

## کمپلمان

ویژگی‌های کلی این سیستم چیست

این سیستم یک بازوی دفاعی همورال غیراختصاصی سرمی است که شامل ۲۵-۳۵ پروتئین سرمی و سلولی بوده و مسئول سیتولیز آنتی ژنهای خارج سلولی و سلولهای دارای آنتی ژنهای غشایی بیگانه است. اغلب پروتئین‌های این سیستم در حالت نرمال در سرم به فرم غیر فعال بوده و B گلوبولین می باشند. وقتی این اجزاء فعال شدند (C) روی آنتی ژن شسته و پلیمر شده و آنها تخریب می کنند.

پروتئین‌های این سیستم حساس به حرارت بوده و غیر اختصاصی آنتی ژن می باشند. مهمترین منبع این اجزاء ماکروفاژهای کبد (کوپفر) سل‌ها می باشند.

ویژگی‌های مسیرهای فعالیت کمپلمان

کمپلمان دارای سه مسیر خاص است که محرک‌های بسیار متفاوتی می توان این سه مسیر را نزدیک نماید. این سه مسیر عبارتند از:

۱- مسیر کلاسیک: مسیر اصلی

۲- مسیر التراناتیو: مسیر تناوبی، مسیر فرعی، مسیر میان بر

۳- مسیر لکتین

۱- مسیر کلاسیک

اگرچه اکثر این مسیر را با محرک خون یعنی Ab شناخته اند اما این مسیرداری محرک فراوانی بوده و به راحتی فعال می شود.

شناخته شده ترین محرک این مسیر، آنتی بادی است.

Igm و CRP دو محرک بسیار قوی مسیر کلاسیک می باشند. این مسیر اگر بواسط CRP فعال شود غالباً فاز القایی (lag phase) ندارد زیرا crp شاخص سرمی فاز حاد عفونت است.

↑ تحریک مسیر کلاسیک → CRP ↑ → فاز حاد

اگر مسیر کلاسیک بدنبال ورود Ag و بعد از تولید Ab تحریک شود تقریباً یک هفته بعد فعال شد و دارای Lag فاز است.

تنظیم سیستم کمپلمان

تنظیم کنندگان فاز سرمی کمپلمان

تنظیم مهارکنندگان فاز سرمی کمپلمان

۱- c1INH (مهار کننده مولکول C<sub>1</sub>) ← مهار

۲- کوفاکتورها ← H

← C<sub>4</sub>BP (c<sub>4</sub> binding protein)

۳- پروتئین S (ویترونکتین)

۴- کلاسترین (sP40-۴۰)

۵- آب

۶- LDL

۷- N کربوکسی پپتیداز (غیرفعال کننده آنافیلاتوکسین)

۸- فاکتور I

۹- فاکتور J

تنظیم کنندگان فاز غشایی

- ۱- DAF (CD55) فاکتور تسریع زوال
- ۲- MIRL (CD59) پروتکتین فاکتور مهار کننده لیز واکنشی
- ۳- MCP (CD46) پروتئین کوفاکتوری غشا.
- ۴- HRF (C8bp) فاکتور محدودیت هموگ
- ۵- سیالیک اسید
- ۶- DECORIN (ماتریکسی است)
- ۷- CR<sub>1</sub> (CD35) گیرنده کمپلمان شماره ۱

#### ۱- C<sub>1</sub>Inhibitor C<sub>1</sub>INH

یک پروتئین سرمی است که خاصیت آنزیمی ندارد بلکه با اتصال به و C<sub>1</sub>I<sup>-</sup> و C<sub>1</sub>S<sup>-</sup> آنها را از C<sub>1</sub>q جدا کرد. و مسیر کلاسیک را غیر فعال می کند. C<sub>1</sub>INH از خانواده پروتئین های serpin است (serin proteases inhibition) علاوه بر مهار مسیر کلاسیک می تواند مسیر انعقادی و مسیر کینین را نیز غیر فعال کند.

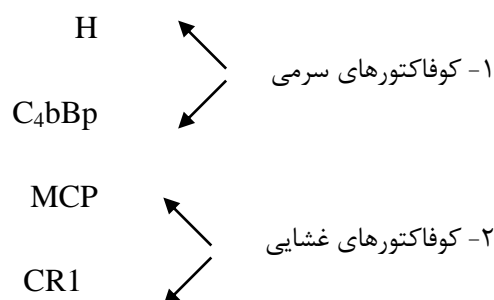
اعتقاد بر این است که در حالت نرمال دو الی ۴ مولکولی C<sub>1</sub>INH به C<sub>1</sub>r بطور غیرفعال شده. و C<sub>1</sub>INH را کنده و از خود جدا می کنند. در این فاصله مسیر کلاسیک وقت دارد که Ag را لیز کند. در برگشت مجدداً C<sub>1</sub>INH با اتصال کووالانسی به C<sub>1</sub>r و C<sub>1</sub>S چسبیده و آنها را از C<sub>1</sub>q جدا کرده و در نهایت کمپلکس C<sub>1</sub>r و C<sub>1</sub>S و C<sub>1</sub>INH توسط طحال از خون پاکسازی می شود. غلظت C<sub>1</sub>INH هفت برابر C<sub>1</sub> است.

C<sub>1</sub>INH از روند اتواکتیو شدن (auto activation) یا اتوکالیز C<sub>1</sub> جلوگیری می کند. اگر C<sub>1</sub>INH نباشد. مسیر کلاسیک حتی بدون وجود آنتی ژن در بدن فعال شده و بیماری آنژیوادم ارثی ایجاد می شود. C<sub>1</sub>INH یک تنظیمی کننده مهارتی مسیر کلاسیک در سرم است.

کوفاکتور H :

پروتئین H با اتصال به C<sub>3</sub>b آنها را آماده تجزیه توسط فاکتور I در سه ناحیه زنجیره α از C<sub>3</sub>b را تجزیه می کند. در واقع H مهار کننده مسیر الترنایتو است. فاکتور H علاوه بر عملکرد سرمی در سطح سلول نیز دارای عملکرد است زیرا H علاوه بر عملکرد سرمی در سطح سلول نیز دارای عملکرد است زیرا H به اسید سیالیک سلولهای خودمان چسبیده و مانع اتصال Bb به C<sub>3</sub>b شده و همچنین عامل تجزیه BbC<sub>3</sub>b می شود. آنزیم I یک آنزیم مهارتی است. آنزیم I

یک آنزیم همیشه فعال است یعنی بصورت پروآنزیم نیست. عملکرد مهارتی این آنزیم وابسته به اتصال سوبسترا به یک کوفاکتور است. کوفاکتورهای آنزیم I دو دسته اند.



فاکتور ۱: دو جزء را مهار می کند:

۱-مهار C<sub>1</sub>

۲-مهار C<sub>3</sub> convertase آلترنایتو C4bp.

یک پروتئین سرمی بسیار سنگین و عنکبوتی شکل با هفت بازو است که لیگاند C4b است. عمل کرد C4bp وابسته به آنزیم I است.

C4b می تواند مسیر کلاسیک را فعال کند و اپسونین هم هست اما ic4b فقط اپسونین است و مسیر کلاسیک را نمی تواند فعال کند. C4bp مهار کننده مسیر کلاسیک است. Pros ویترونکتین

یک پروتئین سرمی است که لیگانه آن غالباً C5b67 است. این pros با اتصال به C5b67 آنرا از نفوذ به داخل غشاء منع کرده و آنرا بصورت محلول سرمی در می آورد. البته در سرم می تواند کامل شدن C5b67 ادامه یابد یعنی C8 و C9 اضافه شوند. امروزه می گویند pros به C5b67 ، C5b67 ، C5b6 می چسبند. در واقع pros یک MAC محلول می سازد و مسیر سیتولایتیک را مهار می کند. کلاسترین و نیز LDL مشابه pros عمل می کند.

آب (H<sub>2</sub>O)

C3 ، C3b ، C4b دارای پیوند تیواستری بوده که این پیوند بسیار علاقمند به واکنش با آب است. در عرض ۶۰ میکرو ثانیه این اجزاء با آب وارد واکنش شده و هیدرولیز می شوند. لذا باید قبل از این ۶.۴۸ C3b و C4b به آنتی ژن بچسبند تا هیدرولیز نشوند.

آب C3b و C4b را هیدرولیز کرده و این دو جزء دیگر نمی توانند مسیر کلاسیک و الترنالتو را نزدیک کنند بلکه فقط اپسونین اند.

البته C3 بواسطه هیدرولیز با آب شکل فضایی اش تغییر کرده و شبیه C3b می شود و در این حالت با فاکتور B اتصال بر قرار کرده تا مسیر الترنایتو را نزدیک کند.

پس C3i هم بطور آزاد در سرم است هم در C3 کنورتاز هیدرولیزی سرمی (C3iBb). چون C3i و C3iBb پیوند تیواسترشان هیدرولیز شده لذا از اتصال کوولانسی به سطح Ag ناتوان هستند. LDL: (لیپوپروتئین با دانسیته پائین)

مولکول C7 هیدروفوب بوده و علاقمند به نفوذ به LDL می باشد. در حالت نرمال LDL خون مقداری از کمپلکس های MAC کننده شده از Ag را از خون جمع آوری کرده و از اتصال آنها به سلولای بدن جلوگیری می کند اما اگر LDL خیلی بالا باشد مقداری از مسیر سالیترولایتیک روی LDL شسته و عفونت مزمن می شود. ( رسوب MAC روی LDL) C7 لیپوفیل است و یک لنگر برای اجزاء MAC روی Ag است.

**N کربوکسی پپتیداز: NCP**

یک آنزیم سرمی غیر فعال کننده آنافیلاتوکسین ها می باشد که می تواند آرژنین انتهایی را از رشته  $\alpha$  برداشته و آنها را dis-Arg می کند. C5a دو تا آرژنین دارد که یکی از آنها برداشته شد. اما یکی دیگر باقی ماند (در موقعیت اسید آمینه 20) لذا C5adisArg حتی بدون یک Arg باز قدرت کموتاکسی و آنافیلاتوکسینی خود را تا ۱۰٪ حفظ می کند.

فرمول

لذا می توان گفت NCP یک مهار کننده التهابی است و آنافیلاتوکسین ها را غیر فعال کرد و عامل فروکش شدن التهاب کمپلمانی می شود.

Ncp در غیر فعال کردن برادی کینین نیز موثر است. C5a و C5adisArg قدرت اتصال به C5aR را دارند. مهار کننده غشایی

DAf

۱- CD55 : فاکتور تسریع زوال

Decay accelerating factor

پروتئینی مونومر با انتشار بسیار وسیع روی سطح اغلب سلولای هسته دار به اضافه ی اسپرم، جفت، RBC می باشد که نقش مهار کننده مسیر کلاسیک و آلترناتیو را دارد. CD55 به دو شکل عمل می کند.

۱- با اتصال به C3b و C4b آنها را از اتصال به Bb و C2a منع کرده و اجازه تشکیل کنورتاز C3 و متعاقباً کنورتاز C5 را نمی دهد. یعنی در این حالت بطور رقابتی عمل می کند.

۲- تجزیه C3 کنورتاز و C5 کنورتاز بدون کمک آنزیم I. نقص CD55 منجر به بیماری pnH (هموگلوبینوری حمله ای شبانه) CD55 بواسطه لنگر Gpi (گلیکوزیل فیفاتیدیل اینوزیتول) به غشاء وصل است.

MIRL CD59 . پروتکتین membrane inhibition reactive lysis قویترین مهار کننده سلولی عملیات برای مهار مسیر پایانی است و CD59 با اتصال به C9، از پلیمریزاسیون C9 جلوگیری کرده لذا MAC کامل نمی شود inhibit Mac formation. در واقع CD59 مهار کننده ستولیز با C9 است. از لحاظ قدرت مهاری می توان گفت

CD59>CD55>CD46

در صورت نقص CD59 نیز بیماری PNH با شدت بیشتر بروز می یابد. CD59 دارای لنگر غشایی Gpi است. استفاده از CD59 محلول در درمان چنین بیماری پیشنهاد شده است.

MCP.CD46

CD46 نیز یک پروتئین غشایی است که بعنوان کوفاکتور برای آنزیم I می تواند بطور رقابتی با C2a, Bb عمل کرده و مانع تشکیل C5, C3 کنورتاز شود. Mcp نمی تواند باعث تجزیه کنورتازهای C5, C3 شود.

HRF : C8bp پروتئین اتصالی به C8

این مولکول با اتصال به C8 از اتصال آن به C7 جلوگیری کرده و در واقع از کامل شدن MAC و انجام سینتولیز جلوگیری می کند inhibit MAC Formation .

وقتی C8 متصل نشود پس به دنبال آن C9 همه متصل نمی شود. شبیه عملکرد CD59 یا MIRL دارد. MCP گیرنده ویروس سرخک است.

CD35:CR1

CR1 گیرنده اپسونین است یعنی می تواند به ic3b<c3b و ic4b<c4b متصل شود. (اما به c3b بیشتر متصل می گردد. CR1 (c4b<c3b) با اتصال به C3b و C4b بعنوان کوفاکتور برای I بوده و منجر به تجزیه C3b و C4b می شود. CR1 همچنین عامل تجزیه مستقیم کنورتازهای C5, C3 می شود.

فاکتور J

یک پروتئین سرمی است که از تجزیه C3 توسط

C3 کنورتاز مسیر الترنالیتو جلوگیری می کند و همچنین از تشکیل مولکول کامل C1 جلوگیری می کند.

ویژگی اجزاء کمپلمان

اجزاء کمپلان  $\beta$  گلوبولین حساس به حرارت می باشند که در اثر حرارت دناتوره شد و سرم دکمپلمانه می شود. دکمپلمانه شدن سرم به دو روش است.

۱- روش تهاجمی: ۶۳ درجه به مدت ۱۰ دقیقه

۲- روش غیر تهاجمی: ۵۶ درجه نیمه ساعت

اصولا از روش دوم برای حذف کمپلمان سرم استفاده می شود برای تست هایی که اساس آنها همولیز است لازم کمپلمان خود سرم دکمپلمانه شود. می توان کمپلمان خوکچه را به جای کمپلمان سرم استفاده کرد. در طول دکمپلمانه شدن، Ab ها بعلت مقاومت بیشتر به حرارت دناتوره نمی شوند.

در بین اجزاء کمپلمان C1, C4, بعلت سنگین بودن و داشتن بانه های دی سولفید. بیشتر، مقاومت بیشتری به حرارت دارند. در بین اجزاء کمپلمان C1q, C8 جزء گاما گلوبولین ها هستند.

✓ کوپفر های کبد از مهمترین منابع تولید اجزاء کمپلمان اند. هپاتوسیت های کبد نیز می تواند اجزاء کمپان بسازند

✓ سایتوکاین های التهابی مثل IL1, TNF, IL6 می توانند تولید اجزاء کمپان را تشدید کنند

✓ در ابتدای عفونت حد مقدار ناچیز غلظت کمپان افزایش یافته اما با مزم شدن عفونت و افزایش مصرف اجزاء غلظت آنها کم می شود. بطور کلی در مقایسه با افزایش غلظت Ab، شاهد افزایش چشمگیر اجزاء کمپان در طول عفونت نیستیم.

✓ اجزاء کمپلمان مونومر (C2, C9) D-B-

✓ دی مر (C3, C5) تریمر C8 (C4) مولتی مر (C1, MBL) می باشند

✓ غالبا اجزاء از سه رشته تولید شده اند که شامل  $\alpha > \beta > \gamma$  می باشند. یعنی رشته  $\alpha$  سنگین ترین رشته است.

✓ رشته  $\alpha$  در C3 و C4 دارای یک پیوند تیواستری داخلی است.

✓ این پیوند تیواستر در C3 بسیار علاقمند به هیدرولیز با آب دارد در واقع C3 هیدرولیز شده می تواند مسیر استرالترناتیو را تحریک کند. C3b و C4b دارای پیوند تیواستر می باشند و اگر در این حالت با آب واکنش دهند غیر فعال شده و نمی توانند منجر به تحریک مسیر شوند.

C3b + H2O ← ic3b (inactive c3b)

C4b + H2O ← ic4b (inactive c4b)

C3 + H2O ← c3i ← تحریک مسیرالترناتیو

✓ اجزاء کمپلمان وقتی توسط آنزیم ها تجزیه می شوند به دو قسمت تبدیل می شوند

۱- جزء بزرگ c5b. c2a. c3b. c4b

۲- جزء کوچک c5a. c2b. c3a. c4a

بعضی منابع C2a را جزء کوچک و C2b را جزء بزرگ می دانند

✓ وقتی اجزاء کمپلمان تجزیه شدند به فرم فعال در می آیند و علامت C- می گیرند  $\overline{C_2aBbC_1rC_1S}$

✓ رشته ها توسط پیوند های دی سولفید بهم وصل شده اند

✓ رشته  $\alpha$  مسئول اغلب وظایف بیولوژیک کمپلمان است

✓ این رشته تحت اثر سرین استرازاها تجزیه شده و یک تکه کوچک آن بنام آنافیلاتوکسین (c4a. c3a. c5a) جدا می - شود.

- ✓ آنافیلاتوکسین‌ها یک تکه از رشته  $\alpha$  می باشند.
- ✓ آنزیم های I, Bb, c2a, رشته  $\alpha$  را تجزیه می کنند
- ✓ رشته  $\alpha$  مسئول ایجاد التهاب کمپلمان است
- ✓ اجزاء کمپلمان غالباً فاقد ساختمان چهارم هستند
- ✓ اجزاء کمپلمان سرم تقریباً 3mg/ML غلظت دارند یعنی IgG که 12mg/ML دارد ۴ برابر کمپلمان غلظت سرمی دارد.
- ✓ بسیاری از اجزاء کمپلمان بصورت زایموژن (پروآنزیم) می باشند. یعنی توسط یک محرک تجزیه شده و یک قطعه آنزیمی از آنها خارج می شود.
- ✓ عمل کرد بسیاری از اجزاء کمپلمان وابسته به تغییر شکل فضایی آنهاست. یعنی بواسطه اتصال آنها به همدیگر یا به آنتی ژن تغییر مشکل فضایی داده و فعال می شوند. شاخص ترین ای اجزاء C1q, MBL می باشند. که بعد از اتصال به آنتی ژن یا Ab مثل چتر باز شده و از ساقه آنها آنزیم های فعال شده بیرون می آیند.
- ✓ بعضی از اجزاء کمپلمان همه بواسطه تغییر مشکل فضایی همه عمل کرد آنزیمی فعالیت خود را القاء می کنند. مثل MBL, C1, B, C2
- ✓ یون  $mg^{++}$  برای تولید کنور تازه های کمپلمان ضروری است.
- یون  $Ca^{++}$  در اتصال رشته های C1q و اتصال مونومرهای C9 ضروری است. اگر در هنگام خون گیری، EDTA یا اگزالات برای ضد انعقاد استفاده شود از فعال شدن مسیر کلاسیک و از پلیمریزاسیون C9 جلوگیری به عمل می آید. لذا برای سنجش فعالیت کمپلمان بهتر است از هپارین استفاده شود.
- EDTA و اگزالات کلسیم را خارج کرده و C1q را تخریب می کنند. و مسیر کلاسیک فعال نمی شود.
- اگر سرم کهنه شود (بماند در دمای اتاق) بسیاری از اجزاء شکسته و تجزیه می شود مثل C3 کمد به C3e و C3C تبدیل می شود. لذا C3e و C3C در برم دلیل کهنه بودن سرم است. البته این سرم کهنه شده به طور کاذب در SRID افزایش غلظت کمپلمان سرمی را نشان می دهد.
- $C3 \rightarrow C3C + C3e$  سرم بماند
- اجزاء کمپلمان را می توان با SRID سنجش کرد به خصوص C3, C4. C3 را برای مسیر الترنایتو و C4 را برای مسیر کلاسیک سنجش می کنند.

### وظایف کمپلمان

- ۱- سیتولیز: (cytolysis): (osmotic lysis) مهم ترین وظیفه کمپلمان است. سیتولیز محصول همکاری اجزاء تهاجمی غشاء (MAC) می باشد. در MAC مولکولای C8 و پلی پرفورین (C9) می تواند مثل چاقو عامل سیتولیز شوند C5b67 حکم دسته چاقو را دارد و در لیز مستقیم شرکت ندارد
- بواسطه این منفذ آب و الکترولیت ها و سیتوپلاسم ها سلول شده و سلول بر اساس عدم تعادل فشار اسمتری دچار لیز می شود. ورود کلسیم فراوان از خابع به درون سلول، محرک آپوپتوز نیز هست
- گلبول های قرمز حساس ترین سلولهای خونی به MAC هستند و توسط یک مولکول MAC دچار سیتولیز می شوند در حالیکه گلبولهای سفید به تعداد ۱۰۰ MAC برای لیز لازم است باکتریهای گرم مثبت دارای پپتید و گلیکان ضخیم بوده (۴۰ لایه) و به MAC مقاوم اند اما باکتریهای گرم منفی به علت پتید و گلیکان نازک (۴ لایه) حساس تر سالمونلا و شیگلا اگرچه گرم منفی اند اما بعلت داشتن شاخه ای طولانی قندی در Lps خود، به نفوذ MAC، مقاومت نشان می دهند.
- HRF, pros. CD59 از مهار کننده ای سیتولیز و مهار کننده ای مسیر انتهایی محسوب می شوند. ویروس های انولپ دار بهتر توسط کمپلمان لیز می شوند زیرا C7 به راحتی درون لیپید انولپ کلونیز می شود.

۲- التهاب کموتاکس: c5a, c3a (کموتاکسین) c5b67 نیز کموتاکسی ضعیف تری نسبت به این دو دارد.  
 فاگوسیتوز c3b, ic3b, c4 (اپسونین)  
 آنافیلاکسی: c5a, c3a, c4a (آنافیلاتوکسین)

### کموتاکسی chemotaxi

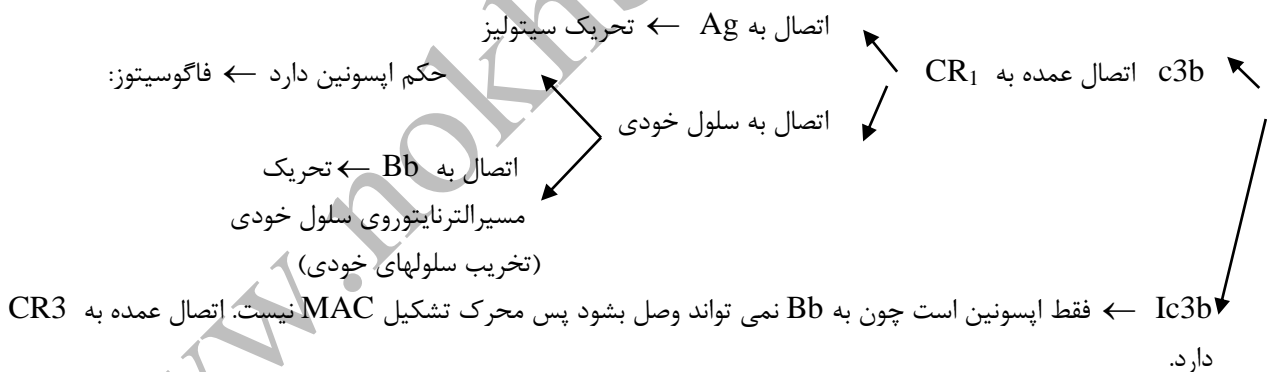
پدیده ای است غیر اختصاصی که طی آن لکوسیت از منطقه کم تراکم (غیر التهابی) بر اساس شیب غلظت کموتاکسین، جلب منطقه التهابی شده. و در موضوع التهابی شاهد کلوسیتوز می باشیم. گیرنده های کموتاکسین ها، مولکوهایی با ۷ ناحیه تراس ممبران بوده که با تحریک G.protein می توانند منجر به انتقال سیگنال شد. و مولکولهای چسبندگی خاص را روی لکوسیت بروز دهند. کموتاکسین های کمپلمان به ترتیب قدرت عبارتند از c5a > c3a

### فاگوسیتوزیس:

پدیده ای است غیر اختصاصی که طی آن آنتی ژنهای اپسونیزه شده به راحتی توسط سلولهای فاگوسیتوز ( , Mo , Mq , Neu) پاکسازی می شوند.

بدون اپسونیزاسیون، فاگوسیتوز غیر موثر و ناکارا و به کندی انجام می شود.

اپسونین ها محرک فاگوسیتوزند. فاگوسیتوز بواسط CR<sub>3</sub>, CR<sub>1</sub>, FcR به بیشترین شکل و موثرترین حالت انجام می شود. در این حالت بدور آنتی ژن های کاذب تشکیل شده و Ag وارد فاگوزوم (اندوزوم) می شود. بهترین فاگوسیتوز زمانی است که Ag همه با اپسونین ایمن (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>3</sub>) و همه با اپسونین های غیر ایمن (ic<sub>4b</sub>, C<sub>4b</sub>, ic<sub>3b</sub>, c<sub>3b</sub>, CRP) فیبرونکتین تافسین، پروتئین A , D سور فاکتانت ریوی) پوشیده شده باشد. در این حالت انفجار تنفسی همه تحریک می شود. فاگوزوم محرک تحریک انفجار تنفسی و افزایش اسیدی شدن سلول می شود.



### آنافیلاتوکسین Anaphlatoxin

سم toxin مصونیت phylaxi فاقد Ana

ترکیباتی هستند که بعد از اتصال به گیرنده خودبا انتقال سیگنال تحریکی به سلول هدف، انجام وظیفه می کنند. مهمترین بازوی التهابی سیستم کمپلمان بوده و توسط NCP مهار می شوند. به ترتیب قدرت عبارتند از c5a > c3a گیرنده c5aR بنام CD88 معروف است. گیرنده آنافیلاتوکسین ها دارای ۷ ناحیه ترانس ممبران بوده و محرک Gprotien ها می باشند. گیرنده آنافیلاتوکسین ها شبیه گیرنده کموکاین ها است.

ارژنین اسید آمینه ای بسیار مهم در اتصال آنافیلاتوکسین ها به گیرنده هایشان است. آنافیلاتوکسین ها غالباً محرک سلولای رده میلوئیدی است ( Neu. MQ. Mo ).

وظایف C5a

۱- اتصال به سلولهای اندوتلیال عروق عامل وازودیلاسیون ( پرم ۱ بیلیتی) یعنی عامل تراوایی عروق است که بدنبال آن نفوذ پذیری عروق به اب بالا رفته و منجر به خروج آب خون به بافت ها می شود لذا آنافیلاتوکسین ها با افزایش انبساط عروق عامل خیر یا ادم هستند. همین c5a عامل افزایش مولکولهای چسبندگی عروق شده و آنها را به تولید IL<sub>1</sub> و واسطه های التهابی مجبور می کند.

۲- اتصال به سلول های عضلات صاف غیر اداری c5a با اتصال به عضلات صاف آنها را دچار اسپاسم (گرفتگی) می کند. این عمل کلونیز اسیون پاتوزن ها کم و فرار و خروج آنها را از بافت تقویت می کند.

۳- اثر بر بازوفیل و مست سل.

آنافیلاتوکسین ها با اثر بر این سلوها آنها را تحریک و دگرانوله کرده و هیستامین به سرعت به خارج اگزوسیتور می شود. هیستامین عامل تراوایی عروق و اسپاسم عضلات صاف است یعنی هیستامین و آنافیلاتوکسین ها، آثار همدیگر را تشدید می کنند. پس c5a عامل تشدید انرژی فوری است.

۴- اثر بر مونوسیت- ماکروفاژ- نتروفیل- ائوزینوفیل با اثر بر Mq, Mo عامل افزایش عرضه و فاگوسیتوز آنهاست همچنین تحریک کنند مکانیسم میکروب کشی این سلول است.

عامل تحریک تولید IL<sub>6</sub>, III, TNF است.

با اثر بر نتروفیل ضمن فراخوانی سریع به محل التهاب فاگوسیتوز و کشتن نتروفیل ها را تشدید می کند. با اثر بر Eos کشندگی آنها ضد انگل ها را تشدید می کند.

۵- تحریک انفجار تنفسی Reactive Oxygen intermediate RoI

C5a محرک اسمبل شدن آنزیم Nadph اکسیداز برای تحریک کشتن در فاگوسیت هاست.

۶- اثر روی پلاکت

با اثر بر پلاکت ها آنها را ترکیب کرده و چسبندگی آنها را تشدید می کنند

۷- تحریک تولید سایتوکاین از سلولهای هدف به خصوص افزایش IL<sub>6</sub>, TNF, IL<sub>1</sub>

-c5a anti حتما در برخی از نقص های سیستم کمپلمان کاربرد درمانی دارد. مانند بیماری AHUS-PNH

-AHUS ناشی از نقص فاکتور H است. مسیر آلترناتو مهار نمی شود و فعال باقی می ماند.

چسبندگی ایمنی: Immne adherence

این پدیده بنام اتصال ایمنی نیز معروف است. در این پدیده C<sub>3</sub>b به آنتی ژن وصل شد. و بواسطه CR<sub>1</sub> به اندوتلیوم می چسبد. در واقع Ag یا کمپلکس ایمنی بواسطه CR<sub>1</sub> روی اندوتلیوم رسوب می کند. حال سلولهای گردشی بهتر می توانند این Ag را فاگوسیتوز کنند.

پاکسازی ایمنی Immune clearance

پدیده ای است که طی آن گلبول های قرمز و کلویت ها به برداشت کمپلکس های ایمنی از خون می پردازند. CR<sub>1</sub> گیرند. ای با انتشار وسیع روی گلبول های قرمز و سفید و بافت ها است. CR<sub>1</sub> با اتصال به C<sub>3</sub>b بطور غیر مستقیم به کمپلکس ایمنی می چسبد. در نهایت گلبول های خونی از طحال می گذرند. MQ های طحالی بواسطه fcr به آنتی بادی ها متصل شده و سلولهای پوشیده از آنتی ژن را از خون حذف می کنند.

در این پدیده علاوه بر C<sub>3</sub> C<sub>4</sub> نیز نقش دارد.

تعداد RBC ها در خون ۵۰۰۰/۰۰۰ در MM<sup>3</sup> است اما تعداد wbc ها ۵۰۰۰ عدد در Mm<sup>3</sup> است، اما تعداد CR<sub>1</sub> روی RBC اگرچه کمتر است اما بعلت تعداد زیاد RBC در خون ما RBC را مهمترین سلول بر دارنده کمپلکس ایمنی می دانیم. در افراد اسپلنکتومی شده، رسوب IC در خون و بافت ها با مویرگ های فراوان بیشتر شده و به خصوص عفونت های باکتریال کپسول دار شایع می شود.

RBC مهمترین ترانسپور IC از خون به طحال است.



نقش اجزای کمپلمان در بر خورد با کمپلکس ایمنی C3b , C4B دو جزئی می باشند که در رشته  $\alpha$  خود دارای پیوند یتواستری می باشند چنانچه این اجزاء با آب هیدرولیز نشوند، می توانند با پیوند کووالانسی به آنتی ژن متصل شوند. اتصال C3b , C4B را کنده و آنها را متلاشی کند لذا ورود کووالانسی C3b , C4B به درون مجموعه های ایمنی بزرگ و نامحلول، آنها را کوچک و محلول می کند. این کمپلکس های ایجاد شده در نهایت به راحتی توسط فاگوسیتها، فاگوسیتوز می شوند. پس می توان نتیجه گرفت که اجزاء کمپلمان از تشکیل شبکه (lattice) در خون جلوگیری کرده و آنها را تجزیه می کنند. زیرا شبکه ای بزرگ احتمال دارد در عروق گیر کرده و منجر تشکیل لخته و انسداد عروق ریز شود. نقش کمپلمان در تولید مثل

استروژن محرک افزایش C3 و پروژسترون کاهش دهنده تولید C3 در سطح اسپرم ، ترفوبلاست جفت تعداد زیادی مولکول CD46 , CD55, Cd59 بیان شده است. لذا اسپرم در درون رحم، می تواند از فرد محافظت شود. و گرنه سیستم ایمنی مخاط رحمی، اسپرم را مورد حمله قرار می دهد.

نقش کمپلمان در تحریک B سل و تولید Ab

اگر به موش CVF (سم مار کبری) تزریق کنیم و دکمپلمانه می شود یعنی کمپلمان فعال، تجزیه و مصرف می شود. در این موش ها تولید Ab بسیار کاهش می یابد. علت چیست؟ علت نقش CR<sub>2</sub> و C3d و C3dg در تحریک B سل در تولید Ab است.

بدن بطور نرمال عوامل مهاری C3bBb را برای تجزیه و تخریب دارد اما عوامل مهارکننده CVFBb را ندارد و این C3 کنورتاز با تحریک مسیر الترناو منجر به کاهش سرمی غلظت اجزا کمپلمان به خصوص C3 می شود. چه اجزایی B سل را تحریک می کنند

C3d , C3dg در حکم او جوان عمل می کنند. این دو بعنوان پلی بین B سل و آنتی ژن عمل کرده و منجر به لوکالیز شدن آنتی ژن روی B سل می شوند.

در سطح B یک کمپلکس سه واحدی بنام CD<sub>19</sub>, CD<sub>21</sub> و CD<sub>18</sub> در کنار هم دیده می شود. CD<sub>21</sub> (CR<sub>2</sub>) با اتصال به آنتی ژن پوشیده شده از C3d یا C3dg منجر به لوکالیز شده Ag روی B سل می شود و نیاز B سل را برای دوز بالای آنتی ژن برای تحریک کم می کند. بعضی منابع CD<sub>21</sub> را به عنوان سیگنال دوم نیز معرفی می کنند. CD<sub>21</sub> بعد از اتصال غیرمستقیم به آنتی ژن منجر به ترکیب CD<sub>19</sub> می شود. CD<sub>19</sub> توسط یک سری تیروزین کیناز (مثل IP<sub>3</sub>) فسفریله و فعال می شود و در نهایت منجر به افزایش تکثیر B سل و تولید Ab می شود. لذا نقص در B سل کورسپتورها علاوه بر کاهش تولید Ab در تشکیل مرکز زاگیر، تعویض کلاس و تولید Ab نیز وقفه ایجاد می کند.

CD81 یک مولکول اینتگرال ترانس ممبران ( ۷ ناحیه سیتوپلاسمی) است. CD81 و CD21 فاقد انتقال سیگنال می باشند.

نقش در تشکیل مرکز زایگر فولیکول های ثانویه گیرنده های کمپلمان از جمله CR<sub>1</sub> و CR<sub>3</sub> و CR<sub>2</sub> همچنین اجزاء C<sub>3</sub>b, C3d. C3dg در تشکیل مرکز زایگر بسیار ضروری و لازم می باشند. در نگهداری ایسکوزوم Iccosome روی FDC های مرکز زایگر گیرنده های CR<sub>1</sub> و CR<sub>3</sub> نقش برجسته دارند و در نگهداری آنتی ژن روی B سل در مرکز زایگر (CD<sub>21</sub>) CR<sub>2</sub> و C3d, C3dg نقش برجسته دارند.

کمپلمان هم در آسیب به پاتوژن و هم در انتقال پاتوژن به سلولهای بدن دارای نقش است. MAC می تواند گلبول سفید، قرمز، سلول بافتی و Ag بیگانه را سیتولیز کند و این نقش مثبت کمپلمان است.

بعضی گیرنده های کمپلمان پلی برای انتقال پاتوژن به خصوص ویروس ها به سلولهای بدن است. مثلا EBV بواسطه CR<sub>2</sub> وارد لنفوسیت های B شده و آنها را نامیرا کرده و لنفوسیتوز B سل ایجاد شده که منجر به لنفوم بورکیت و مونونوکلئوز عفونی می شود. CD<sub>55</sub>, CD<sub>45</sub>, CD<sub>59</sub> و CR<sub>1</sub> نیز می توانند طیف متفاوتی از ویروس ها را به درون سلول هدف انتقال دهند.

شرکت در Clonal Selection (گزینش کلونی) گیرنده‌ای غشایی کمپلمان مثل CR<sub>1</sub>، CR<sub>2</sub> و همچنین C<sub>4</sub> سرمی اگر وجود نداشته باشند، موش‌های درگیر دچار اتوایمی می‌شوند، لذا می‌گویند CR<sub>1</sub>، CR<sub>2</sub> و CR<sub>4</sub> در گزینش تیموسی به خصوص گزینش منفی شرکت می‌کنند.

ساختمان اجزاء کمپلمان

۱- مولکول C<sub>1</sub>: یک مولکول مولتی‌مر است که از ۳ الی ۱ زیرواحد ساخته شده است. سنگین‌ترین و کاتیونیک‌ترین مولکول است. برای پایداری ۱ مولکول C<sub>1</sub>، ۸ یون کلسیم لازم است. لذا اگر در گرفتن خون ماده ضد انعقاد ما EDTA یا اگزالات باشد بواسطه گرفتن کلسیم، مولکول C<sub>1q</sub> را تجزیه می‌کند. لذا وقتی می‌خواهیم همولیز سیر کلاسیک را بواسطه تست CH<sub>50</sub> بررسی کنیم نباید با EDTA خونگیری کنیم بلکه بواسطه هیپارین (ضد انعقاد و غیر بردارنده کلسیم) خونگیری کرد. بطور کلی مولکول C<sub>1</sub> پرو آنزیم است (زایموژن) است یعنی اگر تغییر شکل فضایی بدهد خاصیت آنزیمی آن نمایان می‌شود. بطور کلی C<sub>1</sub> کامل بین ۲۲ الی ۲۶ رشته است.

آغاز کننده هر مسیر:

۱- کلاسیک ایمنی:  $IgG_{1-2-3}(CH_2) - IgM(CH_3) - Ab$

۲- غیر ایمنی: CRP - هیپارین - پلاسمین - کریستال اورات - ویروس‌ها

۳- آلترناتو فرآورده میکروبی CPS - تولیس - سم مار کبری - فاکتور نفروتیک - انسولین - EBV - دیوار سلولی

قارچ‌ها و مخمرها

کلاسیک Ag-Ab: متصل به C<sub>1</sub>L ← فعال شدن ← C<sub>1</sub>q فعال شدن  $\left\{ \begin{matrix} C_{1r} \\ C_{8S} \end{matrix} \right\}$  ← شکستن ← C<sub>4</sub>  $\left\{ \begin{matrix} C_{4a} \\ C_{4b} \end{matrix} \right\}$  ← به C<sub>2</sub> متصل

← C<sub>2</sub> شکستن  $C_2 \left\{ \begin{matrix} C_{2b} \\ C_{2a} \end{matrix} \right\} >$  ← C<sub>3</sub> couv = C<sub>4</sub>b<sub>2</sub>a

- مسیر بکتین (شبه مسیر کلاسیک): حاوی سرین پروتئاز: MASP  $\left\{ \begin{matrix} MASP_1 \\ MASP_2 \end{matrix} \right\}$  ← فعال کردن C<sub>2</sub>، C<sub>3</sub> ← فعال کردن C<sub>2</sub>، C<sub>4</sub>

- مسیر آلترناتیو:

C<sub>3</sub> ← شکستن ← C<sub>3</sub> ← فاکتور B + C<sub>3</sub>bB ← فاکتور D  $\left\{ \begin{matrix} C_3 \\ C_3bBP \end{matrix} \right\} >$  ← فاکتور P + C<sub>3</sub>bBP ← C<sub>5</sub>conv

تکرار چرخه و تشکیل C<sub>5</sub>conv = C<sub>3</sub>bBP(n) (این باعث شکست C<sub>5</sub> است)

مسیر مشترک

C<sub>5</sub>a آنافیک توکسین قوی  $\left\{ \begin{matrix} C_5 \\ C_5conv \end{matrix} \right\} >$  ← اتصال به C<sub>6</sub> = C<sub>5</sub>b<sub>6</sub> + C<sub>7</sub> = C<sub>5</sub>b<sub>67</sub> از غشا فرو می‌رود

C<sub>5</sub>b<sub>678</sub> = C<sub>8</sub> + C<sub>5</sub>b<sub>67</sub> این ایجاد leak Patch در غشا می‌کند.

$$\text{Complex MAC} = C_5b_{678} = (\text{تعداد } 12 - 15 \text{ تا}) C_9 + C_5b_{678}$$

هسته مرکزی  $MAC$  و  $C_5b$  است.

اجزاء آنزیماتیک:

کلاسیک:  $C_{2a-C1r-C1s}$

آلترناتو: فاکتور  $D$

کنار هم قرار گرفتن آنزیم های  $C_1$  بصورت تترام است.

اتصال اجزاء  $C_{1r}$  و  $C_{1s}$  به هم و به ساقه  $C_{1q}$  در حال نرمال غیر کووالانسی است. این مجموعه می تواند بطور کووالانسی توسط  $C1INH$  از ساقه  $C_{1q}$  کنده شوند. در حالت نرمال  $C1INH$  بطور غیر کووالانسی به  $C_{1r}$ ،  $C_{1s}$  وصل است.

ساختمان  $C_1$  شبیه  $MBL$  بوده و هر دو کولکتین اند ( لکتین های کلاژنی).

یک مولکول  $C_{1q}$  می تواند با یک مولکول  $IgM$  و ۲ مولکول  $IgG$  فعال شود.  $C_{1q}$  می تواند به ۶ تا ۱۲ تا  $IgG$  وصل همزمان شود. یک مولکول  $Ig$  کمپلمان را تحریک نمی کند.

یک مولکول  $IgM$  پنتامر می تواند به دو تا  $C_{1q}$  متصل و کمپلمان کلاسیک را فعال کند درحالیکه یک مولکول  $IgM$  برای تحریک  $C_{1q}$  نیز کافی است. چون ۵ تا  $Fc$  دارد. و ۲۰ عدد  $CH_3$ .

$Ab$  های غشایی روی  $B$  سل و  $Ab$  هایی که به  $FCR$  متصل هستند بعلت ممانعت فضایی نمی توانند به  $C_{1q}$  چسبیده و منجر به تحریک مسیر کلاسیک شوند.

رشته  $\alpha$  سنگین ترین رشته بین اجزای کمپلمان است. بواسطه پیوندهای دی سولفید به رشته  $\beta$  که کوچکتر است وصل می شود. رشته  $\alpha$  جایگاه اثر اغلب آنزیم های کمپلمان است. یعنی  $C1s$ ،  $MASP_{1,2}$ ، آنزیم  $I$  و  $C2a$  و  $Bb$ ، همه روی رشته  $\alpha$  اثر می کنند.

رشته  $\alpha$  اگر تجزیه شود یک قطعه کوچک از آن خارج می شود بنام قطعه آنافیلاتوکسین ( $C4a$ ،  $C3a$ ،  $C5a$ ) این قطعه ها کوچک اپسونین نیست و به آنتی ژن نمی چسبد بلکه به لکوسیت ها و اندوتلیوم و عضلات صاف غیر ارادی می چسبد پروپرین به رشته  $\alpha$  از  $C3b$  می چسبد.

اجزاء کمپلمان در حال نرمال در خون در حال گردش است سطوح میکروبی و سلولهای آلوده به ویروس یا تومور، منجر به جذب اجزاء کمپلمان می شوند. لذا کمپلمان در خون عملکرد ندارد بلکه کمپلمان روی سلول و بافت ها عملکرد دارد.

کمپلمان در حال نرمال با علامت  $C$  و در حال فعال بصورت  $\bar{C}$  نمایش داده می شود.

$C_3$ : هترودیمی است که توسط پیوندهای دی سولفید رشته  $\alpha$  و  $\beta$  آن بهم متصل شده اند. غلیظ ترین و پرکار ترین جزء کمپلمان است. مولکول  $C_3$  دارای غلظت  $1/2mg/ML$  در خون است.  $C_3$  به تنهایی نمی تواند به گیرنده های کمپلمان از جمله  $CR_1$  و  $CR_3$  متصل شود.

$C_3$  بسیار حساس به هیدرولیز خود به خودی است:

هیدرولیز خودبه خودی  $C_3$  منجر به تحریک مسیر التراتیو می شود البته به شرطی که  $Ag$  در خون وجود داشته باشد. بطور نرمال مقدار کمی  $C_3b$  در سرم وجود دارد که حالت  $Stand by$  دارد. اگر  $Ag$  در خون باشد،  $C_3b$  به آن متصل و مسیر الترناتیو فعال می شود وگرنه با آب تولید  $C_3bH_2O$  می کند.

$C_3$  اجزایی دارد که بسیار عملکرد متنوع دارد.

کاربردی ترین اجزاء  $C_3$ ، اجزاء اپسونیک و اجزاء التهابی می باشد.

$C_3$  در کمپلمان نقش محوری دارد چون کلیه مسیرها دارای  $C_3$  کنورتازهای خاص خود می باشند. لذا در نقص  $C_3$  مسیر مشترک مهار شده و عفونت های چرک را افزایش می یابند.  $C_3$  در رشته  $\alpha$  یک پیوند تیواستر دارد.  $C_3$  در مسیر الترناتیو دارای  $C_3$  تیک اور ( $C3tckover$ ) است.  $H$ ،  $CR_1$  و  $Mcp$  از مهارکننده  $C_3b$  محسوب می شوند. اتصال پروپرین به

رشته  $\alpha$  از  $C_3b$  آنرا پایدار کرده و لذا  $C_3$  و  $C_5$  کنورتاز پایدار ایجاد می شود.  $C_3b$  در دو مرحله توسط I در ۳ نقطه تجزیه می شود.

مسیر کلاسیک اگر فعال شود منجر به تولید  $C_3b$  می شود و این  $C_3b$  می تواند مسیر الترانتیو را فعال کند. در واقع هر مسیری که بتواند  $C_3b$  را تولید کند الترانتیو فعال می شود. البته تحریک مسیر الترانتیو منجر به تحریک لکتین و کلاسیک نمی شود.

$C_4$ : هتروتیرمی است که از سه رشته  $\alpha$   $\beta$   $\sigma$  ساخته شده و توسط پیوندهای دی سولفید بهم وصل می شوند. سنگین ترین جزء مسیر کلاسیک و غلیظ ترین جزء مسیر کلاسیک است و همراه  $C_1$  و  $C_2$  در بیماری لوپوس کاهش می یابد.  $C_1$  و  $C_4$  نسبتاً به حرارت مقاوم ترند و این به علت وزن مولکولی بالا همراه وجود پیوندهای دی سولفید است. قطعات  $C_4b$ ،  $C_4c$ ،  $C_4d$  به غشاء وصل هستند. قطعات  $C_4a$  و  $C_4c$  سرمی هستند. در رشته  $\alpha$  از  $C_4$  یک پیوند تیواستر وجود دارد. لذا  $C_3b$  و  $C_4b$  بواسطه رشته  $\alpha$  بطور کووالانسی به سطح Ag می چسبند.  $CR_1$ ،  $Mcp$ ،  $C_4bp$  بعنوان کوفاکتور I می توانند منجر به تجزیه رشته  $\alpha$  از  $C_4b$  شوند.

$C_7$ : یک مولکول لیپوفیل است که به عنوان لنگر به غشاء دو لایه چربی نفوذ می کند و  $C_8$  و  $C_9$  را روی سلول فیکس می کند.

$C_8$ : هتروتیرمی است که از سه رشته  $\alpha$   $\beta$   $\sigma$  ساخته شده است. رشته  $\alpha$  و  $\sigma$  با پیوند کووالانسی بهم متصل شده اند و مثل یک مته وارد غشاء دو لایه چربی می شوند، مولکول  $C_8$  بواسطه رشته B به  $C_5b$  و  $C_9$  متصل شده و حکم یک لنگر غشایی دارد.  $C_8$  طبق بعضی منابع بعنوان weakly cytolytic معروف است و بعضی دیگر می گویند نقش مهم سیتولیز بواسطه  $C_8$  است. یک مونومر  $C_8$  توانایی لیز دارد اما مولکول  $C_9$  باید در حضور کلسیم پلیمر شود آنگاه سیتولیز می دهد.  $C_8$  برخلاف اغلب اجزاء کمپلمان گاما گلوبولین است. HRF از اتصال  $C_8$  به  $C_7$  جلوگیری می کند.

$C_9$ : شبیه پرفورین NK و TC است. در یک مولکول MAC کامل بین ۳ الی ۱۷ مولکول  $C_9$  وجود دارد.

محل ساخت اجزاء کمپلمان:

- ماکروفاژهای کبد (کوپفر) مهمترین منبع تولید کلیه اجزاء کمپلمان هستند.

- جزء D توسط سلول های بافت چربی ساخته می شود. لذا در بیماری های تخریبی بافت چربی، مسیر الترانتیو مشکل دار می شود. (partial lipodis trophy)

- سطح سرمی اجزاء کمپلمان در ابتدای فاز حاد مقداری افزایش یافته اما رفته رفته با بهبود بیماری و یا مزمن شدن بیماری بعلت مصرف زیاد، سطح کمپلمان کاهش می یابد.

- جزء B گلوبولین های سرمی هستند به استثناء  $C_8$  و  $C_{1q}$ .

- غلظت کمپلمان سرمی 3mg/ML است که تقریباً یک سوم کل IgG سرمی است. IgG سرمی 12mg/ML است.

- اجزاء کمپلمان فاقد افزایش غلظت سرمی نسبت به Ab سرمی هستند.

غلظت اجزاء:

$C_3$ : غلیظ ترین جزئی کلیه مسیرها 1/2 mg/ML

$C_4$ : غلیظ ترین جزء کلاسیک

B: غلیظ ترین جز الترانتیو

آنزیم ها (سیرین استراز): کم غلظت ترین اجزاء

بیماریهای کمپلمان

۱- آنژیوادم ارثی: (HANE)

این بیماری به دو فرم دیده می شود.

- بیماران مبتلا به آنژیوادم می توانند سابقه ارثی داشته باشند.

- این بیماران در انتهای اندام های خود و در حنجره و ریه و شکم دچار ادم شدید شده که می تواند به مرگ ختم شود.
- درد ناشی از بیماری از تولید  $C_2$  کینین ( $C_2b$ ) در اثر تجزیه  $C_2$  ایجاد می شود. کینین ها عامل ادم و درد هستند اما آنافیلا توکسین عامل ادم است نه درد.
- در تیپ I، چون  $C_1INk$  کاهش یافته است لذا  $\bar{C1s}, \bar{C1r}$  بصورت اتواکتیویشن تحریک شده و منجر به تجزیه  $C_4$  و سپس  $C_2$  می شوند.
- چون Ag در بدن نیست لذا  $C_4b$  به چیزی وصل نیم شود تا پایدار شود لذا با آب هیدرولیز شده و غیر فعال می شود.
- در آنژیوادم ارثی میزان  $C_3$  نرمال است. زیرا آنتی ژنی نیست که روی آن  $C_3$  کنورتاز ساخته شود.
- در این بیماران MAC تشکیل نمی شود.
- در این بیماران التهاب شدید داریم که ناشی از وجود  $C_4a$  و  $C_2$  کینین است.
- درمان این بیماران تزریق سرمی  $C_1INH$  است.
- تشخیص این بیماران بواسطه کاهش سرمی  $C_4$  و  $C_2$  بواسطه مصرف و تجزیه بی رویه است. اما چون غلظت  $C_4$  بسیار بیشتر از  $C_2$  است و با SRID سنجش می شود لذا غالباً با SRID کاهش  $C_4$  را سنجش می کنیم.
- سنجش  $C_1INH$  نمی تواند به تشخیص آنژیوادم کمک کند چون یا نرمال است یا  $\downarrow$  یا  $\uparrow$  یافته است.
- بیماری آنژیوادم نقص آنزیمی نیست نقص مهار کننده آنزیم است. یعنی مهار کننده سرین استرازهای  $\bar{C1s}, \bar{C1r}$  نقص دارد حال نقص یا ناشی از کمبود مولکول در خون است ( تیپ I) یا نقص از مشکل ساختمانی و فضایی مولکول  $C_1INH$  است ( تیپ II) در هر دو صورت  $\bar{C1s}, \bar{C1r}$  فعال شده و  $C_2$  و را تجزیه می کنند.
- بیماری هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH)
- این بیماری ناشی از نقص لنگر غشایی Gpi ( گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول) روی گلبول قرمز است. مهمترین گیرنده مهاری کمپلمان روی گلبول قرمز CD59 است. البته CD46 و CD55 نیز بعد از CD59 در مرتبه بعدی قرار دارند.
- CD59 > CD55 > CD46 (قدرت مهاری)
- در شب که سرم اسیدی می شود گلبول قرمز حساس به رسوب اجزاء کمپلمان از جمله  $C_3b$  می شود. لذا مسیر الترانتیو روی گلبول قرمز فعال شده و منجر به همولیز داخل عروقی می شود. برای درمان این بیماری می توان CD59 محلول به آنها تزریق می شود.
- ان بیماران دارای آنمی همولیتیک مزمن هستند هموسیدروز و هموگلوبینوری از یافته های شایع این بیماران می باشند.
- آنمی = کم خونی همولیتیک (همولیز شوند) کرونیك (مدت دار)
- هموسیدروز، رسوب آهن در MQ های بافت
- ایمونو کانگلو تینین
- بدن بطور نرمال از بدو دوران جنینی اجزاء سالم و دست نخورده را می شناسد نه اجزاء شکسته شده را مثل ( $C_4b, C_3bBb, C_3b$ ).
- چنانچه بعد از تولد کمپلمان فعال شود قطعات ایجاد شده جدید ( $C_4b, C_3bBb, C_3b$ ) می توانند بعنوان اتو ایمونوژن عمل کرده و منجر به تحریک تولید Ab ضد آنها شود که به این Ab ایمونو کانگلو تینین می گویند. در گلو مرونفریت یک اتو Ab از کلاس  $IgG_3$  بر ضد  $C_3$  کنورتاز مسیر الترانتیو ( $C_3bBb$ ) تولید شده که با اتصال به آن منجر به پایداری آن شده و مسیر الترانتیو بسیار فعال باقی می ماند. و این  $C_3$  کنورتاز توسط عوامل مهاری به خوبی تجزیه نمی شود.
- این Ab با اتصال به اجزاء جدید کمپلمان، عملکرد آنها را مختل می کند. از طرفی
- نقص  $C_2$ : شایعترین نقص بین اجزای کمپلمان است.
- نقص  $C_3$ : منجر به عفونت های پیوژنیک و چرک زا می شود. (چرک pyo)
- نقص اجزاء انتهایی: منجر به افزایش عفونت های نایسریایی می شود. (نقص MAC (9-C5b) دارند).

کمپلمان در چه وظایفی شرکت ندارد

اجزایی که در پاکسازی شرکت می کنند  $C_3b-C_4b.iC_3b-iC_4b$   
اپسونین کننده ها،  $CRP-iC_4b-iC_3b-C_3b-C_4b-C_{12}-MBL$  – تافسین  
بطور کلی قوی ترین اپسونین ها،  $MBL-C_{12}-CR1 < C_4b < C_3b < IgG$

#### ۱- انجام مستقیم ADCC

سیتو توکسی بواسطه  $Ab$  و یک سلول کشنده انجام شود. لذا خود کمپلمان به تنهایی نمی تواند عامل ADCC باشد. اما اتصال کمپلمان به سلول های کشنده در ADCC منجر به افزایش تحریک و افزایش کشندگی آنها می شود.  
➤ نکته: امروزه یک مکانیسم CDCC یافت شده که نشان می دهد که خود کمپلمان محرک سیتوتوکسی است.

#### Complement dependent cell mediated cytotoxicity

##### ۲- شناسایی اختصاصی و مستقیم آنتی ژن

بسیاری از اجزاء کمپلمان مستقیم و بدون واسطه به آنتی ژن وصل نمی شود. تجزیه آنزیمی و تغییر شکل فضایی دو شرط اساسی برای اتصال اجزاء به  $Ag$  است، مثلا  $C_3$  و  $C_4$  بعد از تجزیه تولید  $C_3b$  و  $C_4b$  کرده و این دو با پیوند کوولان به سطح آنتی ژن متصل می شود.  $C_5$  نیز به آنتی ژن نمی چسبد مگر تجزیه شده و به  $C_5b$  تبدیل شود.  
MBL بعد از تغییر شکل فضایی در حکم اپسونین به آنتی ژن چسبیده و آنرا اپسونیزه می کند و اینکه می تواند مسیر لکتین را تحریک کند. اجزاء کمپلمان چون توسط  $DC, cell, MQ, MO$ ، اندوتلیوم ساخته می شود لذا برای آنتی ژن اختصاصی نمی باشد.

مولکول  $Ab$  بواسطه نوترکیبی سوماتیک خاص یک آنتی ژن می شود اما چنین پدیده ای در مورد اجزاء کمپلمان دیده نمی شود.

اجزاء  $C_6, C_4, C_8, C_9$  و  $C_6$  اگرچه بطور مستقیم روی  $Ag$  می نشینند اما باید توجه داشت شرط اتصال آنها به  $Ag$  بوجود شکل مولکول  $C_5b$  روی  $Ag$  با یک شکل فضایی مناسب برای  $C_6$  است و گرنه خود  $C_6$  به تنهایی به  $Ag$  وصل نمی شود. همچنین  $C_7$  به کمپلکس  $C_5b_6$  می چسبد نه به  $Ag$  به تنهایی.

عدم شرکت در ایمنی پسیو

اجزاء کمپلمان چون اختصاصی  $Ag$  نمی باشند و نیمه عمر کوتاه دارند نمی توانند بعنوان ایمنی پسیو مثل  $Ab$  ها استفاده شوند.

کدام مورد زیر در مورد شباهت عملگرهای اجزای کمپلمان به هم صحیح نیست؟

۱-  $C_{12}$  و  $MBC$  ۲-  $C_{1I}$  و فاکتور  $D$  ۳-  $proS$  و کلاسترین ۴-  $p$  و  $C_2$

پاسخ گزینه ۴

#### سنجش کمپلمان:

۱-  $CH_{50}$ : یک تکنیک کیفی برای بررسی نقص همولیتیک مسیر کلاسیک است. یک واحد  $CH_{50}$  برابر دقتی از سرم است که در آن دقت ۵۰٪ از گلبول های قرمز لیز می شوند. در این روش گلبول های قرمز حساس شده با  $Ab$  در حضور کمپلمان کلاسیک سرمی لیز می شوند. اگر هر یک از اجزاء مسیر کلاسیک دچار نقص باشند گلبول قرمز همولیز نمی شوند. بواسطه این تست نمی توان به نقص جزء خاص و غلظت جزء خاص پی برد.

بیماران مبتلا به آنژیوادم ارثی و عفونت های مزمن و لوپوس تست  $CH_{50}$  آنها کاهش یافته است. یعنی میزان اجزاء مسیر کلاسیک کمپلمان آنها کم شده است. یا  $C_4$  یا  $C_2$  یا  $C_1$  کم شده اما ما نمی دانیم کدام است.

۲-  $AH_{50}$ : شبیه  $CH_{50}$  است با این تفاوت که نقص همولیتیک مسیر التراناتیو بررسی می شود. یعنی  $B$  یا  $D$  یا  $P$  دچار مشکل است.

۳-  $SRID$ : ایمونو دیفیوژن تک بعدی تکنیکی کمی برای سنجش غلظت  $C_3$  و  $C_4$  است که  $C_3$  را برای التراناتیو و  $C_4$  را برای کلاسیک می سنجیم. بقیه اجزاء با  $SRID$  سنجش نمی شوند.

سیستم ها با فعالیت آبخاری

انعقاد

کمپلمان ← التهابی

حل لخته

کینین ← التهابی

سیستم کینین: اجزاء این سیستم شامل مولکولهای زیر هستند:

۱- کینینوژن با وزن مولکولی بالا (HMWK)

۲- پره کالکترین

۳- فاکتور هاگمن (HF)

۴- فاکتور XI انعقادی

اگر سطوح فعال مثل  $10^5$ ، شیشه، سطوح با بار منفی در دسترس خون قرار گیرند این سطوح فاکتورهاگمن غیرفعال را شکسته و به فاکتورهاگمن فعال تبدیل می کنند.

فاکتور هاگمن، پره کالکترین را به کالکترین تبدیل می کند. کالکترین HMWK را به برادی کینین تبدیل می کند. برادی کینین شبیه آنافیلاتوکسین ها التهاب آور است. علاوه بر اینکه عامل درد نیز هست.

مهمترین و قویترین عامل التهابی سیستم کینین، برادی کینین است. برادی کینین توسط N کربوکسی پپتیداز تجزیه و مهار می شود.

### سوالات کمپلمان

۱) کدام دو جزء سیستم کمپلمان نقش آنافیلاتوکسین دارند؟

۱-  $C_{5a}$ ,  $C_{3a}$       ۲-  $C_{5b}$ ,  $C_{3a}$       ۳-  $C_{5a}$ ,  $C_{3b}$       ۴-  $C_{5b}$ ,  $C_{3b}$

۲) غلظت سرمی کدامیک از اجزاء سیستم کمپلمان از سایر اجزاء بیشتر است؟

۱-  $C_2$       ۲-  $C_3$       ۳-  $C_5$       ۴-  $C_9$

۳) قطعه  $C_{1q}$  کمپلمان به کدام ناحیه IgG متصل و مسیر کلاسیک را فعال می کند؟

۱- Fab      ۲-  $CH_2$       ۳-  $CH_3$       ۴- منطقه لون

۴) کدامیک از اجزای زیر در سیستم آلترناتیو کمپلمان نقشی ندارد؟

۱-  $C_3$       ۲-  $C_4$       ۳-  $C_5$       ۴-  $C_8$

۵) کدامیک از موارد زیر سبب فعال شدن مسیر کلاسیک کمپلمان نمی شود؟

۱- IgM      ۲- DNA      ۳- C-reactive protein      ۴- سم مار کبری

۶) قطعه  $C_{5a}$  کمپلمان چه عملی انجام می دهد؟

۱- سبب کموتاکسی نوتروفیل ها می شود      ۲- فعالیت نوتروفیل ها را کاهش می دهد

۳- هر دو عمل فوق را انجام می دهد      ۴- هیچ کدام

۷) مقدار کدام جزء کمپلمان در سرم از اجزاء دیگر کمپلمان زیادتر است؟

۱-  $C_2$       ۲-  $C_9$       ۳-  $C_3$       ۴-  $C_1$

۸) فقدان کدامیک از اجزای کمپلمان سبب بروز آنژیوادم ارثی Hereditary Angioedema می شود؟

۱-  $C_1$  inhibitor      ۲-  $C_5$       ۳-  $C_2$       ۴- IgG

۹) کدامیک از اجزاء کمپلمان به عنوان  $C_3/C_5$  Convertase عمل می نمایند؟

۱-  $C_{3b}$       ۲-  $C_{1s}$       ۳-  $C_{3a}$       ۴-  $C_{2b}$

۱۰) ارتباط SLE با کمبود کدام مولکول در سطح اریتروسیت به اثبات رسیده است؟

۱-  $CR_1$  (اسپتور  $ic3b$ )      ۲- MIRL (membrane Inhibitor of Reactive Lysis)

- ۳- مولکول آنکیرین Gpi-A -۴ (گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول انکور)  
 (۱۱) سیستم کمپلمان در همه پدیده های زیر دخالت دارد بجز :  
 ۱- دگرانولاسیون ماست سلها ۲- کموتاکسی  
 ۳- شناسایی اختصاصی آنتی ژن ۴- لیزسلولی  
 (۱۲) کدام رسپتور در سطح گلبول های قرمز خون وجود دارد و در پاکسازی خون از کمپلکس های ایمنی نقش مهمی دارد؟  
 ۱- CR<sub>1</sub> ۲- CR<sub>2</sub> ۳- CR<sub>3</sub> ۴- CR<sub>4</sub>  
 (۱۳) کمبود وراثتی کدام یک از اجزای سیستم کمپلمان می تواند منجر به عفونت های مکرر شود؟  
 ۱- C<sub>1</sub> ۲- C<sub>2</sub> ۳- C<sub>3</sub> ۴- C<sub>4</sub>  
 (۱۴) کدامیک از اجزاء کمپلمان دارای نقش کموتاکتیک است؟  
 ۱- C<sub>1s</sub> ۲- C<sub>3b</sub> ۳- C<sub>5a</sub> ۴- C<sub>9</sub>  
 (۱۵) کدامیک از اجزاء کمپلمان در تشکیل کمپلکس حمله به غشا سلولها یا دیواره باکتری ها شرکت ندارد؟  
 ۱- C<sub>3</sub> ۲- C<sub>5</sub> ۳- C<sub>7</sub> ۴- C<sub>8</sub>  
 (۱۶) تمام موارد زیر جزو فعال کننده های مسیر کلاسیک کمپلمان هستند بجز :  
 ۱- Lps ۲- CRP ۳- Ag-Ab ۴- C<sub>4b</sub>  
 (۱۷) کدامیک از زیرکلاس های IgG قادر نیست سیستم کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال کند؟  
 ۱- IgG<sub>1</sub> ۲- IgG<sub>2</sub> ۳- IgG<sub>3</sub> ۴- IgG<sub>4</sub>  
 (۱۸) ماکروفاژها برای کدام جز از اجزای کمپلمان پذیرنده (Receptor) دارند؟  
 ۱- C<sub>3b</sub> ۲- C<sub>1</sub> ۳- C<sub>8</sub> ۴- C<sub>9</sub>  
 (۱۹) کمبود فاکتور C<sub>9</sub> سیستم کمپلمان کدام حالت زیر را انجام می کند؟  
 ۱- بیماری SLE ۲- ژنژیویت  
 ۳- بیماری خاصی ایجاد نمی کند ۴- عفونت های مختلف  
 (۲۰) کدام جزء کمپلمان در ایمیون ادهرانس نقش دارد؟  
 ۱- C<sub>1</sub> ۲- C<sub>2b</sub> ۳- C<sub>3b</sub> ۴- C<sub>4a</sub>  
 (۲۱) کدامیک از پروتئین های تنظیم کننده کمپلمان در فاز پلاسمایی نیست؟  
 (۱) فاکتور J (۲) C<sub>1</sub>INH (۳) کاسترین (۴) HRF این غشایی هست  
 (۲۲) در بیماران مبتلا به آنژیوادم سنجش کدام جزء کمپلمان انجام می شود؟  
 (۱) C<sub>8</sub>INH (۲) C<sub>12</sub> (۳) C<sub>2</sub> (۴) C<sub>4</sub>  
 (۲۳) کدامیک از اجزای کمپلمان به عنوان کورسیتور حدودی سلول های B قرار دارد؟  
 (۱) C<sub>4</sub> (۲) C<sub>2</sub> (۳) C<sub>3</sub> (۴) iC<sub>3</sub>b



۲-۴	۲-۳	۲-۲	۱-۱
۱-۸	۳-۷	۱-۶	۴-۵
۱-۱۲	۳-۱۱	۱-۱۰	۴-۹
۱-۱۶	۱-۱۵	۳-۱۴	۳-۱۳
۳-۲۰	۳-۱۹	۱-۱۸	۴-۱۷
	۳-۲۳	۴-۲۲	۴-۲۱

برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱/۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳ (لاهیجان)

خرید اینترنتی:

Shop.nokhbegaan.ir