



# Sistema Complemento

Alessandra Barone

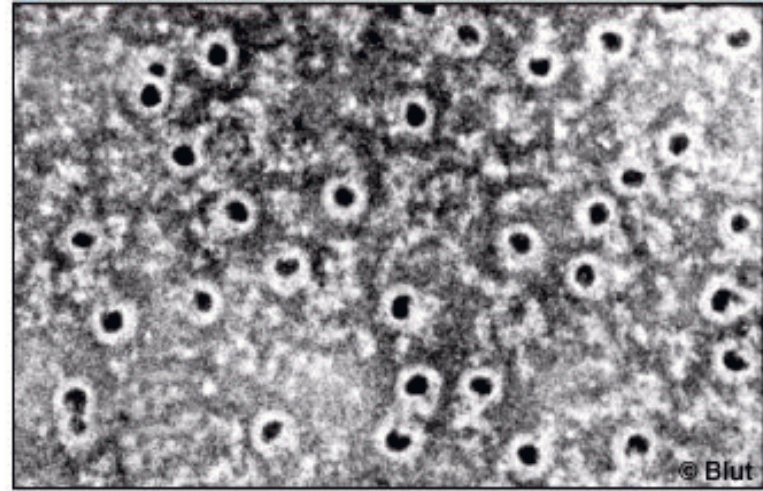
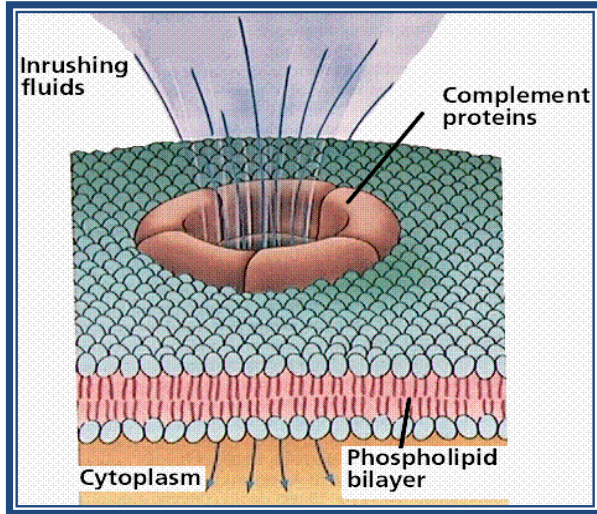
# Sistema complemento

- Sistema formado por um conjunto de proteínas séricas que quando ativadas apresentam a função de opsonização de microrganismos, recrutamento de células fagocíticas e destruição de microrganismos.

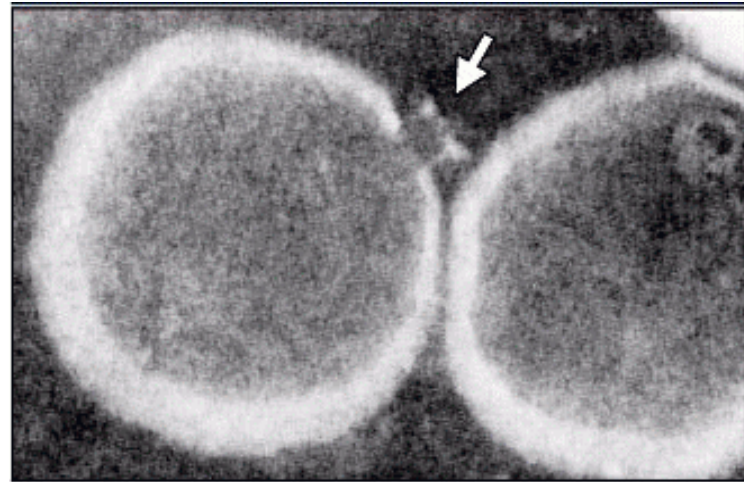
# Sistema complemento

- As proteínas dos sistema complemento são consideradas como zimogênios, ou seja, são proteínas inativas que podem ser ativadas apresentando capacidade proteolítica.
- A ativação do sistema complemento é baseado em um conjunto de reações em cascatas proteolíticas que podem levar até a formação do complexo de ataque a membrana – **MAC**.

# Sistema complemento

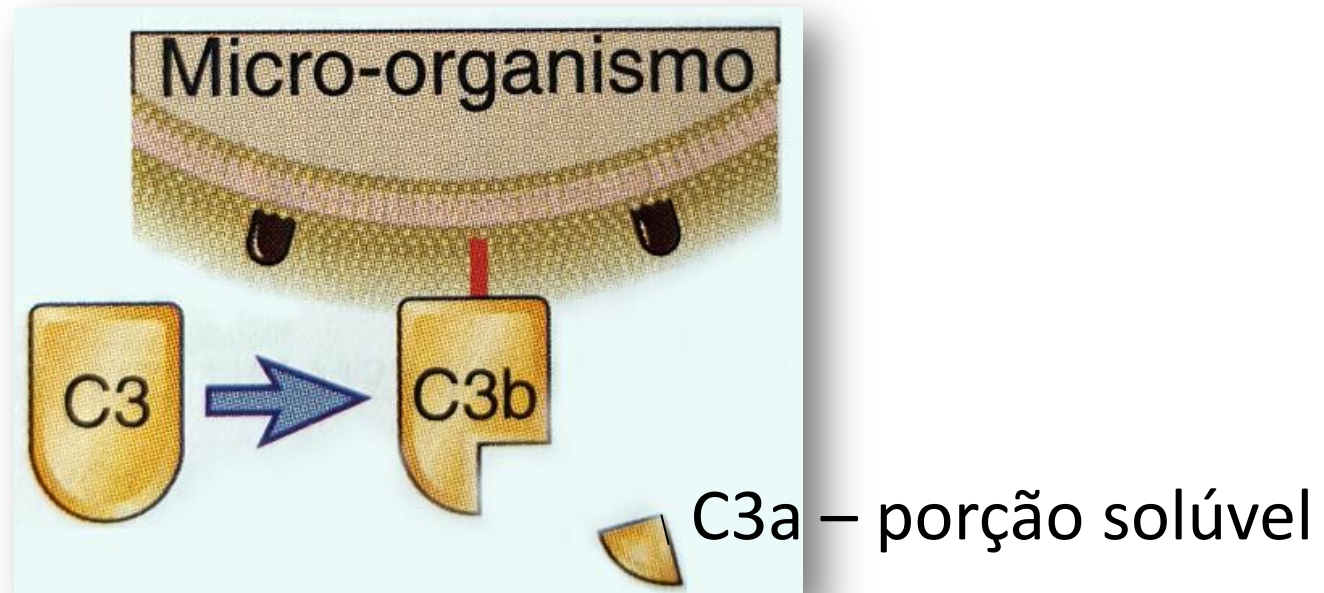


MAC



# Sistema complemento

- Quando uma enzima atua sobre uma proteína inativa do sistema complemento, produz-se uma fração que fica aderida covalentemente as membranas celulares e ou imuno complexos e uma fração solúvel biologicamente ativa.



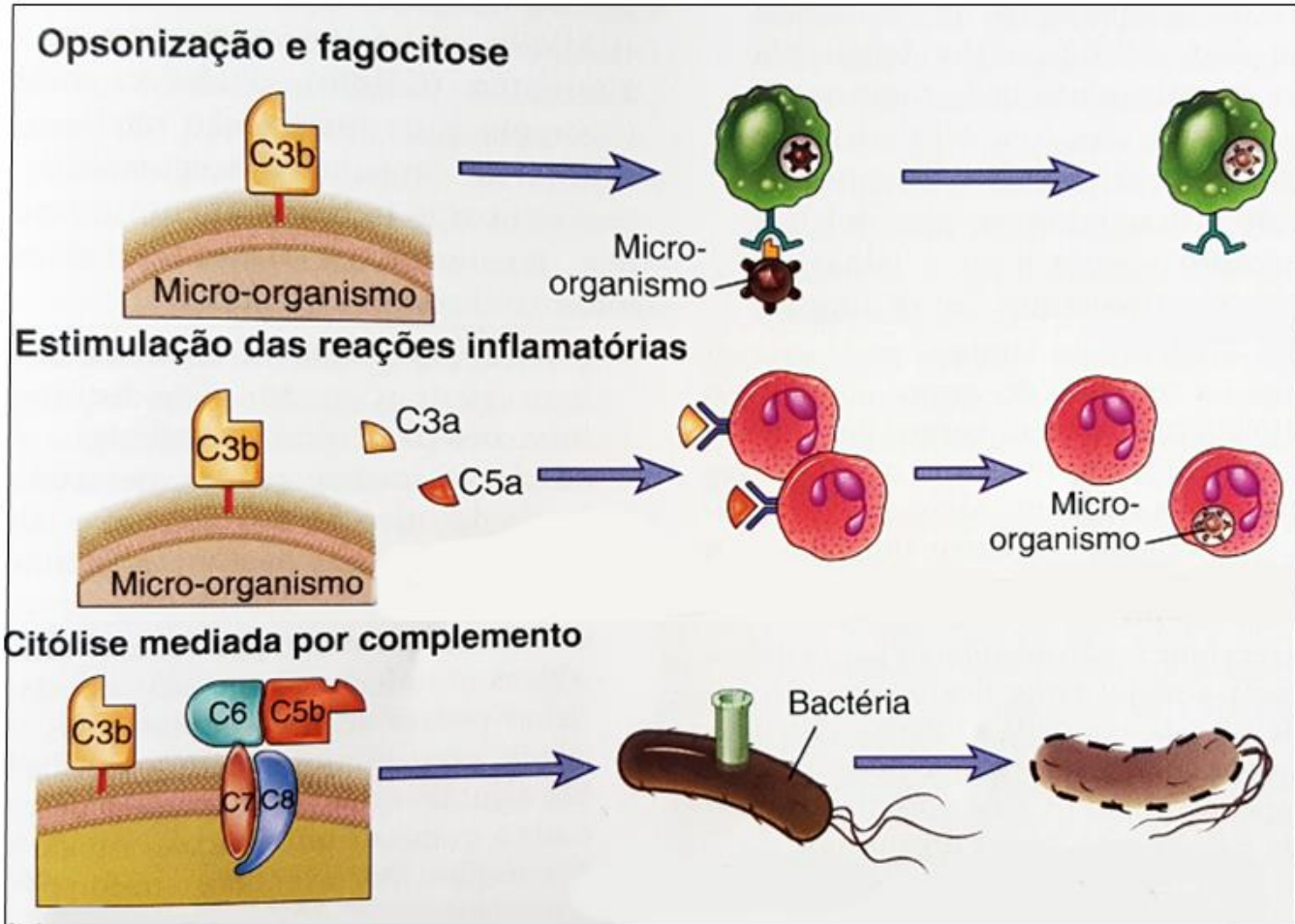
# Sistema complemento

- A ativação do sistema complemento acontece de forma espontânea em baixos níveis e deve ser regulada por proteínas regulatórias para que não seja prejudicial ao hospedeiro

# Sistema complemento

- Funções gerais do sistema complemento
  - Opsonização e fagocitose
    - Complemento e receptor de complemento
  - Estimulação das reações inflamatórias
    - Anafilatoxinas e receptores de NE e mastócitos
  - Citólise mediada por complemento
    - MAC

# Sistema complemento





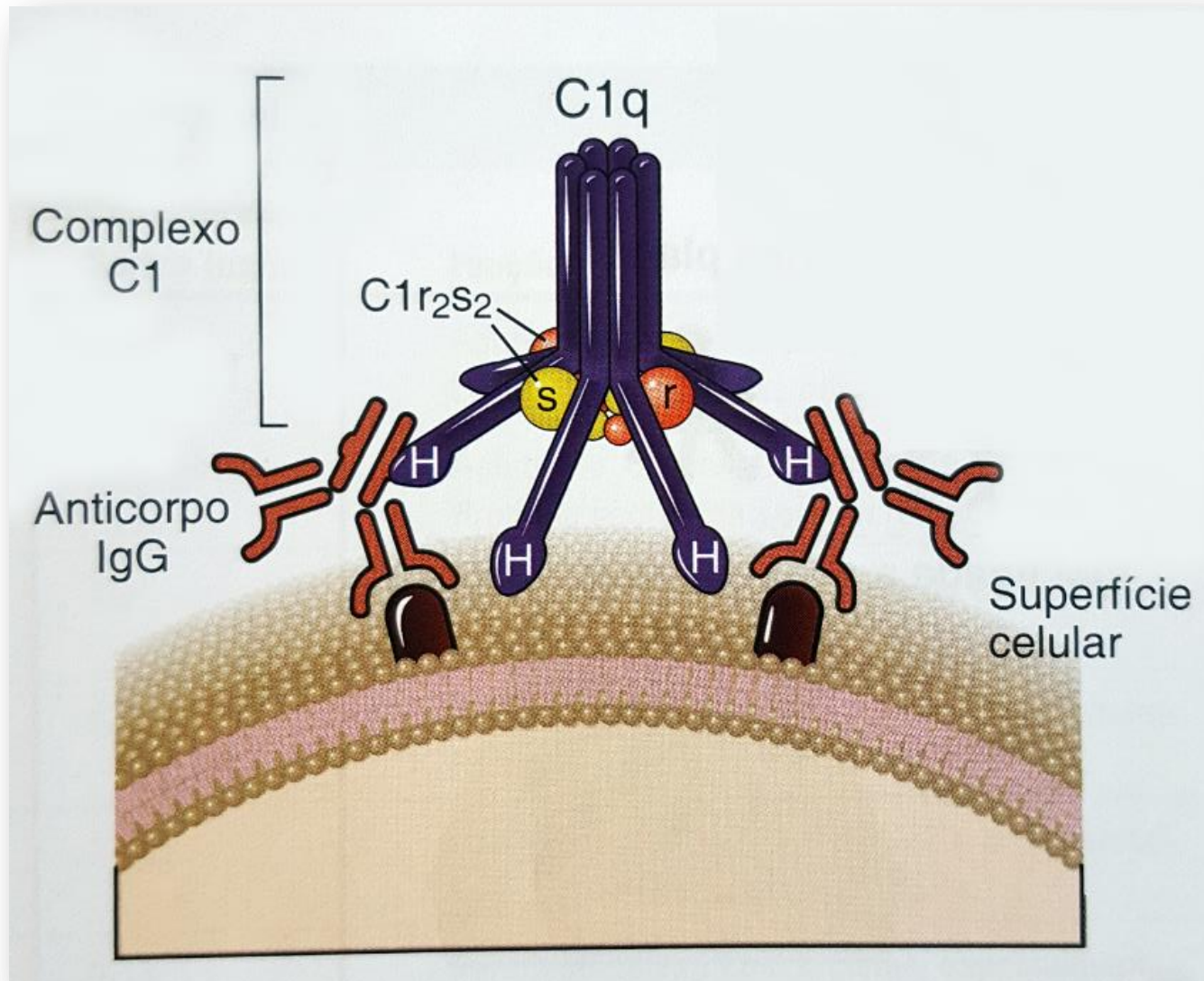
# Sistema complemento

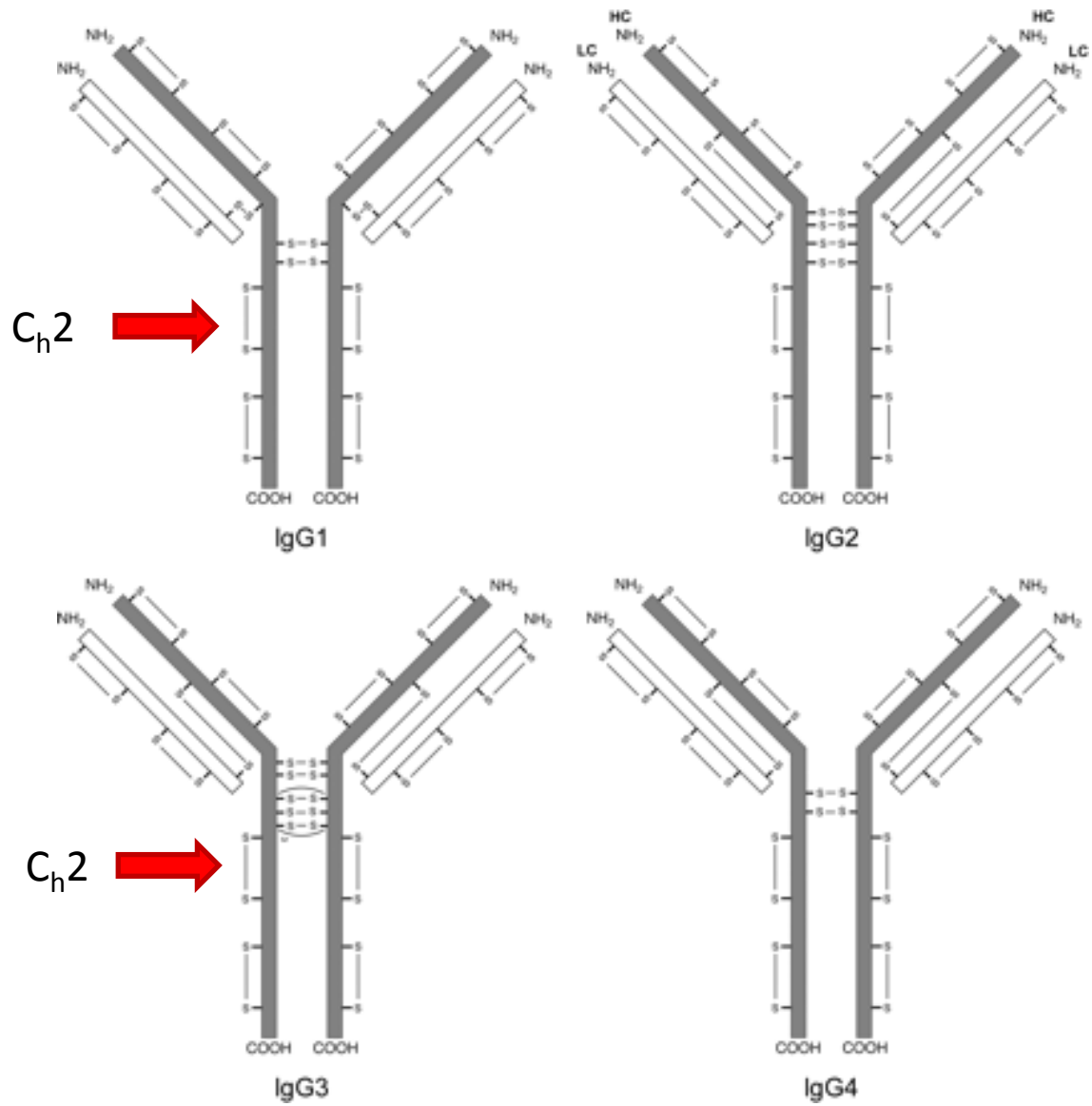
- A ativação do sistema complemento pode ser baseada em três vias:
  - Via clássica
  - Via alternativa
  - Via da lectina

# Sistema complemento

- Via clássica
  - Primeira via a ser descoberta
  - Depende da ligação do anticorpo com o antígeno
  - É iniciada pela ligação da proteína C1 a porção fc dos anticorpos ( domínio C<sub>h</sub>2 para IgG e C<sub>h</sub>3 para IgM)

# Sistema complemento



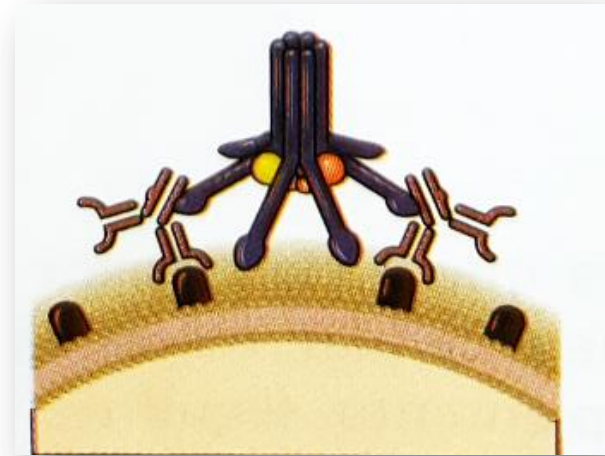
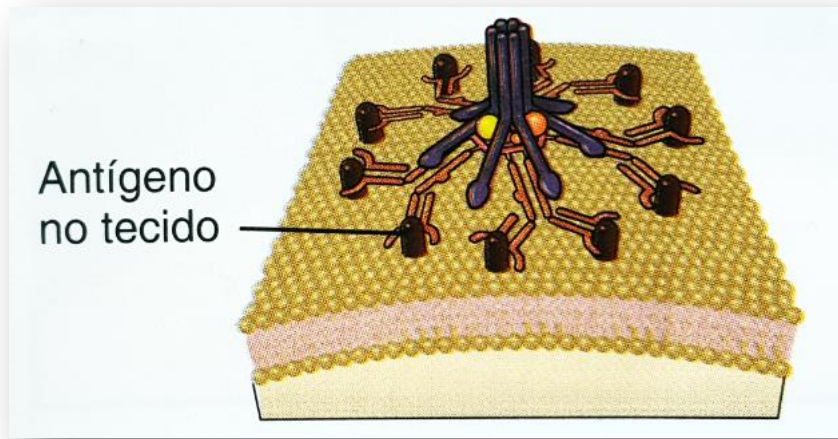


# Sistema complemento

- A proteína C1 do sistema complemento é um complexo protéico formado por 3 subunidades: C1r, C1s e C1q
- Normalmente inserido quando anticorpos estão ligados a membranas celulares dos microrganismos e não quando há complexos imunes circulantes

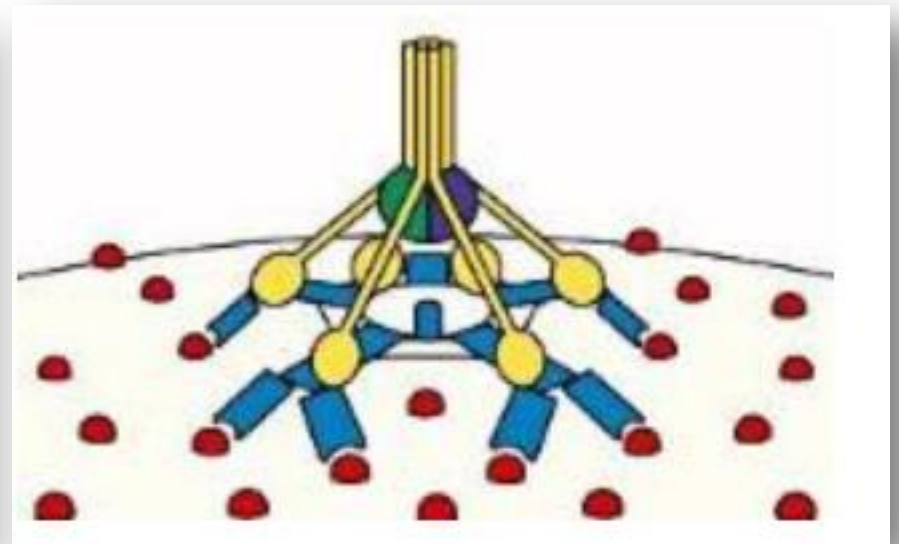
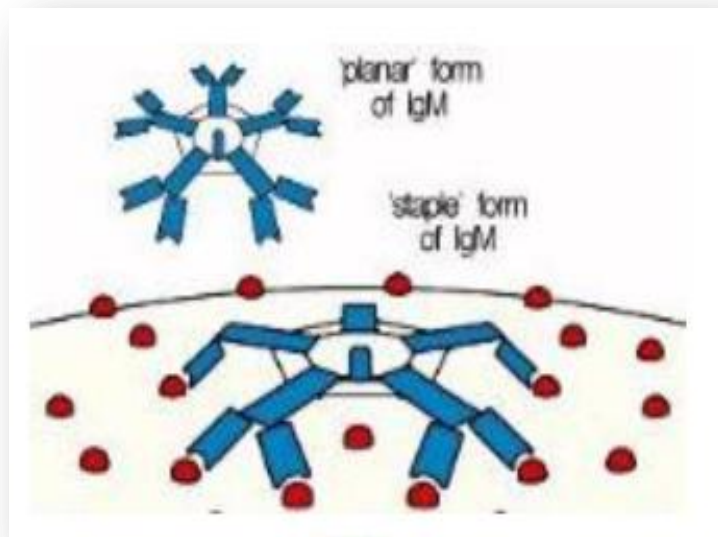
# Sistema complemento

- C1q: reconhecimento molecular e ligação a porção fc dos anticorpos
  - Necessidade de ligação mínima a duas cadeias pesadas de ac diferentes



IgM: ligante mais eficiente de complemento

# Sistema complemento



Ligação ao domínio  $C_h3$  da IgM

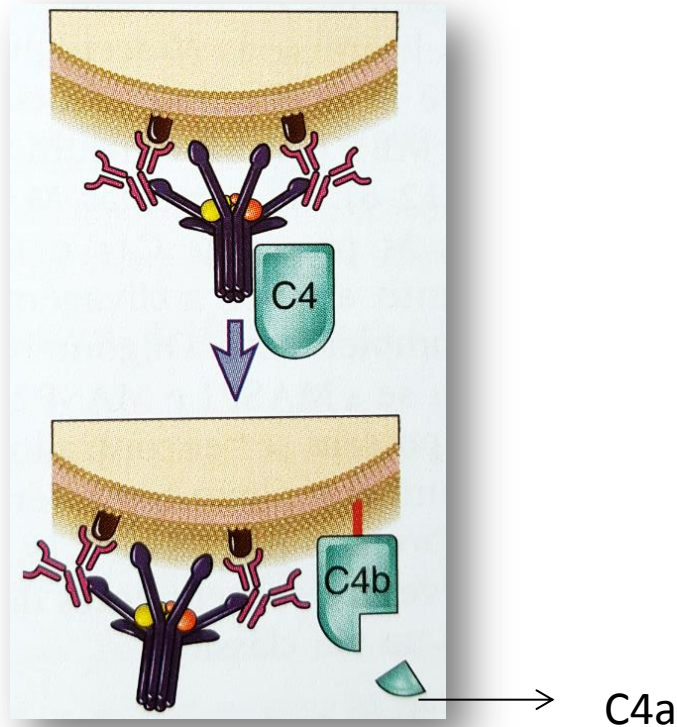
# Sistema complemento

- C1r e C1s: são proteases encontrada em pares formando um tetrâmero
- A ligação da C1q ao anticorpo promove ativação enzimática da C1r
- C1r cliva e ativa a C1s que dá continuidade a cascata de ativação



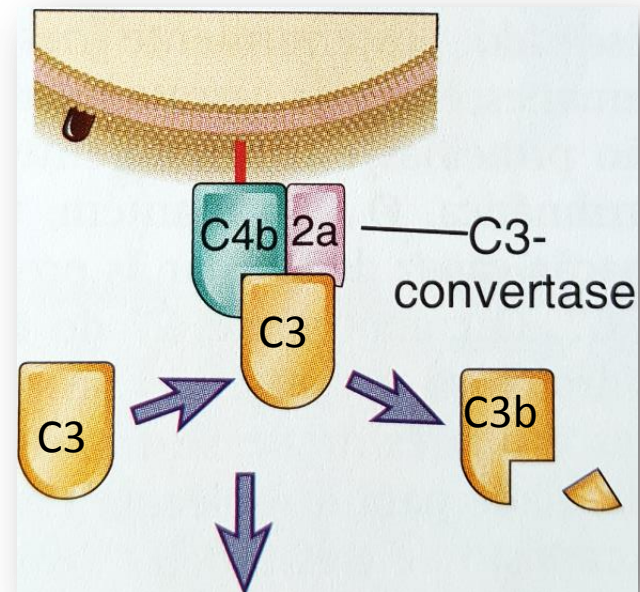
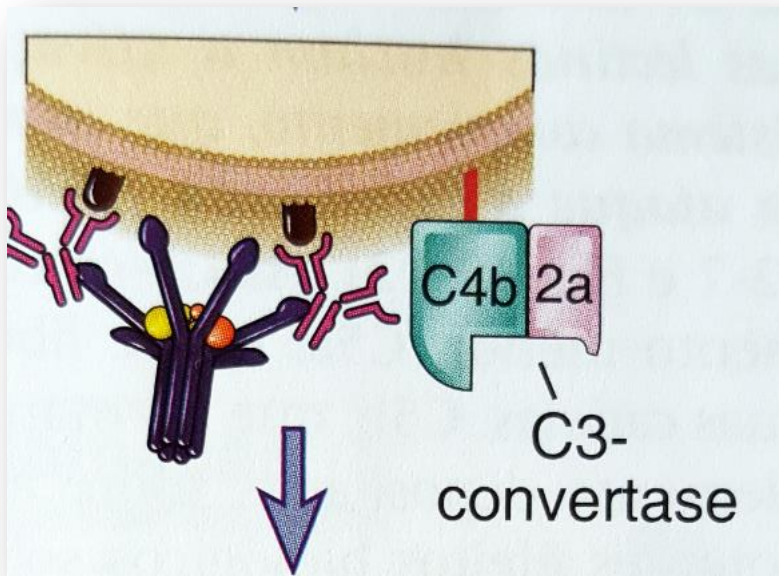
# Sistema complemento

- C1s ativa C4 que é clivada em dois fragmentos: C4a(solúvel) e C4B que se fixa a membrana ou ao complexo ag/ac



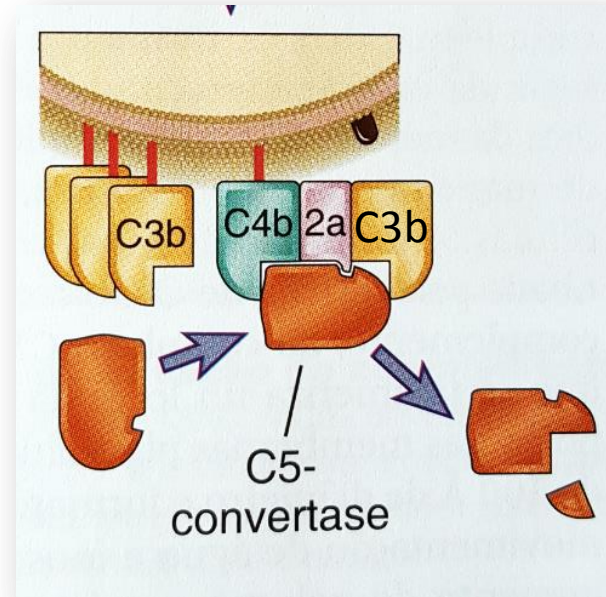
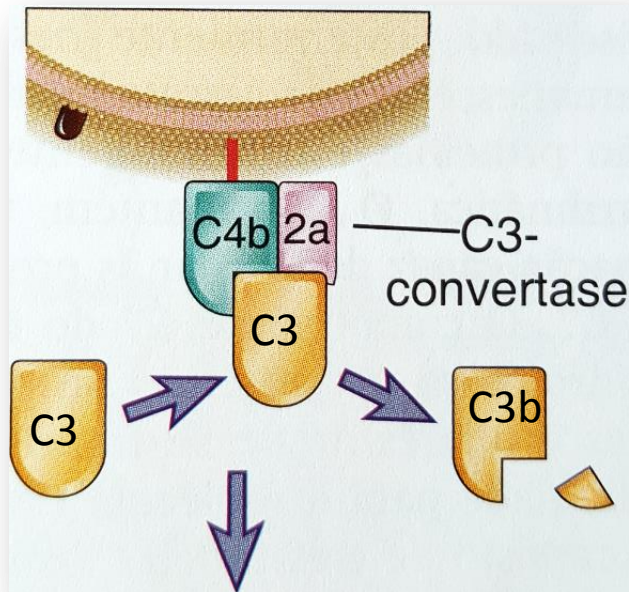
# Sistema complemento

- Aproximação de C2 ao complexo
- C2 é clivada por C1s em C2a e C2b
- C2b é aderido ao complexo formando a convertase de C3



# Sistema complemento

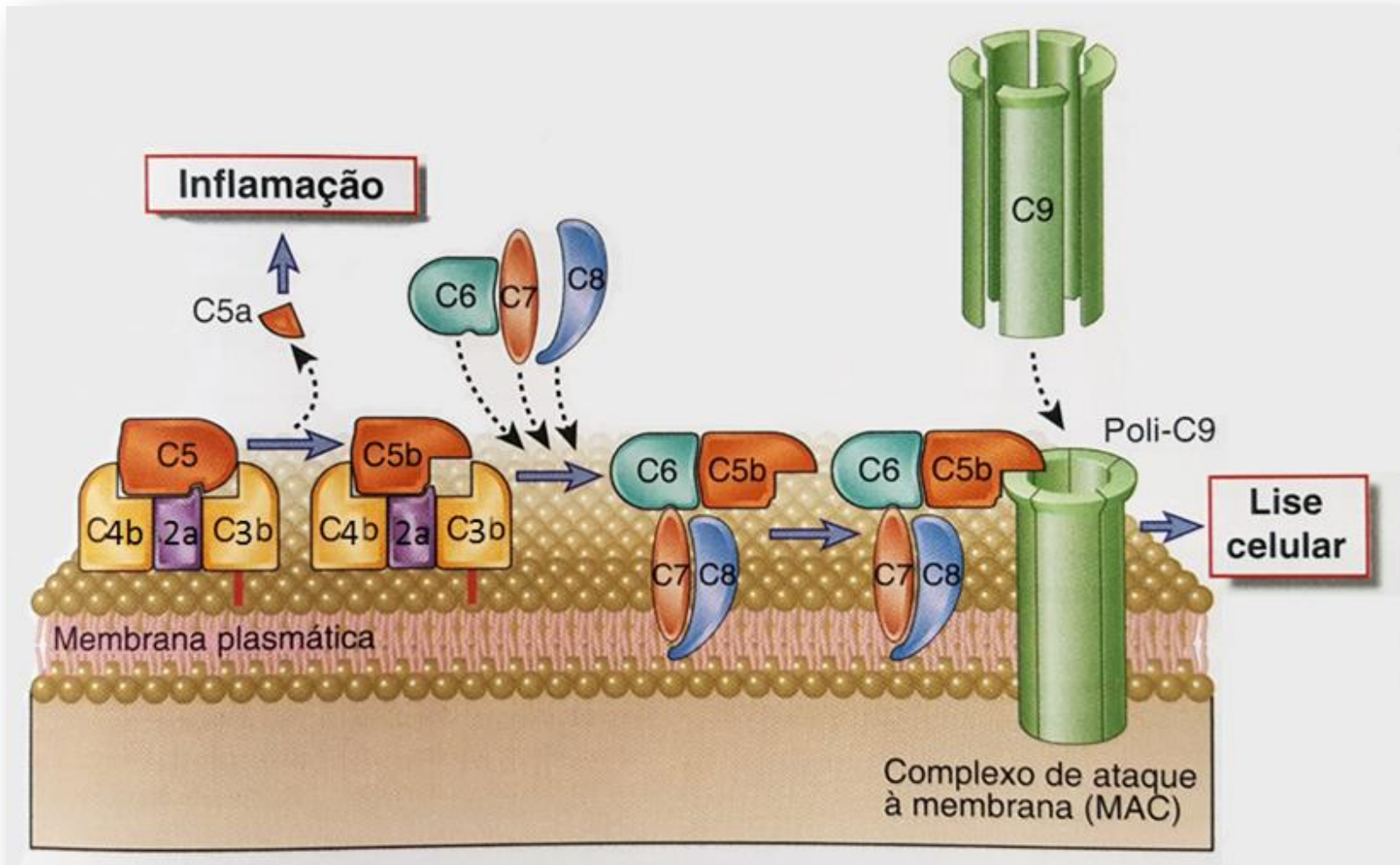
- Conversão de C3 em C3b e C3a
- C3b é depositado na membrana ou liga-se ao complexo C4b2a
- Formação do complexo C4b2a3b que é a convertase de C5



# Sistema complemento

- Clivagem de C5 em C5a(solúvel) e C5b que é ligado ao complexo
- Inserção das proteínas C6, C7, C8 e C9 ao complexo para formação do MAC

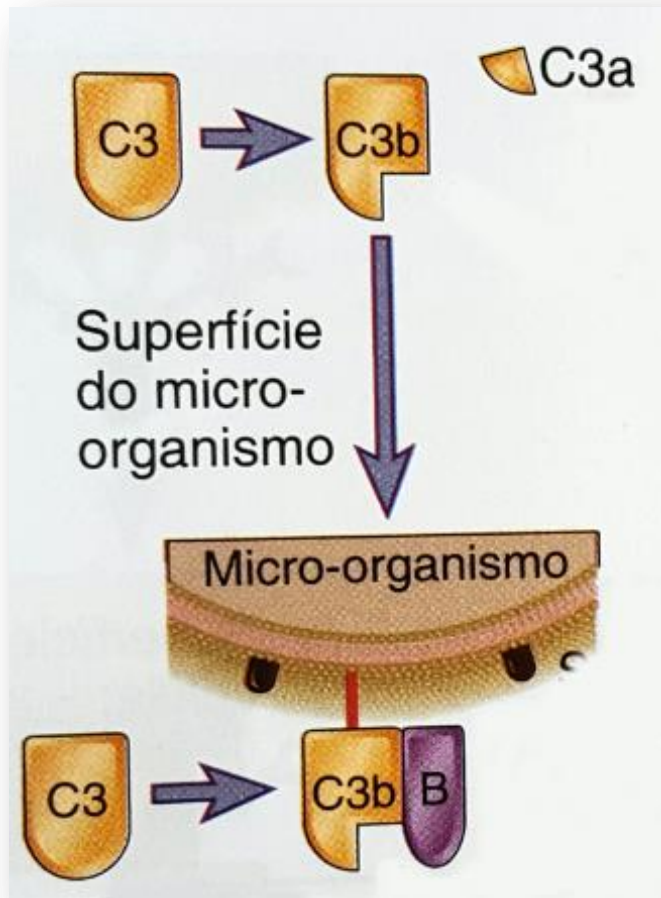
# Sistema complemento



# Sistema complemento

- Via alternativa:
  - Desencadeada quando a proteína do sistema complemento C3 reconhece determinados antígenos presentes na superfície de microrganismos (ex. camada de LPS)
  - Mais específico na imunidade inata
  - Independe da ligação com anticorpos

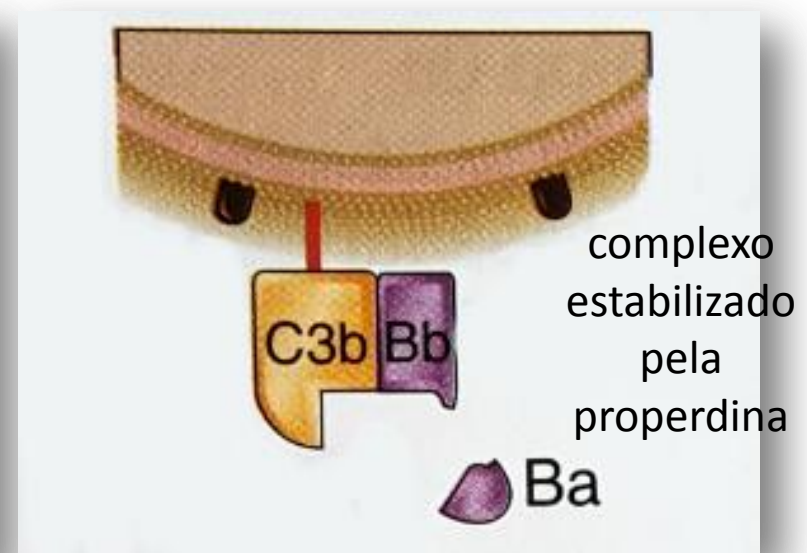
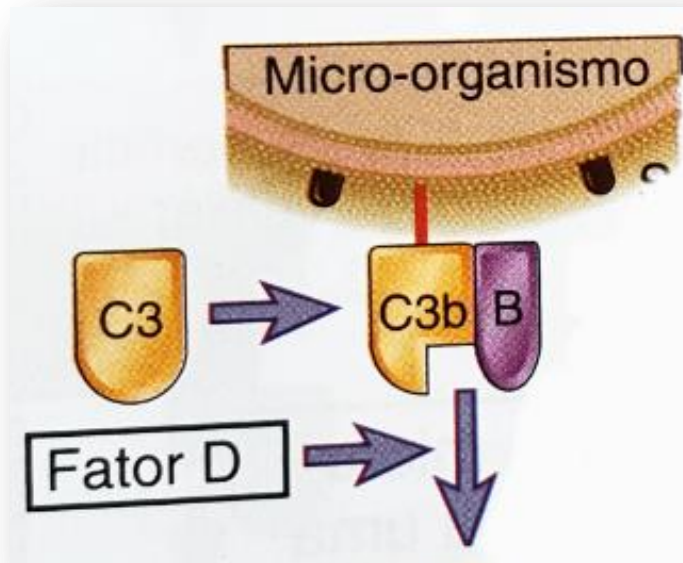
# Sistema complemento



C3b sofre alteração conformacional e exibe sítios de ligação que permitem a inserção de C3b na membrana celular e a ligação ao Fator B plasmático

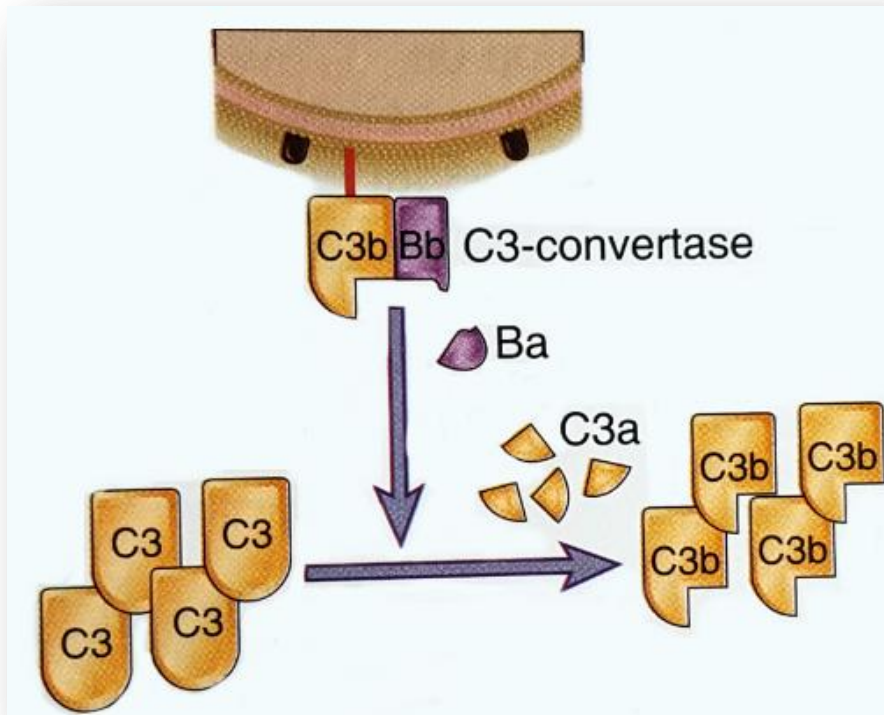
# Sistema complemento

- Clivagem do fator B pelo Fator D produz a porção solúvel Ba e a porção ligada a membrana Bb





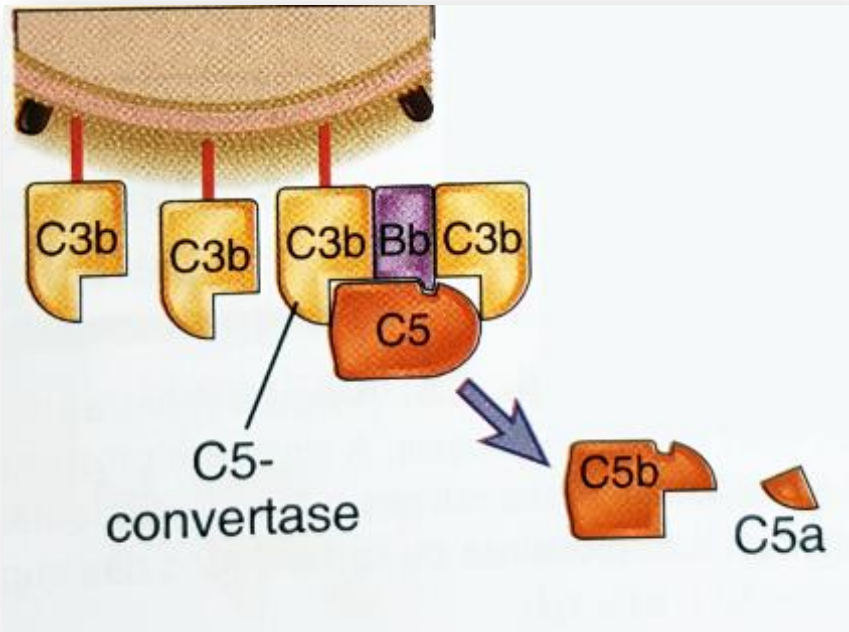
# Sistema complemento



O complexo C3bBb é a  
convertase  
para C3, produzindo C3b

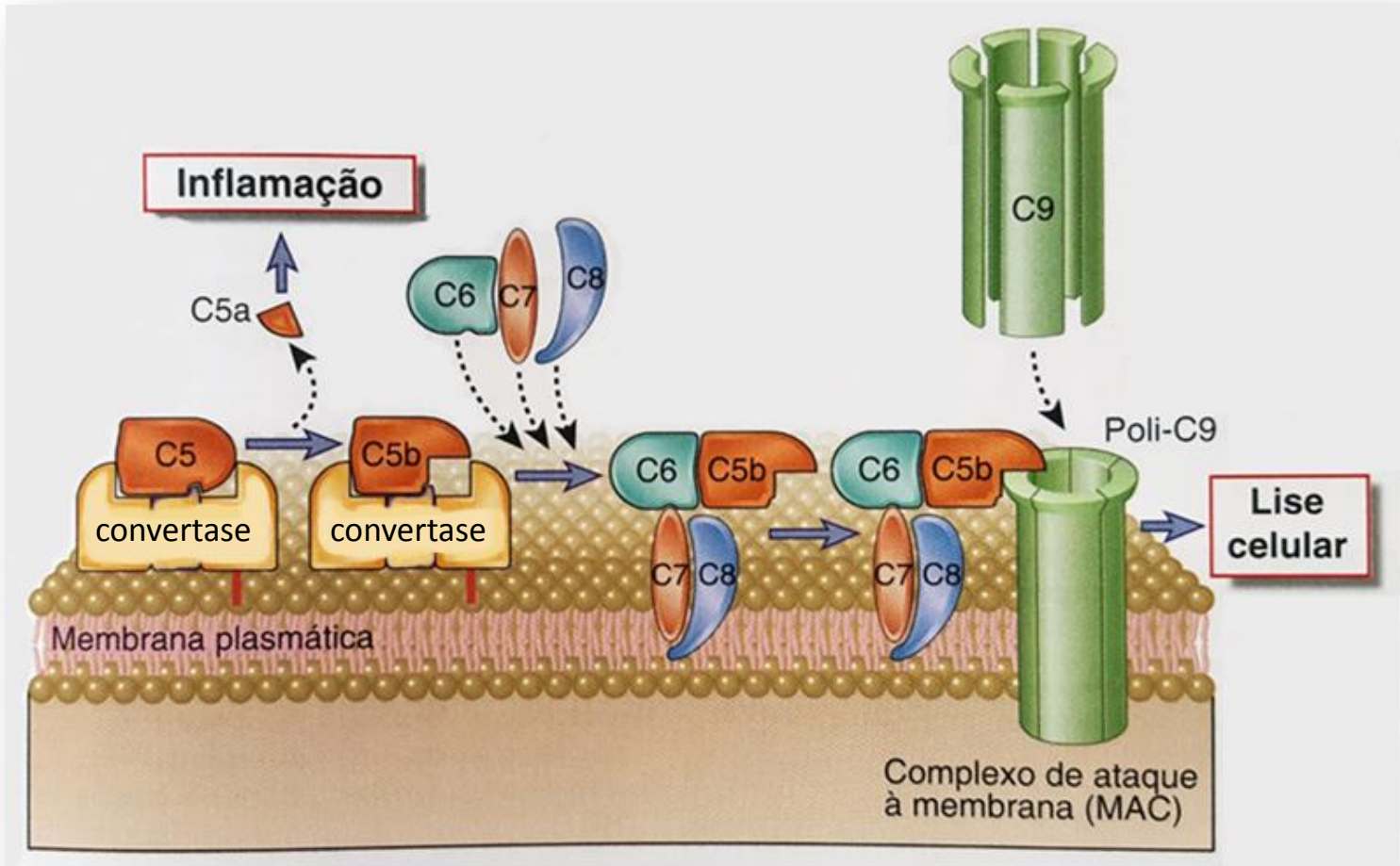
Complexo formado apenas na superfície de células microbianas

# Sistema complemento



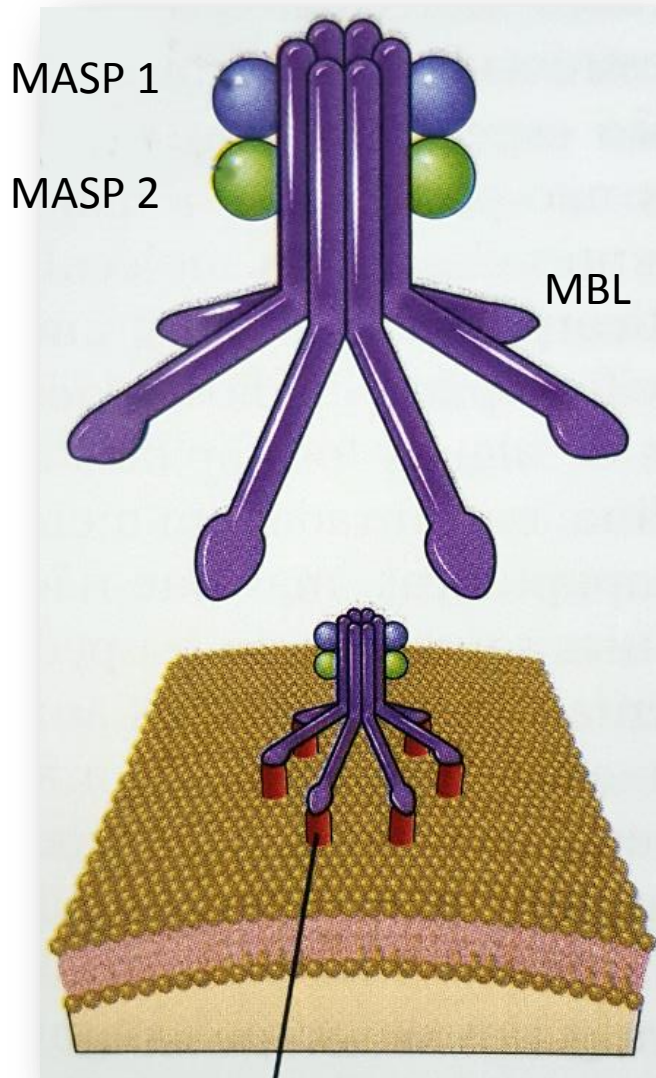
O complexo C3bBbC3b é a convertase para C5 e posterior formação do MAC

# Sistema complemento



# Sistema complemento

- Via da lectina
  - Desencadeada quando a lectina ligante de manose (MBL) reconhece a manose presente em glicoproteínas e glicolipídeos na superfície de microrganismos

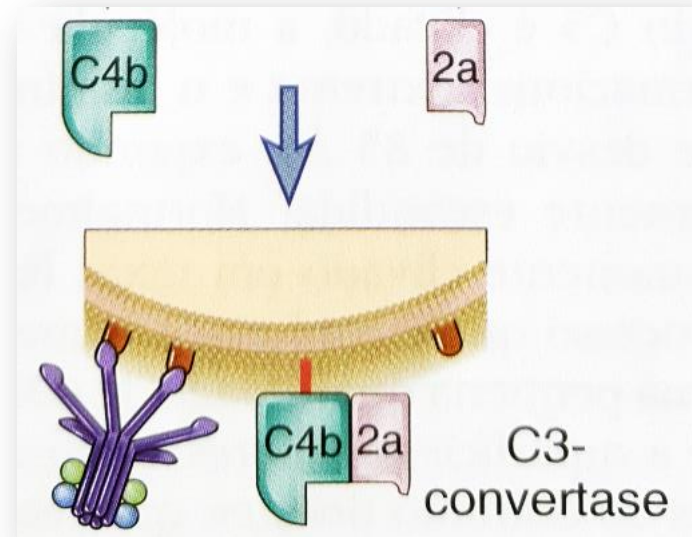
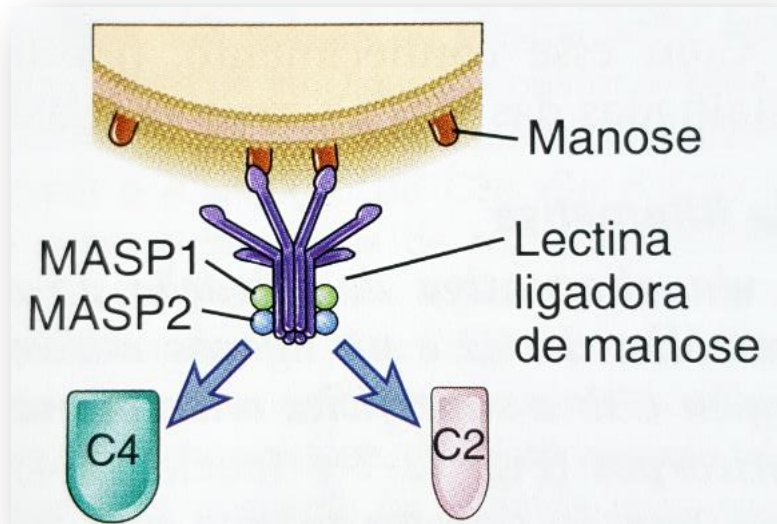


Manose na superfície bacteriana

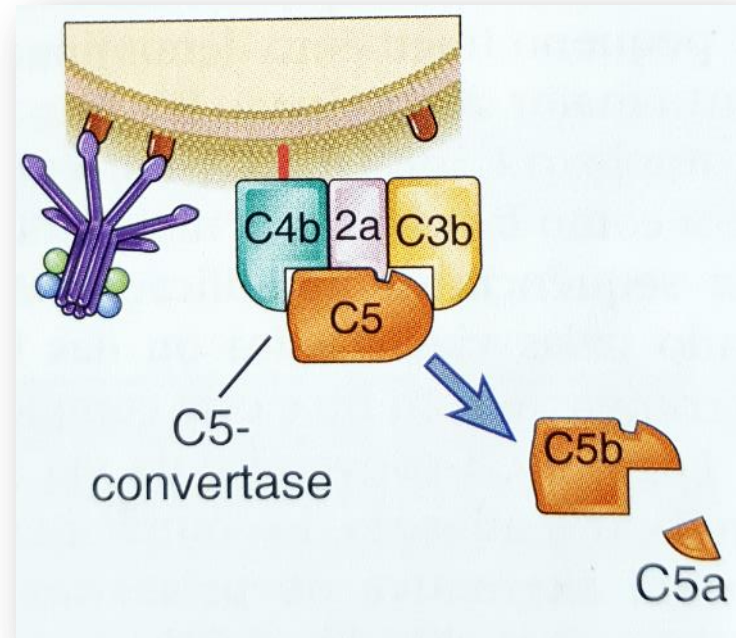
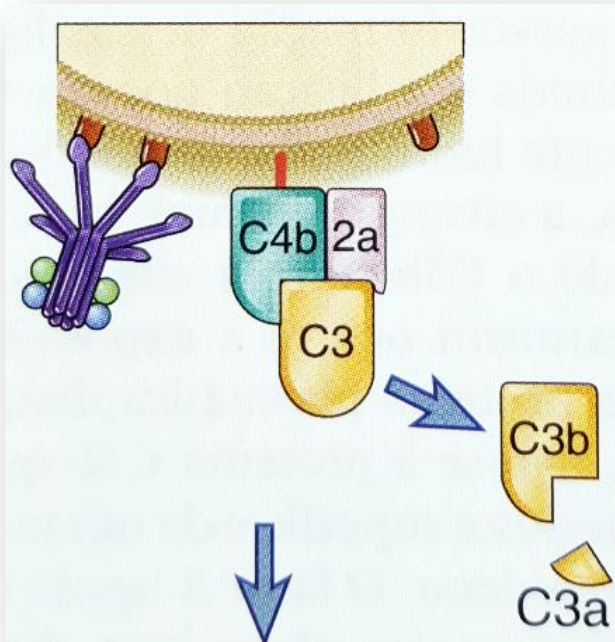
- Associação de serino proteases MASP 1 e MASP 2
- Apresentam função semelhante a C1r e C1s

# Sistema complemento

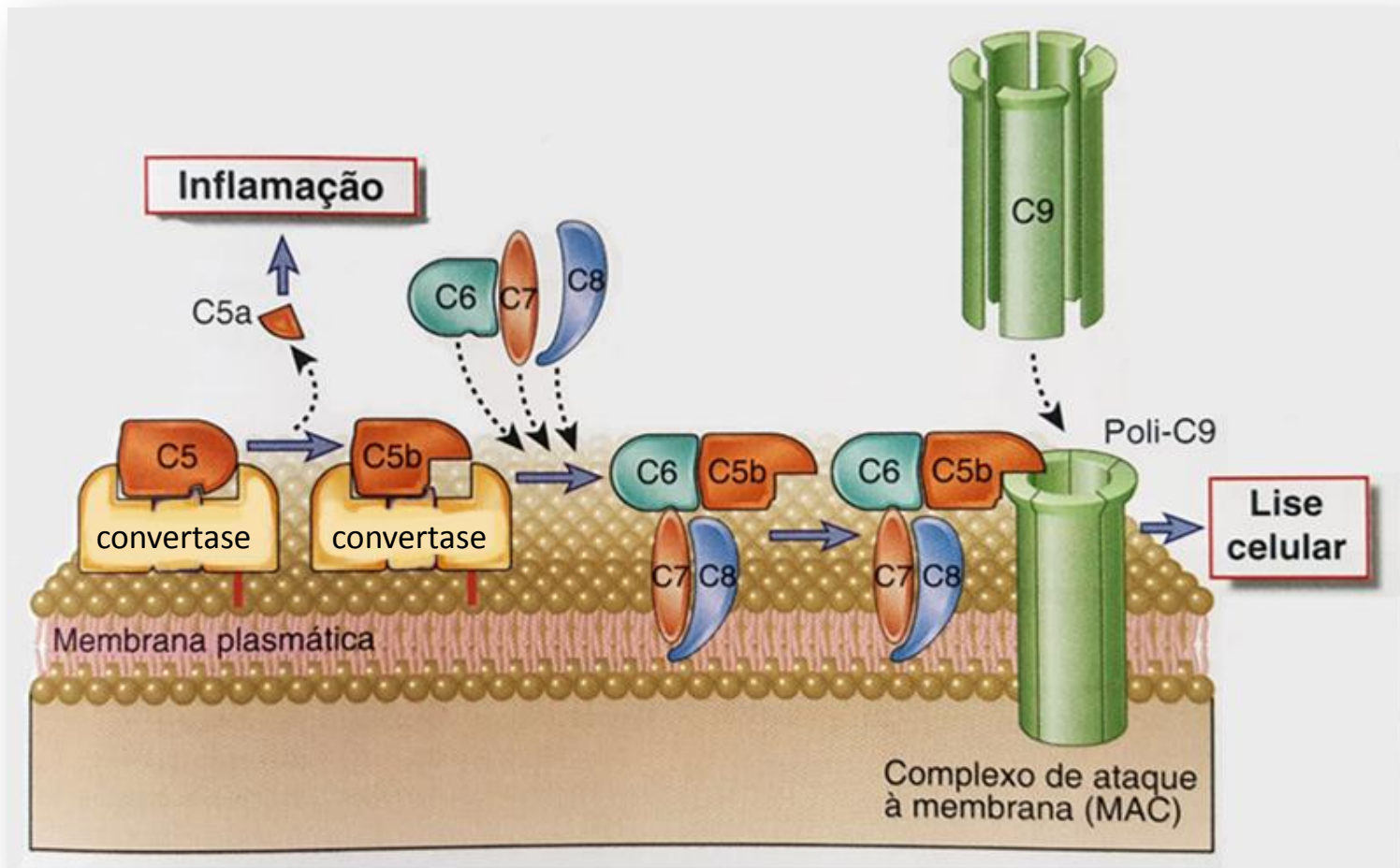
- A MASP 2 é uma serino protease que tem a capacidade de clivar C4 e C2, gerando C4b e C2a que são associados ao complexo para formar a convertase de C3



# Sistema complemento



# Sistema complemento



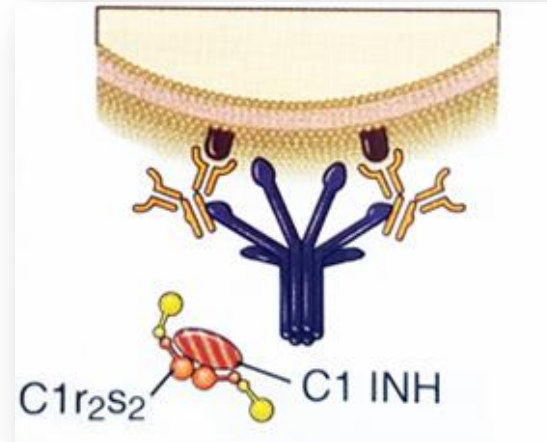
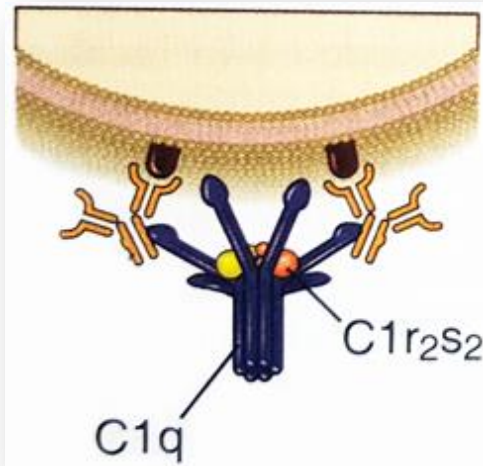


# Sistema complemento

- Regulação do sistema complemento
  - Formada por proteínas circulantes e de membrana chamadas reguladoras da atividade do complemento (RCA)
  - Limitam a ativação da cascata
  - Inibem a produção das C3 e C5 convertases e a inserção do MAC
  - Controlam e protegem as células do hospedeiro do potencial de autolesão da ativação do complemento

# Sistema complemento

- Inibição de C1r e C1s pela proteína C1 INH

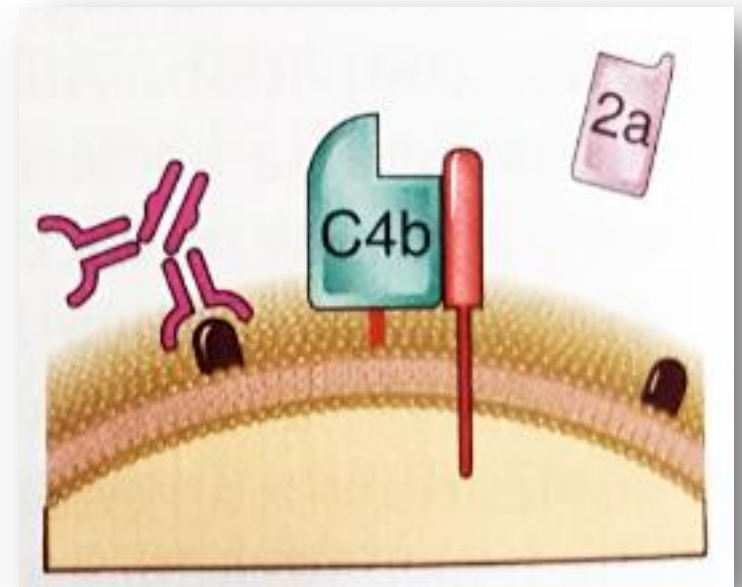
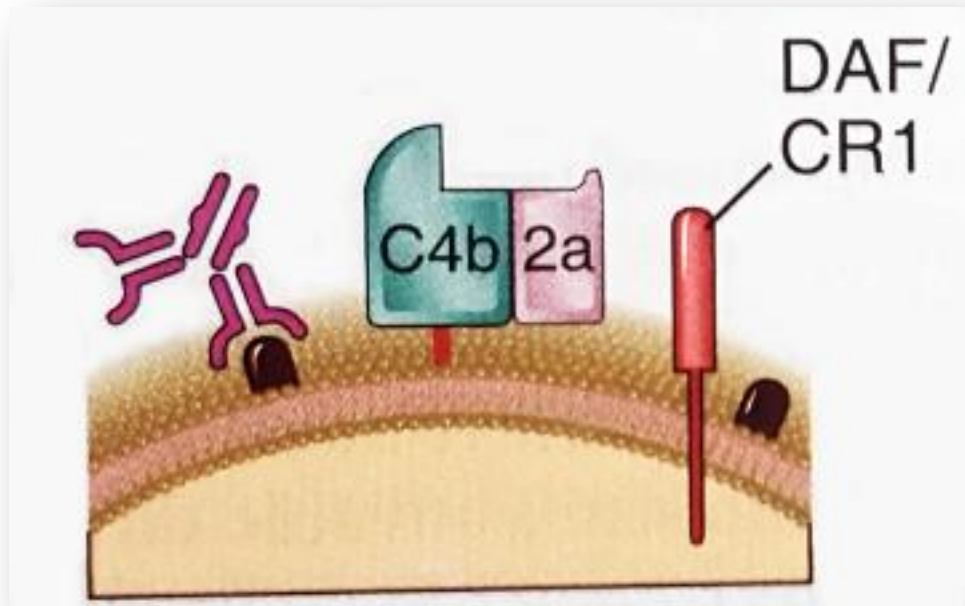


Dissociação da C1r e C1s da C1q

# Sistema complemento

- As proteínas C3b ou C4b podem se ligar a membrana plasmática da célula hospedeira e interagirem com proteínas de membrana, sendo desta forma inibidas
  - DAF/ CD55 (fator de aceleração do decaimento)
  - CR1 (receptor de Complemento tipo 1)
  - MCP (proteína cofator de membrana)
  - C4BP (proteína ligadora de C4)

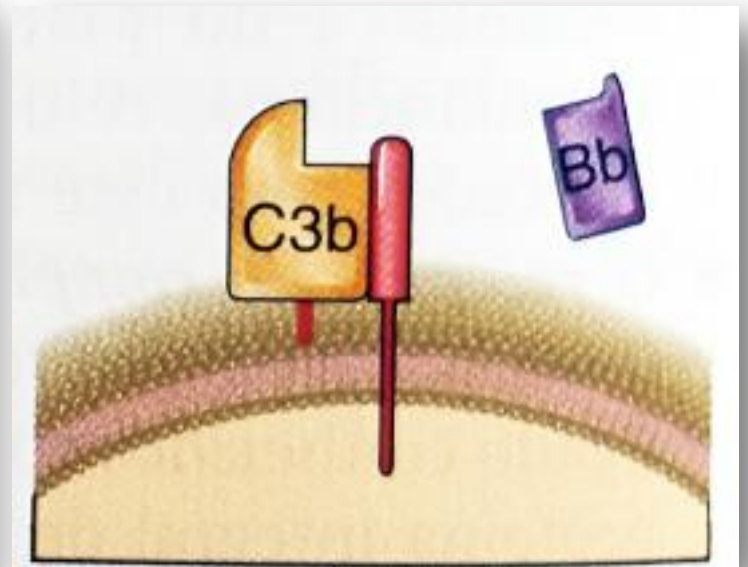
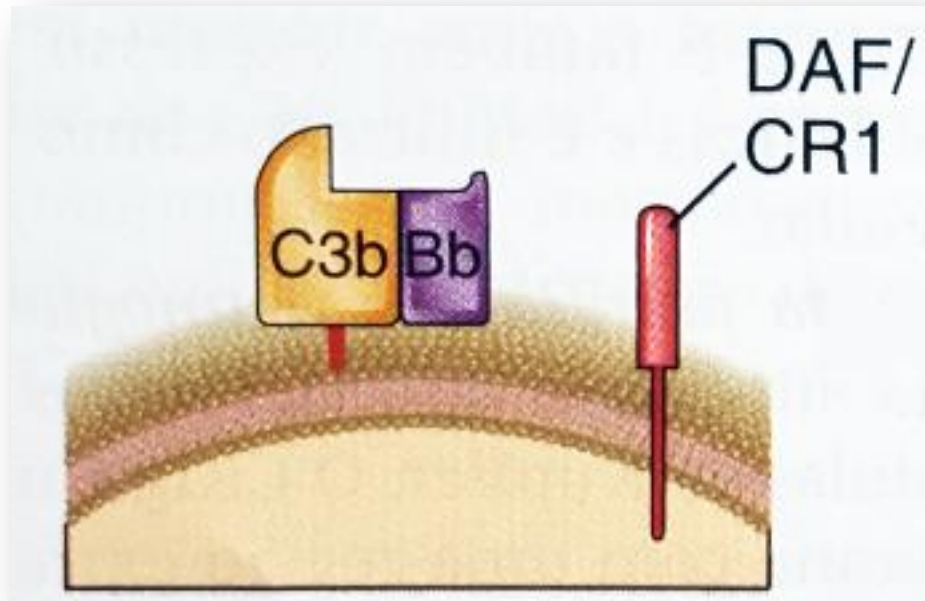
# Sistema complemento



Via clássica

Deslocamento de C2a de C4b

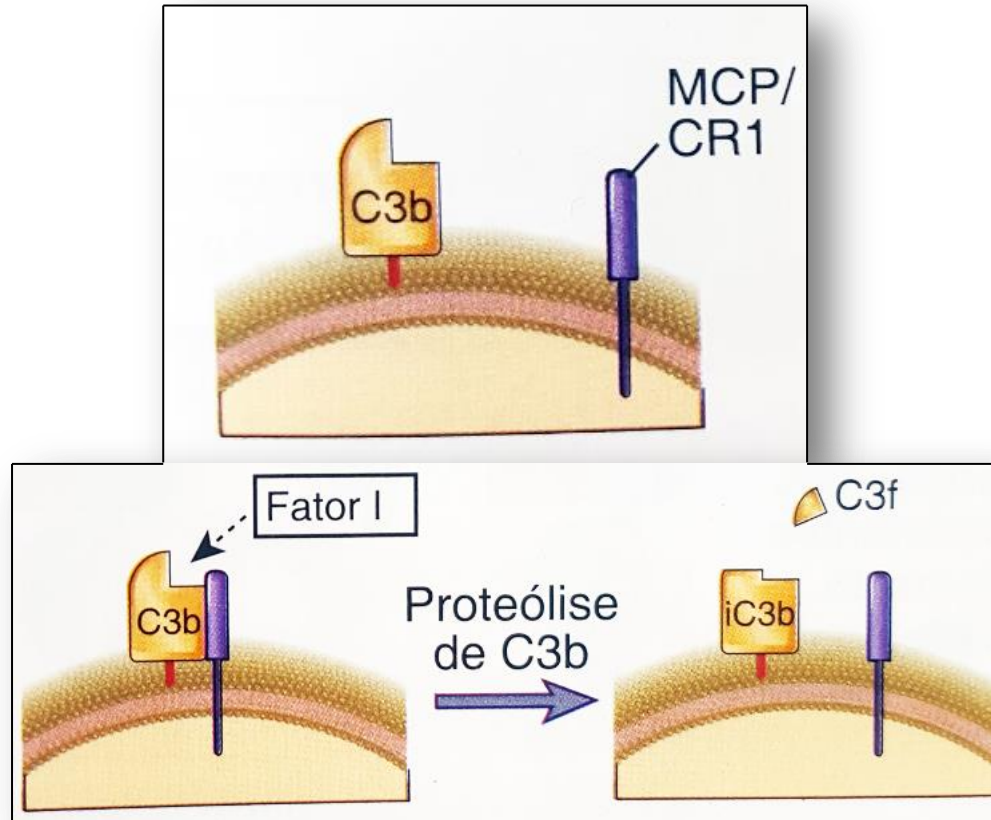
# Sistema complemento



Via alternativa

Deslocamento de Bb de C3b

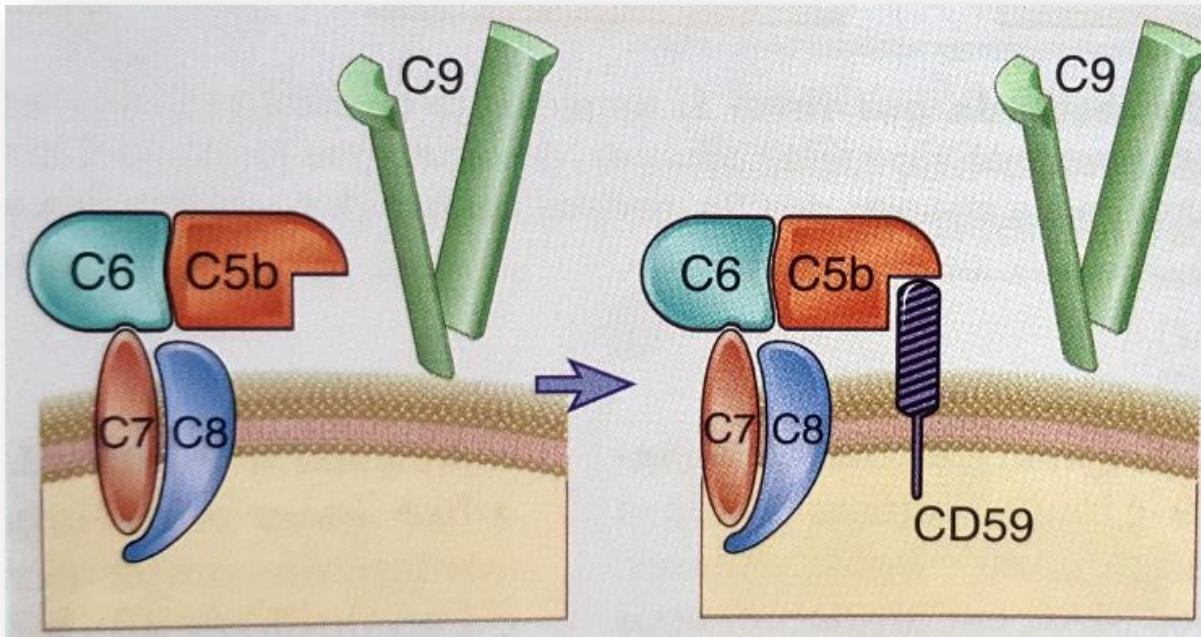
# Sistema complemento



Degradação proteolítica de C3b ligado aos inibidores de membrana pelo Fator I  
Produção de fragmentos C3f, C3d e C3dg que se ligam a receptores de NE e MΦ

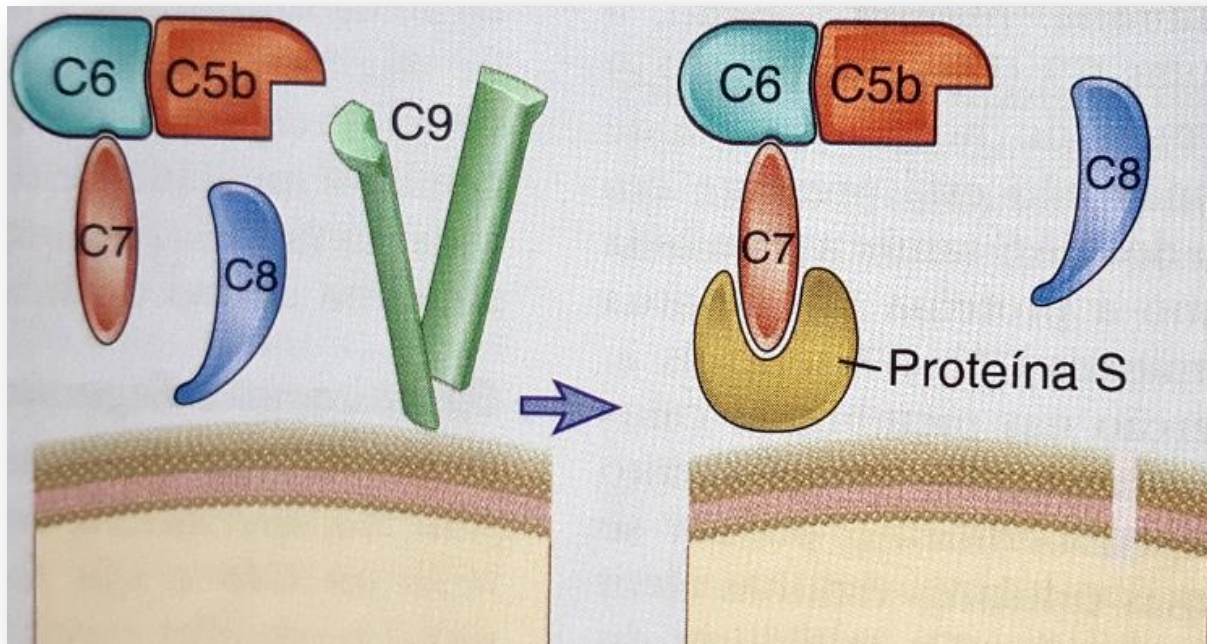
# Sistema complemento

- Inibição do MAC pelo DAF (CD55)
  - Inibição da inserção de C9



# Sistema complemento

- Inibição do MAC pela proteína S
  - Inibição da inserção do complexo C5b-7 na membrana celular





# Sistema complemento

- Receptores do sistema complemento
  - Receptor do tipo 1 – CR1
    - Encontrado em gde qtde de células
    - Promove fagocitose de partículas recobertas por C3b e C4b
  - Receptor do tipo 2 – CR2
    - Encontrado em LB. Receptor para fragmentos C3d, C3dg e iC3b

# Sistema complemento

- Receptor do tipo 3 – CR3
  - Encontrado em MO, mastócitos, NK, MΦ e NE
  - Promove fagocitose de microrganismos opsonizados por iC3b
- Receptor do tipo 4 - CR4
  - Idem C3
- CR1g
  - Expresso nas células de Kupffer e liga-se a fragmentos de C3b e iC3b

FIM

