



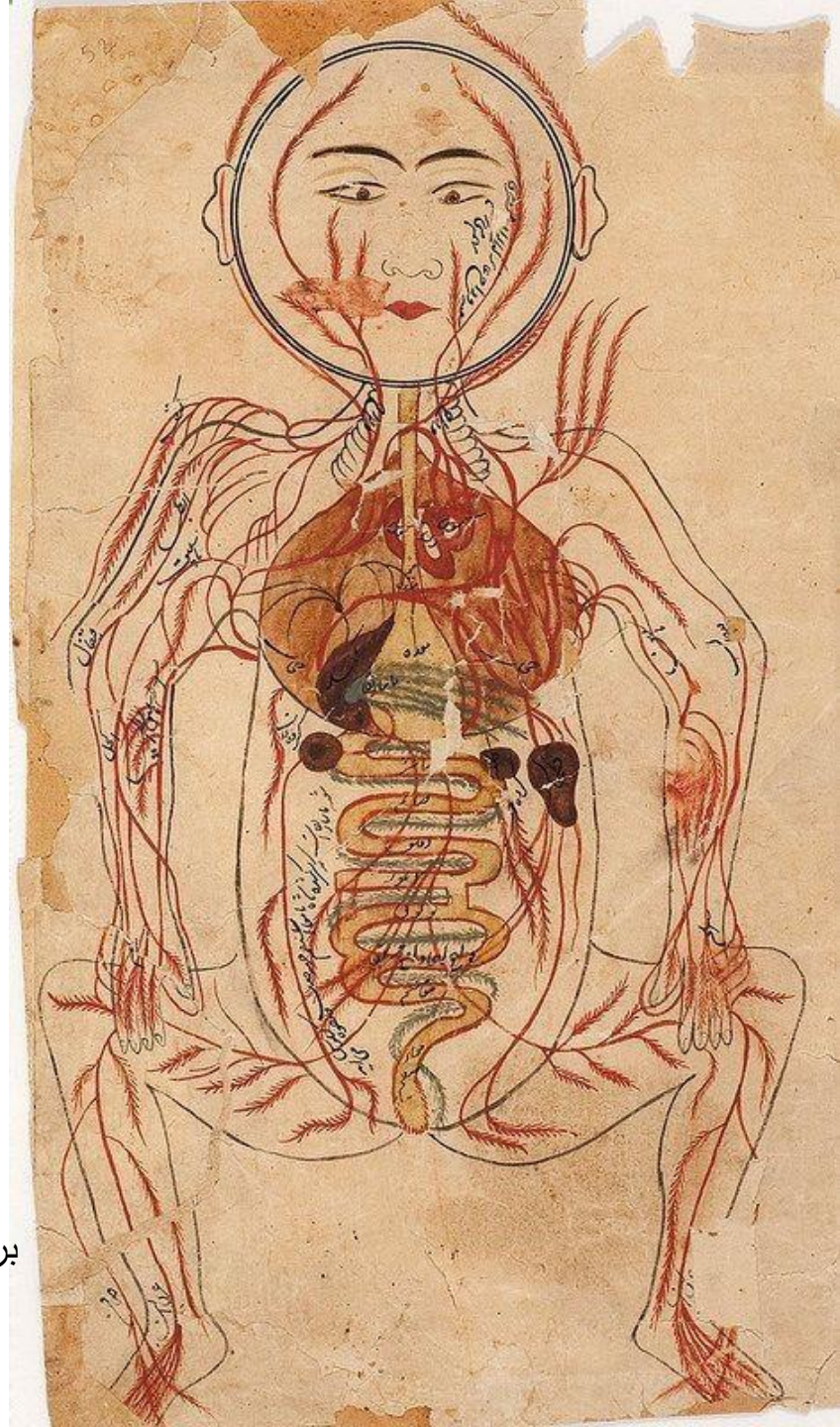
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

INMUNIDAD INNATA EL SISTEMA COMPLEMENTO

II Tecnología Médica 2020

Prof. Inés Pepper

برگ مصور از کتاب Persian Medical Front Anatomy
تشریح بدن منصور بن محمد بن احمد بن یوسف بن الیاس
شیرازی، 1384 میلادی.

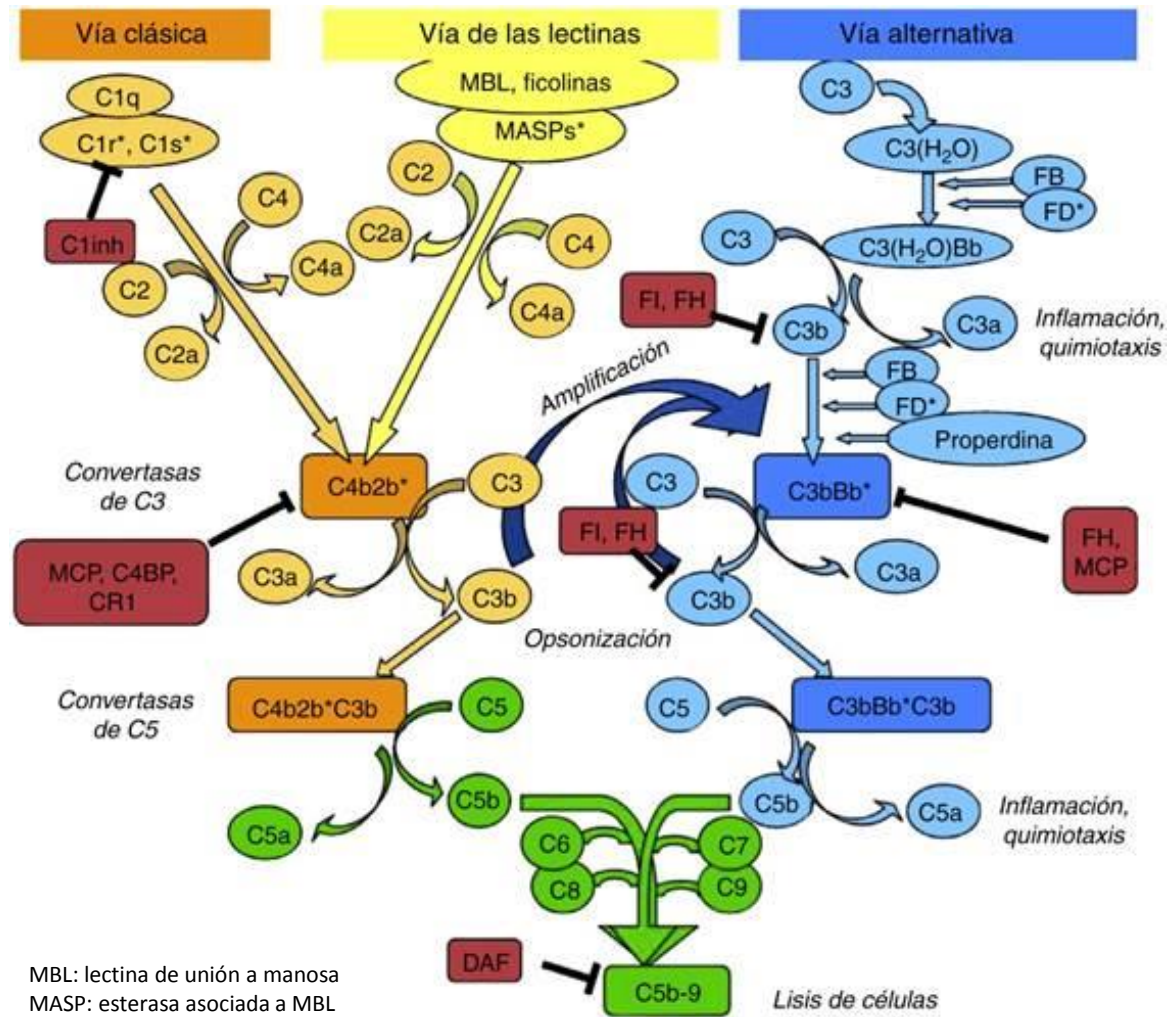




Experimentos pivotaes

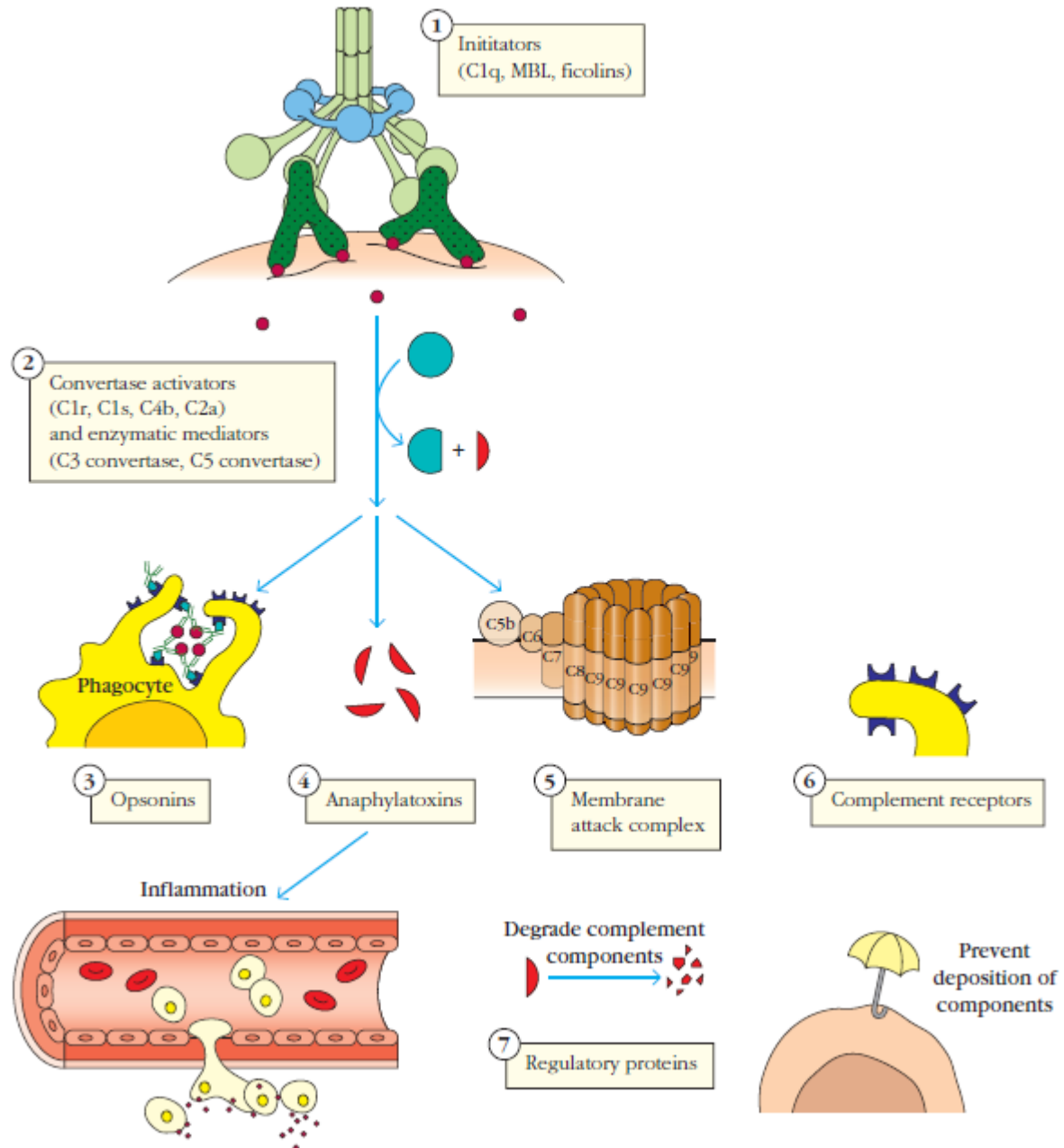
Utilizando cobayos inmunizados con la bacteria *Vibrio cholera*, Jules Bordet (1870-1961) demostró que el suero de un cobayo inmunizado podía matar a las bacterias gracias a la presencia de un componente termolábil que era independiente de la inmunización. Años mas tarde, Bordet postuló que este componente, al que Ehrlich denominó sistema complemento, junto con anticuerpos séricos contribuye a generar lisis a microorganismos invasores. También añadió que la cantidad de complemento en el suero es finita y se consume. Por estos descubrimientos recibió el premio Nobel en 1919.

Sistema complemento: proteínas séricas que se activan en cascada y generan productos que conducen a lisis bacteriana o celular, a fagocitosis eficiente y a inflamación.



Además cumple un papel importante en la activación de la respuesta humoral de la inmunidad adaptativa y en la regulación de dicha respuesta.

SISTEMA COMPLEMENTO



Inicio vía clásica : Estructura del complejo C1 formado por C1q,C1r y C1s.

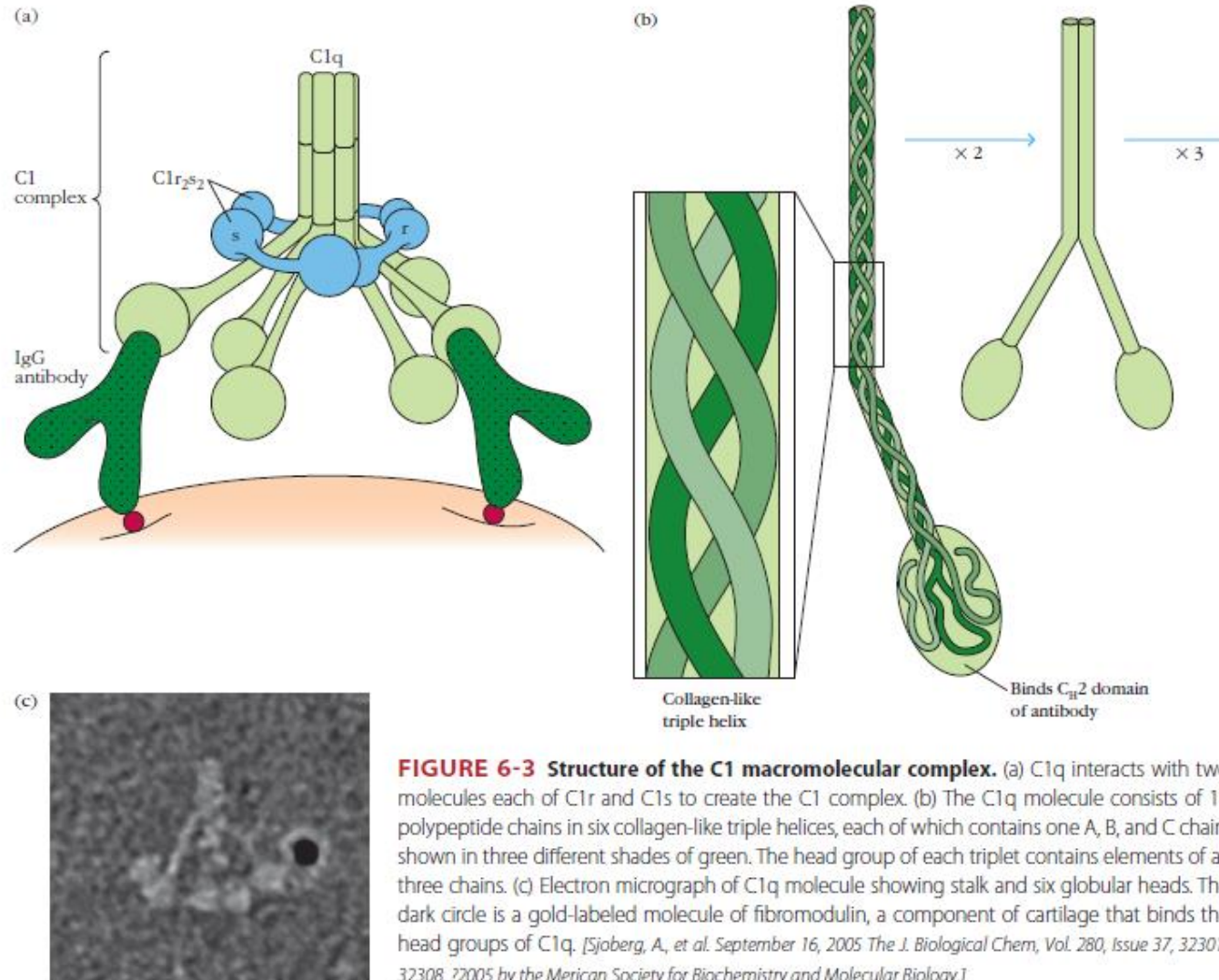
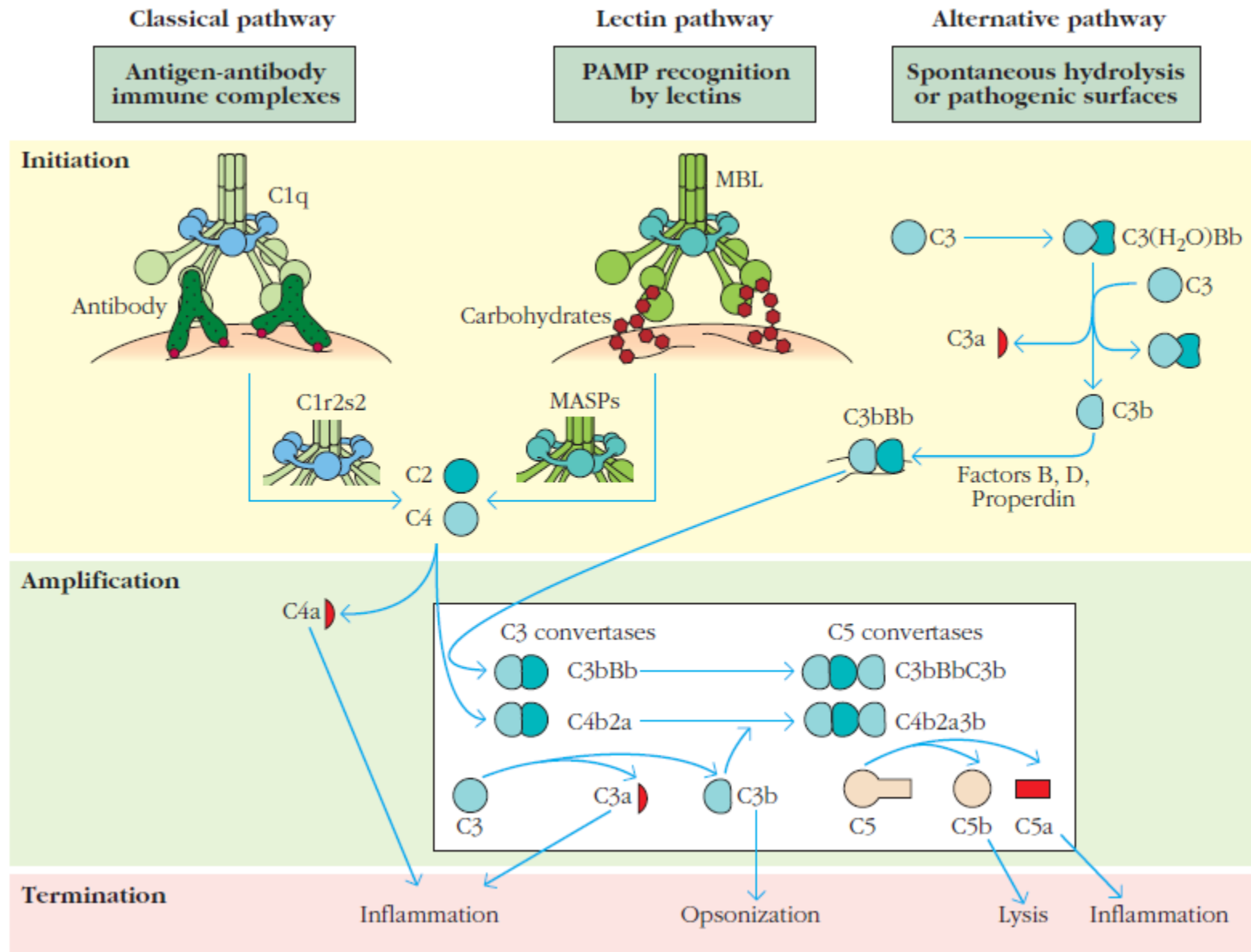


FIGURE 6-3 Structure of the C1 macromolecular complex. (a) C1q interacts with two molecules each of C1r and C1s to create the C1 complex. (b) The C1q molecule consists of 18 polypeptide chains in six collagen-like triple helices, each of which contains one A, B, and C chain, shown in three different shades of green. The head group of each triplet contains elements of all three chains. (c) Electron micrograph of C1q molecule showing stalk and six globular heads. The dark circle is a gold-labeled molecule of fibromodulin, a component of cartilage that binds the head groups of C1q. [Sjoberg, A., et al. September 16, 2005 *The J. Biological Chem.*, Vol. 280, Issue 37, 32301-32308. ©2005 by the American Society for Biochemistry and Molecular Biology.]



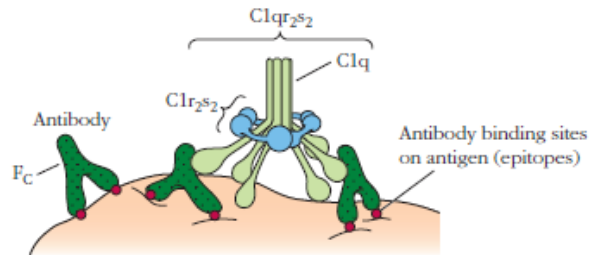
Etapas en la activación del complemento: inicio, amplificación y término



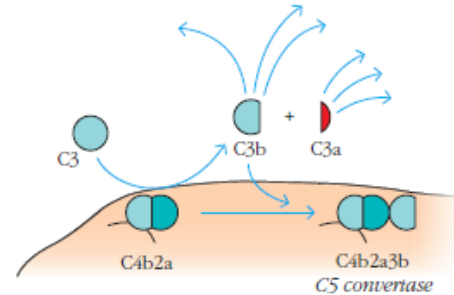
Fase de amplificación

Intermediates in the Classical Pathway of Complement Activation up to the Formation of the C5 Convertase

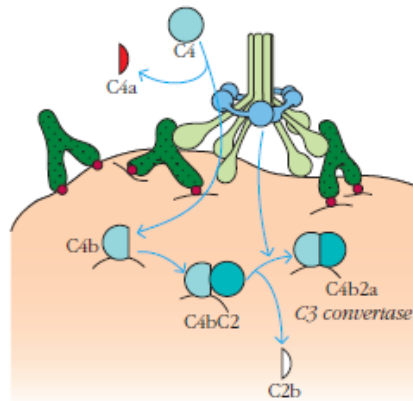
- 1 C1q binds antigen-bound antibody, and induces a conformational change in one C1r molecule, activating it. This C1r then activates the second C1r and the two C1s molecules.



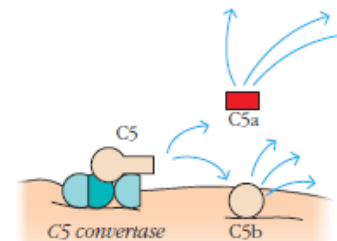
- 3 C3 convertase hydrolyzes many C3 molecules. Some combine with C3 convertase to form C5 convertase.



- 2 C1s cleaves C4 and C2. C4 is cleaved first and C4b binds to the membrane close to C1. C4b binds C2 and exposes it to the action of C1s. C1s cleaves C2, creating the C3 convertase, C4b2a.



- 4 The C3b component of C5 convertase binds C5, permitting C4b2a to cleave C5.



Antigenic determinants are shown in dark red, initiating components (antibodies and C1q) are shown in green, active enzymes are shown in blue, and anaphylatoxins in bright red.

Complejo de ataque a la membrana

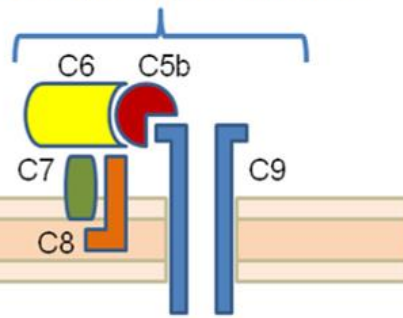
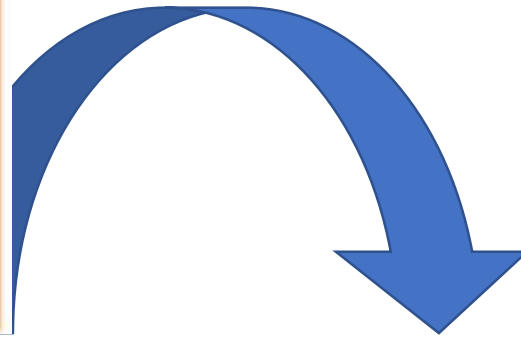
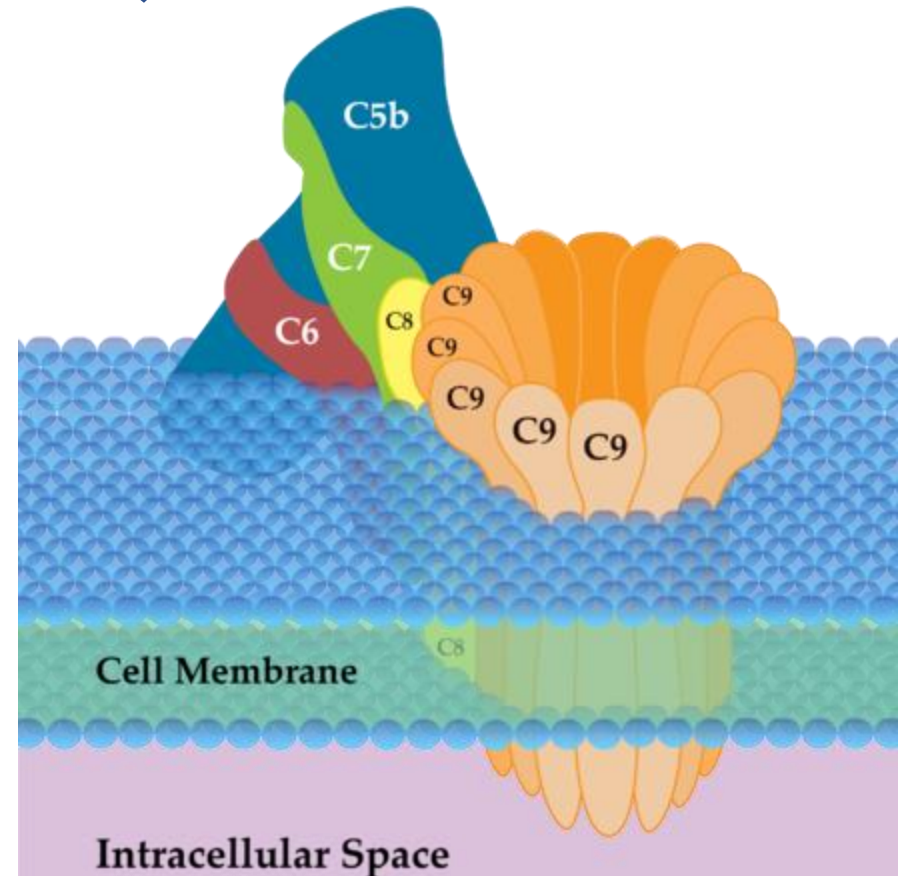


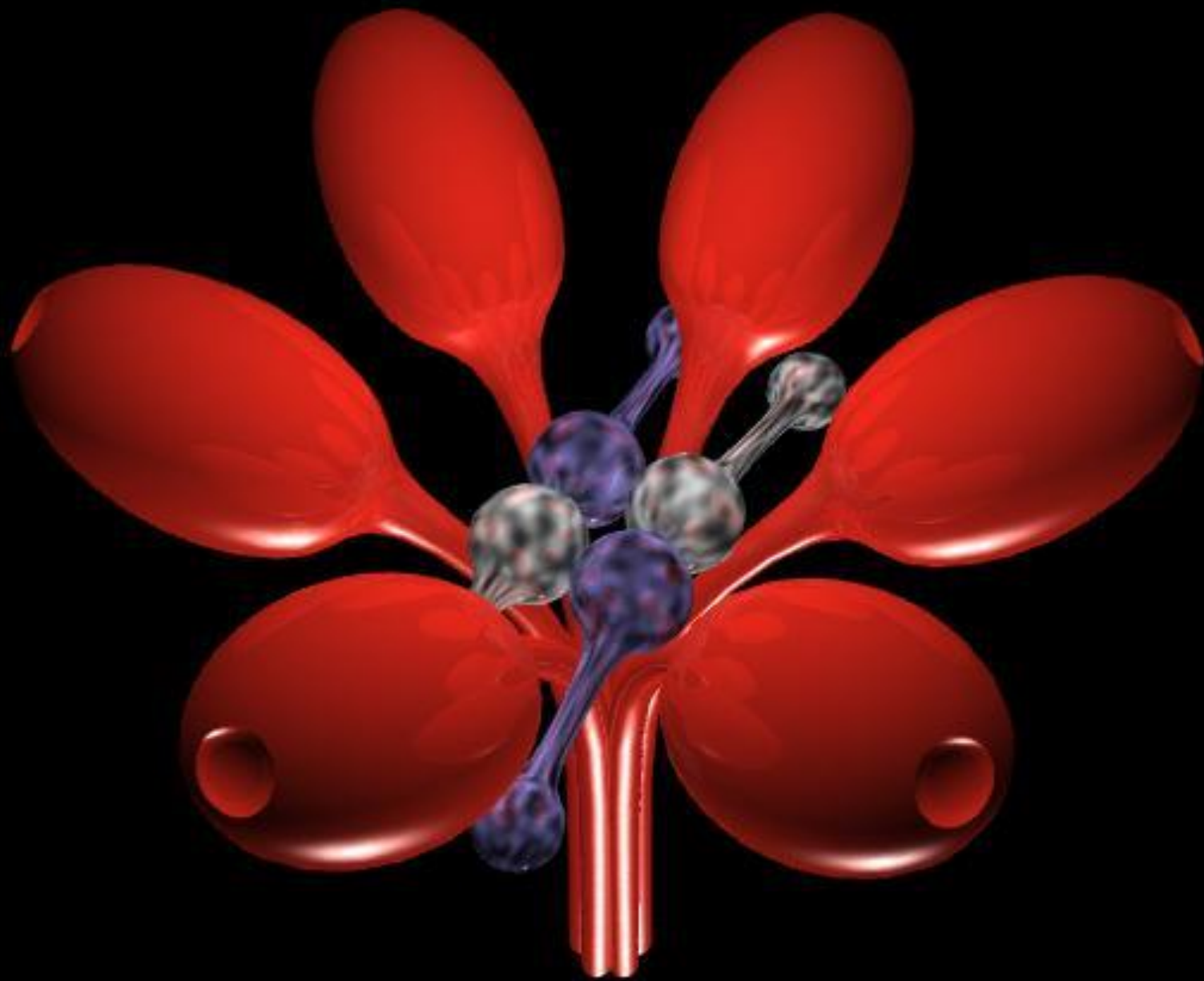
Figura 1. Las proteínas del complemento forman un complejo de ataque a la membrana en las paredes bacterianas que permite su lisis.



C5b inicia la vía del complejo de ataque a membrana que concluye con la formación del MAC o complejo de ataque a membrana que consiste de C5b, C6, C7, C8 y un polímero de C9. MAC es el producto citolítico final de la cascada del complemento. Forma un canal de transmembrana que provoca la lisis osmótica de la célula blanco. Las células de Kupffer y otros tipos de macrófagos ayudan a eliminar a los patógenos cubiertos de complemento.



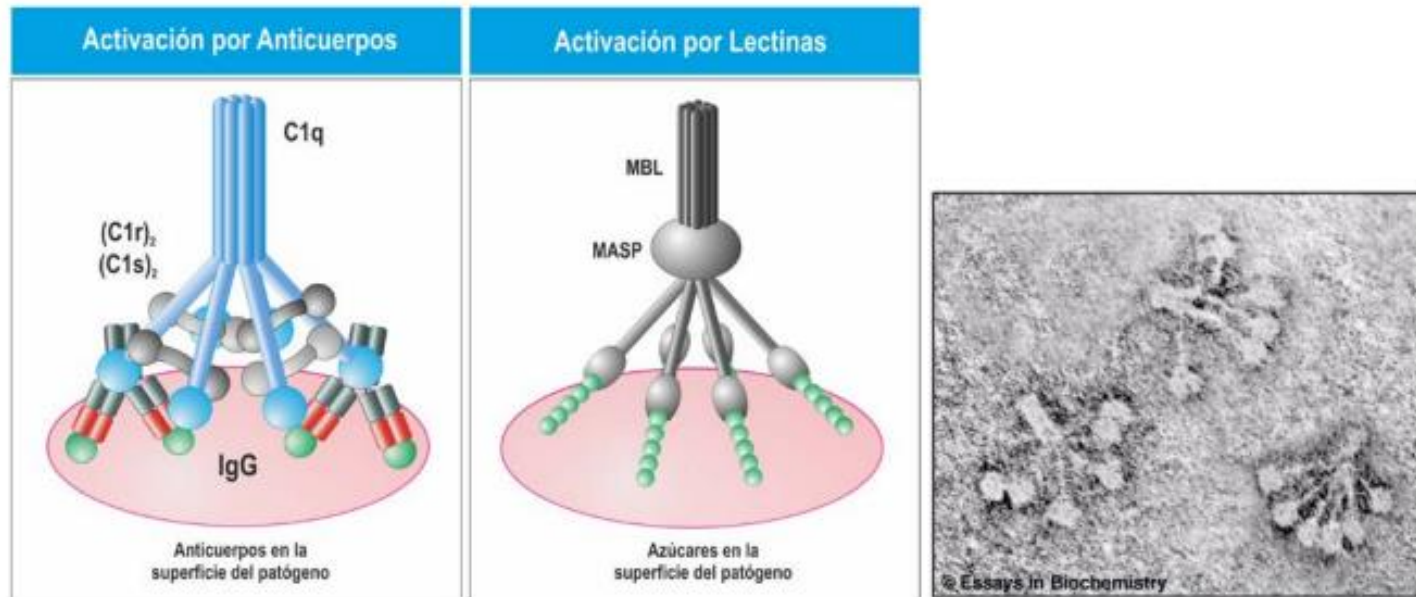
Representación de C1qrs



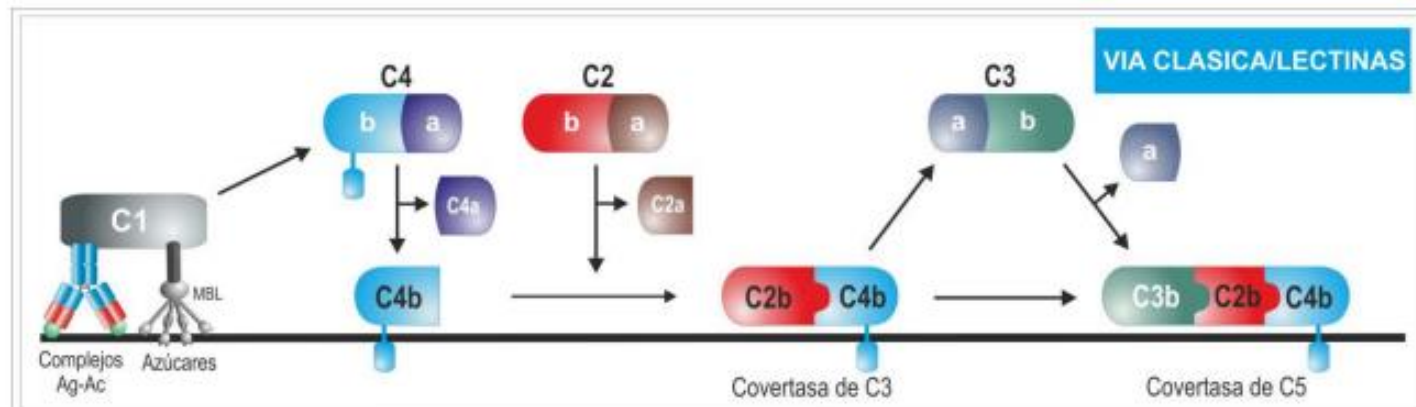
Representación de MAC



El inicio por la vía clásica y la vía de las lectinas es similar, esta última es muy útil en los días previos a la presencia de anticuerpos especialmente en primoinfecciones. A partir de C3 convertasa se unen en eventos iguales



Estructura del complejo C1 y comparación con MBL



Vía clásica y de las lectinas

Via de las lectinas

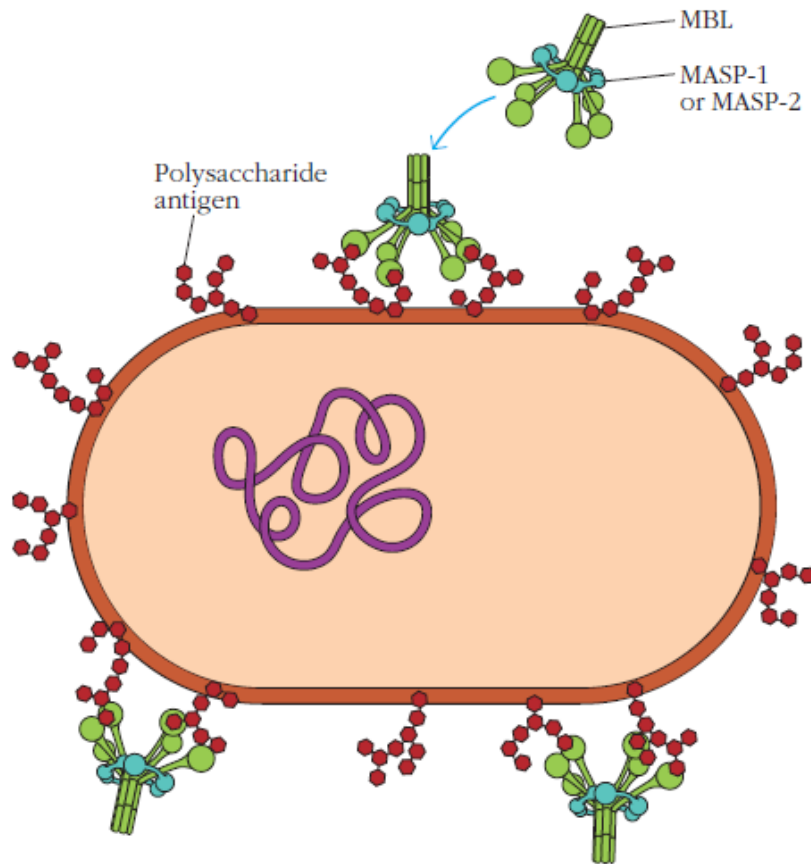


FIGURE 6-7 Initiation of the lectin pathway relies on lectin receptor recognition of microbial cell surface carbohydrates.

Via Alterna

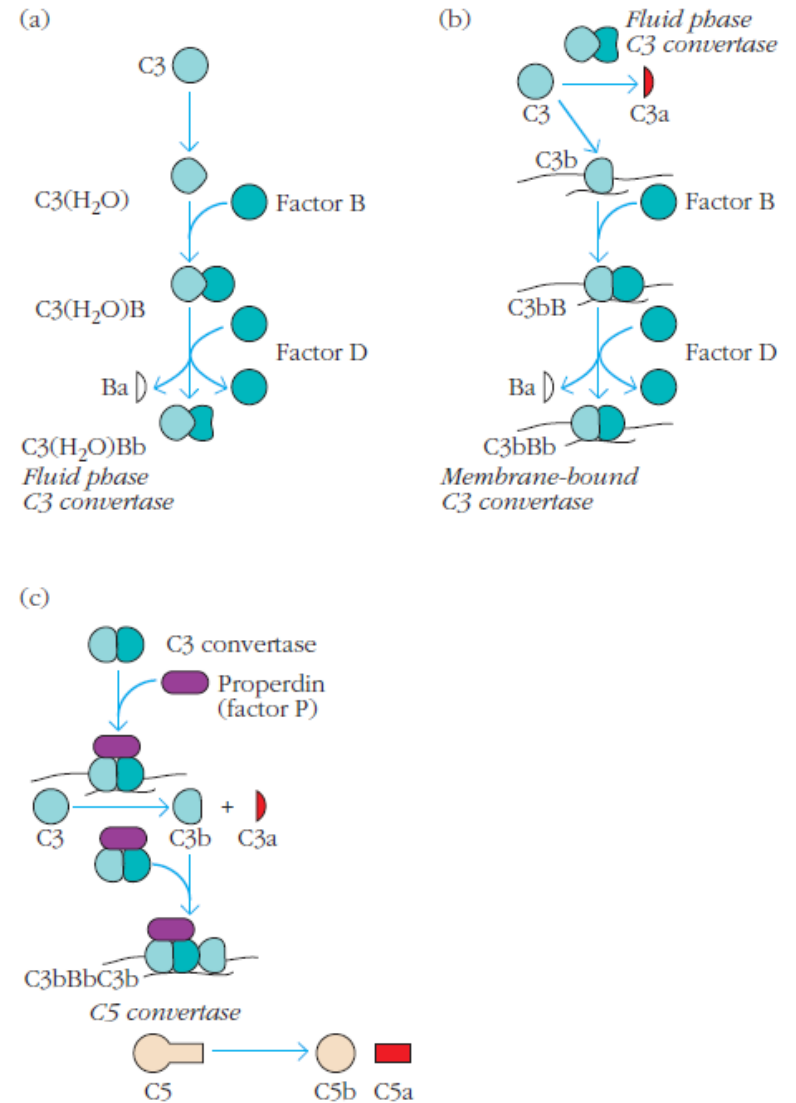
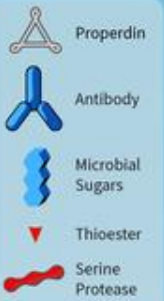


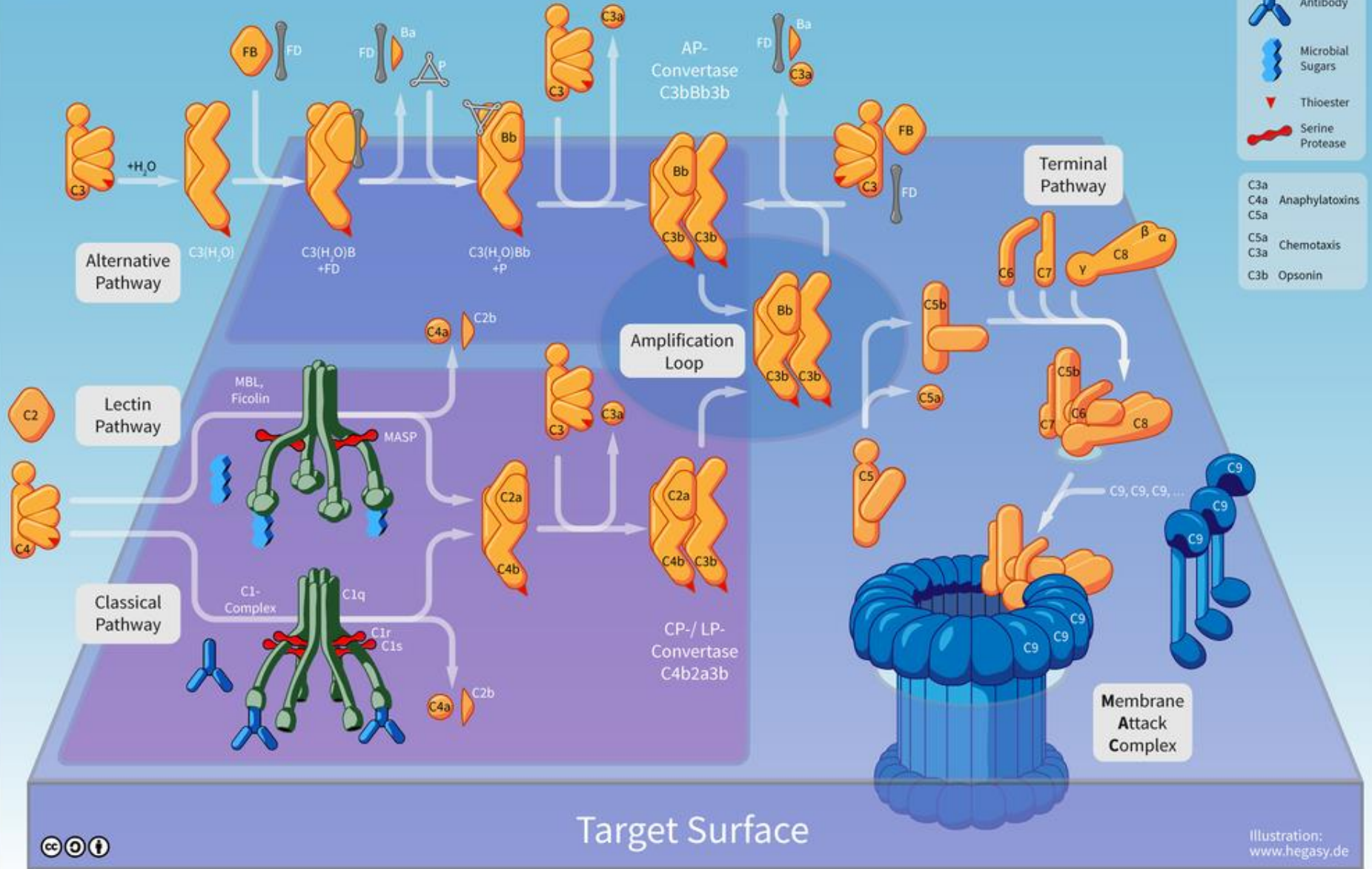
FIGURE 6-8 The initiation of the alternative tickover pathway of complement.



Complement System



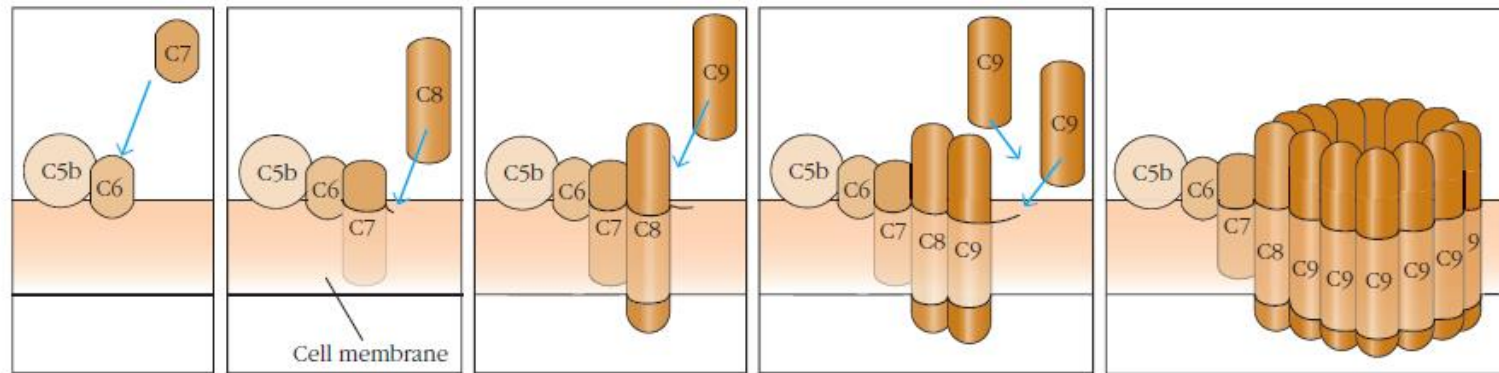
C3a
C4a Anaphylatoxins
C5a
C3a Chemotaxis
C3b Opsonin



Target Surface

Formación del complejo de ataque a membrana (MAC)

(a)



(b)

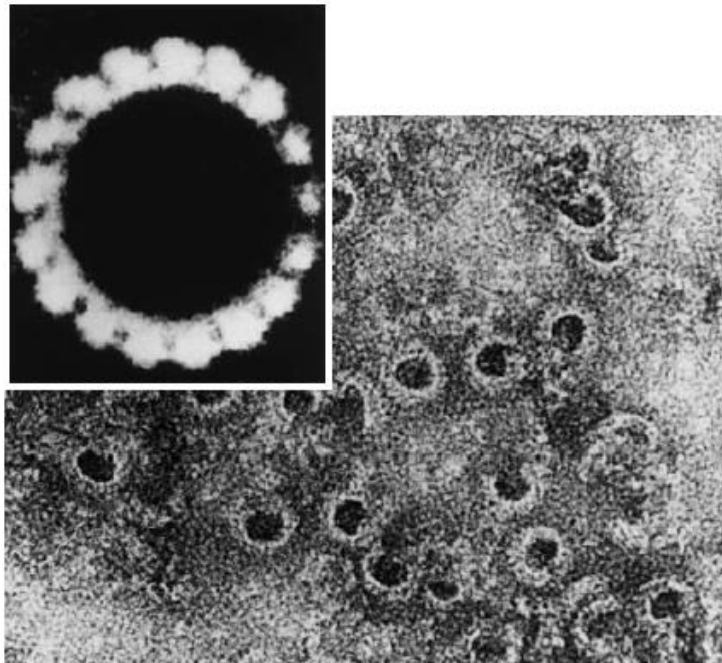


FIGURE 6-10 Formation of the membrane attack complex (MAC). (a) The formation of the MAC showing the addition of C6, C7, C8, and C9 components to the C5b component. (b) Photomicrograph of poly-C9 complex formed by in vitro polymerization of C9 (inset) and complement-induced lesions on the membrane of a red blood cell. These lesions result from formation of membrane-attack complexes. [Part b from E. R. Podack, 1986, *Immunobiology of the Complement System*, G. Ross, ed., Academic Press, Orlando, FL; part b inset from J. Humphrey and R. Dourmashkin, 1969, *The lesions in cell-membranes caused by complement*, *Advances in Immunology*, 11:75.]

Clases de proteínas del sistema complemento con relación a su función

Unión a complejo membrana- antígeno- anticuerpo → C1q
Unión a la manosa en superficie bacteriana → MBL

Actividad enzimática → C1r y C1s
→ C2b Bb D Masp-1 Masp-2

Actividad de opsonina → C3b y C4b

Actividad proinflamatoria → C3a, C4a y C5a

Actividad de ataque a membrana → C5b, C6 , C7, C8 y C9

Actividad reguladora → C1INH, C4bp, CR1, MCP, DAF, H, I, P y CD59

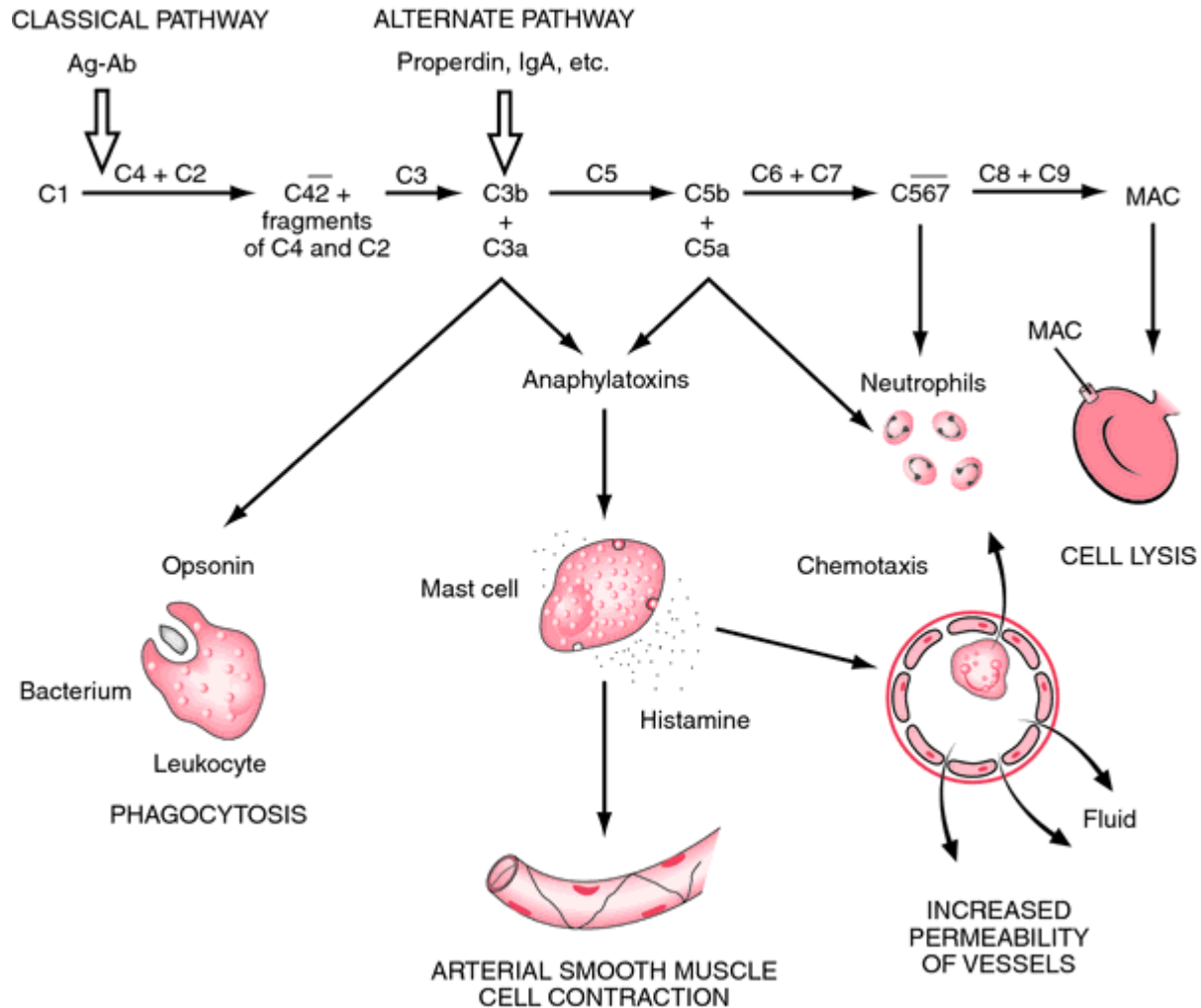
Receptores de los factores del complemento en la membrana : CR1, CR2, CR3, CR4 y C1qR

Comparación de las tres vías

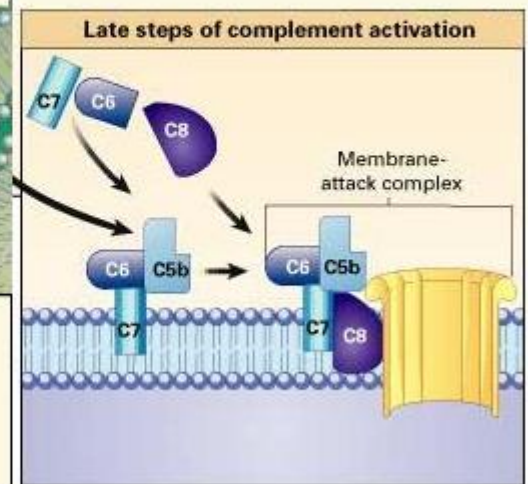
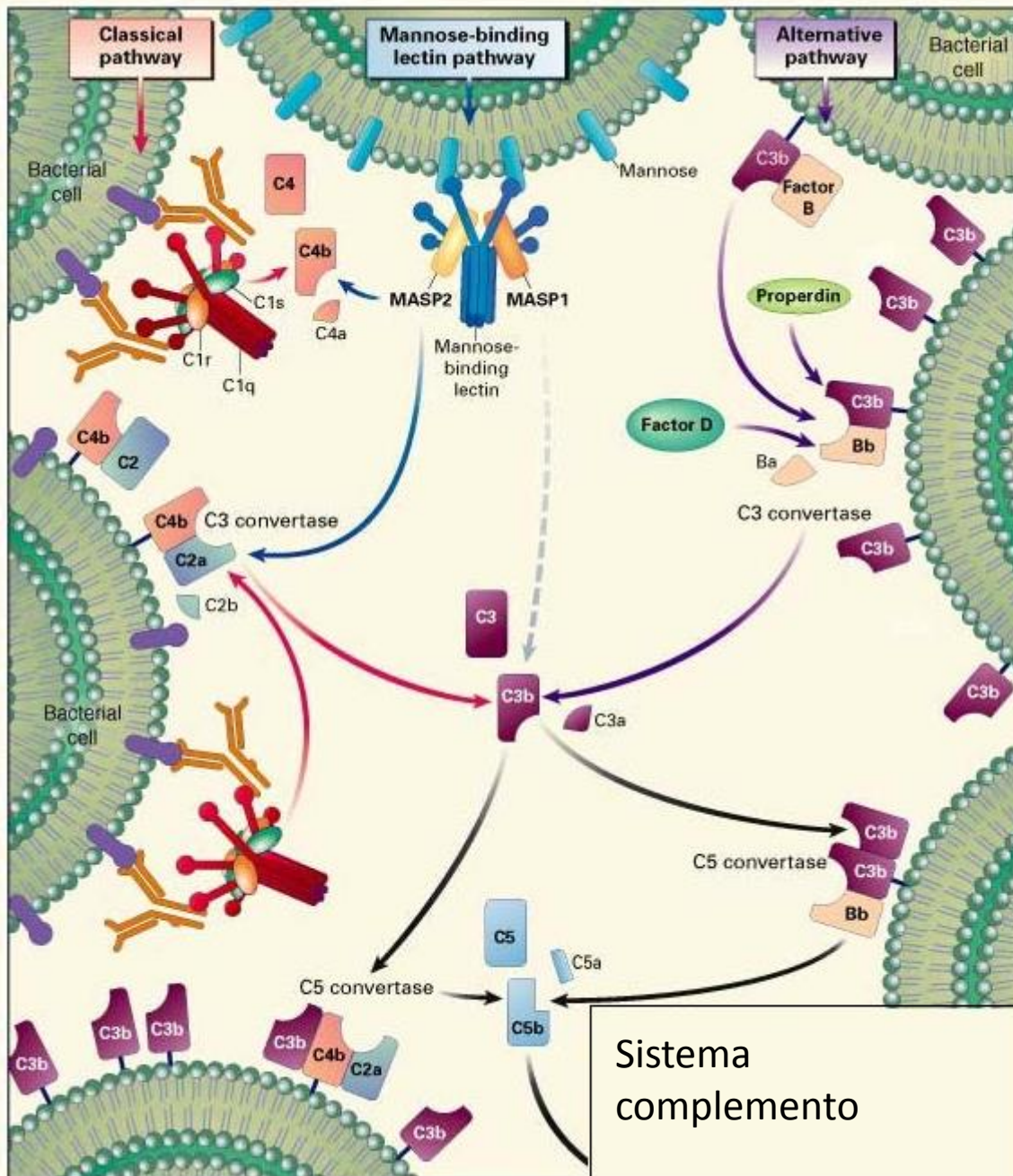
Activation pathway	Classic	Alternative	Lectin
Activator	Ag-Ab Complex	spontaneous hydrolysis of C3	MBL-Mannose Complex
C3-convertase	C4b2a	C3bBb	C4b2a
C5-convertase	C4b2a3b	C3bC3bBb	C4b2a3b
MAC development	C5b+C6+C7+C8+C9		

Piensen ustedes lo peligroso que puede ser este sistema si se activa en momentos inapropiados o con intensidad exagerada. El sistema debe por lo tanto ser regulado. Esto se logra mediante proteínas de control que están presentes en una mayor concentración en el plasma sanguíneo que las proteínas de la vía del complemento. Algunas proteínas de control están presentes en las membranas de las células propias previniendo que sean atacadas por el complemento. Un ejemplo es CD59 que se conoce como protectina ya que inhibe la polimerización durante la formación del MAC. La vía clásica es inhibida en su inicio por C1 inhibidor que se une a C1 para impedir su activación. La C3 convertasa puede ser inhibida el factor acelerador del decaimiento (DAF) que se une a membranas plasmáticas de eritrocitos. Hay otras formas de regulación que no ahondaremos en esta ocasión.

Interacción del complemento con otros componentes tisulares



RESUMEN DE LAS TRES VIAS



Principales actividades biológicas del complemento		
1. Defensa del huésped contra la infección → Inflamación	Opsonización	Fragmentos de C3 y C4 unidos covalentemente
	Quimiotaxis y activación de leucocitos	Anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a) y sus receptores en leucocitos
	Lisis de células bacterianas	Complejo de ataque a membrana MAC (C5b a C9)
2. Interfase entre Inmunidad innata y adaptativa	Aumento de la respuesta de anticuerpos	C3b y C4b unido a complejos inmunes y antígeno Receptores de C3 en cels. B y CPAs
	Facilitación de la memoria inmunológica	C3b y C4b unido a complejos inmunes y antígeno Receptores de C3 en células foliculares dendríticas
3. Remoción de restos	Remoción de complejos inmunes desde los tejidos	C1q; fragmentos de C3 y C4
	Remoción de células apoptóticas	C1q; fragmentos de C3 y C4

Acción pro-inflamatoria

Anaphylatoxins and inflammatory response

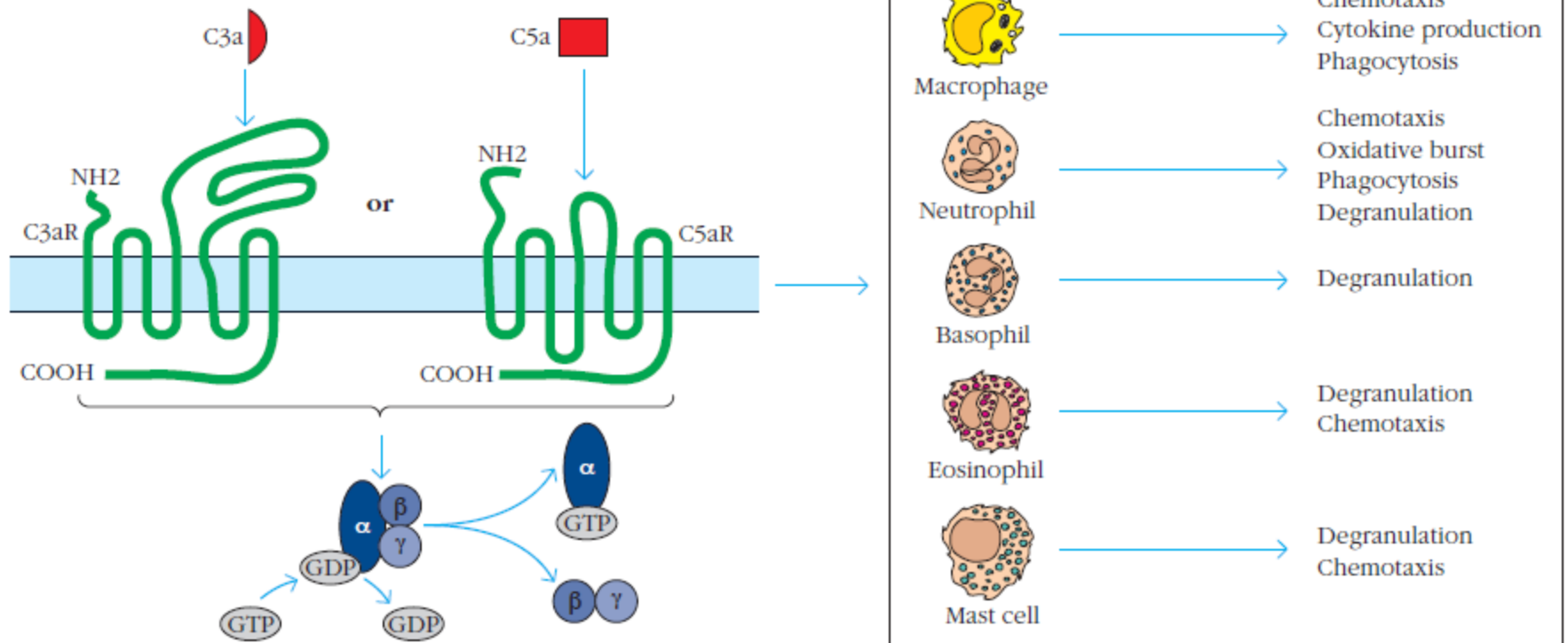


FIGURE 6-12 Binding of the anaphylatoxins C3a and C5a to the G-protein-coupled receptors C3aR and C5aR. The C3aR and C5aR receptors are members of the G-protein-coupled receptor family described in Chapter 4. Binding of the anaphylatoxins to these receptors stimulates the release of proinflammatory mediators from macrophages, neutrophils, basophils, eosinophils, and mast cells, as indicated. [Adapted from J. R. Dunkelberger and W.-C. Song, 2010, *Complement and its role in innate and adaptive immune responses*, Cell Research 20:34–50, Figure 3B.]

Opsonización y fagocitosis

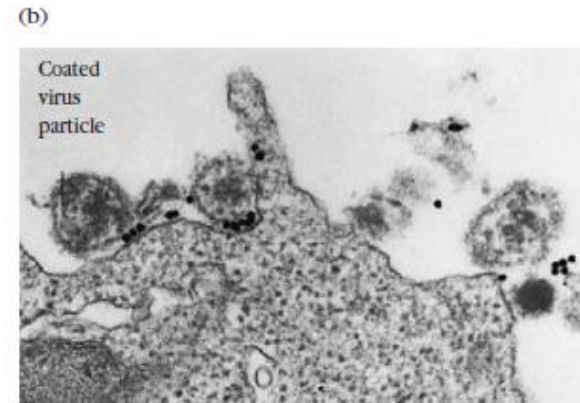
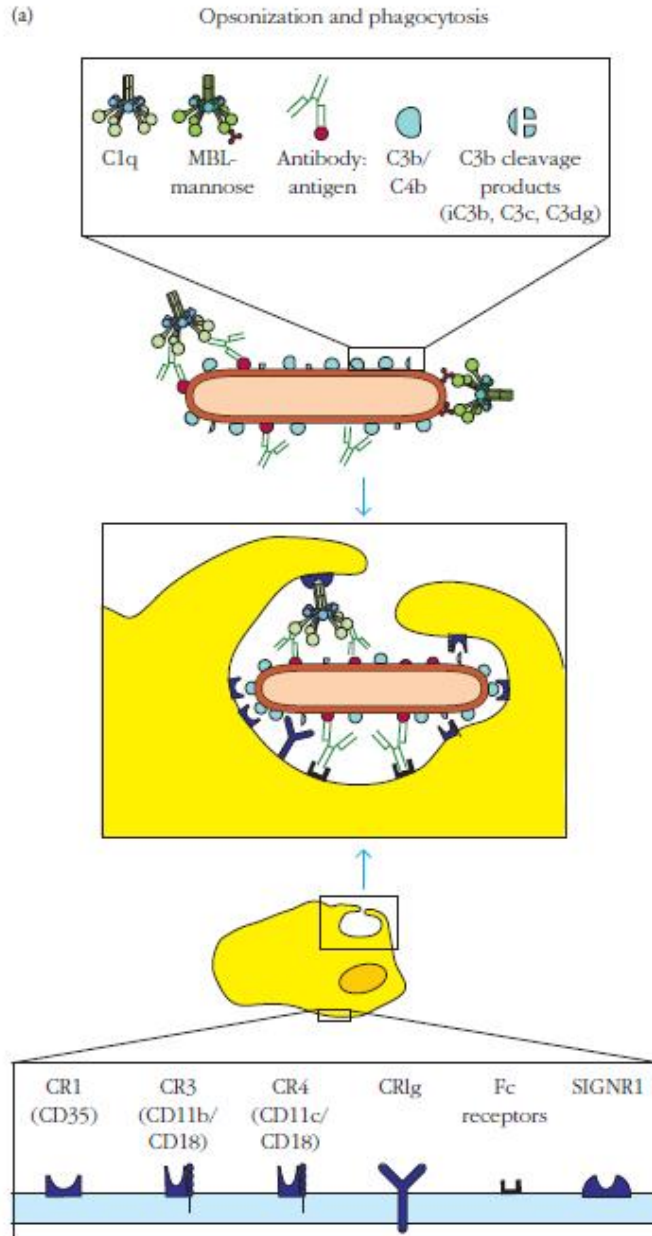


FIGURE 6-13 Opsonization of microbial cells by complement components and antibodies. (a) Phagocytosis is mediated by many different complement receptors on the surface of macrophages and neutrophils, including CR1, CR3, CR4, and CR1g. Phagocytes, using their Fc receptors, also bind to antigens opsonized by antibody binding. (b) Electron micrograph of Epstein-Barr virus coated with antibody and C3b and bound to the Fc and C3b receptor (CR1) on a B lymphocyte. [Part b from N. R. Cooper and G. R. Nemerow, 1986, *Immunobiology of the Complement System*, G. Ross, ed., Orlando, FL: Academic Press.]

Eliminación de complejos inmunes

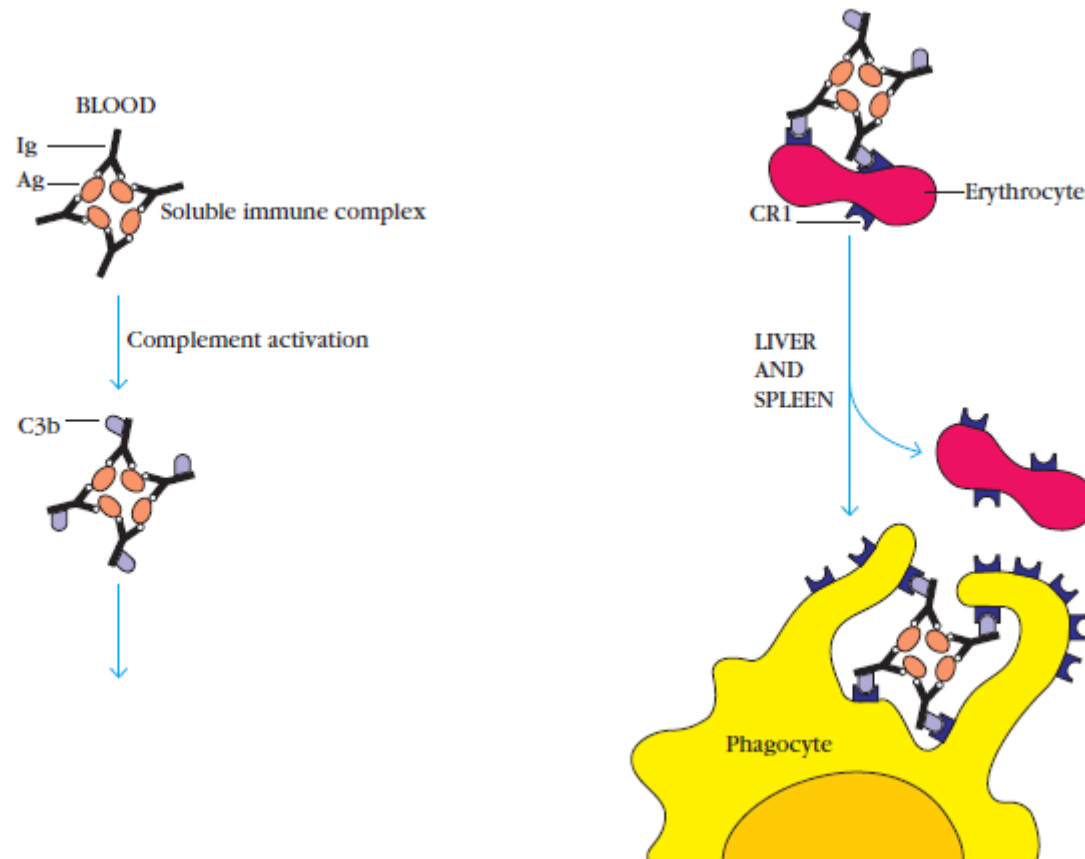


FIGURE 6-14 Clearance of circulating immune complexes by reaction with receptors for complement products on erythrocytes and removal of these complexes by receptors on macrophages in the liver and spleen.

Activación de linfocitos B

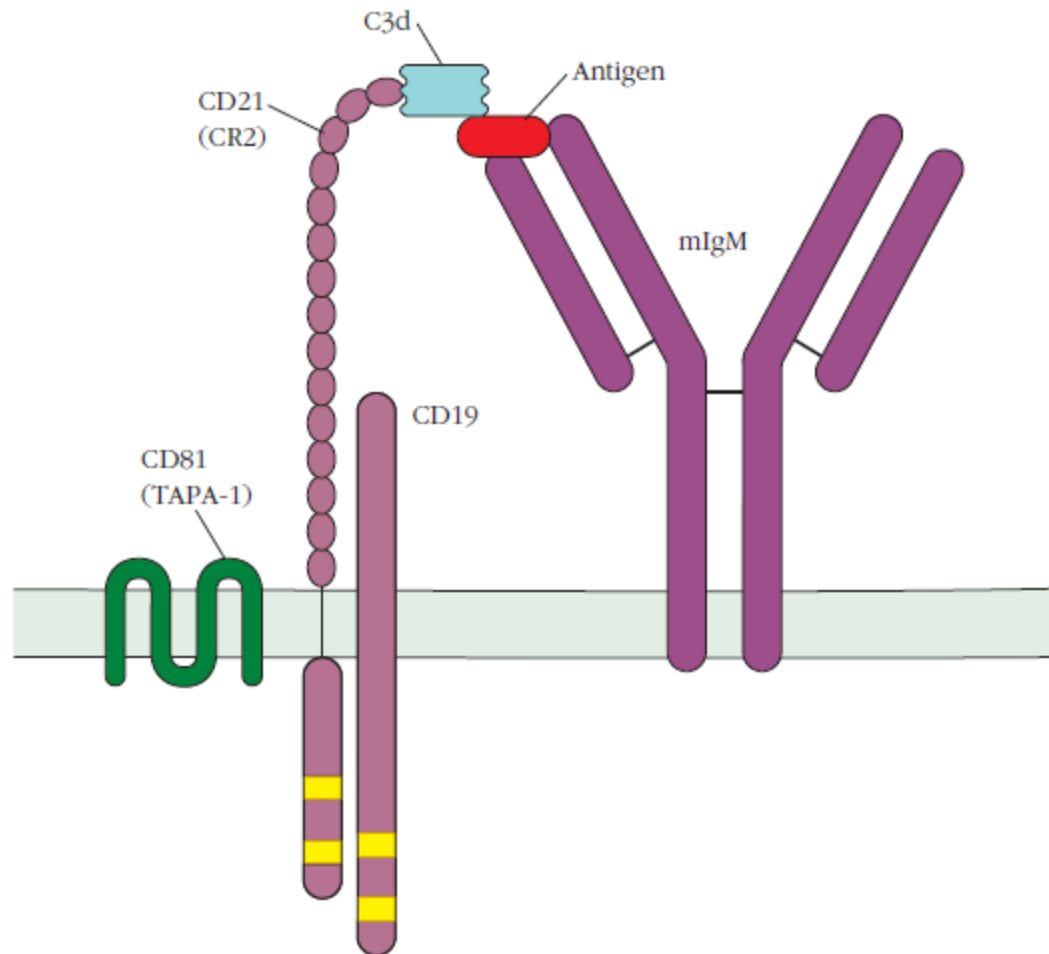


FIGURE 6-11 Coligation of antigen to B cells via IgM and CD21. The B-cell coreceptor is a complex of the three cell membrane molecules, CD21 (CR2), CD81 (TAPA-1), and CD19. The CD19 component is important in BCR antigen receptor signaling. Antigen that has been covalently bound to fragments of the C3 complement compo-

nent is bound by both the immunoglobulin BCR and by the CD21 complement receptor, thus significantly increasing the avidity of the cell receptors for the antigen and allowing lower concentrations of antigen to trigger B-cell activation.

Evasión microbiana de la acción del complemento

TABLE 6-5 Some microbial complement evasion strategies

Complement evasion strategy	Example
Interference with antibody-complement interaction	Antibody depletion by Staphylococcal protein A Removal of IgG by Staphylokinase
Binding and inactivation of complement proteins	<i>S. aureus</i> protein SCIN binds and inactivates the C3bBb C3 convertase Parasite protein C2 receptor trispanning protein disrupts the binding between C2 and C4
Protease-mediated destruction of complement component	Elastase and alkaline phosphatase from <i>Pseudomonas</i> degrade C1q and C3/C3b ScpA and ScpB from <i>Streptococcus</i> degrade C5a
Microbial mimicry of complement regulatory components	<i>Streptococcus pyogenes</i> M proteins bind C4BP and factor H to the cell surface, accelerating the decay of C3 convertases bound to the bacterial surface <i>Variola</i> and <i>Vaccinia</i> viruses express proteins that act as cofactors for factor I in degrading C3b and C4b

En Resumen

<https://www.immunomedia.org/sistema-de-complemento-via-de-las-lectinas/>

