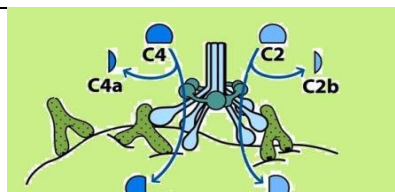


فصل هفتم

سیستم کمپلمان

- اعمال کمپلمان
- اجزای کمپلمان
- فعال سازی کمپلمان
- تنظیم سیستم کمپلمان
- نتایج زیستی فعال شدن کمپلمان
- نقایص کمپلمان



سیستم کمپلمان یکی از بازوهای اجرایی اصلی سیستم ایمنی هومورال می‌باشد. تحقیقات در مورد کمپلمان از سال ۱۹۸۰ آغاز شد، وقتی که جولد بورده در انستیتو پاستور در پاریس نشان داد که آنتی‌سرم گوسفندی علیه باکتری ویبریوکلرا موجب لیز باکتری و گرمادادن آنتی‌سرم سبب از بین رفتن این فعالیت می‌شود. به طور شگفت‌انگیزی توانایی سرم گرمادیده در لیز باکتری، پس از اضافه نمودن سرم تازه (که فاقد آنتی‌بادی ضد باکتری بود و به تنهایی نمی‌توانست باکتری را لیز کند) بازگشت. بورده درست تشخیص داده بود که فعالیت باکتریولیتیک، نیازمند دو ماده مختلف است: اول، آنتی‌بادی اختصاصی ضد باکتری و دوم ترکیبی حساس به حرارت که مسئول فعالیت لایتیک می‌باشد. بورده آزمونی ساده با نام **همولیز** برای تعیین فعالیت لایتیک، تعبیه نمود. به طور جداگانه پاول ارلش در برلین آزمایش‌های مشابهی را انجام داد و واژه **کمپلمان**^۱ را اختراع کرد. در سال‌های پس از آن، محققان کشف کردند که فعالیت لایتیک کمپلمان در نتیجه برهمکنش گروه پیچیده‌ای از پروتئین‌ها می‌باشد. بعدها نشان دادند که نتایج فعالیت کمپلمان فراتر از لیز با واسطه آنتی‌بادی است و کمپلمان نقش کلیدی در هر دو ایمنی ذاتی و اکتسابی بازی می‌کند.

یکی از جنبه‌های مهم فعالیت کمپلمان، موقعیت آن در سیستم ایمنی ذاتی می‌باشد. اگر چه کشف کمپلمان و اکثر بررسی‌های اخیر، فعالیت کمپلمان را به دنبال اتصال آنتی‌بادی و مرتبط با آن می‌دانند، ولی نقش اصلی این سیستم شناسایی و تخریب پاتوژن‌ها بیشتر براساس شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) می‌باشد. چندین پروتئین سرمی در حال گردش می‌توانند سبب آغاز فعالیت آبشار کمپلمان شوند. این مولکول‌ها،

1- Complement

پروتئین‌های فاز حاد نامیده می‌شوند و دارای توانایی شناخت الگوها بوده و در پی التهاب، غلظت آنها تغییر می‌کند. این فصل، اجزای سیستم کمپلمان، فعال شدنشان را از طریق سه مسیر اصلی، تنظیم سیستم کمپلمان، فعالیت‌های اجرایی سیستم کمپلمان و نتایج بالینی نقص در کمپلمان را توصیف می‌کند.

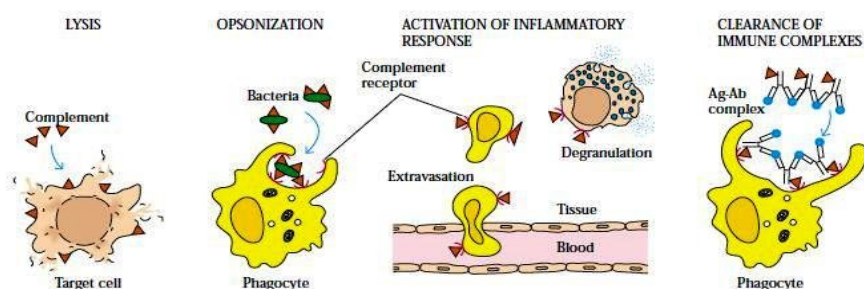
- عملکرد کمپلمان

تحقیقات در مورد کمپلمان منجر به شناسایی شمار بیشتری از پروتئین‌های محلول، و متصل به غشاً گردید. فعالیت زیستی این سیستم بر روی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی تأثیر گذاشته و فعالیتی فراتر از لیز باکتری یا گلبول‌های قرمز با واسطه آنتی‌بادی دارد. شباهت ساختاری پروتئین‌های درگیر در مسیرهای کمپلمان، منشأ این سیستم را به ارگانیزم‌های بی‌مهره نسبت می‌دهد. ارگانیزم‌های چند سلولی اولیه فاقد اجزای سیستم اکتسابی و حاوی پروتئین‌های مرتبط با سیستم کمپلمان می‌باشند. در مقایسه، واکنش پذیرنده‌های سلولی با پروتئین‌های کمپلمان، می‌تواند منجر به فعال شدن سلول‌های B شود که نقش این سیستم را در سیستم پیشرفته ایمنی اکتسابی آشکار می‌کند. بنابراین ما در گونه‌های مهره‌داران، سیستمی داریم که ایمنی ذاتی و اکتسابی را گسترش داده و از طرق مختلف با یکدیگر همکاری می‌کنند.

بعد از فعال شدن اولیه، اجزای مختلف کمپلمان، در یک آبشار کاملاً تنظیم شده برای انجام عملکردهای اساسی با یکدیگر واکنش می‌دهند (شکل ۷-۱). این عملکرد شامل موارد زیر می‌باشد:

- لیز سلول‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها
- اپسونیزاسیون که فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌های ذره‌ای را افزایش می‌دهد.

- اتصال به پذیرنده‌های اختصاصی اجزای کمپلمان بر روی سلول‌های سیستم ایمنی که موجب راه‌اندازی عملکردهای اختصاصی سلول، التهاب و ترشح مولکول‌های تنظیمی ایمنی می‌شود.
- پاکسازی ایمنی، که مجموعه‌های ایمنی را از گردش خون جمع‌آوری کرده و آنها را به کبد و طحال می‌سپارند.



شکل ۱-۷: فعالیت چندگانه سیستم کمپلمان. پروتئین‌های سرمی کمپلمان و پذیرنده‌های متصل به غشای کمپلمان دارای چندین فعالیت ایمنی می‌باشند.

- اجزای کمپلمان

پروتئین‌های محلول و گلیکوپروتئین‌هایی که سیستم کمپلمان را تشکیل می‌دهند، اساساً توسط سلول‌های کبدی ساخته می‌شوند. هر چند که مقادیر قابل توجهی نیز توسط منوسیت‌های خون، ماکروفاژهای بافتی و سلول‌های اپی‌تلیال مجاری گوارشی و تناسلی تولید می‌گردند. اجزای کمپلمان ۵٪ وزن بخش گلبولین‌های سرمی را تشکیل می‌دهند. اکثراً در سرم از نظر عملکردی غیر فعال و به شکل پروآنزیم یا زیموژن^۱ می‌باشند تا زمانی که شکست پروتئولیتیک، سبب حذف یک قطعه مانع کننده شود و جایگاه فعال مولکول در معرض قرار گیرد.

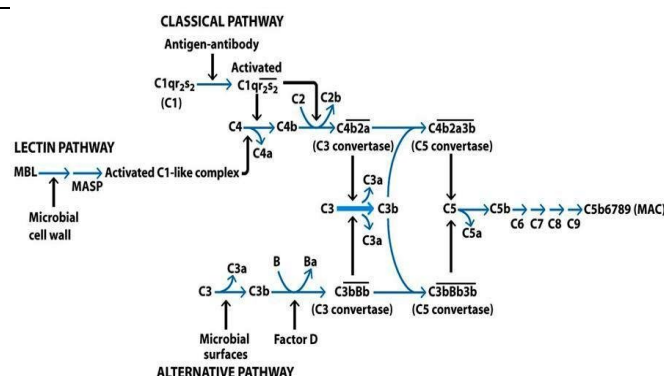
1- zymogen

اجزای کمپلمان به صورت شماره‌ای (C1-C9)، حروفی (فاکتور D) یا نام‌های مرسوم (فاکتور محدود کننده همولوگ) نشان داده می‌شوند. قطعات پپتیدی تشکیل شده در اثر فعالیت کمپلمان، با حروف کوچکی مشخص می‌شوند. در اکثر موارد، قطعات کوچک حاصل از شکست اجزای کمپلمان را با حرف a و قطعات بزرگ را با حروف b نمایش می‌دهند (C3a, C3b, C2, توجه کنید که C2 یک استثنا بوده و C2a قطعه بزرگتر می‌باشد). قطعه بزرگتر (در نزدیکی محل فعال شدن) به هدف اتصال می‌یابد و قطعه کوچک‌تر از آن محل انتشار یافته و می‌تواند با اتصال به پذیرنده‌های خاص، پاسخ التهابی موضعی را به راه اندازد. قطعات کمپلمان برای تشکیل کمپلکس‌های اجرایی با یکدیگر واکنش می‌دهند. کمپلکس‌هایی که خاصیت آنزیمی دارند، بوسیله خطی بالای اعداد و حروف (C4b2a, C3bBb) مشخص می‌شوند.

- فعال سازی کمپلمان

(شکل ۲-۷) مسیرهای اصلی فعال شدن کمپلمان را نشان می‌دهد. مراحل ابتدایی می‌توانند توسط مسیر کلاسیک^۱، آلترناتیو^۲ و یا مسیر لکتین^۳ صورت گیرند. مراحل انتهایی که منجر به تشکیل کمپلکس حمله به غشا (MAC) می‌شوند، در تمام مسیرها یکسان می‌باشند.

1- classical pathway
2- alternative pathway
3- lectin pathway



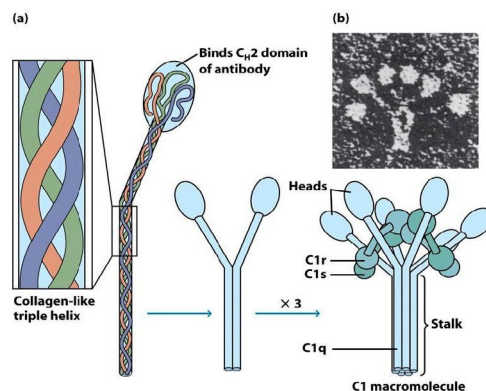
شکل ۲-۷: مروری بر مسیرهای فعال سازی کمپلمان. مسیر کلاسیک با اتصال C1 به مجموعه Ag-Ab آغاز می شود. مسیر فرعی کمپلمان با اتصال همزمان C3b به سطوح فعال کننده مثل دیواره های سلولی باکتریایی شروع می شود. مسیر لکتین با اتصال پروتئین سرمی MBL به سطح یک پاتوژن آغاز می گردد. هر سه این مسیرها تبدیل کننده های C3 و C5 را به وجود می آورند که در نتیجه، C5b تولید می شود که در نهایت با یک سری واکنش ها به MAC تبدیل می شود.

– فعال شدن مسیر کلاسیک با اتصال آنتی ژن به آنتی بادی آغاز می گردد

فعال سازی کمپلمان توسط مسیر کلاسیک عموماً با تشکیل مجموعه های آنتی ژن-آنتی بادی یا با اتصال آنتی بادی به آنتی ژن روی یک هدف مناسب مثل سلول باکتریایی آغاز می شود. IgM و زیر رده های خاصی از IgG (IgG1-2,3) می توانند کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال کنند. در مرحله ابتدایی فعال سازی، اجزای C1، C2، C3، C4 که به صورت غیر فعال در سرم وجود دارند، دخیل می باشند.

تشکیل مجموعه ایمنی باعث القای تغییر در آرایش فضایی بخش FC مولکول IgM می شود که سبب نمایان شدن جایگاه اتصال برای جزء C1 کمپلمان می گردد. C1 موجود در سرم، ماکرومولکولی متشکل از C1q، دو مولکول C1r و دو مولکول C1s می باشد که در کمپلکس C1qr2s2 توسط یون های کلسیم پایدار شده و در کنار یکدیگر قرار می گیرند. مولکول C1q از ۱۸ زنجیره پلی پپتیدی (شش بازوی مارپیچی سه تایی شبه کلاژن) تشکیل

شده است. نوک این بازوها به جایگاه اتصال C1q در دومن CH2 مولکول آنتی‌بادی متصل می‌شوند (شکل ۷-۳).

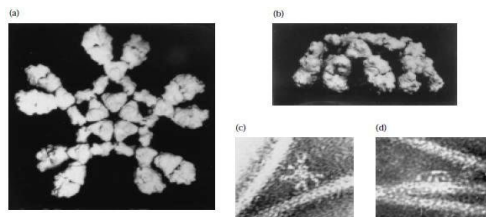


شکل ۷-۳: ساختار مجموعه ماکرومولکولی C1 (a) مولکول C1q حاوی ۱۸ زنجیره پلی پپتیدی در ۶ مارپیچ سه تایی (A, B و C) شبه کلاژن می‌باشد. گروه سر هر یک از این مارپیچ‌های سه تایی حاوی عناصری از هر سه زنجیره می‌باشند. در ماکرومولکول C1، C1q با دو مولکول C1r و C1s واکنش می‌دهد. هر یک از منومرهای C1r و C1s حاوب دومن‌های کاتالیتیکی با خاصیت آنزیمی و یک دومن واکنش دهنده می‌باشند که اتصال با C1q یا هر عامل دیگری را تسهیل می‌کنند. (b) میکروگراف الکترونی از مولکول C1q که ۶ سر کروی را در آن نشان می‌دهد.

هر منومر C1r و C1s دارای یک دومن کاتالیتیک و یک دومن واکنش دهنده می‌باشد. دومن اخیر، میانکنش با C1q یا یکدیگر را تسهیل می‌کند.

هر کمپلکس C1 باید توسط سرهای کروی C1q خود، حداقل به دو جایگاه Fc متصل شود تا یک واکنش پایدار C1 - آنتی‌بادی رخ دهد. با اتصال IgM پنتامر به آنتی‌ژن روی سطح هدف، حداقل سه جایگاه اتصال برای C1q نمایان می‌گردد. با این وجود IgM گردش، آرایش فضای مسطح داشته که در آن، جایگاه‌های اتصال C1q در معرض نیستند (شکل ۷-۴) و بنابراین، نمی‌تواند آبشار کمپلمان را فعال سازد. یک مولکول IgG تنها دارای یک جایگاه اتصال C1q بوده بنابراین اتصال محکم C1q تنها زمانی حاصل می‌شود که دو

مولکول IgG در فاصله ۳۰-۴۰ نانومتری یکدیگر روی سطح هدف قرار داشته باشند. تا بتوانند دو جایگاه اتصال برای C1q فراهم کنند.



شکل ۴-۷: IgM پنتامر در اشکال (a) مسطح و (b) چهارپایه. میکروگراف الکترونی از آنتی بادی IgM ضد فلازل که شکل مسطح آنتی بادی (c) و شکل چهار پایه (d) را نشان می دهد.

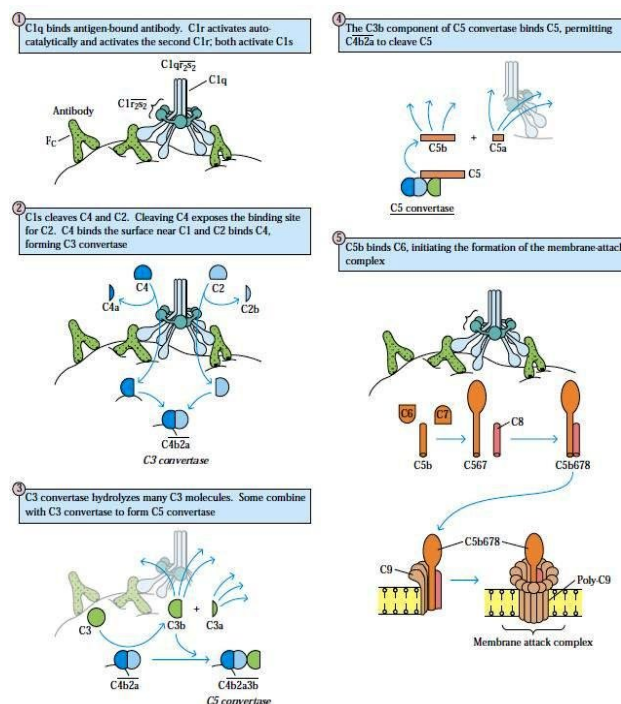
اجزای واسطه در فعال سازی مسیر کلاسیک، به طور شماتیک در شکل ۵-۷ نشان داده شده اند.

اتصال C1q به جایگاه های اتصال Fc مسبب تغییر آرایش فضایی C1r شده و آن را به یک سرین پروتئاز فعال (C1r) تبدیل می کند که سپس C1s را شکسته تا به آنزیم فعال مشابهی (C1s) تبدیل گردد. C1s، دو سوبسترا (C2, C4) دارد. جزء C4 گلیکوپروتئینی حاوی سه زنجیره پلی پپتیدی α ، β و γ می باشد. هنگامی که C1s بر روی C4 اثر می کند. قطعه کوچکی از انتهای آمینی آن جدا شده (C4a) و C4 فعال می شود و یک جایگاه اتصال در قطعه بزرگ تر (C4b) نمایان می گردد. قطعه C4b در مجاورت C1q به سطح هدف متصل می شود. در این جایگاه، C2 توسط C1s مجاورش بریده می شود و قطعه کوچکتر (C2b) انتشار می یابد. کمپلکس C4b2a حاصل، مبدل C3^۱ نامیده می شود. قطعه کوچک تر حاصل از برش C4 (C4a) یک آنافیلاتوکسین^۲ بوده و به طور مستقیم در عملکرد لایتنیک

1- C3 Convertase

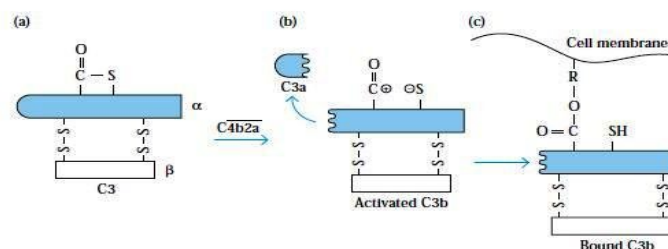
2-anaphylatoxin

آبشار کمپلمان، شرکت نمی‌کند. آنا فیلاتوکسین‌ها که شامل قطعات کوچکتر C3, C4, C5 هستند در زیر توصیف می‌شوند.



شکل مروری ۵-۷: دیاگرام شماتیکی از واسطه‌های موجود در مسیر کلاسیک فعال شدن کمپلمان. مجموعه حمله به غشا (MAC) منفذ بزرگی را در غشا به وجود می‌آورد.

جزء دست نخورده C3، از دو زنجیره پلی‌پپتیدی α و β تشکیل شده است. تجزیه یک قطعه کوچک ($\overline{C3a}$) از انتهای آمینی زنجیره α توسط مبدل $\overline{C3b}$ را تولید می‌کند. (شکل ۶-۷).



شکل ۶-۷: هیدرولیز C3 توسط مبدل C3

یک مولکول مبدل C3 به تنهایی می‌تواند بیش از ۲۰۰ مولکول C3b تولید کند که منجر به تکثیر قابل توجه C3b در این مرحله می‌گردد.

برخی از C3b ها به $\overline{C4b2a}$ اتصال می‌یابند تا کمپلکس سه مولکولی $\overline{C4b2a3b}$ یا مبدل $C5^1$ تشکیل شود. جزء C3b این مجموعه به C5 اتصال یافته و آرایش فضایی آن را تغییر می‌دهد تا جزء $\overline{C4b2a}$ ، C5 را به C5a و C5b تبدیل کند. برخی از C3b های تولید شده با $\overline{C4b2a}$ ترکیب نشده و انتشار می‌یابند و مجموعه‌های ایمنی و آنتی‌ژن‌های ذره‌ای را پوشانده و به عنوان یک اپسونین عمل می‌کنند.

- مسیر آلترناتیو، مستقل از آنتی‌بادی می‌باشد

مسیر آلترناتیو همانند مسیر کلاسیک، محصولات فعال مشابهی را تولید می‌کند، اما برای شروع این عمل به مجموعه ایمنی نیاز ندارد. بدلیل عدم نیاز آنتی‌بای، مسیر آلترناتیو بخشی از ایمنی ذاتی محسوب می‌شود. در این مسیر اصلی فعال شدن کمپلمان، چهار پروتئین سرمی شامل C3، فاکتور B، فاکتور D و پروپدرین^۲ دخیل می‌باشند. فعال شدن مسیر آلترناتیو در اکثر موارد، توسط ترکیبات سطح سلولی که برای میزبان بیگانه هستند آغاز می‌گردد (جدول ۱-۷).

1- C5 convertase

2- properdin

TABLE 7-1 Initiators of the alternative pathway of complement activation

PATHOGENS AND PARTICLES OF MICROBIAL ORIGIN
Many strains of gram-negative bacteria
Lipopolysaccharides from gram-negative bacteria
Many strains of gram-positive bacteria
Teichoic acid from gram-positive cell walls
Fungal and yeast cell walls (zymosan)
Some viruses and virus-infected cells
Some tumor cells (Raji)
Parasites (trypanosomes)
NONPATHOGENS
Human IgG, IgA, and IgE in complexes
Rabbit and guinea pig IgG in complexes
Cobra venom factor
Heterologous erythrocytes (rabbit, mouse, chicken)
Anionic polymers (dextran sulfate)
Pure carbohydrates (agarose, inulin)
SOURCE: Adapted from M. K. Pangburn, 1986, in <i>Immunobiology of the Complement System</i> , G. Ross, ed., Academic Press, Orlando.

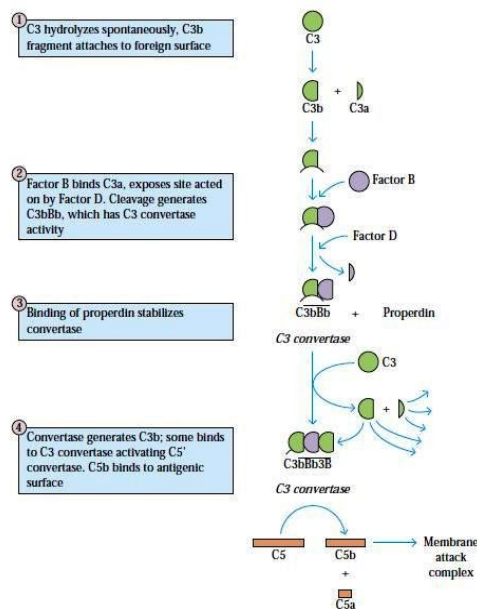
واسطه‌های مسیر آلترناتیو جهت تولید C5b، به صورت شماتیک در (شکل ۷-۷) نشان داده شده‌اند.

در مسیر کلاسیک، C3 به سرعت توسط فعالیت آنزیمی مبدل C3 به C3a و C3b تبدیل می‌شود. در مسیر آلترناتیو، C3 سرمی مورد هیدرولیز خودبخودی آرام قرار گرفته و C3a و C3b را تولید می‌کند. جزء C3b می‌تواند به آنتی‌ژن‌های سطحی بیگانه یا حتی به سلول‌های خود میزبان متصل شود (شکل C ۷-۶).

غشای بیشتر سلول‌های پستانداران مقادیر فراوانی اسیدسیالیک دارند که در غیر فعال‌سازی سریع مولکول‌های C3b متصل شده به سلول‌های میزبان شرکت می‌کنند. بدلیل این که آنتی‌ژن‌های سطحی اکثر سلول‌های بیگانه (مثل دیواره سلولی باکتری‌ها، دیواره سلولی مخمرها و پوشش‌های ویروسی) تنها مقادیر ناچیزی اسیدسیالیک دارند، C3b متصل

به این سطوح برای مدت طولانی‌تری فعال باقی می‌ماند و قادر خواهد بود به پروتئین سرمی دیگری به نام فاکتور B اتصال یافته و مجموعه‌ای پایدار شده توسط یون منیزیم را تشکیل دهد. اتصال به C3b جایگاهی را در فاکتور B نمایان می‌سازد و آن را به سوبسترایی برای یک پروتئین فعال سرمی به نام فاکتور D تبدیل می‌سازد. فاکتور D، فاکتور B متصل به C3b را برش می‌دهد. قطعه کوچک (Ba) آزاد می‌شود و قطعه بزرگ C3bBb(Bb) را تولید می‌کند. مجموعه C3bBb دارای فعالیت تبدیل کنندگی C3 بوده و بنابراین معادل C4b2a در مسیر کلاسیک می‌باشد. فعالیت C3bBb نیمه عمر محدودی داشته مگر آن که پروتئین پروپدین به آن متصل شود.

C3bBb تولید شده در مسیر آنترناتیو می‌تواند C3 هیدرولیز نشده را برای تولید C3b بیشتر فعال کند. در نتیجه، مراحل ابتدایی، تکرار شده و در نتیجه آن 10^6 ۲ مولکول C3b تولید شده که در عرض کمتر از ۵ دقیقه روی یک سطح آنتی‌ژن رسوب می‌کنند. فعالیت تبدیل کنندگی C3bBb باعث تولید مجموعه C3bBb3b شده که مبدل C5 نام داشته و معادل C4b2a3b مسیر کلاسیک می‌باشد. جزء غیر آنزیمی یا C3b به C5 اتصال یافته و سپس جزء C5، Bb را به C5a و C5b هیدرولیز می‌کند. (شکل ۷-۷).



شکل مروری ۷-۷: دیاگرام شماتیک واسطه های تشکیل C5b در مسیر فرعی فعال شدن کمپلمان.

- مسیر لکتین با اتصال پروتئین های میزبان به سطوح میکربی آغاز می گردد

لکتین ها، پروتئین هایی هستند که اهداف کربوهیدراتی خاصی را شناسایی و به آنها متصل می شوند. بدلیل این که لکتینی که کمپلمان را فعال می کند به بنیان های مانوز متصل می گردد، برخی محققان این مسیر را، مسیر MBL یا لکتین متصل شونده به مانوز^۱ نامیده اند. مسیر لکتین همانند مسیر آلترناتیو برای فعال شدن، به آنتی بادی وابسته نمی باشد. با این وجود مکانیسم آن بیشتر شبیه مسیر کلاسیک است، زیرا پس از شروع، از طریق فعالیت C2 و C4 پروتئین های فعال مسیر کمپلمان را تولید می کند (شکل ۲-۷).

مسیر لکتین با واسطه اتصال MBL به بنیان های مانوز گلیکوپروتئین ها یا کربوهیدرات های سطوح میکروارگانیسم ها فعال می شود. سلول های انسانی به طور طبیعی دارای بینان های

1- mannose binding lectin

اسید سیالیک می باشند که گروه‌های قندی شنا سایی شونده توسط MBL را می پوشانند و اهدافی برای اتصال نمی باشند.

MBL (عضوی از خانواده کلکتین‌ها) یک پروتئین فاز حاد می‌باشد و غلظت آن در طول پاسخ‌های التهابی افزایش می‌یابد و عملکرد آن در مسیر کمپلمان مشابه C1q می‌باشد (شکل ۳-۷).

پس از اتصال MBL به بنیان‌های کربوهیدراتی سطح یک سلول یا پاتوژن، سرین پروتئازهای مرتبط با MBL^۱ (MASP1, MASP2) به MBL متصل می‌شوند. مجموعه فعال حاصل از این تجمع، موجب شکست و فعال شدن C2 و C4 می‌گردد. پروتئین‌های MASP1 و MASP2 از نظر ساختاری مشابه C1r و C1s بوده و فعالیت آنها را تقلید می‌کنند این شیوه‌های فعال سازی C2 و C4 به منظور تشکیل مبدل C5 بدون نیاز به اتصال با آنتی‌بادی اختصاصی، مکانیسم دفاعی ذاتی مهم قابل مقایسه‌ای را با مسیر آلترناتیو نشان می‌دهد ولی از عناصر مسیر کلاسیک (به استثنای C1) استفاده می‌کند.

- هر سه مسیر کمپلمان به تشکیل کمپلکس حمله به غشا ختم می‌شوند

C5b, C6, C7, C8 و C9 در توالی نهایی فعالیت کمپلمان دخیل می‌باشند که برای تشکیل یک ساختار ماکرومولکولی با نام **کمپلکس حمله به غشا**^۲ (MAC) به ترتیب با یکدیگر واکنش می‌دهند. این کمپلکس، کانال بزرگی در غشای سلول هدف ایجاد می‌کند و موجب انتشار آزادانه یون‌ها و مولکول‌های کوچک از خلال غشا می‌گردد.

پیامدهای نهایی مسیرهای کلاسیک، آلترناتیو یا لکتین، تولید یک مبدل C5 فعال می‌باشد. این آنزیم C5 را برش می‌دهد. پس از انتقال C5 به جزء غیر آنزیمی C3b در مبدل، انتهای آمینی زنجیره α شکسته می‌شود و قطعات C5a و C5b (به سطح سلول هدف متصل شده و

1- MBL associated serine proteases

2- membrane attack complex

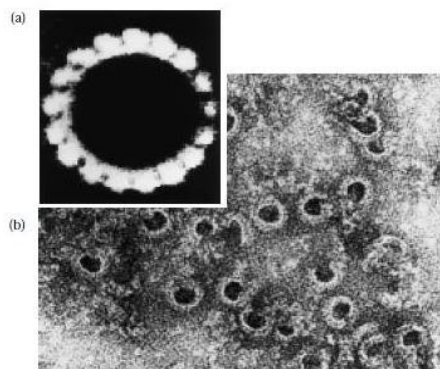
جایگاه اتصال برای ترکیبات بعدی MAC را فراهم می‌کند) را تولید می‌کند (شکل ۵-۷). جزء C5b بی‌نهایت ناپایدار بوده و به سرعت غیر فعال می‌گردد. مگر آن که با اتصال به C6 پایدار شود.

با توجه به این نکته، همه واکنش‌های کمپلمان در سطوح آبدوست غشاها یا در مجموعه‌های ایمنی و در فاز مایع انجام می‌گیرند. زمانی که C5b6 به C7 متصل می‌شود، کمپلکس حاصل ساختاری بینابینی داشته و نواحی آبگریزی را نمایان می‌سازد که به عنوان جایگاه اتصال برای فسفولیپیدهای غشا عمل می‌کنند. اگر واکنش روی غشای سلول هدف انجام گیرد، جایگاه‌های اتصال آبگریز، کمپلکس C5b67 را قادر می‌سازد به داخل دو لایه فسفولیپیدی نفوذ کنند. با این وجود اگر واکنش روی یک مجموعه ایمنی یا سطح فعال غیر سلولی دیگری رخ دهد، جایگاه‌های اتصال آبگریز نمی‌توانند به کمپلکس متصل شده و آزاد می‌گردند. کمپلکس‌های رها شده C5b67، می‌توانند به داخل غشای سلول‌های مجاور وارد شده و واسطه لیز ناظر بی‌گناه^۱ گردند. در حالت طبیعی پروتئین‌های تنظیمی از این پدیده جلوگیری می‌کنند. اما، در بیماری‌های خاصی، لیز ناظر بی‌گناه ممکن است موجب صدمه به سلول و یا بافت شود. یک اختلال همولیتیک ایجاد شده بواسطه نقص در یک پروتئین تنظیمی در بخش تمرکز بالینی توضیح داده شده است.

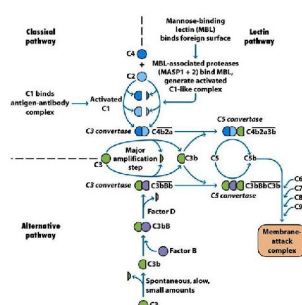
اتصال C8 به C5b67 متصل به غشا موجب القای تغییر آرایش فضایی در C8 گشته به طوری که نواحی آبگریز C8 نمایان شده و با غشای پلاسمایی واکنش می‌دهد. کمپلکس C5b678 سوراخ کوچکی با قطر $10 \text{ \AA}$ ایجاد می‌کند. تشکیل این سوراخ می‌تواند منجر به لیز گلبول‌های قرمز (نه سلول‌های هسته‌دار) گردد. مرحله نهایی در تشکیل MAC، اتصال C9 که یک مولکول شبه پرفورین است به کمپلکس C5b678 و پلیمریزه شدن آن می‌باشد. در طی پلیمریزاسیون، مولکول‌های C9 متحمل تغییر ساختار گردیده به طوری که می‌توانند به داخل غشا نفوذ کنند. MAC کامل که شکل استوانه‌ای و قطر سوراخ $100 \text{ \AA}$ -

1- innocent bystander

۷۰ دارد، از یک مجموعه Cb678 که توسط کمپلکس پلی C9 احاطه شده تشکیل شده است (شکل ۷-۸).



شکل ۷-۸: فوتومیکروگراف مجموعه پلی C9 که در آزمایشگاه توسط پلیمریزاسیون C9 به وجود می آید و حفره های ایجاد شده بر روی غشای یک گلبول قرمز که ناشی از تشکیل مجموعه حمله به غشا می باشند.



شکل ۷-۹: خلاصه ای از سه مسیر فعال شدن کمپلمان که نمایانگر آغاز این مسیرها با روند کلاسیک (اتصال C1q به مجموعه Ag-Ab) یا روند لکتین و یا فرعی (غیر وابسته به آنتی بادی) می باشد. در تمام این مسیرها، C3 به شکل فعال خود یعنی C3b در می آید که در تشکیل یک مبدل C5 شرکت می کند. با شکل گیری C5b تمام این مسیرها به تشکیل MAC می انجامند.

چون یون‌ها و مولکول‌های کوچک می‌توانند به طور آزادانه از مجرای مرکزی MAC عبور کنند، سلول قادر به حفظ پایداری اسموتیک خود نبوده و در اثر نفوذ آب و از دست دادن الکترولیت‌ها لیز می‌شود.

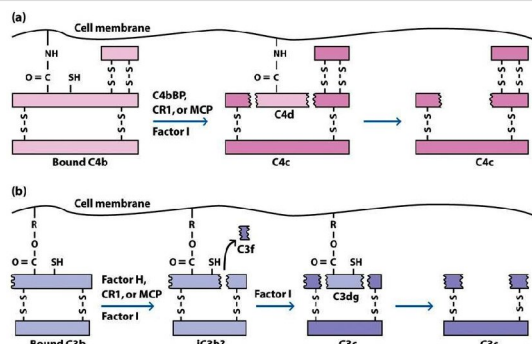
- تنظیم سیستم کمپلمان

به دلیل این که اکثر عناصر سیستم کمپلمان قادر به حمله به سلول‌های میزبان هستند، برخی مکانیسم‌های تنظیمی در محدودسازی فعالیت کمپلمان علیه اهداف معینی، دخالت دارند. یک مکانیسم تنظیمی در تمام مسیرهای کمپلمان این است که اجزای بسیار ناپایدار در صورتی که بوسیله واکنش با اجزای دیگر پایدار نشوند به صورت خود به خودی غیر فعال می‌شوند. برای نمونه، فعالیت مبدل C3 تولید شده در مسیر آلترناتیو، نیمه عمری در حدود ۵ دقیقه دارد مگر آن که از طریق اتصال به پروپدین پایدار شود. تنظیم فعال کمپلمان بوسیله یک سری از پروتئین‌های تنظیمی که اجزای مختلف سیستم کمپلمان را غیر فعال می‌کنند، صورت می‌گیرد (جدول ۲-۷).

TABLE 7-2 Proteins that regulate the complement system

Protein	Type of protein	Pathway affected	Immunologic function
C1 inhibitor (C1Inh)	Soluble	Classical	Serine protease inhibitor; causes C1 ₂ s ₂ to dissociate from C1q
C4b-binding protein (C4bBP)*	Soluble	Classical and lectin	Blocks formation of C3 convertase by binding C4b; cofactor for cleavage of C4b by factor I
Factor H*	Soluble	Alternative	Blocks formation of C3 convertase by binding C3b; cofactor for cleavage of C3b by factor I
Complement receptor type 1 (CR1 or CD35)* Membrane-cofactor protein (MCP or CD46)*	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Block formation of C3 convertase by binding C4b or C3b; cofactor for factor I-catalyzed cleavage of C4b or C3b
Decay-accelerating factor (DAF or CD55)*	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Accelerates dissociation of C4b2a and C3bBb (classical and alternative C3 convertases)
Factor I	Soluble	Classical, alternative, and lectin	Serine protease: cleaves C4b or C3b using C4bBP, CR1, factor H, DAE, or MCP as cofactor
S protein	Soluble	Terminal	Binds soluble C5b67 and prevents its insertion into cell membrane
Homologous restriction factor (HRF), also called membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL or CD59)*	Membrane bound	Terminal	Bind to C5b678 on autologous cells, blocking binding of C9
Anaphylatoxin inactivator	Soluble	Effector	Inactivates anaphylatoxin activity of C3a, C4a, and C5a by carboxypeptidase N-catalyzed removal of C-terminal Arg

*An RCA (regulator of complement activation) protein. In humans, all RCA proteins are encoded on chromosome 1 and contain short consensus repeats.



شکل ۱۱-۷: غیر فعال شدن C4b و C3b توسط پروتئین های تنظیمی سیستم کمپلمان. (a) در مسیر کلاسیک، C4bBP، CR1 یا MCP به C4b متصل می شوند. کوفاکتورهایی برای تجزیه و شکست C4b با واسطه فاکتور I عمل می کنند. (b) در مسیر فرعی، فاکتور H، CR1 یا MCP به C3b متصل شده و به عنوان کوفاکتورهایی برای تجزیه C3b توسط فاکتور I عمل می کنند.

برای مثال گلیکوپروتئین مهار کننده C1q (C1Inh) می‌تواند با C1r2s2 کمپلکس تشکیل داده و موجب جدایی آنها از C1q شده و از فعالیت بیشتر C2 یا C4 ممانعت کند (شکل a ۷-۱۰).

واکنش‌هایی که بوسیله آنزیم‌های مبدل C3 در مسیرهای کلاسیک، لکتین و آلترناتیو کاتالیز می‌شوند، مرحله عمده تقویت فعالیت کمپلمان می‌باشد که در نتیجه آن صدها مولکول C3b تولید می‌شود. C3b تولید شده توانایی اتصال به سلول‌های مجاور و در نتیجه تخریب سلول‌های سالم میزبان را دارا می‌باشند. این تخریب بواسطه هیدرولیز خود به خودی C3b به حداقل می‌رسد زیرا تا زمانی که C3b به فاصله حدود ۴۰ nm از آنزیم‌های مبدل خود انتشار یابد، متحمل هیدرولیز خود به خودی قرار گرفته و توانایی آن برای اتصال به جایگاه هدف کاهش می‌یابد. توانایی تخریب سلول‌های سالم میزبان توسط C3b، توسط خانواده‌ای از پروتئین‌های خویشاوند، بیشتر محدود می‌شود. این پروتئین‌های تنظیمی همگی حاوی توالی‌های تکراری اسید آمینه‌ای که حدوداً از ۶۰ زیر واحد تکرار شونده تشکیل شده‌اند، می‌باشند. تمام این پروتئین‌ها توسط تنها یک مکان در کروموزوم ۱ انسانی کد می‌شوند که به عنوان ژن‌های تنظیم کننده فعالیت کمپلمان^۱ (RCA) شناخته می‌شوند.

در مسیر کلاسیک و لکتین، سه پروتئین RCA متفاوت از نظر ساختار، به صورت مشابهی مانع از تشکیل مبدل C3 می‌شوند (شکل ۷-۱۰a). این پروتئین‌ها شامل پروتئین محلول متصل شونده به C4 (C4BP) و دو پروتئین غشایی شامل: پذیرنده نوع یک کمپلمان^۲ (CR1) و پروتئین کوفاکتور غشایی^۳ (MCP) می‌باشند که هر کدام با اتصال به C4b مانع از اتصال C2a به آن می‌شوند. با اتصال هر کدام از این پروتئین‌ها به C4b، پروتئین تنظیمی دیگری به نام فاکتور I، C4b را به دو قطعه C4d متصل، C4c محلول می‌شکند (شکل ۷-۱۰a). مراحل تنظیمی مشابهی برای ممانعت از تشکیل مبدل C3 در مسیر آلترناتیو

1- regulators of complement activation

2- complement receptor type 1

3- membrane cofactor protein

(C3bBb) نیز وجود دارد. در این مورد، CR1، MCP یا یک جزء تنظیمی به نام **فاکتور H** به C3b اتصال یافته و مانع اتصال فاکتور B به آن می‌گردند. (شکل ۱۰-۷a4). زمانی که CR1، MCP یا فاکتور H به C3b اتصال یافتند، فاکتور I، C3b را به یک قطعه iC3b متصل و یک قطعه C3f محلول می‌شکند. شکست بیشتر iC3b توسط فاکتور I سبب رها شدن C3c و باقی ماندن C3dg متصل به غشا می‌گردد (شکل ۱۰-۷a5).

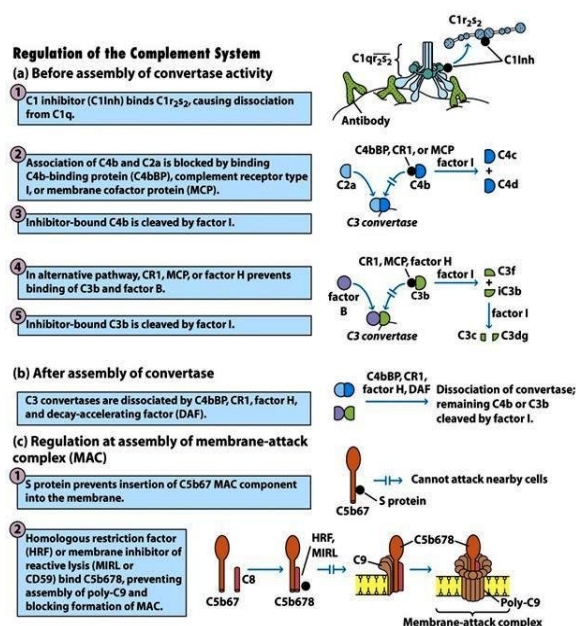
همچنین برخی از پروتئین‌های RCA روی تجمع تبدیل کننده C3 عمل کرده و سبب تجزیه آن می‌شوند؛ این پروتئین‌ها شامل C4BP، CR1 و فاکتور H هستند که در بالا به آنها اشاره شد. علاوه بر این، **فاکتور تسریع کننده زوال**^۱ (DAF یا CD55) که به صورت کووالان بواسطه یک لنگر گلیکوفسفولیپیدی به غشا متصل است، مبدل C3 را تجزیه می‌کند. نتایج حاصل از نقص DAF در بخش تمرکز بالینی توضیح داده شده است. هر کدام از این پروتئین‌های RCA با جدا کردن اجزای فعال آنزیمی (C2a یا Bb) از مبدل C3، تجزیه مبدل C3 را تسهیل می‌کنند (شکل ۱۰-۷b).

پروتئین‌های تنظیمی همچنین در سطح کمپلکس حمله به غشا نیز عمل می‌کنند. رهایی کمپلکس C5b67، تهدیدی جهت لیز ناظر بی‌گناه سلول‌های سالم می‌باشد. برخی از پروتئین‌های سرمی با اتصال به C5b67 رها شده، از نفوذ آنها به داخل غشای سلول‌های مجاور ممانعت به عمل آورده و از این تهدید جلوگیری می‌کنند. یک پروتئین سرمی که پروتئین S نامیده می‌شود با اتصال به C5b67، آرایش فضایی آن را تغییر داده و مانع از نفوذ آن به غشای سلول‌های مجاور می‌شود (شکل ۱۰-۷c).

لیز سلولی با واسطه کمپلمان در صورتی که کمپلمان از گونه‌ای متفاوت با سلولی که لیز می‌شود با شد، بسیار کارآمدتر است. این رخداد، وابسته به پروتئین غشای مهار کننده تشکیل MAC می‌باشد. این پروتئین که در انواع مختلفی از سلول‌ها وجود دارد، **فاکتور**

1- decay accelerating factor

محدود کننده همولوگ^۱ (HRF) یا ممانعت کننده غشایی فعالیت لایتیک^۲ (CD59) یا MIRL نامیده می‌شود. CD59 سلول‌ها را از لیز غیر اختصاصی با واسطه کمپلمان، توسط اتصال به C8 محافظت کرده و از تشکیل پلی C9 و نفوذ آن به غشای پلاسمایی جلوگیری می‌کند (شکل ۷-۱۰c).



شکل مروری ۷-۱۰: تنظیم سیستم کمپلمان با پروتئین‌های تنظیمی که در مراحل مختلفی تأثیر دارند.

با این وجود، این امر تا زمانی که اجزای کمپلمان از گونه‌ای مشابه با سلول‌های هدف باشند، صورت می‌گیرد و نامگذاری قدیمی CD59 به نام فاکتور محدود کننده همولوگ به همین دلیل می‌باشد.

- 1- homologous restriction factor
- 2- membrane inhibitor of reactive lysis

- نتایج زیستی فعال شدن کمپلمان

کمپلمان با تقویت پاسخ هومورال و تبدیل آن به یک مکانیسم دفاعی مؤثر برای تخریب میکروارگانیسم‌های مهاجم، به عنوان یک واسطه مهم در پاسخ هومورال عمل می‌کند. MAC لیز سلولی رامیانجی‌گر می‌کند، در حالی که اجزای دیگر کمپلمان یا محصولات حاصل از شکست کمپلمان در پاسخ التهابی، اپسونیزاسیون آنتی‌ژن، خنثی‌سازی ویروس و پاکسازی مجموعه‌های ایمنی شرکت می‌کنند (جدول ۳-۷).

TABLE 7-3 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, C5a , 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
Opsonization of particulate antigens, increasing their phagocytosis	C3b , 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.	

بسیاری از فعالیت‌های زیستی سیستم کمپلمان وابسته به اتصال قطعات کمپلمان به پذیرنده‌های کمپلمان می‌باشد. علاوه بر این برخی پذیرنده‌های کمپلمان، در تنظیم فعالیت کمپلمان نقش مهمی بازی می‌کنند. پذیرنده‌های کمپلمان و لیگاندهای اصلی آنها در (جدول ۴-۷) فهرست شده‌اند.

TABLE 7-4 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, follicular dendritic cells, some T cells
CR3 (CD11b/18) CR4 (CD11c/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
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.

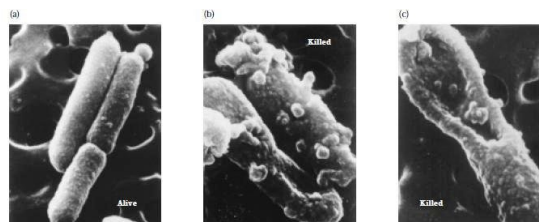
- کمپلکس حمله به غشا می‌تواند طیف وسیعی از سلول‌ها را لیز کند

کمپلکس حمله به غشا ناشی از فعال شدن کمپلمان، می‌تواند باکتری‌های گرم منفی، انگل‌ها، ویروس‌ها، گلبول‌های قرمز و سلول‌های هسته‌دار را لیز کند. بدلیل این که مسیرهای آلترناتیو و لکتین فعالیت کمپلمان، به طور معمول بدون یک واکنش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی اولیه صورت می‌گیرد، این مسیرها به عنوان دفاع‌های مهم ایمنی ذاتی علیه میکروارگانیسم‌های عفونی عمل می‌کنند. نیاز به یک واکنش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی اولیه در مسیر کلاسیک، این دفاع‌های غیر اختصاصی ذاتی را با یک مکانیسم دفاعی اختصاصی‌تر تکمیل می‌کند. در برخی موارد، نیاز به آنتی‌بادی در وقایع فعال‌سازی، ممکن است توسط آنتی‌بادی‌های طبیعی پیش ساخته که بر ضد ترکیبات مشترک میکروب‌های شایع ایجاد شده‌اند، برآورده شود.

اهمیت ایمنی سلولی در دفاع میزبان علیه عفونت‌های ویروسی، توسط بررسی‌های فراوانی مورد تأکید قرار گرفته و در فصل‌های بعدی بحث خواهند شد. بنابراین، آنتی‌بادی و کمپلمان در دفاع میزبان علیه ویروس‌ها نقش بازی می‌کنند و اغلب، در مهار انتشار ویروس‌ها در طی عفونت حاد و جلوگیری از عفونت مجدد حیاتی‌اند. بیشتر ویروس‌های پوشش‌دار به لیز با

واسطه کمپلمان حساسند. پوشش ویروس تا حد زیادی از غشای پلاسمایی سلول‌های آلوده میزبان مشتق شده است و بنابراین به تشکیل منفذ توسط MAC حساس می‌باشد. از ویروس‌های پاتوژن حساس به لیز با واسطه کمپلمان، هرپس ویروس‌ها، ارتومیکسوویروس‌ها (عوامل ایجاد کننده سرخک و اوریون)، پارامیکسوویروس‌ها (مثل آنفولانزا) و رتروویروس‌ها را می‌توان نام برد.

به طور معمول سیستم کمپلمان در لیز باکتری‌های گرم منفی کاملاً مؤثر است (شکل ۷-۱۲).



شکل ۷-۱۲: میکروگراف‌های الکترونی نگاره از E.coli که سلول‌های سالم و دست نخورده (a) و سلول‌های کشته شده یا لیز کمپلمان (b) و (c) را نشان می‌دهد.

با این وجود برخی از باکتری‌های گرم منفی و اکثر باکتری‌های گرم مثبت، مکانیسم‌هایی برای فرار از تخریب با واسطه کمپلمان دارند (جدول ۷-۵).

TABLE 7-5 Microbial evasion of complement-mediated damage		
Microbial component	Mechanism of evasion	Examples
GRAM-NEGATIVE BACTERIA		
Long polysaccharide chains in cell wall LPS*	Side chains prevent insertion of MAC into bacterial membrane*	Resistant strains of <i>E. coli</i> and <i>Salmonella</i>
Outer membrane protein	MAC interacts with membrane protein and fails to insert into bacterial membrane	Resistant strains of <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Elastase	Anaphylatoxins C3a and C5a are inactivated by microbial elastase	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
GRAM-POSITIVE BACTERIA		
Peptidoglycan layer of cell wall	Insertion of MAC into bacterial membrane is prevented by thick layer of peptidoglycan	<i>Streptococcus</i>
Bacterial capsule	Capsule provides physical barrier between C3b deposited on bacterial membrane and CR1 on phagocytic cells*	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
OTHER MICROBES		
Proteins that mimic complement regulatory proteins	Protein present in various bacteria, viruses, fungi, and protozoans inhibit the complement cascade	Vaccinia virus, herpes simplex, Epstein-Barr virus, <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Candida albicans</i>
*LPS = lipopolysaccharide; MAC = membrane-attack complex; CR1 = complement receptor type 1.		

برای نمونه، اندکی از باکتری‌های گرم منفی می‌توانند به لیز با واسطه کمپلمان مقاومت کنند.

در *E. coli* و *سالمونلا*، مقاومت به کمپلمان در ارتباط با فنوتایپ صاف (Smooth) باکتری می‌باشد که با حضور زنجیره‌های جانبی پلی ساکاریدی طویل در ترکیب LPS دیواره سلولی مشخص می‌شود. پیشنهاد شده است که افزایش LPS در دیواره سویه‌های مقاوم ممکن است از نفوذ MAC به غشای باکتری ممانعت کند به طوری که کمپلکس، پیش از تشکیل منفذ، از سلول باکتری جدا می‌شود.

باکتری‌های گرم مثبت به طور معمول به لیز با واسطه کمپلمان مقاومند، زیرا لایه پپتیدوگلیکان ضخیم موجود در دیواره سلولی آنها، از نفوذ MAC به غشای داخلی جلوگیری می‌کند. هر چند که فعال‌سازی کمپلمان می‌تواند در غشای سلولی باکتری‌های کپسول داری مثل پنوموکوک رخ دهد، با این حال، کپسول از واکنش با C3b رسوب کرده بر روی غشا و CR1 روی سلول‌های بیگانه‌خوار جلوگیری می‌کند. برخی از باکتری‌ها الاستازی دارند که C3a و C5a را غیر فعال کرده و از القای پاسخ التهابی توسط این محصولات ممانعت می‌کند. علاوه بر این مکانیسم‌های فرار، باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و تک یاخته‌های

مختلف دارای پروتئین‌هایی هستند که می‌توانند در سطح خود، آبشار کمپلمان را مختل کنند. بنابراین اثرات پروتئین‌های تنظیمی طبیعی کمپلمان C4bBP ، CR2 و CD55 (DAF) را تقلید می‌کنند.

لیز سلول‌های هسته‌دار، وابسته به تشکیل چندین MAC می‌باشد، در حالی که تنها یک MAC می‌تواند یک گلبول قرمز را لیز کند. شمار بسیاری از سلول‌های هسته‌دار مثل اکثر سلول‌های سرطانی، می‌توانند MAC را اندوستیوز کنند. اگر کمپلکس به موقع برداشته شود، سلول می‌تواند صدمات غشایی را ترمیم نموده و پایداری اسموتیک خود را باز گردانند. متأسفانه یکی از نتایج این اثر، این است که ممکن است به خاطر اندوستیوز MAC، لیز با واسطه کمپلمان توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری ناکارآمد باشد (فصل ۲۱).

- محصولات ناشی از شکست کمپلمان، التهاب را میانجی‌گری می‌کنند

اگرچه به طور طبیعی بحث‌های آبشار کمپلمان روی نقش آن در لیز سلولی متمرکز می‌شود، عملکردهای مهم دیگری نیز در روند فعال‌سازی کمپلمان انجام می‌گیرد. با اهمیت‌ترین آنها قطعات کوچک‌ترمختلفی هستند که طی تشکیل MAC تولید می‌شوند (جدول ۳-۷). قطعات کوچک‌تر ناشی از شکست کمپلمان (C3a ، C5a که آنافیلاتوکسین نامیده می‌شوند) به پذیرنده‌های روی ماست سل‌ها و بازوفیل‌های خونی متصل شده و موجب دگرانولاسیون آنها می‌شوند. همچنین آنافیلاتوکسین‌ها سبب انقباض ماهیچه‌های صاف شده و نفوذ پذیری عروقی را افزایش می‌دهند. بنابراین، فعال‌شدن کمپلمان منجر به نفوذ مایعی می‌شود که آنتی‌بادی و سلول‌های بیگانه‌خوار را به جایگاه ورود آنتی‌ژن حمل می‌کند. فعالیت این آنافیلاتوکسین‌های بسیار فعال، توسط یک پروتئاز سرمی به نام N-کربوکسی پپتیداز^۱ تنظیم می‌شود. این آنزیم سبب شکست یک بنیان آرژنین از انتهای کربوکسی مولکول شده

¹- carboxypeptidase N

و اشکال فاقد آرژنین^۱ را بوجود می‌آورد. شکل بدون آرژتین C3a به طور کامل، غیر فعال بوده در حالی که C5a بخشی از هر دو فعالیت کموتاکتیک و توانایی انقباض ماهیچه صاف را حفظ می‌کند.

C3a و C5a می‌توانند باعث القای اتصال منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال عروقی، خروج از رگ از طریق اندوتلیال مفروش کننده مویرگ و مهاجرت به سمت جایگاه فعال شدن کمپلمان در بافت‌ها گردند. C5a قوی‌ترین واسطه در چنین روندهایی است و حتی در مقادیر پیکومولار نیز کارآمد می‌باشد. نقش کمپلمان در کموتاکسی لکوسیت‌ها به طور کامل‌تر در فصل ۱۴ بحث خواهد شد.

- تمرکز بالینی

- هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه: یک نقص در تنظیم لیز با واسطه کمپلمان می‌باشد

علائم شایع همراه با نقص اجزای کمپلمان شامل افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و *لویوس/اریتماتورز* سیستمیک می‌باشند. نقص در پروتئین‌های تنظیم کننده فعالیت کمپلمان می‌توانند اختلالات جدی را ایجاد کنند. یک مثال آن، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه^۲ یا PNH می‌باشد که منجر به آنمی همولیتیک مزمن، پان سیتوپنی و ترومبوز عروقی می‌گردد. نام PNH برگرفته از حضور هموگلوبین در ادرار است که اغلب اوقات در اولین ادرار بعد از خواب شبانه دیده می‌شود. علت PNH معمولاً نقص در سنتز یک پروتئین سطحی سلولی است که روی عرضه دو جزء تنظیمی کمپلمان (CD59) [DAF (CD55), MRL تأثیر می‌گذارد.

1- des -Arg

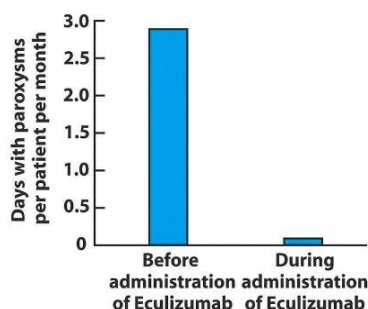
2- paroxymal nocturnal hemoglobinuria

CD55 و CD59 پروتئین‌های سطحی هستند که مانع از لیز با واسطه کمپلمان می‌شوند اما، در مراحل مختلف این روند عمل می‌کنند. CD55 با تجزیه و غیر فعال کردن جدول C3 مسیر کلاسیک، لکتین و آلترناتیو مانع از لیز سلولی می‌شود (شکل ۱۰b-۷). CD59 دیرتر عمل می‌کند و با اتصال به کمپلکس C5b678 و ممانعت از اتصال C9، از تشکیل منافذی که سبب تخریب سلول می‌گردند، جلوگیری می‌کند. هر دو پروتئین روی گلبول‌های قرمز و شماری از انواع دیگر سلول‌های خونساز بیان می‌شوند. نقص در این پروتئین‌ها منجر به افزایش حساسیت سلول‌های میزبان به اثر لایتیک ناشی از فعالیت کمپلمان میزبان می‌شود. PNH یک بیماری مزمن بوده و میانگین طول عمر در آن بین ۱۰-۱۵ سال است. شایع‌ترین علت مرگ در PNH، ترومبوز عروقی است که روی وریدهای کبدی و مغز استخوان تأثیر می‌گذارند.

یک جنبه غیرعادی این بیماری خطرناک و نادر این حقیقت است که دو پروتئین مختلف در پاتوژنیسته این بیماری درگیر هستند. رخداد این نقص ژنتیکی در هر دو پروتئین به طور همزمان، کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰۰ شیوع PNH است. در حقیقت، در PNH هیچ کدام از این پروتئین‌ها خودشان نقص ندارند؛ بلکه نقص مربوط به تغییرات پس از ترجمه یک پروتئین لنگری است که این دو پروتئین را به سطح سلول متصل می‌کند. اگر چه اغلب پروتئین‌هایی که روی سطح سلول عرضه می‌شوند توالی آبگریزی دارند و از خلال دو لایه لیپیدی غشای سلولی عبور می‌کنند ولی برخی بوسیله لنگرهای گلیکولیپیدی (GPI)، گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول) که به واحدهای اسید آمینه پروتئین اتصال می‌یابند، به سطح سلول می‌چسبند. اگر توانایی تشکیل لنگر GPI از بین برود، پروتئین‌هایی مثل CD55، CD59 که از این طریق اتصال می‌یابند، در سطح سلول حضور نمی‌یابند.

نقص شناخته شده در PNH در اوایل مسیر آنزیماتیکی که منجر به تشکیل لنگر GPI می‌شود و در ژن Pig-a (ژن‌های مکمل رده A فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان) قرار دارد. آلوده سازی سلول‌های PNH بیماران با ژن سالم Pig-a منجر به بازگشت مقاومت

سلول میزبان به لیز با واسطه کمپلمان می‌شود. به دلیل این که نقص، بر روی سلول‌های بسیاری تأثیر می‌گذارد درمان بواسطه ژن‌درمانی عملی نمی‌باشد. موفقیت اخیر در درمان PNH با استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال انسانی شده گزارش شده که جزء C5 کمپلمان را هدف قرار می‌دهد و بنابراین مراحل پایانی آبشار کمپلمان و تشکیل MAC را مهار می‌کند. این آنتی‌بادی‌ها با نام تجاری *Eculizumab*، به بیماران تزریق شد و لیز سلول‌های قرمز خون آنها مورد پایش قرار گرفت. بهبودی چشمگیری در بیماران در طول یک دوره ۱۲ هفته‌ای درمان با *Eculizumab* دیده شد (شکل تمرکز بالینی).



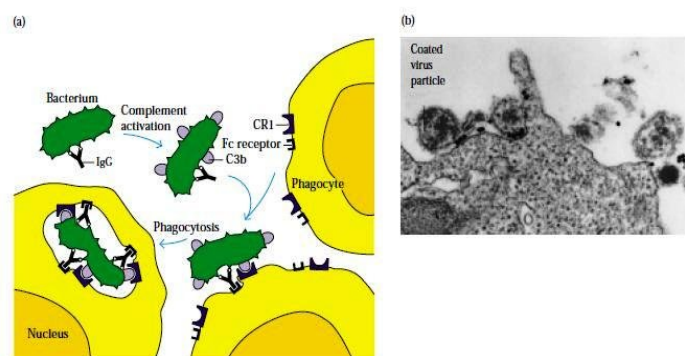
خصوصیات PNH این حقیقت را مورد تأکید قرار می‌دهد که سیستم کمپلمان، مدافع قدرتمندی برای میزبان می‌باشد اما همچنین خطرناک نیز می‌باشد. سیستم‌های تنظیمی پیچیده‌ای برای محافظت سلول‌های میزبان از فعالیت کمپلمان ضروری می‌باشد.

- اتصال C3b و C4b سبب تسهیل آپسونیزاسیون می‌گردد

C3b، عمده‌ترین آپسونین سیستم کمپلمان می‌باشد، اگر چه C4b و iC3b نیز فعالیت آپسونینی دارند. تقویتی که در نتیجه فعالیت C3 صورت می‌گیرد باعث می‌شود C3b سطح مجموعه‌های ایمنی و آنتی‌ژن‌های ذره‌ای را بپوشاند. فاگوسیت‌ها همانند برخی از سلول‌های دیگر، پذیرنده‌های کمپلمان نوع 1، 4.3 را که به C3b، C4b یا iC3b اتصال

می‌یابند، بیان می‌کنند (جدول ۴-۷). آنتی‌ژن‌های پوشیده شده با C3b به سلول‌های عرضه کننده CR1 اتصال می‌یابند. در صورتی که این سلول یک بیگانه خوار باشد، فاگوسیتوز افزایش خواهد یافت (شکل ۱۳-۷).

افزایش فاگوسیتوز سلول‌ها بوسیله عوامل مختلف (مشخص شده که C5a، تعداد CR1ها از ۵۰۰۰ عدد بر روی فاگوسیت‌های در حال استراحت تا ۵۰۰۰۰ عدد بر روی سلول‌های فعال شده را افزایش می‌دهد) فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌های پوشیده شده با C3b را به شدت تسهیل می‌کند.



شکل ۱۳-۷: (a) تصویر شماتیکی از نقش C3b و آنتی‌بادی در اپسونیزاسیون. (b) میکروگراف الکترونی از EBV پوشیده از آنتی‌بادی و C3b متصل به پذیرنده Fc و C3b بر روی یک لنفوسیت B.

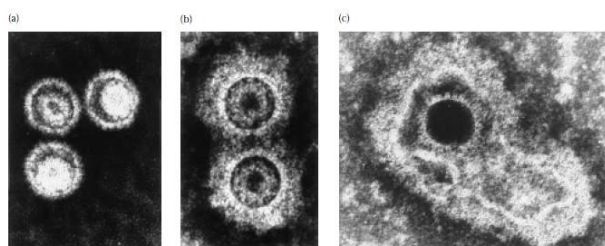
بررسی‌های اخیر نشان داده که جزء C3b کمپلمان وقتی به آنتی‌ژن پروتئینی اتصال می‌یابد به عنوان یک ادجوانت عمل می‌کند. C3b، مستقیماً آنتی‌ژن را به سمت سلول فاگوسیت هدایت می‌کند و سبب افزایش پردازش آنتی‌ژن شده و تولید آنتی‌بادی اختصاصی را تسریع می‌کند.

- سیستم کمپلمان عفونت‌های ویروسی را نیز خنثی می‌کند

در مورد اغلب ویروس‌ها، اتصال آنتی‌بادی سرمی به واحدهای تکراری پروتئین‌های ویروس، سبب تشکیل مجموعه‌های ایمنی ذره‌ای شده که برای فعال‌سازی کمپلمان از طریق مسیر کلاسیک، مناسب می‌باشند. برخی ویروس‌ها مانند رتروویروس، EBV، ویروس بیماری نیوکاسل و ویروس سرخچه می‌توانند مسیر آلترناتیو، لکتین یا حتی مسیر کلاسیک را در غیاب آنتی‌بادی فعال کنند.

سیستم کمپلمان با مکانیسم‌های متفاوتی موجب خنثی‌سازی ویروس می‌شود. درجات متفاوتی از خنثی‌سازی بوسیله تشکیل تجمعات بزرگ ویروسی بدست می‌آید. بدلیل این که این تجمعات سبب کاهش تعداد ذرات ویروسی می‌گردد. اگرچه آنتی‌بادی نقش اصلی را در تجمع ویروسی بازی می‌کند، بررسی‌ها در محیط آزمایشگاه نشان می‌دهند که جزء C3b تشکیل تجمع ذرات ویروسی را تنها در حضور حداقل دو مولکول آنتی‌بادی در هر ویرون تسهیل می‌کند. برای مثال، ویروس پولیومای پوشیده شده با آنتی‌بادی، زمانی که سرم حاوی C3 فعال شده به آن اضافه شود، خنثی می‌گردد.

اتصال آنتی‌بادی یا کمپلمان به سطح ذرات ویروسی، سبب ایجاد یک لایه ضخیم پروتئینی اطراف آن می‌شود که با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده است (شکل ۱۴-۷).



شکل ۱۴-۷: میکروگراف الکترونی از EBV که به طور منفی رنگ آمیزی شده است. (a) یک کنترل بدون آنتی‌بادی، (b) ذرات پوشیده با آنتی‌بادی، (c) ذرات پوشیده با کمپلمان و آنتی‌بادی.

این پوشش، با ممانعت از اتصال ویروس به سلول‌های حساس میزبان، عفونت زایی ویروس را خنثی می‌کند. رسوب آنتی‌بادی و کمپلمان روی ذرات ویروس، همچنین اتصال ذرات ویروسی به سلول‌های دارای پذیرنده Fc یا پذیرنده نوع یک کمپلمان (CR1) را تسهیل می‌کند. در صورتی که سلول‌ها فاگوسیت باشند، چنین اتصالی به فاگوستیوز و تخریب داخل سلولی ذره بلغ شده ویروسی می‌انجامد و در نهایت کمپلمان برای لیز اغلب ویروس‌های پوشش‌دار بسیار کارآمد می‌باشد و موجب قطعه قطعه شدن پوشش ویروسی و تجزیه نوکلئوکسپید می‌شود.

ویروس‌ها، مکانیسم‌های مختلفی را برای فرار از فعالیت کمپلمان کسب کرده‌اند این راهکارها در سه گروه مختلف طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- تداخل در اتصال کمپلمان به مجموعه آنتی‌ژن-آنتی‌بادی. این راهکار فرار توسط هر پس ویروس که پروتئینی با خاصیت پذیرندگی Fc را تولید می‌کند، استفاده می‌شود. اتصال این پروتئین‌ها به ایمونوگلوبین‌های غیراختصاصی، اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد ویروسی را مهار می‌کند.

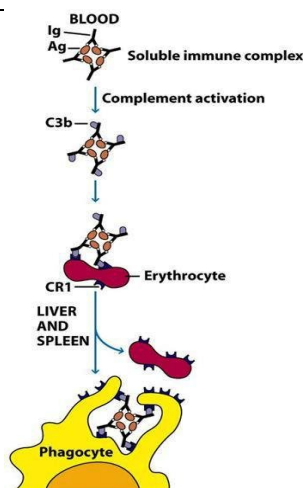
۲- تقلید ویروس از تنظیم کننده‌های کمپلمان پستانداران. ویروس واکسینیا یک پروتئین متصل شونده به C3b و C4b تولید می‌کند که در فعالیت آنها مداخله کرده و علاوه بر آن به عنوان کوفاکتوری برای فاکتور مهاری I عمل می‌کند.

۳- شرکت تنظیم کننده‌های کمپلمان در ذره ویروسی. ویروسی لوسمی سلول T انسان، (HTLV-1) مقادیر بالایی از اسیدسیالیک را روی پوشش خود جمع‌آوری نموده و ویروس خود را با خصوصیات سلول‌های پستانداران می‌پوشاند.

- سیستم کمپلمان، مجموعه‌های ایمنی در گردش را پاکسازی می‌کند

سیستم کمپلمان در پاکسازی مجموعه‌های ایمنی در افراد مبتلا به SLE دخالت دارد. این اشخاص مقادیر بالایی از مجموعه‌های ایمنی تولید کرده و از صدمات بافتی در اثر لیز با واسطه کمپلمان و ازدیاد حساسیت تیپ II یا تیپ III رنج می‌برند (فصل ۱۵). با وجودی که کمپلمان نقش مهمی در پیشبرد صدمات بافتی SLE دارد، اما یافته‌های متناقضی وجود دارند که نقص در C1، C2، C4، CR1 فرد را مستعد SLE می‌کند. در واقع ۹۰ درصد اشخاصی که به طور کامل فاقد C4 می‌باشند به SLE دچار می‌شوند. تصور می‌شود که نقایص کمپلمان با محلول‌سازی کارآمد و پاکسازی مجموعه‌های ایمنی تداخل داشته باشند؛ در نتیجه این مجموعه‌ها پایدار شده و منجر به صدمات بافتی می‌گردند.

تصور می‌شود که پوشیده شدن مجموعه‌های ایمنی با C3b، اتصال آنها را به CR1 سطح اریتروسیت‌ها تسهیل کند. هر چند که اریتروسیت‌ها نسبت به گرانولوسیت‌ها سطوح کمتری از CR1 را روی سطح خود بارز می‌کنند، ولی با این حال به ازای هر گلبول سفید خون، ۱۰۰۰ گلبول قرمز وجود داشته و اریتروسیت‌ها ۹۰ درصد CR1‌های موجود را روی سطح خود عرضه می‌کنند. به همین دلیل، گلبول‌های قرمز نقش مهمی در اتصال به مجموعه‌های ایمنی پوشیده شده با C3b و حمل آنها به کبد و طحال بر عهده دارند. در این اعضا، مجموعه‌های ایمنی از گلبول‌های قرمز خون جدا شده و فاگوسیتوز می‌شوند و بدین ترتیب از رسوبشان در بافت‌ها جلوگیری می‌شود (شکل ۱۵-۷).



شکل ۱۵-۷: پاکسازی مجموعه های ایمنی در گردش توسط واکنش با پذیرنده های محصولات کمپلمان بر روی اریتروسیت ها و حذف این مجموعه ها از طریق پذیرنده های روی سطح ماکروفاژها در کبد و طحال. از آنجایی که اریتروسیت ها نسبت به ماکروفاژها پذیرنده های کمتری دارند، ماکروفاژها می توانند این مجموعه ها را از سطح اریتروسیت ها با عبور دادن آنها از کبد و طحال پاک سازی کنند. نقص در این فرآیند می تواند در نتیجه رسوب مجموعه های ایمنی منجر به آسیب کلیوی شود.

در بیماران SLE، نقض هر کدام از C1، C2، C4 موجب کاهش مقدار C3b در سطح مجموعه های ایمنی گشته و پاکسازی آنها را مهار می کند. همچنین مقادیر پایین CR1 عرضه شده روی سطح اریتروسیت های این بیماران، ممکن است مانع اتصال مناسب و پاکسازی مجموعه های ایمنی شود.

– نقایص کمپلمان

نقایص ژنتیکی برای هر کدام از اجزای کمپلمان توصیف شده اند. نقایص هموزیگوت در هر کدام از اجزای ابتدایی مسیر کلاسیک مثل C1q، C1r، C1s، C4 و C2 منجر به افزایش قابل توجه بیماری های مجموعه ایمنی مانند SLE، گلومرولونفریت و واسکولیت با علائم مشابهی می گردد. اثرات این نقایص، اهمیت واکنش های ابتدایی کمپلمان در تولید C3b و

نقش مهم C3b در محلوسازی و پاکسازی مجموعه‌های ایمنی را آشکار می‌کند. علاوه بر بیماری‌های مجموعه ایمنی، این افراد از عفونت‌های راجعه با باکتری‌های چرک‌زا مانند *استرپتوکوک* و *استافیلوکوک* نیز رنج می‌بدند. این ارگانسم‌ها گرم مثبت بوده و بنابراین در برابر اثرات لایتیک MAC مقاومت می‌کنند. بنابراین، اجزای اولیه به طور معمول با ایجاد یک پاسخ التهابی موضعی و اپسونیزاسیون باکتری، از عفونت‌های راجعه جلوگیری می‌کنند. به نظر می‌رسد نقایص حاصل از فاکتور D و پروپدین با عفونت‌های نایسریا و نه با بیماری‌های مجموعه ایمنی مرتبط باشند. نشان داده شده که نقص MBL نسبتاً شایع بوده و منجر به عفونت‌های چرک‌زای خطرناکی در نوزادان و کودکان گشته و کودکان بانقص MBL از عفونت‌های مجاری تنفسی رنج می‌برند.

اشخاص مبتلا به کمبود C3، شدیدترین تظاهرات بالینی را داشته که نشان دهنده نقش محوری C3 در فعالسازی C5 و تشکیل MAC می‌باشد. اولین مورد کمبود C3، کودکی بود که از عفونت‌های مکرر و شدید باکتریایی رنج می‌برد و در ابتدا به عنوان آگاماگلوبولینمی تشخیص داده شد. پس از این که آزمون‌ها مقادیر طبیعی ایمونوگلوبین را نشان دادند، نقص C3 کشف شد. این مورد نشان دهنده عملکرد حیاتی سیستم کمپلمان در تبدیل پاسخ آنتی‌بادی هومورال به یک مکانیسم دفاعی کارآمد می‌باشد.

سطح C4 به طور قابل ملاحظه‌ای در جمعیت‌های مختلف متغیر است و افراد با سطوح کمتر C4 ممکن است با شیوع بیشتری دچار بیماری خود ایمن گردند. ژن‌های کد کننده C4 در جایگاه MHC قرار دارند (فصل ۸) و تعداد ژن‌های C4 ممکن است از ۲ تا ۷ نسخه در یک فرد متفاوت باشند. مطالعات اخیر وجود ارتباط ژنتیکی میان مقادیر پایین C4 و افزایش خطر ابتلا به SLE را نشان داده‌اند.

اشخاصی با نقایص هموزیگوت در اجزای درگیر در MAC، دچار عفونت‌های راجعه گنوکوکی و مننگوکوکی می‌گردند. در اشخاص طبیعی این باکتری‌های گرم منفی به لیز با واسطه کمپلمان حساس بوده و یا با فعالیت اپسونیزاسیون C3b پاکسازی می‌شوند. اشخاص

با نقص MAC به ندرت بیماری مجموعه ایمنی داشته و این امر حاکی از آن است که آنها مقادیر کافی C3b جهت پاکسازی مجموعه‌های ایمنی تولید می‌کنند. به طور شگفت‌انگیزی کمبود C9 منجر به علائم بالینی نمی‌شود و نشان دهنده آن است که همیشه کل MAC برای لیز با واسطه کمپلمان ضروری نمی‌باشد.

نقایص مادرزادی پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان نیز گزارش شده‌اند. مهار کننده C1 (C1Inh) فعال سازی مسیر کلاسیک را با جلوگیری از فعال شدن بیشتر C2, C4 توسط C1 تنظیم می‌کند. نقص C1Inh یک نقص اتوزومال غالب و با شیوع ۱ در ۱۰۰۰ می‌باشد. این نقص باعث آنژیوادم ارثی^۱ شده و اغلب بعد از تروما بوجود می‌آید. ادم می‌تواند در بافت‌های زیر جلدی یا داخل روده یا مجاری تنفس فوقانی ایجاد شود.

منبع اصلی داده‌ها درباره نقش ویژه اجزای کمپلمان در ایمنی زایی، از بررسی انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی با نقایص هموزیگوت در اجزای کمپلمان بدست می‌آید. تحقیقات آزمایشگاهی در چنین حیواناتی اختصاص نقش‌های دقیق بیولوژیک برای هر کدام از پروتئین‌های پیچیده سیستم کمپلمان را امکان‌پذیر ساخته است.

- خلاصه

- سیستم کمپلمان از گروهی از پروتئین‌های سرمی که بسیاری از آنها به شکل غیر فعال وجود دارند، تشکیل شده است.
- فعال سازی کمپلمان توسط مسیرهای کلاسیک، آلترناتیو و یا لکتین صورت می‌گیرد و هر کدام از آنها به طور متفاوتی آغاز می‌گردند.
- هر سه مسیر در وقایعی متوالی که منجر به تولید مجموعه مولکولی که سبب لیز سلولی می‌شود، با یکدیگر مشترک می‌باشند.

1- hereditary angioedema

- مسیر کلاسیک با اتصال آنتی‌بادی به سلول هدف آغاز می‌گردد؛ واکنش‌های IgM و کلاس‌های خاص از IgG این مسیر را فعال می‌کنند.
- فعال‌سازی مسیرهای آلترناتیو و لکتین مستقل از آنتی‌بادی می‌باشند. این مسیرها با واکنش پروتئین‌های کمپلمان با مولکول‌های سطح مکپروارگان‌سم‌ها آغاز می‌گردند.
- علاوه بر نقش کلیدی کمپلمان در لیز سلولی، سیستم کمپلمان اپسونیزاسیون باکتری‌ها، فعال‌سازی التهاب و پاکسازی مجموعه‌های ایمنی را نیز میانجی‌گری می‌کند.
- میانکنش پروتئین‌های کمپلمان و قطعات پروتئینی با پذیرنده‌های روی سلول‌های ایمنی، هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را کنترل می‌کند.
- بدلیل توانایی آسیب‌رسانی سیستم کمپلمان به ارگان‌سم میزبان، سیستم کمپلمان به مکانیسم‌های تنظیم‌کننده فعال و غیر فعال نیاز دارد.
- محدوده پیامد بالینی ناشی از نقایص مادر زادی کمپلمان، از افزایش استعداد ابتلا به عفونت تا صدمه بافتی ناشی از مجموعه‌های ایمنی متغیر می‌باشد.

- سئوالات درسی

- ۱- کدام یک از جملات زیر درست و کدامیک نادرست می‌باشد؟ اگر فکر می‌کنید جمله‌ای نادرست است دلیل خود را بیان کنید.
- الف) تنها با اتصال یک مولکول IgM، جزء C1q مسیر کلاسیک کمپلمان فعال می‌شود.
- ب) C3a و C3b از C3 مشتق می‌شوند.
- پ) اجزای C2 و C4 به شکل پروآنزیم غیر فعال در سرم حضور دارند.
- ت) سلول‌های هسته‌دار نسبت به گلبول‌های قرمز، مقاومت بیشتری به لیز با واسطه کمپلمان دارند.

ث) ویروس‌های پوشش‌دار نمی‌توانند توسط کمپلمان لیز شوند زیرا پوشش خارجی آنها به تشکیل منفذ با واسطه MAC مقاوم می‌باشد.

ج) افراد با نقص C4 به سختی مجموعه‌های ایمنی را پاکسازی می‌کنند.

۲- توضیح دهد که چرا IgM سرم به تنهایی نمی‌تواند کمپلمان را فعال کند.

۳- نقص ژنتیکی تمام اجزای کمپلمان به جز فاکتور B در بیماران توصیف شده است. نتایج حاصل از فقدان C3 را در موارد زیر توضیح دهید.

الف) فعال شدن مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو

ب) پاکسازی مجموعه‌های ایمنی

پ) فاگوسیتوز باکتری‌های عفونی

ت) عرضه پپتیدهای آنتی‌ژنی باکتری‌های عفونی

۴- چهار عملکرد اصلی سیستم کمپلمان را به صورت خلاصه بیان کنید.

۵- فعال شدن کمپلمان می‌تواند از هر سه مسیر کلاسیک، آلترناتیو و لکتین انجام گیرد.

الف) چطور این سه مسیر در مواردی که می‌توانند فعال شدن را آغاز کنند، متفاوت می‌باشند؟

ب) کدام بخش از کل فرایند فعال شدن، در این سه مسیر متفاوت می‌باشد؟

پ) چطور نتایج زیستی فعال شدن این سه مسیر متفاوت می‌باشد؟

۶- سلول‌های بدون هسته مانند گلبول‌های قرمز، نسبت به سلول‌های هسته‌دار به لیز با واسطه کمپلمان حساس‌تر می‌باشند.

الف) توضیح دهید که چرا گلبول‌های قرمز یک فرد به طور طبیعی در اثر لیز با واسطه کمپلمان به عنوان ناظر بی‌گناه تخریب نمی‌شوند؟

ب) تحت چه شرایطی کمپلمان می‌تواند سبب لیز گلبول‌های قرمز خونی خود فرد گردد؟

۷- به طور خلاصه مکانیسم عمل پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان را که در زیر آمده شرح

دهید. مسیرهایی که هر پروتئین تنظیم می‌کند را نشان دهید.

الف) مهار کننده C1 (C1Inh)

ب) عامل محدود کننده همولوگ (HRF)

پ) پروتئین متصل شونده به C4b (C4bBP)

ت) فاکتور تسریع کننده زوال (DAF)

ث) پروتئین کوفاکتور غشایی (MCP)

ج) فاکتور H

۸- برای هریک از اجزای کمپلمان یکی از مناسب‌ترین تعاریف را انتخاب کنید. هر

تعریف ممکن است یک بار، بیش از یک بار و یا اصلاً استفاده نشود.

اجزای کمپلمان

الف) C3b (ج) C9, C8, C7, C6, C5b

ب) C4, C3, C2, C1 (ح) $C3 \longrightarrow C3a + C003b$

پ) C9 (خ) C5b67, C5a, C3a

ت) C3, فاکتور B, فاکتور D (د) C5a, C4a, C3a

ث) C19 (ذ) C4b2a

ج) $\overline{C4b2a3b}$ (ر) $C3b+B \longrightarrow C3bBb + Ba'$

تعاریف

▪ واکنشی که تقویت کننده اصلی در طی فعالیت کمپلمان می‌باشد.

▪ اولین جزء مسر آلترناتیو می‌باشد.

▪ مجموعه حمله به غشا را می‌سازد.

▪ میانجی‌گری اپسونیزاسیون

- اولین جزء مسیر کلاسیک
- فعالیت شبه پرفورین دارد.
- به ناحیه Fc آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود.
- فعالیت کموتاکتیک دارد.
- مبدل C3 می‌باشد.
- دگرانولاسیون ماست سل‌ها را القا می‌کند (آنافیلاتوکسین).
- مبدل C5 می‌باشد.
- واکنش توسط فاکتور D کاتالیز می‌شود.
- واکنش توسط C1qr2s2 کاتالیز می‌شود.