نظام المتمم Complement System

هي عبارة عن آلية مبكرة للدفاع عن الجسم وتعمل على حل الخلايا المستهدفة، يتألف نظام المتمم من 35 بروتين مصلي تقريباً وهي طلائع إنزيمات موجودة في المصل، تتمكن هذه البروتينات على إتمام أو تقوية المكونات الأخرى من مكونات المناعية كالأضداد مثلا. تتركب بروتينات المتمم بشكل رئيسي في الكبد ، ويتم انتاجها في الكبد تعمل كطلائع إنزيمات غير فعالة في الحالة الطبيعية ولكن تحت ظروف خاصة يتم تفعيلها ، هناك ثلاثة مسارات لتنشيط نظام المتمم على الرغم من أنها تستخدم آليات مماثلة ، و بروتينات المتمم تتأثر بالحرارة heat-labile حيث أن تسخين المصل لدرجة(56°)درجة مئوية لمدة نصف ساعة تسبب تعطل مكونات المتمم، وأما الكلوبيولينات المناعية فلا تتعطل بهذه الدرجة من الحرارة. أن جمع الدم مع مانع تخثركذلك يسبب تعطيل المتمم وكذلك تخزين المصل يعطل مكونات المتمم وخاصة نوع المتمم C4.

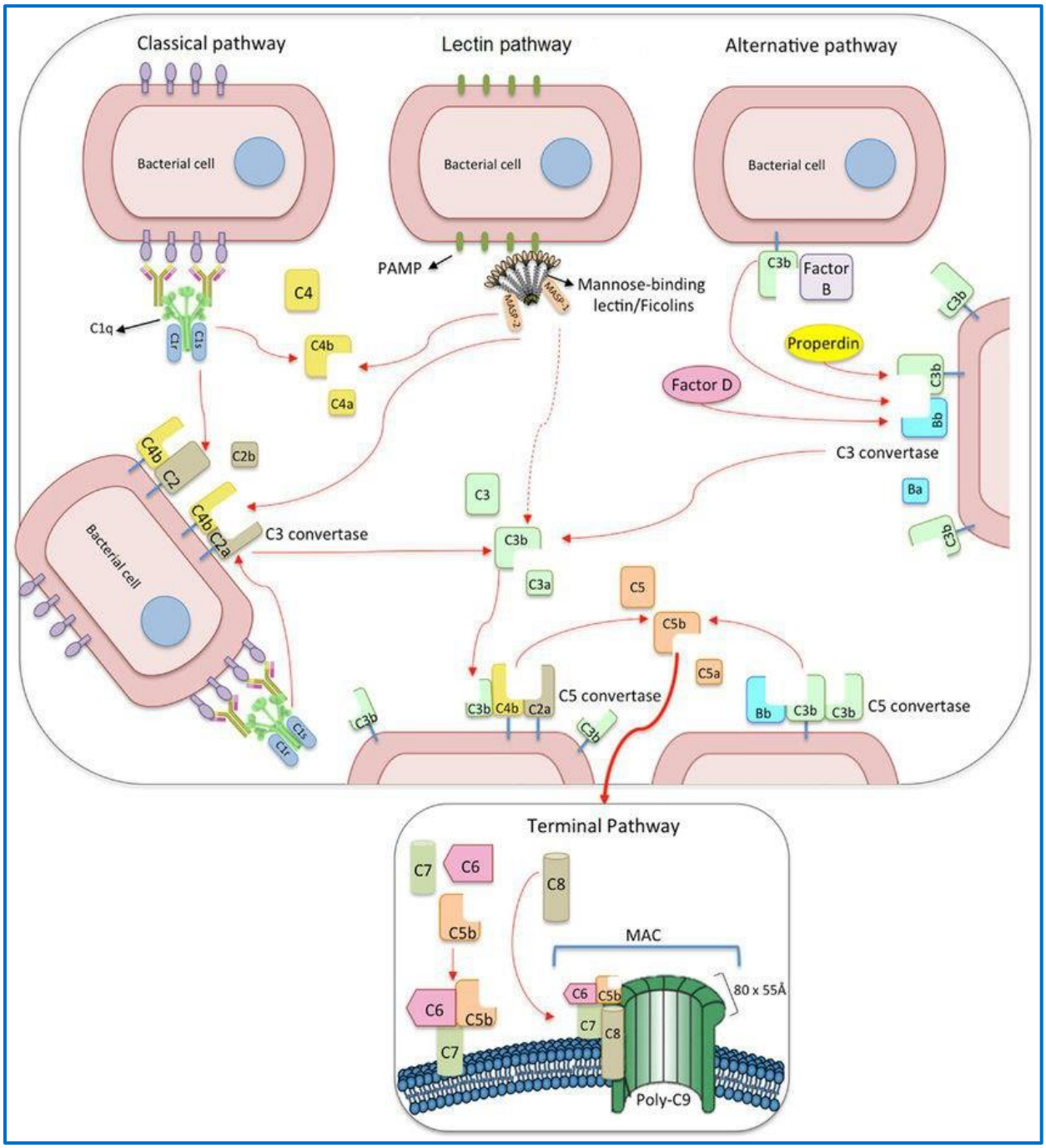
تتألف جملة المتمم في الأصل من تسعة أنواع من البروتين أعطي كلٌ منها الرمز (C) من Complement ورقماً يدل على تسلسل دخوله في التفاعل فيما عدا بروتين C4 الذي أتى لأسباب تاريخية قبل C2 وهكذا فإن بروتينات المتممة هي C1، C4، C2، C3، C5، C6، C7، C8، C9 بالاضافة للعوامل مثل Factor B و Factor D و Mannose-binding lectin (MBL) وغيرها. . بعض المكونات يجب أن تكون مشقوقة أو مشطورة إنزيميًا enzymatically cleaved لتنشيط وظيفتها، والبعض الآخر يتحد ببساطة لتشكيل معقدات فعالة. عندما يتم تفعيل إحدى المكونات فأنها تصبح ذات فعالية إنزيمية حالة للبروتينات فتُشطرعندئذٍ إلى جزأين جزء صغير يرمز له بـ (a) وجزء كبير نسبياً يرمز له بـ b إضافة للرمز الأصلي (C).

تفعيل المتمم Complement Activation

هناك ثلاثة مسارات لتنشيط نظام المتمم على الرغم من أنها تستخدم آليات مماثلة إلا أن تتواجد بروتينات معينة وفريدة في الجزء الأول من كل مسار ويتم تنشيط كل مسار مكمل بشكل متوالي (تفعيل عامل يؤدي تفعيل العامل الذي يليه)، تفعل مكونات المتمم لتتشكل إنزيمات فعالة من أجل قيامها بالوظائف الحيوية المختلفة ويتم هذا التنشيط بمعقدات المستضد -الضد أو بالعديد من الجزيئات غير المناعية كالسموم الداخلية و وجود بعض المجاميع على سطوح خلايا للميكروبات بأحد الطرق الثلاثة كما في الشكل (4-1):

1- **المسار التقليدي أو الكلاسيكي Classical pathway .**
2- **مسار الليكتين Lectin pathway.**
3- **المسار البديل Alternative Pathway.**

كل مسار من هذه المسارات عبارة عن سلسلة وخطوات متتابعة ومتسلسلة والتي تستمر بنمط متوالية cascade، هذه المسارات جميعها تعمل على تنشيط المكون C3 من المتمم لتكوين C5 convertase الذي يؤدي الى تنشيط C5 وبالتالي تكوين معقد **C5b6789** يمثل معقد مهاجمة الغشاء Membrane Attack Complex (MAC) مهاجمة الغشاء الذي يسبب حل اغشية الخلايا المستهدفة.

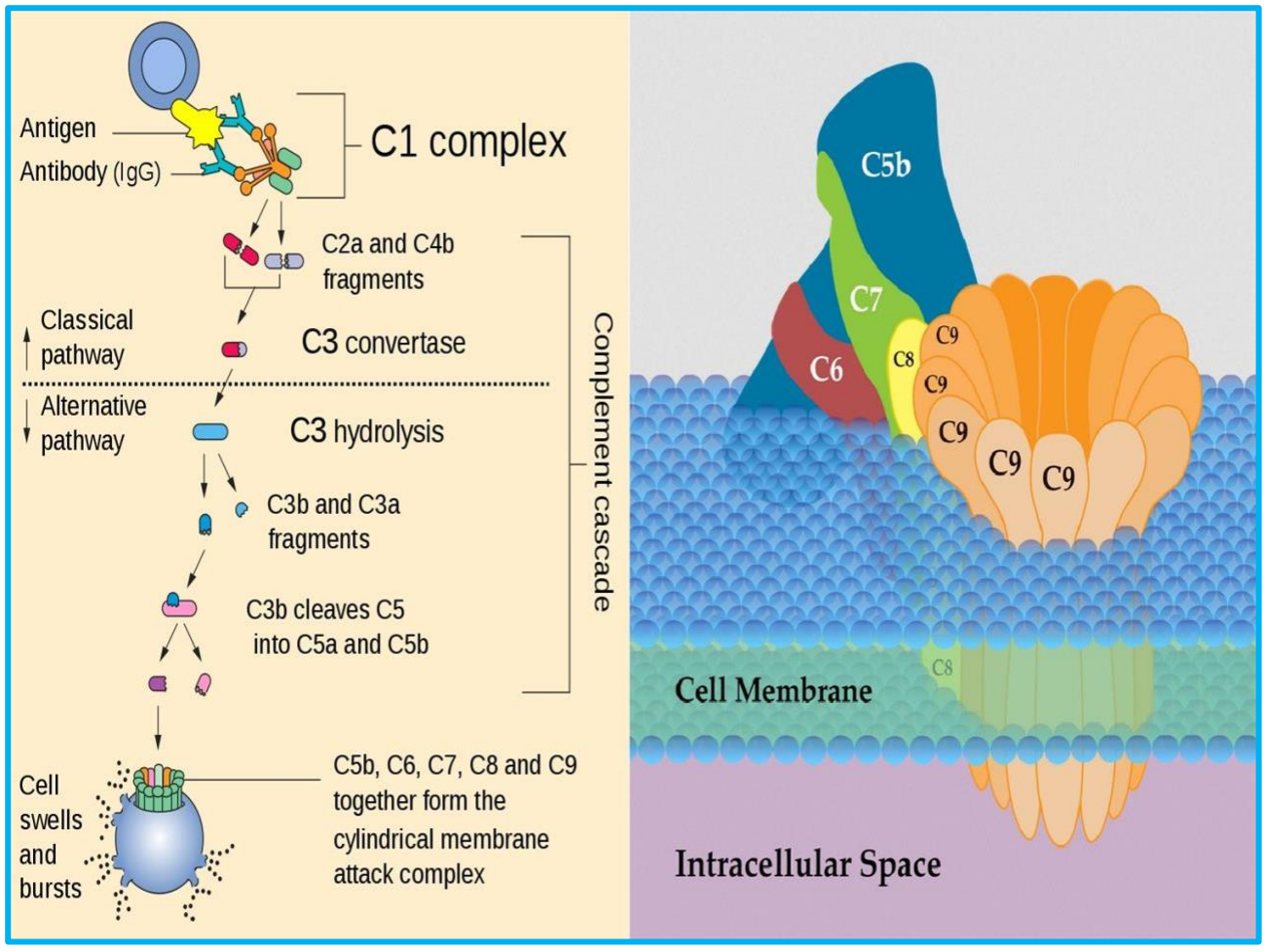


الشكل (4-1) تفعيل أو تنشيط مكونات المتمم

1- المسار التقليدي أو الكلاسيكي Classical pathway

يبدأ تفعيل هذا المسلك إذا حدث تفاعل بين ضد-مستضد (ناتج المناعة المتخصصة) ولذلك يسمى المسار او المسلك المعتمد على وجود الضد Antibody dependent pathway. هذا التفاعل بين الضد والمستضد وثم يفعل أولا مكون المتمم C1 ، يتألف المكون C1 من ثلاثة بروتينات اعطيت الرموز C1s، C1r،C1q ، يبدأ التفاعل بترابط المكون

C1q بالجزء المتبلور FC لمعقد الضد- المستضد (في التفاعل المناعي يرتبط كل ضد بمستضده ويترسب على الغشاء الخلوي). تبدأ بعد ذلك سلسلة التفاعلات للمسار التقليدي حيث ترتبط C1r بالمعقد ليفعل الجزء C1s. فعندما تُفعّل C1s فأنها تشطر C4 الى C4a و C4b ، ترتبط C4b بغشاء الخلية أو بجزيئات المستضد بفضل الببتيد الحيوي النشط على منطقة التفاعل بينما تتحرر C4a لى البيئة القريبة. ترتبط C4b مع C2 التي تنشطر الى C2a و C2b حيث يعمل C2a فيه عمل إنزيم لشطر المكونات الأخرى، بينما يطرح C2b إلى البيئة المجهرية (ضمن منطقة التفاعل). ويشكل C4b و C2a معقداً C4b2a يعرف بـ **C3-convertase** أي مكون التنشيط أو مفتاح التحويل، بوجود المغنيسيوم يشطر C3-convertase المكون C3 الى C3a و C3b ثم يشكل C3b معقداً مكون من C4b2a3b يعرف بـ **C5-convertase** الذي يقوم بشطر C5 الى C5a و C5b ، يرتبط كلا من C6 و C7 بسرعة بالمكون C5b ، مكونًا معقدًا C5b67 غير مستقر الذي يمتلك موقع ارتباط على غشاء الخلية الهدف ولكن بمجرد ارتباطه يكون هذا المعقد مستقرًا. ثم يتحد C8 وعدة وحدات من C9 ليتكون بذلك معقد **C5b6789** يمثل معقد مهاجمة الغشاء Membrane Attack Complex (MAC)، مما يخلق ثقوب في الغشاء البلازمي للخلية المستهدفة وبالتالي قتلها عن طريق تحللها كما في الشكل (4-2).

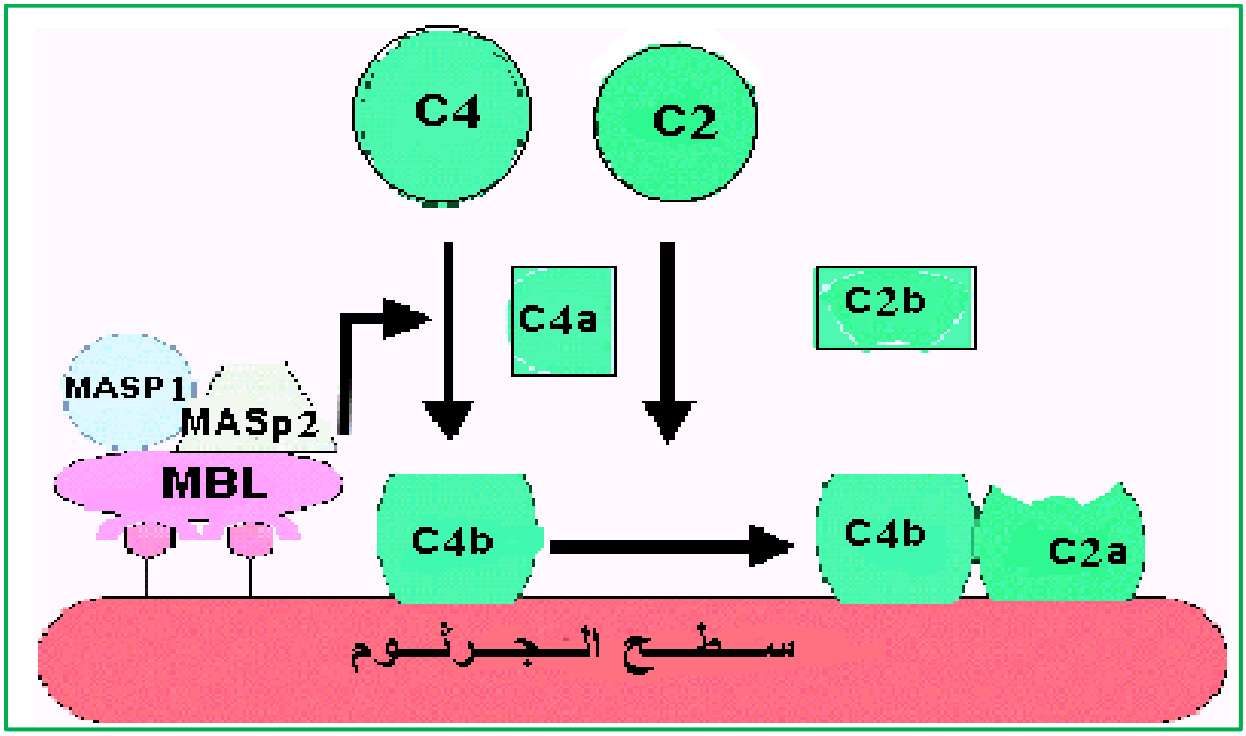


الشكل (4-2) مسار المتمم التقليدي Classical pathway .

2-مسار الليكتين Lectin pathway

تتفعل الـ C4 دون حاجة لوجود معقد ضد-مستضد أي بدون تدخل المكون C1 عن طريق مسلك الليكتين .يقود هذا المسلك ثلاثة بروتينات هي : الليكتين رابط المنوز ويسمى (**Mannose-binding Lectin (MBL** (المنوز هو سكر يفرزه الكبد وتشبه وظيفته وظيفة المكون C1q في المسار التقليدي) وإنزيمان بروتياز هما– **Mannose Associated Serine Proteases (MASP-1 and MASP-2** (السيرين هو حامض أميني وهذه البروتينات موجودة في المصل الطبيعي) . بروتينات MASP-1 و MASP-2 تكون مماثلة للـ C1r وC1s على التوالي. يرتبط المكون MBL بسكر المنوز Mannose الموجود على السطوح البكتيرية الذي تفرزه أنواع عديدة من البكتريا وخاصة البكتريا ذات المحفظة مثل *Klebsiella pneumoniae* وبنفس الوقت يرتبط مع MASP-1 وMASP-2 وليشكل معقداً على شكل MBL-MASP-1-MASP-2 (له نفس خواص المعقد C1–qrs) الذي ينشط C4 و C2 . فيشطر C4 الى C4a و C4b ، تتحرر C4a بينما ترتبط C4b مع C2 التي تنشطر الى C2a و C2b، ينتج من أرتباط C4b و C2a معقد C4b2a الذي يمثل **C3-convertase** . وتستمر باقي المتوالية لتنشيط هذا المسار كما في المسار التقليدي مما يؤدي الى تكوين معقد مهاجمة الغشاء Membrane Attack Complex الذي يعمل على تحلل خلايا الميكروبات.

يمثل هذا المسلك له أهمية في عملية الدفاع غير النوعية ضد ممرضات محددة (ذات المحفظة التي تقي البكتريا من عملية البلعمة) قبل تشكل الأضداد كما في الشكل (4-3).

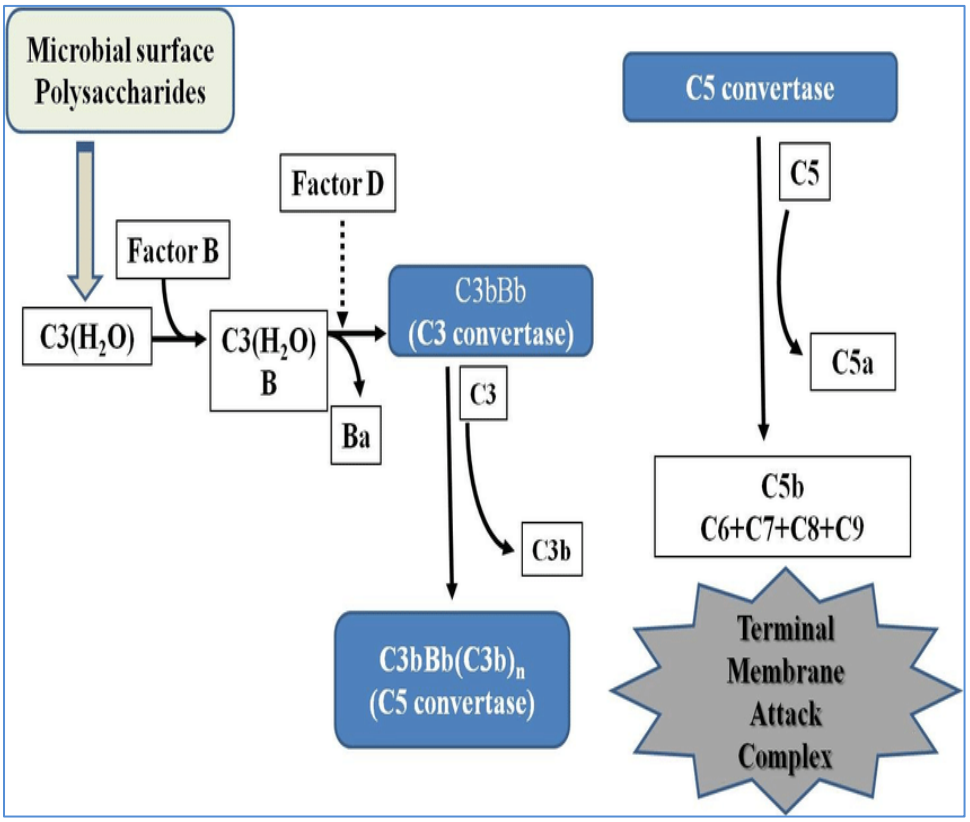


الشكل (4-3) طريقة الليكتين Lectin pathway لتنشيط المتمم

3- المسارالبديل Alternative Pathway.

لا يحتاج تفعيل هذا المسلك لتفاعل بين ضد–مستضد ولذلك يسمى المسار غير المعتمد على وجود الضد Antibody independent pathway ويكفي لتفعيله وجود أربعة بروتينات من بروتينات المصل هي C3 والبروبردين Properdin والعامل B (Factor B) والعامل D (Factor D). ويعرف العامل B بسليفة منشط C3- C3 proactivator أما العامل D فهو إنزيم حالّ للبروتين ينشط العامل B. يبدأ تنشيط المتمم في هذا المسار مباشرة من عند المكون C3 حيث ينشط بوساطة المركبات المذكورة.

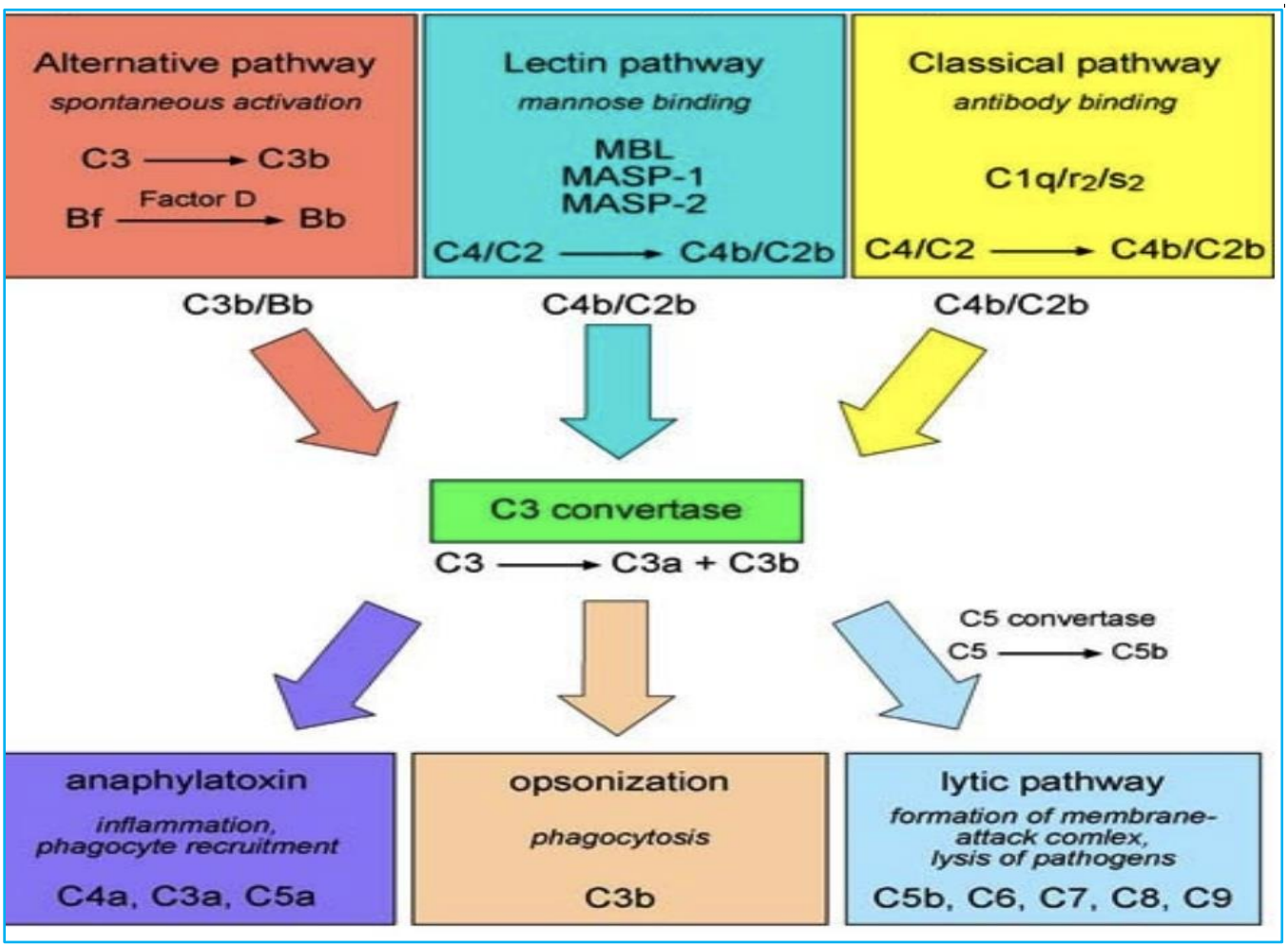
يبدأ هذا المسار بالتحلل المائي للمكون C3 الى C3a و C3b الذي يرتبط بوجود أيونات المغنيسيوم بالعامل B مكون C3b-B factor مما يؤدي لانشطار العامل B الى Bb وBa بواسطة العامل D ومن ثم يتشكل المعقد C3b-Bb الذي يمثل **C3-convertase** الذي يشطر C3 الى C3a و C3b يعمل properdin على استقرار وتثبيت C3- convertase (C3b-Bb) من خلال أضافة المكون C3b، نتيجة ارتباط C3b مع C3b-Bb يتكون معقد C3bBbC3b الذي يسمى **C5-convertase** والذي سيقوم بشطرC5 الى C5a و C5b، وكما ماهو عليه في المسار التقليدي تستمر المتوالية الى أن يتم تكوين معقد مهاجمة الغشاء Membrane Attack Complex الذي يعمل على تحلل خلايا الميكروبات كما موضح في الشكل (4-4).



الشكل (4-4) طريقة البديل Alternative Pathway لتنشيط المتمم

الوظائف الحيوية لمكونات المتمم

لكل مكون نشط من مكونات المتمم عمل يقوم به من الوظائف الحيوية كما في الشكل (4-5)

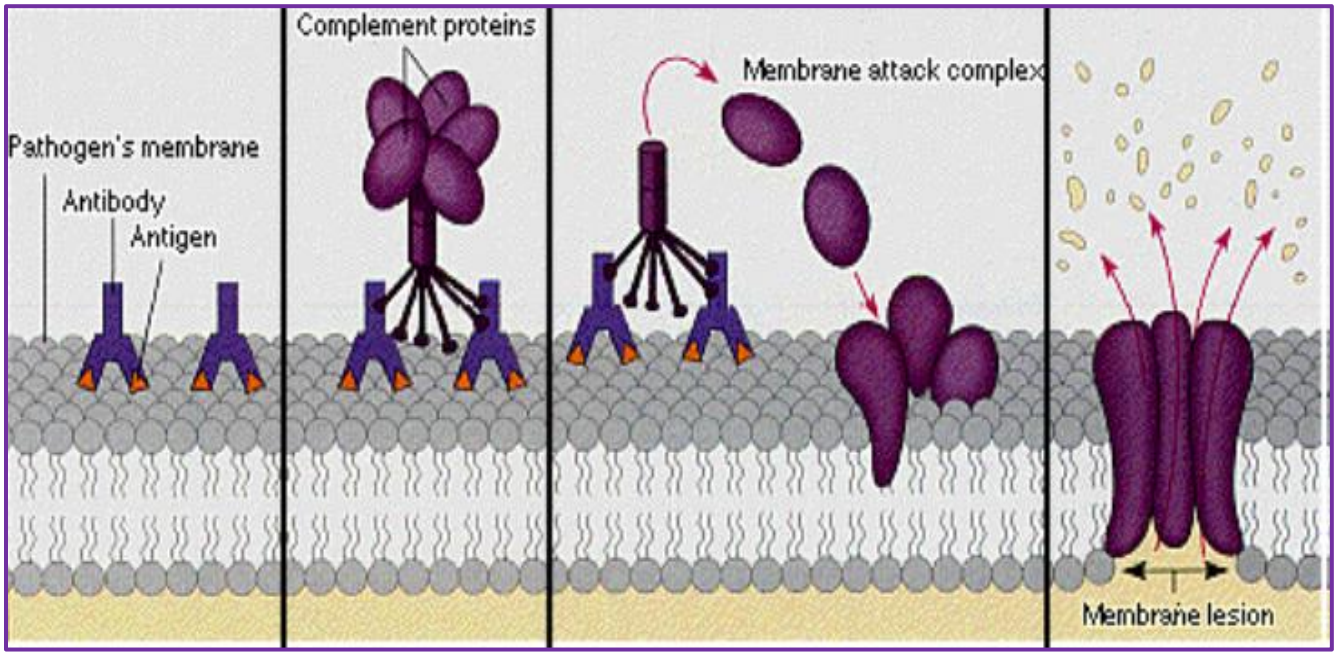


الشكل (4-5) الوظائف الحيوية لمكونات المتمم

- **C9-C5 التحلل الخلوي Cytolysis: يعمل على حل خلايا الميكروبات :** تكوين هذه العوامل النشيطة يؤهب لتحلل الخلايا وقتل الأحياء الدقيقة. حيث يؤدي انغراس المركب C5b6789 في غشاء الخلية إلى قتل أو انحلال أنماط عديدة من الخلايا ومن ضمنها الكريات الحمراء والجراثيم والخلايا الورمية. الحل الخلوي ليس عملية إنزيمية بل يبدو أن انغراس المركب يؤدي إلى تمزق الغشاء ودخول الماء والشوارد إلى الخلية.
- **C5a, C4a, C3a تثير بعض عوامل المتمم الآلية الالتهابية في موضع الأنسجة المتضررة:** تنبه الخلايا البدينة Mast cell وتزيل تحببها عن طريق إطلاق الوسائط كالهيستامين والبروستاكلاندين من هذه الخلايا مما يؤدي إلى زيادة النفوذية الوعائية الدموية وتساعد على انقباض أو تقلص العضلات الملساء محدثة بذلك حالة فرط التحسس و تنشيط العدلات والخلايا القاتلة الطبيعية والبلعمية.
- **C5a الانجذاب الكيميائي : تعمل بعض مكونات المتمم كعوامل جذب كيميائي للخلايا البلعمية الى منطقة الاصابة:** أحد مكونات المتمم الذي يساعد على الجذب الكيميائي حيث يجذب كلا من C5a والمركبC567

الكريات البيض لتهاجر باتجاه C5a بشكل خاص (يتشكل المعقد أو المركب من ارتباط مكونات المتمم ببعضها البعض).

- **ارتباط أفراد المتمم المنشطة مع الكلوبيولينات المناعية يقلل من اتحاد الأخيرة مع المستضدات وبالتالي يقلل من تكوين المعقدات المناعية من الضد -المستضد وما لها من تأثيرات مؤذية على الأنسجة.**
- **تساعد عوامل المتمم على تراص الكائنات الحية أو الفيروسات (الحمات) .**
- **C3b المساعدة على الطاهية Opsonization (هي عملية يتم فيها تغليف الكائنات الحية الدقيقة أو الجسيمات الأخرى بمكونات مصل "الأجسام المضادة ومكون المتمم C3b والبروتينات -mannose binding proteins " وبالتالي يتم تحضيرها للتعرف عليها وابتلاعها بواسطة الخلايا البلعمية) والبلعمة** يتحد مع المستقبلات الموجودة على البلاعم والعدلات وهذا يحفزها على عملية البلعمة . وتقوم كذلك بالطهاية Opsonization وذلك باتحادها مع المعقدات المناعية نتيجة وجود مستقبلات لـ C3b على الخلايا الحمراء والعديد من البلعميات فإن هذه المعقدات تتحد مع الخلايا الحمراء أو البلعميات التي يمكن تصفيتها من الدم في الطحال أوالكبد بهذه الطريقة يتم التخلص من هذه المعقدات المناعية الضارة.
- **يستطيع المعقد C5b67 الارتباط على سطح أي خلية دون تمييز مسبباً حل الخلايا، لكن الخلايا السليمة تستطيع كبح هذا المعقد بوساطة بروتين Vitronectin الذي يرتبط بالمعقد ويثبطه وبهذا يرتبط المعقد فقط على الخلية الهدف أي المصابة التي تفقد هذا البروتين ليحلها. كما في الشكل (4-6).**



الشكل (4-6) المعقد C5b67 الارتباط على سطح الخلية مسبباً حل الخلية.

ضبط عمل المتممة في الجسم

بالرغم من قدرة جهاز المتممة على التخلص من العوامل الغريبة عن الجسم إلا أنه من الضروري أن تخضع للرقابة والتنظيم كي لا يتجاوز عملها إلى ما يضر الجسم نفسه. يوجد إذن عدد من المواد، منها الجائلة بالمصل ومنها ما هو على أغشية الخلايا، تقوم بمنع التأثيرات الجانبية لنشاط المتممة.

يقوم العامل المثبط لل (C1 (C1 inhibitor بتنظيم السبيل التقليدي وسبل اللكتين وذلك بمنع ال C1 من أن يتفعّل تلقائياً.

يراقب السبيل البديل كل من العامل H والعامل.(C4 Binding-Protein) C4BP

من العوامل المراقبة لنشاط المتممة والموجودة على الأغشية الخلوية يمكن أن نذكر مستقبل المتممة من النموذج1 (Complement Receptor type 1 -CR1) وبروتين التميم الغشائي (Membrane Cofactor Protein (MCPوالعامل المعجل للبلى (Decay-Accelerating Factor (DAF والمثبط الغشائي للانحلال الارتكاسي Membrane Inhibitor of reactive lysis - CD 59 وهذا الأخير يمنع انغراس معقد الهجوم الغشائي MAC في الغشاء الخلوي بواسطة تفاعله مع C8.