



Inmunidad Innata II

Sistema de complemento



Definición:

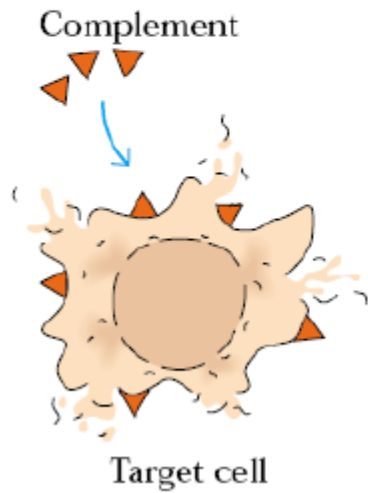
- Sistema de más de 30 proteínas (serín-proteasas)
- Sintetizadas en hepatocitos, macrófagos, monocitos y cél. epiteliales.
- Cascada altamente regulada que complementa a la inmunidad adaptativa e innata.



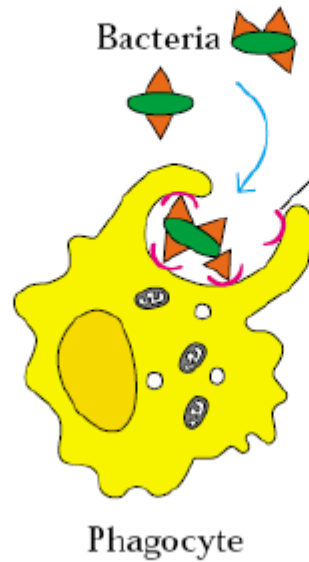
Funciones:

- Lisis bacteriana, células y virus.
- Opsonización de patógenos.
- Inducción de respuestas inflamatorias.
- Remoción de inmunocomplejos circulantes.

LYSIS



OPSONIZATION



ACTIVATION OF INFLAMMATORY RESPONSE

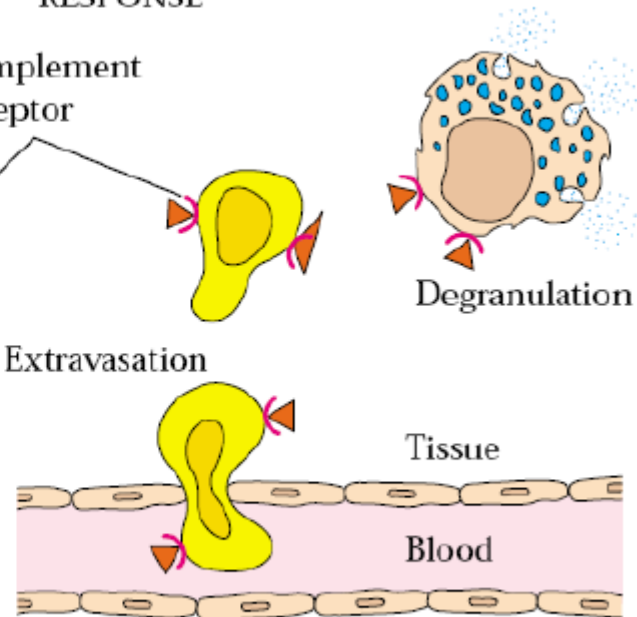
Complement receptor

Extravasation

Degranulation

Tissue

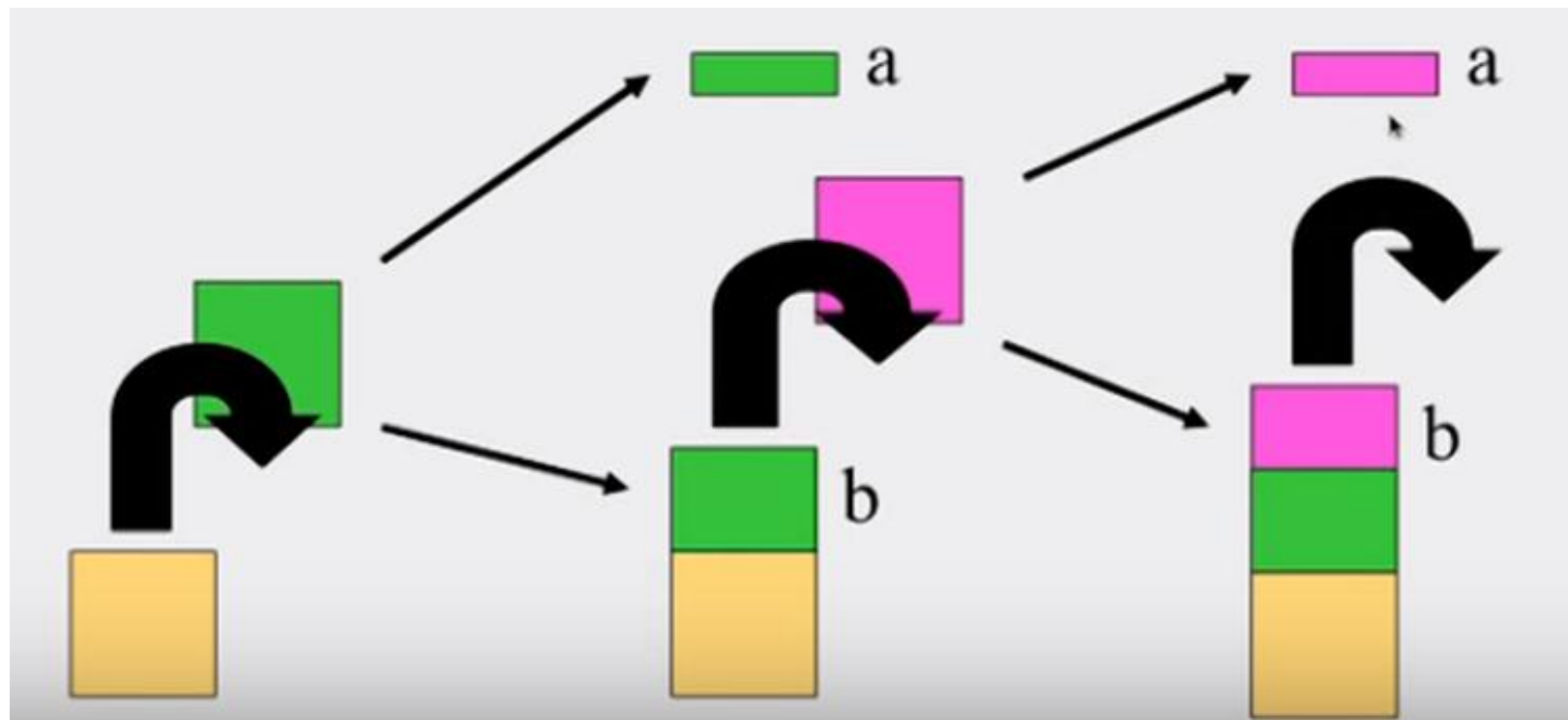
Blood

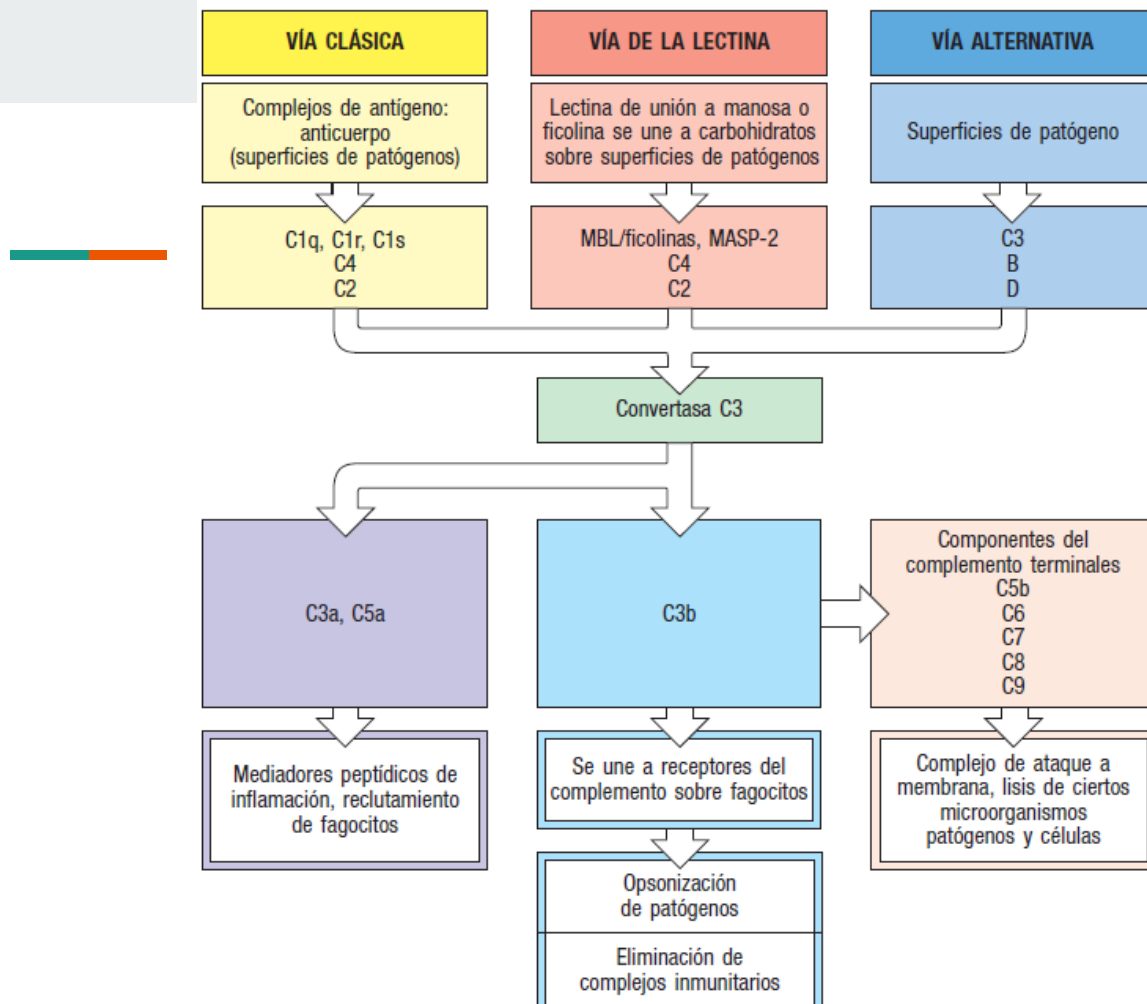




Activación:

- La activación del complemento ocurre en la superficie de los patógenos.
- A través de 3 vías diferentes.
- Todas las vías convergen en un mismo punto.



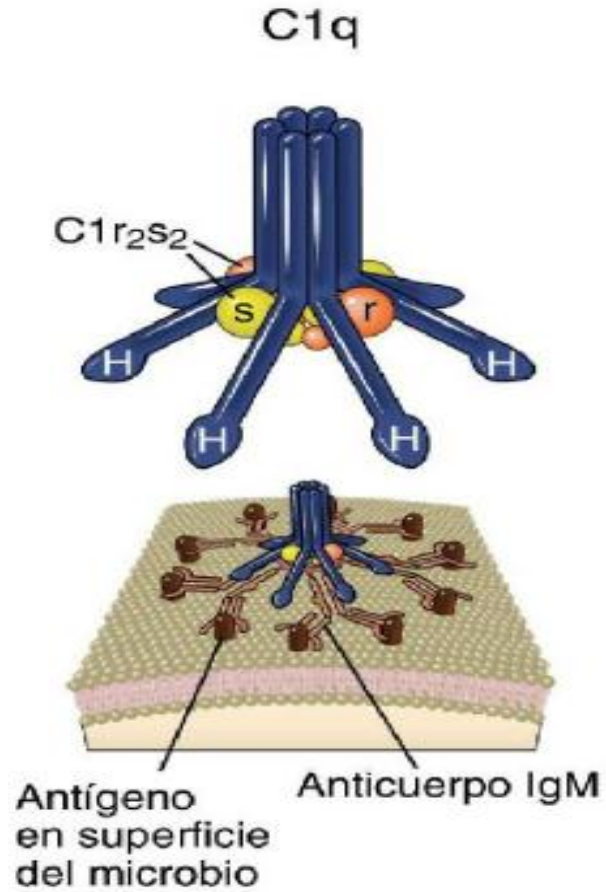




Vía clásica:

- C1q posee dos moléculas de C1r y dos de C1s.
- Comienza con la unión de C1q al complejo antígeno-anticuerpo.
- IgM, IgG.

Vía clásica:

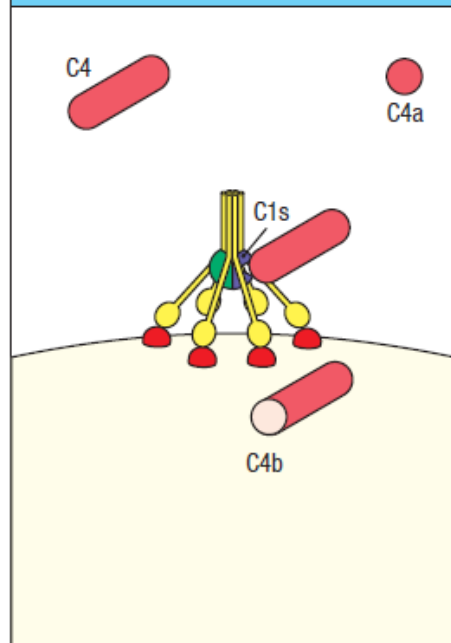




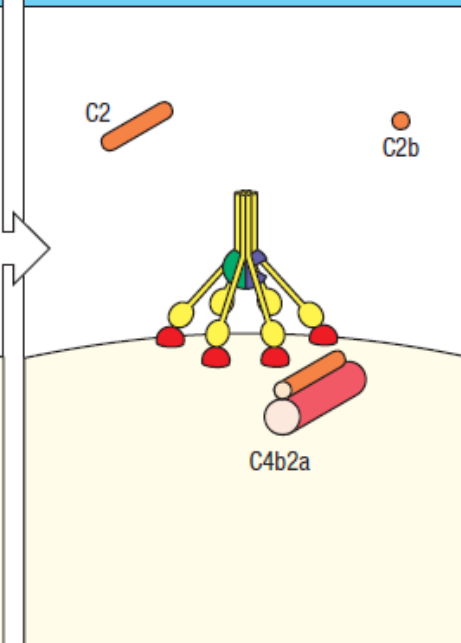
Cascada proteolítica:

- C1r cliva a C1s.
- C1s va a clivar a C4 y C2.
- Se forma la Convertasa de C3 que va a clivar a C3 en C3a y C3b.
- C3b sirve de opsonina.

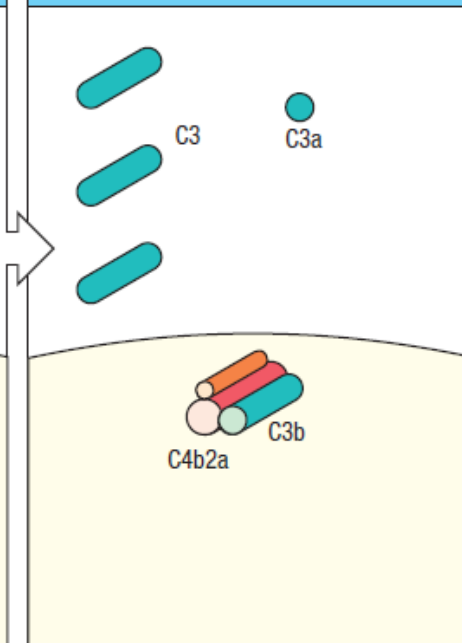
C1s activado divide C4 hacia C4a y C4b, que se une a la superficie microbiana



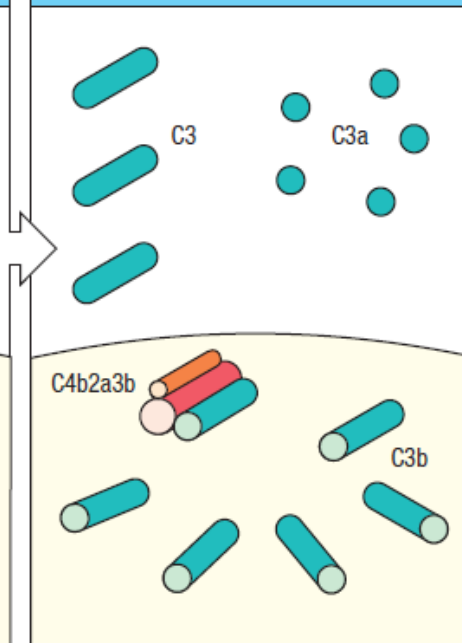
A continuación C4b se une a C2, que es dividido por C1s hacia C2a y C2b, lo que forma el complejo C4b2a



C4b2a es una convertasa C3 activa que divide C3 hacia C3a y C3b, que se unen a la superficie microbiana o a la convertasa en sí



Una molécula de C4b2a puede dividir hasta 1 000 moléculas de C3 hacia C3b. Muchas moléculas de C3b se unen a la superficie microbiana



Proteínas de la vía clásica de activación del complemento

Componente natural	Forma activa	Función de la forma activa
C1 (C1q; C1r ₂ :C1s ₂)	C1q	Se une de manera directa a superficies de patógeno o indirecta a anticuerpos unidos a patógenos, lo que permite la autoactivación de C1r
	C1r	Divide C1s hacia proteasa activa
	C1s	Divide C4 y C2
C4	C4b	Se une de modo covalente al patógeno y lo opsoniza. Se une a C2 para división mediante C1s
	C4a	Péptido mediador de inflamación (actividad débil)
C2	C2a	Enzima activa de la vía clásica C3/convertasa C5: divide C3 y C5
	C2b	Precursor de la cinina C2 vasoactiva
C3	C3b	Muchas moléculas de C3b se unen a la superficie del patógeno y actúan como opsoninas. Inicia la amplificación por medio de la vía alternativa. Se une a C5 para división por C2b
	C3a	Péptido mediador de inflamación (actividad intermedia)



Vía de las lectinas:

- MBL y Ficolina reconocen estructuras glucídicas, de esta forma permiten la unión de la Lectina.
- MBL reconoce manosa y Ficolina residuos de N-acetilglucosamina.
- Conformada por MASP-1 y MASP-2 (similar a C1q).



Vía de las lectinas:

- MASP- 1 y MASP-2 tienen funciones similares a C1r y C1s.
- Se forma la Convertasa de C3 que va a clivar a C3 en C3a y C3b.
- C3b sirve de opsonina.

Lectina ligadora de manosa

Ficolina

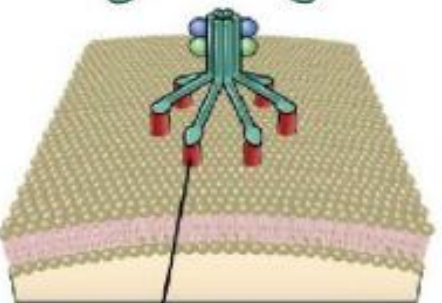
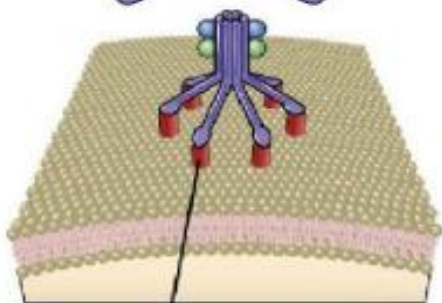
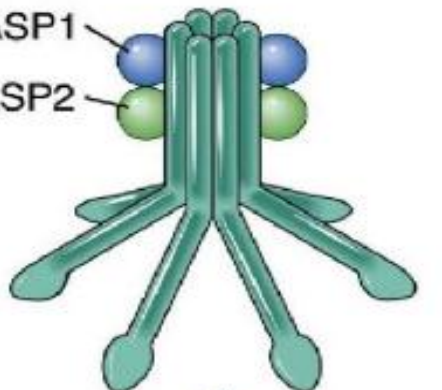
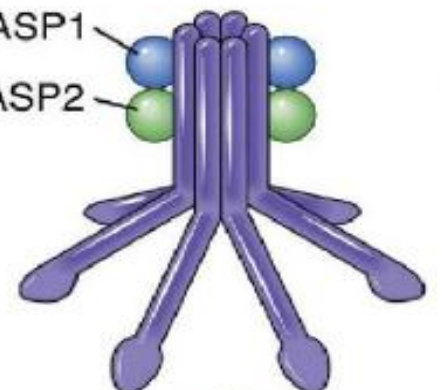


MASP1

MASP2

MASP1

MASP2



Manosa en superficie del microbio

N-acetilglucosamina en la pared bacteriana



Vía alternativa:

- C3, factor B, factor D y factor P (properdina)
- C3 contiene un enlace tioéster inestable, se hidroliza espontáneamente y se une a la membrana.
- A la proteína C3b se le une el factor B.



Vía alternativa:

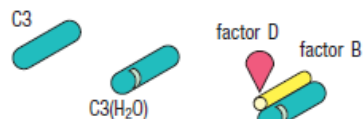
- Una vez unidos (C3b-B) el factor D cliva al factor B.
- Ahora tenemos el complejo C3b-Bb.
- C3b-Bb es la Convertasa de C3 de la vía alternativa.



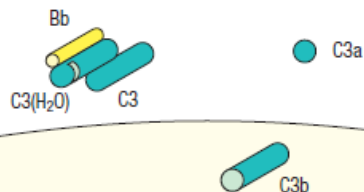
Vía alternativa:

- El factor P o properdina va a “estabilizar” a la convertasa de C3 (C3bBb).
- Dicha convertasa adquiere la función principal que es hidrolizar C3 en C3a y C3b como en las otras vías.
- Regulación por parte del factor I y factor H.

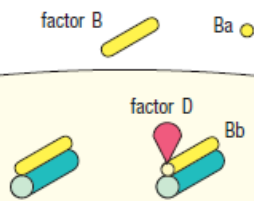
C3 sufre hidrólisis espontánea hacia C3(H₂O), que se une al factor B, lo que permite su división por el factor D hacia Ba y Bb



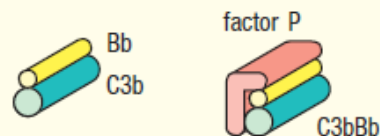
El complejo C3(H₂O)Bb es una convertasa C3, que divide más C3 hacia C3a y C3b. C3b se inactiva con rapidez a menos que se una a una superficie celular



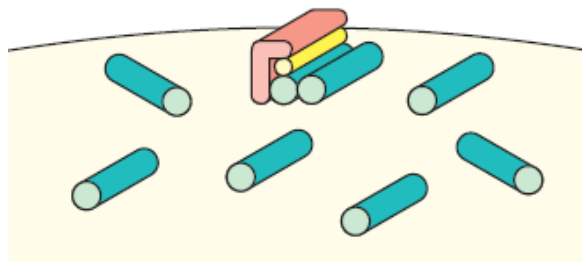
El factor B se une de manera no covalente a C3b sobre una superficie celular, y el factor D lo divide hacia Ba y Bb



Los patógenos carecen de proteínas reguladoras del complemento. La unión de properdina (factor P) estabiliza el complejo C3bBb



El complejo C3bBb es una convertasa C3 y deposita muchas moléculas de C3b sobre la superficie del patógeno



Opsonización, activación de componentes terminales del complemento

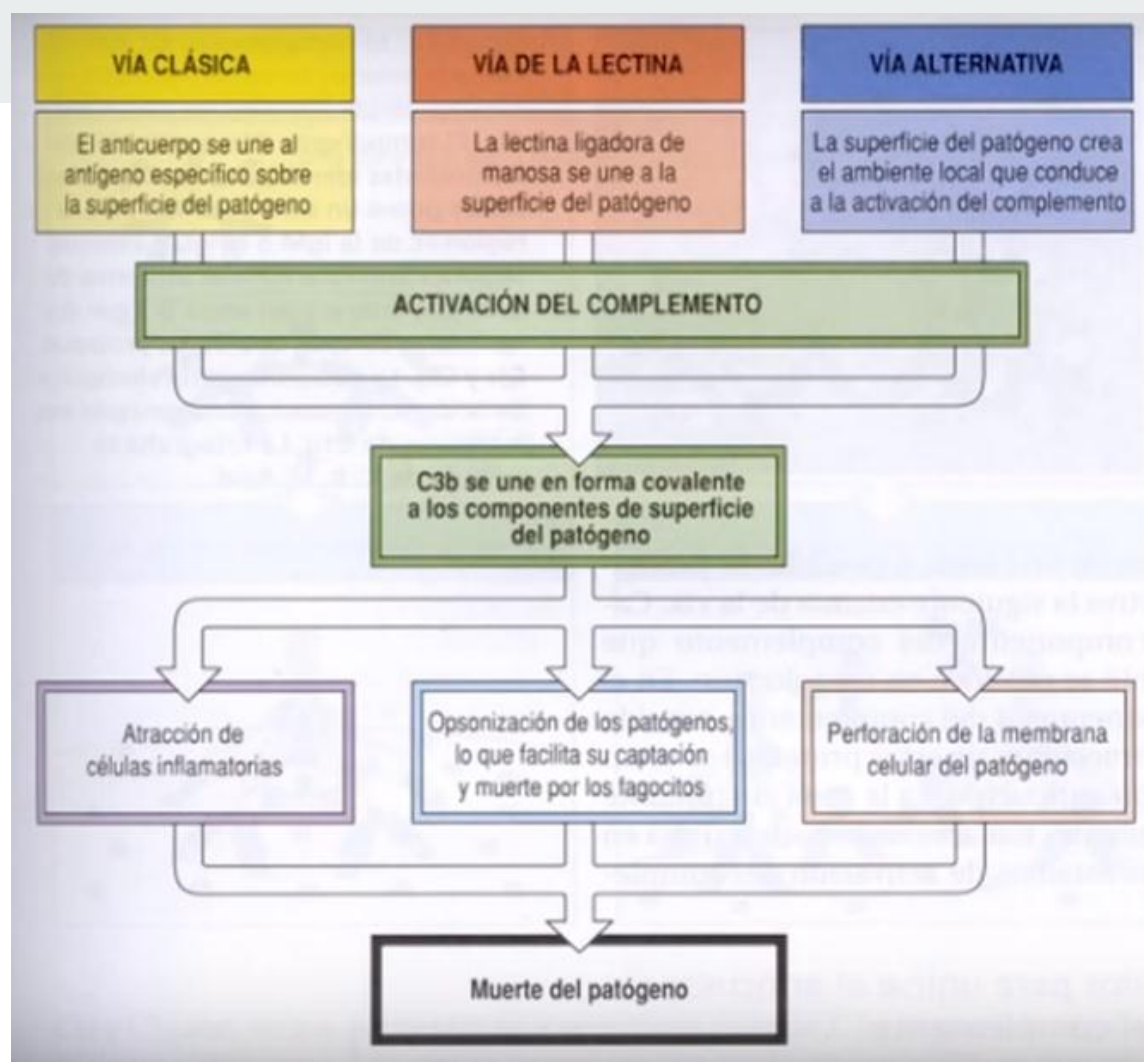


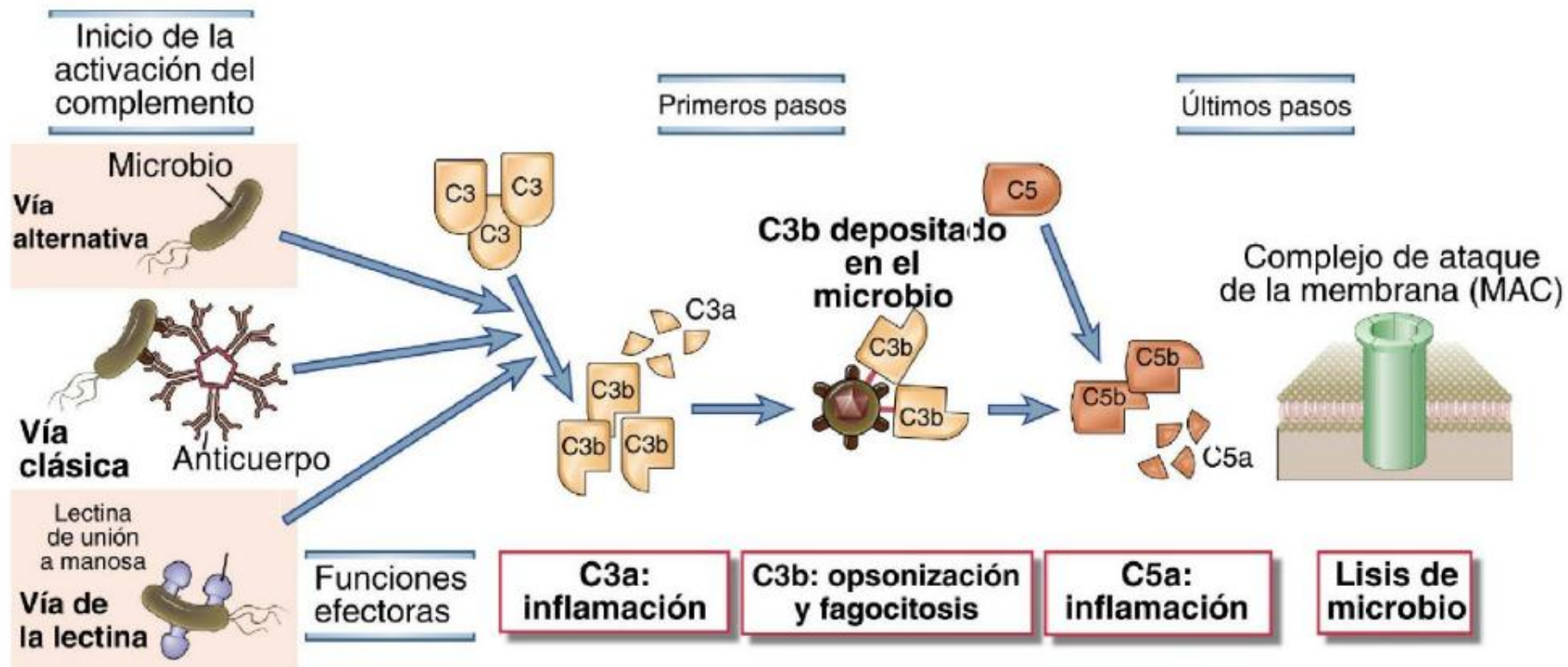
Vía alternativa:

- Espontáneamente se forma un complejo C_3bBb_3bP , conocido como convertasa de C_5 .
- Luego de esto comienza la vía común del complemento con la conjunción de las tres vías de activación.

Proteínas de la vía alternativa de activación del complemento

Componente natural	Fragmentos activos	Función
C3	C3b	Se une a la superficie del patógeno, se une a B para división por D, C3bBb es convertasa C3 y C3b ₂ Bb es convertasa C5
Factor B (B)	Ba	Fragmento pequeño de B, función desconocida
	Bb	Bb es enzima activa de la convertasa C3 C3bBb y convertasa C5 C3b ₂ Bb
Factor D (D)	D	Proteasa de serina plasmática, divide B cuando está unido a C3b hacia Ba y Bb
Properdina (P)	P	Proteína plasmática que estabiliza la convertasa C3bBb sobre células bacterianas







Vía lítica común:

- Paso inicial es la formación de la convertasa de C5.
- Vía alternativa: C3b2Bb
- Vía clásica y lectinas: C4b2b3b



Vía lítica común:

- Convertasa de C5 genera C5a (anafilotoxina más potente) y C5b.
- C5b se incrusta en la membrana del patógenos para proveer sitio de unión a los siguientes componentes del MAC.



Vía lítica común:

- C6 y C7 se unen a C5b y se unen a la pared, formando el complejo C5b67.
- Luego se le une el factor C8 que perfora la membrana celular, formando así C5b678.



Vía lítica común:

- El paso final en la formación del MAC es la unión y polimerización de C9 al complejo C5b678.
- C9 (perforina)
- Finalmente queda constituido el MAC: C5b678 rodeado de un complejo poli-C9.



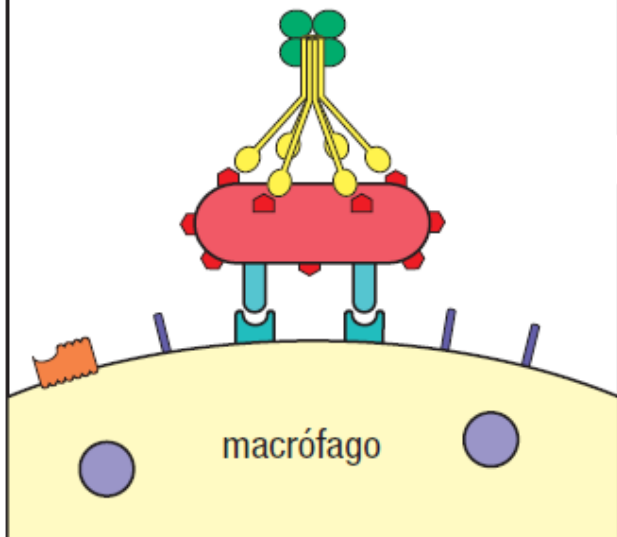
Vía lítica común:

- Se forma así un canal tipo “tonel” por el cual difunden electrolitos y agua.
- La célula es incapaz de mantener su estabilidad osmótica y muere.

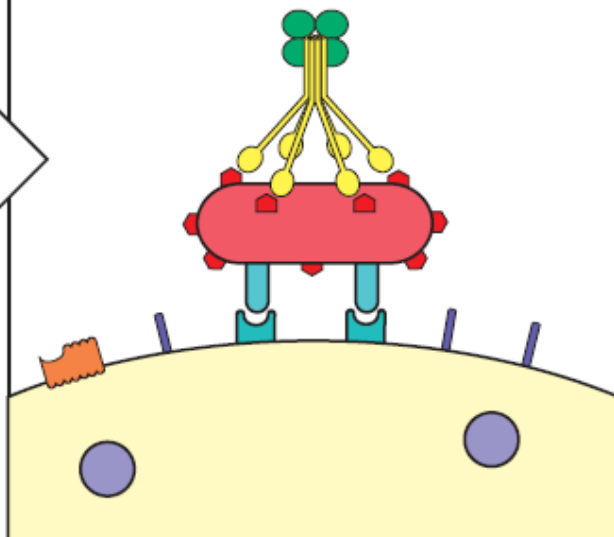
Los componentes terminales del complemento que forman el complejo de ataque de membrana

Proteína natural	Componente activo	Función
C5	C5a	Mediador peptídico pequeño de inflamación (actividad alta)
	C5b	Inicia el montaje del sistema de ataque de membrana
C6	C6	Se une a C5b; forma el aceptor para C7
C7	C7	Se une a C5b6; el complejo anfifílico se inserta en la bicapa lipídica
C8	C8	Se une a C5b67; inicia la polimerización de C9
C9	C9 _n	Polimeriza a C5b678 para formar un canal que abarca la membrana, lo que lisa la célula

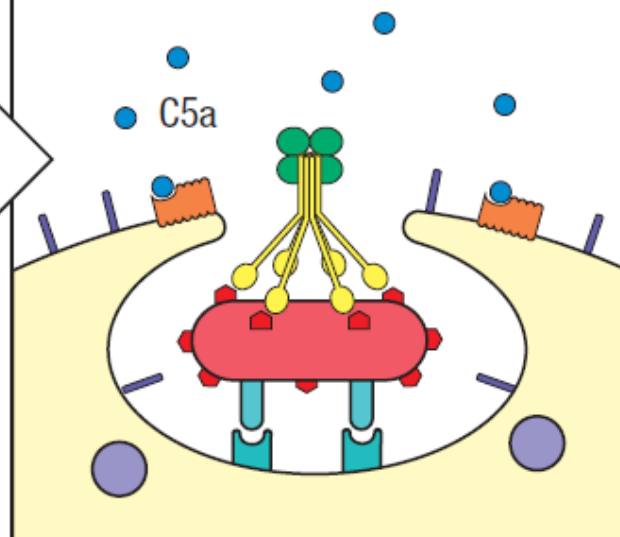
La bacteria es cubierta con complemento mediante las vías alternativa y de la MBL

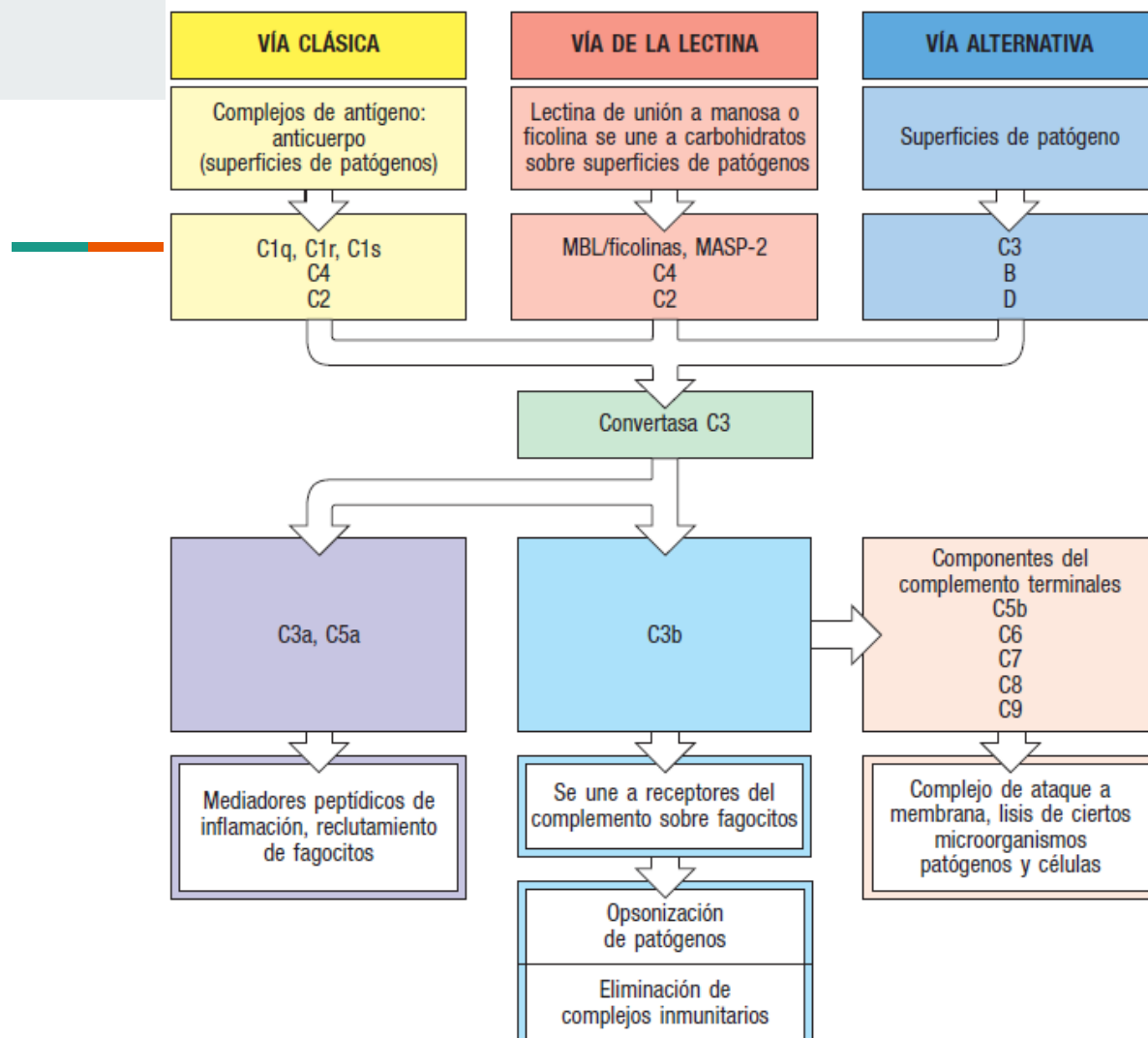


Cuando sólo C3b se une a CR1, no hay fagocitosis de bacterias



C5a puede activar a los macrófagos para fagocitosis por medio de CR1







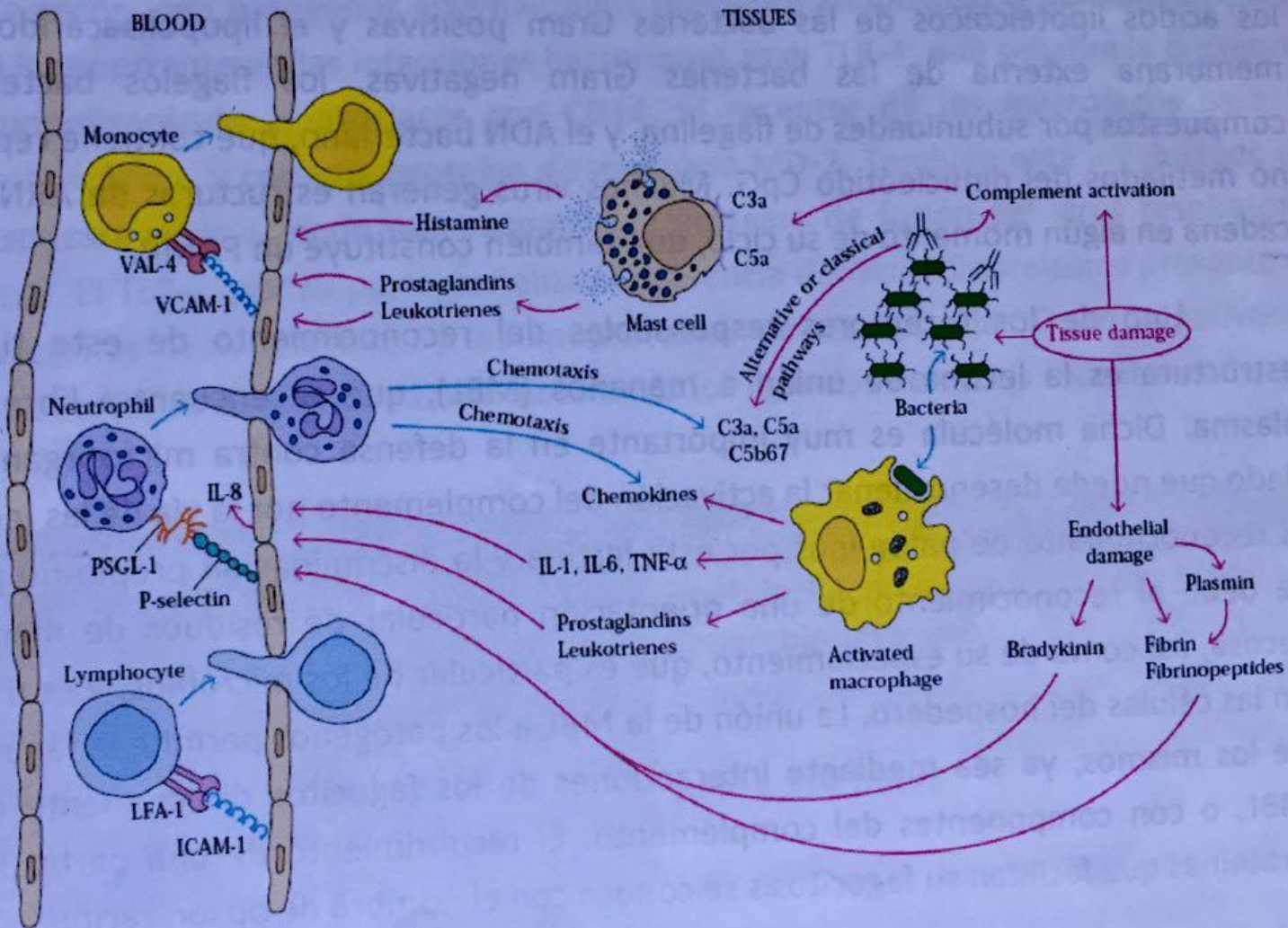
Regulación:

- El factor C1 (Inh) disocia C1q no permitiendo la formación de C4 o C2.
- Las proteínas RAC regulan la actividad de la convertasa de C3 y también el MAC.
- Proteína S se une a C5b67 para evitar su acción nociva en células sanas.



Anafilotoxinas:

- C3a, C4a, **C5a** son factores quimiotácticos.
- Reclutan leucocitos.
- Causan degranulación de mastocitos y basófilos.





Preguntas:

2) EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO TIENE VARIAS FUNCIONES, UNA DE ELLAS ES:

- a) Inducir la apoptosis de las bacterias por la formación de poros en la membrana.
- b) Producir moléculas llamadas anafilotoxinas como C3a, C4a, C5a.
- c) Favorecer la fagocitosis por los macrófagos a través de moléculas como C3a.
- d) Desencadenar el proceso inflamatorio por la liberación principalmente de C4b y C5b.



OBJETIVOS:

1- Familiarizarse con los componentes de la inmunidad innata y sus funciones, como el Sistema de Complemento, las células NK, las células dendríticas, entre otros.

2- Entender cómo se da el proceso de reconocimiento de patógenos por parte de los componentes de la Inmunidad Innata, discutiendo la participación y el tipo de moléculas involucradas. Identificar PAMPs y DAMPs y receptores de reconocimiento de patrones (RRP).

3- Discutir las funciones de componentes solubles de la Inmunidad Innata (proteínas del complemento, citoquinas, interferones).