Curs 8 Imuno

Complementul

C_4 este activat strict pe calea clasica a complementului, 200-400 micrograme la ml structural format din 3 lanturi dinstinte.
-alfa: cel mai important seamna cu lantul alfa din C_3. acesta prezinta un buzunar hidrofob cu o grapare tiolesterica si este foarte redusa ca deschidere.
-beta si gama: Beta element structural atasat cu punti disulfurice.
De acesta este atasat lantul gama de care se ataseaza C_2
Prezita zimogenul C_4

Mechanism

1. Enzimatic cliveaza si scindeaza C_4 (C1s) cliveaza numai lantul alfa catre cap amino terminal cu pastararea legaturi disulfurice => formarea unui factor C_4a ramine in lichide interstitiale.
Restul ramine si prezinta C_4b acesta nu ramine niciodata in lichid dar se depoziteaza pe memebranele celulare aceptoare de complement. (mem neprotejate) MB prin legaturi tiolesterice electronofila. Secondari clivari => mod conformationale si se orienteaza ortodromic si va relaxa buzunarul hidrofob => legatura tiolesterica va fi adusa la suprafata. si va face legaturi cu MB glucide si proteine).
- Factorul C_4b functie de cofactor pentru factorul C_2. C_4b nu se activeaza nonenzimatic deoarece deschideerea este fff mica deci apa nu patrunde.
Factorul C_2 activeaza strict in Calea clasica

1. este clivat de serinesteraza C1s

Proprietati:
parteastric enzimatica a convertazle a Cai Clasice. C4 C5 C7

2. activ calea comuna

C5C6 C7 are functie pt activ C8 cu functie de polimeraza. acesta activeaza C9
C9 : este costituit din 1 lant polipeptidic ce se prezinta sub forma unor mici placute sub actiuneapolimerazei C8 se asambleaza in mici structuri tubuliforme si MB cell tinta, o perforeaza si conduce la liza ozmotica a cell.

Etape a Cai clasice comune

1. Generarea C3 conveertazei

Particularitati
- Stim de prezenta de complexe imune membranare.
- Sunt constituite din 2 elemnte

Ag memb
Ag constitutive sunt in MB
Ag atasate membranelor (haptene)

Ac
IgM daca comp RIU primar
IgG daca comp RIU secundar
-Capactatea de activ a comp de catre complexele imune variaza de la clasa si subclase de Ac
1. Complexele imune sunt acelea care au IgM . Ac sunt cu formele pentamerice. prezinta in H lant 2 situsuri activ de complement.
2. Cu IgG activ de complement dar capacitatea lor de stimulare variaza la fiecare subclasa
Erarhie.
IgG 3 =>IgG1=> IgG2 =.IgG4
4. Complexele imune indiferent declanseaza cascada complementul etapa C3 conver prin stimlarea complementului Cq acesta este constituita din 3 unitati asemanatoare intre ele conditi 1 trebuie activata.
Daca

1. Activ de o singura molecula numai daca are IgM. O singura C1q poate fi activ de 2 comp imune daca au Ac tip IgG (doar daca au densitatea mare pe MB)
2. C5 conver

Schema de principiu
Complexe imune de MB => C1 =>C1q C1stim prin proteoliza activata doi factori - cliveaza factor C4 si rezulata prin proteoliza in C_4a si - C_4b
C1s cliveaza C2 din care => C2a si respectiv C2b acesta se ataseaza de C_4b si formeaza C_3 convertaza compusa din C_2b si C_4b cofactor un fixator pe MB

Shema de detaliu =>

- Este activata pe MB nonself cu Ag constitutive, Ag atachate. Ele sunt recunoscute de diverse Ig: IgG, IgM
- IgG recunoaste si stabilesc legaturi prin cap FAB. => modificari in lanturile H Ig => exteriorizarea aa activ de complement. acesta reprezentata de recunosterea complexelor imune C1q acesta angajeaza legaturi prin intermediul portiunilor globuloase => modificari conformationale spre amnoterminal => aa care fix a 2 a componenta C1r acesta fix si activ a 3 subcombonenta a complex C1s si astfel se formeaza complexul activ enzimatic.

C1 s activeaza cei 2 factori C4 ei cliveaza lantul alfa =>1 fragment C4a si altul C4b si se depoziteaza pe membrana ce prin legaturi tiolesterice.
- C4b se dep de CIMB
C4b permite atacharea prin lantul gama unui C2 factor si deci C2 este atasat la C4b => complex important la urmatoarele reacti prin exteriorizarea aa catre amino terminal a si devine tinta pentru serinesteraza care il cliveaza pe C2=>c2a si pe MB ramina in contact C4b si C2b=> complex activ enzimatic. reprezinta C3 convertaza a CC .

Adoua etapa a CCC
C5 convertaza
- C4b C2b pe membrana celulara si actioneaza pe C3 si pe care il cliveaza in C3a raminind in faza fluida si are efecte proinflamatori respectiv vasodil, cresterea permeabilitati vasculare. Alt fragemet C3b fixinduse de MB prin legatura tiolesterica in doua variante C3b depozit unistrat pe MB si se realizeaza cu opsonizarea =>recunosere nespecifica
se mai poate depozita asociinduse cu C3 convertaza =>C4 convertaza enzima C2b sufera modificarii=> la mod substratului.

Schema de detaliu.
C3 conv pe MB actioneaza pe zimogen reprezentat de C3 factor al complementululi care este clivat de C3 conv => C3a si C3b si se depoziteaza in opsonizare => favorizint captarea de catre macrofage care au receptori pt complement.
C3b se associaza cu C3 conv formind un complex => C5 convertaza
C2b sufera prin atasharea C2b si acts ca C5 convertaza

Generarea MAC
C5 convertaza actioneaza pe zimogenl C5 =>in C5a cu functie proinfalmatori. si C5b care interactoneaza cu C6 si C7 un complex activ enzimatic si stimuleaza factorul C8 devenind o polimereaza si activ C9 care formeaza structuri tubiliforme.

Schema de detaliu
Pe MB nonself care este constiuita din c5 convertaza si actioneaza pe C5 si il cliveaza etape. C5 este atasat la C5 conv la nivelul lantului Beta a C3b unde poate fi clivat de C2b => amindoua defin faza fluida C5a si C5b acesta din urma ataseaza si activ C6 care activ C7 constituind un coplex activ care este format in lichidul interstitial si care se ataseaza de MB prin factorul C7 pt ca are proprietati lipofile. Coplexu acum sufera modificari conformationale si va fixa factorul C8 => complex tetramolecular, C8 devenind o polimeraza, polimerizind in niste mici placute care sunt C9 si se formeaza in mici structuri tubuliforme care sunt inserate in membrana cel. Deci celula se lizeaza. Distrugerea celelulei pe CCC este rezultatul un reacti imuno specifice.

Calea alterna a complementului

participarea unor factori
1. *Fact activ a cai altrnative*
- Factorul B: se afla in cantitati < si constituie din lanturi polipeptidice si este omolog in calea alternativa din CCC cu C2, deoarece (initiala , intermediara , finala) dar intra si in C5 convertazei
- Factorul D: o proteaza foarte activa in lichidul interstitial in stare activa in cantitati extrem < . nu are efecte defavorabile la organism pt ca are o specificitate de substrat (numai asupra fact B si numai dupa ce este ataahat de C3 sau C3b)
- Factorul Propertina: cu concentrati fff< 15 -20 micrograme /ml cu functie de stabilizator C3 convertazele .

2.*Inhibitori cai alternative*
- Factorul I: cu functie de scindare a componetelor atasabile ale complementului care sunt C3b si C4b.
- Factorul H: cu functie de inhibitie de combinatie a C3 convertaze pe membranele self

3.*Factori comuni*
Factori C3 si C5-C9
Trasatura functionala:
Dublu nivel de functionalitate
1. Bazal: intensitate <
2. Calea se amplifica episodic la un nivel similar CCC dar in lichide, au si MB acceporare de complemt.

Partic structurale si fuctionare al lantului hidrofob al C4b care permite patrunderea ape si care rupe enzimatic leg tiolesterica si o data atashat este declansata Cascada alternativa.

Reactiile
1. Bazal si ansa de amplific. a Cai alternative
1. *Bazal*
apa si zimogen => se constituie asa zisul C3 hidratat

care va creste afinitatea C3 catre factor B => C3 hidratat B deci factrul B devine tinta de catre Factorul D care il cliveaza in Ba si Bb => C3 hidra Bb formind complex activat enzimatic (C3 convertaza intiala a complementului)
Paratic:
1. Se formeaza numai in fluidul interstitial
2. In mod permanent
3. Cu activitate si cu activitate redusa.
Va actiona asupra C3 si va cliva acesta in 2 fragmente C3a si C3b
- C3b cu proprietati de atasare de MB celulare non self dar nu se poate atasa de self. Dar se poate depozita acidental pe MB nonself. Aici se realizeaza opsonizare, recunostera imuno nespecifice, trecerea de la bazal la amplificat
- Deci C3b functioneaza ca un cofactor pentru factorul B => devinte tinta a lui factorul D => C3b Bb deci un complex C3 convertaza intermediara cu 3 proprietati.
1. Formare pe membrana celulara
2. Formare accidentali
3. Activ < ca urmare ca cei doi factori au afinitate mica.
- C3b Bb asociaza cu properdina stabilizind cei doi factori => C3 conv adevarata.
1. Numai pe MB celulara
2. Numai accidental
3. FFF activa echivalentul functional C3 conv activ pe CCC si deci devine clivator al cantitati mari de C3b unde se depoziteaza numai pe non self si deci se amlifica logaritmic. Acest loop se va termina numai cind propertina este epuizata. => blocarea conversiei intermediara in adevarat si deci pe membrana nonslf se acumulaza C3b si C3b Bb aceste facind contact si reactioneaza=> formind complex trimolecular (C5 conve al CA complementului) Factorul Bb sufera conformati si devine C5 convertaza => C5ab si in final se formeaza MAC. pe nonself distrugind acestea.

Comparatie
Declasarea CA rezulatatul unui recuonasteri nespecifice si este rezultatul depozitari C3b

<u>Mechanismele de protectie anti complement</u>

1. Suma mech implicate in reactia complementului pe MB sef sau propriuzis dirijarea lor numai pe non sef
marea majoritate a factorilor sunt activati in faza finala si unde se formeaza si enzime active.
- Acesta protectie se ralizeaza prin forma receptori anti complement:
1 Anti factori declansabil impidica atasarea factorilor.
2. Anti C3conv
3 Anti MAC
1. **<u>Anti factori atasabili</u>**
-<u>MCP</u> (CD 46): cofactorul membranar proteic o glicoproteina prezenta ubicuidar pe MB self. Transmembranara si prezinta in seg extracel 2 seg de aa. pt factori care pot fixa factori C4b si C3b acestea sunt fixati deci impidicind contactul cu membrana
si sufera modific => aa care fixeaza factorul I si cliveaza prin proteoliza toatala C4b si C3b.
- <u>CR1</u> primul receptor pt complement CD 35 poate indeplini 2 categori functionale:
- Daca prezent pe MB fagocitare va capata membrane opsonizate/
- Daca pe nonfagocitare va asigura protectia acestora cu afiniate mare C3b si C4b inpidicind contactul lor cu MB Prin factorul H acesta impiedicind dpozitarea C3 conv. ai cai clasice Facrtrul H lega C2 si Bb separat si CR1 si MCP mai fix si factorul I care distrug C4b si C3b.
2. **<u>Factroi anti C3 conv</u>** factori care disociaza acestea de pe MB self.
- <u>DAF (CD 55):</u> situata extramembranar dar fiind asociata de lipide prin punti PIG deci sunt molecule extrem de mobile.
Are si proprietati de disociere C2b, C4b, C3 conv si Bb ci si C3b, C3 conv
3. <u>Factori anti MAC</u>
functi:
-inhiba activ factorul C8
-inhiba activ factorul C8 activat.

<u>Receptori</u>
-**MIRL** (CD59) pe membrane self cu functie de inhib a activari C5b C6 si C7 si inpedica depozitarea pe membrana a acestora si transformarea lor in C8
-**HRF** (C8 bp) pe MB self si inhiba actiune C8 accidentala depozitat si activat spre C9.