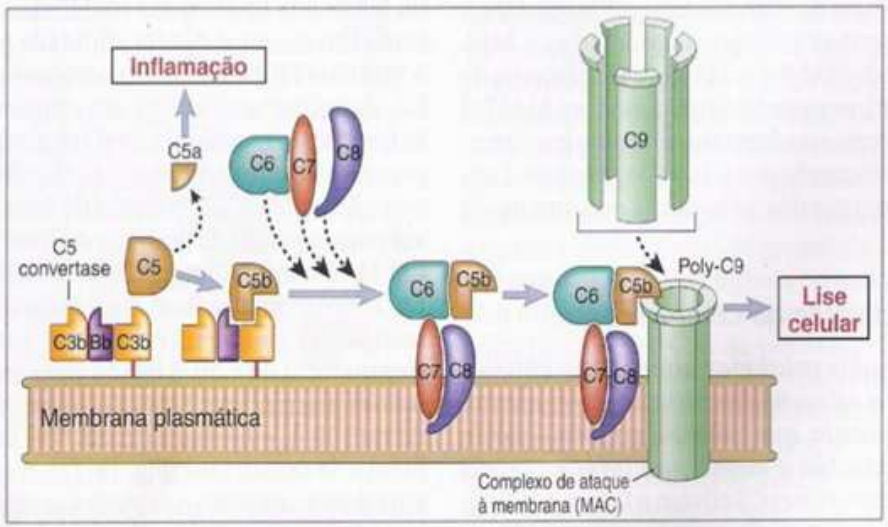
Sistema complemento via clássica, alternativa e lectinas

Professor Flávio Gimenis – D.Sc
flaviogimenis@micro.ufrj.br

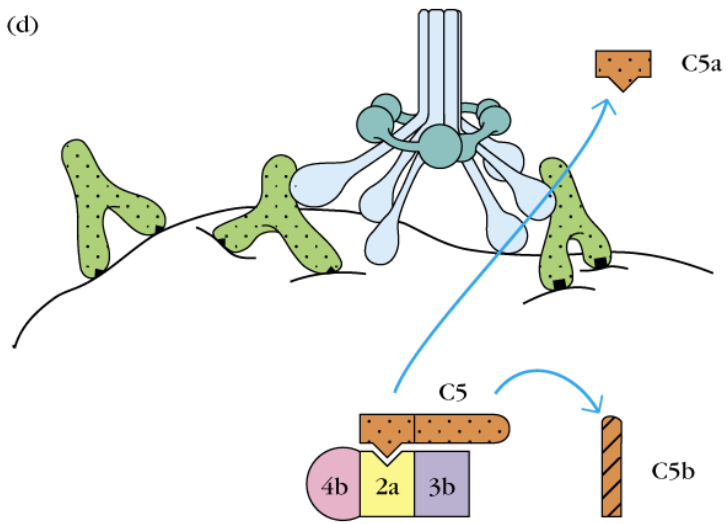
Sistema complemento

O sistema complemento é um conjunto de **proteínas circulantes** e de **membrana celular** que desempenham papéis importantes na **defesa do hospedeiro contra micro-organismos** e na **lesão tecidual mediada por anticorpos**. O termo complemento refere-se à capacidade de estas proteínas assistirem ou "complementarem" a atividade antimicrobiana dos anticorpos. O sistema complemento pode ser ativado pelos micro-organismos na ausência de anticorpos, como parte da **resposta imune inata** à infecção, e pelos anticorpos ligados aos micro-organismos , como parte da **imunidade adaptativa.**



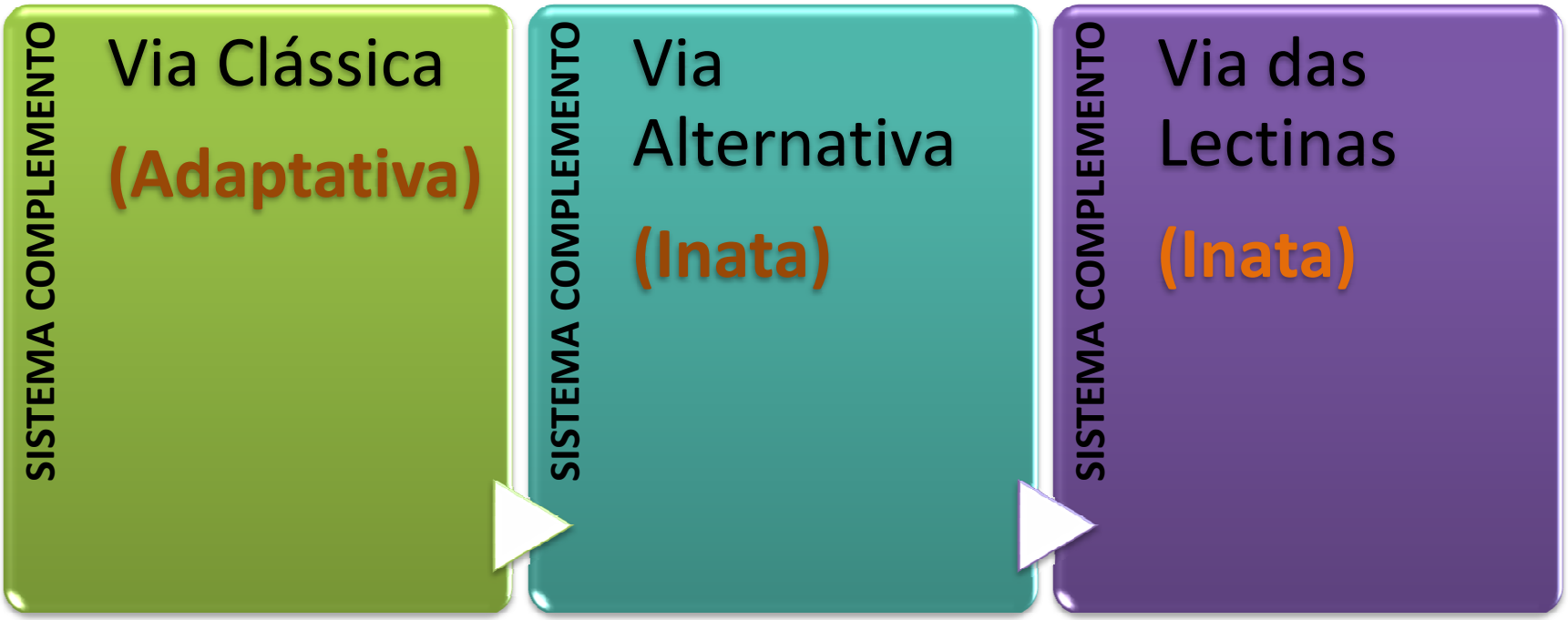
Sistema complemento

A ativação das proteínas do complemento envolve a clivagem proteolítica sequencial destas proteínas e leva à geração de moléculas efetoras que participam de diferentes maneiras na eliminação dos micro-organismos. As proteínas do complemento ativadas passam a apresentar ligação covalente com as superfícies celulares, garantindo que a ativação fique restrita aos locais corretos. **O sistema complemento é rigorosamente regulado por moléculas presentes no plasma e nas células normais do hospedeiro, e esta regulação impede uma ativação descontrolada e potencialmente nociva.**



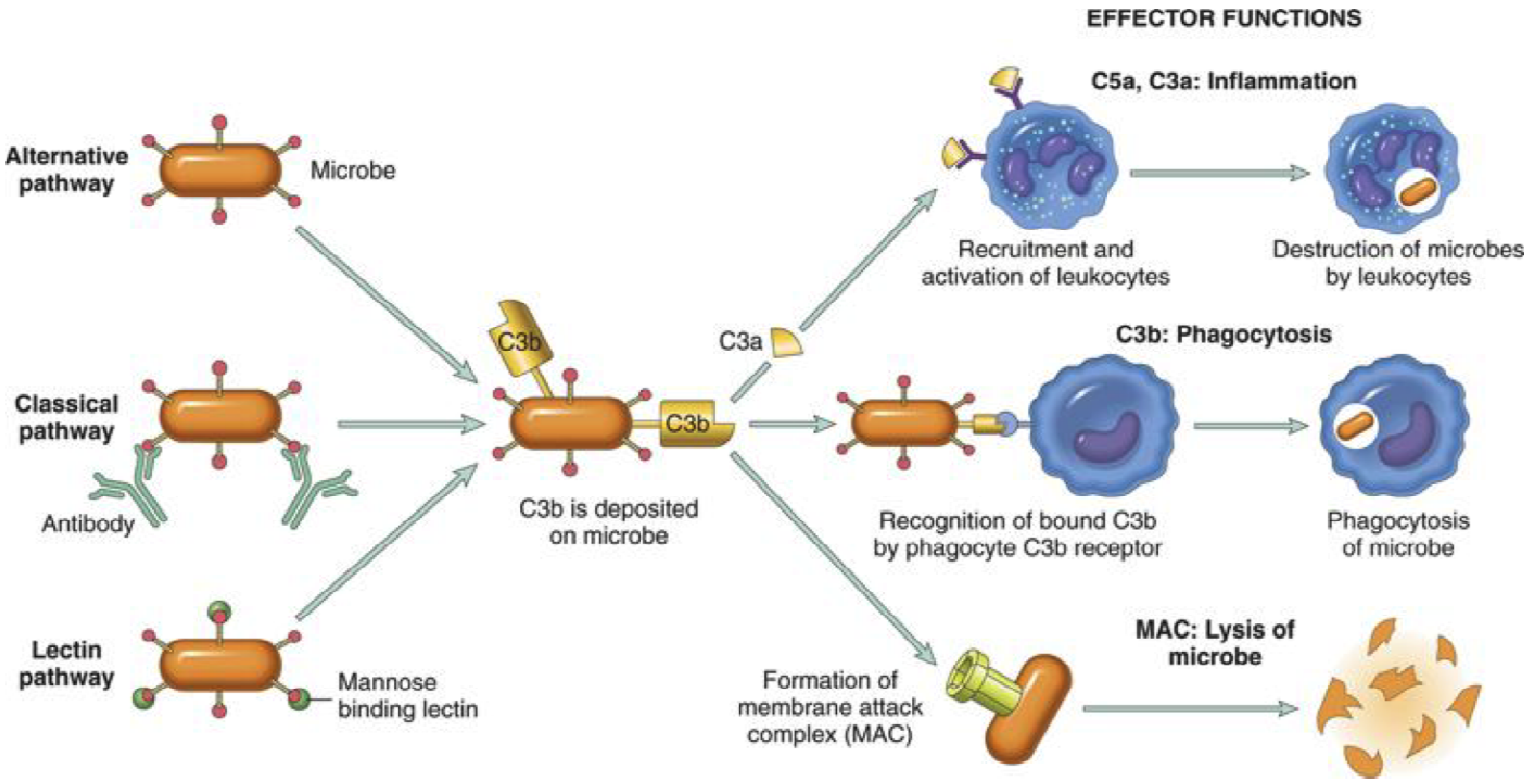
Sistema complemento

Existem três vias principais de ativação do complemento, duas das quais são iniciadas pelos micro-organismos na ausência de anticorpos, chamadas de via alternativa e via da lectina, e a terceira, que é iniciada por alguns isótipos de anticorpos ligados aos antígenos (imunocomplexos), chamada de via clássica.



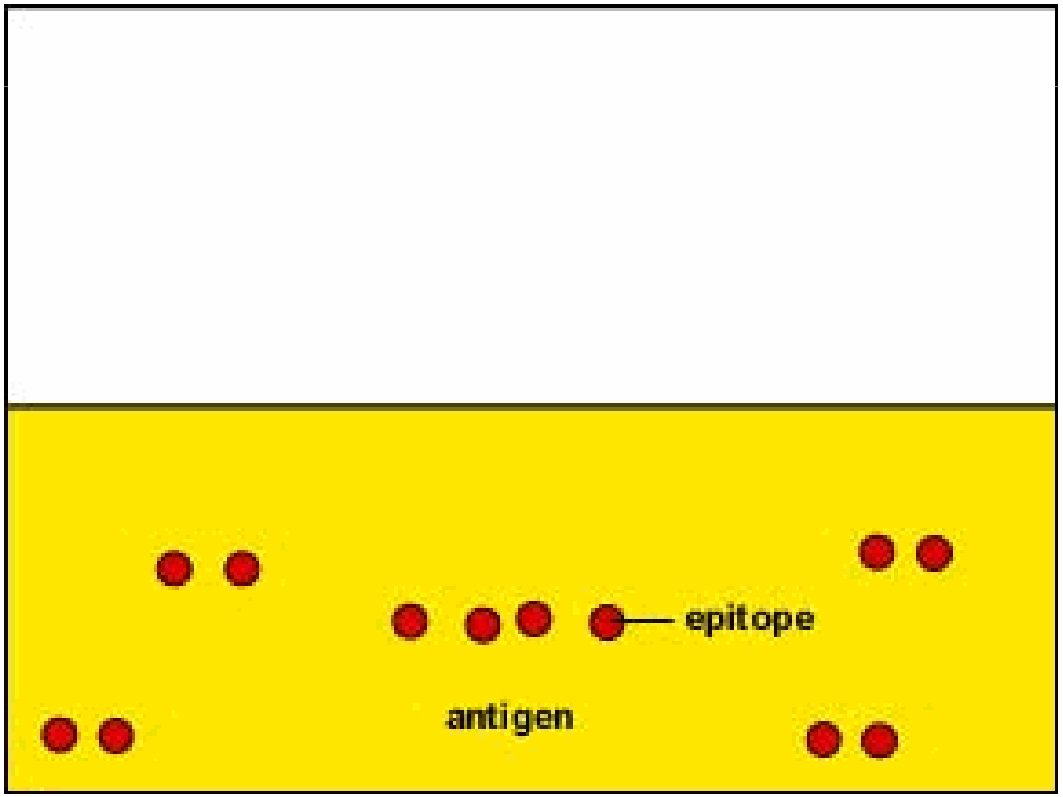
Sistema complemento

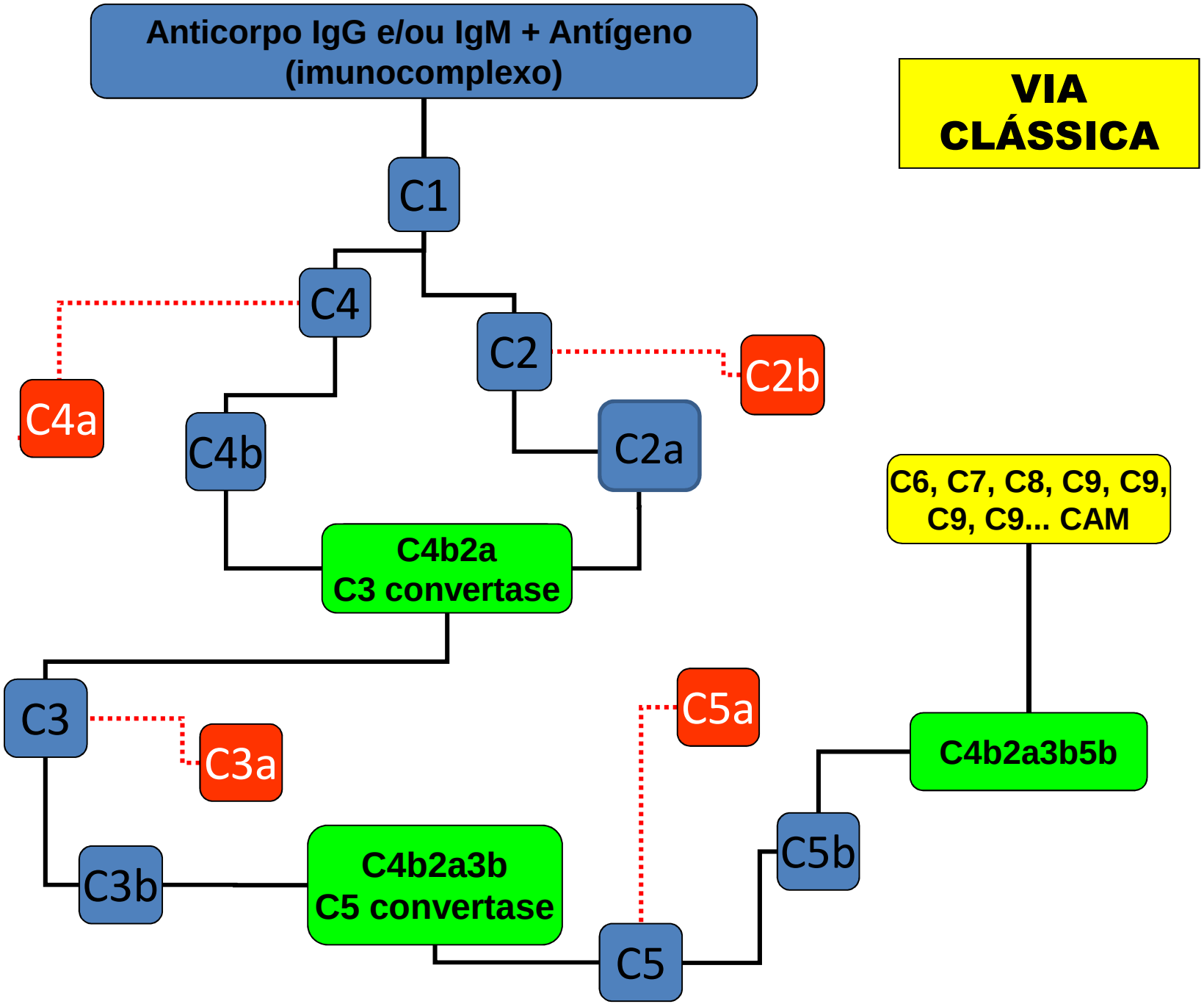
Existem diversas proteínas na sequência do sistema complemento que interagem numa sequência exata. A proteína do complemento mais abundante no plasma, chamada de C3, desempenha um papel central em todas as três vias. A C3 é hidrolisada espontaneamente no plasma, mas seus subprodutos são instáveis e rapidamente se fragmentam e se perdem.

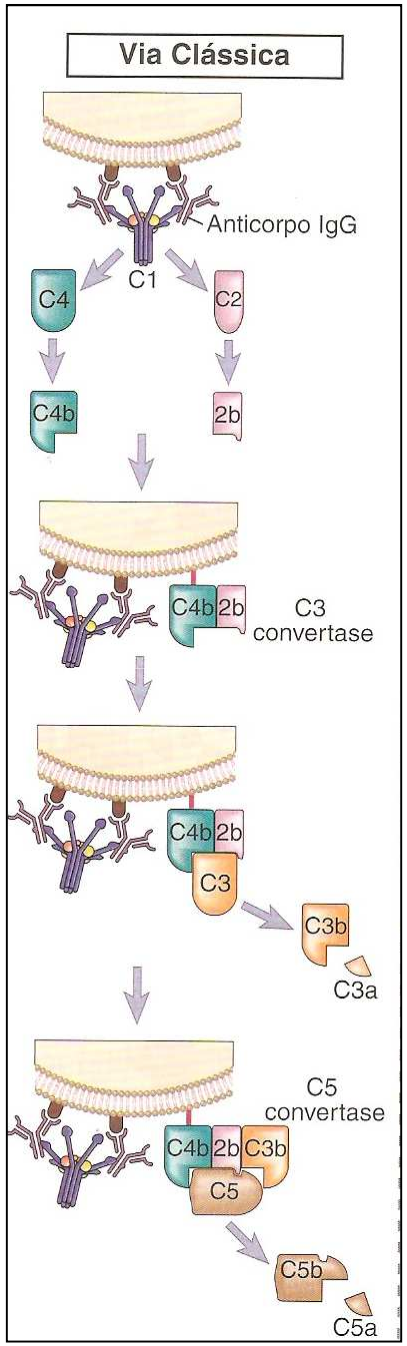


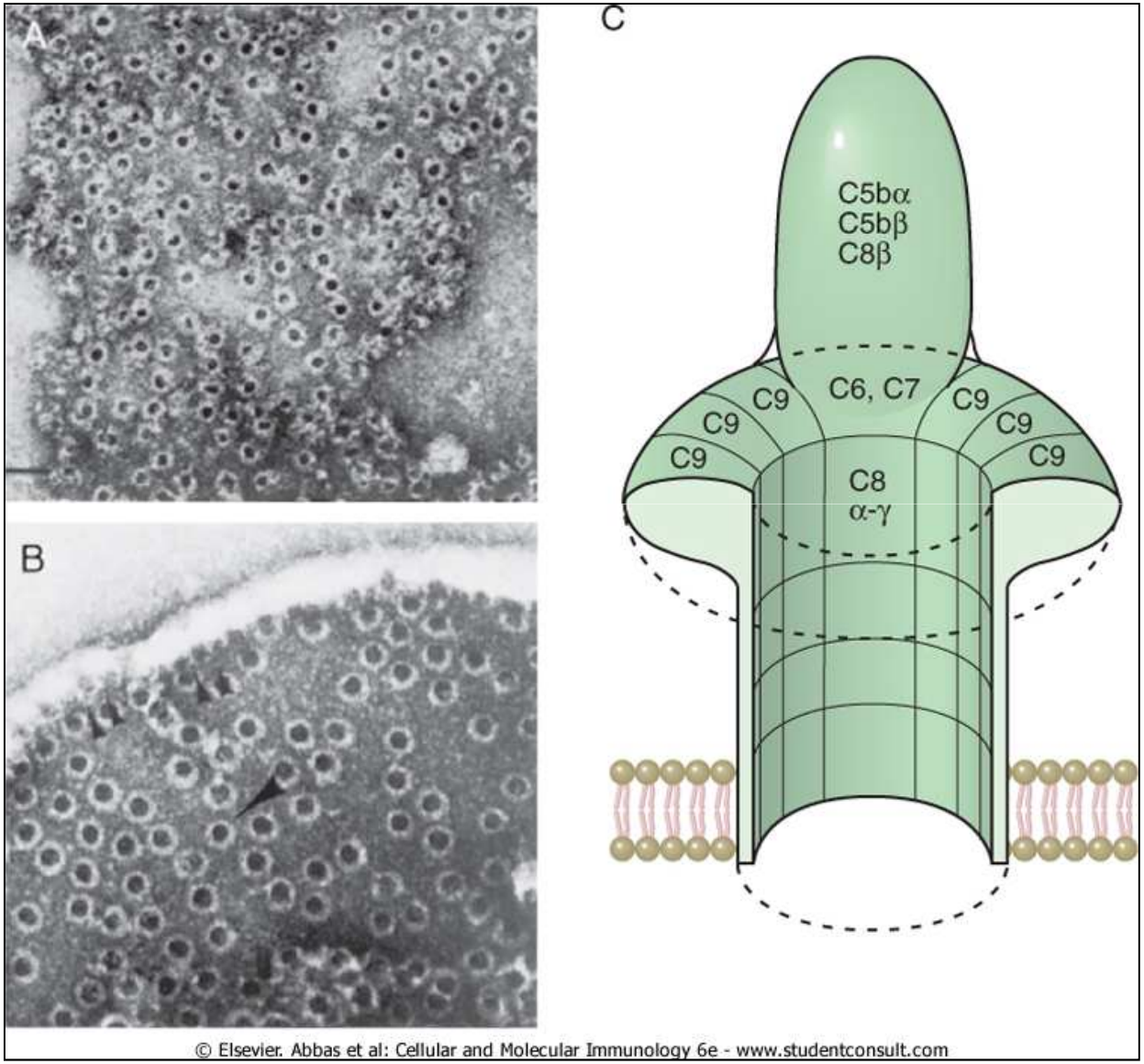
Sistema complemento – Via Clássica

A **via clássica** é desencadeada quando IgM ou IgG se ligam aos antígenos independente de sua natureza. Portanto, como consequência desta ligação, as regiões Fc dos anticorpos se tornam acessíveis às proteínas C1 (A C1 precisa se ligar a duas regiões Fc para ativação). **O C1 ligado torna-se ativo como enzima, resultando na ligação e clivagem das outras proteínas do complemento.**

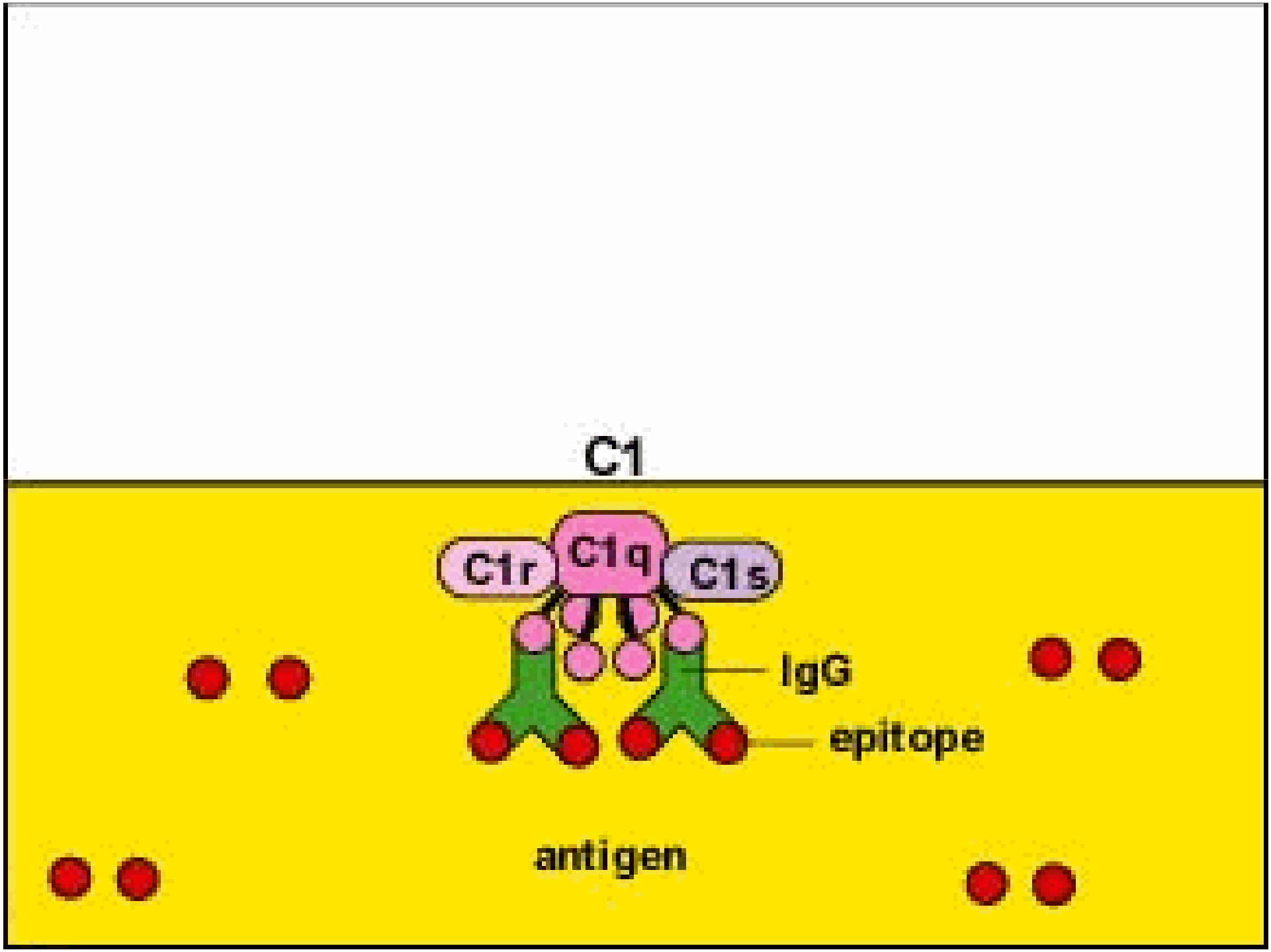


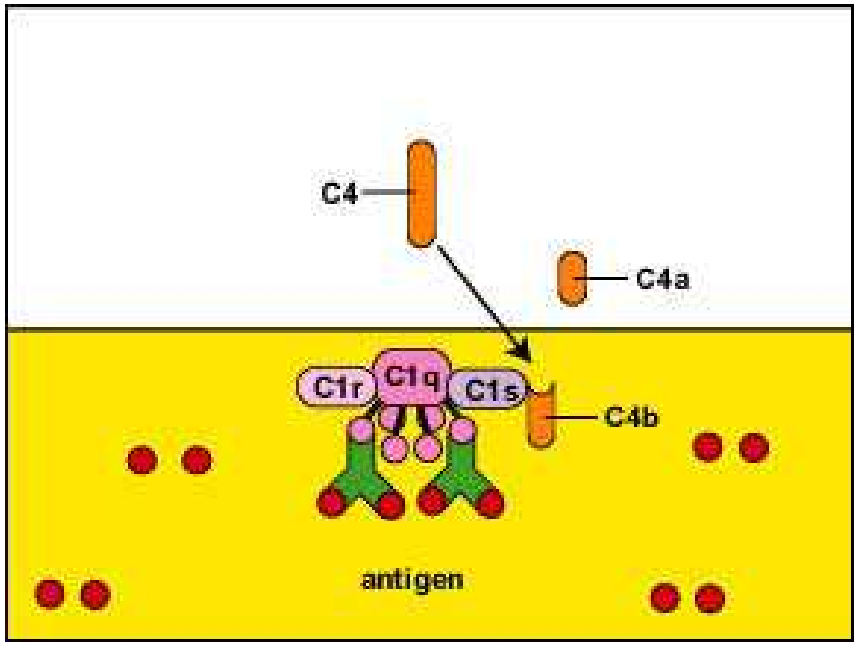

Anticorpo IgG e/ou IgM + Antígeno
(imunocomplexo)
VIA
CLÁSSICA
C1
C4
C2
C2b
C4a
C4b
C2a
C6, C7, C8, C9, C9,
C9, C9... CAM
C4b2a
C3 convertase
C3
C5a
C3a
C4b2a3b5b
C5b
C3b
C4b2a3b
C5 convertase
C5

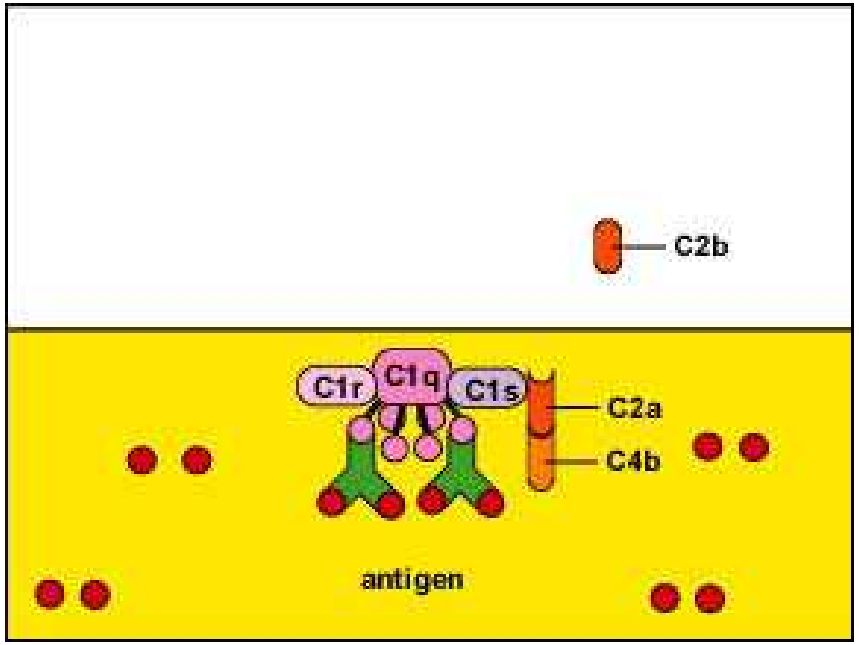


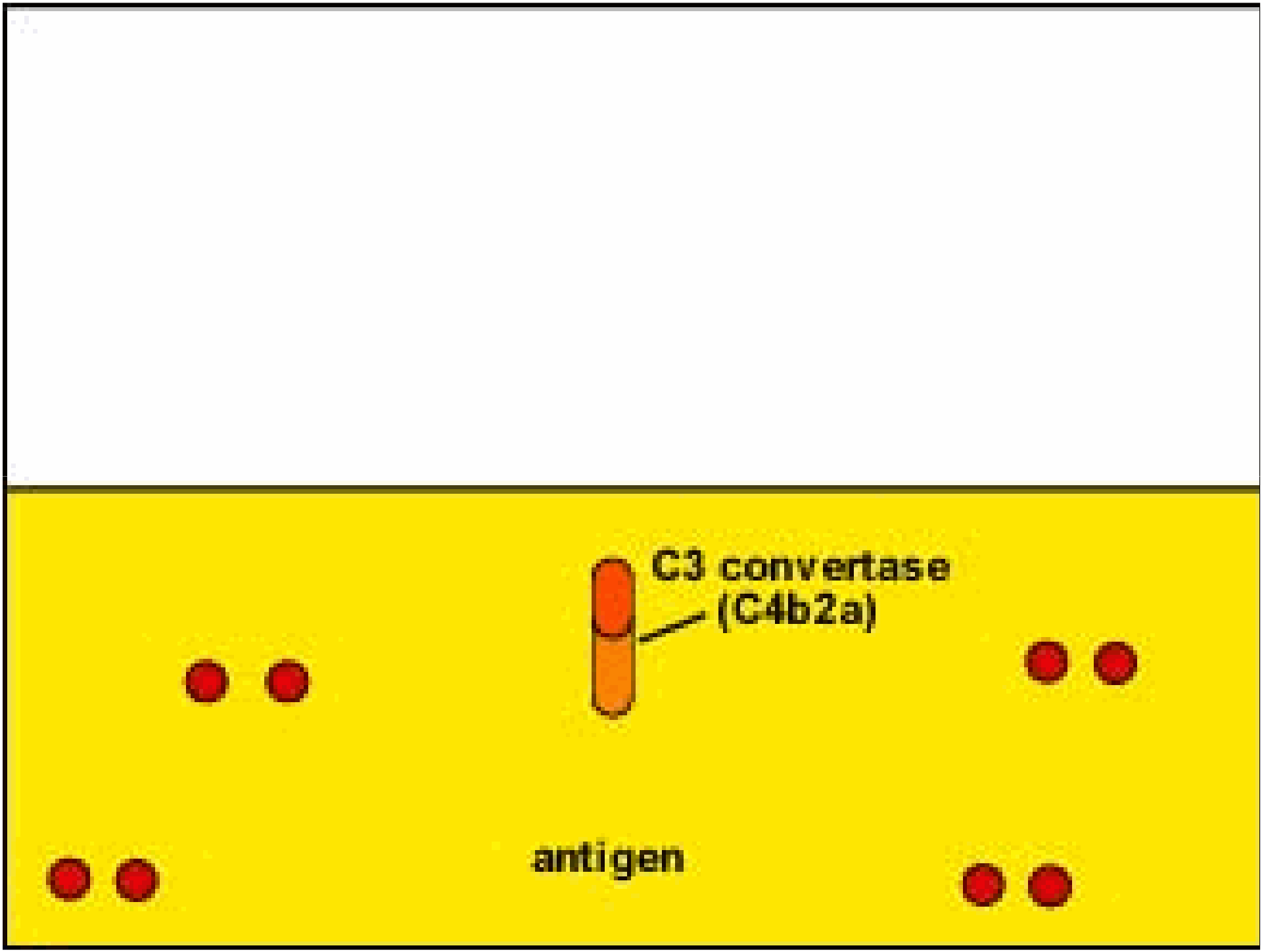


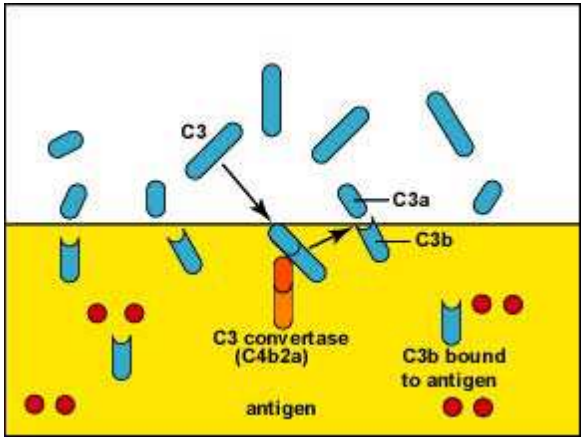
© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

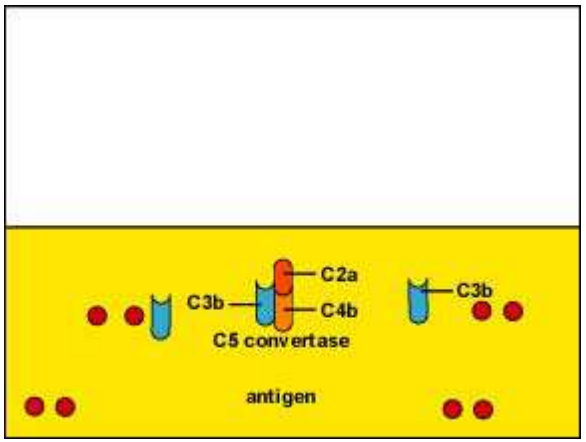

C1
C1r
C1q
C1s
IgG
epitope
antigen

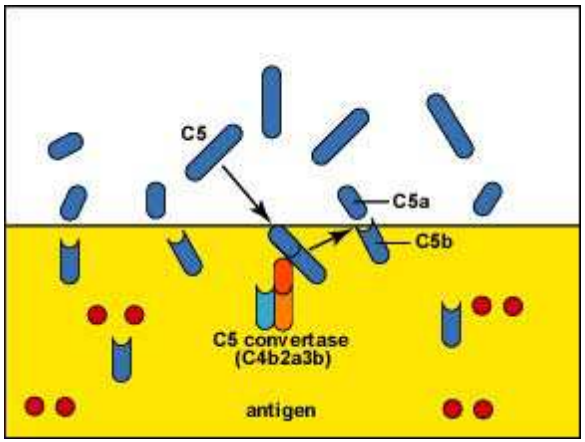

C4
C4a
C1r
C1q
C1s
C4b
antigen

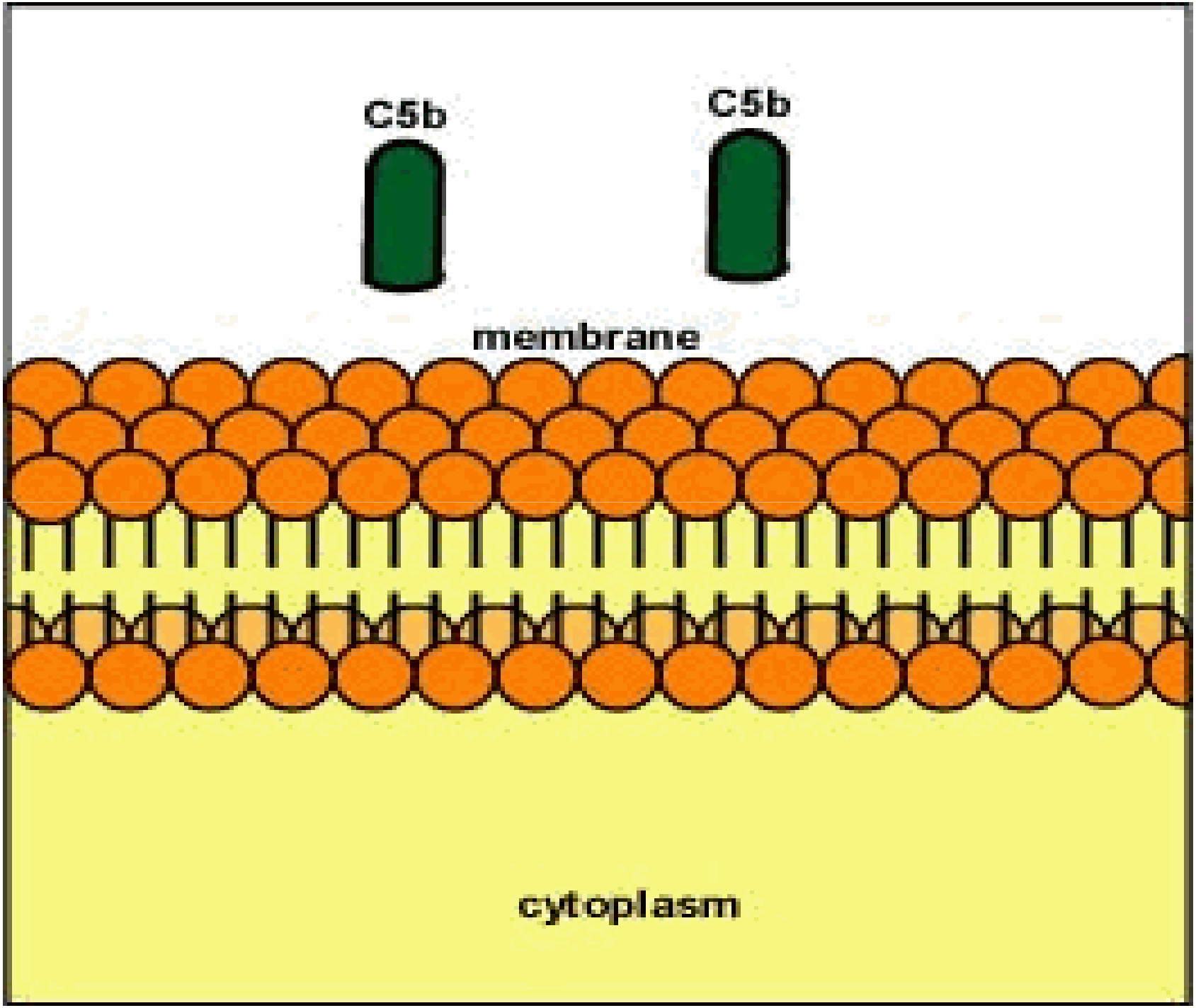

C2b
C1r
C1q
C1s
C2a
C4b
antigen

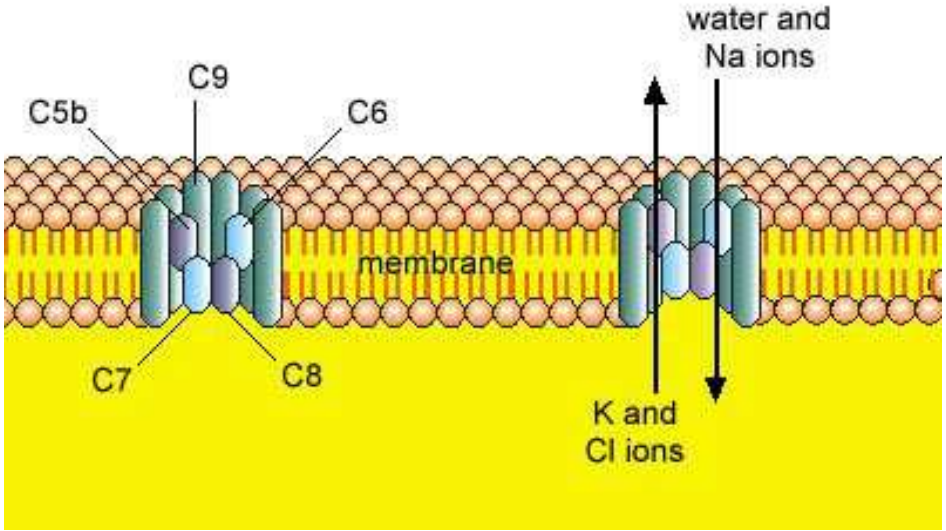

C3 convertase
(C4b2a)
antigen

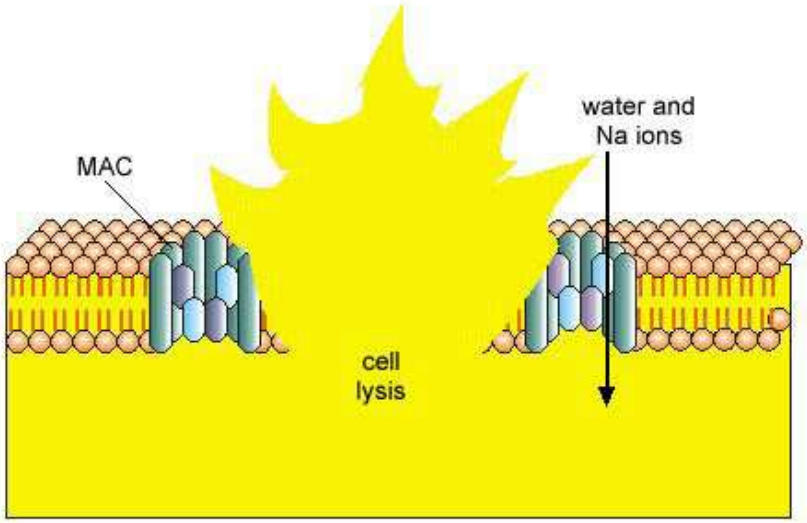

C3
C3a
C3b
C3 convertase
(C4b2a)
C3b bound
to antigen
antigen


C2a
C3b
C4b
C3b
C5 convertase
antigen


C5
C5a
C5b
C5 convertase
(C4b2a3b)
antigen

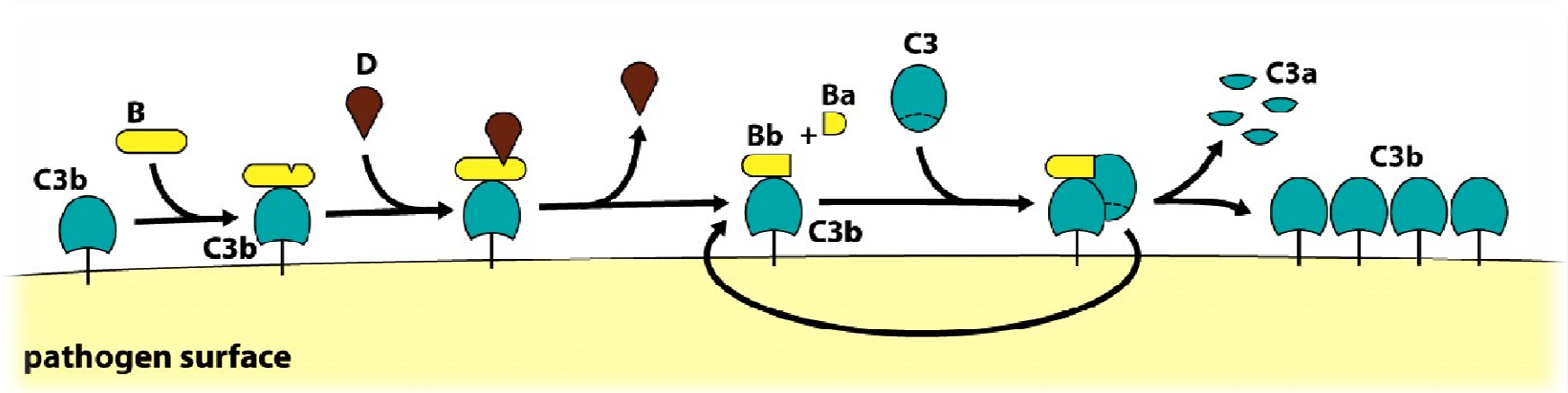

C5b
C5b
membrane
cytoplasm

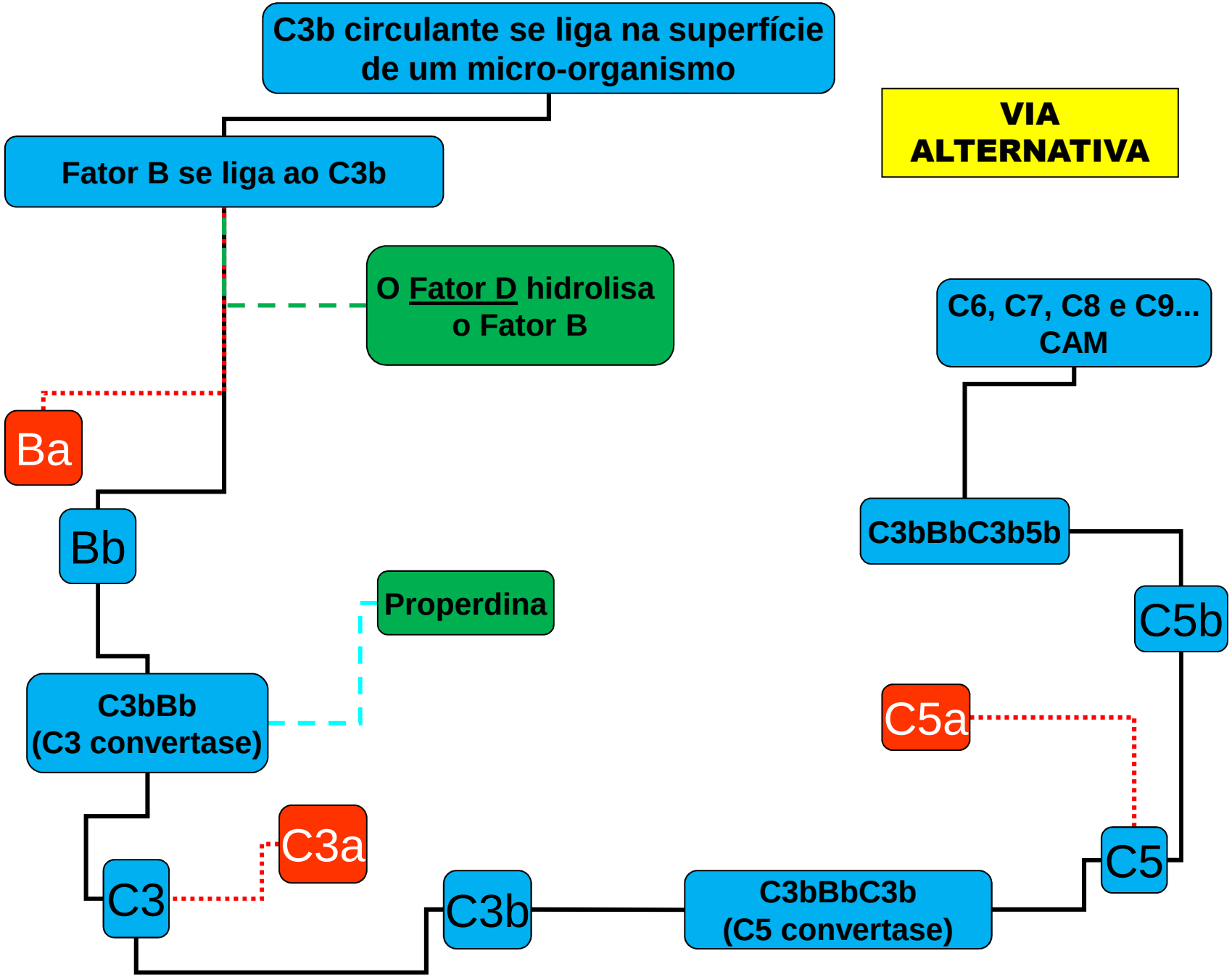

water and
Na ions
C9
C5b
C6
membrane
C7
C8
K and
Cl ions

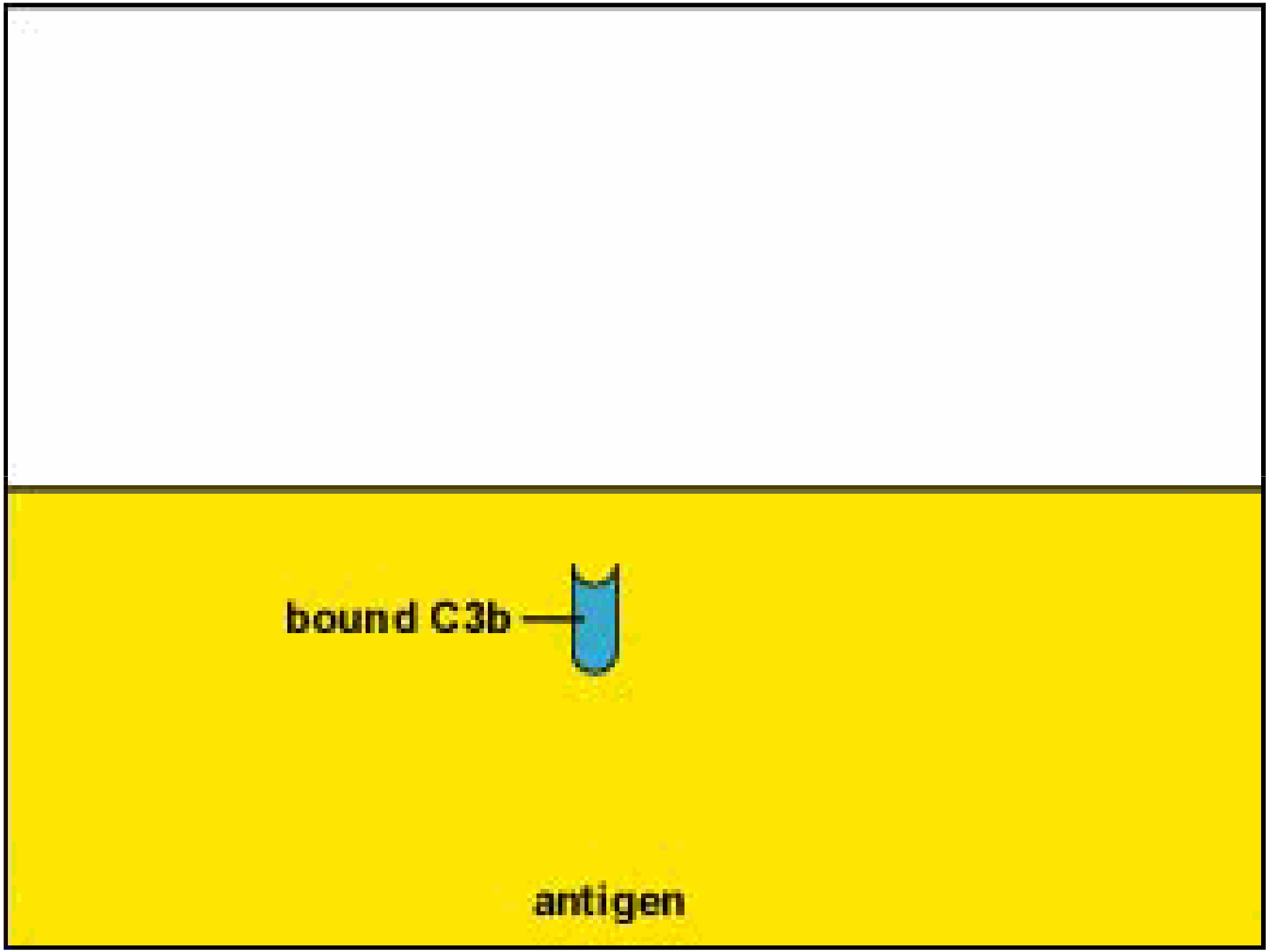

water and
Na ions
MAC
cell
lysis

Sistema complemento – Via Alternativa

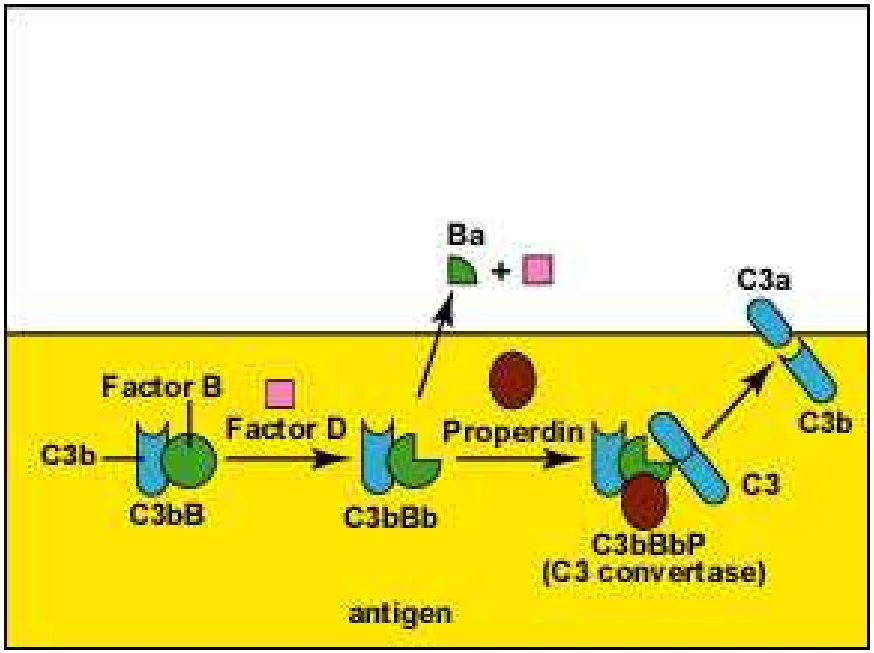
A **via alternativa** é desencadeada quando um produto da hidrólise do C3, chamado de **C3b**, é depositado na superfície de um micro-organismo (ou de células normais). O C3b forma ligações covalentes na superfície da célula (microbiana ou normal). A ligação de C3b na superfície celular forma um substrato para ligação de uma proteína chamada de fator B, e esse fator B aumenta a meia vida do C3b e tudo ocorre de maneira muito semelhante a via clássica a partir daqui.

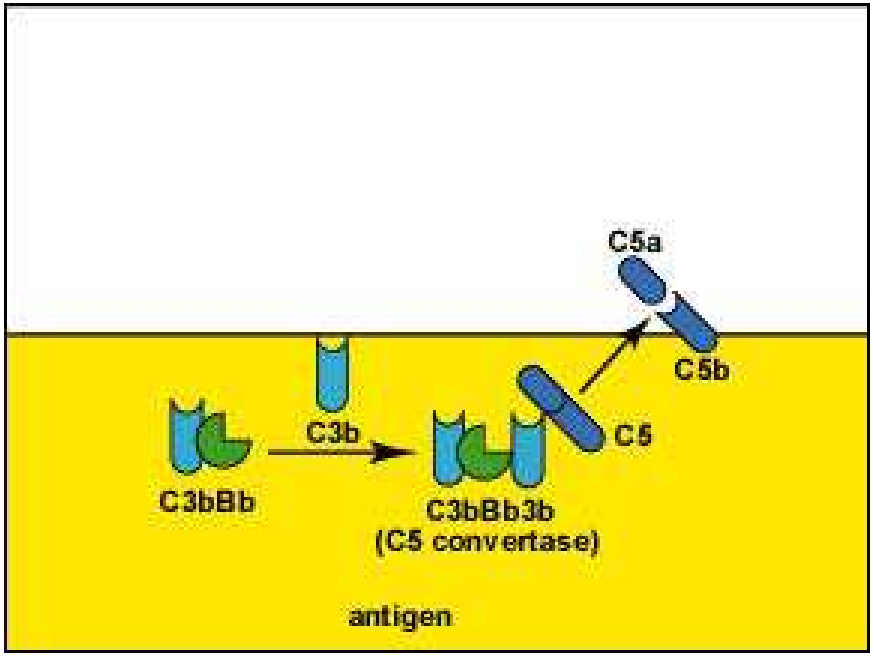


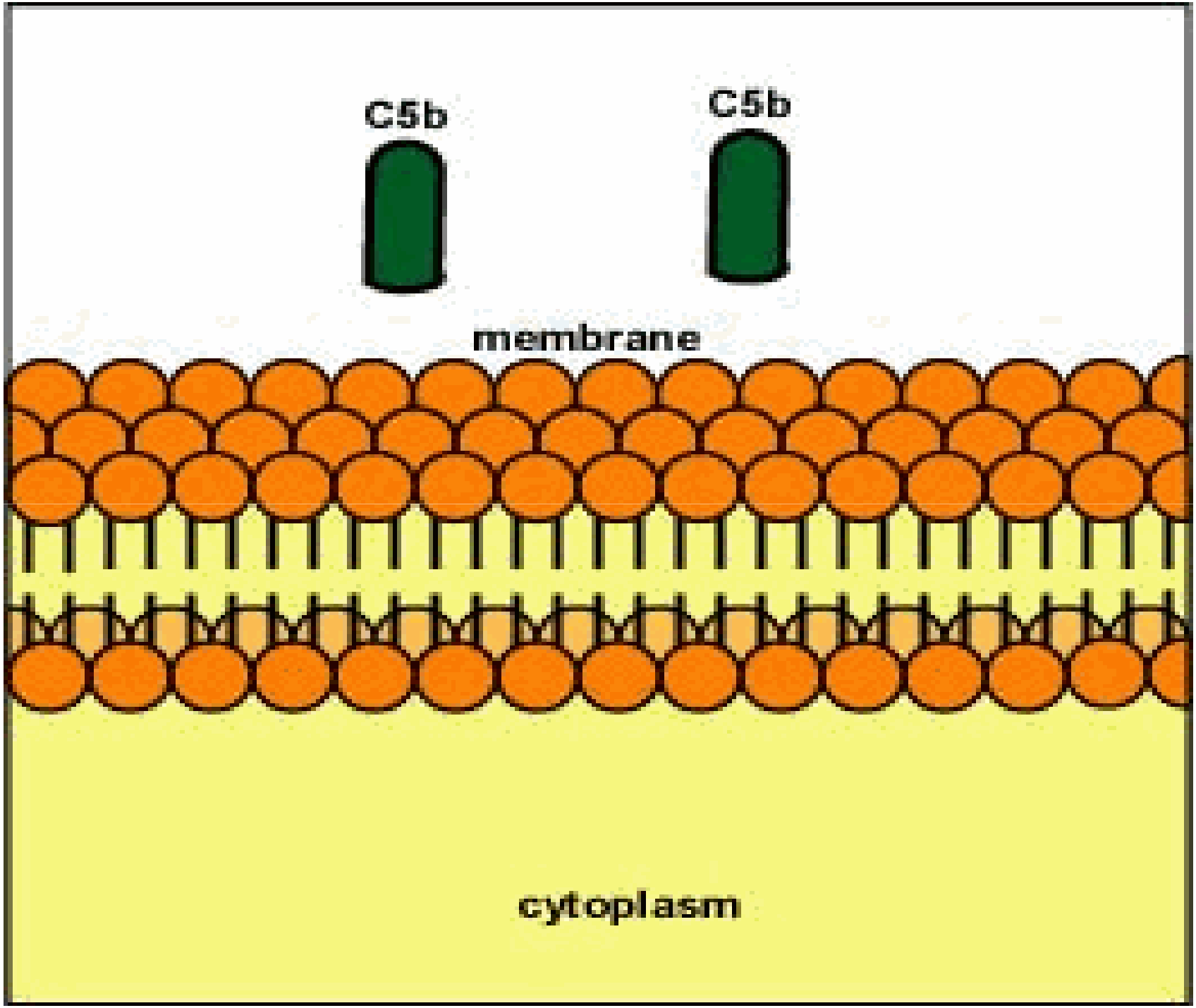

C3b circulante se liga na superfície de um micro-organismo
VIA ALTERNATIVA
Fator B se liga ao C3b
O Fator D hidrolisa o Fator B
C6, C7, C8 e C9... CAM
Ba
Bb
C3bBbC3b5b
Properdina
C5b
C3bBb (C3 convertase)
C5a
C3a
C5
C3
C3b
C3bBbC3b (C5 convertase)

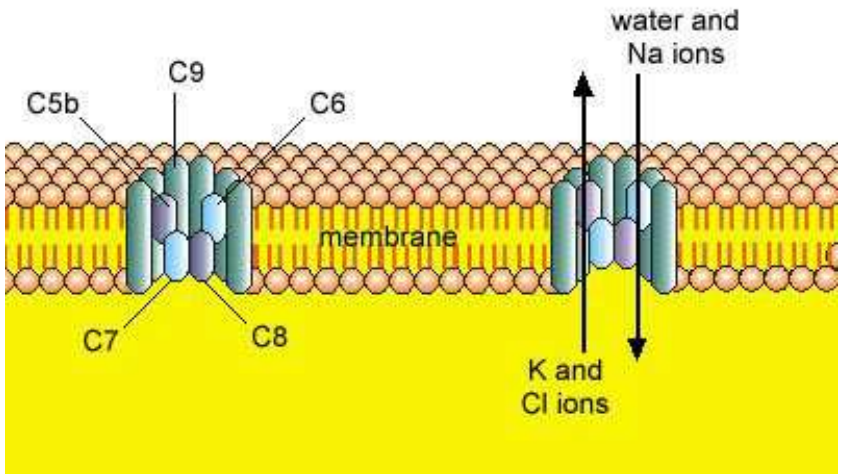

bound C3b
antigen

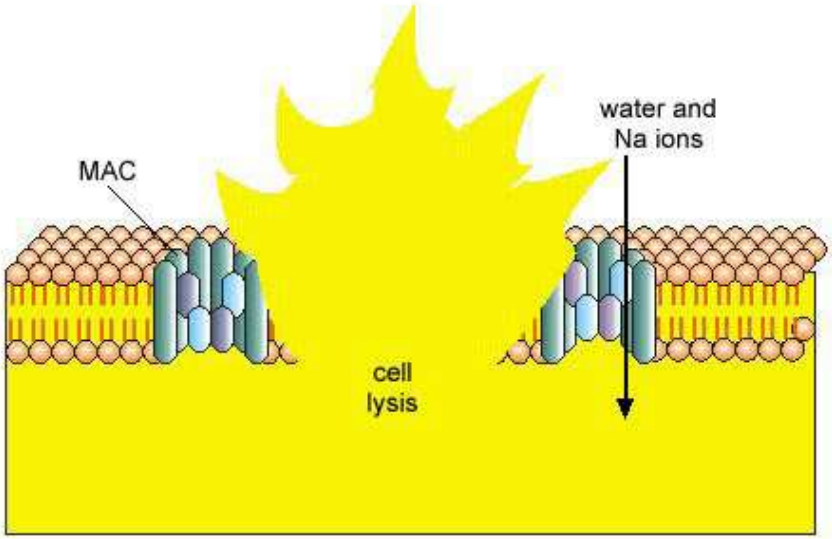
C3bBb
antigen


Ba
+
C3a
Factor B
Factor D
Properdin
C3b
C3b
C3bB
C3bBb
C3
C3bBbP
(C3 convertase)
antigen


C5a
C5b
C3b
C5
C3bBb
C3bBb3b
(C5 convertase)
antigen

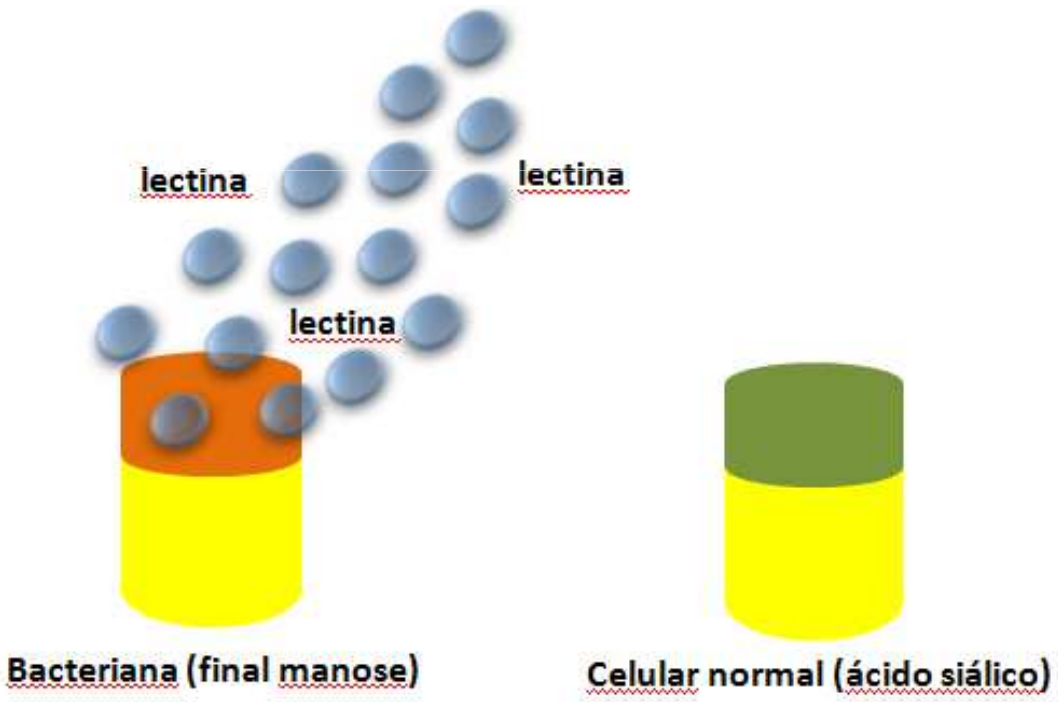

C5b
C5b
membrane
cytoplasm


water and
Na ions
C9
C5b
C6
membrane
C7
C8
K and
Cl ions


water and
Na ions
MAC
cell
lysis

Sistema complemento – Via das Lectinas

A **via da lectina** é iniciada na ausência de anticorpos pela ligação da lectina ligante de manose plasmática (MBL) aos micro-organismos. **A MBL ligada é estruturalmente similar ao componente C1 da via clássica** e serve para clivar C4. As etapas seguintes são as mesmas da via clássica a partir daqui.



Reconhecimento de glicoproteínas (final manose)

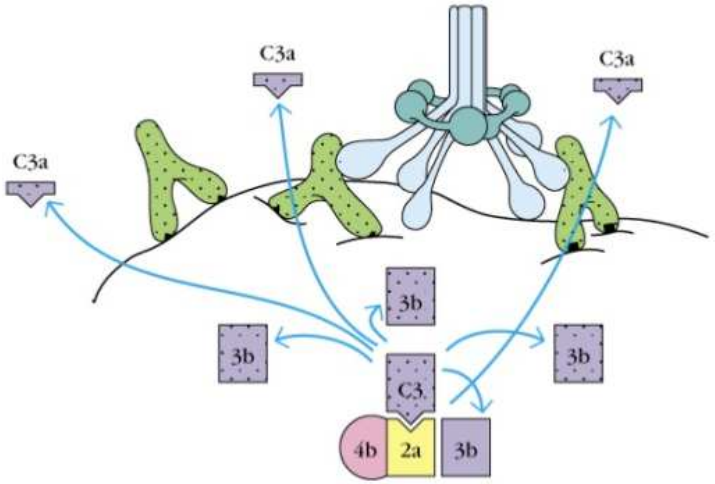
Sistema complemento – Atividades biológicas do complemento

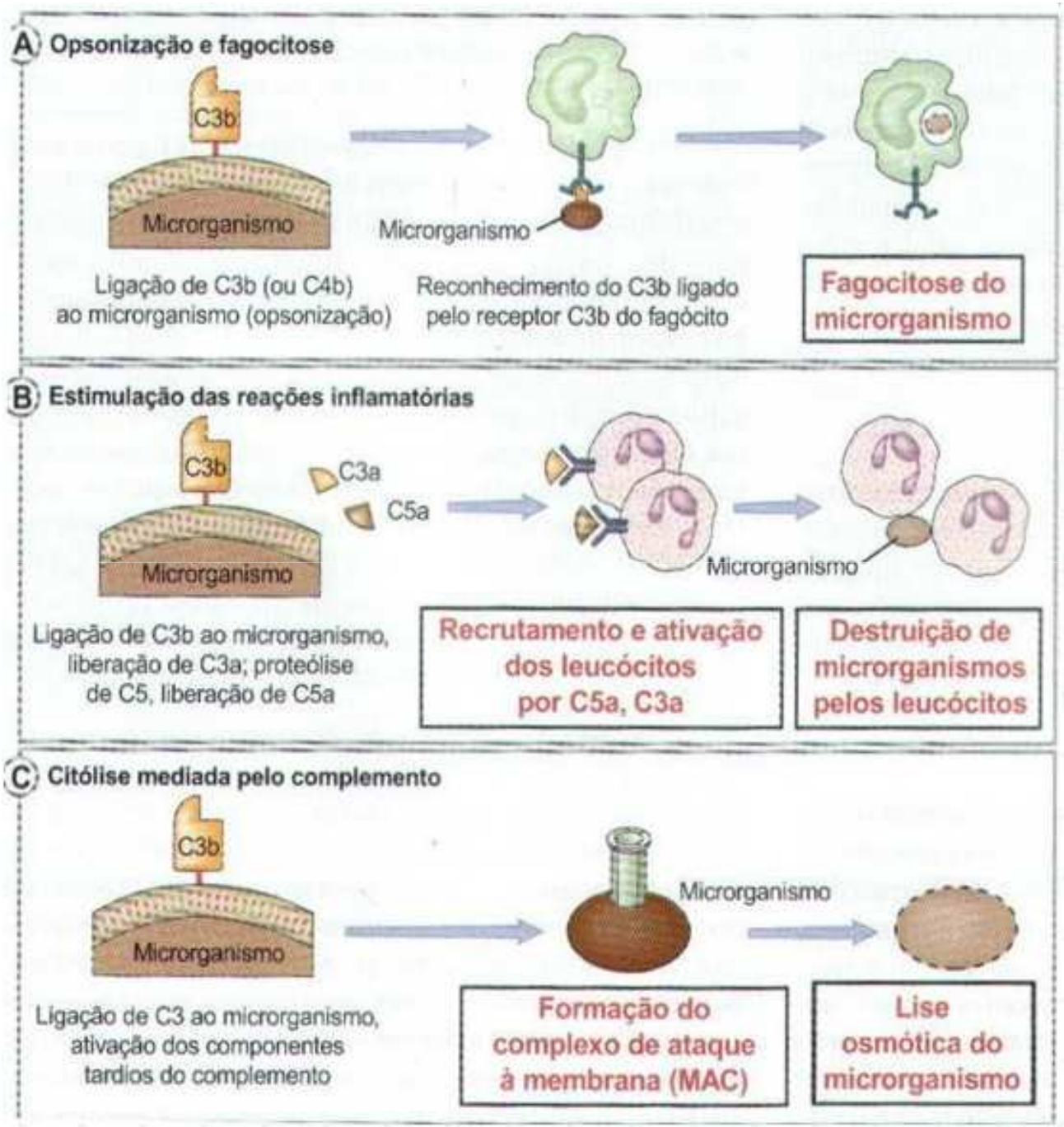
Os micro-organismos revestidos por C3b são fagocitados porque C3b é reconhecido pelos receptores de complemento do tipo I expressos na superfície de fagócitos.

- **C3b funciona como opsonina**

- **Complexo de Ataque a Membrana (CAM): induz a lise osmótica celular**

- **Subfragmentos do C3, C4 e C5: são quimiotáxicos para neutrófilos, estimulam a liberação de mediadores inflamatórios de diversos leucócitos e agem nas células endoteliais promovendo aumento do movimento de leucócitos e das proteínas plasmáticas.**




A Opsonização e fagocitose
C3b
Microrganismo
Microrganismo
Ligação de C3b (ou C4b) ao microrganismo (opsonização)
Reconhecimento do C3b ligado pelo receptor C3b do fagócito
Fagocitose do microrganismo
B Estimulação das reações inflamatórias
C3b
C3a
C5a
Microrganismo
Microrganismo
Ligação de C3b ao microrganismo, liberação de C3a; proteólise de C5, liberação de C5a
Recrutamento e ativação dos leucócitos por C5a, C3a
Destruição de microrganismos pelos leucócitos
C Citólise mediada pelo complemento
C3b
Microrganismo
Microrganismo
Ligação de C3 ao microrganismo, ativação dos componentes tardios do complemento
Formação do complexo de ataque à membrana (MAC)
Lise osmótica do microrganismo

Sistema complemento – Regulação do complemento

As células de mamíferos expressam proteínas reguladoras que inibem a atividade do complemento, impedindo, assim, uma lesão das células normais.

➲ **Fator I**: Inativa o C3b solúvel ou ligado a membrana (C3bi).

➲ **Fator H**: Liga-se ao C3b na fase líquida e, desse modo, impede a sua ligação à superfície celular.

➲ **FAD e CR1**: Liga-se ao C4b e ao C3b acoplados à membrana, bloqueando a formação das convertases do C3 das vias clássica e alternativa.

➲ **C4bp (proteína de ligação do C4)**: Liga-se ao C4b na fase líquida, impedindo sua fixação às células.

➲ **IA (inibidor das anafilotoxinas)**: Liga-se ao C3a, ao C4a e ao C5a inibindo sua ligação aos receptores dos mastócitos e de basófilos.