Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

Virulence Factors in *Streptococcus pneumonia* and the Role of Complement C1q in the Immune Response

Hawraa Mohammed Ridha [1] Zahraa M. AL-Taee[2] Raflaa S.H. Hussian[3] Dalal. M.R. Al-Shuailiyah [4]

1. Department of Biology, College of Sciences, University of Babylon sci.hawraa.mohammed@uobabylon.edu.iq
2. Department of Biology, College of Sciences, University of Babylon . Sci.zahraa.mohammed@uobabylo.edu.iq
3. Department of Biology, College of Sciences, University of Babylon sci.raflaa.sabek@uobabylon.edu.iq
4. Department of Biology, College of Sciences, University of Babylon . sci.dalal.showali@uobabylon.edu.iq

Article Information
Submission date: 7 / 9 / 2020
Acceptance date: 8 /11/ 2020
Publication date: 31/ 12/ 2020

Abstract

Streptococcus pneumonia is a major pathogen in humans, and causes diseases such as pneumonia and meningitis. This bacterium produces many virulence factors that participate in the mechanics of injury. The battle between human host and bacterial pathogen is extremely complex. Each side tries to outpace the other in the race for survival. Particularly in the innate immune system in humans, the complementary immune system acts as the first line of defense against invading pathogens during the course of evolution, however, the pathogen has developed multiple strategies to counter the host complement system and colonization, for survival and sustainability within the host. One of these pathogens is Streptococcus (pneumococcus), which are Gram-positive bacterial pathogens that often coexist in the human respiratory system. Depending on the host's sensitivity, pneumococcus can transform into an infectious agent that spreads within the human host and causes diseases ranging from mild to severe and potentially life-threatening diseases. This transition from the symbiont to the infectious agent is a very complex process and an understanding of this mechanism is essential in controlling pneumococcal disease. Using its complex arsenal of weapons such as surface adhesions as well as pneumococcal recruitment recruit the host's immune system. This review discusses the biological activity of several pneumococcal virulence agents and describes C1q, the first subunit of the classic complement pathway, and its role in antimicrobial reactions, as pneumococcus exploits C1q as a molecular bridge that facilitates the attachment of this bacterium to the cell surfaces of the host.

Keywords : *Pneumococcal staphylococcus*, virulence factors,cell surface proteins, complement pathway, C1q

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.
https://www.journalofbabylon.com/index.php/JUBPAS, info@journalofbabylon.com, jub@itnet.uobabylon.edu.iq
+9647823331373 (Viber and Telegram)

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

عوامل الضراوة في بكتريا المكورات الرئوية *Streptococcus pneumonia* ودور المتمم C1q في الاستجابة المناعية

حوراء محمد رضا
قسم علوم الحياة – كليه العلوم – جامعه بابل
زهراء محمد عبدعلي الطائي
قسم علوم الحياة – كليه العلوم – جامعه بابل
رفلاء سابق حسين
قسم علوم الحياة – كليه العلوم – جامعه بابل
دلال محمد رضا محسن
قسم علوم الحياة – كليه العلوم – جامعه بابل

الخلاصة

المكورات العقدية الرئوية *Streptococcus pneumonia* هي بكتيريا إيجابية الغرام , تستعمر في الأسطح المخاطية من البلعوم الأنفي تعتبر من مسببات الأمراض الرئيسية لدى البشر , من الأمراض التي تسببها هي الالتهاب الرئوي والتهاب السحايا. تنتج هذه البكتريا العديد من عوامل الضراوة التي تشارك في ميكانيكيه الإصابة, ان المعركة بين المضيف البشري والممرض الجرثومي معقدة للغاية اذ يحاول كل طرف التفوق على الآخر من أجل البقاء. الجهاز المناعي الذاتي في الأنسان وخاصة نظام المتمم complement system يعتبر خط الدفاع الأول ضد مسببات الأمراض الغازية. بصورة عامة تمتلك الممرضات عدد من الاستراتيجيات لمواجهة نظام المتمم من أجل البقاء والاستمرار داخل المضيف, وأحد هذه المُمْرِضات هو المكورات الرئوية *Streptococcus pneumonia* التي تمتلك العديد من عوامل الضراوة تساعدها في أحداث الإصابة داخل جسم المضيف, مثل قابلية المكورات الرئوية على الالتصاق adhesions , تكوين المستعمرات ,colonize التي تعتبر العوامل الأساسية في أحداث الإصابة. تناقش هذه المراجعة الفعاليات البيولوجية ضد عوامل الضراوة للمكورات الرئوية, وتوضح الدور الرئيسي لجزيئة المتمم الأولى (C1q) التي تنشط ضد الإصابة خلال المسلك الكلاسيكي للمتمم .

الكلمات الدالة: المكورات العنقوديه الرئويه, عوامل الضراوه,البروتينات السطحيه, مسار المتمم, C1q

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.
https://www.journalofbabylon.com/index.php/JUBPAS, info@journalofbabylon.com, jub@itnet.uobabylon.edu.iq
+9647823331373 (Viber and Telegram)

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

المقدمة

المكورات العقدية الرئوية (pneumococcus) *Streptococcus pneumoniae* هي اكثر مسببات الأمراض التنفسية شيوعاً تستعمر البلعوم الأنفي ويمكن أن تسبب أيضًا أمراضًا أخرى, مثل التهاب الأذن الوسطى والالتهاب الرئوي وتجرثم الدم والتهاب السحايا كما تسبب وفيات وخاصة عند الأطفال تقدر عالميا حوالي 1.2 مليون سنويا, تمتلك هذه البكتريا مدى واسع من المحددات التي من خلالها تستطيع تكوين المستعمرات وأحداث الضراوة في جسم المضيف , من هذه المحددات هي المحفظة متعدد السكريد , البروتينات السطحية والإنزيمات , toxin pneumolysin (PLY). يتضح من تحليل تسلسل الجينوم أن سلالات المكورات الرئوية تختلف في قدرتها على إنتاج عوامل الضراوة بالاعتماد على نوع السلالة. إن فهم الدور الذي تلعبه عوامل الضراوة يساعد في فهم مسببات العدوى وتحديد العلاج المناسب للإصابة أو اللقاح المستخدم. بصورة عامة نجاح الممرض في أحداث الإصابة يتطلب عدد من الاستراتيجيات من اجل تكوين المستعمرات والتغلغل داخل جسم المضيف بالإضافة إلى التخفي أو الهرب من الجهاز المناعي [1,2] .ان تكوين المستعمرات داخل جسم المضيف يحدث بواسطة وجود جزيئات الالتصاق الموجودة على سطح الممرض وهذه تعتبر الخطوة الأساسية في أحداث الأمراضية. عادة هذه الجزيئات يسهل التصاقها عن طريق تفاعلها بصورة مباشرة مع مستلمات (مستقبلات) موجودة على اسطح خلايا حقيقية النواة أو عن طريق استهدافها إلى بروتينات المصل الموجودة في جسم المضيف التي تعمل كجسر لأحداث الإصابة أو عن طريق ارتباطها مع مكونات الخارج خلوية لجسم المضيف. تستخدم المكورات العنقودية الرئوية عدد مختلفا من البروتينات لتسهيل عمليه التصاقها على اسطح خلايا المضيف [3] .تتفاعل المكورات الرئوية بشكل مباشر مع الأسطح المعرضة للإصابة وإفرازها إلى بروتينات يطلق عليها endopeptidase O (PepO) الذي يتفاعل مع جزيئة المتمم C1q، التي تعتبر الجزيئة الأساس لبدء مسار المتمم الكلاسيكي classical complement pathway .

المكورات الرئوية تستخدم جزيئة C1q كجسر جزيئي لتعزيز الالتصاق وغزو الخلايا المضيفة [1,2]. تركز هذه المراجعة على عوامل الضراوة والدور المساعد لتفاعل المكورات الرئوية مع جزيئة C1q من اجل إنهاء الدور المناعي لجزيئة C1q واستخدامها لصالح المكورات الرئوية [4].

1- عوامل الضراوة

1-1 المحفظة capsule

تعتبر الكبسولة (متعدد السكريد) هي الطبقة الخارجية في بكتريا المكورات العنقودية الرئوية , ويبلغ سمكها ما يقرب من 200-400 نانومتر [5]. تلعب دورا مهما في الضراوة بشكل أساسي عن طريق تأثيرها في عملية البلعمة الخاصة بالمضيف. وترتبط ضراوة بكتريا *S. pneumoniae* بسماكة الكبسولة في السلالات المعينة والنمط المصلي لمتعدد السكريد [6]. ومع ذلك ,ان الاختلاف المصلي لكبسولة المكورات الرئوية capsule polysaccharide (CPS) يؤدي الى اختلاف ملحوظ في قدره هذه البكتريا على الامراضية [7]. أن وجود الكبسوله يعكس قدرتها النسبية على مقاومة البلعمة , وكذلك الاختلافات في قدرتها على الحصول على استجابة مناعية خلطية. ربما تكون كبسولة متعد السكريد أهم عامل ضراوة للمكورات الرئوية [8] . ترتبط الأجسام المضادة المتخصصة لجدار بكتريا المكورات الرئوية مع سطح البكتريا لتبدأ عملية تحفيز المتمم. وجود الكبسولة يمنع جزيئة المتمم C3bأوجزء Fc للكلوبيولين المناعي على سطح الخلية البكتيرية من الارتباط والتفاعل مع المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا البلعمية , نتيجة لذلك يبقى الكائن المجهري خارج الخلية[9]. تشير الدراسات الحديثة إلى أن وجود الكبسولة تقلل أيضًا من كمية

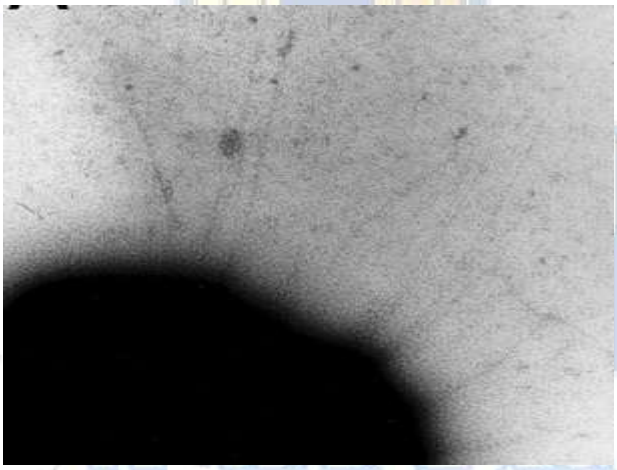
© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

المتمم المترسبة على السطح البكتيري [10].وبذلك يقلل من إمكانية كريات الدم البيض العدلة (neutrophil) من مهاجمة البكتريا فتبقى خارج الكرية [11]. كما تلعب الكبسولة الدور الرئيسي في تكوين المستعمرات وتزايد أعداد البكتريا في الجزء المصاب وذلك عن طريق منع العمل الميكانيكي للطبقة المخاطية من إزالة الكائن المجهري في الجزء المصاب [12]. بالإضافة إلى قابلية الكبسولة من تقليل فعالية المضادات الحيوية عند تعرض الكائن المجهري لها [13] .

1-2- شعيرات المكورات الرئوية The Pneumococcal Pilus

لوحظ وجود الشعيرات Pilli على اسطح المكورات العنقودية في عام 2006 (شكل1) .الجينات التي تشفر للشعيرات هي rlr locus او الـ pilus islet1 (pi-1) , وهذه الجينات تشفر لثلاث بروتينات و ثلاث أنزيمات من نوع الـ Sortase المسؤولة عن ربط الوحدات الثانوية للبروتينات لتكوين الأنزيم . تمثل الشعيرات احدى عوامل الضراوة المهمة بالنسبة للمكورات العنقودية الرئوية اذ تقوم بعمليه ربط البكتريا بسطوح الخلايا المضيفة لتسهيل عمليه العدوى . كما أنها تحفز إنتاج السايتوكينات cytokine التي تنشط الالتهابات [14] . النوع الثاني الذي لوحظ في بكتريا المكورات الرئوية مسؤولة عن التصاق بكتريا المكورات على اسطح الخلايا الطلائية للمضيف. تم التعرف على نوع آخر من الشعيرات لبكتريا المكورات الرئوية تشارك في التصاق المكورات الرئوية بالخلايا الظهارية .ليست كل المكورات الرئوية تمتلك شعيرات , ولكن بعض السلالات قادرة على التشفير عن كلا النوعين من الشعيرات[15] .



شكل رقم (1): التحليل المجهري الإلكتروني للشعيرات الموجودة على سطح المكورات الرئوية *Streptococcus pneumoniae*.

1-3- بروتين PLY

بروتين PLY هو عامل الضراوة الأكثر انتشارًا لبكتريا المكورات الرئوية الذي تمت دراسته على نطاق واسع , والذي يخترق دفاعات الجسم للمضيف و ينتمي إلى عائلة السموم المكونة للثقوب التي تنتجها أكثر من 20 نوعًا من البكتيريا إيجابية الغرام , وتوصف في الأصل على أنها محللات الدم. PLY هو بروتين وزنه 53 كيلو دالتون موجود في جميع العزلات السريرية للمكورات الرئوية و يتنج خلال مرحلة الطور اللوغارتيمي من النمو [16]. بروتين PLY يختلف عن بقية مستضدات المكورات الرئوية حيث

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

انه لا يوجد مرتبط على السطح وإنما هو أنزيم سايتوبلازمي يتحرر بفعل التحللي لسطح المكورات الرئوية [17] , الطريقة الثانية لتحرير البروتين PLY هو بشكل مستقل عن خطوات التحلل الذاتي [18] . في البداية , يرتبط البروتين بالكوليستيرول الغشائي ثم يشكل مسامًا كبيرة (يصل قطرها إلى 30 نانومتر) من خلال تكوين تجمعات جزيئات قليلة الوحدات حتى يصل إلى 50 مونوميرات من السم [19] . بروتين PLY له عدة وظائف مميزة منها يعمل على تحفيز مسار المتمم الكلاسيكي بالرغم من فقدان الأجسام المضادة المتخصصة [20] .كما يمتلك تأثير سام على الخلايا الطلائية المبطنة للشعيبات الهوائية وبالتالي تصبح الطبقة المخاطية في القناة التنفسية خالية أو قليلة العدد من الخلايا الطلائية المهدبة مما يسمح لانتشار الإصابة بواسطة الكائن المجهري.

تمت دراسة دور PLY في الحيوانات المختبرية , باستخدام بكتريا المكورات العنقودية الرئوية التي تمتلك جين الـ(PLY^+) , ومكورات عنقودية رئوية فاقدة للجين (PLY^-) أظهرت التجارب المبكرة للسلالات المحتوية على (PLY−) أن عدم وجود السم يقلل من ضراوة البكتريا في جميع طرق الإصابة سواء كانت عن طريق فموي او عن طريق جهازي [21] . ولوحظ عند إصابة الفئران ببكتريا الفاقدة للجين (PLY^-) ان خلايا الدم البيض العدلة هي الأكثر تأثير في الإصابة كما تعمل على اختزال او تأخر انتشار الخلايا اللمفية التائية T−lymphocytes والخلايا اللمفية البائية B−lymphocytes في وحول منطقة القصيبات المصابة . عند حدوث الإصابة عن طريق الأنف تسبب السلالات الفاقدة للجين اختزال أعداد البكتريا في البلعوم الأنفي والقصبة الهوائية والرئتين مقارنة مع السلالات الأصلية التي تمتلك الجين [22,23] , بالرغم من ان روبن وزملائه ذكروا ان بروتين PLY ليس له دور في تكوين المستعمرات[24,25]. الدراسات العديدة أوضحت ان بروتينPLY في التراكيز القليلة، يكون له تأثيرات على الجهاز المناعي منها تحفيز على بدء عملية الالتهابات proinflammatory response , وإنتاج مركبات الأوكسجين التفاعلية reactive oxygen intermediates بالإضافة لعدد من العوامل المساعدة على الإصابة بالعدوى [26] , ان هذه التأثيرات تحدث بوساطة قدره بروتين الـ PLY على التفاعل مع مستلمات متعدد السكريد الدهني lipopolysaccharide receptor او مستقبلات الـ Tol−like receptors 4 (TLR4) .الخلايا البلعميه للفئران التي تعاني من خلل في TLR−4 لاتستجيب مناعيا لوجود الـ PLY. علاوة على ذلك , فإن هذه الفئران التي تعاني من خلل TLR4 من السهل جدا ان تكون حساسة لبكتريا المكورات العنقودية الرئوية. تعتمد هذه القابلية على وجودPLY [27] .

أن الحماية من الإصابة بالمكورات الرئوية تتطلب كلا من TLR4 و interleukin (IL)−17 [27] , كلا التأثيرين يعتمدان على وجود PLY . IL−17 هو سيتوكين يتم إنتاجه بشكل رئيسي من مجموعة ثانوية من الخلايا التائية تسمى الخلايا التائية المساعدة T helper cells17 (Th17) , ويلعب دورًا مهمًا في الدفاع عن المضيف ضد عدد من مسببات الأمراض [28] ,بالإضافة انه يعمل على زيادة إنتاج خلايا الدم البيض العدلة neutrophil والهجرة إلى موقع الإصابة [29] .

باختصار , يلعب PLY عدة أدوار في أحداث الإصابة على الرغم أن السم ليس له دور في الالتهابات المصاحبة لالتهاب السحايا [30,31] , ولكن له دور في اليات الدفاع المرتبطة بالتهاب السحايا وتجرثم الدم والالتهاب الرئوي [29,30] .

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

1-4- بروتينات سطح خلية المكورات الرئوية Pneumococcal cell-surface proteins

1-4-1- البروتينات السطحية المشفرة لـ LPXTG LPXTG-anchored Surface Proteins

يشير تحليل تسلسل الجينوم للمكورات الرئوية وجود حوالي 17 بروتينًا مثبتًا لـ LPXTG, ألا أن هذا العدد قد يختلف بين السلالات [32] . يوجد LPXTG بالقرب من الطرف C من البروتين , ولكن في بعض المكورات الرئوية يكون البروتين بالقرب من الطرف N .النهاية N توفر الية ميكانيكية للمواقع السطحية الخاصة للبروتيز [33] .بينما النهاية C التي هي عبارة عن تسلسلات تميز أنزيم الـ sortase الذي بدوره يميز LPXTG ويثبت البروتين على سطح الخلية كما يربط pentaglycine الموجود في طبقة الببتيدوكلايكان peptidoglycan في جدارالخلية البكتيرية. بروتينات LPXTG لها دور كبير في الضراوة وتشمل هذه hyaluronidase, neuraminidase, and serine protease PrtA.

Hyaluronidase يفرز بنسبة 99٪ من العزلات السريرية [34]. يعمل على كسر حامض الهيالورونيك في الثديات, والأنسجة الضامة , والماده الاساس خارج الخلية . يساعد تحطم حامض الهيالورونيك على انتشار البكتيريا وتكوين المستعمرات داخل خلايا المضيف [35] . وبالإضافة إلى ذلك, يعمل Hyaluronidase على زيادة الالتهاب الرئوي عند الإصابة ببكتريا الرئوية وذلك عن طريق التفاعلات المعقدة مع السيتوكينات المحفزة للالتهابات proinflammatory cytokines و chemokines. يقوم حامض الهيالورونيك إفراز اكثر للسيتوكين cytokines عن طريق الارتباط بـ CD44 في الخلايا المضيف . يستطيع عامل نخرالورم الفا الـ Tumour necrosis factor-α و Interleukin-1 β (IL-I β) قادران على إنتاج حمض الهيالورونيك من قبل الخلايا الليفية fibroblasts cell. [36].

يعمل الـ Neuraminidase على كسر N-acetylneuraminic من السكريات الدهنية glycolipids والبروتينات الدهنية lipoproteinsو oligosaccharides على أسطح الخلايا وفي سوائل الجسم [37] , و يتسبب هذا في أحداث ضرر أو تحطم مباشر للمضيف أو قد يكشف مواقع الارتباط المحتملة للكائن الممرض. أظهرت الدراسات الحديثة أن Neuraminidase يمكن أن يزيل حامض السالسيلك sialic acid من البروتينات القابلة للذوبان ,مثل اللاكتوفيرين lactoferrin ,والغلوبولين المناعي IgA2 والمكون الإفرازي [38]. فقدان حامض السالسيلك sialic acid نتيجة لنشاط Neuraminidase يؤدي إلى وصول المكورات الرئوية صعودا من قناه اوستاكي إلى الأذن الوسطى [39] . تمتلك بكتريا S. pneumoniae ما لا يقل عن ثلاثة جينات تشفر لأنزيم Neuraminidase هي nanA, nanB and nanC . جميع السلالات تشفر لـnanA ومعظمها أيضًا يشفر nanB , وما يقرب من 50 ٪ من السلالات تشفر لـ nanC [39] . يلعب NanA دورًا في تكوين المستعمرات وتطور التهاب الأذن في نموذج شينشيلا chinchilla model [40], كما يلعب NanA دورًا مهمًا في تكوين البايوفلم Biofilm , وتحرير حامض السالسيلك [41,42] . لكنه لا يلعب دورًا في أحداث حالة الصمم عند التهاب السحايا [31] .

1-4-2- البروتينات الدهنية Lipoproteins

بعد التحري عن قابليه التصاق المكورات الرئوية حدد جندل وزملائه (Cundell et al.) طفرات في بعض الجينات التي تشفر لببتيد البيرمييز peptide permeases وهذه الطفرات تقلل من عملية التصاق البكتريا بخلايا الرئتين والخلايا البطانية [43]. البروتينات الدهنية Lipoproteins تشارك في العديد من العمليات الخلوية وتصنف بالاعتماد على الوظيفة التي تقوم بها على سبيل المثال المادة الأساسية الرابطة للنظام الناقل (ABC) لأيون المنغنيز Mn^{+2} وهذا النظام يشفر له ثلاث جينات هي PsaA التي تلعب دورًا في ضراوة المكورات الرئوية [44] . PsaA هي بروتينات دهنية مذابة رابطة. PsaB هي بروتينات رابطة تحتاج

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

إلى طاقة ATP . PsaC هي بروتينات غشائية متكاملة [45]. حدوث الطفرات في psaA يؤدي إلى تقليل الالتصاق بالخلايا , وقلة في الضراوة , وزيادة الحساسية للإجهاد التأكسدي [46,47] .

1-4-3- البروتينات الرابطة للكولين

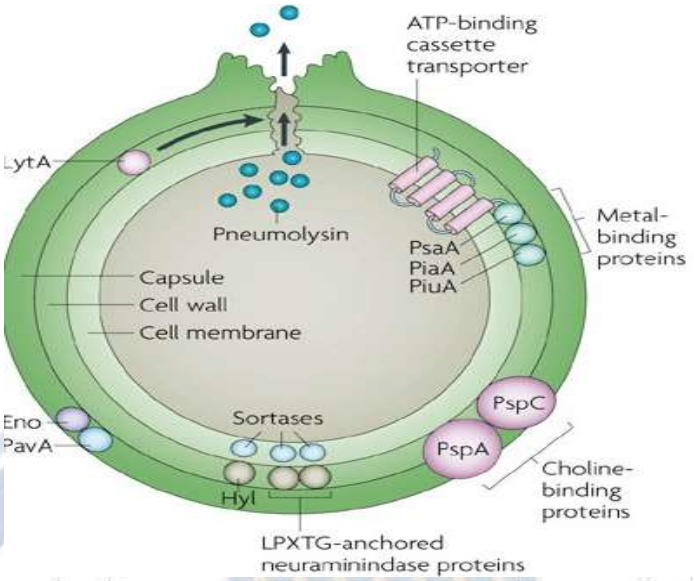
CBPs هو احد البروتينات السطحية لا يرتبط بأواصر تساهمية مع فسفوريل كولين phosphorylcholine (ChoP) الذي وهو احد مكونات جدار الخلية البكتيرية لكن يثبت CBPs على سطح الخلية عن طريق تفاعله مع المجال أو النطاق domainsللكولين choline الموجود في جدار خلية المكورات الرئوية [48]. يعتمد عدد بروتينات الـ CBPs الموجودة على نوع سلالة المكورات الرئوية [49] . يوجد عشرة بروتينات في سلالة R6 و 15 بروتين في TIGR4 [34,50]. بروتينات الـ CBPs تلعب دورا مهما في ضراوة البكتريا حيث تشمل هذه البروتينات أربعة إنزيمات تحلل الجدارالخلوي للخلية هي (LytA و LytB و LytCو CbpE) (الشكل 2) تلعب LytA دورًا في الضراوة من خلال أحداث التهابات شديدة ناتجة من تحلل جدار الخلية وافراز PLYمن السايتوبلازم [51,52]. تشارك LytB و LytC و CbpE في تكوين المستعمرات في منطقة الأنف البلعومي.

1-4-4- البروتينات السطحية الأخرى

تشفر بكتريا S. pneumoniae عديد من البروتينات السطحية تشمل Psp A و PspC (الشكل 2) [53] . (PspA) هو بروتين سطحي يمتلك تركيب ثلاثي المجالات ، وتتكون المنطقة الطرفية N من تركيب حلزوني متكرر نوع α التي تبرز من سطح الخلية البكتيرية[54]. يُمتلك بروتين (PspA) شحنة كهربائية سالبة يعتقد أنها تمنع الارتباط مع المتمم كما يشكل عامل ضراوة مهم حيث يتدخل في تثبيت جزيئة المتمم C3 على سطح خلية المكورات الرئوية , وبدوره يمنع عملية الهضم opsonization الذي يقوم بها المتمم . PspA هو أيضًا بروتين مرتبط باللاكتوفيرين lactoferrin , ومن خلال هذا النشاط, يُعتقد أنه يحمي البكتيريا من الفعالية القاتلة لـapolactoferrin [55,65]. فقدان بروتين PspA بسبب الطفرات في بعض الأجناس يؤدي إلى التقليل من ضراوة البكتريا [57]. بروتين (PspC) بروتين سطحي يمتلك العديد من الوظائف و يعرف بعدة أسماء أخرى منها choline-binding protein A (CbpA) [58] . الذي يقوم بربط مستقبلات الغلوبولين المناعي التي عادة ما تنقل IgA االمفرز ويربط عامل البروتين H المنظم للمتمم وهذا بدورة يوفر مقاومة للمتمم حيث يمنع تكوين جزيئة C3b على الرغم من المسار البديل للمتمم alternative complement pathway , وبالتالي يمنع من عملية الهضم .opsonization الخاصة بالمتمم . يمتلك PspC خاصية إضافية هو قدرته على العمل كجزيئات التصاق [59,60]

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652



الشكل (2): عوامل الضراوة للمكورات الرئوية

عوامل الضراوة المهمة للبكتريا الرئوية تشمل : الكبسولة , جدار الخلية, بروتينات الرابطة للكولين , البروتينات السطحية للمكورات الرئوية A و C (PspA) و(PspC) , بروتينات neuraminidase التي تشفر لـ LPXTG , hyaluronate lyase (Hyl) , عوامل التصاق المكورات الرئوية وعامل الضراوة (PavA) , الأنزيمات الحالة pneumolysin و autolysin A (LytA) , البروتينات السطحية الرئوية الرابطة للمعادن (PsaA) , اكتساب وامتصاص الحديد من قبل المكورات الرئوية (PiaA) و (PiuA) .

2- نظام المتمم Complement System

المتمم هو الجزء الرئيسي للجهاز المناعي الذاتي innate immune system الذي يتكون من أكثر من 40 بروتينًا ويوجد في جهاز الدوران وكذلك في الأنسجة [61,62]. المتمم هو عبارة عن سلسلة من البروتينات المنظمة تنظيماً دقيقا ينتج عنها عملية استئصال وتصفية الأجسام الغريبة , وبالتالي يسهل عملية الجهاز المناعي[63] . اعتمادًا على الجزيئة التي يتعرف عليها المتمم, يتم تنشيط المتمم بثلاث ميكانيكيات أو مسارات تشمل: المسار البديل alternative pathway , مسار الليكتين lectin pathway , والمسارات الكلاسيكية classical pathway . ينشط المسار البديل للمتمم alternative pathway عن طريق ربط بروتينC3 مع الكائن الممرض ويمكن ان ينشط أيضا عن طريق وجود المواد الغريبة أو الأنسجة التالفة , في حين أن تنشيط مسار الليكتين يتم عن طريق تنشيط اللكتين الرابط للمانوز mannose binding lectin (MBL) الذي يميز الكربوهيدرات الموجودة على سطح الخلية البكتيرية . أما المسار الكلاسيكي الذي يشار إليه أيضًا باسم المسار المعتمد على المستضد / الجسم المضاد , ينشط من خلال التفاعل بين الأجسام المضادة التي تشمل الغلوبولين المناعي IgM أو IgG وبين المستضد . تؤدي جميع المسارات الثلاثة

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences, Vol. (28), No. (3): 2020
Online ISSN: 2312-8135, Print ISSN: 1992-0652

إلى تكوين بروتين C3 و C5 , بعد ذلك تتحررالذيفانات C3a و C5a التي يطلق عليها Anaphylatoxins الناتجة من انشطار C3و C5 وأخيرا يتكون معقد يهاجم ويحلل غشاء الخلية البكتيرية وهذا بدوره يؤدي إلى تحطم وموت البكتريا.

2-1- تركيب و وظيفه الـ C1q

C1q هومركب بروتيني يبلغ وزنه 460 كيلو دالتون يتألف من بروتينات فرعية هي C1qB (29kDa), C1q (27kDa), C1qC (23kDa), وهو جزء من الجهاز المناعي الذاتي يشكل C1q مع C1r و C1s معقد C1 يرتبط C1q مع معقد الأجسام المضادة/ المستضد وهذا بدوره يؤدي إلى تنشيط جزيئة C1 [64]. عند التفاعل, تحدث تغييرات جذرية لجزيئة C1q ينتج عنها تنشيط جزيئتي سيرين بروتيز C1r و C1s . جزيئة C1s تقوم بشطر وتنشيط جزيئة C4 و C2 ، وفي النهاية يؤدي إلى تكوين C3و C5 . C1q يتألف من 18 سلسلة متعدد ببتيد [65,66] , تتكون كل سلسلة من C1q من جزء كروي يطلق عليه النهاية C وتركيب بروتيني حلزوني ثلاثي الشكل يطلق عليه النهاية N. إن التعرف على المستضدات وعلى IgM و IgG يتم عن طريق النهاية الكروية C وبدوره هذا ينشط المسار الكلاسيكي للمتمم. بالإضافة إلى ذلك ، يحتوي C1q على عدد من المجاميع الارتباطية والوظائف العديدة في الاستجابة المناعية الذاتية ويمكن أيضا لجزيئة C1q ان ترتبط مباشرة بأسطح البكتيريا أو الفيروسات على الرغم من عدم وجود أجسام مضادة [67].

2-1-1- تفاعل C1q مع المعقدات المناعية والمستقبلات والبروتينات الخلوية الأخرى

C1q يستطيع تمييز الكثير من جزيئات الهدف ليس فقط التعرف على الربيطة الذاتية self-ligands التي هي عبارة عن جزيء صغير يشكل معقد مع جزيئة حيوية وذلك لأثارة إشارة تخدم أغراض بيولوجية وتحدث سلسلة من التفاعلات تنتهي بتحقق الاستجابة المطلوبة كذلك C1q يستطيع تمييز الربيطة الغير ذاتية non-self-ligands التعرف على هذه الجزيئات (الربيطة) يتم عن طريق التفاعل المباشر مع الطرف الكروي لجزيئة C1q أو عن طريق الغلوبيولينات المناعية Igs . ومن الجدير بالاهتمام تمتلك المعقدات المناعية , وبروتين fibromodulin ,والبروتينات الموجودة على سطح البكتريا , والمحفظة متعدد السكريد القابلية على تنشيط جزيئة C1q وذلك عن طريق التفاعل مع النهاية الكروية. النهاية البروتينية N لـ C1q ترتبط مع مستلمات C1q, وبروتين التفاعلي – c (C-reactive protein) , والبروتين المصلي serum amyloid protein ,والحامض النووي DNA [68]. تنشيط المسار التكميلي الكلاسيكي يلعب دورًا في الحفاظ على التوازن, حيث أنه يتوسط عملية الطاهية أو الهاضمة للمعقدات المناعية حيث تمنع نموها إلى أجسام كبيرة التي من الممكن أن تترسب وتقوم بأثارة التهابات الأنسجة المجروحة [69].

2-1-2- تفاعل C1q المباشر مع البروتينات الميكروبية

يتعرف C1q بشكل أساسي وبالدرجة الأولى على المعقدات المناعية. ومع ذلك، يمكن لـ C1q تنشيط المتمم لجميع أنواع البكتريا مباشرة على الأسطح البكتيرية من خلال التفاعل المباشر والمستقل للأجسام المضادة مع الجزيئات البكتيرية الموجودة على السطح [70, 71]. وقد تم إثبات مثل هذا الارتباط المباشر والمستقل للجسم المضاد مع C1q في مجموعة B للمكورات الرئوية وخاصة التي تحوي على بروتين endopeptidase O (PepO) [23, 72] . من الواضح أن C1q يلعب دورًا مهمًا في الاستجابة المناعية ضد الممرضات, وهذا مدعوم بحقيقة أن العديد من مسببات الأمراض قد طورت آليات دفاعية معقدة حيث تقوم بتثبيط الفعالية التحليلية لجزيئة C1 [73,74]. بالإضافة إلى ذلك, فإن الأفراد الذين يعانون من خلل في C1q يمتلكون خطرا بالإصابة البكتيرية الحاوية على المحفظة مثل البكتريا الرئوية. يعد نقص C1q أحد العوامل الوراثية الرئيسية التي تم تحديدها لزيادة

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة الحمامية الجهازية , ويرجع ذلك أساسًا إلى تناقص إزالة البقايا الخلوية للمعقدات المناعية [75,76].

الاستنتاجات

المكورات الرئوية هي أحد مسببات الأمراض المتعددة والتي تستخدم استراتيجيات عديدة لتكوين المستعمرات داخل جسم المضيف. يتم تسهيل عملية تكوين المستعمرات عن طريق تفاعلات الالتصاق مع مستقبلات سطح الخلية المضيفة أو باستخدام بروتينات المضيف كجسر جزيئي للدخول .C1q هي الجزيئة الاولى لبدء المسار الكلاسيكي للمتمم, وهو أحد هذه البروتينات التي تتفاعل مباشرة مع البروتين السطحي الموجود في بكتريا المكورات الرئوية *S. pneumoniae* مثل بروتين (PepO) حتى في حالة عدم وجود أجسام مضادة الخاصة للمكورات الرئوية , وتؤدي الوظيفة المساعدة لدورها في الدفاع عن المضيف. إن تحديد العوامل التي تعزز من عملية تكوين المستعمرات وما يليه من انتشار واسع للبكتريا بالإضافة إلى توضيح الآلية الجزيئية لتفاعلات المضيف مع المكورات الرئوية أمر مهم لمكافحة مرض المكورات الرئوية.

Conflict of Interests.

There are non-conflicts of interest .

References

1- Bergmann S, Hammerschmidt S. Versatility of pneumococcal surface proteins. Microbiology. 2006;152(Pt 2):295–303
2- Voss S, Gamez G, Hammerschmidt S. Impact of pneumococcal microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules on colonization. Mol Oral Microbiol. 2012;27
3- Agarwal V, Kuchipudi A, Fulde M, Riesbeck K, Bergmann S, Blom AM. Streptococcus pneumoniae endopeptidase O (PepO) is a multifunctional plasminogen- and fibronectin-binding protein, facilitating evasion of innate immunity and invasion of host cells. J Biol Chem. 2013;288(10):6849–63.
4- Agarwal V, Sroka M, Fulde M, Bergmann S, Riesbeck K, Blom AM. Binding of Streptococcus pneumoniae endopeptidase O (PepO) to complement component C1q modulates the complement attack and promotes host cell adherence. J Biol Chem. 2014;289(22):15833–44.
5- Sorensen, U. B. S., Blom, J., Birch-Andersen, A. & Henrichsen, J. Ultrastructural localization of capsules, cell wall polysaccharide, cell wall proteins, and F antigen in pneumococci. Infect. Immun. 56, 1890–1896 (1988).
6- MacLeod, C. M. & Krauss, M. R. Relation of virulence of pneumococcal strains for mice to the quantity of capsular polysaccharide formed in vitro. J. Exp. Med. 92, 1–9 (1950)
7- Austrian, R. Some observations on the pneumococcus and on the current status of pneumococcal disease and its prevention. Rev. Infect. Dis. 3, S1–S17 (1981).
8- Jonsson S, Musher DM, Chapman A, Goree A, Lawrence EC. Phagocytosis and killing of common bacterial pathogens of the lung by human alveolar macrophages. J Infect Dis 1985; 152: 4–13.

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

9- Musher DM. Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. Clin Infect Dis 1992; 14: 801–809.
10- Abeyta, M., Hardy, G. G. & Yother, Y. Genetic alteration of capsule type but not PspA type affects accessibility of surface-bound complement and surface antigens of Streptococcus pneumoniae. Infect. Immun. 71, 218–225 (2003).
11- Wartha, F. et al. Capsule and d-alanylated lipoteichoic acids protect Streptococcus pneumoniae against neutrophil extracellular traps. Cell. Microbiol. 9, 1162–1171 (2007).
12- Nelson AL, Roche AM, Gould JM, Chim K, Ratner AJ, Weiser JN. Capsule enhances pneumococcal colonization by limiting mucusmediated clearance. Infect Immun 2007; 75: 83–90.
13- Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. Lancet 2009; 374: 1543–1556.
14- Trappetti C, Kadioglu A, Carter M et al. Sialic acid: a preventable signal for pneumococcal biofilm formation, colonization, and invasion of the host. J Infect Dis 2009; 199: 1497–1505.
15- Parker D, Soong G, Planet P, Brower J, Ratner AJ, Prince A. The NanA neuraminidase of Streptococcus pneumoniae is involved in biofilm formation. Infect Immun 2009; 77: 3722–3730
16- Benton K, Paton J, Briles D. Differences in virulence for mice among Streptococcus pneumoniae strains of capsular types 2, 3, 4, 5, and 6 are not attributable to differences in pneumolysin production. Infect Immun 1997; 65: 1237–1244
17- Berry AM, Lock RA, Hansman D, Paton JC. Contribution of autolysin to virulence of Streptococcus pneumoniae. Infect Immun 1989; 57: 2324–2330
18- Balachandran P, Hollingshead SK, Paton JC, Briles DE. The autolytic enzyme LytA of Streptococcus pneumoniae is not responsible for releasing pneumolysin. J Bacteriol 2001; 183: 3108–3116
19- Morgan PJ, Hyman SC, Rowe AJ, Mitchell TJ, Andrew PW, Saibil HR. Subunit organisation and symmetry of pore-forming oligomeric pneumolysin. FEBS Lett 1995; 371: 77–80.
20- Mitchell TJ, Andrew PW, Saunders FK, Smith AN, Boulnois GJ. Complement activation and antibody binding by pneumolysin via a region of the toxin homologous to a human acute-phase protein. Mol Microbiol 1991; 5: 1883–1888
21- Berry AM, Yother J, Briles DE, Hansman D, Paton JC. Reduced virulence of a defined pneumolysin-negative mutant of Streptococcus pneumoniae. Infect Immun 1989; 57: 2037–2042.
22- Canvin JR, Marvin AP, Sivakumaran M et al. The role of pneumolysin and autolysin in the pathology of pneumonia and septicemia in mice infected with a type-2 pneumococcus. J Infect Dis 1995; 172: 119–123.
23- Kadioglu A, Gingles NA, Grattan K, Kerr A, Mitchell TJ, Andrew PW. Host cellular immune response to pneumococcal lung infection in mice. Infect Immun 2000; 68: 492–501.
24- Kadioglu A, Taylor S, Iannelli F, Pozzi G, Mitchell TJ, Andrew PW. Upper and lower respiratory tract infection by Streptococcus pneumoniae is affected by pneumolysin deficiency and differences in capsule type. Infect Immun 2002; 70: 2886–2890.
25- Rubins JB, Paddock AH, Charboneau D, Berry AM, Paton JC, Janoff EN. Pneumolysin in pneumococcal adherence and colonization. Microb Pathog 1998; 25: 337–342.
26- Marriott HM, Mitchell TJ, Dockrell DH. Pneumolysin: a doubleedged sword during the host–pathogen interaction. Curr Mol Med 2008; 8: 497–509.

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

27- Malley R, Henneke P, Morse SC et al. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 1966–1971.
28- Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. Interleukin-17 in pulmonary host defense. Exp Lung Res 2007; 33: 507–518. 20.
29- Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity 2004; 21: 467–476.
30- Friedl and IR, Paris MM, Hickey S et al. The limited role of pneumolysin in the pathogenesis of pneumococcal meningitis. J Infect Dis 1995; 172: 805–809
31- Winter AJ, Comis SD, Osborne MP et al. A role for pneumolysin but not neuraminidase in the hearing loss and cochlear damage induced by experimental pneumococcal meningitis in guinea pigs. Infect Immun 1997; 65: 4411–4418
32- Tettelin H, Nelson KE, Paulsen IT et al. Complete genome sequence of a virulent isolate of Streptococcus pneumoniae. Science 2001; 293: 498–506
33- Bender MH, Weiser JN. The atypical amino-terminal LPNTG-containing domain of the pneumococcal human IgA1-specific protease is required for proper enzyme localization and function. Mol Microbiol 2006; 61: 526–543
34- Humphrey JH. Hyaluronidase production by pneumococci. J Pathol Bacteriol 1948; 55: 273–275.
35- Fitzgerald TJ, Repesh LA. The hyaluronidase associated with Treponema pallidum facilitates treponemal dissemination. Infect Immun 1987; 55: 1023–1028
36- Irwin CR, Schor SL, Ferguson MW. Effects of cytokines on gingival fibroblasts in vitro are modulated by the extracellular matrix. J Periodontal Res 1994; 29: 309–317.
37- Camara M, Boulnois GJ, Andrew PW, Mitchell TJ. A neuraminidase from Streptococcus pneumoniae has the features of a surface protein. Infect Immun 1994; 62: 3688–3695.
38- . King, S. J. et al. Phase variable desialylation of host proteins that bind to Streptococcus pneumoniae in vivo and protect the airway. Mol. Microbiol 2004; 54, 159–171.
39- Linder TE, Daniels RL, Lim DJ, DeMaria TF. Effect of intranasal inoculation of Streptococcus pneumoniae on the structure of the surface carbohydrates of the chinchilla eustachian tube and middle ear mucosa. Microb Pathog 1994; 16: 435–441.
40- Tong HH, Blue LE, James MA, DeMaria TF. Evaluation of the virulence of a Streptococcus pneumoniae neuraminidase-deficient mutant in nasopharyngeal colonization and development of otitis media in the chinchilla model. Infect Immun 2000; 68: 921–924.
41- Trappetti C, Kadioglu A, Carter M et al. Sialic acid: a preventable signal for pneumococcal biofilm formation, colonization, and invasion of the host. J Infect Dis 2009; 199: 1497–1505.
42- Parker D, Soong G, Planet P, Brower J, Ratner AJ, Prince A. The NanA neuraminidase of Streptococcus pneumoniae is involved in biofilm formation. Infect Immun 2009; 77: 3722–3730.
43- Cundell DR, Pearce BJ, Sandros J, Naughton AM, Masure HR. Peptide permeases from Streptococcus pneumoniae affect adherence to eukaryotic cells. Infect Immun 1995; 63: 2493–2498.
44- Talkington DF, Brown BG, Tharpe JA, Koenig A, Russell H. Protection of mice against fatal pneumococcal challenge by immunization with pneumococcal surface adhesin A (PsaA). Microb Pathog 1996; 21: 17–22.

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

45- Dintilhac A, Alloing G, Granadel C, Claverys JP. Competence and virulence of Streptococcus pneumoniae: Adc and PsaA mutants exhibit a requirement for Zn and Mn resulting from inactivation of putative ABC metal permeases. Mol Microbiol 1997; 25: 727–739.
46- Ogunniyi AD, Folland RL, Briles DE, Hollingshead SK, Paton JC. Immunization of mice with combinations of pneumococcal virulence proteins elicits enhanced protection against challenge with Streptococcus pneumoniae. Infect Immun 2000; 68: 3028–3033
47- Marra A, Lawson S, Asundi JS, Brigham D, Hromockyj AE. In vivo characterization of the psa genes from Streptococcus pneumoniae in multiple models of infection. Microbiology 2002; 148: 1483–1491.
48- Cundell, D. R., Gerard, N. P., Gerard, C., IdanpaanHeikkila, I. & Tuomanen, E. I. Streptococcus pneumoniae anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. Nature 1995; 377, 435–438
49- Jedrzejas, M. J. Pneumococcal virulence factors: structure and function. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2001; 65, 187–207.
50- Botto M, Walport MJ. C1q, autoimmunity and apoptosis. Immunobiology. 2002;205(4–5):395–406
51- Tuomanen E. Molecular and cellular biology of pneumococcal infection. Curr Opin Microbiol 1999; 2: 35–39.
52- 53- Berry AM, Paton JC. Additive attenuation of virulence of Streptococcus pneumoniae by mutation of the genes encoding pneumolysin and other putative pneumococcal virulence proteins. Infect Immun 2000; 68: 133–140
53- Bergmann, S. & Hammerschmidt, S. Versatility of pneumococcal surface proteins. Microbiology 2006; 152, 295–303.
54- Jedrzejas, M. J., Lamani, E. & Becker, R. S. Characterization of selected strains of pneumococcal surface protein A. J. Biol. Chem. 2001; 276, 33121–33128.
55- . Shaper, M., Hollingshead, S. K., Benjamin, W. H. & Briles, D. E. PspA protects Streptococcus pneumoniae from killing by apolactoferrin, and antibody to PspA enhances killing of pneumococci by apolactoferrin. Infect. Immun. 2004; 72, 73, 5031–5040.
56- Briles, D. E. & Mirza, S. PspA inhibits the antibacterial effect of lactoferrin on Streptococcus pneumoniae. Biochem. Cell Biol. 2006;.84, 401.
57- Mcdaniel LS, Yother J, Vijayakumar M, Mcgarry L, Guild WR, Briles DE. Use of insertional inactivation to facilitate studies of biological properties of pneumococcal surface protein-A (PspA). J Exp Med 1987; 165: 381–394.
58- Rosenow, C. et al. Contribution of novel cholinebinding proteins to adherence, colonisation and immunogenicity of Streptococcus pneumoniae. Mol. Microbiol. 1997; 25, 819–829 .
59- Quin, L. R. et al. In vivo binding of complement regulator factor H by Streptococcus pneumoniae. J. Infect. Dis. 2005; 192, 1996–2003.
60- - Dave S, Brooks-Walter A, Pangburn MK, McDaniel LS. PspC, a pneumococcal surface protein, binds human factor H. Infect Immun 2001; 69: 3435–343753- Brown EJ. Complement receptors and phagocytosis. Curr Opin Immunol. 1991;3(1):76–82.
61- Brown EJ. Complement receptors and phagocytosis. Curr Opin Immunol. 1991;3(1):76–82.
62- Botto M, Walport MJ. C1q, autoimmunity and apoptosis. Immunobiology. 2002;205(4–5):395–406.
63- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nat Immunol. 2010;11(9):785–971.

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.

64- Naff GB, Pensky J, Lepow IH. The macromolecular nature of the first component of human complement. J Exp Med. 1964119:593–613.
65- Arlaud GJ, Gaboriaud C, Thielens NM, BudayovaSpano M, Rossi V, Fontecilla-Camps JC. Structural biology of the C1 complex of complement unveils the mechanisms of its activation and proteolytic activity. Mol Immunol. 2002;39(7–8):383–940.
66- Ghiran I, Tyagi SR, Klickstein LB, NicholsonWeller A. Expression and function of C1q receptors and C1q binding proteins at the cell surface. Immunobiology. 2002;205 (4–5):407–20
67- Nayak A, Pednekar L, Reid KB, Kishore U. Complement and non-complement activating functions of C1q: a prototypical innate immune molecule. Innate Immun. 2012;18(2):350–63
68- Gewurz H, Ying SC, Jiang H, Lint TF. Nonimmune activation of the classical complement pathway. Behring Inst Mitt. . 1993;(93):138–47.
69- Ghebrehiwet B, Peerschke EI. cC1q-R (calreticulin) and gC1q-R/p33: ubiquitously expressed multiligand binding cellular proteins involved in inflammation and infection. Mol Immunol. 2004;41(2–3):173–83.
70- Butko P, Nicholson-Weller A, Wessels MR. Role of complement component C1q in the IgGindependent opsonophagocytosis of group B streptococcus. J Immunol. 1999;163(5):2761–8.
71- Eads ME, Levy NJ, Kasper DL, Baker CJ, Nicholson-Weller A. Antibody-independent activation of C1 by type Ia group B streptococci. J Infect Dis. 1982;146(5):665–72
72- Zysk G, Bongaerts RJ, Ten Thoren E, Bethe G, Hakenbeck R, Heinz HP. Detection of 23 immunogenic pneumococcal proteins using convalescent-phase serum. Infect Immun 2000; 68: 3740–3743.
73- Agarwal V, Ahl J, Riesbeck K, Blom AM. An alternative role of C1q in bacterial infections: facilitating Streptococcus pneumoniae adherence and invasion of host cells. J Immunol. 2013;191(8):4235–45
74- van den Berg RH, Faber-Krol MC, van de Klundert JA, van Es LA, Daha MR. Inhibition of the hemolytic activity of the first component of complement C1 by an Escherichia coli C1q binding protein. J Immunol. 1996;156(11):4466–73.
75- Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. Annu Rev Immunol. 2004;22:431–56.
76- Topaloglu R, Bakkaloglu A, Slingsby JH, Aydintug O, Besbas N, Saatci U, Walport MJ. Survey of Turkish systemic lupus erythematosus patients for a particular mutation of C1Q deficiency. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(1):75–7.

© Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences (JUBPAS) by University of Babylon is licensed under a Creative Commons Attribution 4. 0 International License, 2020.