**كلية : التربية للعلوم الصرفة**

**القسم او الفرع : علوم الحياة**

**المرحلة: الرابعة**

**أستاذ المادة : د.ذكرى ماجد محمد**

**اسم المادة بالغة العربية : علم المناعة**

**اسم المادة باللغة الإنكليزية : Immunity**

**اسم المحاضرة الثامنة باللغة العربية: العامل المتمم**

**اسم المحاضرة الثامنة باللغة الإنكليزية : Complement system**

# العامل المتمم

## Complement System

### تعريف

العامل المتمم عبارة عن مجموعة من بروتينات توجد في بلازما الدم بشكل طبيعي وتنتج في الكبد عند دخول الميكروب إلى الجسم ويشار الى المتمم بالحرف C مع رمز او رقم اخر أسفل الحرف C (subscript). وعند تحفيزاحد بروتينات المتمم ينشط بروتينا اخرويكون سلسلة من التفاعلات.

ويختلف المتمم عن المستضد في الصفات الكيموحيوية والمناعية. يتم تنشيط منظومة المتمم بشكل متسلسل وتتكامل شكليا الى وحدات وظيفية تساعد في البلعمة وتحرير البيتيدات النشطة في الالتهاب. ويتم تنشيط المتمم بثلاث مراحل هي التحفيز والتضخيم والتحلل الخلوي وللمتمم مسارين هي المسار التقليدي والبديل اذ يرتبط المسار البديل بالمناعة الطبيعية بينما يرتبط المسار التقليدي بالمناعة المكتسبة.

يتركب المتمم من متعدد ببتيد يتراوح عددها بين ١-٣ وحدات وذات أوزان جزيئية بين ٢٤-٤٠٠ الف دالتون. وتنتج مكونات المتمم خلال عمر الانسان في خلايا الامعاء وخلايا الكبد وخلايا الطحال.

هناك العديد من العوامل التي تؤدي الى تنشيط المتمم ومنها التحسس والالتهاب inflammation او المعقدات المهاجمة للأغشية. كما يقوم المتمم بتحرير مواد كيمياوية تجذب الخلايا البلعمية الى موقع الاصابة وبذلك فانه يتمم بعض الاستجابات المناعية وهذا يفسر كلمة المتمم.

**-وظائف نظام المتممات:**

1. مساهمته في تدمير كريات الدم الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية.
2. قتل الميكروبات السالبة غرام واللولبيات treponemes حيث يحتوي جدار البكتيريا السالبة جرام على البيتيدات السكرية والتي تكون عرضة للإنزيمات الحالة lysozyme الموجودة في مصل الدم والتي تسهل عمل المتممة على البكتيريا سالبة جرام.
3. التسريع من عملية البلعمة حيث يساعد الجزء C3B على الالتقاء بالخلايا الأخرى..
4. يساهم في زيادة نفاذية الأوعية الدموية وفي تحريك الكريات البيضاء إلى مواقع الالتهاب وذلك بسبب إفراز الهيستامين من الخلايا المحتوية على المتممة وهذا يزيد من نفاذية الأوعية الدموية وبالتالي توجه خلايا الدم البيضاء إلى موقع الالتهاب.

يتضمن المتمم ثلاث مسالك :

1 – المسلك التقليدي Classcal Pathway .

2 – المسلك البديل Alternative Pathway .

3 – المسلك اليكيتني Lectin Pathway .

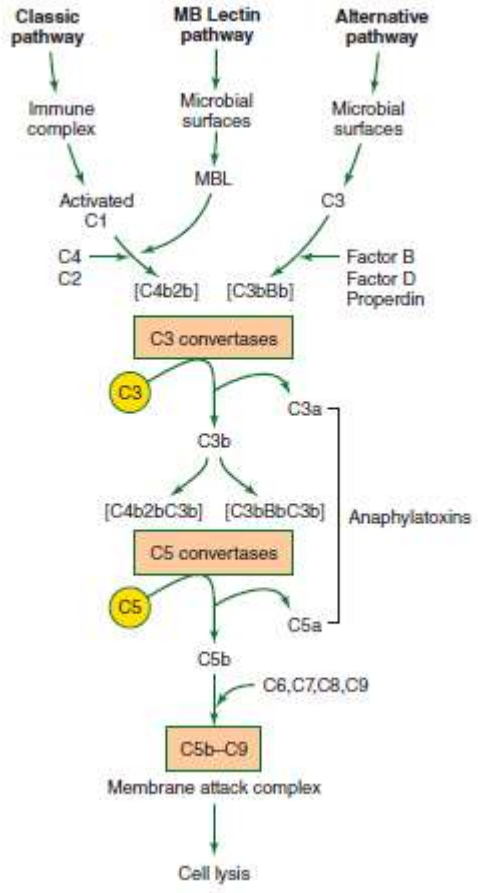
أ. الطريقة التقليدية Classical or antibody dependent pathway حيث تشترك الأجسام المضادة في تنشيطها.

1. يتألف جهاز المتممة التقليدي من 11 نوعا من البروتينات السكرية والتي تعمل على التعاقب بعد تنشيطها من قبل الاجسام المضادة. ويرمز لهذه البروتينات بالحرف C والأرقام 1,2,3,4,..... وتعمل بالتسلسل التالي:
C9 ←C8 ←C7 ←C6 ←C5 ←C3 ←C2← C4 ← C1
2. ويتألف المكون C1 من ثلاث بروتينات هي C1q, C1r, C1s وبواسطته يتم التعرف على الميكروبات الغريبة عن الجسم ومن ثم تنشيط بقية المكونات.
3. إن المكون C1q هو اثقل المكونات من حيث الوزن الجزيئي (400,000 دالتون) وله القدرة على الإرتباط بالأجسام المضادة في المعقد المناعي الذي يتكون من اتحاد الجسم المضاد بالأنتيجين (Ag-Ab complex) عن طريق مستقبلات له تقع في الجزءالثابت المتبلور Fc في جزيء الجلوبيولين.
4. تنشيط الجزء C1q يؤدي إلى تنشيط C1s وذلك عن طريق C1r كجزء وسيط بين C1q وC1s وهذا يبين ان تفاعلات المكونات يكون بشكل تسلسلي حيث ان تنشيط بروتين يؤدي إلى تنشيط بروتين أخر.

5. يؤدي المكون C1 إلى تنشيط المكون الثاني C2 بوجود C4 فالمكون C1 النشط يقسم المكون الثاني إلى جزئين هما C2a و C2b ليتكون المركب C42 والذي عندما ينشط يقسم المكون الثالث C3 إلى جزئين: رئيسي C3b وثانوي C3a. حيث يقوم الجزء الرئيسي C3b بتكوين مركب جديد يعمل على المكون الخامس C5 والقسم الكبير C5b يتحد مع المكونين السادس والسابع C6, C7 لتكوين معقد يرتبط مع المكونين الثامن والتاسع C8, C9 .

ولتحلل المكون الثالث إلى جزئيه له اهمية بيولوجية كبيرة في العمليات المناعية والحساسية حيث يعمل C3a على تحفيزالخلايا القاعدية basophil والصفائح الدموية والخلايا الصارية mast cells لتحرير مادة الهيستامين وبذلك يعتبر وسيطا لعملية الالتهاب.

اما جزء المكون الثالث الرئيسي C3b فيمثل حلقة الوصل بين طريق تثبيت المكمل التقليدي والبديل وكذلك يستطيع ان يرتبط مع المستقبلات على سطح الخلية وبعد ارتباطه مع المستقبلات على سطح الخلية تصبح الخلية قادرة على الالتصاق بكريات الدم البيضاء او غيرها من الخلايا وهذا يشجع على بلعمتها. كما ان جزء المكون الخامس الصغير C5a يشبه الجزء الثالث C3a بكونه وسط لتحرير الهيستامين من الخلايا القاعدية Basophils ويطلق على هذين الجزئين سموم التآق anaphylatoxins




شكل يوضح الية عمل نطام المتممات (الطريقة التقليدية)

ب. الطريقة البديلة ( المدمر) alternative or Properdin pathway ولا تشترك الأجسام المضادة في تنشيطها.

في حالة عدم توفر الأجسام المضادة للمساعدة في التنشيط المناعي ووجود المدمر Properdin وهو احد العوامل الموجودة في مصل الدم والذي يعمل مع المتمم لتنشيط المقاومة الطبيعية للجسم ويطلق على مكوناته العوامل P.D.B حيث تقوم بتنشيط C3 ولا يتطلب وجود الجسم المضاد او عوامل المكملات C1, C4, C2 كما في الطريقة التقليدية ولكنها تتطلب وجود ايون المغنيسيوم . وتختلف الطريقة البديلة عن التقليدية فقط في حدوث التنشيط الأولي والارتباط بـ C3 على السطح وهو مفتاح عملية التنشيط ومن المواد التي لها القدرة على تنشيط الطريقة البديلة هي:

1. السكريات المعقدة الدهنية في بكتيريا سالبة جرام
2. محفظة البكتيريا
3. حامض Teichoic الموجود في جدار خلية البكتيريا موجبة جرام
4. جدران خلايا الفطريات
5. الجلوبيولينات المجتمعة الحاوية على كميات عالية من الكربوهيدرات

وتعتبر الطريقة البديلة هي دفاع فوري ضد الاصابة إلى ان تتكون الأجسام المضادة وتتفاعل مع الأنتيجين ومن ثم تنشط المتممة التقليدية.

قد تكون المتممة عاملا وسطا لإحداث المرض عند الإنسان من خلال الإستجابة الشديدة للالتهاب. كما يحدث في بعض امراض المركبات المناعية immune complex diseases وبعض امراض تدمير كريات الدم الحمراء. لذا فإن الإنسان مزود بمثبطات لبروتينات المتممة وهي مكونة من مجموعة من البروتينات. وان أي نقص في احد بروتينات المتممة او مثبطاتها يؤدي إلى ظهور علامات مرضية مختلفة تعكس نقص ذلك البروتين.

## ج-المسلك الليكتيني lectin pathway:

اللكتين عبارة عن بروتين يرتبط مع الكاربوهيدات. تحتوي منشطات (Activators) هذا المسلك على سكر المانوز الداخل في تركيب البكتريا السالبة لصبغة كرام Bac. – nve. Gr. إضافة الى

**الى سكريات اخرى تنشط هذا المسلك مثل الكلوكوز.**

إن جزيئة المانوز المنشطة لهذا المسلك غير موجودة على سطوح خلايا اللبائن لذا قد يعتبر هذا المسلك جزء من عملية التمييز بين ما هو ذاتي وغير ذاتي. وينشط مسلك اللكتين في المراحل الأولى من الإصابات البكتيرية ويعتقد أن له أهمية كبيرة في المراحل الأولى من عمر الطفل ( المرحلة ما بين تناقص الأضداد المنقولة من الأم الى الطفل عبر المشيمة أو الحليب ومرحلة تطور النظام المناعي المكتسب للطفل أي عمر ما بين 6 – 18 شهراً ).

تتشابه خطوات تنشيط نظام المتمم في هذا المسلك مع المسلك التقليدي عدا أن مسلك اللكتين لا يتطلب وجود الأضداد لتنشيطه، لذا يعد أحد الآليات الدفاعية المتآصلة أو غير النوعية. تبدأ أولى خطوات تنشيط هذا المسلك عندما ترتبط البكتريا الذي يحتوي جدارها على سكر المانوز مع (MBL) Manoose binding lectin وهو احد بروتينات الطور الحادالذي يتواجد في البلازما في الاستجابة الالتهابية

وحال ارتباط المانوز مع MBL ترتبط مركبات تسمى Mannose associated serin protease يرمز لها MASP-1 و MASP-2 فيتكون معقد (MASP-1,2 + MBL + Mannose) يتشابه MBL وظيفياً مع $C_{1q}$ أما MASP-1 و MASP-2 فهي تتشابه وظيفياً مع $C_{1r}$ و $C_{1s}$ في المسلك التقليدي. يقوم المعقد (MASP-1,2 + MBL + Mannose) بشطر جزيئات $C_4$ و $C_2$ ثم تنشط بقية الخطوات وبطريقة مشابهة للمسلك التقليدي والتي تنتهي بتكوين (MAC).

جميع المسارات اعلاه تؤدي الى الخطوة الرابعة التي تتضمن تكوين معقد Membrane attack complex Formation ويطلق على هذه الخطوة بالمسار التحلليحيث يعتبر هذا المسار نهاية جميع مسارات نظام المكمل حيث يعمل انزيم C5 convertase بشطر بروتين (C5) إلى (C5a وC5b). ثم يرتبط (C5b) بـ (C6، C7، C8، C9)، لتكوين معقد C8 (C5bC6C7C9) يسمى معقد هجوم الغشاء Membrane attack complex (MAC)، عندما يتشكل في غشاء البكتيريا، يحدث التحلل في الغشاء ومن ثم القضاء عليها.

## دور المتممة من الناحية الدفاعية

تقوم عوامل المتممة بعد تنشيطها بمساعدة جهاز المناعة في الدفاع عن الجسم ضد الميكروبات المرضية وعلى وجه الخصوص تعاون المتممة مع المناعة المتوسطة بالأجسام المضادة وذلك على النحو التالي:

1. تمييز وإظهار الجسم الغريب او الميكروب حتى تستطيع الخلايا الملتهمة التعرف عليه بسهولة وتقديمه لخلايا الجهاز المناعي.

2. جذب الجسم الغريب او الميكروب chemotaxis إلى اقرب منطقة التهاب حيث تتجمع فيها الخلايا البيضاء وبقية الخلايا التي تتجمع نتيجة الالتهاب وحيث يكون نشاط الجهاز المناعي في هذه المنطقة سريع ونشيط.
3. إعداد الجسم الغريب للبلع بواسطة الخلايا الملتهمة وتسهيل مهمتها opsonization
4. تحليل وتدمير بعض الميكروبات التي تغزو الجسم cell lysis بواسطة الجهاز المتمم مباشرة.

**ويقوم هذا النظام بالقضاء على مسببات المرض عن طريق:**

1. إحداث ثقوب في جدار وغشاء الخلية البكتيرية.
2. خروج ايونات البوتاسيوم ودخول السوائل والأملاح إلى الخلية البكتيرية
3. إنتفاخ الخلية البكتيرية وانفجارها .

- تنظيم عمل نظام المتم:

## Regulation of the Complement System

**1 – $C_1$ esterase inhibitor (C1INH) :**

بروتين مصلي يثبط الخطوات التنشيطية الأولى في المسلك التقليدي من خلال ارتباطه مع $C_{1r}$ , $C_{1s}$ ويفصلهما عن $C_{1q}$ كما يثبط نشاط المسلك البديل من خلال ارتباطه مع معقد $C_{3bBb}$ كما أنه ينظم المسلك اللكيتني من خلال تشبيطه لجزيئات MASP-1 , MASP-2 ويثبط أنزيمات التجلط والشعور بالألم (Clotting & Kinin sys.) .

**2 – $C_4$ binding protein :**

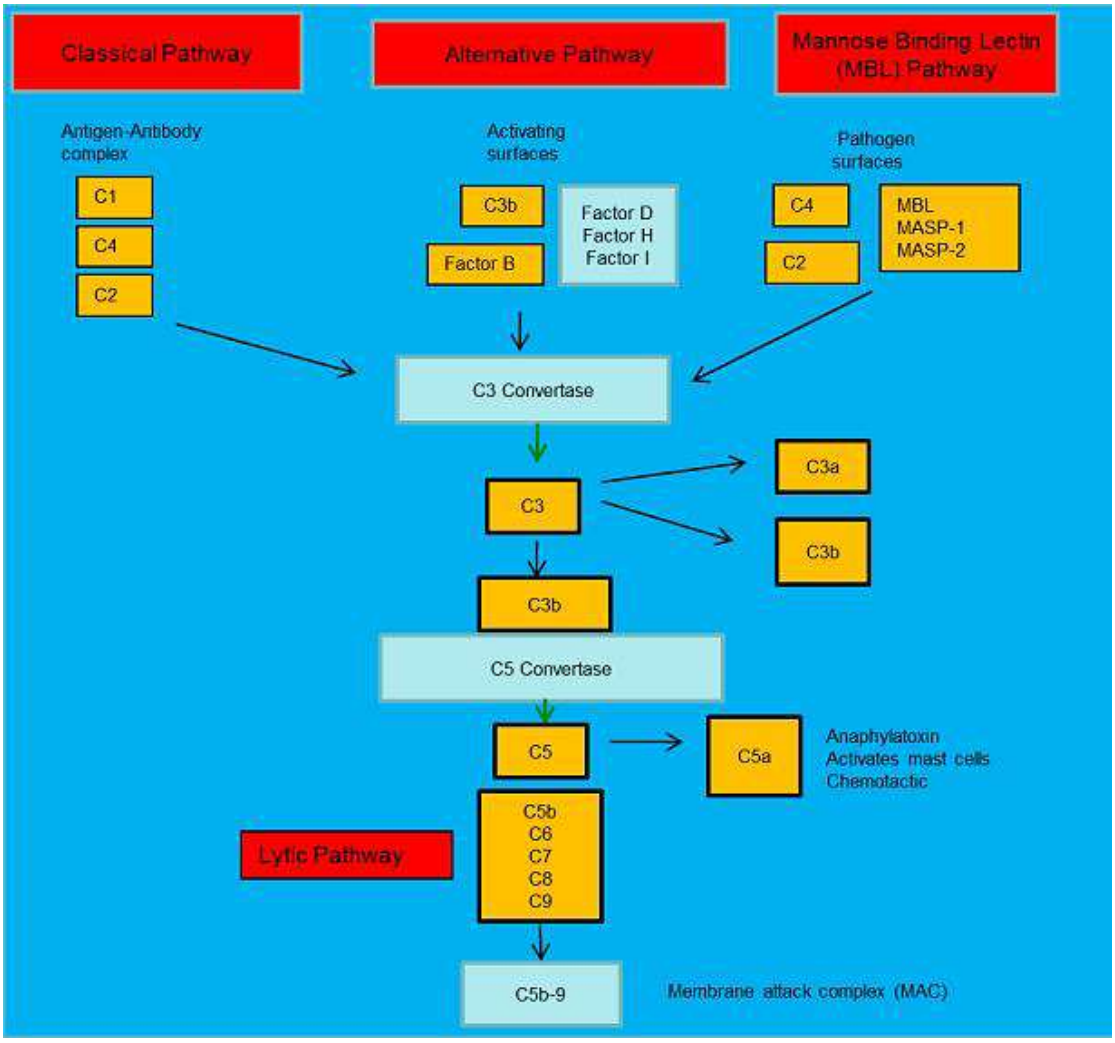
بروتين مصلي يعرف بالواسم $CD_{55}$، ينظم المسلك التقليدي ومسلك اللكنين من خلال ارتباطه مع المعقد $C_{4b2a}$ .

**3 – Factor I :**

بروتين مصلي يجزأ $C_{4b}$ بعد فصله عن $C_{2a}$ الى $C_{4c}$ و $C_{4d}$ اللذين لا يمكنهما أتمام المسلك.

**4 – Factor H :**

بروتين مصلي ذو فعاليتين تنظيميتين في المسلك البديل الأولى تنافسية مع Factor B للارتباط مع $C_{3b}$ على سطوح الخلايا. عند ارتباط Factor B مع $C_{3b}$ يتكون المعقد $C_{3bBb}$ ليكتمل المسلك، لكن عند أرتباط Factor H مع $C_{3b}$ فإن المسلك يتوقف. أن وجود حامض السياليد (Sialic acide) على سطوح اللبائن يزيد ألفة الارتباط بين $C_3b$ و Factor H، أما على سطوح الممرضات الفاقدة لحامض السياليك فإن $C_{3b}$ ترتبط Factor B المنشط للمسلك. أما الفعالية التنظيمية الثانية لـ Factor H هي ارتباطه مع المعقد $C_{3bBb}$ مما يؤدي الى فصل Bb عن $C_{3b}$ ويمنع استمرارية تنشيط المسلك أي توقف المسلك. بعده يقوم Factor I بتجزئة $C_{3b}$ الى $C_{3c}$ و $C_{3d}$ وبالنتيجة توقف المسلك، إذاً Factor H يعد بشكل عامل مساعد لـ Factor I ، ويعمل Factor H على تنظيم كل من المسلك التقليدي والمسلك البديل.


Classical Pathway
Alternative Pathway
Mannose Binding Lectin (MBL) Pathway
Antigen-Antibody complex
C1
C4
C2
Activating surfaces
C3b
Factor B
Factor D
Factor H
Factor I
Pathogen surfaces
C4
C2
MBL
MASP-1
MASP-2
C3 Convertase
C3
C3a
C3b
C3b
C5 Convertase
C5
C5a
Anaphylatoxin
Activates mast cells
Chemotactic
Lytic Pathway
C5b
C6
C7
C8
C9
C5b-9
Membrane attack complex (MAC)