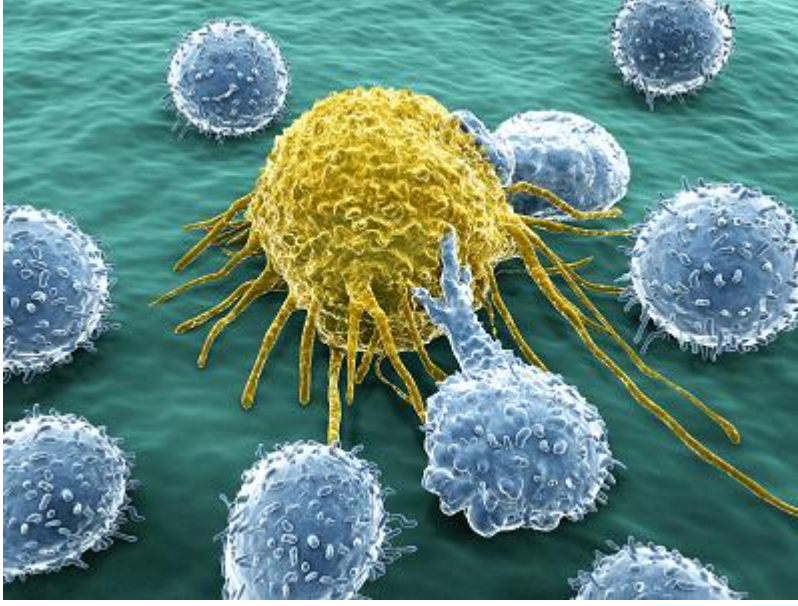




مبحث : سِتم کمپلمان

جلہ : ہشتم

استاد : کوروش کلرشر

تہیہ کنندگان :

۱. فاطیمہ خندان

۲. شمیم شمایی

۳. محمد حسین مدرالهی

۴. محمد امین آگاه

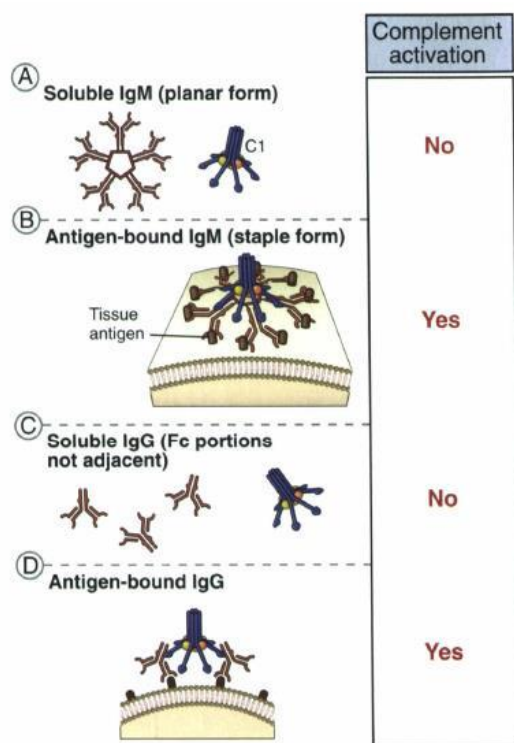


ایمے تنفسے

نوازیون ۹۸ دندانپزشکی شیراز

سلام روزتون به خیر. بحث امروز در مورد Complement System است که مکمل سیستم ایمنی هومورال می باشد و به این علت نامش کامپلمان است.

اولین بار محققى به نام Jules Bordet سیستم کامپلمان را معرفی کرد و آن را جزیی از سیستم ایمنی هومورال خواند و همچنین قید کرد که این سیستم جز Innate Immune System است. به این معنا که این سیستم در خون وجود دارد و همچنین جزیی از سیستم ایمنی ذاتی است. (در نتیجه Memory ندارد)



مثالی کلی از عملکرد Complement System : پاتوژنی

در خون وجود دارد. IgM به پاتوژن متصل می شود و جز کامپلمان به IgM اتصال می یابد. حال سایر پروتیین های سیستم کامپلمان - که بعدا توضیح داده خواهند شد - پاتوژن را از بین خواهند برد.

کلیات سیستم کامپلمان :

یک : جز Innate Immune System است.

دو : جزیی از سیستم ایمنی هومورال است و به کمک آنتی بادی ها در کشتن باکتری ها کمک می کند.

سه : حداقل ۳۰ نوع پروتیین دارد و در سرم حدود ۳g/L پروتیین سیستم کامپلمان وجود دارد.

مسیر های سیستم کامپلمان : مسیر های عملکردی سیستم کامپلمان برای از بین بردن پاتوژن ها انواع مختلفی دارد :

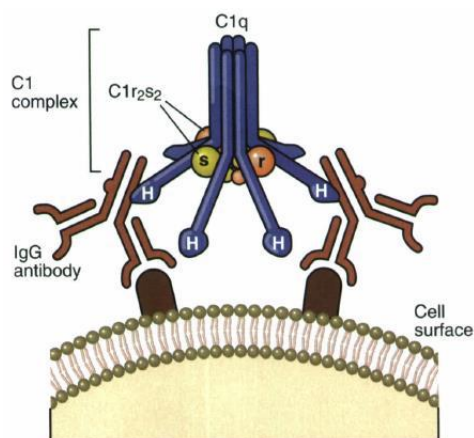
یک : مسیر کلاسیک (Classic Pathway) : این مسیر وابسته به آنتی بادی است. از پروتیین C1 شروع می شود و در پروتیین C9 به اتمام می رسد.

نکته : این را به خاطر داشته باشید که در سیستم کامپلمان همواره پروتیین ها برای انجام عملکردشان به دو قطعه ی کوچک و بزرگ تقسیم می شوند. به صورت قرار دادی به قطعه ی کوچک a و به قطعه ی بزرگ B می گوئیم. (یک استثنا در این زمینه داریم که قطعه ی بزرگ پروتیین C2 را با a و قطعه ی کوچکش را با B نشان دهیم. ولی استاد می فرماید ما این از این استثنا تبعیت نمی کنیم و حتی قطعه ی بزرگ پروتیین C2 را هم با حرف b نشان می دهیم).

مسیر Classical Pathway را به طور کلی مرور می کنیم :

(بچه ها تو قلم تدریس این جلسه به انیمیشن در مورد مسیر کل اسیک هست که توصیه می کنم حتما ببینید)

یک : آنتی بادی به دیواره ی باکتری متصل می شود



C1q Binding to antibody and c1 complex formation

دو : پروتیین C1q به آنتی بادی از ناحیه FC اتصال پیدا می کند

(پروتیین C1 شامل سه جز q و r و s است که جز q به آنتی بادی و

دو جز دیگر به خود q متصل می شوند.)

سه : پروتیین C4 به به پروتیین C1 اتصال پیدا می کند و به دو جز

C4a و C4b تبدیل می شود.

چهار : پروتیین C2 هم به C1 متصل می شود و به دو جز C2a و

C2b تبدیل می شود.

پنج : دو جز C2b و C4b به هم متصل می شوند و مجموعه ای به نام

C3 Convertase ایجاد می کنند.

شش : پروتیین C3 به مجموعه ی C3 Convertase متصل شده و به

دو جز C3a و C3b تبدیل می شود.

هفت : جز C3b به مجموعه ی C3 Convertase اضافه می شود و

مجموعه ی C5 Convertase را ایجاد می کند.

هشت : پروتیین C5 به مجموعه ی C5 Convertase اضافه می شود و

به دو جز C5a و C5b تبدیل می شود.

نه : جز C5b به دیواره ی سلول باکتریایی متصل می شود.

نکته : جز C3a به رسپتور های Basophil ها و Mast cell ها متصل

می شود و آنها را به ترشح ترکیبات Vasoactive تحریک می کند

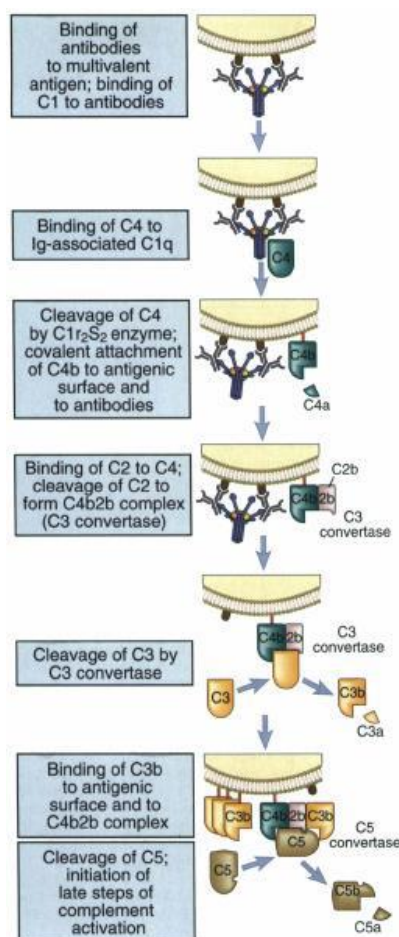
(ترکیبات Vasoactive همان موادی آند که باعث Vasodilation و

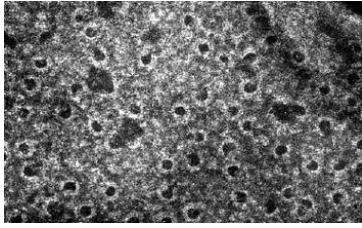
Vasopermeability می شوند.) به موادی مثل C3a که این خاصیت

را داشته باشند Anaphylatoxin می گویند.

جز C5a هم دارای دو خاصیت است. اولی Anaphylatoxin و دوم

این که برای نوتروفیل ها نقش Chemoattractant را دارد (یعنی باعث جذب نوتروفیل ها می شود)





punch holes

ده : به جز C5b پروتئین های C6 و C7 و C8 و ده عدد پروتئین C9 اضافه می شود. پروتئین های C9 به اتفاق هم یک ساختار استوانه ای به شکل کانال در دیواره ی باکتری ایجاد می کنند و باعث ورود آب به محیط درون سلول باکتری می شوند. در نتیجه باکتری می ترسد.

Calssic Pathway را می توان به سه فرآیند کلی تقسیم کرد :

Activation

فرآیند هایی اند که به فعال سازی سیستم کمپلمان می انجامند. در بالا توضیح داده شدند و الان مجددا آورده می شوند که بتوانید آن ها را از فرآیند های دیگر تشخیص دهید.

جز C1q به آنتی بادی متصل می شود.

نکته : فقط آنتی بادی های IgG و IgM می توانند سیستم کمپلمان را فعال کنند.

جز C1s دو پروتئین C2 و C4 را فعال می کند. (به اجزای فعالشان تقسیمشان می کند)

دو جز C4b و C2b با هم C3 Convertase را ایجاد می کنند.

C3 Convertase پروتئین C3 را به دو جز C3a و C3b تبدیل می کند.

C3a نقش Anaphylatoxin است و نقش گشاد کردن عروق را دارد.

جز C3b علاوه بر شرکت در C5 Convertase نقش تسهیل کنندگی فعالیت ایمنی ذاتی را دارد و در حضور آن ماکروفاژ ها راحت تر می توانند سلول هدفشان را ببلعند.

Amplification

در لغت به معنای تقویت است و اینجا برای فرآیند هایی استفاده می شود که در آن از فعالیت یک جز، تعداد زیادی جز از حلقه ی بعدی زنجیره فعال می شوند :

هر یک C1s می تواند تعداد زیادی C4b و C2b تولید کند. (حدود ۱۰۰ تا)

هر C3 Convertase تعداد زیادی C3b تولید می کند. (حدود ۱۰۰ تا)

هر C3b هم تعداد زیادی MAC تولید می کند (حدود ۱۰۰ تا)

یعنی در مجموع از فعالیت یک C1s حدود یک میلیون MAC تولید می شود.

MAC مخفف Membrane Attack Complex است و در واقع شامل همان پروتئین های C5b و ۶ و ۷ و ۸ و ۹ است.

Attack

فرآیند بعدی حمله است که در آن فعالیت ها برای از بین بردن پاتوژن شکل میگیرد.

در این فرآیند C3b به عنوان یک Opsonin برای عملکرد فاگوسیتی ماکروفاژ ها استفاده می شود و همچنین MAC در دیواره ی باکتری یک Punch Hole (چیزی شبیه سوراخ پانچ) ایجاد می کند و باعث از بین رفتن باکتری ها می شود.

این جدول خیلی مهم است و حتما مطالعه و حفظ شود. (بیشتر قسمت Function مهم است)

Table 14-4. Proteins of the Classical Pathway of Complement

Protein	Structure	Serum concentration (µg/mL)	Function
C1 (C1qr ₂ s ₂)	750-kD		Initiates the classical pathway
C1q	460-kD; hexamer of three pairs of chains (22, 23, 24-kD)	75–150	Binds to the Fc portion of antibody that has bound antigen, to apoptotic cells, and to cationic surfaces
C1r	85-kD dimer	50	Serine protease, cleaves C1s to make it an active protease
C1s	85-kD dimer	50	Serine protease, cleaves C4 and C2
C4	210-kD, trimer of 97-, 75-, and 33-kD chains	300–600	C4b covalently binds to the surface of a microbe or cell, where antibody is bound and complement is activated C4b binds C2 for cleavage by C1s C4a stimulates inflammation (anaphylatoxin)
C2	102-kD monomer	20	C2a is a serine protease and functions as the active enzyme of C3 and C5 convertases to cleave C3 and C5
C3	See Table 14-3		

مسیر دوم : Alternative Pathway

بریم مسیر رو با هم به نگاهی بندازیم :

(برای این هم توی قلم تدریس انیمیشن هست حتما ببینید)

در این مسیر آنتی بادی وجود ندارد. این مسیر در زمانی به وجود می آید که بدن با میکروب یا پاتورنی جدید رو به رو می شود و آنتی بادی روی آن نمی نسیند. به همین خاطر بدن به مسیری بدون آنتی بادی نیاز دارد.

یک: C3 به صورت خود به خودی به C3a و C3b تبدیل می شود. (این مسیر به طور طبیعی در سرم وجود دارد و البته سرعت بسیار بسیار پایینی دارد)

دو: C3b با پروتیین بزرگی به نام B باند می شود. سپس پروتیین دیگری به نام D هم به این مجموعه اضافه می شود.

سه: پروتیین B به دو جز Ba و Bb تبدیل می شود و سپس اجزای D و Ba از مجموعه جدا می شوند. به مجموع Bb و C3b در اینجا C3 Convertase می گوئیم (یادمونه دیگه در مسیر کلاسیک C3 Convertase شامل C4b و C2b میشد)

اینجا یک سوال مطرح می شود: چرا C3 Convertase می خواهیم؟ چون ما به C3 b برای ادامه ی فرآیند نیاز داریم و به صورت خود به خودی هم با سرعت بسیار کمی می توانیم به C3b برسیم. در نتیجه با C3 Convertase می توانیم C3 را به اجزایش تجزیه کنیم.

چهار: پروتیین C3 به C3 Convertase اضافه می شود و مجموعه ی C5 Convertase را به وجود می آورد (C5 Convertase در واقع شامل دو عدد C3b و یک جز Bb است)

بقیه ی مسیر مشابه مسیر کلاسیک ادامه می یابد:

پنج: C5 به C5 Convertase متصل شده و به دو جز C5a و C5b تبدیل می شود. جز C5b به دیواره ی سلول متصل می شود.

شش: C5b به C6 و C7 و C8 و در نهایت به ده عدد C9 متصل می شود. و فرآیند کامل می شود.

در این مورد هم مسیر شامل سه فرآیند Activation و Amplification و Attack می شود.

اجزایش تقریباً مشابه مسیر کلاسیک اند و استاد توضیحی در مورد میزان Amplification ندادند.

جدول حتما مطالعه شود.

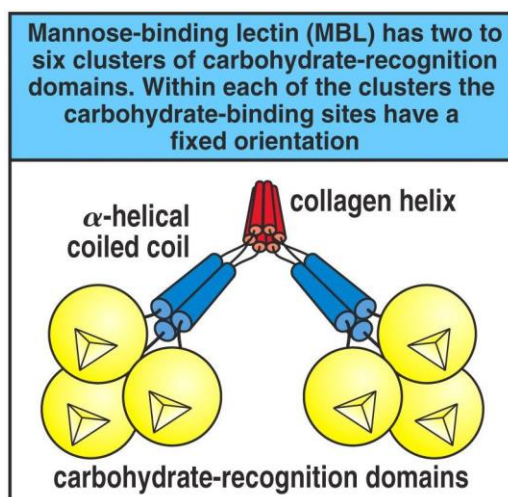
Table 14-3. Proteins of the Alternative Pathway of Complement

Protein	Structure	Serum concentration (µg/mL)	Function
C3	185-kD (α-subunit, 110-kD; β-subunit, 75-kD)	1000-1200	C3b binds to the surface of the microbe, where it functions as an opsonin and as a component of C3 and C5 convertases C3a stimulates inflammation (anaphylatoxin)
Factor B	93-kD monomer	200	Bb is a serine protease and the active enzyme of the C3 and C5 convertases
Factor D	25-kD monomer	1-2	Plasma serine protease, cleaves factor B when it is bound to C3b
Properdin	Composed of up to four 56-kD subunits	25	Stabilizes C3 convertases (C3bBb) on microbial surfaces

مسیر سوم : MB - Lectin Pathway :

این مسیر تقریباً مشابه مسیر کلاسیک است ولی تفاوت های کوچکی هم دارد.

در این مسیر به جای C1q پروتیین MBL ، به جای C1r پروتیین MASP1 و به جای C1s پروتیین MASP2 را داریم.



(MBL) Mannose Binding Lectin : ساختاری مشابه با

C1q دارد. در سر خود شش عدد Carbohydrate

Recognition Domain دارد که کارشان شناسایی

کربوهیدرات است. کربوهیدرات هایی که این دامین ها

شناسایی می کنند در سطح سلول های ما وجود ندارد و مختص

میکروب هاست.

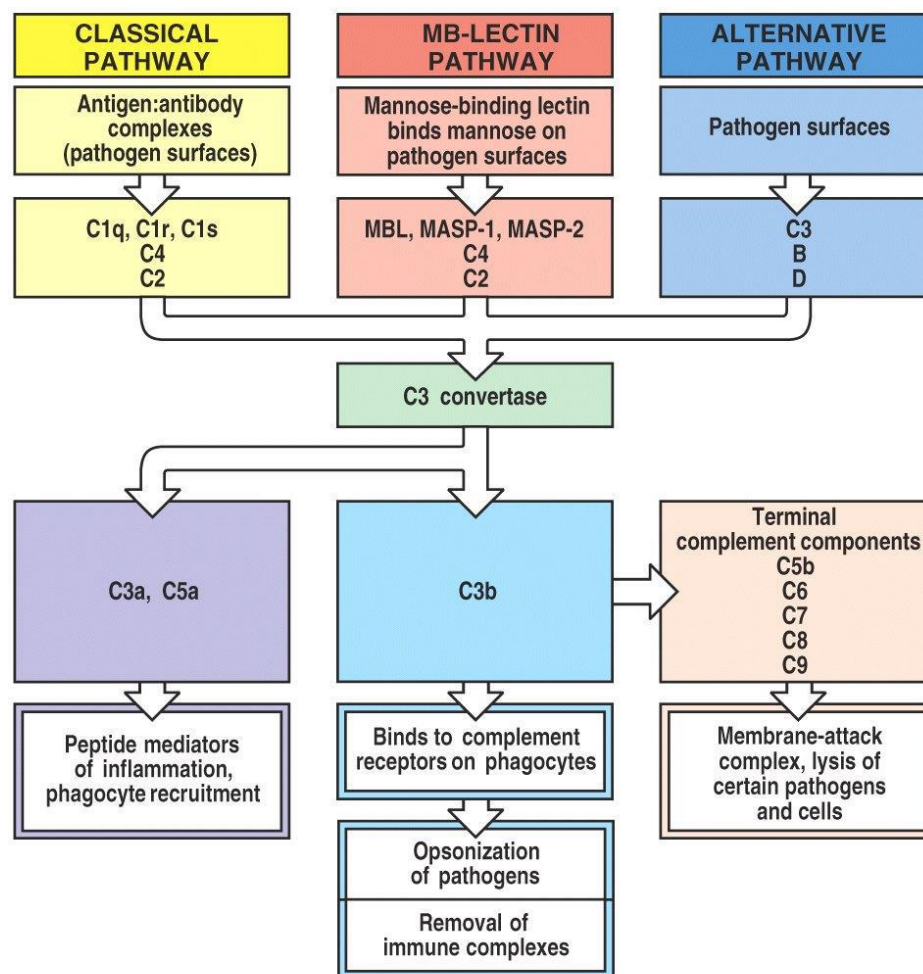


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

بررسی اجزای کمپلمان از نظر Function :

یک : C3a یک Anaphylatoxin است که Mast Cell ها و Basophil ها را تحریک می کند.

دو : C3b جزئی از اجزای C3 Conversate است و همچنین در Opsonization باکتری ها هم نقش دارد

سه : C5a هم نقش Anaphylatoxin دارد و هم Chemoattractant است.

وظیفه ی Anaphylatoxin ها Vasodilation و Vasopermeability است.

چهار : MAC نقش Cellular Lysis را دارد و عمل لایز کردن باکتری ها را انجام می دهد.

Laboratory Measures

برای تعیین مقدار C3 و C4 از تکنیکی به نام Nephelometry استفاده می کنیم.

برای تعیین توانایی اجزای کمپلمان در لایز سلولی از دو روش استفاده می کنیم :

یک : CH50 : میزان عملکرد اجزای کمپلمان در Classic Pathway را اندازه میگیرد.

در این روش توانایی سیستم کمپلمان فرد در سرم را اندازه میگیرند. به این صورت که سرم فرد را در معرض گلوبول قرمز گوسفند که با آنتی بادی خرگوش پوشیده شده باشد قرار می دهند و زمانی که طول می کشد تا نصف گلوبول ها لایز شوند را اندازه می گیرند.

یک روش Low CH50 وجود دارد که مصرف اجزای کمپلمان و نقص های این اجزا را آشکار می سازد.

دو روش AH50 که برای اندازه گیری عملکرد مسیر Alternative استفاده می شود. (استاد این روش را توضیح ندادند)

Regulation of Complement Activation

اگر این اجزای کمپلمان فعالیتشان را انجام دهند، ممکن است به سلول های خودی هم آسیب بزنند. در این راستا

مکانیسمی وجود دارد که یک سری پروتیین ها درون بدن

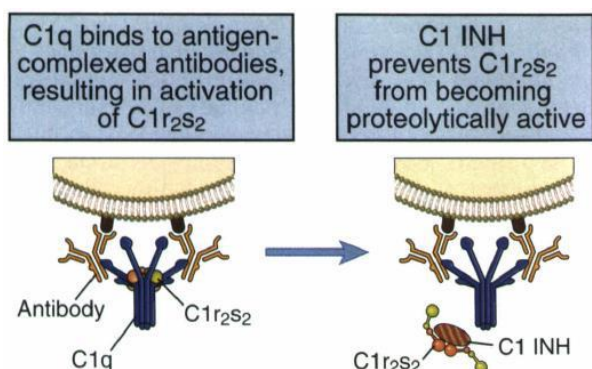
سیستم کمپلمان را غیر فعال می کنند و شامل چند پروتیین اند :

یک : C1 Inhibitor : پروتیینی به این نام وجود دارد که به

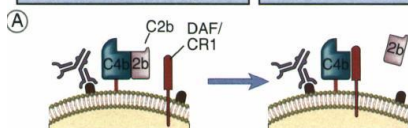
C1r و C1s متصل می شود و اجازه اتصال این دو به C1q و

تشکیل C1 Complex را نمی دهد. در نتیجه C1 Complex

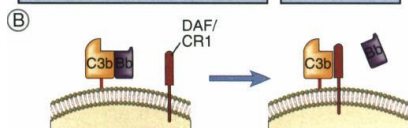
فعال نمی شود.



Formation of C4b2b complex (classical pathway C3 convertase)



Formation of C3bBb complex (alternative pathway C3 convertase)



دو : پروتیین هایی به نام DAF و MCP و CR1 وجود دارند که در C3

Convertase - هم در مسیر Alternative و هم در مسیر Calssic -

بین اجزای C3 Convertase قرار میگیرند. (در مسیر کلاسیک بین

C4b و C2b و در مسیر Alternative بین C3b و Bb)

سه : پروتیین CD59 : این پروتیین مانع ایجاد کمپلکس ده تایی پروتیین

C9 می شود و از ایجاد کانال جلوگیری می کند.

چهار : پروتیین S : این پروتیین فضایی ایجاد می کند و C7 را در خود در بر میگیرد و اجزای اتصال باقی قطعات را به

دیواره ی سلول میگیرد.

مکانیسم های فرار باکتری از سیستم کمپلمان :

باکتری ها مکانیسم هایی دارند که از تشکیل شدن کمپلمان در سطح خود جلوگیری می کنند :

یک: بعضی از میکروارگانیزم ها Sialic Acid را در سطح خود تولید می کنند و این سالیک اسید باعث می شود که فاکتوری به نام H بر روی سطح میکروب قرار بگیرد و مانع اتصال C3b به Bb بشود.

دو: ویروس HIV پروتئین های C59 و DAF را Overexpress می کند و مانع تشکیل MAC می شود.

سه: باکتری E. Coli پروتئینی به نام C1q Binding Protein تولید می کند که به C1q متصل می شود و از ایجاد C1 Complex جلوگیری می کند.

آسیب های سیستم کمپلمان:

یک: آسیب های ژنتیکی: شامل C3 & C2 & C4 & C1r & C1q می شود.

آسیب به C3 منجر به عفونت های مکرر باکتری های Pyogenic می شود.

دو: آسیب های مسیر Alternative: شامل Properdin و Factor D می شود

این آسیب هم احتمال ابتلا به عفونت های Pyogenic را بالا می برد.

سه: آسیب به زنجیره های انتهایی سیستم کمپلمان: شامل C9 & C8 & C7 & C6 & C5 است.

این آسیب احتمال ابتلا به باکتری Neisseria را بالا می برد.

چهار: آسیب به پروتئین های Regulatory سیستم کمپلمان:

مصرف زیاد C3 و فعال شدن سیستم کمپلمان.

این جدول هم کاملاً دقیق مطالعه کنید.

Table 14–7. Regulators of Complement Activation

Receptor	Structure	Distribution	Interacts with	Function
C1 inhibitor (C1 INH)	104-kD	Plasma protein; conc. 200 µg/mL	C1r, C1s	Serine protease inhibitor; binds to C1r and C1s and dissociates them from C1q
Factor I	88-kD dimer of 50- and 38-kD subunits	Plasma protein; conc. 35 µg/mL	C4b, C3b	Serine protease; cleaves C3b and C4b by using factor H, MCP, C4BP or CR1 as cofactors
Factor H	150-kD; multiple CCPRs	Plasma protein; conc. 480 µg/mL	C3b	Binds C3b and displaces Bb Cofactor for factor I–mediated cleavage of C3b
C4-binding protein (C4BP)	570 kD; multiple CCPRs	Plasma protein; conc. 300 µg/mL	C4b	Binds C4b and displaces C2 Cofactor for factor I–mediated cleavage of C4b
Membrane cofactor for protein (MCP CD46)	45-70 kD; four CCPRs	Leukocytes, epithelial cells, endothelial cells	C3b, C4b	Cofactor for factor I–mediated cleavage of C3b and C4b
Decay-accelerating factor (DAF)	70 kD; GPI linked, four CCPRs	Blood cells, endothelial cells, epithelial cells	C4b2b, C3bBb	Displaces C2b from C4b and Bb from C3b (dissociation of C3 convertases)
CD59	18 kD; GPI linked	Blood cells, endothelial cells, epithelial cells	C7, C8	Blocks C9 binding and prevents formation of the MAC

Abbreviations: CCPR, complement control protein repeat; conc., concentration; GPI, glycosphosphatidylinositol; MAC, membrane attack complex.

هر روزی که زنده می مانی فاتحی

برو و غنائمت را طلب کن

—استیو تولتز