

Plan de travail

- I. Historique.
- II. Les différents composants du complément.
- III. Le mécanisme d'activation du complément.
- IV. Contrôle de l'activation du système du complément.
- V. Rôle du complément.
- VI. Exploration du système du complément.
- VII. Conclusion.
- VIII. Référence.

Historique

**1898 Jules
BORDET**

montre que la lyse des globules rouges ou de bactéries nécessite la conjonction de deux facteurs du sérum :

Un thermorésistant apparaissant après immunisation

un thermosensible présent dans le sérum avant immunisation dénommé d'abord **alexine** puis **complément**.



L'activité bactéricide de l'agent thermorésistant ne pouvait s'exprimer qu'en présence de cet agent thermosensible qui serait en quelque sorte de complément à cette activité.

LES DIFFERENTS COMPOSANTS DU COMPLEMENT

Composants du complément

→ 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)

→ Le chauffage à 56°C pendant 30 min détruit le C1, C2 et B.

Biosynthèse des protéines du complément

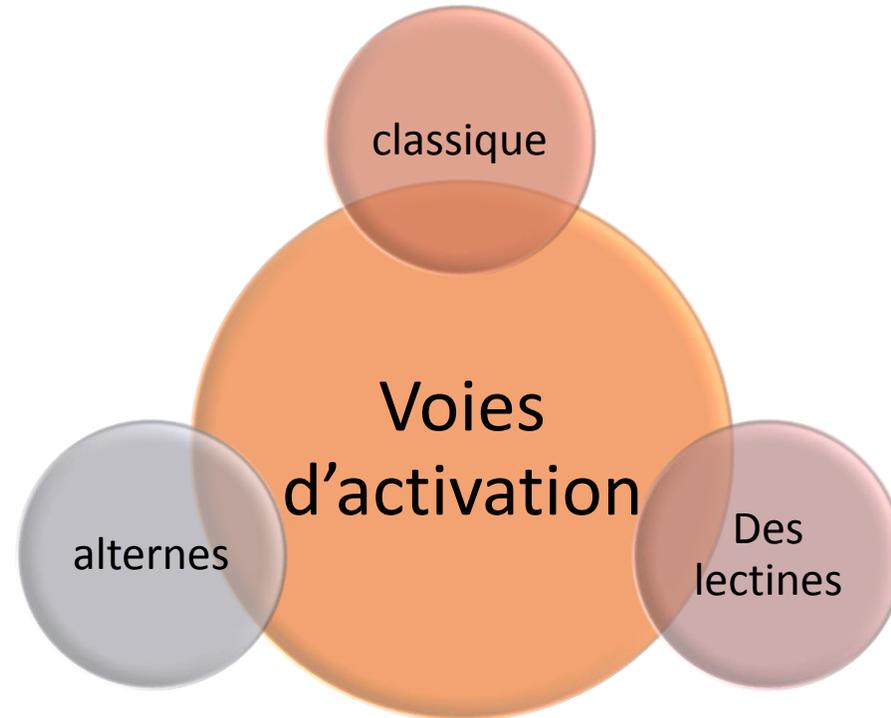
→ Synthèse assurée par 4 sortes de cellules :

Lieu de synthèse	Composants
Hépatocytes	C3, C6, C8, C9, B, C1inh
Macrophages-monocytes	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C1inh B, D, P, I, H
Cellules épithéliales : ➤ Foie ➤ Intestin grêle ➤ Thymus ➤ Tractus urogénital	C1q, C1r, C1s
Fibroblastes	C4, C3

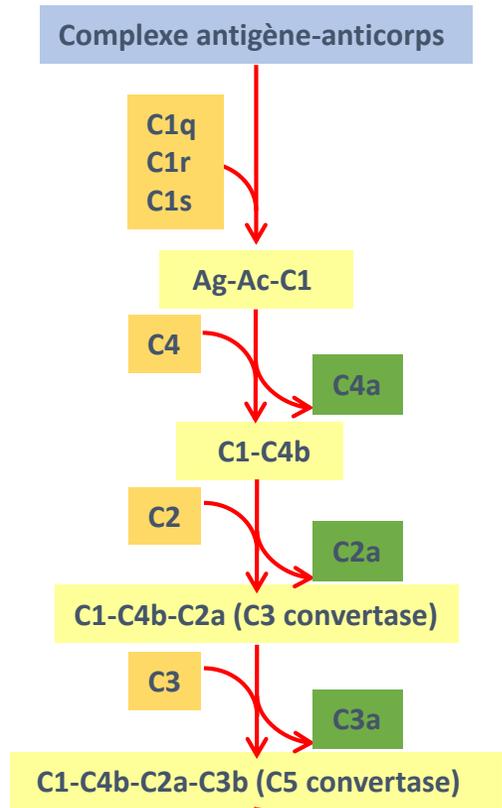
→ Taux de renouvellement élevé : demi-vie = 24 à 48 heures.

MECANISMES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT

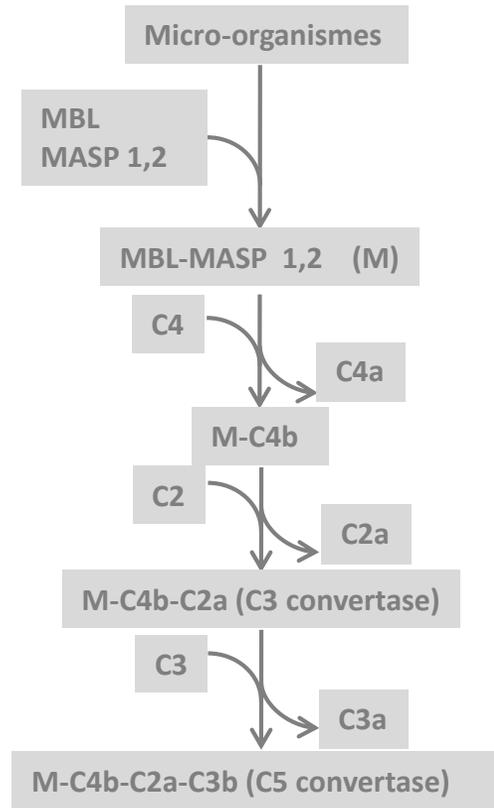
Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatiques via une série de réaction enzymatiques.



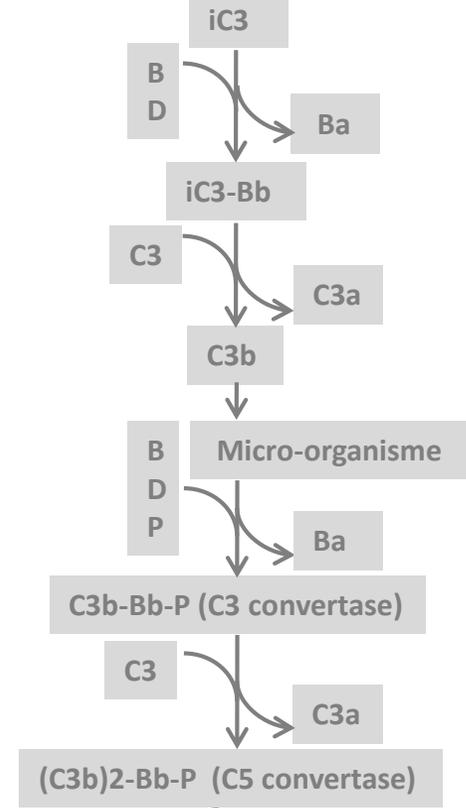
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES



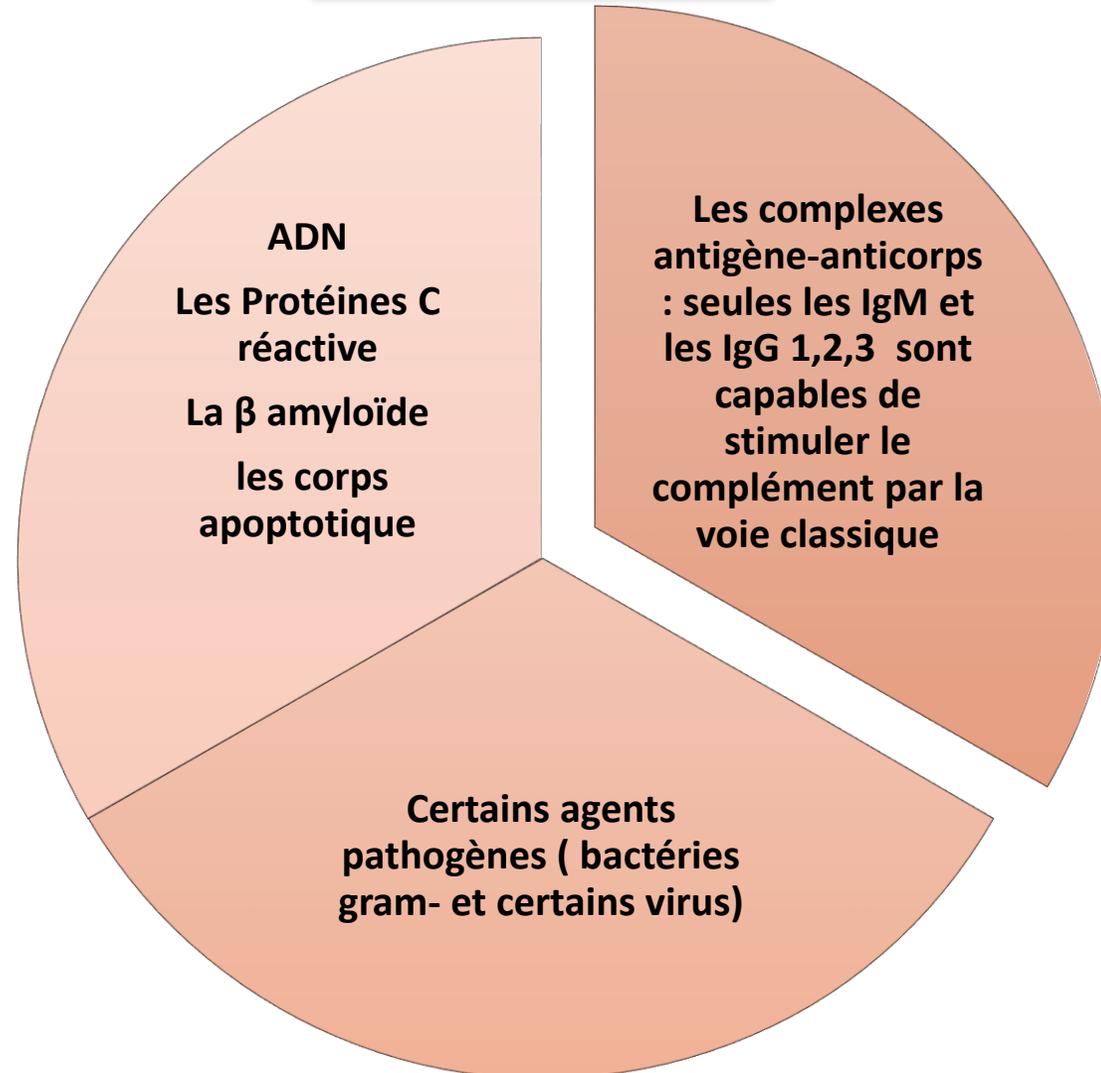
LA VOIE ALTERNE



C5b-C6-C7-C8-(C9)n complexe d'attaque membranaire

1. La voie classique

Initiateurs



1. La voie classique

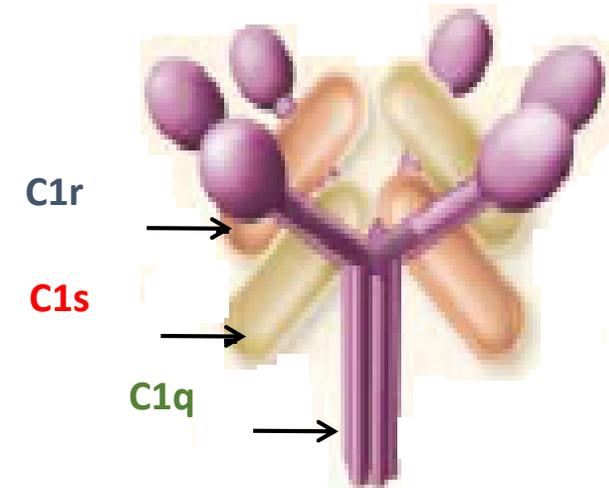
Mécanisme d'activation de la voie classique

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

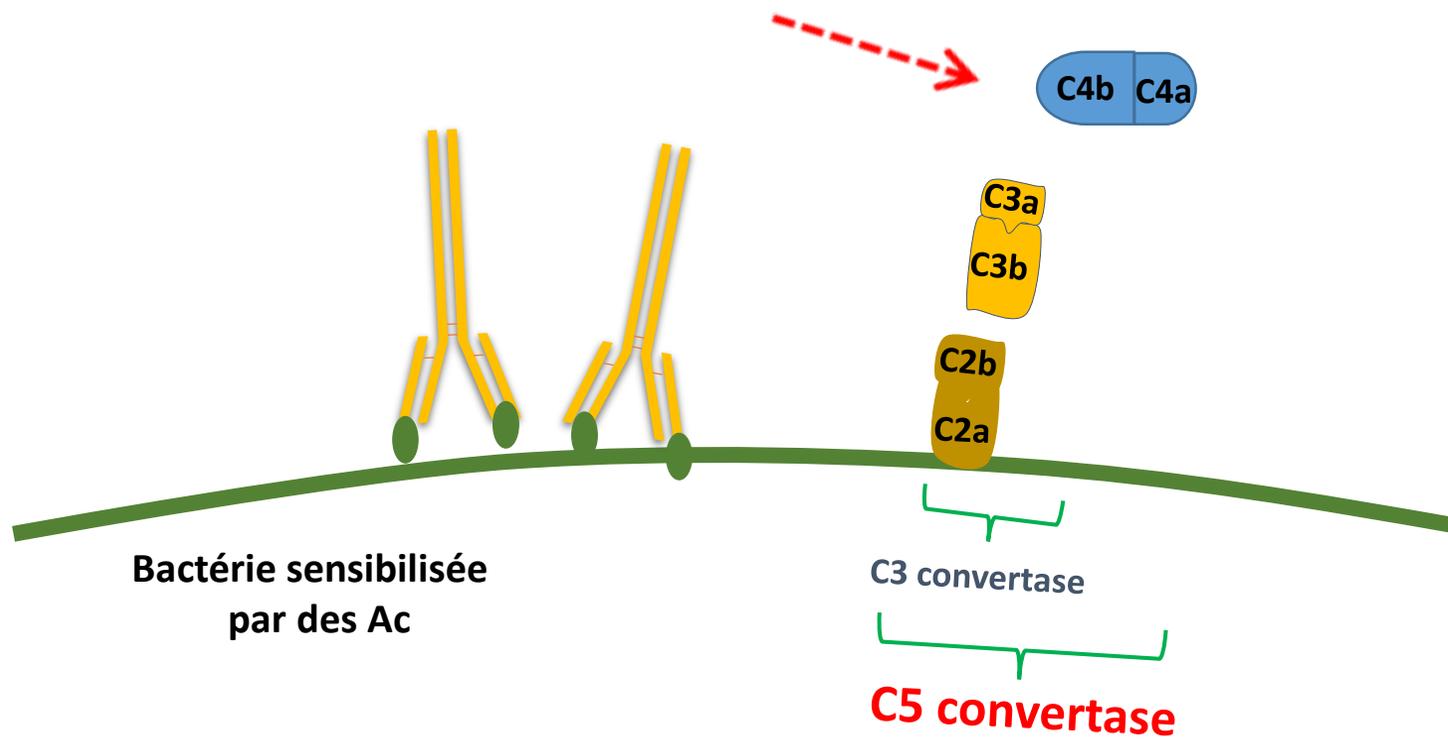
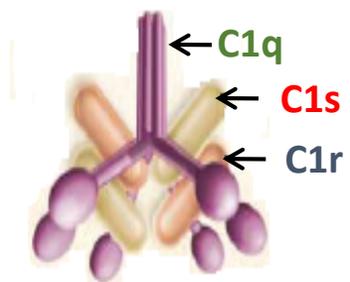
Le C1q possède une structure complexe comprenant 6 têtes globulaires connectées à une région centrale par des brins de structure apparentée au collagène (structure en bouquet de tulipes)

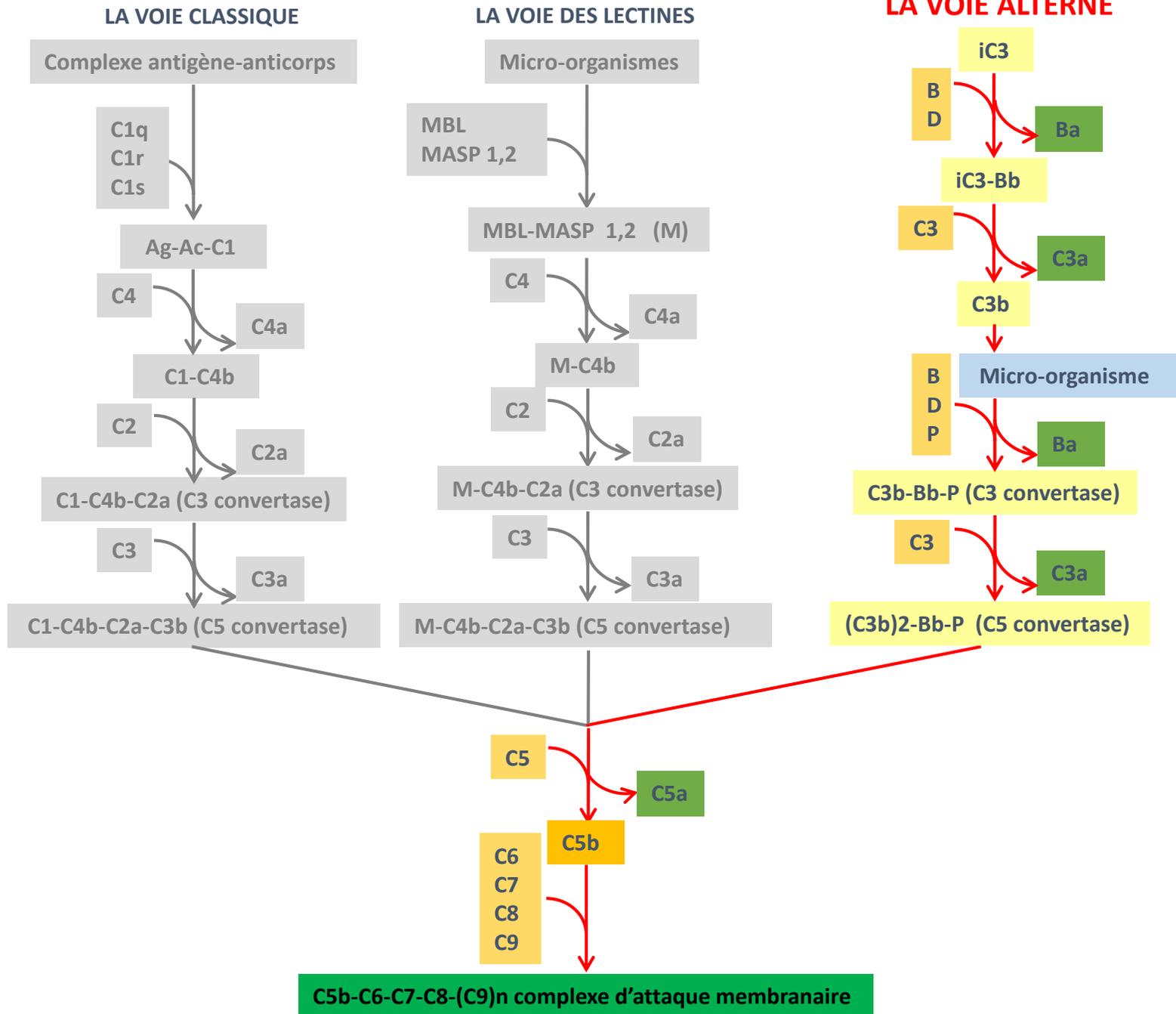
Un site de fixation à l'activateur est présent sur chacune des 6 têtes globulaires.

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



1. La voie classique





Moins efficace que la voie classique.

Ne requiert pas la présence d'AC = **élément de l'immunité innée.**

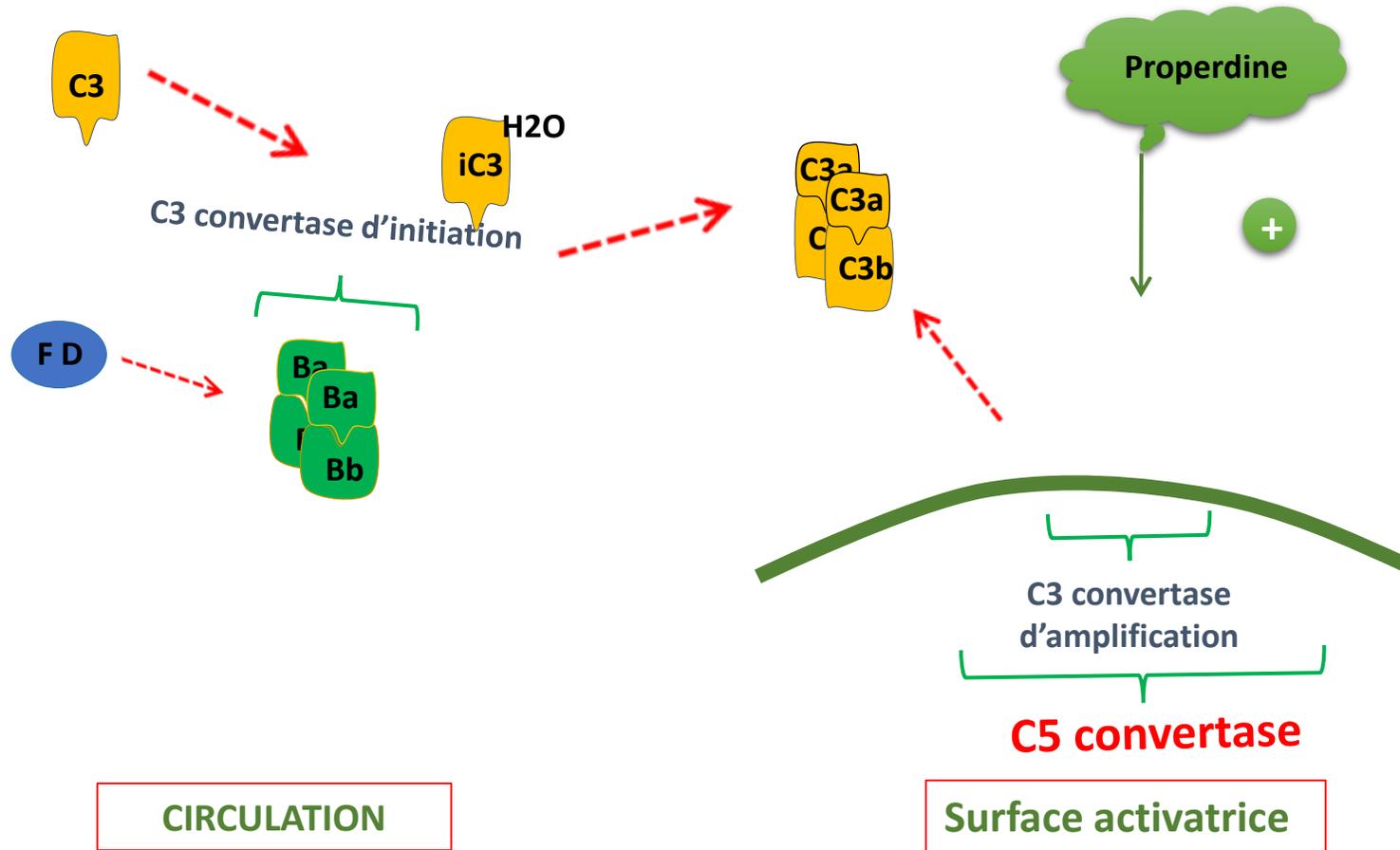
Initiée principalement par des pathogènes et particules d'origine microbienne :

- Nombreuses souches de bactéries Gram - et Gram.
- Lipopolysaccharides des bactéries Gram- et acide teichoïque des bactéries Gram+.
 - Parois cellulaires des champignons et levures.
 - Certains parasites(trypanosomes).
- Certains virus et certaines cellules infectées par un virus.

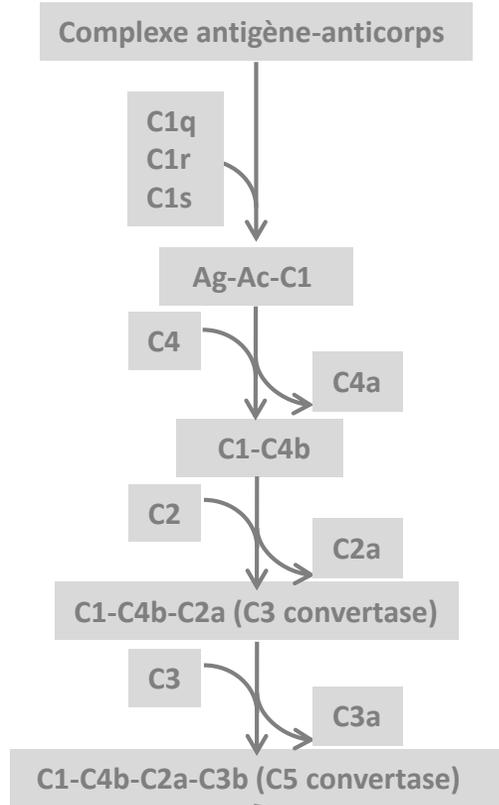
Autres initiateurs :

- Certaines cellules tumorales.
 - IgA agrégés.
- Erythrocytes hétérologues (lapin, souris, poulet).
- Polymères anioniques : sulfate de dextran.

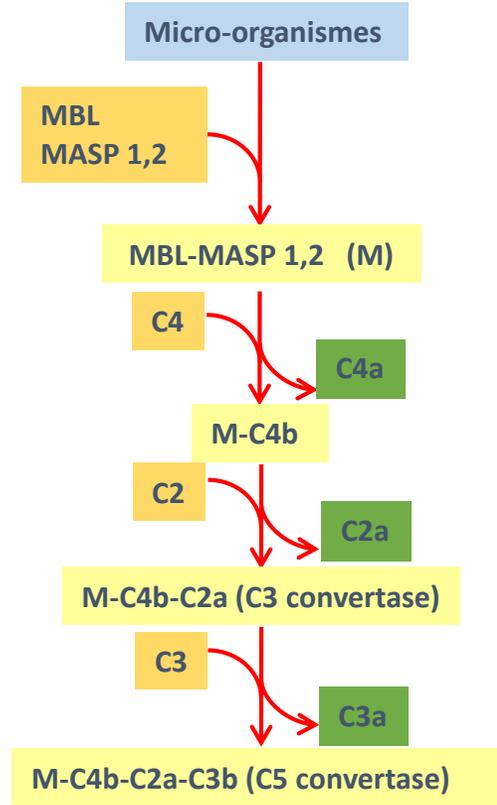
2. La voie alterne



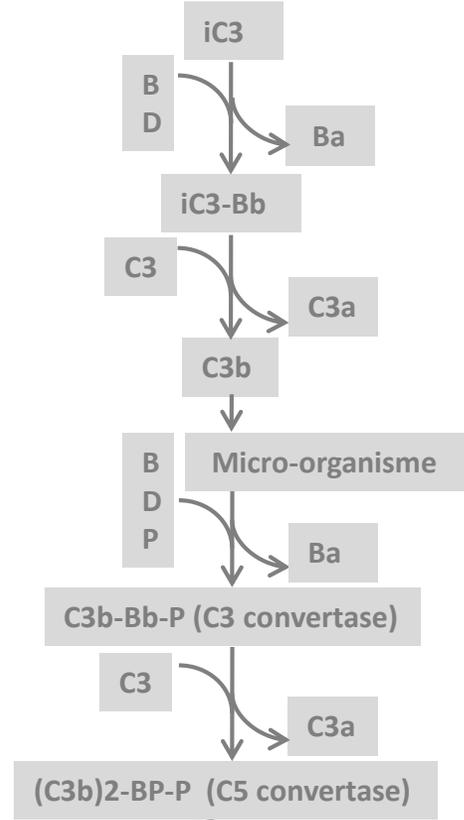
LA VOIE CLASSIQUE



LA VOIE DES LECTINES



LA VOIE ALTERNE

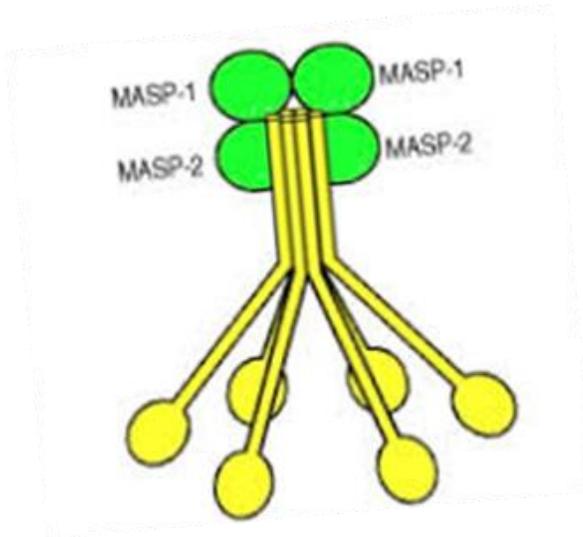


C5b-C6-C7-C8-(C9)n complexe d'attaque membranaire

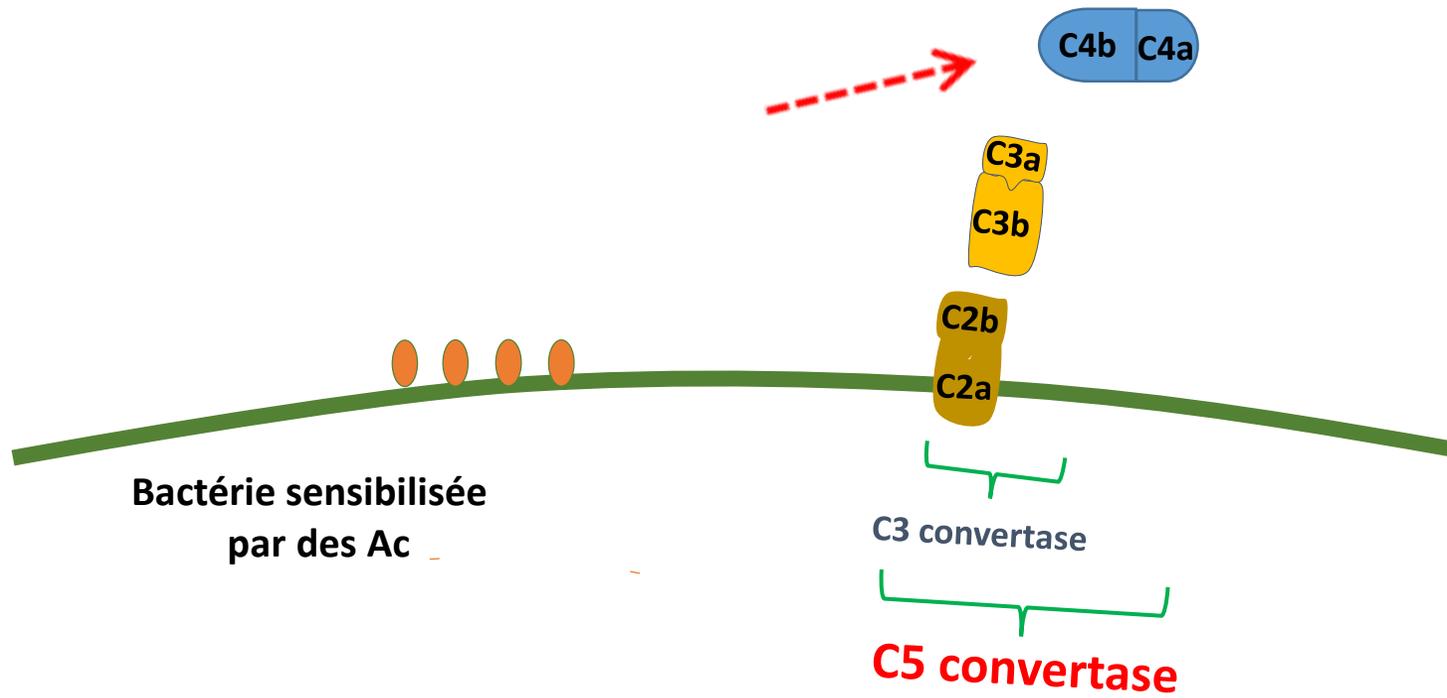
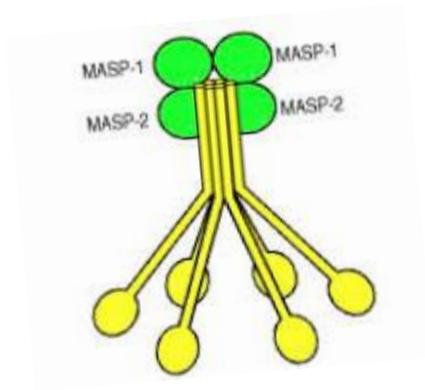
Initiation par la liaison du **mannan-binding-lectin = MBL** aux sucres terminaux des glycoprotéines exprimés à la surface d'une grande variété de microorganismes (mannose, N-acetyl glucosamine, fucose, glucose)

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**.



3. La voie des lectines



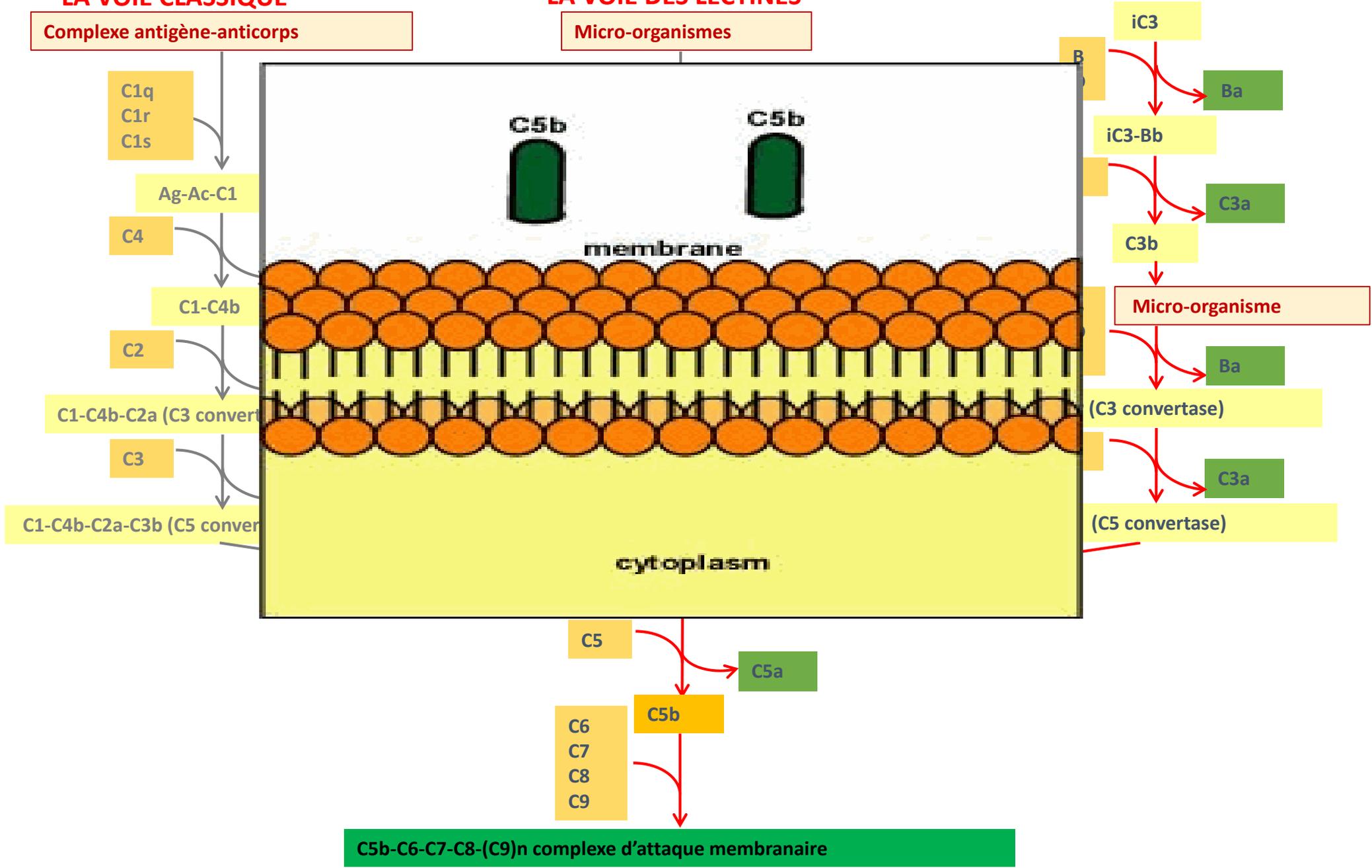
LA VOIE CLASSIQUE

Complexe antigène-anticorps

LA VOIE DES LECTINES

Micro-organismes

LA VOIE ALTERNE



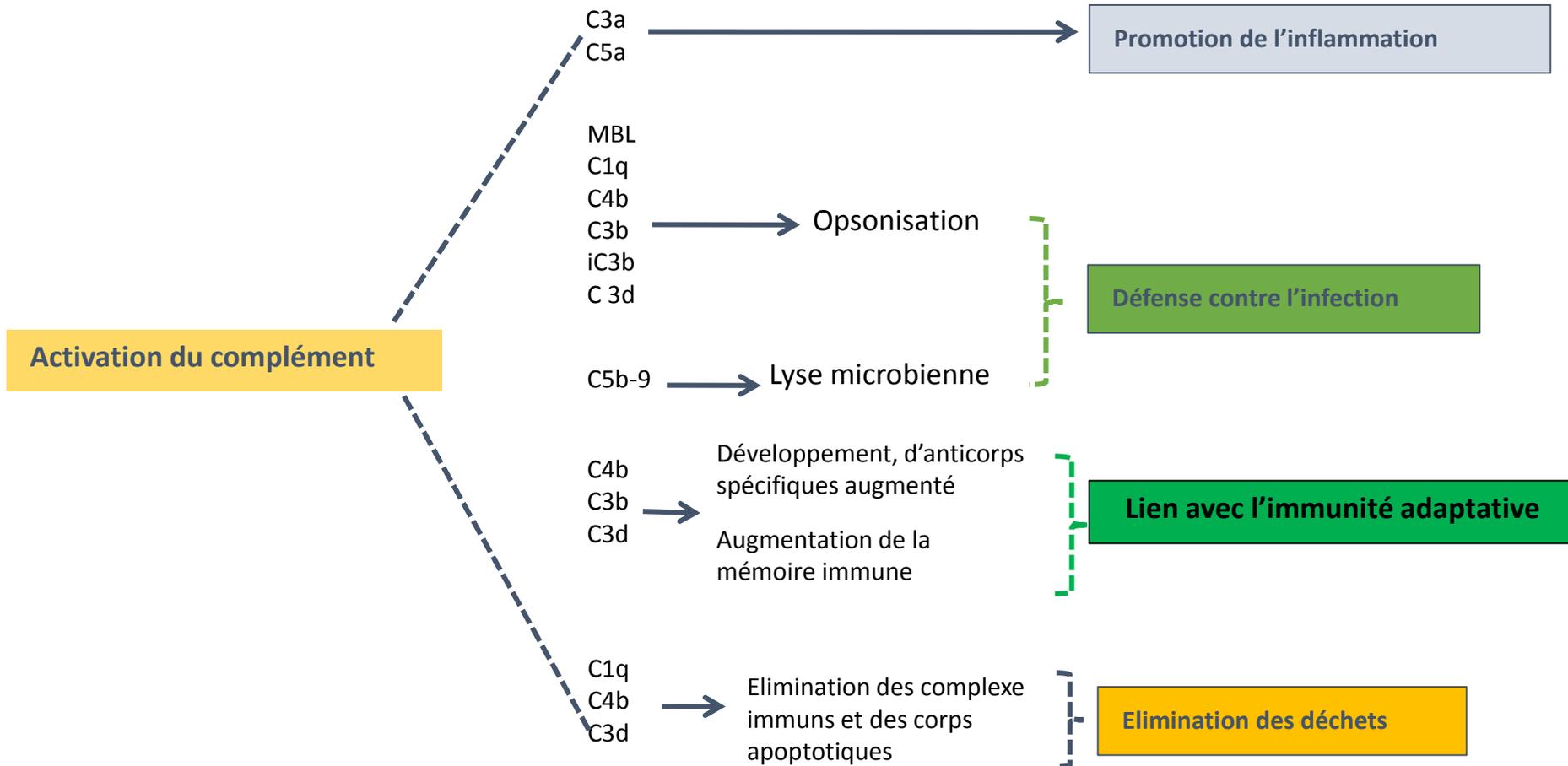
***CONTRÔLE DE L'ACTIVATION DU SYSTÈME
DU COMPLEMENT***

Mécanismes de contrôle

Mécanisme	Protéines plasmatiques	Récepteurs membranaires
Empêcher l'activation	Inhibiteur de la C1 estérase Facteur H	
Limiter l'activation	Facteur I	DAF, MCP, CR1
Limiter l'activité des anaphylatoxines	Carboxypeptidase N	
Contrôler la formation du MAC	Vitronectine Clusterine	HRF (CD59).

RÔLE DU COMPLEMENT

RÔLE DU COMPLÉMENT

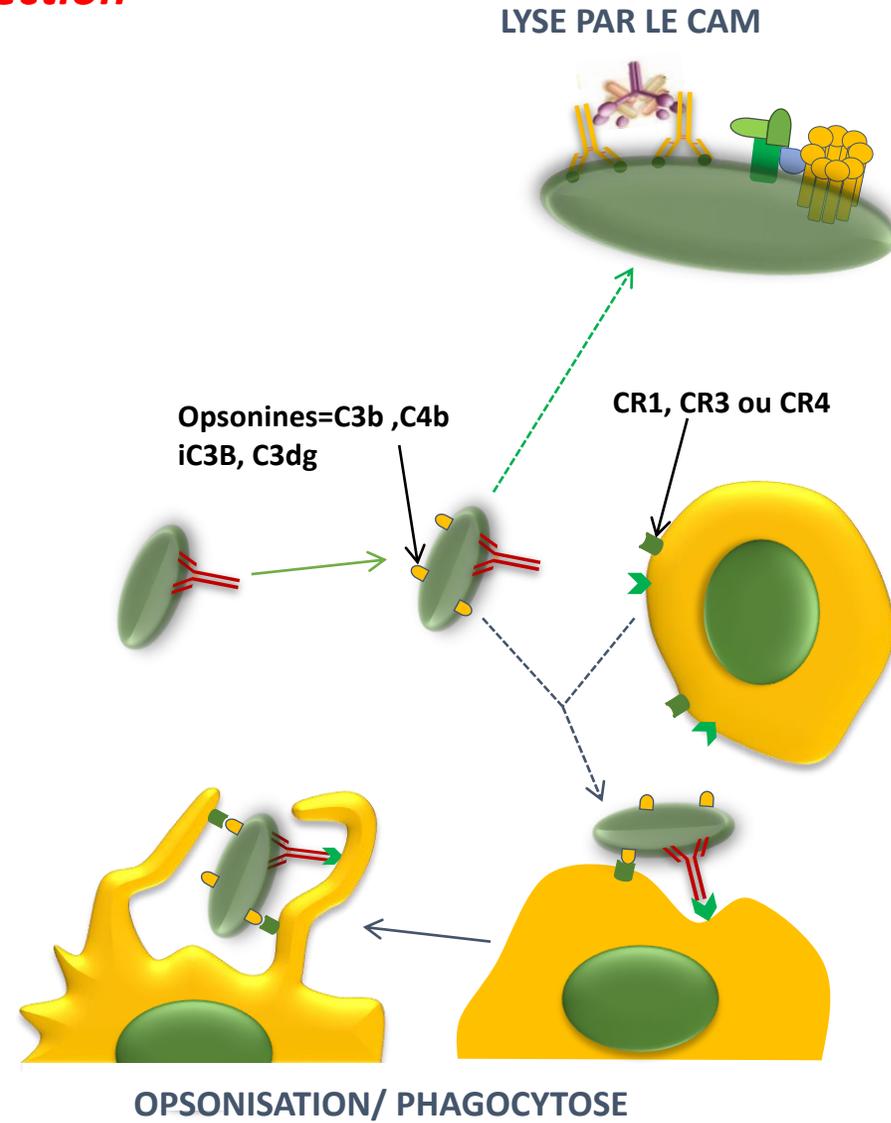


1. Défense contre l'infection

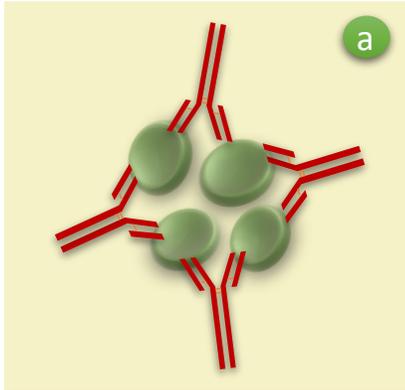
Le complément assure une défense anti-infectieuse par deux mécanismes :

Lyse cellulaire

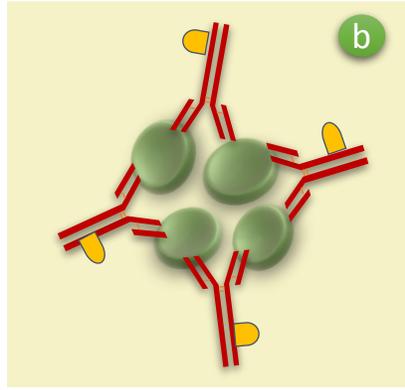
Opsonisation



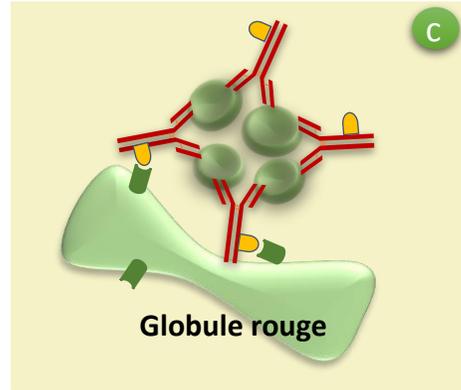
2. Elimination des complexes immuns et des corps apoptotiques



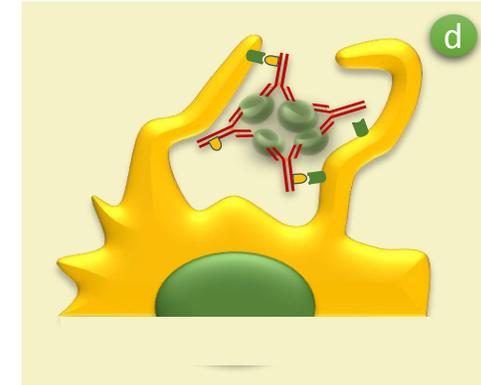
Complexes immuns



Fixation du complément



Acheminement vers le système réticulo-endothélial



Macrophage du système réticulo-endothélial (foie et rate)

Elimination des corps apoptotiques :

De plus, la voie classique du complément est directement activée à la surface de corps apoptotiques et entraîne l'élimination des corps apoptotiques par l'intermédiaire des récepteurs du complément (C1qR, CR1, CR3, CR4).

3. Rôle dans la réaction inflammatoire

La fonction pro-inflammatoire du complément, est essentiellement due aux **anaphylatoxines C5a, C3a et C4a** libérées lors de l'activation du complément.

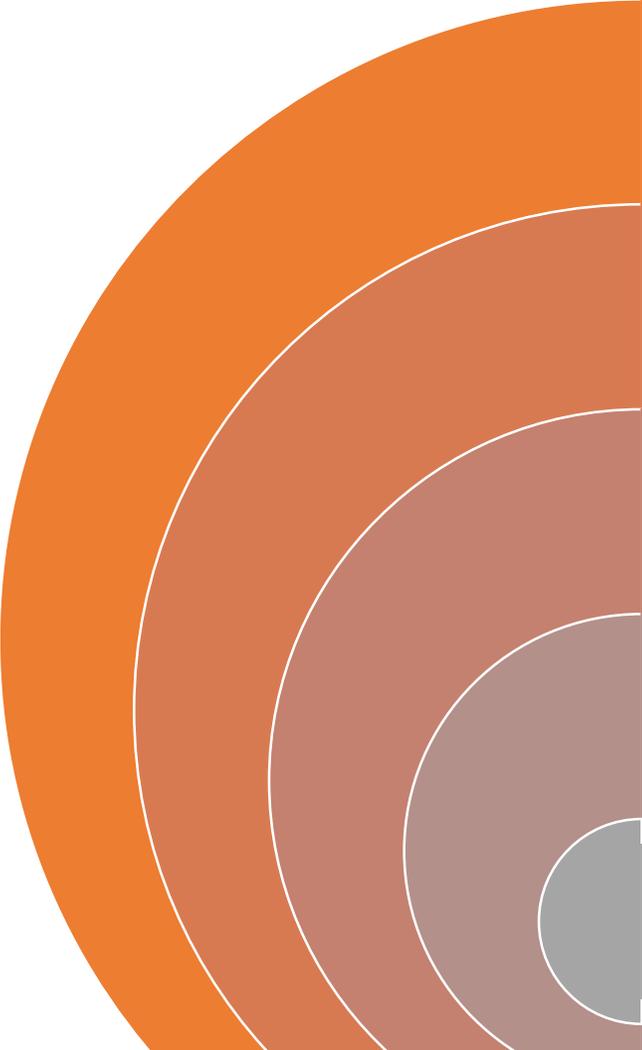
Ces anaphylatoxines entraînent :

- Le recrutement des leucocytes au foyer de l'activation du complément (chimiotactisme).
- La contraction des muscles lisses
- L'augmentation de la perméabilité vasculaire.
- La dégranulation des mastocytes et des basophiles entraînant la libération de l'histamine et d'autres médiateurs pharmacologiquement actifs.

NB: L'activité des anaphylatoxines est régulée par une protéase sérique appelée carboxypeptidase N.

EXPLORATION DU SYSTÈME DU COMPLÉMENT

Méthodes d'exploration des protéines du complément



Dosage antigénique du C3 et C4

Le complément hémolytique 50 = CH50

un test hémolytique qui explore l'activité fonctionnelle des protéines de la voie classique et de la voie finale commune.

L'AP50 = Alternative Pathway 50

un test hémolytique qui explore l'activité fonctionnelle des protéines de la voie alterne.

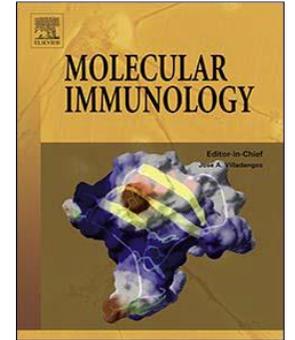
Dosage antigénique des différentes protéines du complément

ces tests sont effectués par immunodiffusion radiale, immunonéphélométrie ou ELISA.

Tests fonctionnels permettant l'étude individuelle des différentes protéines du complément.



Intracellular complement – the complosome – in immune cell regulation



Giuseppina Arbore^a, Claudia Kemper^{a,b}, Martin Kolev^{a,✉}

^a Division of Transplant Immunology and Mucosal Biology, MRC Centre for Transplantation, King's College London, Guy's Hospital, Great Maze Pond, London SE1 9RT, UK

^b Laboratory of Molecular Immunology at the Immunology Center, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD 20892, USA

Journal : Molecular Immunology.

Facteur d'impact : 3.47

Publié : le 7 juin 2017.

Cité : 25 fois.

Le complosome

- les nouveaux aspect intracellulaire de l'activation du complément.
- Rôles inattendus dans les processus cellulaire de base tel que les métabolisme (mTOR).

NB: L'existence du complosome signifie potentiellement la manière dont l'hôte traite les agents pathogènes intracellulaires tels que les virus

Conclusion

Référence

Bai, B., Ban, B., Liu, Z., Zhang, M.M., Tan, B.K., Chen, J., 2017. Circulating C1q complement/ TNF-related protein (CTRP) 1, CTRP9, CTRP12 and CTRP13 concentrations in Type 2 diabetes mellitus: in vivo regulation by glucose. *PLoS One* 12 (2), e0172271.

Kolev, M., Kemper, C., 2017. Keeping it all going-complement meets metabolism. *Front. Immunol.* 8, 1.

Kolev, M., Le Friec, G., Kemper, C., 2013. The role of complement in CD4⁺ T cell homeostasis and effector functions. *Semin. Immunol.* 25 (1), 12–19.

Kolev, M., Friec, G.L., Kemper, C., 2014. Complement – tapping into new sites and effector systems. *Nat. Rev. Immunol.* 14 (12), 811–820.

Walport, M., 2001. Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 344 (14), 1058–1066.