

## Chapitre 5 : Le système du complément

### Introduction/définition

- Système de défense contre les infections décrit dans le XIX siècle (Jule Bordet-1890).
- Ensemble de protéine circulantes ou membranaires thermolabile (30 protéines environ).
- Fait partie de l'immunité innée → pas de reconnaissance spécifique de la cible.

### Protéines du complément

- Synthétisées majoritairement dans le foie
- Proenzyme (zymogène)
- Désignées par des numéros (C1,...C9) selon l'ordre de la découverte ou facteur B, D,...
- Activation par protéolyse → séparation d'un fragment inhibiteur d'un fragment catalytique
- Les différents fragments interagissent pour former des complexes fonctionnels

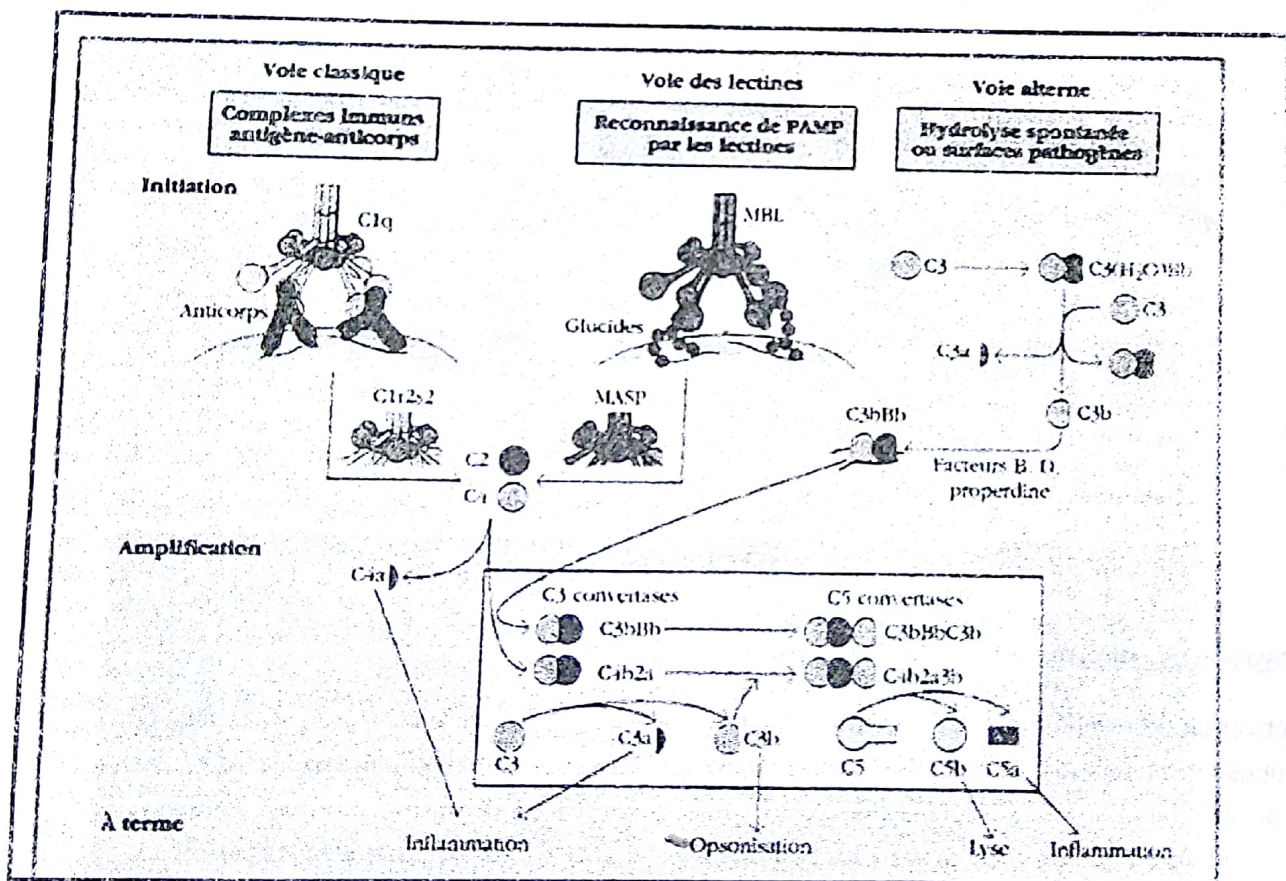


Figure : l'ensemble des protéines du complément



### Fonctions :

- La destruction des agents infectieux par trois mécanismes :
  - L'opsonisation
  - Le recrutement des cellules inflammatoires
  - La destruction par la lyse osmotique
- L'élimination des complexes immuns circulant
- Le contrôle de la réponse inflammatoire,
- La modulation de la réponse immune spécifique.
- L'élimination des corps apoptotiques.

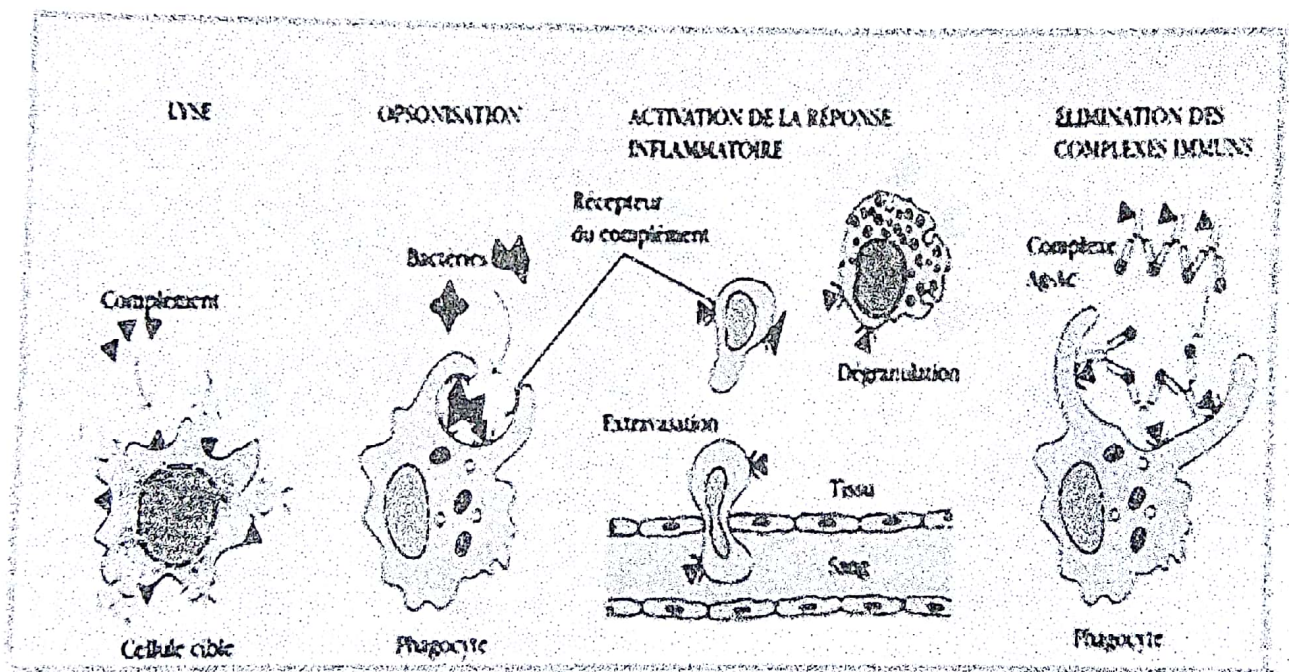


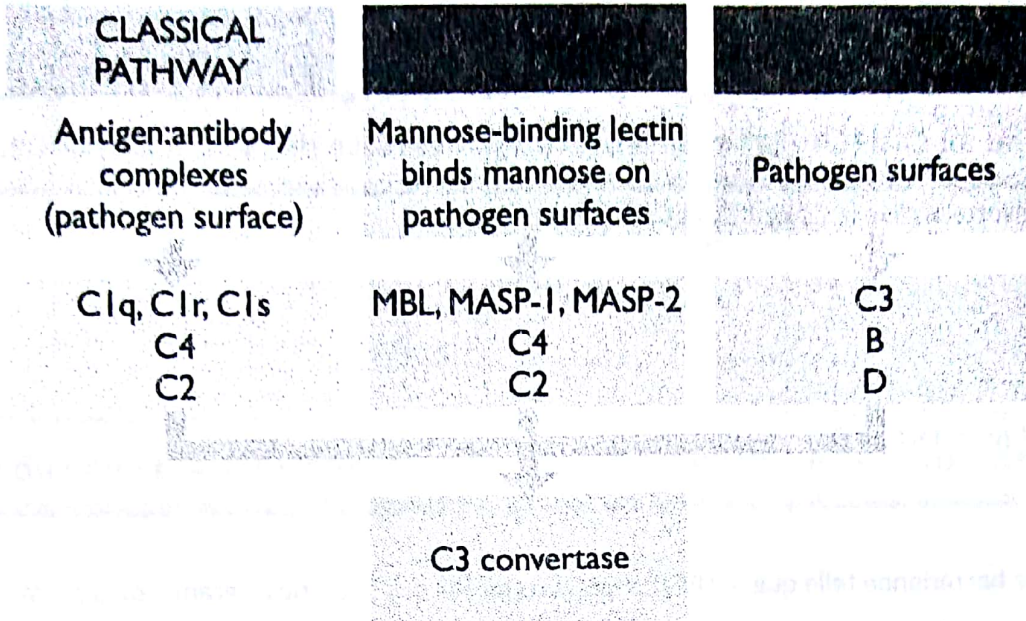
Figure : les différentes fonctions du complément

### Activation du complément :

L'activation du complément est une cascade de réaction de protéolyse successive par le biais de composants chimiques. Il existe trois voies d'activation du système du complément: la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. Les trois voies convergent vers une protéine effectrice du système du complément qui est la C3 convertase ; un complexe enzymatique qui cible la protéine C3.

Le fragment C3b ; le produit du clivage de la protéine C3, initie les différentes voies effectrices du complément.





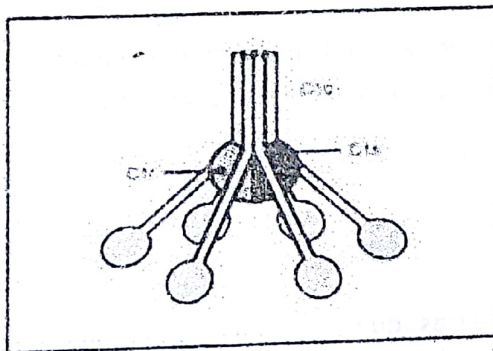
#### a- La voie classique

##### Effecteurs :

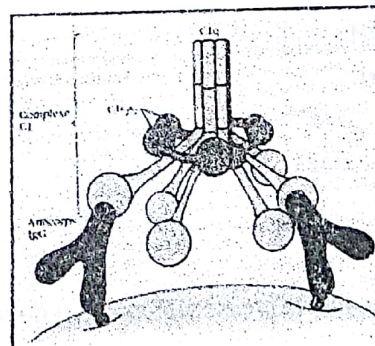
- C1 (un complexe moléculaire constitué de : 1C1q, 2C1r, 2C1s), C2, C4,

##### Activateurs :

- La fixation de la protéine C1q sur le domaine CH2 du Fc des IgG ou sur le domaine CH4 du Fc des IgM → complexe Ag-AC



le complexe moléculaire C1



Reconnaissance et liaison du C1 avec un complexe

##### Étapes :

- 1- La formation d'un complexe C1qC1rC1s → autoactivation du C1r
- 2- C1r activé clive le C1s → activation du C1s
- 3- C1s activé clive le C4 plasmatique → formation de deux fragments : C4a (le petit fragment libéré dans le plasma) et le C4b (le fragment majeur)
- 4- C4b se fixe sur sa cible d'une manière covalente : la protéine C2 plasmatique

- 5- C2 se clive par le C15 → formation de deux fragments : C2b (libéré) et le C2a (possède une activité enzymatique).

**Le C2a reste lié au C4b (C4b2a) et forme la C3 convertase de la voie classique.**

- la C3 convertase clive le C3 en C3a et C3b

#### *La voie alterne*

##### *Effecteurs :*

- C3b, facteur B, facteur D

##### *Activateurs*

- Structure bactérienne telle que le LPS (lipopolysaccharide des bactéries à gram – ou à gram +),
- Virus
- Cellules infectées ou transformées

##### *Étapes :*

- 1- le C3b s'associe avec le facteur B → clivage du facteur B par une sérine protéase sérique le facteur D en Ba et Bb
- 2- le fragment Bb reste associé à C3b et acquiert une activité enzymatique

**Le Bb a reste lié au C3b (C3bBb) et forme la C3 convertase de la voie alterne.**

\* La C3 convertase alterne catalyse le clivage de la protéine C3 en C3b → **voie amplificatrice**

\* Ce complexe enzymatique C3bBb se stabilise en s'associant avec la properdine.

#### *b- La voie des lectines*

##### *Effecteurs :*

MBL (Mannan Binding Lectin): ressemble au C1q de la voie classique

MASP1, 2 et 3 (Mannan Associated Serine Protease) : ressemblent aux C1r et C1s

C4, C2

##### *Activateurs*

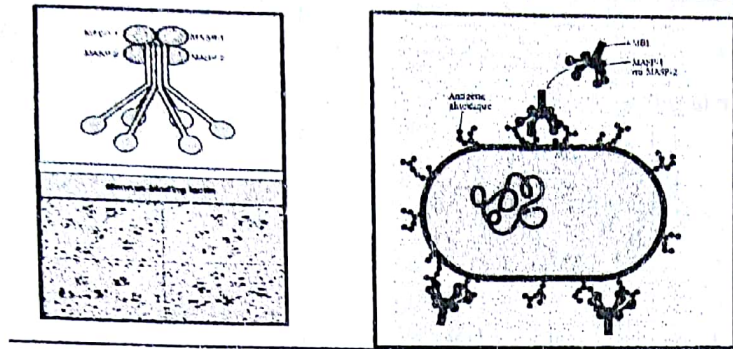
- Structures carbohydrates des microorganismes, MBL

##### *Étapes :*

- 1- Liaison du MASP1, 2 et 3 avec le MBL (protéine de reconnaissance) → activation du MASP → acquiert une activité enzymatique
- 2- MASP activé clive le C4 (en C4a et C4b) et le C2 (en C2a et C2b)



### 3- formation du complexe enzymatique identique à celui de la voie classique (C4b2a)



Association du C4b et du C2a (C4b2a) et forme la C3 convertase de la voie des lectines.

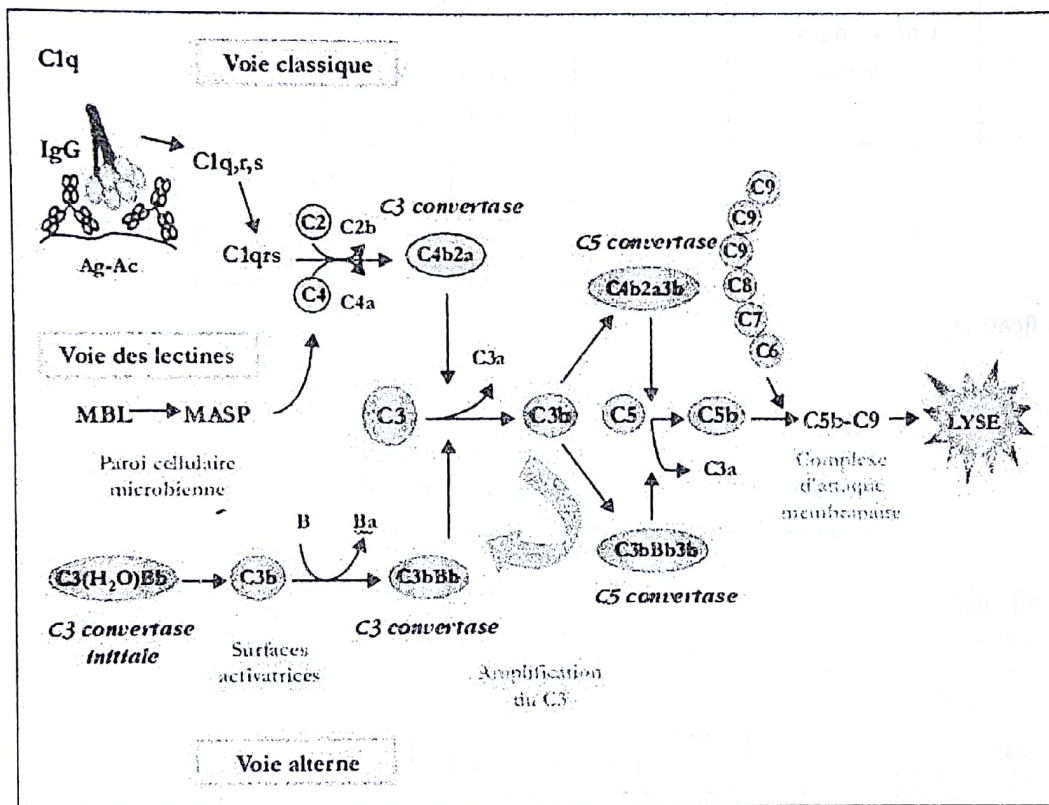
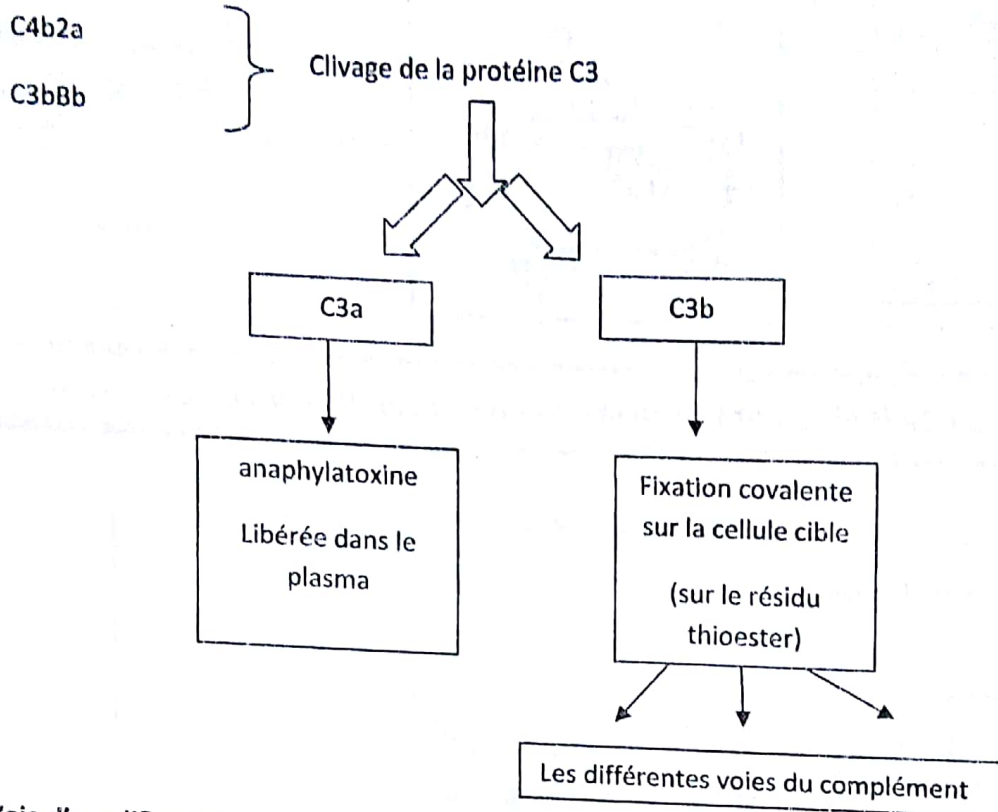


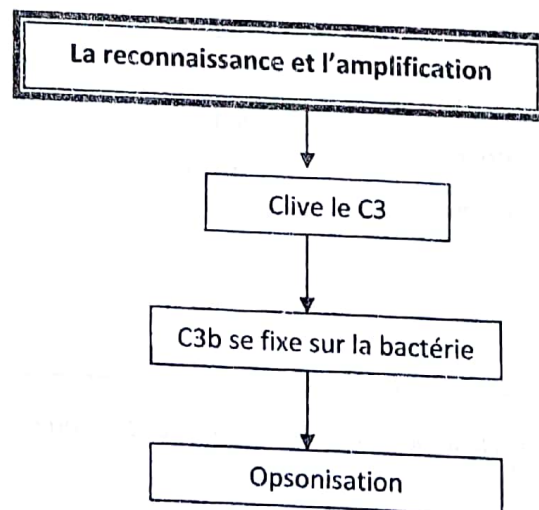
Figure : schéma résumant les trois voies d'activation du système du complément

Les voies effectrices du système du complément

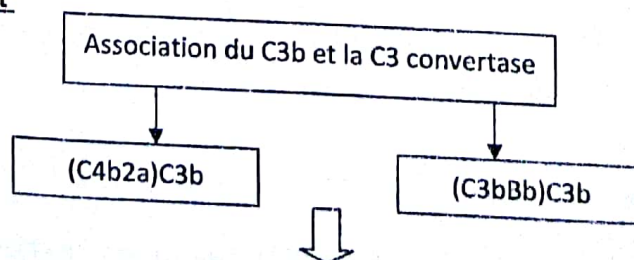


Voie d'amplification :

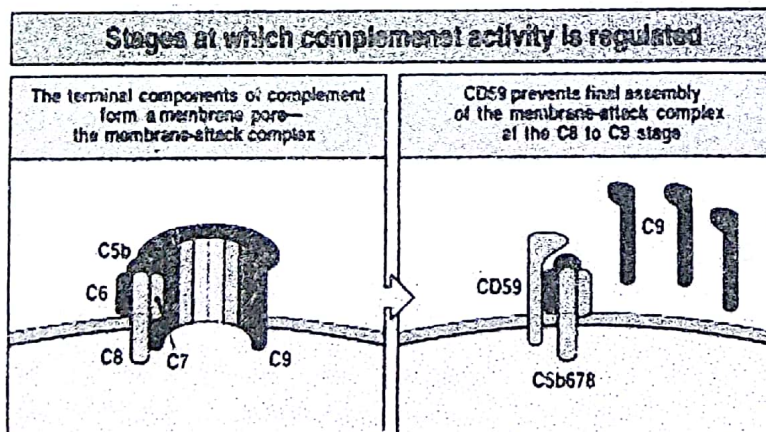
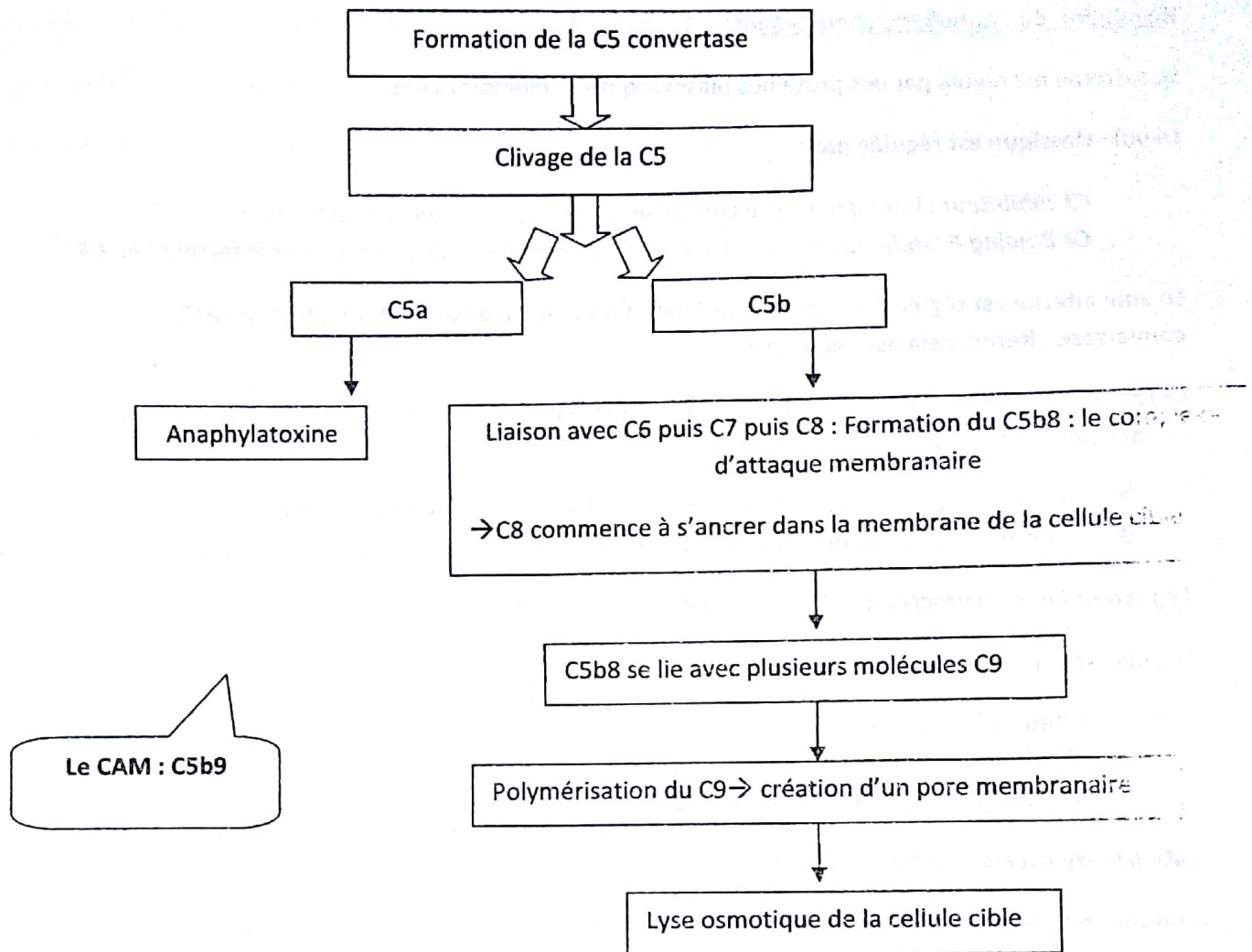
La voie alterne amplifie les deux autres voies → double fonction :



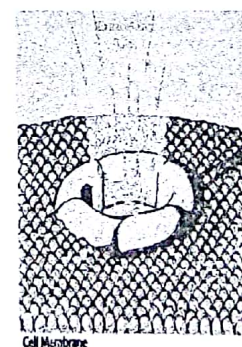
Voie finale du complément







### MAC Causes Cell Lysis and Death



MAC forming pore on cell membrane

**Figure : Formation du complexe d'attaque membranaire et lyse de la cellule cible**

### Régulation du système du complément:

Le système est régulé par des protéines plasmatiques et membranaires :

**La voie classique est régulée par :**

- ✓ **C1-inhibiteur** : interagit avec le complexe C1 → empêche son autoactivation
- ✓ **C4 Binding Protein (C4bp)** : se lie avec le C4 et favorise sa dégradation par le facteur I en C4d

**La voie alterne est régulée en empêchant l'initiation et la favorise la dégradation de la C3 convertase alterne, cela est assuré par :**

**Le facteur H** : joue un rôle dans la discrimination du soi et du non soi grâce à la reconnaissance des surface non activatrice riche en polyanions<sup>1</sup>

- entre en compétition avec le facteur B → contrôle la C3 convertase alterne
- dissociation de la C3 convertase en déplaçant le facteur B

**Le facteur I et ses cofacteurs** : dégradent le C3b mais aussi le C4b

Les cofacteurs sont :

- ✓ Facteur H (circulant)
- ✓ MCP (Membrane Cofactor Protein) ou CD46
- ✓ CR1 (Complement Receptor 1) ou CD35

**DAF (Decay Acceleratin Factor) ou CD55 :**

Comme son nom l'indique, cette protéine membranaire accélère la décomposition de la C3 convertase et la C5 convertase des deux voies classique et alterne → régulation négative

**Le CAM est aussi régulé par :**

**La protéine S** : une protéine plasmatique

**Le CD 59** : une protéine membranaire

Ces deux régulateurs empêchent :

- La formation du complexe C5b7 et C5b8
- La polymérisation du C9

---

<sup>1</sup> polyanions : acide sialique, héparane sulfate et d'autre glycosaminoglycanes



### Modulation de la réponse immunitaire par les fragments d'inactivation du fragment C3

Le C3b peut être clivé par le facteur I en C3bi inactif puis en C3dg.

La liaison C3b avec les cofacteurs du facteur I :

→ Clivage du C3dg en C3d par des enzymes tissulaires

Fragments du clivage du C3 : C3b, C3bi, C3dg et C3d

Ces fragments de clivage interagissent avec des récepteurs sur les cellules immunitaires

#### Récepteurs des fragments du clivage du C3 :

- ✓ CR1 (CD35) sur les globules rouges
- ✓ CR2 (CD21)
- ✓ CR3 (CD11b/CD18)
- ✓ CR4 (CD11c/cd18)

- ✓ Opsonisation de l'agent pathogène par C3b :  
→ Participation à la phagocytose, à la présentation de l'Ag et à la modulation de la réponse immunitaire spécifique (LB/LT)
- ✓ Élimination des complexes immuns liés au C3b (lié à CR1cd35)  
→ transporté par les GR au foie → Phagocytose par les Cellules Kupffer (exprimant le CR3 et le CR4)  
→ par les cellules phagocytaires circulantes

#### Rôle des fragments C3a et C5a :

Ces de petites protéine appelées *les anaphylatoxines* formés après la dégradation des protéines C3 et C5 par la C3 convertase et la C5 convertase, ils jouent plusieurs rôles dans la réponse inflammatoire :

- 1- chimiotactisme des cellules inflammatoires (MO, monocytes, PNN) ainsi que les LB et LT, et cela grâce à des récepteurs sur leurs surfaces : le C3aR (CD88) et le C5aR (C5L2).
- 2- activation des cellules endothéliales et des plaquettes
- 3- induisent la production des cytokines proinflammatoires et des chimiokines

#### Complément et pathologies :

Le système du complément a été impliqué dans plusieurs pathologie : les allergies, les maladies autoimmunes, le rejet de greffes...

ce qui a fait de lui une cible particulière de plusieurs molécules à visées thérapeutiques