

Nel sangue e nei fluidi extracellulari sono disperse **molecole in grado di riconoscere microbi** e promuovere la risposta innata. Queste molecole assicurano una **difesa precoce** contro i patogeni principalmente in due modi: legandosi ai microbi funzionano come **opsonine**, cioè favoriscono la fagocitosi da parte dei [macrofagi](#), [neutrofili](#) e [cellule dendritiche](#); dopo aver legato i microbi promuovono risposte infiammatorie che richiamano ulteriori fagociti nel tessuto infettato, infine possono provocare direttamente la morte del patogeno.

Tra queste molecole troviamo il **sistema del complemento**, le **pentrassine**, le **collectine**, le **ficoline** e le **defensine**.

Sistema del complemento

Il **sistema del complemento** comprende numerose [proteine](#) plasmatiche prodotte dal fegato, che collaborano fra loro con il triplice scopo di opsonizzare i microbi, promuovere il reclutamento dei fagociti e, in alcuni casi, uccidere direttamente il microbo. L'attivazione del complemento consiste in una cascata proteolitica nella quale un precursore enzimatico inattivo, detto [zimogeno](#), viene modificato per diventare una proteasi attiva che taglia la proteina successiva della cascata inducendone l'attività proteolitica. Il sistema del complemento può agire in tre vie: la **via alternativa**, la **via classica** e la **via lectinica**. Queste vie differiscono soltanto per le modalità attraverso cui vengono avviate.

- **La via alternativa**

La **via alternativa** di attivazione del complemento porta alla proteolisi della **frazione C3** e alla conseguente formazione del frammento **C3b** che si lega covalentemente alla superficie microbica. La C3 contiene un **gruppo tioesterico** estremamente reattivo, ma circondato da un più largo dominio (definito **dominio tioesterico**) e quindi reso inaccessibile. Quando viene tagliato si formano due frammenti, il **frammento C3b** che espone il suo gruppo tioesterico reattivo ed il **frammento C3a**, più piccolo, che rientra in circolo.

Il gruppo tioesterico del frammento C3b ha la capacità di legarsi covalentemente sulla superficie dei microrganismi grazie alla presenza di **gruppi aminici** o **idrossilici** presenti nelle proteine o nei polisaccaridi di superficie cellulare. Il legame del frammento C3b sulla superficie microbica induce l'esposizione di un ulteriore sito di legame per un'altra proteina plasmatica denominata **fattore B**. Il fattore B si lega al frammento C3b e viene clivato a opera di una serina proteasi plasmatica

chiamata **fattore D**. Il clivaggio genera un piccolo frammento denominato **Ba** ed un frammento più grande chiamato **Bb** che rimane legato al frammento C3b.

Il **complesso C3bBb** rappresenta la **C3 convertasi** della via alternativa e la sua funzione è clivare massicciamente la frazione C3 presente nel plasma, innescando così un circuito di amplificazione che genera quantità sempre maggiori di C3b. I frammenti C3b generati dalla C3 convertasi possono legarsi alla superficie del microbo oppure legarsi alla C3 convertasi stessa portando alla formazione di un complesso contenente un frammento Bb e due frammenti C3b. Questo complesso viene definito **C5 convertasi** che agisce clivando la frazione C5 ed innescando le fasi terminali dell'attivazione del complemento.

- **La via classica**

La **via classica** è avviata dal legame della **frazione C1** ai domini costanti delle **immunoglobuline IgG** e **IgM** complessate all'antigene. La frazione C1 è un complesso proteico multimerico di grandi dimensioni composto dalle subunità **C1q**, **C1r** e **C1s**. La subunità C1q è deputata al legame con l'anticorpo mentre la C1r e C1s sono dotate di attività proteasica. La C1q è composta da 6 catene disposte radialmente, ognuna con una testa globulare e tutte connesse da uno stelo centrale. La C1q deve legare specificatamente la **regione Fc** dell'anticorpo ed inoltre, per innescare il processo, è necessario che il legame avvenga solo con anticorpi legati all'antigene e non circolanti.

Poiché abbia inizio l'attivazione della via classica del complemento è **necessario** che due o più porzioni Fc siano accessibili alla frazione C1. Le subunità C1r e C1s sono serine proteasi che nel complesso proteico C1 sono organizzate a formare un tetramero contenente due molecole di ciascuna subunità. Il legame della subunità C1q alle regioni Fc delle IgG o delle IgM porta all'attivazione della subunità C1r, che cliva la subunità C1s attivandola. A sua volta, la C1s attivata va ad agire sulla componente successiva della cascata del complemento, la **frazione C4**, generando un **frammento più piccolo C4a** rilasciato nella fase fluida ed un **frammento grande C4b** che si legherà sulla superficie microbica.

Un'altra componente importante è la frazione **C2**, che si lega al frammento C4b e, a questo punto, viene clivato da C1s generando un frammento **C2b solubile** ed il frammento **C2a** che rimane fisicamente associato al frammento C4b legato sulla superficie microbica. Il **complesso C4b2a** rappresenta la **C3 convertasi** della via classica, dotata della capacità di legare e clivare la **frazione C3**. Nello specifico il frammento C4b lega la frazione C3 ed il frammento C2a, che ha azione proteolitica,

lo cliva nelle due porzioni C3b e C3a. Da C3b la catena di reazioni e tagli sono gli stessi della **via alternativa**.

- **La via lectinica**

La **via lectinica** di attivazione del complemento si innesca in modo **anticorpo-indipendente** a partire dall'interazione dei **polisaccaridi microbici** con le lectine circolanti come la **lectina legante il mannosio** (Mannose/mannan-Binding Lectin, **MBL**). Le **lectine** solubili fanno parte della **famiglia delle collectine** e da un punto di vista strutturale sono molto simili alla **subunità C1q** della **frazione C1**. La MBL si lega ai residui di **mannosio** dei polisaccaridi grazie a domini specifici presenti sull'estremità **C-terminale** che ha la capacità di riconoscere molecole di natura saccaridica.

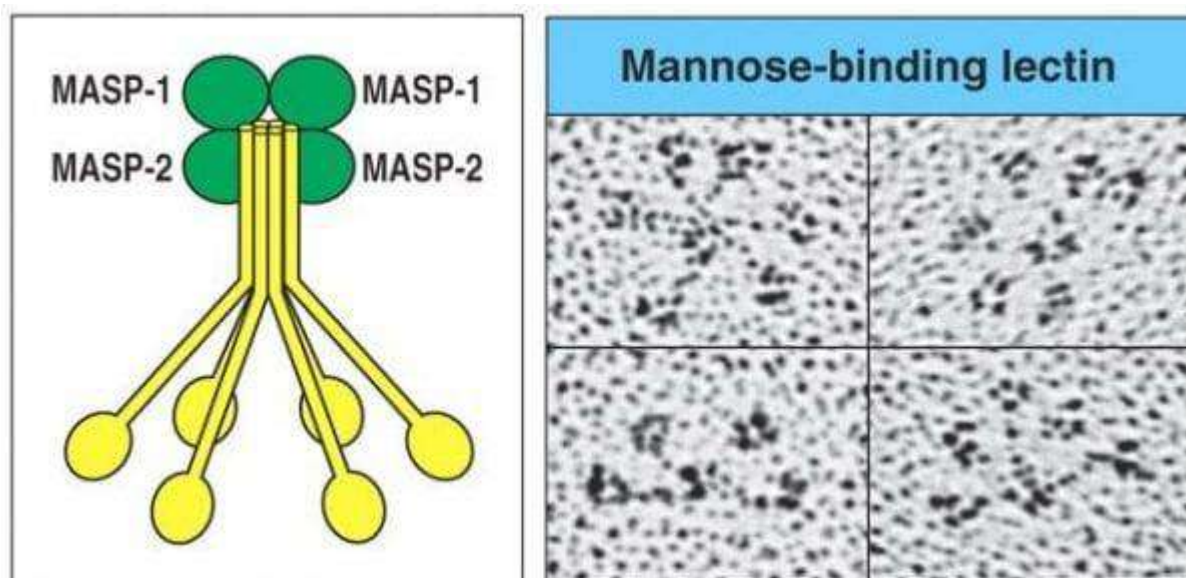


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La MBL interagisce con le **serine proteasi associate alla MBL** (Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease, **MASP**) i cui membri sono: **MASP-1**, **MASP-2** e **MASP-3**. Le proteine MASP hanno una struttura omologa a quella delle proteasi C1r e C1s della frazione C1 e svolgono funzioni molto simili. Gli oligomeri formati da un elevato numero di MBL si associano tipicamente in MASP-1 e MASP-2. La proteina MASP-1 può formare un **complesso tetramero** con MASP-2 simile a quello formato dalle subunità C1r e C1s.

Nello specifico MASP-2 rappresenta la proteasi che va a clivare le **frazioni C4** e **C2**. Gli eventi conseguenti a questa reazione sono gli identici a quelli che avvengono nella via classica.

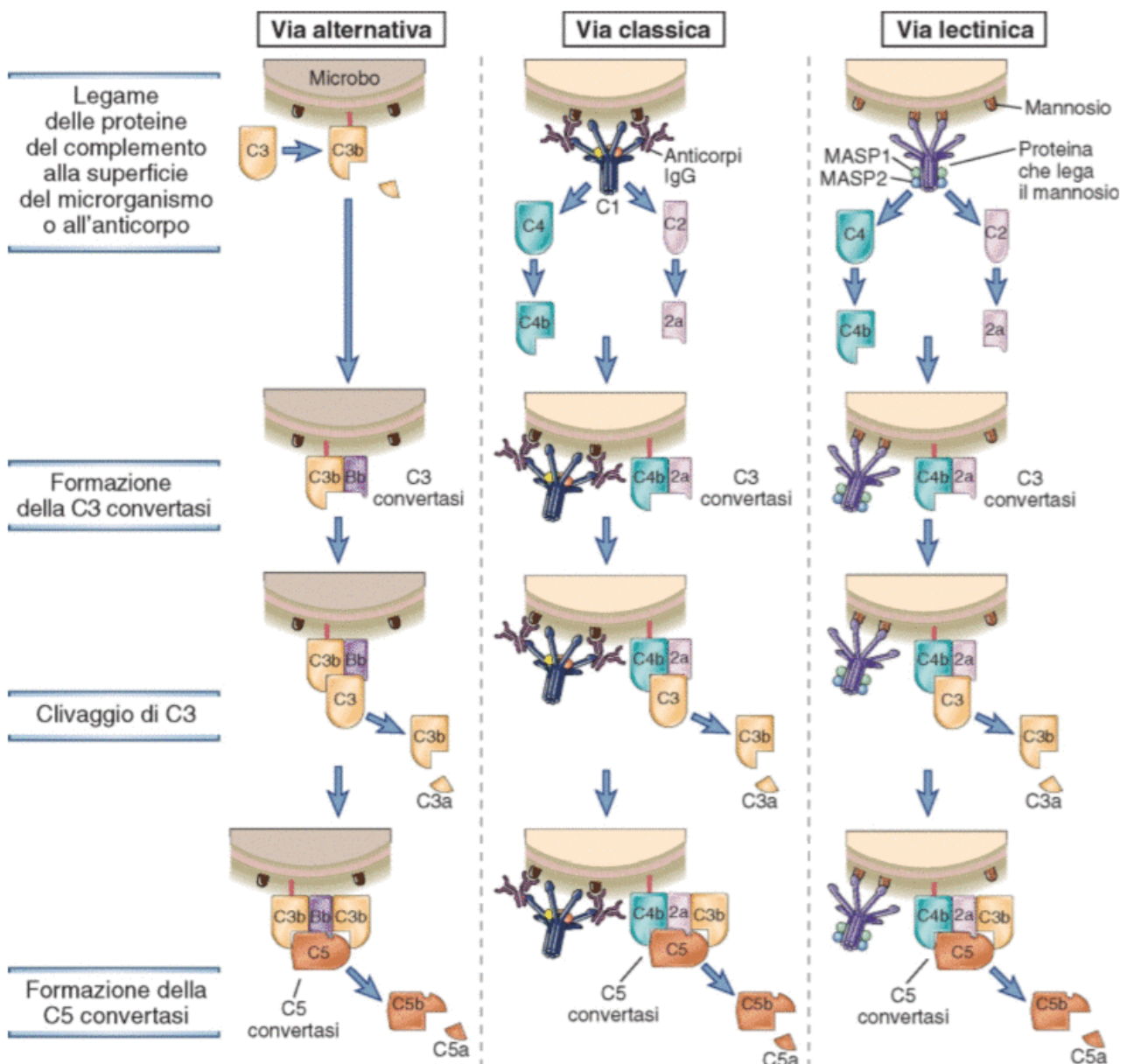


Figura 1: Struttura delle proteine MBL

- **Fasi terminali dell'attivazione del complemento**

Le **C5 convertasi** generate attraverso le 3 vie, descritte in precedenza, innescano l'attivazione delle componenti terminali del sistema del complemento che portano alla formazione del **Membrane Attack Complex (MAC)**, dotato di **attività** citolitica. Le C5 convertasi tagliano la **frazione C5** generando il frammento **C5a solubile** ed il frammento **C5b**, che si associa invece alle altre proteine del complemento già legate alla superficie antigenica.

Le restanti componenti della cascata del complemento (**C6, C7, C8 e C9**) sono strutturalmente correlate tra loro e prive di attività enzimatica. Il frammento C5b mantiene transitoriamente una conformazione strutturale capace di legare le **frazioni C6 e C7** per formare il **complesso C5b,6,7**. In questa nuova configurazione,

la **frazione C7** (che è idrofobica) si inserisce all'interno della **membrana cellulare** ed agisce da recettore per la **frazione C8**.

La frazione C8 possiede domini in grado di legare il complesso C5b,6,7 e di inserirsi in membrana cellulare, in questo modo si formerà il **complesso C5b,6,7,8** (più brevemente **C5b-8**) altamente stabile ma con limitata capacità citolitica. La formazione del MAC richiede un'ulteriore componente del sistema del complemento che è la **frazione C9**. Quest'ultima tende a polimerizzare in il complesso C5b-8 per formare **pori** nella membrana plasmatica.

Questi pori permettono alle molecole di acqua e agli ioni di penetrare liberamente nella cellula e causare uno **shock osmotico** che porterà alla lisi del microbo.

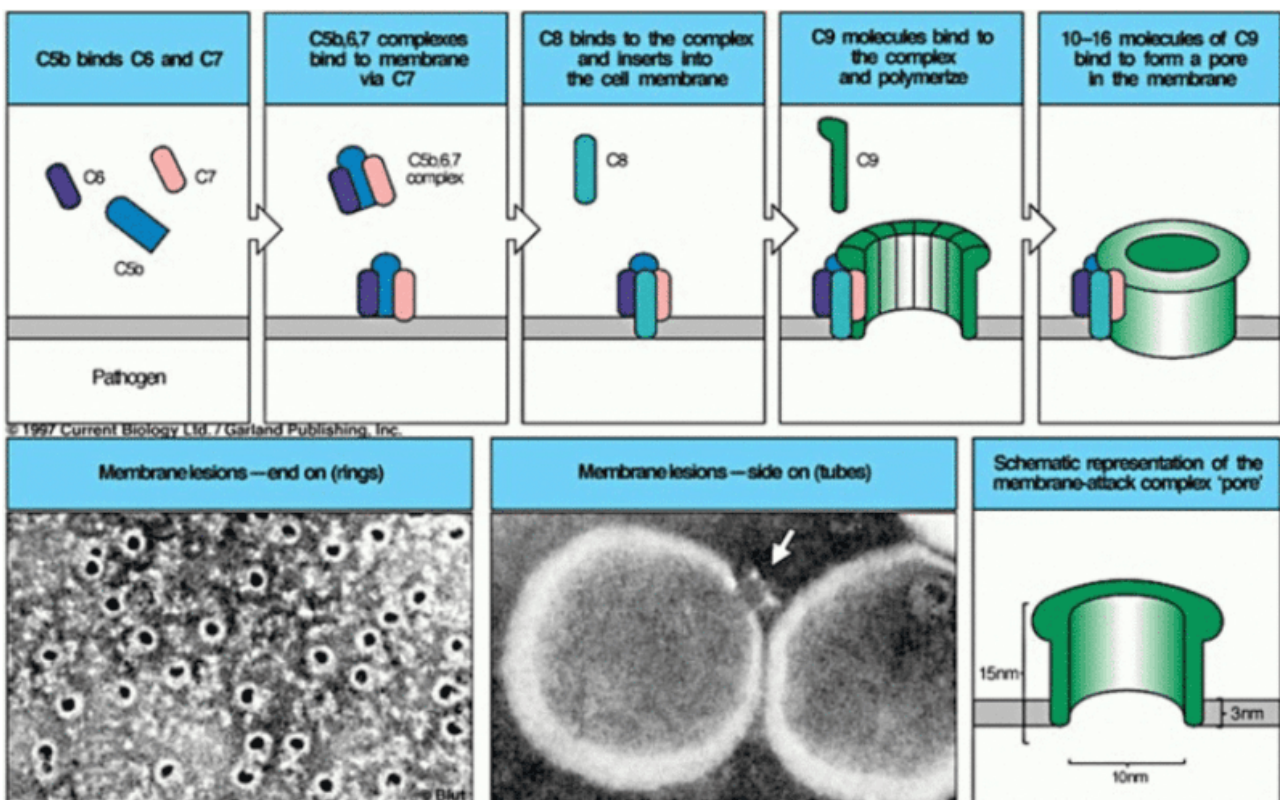


Figura 3: Formazione del Membrane Attack Complex (MAC) sulla superficie del microbo

- **I frammenti C3a, C4a e C5a**

I **frammenti C3a, C4a e C5a** inducono un'inflammatione acuta agendo su **mastociti**, neutrofili e cellule endoteliali. Questi frammenti vengono anche definiti **anafilotossine**. Questi tre frammenti si legano ai mastociti mediante recettori specifici, presenti sulla membrana di quest'ultimi, ed inducono la degranolazione con conseguente rilascio di mediatori vasoattivi come **l'istamina**. I

frammenti C3a e C5a agiscono come **agenti chemotattici** per i neutrofili ed, inoltre, C5a agisce sulle **cellule endoteliali** aumentando la permeabilità vascolare.

Le pentrassine

Molte proteine plasmatiche che riconoscono strutture microbiche e partecipano all'immunità innata appartengono alla **famiglia delle pentrassine**, un gruppo di proteine pentameriche. Membri importanti di questa famiglia sono le **pentrassine corte**, quali la **proteina C reattiva (PCR)** e la **sieroamiloide P (SAP)**, e la **pentrassina lunga PTX3**.

Sia **PCR** che **SAP** si legano a molecole di superficie di **funghi** e **batteri**. Queste proteine riconoscono come ligandi rispettivamente la **fosforilcolina** e la **fosfatidiletanolamina**. PCR, SAP e PTX3 attivano tutte il **sistema del complemento** legandosi alla frazione C1q ed avviando la via classica.

La produzione di PCR e SAP è indotta dalle citochine pro-infiammatorie IL-6 ed IL-1 prodotte dai fagociti durante l'infiammazione che, una volta giunte nel fegato, vengono recepite dagli **epatociti** che produrranno queste due pentrassine corte ed altre proteine. Questi prodotti derivanti dagli epatociti prendono il nome di **proteine di fase acuta**.

PTX3 è invece prodotta da molti tipi cellulari, incluse le cellule dendritiche, le cellule endoteliali ed i macrofagi. Non è una proteina di fase acuta ma riconosce diverse molecole espresse da **funghi**, **batteri Gram-positivi e Gram-negativi**, **virus** e **cellule apoptotiche**.

Le collectine

Le **collectine** sono una famiglia di proteine trimeriche o esameriche. Ciascuna subunità contiene un dominio simile al collagene collegato tramite una regione colletta a un dominio **lectinico che lega i carboidrati in modo calcio-dipendente**. Tra i membri di questa famiglia troviamo la **MBL** e le proteine surfattanti polmonari **SP-A** e **SP-D**.

- **La lectina legante il mannosio (MBL)**

La lectina legante il mannosio (**Mannose Binding Lectin, MBL**) lega **carboidrati** che presentano **mannosi** e **fucosi terminali**. Essa può funzionare anche da opsonina legandosi ai microbi e facilitandone la fagocitosi. Inoltre, come già visto in

precedenza, la MBL è in grado di attivare il **sistema del complemento** tramite la **via classica**.

- **Le proteine surfattanti polmonari**

SP-A (Surfactant Proteina A) e **SP-D (Surfactant Protein D)** sono collectine con **proprietà lipofiliche** comuni ad altri surfattanti e si trovano negli alveoli polmonari. Le loro funzioni principali sono il mantenimento della capacità di espansione polmonare e le **risposte immunitarie locali**. Queste si legano a vari microrganismi e fungono da opsonine, facilitando l'ingestione da parte dei **macrofagi alveolari**.

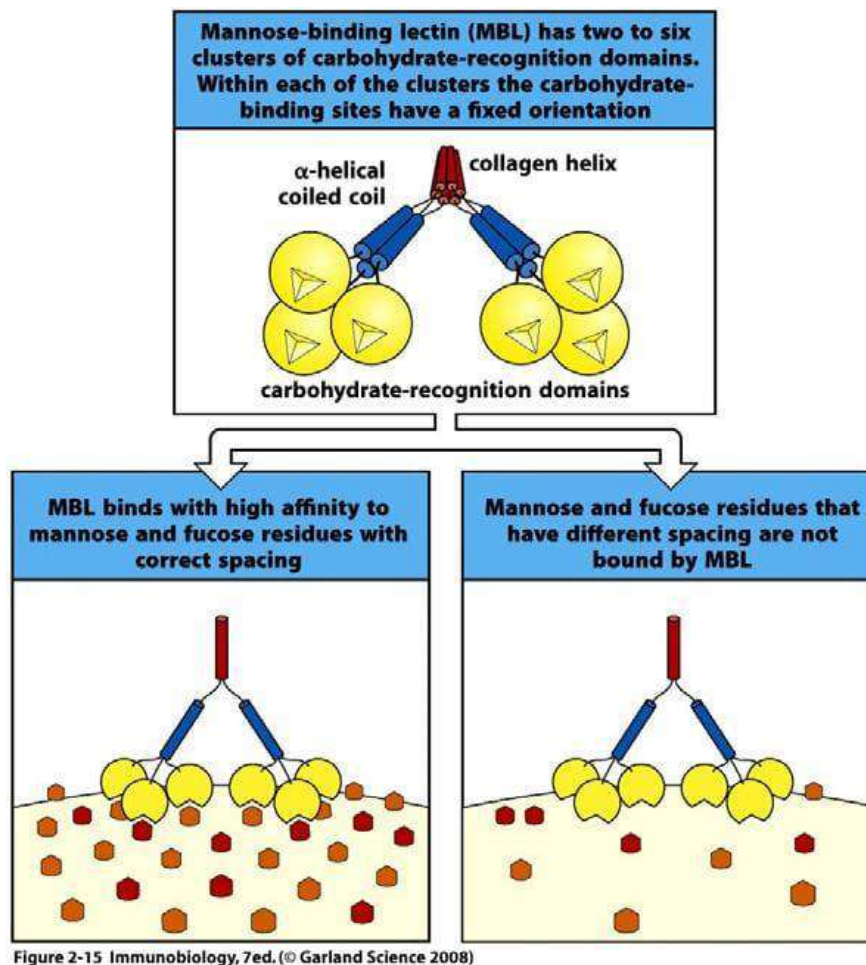


Figura 4: Struttura e funzione delle collectine.

Le ficoline

Le **ficoline** sono proteine plasmatiche strutturalmente simili alle collectine, con un dominio collagene simile, ma al posto del dominio lectinico hanno un dominio di riconoscimento dei **carboidrati fibrinogeno-simile**. Queste proteine legano ed opsonizzano tipi batterici diversi e **attivano il complemento** in modo simile alle

MBL. I legami molecolari delle ficoline sono la **N-acetilglucosammina** e l'**acido lipoteicoico**, componenti della parete dei batteri **Gram-positivi**.

Le defensine

Le **defensine** sono piccoli peptidi lunghi 29-34 aminoacidi. Questi peptidi contengono **regioni cationiche** e **idrofobiche** e **3 legami disolfurici intracatena**. Le due famiglie di defensine umane, chiamate **α** e **β** , si distinguono per la posizione dei tre legami disolfurici.

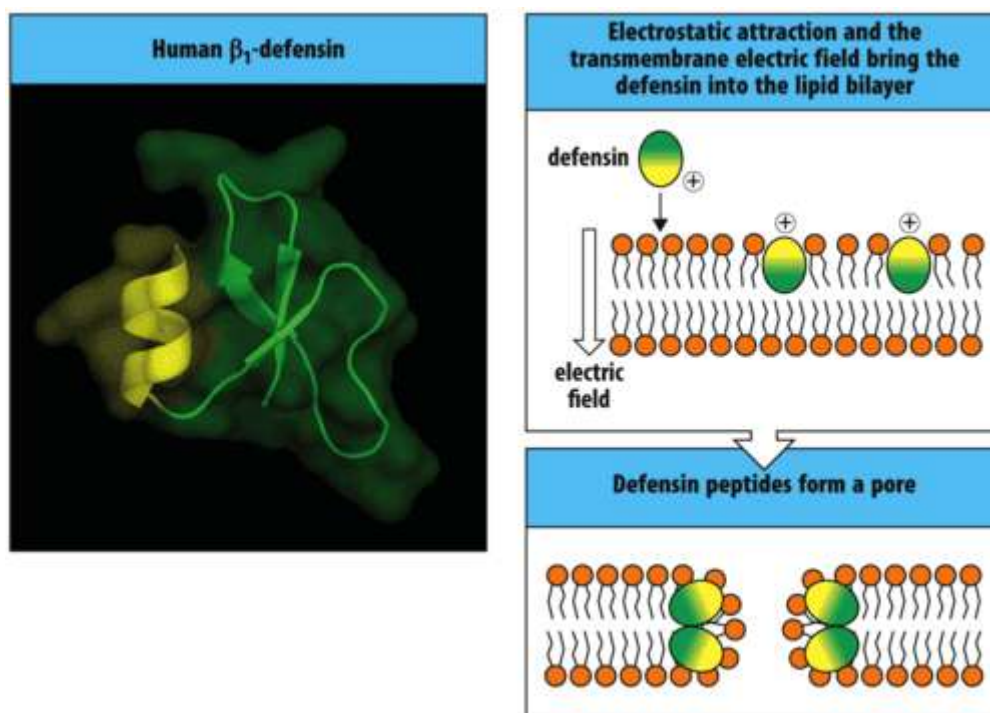


Figure 2.17 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Figura 5: Struttura e funzione delle defensine.

Le defensine sono prodotte dalle **cellule epiteliali mucosali**, dai **leucociti polimorfonucleati**, dalle **cellule NK**, e dai **linfociti T citotossici**. Alcune defensine vengono espresse costitutivamente mentre altre vengono prodotte solo sotto stimoli infiammatori. Le azioni protettive delle defensine includono la **tossicità diretta** verso i microbi, questo avviene grazie alla capacità di questi piccoli peptidi di inserirsi nelle membrane cellulari microbiche, formando dei **pори** che inducono una perdita della permeabilità cellulare con conseguente **shock osmotico**.





PRR solubili	Localizzazione	Esempi specifici	Ligandi
Pentassine 	Plasma	Proteina C reattiva	Fosfonicolina e fosfatidiletanolamina microbiche
Collectine 	Plasma Alveoli	Lectina che lega il mannosio Proteine del surfattante SP-A e SP-D	Carboidrati con residui di mannosio e fruttosio Varie strutture microbiche
Ficoline 	Plasma	Ficolina	N-acetilglucosamina e acido lipoteicoico, componenti della parete cellulare dei batteri Gram-positivi
Complemento 	Plasma	C3	Superfici microbiche

Figura 6: Abul K. Abbas, ottava edizione, Immunologia cellulare e molecolare, pagina 59. Riadattata.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <https://www.biopills.net/molecole-solubili-dellimmunita-innata-dal-sistema-del-complemento-alle-defensive/>