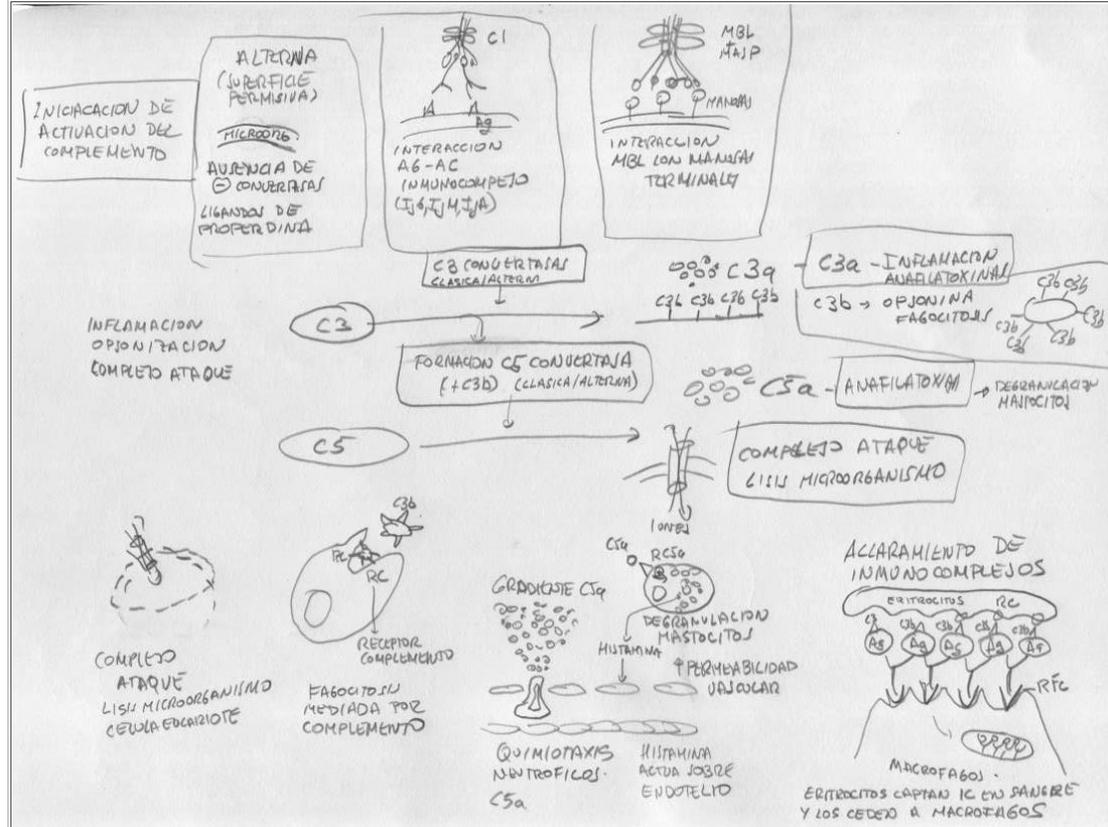
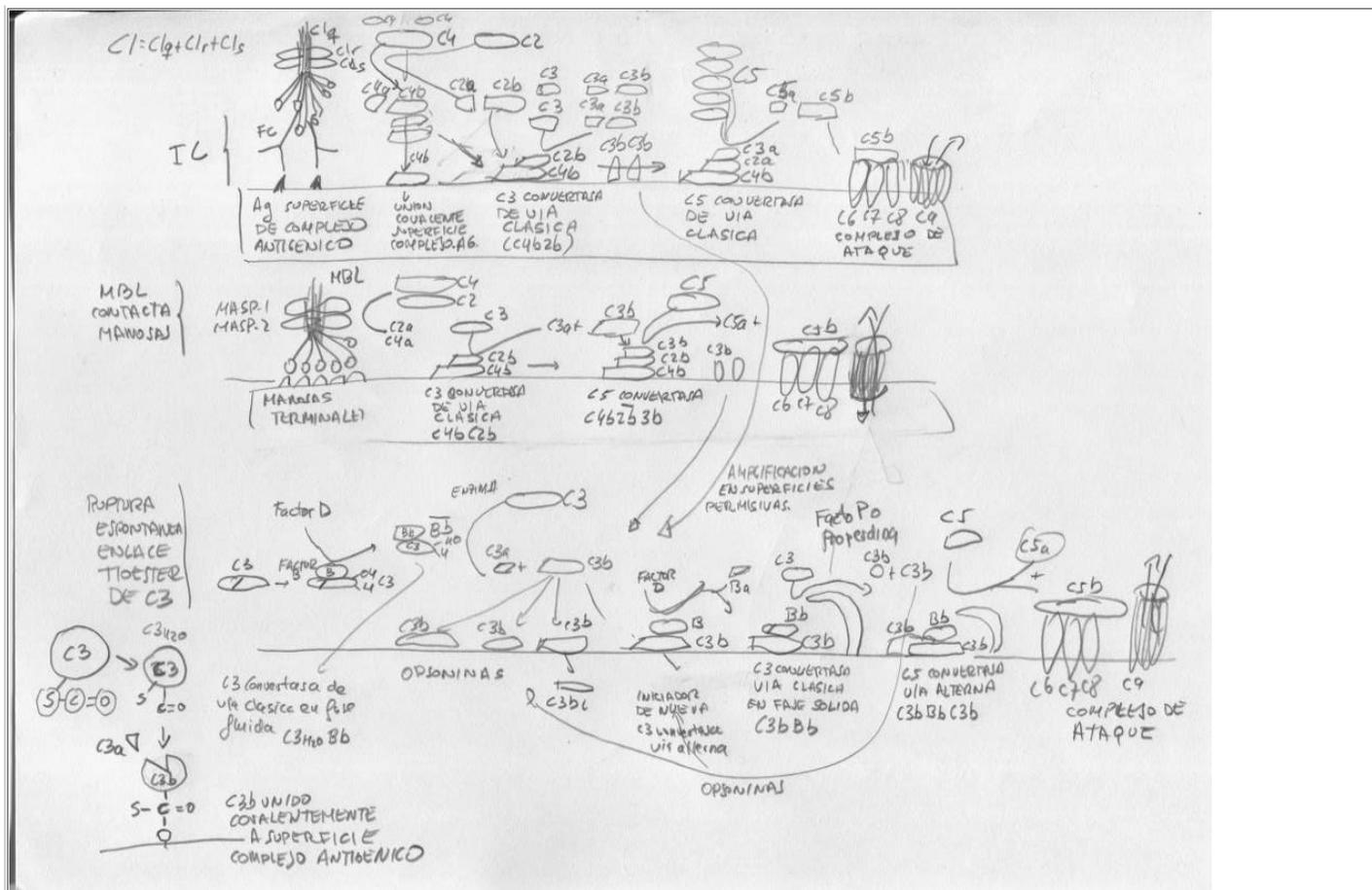


ACTIVACION DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

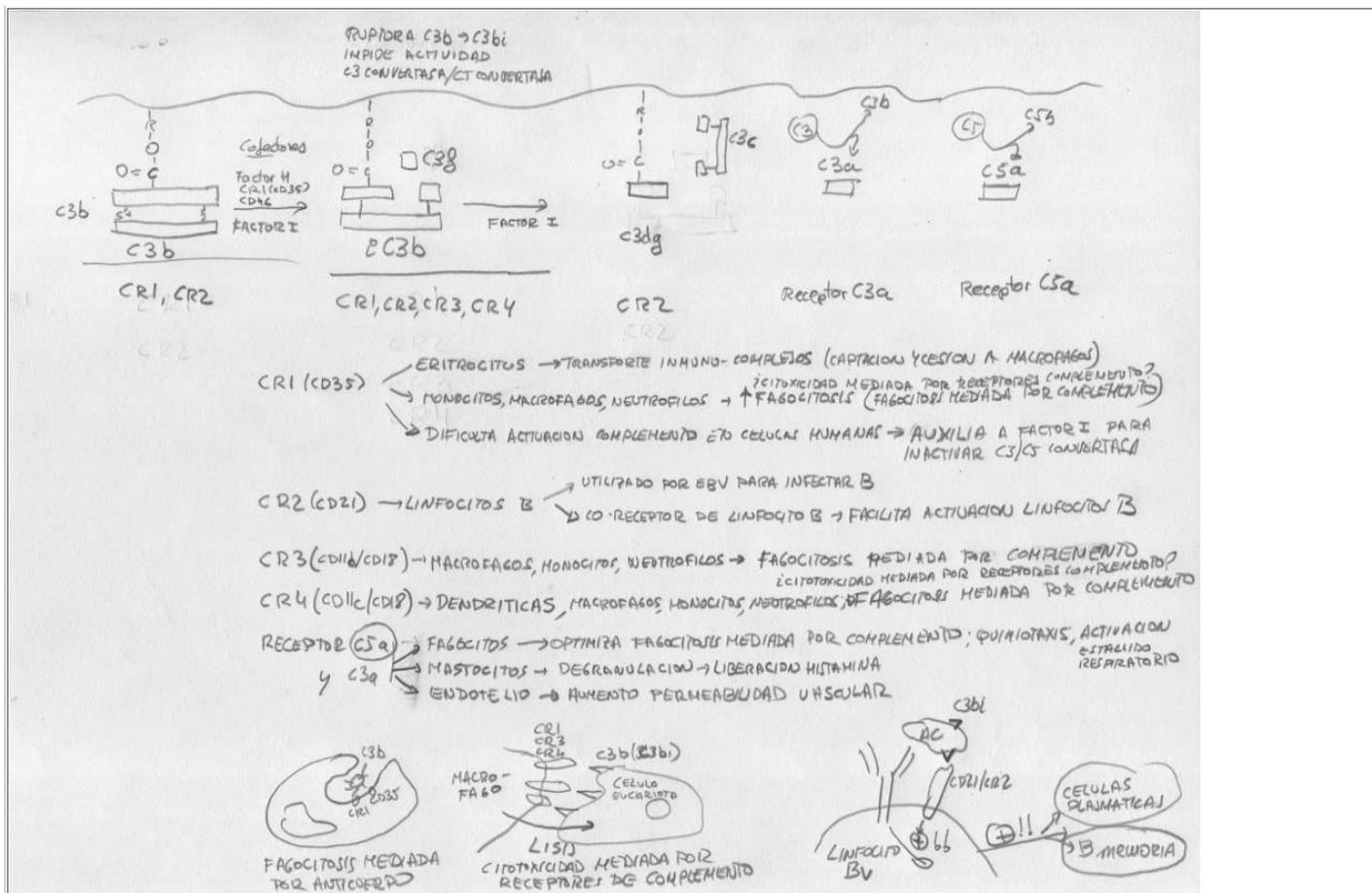


- La activación del complemento supone la generación en fase sólida (en la superficie de un microorganismo por ejemplo) de un enzima denominado C3 convertasa. Este enzima rompe la proteína sérica C3 en dos fragmentos C3a y C3b. Durante esta proteólisis se rompe un enlace tioster que permite la unión covalente de C3b a una fase sólida (por ejemplo la superficie de un microorganismo). C3b es una opsonina, favoreciendo la fagocitosis de antígenos que tengan unido C3b de manera covalente. C3b puede unirse a la C3 convertasa y cambiar su afinidad por sustrato que puede ser ahora la proteína sérica C5. C5a es un potente factor quimiotáctico e induce la degranulación de mastocitos, por lo que favorece la inflamación. C5b es el núcleo sobre el que se forma el denominado complejo de ataque del complemento, que forma poros en membrana lipídica favoreciendo la ruptura del equilibrio electrolítico. C3b también es reconocido por eritrocitos, que juegan un papel importante en impedir el depósito de inmunocomplejos (complejos moleculares formados por antígenos y anticuerpos) en vasos sanguíneos al ceder estos inmunocomplejos a macrófagos presentes en bazo o hígado
- Hay tres formas de generar la actividad enzimática C3 convertasa
 - Por vía clásica. Se inicia por la unión a su antígeno específico de ciertos isotipos de anticuerpos, sobre todo IgM e IgG
 - Vía lectina. Se inicia por la invasión por microorganismos que tienen manosas terminales en su superficie que es reconocido por un PRR soluble denominado MBL (Lectina que une manosas)
 - Vía alterna. Se inicia por la entrada de un microorganismo que tiene properdina y carece de elementos capaces de desestabilizar o romper la C3 convertasa formada en su superficie



	Via alterna	Via clásica	Via Lectina
Primera molécula complemento que interviene	C3 Ruptura espontánea enlace tioster (C3H20)	C1 Cambio conformacional en región Fc de anticuerpos que unen antígeno induce cambio conformacional en C1q y ganancia de función en C1r y C1s	MASP Cambio conformacional en MBL al unir Manosa-terminal induce cambio conformacional en MBL y ganancia de función en MASP1 y MASP2.
Primera consecuencia	C3H20 une Factor B y se forma C3 convertasa soluble C3H20:Bb, generándose C3b y quedando unido covalentemente a la superficie microorganismo		
Unión moléculas que forman C3 convertasa	Factor B se une a C3b (ruptura por Factor D)	C4 se unen a C1q y C2 a C4b y son rotos por C1r /C1s. C4b queda unido de manera covalente a anticuerpo o a superficie microorganismo)	C4 se unen a MBL y C2 a C4b y son rotos por MASP1/MASP2. C4b queda unido de manera covalente a MBL o a superficie microorganismo)
Composición C3 convertasa	C3bBb	C4bC2b (C4bC2a)	C4bC2b (C4b2a)
Consecuencias	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de más C3 convertasa de vía alterna Formación C5 convertasa de vía alterna	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de C3 convertasa de vía alterna si superficie permisiva Formación C5 convertasa de vía clásica	Ruptura C3 en C3a y C3b. Opsonización de microorganismo por C3b Formación de C3 convertasa de vía alterna si superficie permisiva Formación C5 convertasa de vía clásica
Constución C5 convertasa	C3bBbC3b	C4bC2b(a)C3b	C4bC2b(a)C3b
Formación poro	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica	C5b se une a C6, C7, C8 y C9 y forma poro en superficie hidrofóbica
Factores quimiotácticos (Anafilatoxinas)	Ba, C3a, C5a	C2a, C4a, C3a, C5a	C2a, C4a, C3a, C5a
Función complemento	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)	Fagocitosis microorganismo opsonizado (CR1, CR3, CR4) Reclutamiento células fagocíticas (RC3a, RC5a) Aumento permeabilidad vascular (RC3a, RC5a)
Otras funciones		Solubilización de inmunocomplejos Captación de inmunocomplejos por eritrocitos y cesión a células fagocíticas que lo eliminan. (CR1)	
	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2)	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2). Rfc en linfocitos B pueden tener efecto inhibitorio. Balance de señales	Facilita activación de linfocitos B antígeno específicos (CR2)

En la figura y en la Tabña se muestra la secuencia de acontecimientos que consucen a la activación del complemento por las tres vías descritas. La activación de las tres v'ias generan opsonización (y fagocitosis mediada por receptores de complemento), inflamación (por las anafilatoxinas), ruptura del equilibrio electrolítico (complejo de ataque) y optimización de la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas y células B memoria (por la unión de fragmentos de complemento a CR2, un receptor de complemento expresado en células B). La activación de complemento por vía clásica inhibe además el depósito de inunoclejos formados en el torrente sanguíneo en vasos, y con ello la formaci' n de vasculitis



Hay receptores de complemento en la membrana citoplásmica de diferentes células del organismo que se distribuyen de manera peculiar. Por ejemplo el receptor CR2 solo se expresa en linfocitos B, en cambio el receptor CR1 se expresa en diferentes células, y su unión a su ligando C3b o C3bi despierta diferentes funciones en células fagocíticas profesionales (fagocitosis mediada por complemento) que en eritrocitos (captación de inmunocomplejos). Como C3b es degradado por Factor I, se ha seleccionado durante la evolución receptores de complemento que reconocen estos fragmentos de C3b que siguen unidos de manera covalente a la superficie de microorganismo o de otra molécula. Los receptores de complemento de anafilatoxinas juegan un papel muy importante en la inflamación, actuando sobre células endoteliales, mastocitos o células del sistema inmune innato con capacidad fagocítica

La activación del complemento por vía alterna es reminiscente del reconocimiento por células NK de células diana que NO TIENEN moléculas MHC-I. En el caso del complemento, la vía alterna se activa sobre las denominadas SUPERFICIES PERMISIVAS A LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO, que unen properdina (estabilizando la C3 convertasa de vía alterna y dificultando su degradación por factor-I) y que carecen de proteínas reguladoras que desestabilizan la C3 convertasa o favorecen su degradación por factor-I. Las células humanas NO son superficies permisivas, ya que tienen proteínas reguladoras que desestabilizan/degradan la C3 convertasa de vía alterna y no unen properdina. Por el contrario las bacterias sin cápsula son superficies permisivas, que unen properdina y que carecen de proteínas reguladoras.

El factor limitante de la activación de complemento por vía alterna es la disponibilidad de C3b unido a fase sólida. En ausencia de la activación de la vía clásica y alterna, depende de la ruptura espontánea del enlace tioester de C3b. En cambio si hay activación por vía clásica o lectina, se genera mucho C3b poambas vías, que si los anticuerpos o MBL se han unido a una superficie permisiva a la activación de complemento, en dicha superficie pueden activarse las tres vías del complemento simultáneamente.

