جملة المتممة أو **النظام المتمم** بالإنجليزية(Complement system) : هي جزء من الجهاز المناعي الفطري.الذي يعزز قدرة الأجسام المضادة والخلايا البلعمية على القضاء على الميكروبات والخلايا التالفة من الكائن الحي، ويعزز الالتهاب، ويهاجم الغشاء البلازمي لمسبب المرض. وهو جزء من الجهاز المناعي الفطري وهو غير قابل للتكيف ولا يتغير على مدى حياة الفرد. ويمكن تجنيدها وإدخالها في العمل من قبل الأجسام المضادة التي يُولّدها الجهاز المناعي التّكيّفي.

وضع مفهوم المتممة منذ أكثر من مائة عام عندما وجد الأطباء أن للمصل قدرة على مقاومة العناصر الممرضة .Pathogens وجد "جول بورديه" في عام 1896 أن المصل يحوي على مادتين اثنتين لا بد من تواجدهما معاً لمنح المصل تلك الصفة، أولاهما تبقى سليمة لدى رفع درجة حرارة المصل والثانية تتلف بالحرارة . ثم تبين أن المادة الأولى ليست سوى الأضداد المناعية Antibodies التي تعمل ضد المستضد . وأنه لا بد من وجود المادة الثانية **لإتمام** عمل الأولى، ولذلك سميت بالمتممة. حصل "جول بورديه" لاكتشافه هذا على جائزة نوبل في الطب عام 1919.

توجد جملة المتممة عند الانسان والحيوان، ويبدو أنها آلية دفاعية قديمة موجودة عند الفقاريات البدائية ذات الفك وحتى عند الأسماك الغضروفية والعظمية. فيما يلي' *وصف الجملة المتممة*.

وظائف المتمم :

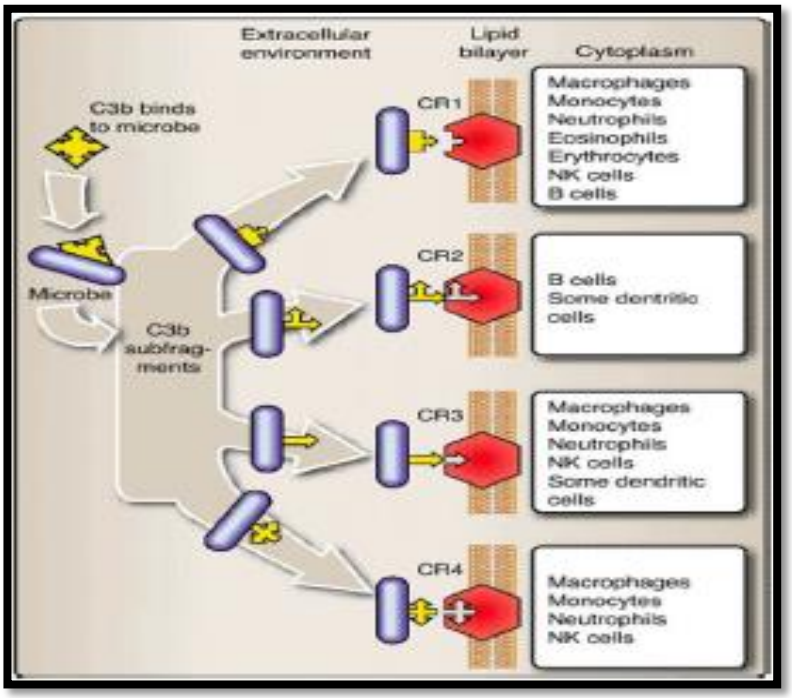
1- الطهاية (التهيئة للبلعمة) Opsonization : عملية بلعمة الميكروب تتحسن بصورة كبيرة في وجود الشدفة C3b على سطح الميكروب ، حيث يتم تمييزها بمستقبلات المتمم الموجودة على أسطح الخلايا البالعة phagocytes .

2- التحلل الخلوي Cytolysis : يؤدي إدخال معقد مهاجمة الغشاء في الغشاء الخلوي للميكروب أو الخلية المصابة أو السرطانية إلى تمزيق الغشاء وبالتالي تحلل وموت الميكروب أو الخلية المصابة .

3- الجذب الكيميائي Chemotaxis : تعمل الشدفة C5a وكذلك المعقد C5،6،7 كعوامل جذب كيميائي للخلايا العدلة neutrophils إلى منطقة العدوى .

4- تعزيز انتاج الأجسام المضادة ، ارتباط الشدفة C3b بمستقبلات المتمم على الخلايا الليمفاوية البائية يعزز بشكل كبير إنتاج الأجسام المضادة مقارنة بالخلايا البائية المنشطة بالمستضد وحده؟ وتكمن أهمية ذلك سريريا في أن المرضى المصابون بعوز في C3b ينتجون كمية أجسام مضادة أقل بكثير من الذين لديهم مستوى طبيعي من C3b .

5 - Anaphylatoxin : يمكن لـ C5a، C4a، C3a أن تتسبب في اطلاق محتوى حبيبات الخلايا الصارية degranulation of mast cells وإطلاق الوسائط مثل الهيستامين ، إلا أن التأيق anaphylaxis المسبب بمكونات المتمم أقل شيوعا من تلك المسببة بالنوح الأول من تفاعلات فرط الحساسية (Type I (or IgE mediated) hypersensitivity



الشكل يوضح عملية الأبسنة (Opsonization) الطهاية

عمل جملة المتممة

تتألف المتممة من حوالي 35 بروتين، أغلبها من إنتاج الكبد، وتكون موجودة في المصل بشكل غير فعّال Inactiveمن هذه البروتينات 12 بروتين أساسي، والباقي يعمل على تنظيم عمل تلك البروتينات الأساسية.

تسمى البروتينات الأساسية بإعطائها حرف C وهو الحرف الأول من كلمة (Complement متبوع برقم C1, C2,C3...وقد يُتبع الرقم بحرف آخر...C1q, C1r, C1s

توجد كل هذه البروتينات في المصل بشكل غير فعال ويتم تفعيلها عند وجود مواد غير طبيعية (المواد المفعّلة). تؤدي المادة المفعلة بارتباطها بأحد بروتينات المتممة إلى تغيير تركيبه، محولة إياه إلى شكلة الفعال، وهذا الأخير يفعّل البروتين الثاني، الذي يفعّل البروتين الثالث وهكذا بشكل شلال تنشيط cascade reactions أي أن تنشيط متممة ما يودي إلى تنشيط المتممة التالية في السلسلة ، وعادة يتم التنشيط بواسطة المعقدات المناعية (مستضد- جسم مضاد) antigen-antibody complex أو بأحد مكونات الميكروب الجزيئية مثل سكر mannan الموجود في الجدار الخلوي لبعض أنواع البكتيريا ،.وهكذا ضمن سلسلة من

التفاعلات، ويؤدي التنشيط بالنسبة لبعض مكونات المتمم إلى تشقق المتممة إلى شدفتين ، شدفة صغيرة تأخذ الحرف اللاتيني a (مثل C3a) تخرج من السلسلة لتودي وظيفة أخرى كالجذب الكيميائي للكريات البيضاء ، وشدفة كبيرة تأخذ الحرف b (مثل C3b) تبقى في السلسلة التي تنتهي بتكوين معقد مهاجمة الغشاء Membrane Attack Complexأو(MAC) وهو مركب قادر على مهاجمة العامل الممرض وتدميره ، ويتألف من ارتباط العوامل C5, C6, C7, C8,C9 مع بعضها (C5-9) لهذا المعقد القدرة على ثقب غشاء الخلية، مما يؤدي لدخول العديد من الشوارد Ions إلى داخلها وهذا ما يسبب انحلالها .Cytolysisالشرط الرئيسي للحصول على هذا المعقد هو تفعيل C3 وشطره إلى قسمين C3a وC3b ، ولتحقيق ذلك يمكن اتباع أحد السبل الثلاثة التالية: السبيل التقليدي أو السبيل البديل أو سبيل اللكتين.

تنشيط المتممة :

تنشيط المتمم بإحدى المسالك الثلاثة التالية

---

1. المسلك التقليدي Classical pathway

يعتبر هذا المسار جزء من المناعة الطبيعية لكنة يحتاج الى وجود الأجسام المضادة لبدء حدوث عملية التفعيل :

1. يبدأ تنشيط هذا المسار بوجود المعقد المناعي Ag-Ab complex.

2. تشترك كافة بروتينات المتمم في هذا المسار أي 9 بروتينات .

3. يتكون الـ C1 (بروتين المتمم الأول) من ثلاثة قطع صغيرة وهي (C1q , C1r , C1s) , حيث أن بمجرد الأرتباط بالجسم المضاد عن طريق الجزء المتبلور يحصل تحفيز لـ C1q أولا ثم C1r ثم : C1s

4. عندما يصبح الـ C1 فعال فأنة سوف يعمل على تنشيط كل من C2 & C4 بروتينات المتمم الاخرى حيث يشطر اي حصول عملية Cleavage كل منهما الى قطعتين أحدهما صغيرة تدعى بـ a والأخرى كبيرة تدعى بـ b.

5. يتم أتحاد كل من القطعة (C2b ; C4b) أي تتحد القطع الكبيرة مع بعضها البعض لتكوين مركب يدعى C4b2b وهو وهو يمثل C3 convertase و المسؤول عن عملية أنشطار المركب C3 الى قطعتين أحدهما صغيرة C3a والأخرى كبيرة C3b.

بعد ذلك ستتولد العديد من القطع C3b والتي لها القابلية على الأرتباط بسطح الجسم الغريب وتغطيتة فهو بذلك يعمل كـ Opsonin. تتميز قطعة C3b بأن لها مستقبل خاص على سطوح الخلايا البلعمية وبالتالي حصول عملية Opsonization والتي تمهد لحصول عملية البلعمة .

أما القطعة C3a وهي مسؤولة عن حصول الوظيفة الألتهابية للمتمم من خلال ارتباطها بـ mast cell مما يؤدي الى أفراز مادة الهستامين المسؤولة عن الأستجابة الألتهابية والذي يؤدي الى زيادة نضوح الأوعية الدموية وصولاً الى مكان حدوث الأصابة .

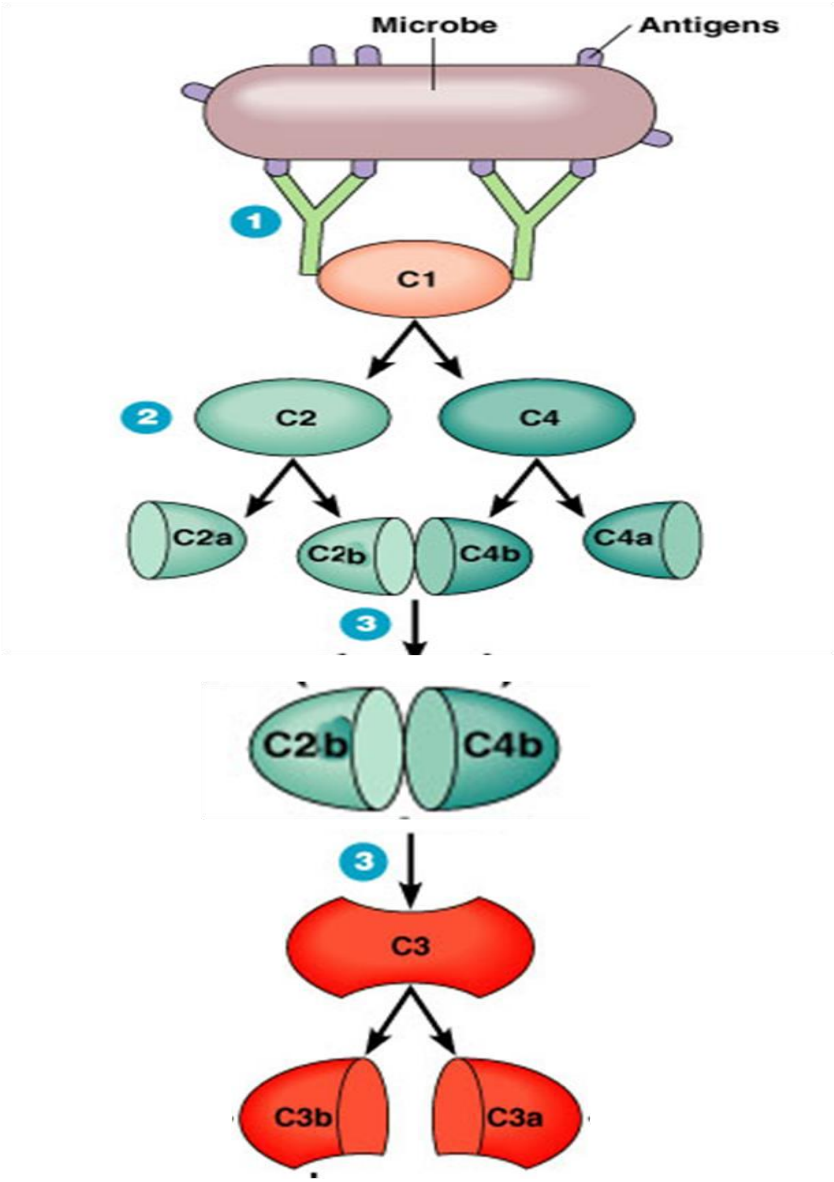
5. عند أتحاد القطعة C3b مع المركب C4b2b سوف يتكون مركب جديد الـ C4b2bC3b وهو يمثل C5 conertase المسؤول عن شطر المركب C5 الى قطعتين (صغيرة C5a والأخرى كبيرة C5b).

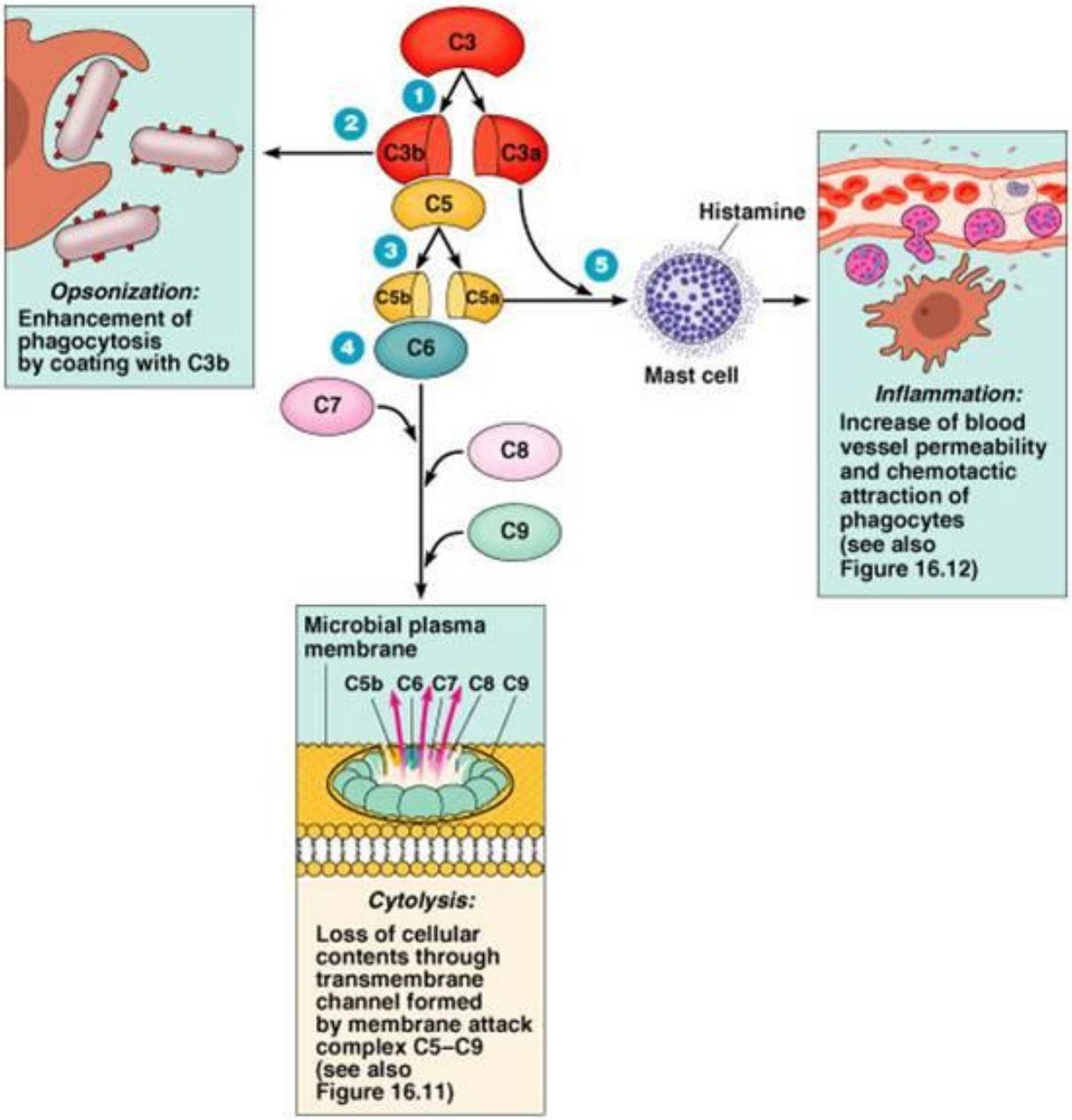
القطعة C5a تعمل كـ Anaphylatoxin أي أنها ترتبط مع خلايا الـ Mast cell مما يؤدي الى تحرر الهستامين وحدوث الأستجابة الألتهابية.

أما القطعة C5b فترتبط مع C6 حيث تعمل على تنشيطة والذي يرتبط بدورة مع الـ C7 ويعمل على تنشيطة والأخير بدورة يرتبط مع الـ C8 , C9 وهكذا ....

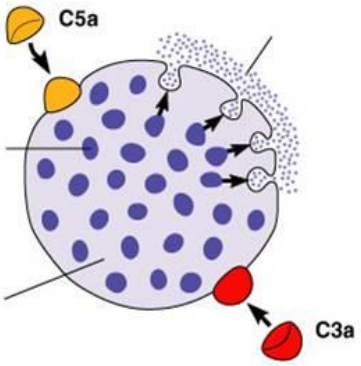
6. أرتباط هذه المجموعة من بروتينات المتمم (C5bC6C7C8C9) سوف يتكون معقد حلقي يدعى بـ MAC; Membrane Attack Complex والذي يهاجم جدار الخلية مسببا تحلل الخلية Cytolysis وهي الخطوة الاخيرة من مسار تفعيل المتمم .

مخطط توضيحي للمسلك التقليدي من تفعيل المتمم

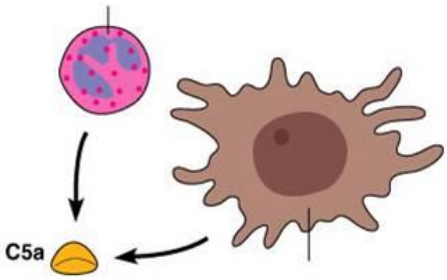




Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

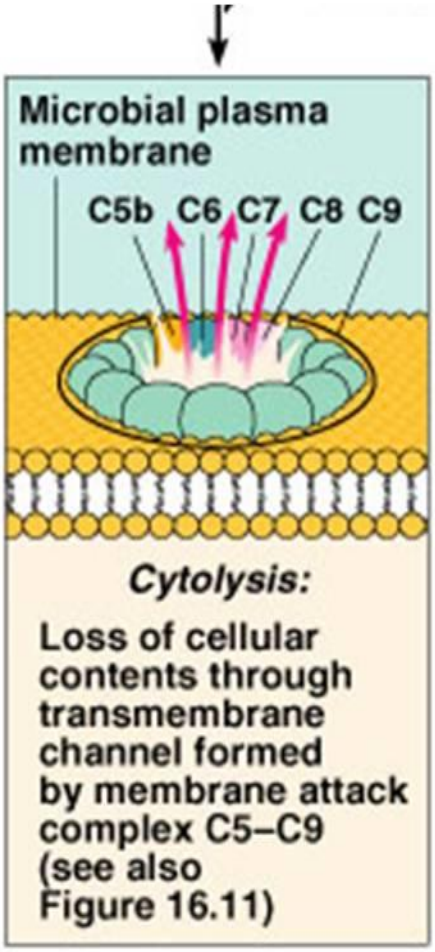


(a)



(b)

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



ation, Inc., publishing as Benjamin Cumming

2. المسلك البديل لتفعيل المتمم Alternative activation pathway

يعتبر هذا المسلك نظام مناعي بدائي , ففي هذا المسلك لاتشترك معقدات الأجسام المضادة والمستضدات وأنما يستعاض عنها ببعض المستضدات الخلوية ةالتي تكون قادرة على تنشيط المتمم مثل المستضدات النباتية والفطرية والفايروسية والسكريات الدهنية المتعددة LPS والمكونات السطحية لبعض مستضدات الطفيليات وغيرها . ولاتشترك مكونات المتمم الاول والثاني والرابع في هذا التفعيل (C1, C2, C4) وأنما يحل محلها العامل B (Factor B).

1. يبدأ تنشيط المتمم في هذا المسارمن خلال وجود المكونات السطحية للأجسام الغريبة , حيث يتنشط المركب C3 وينشطر الى جزيئتين هما الصغيرة C3a والكبيرة C3b.

2. ترتبط جزيئة C3b مع سطح الجسم الغريب بعد ذلك يرتبط الى جانبها العامل ب (Factor B) على سطح الجسم الغريب أيضا وهذه الخطوة سوف تحفز عامل أخر يدعى Factor D لكي يقوم بشطر العامل B الى قطعتين صغيرة هي Ba والأخرى كبيرة هي Bb. لينتج المعقد Bb،C3b والذي يعتبر unstable C3 convertase)

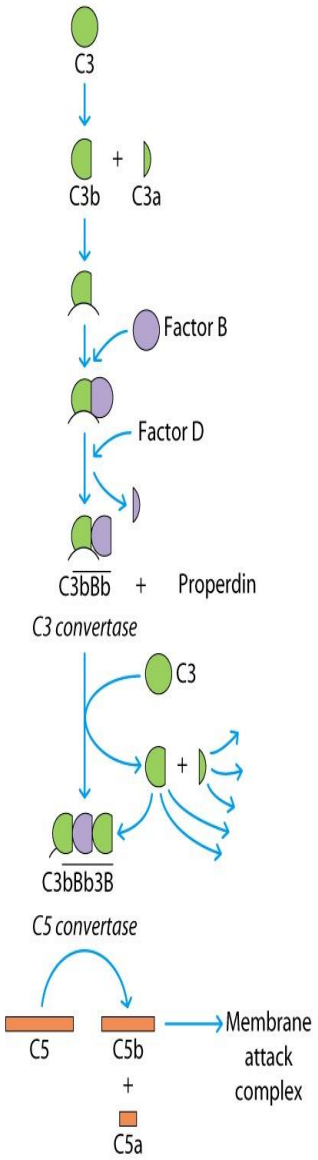
3. بعدها ياتي العامل (Properdin (Factor P ليتحد مع المركب C3bBb لتشكيل المعقد P،Bb،C3b والذي يعتبر Stable C3 Convertase .اي لجعلة أكثرثباتية و أستقرار .

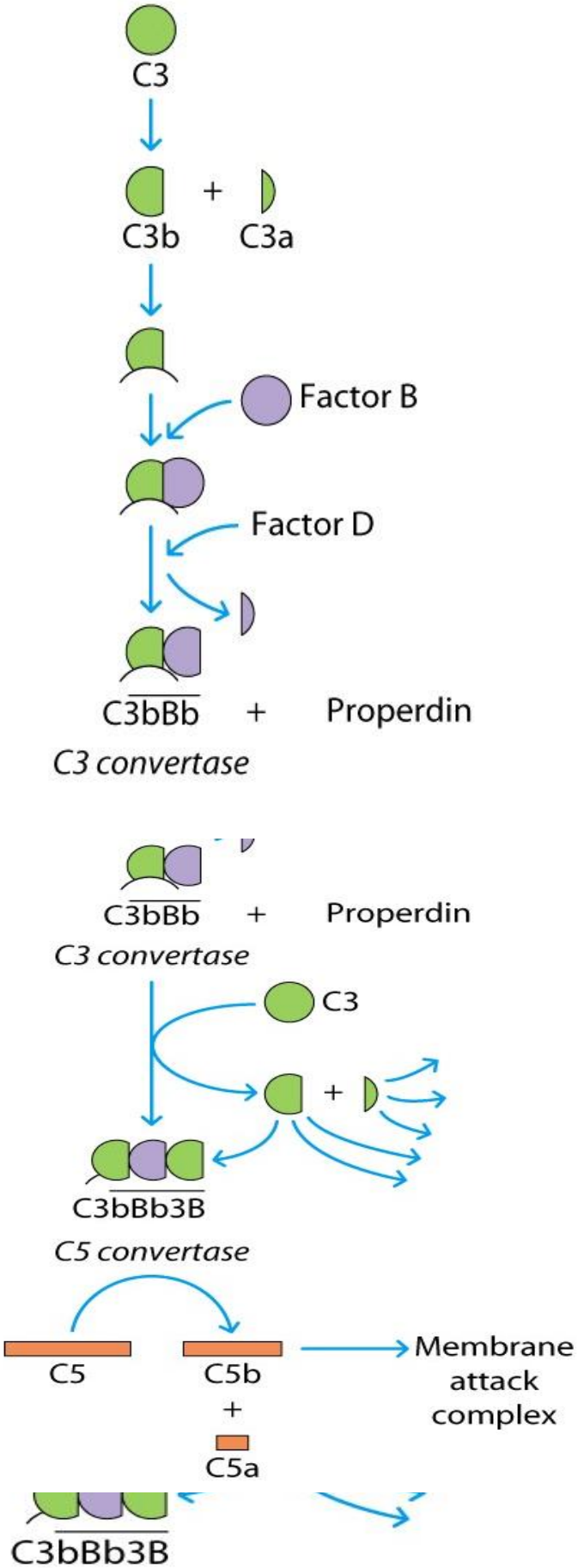
4. يتكون المركب C3bBbP وهو مايمثل الـ C3 Convertase المسؤول عن تفعيل و شطر المركب C3 الى قطعتين C3a ,C3b مما يؤدي الى زيادة كمية الـ C3b المتولدة حيث يتكون في النهاية المركبC3bBb3B or C3bBbC3b والذي يمثل الـ C5 Convertase.

5. الأنزيم المتكون في نهاية الخطوة 4 يعمل على تفعيل وشطر C5 الى قطعتين صغيرة C5a تعمل كـ Anaphylatoxinوكبيرة C5b ترتبط مع مكونات المتمم المتبقية وهي C6,C7,C8,C9 مكونة معقد حلقي MAC المسؤول عن حصول عملية الـ Cytolysis وهي الخطوة الاخيرة من تفعيل المتمم .

مخطط توضيحي للمسلك البديل من تفعيل المتمم

The Alternative complement pathway




C3
C3b
+
C3a
Factor B
Factor D
C3bBb
+
Properdin
C3 convertase
C3bBb
+
Properdin
C3 convertase
C3
+
C3bBb3B
C5 convertase
C5
C5b
Membrane attack complex
+
C5a
C3bBb3B

3. **المسلك الثالث (سبيل اللاكتين Lectin activation pathway)**

يدعى أيضا بـ Mannan- Binding Protein

Lectins هي مجموعة من البروتينات السائلة Soluble protein تصنع بشكل اساسي في الكبد , تقوم بتمييز وحدات أو مكونات كاربوهيدراتية خاصة ومحددة على أسطح الخلايا الجرثومية الغريبة.

MBL هو أول بروتينات اللكتين المكتشفة تتحدد مع الكربوهيدرات الحاوية على المانوز الموجودة في البكتيريا , الفطريات , البروتوزوا , الفايروسات ...الخ .

يسير MBLفي الدم بشكل معقد مع أثنين من أنزيمات الـ Proteaseهما MASP1 & MASP2

(Mannose associated serine proteases)

1. يتحد المعقد MBL مع سطح الجسم الغريب .

2. يعمل MASP2 كأنزيم Convertase يشطر C4 الى كل من C4a, C4b.

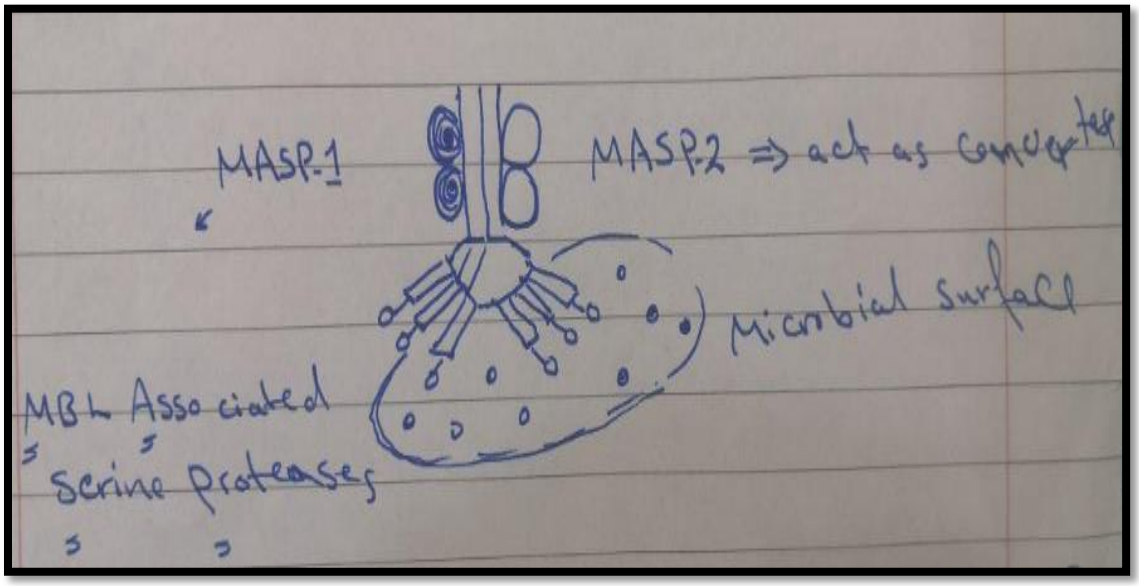
3. يرتبط الـ C4bعلى سطح الجسم الغريب .

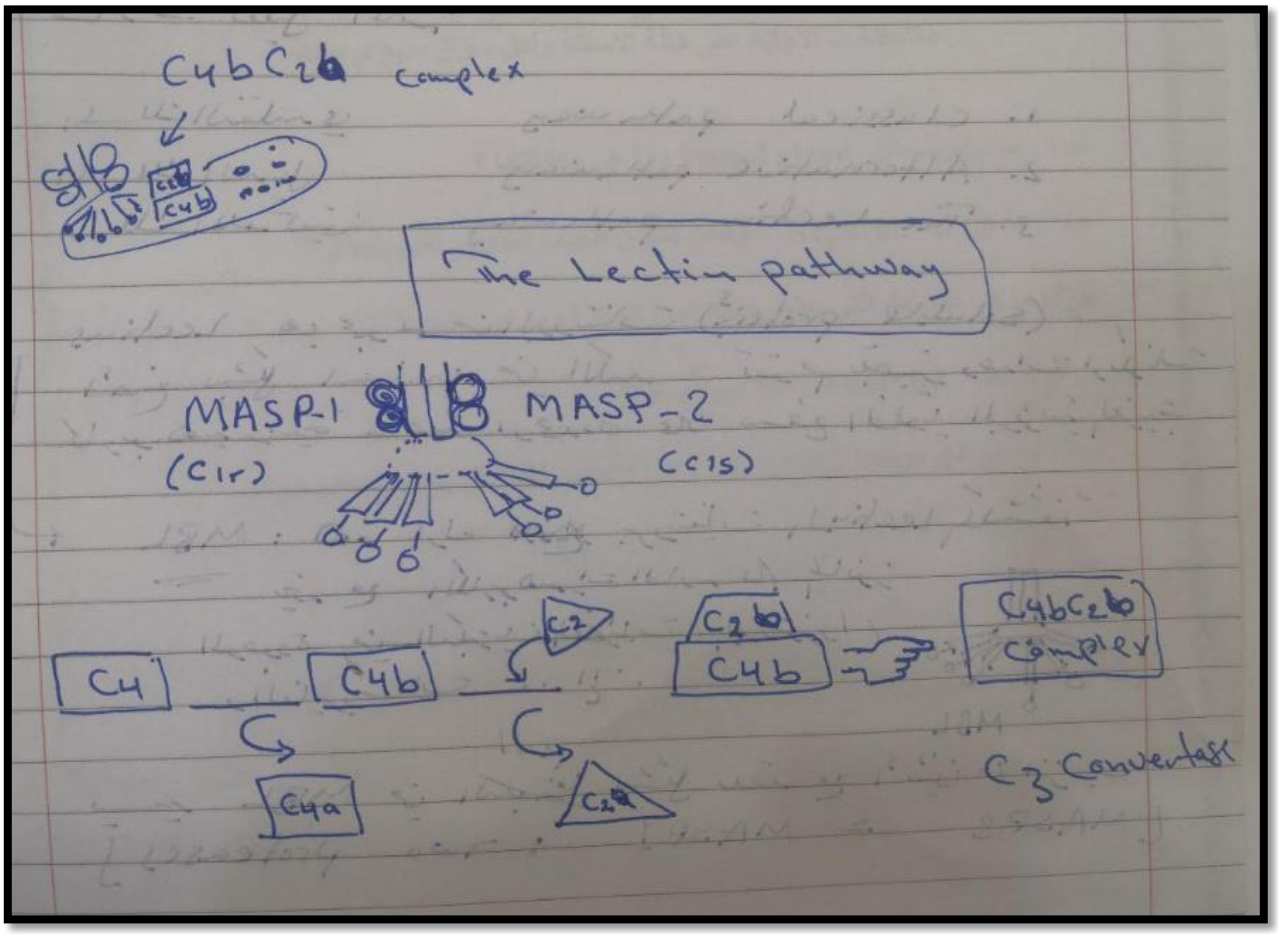
4. ثم يأتي بعدها الـ C2 حيث يشطر أيضا بواسطة الـ MASP2 الى قطعتين هما C2a , C2b

5. تتحدد القطعة C2b مع القطعة C4b على سطح الجسم الغريب لتكون المعقد الـ C2b4b والذي يمثل الانزيم

C3 Convertase

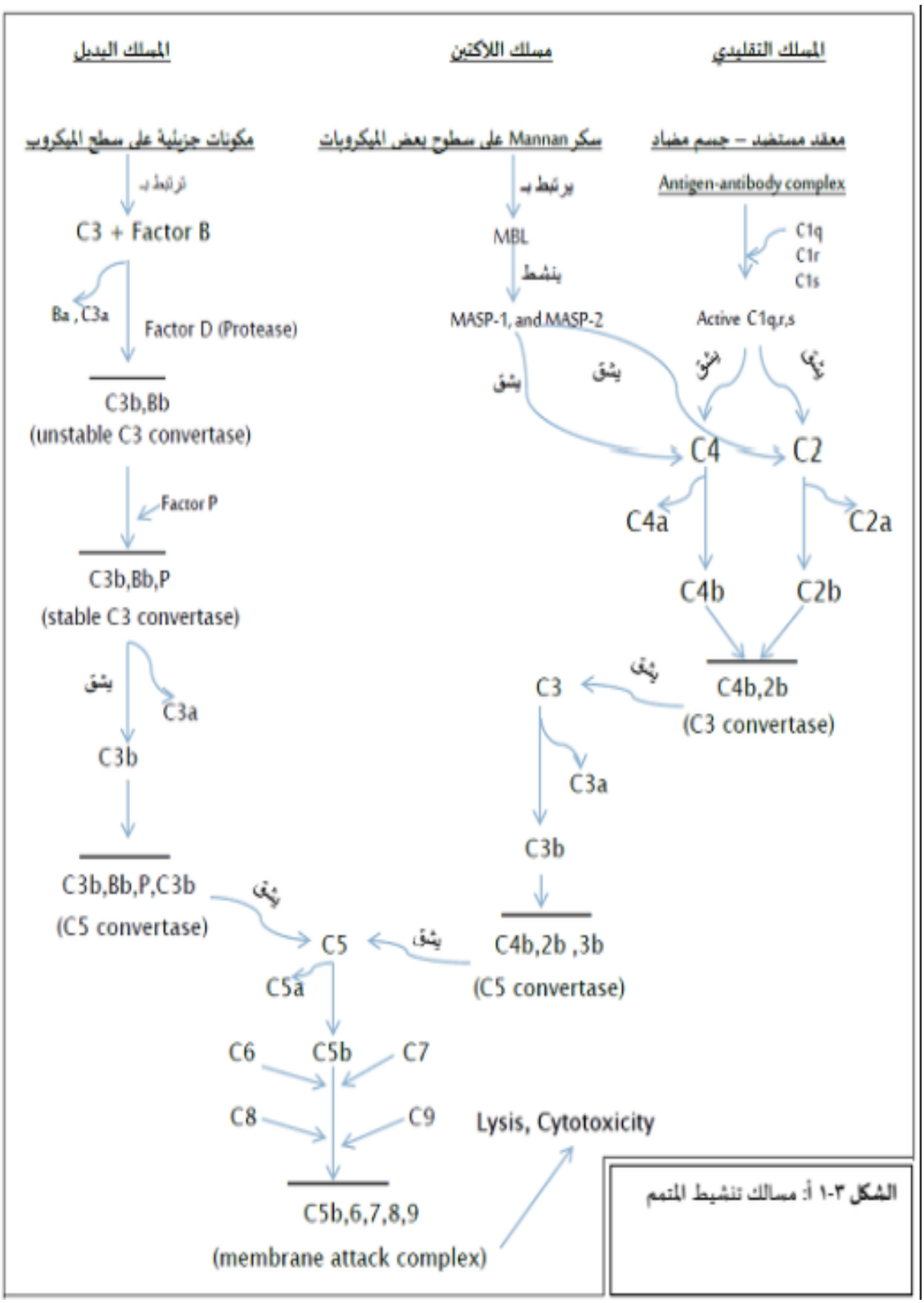
6. في الخطوة رقم 5 يشترك المسار الثالث مع المسار الاول ويستمر الى نهاية التفعيل بتكوين المعقد MAC.





ملاحظـــــــــــــة:

(مسلك اللاكتين والمسلك البديل هما الأكثر أهمية عند الإصابة الأولى بالميكروب ، إذ لم تتشكل بعد الأجسام المضادة الضرورية لتنشيط المتمم في المسلك التقليدي)



الشكل ٣-١ أ: مسالك تنشيط المتمم