



Le système du complément

Introduction

Il y a presque un siècle BORDET démontra qu'au moins deux facteurs sériques étaient nécessaires à la lyse de globules rouges ou de bactéries par le sérum d'animaux immunisés : l'un, thermostable, apparaissant spécifiquement après immunisation : c'est l'anticorps ; l'autre, présent en permanence dans le sérum indépendamment de toute immunisation, thermolabile, d'abord nommé alexine par BUCHNER (du grec = défendre), puis complément par EHRLICH. Rapidement, au début du siècle, il apparaissait que le complément n'était pas un composant sérique unique mais un ensemble de facteurs activés séquentiellement.

Définition

Le complément fait partie de l'immunité innée ; il est constitué d'un ensemble de 35 protéines solubles et membranaires. Toutes ces protéines circulent à l'état inactif (sauf le facteur D) n'acquérant leur activité protéolytique ou biologique qu'après protéolyse limitée. L'activation des différents composants du complément se fait en cascade.

Nomenclature

Chacun des composants de la voie classique et de la voie effectrice commune (ou voie terminale) est noté par la lettre C suivie d'un chiffre (ex. C1, C4).

Les composants de la voie alterne sont appelés facteurs et désignés par une lettre majuscule, ex. facteur B, facteur D, properdine (P).

Les fragments de clivage enzymatique sont représentés par des lettres minuscules : ex. C4a, C4b.

Les formes actives des composants sont représentées recouvertes par une barre horizontale, ex. C1r, C1s.

La lettre i désigne une molécule inactive, ex. C3bi.

Voies d'activation

♥ 1. Voie Classique

a. Activateurs

La première à avoir été découverte, la voie classique est en fait la plus récente d'un point de vue évolutif. Elle est généralement initiée par les complexes antigène-anticorps, mais certains agents pathogènes et d'autres structures telles l'ADN, la protéine C-réactive, la β -amyloïde ou les corps apoptotiques peuvent aussi initier la cascade d'activation.

La fixation du premier composant du complément, C1q, au fragment Fc des immunoglobulines dépend de la classe et de la sous classe de ces dernières : chez l'homme seules les IgM, IgG1 et IgG3 sont capables de fixer le C1q. Le site de liaison se situe sur le domaine CH2 des IgG et CH3 des IgM. Inaccessible à l'état natif, ces Ac

sont capables de l'exposer après fixation de l'antigène. L'activation du complément nécessitant la fixation de 2 têtes globulaires du C1q, les IgM sont plus efficaces que les IgG pour l'initiation de l'activation du complexe C1 (IgM pentamérique) puisqu'une molécule d'IgM suffit là où il faut 2 molécules d'IgG déposées à la distance adéquate pour lier efficacement le C1q.

b. Déroulement de l'activation

Le premier composant de la voie classique, C1, est un complexe comprenant une volumineuse unité de reconnaissance appelée C1q et des enzymes qui consistent en une paire de molécules de C1r et une autre de C1s. l'assemblage du complexe C1 nécessite du Ca^{2+} , la voie classique étant dès lors inactive en absence de cet ion.

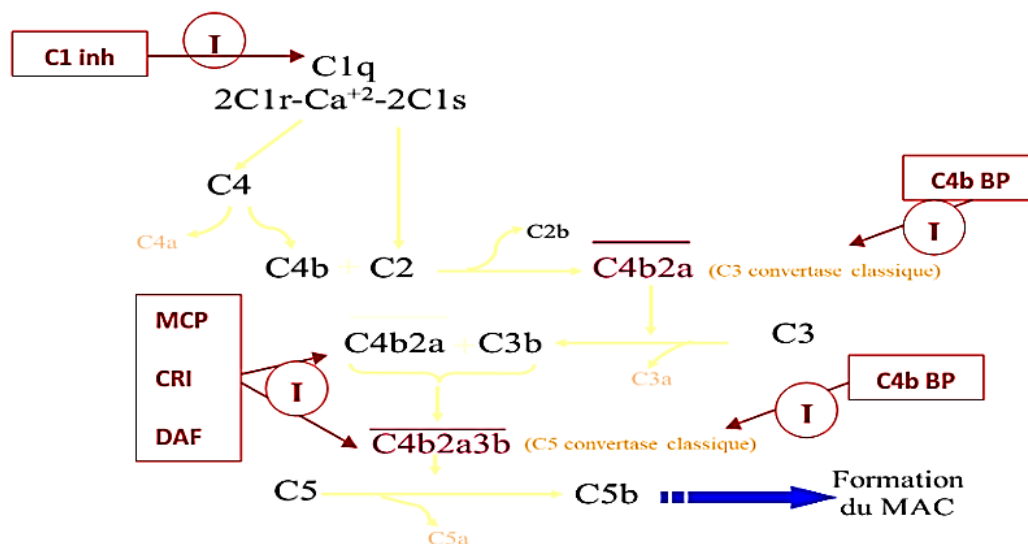
Le C1q a une structure particulière, formée par l'assemblage de 18 chaînes polypeptidiques possédant une extrémité N-terminale présentant une homologie avec le collagène. L'extrémité C-terminale de chaque trois chaînes est associée en une structure globulaire de telle sorte, qu'en microscopie électronique, le C1q ressemble à un « bouquet » : les tiges (extrémité N-terminale "collagen-like") sont impliquées dans la liaison aux dimères C1r-C1s alors que les têtes (portion globulaire C-terminale) interviennent dans la liaison au Fc des immunoglobulines.

L'activation du C1 se fait en trois étapes :

- (1) Fixation du C1q à l'activateur,
- (2) Activation autocatalytique du proenzyme C1r en C1r,
- (3) Conversion par celui-ci du proenzyme C1s en C1s.

Le C1r et le C1s sont deux protéases à sérine.

La fixation du C1q par ses structures globulaires entraîne un changement de conformation spatiale qui aboutit à l'autoactivation catalytique du C1r. C1r activé clive à son tour C1s dévoilant son activité estérasique qui va s'exercer sur 2 substrats : C4 et C2.



C1s clive C4, une protéine plasmatique, ce qui :

- Libère un petit fragment C4a ; et
- Expose un groupe thioester labile dans le grand fragment C4b.

Par ce thioester hautement réactif, C4b s'attache de manière covalente à la surface activatrice.

C4b se lie à C2 qui est ainsi soumis au clivage par C1s, ce qui :

- Libère le fragment C2b ; alors que
- C2a reste associé à C4b fixé à la surface activatrice

Le complexe C4b2a constitue la C3 convertase classique. Elle clive la C3 en :

- Un petit fragment C3a ; et
- Expose un groupe thioester labile dans le grand fragment C3b qui se fixe sur le complexe C4b2a pour former la C5 convertase classique. C4b2a3b clive C5 en C5a (libéré) et C5b qui se fixe sur la membrane activatrice (ne s'associe pas à la C5 convertase)

Le clivage de C5 est l'étape enzymatique finale de la voie classique.

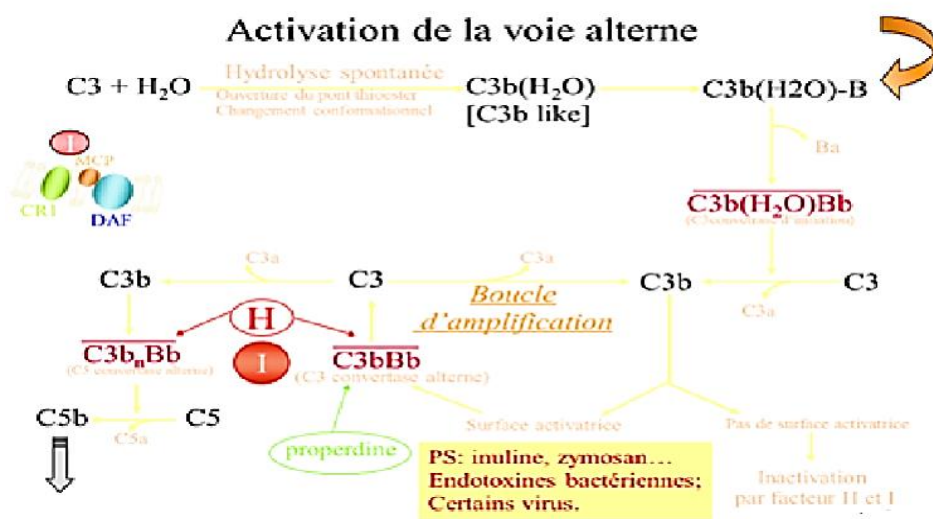
Remarque : à chaque fixation d'une fraction, il y a apparition de néoépitopes qui permettent la fixation des fractions suivantes.

♥ 2. Voie Alterne

a. Activateurs

Cette voie peut être activée par : bactéries, LPS, virus, IgA agrégées, GR xénogéniques (acide sialique).

b. Déroulement de l'activation



Bien que le pont thioestersoit protégé de l'action de l'eau dans la molécule de C3 natif, il est quand même susceptible à unehydrolyse spontanée lente capable de générer à bas bruit dans le plasma une molécule de typeC3b ("C3b-like" ou C3 [H₂O]).

En présence d'une membrane activatrice, C3b se fixe sur cette membrane. La phase d'amplification fait intervenir deux composants les facteurs B et D et est initiée lorsque des molécules de C3b se complexent avec le facteur B, en présence d'ions magnésium ; la voie alternative étant inactive en absence de cet ion, pour former un complexe réversible le C3bB. Le facteur B, est alors soumis à l'action du facteur D, qui est la seule enzyme du complément à circuler sous forme active. Il libère un fragment Ba relargué dans la phase fluide alors que l'autre fragment Bb reste lié au C3b. Le complexe C3bBb est la C3-convertase alterne analogue au C4b2a de la voie classique. Elle clive le C3 en C3a et (C3b). Le C3b, est lui-même constituant de la C3-convertase alterne→ boucle d'amplification permettant d'éviter la consommation totale du C3 et du facteur B.

Il s'en suit une protéolyse de plusieurs autres molécules de C3 et l'attachement de plusieurs molécules de C3b à la surface de la membrane activatrice.

Le C3b produit de l'activité enzymatique de la C3 convertase alterne sur C3 se fixe sur C3bBb \rightarrow (C3b)₂Bb = C5 convertase alterne.

La C3 convertase alterne a une durée de vie très limitée nécessitant l'intervention d'une protéine pour la stabiliser : la Properdine.

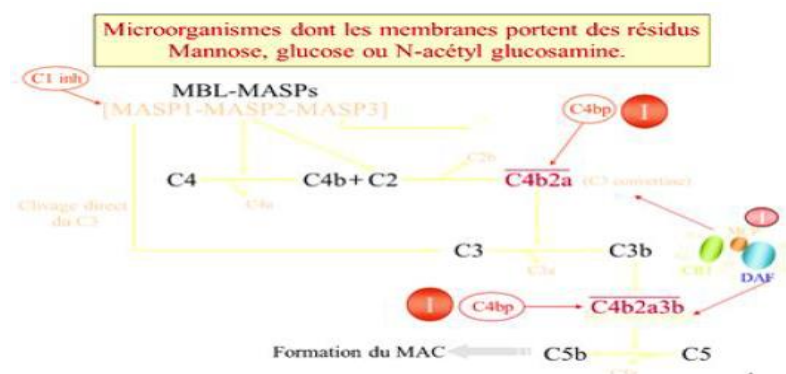
La C5 convertase clive C5 en C5a libéré et C5b qui se fixe sur la membrane activatrice.

♥ 3. Voie des Lectines

a. Activateurs

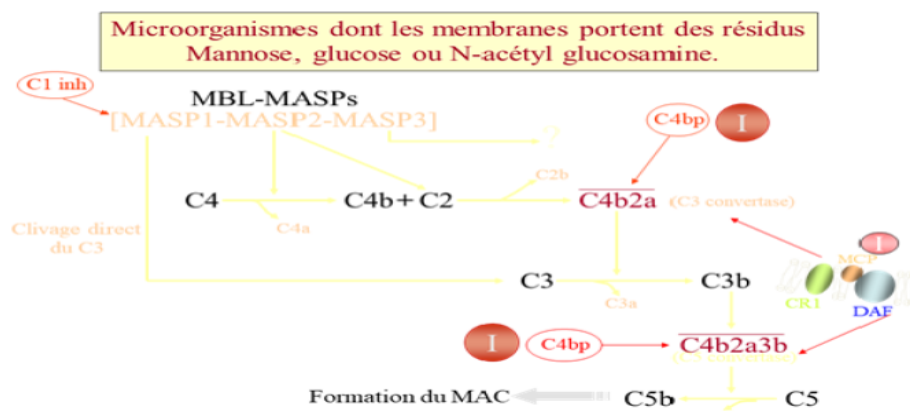
Glucides exprimés à la surface de certains pathogènes : mannose, glucose, N- acétylglucosamine, fucose.

b. Déroulement de l'activation



La voie des lectines est initiée par la liaison de lectines dépendantes du calcium, telles la mannan-bindinglectin (MBL), la L-ficoline et la H-ficoline à la surface d'une grande variété de microorganismes. La molécule prototypique de l'activation via la voie des lectines est la MBL, qui ressemble structurellement au C1q, mais qui possède un domaine de reconnaissance des carbohydrates permettant sa liaison spécifique aux sucres terminaux de glycoprotéines, tels qu'exprimés à la surface de microorganismes. La MBL circule en association avec des enzymes de type sérine protéase nommées MASP-1 (mannan-bindinglectin-associated serine protease- 1) et MASP-2. 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 alors le C4, tout comme le C1s le fait à l'intérieur de la voie classique. De même, la protéolyse du C2 mène à la formation du complexe C4b2a, qui constitue une convertase C3 similaire à celle de la voie classique. L'activation de la cascade suit alors le même patron que celui observé dans la voie classique.

♥ 4. Voie Effectrice Commune



Sur la molécule de C5b nouvellement formée apparaît transitoirement un site de liaison aux membranes. Ce site de liaison est stabilisé par l'adjonction de C6 et l'addition de C7 permet l'ancrage du complexe C5b67 dans la couche lipidique des membranes. Le C8 se lie au complexe C5b-7. Cette liaison nécessite la présence de calcium et induit un changement conformationnel qui permet au C8 de pénétrer dans la partie hydrophobe de la membrane. Le C5b-8 a tendance à pénétrer partiellement les membranes et initier une réaction de lyse très lente.

L'interaction du C5b-8 avec le C9 entraîne une polymérisation de 9 à 18 molécules de C9 constituant le complexe d'attaque membranaire MAC qui entraîne la lyse de l'agent pathogène par choc osmotique.

Régulation

♥ 1. Protéines Solubles

• C1inh :

- Protéine de 105 KDa sous sa forme native.
- Protéine de 96KDa sous sa forme clivée.
- Protéine monocaténaire.
- Dissociation du complexe C1
- Inhibition du C1s
- Inhibition de la voie des lectines par le même mécanisme.
- Inhibition de C3b de la voie alterne.
- Régulateur important de la kallikréine et des facteurs XI et XII activés du système de la coagulation.

• C4 Binding Protein (C4- BP):

- Protéine heptamère.
- Liaison à quatre (04) molécules de C4.
- Dissociation de la C3 convertase classique
- Empêche d'autres C2a de se fixer sur C4b
- Co facteur pour le facteur I (Inactive le C4b)

• Facteur I : activité sérine protéase

- Glycoprotéine bicaténaire.
- Clive le C4b après son inhibition par C4 BP
- Clive C3bi

• Facteur H :

- Monomère glycosylée.
- Dissociation de la C3 convertase alterne
- Empêche le facteur B de se fixer à C3b

- Inactive C3b → C3bi (co facteur pour le facteur I).

- **Carboxypeptidase N :**

- Inactivation des anaphylatoxines (C3a et C5a) par clivage de la chaîne polypeptidique avant le résidu Arg C terminal.

- **Protéine S et Clusterine:**

- Empêche l'ancrage membranaire du complexe C5b-7

♥ 2. Protéines Membranaires

- **CR1 (CD35) :**

→ Monocaténaire.

→ Nombreuses SCR.

- Agit en tant que cofacteur au facteur I dans la dégradation des fragments actifs C4b et C3b

- Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classique et alterne, C4b2a et C3bBb.

- **DAF (Decay Accelerating Factor) = CD55:**

→ Glycoprotéine.

- Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classique et alterne, C4b2a et C3bBb.

- **MCP (Membrane Co factor Protein) = CD 46:**

→ Glycoprotéine sous forme de sous unités répétitives.

→ N'existe pas à la surface du GR.

- Agit comme cofacteur au facteur I pour la dégradation des fragments actifs C4b et C3b.

- **CD 59 :**

→ Protéine constitutive.

- Inhibe l'insertion de la composante terminale du complexe d'attaque membranaire, le C9, par interférence avec le site de liaison sur la composante précédente dans la cascade d'activation, soit le C8.

Récepteurs du complément

♥ 1. CR1

Le C3b et le C4b interagissent avec un récepteur, appelé CR1. Le CR1 est retrouvé sur les globules rouges, les lymphocytes B certaines sous-populations de lymphocytes T, les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques réticulaires et les érythrocytes.

Les effets biologiques du CR1 sont variés et sont fonction du ligand et du type cellulaire qui exprime le récepteur.

Ils sont au nombre de quatre :

- il inhibe l'activation du complément en contrôlant les C3/C5 convertases classique et alterne.

- Il participe à la clairance des complexes immuns portant du C3b. La fixation de ces derniers au globule rouge protège contre les risques de dépôts tissulaires et permet leur livraison dans les sites privilégiés (foie, rate) où ils seront dégradés par les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial. Le globule rouge, équipé de DAF dans sa membrane, est ainsi protégé contre la formation de C3-convertase à sa surface par les complexes immuns transportés en l'état puisqu'il n'y a pas, par contre de MCP susceptible de favoriser leur clivage par le facteur I.

- Il permet l'opsonisation par les macrophages ou les polynucléaires de particules ou de microorganismes recouverts de C3b favorisant ainsi leur phagocytose.

- il participe à la régulation de la réponse immunitaire: régulation de la production d'immunoglobulines par liaison aux lymphocytes, production de lymphocytes mémoire par liaison aux cellules dendritiques.

♥ 2. CR2

Il reconnaît le C3dg/C3d et le virus d'Epstein Barr (EBV). Il n'est retrouvé qu'à la surface des lymphocytes B et des cellules dendritiques folliculaires. Le CR2 intervient dans la régulation de la réponse immunitaire par activation des lymphocytes B et dans l'induction de lymphocytes B mémoire par liaison aux cellules dendritiques.

Le FDC possède à la surface de ses prolongations des CR2 grâce auquel ils présentent de manière prolongée les antigènes qui sont associés au C3b aux lymphocytes B pour son activation.

♥ 3. CR3 et CR4

Ils appartiennent à la famille des molécules d'adhérence cellulaire, les intégrines. Ils fixent le fragment C3bi et sont retrouvés à la surface des cellules phagocytaires (monocytes, macrophages, granulocytes) et des cellules folliculaires dendritiques. Ils interviennent dans les phénomènes d'opsonisation et de phagocytose pour les particules ou les cellules recouvertes de C3bi.

récepteurs	ligands	Distribution cellulaire	Fonctions biologiques
CR1 (CD35)	C3b, C4b, iC3b, C3c C1q, MBL	-érythrocytes, monocytes, macrophages, PN, lymB, lymT, NK; -CDF, podocytes des glomérules rénaux.	opsonisation ⇒ phagocytose; -Clearance des CI; -régulation des C3 et C5 convertases; -cofacteur du facteur I.
CR2 (CD21)	iC3b, C3dg, C3d, C3b; EBV	-lymB; -CDF; -cellules épithéliales du nasopharynx	régulation de la réponse B+++; -infection EBV.
CR3 (CD11b/CD18) (Ou MAC-1)	iC3b PSbac ICAM-1	Monocytes, macrophages, PNN, NK; -CDF.	opsonisation ⇒ phagocytose; -adhésion leucocytaire.
CR4 (CD11c/CD18) (Ou P150,95)	iC3b ICAM	monocytes, macrophages, PNN, NK; -CDF.	-opsonisation ⇒ phagocytose; -adhésion leucocytaire.

Fonctions biologiques du complément

♥ 1. Lyse d'agents pathogènes

C'est la seule action du complément qui ne fait pas intervenir une liaison à un récepteur. Par activation du MAC le complément entraîne directement la lyse osmotique des agents pathogènes.

♥ 2. Rôle dans l'inflammation

La libération des fragments de faible poids moléculaire des composantes C3 et C5 lors de leur protéolyse (C3a et C5a nommées anaphylatoxines) mène au recrutement de leucocytes au site d'activation du complément par un phénomène appelé chimiotactisme. Ces molécules induisent également la contraction de cellules musculaires lisses et la vasodilatation, laquelle est engendrée par libération d'histamine suite à la dégranulation de basophiles et de mastocytes. Il s'en suit une augmentation du débit sanguin au site d'inflammation. Ces effets des anaphylatoxines sont médiés par l'interaction de ces molécules à leurs récepteurs respectifs à la surface de certains types cellulaires (C3aR et C5aR).

♥ 3. Opsonisation/ Phagocytose

La déposition du C4b et du C3b ou de ses fragments inactivés résultant de sa dégradation par l'action du facteur I (iC3b, C3d, C3dg), phénomène appelé opsonisation, mène à une reconnaissance de la part de cellules exprimant des récepteurs spécifiques et engendre l'élimination par phagocytose.

4. Elimination des complexes immuns et des corps apoptotiques

Les agents étrangers, qui sont reconnus par les immunoglobulines spécifiques ou non spécifiques, forment des complexes immuns qui activent le complément. Cette activation mène à la solubilisation des complexes immuns, par interférence avec les interactions entre portions Fc d'immunoglobulines, afin d'éviter leur dépôt dans divers tissus. Ces complexes immuns solubilisés via la déposition de fragments activés ou inactivés du complément (C3b, C4b, iC3b) sont reconnus par les érythrocytes via le CR1 et transportés pour élimination dans le système réticulo-endothélial. De plus, la voie classique du complément est directement activée à la surface de corps apoptotiques. La déposition de fragments du complément entraîne l'élimination des corps apoptotiques par l'intermédiaire des récepteurs du complément (C1qR, CR1, CR3, CR4).

♥ 5. Rôle dans la réponse immunitaire spécifique

Les composantes C4 et C3, de même que les récepteurs CR1 et CR2, semblent cruciaux dans la génération et le maintien d'une réponse immune efficace. Un antigène portant des fragments issus du C3 engendre un développement d'anticorps spécifiques énormément plus élevé qu'en leur absence : Les cellules B immatures fixent directement les particules étrangères par le BCR qui reconnaît l'Ag spécifique dans la particule ; et par CR2 qui reconnaît C3d qui y est attaché. Cette double liaison déclenche la maturation des cellules B.