

علم المناعة

IMMUNOLOGY

المحاضرة السابعة

د. أسامة مخزوم

جهاز المتممة

COMPLEMENT SYSTEM

مجموعة معقدة من البروتينات في البلازما، تلعب دوراً هاماً في الاستجابة المناعية والالتهابية.

تشكل ١٠% من مجموع بروتينات البلازما وتراكميز بروتين C3 هي الأعلى بينها.

تتكون من ٣٠ بروتين، منهم ٩ بروتينات أساسية ترمز بحرف C من ١ حتى ٩. في حين يسمى البعض بأسماء مختلفة مثل العامل B-D-P.

بعض المكونات ينقسم بعد تنشيطها لجزء b يبقى مكان التفاعل، وجزء a ينتقل للسوائل المحيطة.

مهام جهاز المتممة

ثقب الغشاء الخلوي للجراثيم أو الخلايا الهدف.

تحفيز وظيفة البلعمة عبر الطهي.

تحفيز الاستجابة الالتهابية عبر زيادة الانجذاب الكيميائي وزيادة تحرير الوسائط الالتهابية.

المساعدة في التخلص من المعقدات المناعية.

جهاز المتممة COMPLEMENT SYSTEM

توجد بروتينات المتممة في كل سوائل الجسم ما عدا البول و السائل الدماغي الشوكي.
تعتبر الأضداد IgM , IgG الوحيدة القادرة على تنشيط المتممة عن طريق تشكيل معقد ضد - مستضد (السييل التقليدي)، مع ملاحظة أن الجزيئات الحرة من هذه الأضداد لا تفعل المتممة .
يمكن أن يتم تنشيط المتممة بغير التفاعلات المصلية (ضد- مستضد)، كما في السييل البديل لتفعيل المتممة (مسلك البروبيريدين) حيث يتم التنشيط بفعل معقدات السكريات المتعددة أو البروتينات الدهنية أو الأنزيمات...

السبيل الكلاسيكي للمتممة

أولاً: السبيل التقليدي لتفعيل المتممة Classic pathway/pc

يتم تنشيط هذا المسلك بتكون معقد ضد - مستضد بحيث يكون الضد من نوع IgG (1 أو 3) ((وتحتاج بين 2 - 1000 جزيء) أو IgM الخماسي (جزيء واحد يكفي)، حيث يؤدي هذا المعقد لتفعيل المكونة C1 من المتممة. و تقسم بروتينات المتممة في عملها في شلال التنشيط إلى ثلاثة مجموعات:

السبيل الكلاسيكي للمتممة

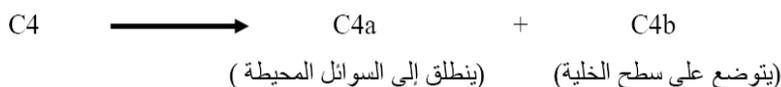
- وحدة التمييز أو التعرف The recognition unit:
- تعتبر المكونة C1 هي وحدة التمييز حيث تستطيع التعرف و الارتباط مع المعقد المناعي (ضد - مستضد) عند الجزء Fc من الغلوبولين المناعي و بالتحديد في القطعة CH_2 (IgG) و CH_3 (IgM) من السلسلة الثقيلة
- تتألف المكونة C1 من معقد مؤلف من 3 بروتينات (C1q, C1r, C1s) مرتبطة مع بعضها بأيونات الكالسيوم.
- إن ارتباط C1q مع المعقد Ab-Ag يفعل C1q الذي يؤدي بدوره إلى شطر C1s (بروتياز) و C1r.

السبيل الكلاسيكي للمتممة

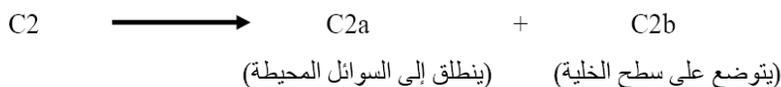
• وحدة التفعيل أو التنشيط **the activation unit**:

وحدة التفعيل تتكون من C4 و C2 و C3.

a. تنشطر المكونة C4 بفعل البروتياز C1s:



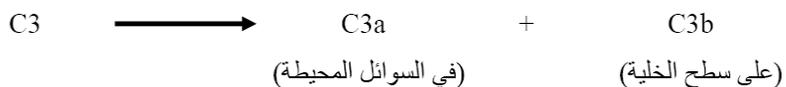
b. تنشطر المكونة C2 أيضا بفعل البروتياز C1s:



السبيل الكلاسيكي للمتممة

c. ترتبط C2b مع C4b و تشكل المعقد C4b2b (C3 Convertase) و ذلك لأنه يقوم بشطر المكونة C3.

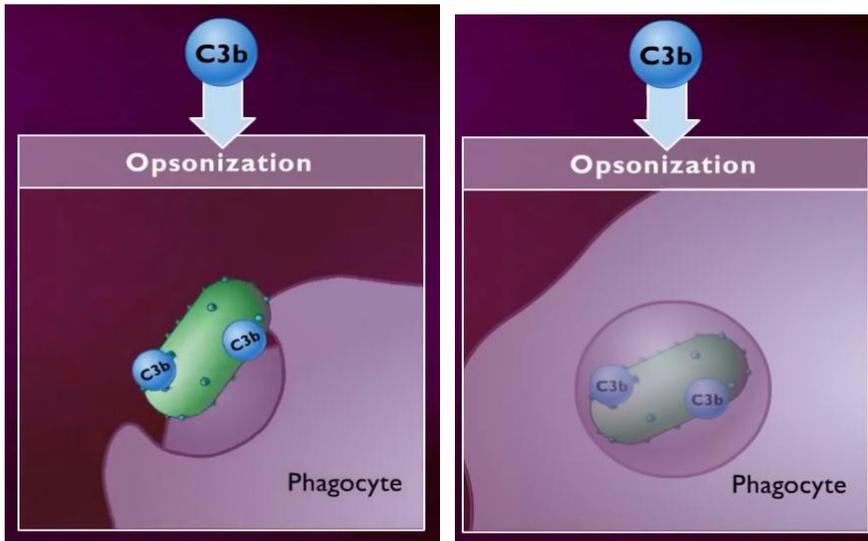
d. تعتبر المكونة C3 هي المكونة الرئيسية في تفعيل المتممة بسبيلها التقليدي و البديل و تشطر هذه المكونة بوجود C3 كونفرتاز إلى:



e. يشكل C3b مع المعقد C3 كونفرتاز (C4b2b) مشكلاً معقد C4b2b3b (C5 Convertase).

ملاحظات

- إن جزيء واحد من C1 مرتبط ب Ag-Ab بسبب انشطار ملايين جزيئات C3 مما يجعل تفعيل المسلك التقليدي فعالا جدا.
 - توجد مستقبلات ل C3b على البالعات و المعتدلات مما يؤدي إلى تسهيل بلعمة الخلايا أو الاجسام المحاطة ب C3b (الطهاية).
 - تلعب C3b دور هام في التخلص من المعتدات المناعية في الجسم بعملية الطهاية و بواسطة مستقبلات C3b على الكريات الحمر مما يؤدي لتقديمها إلى خلايا كوير في الكبد و البالعات الثابتة في الطحال للتخلص منها من الدوران.
- إن تكون C3b و احاطة C3b بالخلية الهدف (الطهاية) هي أهم وظيفة حيوية للمتممة.

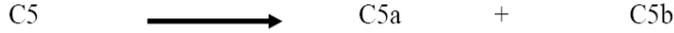


السبيل الكلاسيكي للمتممة

- وحدة مهاجمة الغشاء The membrane attack unit:

تتألف هذه الوحدة من C5, C6, C7, C8, C9.

f. يعمل C5 كونهتاز على شطر المكونة C5:

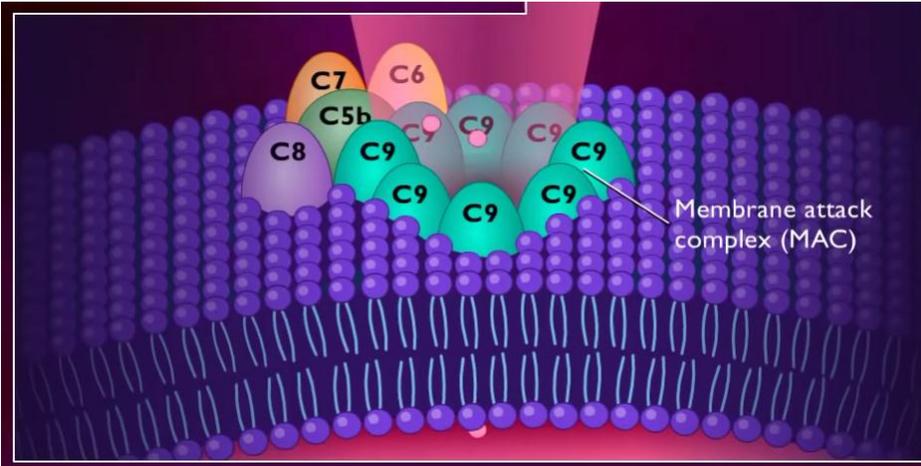


g. يتحد C5b و C6 و C7 ليتكون معقد C5b6,7 على سطح الغشاء الخلوي الذي يحمل المستضد و هو كاره للماء ينغرز في الغشاء السيتوبلازمي.

h. C5b6,7 يتحد مع C8 مشكلاً معقد C5b6,7,8 هذا المعقد الناتج على سطح الخلية الهدف يقوم بعمل مسام قطرها 2-3 نانومتر يجعل الخلية ضعيفة.

i. يوجه المعقد السابق بلمرة 18-20 جزيء من C9 لتشكيل أنبوباً كارهاً ينغرز في الطبقة المضاعفة للدهن من الغشاء الخلوي مما يجعل الحل الخلوي أكثر كفاءة و سرعة.

MAC



السبيل الكلاسيكي للمتممة

يشكل هذا الأنبوب قناة تسمح بعبور الشوارد والجزيئات من الخلية ويدخل الماء إلى داخل الخلية وبالتالي تنحل الخلية.

يسمى معقد C5b,6,7,8,9 بمعقد مهاجمة الغشاء (MAC Membrane Attack Complex)

لا تتضرر سوى الخلية الهدف.

تشبه هذه العملية تأثير البيرفورين من خلايا NK، ويوجد تصالب بالأضداد تجاه البيرفورين وبروتين C9.

ثانياً: السبيل البديل في تفعيل المتممة /AP/ Alternative pathway

أو ما يسمى بمسلك البروبريدين

نظام بدائي لا تتدخل فيه معقدات ضد-مستضد

يتفاعل بمستضدات معينة مثل LPS لسليبات الغرام أو ذيفانات داخلية أو مستضدات على سطح الفيروسات.

تتفاعل أيضاً بالأديت النسيجية، أنزيمات تخثر الدم، والأنزيمات الحالة للبروتين.

السبيل البديل للمتممة

يخضع C3 إلى حملة عفوية ليصبح C3(H2O) وهكذا يتغير شكل C3.

• يقوم العامل البروتيني D بشطر العامل البروتيني B



يرتبط Bb مع C3(H2O) ليشكل C3(H2O)Bb «C3 كونفرتاز غير ناضج»

يشطر المعقد الناتج الـ C3 إلى C3a و C3b.

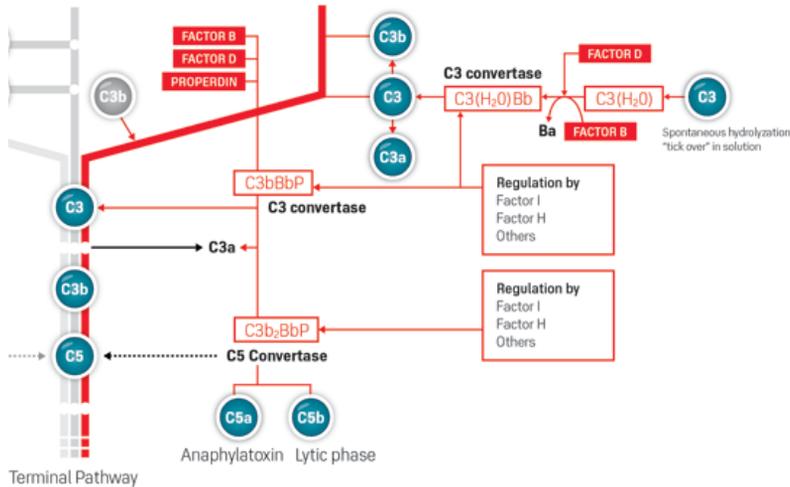
C3b سيبقى في الدم أو ينفرس على سطح أحد الأغشية.

في حال انغرس C3b على سطح غشاء جرثومي سينضم له Bb لتشكيل C3bBb «C3 كونفرتاز ناضج» ويتثبت هذا المعقد بوجود البروبيدين P.

في حال ارتباط C3b على سطح خلية طبيعية «بشكل خاطئ» يتم تثبيط التفاعل عبر بروتينات H-I ولن يتثبت بالبروبيدين.

يشطر المزيد من C3 إلى C3a و C3b ليتشكل C3bBbC3b وهو C5 كونفرتاز.

السبيل البديل للمتممة



السبيل البديل للمتممة



- يتحد C5b مع C6 و C7 و C8 و C9 مشكلاً المعقد **C5b6789 (MAC)**
 ملاحظة هامة :

يقوم العامل P (البروبريدين) بدور مساعد في استقرار و تثبيت المعقد C3bBb و بدونه يتفكك المعقد السابق بسرعة:



كلاسيكي VS بديل

المسلك البديل	المسلك التقليدي
<ul style="list-style-type: none"> • مناعة غريزية لا نوعية (غياب Ab) • منتجات الخلية الجرثومية الميكروبية • لا يتطلب C4, C2, C1 • يتطلب جهاز البروبريدين P و بروتينات (H, D, B) 	<ul style="list-style-type: none"> • مناعة مكتسبة (ضد - مستضد) • يبدأ بالضد غالبا Ab-Ag • تتدخل كل مكونات المتممة C1 حتى C9 • لا يتطلب مكونات أو عوامل أخرى • أكثر كفاءة لأن عدد الجزيئات C3 الداخلة في التفاعل أكبر.

تنظيم المتممة

تنظيم تنشيط المتممة:

ان تنشيط المتممة دون ضوابط يؤدي الى :

- استهلاك المتممة.
- أذية النسيج و انتشار الالتهاب حيث تحطم المتممة أي خلية ترتبط بها، لذا لا بد من تنظيمها عن طريق بروتينات مسيطرة و منظمة لعمل المتممة (جزء من نظام المتممة).

تنظيم المتممة

يتم تنظيم المتممة عن طريق:

a. مثبط المكون (C1 inhibitor): أهم منظم في تنشيط المسلك التقليدي لتفعيل المتممة، حيث يعمل على التحكم في تكوين المعقد C4b2b من خلال الارتباط أو وقف تنشيط الوحدة الفرعية C1r , C1s.

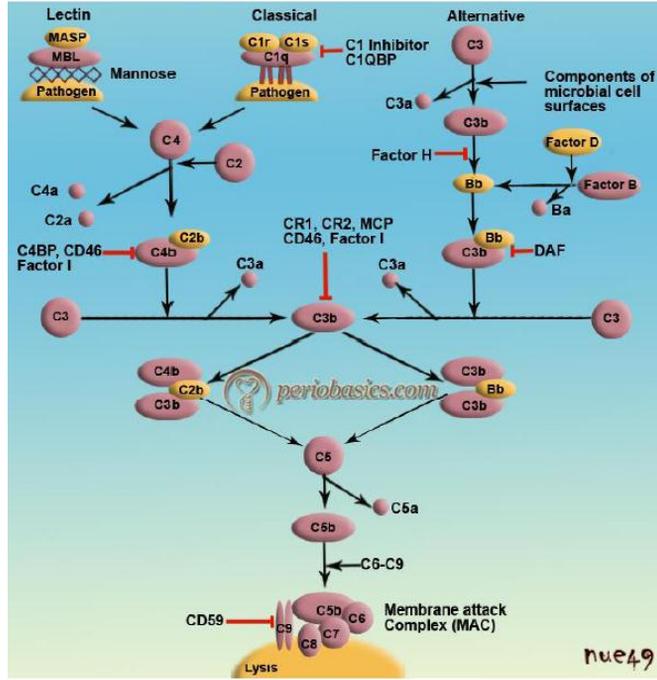
b. العامل H: يزيل Bb من الطريق البديل حيث يرتبط ب C3b بشكل منافس للعامل B:



c. العامل I: يبطل عمل C3b الحر أو المرتبط على سطح الخلايا:



d. العمر القصير لمكونات المتممة المفعلة.



نتائج تفعيل المتممة

حل الخلايا Cytolysis : يحدث عندما يكون المستضد متوضعاً على سطح جدار الخلية الجرثومية أو النسيجية أو الكريات الدموية الحمراء أو الفيروسات المغطاة بغلاف أو بعض الطفيليات. يتكون المعقد C5b6789 و يسبب حل الخلية بالطريقتين البديل و التقليدي.

قد يكون حل الخلية بتأثير المتممة ضاراً حيث يسبب أمراض مثل تنافر Rh، فقر الدم الانحلالي المناعي ، فرقرية نقص الصفائح الدموية.

نتائج تفعيل المتممة

الطهاية Opspnsation: إن C3b له فعالية الطاهية opspnin لأنه يغلف الجرثوم في السبيل البديل، أو يغلف الجرثوم المتحد مع أضداده في السبيل التقليدي، و يرتبط بسطح المعتدلات و البالعات بسبب احتوائها على مستقبلات C3b على سطحها مما يعزز عملية البلعمة للخلايا أو المعقدات المناعية. و كذلك تربط المعقدات المناعية على سطح الكريات الحمر التي تحمل مستقبلات ل C3b فتسهل إزالتها من الكبد أو الطحال.

الطهاية : مستقبل CR3

المعقدات المناعية : CR1 – CR4

نتائج تفعيل المتممة

الانجذاب الكيميائي Chemotaxis: عوامل الجذب الكيميائي هي C3a , C5a , تتفعل خلال السبيلين التقليدي و البديل فتؤدي لجذب المعتدلات و البالعات إلى مكان الأذية و زيادة فعاليتها و قدرتها على البلعمة و القتل داخل الخلية و زيادة الاستجابة الالتهابية.

وسائط التهابية **inflammatory mediators** أو ذيفانات تأقية **Anaphylatoxins** : تعتبر C3a , C5a وسائط التهابية مهمة مما يؤدي إلى زوال التحبب من الاساسات و البدينة و لصفحات الدموية، فتطلق محتوياتها من الهيستامين و السيروتونين و الوسائط الالتهابية الفعالة لآخرى، فتؤدي لزيادة النفوذية الوعائية مما يؤدي إلى دعم التفاعل الالتهابي و زيادة شدته.

مستقبلات المتممة

- CR1 على سطح الكريات الحمراء (ازالة المعقدات المناعية).
- CR3 على سطح البالعات ووحيدات النوى و المعتدلات مما يؤدي إلى تحريض البلعمة بالطهاية.
- CR4 على سطح البالعات النسيجية
- و يوجد مستقبلات أيضا تدعى مستقبلات التأقية C5aR, C3aR مما يؤدي إلى تحريض اطلاق الوسائط من البالعات و الخلايا البدينة (الهستامين).

أمراض عوز المتممة

يمكن أن يكون العوز وراثيا أو مكتسبا ويمكن أن يكون لعوز ناجم عن نقص العدد أو خلل الوظيفة:

■ عوز مثبط C1:

يسبب مرض الوذمة العرقية الوراثية ، يؤدي هذا العوز إلى تفعيل المتممة أكثر، مما يؤدي إلى اطلاق المزيد من الذيفانات التأقية C3a , C5a ، الأمر الذي يؤدي إلى تضخم ووذمة في الطرق التنفسية و الجلد و الأمعاء.

أمراض عوز المتممة

عوز C3 و هو أكثرها شدة و شيوع و يترافق مع زيادة حدوث الأخماج الجرثومية خاصة ذات الرنة و التهاب السحايا و التهاب الأذن و التهاب البلعوم.

عوز C1، C2، C4 لا يؤهب للأخماج بسبب سلامة السبيل البديل.

عوز C5- C6- C7- C8- C9 يزيد تجرثم الدم بالنيسيريا السحائية أو البنية مؤدية إلى التهاب سحايا متكرر (القضاء على هذين النوعين معتمد على حل الأغشية بشكل كبير).

عوز C9: لا يكون مشكلة لدى هؤلاء الأشخاص في الأخماج الجرثومية حيث أن المعقد C5b678 يحل الخلية الجرثومية و لكن ليس بشكل كاف كما لو كانت C9 موجودة.

تشخيص عوز المتممة

- معايرة مكونات المتممة (C1 إلى C9) و بمعايرة أهم مكوناتها (C4,C2,C1,C3) و بالكشف عن كفاءتها من خلال إجراء اختبار تثبيت المتممة.
- لا توجد معالجة لعوز المتممة إلا أنه يتم إعطاء مضادات حيوية للأخماج الجرثومية أو إعطاء اللقاحات لزيادة المناعة.

السيتوكينات

بروتينات تنتج من قبل العديد من الخلايا وتنظم التفاعلات المناعية والالتهابية بالجسم، بالإضافة لتوسطها في تكوين مكونات الدم.

تعتبر كجزئيات مرسال بين الخلايا المختصة بمواضيع الالتهاب والمناعة.

تفرز بكميات محددة عند الحاجة «لا تخزن ولا تنتج مسبقا» وتؤثر على مستقبلات معينة بألفة عالية.

السيتوكينات

الاستجابة لها قد تكون بطيئة وتحتاج تصنيع بروتينات جديدة معينة.

Autocrine Action : إما تؤثر على نفس الخلية التي أفرزتها

Paracrine Action : أو على خلية مجاورة

Endocrine Action : أو بشكل قليل على خلايا بعيدة

السيتوكينات

تأتي من اختصارين يونانيين :

Cytokines = Cell movement و بالتالي Kines = movement و Cyto = cell

لكن في الواقع سنلاحظ أن السيتوكينات ترتبط بعمليات أعقد بكثير من حركة الخلايا، فهي تعتبر جزيئات المرسلات في الجهاز المناعي.

الخلايا المنتجة للسيتوكينات:

- اللمفاويات المفعلة
 - البالعات
 - الخلايا التغصنة
 - و أيضا الخلايا الظهارية و الخلايا البطانية و خلايا النسيج الضام.
- المصادر الثلاث الرئيسية

السيتوكينات

يطلق على السيتوكينات أسماء مختلفة حسب الخلايا التي تفرزها:

- الليمفوكينات Lymphokines: تفرزها اللمفاويات.
- مونوكينات Monokines: تفرزها الوحيدات.
- الأنترلوكينات (IL) Interleukins: دورها في تأمين الاتصال بين الخلايا.
- كيموكينات Chemokines: تتدخل في هجرة و تفعيل الخلايا و خاصة البالعات.
- الأنترفيرون (INF) Interferon: يحريض خلايا الجسم لتقاوم التنسخ الفيروسي.
- العامل المنخر للاورام TNF

أدوار السيتوكينات

❖ **Chemokines**: تنتجها البالعات، اللمفاويات، الخلايا البطانية، الخلايا الليفية وأنماط خلوية أخرى. وتشمل أكثر من 50 مادة. تعتبر عوامل جذب كيميائي لللمفاويات T، كما تساعد على هجرة الخلايا في النسيج الطبيعية.

❖ **عامل المنخر للورم (TNF- α) Tumor Necrosis Factor**: تنتج من قبل البالعات والخلايا الليفية و اللمفاويات T.

❖ **IL-1**: تنتج من قبل البالعات والخلايا البطانية والخلايا الظهارية. ولهذين المركبين TNF- α و IL-1 وظائف متشابهة مع دور أعظمي لـ IL-1 في تطور الحمى:

أدوار السيتوكينات

- الوسيط الأهم في الالتهاب الحاد الناجم عن الاستجابة ضد الميكروبات وخاصة G^- (LPS).
- تتوسط في جذب المعتدلات و البالعات إلى منطقة الالتهاب بفعل زيادة النفوذية الوعائية.
- تؤثر على المنطقة تحت المهاد لإحداث و إنتاج الحرارة.
- تعزز إنتاج بروتينات الطور الحاد.
- تساهم في إحداث تنخر نزفي في الأورام.
- له فعالية سامة ضد بعض الخلايا كالسرطان و الخلايا الورمية.
- يحرز انحلال الشحوم و الغليكوجين العضلي .
- تزيد من الفعالية الفاتلة NK.
- يبنه خلايا النسيج الضام لإنتاج البروستاغلاندينات.

أدوار السيتوكينات

IL-6: تنتجها البالعات، يحفز إنتاج بروتينات الطور الحاد.

INF a: ينتج من البالعات

INF b: ينتج من قبل خلايا الجسم.

كلاهما يشبط التنسخ الفيروسي.

كلاهما يزيد التعبير عن جزيئات MHC1.

يحفزان وظيفة NK.

أدوار السيتوكينات

IL-12: ينتج من البالعات والخلايا التغصنية.

يحفز التمايز إلى خلايا Th1.

يعزز أفعال Tc – NK – البالعات.

IL-2: ينتج من Th بشكل أساسي ومن Tc

عامل نمو أساسي للخلايا التائية.

INFy: ينتج من Th1.

يزيد قدرة البالعات على القتل.

أدوار السيتوكينات

IL-4: ينتج من قبل Th2

يعزز التمايز لـ Th2.

يعاكس التمايز إلى Th1.

يفعل تكاثر البانيات.

يعزز الانقلاب الضدي.

IL-5: ينتج من قبل Th2

يحفز الحامضات ويزيد نموها وتمايزها.

له فعالية ضد الديدان.

يحفز تمايز البانيات للخلايا مصورية.

أدوار السيتوكينات

IL-10: ينتج من قبل Th2

يثبط إنتاج INF γ ويعاكس وظيفة الخلايا Th1.

يثبط وظيفة البلعمة والبالعات.

يقلل التعبير عن MHCII.