



11/3/2020

د. فيحاء أبو فخر

05

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

زملائي وزميلاتي.. نضع بين أيديكم محاضرة جديدة من مادتنا في علم المناعة، حيث سنتكلم في هذه المحاضرة عن بروتينات المتممة Complement Proteins، لتتعرف على الطرق المختلفة في تفعيل المتممة، الفعاليات البيولوجية المختلفة للمتممة في الجواب المناعي، وآلية ضبط تفعيل المتممة.

باسمه تعالى نبدأ ^ _ ^

فهرس المحتويات

الصفحة	عنوان الفقرة
2	لمحة عامة حول المتممة
6	سبل تفعيل المتممة
20	الآليات المسؤولة عن تنظيم المتممة
22	آليات عمل المتممة
29	Overview ^ _ ^



فيديو من Osmosis يعرض
أفكار المحاضرة
نصح بمشاهدته أولاً ^ _ ^



سنترك في البداية لتاريخ المتممة وكيفية اكتشافها...

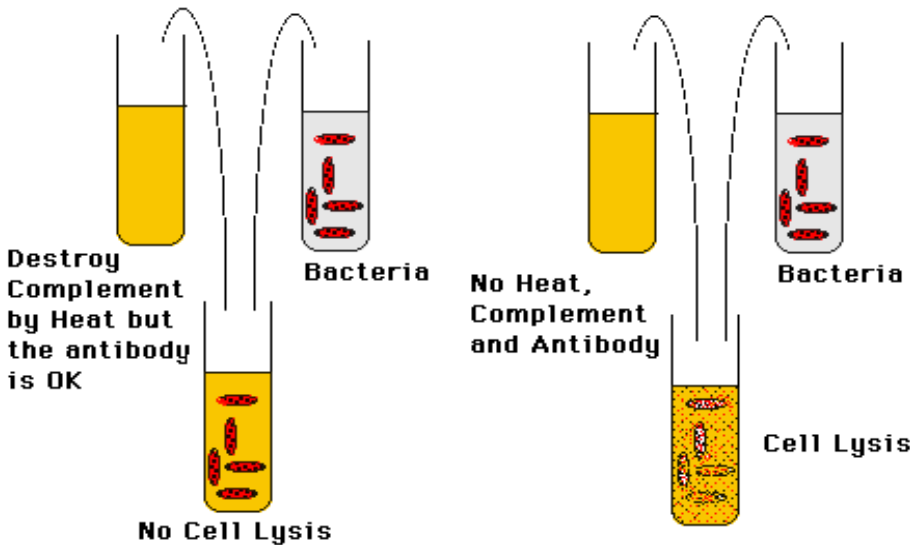
لمحة عامة حول المتممة

لمحة تاريخية

- ❖ لاحظ العلماء أنه عند حقن جرثوم في الدوران الدموي لحيوان التجربة، يتم التخلص من هذا الجرثوم ولا يبقى له أثر في مجرى الدم، فبدأت التساؤلات حول العوامل المسؤولة عن القضاء على هذه الممرضات.
- ❖ للإجابة عن تلك التساؤلات بدأ العلماء بفصل مكونات الدم بهدف معرفة أي قسم هو المسؤول عن قتل العوامل الممرضة، فظهر قسمان هما:
 - خلايا الدم¹.
 - المصل: القسم السائل الخالي من خلايا الدم.
- ❖ ثم لاحظوا أن المصل لوحده قادر على التخلص من العوامل الممرضة، وبالتالي هناك عوامل غير خلوية قادرة على قتل هذا العامل الممرض.
- ❖ ولتحديد طبيعة الجزء الذي يدخل في عملية القتل هذه، تم تسخين المصل إلى درجة حرارة معينة (56°C) فبين أن الجراثيم لم تمت في المصل المُسخن، في حين ماتت الجراثيم في المصل الذي لم يتعرض للحرارة.

▪ إذاً العنصر القاتل للجراثيم هو عنصر عطوب (حساس) بالحرارة Heat Labile.

Complement (Heat-Labile Substance)



Complement, antibodies, and cellular antigens are required for cell lysis

لاحظ الشكل المجاور:
الشكل اليميني يوضح تجربة إضافة الجراثيم إلى مصل طبيعي غير مسخن (لاحظ انحلال الخلايا بسبب احتوائه على المتممة والأضداد). الشكل اليساري يوضح تجربة إضافة الجراثيم إلى مصل تم تسخينه (لم تنحل الخلايا).

¹ كريات الدم الحمراء، وكريات الدم البيضاء.

○ وقد جرت تجارب أخرى منها:

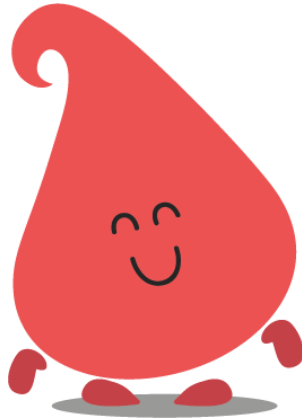
تجربة Bordet²:

- لاحظ بورديه حدوث انحلال الكريات الحمراء المُحسّسة Red Blood Cells Sensitized³ عند إضافة المصل (الذي يحوي العنصر العطوب بالحرارة كما ذكرنا) ، وأن هذا الانحلال يتأثر بدرجة الحرارة، حيث يتوقف انحلال الكريات في حال كان المصل السابق مسخنًا.
- أي أن الانحلال المناعي للكريات كان متواسطاً من قبل عوامل ثابتة بالحرارة وأخرى عطوبة بالحرارة.
- فتم استنتاج أن الفعل المبيد للجراثيم متواسط من قبل:
 1. مكون ثابت بالحرارة Heat-Stable Component مع نوعية مستضدية Antigen Specificity (هو الأضداد).
 2. مكون عطوب بالحرارة Heat-Labile Component مع نشاط غير نوعي Nonspecific (هو المتتمة).

■ أي أن الأضداد لوحدها لم تكن قادرة على حلّ الكريات، لكن بعد إضافة هذا العنصر تمّ الانحلال.

تجربة Ehrlich⁴:

- استنتج أن العوامل العطوبة بالحرارة في المصل الطازج Fresh Serum تُتَمِّع عمل العوامل النوعية الثابتة بالحرارة في الحل المناعي للجراثيم والكريات الحمر، ولذلك سميت بالمتتمة.



² جول بورديه (Jules Bordet): عالم أحياء دقيقة ومناعة بلجيكي، حاصل على جائزة نوبل في الطب، لاكتشافاته المتعلقة بنظام المناعة.

³ الكريات الحمراء المحسّسة: هي كريات حمراء يتم ربطها مع أضداد معينة لاستخدامها في اختبارات التحسس المناعية.

⁴ باول إريخ (Paul Ehrlich) : عالم ألماني حائز على جائزة نوبل في الطب، تخصص عمله في علم المناعة والدمويات.

مفاهيم أساسية

المتعمة The Complement:

- هي **بروتينات** تشكل حوالي 3g/l من بروتينات البلازما، وحوالي 15% من الغلوبولينات.
- تتشكل المتعمة في الحياة الجنينية بدءاً من: الكبد Liver بشكل أساسي، الوحيدات Monocytes والبالعات الكبيرة Macrophages.
- عمرها النصفى قصير لا يتجاوز 24 ساعة (خلال 24 ساعة تبدأ عناصر المتعمة بالتدرك، لذلك هناك حاجة دائمة لإنتاج البروتينات المتعمة⁵).
- **في الحالة السوية (غياب الإصابة):** معظم بروتينات المتعمة تتواجد في البلازما بشكل **طلائع بروتينات غير فعالة Inactive Pro-Proteins**.
- **وعندما تصبح الظروف ملائمة (حدوث الإصابة):** يجري تفعيلها على شكل شلال Cascade، وذلك حتى الوصول إلى الجواب الأساسي الذي يجب أن تقوم به المتعمة.

تفعيل المتعمة C-Activation:

- هو تفعيل طلائع البروتينات تحت تأثير محرض معين لتتفاعل هذه البروتينات وتعمل بعضها بشكل شلالي، إذ أن كل بروتين يكتسب فعالية إنزيمية ليفعل البروتين الذي يليه وهكذا...

تثبيت المتعمة C-Fixation:

- يتم بواسطة معقد **ضد-مستضد Ag-Ab Complex**، حيث أن هذه المعقدات المناعية مهمة في تثبيت المتعمة (في الطريق الكلاسيكي فقط كما سيمر معنا).

تعطيل المتعمة C-Inactivation:

- هو عملية إيقاف تفعيل المتعمة.
- توجد بروتينات عديدة ضمن سبل المتعمة تقوم بضبط وكبح تفعيل المتعمة ولها دور هام جداً؛ لأن أي خلل في هذه البروتينات سيؤدي إلى تفعيل المتعمة بشكل مستمر والذي من الممكن أن يؤدي إلى إيذاء الخلايا الذاتية.

⁵ يتضح في أمراض المناعة الذاتية نقص المتعمة بسبب زيادة استهلاكها الذي يفوق تصنيعها، وستحدث عن ذلك لاحقاً.

- إن وجود بروتينات المتممة بشكل غير فعال يؤدي دوراً في الحماية، إذ إن التفعيل الدائم لهذه البروتينات يقود إلى استجابات مناعية متكررة قد تكون مؤذية للعضوية.
- نستفيد من خاصية تعطيل المتممة عندما نريد إجراء التجارب التي تتطلب غياب المتممة، ويكون ذلك بتمسيخ Denaturation عناصر المتممة بالحرارة عادةً، مما يؤدي إلى خسارة الفعل الحالّ للدم Loss Of Hemolysis Activity.

الإنزيم القالب Convertase:

- هو عبارة عن بروتين متمم طراً عليه تعديل Alteration أكسبه فعالية أنزيمية، يعمل كإنزيم حال للبروتين Proteolytic لعنصر متممة آخر.
- يعد مفتاحاً لعمل المتممة، فهو قادر على: تعديل بروتينات المتممة ← مؤدياً لتحويلها من الشكل غير الفعال Pro-Proteins إلى شكلها الفعال البروتيني.

تسمية المتممة Nomenclature Of Complement

- تتكون المتممة من بروتينات متعددة⁷، يُرمز لها بالرمز C (C1، C2، C3...)، يتم ترقيمها حسب ترتيب اكتشافها وليس حسب ترتيب تفعيلها ضمن السبيل.
- أثناء التفعيل: تنشطر بروتينات المتممة إلى جزء كبير يأخذ الرمز b وجزء صغير يأخذ الرمز a.

حيث:

- ◆ ينشطر C2 إلى C2a و C2b.
- ◆ ينشطر C3 إلى C3a و C3b.
- ◆ ينشطر C4 إلى C4a و C4b.
- ◆ ينشطر C5 إلى C5a و C5b.
- ◆ وينشطر B إلى Ba و Bb.

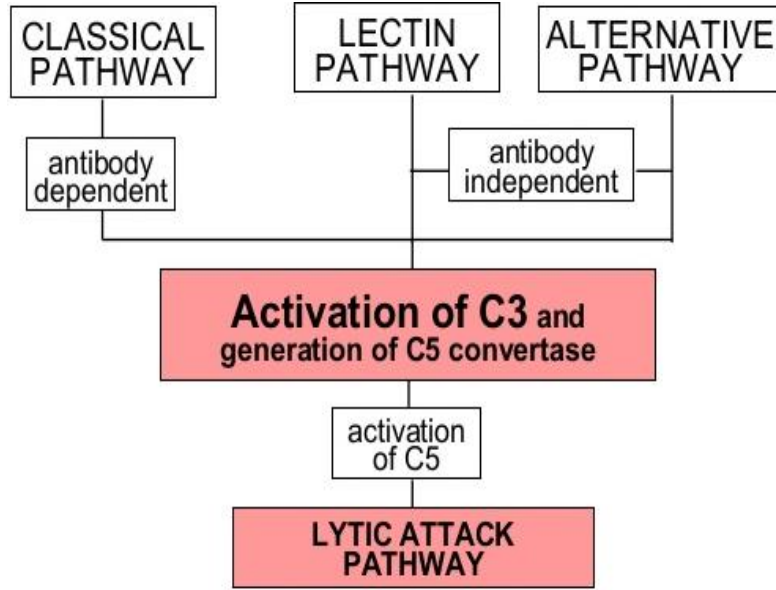


⁶ أرشيف

⁷ ملاحظة من الأرشيف: إن عدد بروتينات المتممة حوالي 30 بروتين، لكن هناك 9 بروتينات فقط تتدخل بشكل أساسي في عمل المتممة.

ننتقل الآن إلى السبل الثلاثة المختلفة في تفعيل المتممة:

سبل تفعيل المتممة Pathways Of Activation



يظهر المخطط المجاور السبل المختلفة لتفعيل المتممة، وانتهائها جميعاً بسبيل واحد مشترك هو السبيل الحال Lytic Pathway.

يمكن أن يتم تفعيل المتممة بثلاث طرق تجتمع في نهايتها بطريق مشترك، وهي:

1. الطريق الكلاسيكي (التقليدي) Classical Pathway:

- وهو أول طريق تم اكتشافه، ولذلك سُمي بالتقليدي.
- يعتمد تفعيله بشكل أساسي على المعقد المناعي **ضد-مستضد**، أي أن تفعيله **يعتمد على وجود الأضداد**، وبالتالي يعتمد على الجواب المناعي المكتسب (التلاؤمي) Adaptive Immune Response.
- **محفزات تفعيل السبيل الكلاسيكي⁸:**
 - الأضداد: IgM, IgG1, IgG2, IgG3⁹.
 - الخلايا المستموتة Apoptotic Cells.
 - بعض أنواع الفيروسات والجراثيم سلبية الغرام.
 - المفطورات Mycoplasma.
- **عناصره:** C1 المكون من ثلاث تحت وحدات (C1q, C1s, C1r), C2, C3, C4.

⁸ لقد ذكرت الدكتوراة فقط الأضداد من محفزات السبيل الكلاسيكي، أما ما ذكر من محفزات أخرى فهو من الأرشيف.

⁹ IgG4 قد يتدخل بشكل ضعيف أو لا يتدخل.

2. الطريق البديل Alternative Pathway:

- وهو الطريق الأساسي بالمناعة المتأصلة، إذ أنه لا يحتاج إلى أضداد ويمكن أن يتفعل قبل أن تعمل المناعة التلاؤمية (المناعة المكتسبة) وتبدأ بتشكيل الأضداد.
- **محفزات تفعيل السبيل البديل:**
 - العديد من الجراثيم، الفطور، الفيروسات والخلايا الورمية.
 - **عناصره:** العاملان B&D، البروبييردين Properdin، C3.

3. طريق اللكتين Lectin Pathway:

- لا يعتمد في تفعيله على المعقد المناعي (ضد-مستضد) أي أنه لا يحتاج إلى أضداد.
- **محفزات تفعيل سبيل اللكتين:**
 - العوامل الممرضة التي تمتلك ثمالة المانوز في تركيبها.
 - **عناصره:**
 - C2, C3, C4.
 - Mannose Binding Lectin (MBL) وهو مميز لسبيل اللكتين.
 - Mannose-Binding Lectin-Associated Serine Proteases (MASPs) وهي عبارة عن أنزيمات تتدخل بتفعيل هذا الطريق.

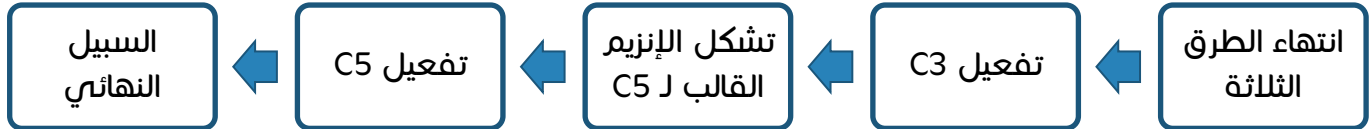
لاحظ أن:

- البروتينات C2 و C4 هي بروتينات مشتركة بين السبيل الكلاسيكي وسبيل اللاكتين، فسنلاحظ تقارباً بين هذين السبيلين.
- البروتين C3 بروتين مشترك بين جميع السبل السابقة.
- بما أن السبيل البديل وسبيل اللكتين لا يعتمدان على الأضداد (أي لا يشترط حدوث جواب مناعي مكتسب قبلهما) لذلك فهما يعملان في مراحل أبكر من السبيل الكلاسيكي.



الطريق النهائي Terminal Pathway

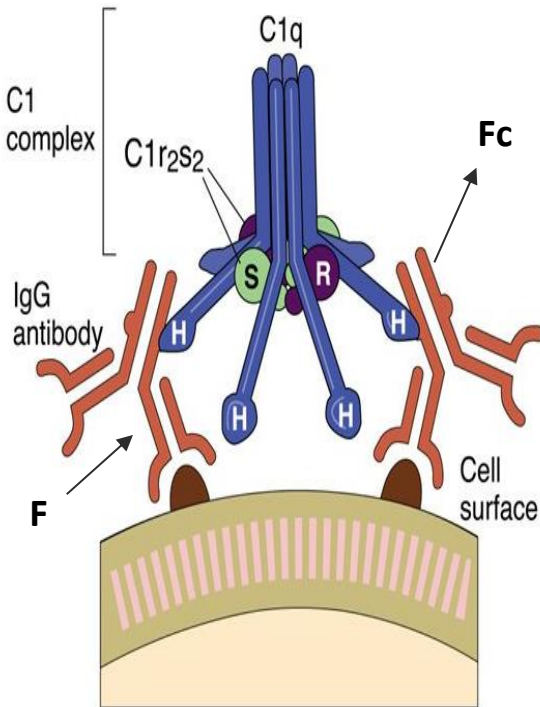
- ✓ يسمى أيضاً بـ: السبيل الحال Lytic Pathway، السبيل المشترك Common Pathway، وكذلك بسبيل معقد مهاجمة الغشاء Membrane Attack Complex (MAC) Pathway.
- ✓ تنتهي الطرق الثلاثة السابقة بنفس المرحلة، وهي **تفعيل C3**، فيتشكل الأنزيم القالب لـ C5، الذي يؤدي إلى **تفعيل C5**، والذي بدوره يعلن بدء **السبيل النهائي Terminal Pathway**.



- ✓ تنتهي كل طرق التفعيل في السبيل النهائي، ويبدأ السبيل النهائي بـ C5 متضمناً عنصراً أخرى غير تلك الموجودة بباقي السبيل.
- ✓ يؤدي هذا السبيل في النهاية إلى تشكيل **المعقد الحال** وحل الخلية الهدف¹⁰ وهو ما يعتبر أحد أهم وظائف المتممة في الجواب المناعي.
- ✓ **عناصره**: C9, C8, C7, C6, C5.

والآن ننتقل إلى كيفية تفعيل كل سبيل على حدى:

أولاً: السبيل الكلاسيكي Classical Pathway



نورد بدايةً تذكرة بمفهومين أساسيين:

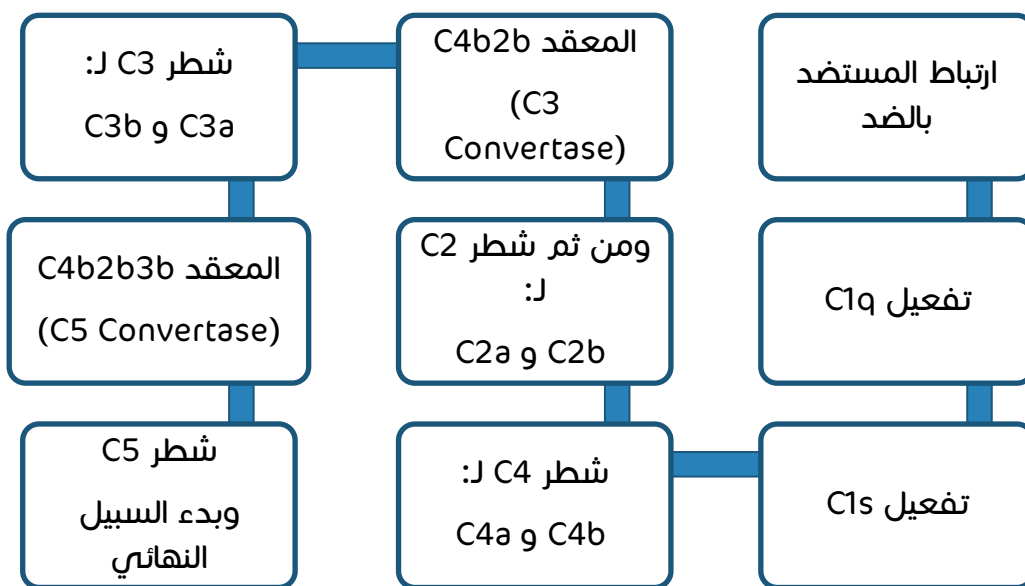
- **القطعة C (Fc)**: يملك كل ضد قطعة C واحدة، وهي الجزء الفعال من الضد.
- **القطعة Fab**: يملك كل ضد قطعتين Fab، وهي المسؤولة عن تعرف المستضد.

تظهر في الصورة خلية جرثومية وعلى سطحها محددات مستضدية، حيث تقوم الأضداد بالتعرف على هذه المحددات المستضدية عند دخول الخلية الجرثومية إلى الجسم.

¹⁰ سواءً كانت خلية جرثومية أو خلية ذاتية كما في أمراض المناعة الذاتية.

👉 وعندها:

1. ترتبط الأضداد مع المستضدات من خلال الجزء الزايط للمستضدات الذي يسمى **القطعة Fab**، ويتشكل المعقد المناعي (معقد ضد-مستضد).
2. يؤدي هذا الارتباط إلى كشف مواقع ربط للمتممة على القطعة الثابتة Fc من الضد.
3. فتأتي بروتينات المتممة بمركبها C1 ليرتبط الجزء C1q منه مع هذه المواقع على القطعة Fc من الضد، أي يحدث **تثبيت للمتممة**.
4. يؤدي الارتباط السابق إلى تفعيل الوحيدة C1r¹¹ التي لها فعالية بروتياز، فتقوم بشرط الوحيدة C1s إلى جزأين، وهذا الانشطار في الوحيدة C1s يعطيها فعالية إنزيمية.
5. تقوم C1s بعد تفعيلها بشرط البروتين C4 إلى C4a و C4b.
6. **يتوضع** C4b على سطح العامل الممرض، وتكون شوارد المغنيزيوم ضرورية في هذه المرحلة، أما C4a تقوم بعمل آخر نعرف عليه لاحقاً.
7. ينشطر البروتين C2 - بواسطة C1s - إلى C2a و C2b، لترتبط C2b مع C4b الموجود على سطح العامل الممرض.¹²
8. يشكل مجموع الجزئيتين C4b و C2b **الانزيم القالب لـ C3-Convertase C3** الذي يقوم بشرط البروتين C3 إلى C3a و C3b.
9. يشكل كل من C4b و C2b و C3b المرتبطة معاً **الانزيم القالب لـ C5-Convertase C5** الذي يقوم بشرط البروتين C5 ليبدأ السبيل النهائي (الحال).



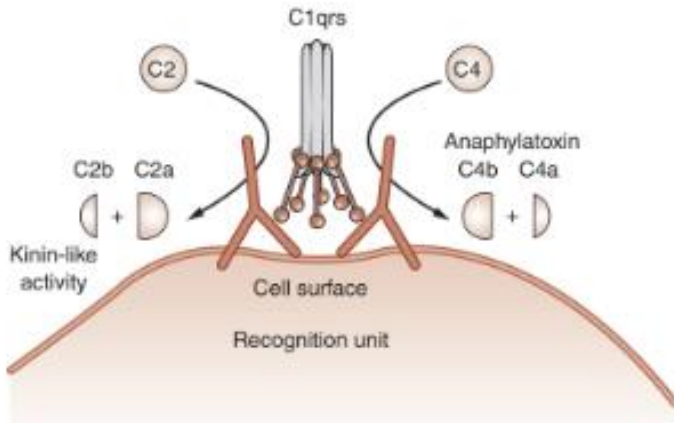
¹¹ دور الـ C1r من الأرشيف.

¹² يوجد هنا اختلاف بين المراجع، حيث أنها وردت C2b وفي مراجع أخرى وردت على أنها C2a، واعتمدت الدكتورة الـ C2b في محاضرتنا.

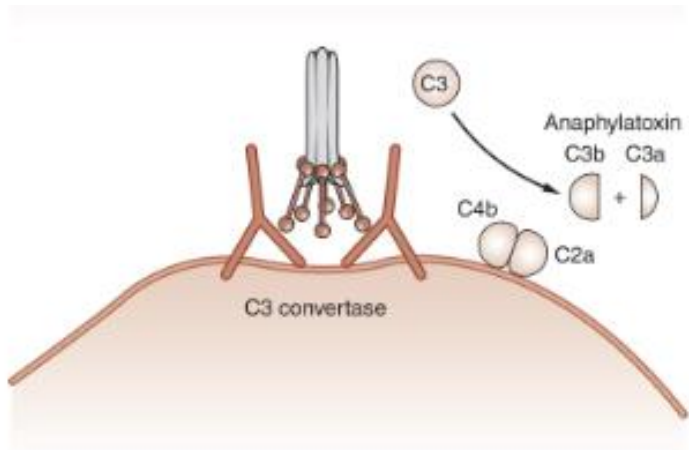
نتيجة في السبيل الكلاسيكي:

- .C3 Convertase= C4b+C2b (C4b2b)
- . C5 Convertase = C4b+C2b+C3b (C4b2b3b)

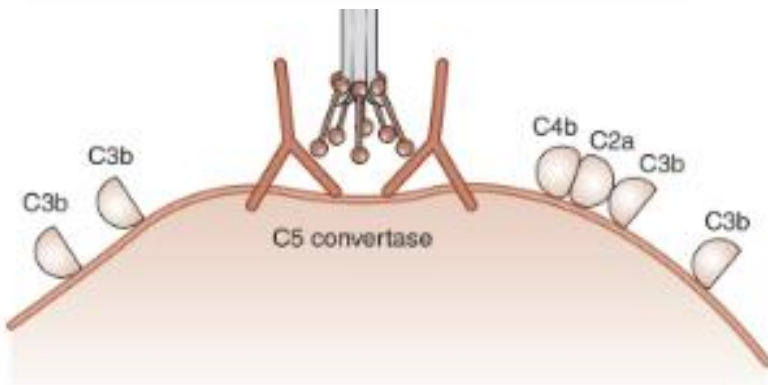
- ملاحظة من الأرشيف: يلزم على الأقل جزيئين من الأضداد حتى يبدأ تفعيل شلال المتممة بالطريق الكلاسيكي.



توضح الصورة المجاورة تفعيل البروتين C4 وانشطاره إلى C4b و C4a ثم تفعيل البروتين C2 وانشطاره إلى C2a و C2b لتشكيل C3 Convertase.



توضح الصورة المجاورة تفعيل البروتين C3 من خلال C3 Convertase. في الصورة نشاهد C2a محل C2b لوجود اختلاف في المراجع.

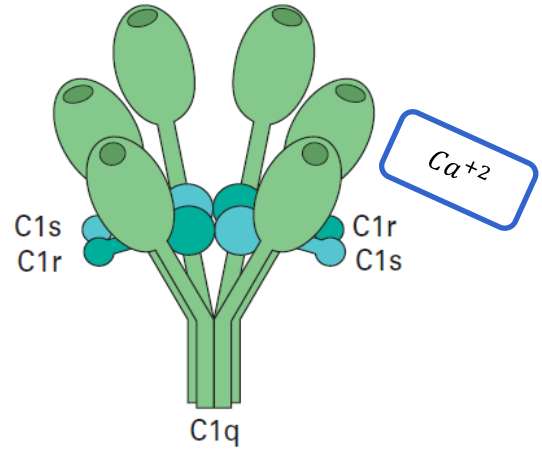
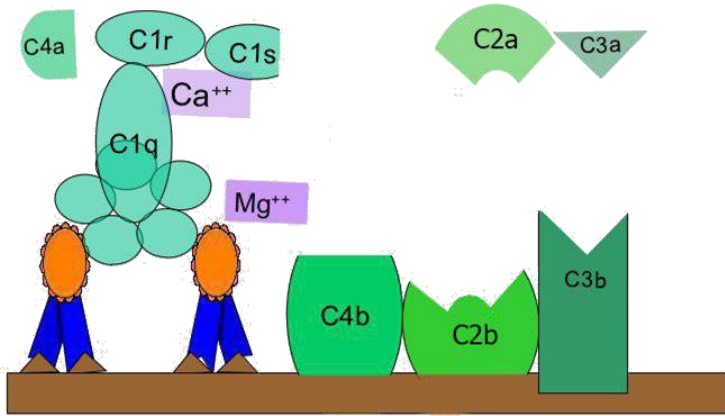


توضح الصورة المجاورة تشكّل C5 Convertase الذي يكمل في السبيل المشترك الذي تنتهي إليه كل السبل.

سؤال طرحته الدكتورة:

هل ترتبط المتممة إلى الأضداد الحرة في المصل؟
 الجواب: لا، إذ يجب أن يرتبط الضد بالمستضد أولاً حتى يتم كشف مواقع ارتباط المتممة على القطعة Fc من الضد، وبالتالي إمكانية ارتباط تحت الوحدة C1q بالضد.

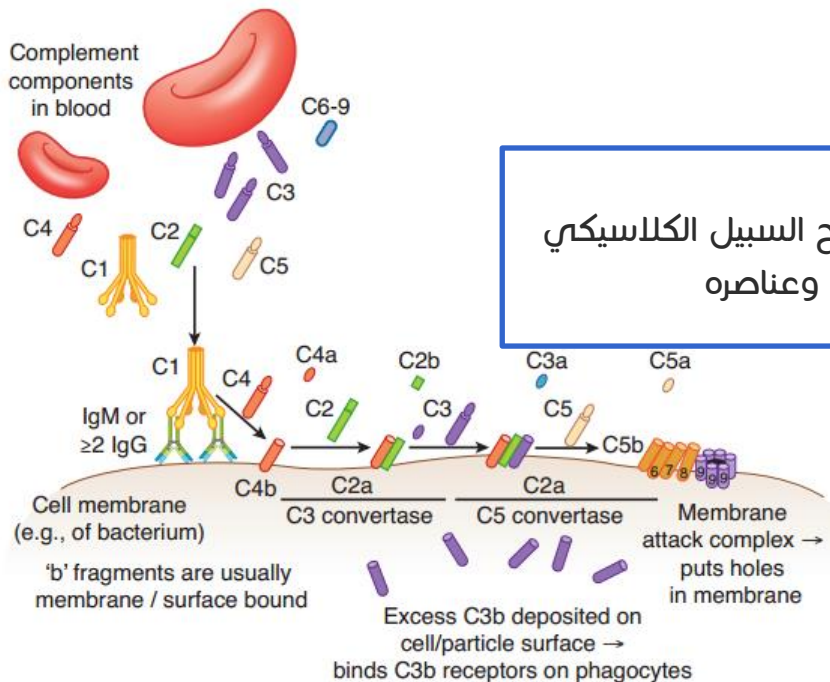
Classical Pathway
 Generation of C5-convertase



توضح الصورة المجاورة السبيل الكلاسيكي.
 لاحظ أهمية وجود شوارد الكالسيوم والمغنيزيوم وارتباط C3b, C2b, C4b على سطح المستضد وتشكيل C5

صورة توضح بنية المعقد C1
 لاحظ أن للجزء (C1q) 6 أذرع (شكل زهرة التوليب) وهو الذي يرتبط مع القطعة Fc من الضد
 والجزآن C1r, C1s يمتلكان فعالية أنزيمية

ملاحظة: يحتاج هذا المعقد لشوارد الكالسيوم والمغنيزيوم كي يعمل.



صورة توضح السبيل الكلاسيكي وعناصره

نتقل للحديث عن السبيل الثاني من سبل المتممة ألا وهو سبيل اللكتين....

ثانياً: سبيل اللكتين Lectin Pathway

البروتينات C2 و C4 هي بروتينات مشتركة بين السبيلين الكلاسيكي واللكتين.
كل ما يلي مرحلة شطر البروتين C4 هي مراحل مشتركة بين سبيل اللكتين والسبيل الكلاسيكي،
أما ما قبل هذه المرحلة فنميز ثلاثة اختلافات عن السبيل الكلاسيكي، هي:

1. بدلاً من C1q يوجد لدينا اللكتين الرابط للمانوز

(MBL) Mannose-Binding Lectin

2. بدلاً من C1s و C1r الموجودتين في السبيل

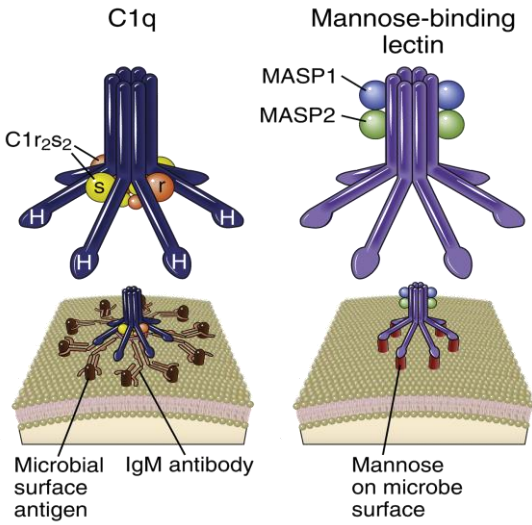
الكلاسيكي، يوجد MASP1 و MASP2، ولهما نفس أدوار C1s و C1r.

3. الفرق الأهم بين السبيلين يكمن بمحرّضات تفعيل كل

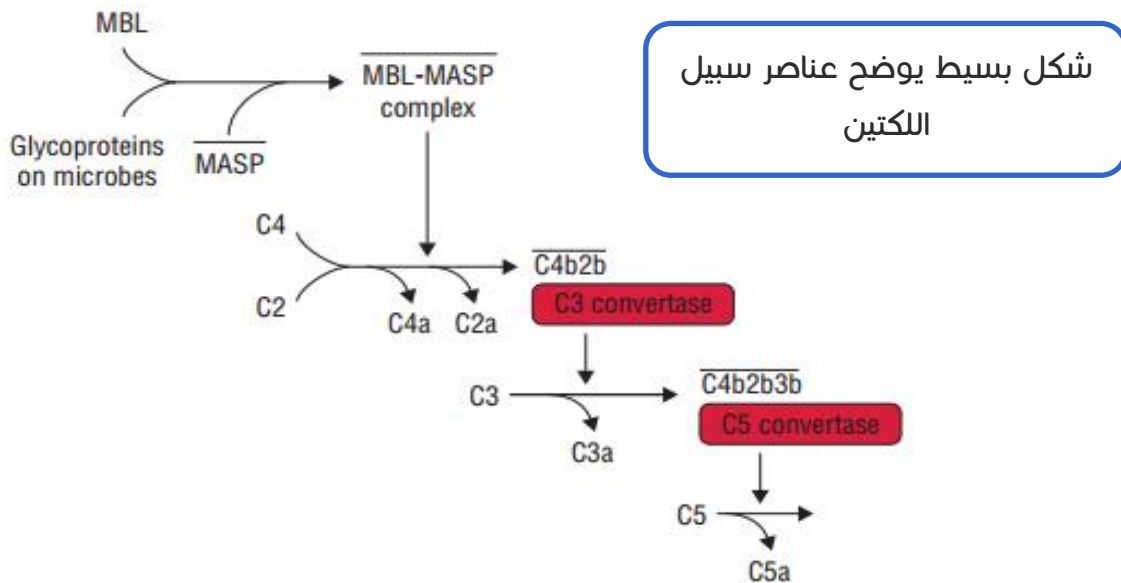
سبيل، فسبيل اللكتين لا يحتاج تفعيله الأضداد

المرتبطة مع المستضدات وإنما يحتاج تفعيله إلى

العوامل الممرضة الحاوية على المانوز.



سبيل اللكتين	السبيل الكلاسيكي
Mannose Binding Lectin (MBL)	C1
MASP1 + MASP2	C1s + C1r
المفعل هو عوامل ممرضة تحوي على سطحها ثمالات المانوز	المفعل هو معقد مناعي



نتقل الآن للحديث عن السبيل الثالث من سبب المتممة..

ثالثاً: السبيل البديل¹³ Alternative Pathway

↩ **عناصره:** C3، العاملان B و D¹⁴ (FB,FD)، البروبييردين Properdin¹⁵.

بدايةً، نعرّف القاعدة العامة لتفعيل مكونات المتممة:

- لا يتم التفعيل لمكونات المتممة إلا بعد تحريض، **باستثناء** الجزيئة C3 في الطريق البديل التي تخضع لتفعيل عفوي بوجود جزيئة ماء.
- إذاً: يمكن أن يتفعل السبيل البديل بشكل عفوي، وهي خاصية هامة له.

خطوات تفعيل السبيل البديل:

1. بدايةً، تتفعل الجزيئة C3 عفويًا بوجود جزيئة ماء، كما ذكرنا، حيث تتم حلמהة C3 فتتنشط لجزيئتين C3a و C3b، والهدف من هذه العملية هو تأمين جزيئات C3b التي لها أهمية في طهي وبلعمة الجراثيم.
2. ترتبط جزيئة C3b مع العامل B، وبوجود العامل D ذو الفعالية الإنزيمية، سيتم شطر العامل B إلى جزيئتين: Bb و Ba.
3. يرتبط C3b مع Bb ويكون هذا الارتباط ضعيفاً لذلك يقوم **العامل Properdin** بتثبيت هذا الارتباط.
4. يُشكل C3b مع Bb معقد **C3-Convertase** والذي سيقود إلى تفعيل شلال يبدأ بشطر C3 جديد مرة أخرى لـ C3a و C3b، ليرتبط C3b الناتج مع عامل Bb جديد ليشكلا معقد C3-Convertase جديد يشطر بدوره جزيئة C3 جديدة إلى C3a و C3b وهكذا... ← هذا ما يدعى **بحلقة التضخيم Amplification Loop** للمتممة بحيث نحصل على جزيئات من المتممة المنشطرة فعالة بيولوجياً (سنحدث بالتفصيل عنها لاحقاً).

¹³ تابع مع الصورة في الصفحة التالية.

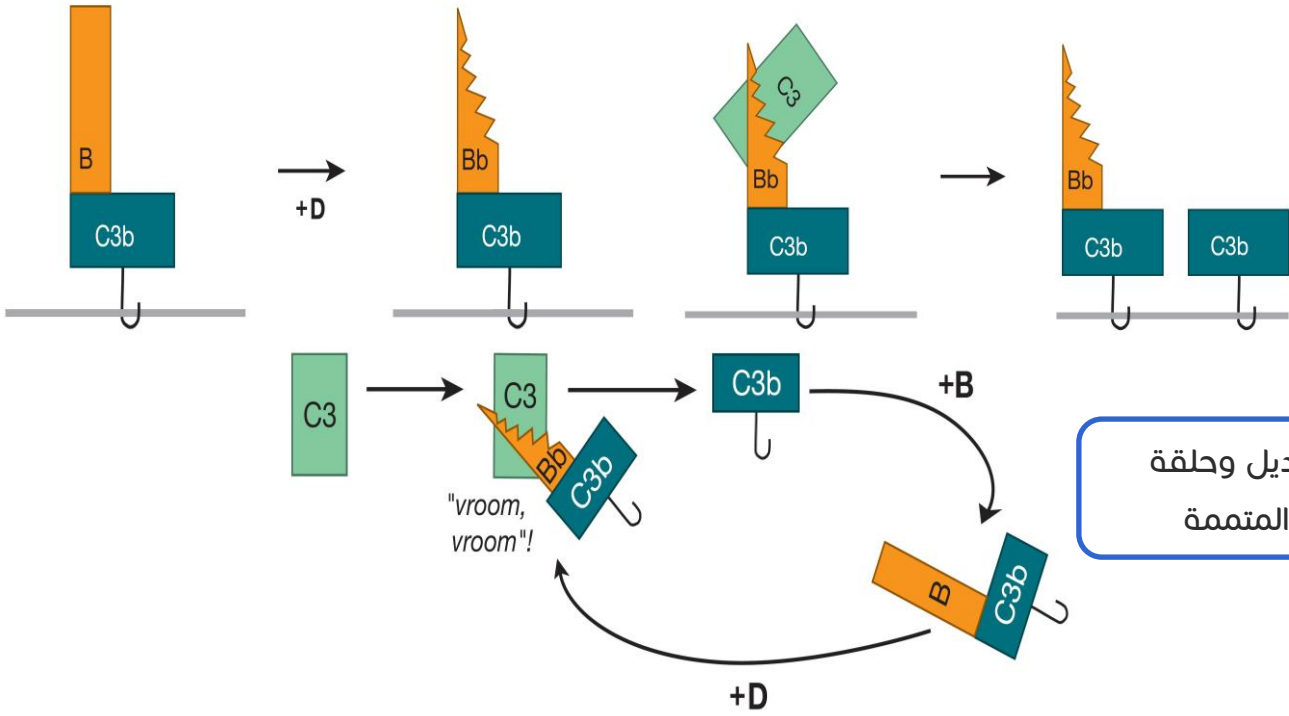
¹⁴ Factor D و Factor B.

¹⁵ لاحظ أن عناصره مختلفة تماماً عن عناصر السبيل الكلاسيكي، عدا C3 فهي العنصر المشترك الوحيد.

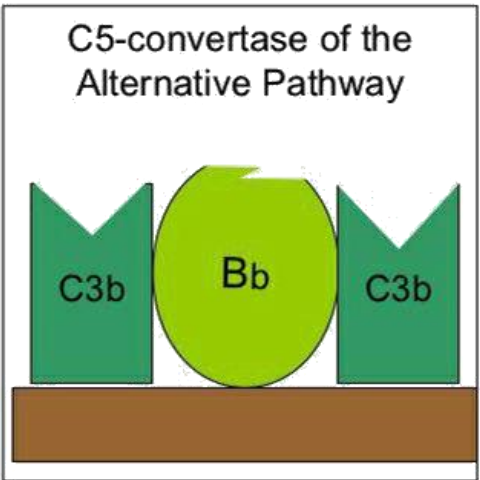
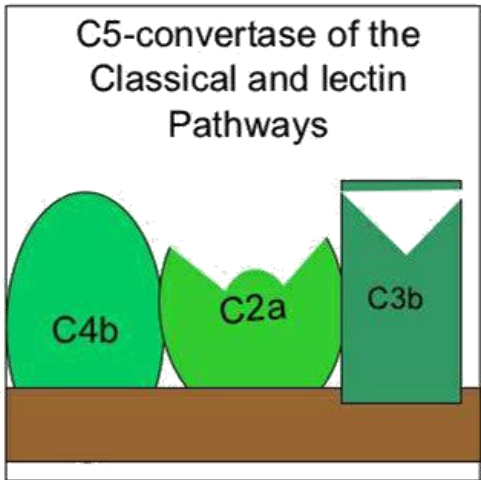
5. يتابع السبيل البديل للوصول إلى السبيل الحال وذلك بارتباط C3bBb مع C3b آخر لتشكيل المركب C5-Convertase.

نتيجة في السبيل البديل:

- C3-Convertase= C3b+Bb=C3bBb
- C5-Convertase=C3b+Bb+C3b=C3bBbC3b



السبيل البديل وحلقة تضخيم المتممة



مقارنة بين السبيل الكلاسيكي والسبيل البديل من حيث تشكيل C5 Convertase.

نواتج حلقة التضخيم Amplification Loop

❖ تراكم كميات كبيرة من العنصرين الهاميين:

• العنصر C3a.

• العنصر C3b:

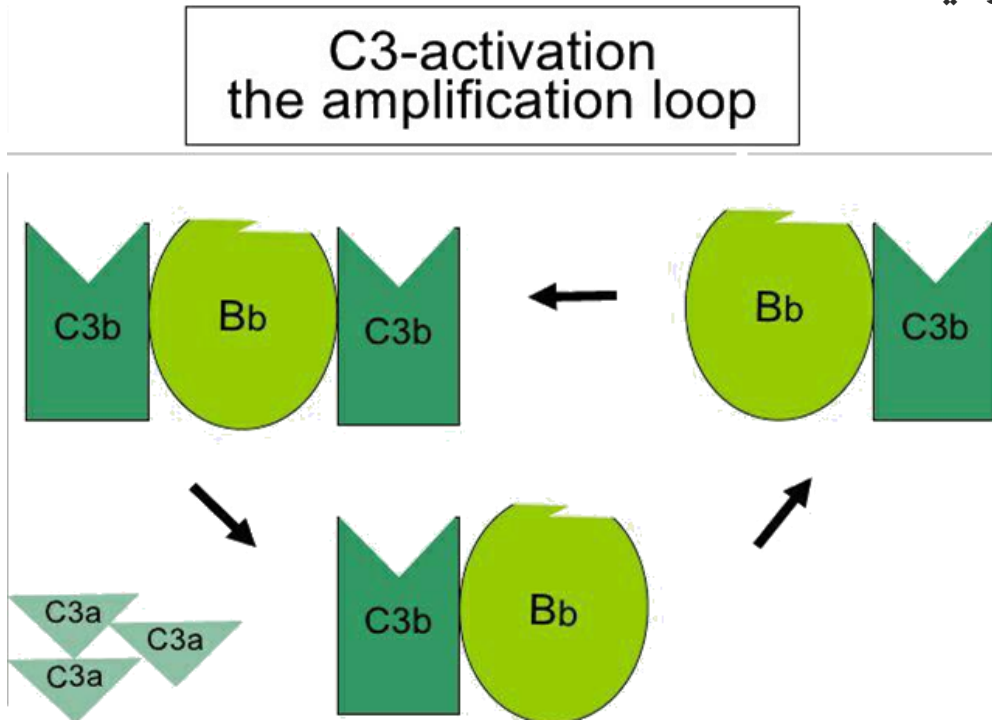
← من أهم الظاهيات¹⁶؛ يتوضع على السطوح المرصنة ويسهل عملية البلعمة.

← إن وجود هذا العنصر بالكميات المضبوطة مهم جداً من خلال عمله على العوامل غير

الذاتية، لأنه في حال عدم ضبطه بدقة فإن ذلك سيؤدي إلى استنفاد عناصر C3 من

المتعمة واصطناع C3b بشكل زائد، وهذه الزيادة الكبيرة ستؤدي إلى تراكمه على السطوح

الذاتية وأذيتها.



ملاحظة توضيحية:

- إن التقييم الراجع الإيجابي والتشغيل المستمر للسبيل البديل مناسب تماماً لمراقبة مسببات المرض، حيث أنه يكفي وجود حافز أولي صغير لإنتاج كميات كبيرة من C3b على سطح مسببات الأمراض وبالتالي تسهيل عملية البلعمة.
- لكن في حال عدم تنظيم هذه الحلقة، فإنها ستسمر بالتنشيط حتى يتم استهلاك جميع C3 المتاحة.

¹⁶ يُعد كلاً من: C3b, C2b, C4b ظاهيات هامة، لكن يكون الدور الأكبر لـ C3b بسبب وجوده بكميات أكبر (كونه يُنتج عفويًا).

لذا لابد من نواظم لهذه الحلقة لضبط هذه العمليات والحفاظ على التوازن..

ضبط التفعيل المستمر (العفوي) لـ C3 – Regulation Of C3 Activation:

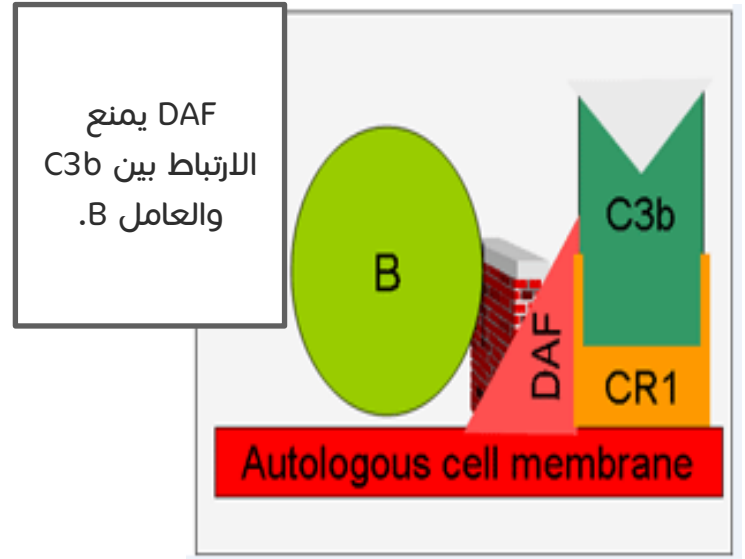
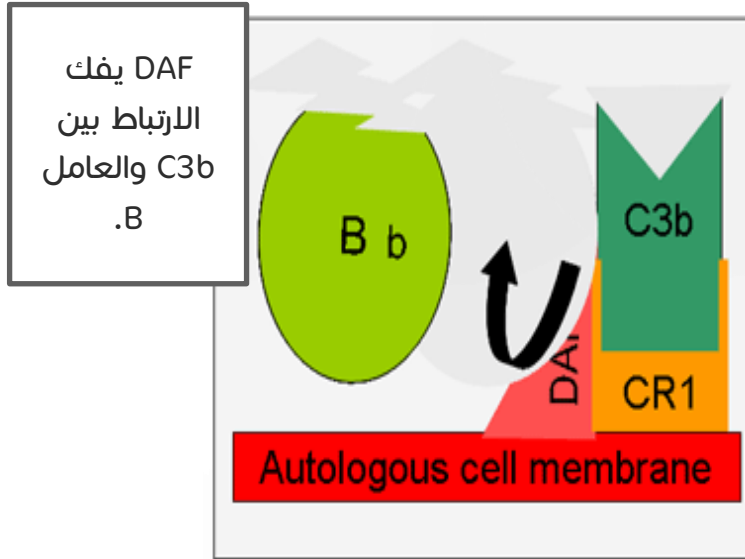
لأجل تنظيم حلقة التضخيم، توجد عدد من البروتينات التابعة للمتمة أيضاً لتوقف هذا التفاعل:

1. العامل المسرع للتخرب (DAF) (Decay Accelerating Factor):

- عند ورود C3b إلى سطح الخلية الذاتية، تتفعل البروتينات المتمة النازمة.
- حيث توجد على سطوح العديد من الخلايا **مستقبلات CR1** (مستقبل للمتمة C3b) بالإضافة لجزئية DAF التي تمنع تفعيل المتمة على سطح الخلية الذاتية.

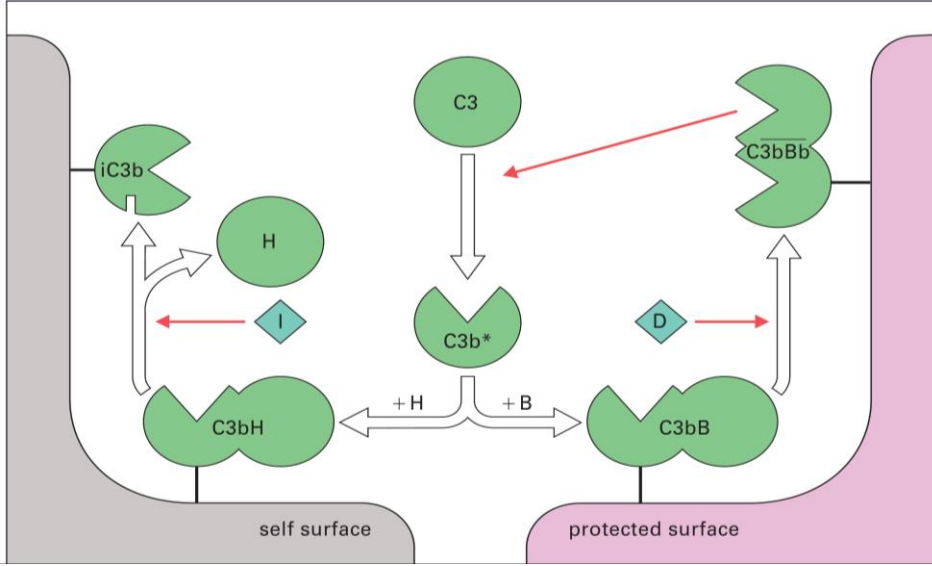
○ وذلك عن طريق آليتين:

- إما منع الارتباط: وذلك عن طريق تشكيل جدار يمنع ارتباط العامل B مع C3b، وبالتالي منع تفعيله.
- أو فك الارتباط: عن طريق فك ارتباط C3b بالعامل Bb، وبذلك نكون قد أوقفنا تفعيل المتمة.



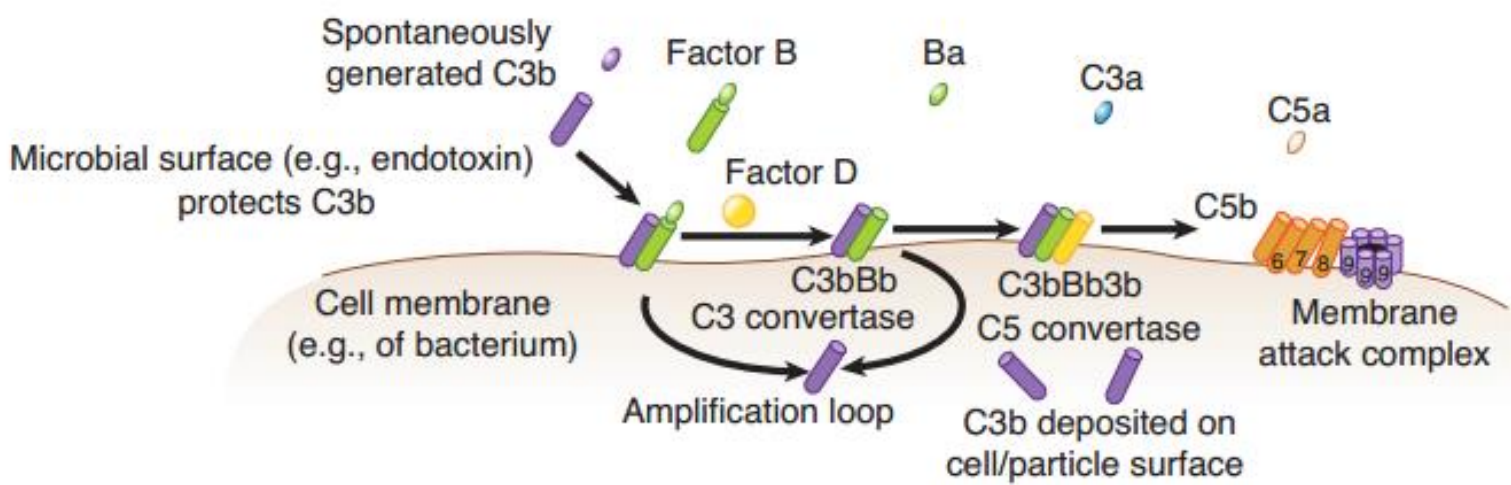
2. العامل H بمساعدة العامل المساعد (Co-Factor I) (Co-Factor I):

- يرتبط العامل H مع C3b (بدلاً من ارتباطه مع العامل B).
- وبوجود العامل المساعد (Co-Factor I) يتم تحويل C3b إلى **IC3b** أي غير فعال (Inactivated C3b).



في الشكل المجاور نلاحظ:
 يميناً: السبيل البديل لتفعيل المتممة بشكل طبيعي.
 يساراً (خلية ذاتية): تم كبح هذا السبيل بواسطة العامل H بمساعدة العامل المساعد I.

يعمل كل من Factor H و Factor I و DAF على تثبيط حلقة التضخيم.



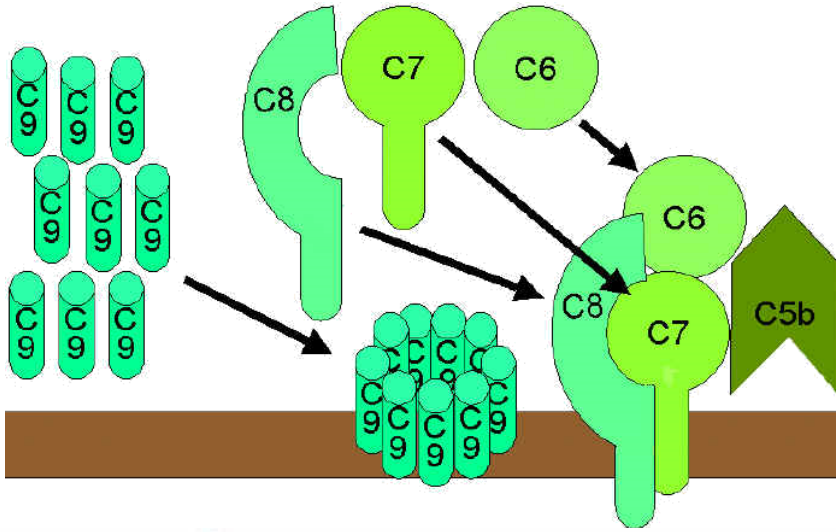
صورة توضح السبيل البديل

والآن سننتقل إلى السبيل النهائي من سبب المتممة..

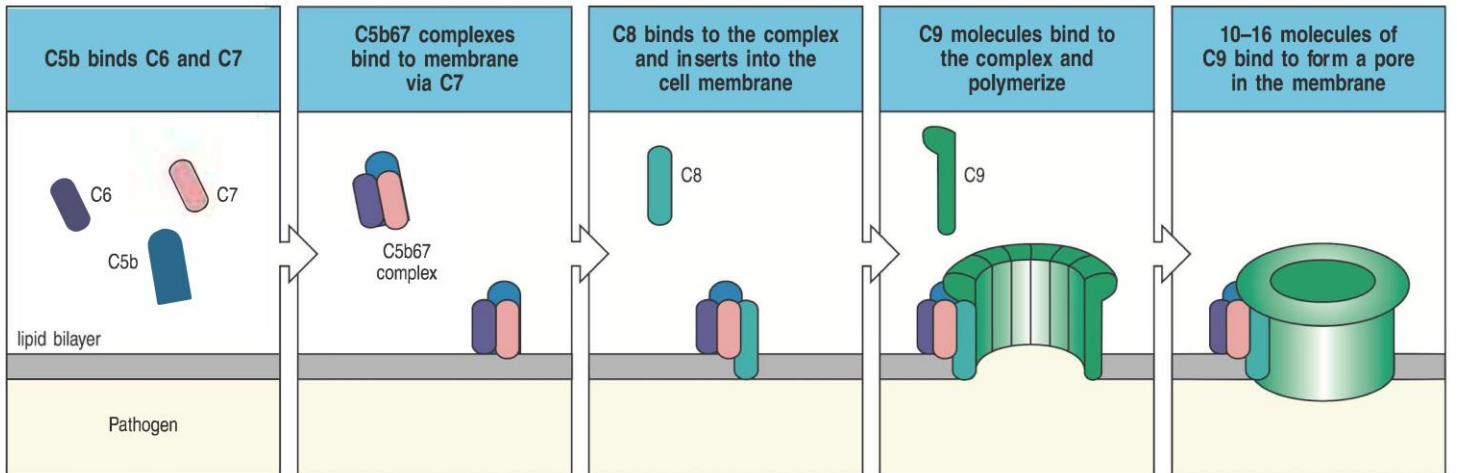
رابعاً: السبيل الحال (النهائي) Lytic Pathway

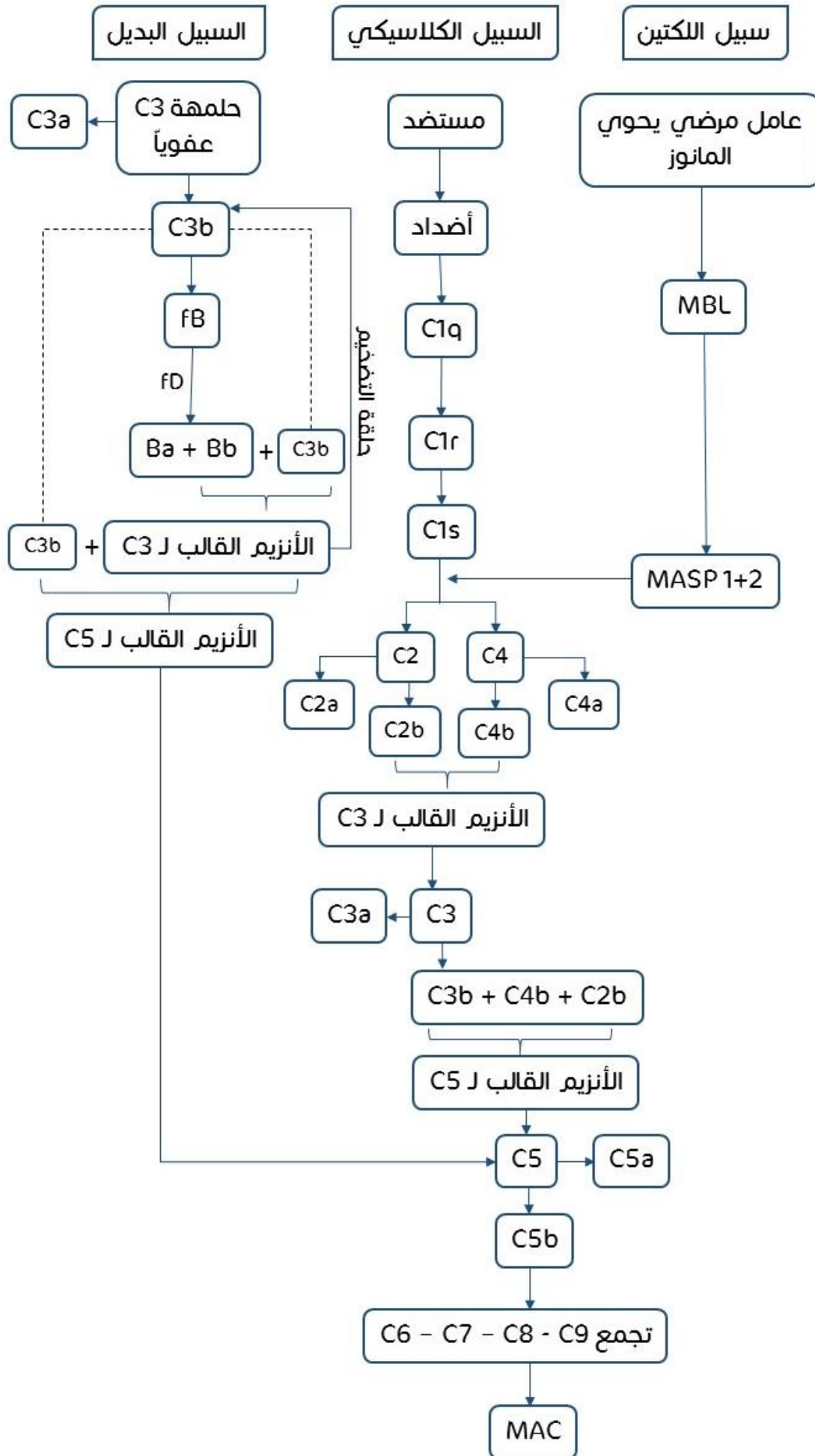
- ❖ يبدأ هذا السبيل **بتفعيل (شطر) C5** إلى C5a و C5b، وذلك عن طريق C5-Convertase الذي تم تشكيله في السبيل السابقة.
- ❖ يأتي C5b وترتبط به العناصر C6، C7، C8، أما C9 فيتجمع على شكل متماثر Polymer (أي مجموعة من جزيئات C9 المرتبطة مع بعضها)، ويتوضع المعقد السابق كله على سطح الخلية الهدف.
- ❖ يقوم هذا البوليمير (C9) بتشكيل **قناة (ثقب)** على سطح الخلية الهدف مؤدياً في النهاية إلى انحلالها (بسبب اختلاف الضغط الحلوي).

- يُطلق على الجزيئات C5b-C6-C7-C8-C9: المعقد الحال للغشاء **MAC** (Membrane Attack Complex).
- لاحظ أن العناصر 6, 7, 8, 9 لا تخضع للشطر وإنما تتجمع فقط.



المعقد الحال للغشاء MAC





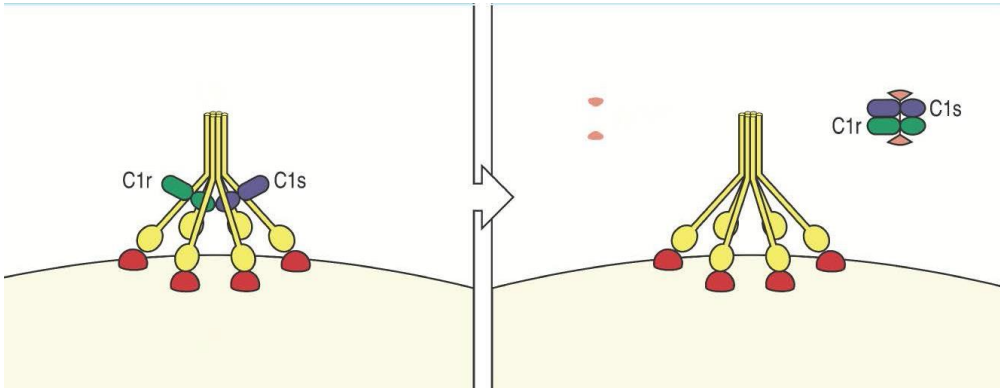
أوفرديو توضح جميع السبل السابقة ^_^

الآليات المسؤولة عن تنظيم المتممة

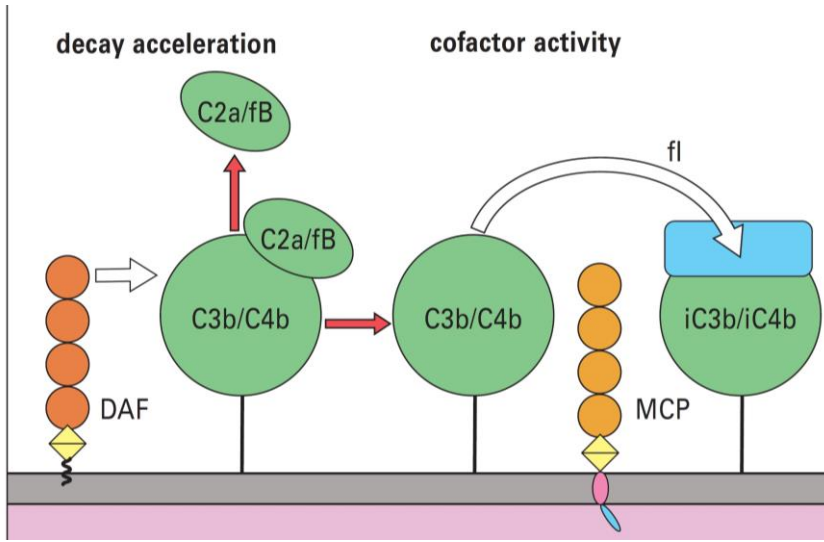
✘ فيما يلي جدول يوضح أهم البروتينات النازمة لسبب تفعيل المتممة مع وظيفة كل منها:

البروتين الناظم	مكان التأثير	آلية التأثير
C1 Inhibitor (C1INH)	السبيل الكلاسيكي	يرتبط مع C1s-C1r المفعّلين وينزعهما عن C1q ← يفكك جزيئة C1.
C4 Binding Protein (C4BP)	السبيل الكلاسيكي وسبيل اللكتين	يرتبط مع الـ C4 ومن ثم يسهّل من تحطيم C4b بواسطة العامل FI I ← يمنع ارتباط C2b و C4b يمنع تشكيل C3-Convertase.
Factor H	حلقة التضخيم في السبيل البديل	يرتبط مع C3b ← تثبيط تشكيل C3-Convertase بالتعاون مع Co-FI.
Factor I (FI)	حلقة التضخيم في السبيل البديل	له دور في تحطيم C3b و C4b.
Protein S	السبيل الحال	يمنع المعقد الحال MAC من الاندخال (الانغراس) إلى الخلية الهدف.
Homologues Restriction Factor (HRF)	السبيل الحال	يمنع تشكل المعقد الحال MAC.
CD59 (Protectin)	السبيل الحال	يمنع تشكيل المعقد الحال MAC على الخلايا الذاتية.
Membrane Co-Factor Protein (MCP)		يعمل على إبطال تفعيل C3b و C4b بمساعدة FI.
Decay-Accelerating Factor (DAF)	السبيل البديل	يفصل بين مكونات المركب C3-Convertase (Bb - C3b) أو يمنع ارتباطهما.

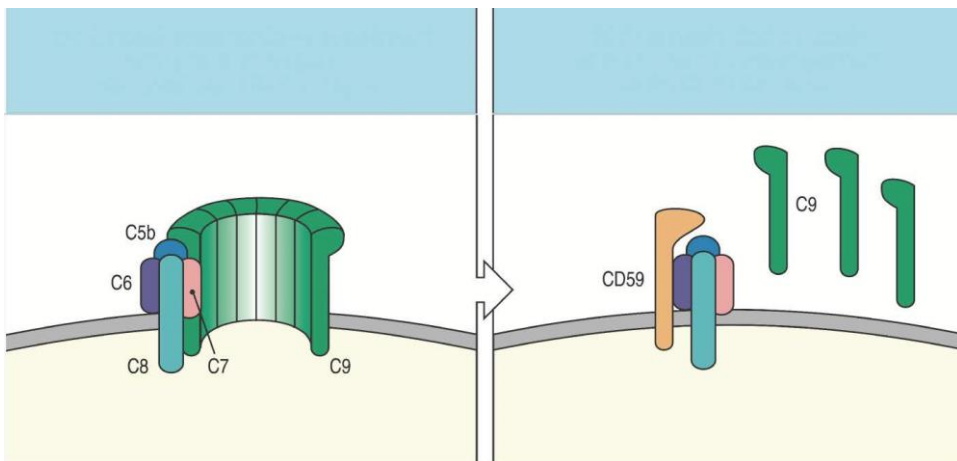
▪ تظهر أمراض المناعة الذاتية في حال عوز أي من العوامل السابقة.



آلية عمل C1INH الذي
يفصل C1s-C1r عن C1q



آلية عمل كل من:
DAF الذي يفك الارتباط بين مكونات
C3-convertase أو يمنع ارتباطهما
MCP الذي يثبط C3b و C4b
بمساعدة العامل I (fi)



آلية عمل CD59 الذي يمنع
تشكل معقد مهاجمة
الغشاء .MAC

آليات عمل المتممة

مستقبلات المتممة

حتى تقوم المتممة بوظائفها لا بد من وجود مستقبلات (CRs) Complement Receptors
نوعية لها متوضعة على سطوح العديد من الخلايا التي تتعاون مع المتممة لإتمام هذه
الوظائف، **وهذه المستقبلات هي:**

المستقبل	يتوضع على	يرتبط مع	أهم أدواره
CR1	الكريات الحمر والبيض	C3b, C4b	يلعب دور هام جداً في التخلص من المعقدات المناعية
CR2	الخلايا البائية والخلايا التغصنية الجريبية في الجريب اللمفاوي ¹⁷ (FDCs)	iC3b, C3d	يساعد الخلايا البائية في القيام بالجواب المناعي ضد العناصر (المستضدات) المحاطة Coated بعناصر المتممة
CR3, CR4	معظم الكريات البيض، وهي من جزيئات الالتصاق (من عائلة الإنتغرينات)	iC3b C3b غير الفعال ¹⁸	تساعد الكريات البيض بعملية البلعمة والتخلص من العوامل الممرضة.
C3aR	الحمضات والأسسات	C3a	تعد C3a و C5a من أهم الجاذبات الكيميائية، لذلك فإن لمستقبلاتها دوراً مهماً في جذب الخلايا المشاركة في الحدثة الالتهابية والاستجابات التحسسية ¹⁹
C5aR	العديد من الخلايا بما فيها الكريات البيض	C5a	

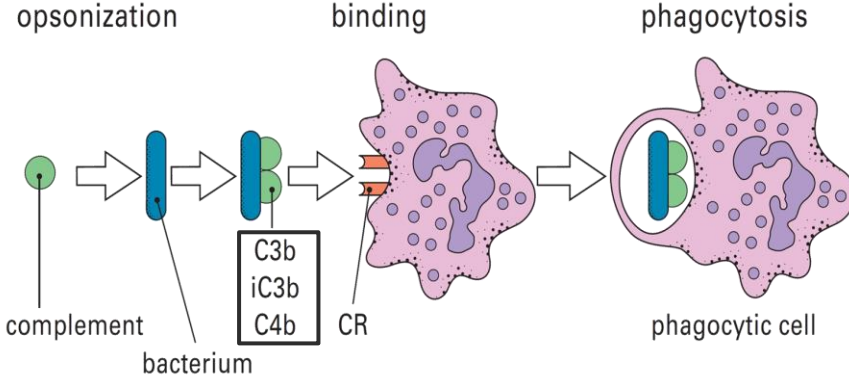
¹⁷ (FDCs) = Follicular Dendritic Cells

¹⁸ عندما نقول عن أن iC3b هو الشكل الغير فعال من C3b فنقصد أنه غير فعال في السبيل الذي يؤدي لتشكيل المعقد الحال فقط، بينما يكون iC3b فعالاً في سبيل أخرى مثل عملية الطهي Oponization.

¹⁹ لذلك فهي تشاهد بشكل كبير في حالات التآق وفرط الحساسية من النمط العاجل (الأول).

وظائف المتممة

1. تسهيل عملية البلعمة عن طريق الطهي Oponization:



يكون بارتباط العامل الممرض مع

جزيئات من المتممة وتسهيل بلعمته من قبل البالعات.

هذه الجزيئات هي:

✓ **C3b**: الناتج عن حلقة التضخيم

بكميات كبيرة، وهو عنصر أساسي من الطاهيات.

✓ **C4b**: يعد من الطاهيات أيضاً ولكن فعاليته أقل من C3b.

✓ **iC3b**: يرتبط عفويًا على سطح الخلايا الجرثومية وله دور مهم في عملية البلعمة على الرغم

من كونه غير مفعّل Inactivated.

2. حل الخلايا البكتيرية:

عن طريق **المعقد الحال MAC** الذي يتشكّل على سطح العامل الممرض ويقوم بإنشاء ثقب

في الخلية الهدف وبالتالي انحلالها.

3. الجذب الكيميائي Chemotaxis وحشد Recruitment الخلايا الالتهابية:

عن طريق **C3a و C5a** بشكل خاص، حيث تقوم هذه العناصر بـ:

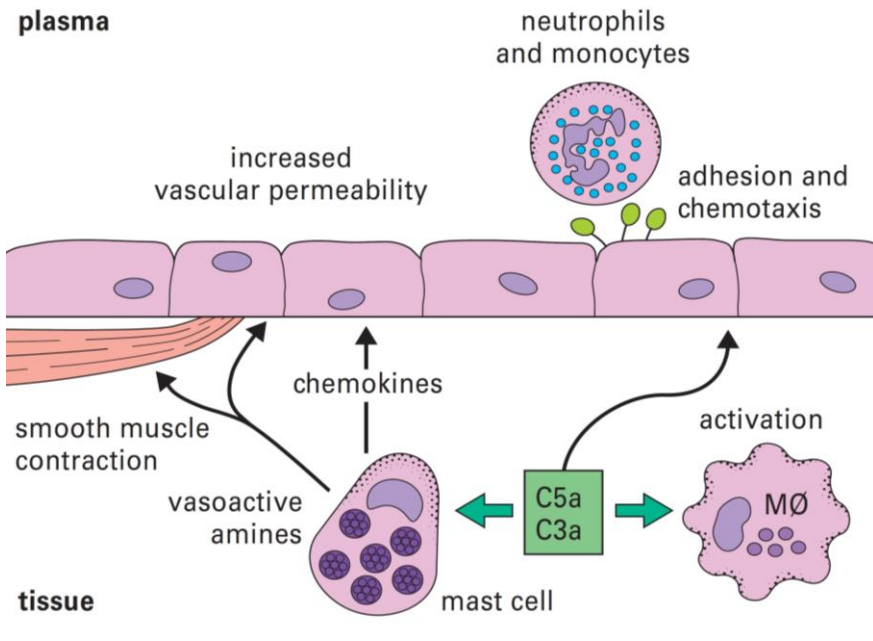
1. **جذب الخلايا البيضاء** إلى موقع الحادثة الالتهابية، وتفعيلها.

2. تحريض الخلايا البدينة Mast Cells على إفراغ حبيباتها Degranulation.

ويقود هذا إلى الظواهر التي ترافق الحادثة الالتهابية مثل: التوسع الوعائي، زيادة النفوذية

الوعائية، تقلص العضلات الملس ضمن الأوعية، زيادة تعبير جزيئات الالتصاق على خلايا بطانة

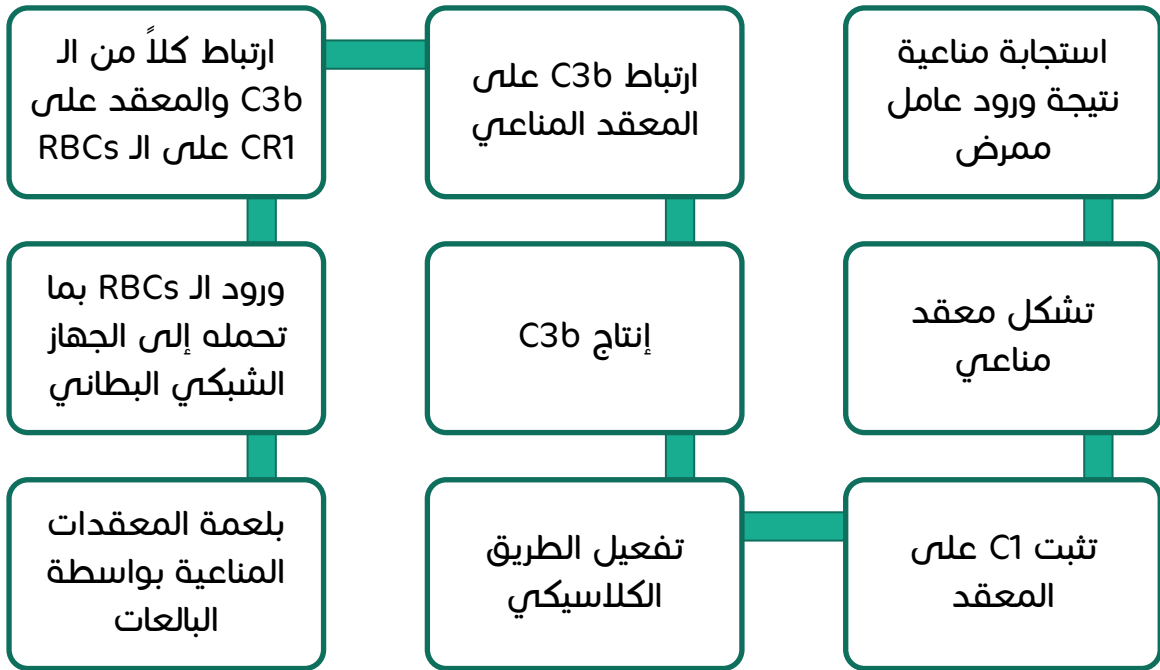
الأوعية، وبالتالي تسهيل هجرة الخلايا البيض.



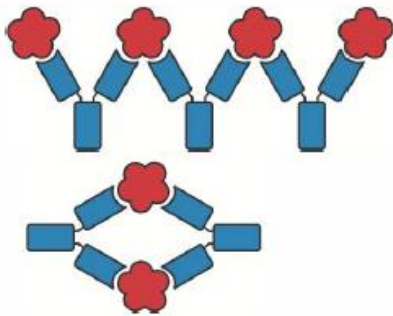
دور C3a و C5a كجاذبات كيميائية، حيث يمتلكان مستقبلات على سطح الخلايا البدينة فيقومان بتفعيلها لتحث الاستجابات الالتهابية

4. التخلص من المعقدات المناعية Clearance Of Immune Complexes:

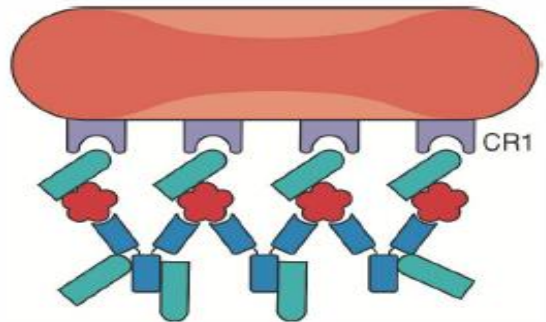
- يتشكل لدينا استجابات مناعية تجاه العديد من العوامل المرضية، مما يؤدي إلى تشكيل العديد من المعقدات المناعية (ضد-مستضد) بشكل مستمر، وإن تراكم هذه المعقدات سيؤدي إلى تفاعلها لاحقاً مع الأنسجة الذاتية مما يؤدي لأذيتها (أمراض المناعة الذاتية، فرط الحساسية..).
- هنا يأتي دور المتممة (بالإضافة للكريات الحمر) في عملية التخلص من هذه المعقدات المناعية لمنع تراكمها، ويتم ذلك بالآلية التالية:
 1. يتثبت جزيء المتممة **C1** على المعقد المناعي.
 2. يؤدي هذا الارتباط إلى تفعيل الطريق الكلاسيكي.
 3. إنتاج كميات كبيرة من **C3b** الذي يرتبط بالمعقد المناعي (تحديداً بالقطعة Fc من الضد).
 4. في الوقت ذاته، يرتبط C3b (المرتبط مع المعقد المناعي) بمستقبلاته **CR1** الموجودة على سطح الكريات الحمر.
 5. بعد أن تقوم المتممة - المرتبطة بمعقد ضد مستضد - بالارتباط بمستقبلاتها على الكريات الحمراء تقوم الكريات بالتجول وصولاً إلى الجهاز الشبكي البطاني الحاوي على تجمع من البالعات التي تملك على سطوحها مستقبلات للمتممة، تتعرف الخلايا البالعة بواسطة مستقبلاتها على المتممة وتقوم ببلعمة المعقدات المناعية وتجزئتها والتخلص منها.



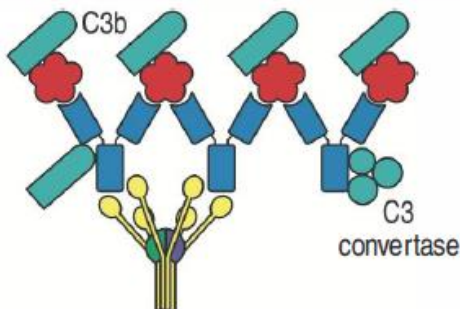
Small antigen:antibody complexes form in the circulation



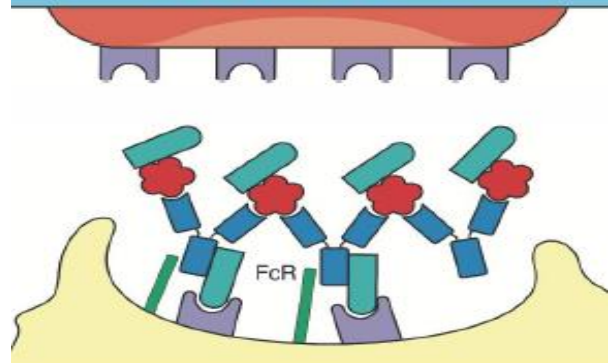
Complement receptor CR1 on erythrocytes binds the immune complexes via bound C3b

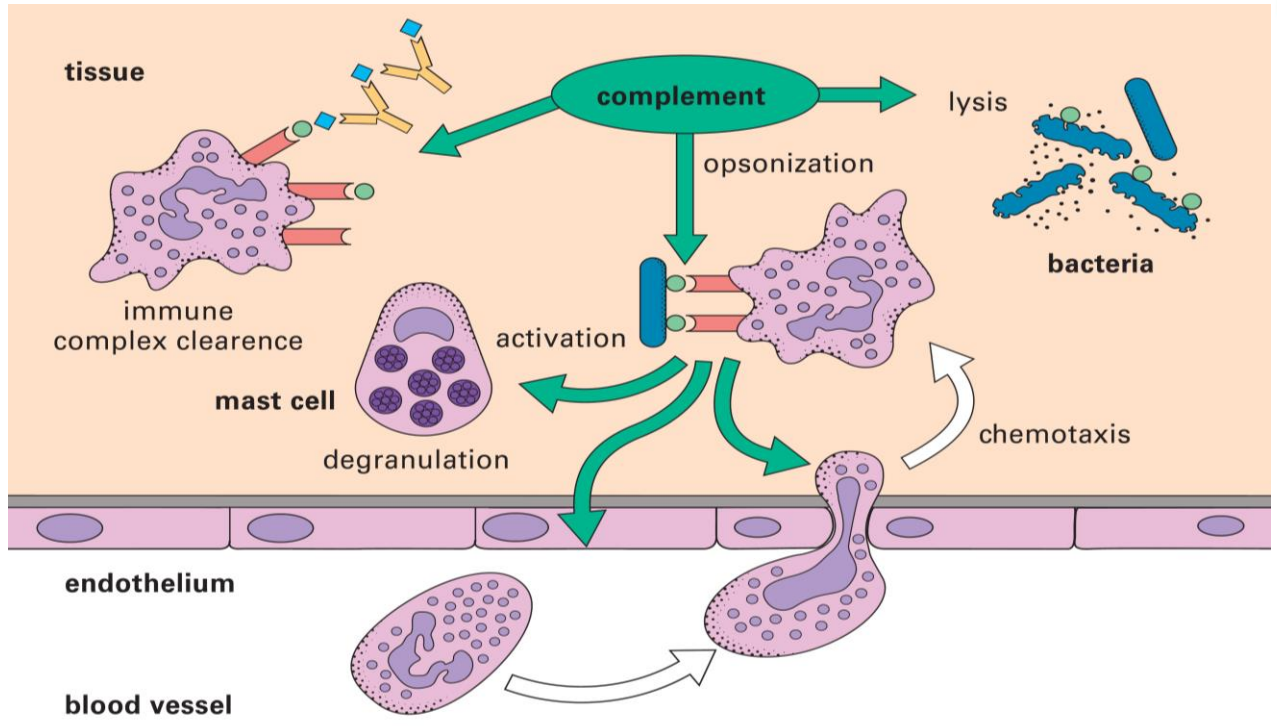


Activation of complement leads to the deposition of many molecules of C3b on the immune complex



In the spleen and liver, phagocytic cells remove the immune complexes from the erythrocyte surface





- توضح الصورة أعلاه وظائف المتممة:
1. حل Lysis العوامل الممرضة.
 2. الطهاية.
 3. الجذب الكيميائي.
 4. الاستجابة التحسسية.
 5. التخلص من المعقدات المناعية.

دور المتممة في المناعة التلاؤمية²⁰

- ❖ تتبع المتممة بشكل أساسي إلى **المناعة المتأصلة Innate Immunity**، ولكن لها دور أيضاً في المناعة التلاؤمية Adaptive Immunity.
- ❖ ويكون ذلك بتواسط الخلايا البائية، إذ تقوم المتممة بتفعيل الخلايا البائية B Cells بثلاثة أدوار هي:

7. تأثير المتممة على (الخلايا البائية غير الناضجة):

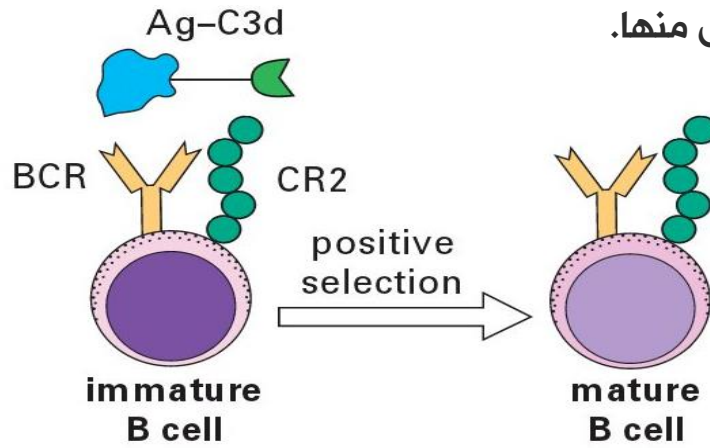
- بدايةً، تكون الخلايا البائية بحالة غير ناضجة Immature B Cells، تمتلك على سطحها مستقبلات خاصة بها **B Cell Receptors (BCRs)** (شكلها يشبه شكل الضد ولكنه مرتبط بالخلية وليس منفصل عنها)، بالإضافة إلى مستقبل من مستقبلات المتممة **CR2**.

²⁰ ذكر في السلايدات لكن لم تتطرق الدكتورة.

- وعند وجود مستضد Antigen مرتبط بـ **C3d** (وهو أحد مشتقات المتممة)، ستقوم الخلية البائية غير الناضجة باستقبال إشارتين إحداهما من **مستقبل الخلية البائية** نفسها، والآخر من **مستقبل المتممة**.

- تكون هاتان الإشارتان كافيتين لتحويل هذه الخلية البائية غير الناضجة إلى خلية ناضجة Mature B Cell، وبالتالي تصبح قادرة على الاستجابة المناعية تجاه المستضدات وهذا ما نسميه **الانتقاء الإيجابي Positive Selection**.

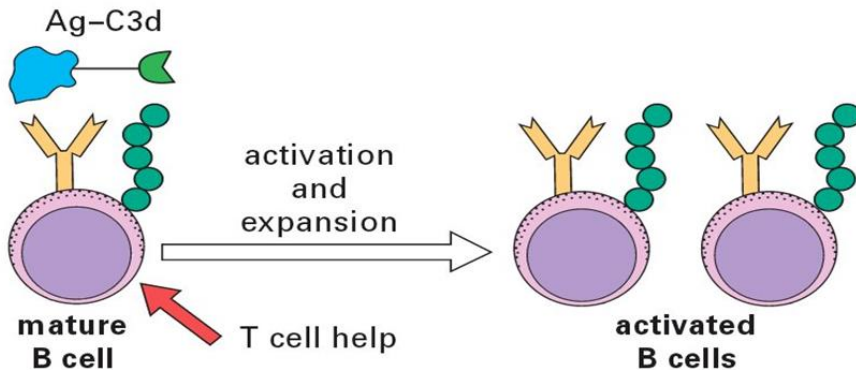
- فالخلية البائية يتم انتقاؤها إذا كانت **قادرة** على التعرف على المستضد، أما إذا لم تكن قادرة على ذلك يتم التخلص منها.



لاحظ وجود BCR و CR2 على سطح الخلية البائية، وأيضاً المستضد المرتبط بـ C3d، فتخضع الخلية البائية غير الناضجة لعملية انتقاء إيجابي وتتحول لخلية بائية ناضجة

2. تأثير المتممة على الخلايا البائية الناضجة:

- كما في الخلية البائية غير الناضجة، تحوي الخلية الناضجة على سطحها مستقبل لها BCR ومستقبل للمتممة CR2.
- وعند وجود مستضد Ag-C3d، **وبمساعدة الخلايا التائية المساعدة** تستطيع المتممة أن **تفعل** الخلايا البائية الناضجة وتسمح لها بالتكاثر والانقسام والاستجابة المناعية ضد المستضدات.

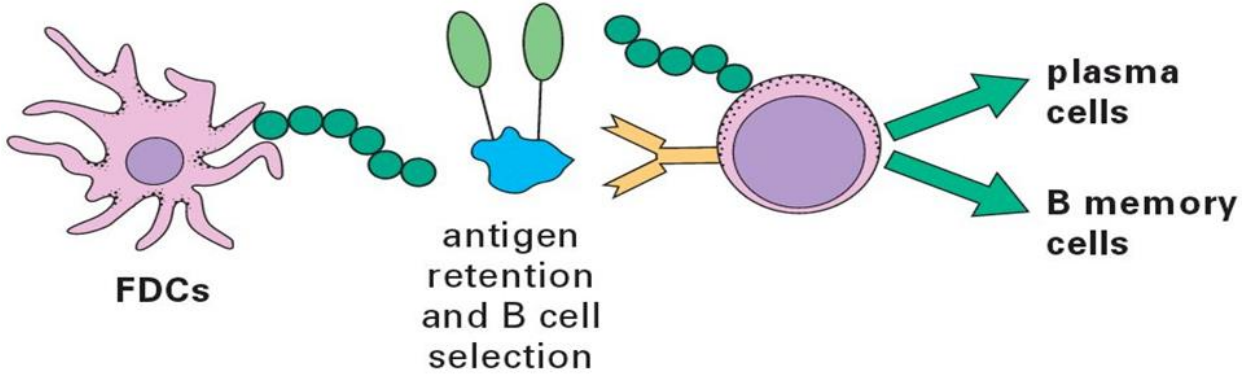


لاحظ أن المتممة قامت بتفعيل وتحفيز تكاثر الخلايا البائية الناضجة (بمساعدة من الخلايا التائية)

3. دور المتممة في العقد اللمفاوية:

- كما نعلم، تحوي هذه العقد ما يسمّى بالخلايا التغصنية الجريبية Follicular Dendritic Cells (FDCs).
- تمتلك هذه الخلايا مستقبلات للمتممة (CR2)، وبوجود المستضد Ag-C3d والخلايا البائية بالجهة المقابلة تكون الخلايا التغصنية قادرة على أن تقدم المستضد (المرتبط بالمتممة) للخلايا البائية، ويؤدي ذلك لانقسام الخلية B إلى خلايا بلازمية (مفعلة ومنتجة للأضداد)، وخلايا ذاكرة.

3

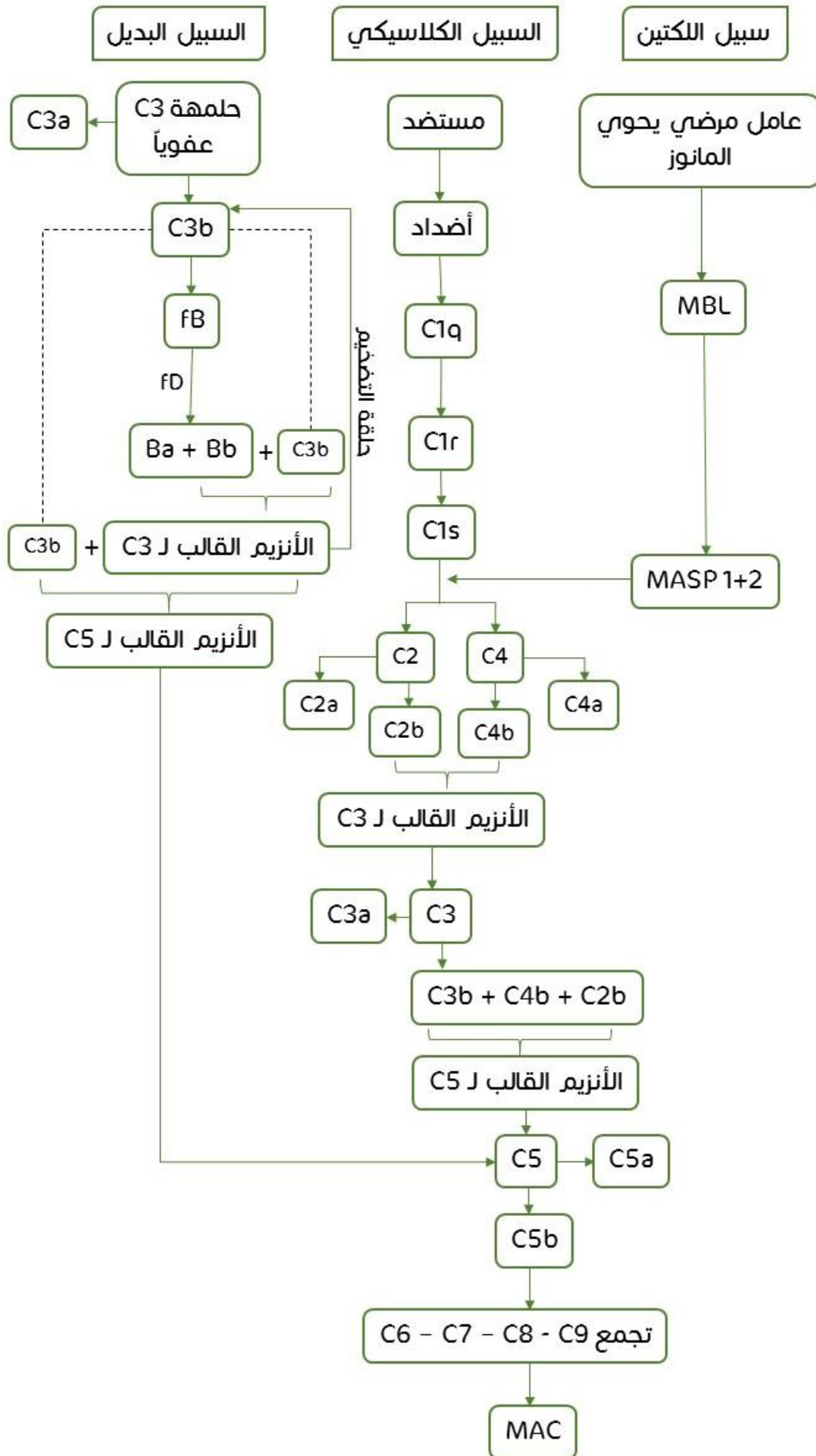


المتممة في العقد اللمفاوية تحفز تقديم المستضد للخلايا البائية وانقسامها إلى خلايا بلازمية وخلايا ذاكرة



فيديو يشرح جميع الأفكار التي قد مرت معنا

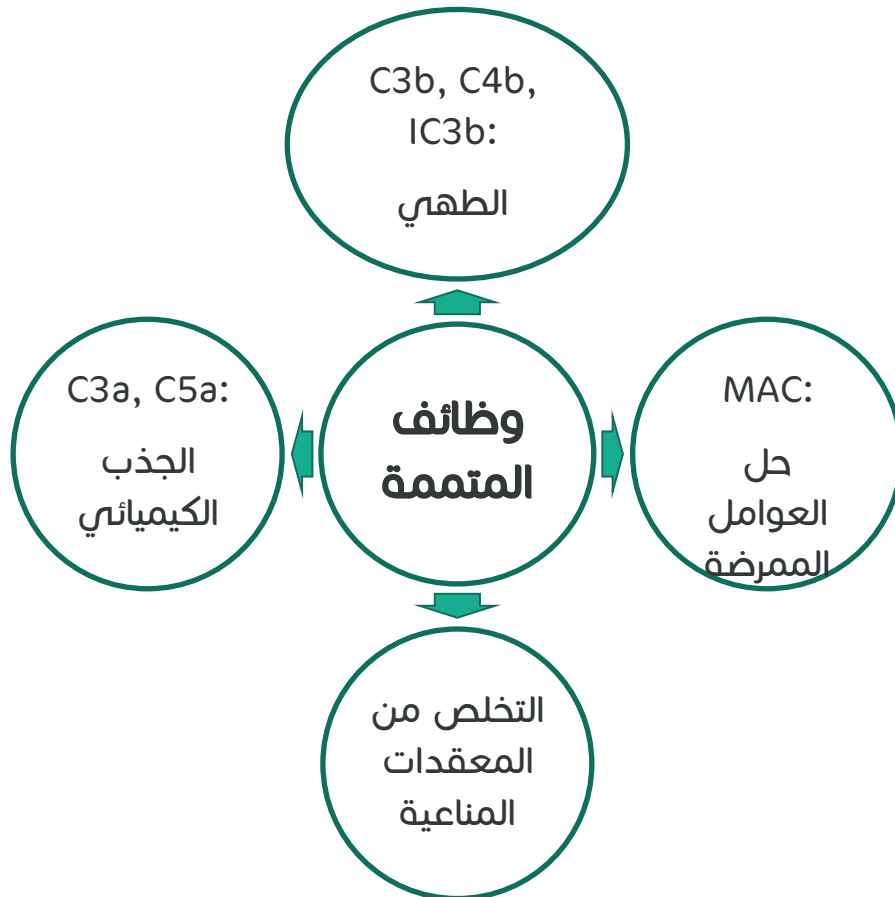
Overview

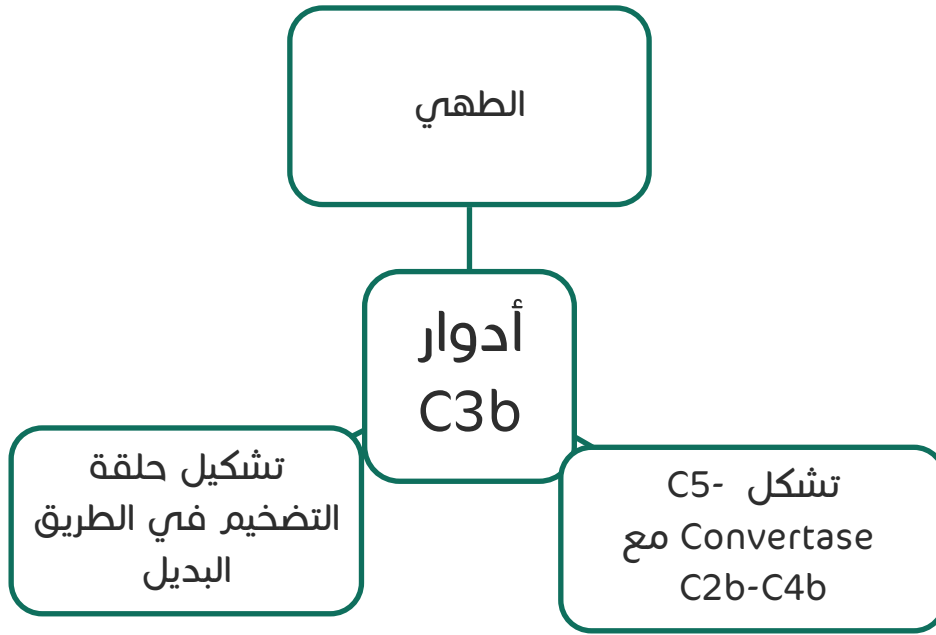


السبيل البديل	السبيل الكلاسيكي (واللكتين)	
C3b+Bb	C4b+C2b	C3 Convertase
C3b+Bb+C3b	C4b+C2b+C3b	C5 Convertase

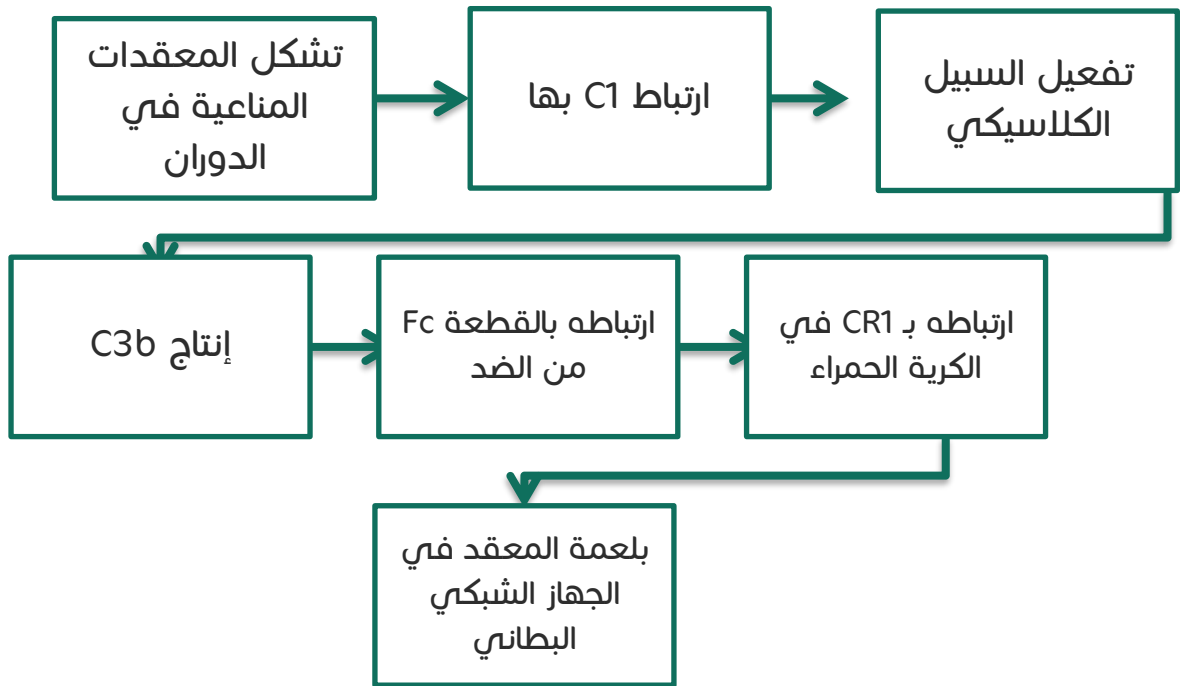
Functional protein classes in the complement system	
Binding to antigen:antibody complexes and pathogen surfaces	C1q
Binding to carbohydrate structures such as mannose or GlcNAc on microbial surfaces	MBL Ficolins Properdin (factor P)
Activating enzymes*	C1r C1s C2a Bb D MASP-1 MASP-2 MASP-3
Surface-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 CR1g
Complement-regulatory proteins	C1INH C4BP CR1/CD35 MCP/CD46 DAF/CD55 H I P CD59

السبيل الكلاسيكي Classical Pathway	سبيل اللكتين Lectin Pathway
يتفعل عن طريق الارتباط مع المعقد المناعي ضد-مستضد	يتفعل عن طريق عوامل ممرضة تحتوي زمرة المانوز في جدارها
يتعرف عليها المركب C1 عن طريق تحت الوحدة C1q	يتعرف عليها اللكتين الرابط للمانوز MBL
C1s - C1r بروتينات ذات فعالية أنظيمة حيث يقوم C1s بشطر C4 إلى C4a و C4b	MASP2 - MASP1 بروتينات ذات فعالية أنظيمة تقوم بشطر C4 إلى C4a و C4b





التخلص من المعقدات المناعية:



نصل وإياكم إلى نهاية محاضرتنا.. لا تنسونا من صالح دعائكم ^ _ ^