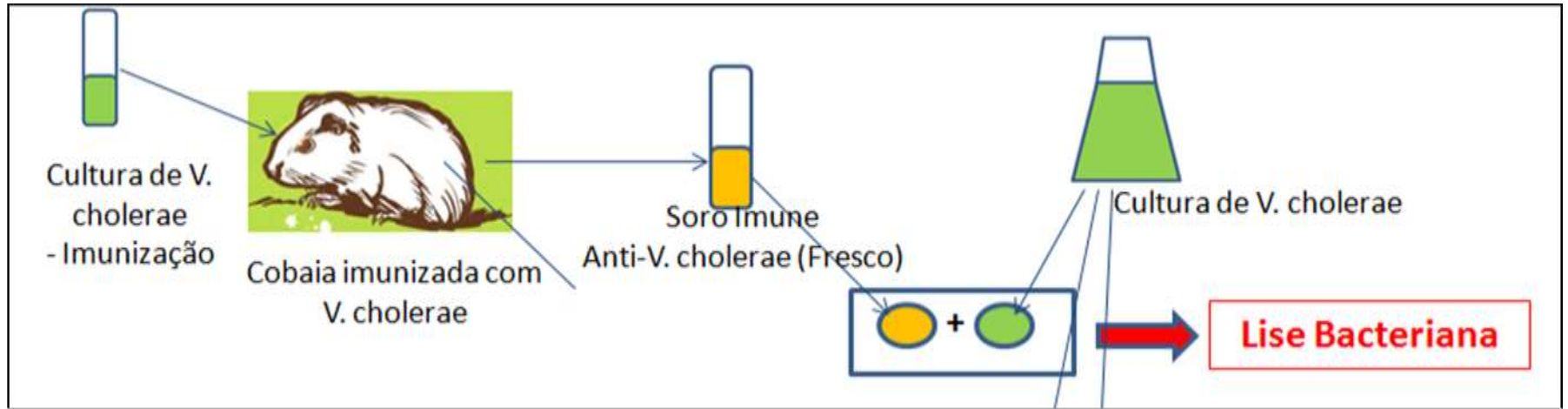


O Sistema Complemento

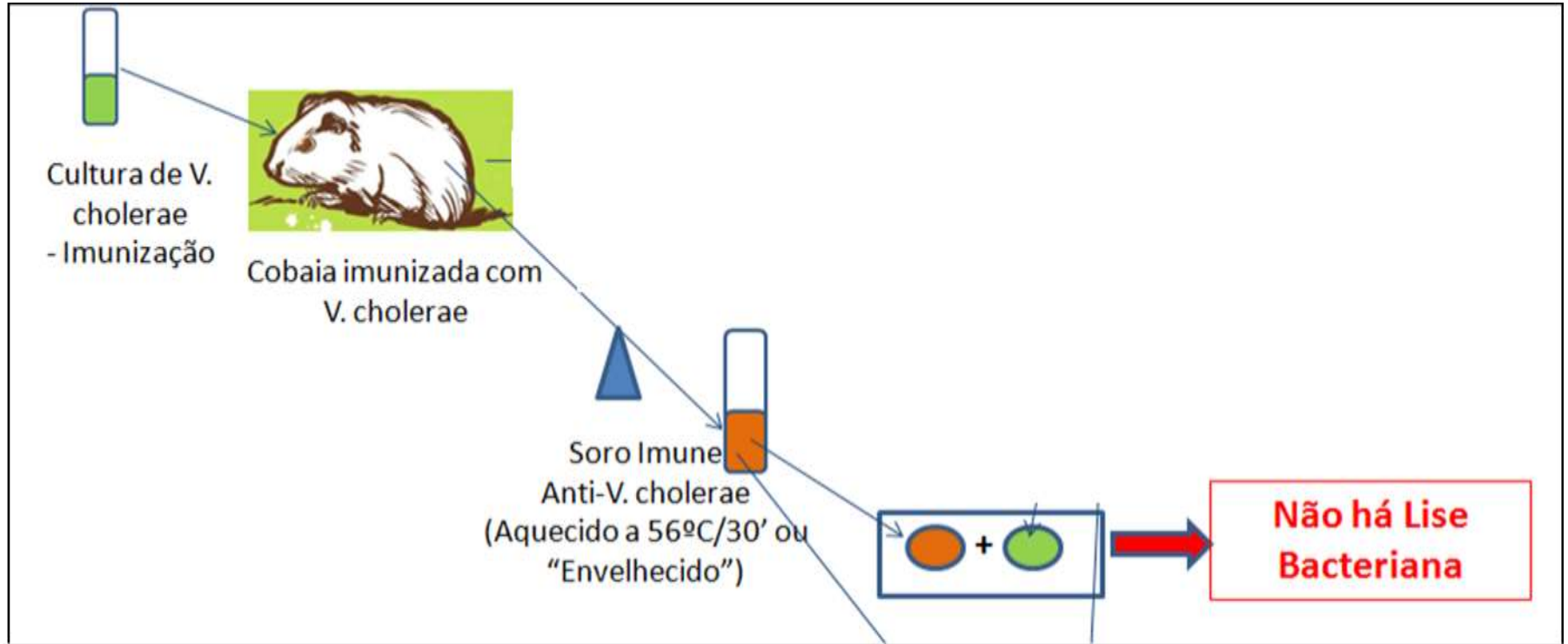
Prof. Helio José Montassier

hjmonta@hotmail.com

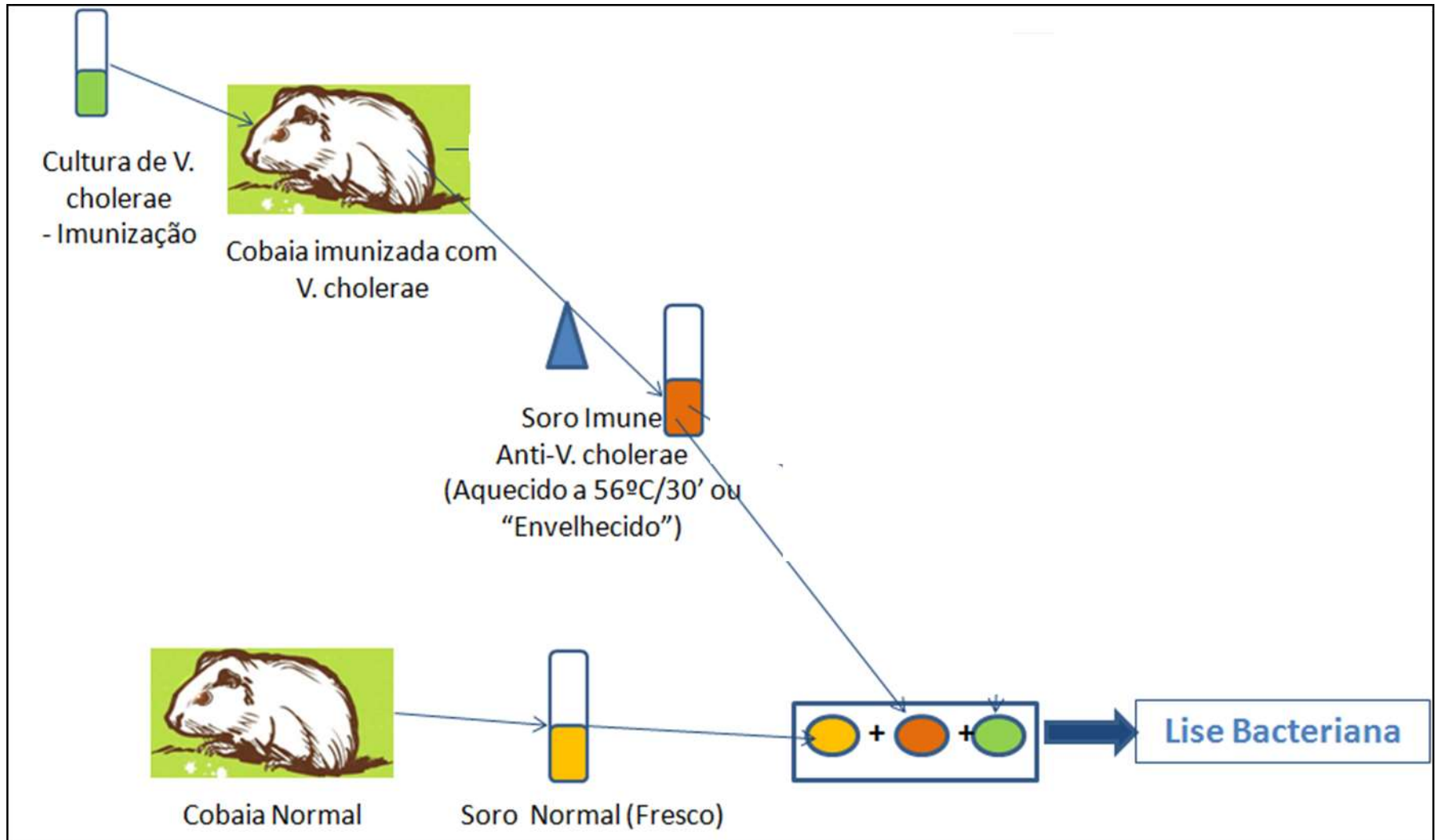
(I-) Descoberta do Sistema Complemento por Bordet & Gengou (1890≅) - Bacteriólise mediada pelo Sistema Complemento



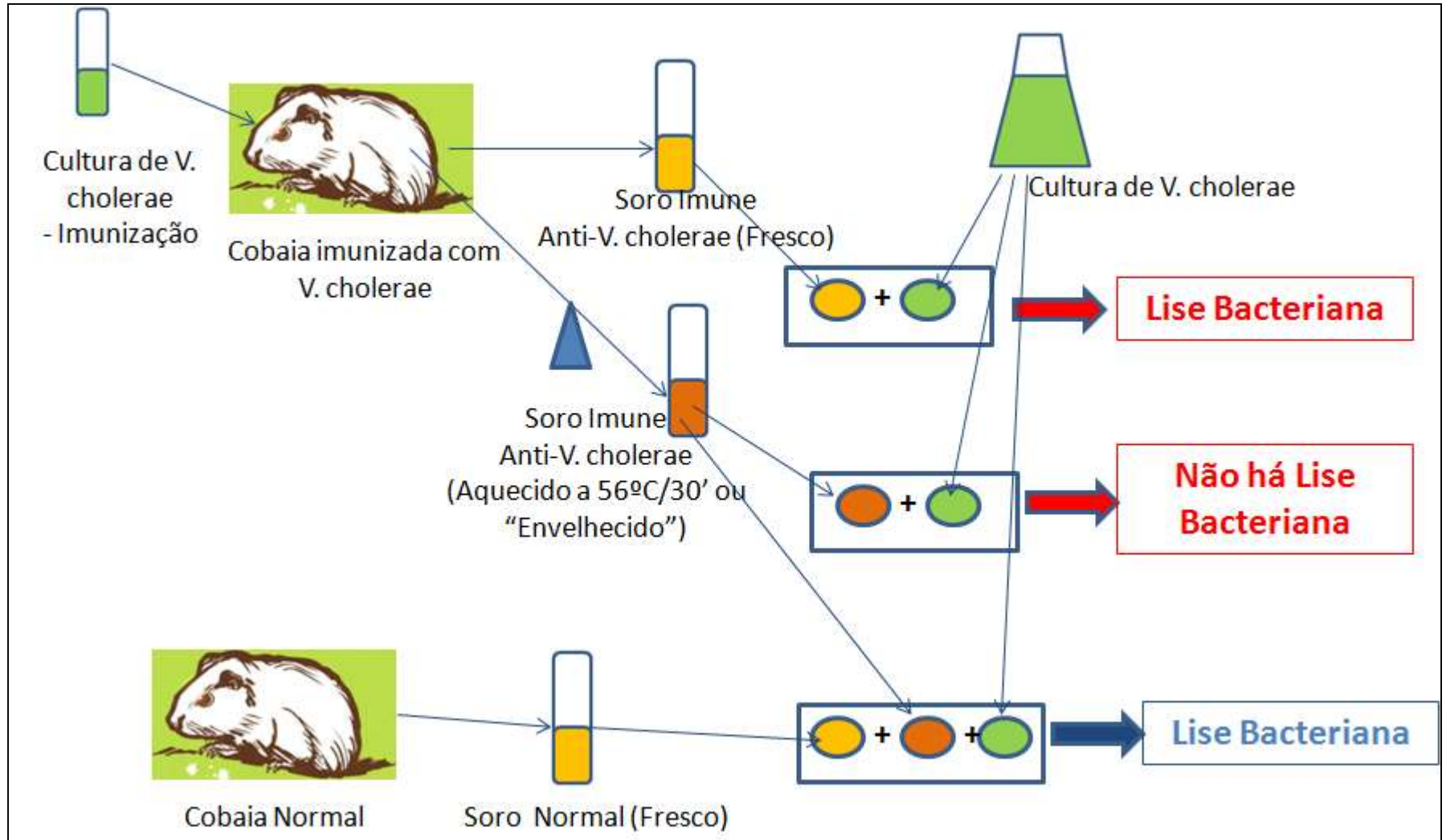
(II-) Descoberta do Sistema Complemento por Bordet & Gengou (1890≃) - Bacteriólise mediada pelo Sistema Complemento



(III-) Descoberta do Sistema Complemento por Bordet & Gengou (1890≅) - Bacteriólise mediada pelo Sistema Complemento



(IV-) Descoberta do Sistema Complemento por Bordet & Gengou (1890≅) - Bacteriólise mediada pelo Sistema Complemento



Hipóteses de Bordet & Gengou para Explicar o Fenômeno da Bacteriólise

A1: atividade bacteriolítica requer 2 substâncias diferentes:-

1-) Presença de Anticorpos (Acs) antibacterianos específicos, que são resistentes ao processo de aquecimento / envelhecimento.

2-) Presença de Componente adicional responsável pela atividade bacteriolítica é sensível ao calor (Sistema Complemento)

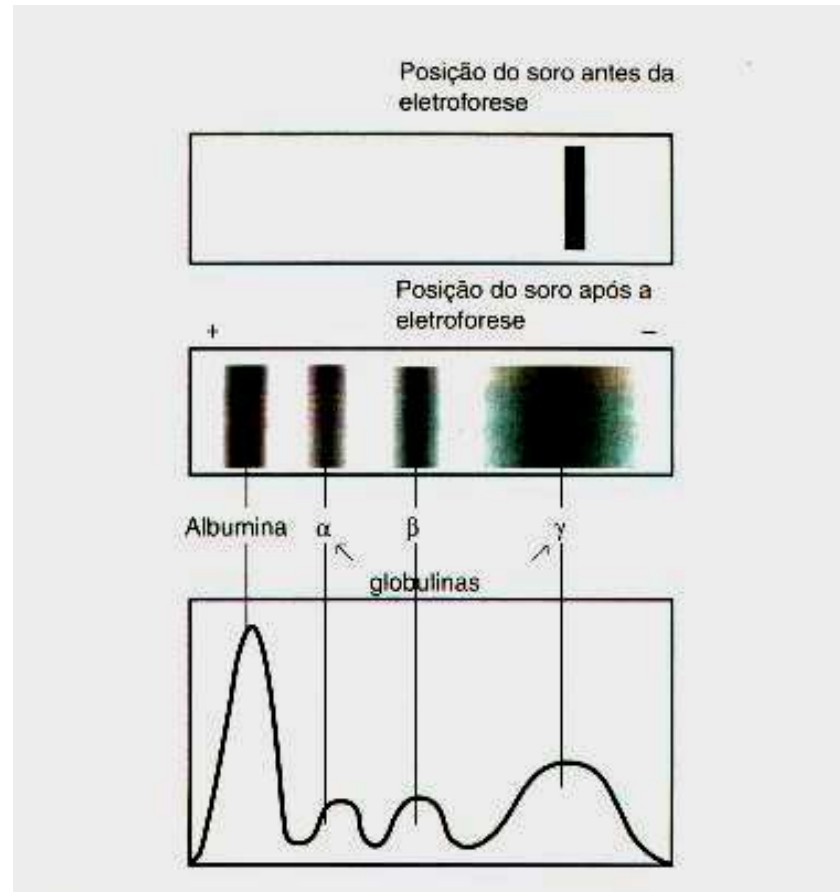
3-) A temperatura de 56°C por 30 min vai inativar o sistema complemento

Características Gerais do S. Complemento

Histórico:- o Sistema Complemento foi descoberto por Bordet & Gengou muitos anos atrás (≈ 1890), como proteínas termo-lábeis presentes no plasma ou no soro sanguíneo que atuam na lise de bactérias (bacteriólise) ou no aumento da fagocitose de bactérias (opsonização), daí deriva o nome **Complemento**, i.e., **que complementa as atividades anti-bacterianas dos anticorpos e é importante na RIH adquirida.**

Definição:- é um conjunto formado na sua maior parte de cerca de 30 proteínas plasmáticas ou séricas, sintetizadas por hepatócitos e por macrófagos que podem ser ativadas através de 3 diferentes vias, com reações sequenciais ou em cascata, i.e., cada componente ativado é capaz de ativar um outro componente do sistema complemento e assim sucessivamente.






- O **Sistema Complemento** é composto por proteínas plasmáticas / séricas pertencentes às frações **gama, beta e alfa globulinas** por causa do seu comportamento de migração na eletroforese de proteínas do soro.




Eletroforese: processo de migração de proteínas em um campo elétrico

Resumo das funções das proteínas do Complemento

Benéficas:

-  Opsonização para potenciar a fagocitose
-  Quimiotaxia e ativação de fagócitos
-  Lise de bactéria e células infectadas ou transformadas
-  Regulação da resposta de anticorpos
-  Limpeza de imune-complexos

-  Fagocitose de células apoptóticas

Nocivas:

-  Inflamação,
 - Citólise de Cels. do próprio organismo vertebrado

**Tabela – Principais Proteínas do Sistema Complemento
para cada uma das principais vias de ativação**

Via Clássica	Via das Lectinas	Via Alternativa	Via Lítica
Proteínas de Ativação C1q,r,s, C2, C3 e C4	Proteína Ligante de Manose (MBP) Serina-Protease Associada a Manose (MASP1, MASP2)	C3, Fatores B, D* Properdina	C5, C6, C7, C8, C9
Proteínas de Controle C1-INH, C4-BP, Fatores I* e H, DAF, CR1			Proteína S - Vitronectina

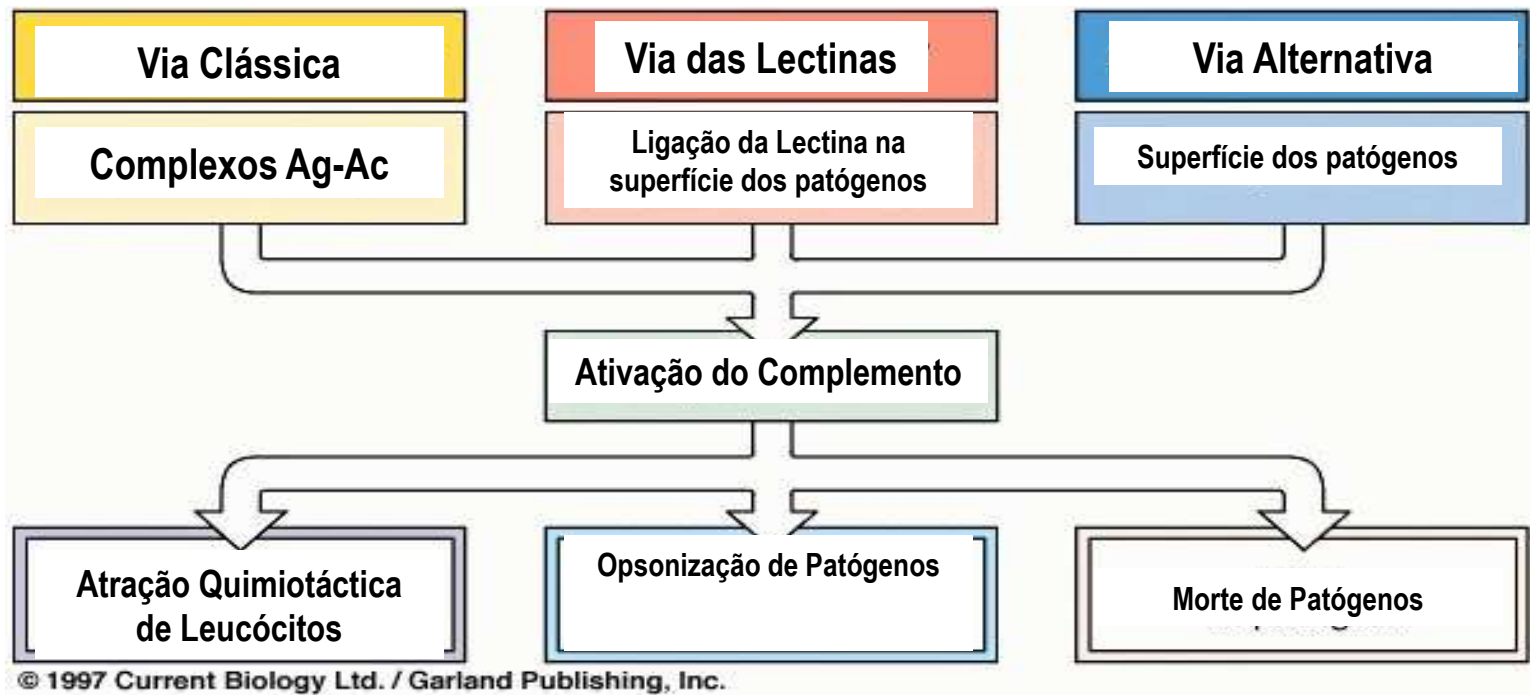
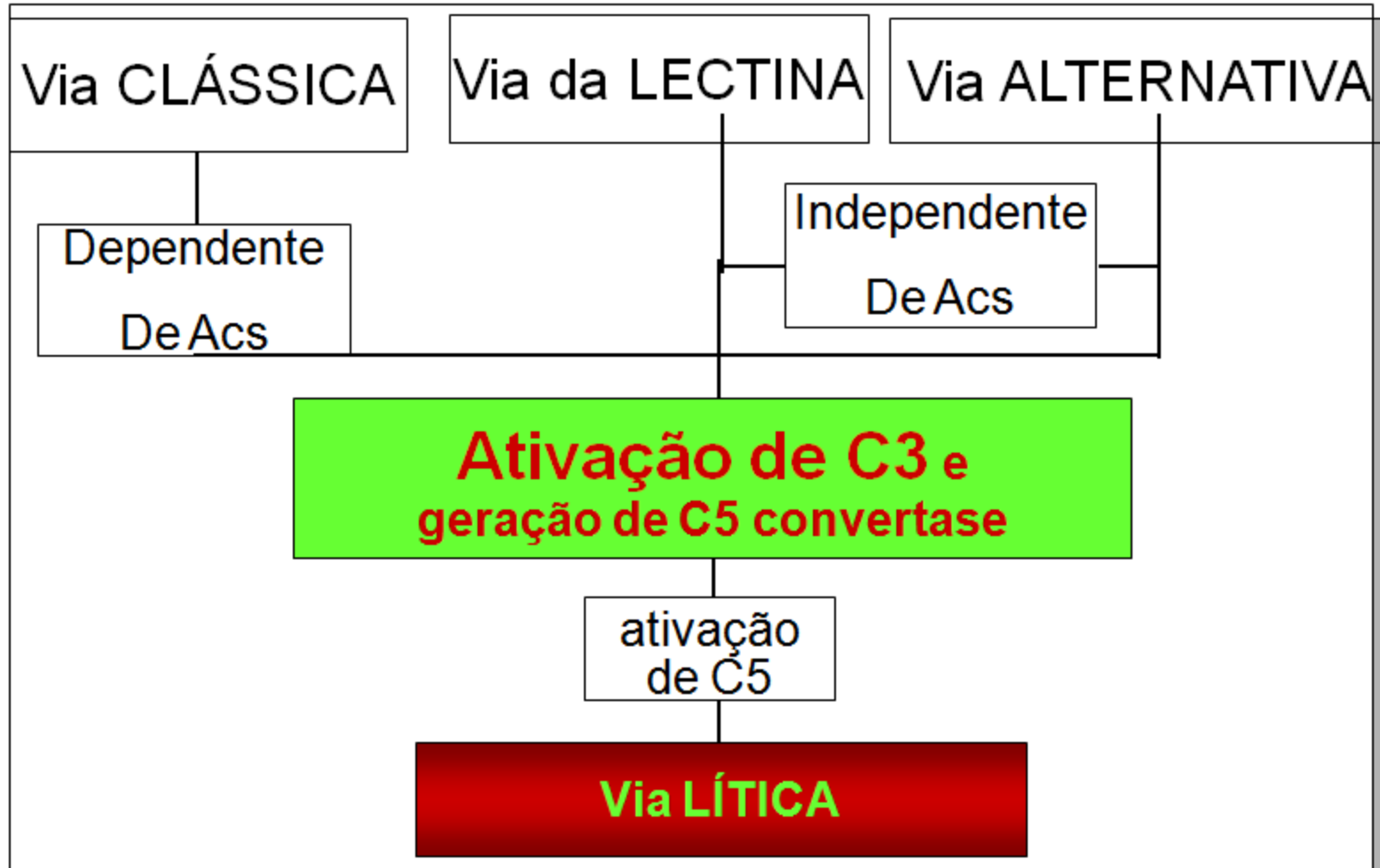


Fig. Vista Esquemática das Vias de Ativação da Cascata do S. Complemento

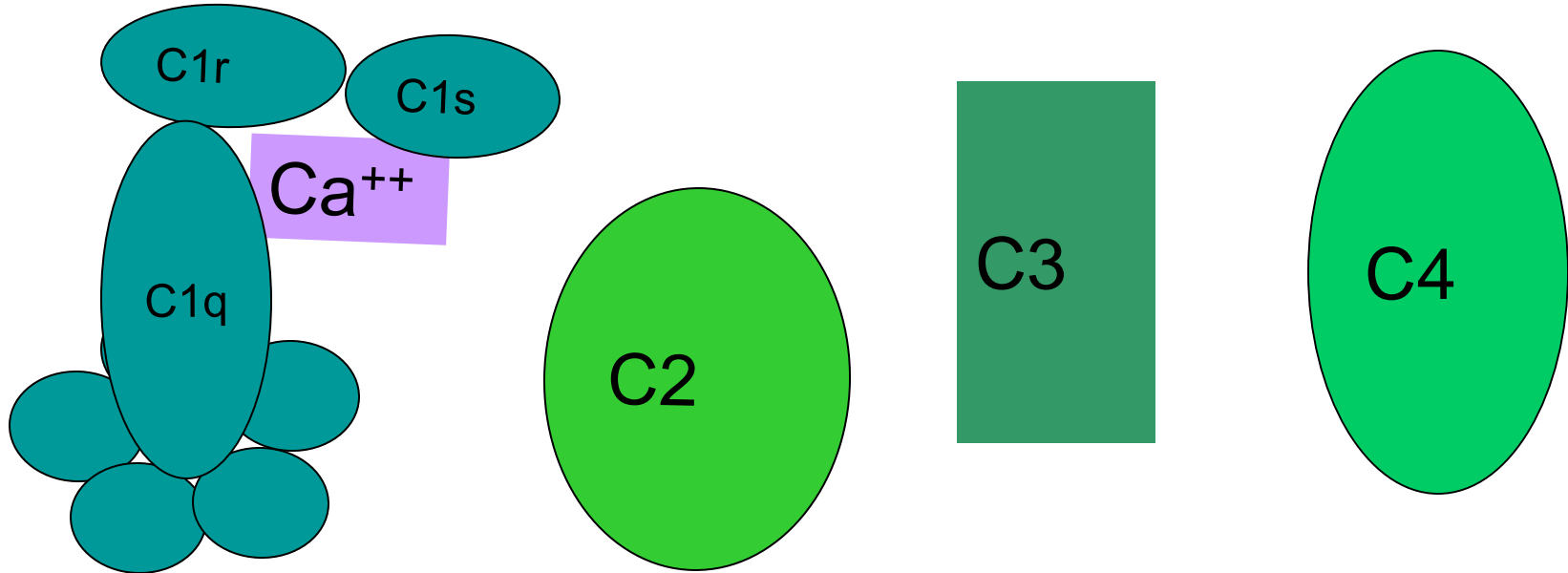
Vias de Ativação do S. complemento



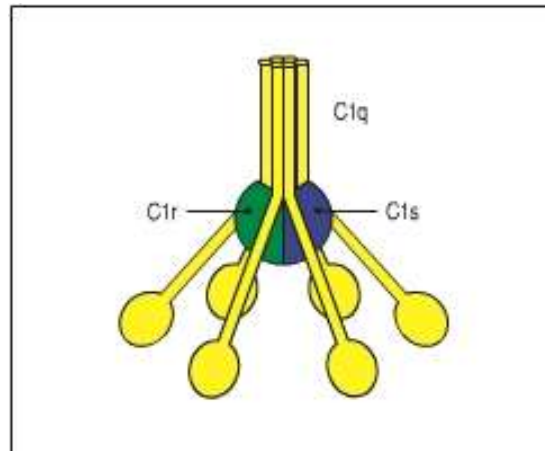
VIA CLÁSSICA

- É ativada por uma interação (Ag-Ac).
- A ligação Ag-Ac provoca uma mudança conformacional no Ac, que abre um sítio de ligação para C1.
- C1: 6 moléculas – 2 C1q, 2 C1s, 2 C1r
- C1qr2s2 liga-se a 1 IgM ou 2 IgG
- IgM>IgG3>IgG1>IgG2

Componentes da primeira fase da Via Clássica

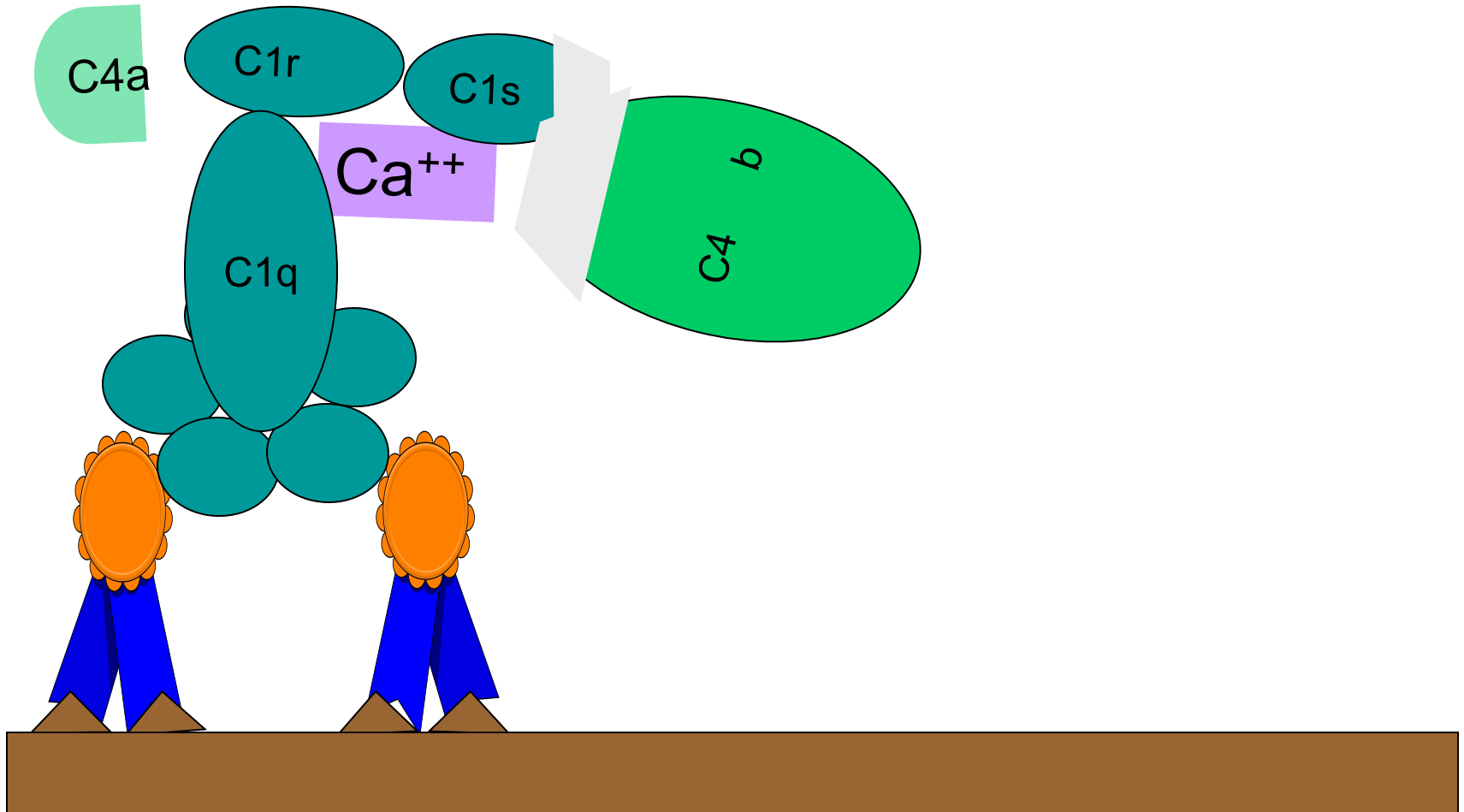


Complexo
C1



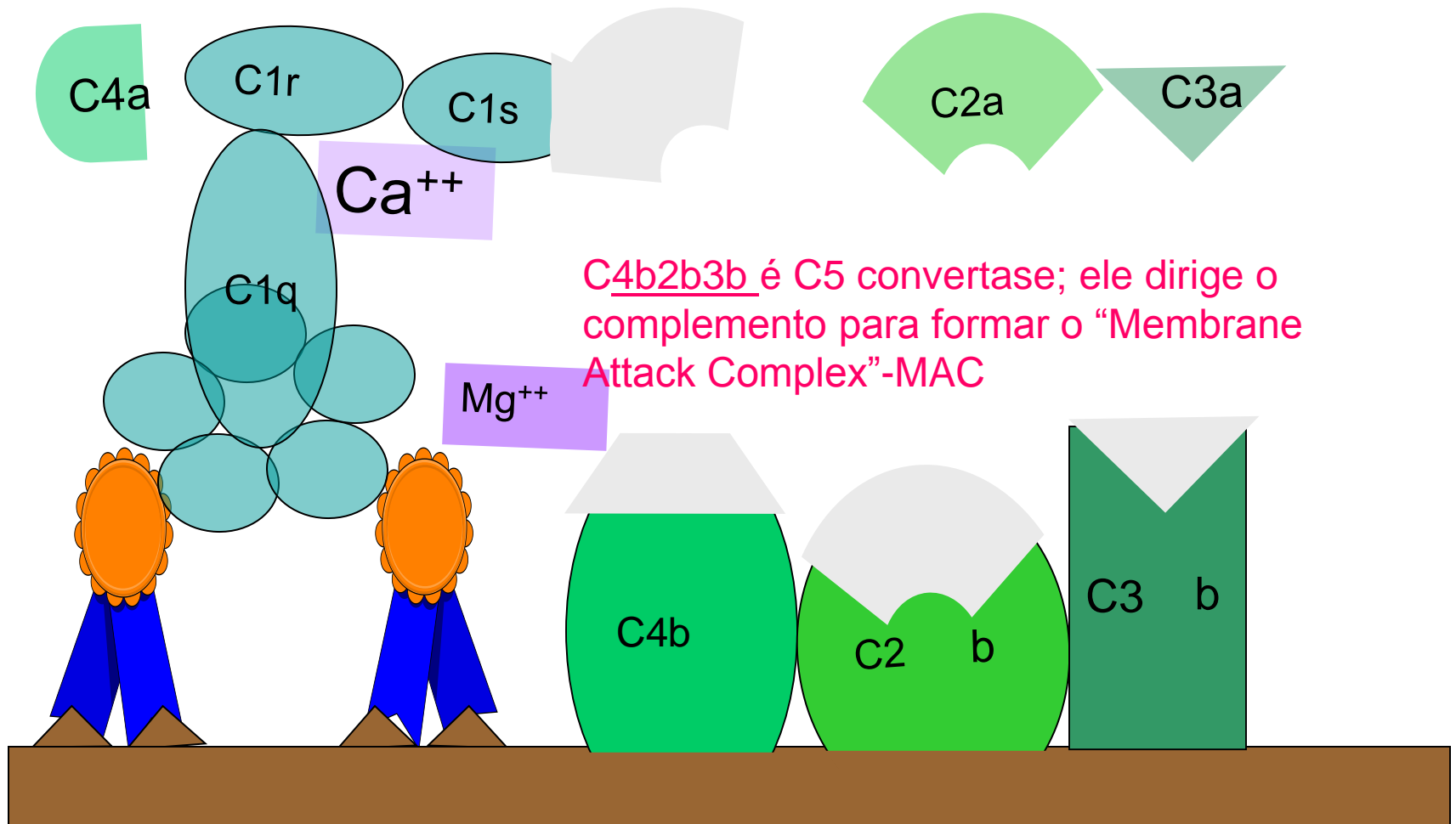
Via Clássica

Geração de C3 convertase



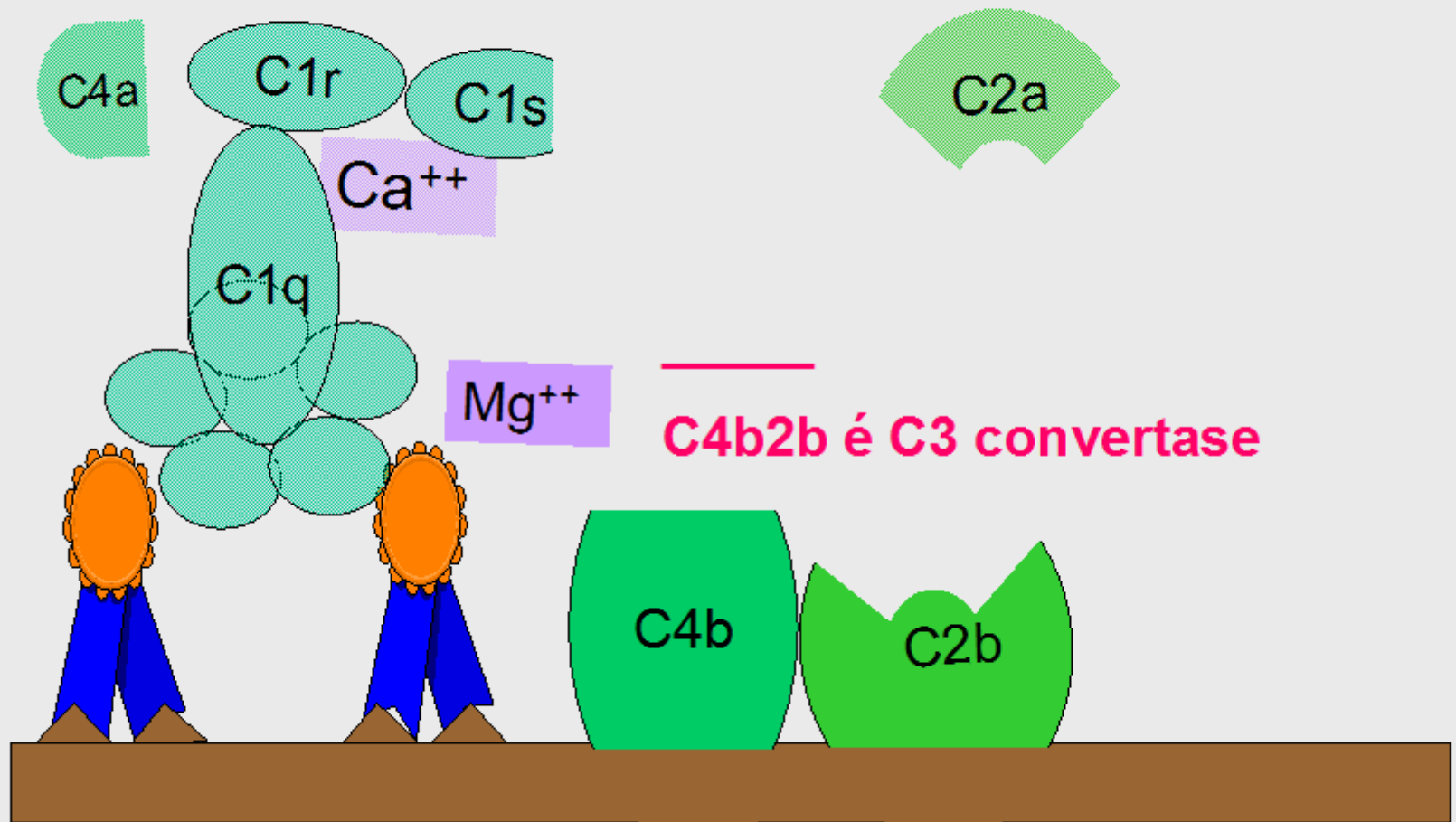
Via Clássica

Geração de C5-convertase

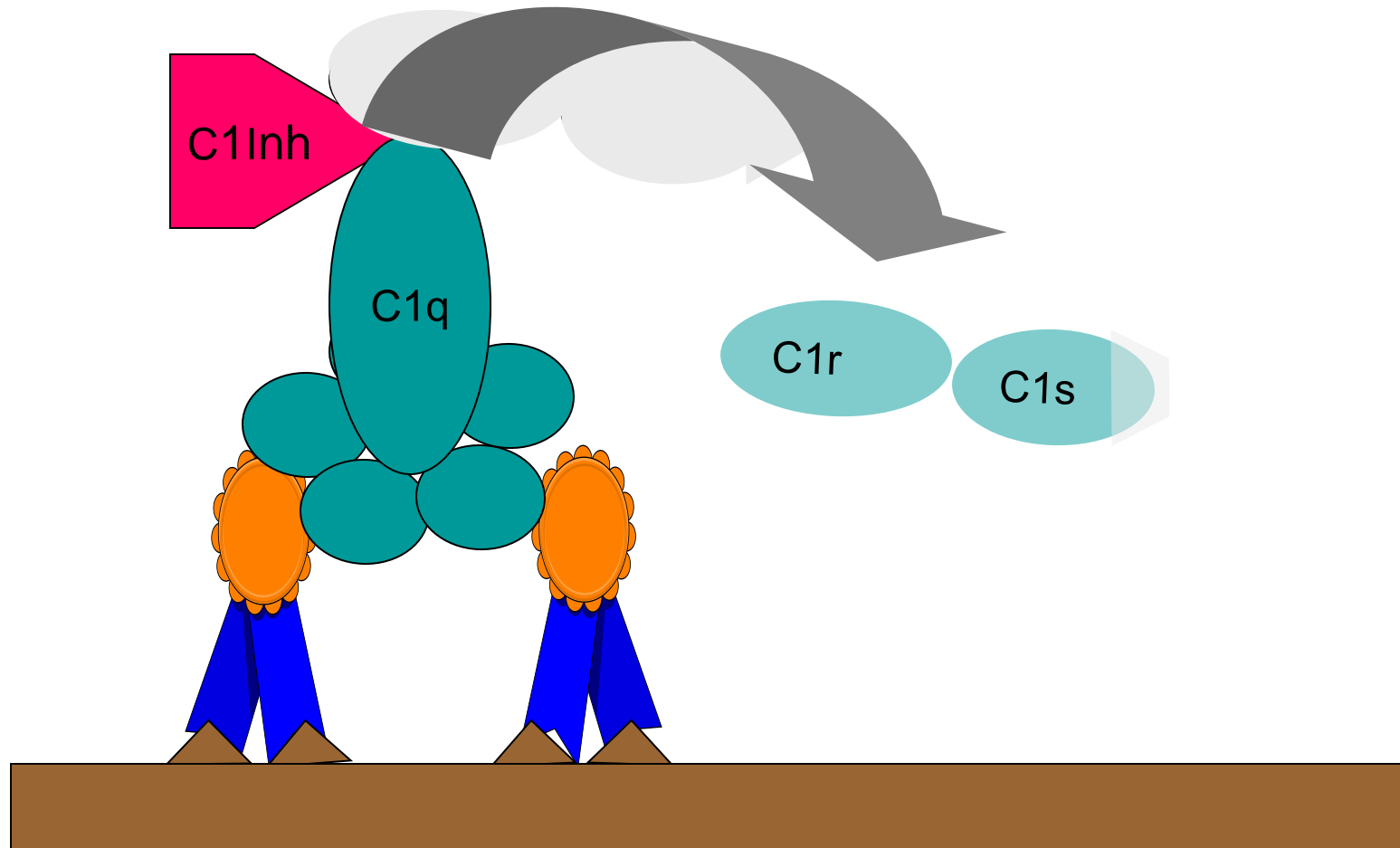


Via Clássica

Geração de C3 convertase



Regulação da via Clássica do S. Complemento – degradação de C1qrs

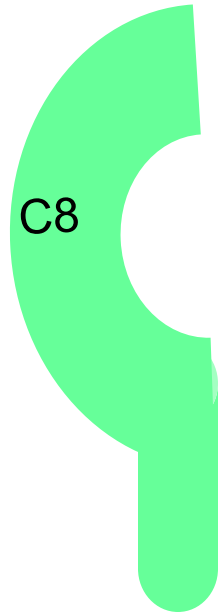
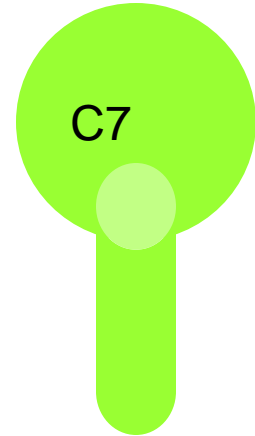
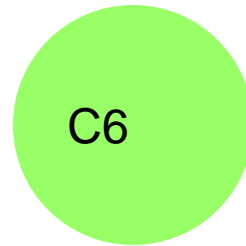
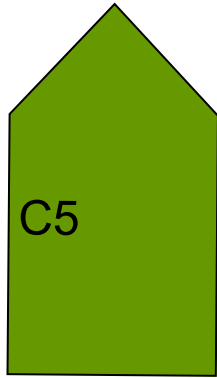


Via Lítica

Geração de C5 convertase leva ao
início da
Via Lítica

Componentes da Via Lítica

Complexo de Ataque à Membrana - MAC

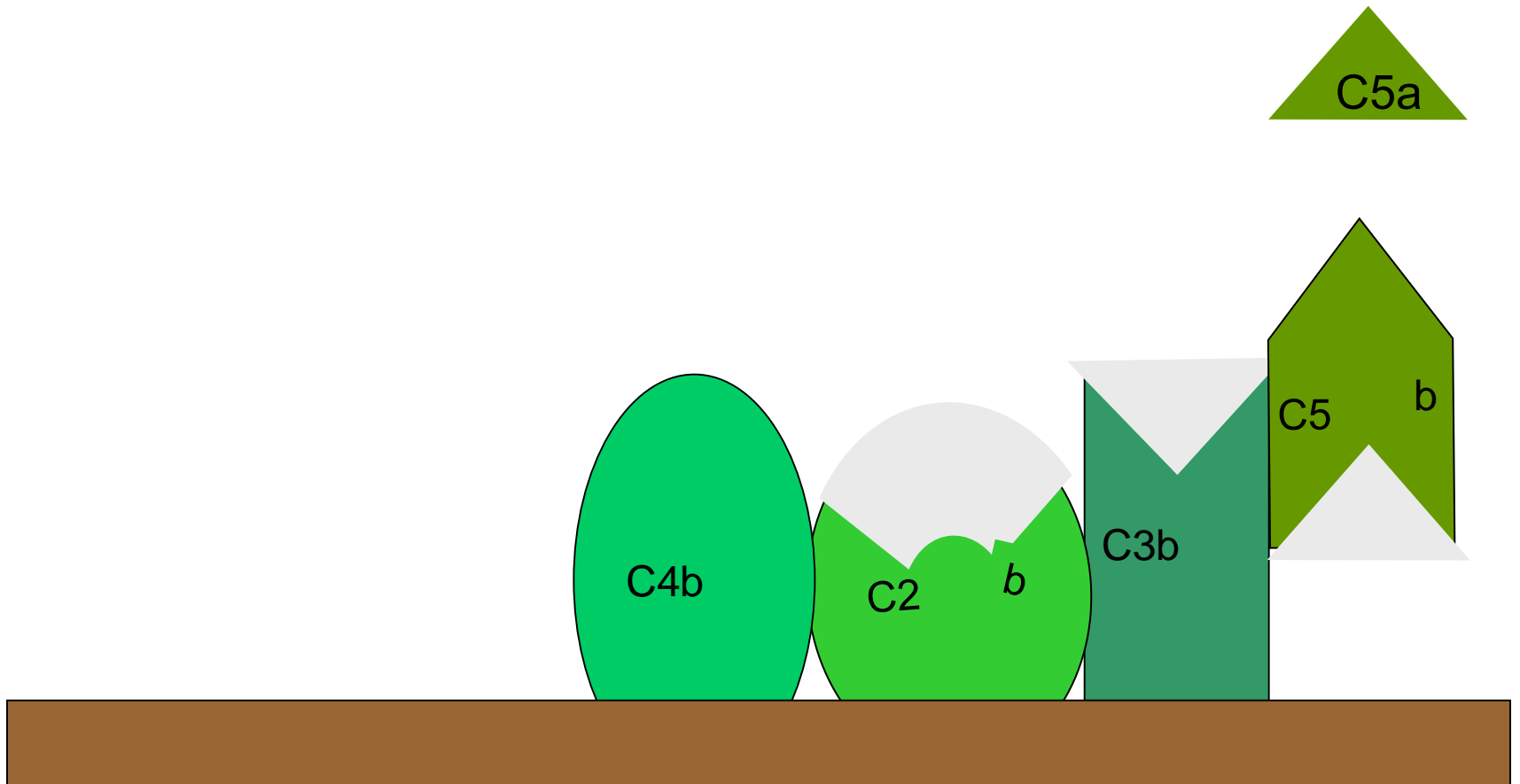


SISTEMA COMPLEMENTO VIA LÍTICA

The terminal complement components that form the membrane-attack complex		
Native protein	Active component	Function
C5	C5a	Small peptide mediator of inflammation
	C5b	Initiates assembly of the membrane-attack system
C6	C6	Binds C5b, forms acceptor for C7
C7	C7	Binds C5b,6, amphiphilic complex inserts in lipid bilayer
C8	C8	Binds C5b,6,7, initiates C9 polymerization
C9	C9n	Polymerizes to C5b,6,7,8 to form a membrane-spanning channel, lysing membrane

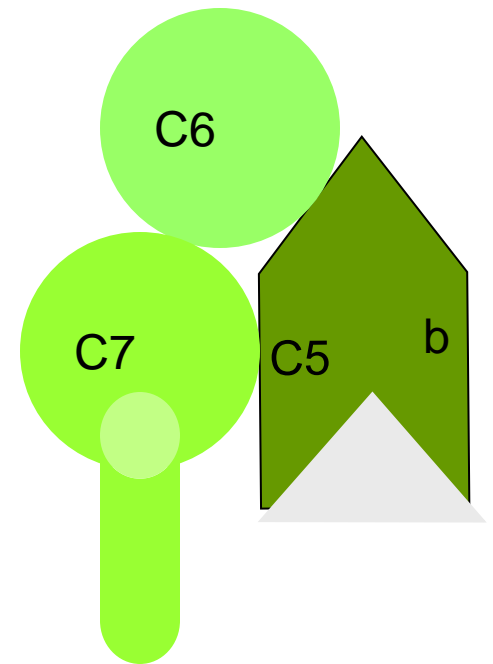
Via Lítica-MAC

Ativação de C5



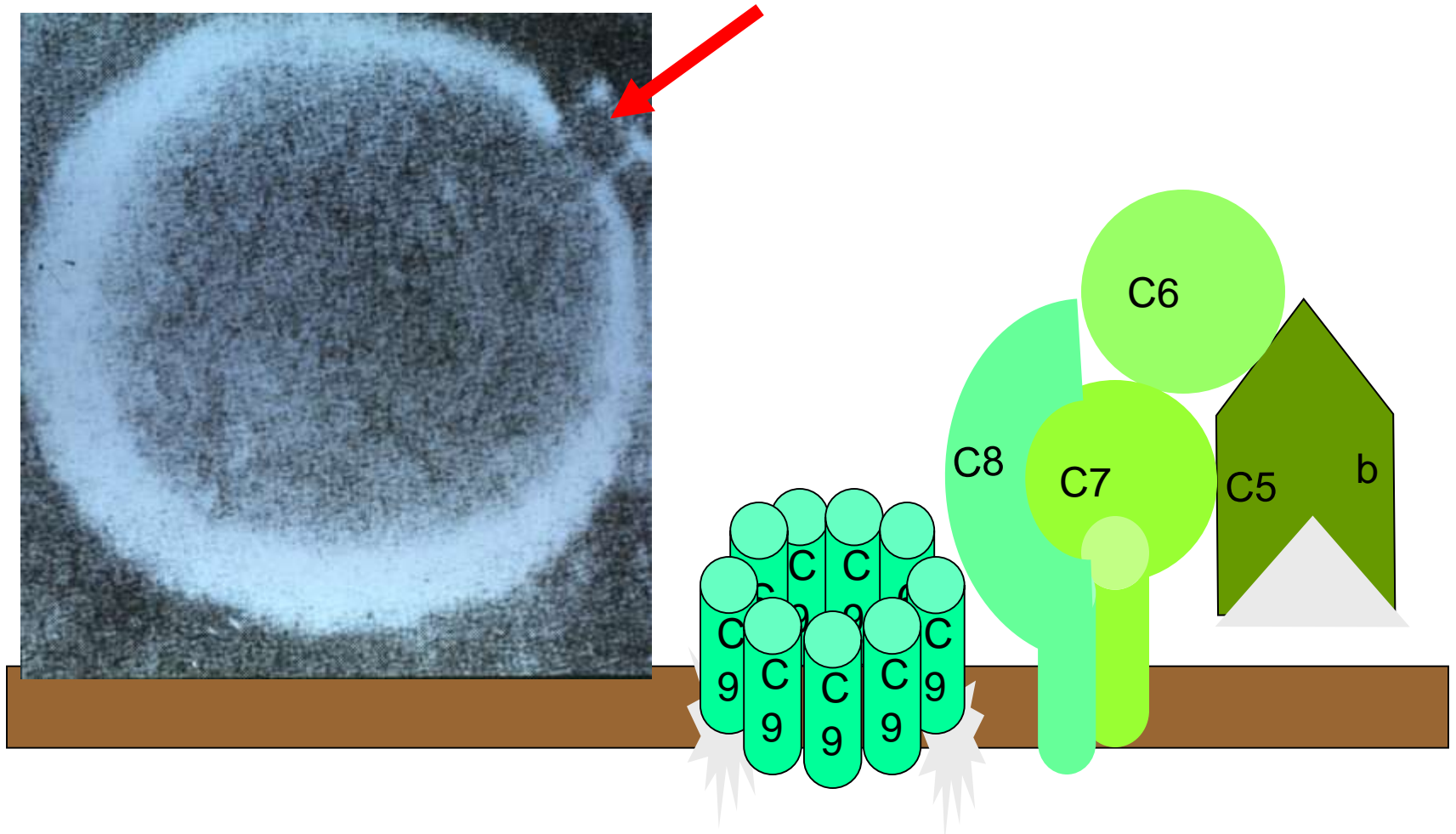
Via Lítica-MAC

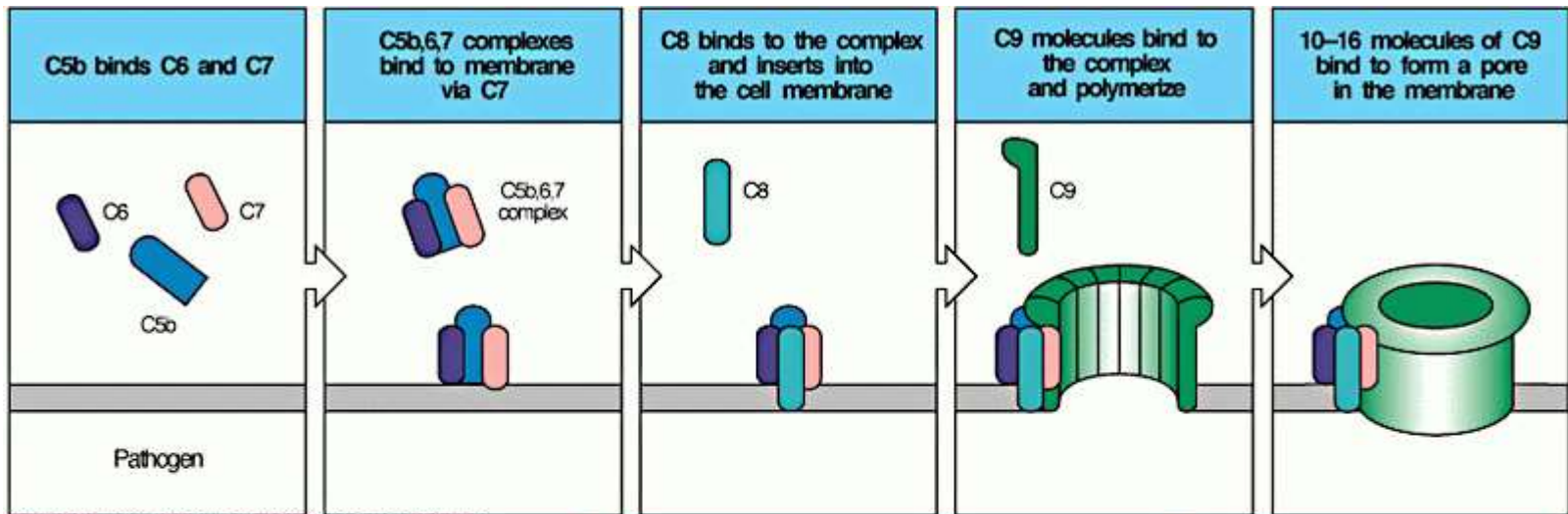
Formação do complexo lítico



Via Lítica-MAC

inserção do complexo lítico na membrana celular





© 1997 Current Biology Ltd. / Garland Publishing, Inc.

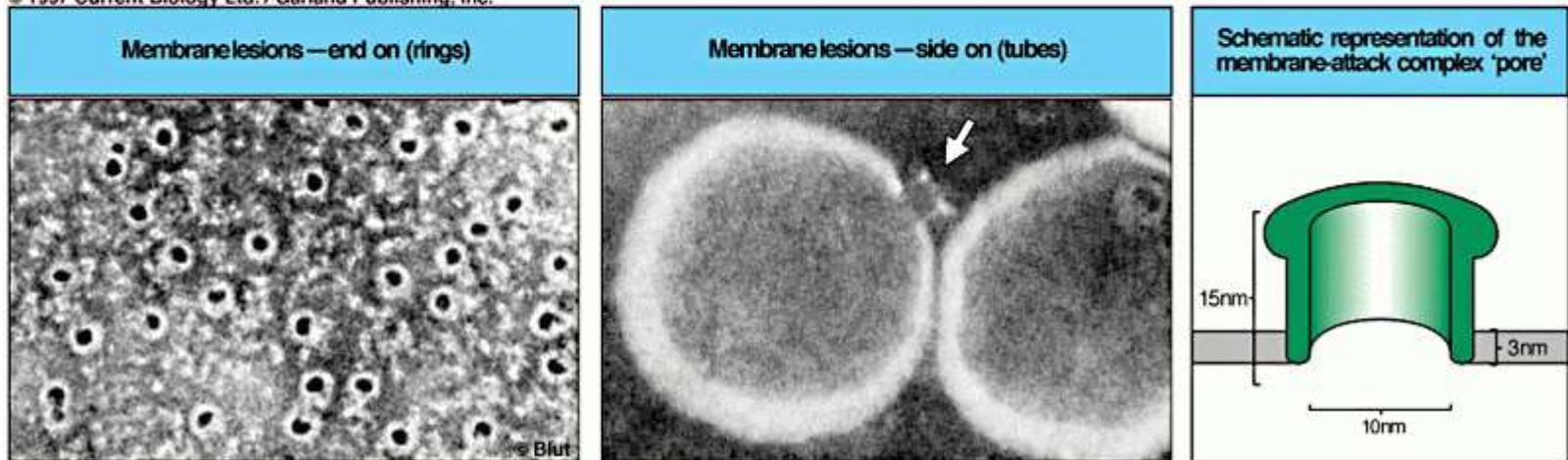


Fig. 8.49. The membrane-attack complex assembles to generate a pore in the lipid bilayer membrane.

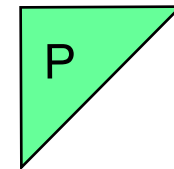
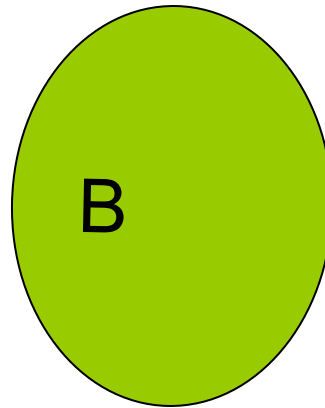
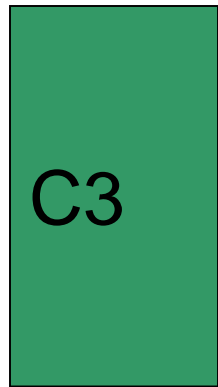
SISTEMA COMPLEMENTO VIA ALTERNATIVA

- Não há formação do complexo Ag-Ac.
- Pode ser ativada pelas C3b ou C3.H₂O, em conjunto com alguns tipos de partículas ativadoras da via alternativa do Sistema Complemento.
- Properdina ou fator P (estabiliza a C3 convertase)

Proteins of the alternative pathway of complement activation

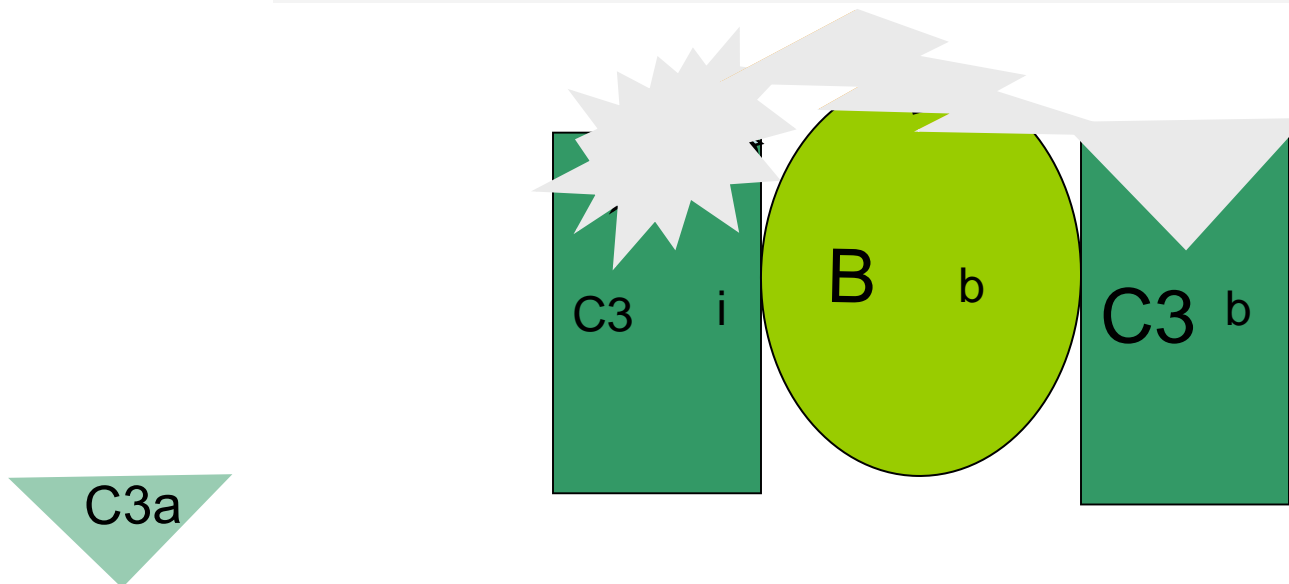
Native component	Active fragments	Function
C3	C3b	Binds to pathogen surface, binds B for cleavage by D, C3b,Bb is C3 convertase and C3b ₂ Bb is C5 convertase
Factor B (B)	Ba	Small fragment of B, unknown function
	Bb	Bb is active enzyme of the C3 convertase C3b,Bb and C5 convertase C3b ₂ Bb
Factor D (D)	D	Plasma serine protease, cleaves B when it is bound to C3b to Ba and Bb

Componentes da primeira fase da Via alternativa



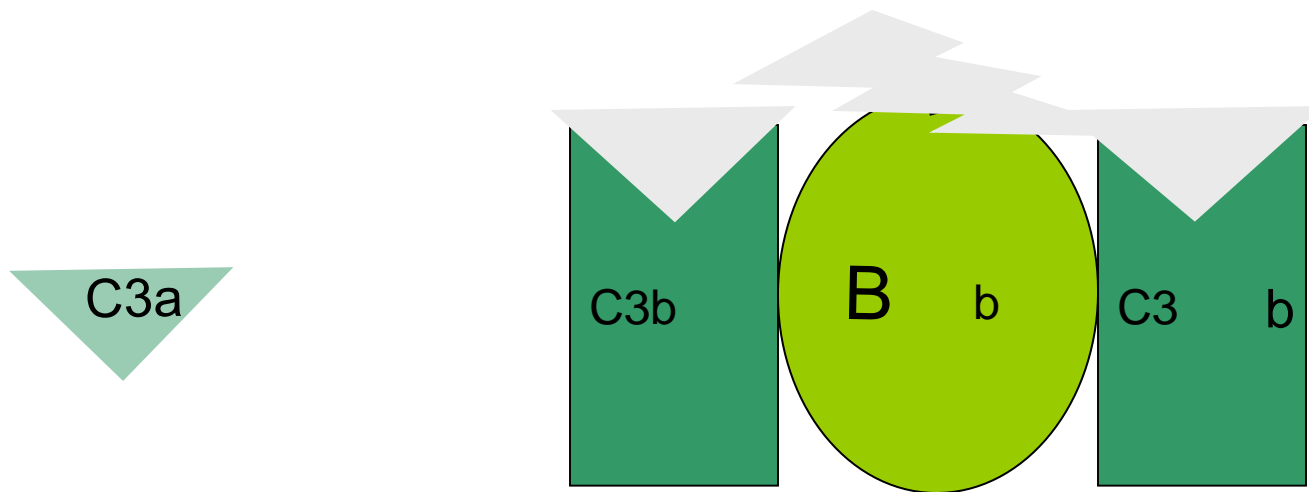
Clivagem espontânea de C3

Geração de C3 convertase

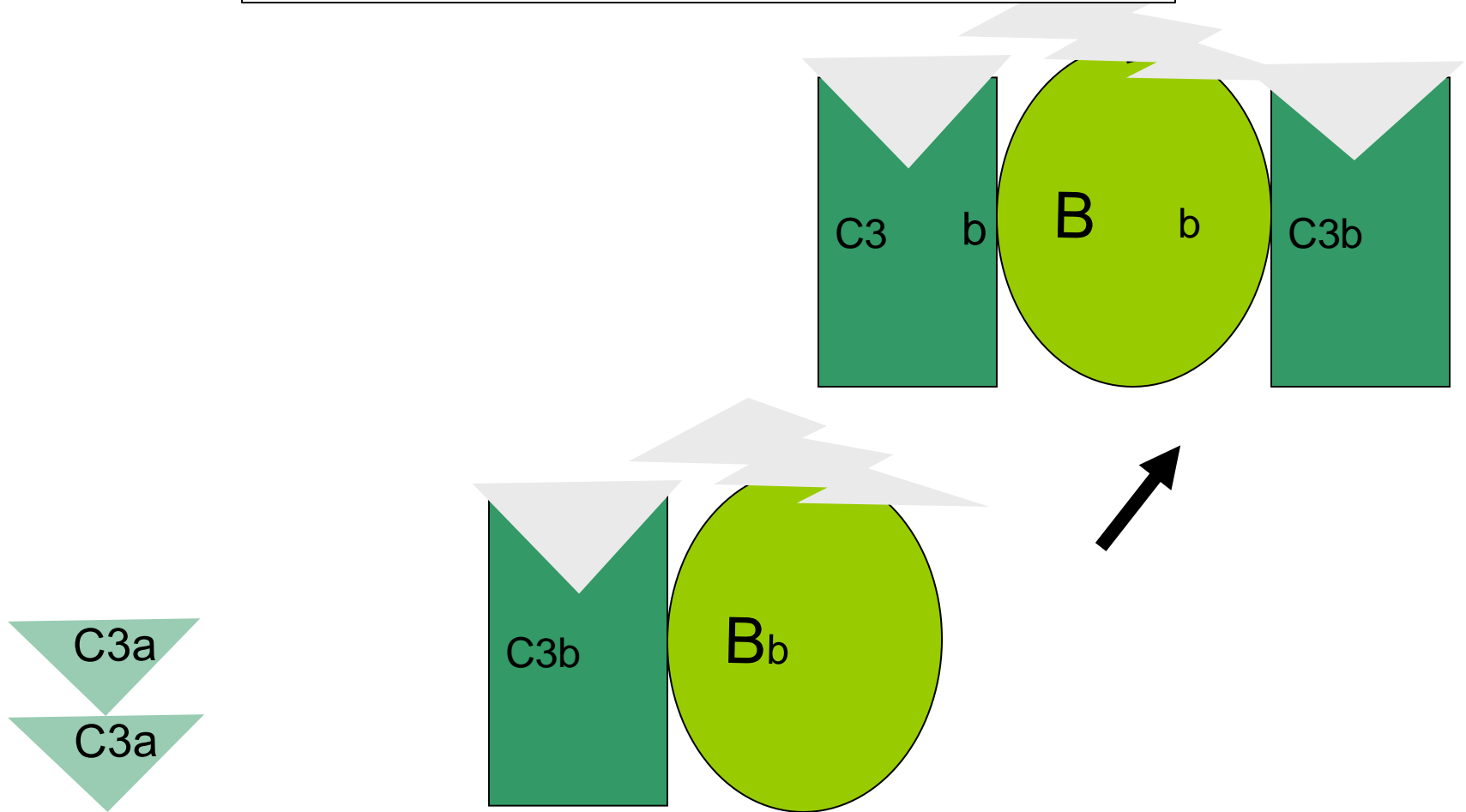


complexo C3iBb tem uma meia vida muito curta!!!

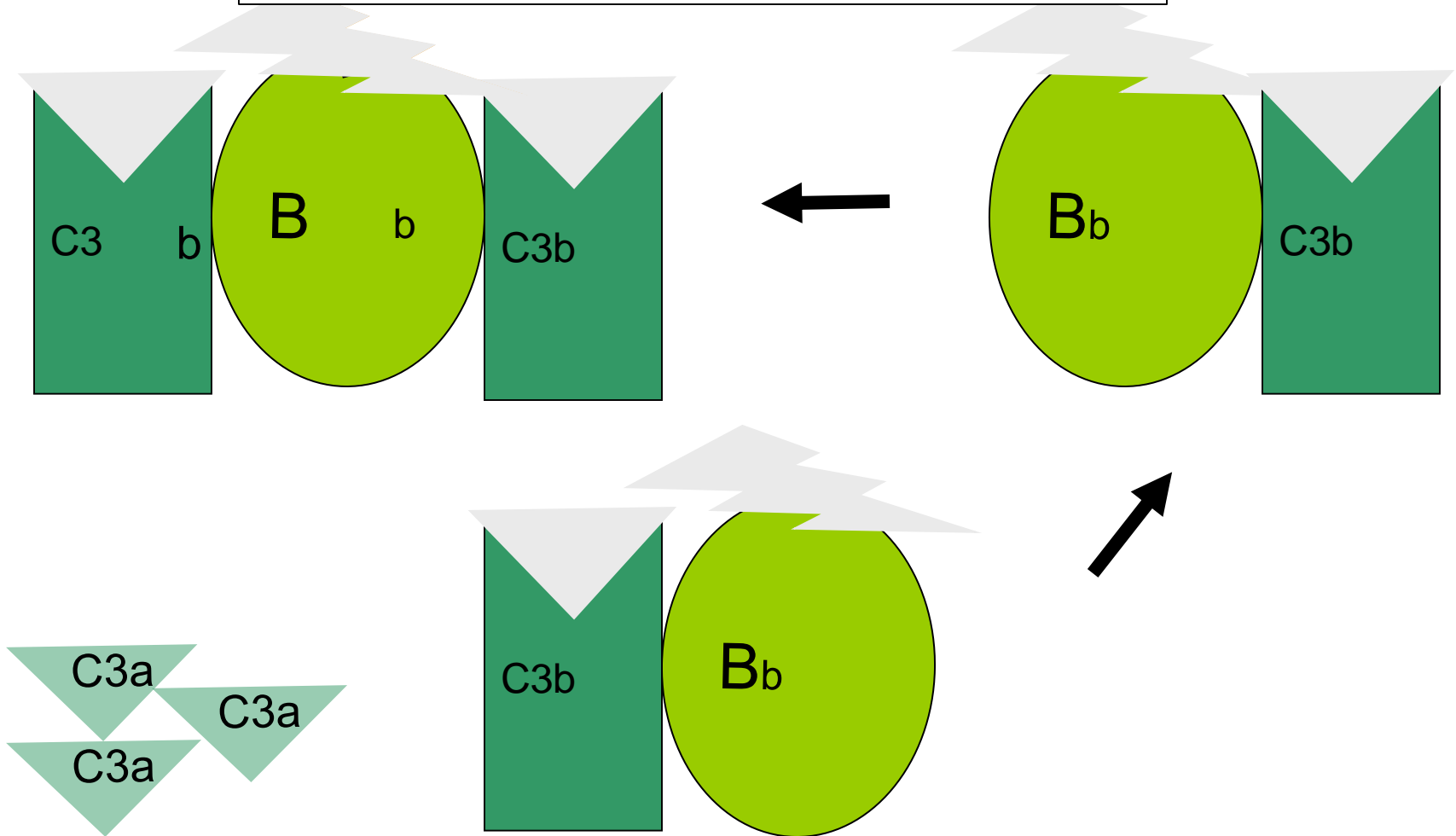
Ativação de C3: Loop de amplificação de formação de C3b



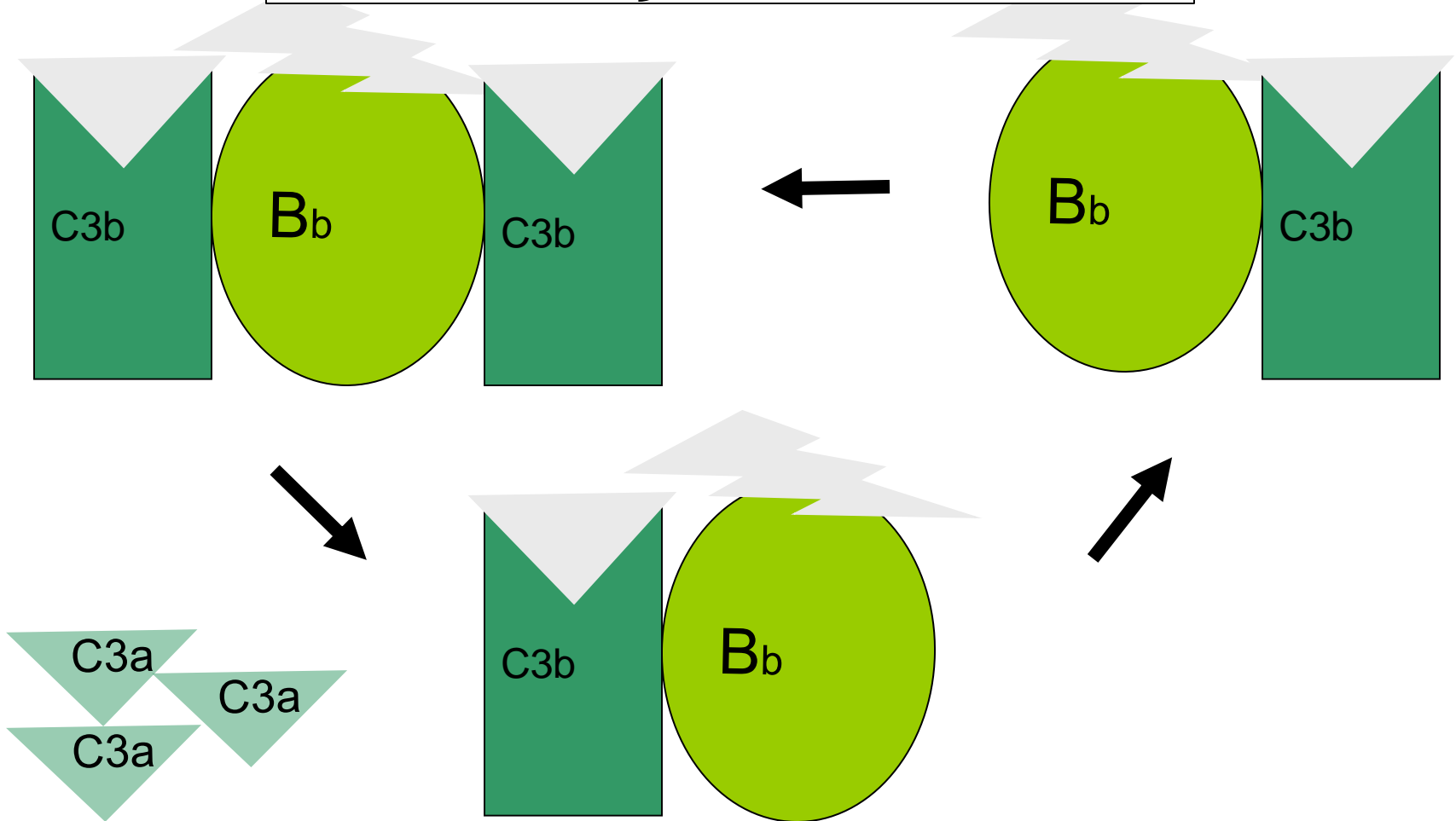
Ativação de C3: Loop de amplificação de formação de C3b



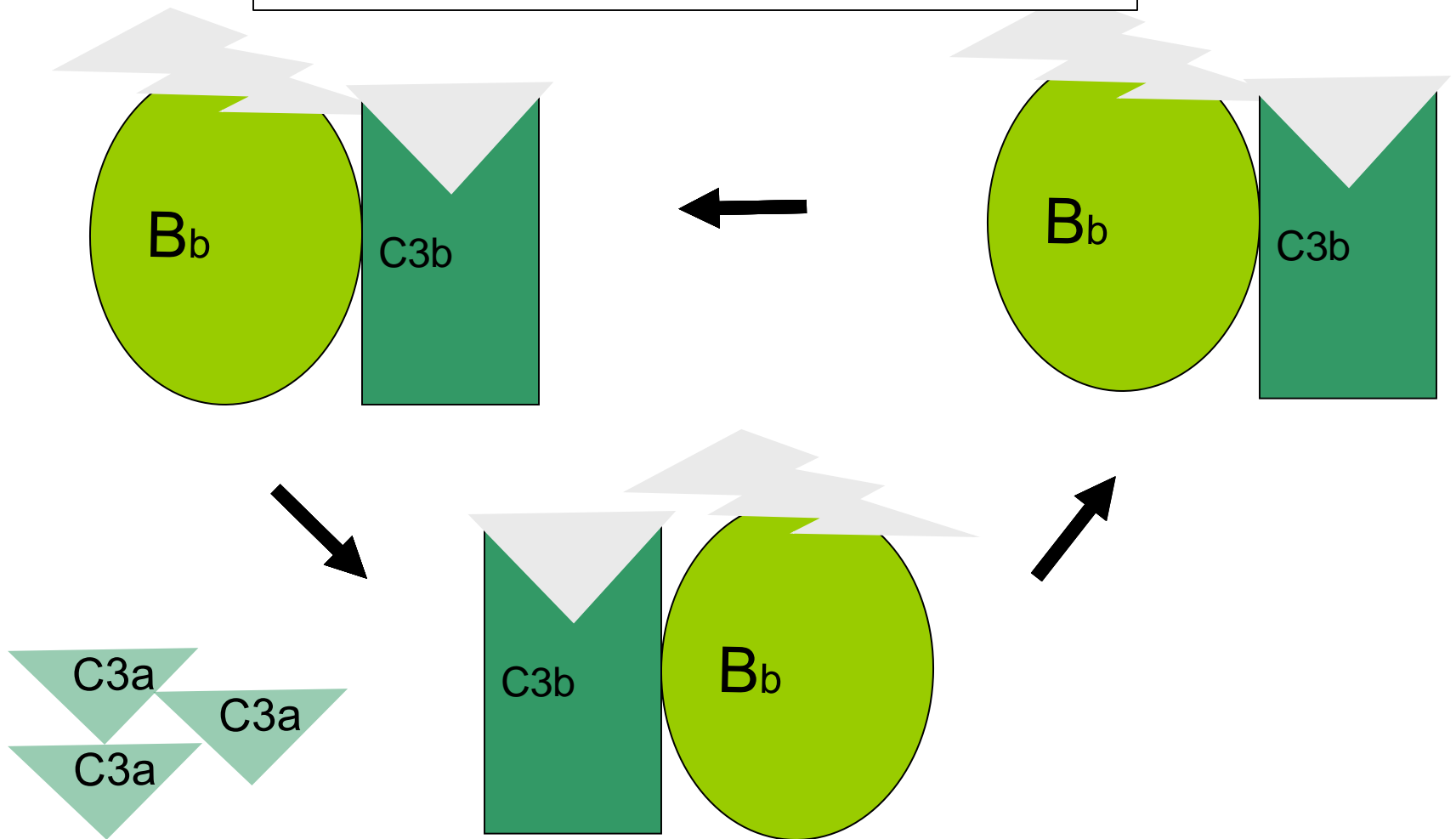
Ativação de C3: Loop de amplificação de formação de C3b



Ativação de C3: Loop de amplificação de formação de C3b



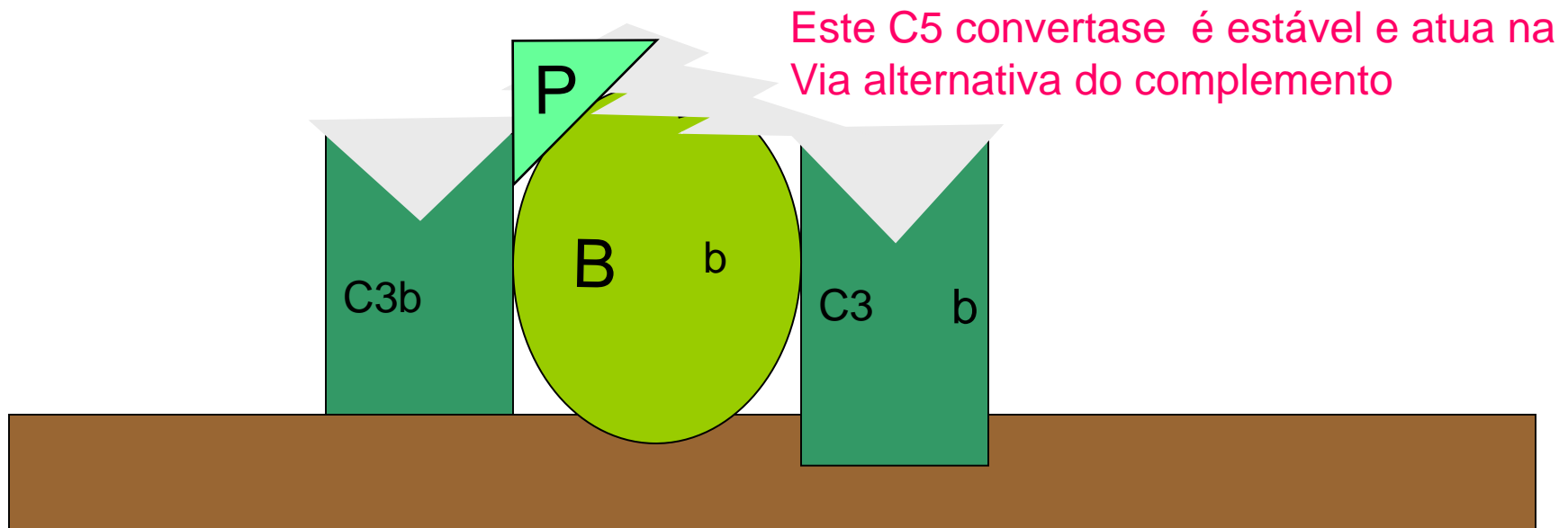
Ativação de C3: Loop de amplificação de formação de C3b



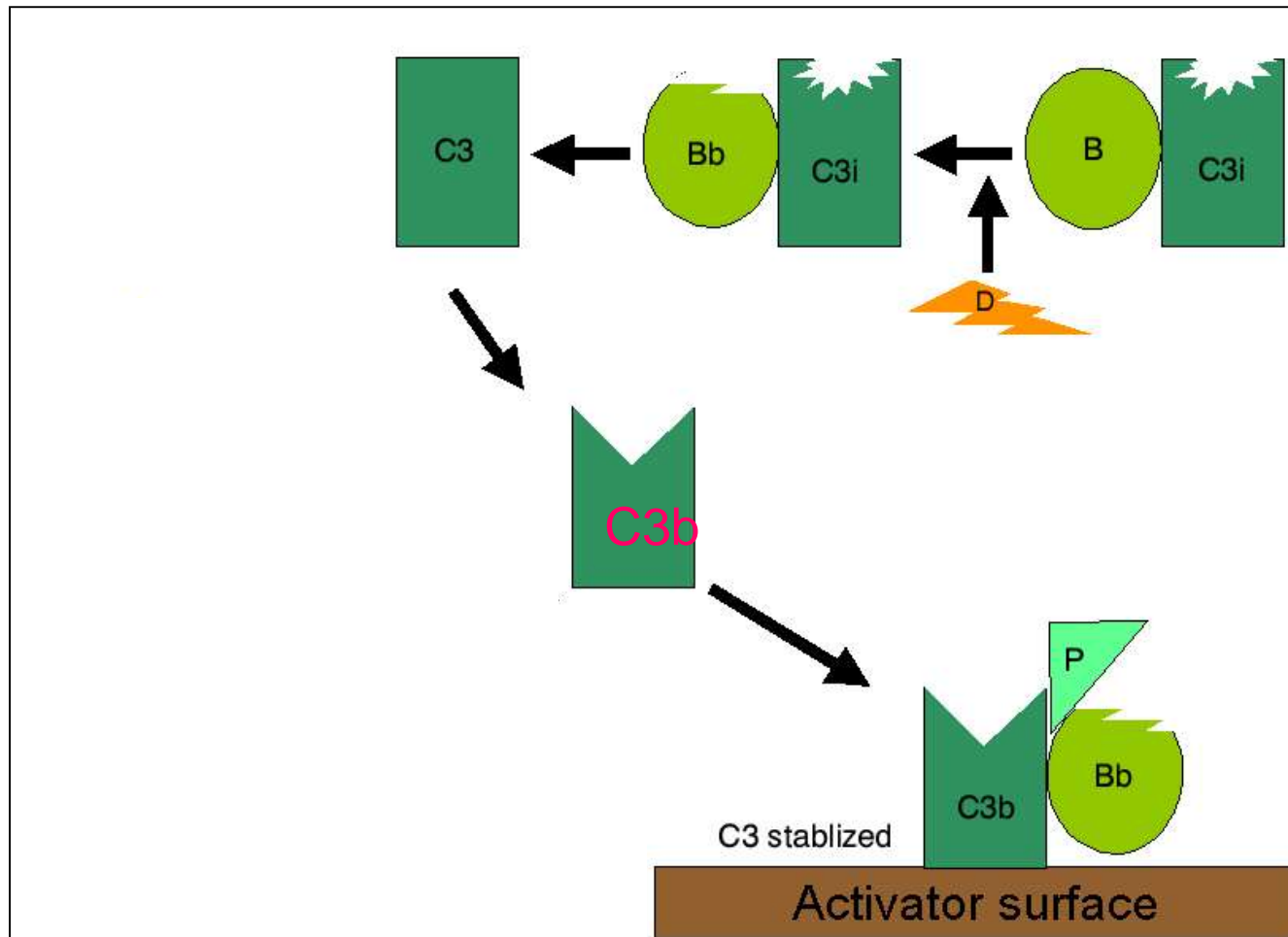
Estabilização de C3b e ativação de C5

C3b encontra um protetor na membrana

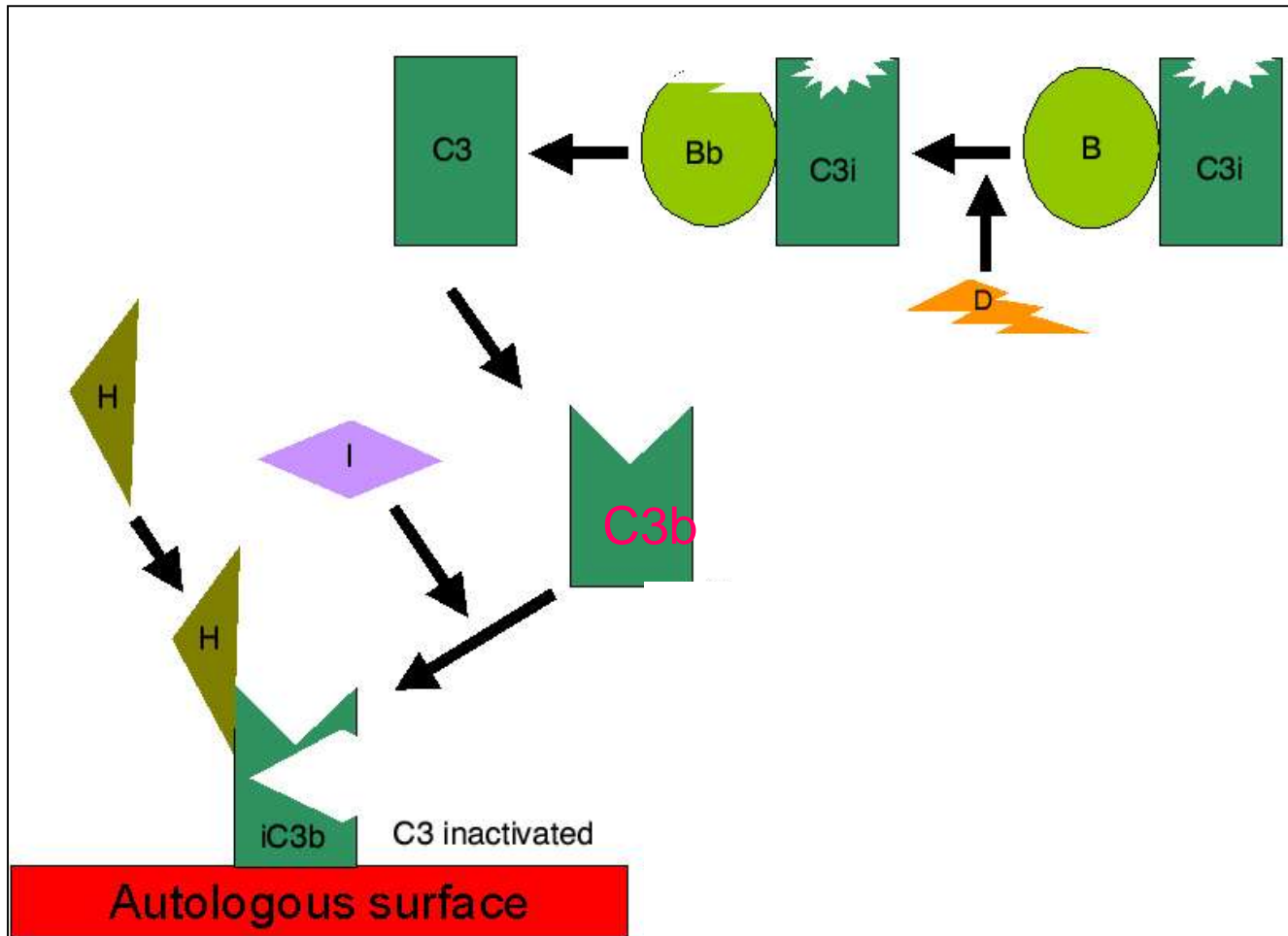
C3a



Regulação de C3b em superfícies do Próprio Organismo ou em Superfícies Ativadoras

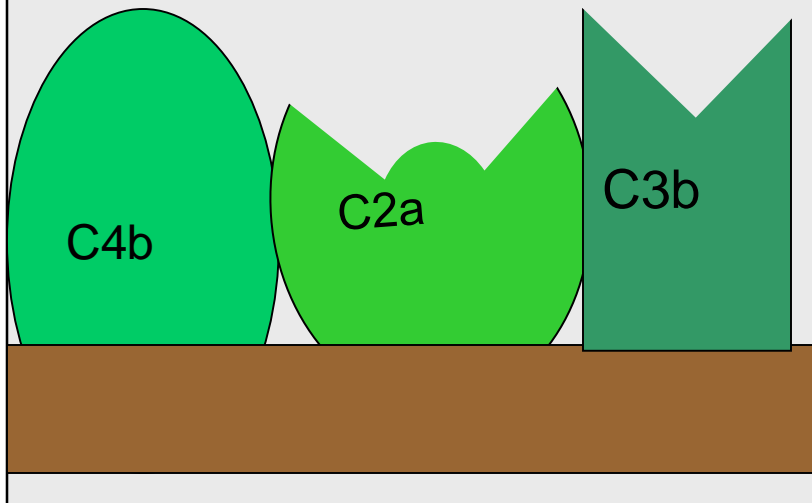


Regulação de C3b em superfícies do Próprio Organismo ou em Superfícies Ativadoras

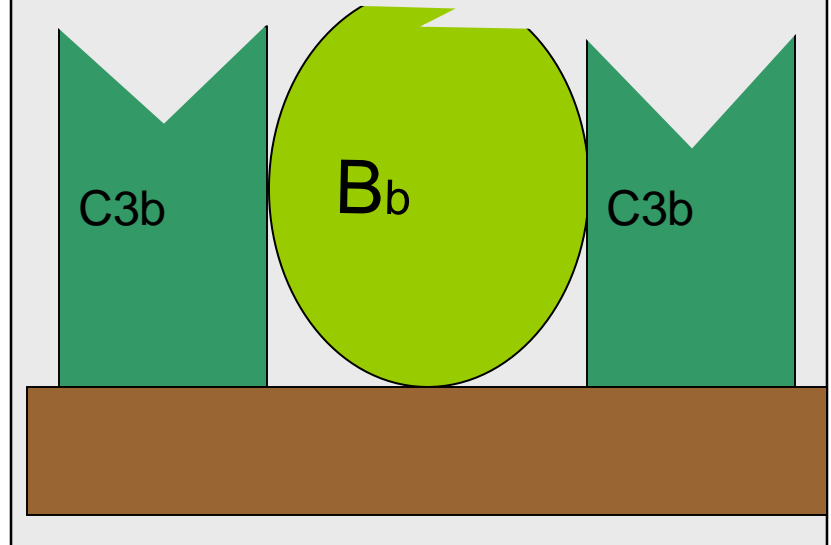


C5-convertase das 3 vias

C5-convertase das vias
Clássicas e das lectinas



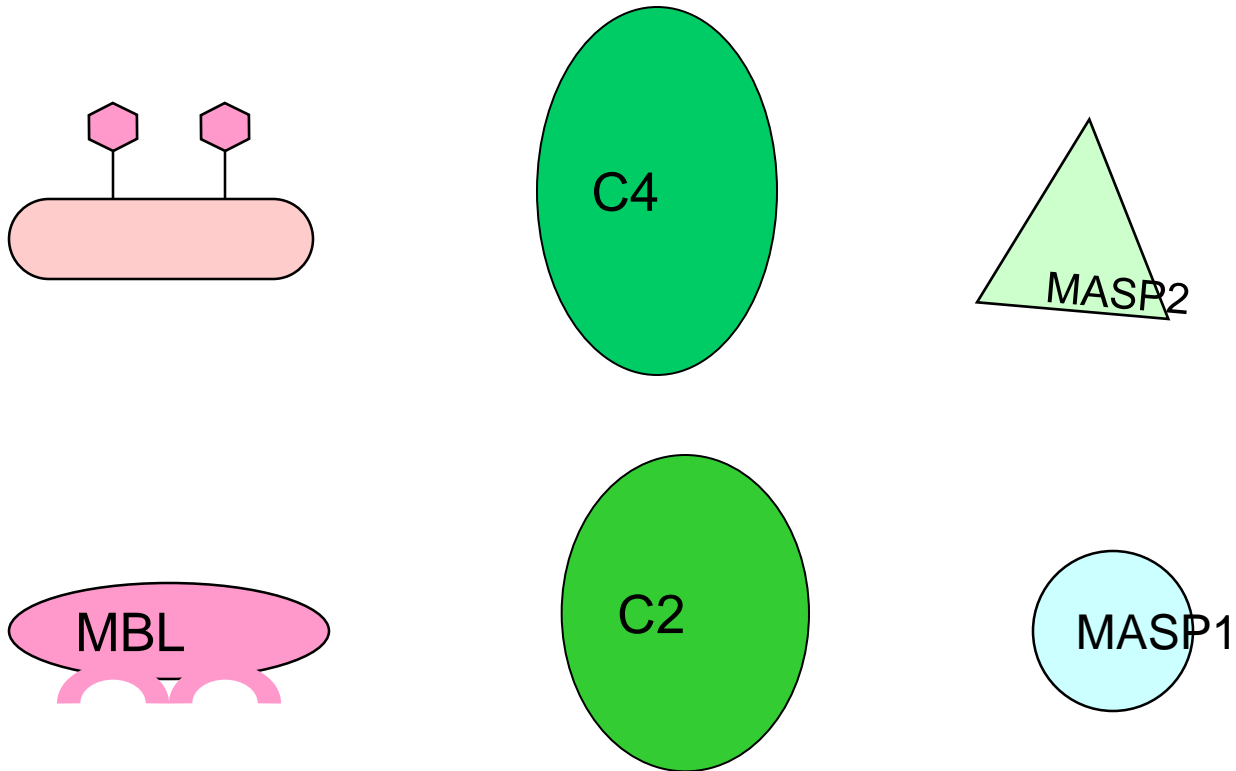
C5-convertase da Via Alternativa



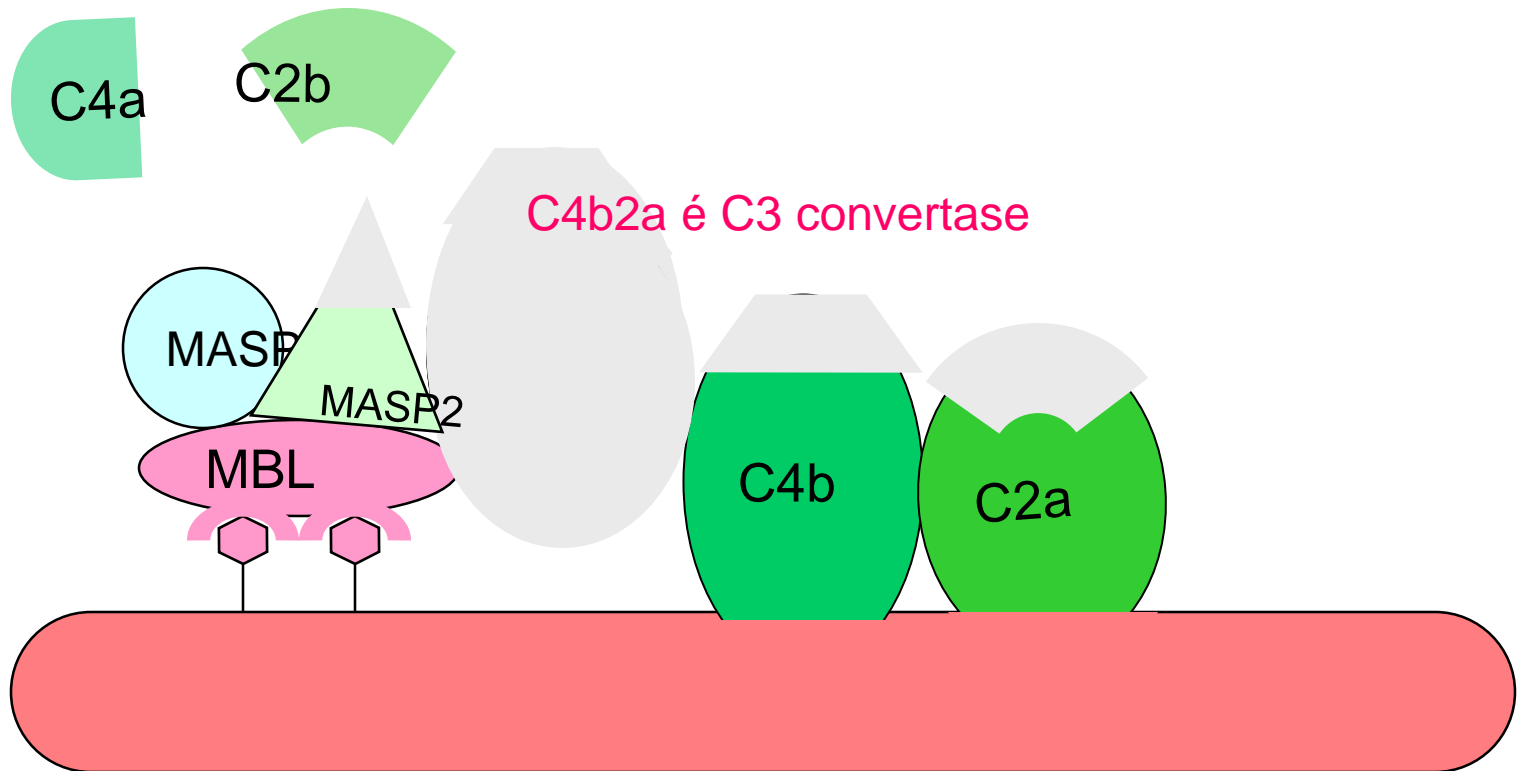
SISTEMA COMPLEMENTO VIA DAS LECTINAS

- Não há formação do complexo Ag-Ac.
- Pode ser ativada pela Proteína Ligante de Manose (MBP) que se ligam a resíduos desse monossacarídeo presente na parede celular de microrganismos.
- Além da MBP, atuam as serina-proteases 1 e 2 associadas à MBP (MASP-1 e MASP-2), que são capazes de se combinar à MBP, que previamente se ligou a um microrganismo. MASP-1 e 2 atuam na clivagem de C4 e C2.

Components da Via da mannose-binding lectin



Via Mannose-binding lectin



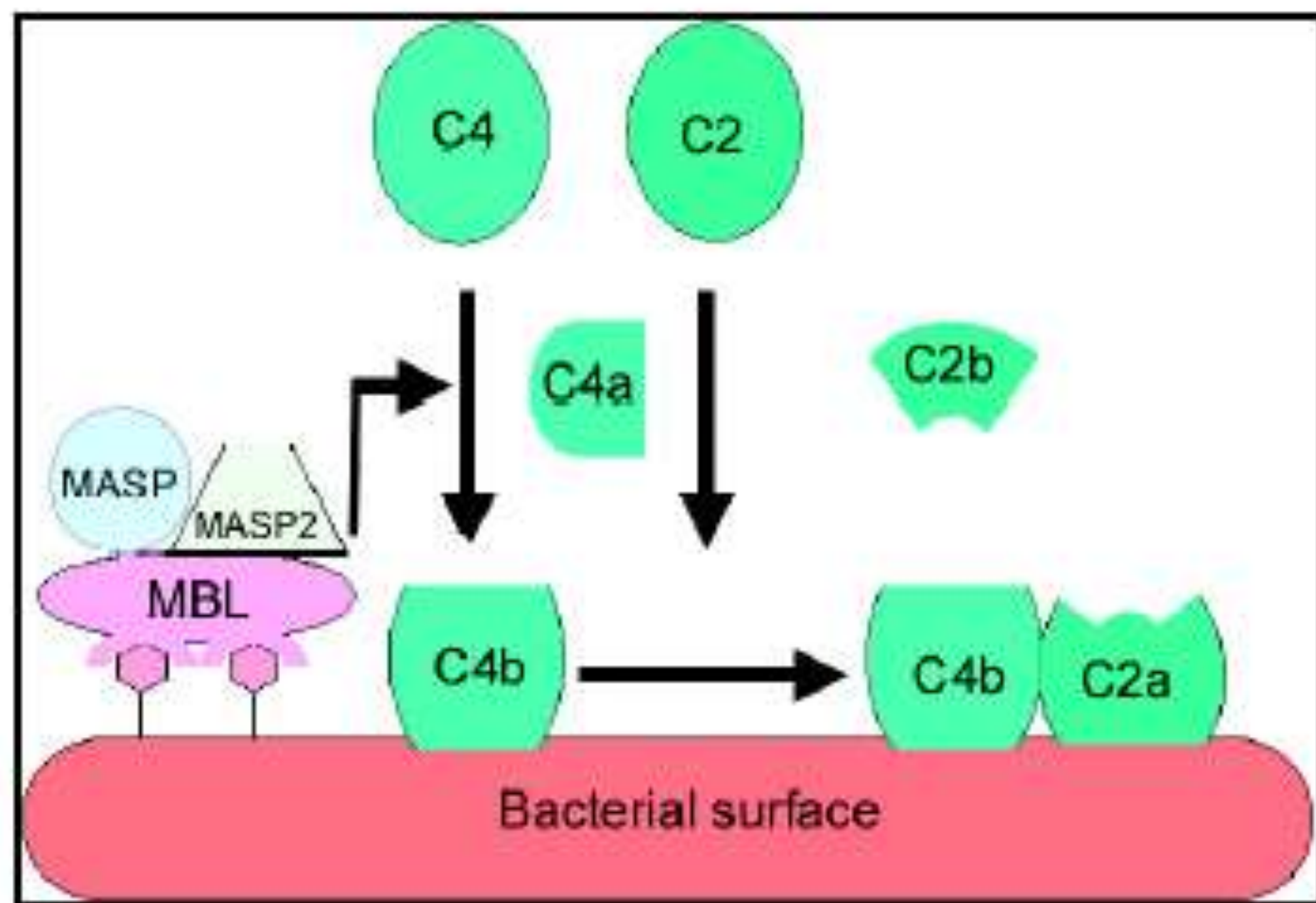
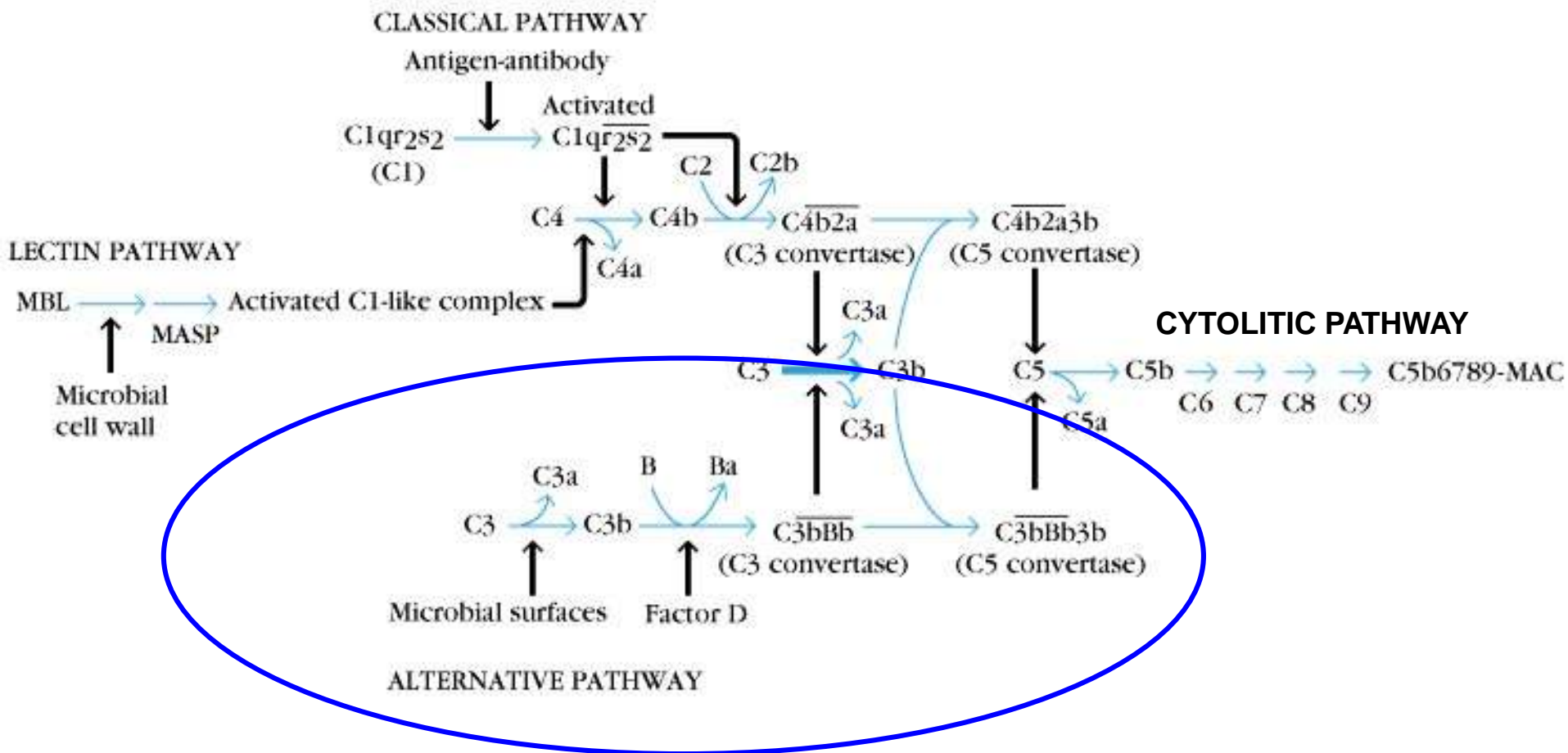


Figure 2. Lectin initiated pathway

VIAS DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

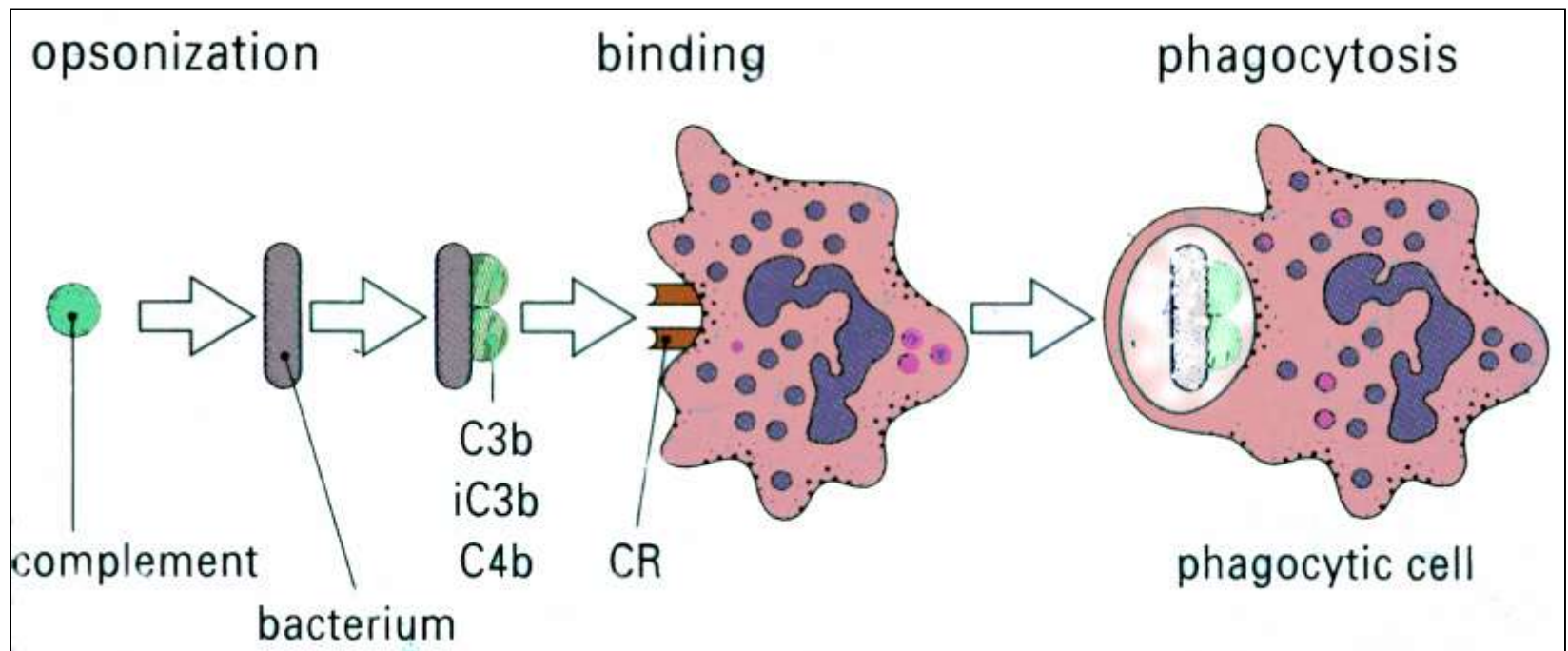


CONSEQÜÊNCIAS BIOLÓGICAS DA ATIVACÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

CONSEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS DA ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

- **Opsonização:**
 - C3b é uma importante opsonina.
 - Reveste o microrganismo e se liga aos receptores (CR1-4) nos macrófagos e neutrófilos e isso aumenta a fagocitose.
- **Recrutamento celular e ativação:**
 - C4a, C3a, C5a (anafilotoxinas-desgranulação de mastócitos)
 - C3a, C5a (fatores quimiotáticos)
- **Lise Celular (bactérias, vírus envelopados, células infectadas por vírus e células tumorais)**
- **Remoção dos complexos imunológicos**
 - C3b-Ac-Ag liga-se aos receptores CR1 nos eritrócitos, passam pelo fígado, baço onde são capturados pelos macrófagos e removidos por fagocitose.

Opsonização e fagocitose



Propriedades Biológicas da ativação de componentes do S.Complemento

Produto	Efeitos Biológicos	Regulação
C2b (procinina)	edema	C1-INH
C3a (anafilatoxina)	Degranulação de mastócito; aumento permeabilidade vascular	carboxi- peptidase- B (C3-INA)

Propriedades Biológicas dos Componentes Ativados do S. Complemento

Produto	Efeitos Biológicos	Regulação
C3b (opsonina)	opsonização ativação de fagócito	fatores H & I
C4a (anafilatoxina)	como C3a, mas menos potente	(C3-INA)
C4b (opsonina)	opsonização; fagocitose	C4-BP, factor I

Propriedades Biológicas dos Componentes Ativados do S.Complemento

Produto	Efeitos Biológicos	Regulação
C5a (fator quimiotático)	anafilático como C3a, mas muito mais potente; Atrai e ativa PMN causa agregação neutrofílica agregação, estimulação de explosão respiratória e liberação de leucotrienos	carboxi-peptidase-C (C3-INA)
C5b67	Quimiotaxia, combina-se com outras membranas	proteína-S

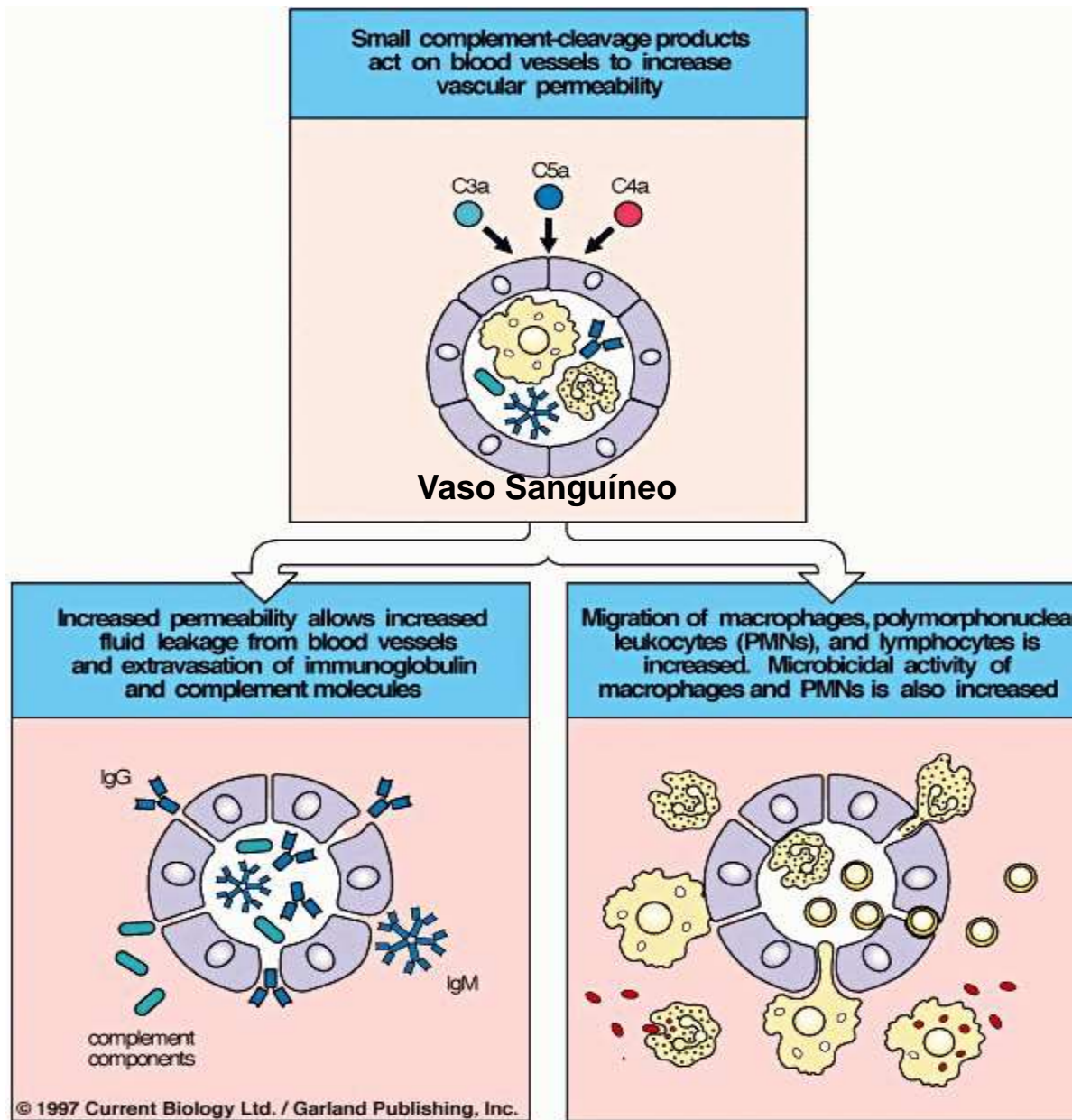
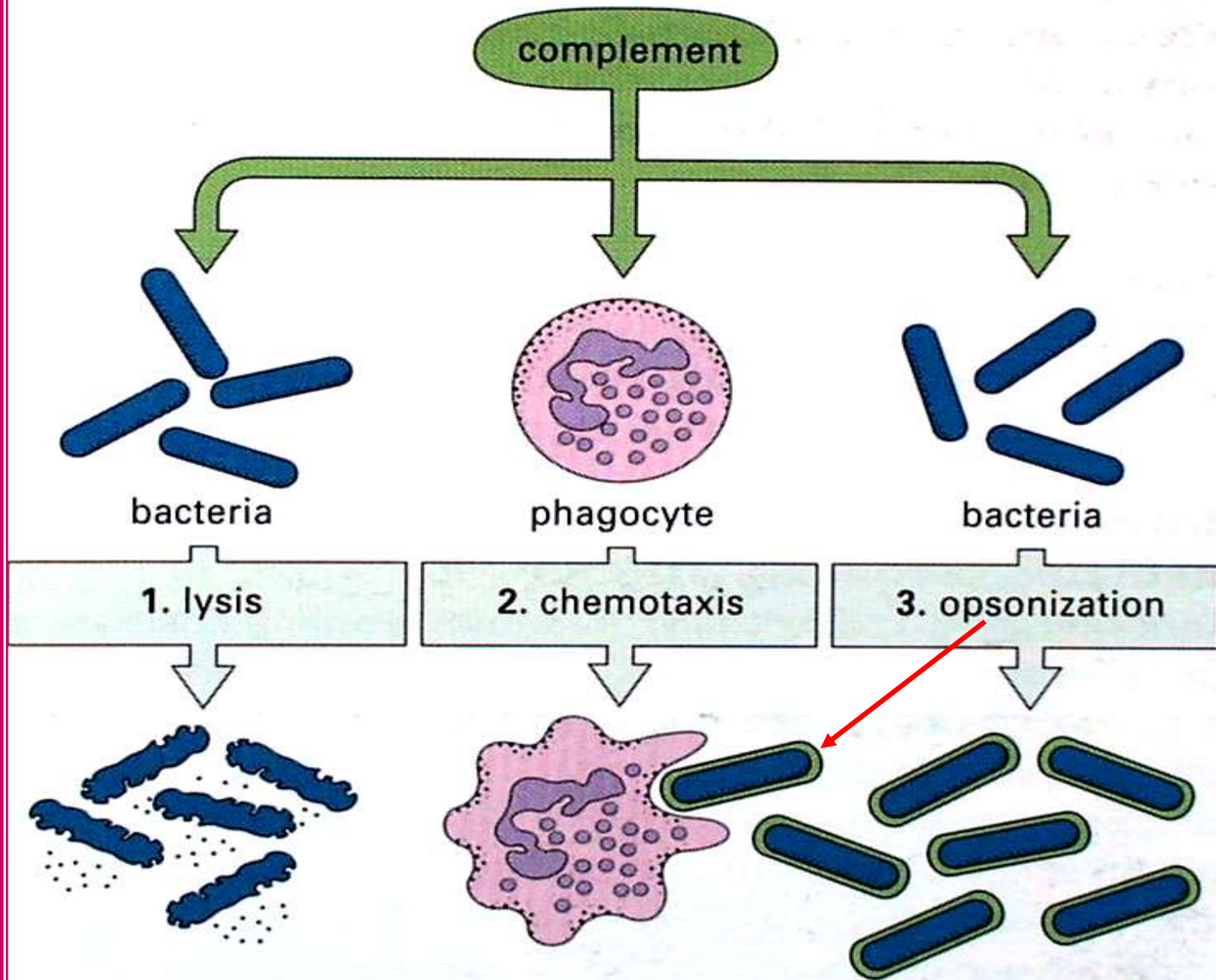


Fig. 8.46. Local inflammatory responses can be induced by small complement fragments, especially C5a.

Overview: Complement functions



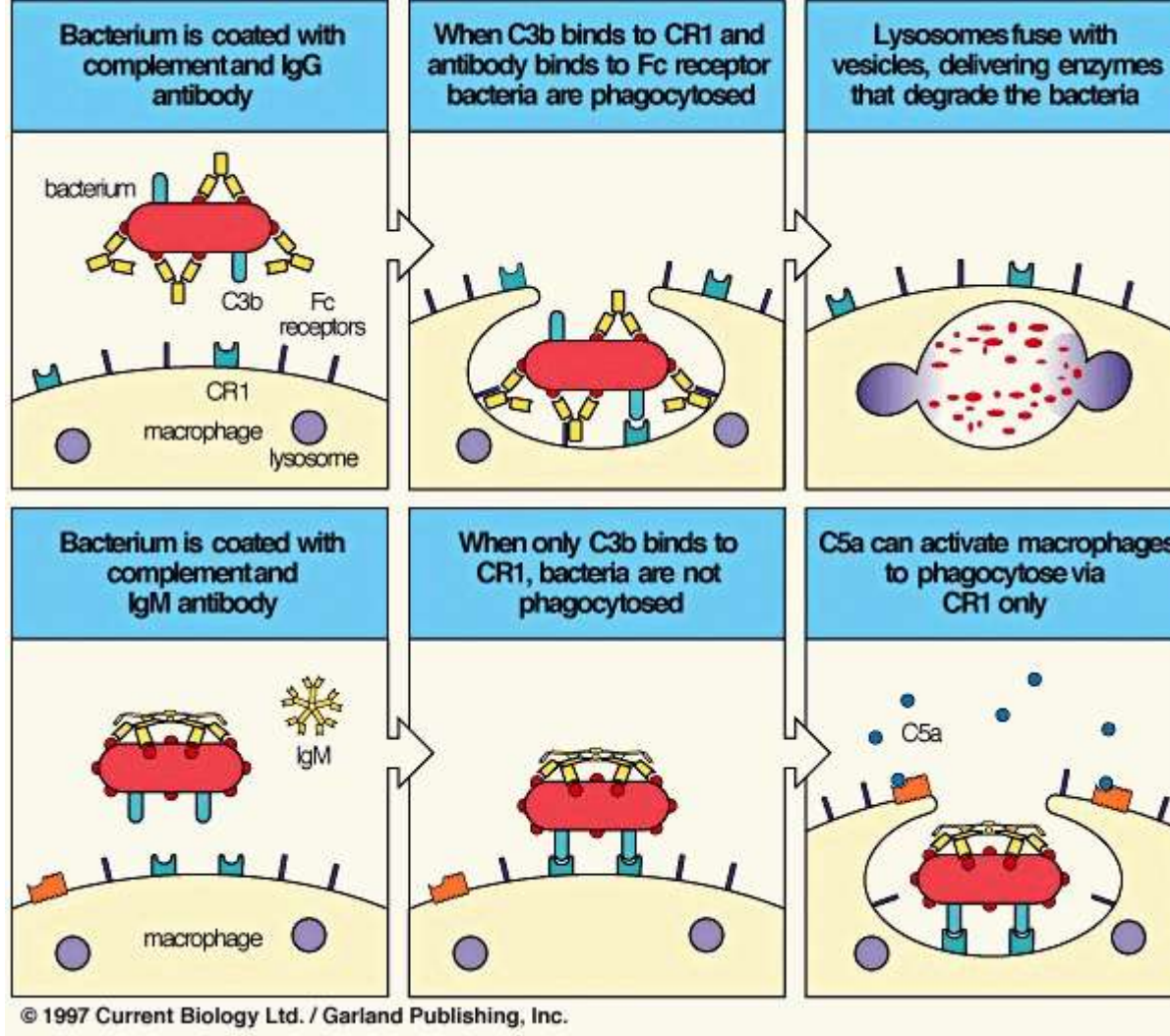


Fig. 8.44. Complement CR1 receptors require ancillary activating signals to participate in phagocytosis.

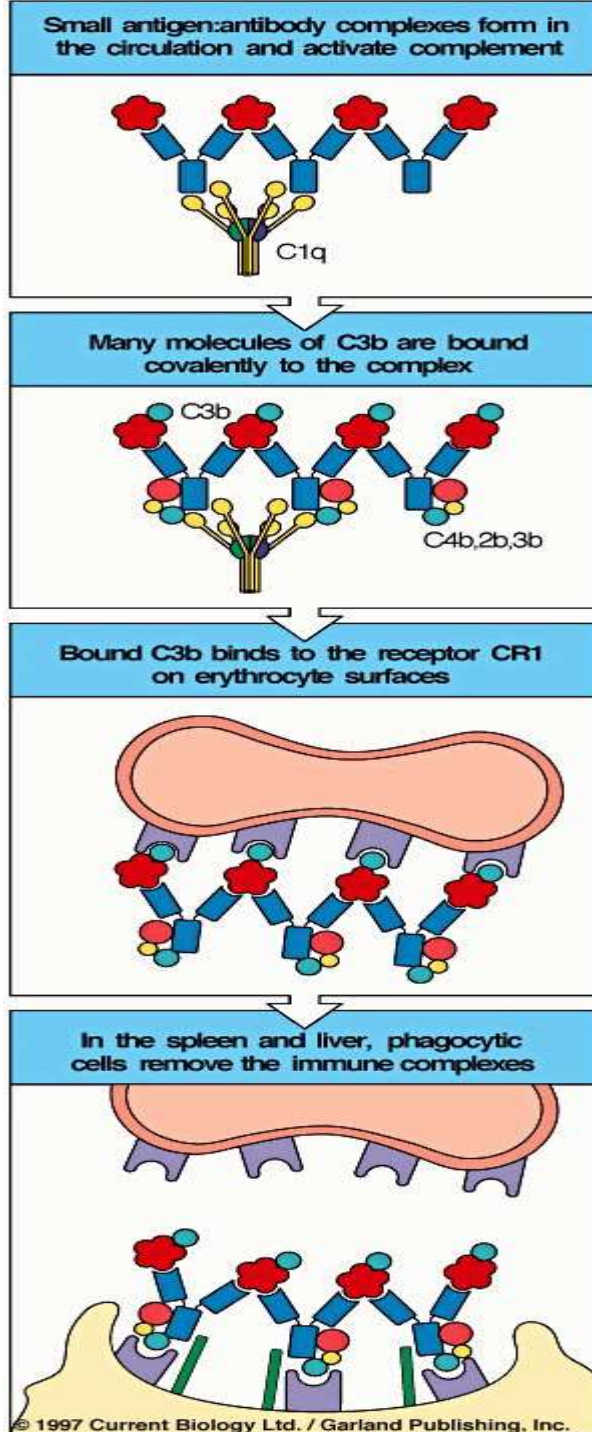


Fig. 8.45. Erythrocyte CR1 helps to clear immune complexes from the circulation.

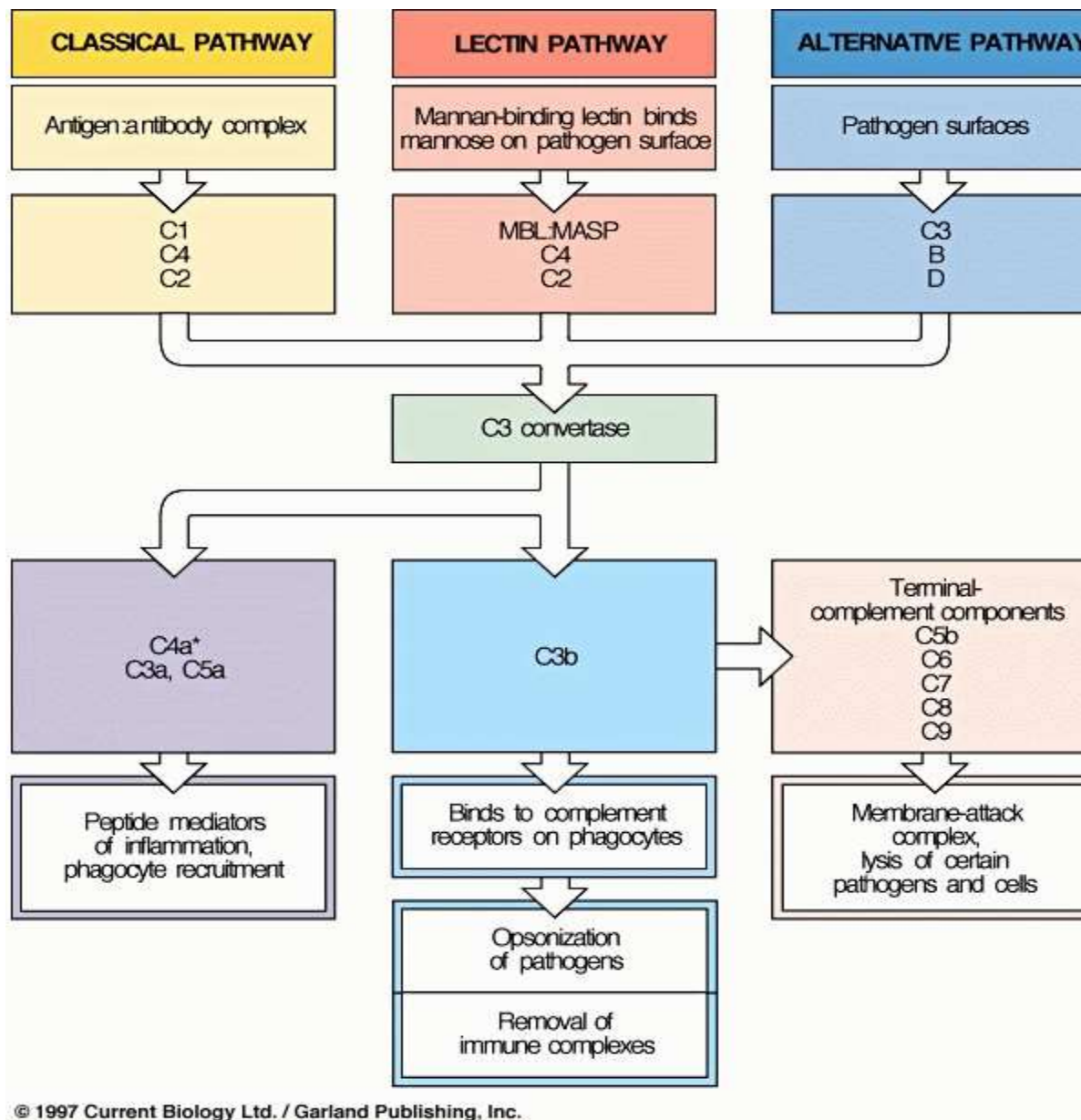


Fig. Vista Geral dos principais componentes e atividades efetoras do S. complemento