الفصل السادس

نظام المتممة Complement system

المتممة Complement

هي مجموعة من بروتينات المصل ثابتة حراريا (heat-labile) تصنع في الكبد وتظهر في الدورة الدموية للجنين خلال الاسبوع الاول الى الاسبوع الثالث عشر وتشكل حوالي (5 %) من البيتا كلوبيولين β-globulin سميت هذه البروتينات ببرونينات المتممة لانها تكمل عمل مكونات الجهاز المناعي الاخربوتلعب دور مهم الاستجابة المناعية.

تتواجد بشكل طبيعي على شكل طلائع أنزيمات غير فعالة proenzymes Inactive ذائبة في البلازما في أو على سطوح الخلايا وجميع سوائل الجسم ماعدا الـ (urine) وسائل النخاع الشوكي الـ (CSF) إن عناصر المتممة ليست مكتسبة بفعل العمليات المناعية الحاصلة بالجسم أي أنها لاتتكون نتيجة دخول العناصر الغريبة ، و لا تتغير بعد دخولها في التفاعلات المناعية ، ، بل هي طبيعية موجودة ضمن بروتينات البلازما ، وبذلك فهي بوجودها يمكن أن تنتمي الى المناعة الطبيعية اللانوعية Innate immune system ، ولكنها أيضاً يمكن أن تفعل بواسطة الجهاز المناعي النوعي Specific immune system ، وبذلك فهي تشترك في فعاليات المناعة النوعية وغير النوعية .

مكونات المتممة :

C1 – C4 - C2 – C3 - C5 – C6 – C7 – C8 – C9-1

2- عامل B, D و بروبيردين الـ(properdin)

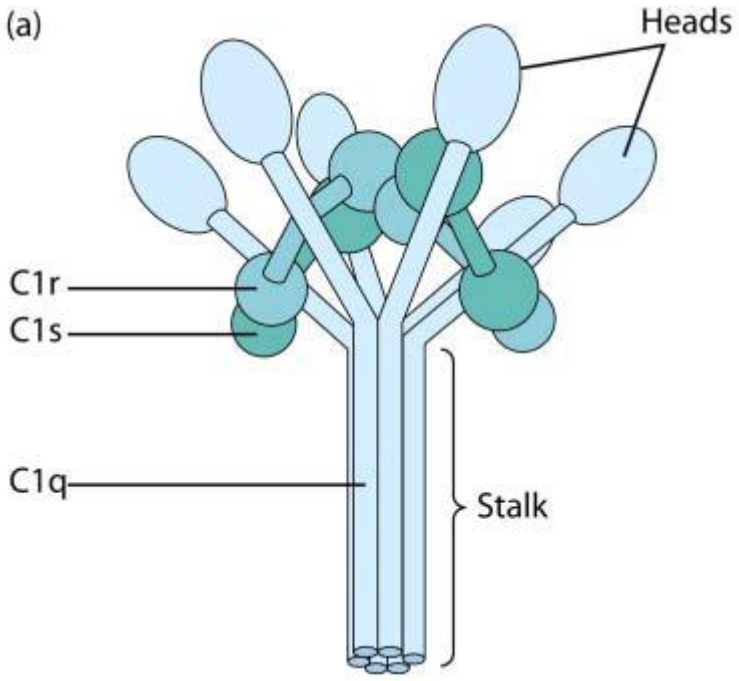
تركيب بروتينات المتممة .

تتألف المتممة في الأصل من تسعة أنواعٍ من البروتينات ، يرمز لكلٍ منها بالحرف (C) اختصاراً لكلمة Complement ، وتعطى أرقاماً مميزه تدل على تسلسل دخوله في التفاعل عدا البروتين C4 الذي أتى لأسبابٍ جينية قبل C2 . وهكذا فبروتينات المتممة هي على التسلسل :

C1 – C4 - C2 – C3 - C5 – C6 – C7 – C8 – C9

كل بروتين عندما يشطر يتالف من جزء صغير يدعى a وجزء كبير ويدعى b عدا بروتين المتمم الثاني فانه عند الشطر يكون الجزء الكبير هو a والصغيرb اما بروتين المتمم الاول والذي يد عى

ب(C1-complex) يتألف من ثلاثة بروتينات مترابطة مع بعضها ، وقد أعطيت الرموز التالية كما في الشكل المرفق : C1s - C1r - C1q .



شكل يوضح تركيب المكون C1-complex

تنشيط المتممة Activation of complement

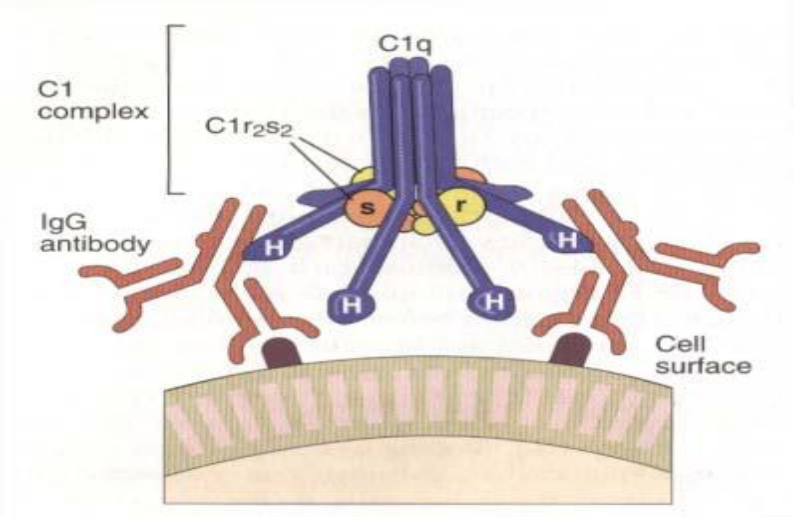
تنشط البروتينات بالتتابع بواسطة معقد المستضد – الجسم المضاد او السموم الداخلية او الكبسولة او السكريات .

وهي تدخل في التفاعل وفقاً للتسلسل السابق ، حيث يبدأ التفاعل بارتباط المكونة C1q بالمعقد المناعي Ab-Ag ويكون هذا الارتباط عن طريق مستقبلٍ نوعي Specific receptor خاص بالـ C1q ، موجود في المنطقة الثابتة CH4 للسلسلة الثقيلة ميو من جزيئة الكلوبيولين المناعي IgM . وهناك مستقبل أيضاً على المنطقة الثابتة CH2 من السلسلة الثقيلة غاما من الكلوبيولين المناعي IgG . علماً أن بقية أنواع الكلوبولينات المناعية لاتتفاعل مع المتممة .

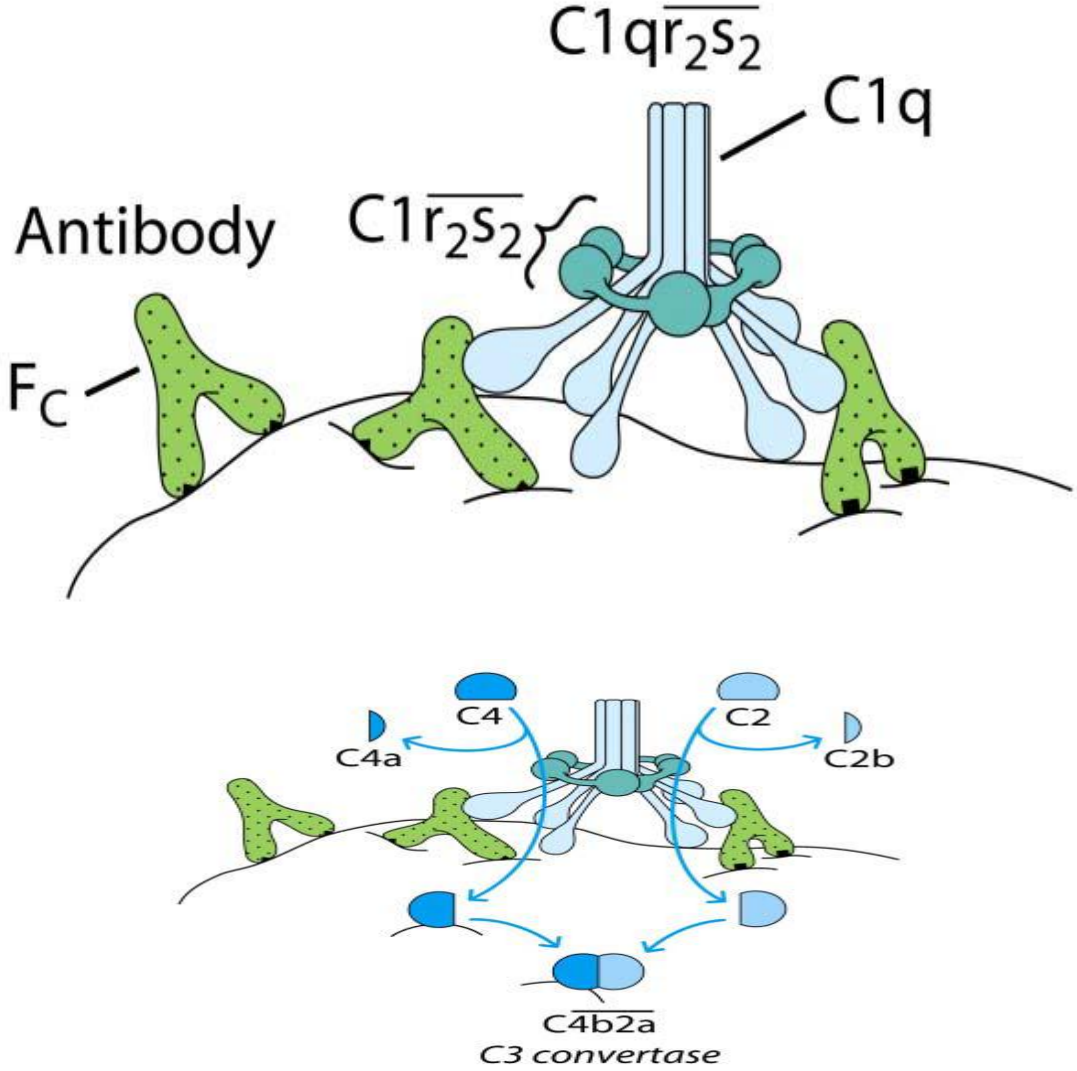
إن ارتباط C1-complex بالجسم المضاد لا يحصل إذا كان (Ab) حراً . فقد دلت التجارب على أن ارتباط المستضد Ag مع Ab يسبب ازاحة (Shift) في قطعتي Fc و Fab مما يفسح المجال للمكون الأول (C1) من الارتباط في المكان المناسب على Fc.

إن تفعيل أحد المكونات يجعله يصبح ذو فعاليةٍ أنزيمية حالةٍ للبروتين Protease، تشطر المكون التالي في التسلسل ، حيث تشطره إلى جزأين : جزء صغير يرمز له (a) ، وجزء آخر كبير يرمز له (b) إلى جانب الرمز الأصلي فمثلاً عندما تفعل C1s فإنها تشطر C4 إلى C4a و C4b وكذلك يتم شطر C2 إلى C2a و C2b وهكذا يحصل للمكونات الأخرى C3 - C5 .

ومع هذا الشلال البيوكيميائي Biochemical cascade من التفاعلات تتعاظم تدريجياً قوة الاستجابة المناعية ، وتفعيل مكونات المتممة لتكون أخيراً قادرةً على ثقب الغشاء الخلوي للخلية المصابة ، وحلها Cytolysis وخروج محتوياتها للوسط .



شكل يوضح ارتباط **C1-complex بالجسم المضاد**



شكل يوضح انشطار بروتينات المتممة

وعلية يتم تنشيط المتممة عبر ثلاث طرق أساسية هي

1- المسلك الكلاسيكي **classical complement pathway**

2-المسلك المتناوب **alternative complement pathway**

3 - المسلك السكري **mannose-binding lectin pathway-**

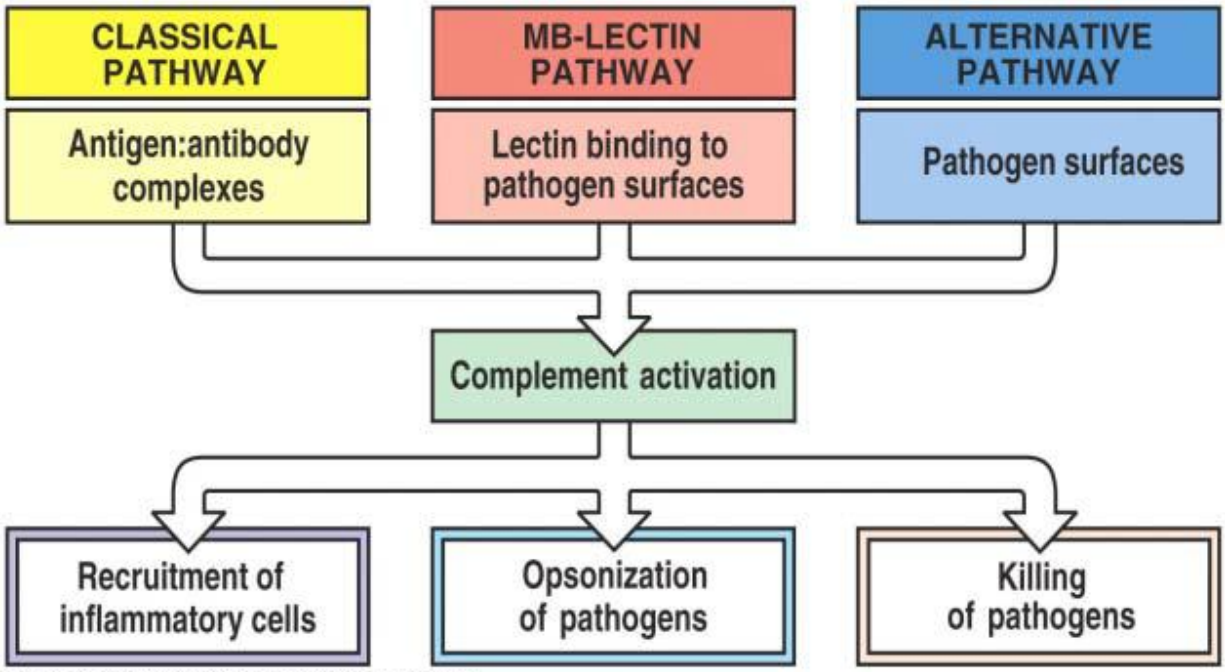


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

مخطط يوضح انواع مسالك بروتينات المتممة

(1) المسلك التقليدي (الكلاسيكي) Classical pathway والسكري(اللاكتيني)Lactin pathway

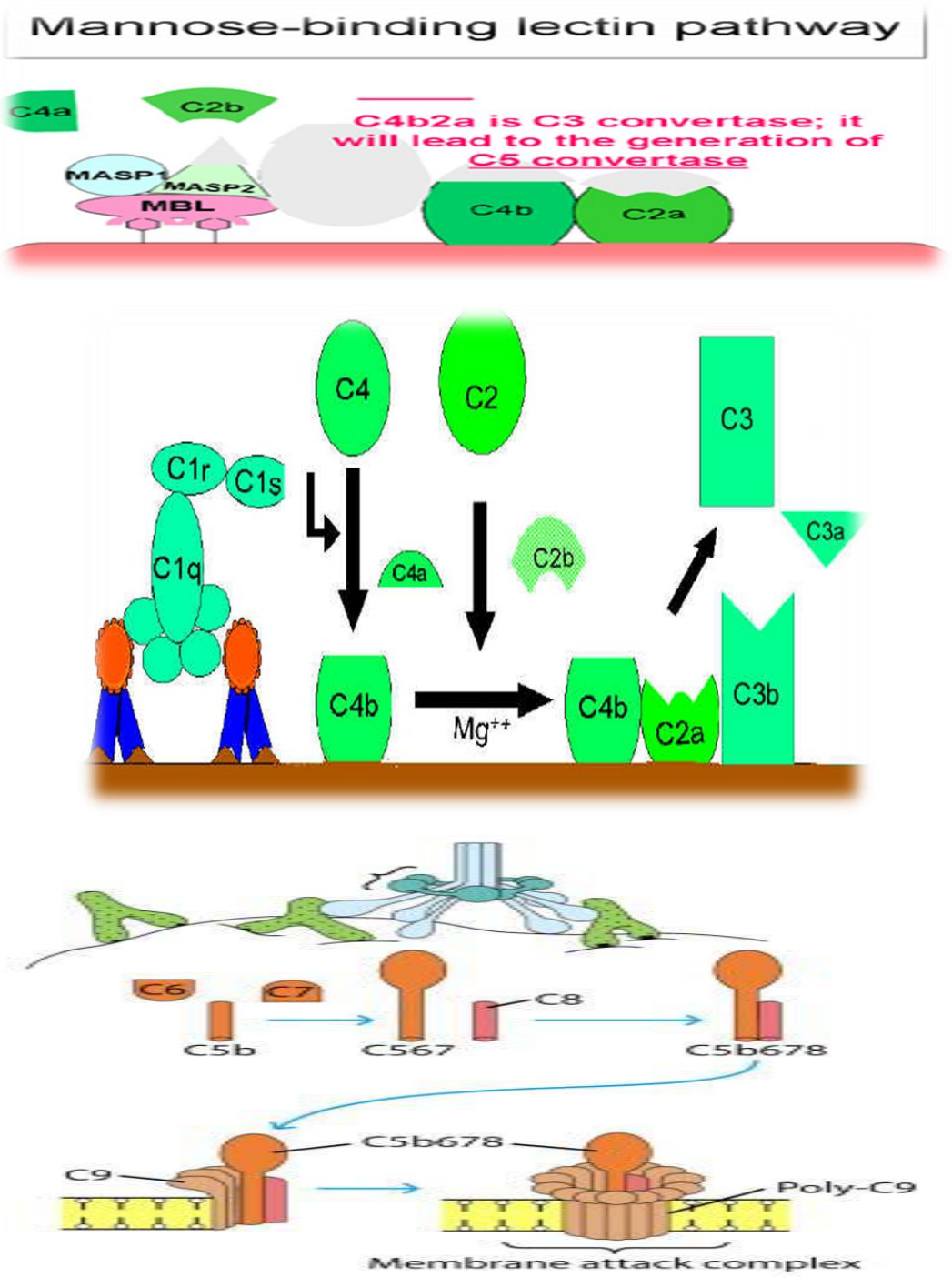
يشارك المسلك التقليدي والسكري في الاصابة الاولى بالمكروب ولكن يتطلب لتفعيل هذه المسالك اماوجود معقد مناعي (ضد+جسم غريب) وفي هذه الحالة ينشط) المسلك التقليدي ، و يسمى أيضاً المسلك المعتمد على الضد Antibody dependent pathway ، او وجود سكر المانوز على سطح الجسم الغريب وهذا ينشط المسلك السكري .

تبدأ عملية التفعيل والتنشيط في هذه المسالك عند ارتباط C1-complex بالجزء المتبلور FCمن الجسم المضاد (المعقد المناعي) اويرتبط بسكر المانوز , ان هذا الارتباط يؤدي الى حصول تغيرات بنيوية في C1q والتي تقود إلى تنشيط C1r وتجعله ذو فعالية أنزيمية حالة للبروتين Protease ، ويشطر Cleaves C4 إلى قطعتين C4aصغيرة وكبيرة C4b ،والاخير يشطر C2 إلى قطعتين كبيرة C2a وصغيرة C2b .

بعد ذلك يرتبط C4b مع C2a ليشكلا (Classical pathway C3-Convertase) الذي يحرض على شطر C3 إلى قطعتين صغيرةC3a وكبيرة C3b .

C3b الناتج يرتبط مع C2a و C4b ليشكلوا جميعاً (C5- Convertase) الذي يشطر C5 إلى C5a و C5b .

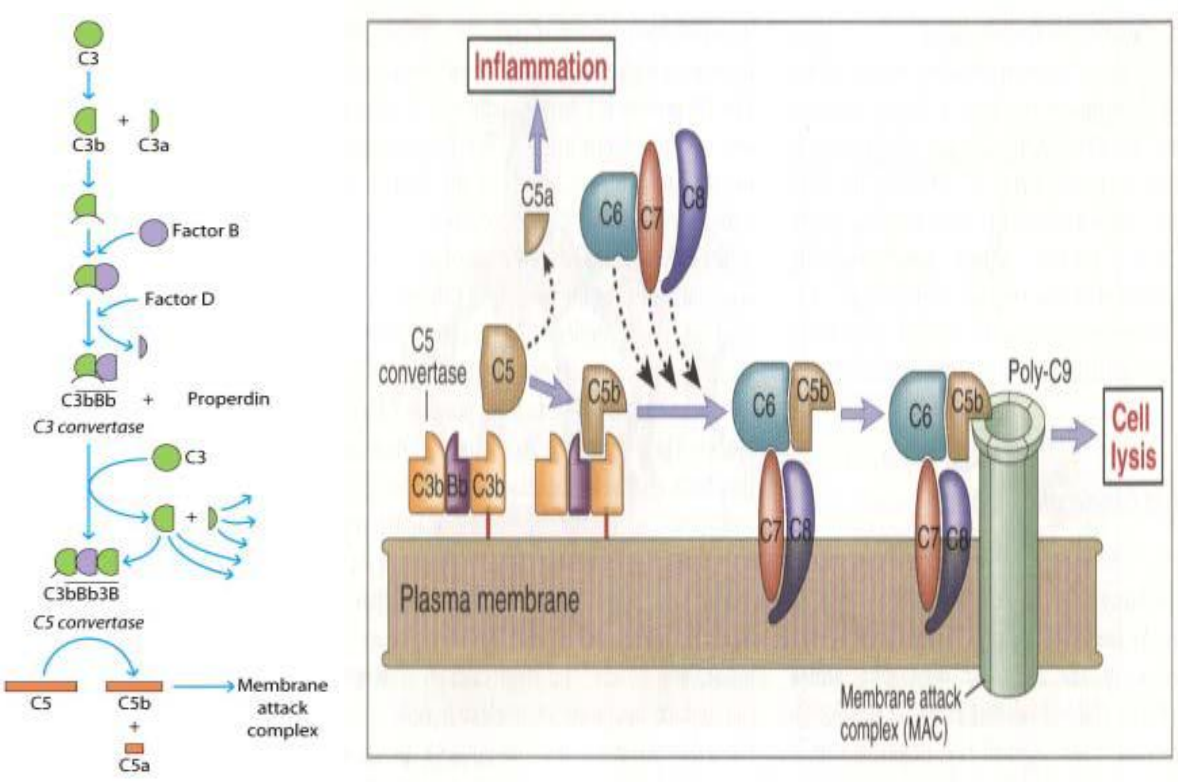
يرتبط C5b الناتج مع العناصر التالية بحسب التسلسل C6 -C7 -C8- C9 لتشكل جميعاً معقد membrane-attack الذي يحلل الغشاء الخلوي للجسم الغريب



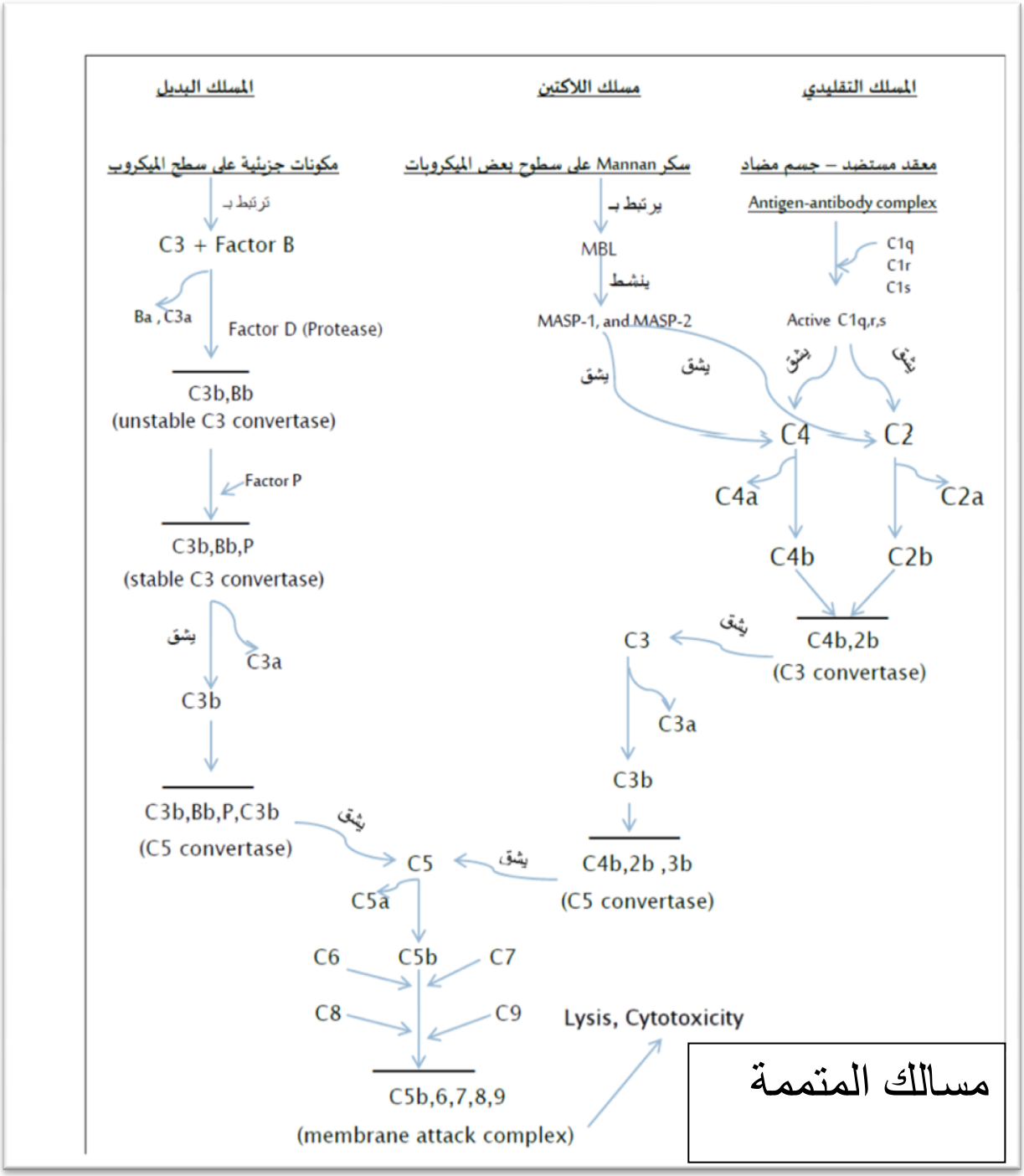
شكل يوضح المسلك التقليدي

المسلك البديل

يدخل هذا المسار ضمن المقاومة غير المتخصصة الـ (non-specific) . اذ تتجمع السموم الداخلية للبكتريا ،و السكريات المتعددة للكبسول مع وجود الـ(IgE) وبروبيردين الـ(properdin) ممايؤدي الى تنشيط المسار بـالمتمم (C3) . اذ تنشطر C3 الى C3b كبيرة و قطعة صغيرة C3a و ترتبط C3b بسطح الجسم الغريب و العامل B وبمساعدة العامل D يتكون المعقد C3bBb مما يؤدي الى تنشط C5 وشطرها الى قطعتين وكما في المسلك السكري والبديل تر تبط القطعة الكبيرة C5b مع البروتينات الـ (C6, C7, C8, C9) لتشكل معقد تحليل غشاء الجسم الغريب وموت الخلية المصابة او الجسم الغريب .



شكل يوضح المسلك البديل



مخطط يوضح مقارنة بين مسالك المتممة

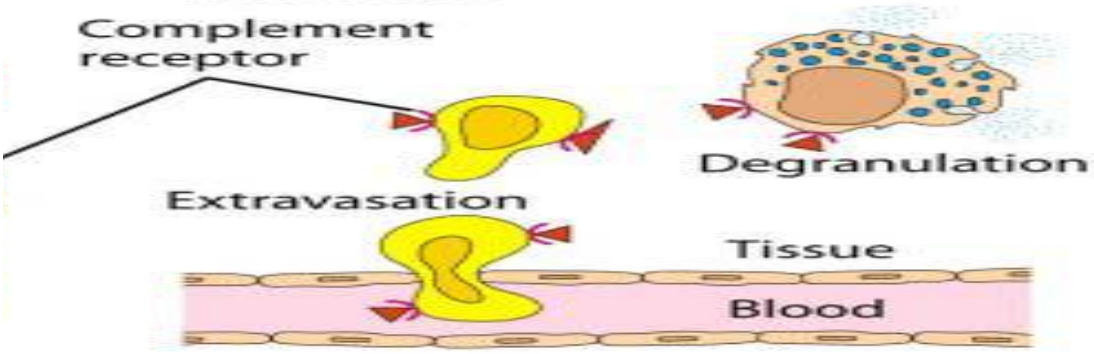
وظيفة بروتينات المتممة:

تكون مسؤوله عن جوانب في الاستجابة المناعية والاستجابة الالتهابية هما:

أ-دورها في الاستجابة الالتهابية :

*** تعمل C5a وكذلك المعقد C5,6,7 كعوامل جذب كيميائي للخلايا العدلة والخلايا القاتلة الطبيعية وتساعدها في الوصول الى منطقة الاصابة او العدوى.**

*** تساعد C5a,C4a,C3a على ازالة تحبب الخلايا البدينة mast cell وطرح محتوياتها في الدم ممايؤدي الى زيادة نفوذية الاوعية الدموية .**



شكل يوضح وظائف البروتينات في الاستجابة الالتهابية

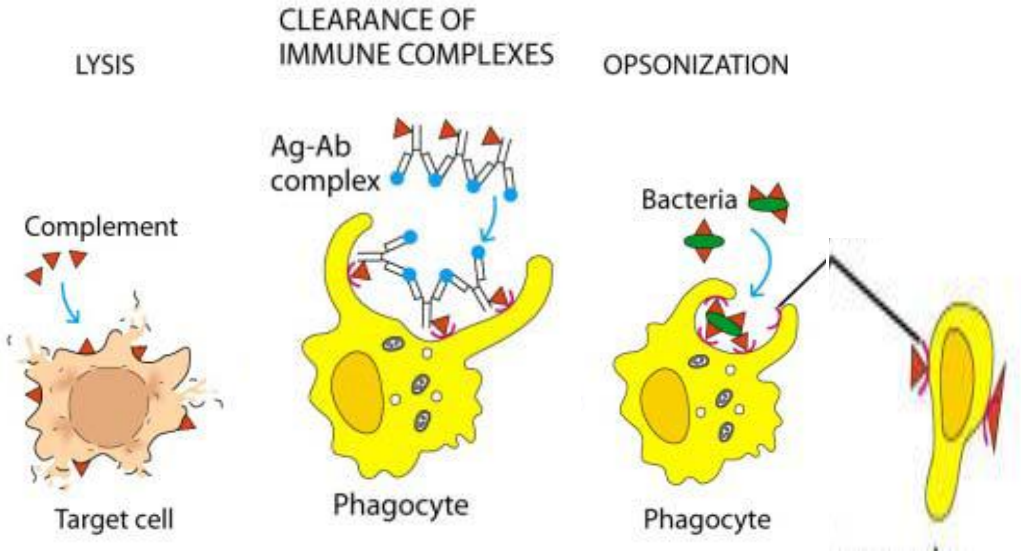
ب - دورها في الاستجابة المناعية

*** يؤدي ادخال المعقد C5b C6 C7 C8C9 في الغشاء الخلوي للجسم الغريب على تمزيق و تحليل الاجسام الغريبة الممرضة وموتها.**

*** تعمل C3b على التحفيز لانتاج الاجسام المضادة وذلك من خلال ارتباط هذه القطعة بمستقبلات المتممه على سطح الخلايا البائية المنشطة بمستضد.**

***تعمل كطاهيات ومعادلة الفايروسات :**

وذلك من خلال وجود C3b الذي يحفزعلى عملية البلعمة للجسم الغريب وكذلك التخلص من المعقدات المناعية.



شكل يوضح وظائف البروتينات في الاستجابة المناعية