

Celso Lisboa – Medicina Veterinária



Professor Flávio Gimenis Fernandes
flaviogimenis@micro.ufrj.br
www.flaviogimenis.com

Respostas Imunológicas em Animais Domésticos

Aula 5

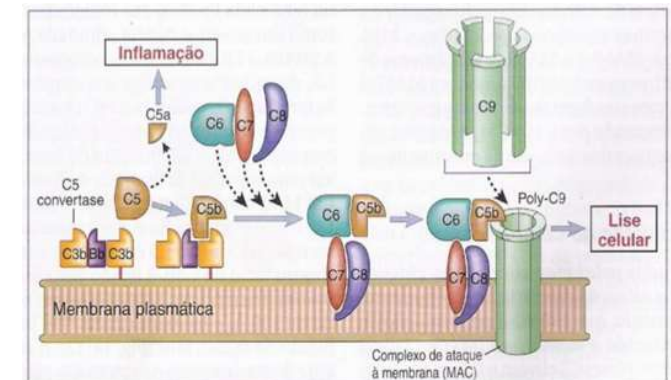


Sistema complemento

via clássica, alternativa e lectinas

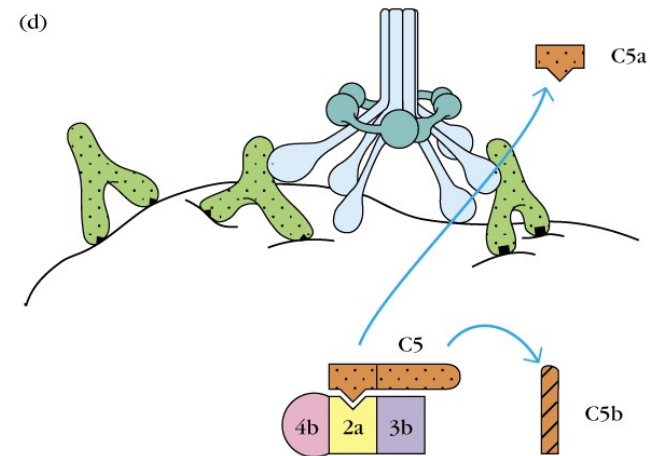
Sistema complemento

O sistema complemento é um conjunto de **proteínas circulantes** e de **membrana celular** que desempenham papéis importantes na **defesa do hospedeiro contra micro-organismos** e na **lesão tecidual mediada por anticorpos**. O termo complemento refere-se à capacidade de estas proteínas assistirem ou “complementarem” a atividade antimicrobiana dos anticorpos. O sistema complemento pode ser ativado pelos micro-organismos na ausência de anticorpos, como parte da **resposta imune inata** à infecção, e pelos anticorpos ligados aos micro-organismos, como parte da **imunidade adaptativa**.



Sistema complemento

A ativação das proteínas do complemento envolve a clivagem proteolítica sequencial destas proteínas e leva à geração de moléculas efetoras que participam de diferentes maneiras na eliminação dos micro-organismos. As proteínas do complemento ativadas passam a apresentar ligação covalente com as superfícies celulares, garantindo que a ativação fique restrita aos locais corretos. **O sistema complemento é rigorosamente regulado por moléculas presentes no plasma e nas células normais do hospedeiro, e esta regulação impede uma ativação descontrolada e potencialmente nociva.**



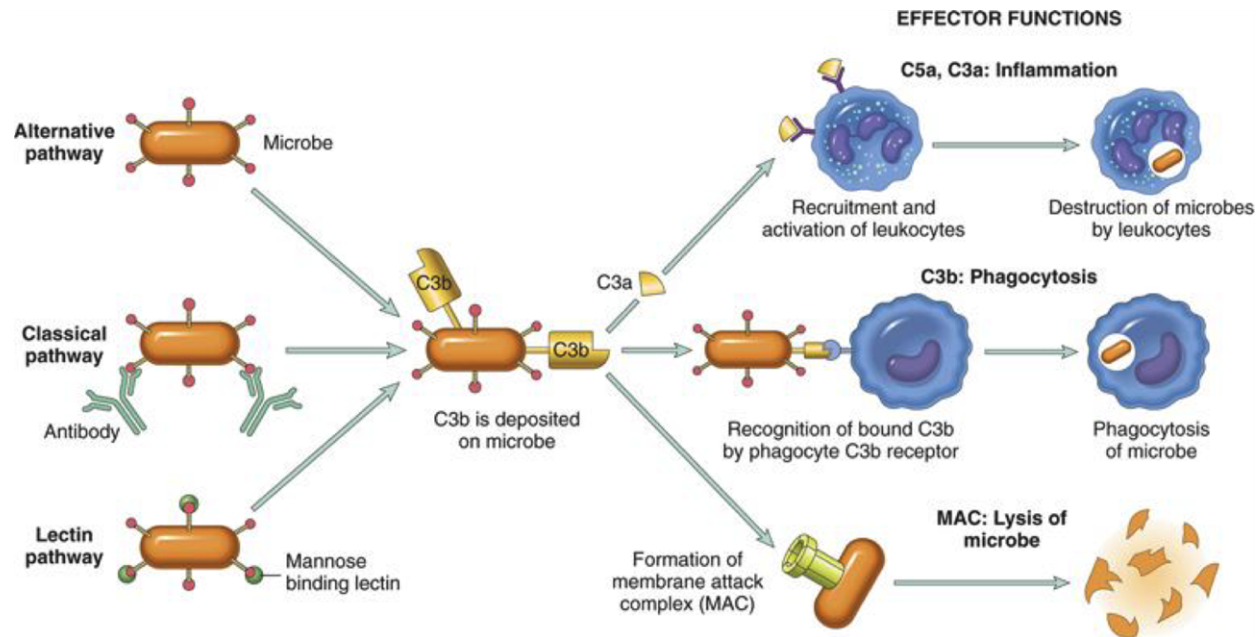
Sistema complemento

Existem três vias principais de ativação do complemento, duas das quais são iniciadas pelos micro-organismos na ausência de anticorpos, chamadas de via alternativa e via da lectina, e a terceira, que é iniciada por alguns isótipos de anticorpos ligados aos antígenos (imunocomplexos), chamada de via clássica.



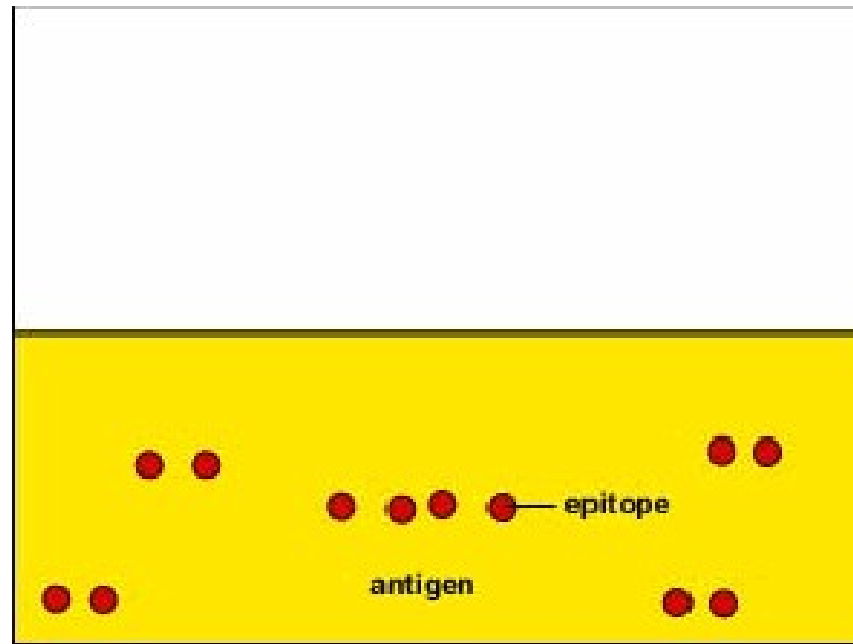
Sistema complemento

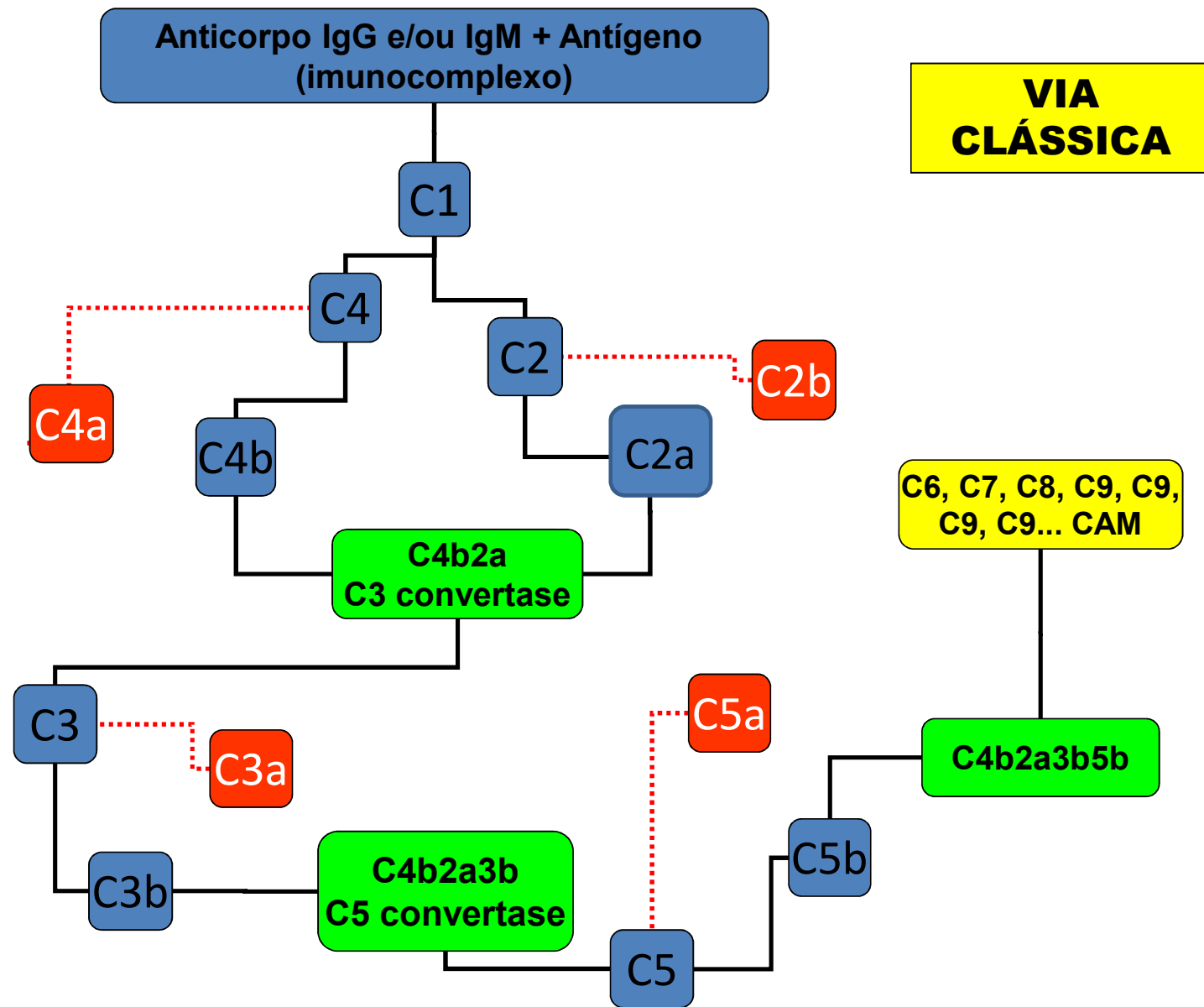
Existem diversas proteínas na sequência do sistema complemento que interagem numa sequência exata. A proteína do complemento mais abundante no plasma, chamada de C3, desempenha um papel central em todas as três vias. A C3 é hidrolisada espontaneamente no plasma, mas seus subprodutos são instáveis e rapidamente se fragmentam e se perdem.

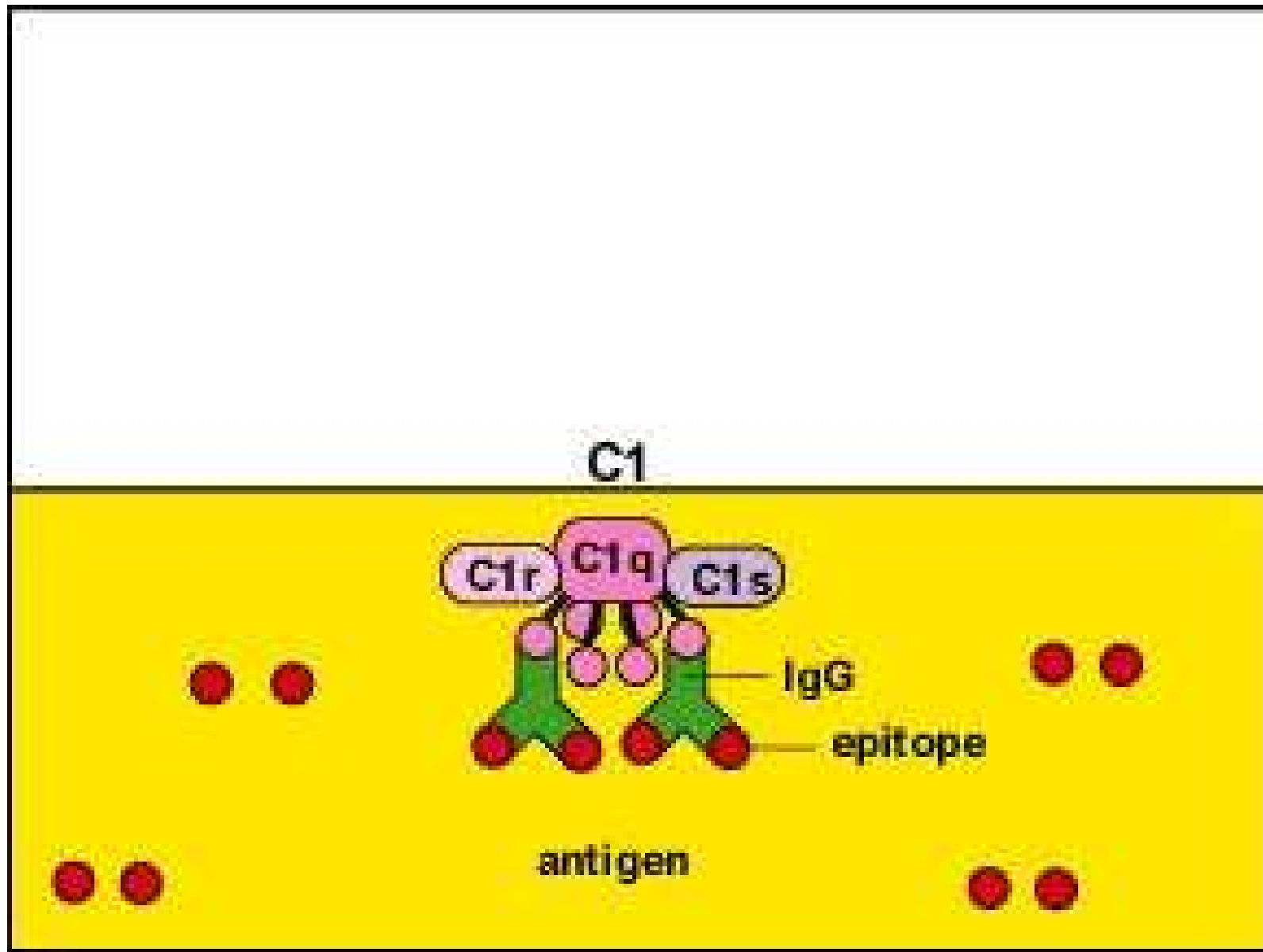


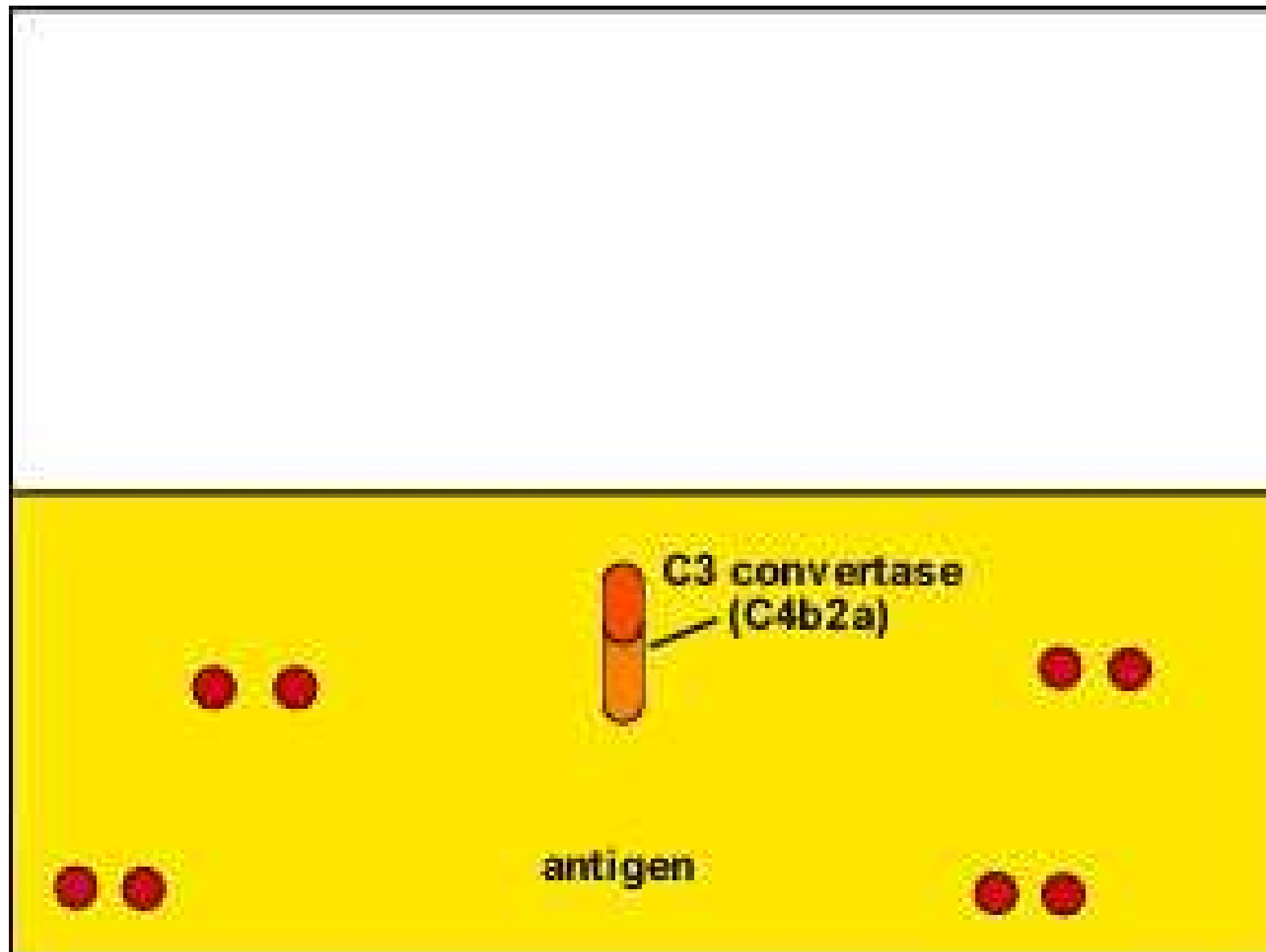
Sistema complemento – Via Clássica

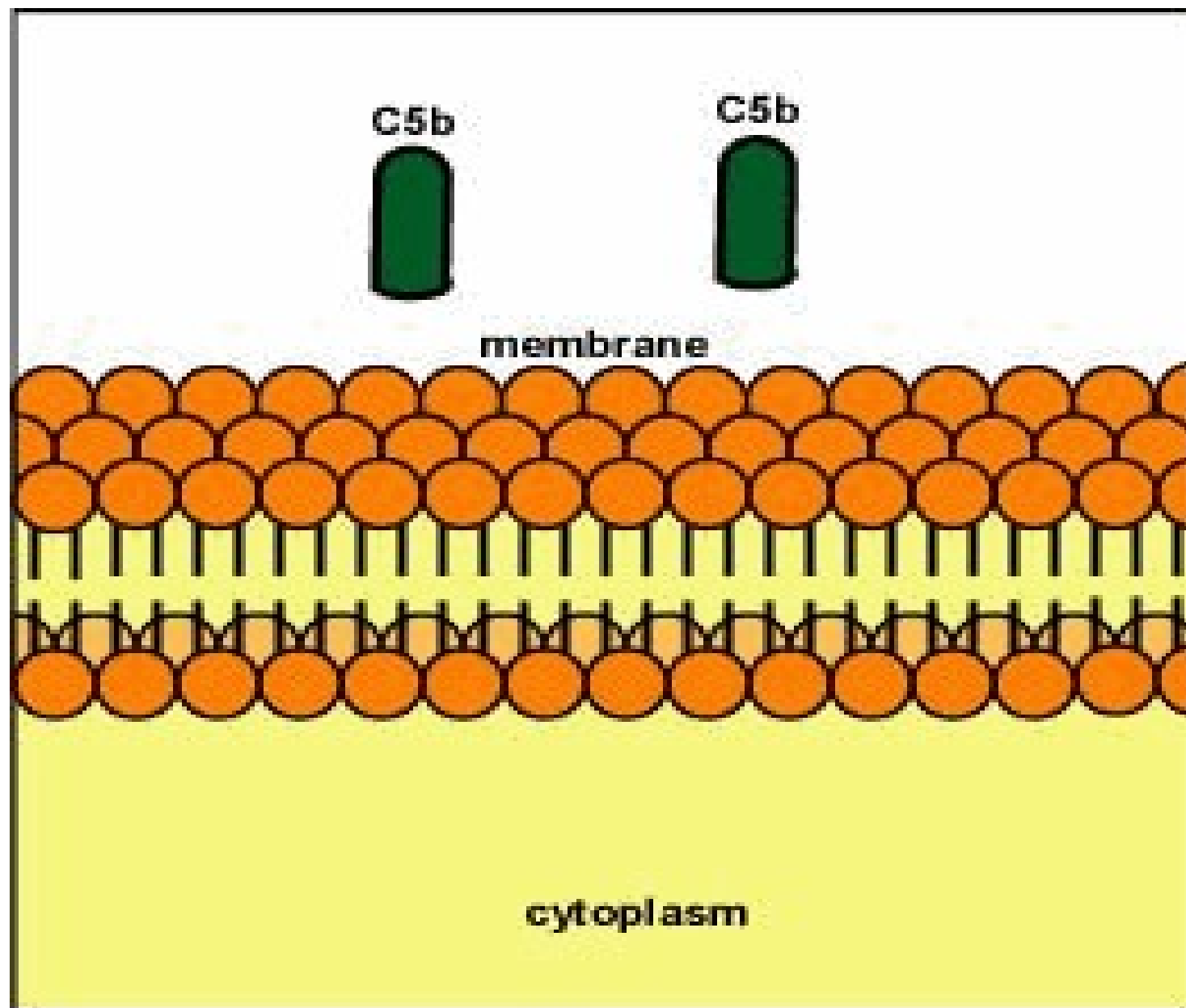
A **via clássica** é desencadeada quando IgM ou IgG se ligam aos antígenos independente de sua natureza. Portanto, como consequência desta ligação, as regiões Fc dos anticorpos se tornam acessíveis às proteínas C1 (A C1 precisa se ligar a duas regiões Fc para ativação). **O C1 ligado torna-se ativo como enzima, resultando na ligação e clivagem das outras proteínas do complemento.**





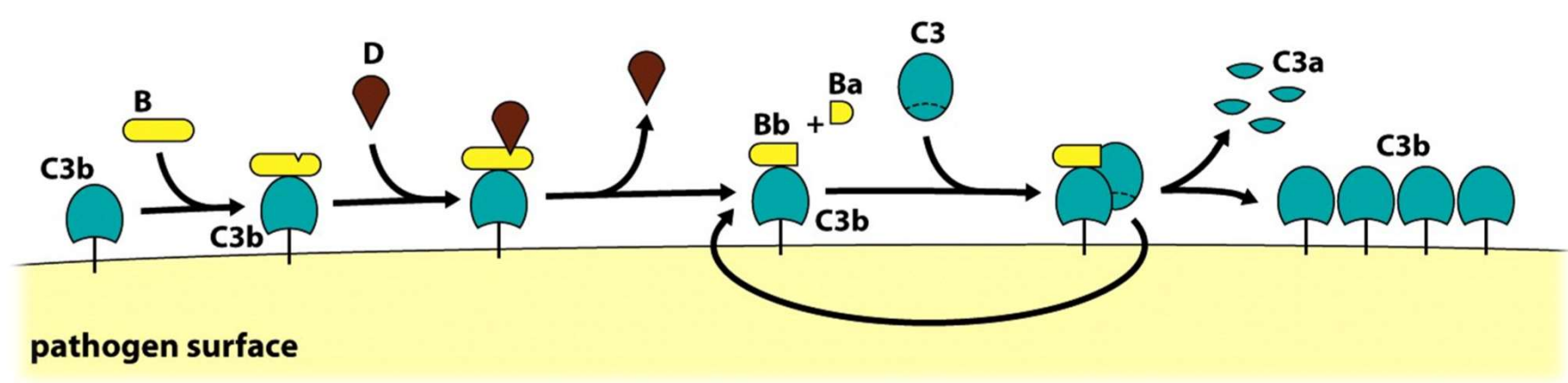


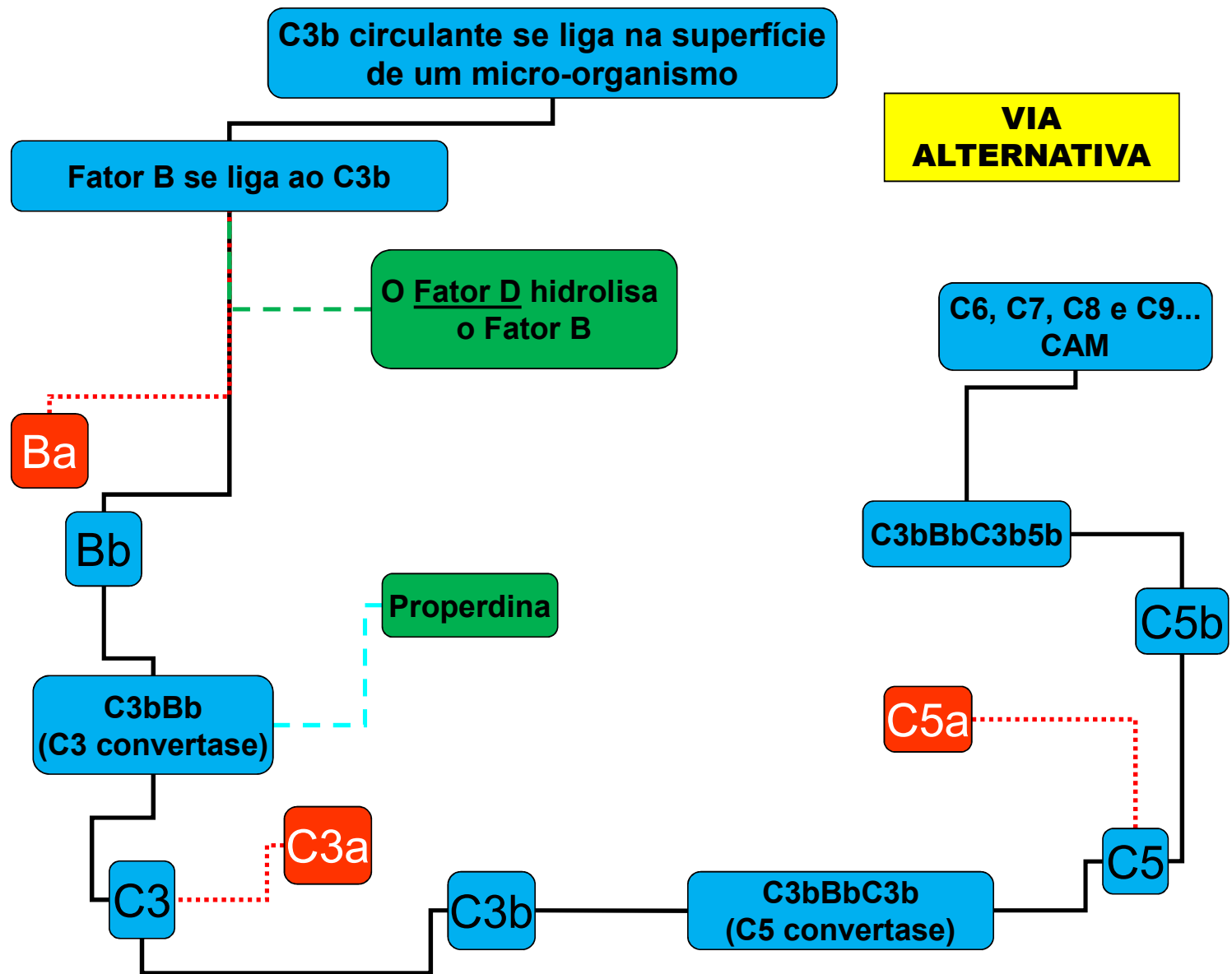


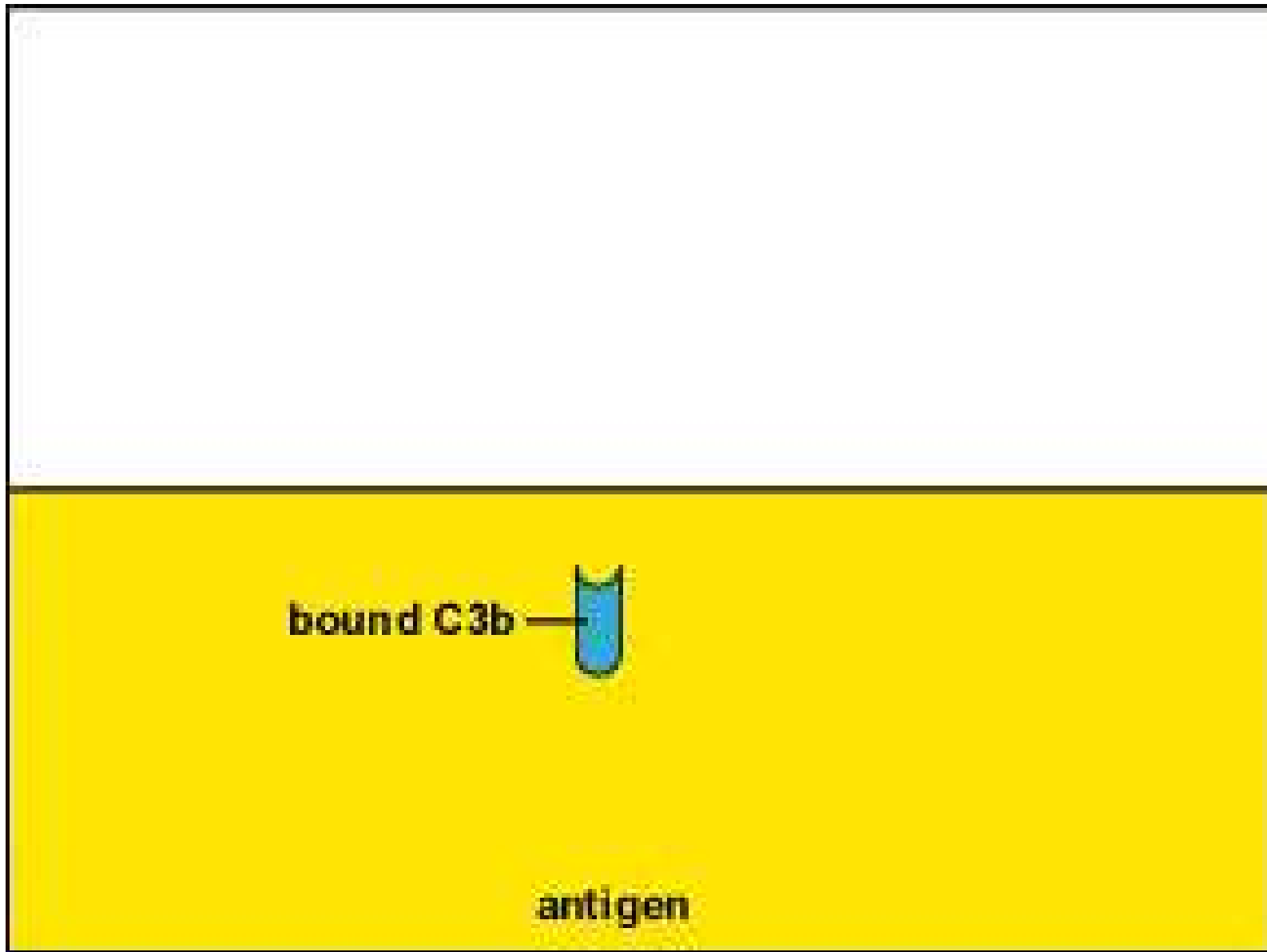


Sistema complemento – Via Alternativa

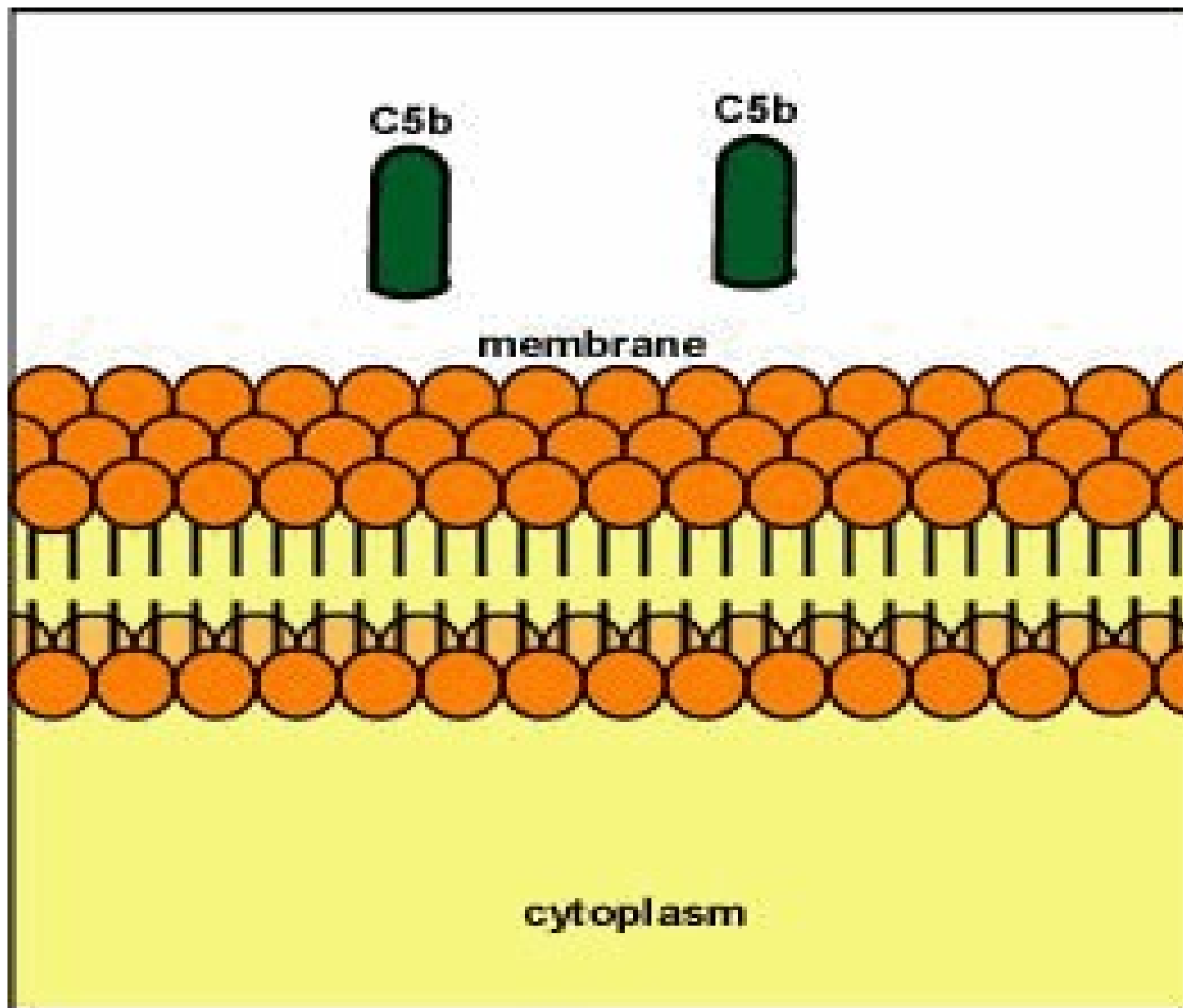
A **via alternativa** é desencadeada quando um produto da hidrólise do C3, chamado de **C3b**, é depositado na superfície de um micro-organismo (ou de células normais). O C3b forma ligações covalentes na superfície da célula (microbiana ou normal). A ligação de C3b na superfície celular forma um substrato para ligação de uma proteína chamada de fator B, e esse fator B aumenta a meia vida do C3b e tudo ocorre de maneira muito semelhante a via clássica a partir daqui.





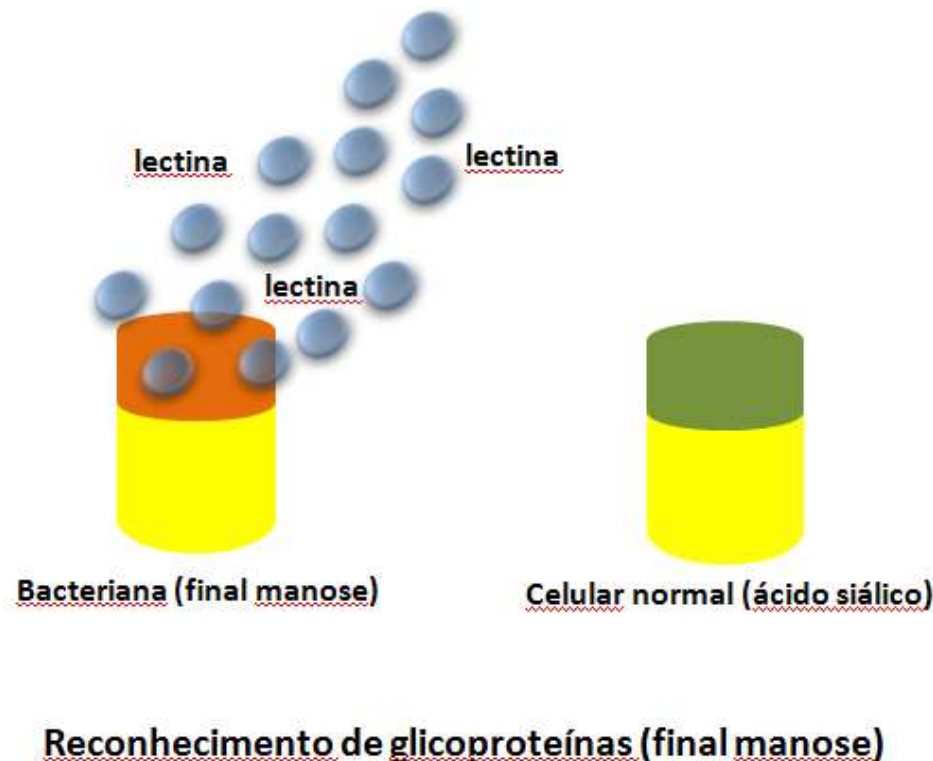






Sistema complemento – Via das Lectinas

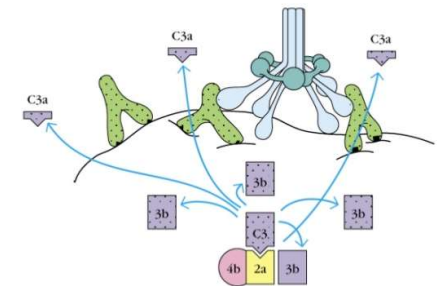
A **via da lectina** é iniciada na ausência de anticorpos pela ligação da lectina ligante de manose plasmática (MBL) aos micro-organismos. **A MBL ligada é estruturalmente similar ao componente C1 da via clássica** e serve para clivar C4. As etapas seguintes são as mesmas da via clássica a partir daqui.



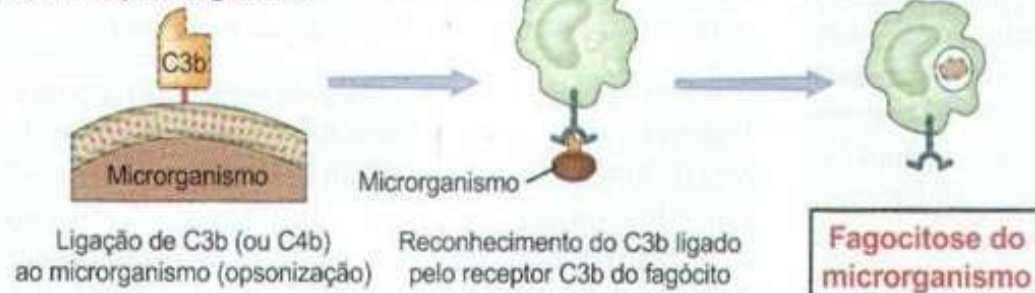
Sistema complemento – Atividades biológicas do complemento

Os micro-organismos revestidos por C3b são fagocitados porque C3b é reconhecido pelos receptores de complemento do tipo I expressos na superfície de fagócitos.

- **C3b funciona como opsonina**
- **Complexo de Ataque a Membrana (CAM): induz a lise osmótica celular**
- **Subfragmentos do C3, C4 e C5: são quimiotáticos para neutrófilos, estimulam a liberação de mediadores inflamatórios de diversos leucócitos e agem nas células endoteliais promovendo aumento do movimento de leucócitos e das proteínas plasmáticas.**



A Opsonização e fagocitose



B Estimulação das reações inflamatórias



C Citólise mediada pelo complemento



Sistema complemento – Regulação do complemento

As células de mamíferos expressam proteínas reguladoras que inibem a atividade do complemento, impedindo, assim, uma lesão das células normais.

➡ **Fator I**: Inativa o C3b solúvel ou ligado a membrana (C3bi).

➡ **Fator H**: Liga-se ao C3b na fase líquida e, desse modo, impede a sua ligação à superfície celular.

➡ **FAD e CR1**: Liga-se ao C4b e ao C3b acoplados à membrana, bloqueando a formação das convertases do C3 das vias clássica e alternativa.

➡ **C4bp (proteína de ligação do C4)**: Liga-se ao C4b na fase líquida, impedindo sua fixação às células.

➡ **IA (inibidor das anafilotoxinas)**: Liga-se ao C3a, ao C4a e ao C5a inibindo sua ligação aos receptores dos mastócitos e de basófilos.

