نظام المتمم Complement system

تعريف المتمم Complement system: المتمم نظام مركب يحتوي علي أكثر من 30 نوع من البروتينات السكرية.(Glycoprotein)

يوجد المتمم Complement في المصل في شكل:

- مكونات.(Components)
- عوامل (Factors).
- منظمات أخري (Other Regulators).

ويوجد علي سطح الخلايا المختلفة في شكل مستقبلات.

تتواجد بروتينات المتمم في المصل في شكل خامل تنشط في مسارات ثلاثة تتم بطرق مختلفة:

1) المسار التقليدي (Classical complement pathway) ينشط بمركب مناعي ناتج من إتحاد الأجسام المضادة بالمستضدات.

2) مسار اللكتين (Lectin complement pathway) ينشط باللكتين الرابط للمنان.

3) المسار البديل (Alternative complement pathway) ينشط بالتحلل المائي (Hydrolysis) للمتمم الثالث في وجود عوامل ب (B) وث (D) وط (P).

– ترقم مكونات المسار التقليدي من 1 إلى 9 وتسبق المكون حرف م (متمم) (م1, م2, م3, م4, م5 .... إلخ).

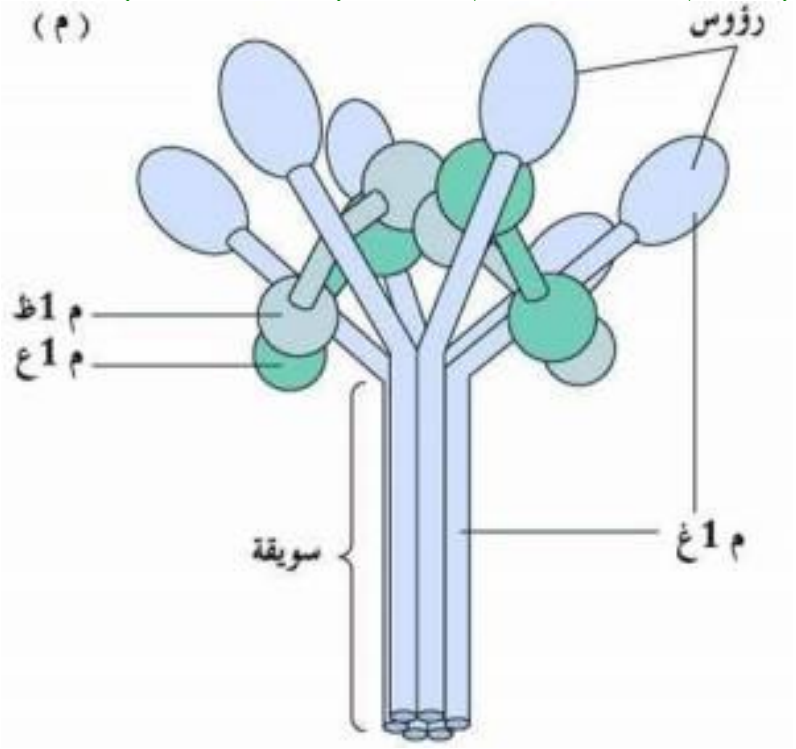
–يتكون المتمم رقم 1 من ثلاث مكونات فرعية 6 جزيئات م1ظ (C1q) و2 جزيئات م1ع (C1r)و2 جزيئات م1غ.(C1s)

–تنشط كل من بروتينات المتمم من إنشقاق بروتيني تحليلي في تقنية متسلسلة تفتت الجزيء الخام إلى شدفتين أ و ب بواسطة إنزيمات محولة (Convertases) ثلاثة:

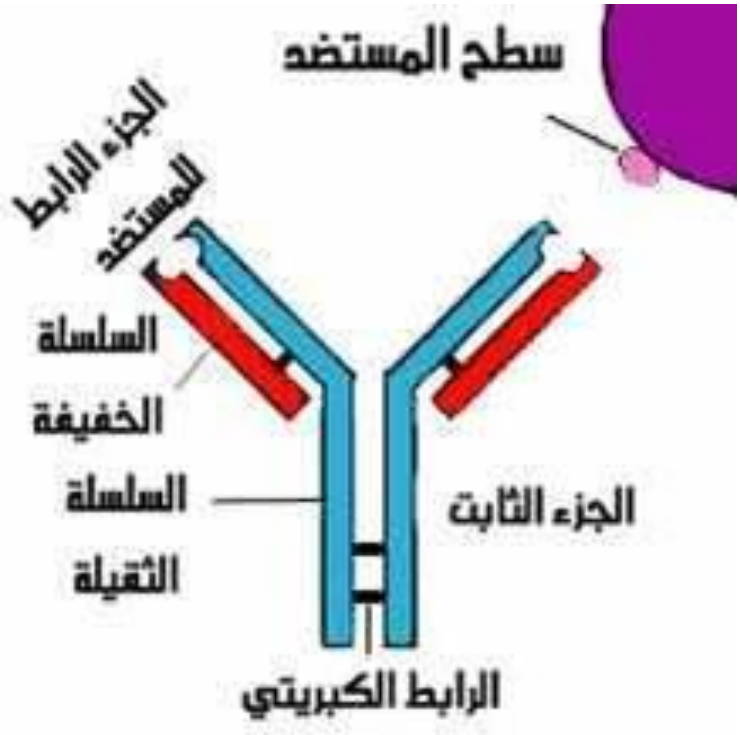
(1الإنزيم المحول الأول م1 المحول.(C_1 convertase)

(2الإنزيم المحول الثالث م3 المحول.(C_3 convertase)

(3الإنزيم المحول الخامس م5 المحول.(C_5 convertase)



تركيب المتمم: يتكون المتمم رقم 1 من ثلاث مكونات فرعية 6 جزيئات م1ظ (C1q) و 2 جزيئات م1ع (C1r) و 2 جزيئات م1غ.(C1s)



تركيبه الجسم المضاد

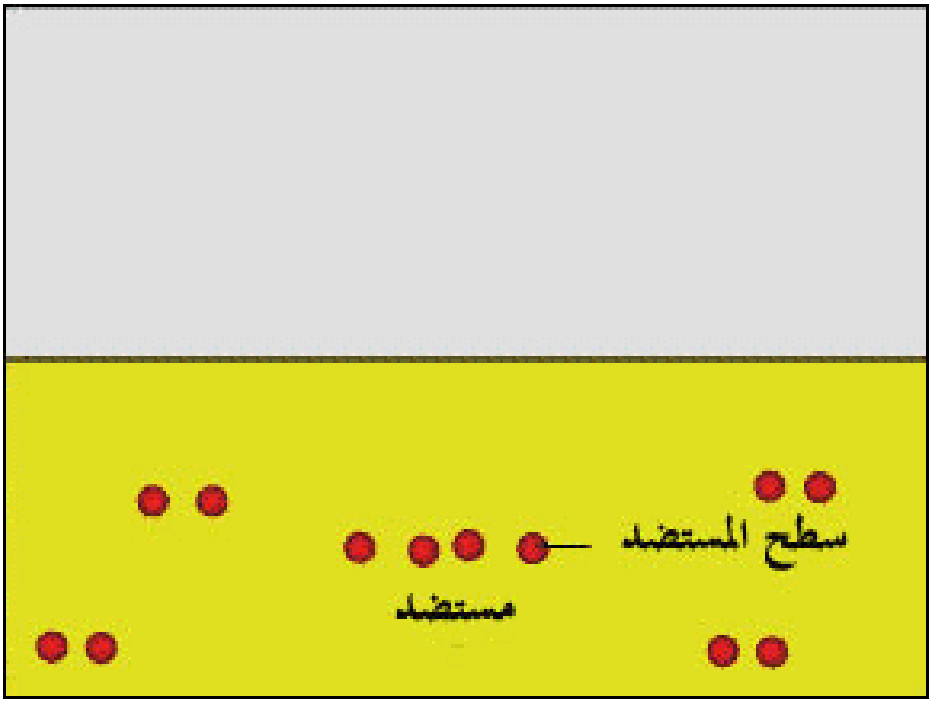
–تستعمل المراحل النهائية نفس المكونات من م5 إلى م9 في تكوين مركب مهاجمة الغشاء الخلوي:م م غ (م5ب 6789ع).
–يُدمر مركب مهاجمة الغشاء الخلوي خلايا الجسم و الخلايا السرطانية و الخلايا البكتيرية و الفيروسات المغلفة

المسار التقليدي للمتمم

(Classical complement pathway)

<u>تجميع شدفات الإنزيم المحول م1 (C1 Convertase) أثناء المسار التقليدي:</u>

–يبدأ تنشيط المسار التقليدي بإتحاد الجزء الرابط للمستضد: ج ر م (Fab) مع سطح الجسم المضاد: ج م خ (igG) أو الجسم المضاد: ج م ش.(igM)
–ثم تتجمع شدفات المتمم (م ا ظ) و (م ا ع) و (م ا خ) على الجزء الثابت (FC) من الجسم المضاد ليكون الأنزيم الأول المحول م1 المحول في المسار التقليدي.
–الإنزيم م1 المحول قادر على شطر المتمم الرابع م 4 إلى شدفة (م 4 ا) و شدفة (م 4 ب) و كذلك المتمم الثاني م 2 إلى (م 2 ا) و (م 2 ب).



رسم متحرك يوضح تجميع شدفات الإنزيم المحول م1 أثناء المسار التقليدي

تجميع شدفات الإنزيم المحول م3 (C3 Convertase) **أثناء المسار التقليدي:**

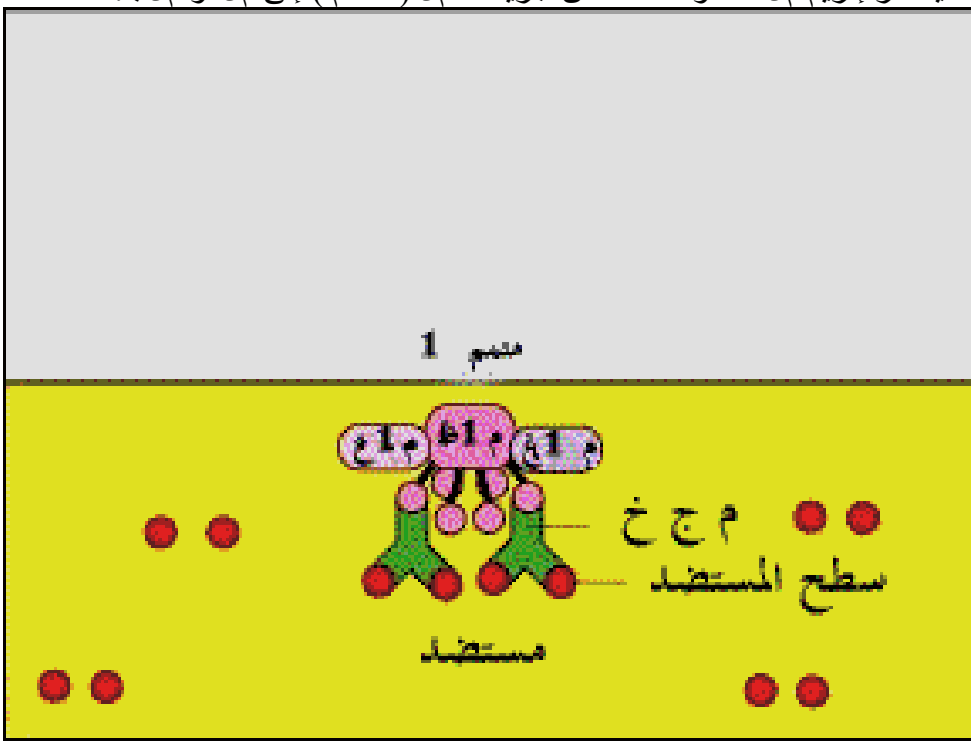
-يشطر الإنزيم م 1 المحول م4 (الخام) إلى الشدفة م4ا و الشدفة م4ب.

-يتحد م4ب مع البروتينات و النشويات المجاورة على سطح المستضد ثم يتحد مع م2 (الخام. (

-يشطر الإنزيم م1 المحول م2 (الخام) إلى الشدفة م2ا و الشدفة م2ب مكونا مجمع شدفات من م4ب2أ.

-يسمى هذا المجمع الإنزيم م3 المحول.

-يشطر إنزيم م3 المحول مئات من جزيئات م3 (الخام) إلى م3ا و م3ب.

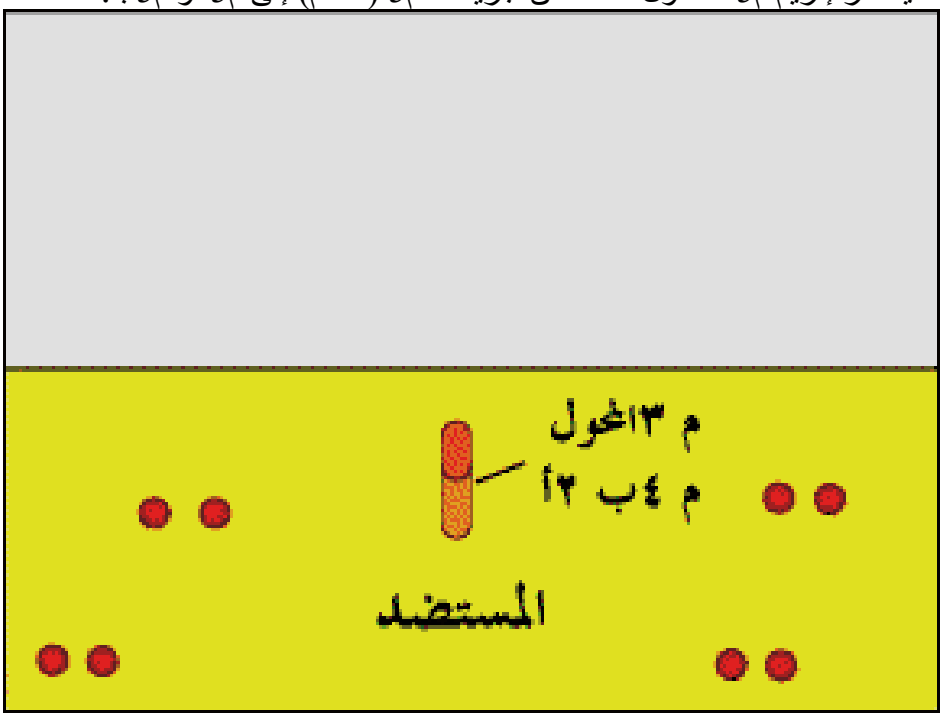


رسوم متحركة توضح إنشطار م4 بواسطة م1 المحول خلال المسار التقليدي

تجميع شدفات الإنزيم المحول م (C_5 convertase) **5أثناء المسار التقليدي:**

–تتحد بعض جزيئات من م3ب إلى مجمع الشدفات (إنزيم م3 المحول) م3ب2أ لتكوين م3ب2أ3ب أي الإنزيم م5 المحول.

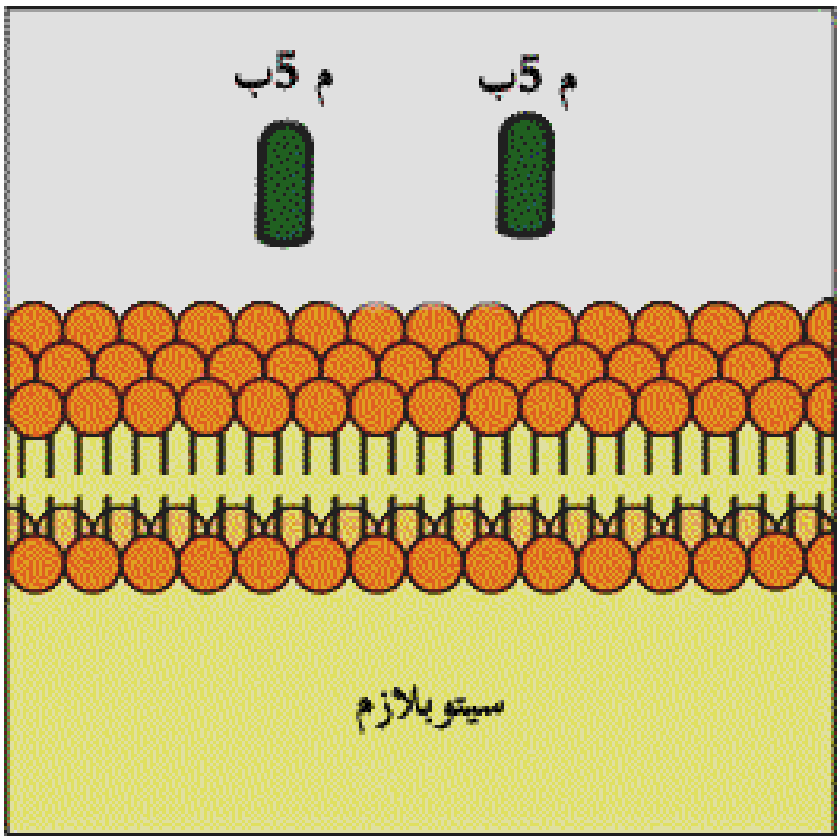
–يشطر إنزيم م5 المحول مئات من جزيئات م5 (الخام) إلى م5أ و م5ب.



رسوم متحركة توضح تكوين الإنزيم م5 المحول خلال المسار التقليدي

تكوين مركب مهاجمة غشاء الخلية: (Membrane attack complex (MAC

1. يتحد م5ب مع سطح الخلية الهدف ثم يتحد تباعا مع م6 و م7 و م8 و عدد من مواحيد م9 (م5ب9876ع) (مركب مهاجمة غشاء الخلية.(
2. يحدث مركب مهاجمة غشاء الخلية ثقوب في الأغشية الشحمية الثنائية الطبقة للخلايا مسببا تحلل الخلية.
3. يدمر مركب مهاجمة غشاء الخلية أيضا أغلفة الفيروسات و الغشاء السيتوبلازمي للبكتيريا سالبة الجرام.

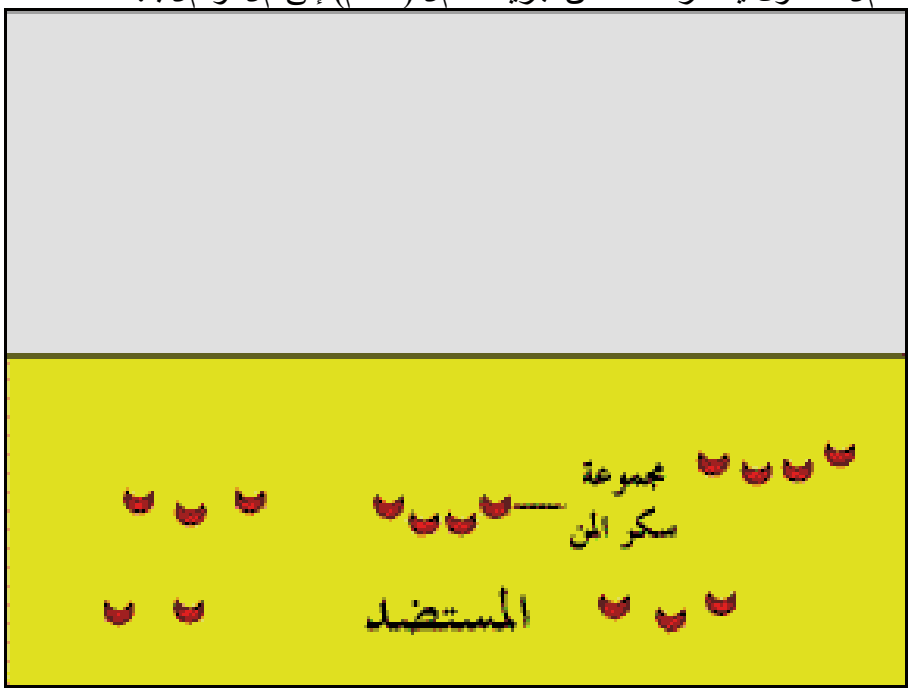


رسوم متحركة توضح تحلل الخلية بواسطة مركب مهاجمة غشاء الخلية

مسار اللكتين للمتمم
(The Lectin complement pathway)

–ينشط مسار اللكتين ببروتين دوري يسمى:
اللكتين الرابط للمنان:ل ر م.(Lectin binding Mannan)
أو يسمى البروتين الرابط للمنان: ب ر م.(Protein binding Mannan)
–البروتين الرابط للمنان مستقبل للتعرف ذائب في الدم يرتبط بجليكان غني بالمنوز (Glycan rich Mannose) (سكر المن) و هو سلسلة قصيرة من النشويات بها سكر المن أو الفركتوز كسكر طرفي.
–الجليكان الغني بسكر المن شائع في البروتينات السكرية و الشحوم السكرية للميكروبات.
–يُخلق البروتين الرابط للمنان في الكبد و يفرز في تيار الدم كجزء من بروتينات إستجابة الحالة الحادة.
–البروتين الرابط للمنان يعادل م أ ظ في المسار التقليدي للمتمم.
–عندما يرتبط البروتين الرابط للمنان بمجموعة سكر المن في النشويات و الشحومات السكرية يفتح مسار اللكتين.
–يشارك أيضا نوعين من الإنزيمات:
*السيرين بروتياز-1 للبروتين الرابط للمنان (ب ر م س -1)
(Mannan binding protein serine protease -1 : $MASP_1$)
*السيرين بروتياز-2 للبروتين الرابط للمنان (ب ر م س -2)
(Mannan binding protein serine protease -2 : $MASP_2$)
–هذين الإنزيمين يعادلان م1ع و م1غ في المسار التقليدي و يرتبطان مع البروتين الرابط للمنان
.

–تجميع هذه الشدفات يساوي الإنزيم المحول م1 في المسار التقليدي.
–يستطيع م1 المحول أن يشطر م4 و م2 إلى م4ب و م4أ و م2ب و م2أ.
–بعد الإنشطار يتم تجميع الشدفات م4ب2أ لتعمل كإنزيم محول للمتمم 3.
–م3 المحول يشطر مئات من جزيئات م3 (الخام) إلى م3أ و م3ب.



رسوم متحركة توضح تنشيط مسار اللكتينlectin

المسار البديل للمتمم
(Alternative complement pathway)

–م3ب أو م3ج هما الوسيطين المنشطين للمسار البديل للمتمم.
–ينتجان بالتحلل المائي (Hydrolysis) للمتمم 3 المحول المكون خلال المسار التقليدي أو مسار اللكتين.
–يحلل الماء C3 و يكون (C3I)و هو جزئ يعمل بطريقة مماثلة لجزئ م3ب.
–ينشط المسار البديل عندما يلتحم م3ب أو م3ج مع جدار خلية الميكروبات و في نفس الوقت يرتبطان مع الأجسام المضادة.
–يرتبط العامل البروتيني عب للمسار البديل مع م3ب الملتحم بجدار الخلية الميكروبية ليكون م3 ب عب.
–ثم ينشق العـــامل عب المربوط بواسطة العـامل د(D) إلى الشدفة عب أ و الشدفة عب ب مكونا م3ب عب ب.
–يلتحم مع هذه الشدفات بروتين مدمر: بم (بروبيردين Properdin) – موجود في المصل ليكون م 3 ب عب ب بم مكونا إنزيم يعمل كإنزيم م3 المحول الذي يشطر مئات الجزيئات من م3 (الخام) إلى م3أ و م3ب.

رسوم متحركة توضح المسار البديل للمتمم و تكوين الإنزيم المحول م3 (Alternative complement pathway and formation of C3 Convertase)

تجميع شدفات م5 المحول (C_5 convertase) **في المسار البديل:**

–بعض من شدفات م3ب يلتحم أيضا إلى م3 ب عب 3ب ليكون إنزيم المحول 5 في المسار البديل الذي يشطر مئات من جزيئات م5 إلى م5أ و م5ب.

رسوم متحركة توضح تجميع شدفات م5 المحول (C5 convertase) في المسار البديل

للمتمم 5 وظائف مناعية دفاعية أخرى:

1.إبتداء الإلتهاب:

م5أ:

–يحث الخلايا الدقلية لتفرز الهستامين الذي يوسع الأوعية و يزيد من نفاذيتها.

–يبرز اللواصق على خلايا الدم البيضاء و على الخلايا البطانية للأوعية مسهلا عملية التدحرج و الإنسلال من الأوعية إلى الأنسجة.

–يحث المتعادلات لتفرز جذور الأكسوجين السامة للقتل الخارج خلوي.

–يسبب الحمى.

م3أ و م4أ:

–يحسن الإلتهاب بدرجة أقل.

2.الجذب الكيماوي:

–يعمل م5أ كجاذب كيميائي للالخلايا البلعمية حيث تتحرك الالخلايا البلعمية نحو التركيزات المتزايدة من م5أ ثم تلتصق بواسطة المستقبل الأول للمتمم م-1م (CR1) إلى م3ب المربوط على المستضد.

3.الإبتلاع:

–يعمل م3ب و بدرجة أقل م4ب كطاهيات تربط المستضدات بالالخلايا البلعمية.

–يرتبط الطرف الأول من م3ب إلى البروتينات و النشويات على السطوح الميكروبية و الطرف الآخر يرتبط بالمستقبل الأول للمتمم م-1م (CR1) على الالخلايا البلعمية و الليمفاويات الحويصلية و الخلايا الغصنية للقيام بالإبتلاع.

4.الإشارات التنشيطية:

–بعض من م3ب يتحول إلى م3د.

–يرتبط م3د بالمستقبل الثاني م-2م (CR2) على سطح الليمفاويات الحويصلية.

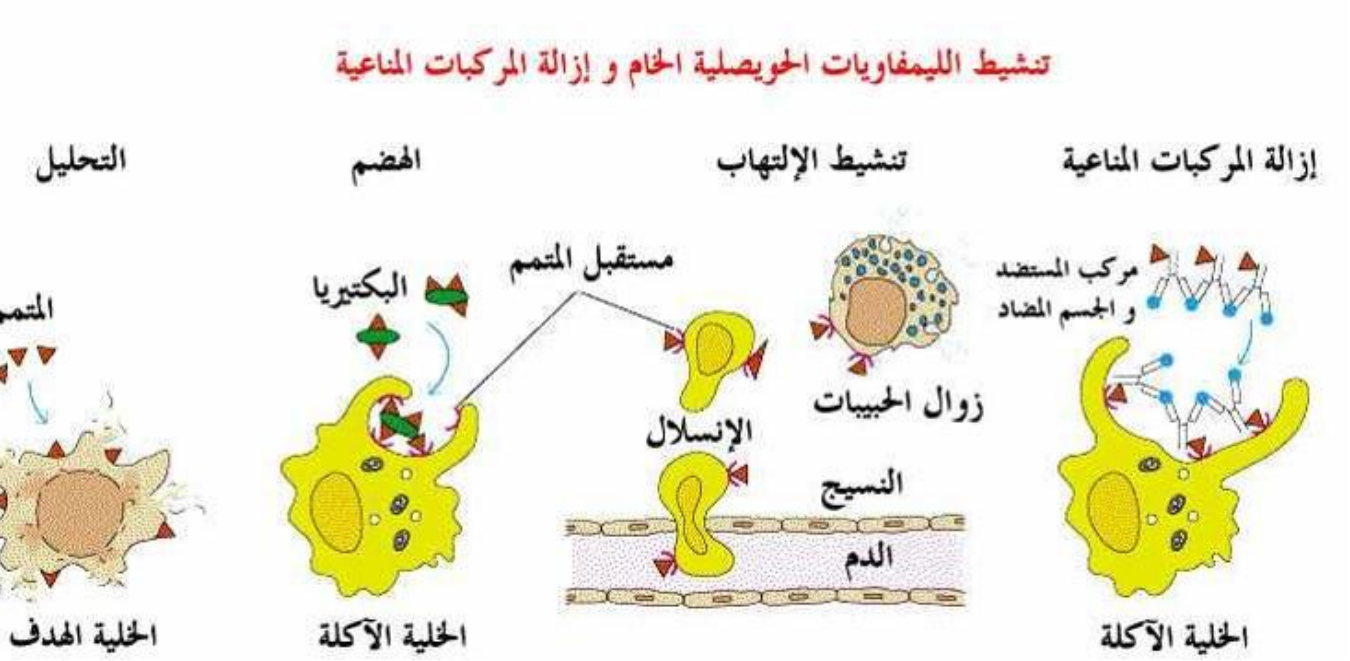
–يعطي الرابط إشارة تأثير لتنشيط الليمفاويات الحويصلية التي تفاعلت مستقبلاتها من المستضد الملائم (الإشارة الأولى.(

5.إزالة المركبات المناعية الضارة:

–يربط م3ب و لدرجة أقل م4ب المركبات المناعية إلى المستقبل الأول للمتمم م-1م (CR1) على سطح الكريات الحمراء.

–تنقل الكريات الحمراء المركبات المناعية إلى الخلايا البلعمية الطحال و الكبد لتزيلها.

-عدم إزالة المركبات المناعية الضارة يؤدي إلى فرط الحساسية من النمط الثالث.



تنشيط الليمفاويات الحويصلية الخام و ازاله المركبات المناعية