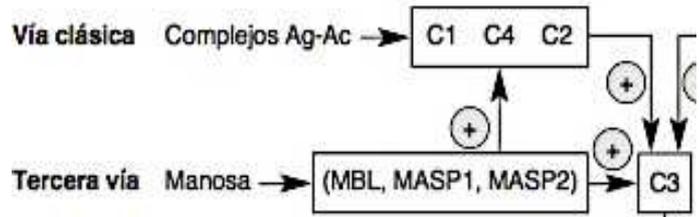
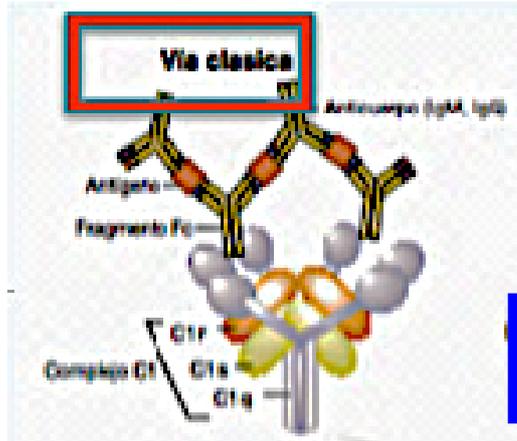


ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO (NUEVO) VÍAS DE ACTIVACIÓN

a) VÍA CLÁSICA

- Se activa por el contacto del **primer componente del complemento (C1q)** con el **fragmento Fc de Anticuerpos ó inmunoglobulinas (IgM y algunas subclases de IgG)** las inmunoglobulinas pueden estar unidas a una célula o bien encontrarse en forma de **inmunocomplejos ó complejos antígeno-anticuerpo**. Esta vía conecta *con la Inmunidad específica*, ayuda a los anticuerpos a **destruir patógenos, antígenos**.
- Las moléculas de la *vía clásica* son **C1 (3 componentes C1q, C1r y C1s) C4 y C2**.



**EL ORDEN EN LA VÍA CLÁSICA ES
C1-C4-C2----C3**

SECUENCIA DE ACTIVACIÓN

- Los **principales factores activadores** de la vía clásica son los **complejos antígeno-anticuerpo** que, al unirse a **C1q**, activan en cascada **C1r y C1s** generándose **C1 activado (C1 ó C1qrs)**
- Si no tiene lugar la acción de sistemas inhibidores, **C1** (concretamente el componente **C1s** que actúa como proteasa) continúa la **activación del factor C4**, lo escinde y se libera el fragmento **pequeño C4a** que **pasa al medio** y se genera el fragmento **grande C4b** que **se une a la membrana** de la célula activadora, antígeno ó patógeno.
- A continuación el factor **C4b hidroliza al fragmento C2** que se ha unido a él, en dos subunidades: **C2a, que queda unido al componente anterior (C4b)** y **C2b** que se libera al medio. Para algunos autores **C1** es el que **activa a C4 y también a el C2 unido a C4b**
(Tener en cuenta que el fragmento **C2a** que se queda unido es un fragmento grande y el **C2b** que se libera es un fragmento pequeño, esto supone una excepción a la regla de que los fragmentos que llevan la letra "a" son pequeños)
- Al quedar unido **C2a a C4b** se forma un complejo ya activado **C4b-C2a ó C4b2a** que es el complejo activador de **C3** ó la **«C3 convertasa» de la vía clásica**, capaz de **activar por hidrólisis a muchas moléculas de C3 a C3a y C3b**
(Tener en cuenta que para algunos autores el fragmento de **C2** que forma la convertasa es **C2b**, porque sería un fragmento grande y lo nombran así, para ellos la **C3convertasa** sería **C4b2b**)
- Los fragmentos **C3a** difunden al medio, con **función inflamatoria de quimiotaxinas y anafilotoxinas** y los de **C3b** se van anclando a la membrana del microorganismo, continuarán la secuencia de activación.
C3b funciona también como **opsonina**

ALTERNATIVA

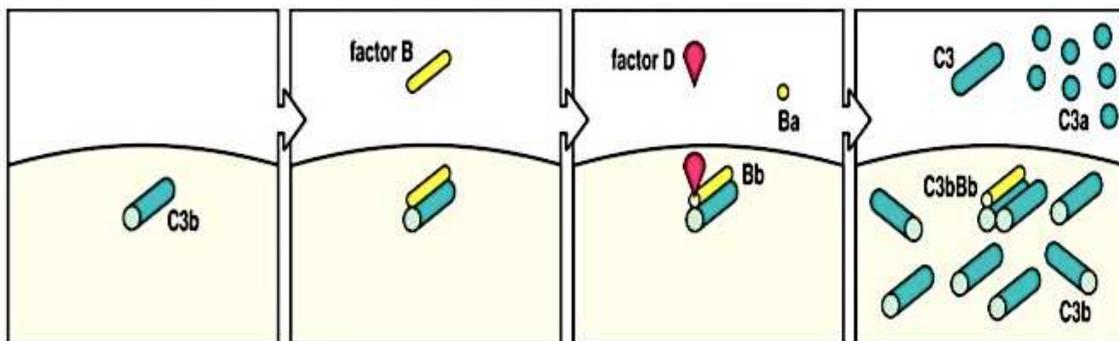
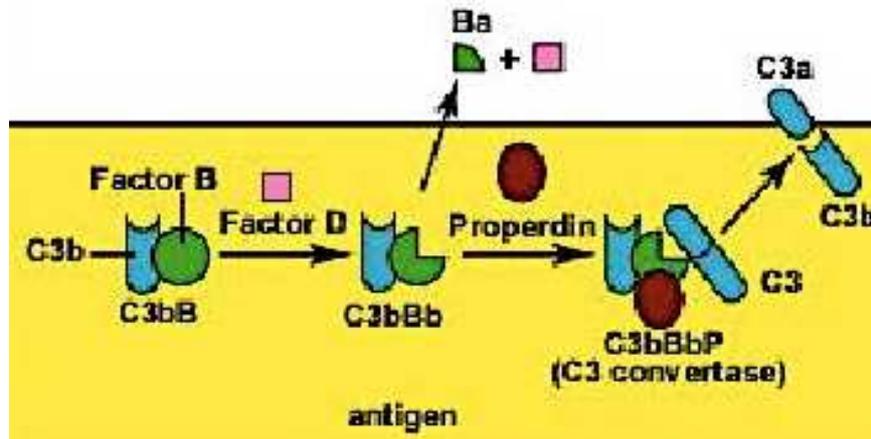
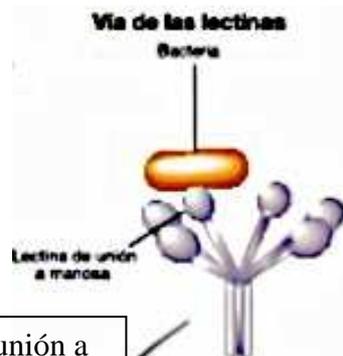


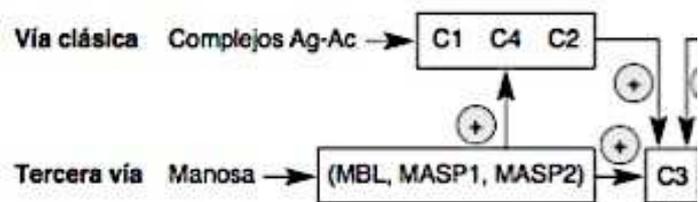
Figure 2-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

c) VÍA DE LA LECTINA

- Se activa por la unión de los **residuos de manosa**, presentes en la **superficie de muchos patógenos**, como bacterias y hongos, a una *proteína plasmática con estructura muy similar al C1q*, denominada **lectina fijadora de manosa (mannose-binding lectin, MBL)**
- La unión entre los **residuos de manosa** con MBL activa dos serina proteasas asociadas (*mannose associated serin proteases*) MASP1 y MASP2.
- Estas moléculas son capaces de **activar directamente a proteínas de la vía común o de la vía clásica**
 - Específicamente MASP1 es capaz de fragmentar directamente C3,
 - MASP2 ocasiona la activación de C4 (y C2 según autores)



Lectina de unión a Manosa ó MBL



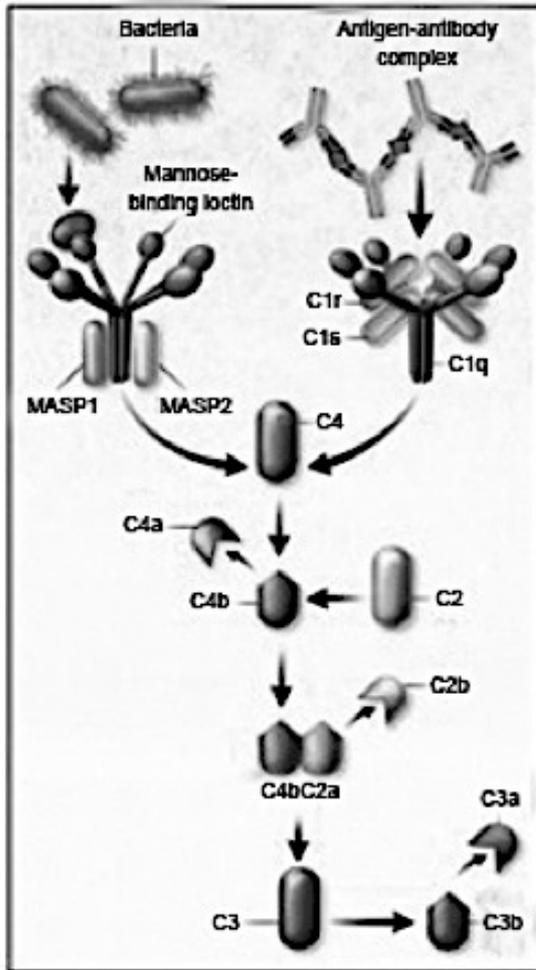


Figura 1. Vía de activación del complemento de lectina. La activación es mediada por lectina fijadora de manosa para reconocer carbohidratos microbianos. Dicha proteína se relaciona con proteasas de serina ligadas a MBL 1 y 2 (MASP 1 y 2). Su activación escinde C2 y C4; posteriormente, C4b y C2b forman C3 convertasa para iniciar la cascada del complemento al romper C3.¹²

VÍA COMÚN Ó LÍTICA

Tras las C3-convertasas se produce la vía lítica y el complejo de ataque a la membrana ó MAC

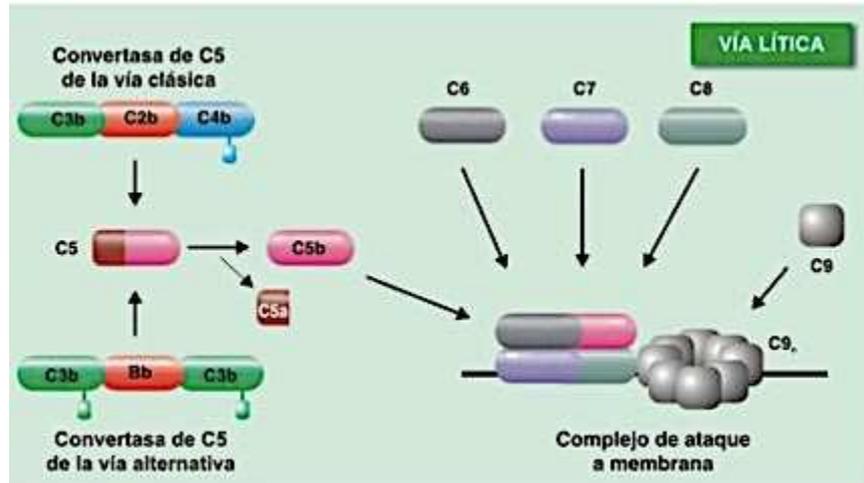
Las tres vías (clásica, alternativa y «tercera vía») confluyen sobre un **elemento central**: el factor C3 que con las C3 convertasas se activa a C3a y C3b y a partir de él tiene lugar una *vía común* o lítica.

La fase final de la activación y fijación del complemento consiste, en esencia, en la formación a partir de C3b, de una **C5 convertasa**, que al romper enzimáticamente el C5 desencadena el ensamblaje en la superficie del microorganismo del complejo de ataque a la membrana ó MAC (Se pueden ver en el esquema de la última página las C5 convertasas, clásica y alternativa)

- En la Vía clásica (y de las lectinas) la activación de C3 genera dos fragmentos:
 - uno de mayor tamaño C3b que permanece unido a sus activadores, C4b2a en la membrana del patógeno,
 - y uno pequeño C3a que se libera al medio.

El factor C3b va a continuar la secuencia de activación, se fija a la membrana sobre C4b2a formando el complejo **C4b2a3b** ó **C5 convertasa de la vía clásica** que es capaz de activar a C5, catalizando su rotura y fragmentándolo en dos porciones: un factor de mayor tamaño C5b, que permanece unido a membrana y un fragmento pequeño C5a que se difunde al medio.

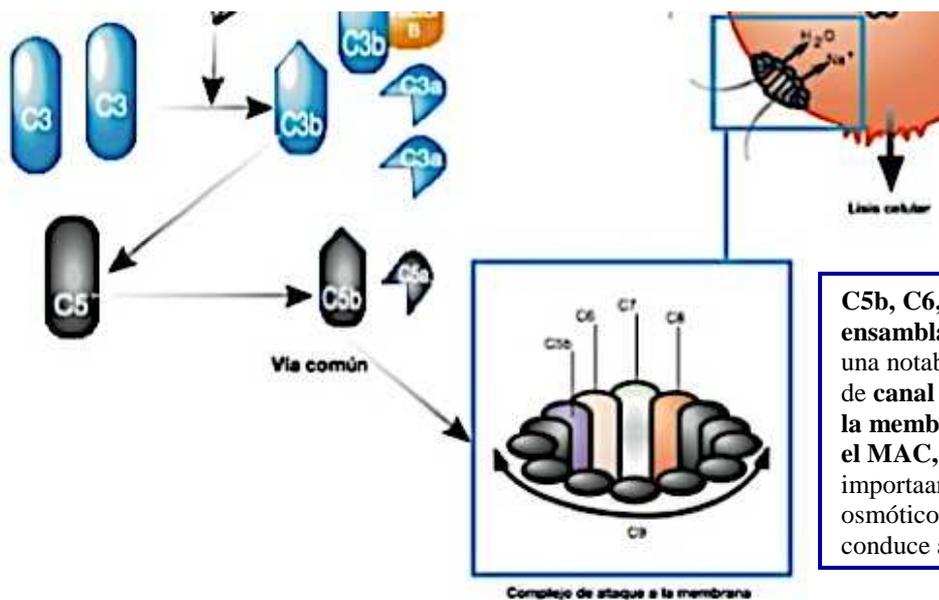
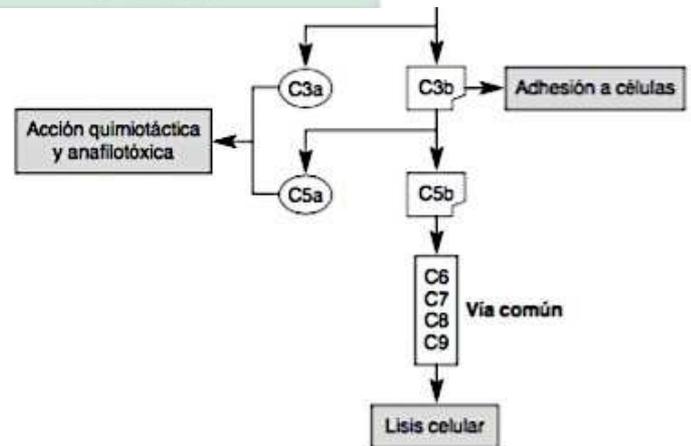
- En la Vía alternativa al activarse C3 se genera C3a que se libera al medio y C3b que se une al complejo anterior C3bBb formándose **C3bBb3b** que es la **C5 convertasa de la vía alternativa**. Si interviene la **Propertina**, C3b se une a C3bBbP y se forma **C3bBbP3b** también C5 convertasa alternativa



C3b es capaz también de realizar función de **opsonización** (adherencia inmune ó a células)

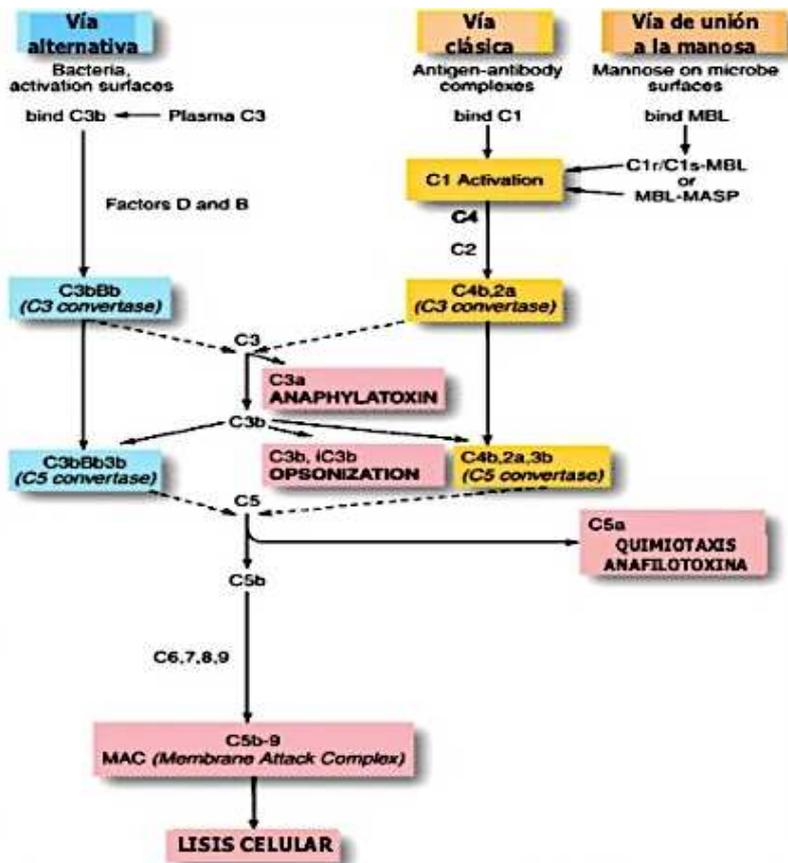
C5a tiene **función inflamatoria** al igual que **C3a**, son **quimiotaxinas** y **anafilotoxinas**

- **A partir del C5b**, en todas las vías del complemento las **fases son las mismas**
- El **C5b** inicia la **activación secuencial**, **sin destrucción**, de los **factores C6, C7, C8 y C9** (14 unidades del componente C9 ó poli-9) formándose **estructuras tubulares** que integran un complejo constituido por los fragmentos **C5b, C6, C7, C8 y C9** o **C5b6789** que recibe el nombre de **complejo de ataque a la membrana ó MAC**.



C5b, C6, C7, C8 y poli C9 se ensamblan entre sí para dar una notable estructura en forma de **canal hueco que atraviesa la membrana de lado a lado**, el **MAC**, produce un importante **desequilibrio osmótico** en el patógeno que conduce a **su lisis**

ESQUEMA GENERAL DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO



Activación del Complemento

En este esquema se pueden apreciar las convertasas, C3 convertasas y C5 convertasas de las Vías clásica y alternativa