

**Université de Sétif**  
**Faculté de Médecine**  
**Département de Médecine**



**Cours d'Immunologie**

# **LE SYSTÈME DU COMPLEMENT**

2<sup>ème</sup> année médecine

**Année universitaire : 2019/2020**

## I. INTRODUCTION :

Le complément est un système biologique constitué par un ensemble de protéines sériques dont l'activation mutuelle en cascade engendre diverses activités biologiques. Dans le sérum normal, ces protéines sont à l'état natif (exception faite du facteur D).

On dénombre actuellement plus de 35 protéines:

- Certaines sont impliquées dans **l'activation** de la cascade enzymatique,
- d'autres dans **la régulation** de cette cascade, afin d'empêcher des effets potentiellement néfastes pour les cellules de l'hôte,
- alors que certaines autres sont **des récepteurs** cellulaires de composantes ou de fragments de composantes du complément.

## II. COMPOSANTS DU COMPLEMENT :

Protéines ou glycoprotéines de PM variant entre 70 KD à 600 KD :

- Soit retrouvées libres dans le plasma : la majorité des composants (10 % de globulines sériques)
- Soit localisées à la surface des cellules.

Sur le plan fonctionnel il s'agit soit des protéines d'activation soit des protéines de régulation:

Voie	Activation	Régulation
Voie classique	C1, C4, C2, C3	C1 inh, C4Bp
Voie alterne	C3, B, D, P	H, I
Voie des lectines	MBL, MASP1, MASP2	C1ihn, C4Bp
Complexe lytique	C5, C6, C7, C8, C9	Vitronectine Clusterine HRF (CD59)

### • Nomenclature

Les composants de la voie classique et du complexe d'attaque membranaire (MAC) : désignés numériquement de **C1 à C9**.

Les composants de la voie alterne: désignés par des lettres capitales: **P (properdine), facteur B, facteur D**.

Les composants de la voie des lectines : désignés par une abréviation du terme anglo-saxon: **MBL** (mannan-binding-lectin), **MASP1** et **MASP2** (MBL Associated Serine-esterases Proteins).

Les fragments de clivage enzymatiques: désignés par des lettres minuscules. Ex: **C2a, C3a, C3b...**

Une molécule inactive : désignée par la lettre « i ». Ex: **iC3b** ou **C3bi**.

Les protéines de régulation:

- désignés par une lettre capitale. Ex: **facteur H**, **facteur I**.
- désignés par une abréviation du terme anglo-saxon. Ex: **C1-INH**, **C4bp** (C4 binding protein), **MCP** (Membrane Cofactor Protein), **HRF** (homologous restricting factor).

Les récepteurs: désignés par une numérotation de **CR1 à CR4**.

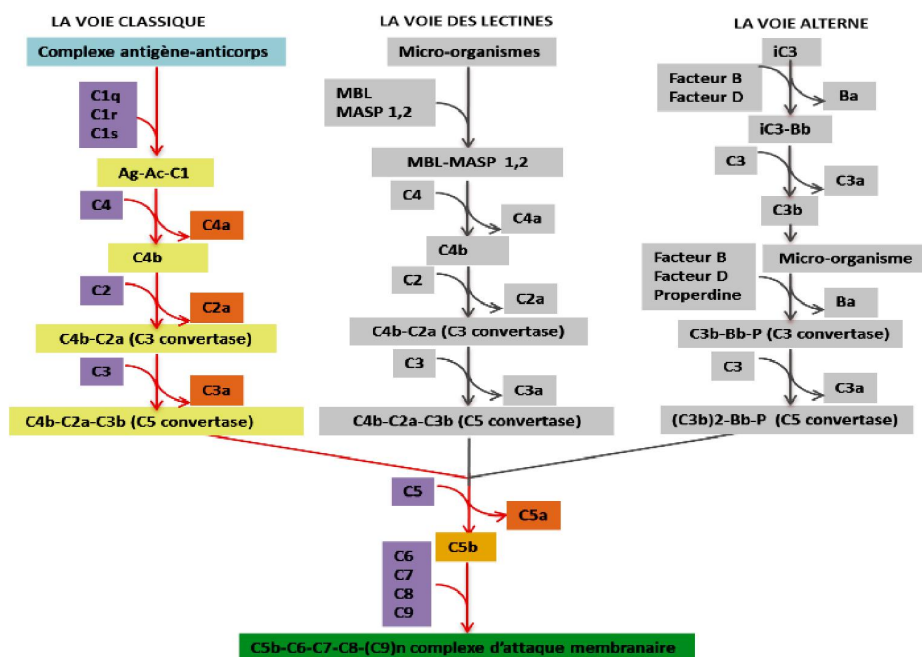
Les fragments ayant une activité enzymatique sont indiqués par une barre au-dessus. Ex: C4b2a

### III. MECANISMES D'ACTIVATION DU COMPLÉMENT :

Le système du complément est activé suite à l'interaction en **cascade** de protéines plasmatiques via une série de réactions enzymatiques.

Il existe trois voies d'activation du complément, distinctes au niveau de leur initiation, mais convergeant vers un point commun :

- La voie Classique ;
- La voie Alterne ;
- La voie des lectines.



#### 1. La voie classique

- Initiateurs :

La voie classique du complément est initiée par :

- Les complexes antigène-anticorps : seules les IgM et les IgG 1, 2, 3 sont capables de stimuler le complément par la voie classique.
- Certains agents pathogènes (certaines bactéries gram- et certains virus) ;
- Autres structures : L'ADN ; la protéine C réactive ; la  $\beta$  amyloïde ; les corps apoptotiques.

- **Mécanisme d'activation de la voie classique**

**a. Activation du C1**

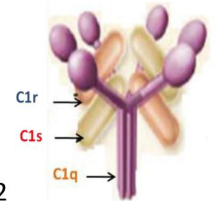
Le C1 circule dans le sang sous forme de complexe multimérique :  $(C1r-C1s)_2 + C1q$ .

Le C1q possède une structure complexe comprenant 6 têtes globulaires connectées à une région centrale par des brins de structure apparentée au collagène (structure en bouquet de tulipes)

Un site de fixation à l'activateur est présent sur chacune des 6 têtes globulaires.

Tous les activateurs de la voie classique sont reconnus par le C1q.

En présence d'un complexe immunitaire l'engagement de deux têtes globulaires avec 2 fragments Fc de 2 molécules d'IgG 1, 2 ou 3, ou avec 2 fragments Fc d'une molécule d'IgM, entraîne un changement conformationnel du C1q entraînant l'auto-activation du C1r (sérine protéase).



Le C1r activé clive le C1s.

Le C1s clivé devient actif et porte l'activité C1 estérase.

**b. Activation du C4**

Le C1s activé clive le composant C4 libérant 2 fragments :

- Un petit fragment = C4a (anaphylatoxine)
- Un grand fragment = C4b qui va se lier de façon covalente à la surface de l'activateur (surface d'une bactérie sensibilisée par des Ac par ex)

**c. Activation du C2 :**

Le C4b fixé à l'activateur devient un accepteur du C2 pour former un complexe C4b-C2. Le C2 fixé devient la cible du C1s qui le clive en :

- C2b qui est libéré.
- C2a qui reste fixé au C4b et porte une activité enzymatique (sérine protéase).

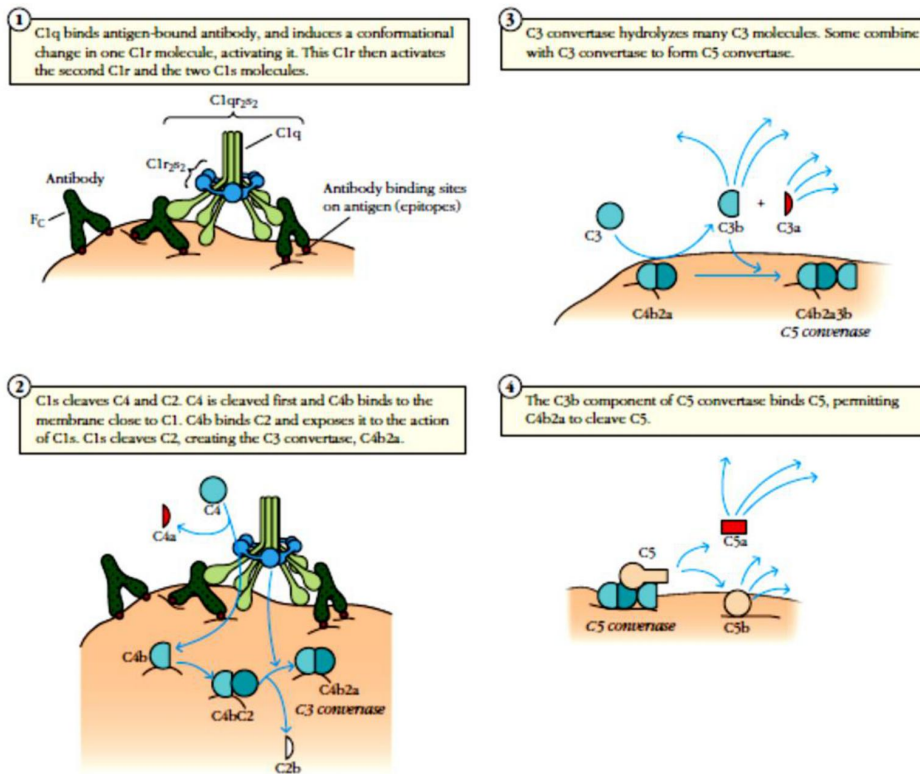
Le complexe **C4bC2a** constitue la **C3 convertase de la voie classique** (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).

**d. Activation du C3**

La C3 convertase clive le composant C3 et libère 2 fragments :

- Un petit fragment : C3a (anaphylatoxine)
- Un grand fragment : C3b qui se fixe à la C3 convertase.

Le complexe trimoléculaire **C4bC2aC3b** constitue la **C5 convertase de la voie classique** (l'activité enzymatique est portée par le fragment C2a).



### e. Formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) :

#### → Activation de C5, C6, C7 :

La C5 convertase clive le composant C5 libérant l'anaphylatoxine C5a (de faible PM) et le C5b (de gros PM).

Le fragment C5b interagit avec le composant C6 pour former un dimère stable C5b-C6 qui va interagir avec le C7 pour former un trimère C5b-C6-C7

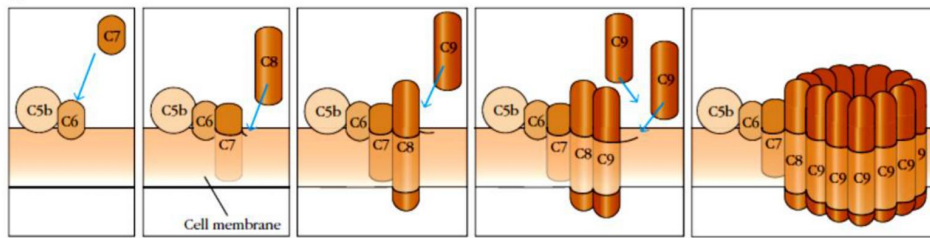
La formation de ce complexe induit le passage d'un état hydrophile de ces protéines à un état hydrophobe lui permettant de se fixer aux lipides membranaires.

#### → Activation de C8 et polymérisation de C9 :

Le complexe C5b-C6-C7 fixé aux lipides membranaires, capte le C8 et forme un complexe tétramérique: C5b-C6-C7-C8 qui sert de récepteur au C9.

Plusieurs molécules du C9 viennent se fixer au complexe tétramérique permettant la formation du complexe d'attaque membranaire.

Ce complexe grâce au caractère hydrophobe de ses protéines s'insère dans la bicouche lipidique, conduisant à la formation d'un **canal trans-membranaire** responsable de **la lyse cellulaire**.



## 2. La voie alterne :

### • Initiateurs

- Pathogènes: bactéries gram -, pneumocoques, trypanosomes, levures.....
- Lipopolysaccharides de membranes (LPS).
- Cellules infectées par un virus.
- Globules rouges xénogéniques (++: exploration in vitro).
- IgA agrégées.

### • Mécanisme d'activation de la voie alterne

#### a. Formation de la C3 convertase d'initiation de la voie alterne

Le C3 contient un groupement thiolester en son centre qui maintient sa conformation et n'est pas complètement stable. Il est hydrolysé lentement dans la circulation pour donner le iC3 ou C3(H<sub>2</sub>O)

Le iC3 ou se lie au facteur B pour former le complexe iC3-B.

Cette liaison expose un site du facteur B qui sert de substrat au facteur D qui est une sérine protéase circulant à l'état activé.

La protéolyse du facteur B libère un petit fragment Ba pour mener au complexe iC3Bb qui est la **C3 convertase d'initiation de la voie alterne**.

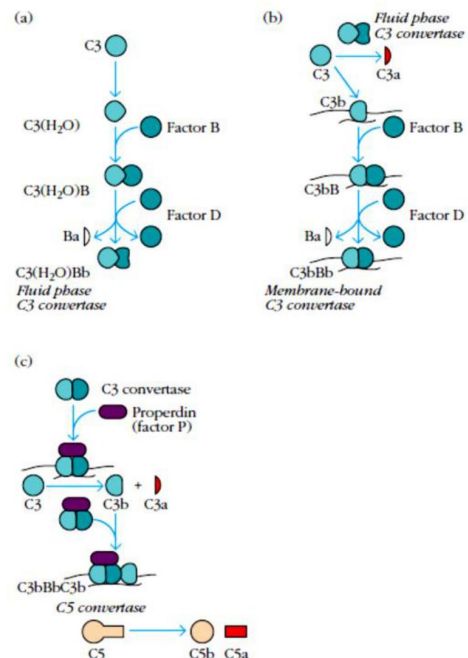
Au contact de la surface activatrice la C3 convertase clive le C3 en C3a (anaphylatoxine) et en C3b qui se lie à une surface activatrice.

#### b. Formation de la C3 convertase d'amplification de la voie alterne

Le C3b interagit avec le facteur B qui est clivé par le facteur D formant le complexe C3bBb.

Le complexe C3bBb formé (possédant une activité C3 convertase de courte demi-vie, 3 min seulement) est stabilisé par la properdine et est appelé **C3 convertase d'amplification** (demi-vie = 20 min).

#### c. Formation de la C5 convertase de la voie alterne



La C3 convertase d'amplification engendre une protéolyse de plusieurs autres molécules de C3 sur la surface activatrice.

Cette amplification de la déposition de C3b mène à la formation de la **C5 convertase de la voie alterne (C3b)<sub>n</sub>BbP** où  $n \geq 2$ .

#### d. Formation du complexe d'attaque membranaire

La cascade poursuit son évolution vers la déposition des composantes C5b et C6 jusqu'à C9, de façon similaire à l'activation de la voie classique.

### 3. La voie des lectines

**Initiation** par la liaison du **mannan-binding-lectin = MBL** aux sucres terminaux des glycoprotéines exprimés à la surface d'une grande variété de microorganismes (mannose, N-acetyl glucosamine, fucose, glucose)

- **La MBL:**

- structure apparentée au C1q, avec 4 à 6 domaines lectines reliés à un corps central par des bras de structure apparentés au collagène.

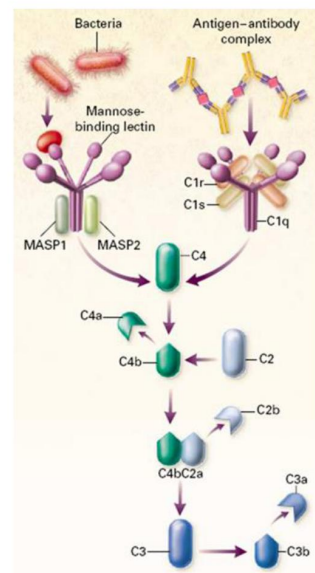
- Circule en association avec des enzymes de type sérine protéase apparentées à C1r et C1s nommées **MASP-1 et MASP-2**.

- **Activation :**

Suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel, qui induit l'activation des MASPs

La sérine protéase MASP-2 clive le C4 et le C2 (tout comme le C1s) entraînant la formation du complexe C4b2a, qui constitue une C3 convertase (similaire à celle de la voie classique)

L'activation de la cascade suit alors le même cheminement que celui observé dans la voie classique.



#### IV. RÔLE DU COMPLEMENT:

- ✓ Défense contre l'infection: Lyse cellulaire, Oponisation.
- ✓ Elimination des complexes immuns.
- ✓ Elimination des corps apoptotiques.
- ✓ Rôle dans la réaction inflammatoire.
- ✓ Rôle d'interface entre immunité innée et adaptative.

## V. REGULATION DU SYSTEME DU COMPLEMENT :

### a) Facteurs plasmatiques :

MOLÉCULE	RÔLE
Inhibiteur de la C1 estérase ou C1 inhibiteur (C1Inh)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Empêche l'activation spontanée de la voie classique en se liant aux enzymes C1r et C1s.</li> </ul>
C4b-binding protein (C4BP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sert de cofacteur au facteur I qui clive le C4b en fragments inactifs (C4c et C4d) = protéine régulatrice des voies classique et des lectines.</li> <li>Accélère la dissociation de la C3 convertase de la voie classique.</li> </ul>
Facteur H	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se lie au fragment C3b et sert de cofacteur au facteur I pour la dégradation du C3b en fragments inactifs.</li> <li>Accélère la dissociation du complexe C3bBb en circulation et à la surface des cellules de l'hôte, advenant une liaison non spécifique.</li> </ul>
Facteur I (inactivateur)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clive le C4b lié à la C4bp ou à la MCP ("membrane cofactor protein") en C4c et C4d.</li> <li>Inactive le C3b lié au facteur H ou au CR1 (C3b-R) en C3bi, puis clive ce dernier en C3c et C3dg.</li> </ul>
Carboxypeptidase N	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agit au niveau des C3a et C5a, libérés suite à la protéolyse du C3 et C5, afin de cliver l'arginine en C-terminale et ainsi inactiver tout ou partie de leur activité chimiotactique.</li> </ul>
Vitronectine (protéine S) et Clusterin	<ul style="list-style-type: none"> <li>bloquent la formation du complexe d'attaque membranaire</li> </ul>
Properdine (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>En se liant spécifiquement au complexe C3bBb, elle le stabilise et augmente d'environ dix fois sa durée de vie.</li> </ul>

### b) Protéines et récepteurs membranaires :

MOLÉCULE	RÔLE
CR1 "récepteur de type 1 du complément" = CD35	<ul style="list-style-type: none"> <li>Présent à la surface des érythrocytes, monocytes/macrophages, neutrophiles, éosinophiles, cellules dendritiques folliculaires, lymphocytes B et lymphocytes T activés.</li> <li>Cofacteur du facteur I dans la dégradation des fragments C4b et C3b</li> <li>Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classiques et alternes.</li> </ul>
MCP "Membrane Cofactor Protein" = CD46	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exprimée sur toutes les cellules sanguines à l'exception des globules rouges, sur les cellules endothéliales, épithéliales et sur les fibroblastes.</li> <li>Agit comme cofacteur au facteur I pour la dégradation des fragments C4b, C3b.</li> </ul>
DAF "Decay accelerating factor" = CD 55	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exprimée sur toutes les cellules du sang (exceptées les cellules NK), et sur les cellules endothéliales et épithéliales.</li> <li>Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classique et alterne.</li> </ul>
HRF "homologous restricting factor" = C8bp + la protectine (CD 59)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrouvée sur une grande variété de cellulaire.</li> <li>Inhibent l'insertion du C9, par interférence avec le site de liaison retrouvé sur le composant C8.</li> </ul>