

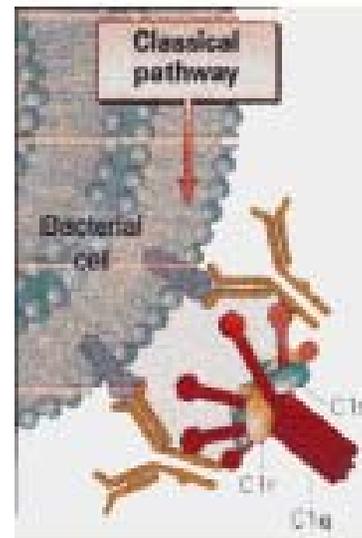
2004-2005

**Filière SVI  
Semestre 4 (S4)**

**Module de Biologie Humaine M 16.1**  
Élément d'Immunologie - Hématologie

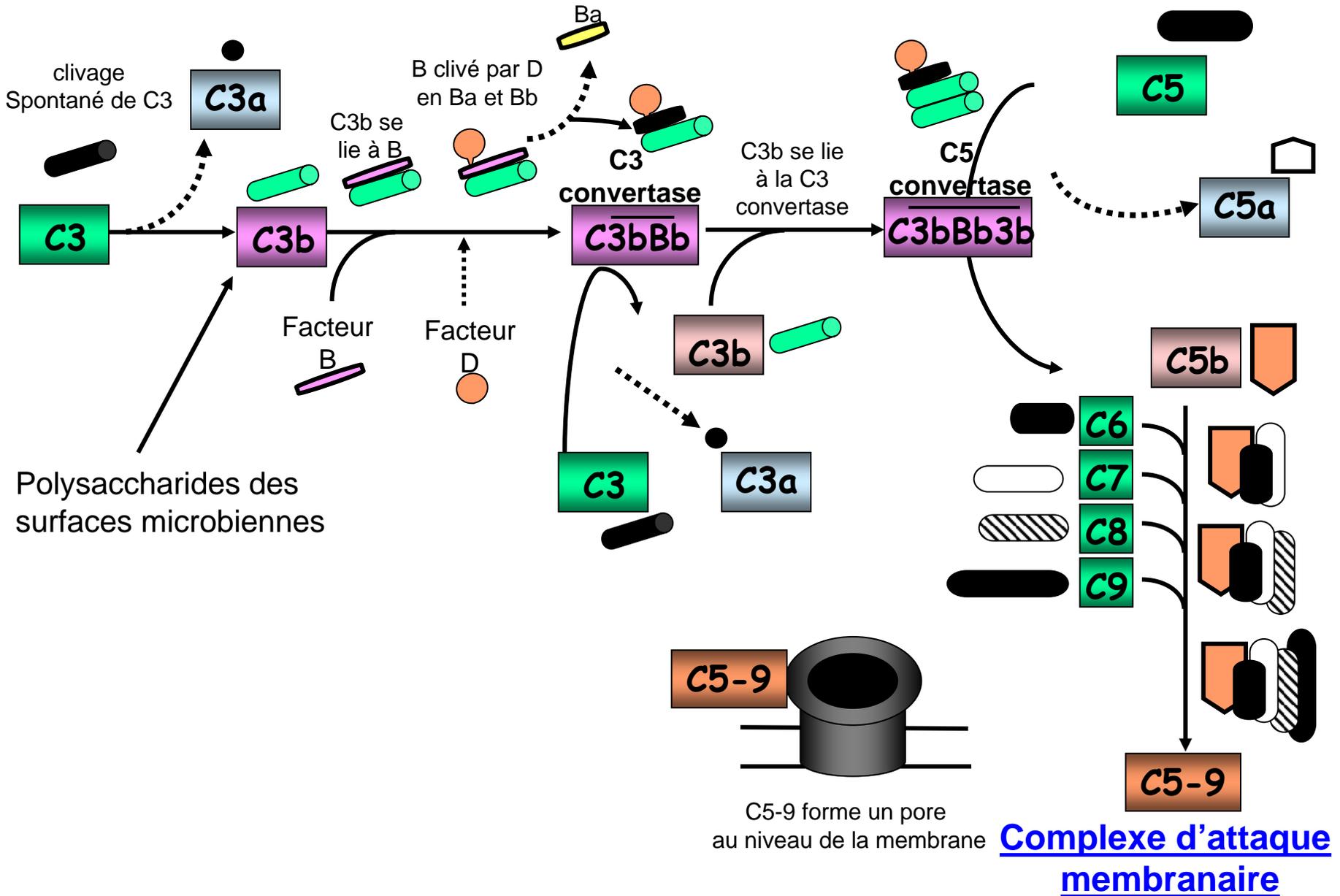
**TD d'Immunologie - 2-**

**LE COMPLEMENT**



**Pr. Saaïd AMZAZI**

# VOIE ALTERNE DU COMPLEMENT



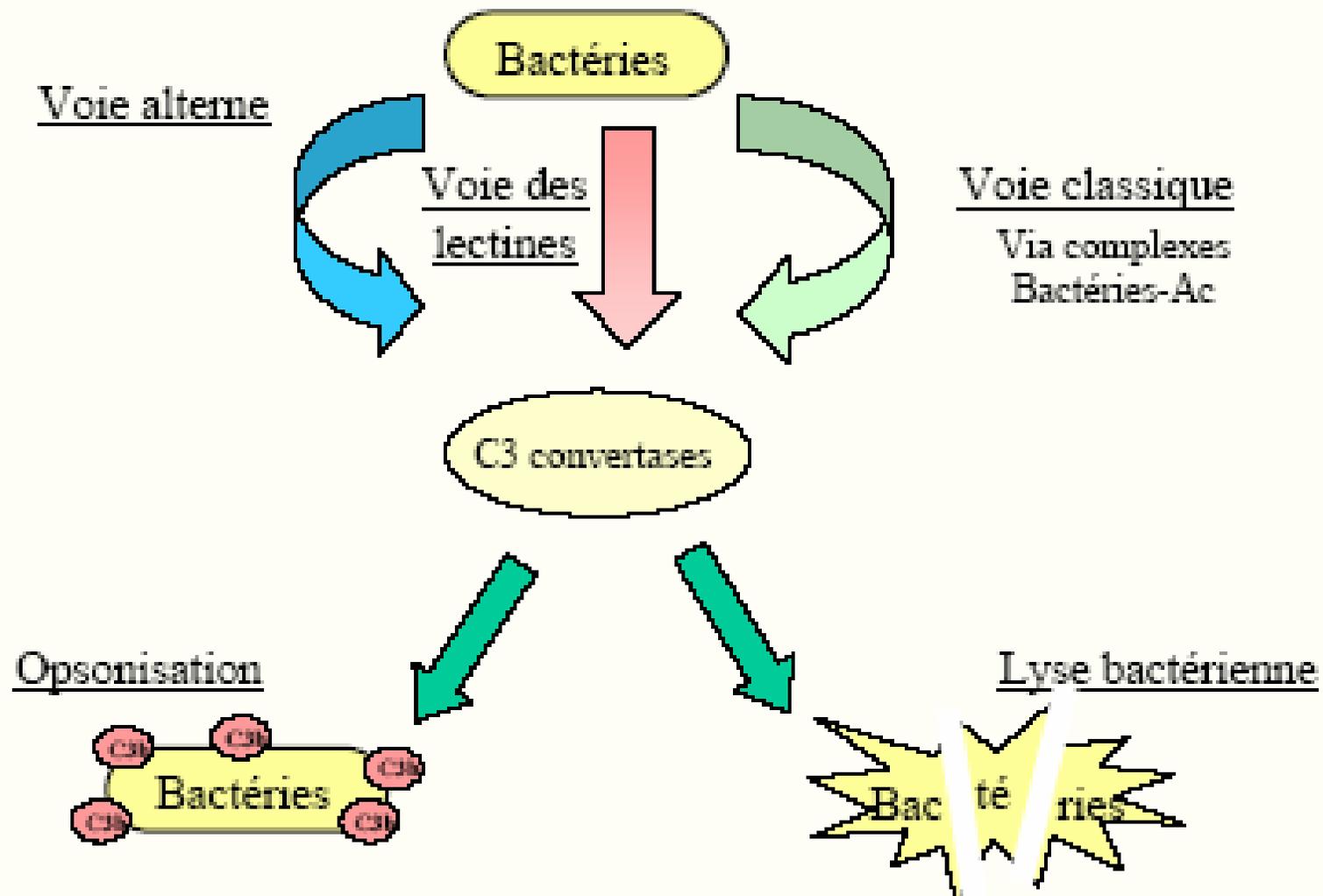
# Rappel

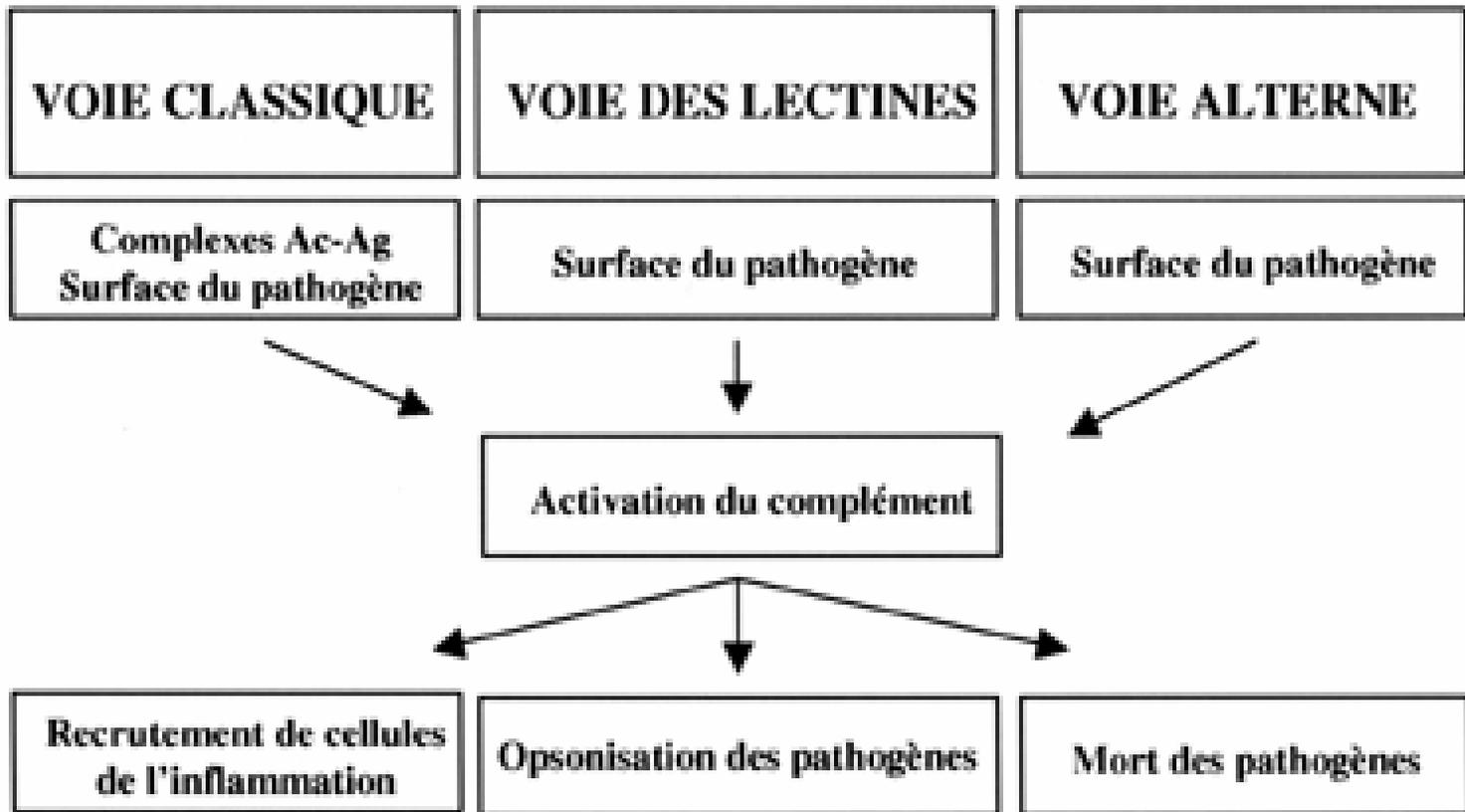
- (1) Certaines protéines se lient de façon covalente au pathogène permettant ainsi son opsonisation par les phagocytes possédant des récepteurs au complément.
- (2) De petits fragments de protéines agissent comme des chemoattractants pour recruter et activer un nombre croissant de phagocytes au site d'infection.
- (3) Des composés terminaux s'organisent en un complexe protéique capable de créer des pores dans les membranes bactériennes.

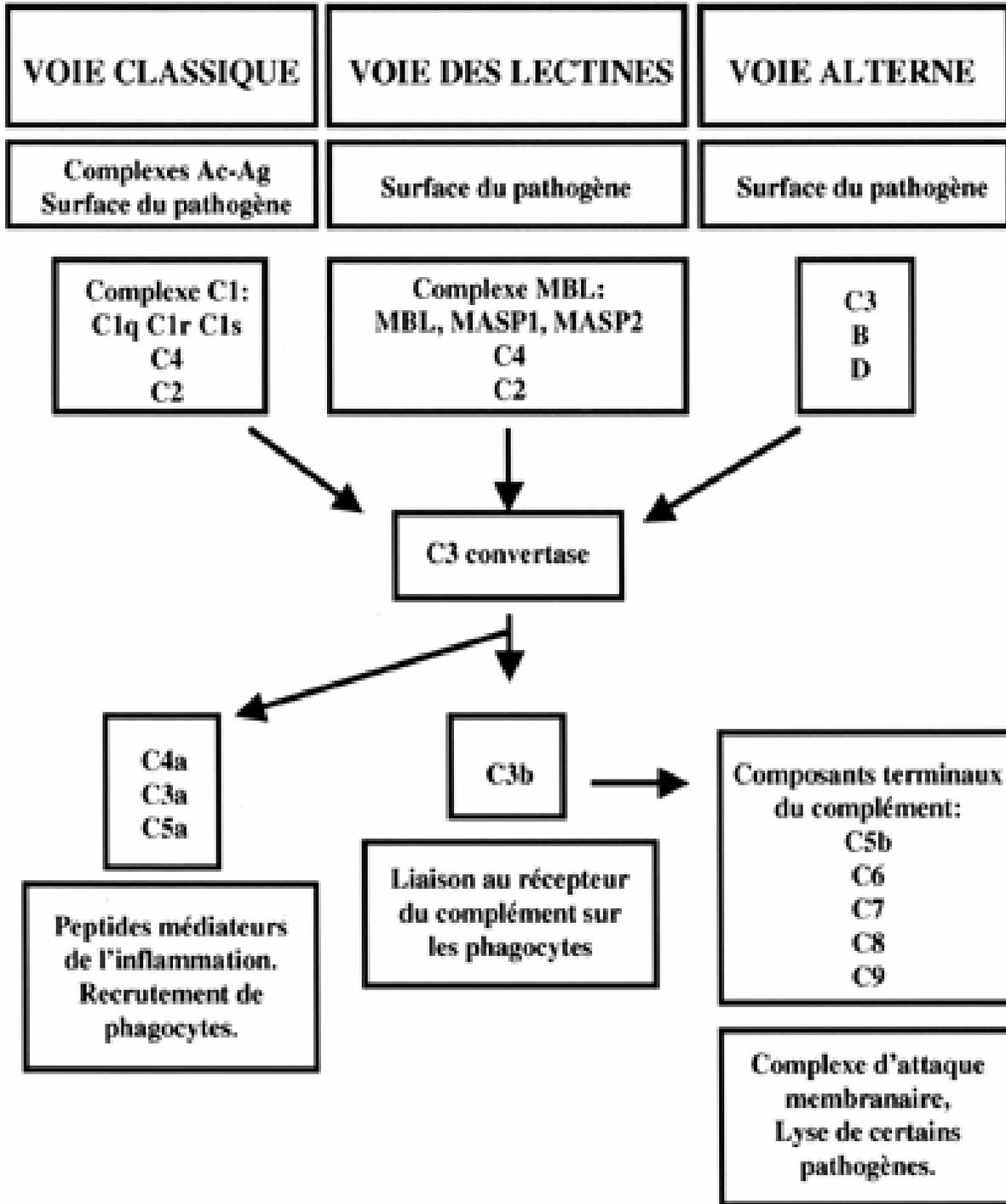
# Le complément

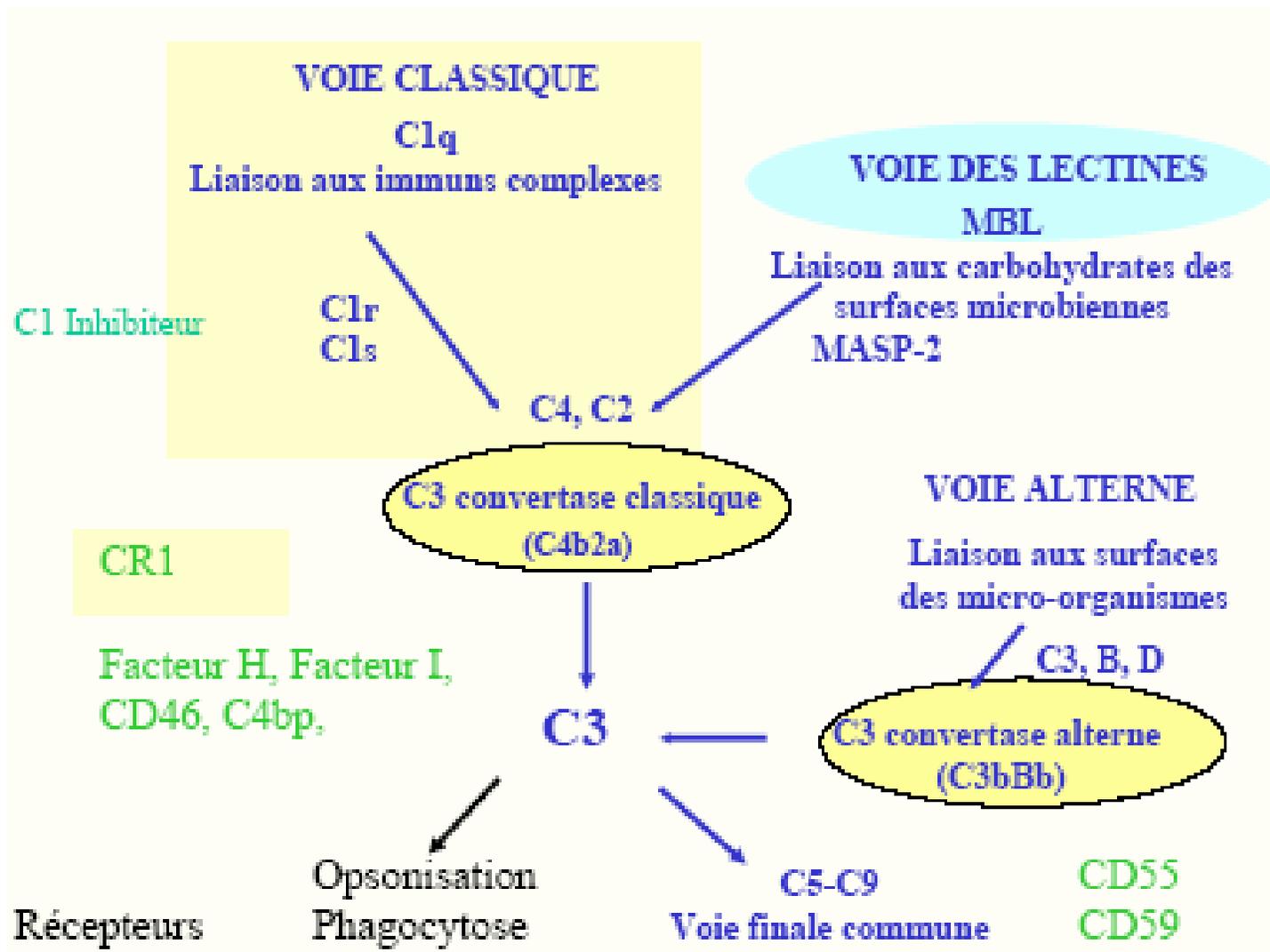
- voie alterne, voie classique
- C3 contrôle les deux
- C3a et C5a sont les 'anaphylatoxines': libèrent l'histamine et C5a a une activité chimiotaxique importante
- C5a active la voie des lipooxygénases et augmente l'adhésion leucocytaire
- C3b et C3bi fonctionnent comme des opsonines
- C5-9 forme le 'membrane attack complex: MAC', l'élément actif dans la lyse des cellules

# Mécanismes de défense contre l'infection



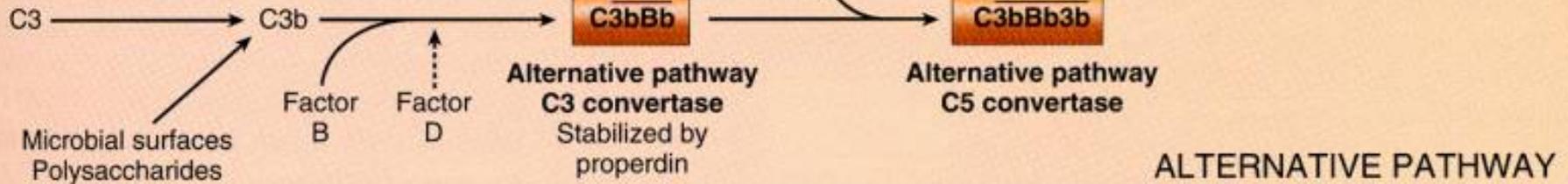
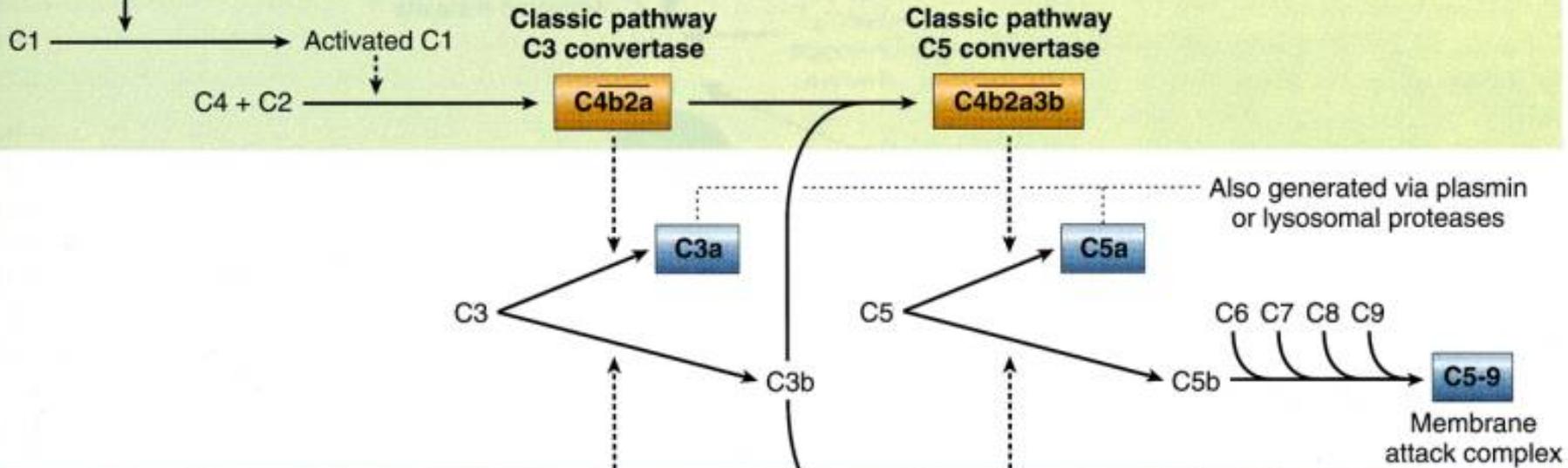






Antigen-antibody (IgG or IgM) complex

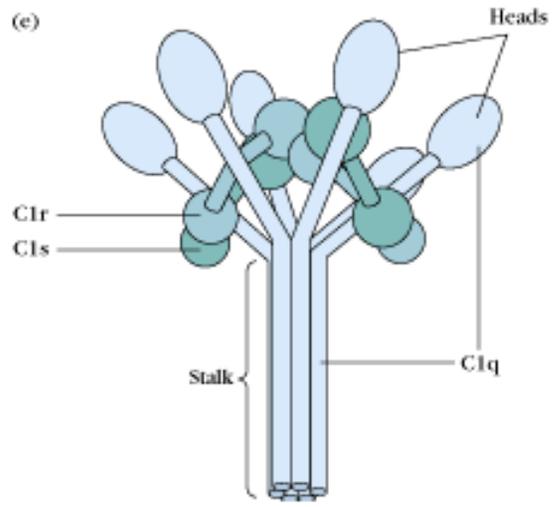
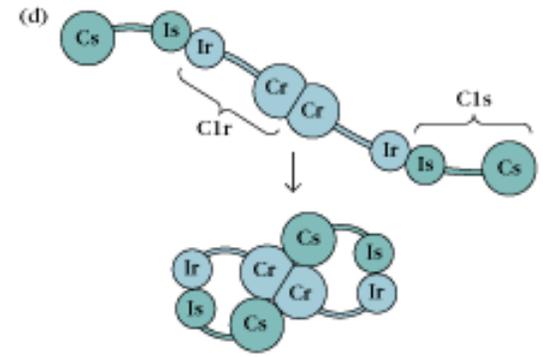
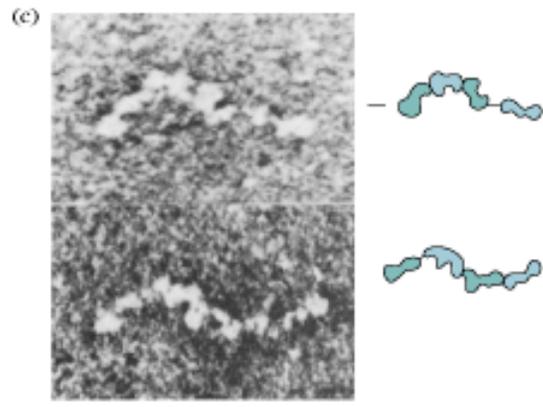
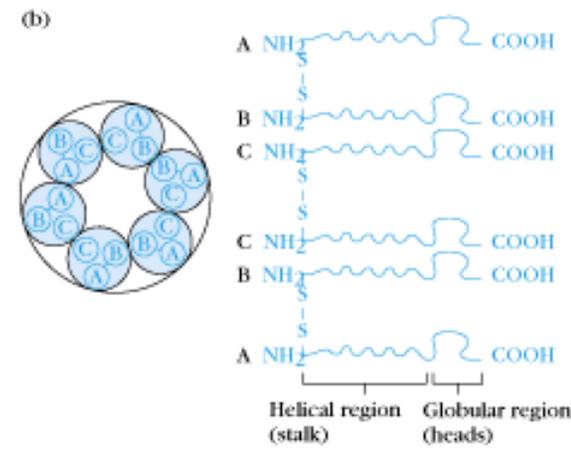
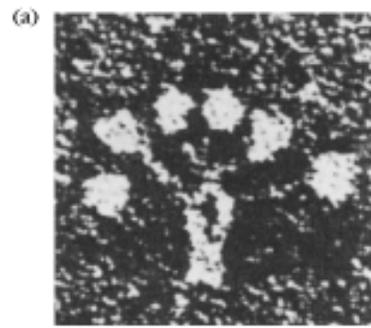
## CLASSIC PATHWAY



## ALTERNATIVE PATHWAY



0902\_Complement\_system.swf



## CLASSICAL COMPLEMENT PATHWAY: PROTEINS THAT PARTICIPATE IN FORMATION OF C5 CONVERTASE

Component	Active protein/split product	Immunologic function
C1	C1q	Binds to Fc region of IgM and IgG
	C1r	Serine protease: enzymatically activates C1s
	C1s	Serine protease: enzymatically activates C4 and C2
C4	C4a	Peptide mediator of inflammation (anaphylatoxin)
	C4b	Binds C2 forming complex that is cleaved by C1s to yield $\overline{C4b2a}$
C2	C2a	Serine protease: $\overline{C4b2a}$ acts as C3 convertase
	C2b	Unknown function
C3	C3a	Peptide mediator of inflammation (anaphylatoxin)
	C3b	Binds to $\overline{C4b2a}$ to form C5 convertase; major opsonin

# Récepteurs et régulation de la fonction du complément

## COMPLEMENT-BINDING RECEPTORS

Receptor	Major ligands	Activity	Cellular distribution
CR1 (CD35)	C3b, C4b	Blocks formation of C3 convertase; binds immune complexes to cells	Erythrocytes, neutrophils, monocytes, macrophages, eosinophils, follicular dendritic cells, B cells, some T cells
CR2 (CD21)	C3d, C3dg,* iC3b	Part of B-cell coreceptor; binds Epstein-Barr virus	B cells, some T cells
CR3 (CD11b/18)	iC3b	Bind cell-adhesion molecules on neutrophils, facilitating their extravasation; bind immune complexes, enhancing their phagocytosis	Monocytes, macrophages, neutrophils, natural killer cells, some T cells
CR4 (CD11c/18)			
C3a/C4a receptor	C3a, C4a	Induces degranulation of mast cells and basophils	Mast cells, basophils, granulocytes
C5a receptor	C5a	Induces degranulation of mast cells and basophils	Mast cells, basophils, granulocytes, monocytes, macrophages, platelets, endothelial cells

\*Cleavage of C3dg by serum proteases generates C3d and C3g.

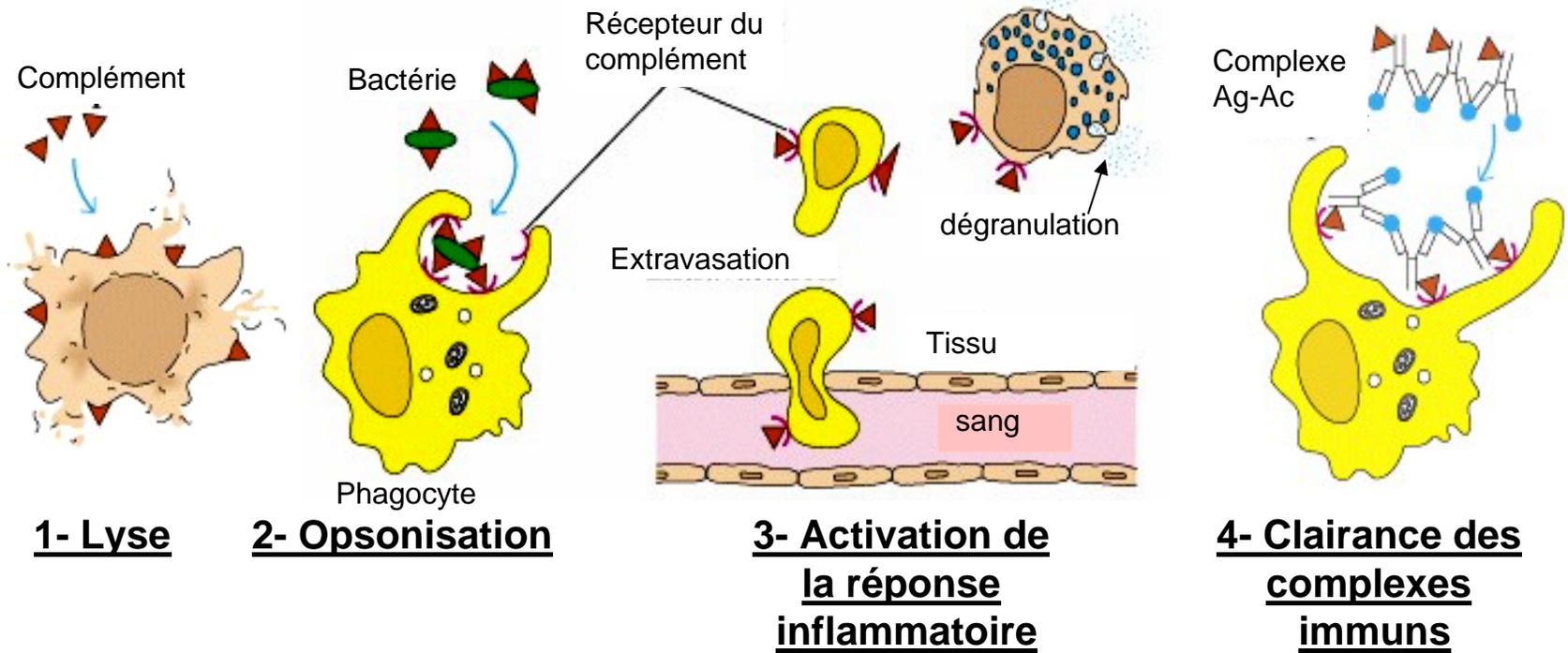
## Les molécules qui dégradent le complément:

- Decay accelerating factor (DAF, CD55) : dégrade C3b
- C1 inhibitor : bloque l'activation de C1 par les complexes immuns
- Membrane inhibitor of reactive lysis (CD59): inhibe MAC

## Rôles du Complément

- Mécanismes de défense contre l'infection
  - Lyse des agents infectieux (composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque de la membrane: activité cytolytique)
  - Opsonisation: Facilitation de la phagocytose
  - Activation cellulaire menant à la réaction inflammatoire: Production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation : (anaphylatoxines: C3a et C5a)
- Elimination des « déchets »:
  - Complexes immuns
  - cellules apoptotiques
- Interface entre l'immunité innée et acquise
  - Modulation de la réponse immune: augmente la réponse anticorps et mémoire

# Rôles du complément



## Lésions membranaires

**Par activation du MAC** le complément entraîne directement la **lyse osmotique** des cellules. Certaines cellules tumorales sont résistantes à la lyse par le MAC, et certaines bactéries n'y sont sensibles qu'en présence de co-facteurs, tels que le lysozyme.

## Rôle dans l'inflammation

- En réponse aux **anaphylatoxines C3a, C4a et C5a**, les mastocytes, basophiles et plaquettes libèrent des amines vasoactives (histamine, sérotonine) qui participent à la réaction inflammatoire.
- **C5a** est 100 fois plus active que C3a, elle-même 100 fois plus que C4a. C3a et C5a ont un bon nombre de propriétés biologiques en commun, à savoir la contraction des muscles lisses, la libération d'histamine, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'accroissement de l'adhérence aux endothéliums des leucocytes, l'agrégation de ces cellules et des plaquettes.
- **La C5a** seule est douée de puissantes propriétés **chimiotactiques** pour les leucocytes, les attirant au niveau du foyer inflammatoire.
- Les anaphylatoxines ont de plus un rôle **immunorégulateur** : C3a déprime l'immunité tandis que C5a l'augmente.

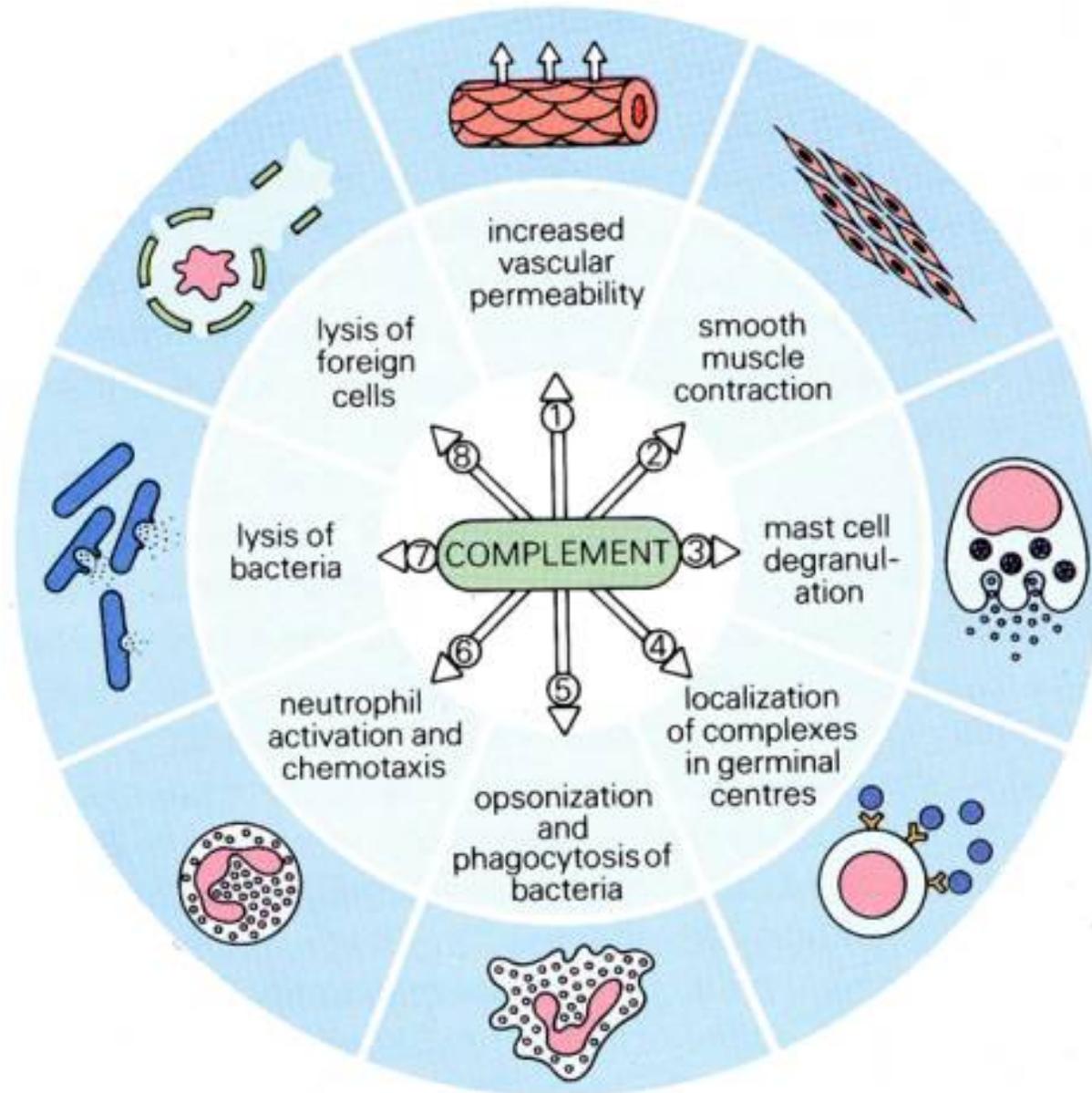
## SUMMARY OF BIOLOGICAL EFFECTS MEDIATED BY COMPLEMENT PRODUCTS

Effect	Complement product mediating*
Cell lysis	C5b–9, the membrane-attack complex (MAC)
Inflammatory response	
Degranulation of mast cells and basophils†	C3a, C4a, and C5a (anaphylatoxins)
Degranulation of eosinophils	C3a, C5a
Extravasation and chemotaxis of leukocytes at inflammatory site	C3a, <b>C5a</b> , C5b67
Aggregation of platelets	C3a, C5a
Inhibition of monocyte/macrophage migration and induction of their spreading	Bb
Release of neutrophils from bone marrow	C3c
Release of hydrolytic enzymes from neutrophils	C5a
Increased expression of complement receptors type 1 and 3 (CR1 and CR3) on neutrophils	C5a
Opsionization of particulate antigens, increasing their phagocytosis	<b>C3b</b> , C4b, iC3b
Viral neutralization	C3b, C5b–9 (MAC)
Solubilization and clearance of immune complexes	C3b

\*Boldfaced component is most important in mediating indicated effect.

†Degranulation leads to release of histamine and other mediators that induce contraction of smooth muscle and increased permeability of vessels.

# Complément et inflammation



## Phagocytose

Par le biais des trois principaux récepteurs (CR1, CR2 et CR3) une particule ou un microorganisme recouverts de C3b ou de ses produits de dégradation sont capables d'adhérence immune (**opsonisation**) aux cellules phagocytaires.

## Interactions avec les lymphocytes

De nombreuses cellules immunocompétentes expriment à leur surface des récepteurs du complément. Ainsi il pourrait **moduler la réponse immunitaire**. Des antigènes, libres ou sous forme de complexes immuns, recouverts de C3b peuvent être présentés par les cellules folliculaires dendritiques et stimuler les lymphocytes B via le complexe CD19-CD21-CD81

## Complément et VIH

Il a été montré que le virus de l'immunodéficience humaine (**VIH**) est capable d'activer le complément soit de manière directe, soit de manière indirecte après action d'anticorps spécifiques. Le dépôt sur l'enveloppe virale de fragments du C3 qui résultent de cette activation augmente la dissémination et l'infectivité du virus.

Les bactéries sont recouvertes de **C3b** et d'anticorps (Opsonisation). Les macrophages, dotés de récepteurs pour **C3b (CR1)** et pour le Fc des Ac (R<sub>Fc</sub>I<sub>g</sub>y) se fixe facilement à l'antigène.

