أ.د.علي نعيم سلمان

قسم علوم الحياة

كلية التربية للعلوم الصرفة- جامعة ذي قار

مناعة محاضرة رقم -5-

جهاز (نظام) المتمم او المكمل The Complement System

ان تكون وارتباط جسم مضاد نوعي مع جسم غريب (مستضد غريب) فيما يعرف بمعقد الجسم المضاد والمستضد (Ab-Ag complex) لا يؤدي بالضرورة الي تحطم او القضاء علي الجسم الغريب ، ولكن في الواقع يعمل الجسم المضاد الذي يرتبط او يتفاعل مع المستضد كعلامة (او واسم) (label) لتميز المستضد علي انه مادة غريبة وهدف للتحطيم، فمثلا عندما يغلف او يكسي (coated) اي جسم غريب بجسم مضاد من نوع IgG فأن الجسم الغريب يكون هدف اكثر قابلية للمهاجمة والبلعمة بواسطة الخلايا الاكولة.

هناك جهاز مناعي اخر يستجيب للتنشيط او التفعيل بواسطة المعقدات المناعية (من نوع IgG او IgM غالباً)، يسمي بجهاز المتمم او المكمل، يساهم في تنشيط عملية البلعمة وتحطيم الغشاء الخلوي للجسم الغريب، ويعتبر عمل المتمم كمتمم او مكمل لعمل الاجسام المضادة علي نحو ما، ومن هنا جاء اسمة.

المتمم هو مصطلح شامل لوصف مجموعة من بروتينات البلازما (الانزيمات) والاغشية تلعب دور مهم في دفاعات العائل، التي يؤدي تنشيطها الي حدوث جملة من التفاعلات المتتالية التي تكون علي هيئة سلال من التفاعلات (Cascade Reaction) مثل تفاعلات عملية التجلط، وتؤدي الي تخريب جدار الخلية وتحطيم الخلية او الاحياء الدقيقة الغازية، ولكن تفعيل المتمم يجب أن يكون منظم ومسيطر علية، واذا لم يتم ذلك، فأن تنشيط المتمم الغير مسيطر علية قد يؤدي الي عواقب خطيرة وتحطيم او تخريب هائل للخلايا.

تشكل بروتينات المتمم حوالي 10% من جملة بروتينات المصل، ويعتبر المكون C3 هو الاعلي تركيز من بين مكونات المتمم حيث يبلغ تركيزة في حدود 1.5 ملجم/مل.

يعرف المتمم علي انه عبارة عن مجموعة معقدة من البروتينات او البروتينات السكرية توجد بشكل طبيعي في بلازما الانسان وكل الثديات الاخري وكذلك في الحيوانات الدنيا (lower animal) والطيور والاسماك والبرمائيات. وبشكل عام يؤدي جهاز المتمم ثلاثة وظائف اساسية في جسم العائل هي:-

1. وظيفة الابسنة (Opsonic function)، أي التوسط (mediate) في عملية الابسنة (الاعداد للبلعمة) (opsonization)، والتي يتم فيها تحضير الخلايا الغريبة والجراثيم والفيروسات والفطريات ..الخ لعملية البلعمة. هذه العملية تشمل تغطية (تغليف) (coating) الجسيمات الغريبة (foreign particles) بجزيئات (شدف) (fragments) نوعية من بروتينات المتمم، التي يتم تميزها بواسطة مستقبلات خاصة لتلك الشدف موجودة علي الخلايا البلعمية. الارتباط بهذه المستقبلات يؤدي الي ارتباط (تماس) هذه الجسيمات بجدار (غشاء) الخلية البلعمية، وهذه الخطوة تعتبر اول خطواط عملية البلعمة.

2- وظيفة التسمم الخلوي (Cytotoxic function) حيث ينتج عن ذلك تحلل الخلايا، الجراثيم، والفيروسات.

3-الوظيفة الالتهابية (Inflammatory function):- تنشيط جهاز المتمم يؤدي إلي تحرير الهستامين من الخلايا الصارية والخلايا البيضاء القاعدية، كما انها تحفز الاستجابة الالتهابية.

يعتبر المتمم نظام قائماً بذاتة يتكون من اكثر من 30 بروتين سكري منها 9 بروتينات اساسية يرمز لها بالحرف اللاتيني C والارقام العربية من 1 الي 9، غير أن المكون الاول (C1) وجد بأنه يتكون من ثلاثة عناصر بروتينية مرتبطة مع بعضها برابطة من يونات الكالسيوم وهي C1q وC1r وC1s. اضافة الي ذلك توجد عناصر بروتينات المتمم الكابحة (**المثبطة**) (Inhibitors) مثل مثبط المكون (C1 inhibitor C1)، وfactor I **والبروتينات المنظمة** (regulatory proteins) والتي تشمل كل من الـC4-binding protein وfactor H وايضاً عناصر المسلك البديل التي تشمل العامل ب (Factor B) والبروبروودين (Properdin) والعامل د (Factor D).

توجد بروتينات المتمم في المصل في صورة غير نشطة (خاملة)، وبعد تنشيطها تعمل هذه البروتينات (تتفاعل) علي هيئة شلال بالتعاقب التالي C1، C4، C2، C3، C5، C6، C7، C8، وC9، والتي يتم تنشيطها عادتا بمعقد الاجسام المضادة والمستضدات (Ab- Ag complex).

يتميز تنشيط المتمم بطريقين الاول يسمي المسلك التقليدي لتنشيط (او تفعيل) المتمم (Classical pathway of complement activation) والطريق الثاني هو المسلك البديل لتنشيط المتمم (Alternative pathway of complement activation) .

تصنيف مكونات المتمم:-

مكونات المسلك التقليدي علمت بالحرف اللاتيني C و بالارقام العربية من 1 إلي 9 ، وجاء هذا الالترقيم حسب تسلسل التعرف عليها. وعليه رقمت مكونات المتم في المسلك التقليدي على النحو التالي C1، C4، C2، C3، C5، C6، C7، C8، وC9. في حين **ان مكونات المسلك البديل** اعطيت احرف (مثلا B، D،وP). بعض المكونات يطلق عليها عوامل (factors) مثل العامل B- (factor B))، العامل D- (factor D))، والعامل- P (factor P)) . وكل الارقام والاحرف بالوضعية المشار اليها اعلاة تشير إلي ان المكون غير منشط (أي في صورته الخامله). وبالمقابل المكون المنشط توضع علية شرطة (bar) في الاعلي للاشارة إلي انه منشط (مثلا -- C1، C1r، C3b،وBb)، وللاشارة إلي الشدف المنفصلة من المكون الرئيسي يستعمل الحرف اللاتيني الصغير مثلا C3a، وC3b، تمثل شدف للمكون C3. المكون C3b الغير منشط يشار اليه علي النحو التالي iC3b.
السلاسل الببتيدية لبروتينات المتمم يشار اليها بالاحرف الاغريقية الفا (α)، وبيتا (β) بعد اسم المكون (مثل C3α، وC3β هي السلسة الفا والسلسة بيتا للمكون C3).
مستقبلات اغشية الخلايا للمتمم يشار اليها بالمختصرات التالية:- CR1، CR2، CR3، وCR4.

الخصائص العامة للمتمم The general properties of complement :-

1- تلعب دور فعال في تحطيم (تحلل) الغشاء الخلوي لخلايا الاجسام الغريبة (الجراثيم) والخلايا الذاتية الغير طبيعية او التي اصبحت هرمه. وتعتبر كل الخلايا الدموية والبكتريا السالبة الجرام (gram -ve bacteria) هي الاكثر هشاشية وسهلة التحطيم بواسطة التحلل المناعي المعتمد على المتمم, بينما تعتبر الخمائر (yeasts) والعفن (mold) والعديد من البكتريا الموجبة الجرام (gram +ve bacteria) ومعظم خلايا النباتات والثديات مقاومة لتحلل المناعي المعتمد علي المتمم.
2- تتحطم وتتلف مكونات بروتينات المتمم بالتسخين لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة 56 مئوية، وكذلك عند تخزينها لمدة طويلة في درجة حرارة منخفظة.
3- يوجد المتمم في امصال (بلازما) جميع الثديات والحيوانات الدنيا والاسماك والطيور البرمائية كما ان مناسيبها لا تتغير بعمليات التمنيع او التطعيم.
4- توجد بروتينات المتمم في كل سوائل الجسم عدا سائل النخاع الشوكي.
5- IgM وIgG هي الاجسام المضادة الوحيدة القادرة علي تنشيط المتمم، بينما لا تستطيع الاجسام المضادة الاخري فعل ذلك، علي الرغم من أن المتمم تستطيع الارتباط مع جميع معقدات الاجسام المضادة والمستضدات، حتي وأن كان ليس هناك حاجة لوجودها او مشاركتها او ليس بالامكان تنشيطها. علما بأن الاصناف الفرعية للجلوبيولين المناعي IgG ليست متساوية في قدرتها علي تفعيل المتمم حيث يعتبر الصنف الفرعي IgG3 الأكثر فاعلية بالمقارنة بالاصناف الفرعية الاخري للـIgG، علما **بأن الصنف الفرعي IgG4 ليست له القدرة علي تفعيل المسلك البديل لتفعيل المتمم وكذلك الاجسام المضادة من الصنف IgA وIgD وIgE** هي الاخري غير قادرة اطلاقا علي تفعيل المسلك البديل لتفعيل المتمم، **ولكن يعتقد بأن الجسم المضاد من الصنف IgA قادر بشكل ما علي تفعيل المسلك البديل للمتمم.**
6- يمكن أن يتم تنشيط المتمم بغير التفاعلات المصلية (معقدات الاجسام المضادة والمستضدات) كما في المسلك البديل لتفعيل المتمم (او مايسمي بمسلك البروبريدين properdin activation)، ففي هذا المسلك يمكن أن يبدأ تنشيط المتمم بفعل معقدات السكريات المتعددة او البروتينات الدهنية او الانزيمات.
7- جزء من مكونات جهاز المتمم (بعد التفعيل) تساهم في اعداد البلعمة او ما يسمي بالابسنة (opsonization) والجدب الكيميائي (chemotaxis) والالتصاق المناعي (immune adherence) والتأقي (anaphylatoxin) ومعادلة الفيروسات (neutralization virus) ووظائف فيسلوجية اخري عديدة.
8- المتمم يتكون من 9 معقدات بروتينية رئيسية تعمل بالتعاقب المتتالي عند تفعيلها، وجميعها تشترك في تفعيل المسلك التقليدي، فحين 6 منها فقط تشترك في تفعيل المسلك االبديل، بالأضافة الي البروتينات المنظمة والكابحة.

المسلك التقليدي لتنشيط المتمم

The Classical Pathway of complement activation

يتم تنشيط المسلك التقليدي للمتمم بواسطة معقدات الاجسام المضادة والمستضدات، ويشترك في هذا المسلك جميع البروتينات الرئيسية للمتمم، وتقسم مكونات بروتينات المتمم في عملها في خلال التنشيط الى ثلاثة مجموعات هي كالتالي:-

1- **وحدة التميز The Recognition Unit**:-

المكون C1 من مكونات المتمم يعتبر هو وحدة التميز الذي يستطيع التعرف والارتباط مع المعقد المناعي (Ag-Ab complex) عند الجزء Fc من الجلوبيولين المناعي وبالتحديد في الحقل CH2 للجسم المضاد IgG والحقل CH3 للجسم المضاد IgM، علما بأن الاجسام المضادة IgG4، IgA، IgD، وIgE غير قادرة اطلاقا على تنشيط المتمم.

يبلغ الوزن الجزيئي للمكون C1 حوالي 600000 دالتون، وهو يتألف من 3 جزيئات بروتينية (جزيئات فرعية subunit) هي C1q وC1r وC1s مرتبطة مع بعضها بأيونات الكالسيوم، واذا ما تمت ازالة الكالسيوم من المكون C1 بمواد مانعة لتجلط مثل الـEDTA فأن المكون C1 يتحلل الي الثلاثة جزيئات (شدف) المذكورة اعلاه، ولهذا تعتبر ايونات الكالسيوم ضرورية لتماسك المكون C1. تختلف جزيئات المكون C1 في الحجم والصفات الكيميائية ويعتبر الجزئ C1q اثقلها حيث يبلغ وزنه الجزيئي حوالي 410000 دالتون وتركيزة في المصل يبلغ حوالي 150 ميكروجرام / مل، بينما الوزن الجزيئي للجزيئين C1r وC1s فهو متساوي تقريبا حيث يبلغ حوالي 83000 دالتون لكل جزئ منهما، ويبلغ تركيز كل جزء منهما في المصل حوالي 50ميكروجرام/مل. الجزئ C1q يعمل كوحدة لتميز، وبالتالي له القدرة علي الارتباط مع المعقد المناعي للاجسام المضادة عن طريق مستقبلات المتمم Fc وبالتحديد في جزئ الجلوبيولين المناعي IgM، وIgG.

يبداء تنشيط المسلك التقليدي للمتمم عندما يتعرف الجزئ C1q (الجزئ C1q توجد علية 6 مناطق ارتباط مع المنطقة Fc) ويرتبط مع المنطقة Fc في الحقل CH2 من الجسم المضاد IgG او الحقل CH3 في الجسم المضاد IgM المرتبطة مع مستضد خلوي .ارتباط الجزئ C1q مع الجسم المضاد يؤدي الي احداث تغيرات في طبيعة المكون C1 مؤدياً الي تنشيط الجزئ الفرعي C1r (محولة الي شكل نشط انزيمياً) (C1r sub-unit) والذي بعد ذلك ينشط C1s بشق ببتيد منها (which then activates the C1s subunit by cleaving a peptide from it) . المعقد الناتج والذي يبقي مرتبط بسطح الخلية الهدف (target cell surface) يسمي مؤستر الـ C1 (C1 esterase)). مع ملاحظة بأنة مطلوب جزيئتين من Fc لحدوث تنشيط المتمم، وبالتالي يتطلب وجود جزيئتين من الجسم المضاد نوع IgG مرتبطة علي موقعين مستضدين متجاورين علي الخلية الهدف، بحيث يساهم كل منهما بمنطقة واحدة من Fc، حيث انه اذا كان هناك جزيئتين من الـIgG مرتبطين علي موقعين متباعدين علي الخلية سيكونان غير قادران علي بدية تفعيل تنشيط المسلك التقليدي للمتمم، بينما يتطلب وجود جزء واحد من الجسم المضاد نوع IgM لتفعيل المتمم بسبب احتواء هذا الجسم المضاد علي خمسة اجزاء من الـFc. الاجسام المضادة من نوع IgG و IgM تكون غير قادرة علي تنشيط المتمم عندما تكون في صورة حرة اي قبل ارتباطها مع مستضد وعائد ذلك الي أن المنطقة القابلة للأرتباط بالمستضد (Fab region) تكون مخفية عن المتمم بسبب حركتها المستمرة قبل ارتباطها مع المستضد، ولكن بعد الارتباط مع المستضد تصبح هذه المنطقة مستقرة، مما يجعل المنطقة القابلة لتبلور (Fc) مكشوفة وتتيح للجزئ C1q التعرف عليها والارتباط بها. المكون C1 في المصل في الحالة الطبيعية يتم منع تنشيطة بواسطة بروتين يسمي مثبط الـC1 (C1-inhibitor) ، الذي يرتبط مع المكون C1 الاصيل (C1 Native) ويمنع تنشيطه التلقائي ، كما أنة يرتبط مع C1r وC1s المنشطين ليمنع فرط تنشيطهما (preventing over activation) وايضا لأزالتهما من المعقد المناعي، ويتم التغلب علي تأثير مثبط الـC1 بوجود منشطات المتمم مثل المعقد المناعي (Activation of C1 in normal serum is prevented by a protein called C1 inhibitor).

2- **وحدة التنشيط The Activation Unit** :-

وحدة التنشيط تتكون من المكونات التالية C4 وC2 وC3.

المكون C4 عبارة عن بروتينات من نوع بيتا جلوبيولين (globulin-β) يتألف من ثلاثة سلاسل ببتيدية هي α وβ وγ مرتبطة مع بعضها بروبط كبريتية تنائية. يبلغ الوزن الجزيئي للمكون C4 حوالي 206 كيلو دالتون، ويبلغ تركيزة في المصل حوالي 400 ميكروجرام/ مل.

ما أن يرتبط C1s بالمكون C4 الذي يحدث في السلسلة α ينشطر هذا المكون الي جزئين (شدفتين) هما C4a وC4b. الجزئ C4a والذي يبلغ وزنة الجزئ حوالي 8000 دالتون يتحرر ولا يلعب اي دور في تفعيل المتم ولكن يعتقد بأن لة دور في احداث التأقي (anaphylatoxin)، حيث انه يستطيع الارتباط مع الخلايا الصارية (mast cells) مؤدياً بها الي فقدان حبيباتها واطلاق الهستامين. الجزء الاخري اي الجزي C4b والذي يبلغ وزنة الجزئ حوالي 198 كيلو دالتون له المقدرة علي الارتباط مع المستقبلات الموجودة علي سطح الكريات الحمراء واغشية خلايا الجراثيم والمستضدات الاخري ولا يرتبط مع C1 في معقد الجسم المضاد والمستضد.

الوحدة الثانية لتنشيط هى المكون C2 وهو ايضا ينشط بواسطة الجزئ C1s بعد حدوث التفاعل بين C1s و C4،
عندها C2 يرتبط مع C4b ويشطر(cleaved) بواسطة C1s الي C2a وC2b ، علما بأن الـC1s لا يشطر المكون C2 الحر في المصل او المحلول، ولكن يفعل ذلك فقط بعد ارتباطة مع الجزئ C4b.
الجزئ C2b غير مستقر ويتفسخ او يتحلل بعد 10 دقائق اذا لم يرتبط مع C4b. دور الـC2a في هذه المرحلة غير مؤكد، ولكن الجزئ C2b يرتبط مع C4b في وجود ايونات الماغنيسيوم (Magnesium ions)، ليكون انزيم حال من C4bC2a يعرف بمحول الـC3 convertase) C3 =C4bC2b). الانزيم الحال او المعقد C4bC2b يكون قادر علي تنشيط في حدود 200 جزئ من المكون C3.
المكون C2 هو عبارة عن بيتا جلوبيولين (globulin-β)، يتكون من سلسلة احادية من البروتينات السكرية (C2 is a single-chain glycoproteins) وزنة الجزيئي حوالي 110 كيلو دالتون، ويوجد بكميات ضئيلة في المصل (حوالي 15 ميكروجرام/ مل).
المكون C3 من المتمم هو وحدت التنشيط الثالثة والاكثر اهمية والاكثر وفرة في المصل من بقية المكونات، حيث يبلغ تركيزة في المصل حوالي 1250 ميكروجرام/ مل، وهو ايضا من نوع بيتا جلوبيولين (globulin-β)، وزنة الجزيئي حوالي 180 كيلودالتون. يفرز من قبل الخلايا الاكولة الكبري وخلايا الكبد، ويتألف من سلسلتين من السلاسل العديدة الببتيد هما α وβ مرتبطة مع بعضها بعدد من الروابط الكبريتية الثنائية. الانزيم المحول للـC3 convertase) C3) يحلل C3 عند السلسلة α لينشطر الي جزئين هما C3a وC3b. الجزئ C3a يفرز الي سوائل الجسم ويكون له دور في احداث التأقي (anaphylatoxin)، ووظائف بيولوجية اخري، اما الجزي C3b من المكون فيرتبط مع C4bC2b ليكون C4bC2aC3b والذي يعرف بالانزيم المحول للمكون C5 (C5 convertase)، وهو مثل الانزيم المحول للمكون C3 convertase) C3) يعتمد علي وجود C2b لنشاطة الانزيمي.

3- وحدة مهاجمة الغشاء The Membrane Attack unit:-

وحدة مهاجمة الاغشية تتكون من المكونات التالية: C5، C6، C7، C8 وC9.
المكون الاول في وحدة مهاجمة الغشاء هو C5، وهو الي حد ما يشبة المكون C3 في التركيب حيث هو ايضا عبارة عن بيتا جلوبيولين، وزنة الجزيئي حوالي 180 كيلو دالتون، يفرز من قبل الخلايا الاكولة الكبري، ويتالف من سلسلتين من السلاسل عديدة الببتيد هما α وβ مرتبطة مع بعضها بواسطة روابط كبريتية ثنائية.
الانزيم المحول للمكون C5 convertase) C5) (اي المعقد المنشط C4bC2aC3b) يشطر المكون C5 الي جزئين هما C5a وC5b . الجزئ C5a يفرز الي سوائل الجسم للقيام بوظائف بيولوجية اخري منها احداث التأقي والجدب الكيميائي للخلايا البلعمية الي منطقة الالتهاب والالتصاق (الارتباط) بالخلايا الصارية، بينما الجزئ C5b يرتبط مع المعقد C4bC2bC3b ومع مستقبل خاص علي غشاء الخلية ليعمل كمنشط للمكون C6 والمكون C7 مكوناً الجزئ الاول لوحدة مهاجمة الاغشية الخلوية.
المكونين C6 وC7 هما من نوع بيتا جلوبيولين, الوزن الجزيئي لكل منهما يبلغ حوالى 125 كيلو دالتون، ويتم تكوين المكون C6 في خلايا الكبد.
يبلغ تركيز المكون C6 في المصل حوالي 60 ميكروجرام / مل، بينما يبلغ تركيز المكون C7 حوالى 55 ميكرو جرام / مل.
يرتبط الجزئ C5b مع المكون C6 بدون أن يشطرة الي الجزيئات اخري، وما أن يتكون المعقد C5b6 حتي يرتبط معهما المكون C7 ليكون المعقد C5b67 ، ويعتقد بأن المكونين C6 وC7 يرتبطا مع الجزئ C5 بالامتصاص.
المكونين C8 وC9 يعتبرا هما الوحدة الاخير لمهاجمة الاغشية.
مكون المتمم C8 يتكون من ثلاثة سلاسل ببتيدية عديد هى α وβ وγ ، وهو من نوع الفا جلوبيولين ويتكون في خلايا الكبد، وزنة الجزيئي يبلغ حوالي 150 كيلو دالتون، ويبلغ تركيزة في المصل حوالي 60 ميكرو جرام / مل. عندما يرتبط المكون C8 مع المعقد C5b67 يتكون معقد من C5b678 هذا المعقد يخترق الطبقة الدهنية لغشاء الخلية محدثاً فيها تمزيق علي هيئة تقب.
المكون C9 هو المكون الاخير الذي يشترك في شلال تنشيط المتمم. وهو مثل المكون C8 ايضا من نوع الفا جلوبيولين (globulin-α)، يبلغ وزنة الجزيئي حوالي 79 كيلو دالتون ، وتركيزه في المصل يبلغ حوالي 55 ميكرو جرام / مل.
المكون C9 يعمل علي تنشيط عمل المعقد C5b678 في تمزيق جدار الخلية الهدف واحداث تقب بها، ووجودة المكون C9 مع المعقد C5b678 يكون معقد محلل قوي للخلية وفي عدم وجود المكون C9 المعقد C5b678 يكون معقد محلل ضعيف للخلية.

المسلك البديل لتنشيط المتمم (او مسلك البروبريدين) (Alternative Pathway of The Complement Activation):-

يعتبر المسلك البديل لتنشيط المتمم نظام مناعي بدائي. في هذا المسلك لا تشترك معقدات الاجسام المضادة والمستضدات، **ولكن بعض المستضدات الخلوية تكون قادرة علي تنشيط المتمم مثل بعض المستضدات النباتية والفطرية والفيروسية والسكريات الدهنية المتعددة للجراثيم السالبة الجرام (gram –ve bacteria) والمكونات السطحية لبعض مستضدات الطفيليات وغيرها**، ولا تشترك مكونات المتمم الاول والثاني والرابع في هذا التفعيل، وانما يحل محلها العامل ب (factor B). يبداء تنشيط المسلك البديل من خلال ارتباط العامل B (factor B) مع C3b (الجزيئ C3b يتواجد مسبقاً في البلازما وسيتم توضيح ذلك لاحقاً) والذي يتم من خلال رابطة معتمدة علي المغنسيوم (magnesium depending bond factor B bind to C3b through a) ليكون معقد من C3bB. بعد ارتباط العامل B مع الجزيئ C3b يتم شطره بواسطة العامل D (factor D) الي Ba وBb ليتكون المعقد C3bBb، وهذا المعقد يكون محول قوي للمكون C3 (C3 convertase)، العامل D لا يعمل (يشطر) علي العامل B قبل ارتباط العامل B مع الجزيئ C3b. المعقد C3bBb يؤدي الي شطر المكون C3 الي C3a وC3b وبذلك يؤدي الي توفير المزيد من الجزيئ C3b للتنشيط. نصف عمر المعقد C3bBb يكون 5 دقائق فقط، ولكن ارتباط العامل P (يسمي الـproperdin) مع المعقد يرفع من نصف عمره الي 30 دقيقة وبالتالي اشتراك العامل P في التفاعل يؤدي الي ثبات المعقد. يعتبر المعقد C3bBb نظير للمعقد C4b2a في المسلك التقليدي حيث يعمل علي شطر المكون C3 الي C3a وC3b. الجزيئ C3b يرتبط مع الانزيم المحول للمكون C3 (اي المعقد C3bBb) واضافة جزيئ واحد من C3b للأنزيم المحول للمكون C3 يجعله قادر علي تنشيط المكون C5 ويشطرة الي C5a وC5b، وما أن ينشط المكون C5 حتي يبداء بقية شلال تفعيل المتمم كما في المسلك التقليدي.

في البلازما يتم بشكل تلقائي وبطئ تحطم المكون C3 حيث يتحول الي الـجزيئ C3b، وكنتيجة لذلك تكون هناك كمية من الجزيئ C3b متوفرة باستمرار في المصل السوي (normal serum) والذي يرتبط علي اسطح الخلايا. الجزيء C3b المرتبط بسطح الخلية اما أن يبقي غير منشط (inactive) او قد يساهم في بداية تنشيط المسلك البديل لتفعيل المتمم، وهذا يعتمد علي العامل H (factor H) الدي يتولي تنظيم تنشيط الجزيئ C3b، حيث ان الجزيئ C3b يبقي مرتبط بسطح الخلية ومنشط او يرتبط مع العامل H ويبقي خامل ويحدد ذلك صفات سطح الخلية المرتبط بها، وبالتحديد وجود حمض السيليك (sialic acid) من عدمة علي سطح الخلية المرتبط بها الجزيئ C3b، حيث أن وجود حمض السيليك علي سطح الخلية يزيد من شرهة (قابلية) العامل H علي الارتباط مع C3b ومن جهة اخري السطوح التي تفتقر الي حمض السيليك (والتي تسمي السطوح المُنشطة activating surface) تثبط ارتباط العامل H مع الجزي C3b ومن امثلة تلك السطوح، سطوح جدار خلايا العديد من انواع البكتريا والخلايا المصابة بفيروس (virus-infected cell) وبعض الخلايا السرطانية والسكريات العديدة الدهنية (lipopolysaccharides) او الاحماض النووية وخلايا الفطريات والخلايا التي تمت ازالة حمض السيليك منها، وربما ايضا بعض اصناف الاجسام المضادة (IgA) هذه كلها قد تؤدي الي تنشيط المسلط البديل من خلال اخفاء حمض السيليك من علي سطح الخلايا. في غياب السطوح المُنشطة (اي الخلايا التي لا تحتوي اسطحها علي حمض السيليك) يرتبط العامل H مع الجزيئ C3b ويبدل من سلسلة الفا فيه مما يسهل علي العامل I شق السلسلة الفا وجعل الجزي C3b غير نشط او خامل (inactive C3b)، وهكدا في الوضع السوى يعمل العاملان H وI علي تحطيم الجزي C3b بذات سرعة تكونه، مما لا تتاح له فرصة تنشيط المسلك البديل لتفعيل المتمم ، كما أن العامل H يستطيع شق المعقد C3bBb الي C3b وBb وذلك لأجل وقف التفاعل.

تحطيم المتمم خارج الجسم (في الزجاج) The Destruction of complement in vitro:-

يمكن تحطيم مكونات المتمم خارج الجسم بأحد الطرق التالية:-

1- باستخدام المواد المانعة لتجلط: وهذه تعمل علي ازالة ايونات الكالسيوم من المكون C1 مما يؤدي الي تحللة وكذلك ازالة المغنيسيوم يؤدي الي منع تحول او تنشيط المكون C3 في المسلكين.

2- الحرارة: بتسخين المصل لمدة 30 دقيقة عند حرارة 56 درجة مئوية يؤدي الي تحطم مكونات المتمم.

3- التخزين: بالتخزين يتحول المصل الي مضاد للمتمم ويكون التأثير اكثر علي المكون C4.

4- المتبطات الطبيعية في المصل كالتي تعمل علي ازالة C1r وC1s من المكون C1 او المانعة لتنشيط المكون C1.

انتاج مكونات المتمم Complement synthesis

بروتينات المتمم يتم انتاجها بواسطة العديد من الخلايا، كما يمكن أن تنتج في المزارع الخلوية، بالاضافة الي القطع النسيجية، ولكن تعتبر الكبد المنتج الرئيسي لمعظم بروتينات المتمم، كما ان الخلايا البلعمية النسيجية، والاورمات الليفية (fibroblast) هي الاخري قادرة علي تصنيع بعض من مكونات المتمم. اضافة إلي ذلك يؤدي الالتهاب إلي زيادة انتاج مكونات المتمم، ربما من خلال تأثير الانترلوكين-1 (IL-1) والجاما-انترفيرون (interferon-α). خلايا الكبد بشكل اساسي تنتج كل من المكون C3 وC6 وC9 والعامل B، ويعتبر الكبد العضو الرئيسي لأنتاج كل من المكون C3 والعامل B. الخلايا الطلائية للأمعاء تنتج المكون C1، وتنتج خلايا وحيدات النواة المكون C2، بينما يتم أنتاج العوامل C4 وC2 وC3 وC5، وفحين ان العامل B بواسطة الخلايا البلعمية الكبيرة (macrophage).

عواقب الانشطة البايولوجية للمتمم (The Biological Consequence of complement Activation) :-

تنشيط المتمم بالطريق التقليدي او البديل اضافة الي الدور الدفاعي الذي تقوم به من خلال تخريب الغشاء الخلوي وتحلل الخلية فايضا تفعيل المتمم يؤدي الي تكوين العيديد من البيتيدات المهمة التي تدخل في فعاليات الالتهاب، حيث أن اطلاق وارتباط اي منهما مع الخلايا الصارية او البازوفيل basophile يؤدي بهما الي افراز الهستامين الذي يسبب زيادة في نفادية الاوعية الدموية الشعيرية، مما يشجع الكريات البيضاء (الخلايا الاكولة) علي الهجرة الي منطقة الاصابة (الالتهاب) او منطقة شدة الحساسية . كما أن الـ C3a والمعقد المتكون من C5b67 تعتبر عوامل جاذبة لبعض الكريات البيضاء اي أن هذه المعقدات تشجع الكريات البيضاء علي الهجرة الي الاماكن النسيجية التي تجرى فيها الفاعليات المناعية . ايضا المتمم له خاصية الالتصاق المناعي والتي تتم بواسطة قطعة المتمم الثالثة (C3a)، والخلايا التي تحمل مستقبل خاص لجزئ المتمم C3a تميل الي الالتصاق بكريات الدم البيضاء وكذلك بخلايا اخري مما يشجع على عملية البلعمة والالتهام .

في بعض الاحيان يؤدي تنشيط المتمم الي احداث اضرار نسيجية خاصة ببعض الامراض وهناك سببين في الغالب لحدوث لذلك هي :

1- التنشيط بواسطة الاجسام المضادة الذاتية . 2- التنشيط بواسطة المعقدات المناعية المتكونة .

الثأثيرات البايولوجية لتنشيط مكونات المتمم

C3a- تعمل كمسبب لتأقئ من خلال تقليص العضلات الملساء، زيادة نفادية الاوعية الدموية، كما تسبب خسف حبيبات الخلايا الصارية في الجلد والبازوفيل مؤدياً الي افرازها للهستامين، كما تعمل علي الصفائح الدموية مؤديا بها الي افراز الهستامين والسيرتونين (Serotonin).

C3b- تشجيع عملية البلعمة (بواسطة الالتصاق المناعي) واذابة المعقدات المناعية لتسهيل بلعمتها والمشاركة في التنظيم المناعي.

C4a- تقلص العضلات الملساء وزيادة نفادية الاوعية الدموية.

C2a- يؤدي الي زيادة نفادية الاوعية الدموية الشعيرية.

C5a- تعمل كمسبب لتأقئ من خلال تقليص العضلات الملساء وزيادة نفادية الاوعية الدموية، كما تسبب خسف حبيبات الخلايا الصارية في الجلد والبازوفيل مؤدياً الي افرازها للهستامين، كما يسبب تنشيط وجذب النتروفيل ويؤدي بها الي افراز الانزيمات الهاظمة (lysosomal).

C5b67- يساهم في الجذب الكيميائي للكريات البيضاء.

تتمكن الاجسام المضادة الذاتية وكنتيجة ثانوية لحدوث تخريب نسيجي او الاصابة او نتيجة لعوامل اخري غير معروفة أن ترتبط بمستضدات هذه الانسجة الذاتية المعطوبة مما يؤدي الي تنشيط فعالية المتمم ضد النسيج الذاتي، كما في حالة فقر الدم التحللي المناعي الذاتي (anaemia auto-immunohemolytic) الذي يحدث بسبب انحلال كريات الدم بواسطة تنشيط المتمم.

أن عملية تنشيط المتمم في الخلايا الخاصة بجدران الاوعية الدموية الصغيرة بواسطة المعقدات المناعية المتكونة موضعيا، او التي تترسب من الدم تؤدي الي حدوث تلف نسيجي والتهاب ينتج عنة تهدم هذه الاوعية الدموية، وتعرف هذه الحالة بأسم Arthus، كذلك هذه العملية هي المسؤولة عن مرض المصل المناعي (serum sickness)، وربما بعض الامراض السرطانية وامراض المناعة الذاتية. وفي حالة الالتهاب الرثواني (Rheumatoid arthritis) بسبب تراكم المعقد المناعي في اغشية المفاصل فأن ذلك يؤدي الي حدوث التهاب المفاصل المتعدد بسبب تنشيط المتمم.

الاشخاص المصابين بمرض الذؤب الاحمراري الجهازي (Systemic Lupus Erythematosis) والافات الجلدية والتهاب كبيبات الكلية كلها حالات سريرية لترسب المعقدات المناعية تؤدي الي تنشيط المتمم.

- يحتوي سم افعي الكوبر مادة بروتينية تسمي العامل السمي للكوبرا (cobra venum factor) تعمل علي تنشيط المسلك البديل بمكانيكية فريدة، ويعتبر هذا العامل نظير للـC3 convertase. وهذا الانزيم مقاوم لتثبيط بالعوامل H وI وبالتالي فأن الانزيم ينشط المتمم باستمرار وبذلك يستهلك المتم.

تنظيم تنشيط المتمم Regulation of complement activation :-

أن عواقب تنشيط المتمم قد تكون ذات أهمية بالغة في دفاعات العائل أو قد تكون ذات عواقب خطير علي صحة العائل، ولهذا يتطلب أن يتم السيطرة علي تنشيطها بشكل محكم وذلك حسب الحاجة الي تنشيطها من عدمة وتتم السيطرة علي تنشيط المتمم بواسطة البروتينات المسيطرة والمنظمة لعمل المتمم والتي اغلبها يعتبر جزء من مكونات بروتينات المتمم والتي كما اشيرة اعلاة يبلغ عددها اكثر من 30 بروتين.

مثبط المكون C1 (C1 inhibitor) يعتبر اهم منظم في تنشيط المسلك التقليدي لتفعيل المتمم، وهذا المثبط يعمل علي التحكم في تكوين المعقد C4b2b من خلال الارتباط مع وغلق او وقف تنشيط الوحدة الفرعية C1r وC1s، كما توجد عدة بروتينات سكرية اخري تتولي تنظيم تنشيط المكون وفي المسلكين التقليدي والبديل بالنسبة للمكون C3b وC4b

العوز في مكونات المتمم Complement Deficiency :-

يمكن تقسيم حالات النقص في مكونات المتمم الي قسمين خلقي ومكتسب.

النقص الخلقي:

لقد تم الكشف عن عوز مكونات المتمم بسبب العوامل الوراثية في العديد من الحالات المرضية، وقد وجد بأن هذا العوز قد يحدث في اي من مكونات المتمم بما فيها المثبطات (مثل متبط الـC1) والمنظمات. وعادتا يكون هذا النقص ناتج عن عدم انتاج المكون او قلة في انتاجه او أن يتم أنتاج المتمم مع وجود خلل في تركيبه مما يجعلة غير فاعل (خامل) او يتم انتاج المتمم ولكن يتم تهدمة بسرعة او يتم مع انتاجة، انتاج مواد مضادة للمتمم. وتكون نتيجة العوز في احد او بعض مكونات المتمم في هذه الحالة جعل العائل اكثر عرضة للأصابات المرضية.وتكون الحالة اكثر خطورة عندما يكون النقص في المكون الثالث (C3).

النقص المكتسب:-

النقص المكتسب عادتا يكون مصاحباً للمعقدات المناعية الدائرة في الدم، كما هو الحال في مرض الذؤوب الاحمراري، وهذا المرض يتميز بقلة المتمم C1 وC4 وC2 وC3 في المرحلة الاولي للمرض وتعود الي تركيزها الطبيعي في حالة الشفاء من المرض.

المرضي المصابين بنقص مكونات المتمم التي تعمل في المرحلة الاولي للمسلك التقليدي عادة ما يظهرون علامات مرضية مصاحبة لأمراض الانسجة الرابطة، اما المرضي المصابين بقلة المكونات الاخيرة للمتمم مثل المكون C5 او C6 او C7 او C8 فيكونوا حساسين للأصابة بجرثومة الـNeisseria، بينما المصابين بنقص في المكون C3 والمكون C5 فيصابون بأصابات قيحية، وايضا المصابين بنقص العوامل المنشطة للمسلك البديل يتعرضون للاصابات القيحية . النقص المكتسب يكون في الغالب مؤقت حيث أنه ما أن يزول السبب حتي يعود المكون او المكونات الناقصة الي مستوياتها الطبيعية.