợp lại nhờ liên kết kháng thể, điều này sẽ làm cố định và hoạt hóa bỏ thể. Sự hình thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể cảm ứng những thay đổi hình thể trong phần Fc của phân tử IgM, làm lộ ra vị trí liên kết đối với phân tử C1 của hệ bỏ thể.

(b). Protein A của staphylococcus,

(c). Protein phản ứng C và

(d). DNA

C3b có hai chức năng chính để tiến hành: (i) trước tiên, nó kết hợp với các thành phần khác của bỏ thể để tạo ra C5 convertase, enzym này làm sản sinh ra phức hợp tấn công màng và (ii) thứ hai, C3b opsonin hoá vi khuẩn do sự hiện diện thụ thể của C3b trên bề mặt thực thể.

20.5.5. Các bước hoạt hóa con đường cổ điển

Con đường cổ điển hoạt hóa bỏ thể thường bắt đầu bằng sự hình thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể có thể hòa tan được còn gọi là phức hợp miễn dịch, hoặc có sự liên kết của kháng thể với kháng nguyên ở mục tiêu phù hợp như tế bào vi khuẩn chẳng hạn (Hình 20.1). Các bước trình tự trong quá trình hoạt hóa theo con đường cổ điển được tóm tắt như sau:

(1). Hoạt hóa C1 là bước đầu tiên trong dòng thác hoạt hoá theo con đường cổ điển. Trong thực tế C1 là một phức hợp của ba dạng khác nhau của phân tử đó là: C1q, C1r, và C1s. Trước tiên C1q kết hợp với phần Fc của phức hợp kháng thể, IgM

hay IgG. Điều này dẫn đến sự hoạt hóa một cách trình tự C4, C2 và C3. Đối với C1 để được hoạt hóa, nó phải liên kết ít nhất với hai vùng FC liên kề. Điều này có nghĩa là nồng độ kháng thể của nhóm IgG phải tương đối cao và yếu tố quyết định kháng nguyên chuyên biệt phải được kháng thể IgG nhận biết và kháng thể này phải gần kề. Khi pentameric IgM liên kết với kháng nguyên trên bề mặt mục tiêu, nó được gọi là cấu hình bền vững, theo đó có ít nhất ba vị trí liên kết cho C1q được phơi ra. Do các phân tử IgG có hóa trị thấp, nên cần khoảng 1.000 phân tử mới đảm bảo cho sự khởi đầu của con đường bổ thể chỉ để chống lại một phân tử IgM.

(2). Liên kết C1q có sự hiện diện của ion calcium sẽ làm hoạt hóa C1r và C1s. C1s được hoạt hóa là một enzyme esterase, phân cắt C4 thành hai đoạn: đoạn nhỏ có thể hòa tan được đặt tên là C4a và đoạn lớn hơn có tên là C4b. C4a có hoạt tính độc tố phản vệ (anaphylatoxin) và C4b liên kết với màng tế bào cùng với C1. Khi có mặt Mg^{2+} , C4b sẽ phân cắt C2 thành C2a và C2b. Mảnh nhỏ hơn C2b sẽ khuếch tán ra xa, trong khi đó mảnh lớn hơn C2a vẫn còn bám vào C4b. Kết quả là phức hợp C4b2a có hoạt tính enzyme và được gọi là C3 convertase, enzyme này chuyển đổi C3 thành dạng hoạt động.

(3). C3 convertase hoạt hóa hàng ngàn phân tử C3 và phân cắt thành C3a và C3b. Một phân tử C3 convertase có thể tạo ra trên 200 phân tử C3b, dẫn đến sự khuếch đại khủng khiếp xảy ra tại bước này của trình tự. Đặc tính sinh học quan trọng của C3b và C4b được hoạt hóa là chúng có khả năng liên kết với các thụ thể C3b/C4b (còn gọi là thụ thể CR1) hiện diện trên hầu hết các tế bào chủ, đáng chú ý nhất là các thực bào.

Tính ái lực của các thực bào tăng lên đối với C3b hay các hạt có phủ (iC3b)/C4b được gọi là sự bám dính miễn dịch (immune adherence). Cái sau đóng vai trò cho sự tăng cường đáng kể tính thực bào, đây là một cơ chế phòng vệ chính của cơ thể.

(4). Một số C3b liên kết với C4b2a để hình thành phức hợp ba phân tử C4b2a3b gọi là C5 convertase. C5 convertase phân cắt C5 thành C5a và C5b. C5a khuếch tán ra xa, trong khi đó C5b bám vào C6 và bắt đầu hình thành phức hợp C5b -

9 khác được biết là phức hợp tấn công màng (MAC).

20.6. Phức hợp tấn công màng (MAC)

Sự hình thành phức hợp tấn công màng được minh họa ở Hình 20.2. Đây là trình tự cuối của cả ba con đường khác nhau kể cả con đường cổ điển. Tất cả ba con đường này hội tụ tại bước có liên quan đến sự hình thành MAC. Sự hình thành MAC liên quan đến quá trình tham gia của các thành phần bỏ thể C5b, C6, C7, C8 và C9. Phức hợp gồm C5b, C6 và C7 được hình thành ở pha tan để rồi sau đó bám lên màng tế bào nhờ các nhóm amino acid kỵ nước của C7. C7 này sẽ phori ra là do sự liên kết giữa C7 với phức hợp C5b - C6.

Phức hợp C5b67 được phóng thích có thể chèn vào màng của các tế bào gần kề và làm trung gian cho sự phân giải kiểu “innocent-bystander”. Protein điều hòa trong huyết thanh người thường ngăn chặn điều này xảy ra nhưng trong một số bệnh ở tế bào và sự tổn thương ở mô có thể xảy ra quá trình phân giải kiểu innocent-bystander.

Màng liên kết với phức hợp C5b - 6 - 7 hoạt động như là một thụ thể cho C8 và C9. Khi C8 liên kết với phức hợp này, làm ổn định sự bám dính của phức hợp đối với màng tế bào ngoại lai. Phức hợp C5b - 8 hoạt động như là chất xúc tác cho C9, chất này là chuỗi đơn glycoprotein có khuynh hướng tự polymer hóa.

(5). Khi phức hợp C5b - 8 liên kết với các phân tử C9 sẽ trải qua quá trình polymer hóa, để cuối cùng hình thành phức hợp C5b - 9 còn được gọi là MAC. MAC hình thành kênh xuyên màng có kích thước 100 Å trong tế bào. Kênh xuyên màng này cho phép các ion tế bào và môi trường xung quanh trao đổi tự. Do dòng chảy của các ion vào tế bào nhanh và sự liên quan của chúng với các protein ở tế bào chất nên áp suất thẩm thấu bên trong tế bào tăng lên nhanh chóng. Điều này dẫn đến dòng chảy của nước, sự sưng phồng của tế bào và đối với một số kiểu tế bào, sẽ làm đứt vỡ màng tế bào và cuối cùng là sự phân giải (Hình 20.3).

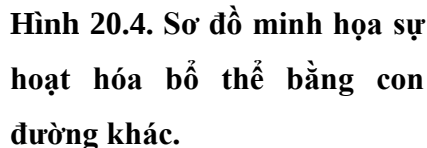
20.7. Con đường khác của hoạt hóa bỏ thể

Con đường khác được Pillemer mô tả đầu tiên vào năm 1954. Con đường này khác biệt với con đường cổ điển ở chỗ (a) đặc tính tự nhiên của chất hoạt hóa và (b) trình tự các sự kiện của chính nó. Con đường cổ điển độc đáo ở chỗ không đòi hỏi

20.7.1. Các yếu tố hoạt hóa con đường khác

Các yếu tố hoạt hóa bổ thể bằng con đường khác gồm (a) IgA, (b) IgD, (c) nội độc tố vi khuẩn, (d) yếu tố nọc độc rắn hổ mang và (e) yếu tố thận (nephritic factor).

Thành phần khởi đầu của con đường khác liên quan đến bốn protein huyết thanh đó là: C3b, yếu tố B, yếu tố D và properdin (Hình 20.4).



Ca^{2+} (đẻ phá vỡ C1q, C1r2 và C1s2) và bổ sung tính hiệu quả Mg^{2+} cho phép hoạt hóa con đường khác.

Do yếu tố D chưa bao giờ được phân lập ở dạng tiền enzyme, nên yếu tố này thường được cho là được hoạt hóa ngay sau khi rời khỏi tế bào gan mà nó được tổng hợp. Mảnh Ba được phóng thích vào môi trường và Bb liên kết với C3b hình thành

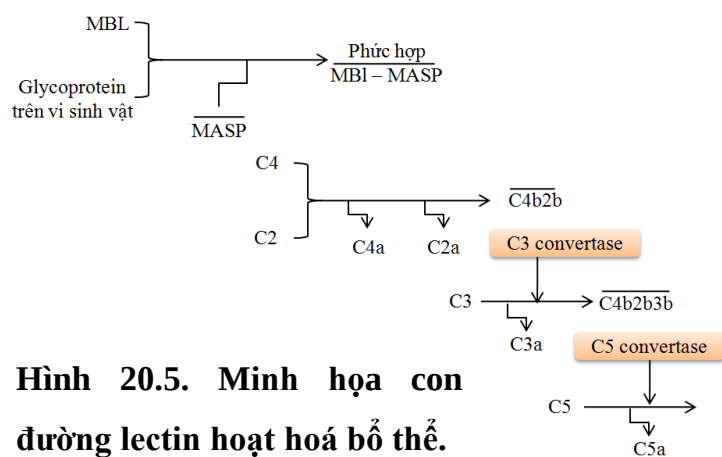
phức hợp C3bBb, phức hợp này có hoạt tính C3 convertase.

(3). Phức hợp C3bBb hoạt hóa nhiều C3, dẫn đến hình thành nhiều C3bBb, đến lượt phức hợp này có thể hoạt hóa C5 và MAC. Phức hợp C3bBb có thời gian bán phân rã chỉ có 5 phút, nhưng bằng cách liên kết với properdin nó sẽ hình thành nên phức hợp PC3bBb, phức này tương đối bền nhiệt.

(4). Sau đó con đường khác bắt đầu từ C3 để cuối cùng tạo ra MAC, theo cách tương tự như vậy xảy ra trong con đường cổ điển.

20.8. Con đường lectin hoạt hóa bỏ thể

Sở dĩ tên được đề xuất như vậy là do con đường này nở ra do lectin. Lectin là protein nhận biết và liên kết một cách chuyên biệt với các mục tiêu carbohydrate.



Hình 20.5. Minh họa con đường lectin hoạt hoá bỏ thể.

Lectin liên kết với mannose (MBL) góp phần hoạt hóa bỏ thể theo con đường lectin. MBL là một protein huyết thanh có kích thước lớn, phân tử này liên kết với các đường không khử mannose, fructose và glucosamine có trên bề mặt

vi khuẩn và bề mặt tế bào khác chứa polysaccharide có mannose (*mannans*) (Hình 20.5).

Sự liên kết của MBL với một đối tượng gây bệnh dẫn đến làm tiết ra hai serine protease liên quan đến MBL đó là: MASP-1 và MASP-2 tương tự như C1r và C1s và MBL thì tương tự với C1q.

Sự hình thành phức ba phân tử MBL/MASP-1/ MASP-2 dẫn đến làm hoạt hóa MASP và tiếp theo sau là phân cắt C4 thành C4a và C4b. Sau đó tạo ra MAC theo cách như vậy xảy ra trong các con đường cổ điển và và con đường khác. Sự khác nhau giữa các con đường cổ điển, con đường khác và con đường lectin được tóm tắt ở Bảng 20.1.

Bảng 20.1. So sánh sự hoạt hóa bỏ thể bằng con đường cổ điển, con đường khác và con đường lectin.

Con đường cổ điển	Con đường khác	Con đường lectin
Chuỗi các sự kiện các thành phần phản ứng theo trình tự chuyên biệt theo sau là sự hoạt hóa C1	Hoạt hóa C3 mà không cần sự tham gia của C1,4,2	Được hoạt hóa nhờ lectin nối với chức mannose có trên bề mặt vi sinh vật
Đòi hỏi C1 liên kết với phức hợp kháng nguyên - kháng thể	Các yếu tố hoạt hóa là nội độc tố vi khuẩn, IgA và IgD, yếu tố nọc độc của rắn hổ mang và yếu tố thận	Không có vai trò đối với kháng thể; tương tự như con đường khác
Không thể được xem như là một thành phần của cơ chế miễn dịch bẩm sinh	Là một thành phần của cơ chế miễn dịch bẩm sinh	Có thể được xem như là thành phần của cơ chế miễn dịch bẩm sinh

20.8. Điều hòa hệ thống bỏ thể

Do hệ thống bỏ thể có liên quan đến sự hình thành của nhiều chất có hoạt tính sinh học, nên cần có nhiều hệ thống điều hòa để ngăn chặn sự tổn thương không mong muốn đối với cơ thể chủ là người. Những hoạt động của các thành phần bỏ thể được hoạt hóa tại mỗi bước của dòng chảy được một số cơ chế điều hòa. Các chất điều hòa của hệ thống bỏ thể được diễn giải như sau:

20.8.1. Mức kháng thể

Hàm lượng kháng thể tự nó là bước điều hòa đầu tiên trong con đường cổ điển. Nếu kháng nguyên không được liên kết với kháng thể thì các vị trí liên kết với bỏ thể nằm trên chuỗi nặng của IgG và IgM không có sẵn cho phần tử C1 của bỏ thể. Điều này có nghĩa là bỏ thể không được hoạt hóa ngay cả khi IgM và IgG hiện diện trong máu ở tất cả các thời điểm. Tuy nhiên, khi kháng nguyên liên kết với kháng thể một cách chuyên biệt thì sẽ xảy ra sự thay đổi về hình thể và từ đó cho phép cấu tử C1 liên kết và bắt đầu phản ứng thác.

20.8.2. Yếu tố ức chế C1

Yếu tố ức chế này đóng vai trò quan trọng trong giới hạn hoạt hóa bỏ thể không cần thiết. Các yếu tố này ngăn chặn sự hình thành và chức của phức C1qrs bằng cách làm cho C1s tách ra khỏi C1qrs. Các yếu tố ức chế C1 cũng có thể hỗ trợ di chuyển thực thể phức C1 khỏi các phức kháng nguyên - kháng thể.

20.8.3. Các chất ức chế khác

Nhiều chất có hiệu ứng ức chế ở các bước khác của trình tự hoạt hóa thuộc con đường cổ điển. Các bước này được xem như là cơ chế bảo vệ của tế bào chủ. Những cơ chế này có lẽ sẽ giúp bảo vệ tế bào chủ khỏi sự tổn thương do bystander, khởi đầu do các mảnh bỏ thể được hoạt hóa (C3b và C4b) đã được hình thành trên và gần bề mặt của tế bào.

20.8.4. Yếu tố làm gia tăng sự phân rã (DAF)

Đó là chất ức chế khác định vị trong màng tế bào chủ. Sở dĩ được gọi với tên như vậy là do nó có thể làm gia tăng sự phân ly của các phức C4b2a có hoạt tính, dập tắt khả năng hoạt hóa của C4b2a đối với C3. Hơn nữa DAF vẫn còn bám dính lên màng có liên kết với C4b và C3b, đồng thời ngăn chặn tương tác diễn ra sau đó với C2a và yếu tố B tương ứng. Kết quả là hai kiểu C3 convertase là C4b2a và C3bBb không được hình thành. Vì vậy tốc độ bể gãy C3 bị giảm xuống và tế bào chủ bị dư thừa thoát khỏi bị tổn thương màng do hoạt động qua trung gian bỏ thể.

20.8.5. Sự điều hòa con đường khác

Con đường khác tự nó sở hữu các protein và thiết lập cơ chế điều hòa. Cơ chế điều hòa qua trung gian nhờ sự liên kết của yếu tố H lên C3b và sự phân cắt của phức hợp này nhờ yếu tố ức chế I chuyên biệt có trong plasma, một dạng protease. Điều này làm giảm lượng C5 convertase sẵn có.

20.9. Hiệu ứng sinh học của bỏ thể

Vai trò chính của bỏ thể là khuếch đại phản ứng miễn dịch dịch thể. Bỏ thể thông qua những sản phẩm đa dạng của chúng sẽ tham gia phản ứng viêm, opsonin hóa kháng nguyên, trung hòa virus và làm sạch các phức hợp miễn dịch như sau:

20.9.1. Hóa ứng động

C5a là một phân tử có tính hóa ứng động được nhận biết một cách chuyên biệt nhờ bạch cầu đa nhân hay tế bào thực bào. Chất này làm cho leukocyte di chuyển tới các mô có phản ứng kháng nguyên - kháng thể đang diễn ra. Tại vị trí đó, tế bào thực bào nhận biết các hạt đã được opsonin và tiêu hóa chúng.

C5a không chỉ có hiệu ứng hóa ứng động trên các bạch cầu trung tính mà còn hoạt hóa các tế bào này làm cho chúng gắn kết thuận nghịch gây và phóng thích các enzyme dự trữ kể cả protease.

C5a cũng tăng cường khả năng bám dính của bạch cầu trung tính lên nội mô.

20.9.2. Sự opsonin hóa

Bỏ thể có vai trò quan trọng trong opsonin hóa vi khuẩn và virus gây bệnh. Vi khuẩn và virus dễ dàng bị thực bào do các tế bào thực bào có trong thành phần C3b của bỏ thể. Điều này là do các thụ thể đối với thành phần C3b hiện diện trên bề mặt của nhiều thực bào.

20.9.3. Phản ứng siêu mẫn cảm

Bỏ thể tham gia trong các phản ứng siêu mẫn cảm ở dạng type II (độc tố tế bào) và type III (phức hợp miễn dịch). Các thành phần C3a, C4a và C5a kích thích quá trình làm mất hạt của dưỡng bào cùng với đó là phóng thích ra các phân tử trung gian (mediator) như histamine chẳng hạn. Mảnh C3a liên kết với thụ thể trên basophil và dưỡng bào, cảm ứng phóng thích các amine hoạt mạch dự trữ (ví dụ histamine) và heparin. Việc phóng thích histamine vào trong các mô sẽ làm gia tăng tính thấm mao quản và sự co rút của cơ trơn.

Dịch được phóng thích vào mô, vì vậy gây ra chứng phù (edema) và phồng lên. Một số bằng chứng cho thấy rằng C3a và C5a cũng có thể tấn công trực tiếp lên tế bào nội mô, làm gia tăng tính thấm của mạch. Kết quả cuối cùng thì rất giống với phản ứng phản vệ điển hình diễn ra khi kháng thể IgE liên kết với màng dưỡng bào và basophil phản ứng với kháng thể tương ứng. Vì lý do này nên C3a và C5a được gọi là độc tố phản vệ.

20.9.4. Phân giải tế bào

Bỏ thể trung gian làm phân giải tế bào. Khi phức C5b - 9 (MAC) chèn vào

màng tế bào hồng cầu, vi khuẩn và tế bào khối u sẽ làm cho những tế bào này bị tiêu diệt hoặc bị phân giải. Khi MAC chèn vào sẽ làm cho màng bị bẻ gãy, dẫn đến nước và các chất điện giải xâm nhập vào bên trong tế bào.

20.9.5. Làm tăng sản xuất kháng thể

Sự liên kết của C3b với các thụ thể bề mặt trên tế bào B được hoạt hóa làm tăng cường việc sản sinh kháng thể. Điều này thể hiện rõ khi so sánh với tế bào B được hoạt hóa bằng kháng nguyên. Vì vậy sự khiếm khuyết của C3b sẽ làm giảm việc sản sinh kháng thể. Theo đó hàm lượng thấp của cả C3b và kháng thể tác động đến sự phòng vệ của cơ thể chủ, dẫn đến sự nhiễm trùng sinh mủ nghiêm trọng.

20.10. Sự khiếm khuyết của bỏ thể

Bỏ thể đóng vai trò quan trọng ở những người đang sống khỏe mạnh. Sự khiếm khuyết của nhiều thành phần có thể dẫn đến nhiều bệnh như sau:

(1). Sự khiếm khuyết có tính kế thừa của các chất ức chế C1 esterase sẽ gây ra chứng phù mạch (angioedema). Hàm lượng các chất ức chế C1 esterase thấp sẽ gây ra việc sản xuất quá mức esterase. Điều này làm gia tăng sự phóng thích các độc tố phản vệ, gây ra tính thấp mao quản và chứng phù.

(2). Khiếm khuyết mắc phải DAF dẫn đến làm gia tăng sự tiêu huyết qua trung gian bỏ thể. Trường hợp này biểu hiện triệu chứng lâm sàng như hemoglobin niệu kịch phát về đêm (PNH).

(3). Sự khiếm khuyết có tính kế thừa hoặc mắc phải của các thành phần bỏ thể từ C5 - 8 sẽ làm gia tăng đáng kể sự nhạy cảm sự du khuẩn huyết do *Neisseria* và các nhiễm trùng khác. Sự khiếm khuyết của C3 làm viêm xoang sinh mủ hồi phát nghiêm trọng và nhiễm trùng hô hấp.

(4). Ở các bệnh nhân bị bệnh gan nghiêm trọng như bị bệnh viêm gan mạn tính hay xơ gan do rượu thì sự tổng hợp lượng bỏ thể giảm đáng kể. Vì vậy những bệnh nhân này nhạy cảm cao hơn với các nhiễm trùng do vi khuẩn sinh mủ gây ra. Sự khiếm khuyết của các thành phần bỏ thể và bệnh có liên quan với sự khiếm khuyết của bỏ thể này được tóm tắt trong Bảng 20.2.

Bảng 20.2. Bệnh liên quan đến sự khiếm khuyết của bỏ thể.

Khiếm khuyết	Rối loạn	Đặc điểm nổi bật
Chất ức chế C1 esterase	Phù mạch di truyền	Có tính chất nhất thời nhưng tái phát phù cục bộ trên da, tuyến dạ dày ruột và hô hấp
C1q	Liên quan đến chứng giảm gammaglobulin huyết và hội chứng suy giảm miễn dịch trầm trọng	Nhiễm trùng lặp lại
C2 và C4	Tương tác với SLE	Do thất bại trong việc làm sạch của các phức hợp qua trung gian miễn dịch
C3	Nhiễm trùng sinh mủ tái phát nghiêm trọng	Nhiễm <i>Streptococcus pneumoniae</i>
C5	Tính hóa ứng động bị duy yếu	Gia tăng nhạy cảm đối bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn
C5–C8	Du khuẩn huyết	Cầu khuẩn đôi Gram âm và bệnh do ký sinh trùng <i>Toxoplasma</i>

20.11. Sinh tổng hợp bỏ thể

Nhiều thành phần bỏ thể được tổng hợp tại nhiều vị trí khác nhau của cơ thể. Ví dụ, C1 được tổng hợp trong biểu mô ruột, cả C2 và C4 trong các đại thực bào, C5 và C8 trong lách, C3, C6 và C9 trong gan. Sẽ có sự gia tăng mức C3, C4, C5 và C6 trong giai đoạn viêm cấp tính. Bỏ thể cùng với một số protein huyết tương khác được biết là các chất phản ứng ở giai đoạn cấp tính biểu hiện làm gia tăng phản ứng viêm cấp tính.

20.12. Định lượng bỏ thể

Ước lượng độ pha loãng cao nhất của huyết thanh phân giải hồng cầu cừu nhạy cảm nhờ hoạt tính bỏ thể kháng thể kháng hồng cầu của huyết thanh là một phương

pháp thường được áp dụng để đo hoạt tính của bộ thể là phương pháp thường được sử dụng để đo hoạt tính của bể thể. Thử nghiệm khuếch tán miễn dịch vòng trong agar được tiến hành để đo các thành phần bể thể trong huyết thanh.