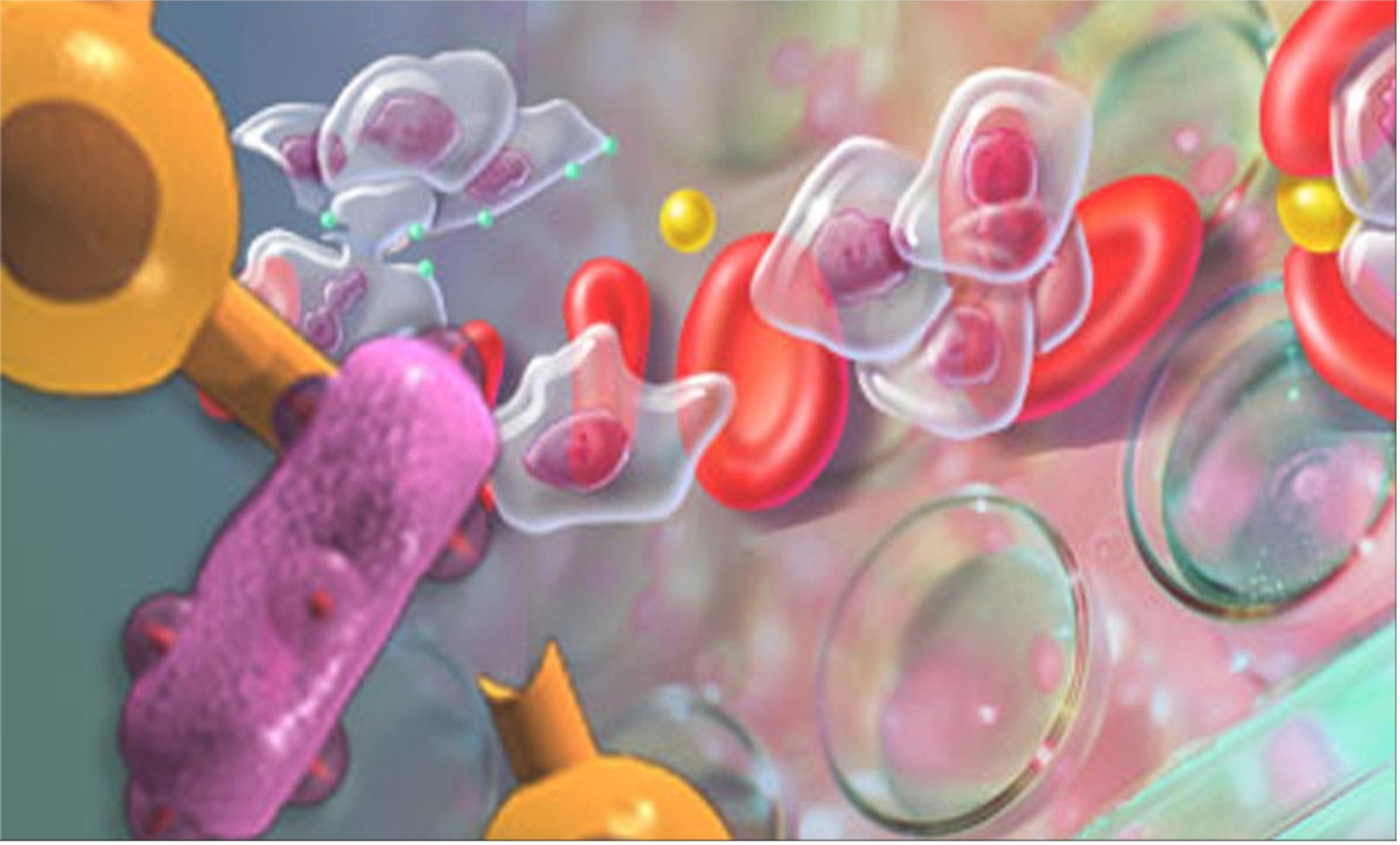




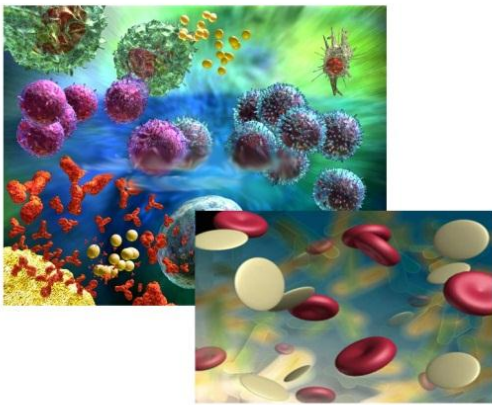
نبذة عن علم المناعة

عبدالله جبرالله طاهر

المراجعة العلمية

أ.د. بابكر هارون

أستاذ علم المناعة و الأحياء الدقيقة
جامعة حضرموت



نبذة عن علم المناعة

عبدالله عبد الله طاهر

المراجعة العلمية

أ.د. بابكر هارون

أستاذ علم المناعة و الأحياء الدقيقة
جامعة حضرموت

جميع الحقوق محفوظة

الطبعة الأولى

١٤٣٣هـ - ٢٠١٢م

تصميم الغلاف: معاذ المرفدي

البريد الإلكتروني: abdalladahir36@hotmail.com

المحتويات

٧	مقدمة علم المناعة	١
٧	المناعة	
٩	المستضدات	
١٢	المستقبلات المناعية	
١٤	المناعة الفطرية	٢
١٤	الحواجز الواقية من العدوى	
١٦	المستقبلات المناعية في المناعة الفطرية	
١٩	خلايا المناعة الفطرية	
٢٤	الجهاز المتمم	٣
٢٤	مسالك تنشيط المتمم	
٢٧	وظائف المتمم	
٢٨	تنظيم الجهاز المتمم	
٣٠	المناعة التكيفية	٤
٣١	مستقبلات الخلايا الليمفاوية	
٣٣	المكون الخلوي للمناعة التكيفية	
٣٨	المناعة الخلطية	
٤٢	المناعة الخلوية	

٤٤	الأجسام المضادة
٤٥	بنية الأجسام المضادة
٤٨	تصنيف الأجسام المضادة

٥٢	معقد التوافق النسيجي والرفض المناعي
٥٢	الصف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير
٥٥	الصف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير
٥٧	جينات مستضدات التوافق النسيجي
٥٨	الرفض المناعي للأنسجة المغروسة ودور MHC
٥٩	تفاعلات رفض الطعم

٦٢	التحمل المناعي وأمراض المناعة الذاتية
٦٣	التحمل المركزي
٦٣	التحمل الطرفي
٦٤	آليات حدوث المناعة الذاتية

٦٦	تفاعلات فرط التحسس
٦٦	تفاعلات النوع الأول
٦٧	تفاعلات النوع الثاني
٦٨	تفاعلات النوع الثالث
٦٩	تفاعلات النوع الرابع

٧٠	المراجع
----	---------

مقدمة علم المناعة Introduction to Immunology



يحمي الجهاز المناعي الجسم من الإصابة بالأمراض ويدافع عنه ضد غزو الكائنات الدقيقة (من فيروسات، وجراثيم، وفطريات، وطفيليات، وغيرها) حيث يقوم الجهاز المناعي بتمييز العوامل الممرضة pathogens ومهاجمتها والقضاء عليها ومعادلة السموم التي تفرزها، وبالإضافة الى الحماية ضد الميكروبات يقوم الجهاز المناعي أيضا بالتخلص من خلايا الأورام tumor cells، والخلايا الهرمة أو الميتة. ويتكون الجهاز المناعي من آليات دفاعية متخصصة (مناعة تكيفية)، وأخرى غير متخصصة (مناعة فطرية).

الآليات الدفاعية غير المتخصصة (المناعة الفطرية) : Innate Immunity

تعتبر غير متخصصة نظرا لعدم قدرتها على التعرف النوعي على الميكروب الغازي أو احداث استجابة مناعية نوعية مخصصة لذلك الميكروب، فعلى سبيل المثال تقوم الخلايا العدلة neutrophils بمهاجمة وبلعمة أنواع عديدة من البكتريا بالطريقة نفسها.

وتشمل الآليات الدفاعية غير المتخصصة حواجز آلية وكيميائية وحيوية ومكونات خلطية وخلوية تتظاهر لمنع دخول الميكروبات، وتنشيط نموها وتكاثرها في الجسم.

أ. الحواجز الآلية: وتشمل الجلد السليم والأغشية المخاطية.

ب. الحواجز الكيميائية: كإفرازات المعدة الحامضية، والأنزيمات الحالة، وكذلك حامض اللبن lactic acid الموجود في العرق.

ج. الحواجز الحيوية: تثبط الجراثيم المطاعمة normal flora تكاثر الجراثيم الممرضة عن طريق منافستها على الحيز والطعام.

د. المكونات الخلطية (جزيئات ذائبة في المصل): مثل السيبتوكينات وبروتينات الطور الحاد بالإضافة إلى الجملة المتممة complement.

هـ. المكونات الخلوية (خلايا المناعة): وتشمل الخلايا الحبيبية granulocytes ، والخلايا الفاتكة الطبيعية nature killer cells ، والخلايا المتغصنة dendritic cells ، ووحيدات النوى/البلعميات الكبيرة monocytes/macrophages.

الآليات الدفاعية المتخصصة (المناعة التكيفية أو المكتسبة) Adaptive or Acquired Immunity:

وتشمل:

أ) مكونات خلوية: الخلايا الليمفاوية البائية والتائية B and T lymphocytes وخلايا البلازما.

ب) مكونات خلوية: الأجسام المضادة Antibodies .

وتتميز المناعة التكيفية بالاستجابة المناعية المتخصصة، وبوجود ذاكرة مناعية تحسّن الاستجابة المناعية مع تكرار الإصابة.

الجدول ١-١: مقارنة بين المناعة الفطرية والتكيفية (المكتسبة)

المناعة الفطرية	المناعة التكيفية	
وقت الاستجابة	خلال ساعات	خلال أيام
التخصص	غير متخصصة بالمستضد	تخصص نوعي كبير بالمستضد
تحسن الاستجابة المناعية	لا تتحسن الاستجابة المناعية مع تكرار الإصابة	تتحسن الاستجابة المناعية مع تكرار الإصابة
المكونات الأساسية	الحواجز الواقية، الخلايا البالعة، الفاتكات الطبيعية، والجملة المتممة	الخلايا الليمفاوية، خلايا البلازما، والأجسام المضادة

المستضدات (الأنتيجينات) Antigens:

المستضد (أو الأنتيجين) عبارة عن مادة غريبة قادرة عند دخولها الجسم على إحداث استجابة مناعية، والمستضد إما يكون إفرازات الميكروب أو جزيئة مكونة له (مثل الجدار الخلوي للجراثيم، وأسواط البكتيريا flagella، والبروتينات السكرية الموجودة في غلاف الفيروسات)، أو أي مادة غريبة عن الجسم.

وتتصف المستضدات بـ:

- القدرة على توليد المناعة (immunogenicity): أي القدرة على تنبيه الجهاز المناعي لإحداث استجابة مناعية.
- القدرة المستضدية (antigenicity): وتعني القدرة على التفاعل نوعيا مع نواتج الإستجابة المناعية والتمثلة بالأجسام المضادة.

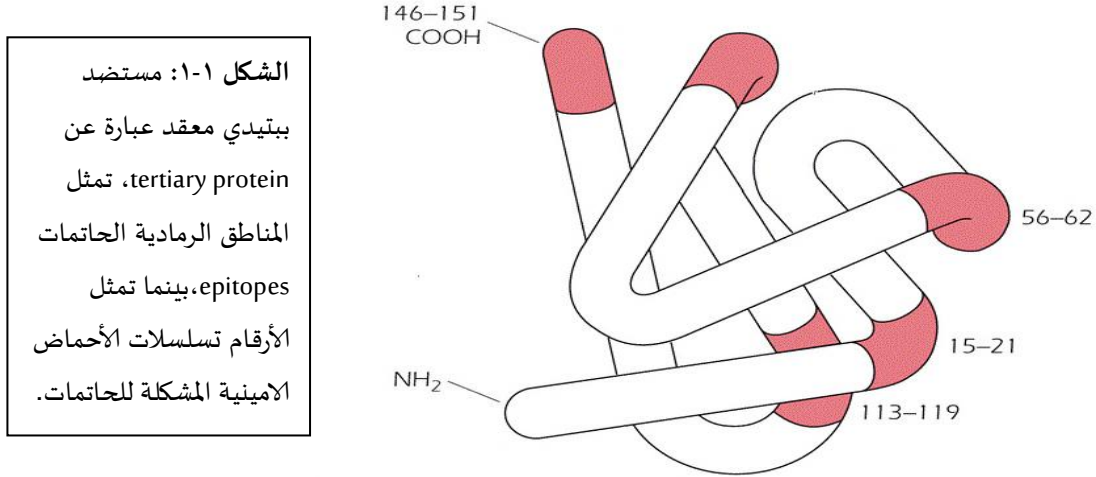
ويمكن أن تقسم المستضدات اعتمادا على طبيعة الاستجابة المناعية إلى:

- ١- مولدات المناعة Immunogens : وهي مستضدات غريبة قادرة على تحفيز استجابة مناعية وتعتبر هدفا لتلك الاستجابة المناعية.
- ٢- الناشبات (أو الأنتيجينات الناقصة) Haptens : وهي جزيئات صغيرة يمكنها الارتباط مع المستقبلات المناعية لكنها لا تحفز استجابة مناعية ضدها إلا إذا ارتبطت كيميائيا (غالبا بروابط مشتركة covalent bond) مع جزيئة أكبر (بروتين عادة) يسمى الحامل carrier، عندها يمكن أن تحدث استجابة مناعة ضد الناشبة والحامل معا، والناشبات في الغالب مركبات كيميائية ذات أصل غير حيوي، وهي ذات أوزان جزيئية صغيرة نسبيا، ويمكن أن تحدث استجابة مناعية على شكل تفاعلات فرط الحساسية لدى بعض الأفراد.
- ٣- مولدات التحمل Tolerogens : تعتبر المستضدات الذاتية self-antigens مولدات تحمل مناعي، حيث يتعلم جهاز المناعة خلال التطور في المرحلة الجنينية عدم مهاجمة واستهداف مستضدات الجسم الذاتية.

الحاتمة (المحدد المستضدي أو الإيبيتوب) Epitope:

الحاتمة هي أصغر جزء من المستضد يتم تمييزه بواسطة المستقبلات المناعية الموجودة على الخلايا الليمفاوية، ولا ترتبط تلك المستقبلات عادة بكامل المستضد بل بأجزاء صغيرة محددة تتكون من سلسلة من ٥ - ١٠ أحماض أمينية أو جزيئات سكرية [الشكل ١-١] في موقع سطحي لجزيئة المستضد، وعادة يوجد أكثر من حاتمة

في المستضد الواحد، حيث يمكن أن تتعرف خلايا ليمفاوية مختلفة على نفس المستضد كل منها مجهز بمستقبل لإحدى حاتماته.



تصنيف المستضدات:

تصنف المستضدات حسب:

(١) الحالة الفيزيائية إلى: مستضدات ذائبة soluble antigens أو جسيمية particulate.

(٢) حسب عدد الحاتمات التي تحتوي عليها إلى [الشكل ٢-١]:

أ. مستضدات أحادية التكافؤ وحيدة الحاتمة univalent uniepitope antigens: وهي

مستضدات عبارة عن حاتمة مفردة (مثال: الناشبة Hapten).

ب. مستضدات أحادية التكافؤ عديدة الحاتمات univalent multiepitope antigens:

وهي مستضدات تحوي عدة حاتمات متطابقة identical epitopes.

ت. مستضدات متعددة التكافؤ عديدة الحاتمات multivalent multiepitope antigens:

وهي مستضدات تحوي عدة حاتمات متباينة.

(٣) حسب اعتمادها على الخلايا الثانية المساعدة إلى:

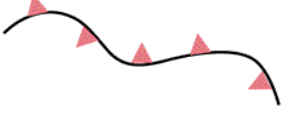
أ. المستضدات المعتمدة على الخلايا الثانية T-cell depending antigens:

وهي مستضدات ببتيديّة تعرض على أسطح الخلايا مرتبطة بـ الصنف الأول أو الثاني من معقد التوافق

النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex، لتتعرف عليها الخلايا الليمفاوية والتي تقوم إما

بقتل الخلية الموبوءة بالميكروب بنفسها (في حالة الخلايا التائية السامة للخلايا cytotoxic T cells) أو استدعاء وتحفيز البلعميات الكبيرة لبلعمة الميكروب phagocytosis والخلايا الليمفاوية البائية B lymphocytes لافراز أجسام مضادة لتلك المستضدات (في حالة الخلايا التائية المساعدة T helper cells)

ب. المستضدات غير المعتمدة على الخلايا التائية T-cell independent antigens : وهي مستضدات ذات أصل غير بيتيدي (سكريات، دهنيات) تستطيع استثارة الخلايا البائية -مباشرة دون تدخل التائيات المساعدة- لافراز أجسام مضادة لها. [ملاحظة: الببتيدات فقط قادرة على الارتباط بمعقد التوافق النسيجي الكبير لتنشيط الخلايا التائية].

	<u>Type of Antigen</u>	<u>Description</u>	<u>Example</u>
	Univalent uniepitope antigens	One epitope	Haptens
	Univalent multiepitope antigens	Many epitopes of the same specificity	Polysaccharides, Homopolymers
	Multivalent multiepitope antigens	Many epitopes of different specificity	Proteins

الشكل ١-٢: تصنيف المستضدات حسب عدد الحامات التي تحويها

العوامل المؤثرة على قدرة المستضد على توليد المناعة (Immunogenicity) :

١. الغرابة (foreignness) : لإحداث استجابة مناعية يجب أن يكون المستضد غريبا عن الجسم.
٢. الحجم: يلعب الوزن الجزيئي دورا هاما في القدرة على توليد المناعة، فقد وجد أن البروتينات ذات أوزان جزيئية أكبر من ١٠ كيلو دالتون لها قدرة عالية لإحداث استجابة مناعية، بينما للبروتينات ذات الأوزان الجزيئية الأصغر قدرة ضعيفة نسبيا.

٣. الأصل الكيميائي: بصورة عامة تعتبر البروتينات والبروتينات السكرية glycoproteins والسكريات المتعددة polysaccharides ذات قدرة عالية لإحداث استجابة مناعية، بينما تعتبر الدهون والأحماض الأمينية ذات قدرة ضعيفة.
٤. تعقيد التركيب الكيميائي complexity: البروتينات المعقدة والتي تحتوي على حاتمات متعددة multiple epitopes أكثر تحفيزا للاستجابة المناعية من الببتيدات البسيطة التي تحتوي على حاتمة واحدة.

تمييز الذات من اللاذات :Recognition of self from non-self

يميز الجهاز المناعي فيما إذا كانت خلية ما أو مادة معينة تعود إلى الجسم (ذاتي)، أم لا (غير ذاتي) من خلال معرفة البنية التركيبية المميزة لخلايا الجسم والتي لا تكون موجودة في الميكروبات، غياب تلك البنية التركيبية المميزة يحفز استجابة مناعية ضد الميكروب أو الخلية الغريبة، فعلى سبيل المثال تمكّنك الخلايا الفاتكة الطبيعية neture killer cells مستقبلات لمعرفة فيما إذا كانت الخلية تعرض عدد كافي من جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير- الصنف الأول MHC I، وبما أن بعض الخلايا السرطانية والموبوءة بالفيروسات لا تعرض معقدات التوافق النسيجي لتتخفى من الخلايا التائية السامة للخلايا، تترصدها الفاتكات الطبيعية وتقتلها.

المستقبلات المناعية :Immunological Receptors

لكي يقوم الجهاز المناعي بمهامه في حماية الجسم من الإصابة بالميكروبات يتوجب عليه اكتشاف دخول تلك الميكروبات أولاً، ويتم ذلك بواسطة المستقبلات المناعية حيث يؤدي ارتباط المستقبل المناعي بالمستضد إلى تنشيط الكريات البيضاء leukocytes، وتحفيز إطلاق استجابة مناعية.

ويمتلك الجهاز المناعي مستقبلات نوعية وأخرى نمطية تتعرف على الميكروبات والأجسام الغريبة، فبينما يتسلح جهاز المناع الفطري بمستقبلات تمييز النمط التي تتعرف على المواد المرتبطة بالميكروبات والتي لا توجد عادة في خلايا الجسم الطبيعية، يمتلك الجهاز المناعي التكيفي مستقبلات نوعية تتخصص لملايين المستضدات، حيث تمتلك كل خلية لمفاوية مستقبل مناعي يتعرف على مستضد وحيد وتطلق الخلية عند استثارتها استجابة مناعية خاصة ضد ذلك المستضد.

الإستجابة المناعية Immune Response :

هي إدراك الجهاز المناعي لوجود عدوى وتحركه للقضاء عليها، وتتم الإستجابة المناعية في خمسة مراحل:

١. المرحلة الأولى (مرحلة الإدراك): وهي إدراك الجهاز المناعي لدخول كائن غريب إلى الجسم.
٢. المرحلة الثانية (مرحلة الإستجابة المناعية الفورية): وتقوم بها عناصر المناعة الفطرية innate immunity .
٣. المرحلة الثالثة (الإستجابة المناعية المتأخرة): إذا لم يتمكن الجسم من القضاء على الميكروب بواسطة عناصر المناعة الفطرية، هنا يأتي دور المناعة التكيفية والتي تتميز بالتنوع والفعالية العالية .
٤. المرحلة الرابعة: القضاء على الميكروب الغازي.
٥. المرحلة الخامسة: تشكل ذاكرة مناعية على شكل خلايا ذاكرة ليمفاوية تائية أو بائية T or B memory cells .

المناعة الفطرية Innate Immunity



المناعة الفطرية أو المناعة غير المتخصصة non-specific immunity، هي خط الدفاع الأول عن الجسم ضد الميكروبات وهي متواجدة قبل حصول الإصابة بالعامل الممرض pathogen، ولا تتحسن استجابتها مع تكرار الإصابة، وتقوم عناصرها بمقاومة الميكروبات الغازية بصورة غير متخصصة، أي أنها تعمل بنفس الطريقة على جميع الميكروبات ولا تتخصص خلاياها -كما في المناعة المكتسبة- بمستضد معين.

وتلعب المناعة الفطرية دورا مهما في تنشيط وتفعيل المناعة المكتسبة، كما تقوم بعض خلاياها بعرض الأنتيجينات للخلايا اليمفاوية التائية المساعدة T helper cells وتسمى بالخلايا العارضة للأنتيجينات antigen presenting cells.

وتتكون المناعة الفطرية من حواجز واقية وخلايا مناعية ومكونات خلطية.

الحواجز الميكانيكية : تعيق دخول الميكروبات إلى الجسم وتعتبر خط دفاع أولي، وتشمل:

- الجلد السليم: يعمل كغلاف واقٍ للجسم يمنع دخول الميكروبات.
- الأغشية المخاطية: تبطن أجزاء الجسم التي لها اتصال مع البيئة الخارجية كالجهاز التنفسي والهضمي، وتفرز مادة مخاطية تصيد الجراثيم وتمنع التصاقها بالخلايا الظاهرية epithelial cells.
- الخلايا الظاهرية ذات الأهداب ciliated epithelial cells: تكس الغشاء المخاطي في الجهاز التنفسي وتخرج المخاط مع البكتيريا المحتجزة بداخله.

الحواجز الكيميائية :-

- حمض كلور الماء HCl : الذي تفرزه المعدة يقوم بقتل أغلب الميكروبات التي تدخل إلى المعدة مع الطعام.
- الأنزيمات الحالة lysozymes : تفرز في سوائل الجسم المختلفة ولها تأثير مضاد للجراثيم حيث تقوم بتحطيم الجدار الخلوي للبكتيريا مما يؤدي إلى موتها.

- حمض اللبن **lactic acid** والأحماض الدهنية الموجودة في العرق تثبط نمو أغلب الجراثيم.
- اللاكتوفيرين والترانسفيرين **lactoferrin and transferrin** : يرتبطان بالحديد الضروري لنمو البكتيريا ويحرمانها منه.

الحاجز الحيوي:

تمنع الجراثيم المطاعمة **normal flora** تكاثر الجراثيم الممرضة في الجلد والقناة الهضمية، عن طريق منافستها على الحيز والطعام، كما تقوم بعضها بإفراز حامض اللبن **lactic acid** الذي يكبح نمو أغلب الجراثيم الضارة.

المكونات الخلوية (جزيئات ذائبة في المصل):

- السيتوكينات **cytokines** : السيتوكينات عبارة عن بروتينات اشارة تطلقها الخلايا المناعية لتتواصل فيما بينها ولتحفيز اطلاق استجابة مناعية مناسبة، كما تعمل بعض السيتوكينات كعوامل نمو **growth factors** تتوسط لنمو وتمايز الخلايا المناعية، وتشمل السيتوكينات كل من الانترفيرونات **interferons**، والانترليوكينات **interleukins**.
- الانترليوكينات **(IL) interleukins** : تتكون من ١٢ بروتين **IL1 – IL12** : تنتجها الخلايا المناعية وتعتبر صلة التواصل الرئيسية بينها.
- الجملة المتممة : تتكون من ٢٠ بروتين تفعل بشكل تتالية تنشيط تنتهي بتشكيل معقد مهاجمة الغشاء الذي يقوم بتحطيم الجدار الخلوي للميكروب وبالتالي تحلله، كما تقوم بعض بروتينات المتمم بالطهارة (تعزيز عملية البلعمة) **opsonization**.
- ديفينسين **defensin** : ببتيديات إيجابية الشحنة تفرز في القناة الهضمية والمجاري التنفسية السفلى، وفي بعض افرازات الجسم الأخرى مثل حليب الأم، وتحدث الديفينسينات ثقباً في الغشاء الخلوي للبكتيريا والفطريات مما يؤدي إلى تحللها، كما لها دور في معادلة الفيروسات، ولم يتضح حتى الآن كيف تميز بين خلايا الجسم والميكروبات.

المستقبلات المناعية في المناعة الفطرية - Immune Receptors :-

يعتبر الجهاز المناعي الفطري خط الدفاع الأول ضد العوامل الممرضة وهو مجهز بمستقبلات أولية مشفرة جينيا تقوم بالتعرف على طيف واسع من الميكروبات، وتشمل تلك المستقبلات:

مستقبلات تمييز النمط : Pattern Recognition Receptors (PRRs)

تتعرف مستقبلات تمييز النمط على التراكيب الجزيئية الثابتة في الميكروبات والتي لا توجد على خلايا الجسم السليمة مثل أسواط البكتيريا flagella، والسكر المتعدد الدهني lipopolysaccharide الموجود على الجدار الخلوي للبكتيريا سالبة الجرام، وتعرف تلك التراكيب بالنماذج الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة -Pathogen associated molecular Patterns (PAMPs)، ويؤدي ارتباط تلك المستقبلات بالنماذج الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة إلى إطلاق بروتينات إشارة معينة (cytokines) تحفز العملية الالتهابية وتجذب المزيد من الخلايا البالعة phagocytes إلى موقع الإصابة للقضاء على العامل الممرض.

المستقبلات الشبيهة بـ تول : Toll-like Receptors (TLRs)

اكتشف بروتين تول بادئ الأمر في ذبابة الفاكهة حيث وجد علماء ألمان أن ذبابة الفاكهة التي ينقصها البروتين Toll تقع فريسة سهلة لعدوى فطرية منتشرة وتبدو غريبة الشكل (من هنا جاءت تسمية البروتين بـ toll والتي تعني غريب بالألمانية)، وكان ذلك أول المؤشرات إلى أن ذبابة الفاكهة تحتاج إلى بروتينات تول لحمايتها من الأمراض، وتعتبر المستقبلات الشبيهة بـ تول TLRs جزءا من مستقبلات تمييز النمط، وتوجد على أسطح البلعميات macrophages والخلايا المتغصنة dendritic cells وغيرها، وقد عرف حتى الآن ١٠ أنواع منها عند البشر ، حيث يمكن لكل مستقبلة من المستقبلات الشبيهة بـ تول أن تكتشف المكونات الأساسية لمجموعة كبيرة من العوامل الممرضة [الجدول ١-٢] فمثلا ترتبط المستقبلة TLR4 بالسكر المتعدد الدهني lipopolysaccharide الموجود في الجدار الخلوي cell wall للبكتيريا سالبة الجرام، بينما تتعرف المستقبلة TLR2 على حمض الليبوتيكونيك lipoteichoic acid وهو أحد مكونات الجدار الخلوي للبكتيريا الموجبة الجرام، أما المستقبلة TLR5 فتتعرف على بروتين flagellin وهو البروتين المشكل للأسواط flagella التي تستخدمها البكتيريا للحركة، وتتعرف المستقبلة TLR9 على تتالية جينية مهمة تعرف بتتالية CpG توجد في البكتيريا والفيروسات.

وكمجموعة تستطيع المستقبلات الشبيهة بـ تول أن تتعرف تقريبا على كل عامل ممرض قادر على إحداث عدوى، فعند دخول العامل الممرض فإن واحدا أو أكثر من مستقبلات TLRs تتعرف على الجزيئات المرتبطة بالعامل الممرض وتعمل على تحفيز الخلايا المناعية للقضاء عليه.

الجدول ١-٢: مستقبلات TLRs ومركباتها الترابطية

المركب الترابطي (ligand)	المستقبل TLR
ترتبط مع ببتيدات دهنية في الجدار الخلوي لبعض أنواع البكتيريا	TLR1
ترتبط مع بيبتيديو جلايكان Peptidoglycans الجدار الخلوي، ومع حمض الليبوتيكويد Lipoteichoic acid الموجود في الجدار الخلوي للبكتيريا الموجبة الجرام	TLR2
ترتبط بـ رنا الفيروسي المزدوج الشريط double stranded Viral RNA	TLR3
ترتبط مع السكر المتعدد الدهني lipopolysaccharide الموجود في الجدار الخلوي للبكتيريا السالبة الجرام	TLR4
ترتبط بـ بروتين فلاجيلين flagellin المكون لأسواط البكتيريا Bacterial flagella	TLR5
ترتبط بحمض الليبوتيكويد Lipoteichoic acid الموجود في الجدار الخلوي للبكتيريا الموجبة الجرام وكذلك مع الزيموسان Zymosan الذي تنتجه الفطور	TLR6
ترتبط بـ رنا الفيروسي الأحادي الشريط Single stranded Viral RNA	TLR7
ترتبط بـ رنا الفيروسي الأحادي الشريط Single stranded Viral RNA	TLR8

TLR9	ترتبط مع التتالية الجينية CpG الموجودة في المادة الوراثية للبكتيريا والفيروسات
TLR10	غير معروف

مستقبلات تنشيط القاتلة (KARs) : Killer Activation Receptors

تحمل الخلية الفاتكة الطبيعية Nature Killer Cells مستقبلات قادرة على اكتشاف التبدل في خلايا الجسم تسمى بمستقبلات تنشيط القاتلة وهي قادرة على تمييز وجود الجزيئات المرتبطة بالجهد MICA و MICB والتي تظهر على الخلايا المنهكة و السقيمة لأسباب عديدة وكذلك على الخلايا المتسرطنة، حيث يؤدي ارتباط مستقبلات تنشيط القاتلة بجزيئات MICA و MICB إلى تحفيز الفاتكة الطبيعية على قتل الخلية الهدف.

مستقبلات تثبيط القاتلة (KIRs) : Killer Inhibition Receptors

حالما ترتبط القاتلة الطبيعية بالخلية المجعدة بواسطة مستقبلات KARs تقوم مستقبلات أخرى تعرف بمستقبلات تثبيط القاتلة KIRs بتقييم تعبير (اظهار) جزيئات الصنف الاول من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC I على الخلية الهدف، وذلك لأن كثيرا من الفيروسات تمنع تصنيع وعرض معقدات التوافق النسيجي على أسطح الخلايا لتتجنب اللمفاويات التائية السامة للخلايا، وبالتالي إذا وجدت الفاتكة الطبيعية أن تعبير جزيئات MHC I على الخلية ضمن المستوى الطبيعي، فإنها تثبط عملية القتل وتحرر الخلية الهدف، أما إذا وجدت أن عرض معقدات التوافق النسيجي الكبير دون المستوى الطبيعي فتواصل عملية قتل الخلية المستهدفة.

مستقبلات المتمم Complement Receptors :

تتألف الجملة المتممة complement من مجموعة معقدة من الجزيئات الذائبة تعمل بعضها كعوامل جذب للخلايا المناعية إلى موقع الإصابة، بينما ترتبط بعض مكونات المتمم الأخرى بسطوح الميكروبات لتعزز عملية البلعمة opsonization ، حيث توجد مستقبلات المتمم على الخلايا البالعة phagocytes والخلايا الليمفاوية البائية، وتقوم تلك الخلايا بتمييز جزيئات المتمم المرتبطة بالعامل الممرض pathogen وبالتالي بلعمة المعقد المناعي مستضد-متمم antigen-complement.

مستقبلات الجزء المتبلور Fc Receptors :

تتألف الأجسام المضادة من جزء الارتباط بالمستضد (Fragment Antigen Binding (Fab، والجزء القابل للتبلور (Fragment Crystalizable (Fc ، ويؤدي ارتباط الجسم المضاد بالمستضد النوعي له في جزء الارتباط بالمستضد Fab إلى تغيير شكلي في الجزء المتبلور Fc، وتقوم مستقبلات الجزء القابل للتبلور Fc الموجودة على الخلايا العدلة Neutrophils والبلعميات الكبيرة Macrophages بالتعرف على الأجسام المضادة المرتبطة مع مستضداتها، مما يؤدي إلى بلعمة المعقد المناعي مستضد-جسم مضاد Antigen-Antibody complex، أما الأجسام المضادة التي لم ترتبط بالمستضدات فتبقى في الدورة الدموية ولا يتم تمييزها بواسطة مستقبلات الجزء المتبلور، (تعتبر مستقبلات IgE استثناء، حيث يمكن أن ترتبط الأجسام المضادة من نوع IgE مع مستقبلات الجزء المتبلور Fc على الخلايا الصارية mast cells أو الخلايا القعدة basophilis وتظل ملتصقة على سطح الخلية الصارية من دون تنشيطها حتى ترتبط بالمستضد النوعي له (المحسس allergen) حينها تحفز الخلية الصارية أو القعدة على إطلاق الوسائط مثل الهيستامين، لتظهر بعدها أعراض النوع الأول من تفاعلات فرط التحسس)

المكونات الخلوية (الخلايا المناعة):

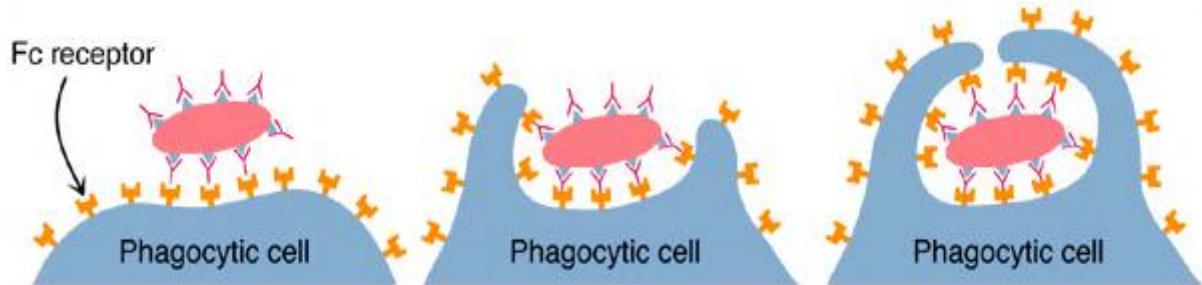
وتشمل الخلايا الحبيبية granulocytes ، والخلايا القاتلة الطبيعية nature killer cells ، والخلايا المتغصنة dendritic cells ، ووحيدات النوى/البلعميات الكبيرة monocytes/macrophages.

وحيدات النوى / البلعميات الكبيرة Monocytes / Macrophages:

تمثل الخلايا وحيدات النوى monocytes ١٠٪ من كريات الدم البيضاء الموجودة في الدورة الدموية، ويكون وجودها في الدم مؤقتا حيث تغادر إلى الأنسجة وتتمايز إلى بلعميات كبيرة macrophages، وتعتبر البلعميات الكبيرة خلايا بالعة احترافية phagocytes تمثل خط دفاع أولي عن الأنسجة ضد الميكروبات، ويطلق على البلعميات أسماء مختلفة حسب مكان تواجدها من الجسم، فهي خلايا kupffer في الكبد، وخلايا نسيجية histocytes في الأنسجة الضامة، وبلاعم microglia في الدماغ، كما تسمى في الرئة بالبلعميات الحويصلية alveolar macrophage.

ويمكن تلخيص أهم وظائف البلعميات الكبيرة في:

- ١- بلعمة الميكروبات phagocytosis: تتم عملية بلعمة الميكروب بالخطوات التالية:
 - تقترب البلعمية من الميكروب بعد تمييزه بأحد مستقبلات تمييز النمط ، وتحيط به بالأرجل الكاذبة ومن ثم تشكل فجوة بلعمة phagosome.
 - تتحد الفجوة البلعمية مع فجوة حالة lysosome لتشكيل فجوة بلعمية حالة phagolysosome.
 - يقتل الميكروب بواسطة المواد القاتلة للميكروبات والمحتوية في الفجوة الحالة من أنزيمات حالة lysozymal enzymes، وأكسيد النيتروجين nitric oxide، وفوق أكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide، وكذلك الجذور الحرة free radiculs.
- وتمتلك البلعميات مستقبلات لمواد تعزز البلعمة opsins عند ارتباطها بالميكروب، وتشمل تلك مستقبلات المتمم C3b، ومستقبلات الجزء القابل للتبلور من الجسم المضاد Fc Receptor، حيث تتعرف على المعقدات المناعية مستضد-جسم مضاد antigen-antibody complex وتبتلعها [الشكل ١-٣].



الشكل: ١-٢: تعزز الأجسام المضادة بلعمة
المستضدات بواسطة الخلايا البالعة
phagocytes.

- ٢- بلعمة حطام خلايا الجسم الميتة: من دون بقية الخلايا البالعة تتميز البلعميات الكبيرة بقدرتها على تنظيف الأنسجة من الخلايا الميتة والحطام الناتج من العملية الالتهابية.

- ٣- عرض المستضدات antigen presentation: تقوم الخلايا العارضة للمستضدات ومن بينها البلعميات ببلعمة المستضدات وتحليلها بواسطة الأنزيمات الحالة ومن ثم عرض محددات المستضد epitopes على أسطحها للخلايا الليمفاوية التائية المساعدة مرتبطة بالصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير.
- ٤- إنتاج بروتينات الإشارة (السيتوكينات) cytokines: تطلق البلعميات الكبيرة عند استثارتها عدة سيتوكينات تجند الخلايا العدلة والمزيد من البلعميات والخلايا المناعة الأخرى إلى منطقة العدوى.

الخلايا الحبيبية العدلة Neutrophil Granulocytes:

الخلايا العدلة neutrophils من الخلايا متعددة النواة، وتشكل القسم الأكبر من الكريات البيضاء في الدورة الدموية، وهي الأولى استجابة عند حدوث التهاب حيث تصل إلى منطقة الإصابة في غضون ساعات، ويعتبر ارتفاع معدل العدلات في الدم أهم علامة على وجود التهاب حاد.

يبلغ قطر الخلية العدلة ما بين ١٢ إلى ١٥ ميكرون، ويحتوي السيتوبلازم على حبيبات تحوي أنزيمات حالة ومواد قاتلة أخرى تستخدمها للقتل الداخلي خلوي للميكروبات intracellular killing، وتعيش الخلية العدلة غير المفعلة ٤ - ١٠ أيام وتهاجر بعدها إلى الأنسجة لتقضي يومين آخرين قبل أن تموت في النهاية، ويعتقد الخبراء أن فترة الحياة القصيرة للعدلات هو للحد من الضرر الذي يمكن أن تسببه للأنسجة.

وظائف العدلات:

تعد البلعمة الوظيفة الأساسية للخلايا العدلة، إلا أن قدرتها في ذلك محدودة، فهي على عكس البلعميات لا تستطيع بلعمة حطام الخلايا، وليست قادرة على عرض المستضدات للليمفاويات التائية، وتمتلك العدلات مستقبلات الأبيسيونات (مواد تعزز البلعمة) opsonins مثل مستقبلات المتمم C3b، ومستقبلات الجزء المتبلور FcR.

الانجذاب الكيميائي:

تخضع الخلايا المناعية بشكل عام لعملية تسمى بالانجذاب الكيميائي chemotaxis لتوصيلها إلى منطقة الإصابة، حيث تحدد اتجاه تزايد تراكيز مواد كيميائية تسمى بالـ chemotactics تطلق لارشاد الخلايا المناعية إلى مكان العدوى.

الخلايا الحبيبية الحمضة Eosinophils Granulocytes:

سميت بهذا الاسم نظرا لانصباع حبيباتها الافرازية بصبغة الإيوسين، وتشكل الحمضات حوالي ١ - ٥ ٪ من الكريات البيضاء في الدم، وتتولى مهمة الدفاع عن العائل ضد الطفيليات وخصوصا ديدان الأمعاء، ولتأدي الخلية الحمضة مهمتها يجب أن يغطي سطح الطفيلي بأجسام مضادة من نوع IgE وتأتي بعد ذلك الخلية الحمضة لترتبط بالجسم المضاد ومن ثم تطلق انزيمات ومواد قاتلة على الطفيلي، وتسمى تلك العملية بالتسميم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد antibody dependent cellular cytotoxicity.

وتساعد الخلايا الحمضة في تلطيف تفاعلات فرط الحساسية-النوع الأول لاحتواء حبيباتها على الأنزيم الحال للهستامين histaminase (الوسيط الأهم لفرط الحساسية)، لذلك تزداد نسبة الخلايا الحمضة لدى الأفراد المصابين بفرط الحساسية أو أمراض طفيلية.

الخلايا الحبيبية القعدة Basophil Granulocytes:

تشبه الخلايا الصارية mast cells في كثير من صفاتها، وتشكل أقل من ١ ٪ من الكريات البيضاء في الدم، وتخزن في حبيباتها الهستامين، والهيبارين، غيرها من وسائط تفاعلات الحساسية، كما تطلق انترليوكين-٤ الذي يعتبر أهم سيتوكين يساهم في احداث تفاعلات فرط الحساسية، وتفعّل الخلية القعدة بواسطة المعقد المناعي IgE-محسس IgE-allergen.

الخلايا الفاتكة الطبيعية Neture Killer Cells:

الفاتكات الطبيعية عبارة عن ليمفاويات كبيرة تفتقر لمستقبلات الخلايا الليمفاوية، وتشكل جزئا أساسيا من الجهاز المناعي الفطري، حيث تلعب دورا محوريا في التخلص من خلايا الأورام والخلايا الموبوءة بالفيروسات، وتفعّل الفاتكة الطبيعية بالسيتوكينات والانترفيونات الدالة على وجود عدوى فيروسية، كما تتحسس وجود المواد المرتبطة بالجهد MICA و MICB والتي تتكون على الخلايا السرطانية والموبوءة بالفيروسات وكذلك على الخلايا المجهدة لأسباب أخرى بواسطة مستقبلات تنشط القاتلة، وقبل أن تتم الفاتكة الطبيعية عملية القتل تجند مجموعة أخرى من المستقبلات (مستقبلات تثبيط الفاتكة KIRs) من أجل التأكد من عرض الخلية لمعقد التوافق

النسجي الكبير- الصنف الأول MHC I ويتم الاستمرار في عملية القتل إذا كان مستوى عرضها أقل من الطبيعي، حيث تميل خلايا الأورام وبعض الفيروسات إلى تثبيط عرض معقدات التوافق النسيجي MHC I، حتى تتخفى عن الليمفاويات التائية السامة للخلايا والتي لا تتعرف على المستضدات ما لم تكن مرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الكبير – الصنف الأول MHC I، وهنا يأتي دور الفاتكة الطبيعية في التخلص من أي خلية سرطانية أو موبوءة تفلت من قبضة اللتائيات السامة للخلايا.

Complement System الجهاز المتمم ٣

يتكون الجهاز المتمم من ٢٠ بروتينا في بلازما الدم وسوائل الجسم الأخرى عدا السائل الدماغي الشوكي، وتنتج بروتينات المتمم بصورة أساسية في الكبد، ويعتبر الجهاز المتمم من مكونات المناعة الفطرية، وسمي بالمتمم لأنه يتم ويكمل عمل مكونات أخرى من الجهاز المناعي كالأجسام المضادة، وأهم مكونات المتمم:

C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, factor B, , factor D, factor P, and Mannan-binding-lactin(MBL)

تنشيط المتممة: توجد المتممات في المصل في صورة غير نشطة، ويتم تنشيطها بشكل شلال تنشيط cascade reactions أي أن تنشيط متممة ما يؤدي 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، ويؤدي التنشيط بالنسبة لبعض مكونات المتمم إلى تشقق المتممة إلى شذفتين، شذفة صغيرة تأخذ الحرف اللاتيني a (مثل C3a) تخرج من السلسلة لتؤدي وظيفة أخرى كالجذب الكيميائي للكريات البيضاء، وشذفة كبيرة تأخذ الحرف b (مثل C3b) تبقى في السلسلة التي تنتهي بتكوين معقد مهاجمة الغشاء membrane attack complex.

تنشيط المتمم يتم بإحدى المسالك الثلاثة التالية [الشكل ٣-١]

١- المسلك التقليدي The Classic Pathway :

- يرتبط C1 (المكون من الوحدات الفرعية C1q, C1r, C1s) بالجزء المتبلور Fc من الأجسام المضادة من نوع IgG و IgM المرتبطة بمستضداتها بواسطة الوحدة الفرعية C1q، وينتج عن ذلك تشكيل C1qrs النشط والذي هو يعمل كإنزيم protease يقوم بشق C2 و C4 إلى C2a, C2b و C4b.
- يتحد كل من C2b و C4b لينتجا المعقد C2b,4b الذي يعتبر أنزيم C3 convertase يقوم بشق C3 إلى C3a و C3b .

- C3b يتحد مع المعقد C2b,4b منتجا أنزيم جديد C2b,4b,3b (C5 convertase) يقوم بشق C5 إلى C5a و C5b .
- يرتبط C5b بكل من C6, C7, C8 و عدة نسخ من C9 لتشكيل معقد مهاجمة الغشاء membrane attack complex (MAC) والذي يحدث ثقبا في غشاء الميكروب أو الخلية السرطانية، مما يؤدي إلى تحليلها وموتها [الشكل ٣-٢] .

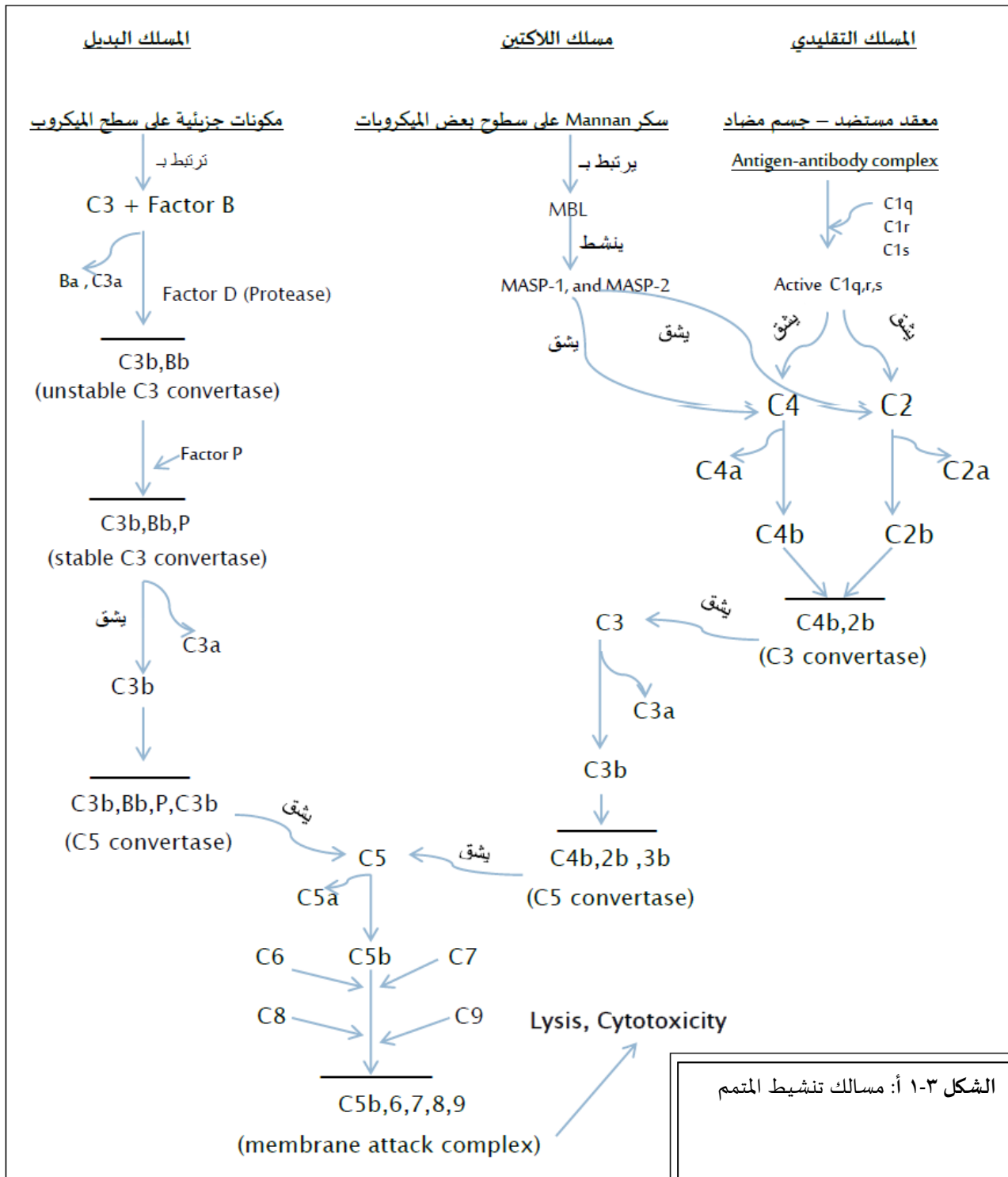
٢- مسلك اللاكتين The Lactin Pathway :

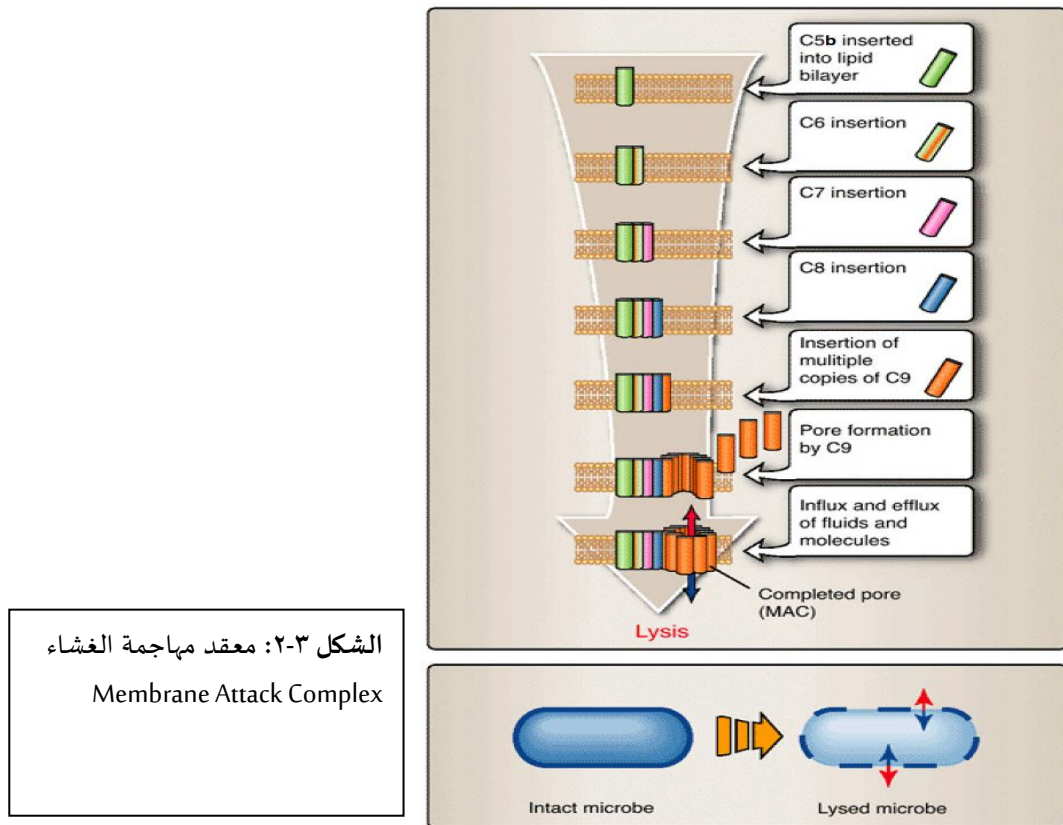
- في مسلك اللاكتين يرتبط المكون Mannan-binding-lactin(MBL) مع سكر mannan الموجود على سطوح بعض الميكروبات وهذا يفعل MBL-associated serine protease (MASP-1, and MASP-2) الذي يشق كل من C2 و C4 ليشكلا (C3 convertase) C2b,4b وتستمر بقية سلسلة التنشيط كما في المسلك التقليدي.

٣- المسلك البديل The Alternative Pathway :

- في المسلك البديل ترتبط مكونات جزيئية على سطح الميكروب (مثل السكر المتعدد الدهني Lipopoly saccharide في الجدار الخلوي للبكتيريا السالبة الجرام) مع المكون C3 والعامل B (Factor B).
- ينشق كل من C3 و Factor B بواسطة Factor D لينتج المعقد C3b,Bb والذي يعتبر unstable C3 convertase.
- يرتبط العامل P (Factor P) بالمعقد C3b,Bb لتشكيل المعقد C3b,Bb,P والذي يعتبر Stable C3 Convertase.
- يقوم المعقد C3b,Bb,P بشق المزيد من المتمم C3 لإنتاج C3b.
- يرتبط المزيد من C3b بالمعقد السابق لتكوين معقد جديد C3b,Bb,P,C3b (ويعتبر C5 convertase) يقوم بشق C5 إلى شذقتين C5a و C5b.
- كما في المسلك التقليدي ترتبط الشذفة C5b بمكونات المتمم الأخرى C6, C7, C8, C9 لتكوين معقد مهاجمة الغشاء الذي يؤدي إدخاله في الغشاء الخلوي إلى تحلل وموت الميكروب أو الخلية المصابة.

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

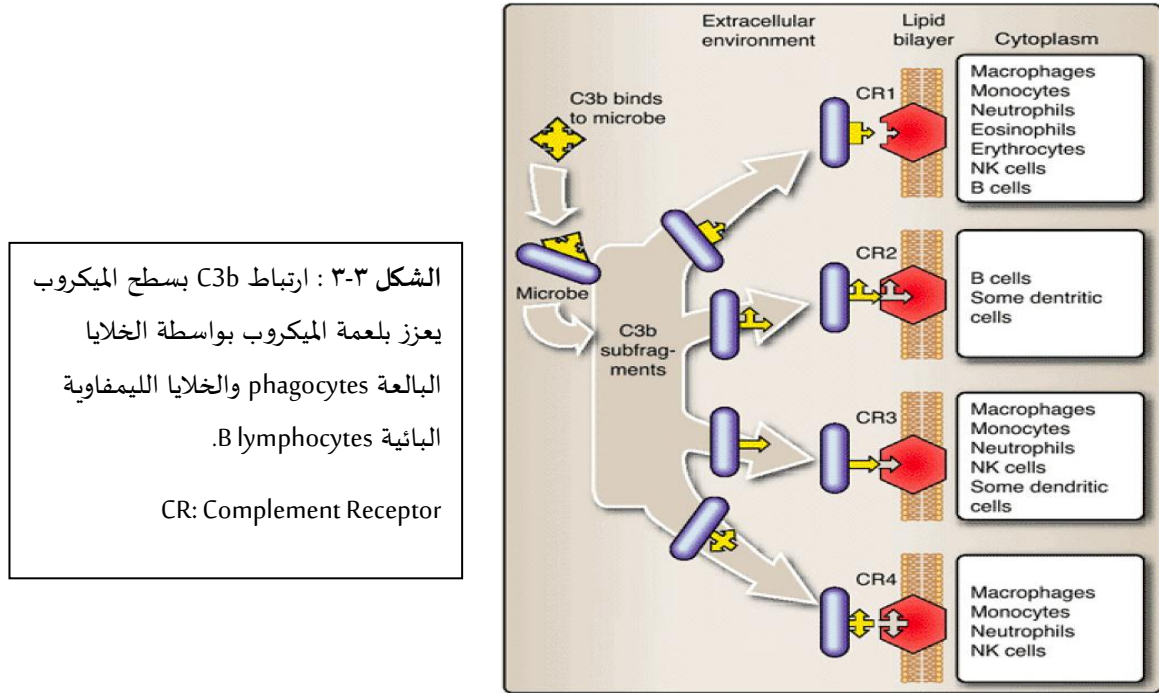




وظائف المتمم:

- ١- 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 [الشكل ٣-٢].
- ٢- 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.
- ٣- الجذب الكيميائي Chemotaxis : تعمل الشدفة C5a وكذلك المعقد C5,6,7 كعوامل جذب كيميائي للخلايا العدلة neutrophils إلى منطقة العدوى.
- ٤- تعزيز إنتاج 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.
- ٥- Anaphylatoxin : يمكن لـ C5a, C4a, C3a أن تتسبب في إطلاق محتوى حبيبات الخلايا الصارية degranulation of mast cells وإطلاق الوسائط مثل الهيستامين، إلا أن التأيق anaphylaxis

المسبب بمكونات المتمم أقل شيوعا من تلك المسببة بالنوع الأول من تفاعلات فرط الحساسية Type I
(or IgE mediated) hypersensitivity



تنظيم الجهاز المتمم : Regulation of the Complement System

يؤدي فرط تنشيط المتمم إلى تحلل خلايا الجسم الطبيعية وتدمير الأنسجة بالإضافة إلى مضر صحية أخرى، ولحماية الجسم من هذه المخاطر توجد عدة آليات تنظم عمل الجهاز المتمم.

١- في المسلك التقليدي لا يستطيع المكون C1 الارتباط بالجزء المتبلور من الجسم المضاد ما لم يرتبط الأخير بالمستضد antigen، و هذا يعني أن الأجسام المضادة لا تنشط المتمم بالرغم من وجودها بشكل دائم في الدورة الدموية.

٢- يرتبط C1 inhibitor بالمكون C1 ويمنع تنشيطه.

٣- يثبط CD59 (protectin) تشكيل معقد مهاجمة الغشاء عن طريق تثبيط بلمرة المكون C9 (inhibition of C9 polymerization)

٤- في المسلك البديل يثبط كل من العامل H، والعامل I (C3b inactivator) تكوين الشدفة C3b لتقليل الكمية المتاحة لـ C5 convertase.

٥- تحمى خلايا الجسم الطبيعية من التحلل الناتج عن الارتباط بمعقد مهاجمة الغشاء بواسطة بروتين سكري موجود على أسطح الخلايا يسمى بـ (DAF, CD55) decay-accelerating factor يقوم بالارتباط بـ C4b و C3b وبالتالي يمنع تشكيل C3 convertase و C5 convertase مما يثبط عملية تكوين معقد مهاجمة الغشاء.

Adaptive Immunity المناعة التكيفية

٤

تكون المواجهة الأولية للعامل الممرض pathogen مع المناعة الفطرية، إلا أنه في كثير من الأحيان لا تكون قادرة على القضاء الكلي عليه مما يستدعي تدخل جهاز المناعة التكيفي لاستئصاله.

ويتميز هذا الجهاز بالتعرف على عدد لا محدود من المستضدات antigens، ويعزى هذا التنوع الهائل إلى الطفرة الجسدية في دنا الخلايا الليمفاوية حيث يؤدي إعادة ترتيب وحذف وقلب ومن ثم دمج عدد محدود من الجينات في جين واحد يشفر لجزء الارتباط من المستضد في مستقبلات الخلايا التائية والبائية إلى إنتاج أكثر من ^{١٠} مستقبل مختلف، ولأن عملية إعادة دمج الجينات غير قابلة للعكس فإن نسيطة الخلية الليمفاوية تحمل كلها نفس المستقبل المناعي المخصص لنفس المستضد.

وعلى عكس الجهاز المناعي الفطري الذي يستجيب بنفس الصورة للميكروبات المختلفة، فإن نتائج الاستجابة المناعية للجهاز المناعي التكيفي تكون نوعية جدا للمستضد الموجهة ضده، فعلى سبيل المثال لا تعمل الأجسام المضادة المخصصة لاستربتوكوكاس على استافيلوكوكاس وهكذا.

وتتكون المناعة التكيفية بعد التعرض الفعلي للعامل الممرض، وتحسن استجابتها المناعية مع تكرار الإصابة لوجود ذاكرة مناعية على شكل خلايا ذاكرة تائية وبائية T and B memory cells.

تتميز المناعة التكيفية بـ:

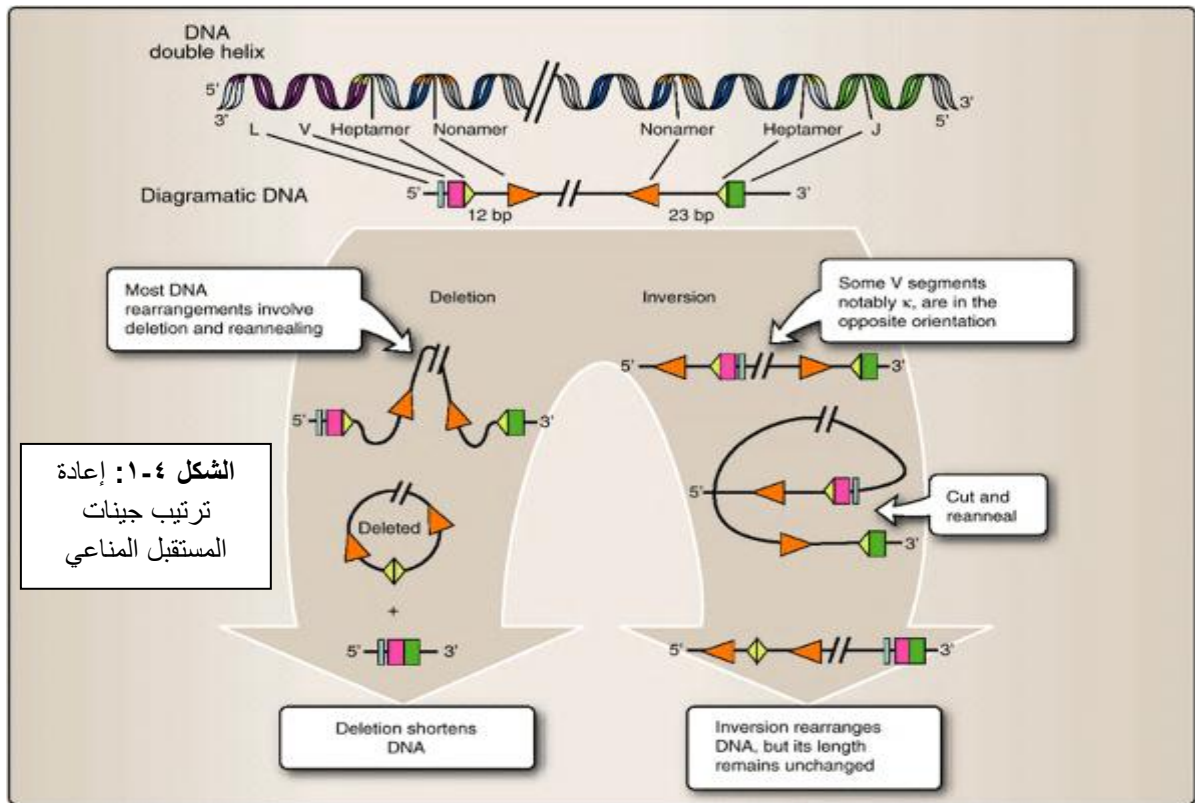
- التنوع الهائل: يوجد تنوع كبير في المستقبلات المناعية بحيث تكون قادرة على تمييز ملايين المستضدات المختلفة.
- التخصص : تخصص كل خلية ليمفاوية بمستضد معين، وتوجه استجابتها المناعية ضد ذلك المستضد.
- الذاكرة المناعية: تمتاز المناعة التكيفية بوجود ذاكرة مناعية تحسن الاستجابة المناعية مع تكرار الإصابة بنفس المستضد.

مستقبلات الخلايا الليمفاوية T cell & B cell receptors :-

المستقبلات الأولية في جهاز المناعة الفطرية مشفرة جينياً وتنقل من جيل لآخر في الأمشاج germ cells، في المقابل تتولد المستقبلات المتخصصة في جهاز المناعة التكيفي عن طريق إعادة ترتيب ودمج عدد محدود من الجينات بشكل عشوائي في كل خلية تائية أو بائية ساذجة naïve T or B cell، وينتج عن هذا ملايين من مستقبلات الخلايا التائية TCR ومستقبلات الخلايا البائية BCR كل منها متخصص بالتفاصيل الجزيئية الدقيقة للمستضد الذي قد تواجهه في المستقبل. ويقدر العلماء أن أي شخص قادر على تكوين مستقبلات متخصصة لـ ١٠^٩ مستضد مختلف.

إعادة ترتيب الجينات DNA Rearrangement :

عملية إعادة ترتيب الجينات هي المسؤولة عن التنوع الكبير في مناطق الارتباط بالمستضد لمستقبلات الخلايا التائية والبائية، حيث يتم إعادة ترتيب ودمج أجزاء جينية موجودة في الأصل في الكروموسوم منفصلة عن بعضها وتتم هذه العملية بحذف بعض الجينات وقلب بعضها الآخر ومن ثم دمج المتبقي في جين واحد يشفر للتسلسلات الببتيدية في منطقة الارتباط بالمستضد لمستقبل الخلية التائية أو البائية [الشكل ١-٤].



مستقبلات الخلايا التائية : T cell Receptors (TCRs)

مستقبلات الخلايا التائية عبارة عن جزيئات موجودة على أسطح الخلايا الليمفاوية التائية T lymphocyte مسؤولة عن التعرف على المستضدات المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير MHC، وتعتبر مستقبلات الخلايا التائية ذات ألفة قليلة low affinity للارتباط بالمستضدات.

عند ارتباط مستقبل الخلية التائية بمعقد antigen-MHC تحدث سلسلة من الأحداث البيوكيميائية تؤدي إلى تنشيط الخلية التائية، وبالتالي أحداث الاستجابة المناعية المناسبة.

تركيب مستقبل الخلية التائية TCR structure:

تتألف مستقبل الخلية التائية من سلسلتين ببتيديتين [ألفا (α) وبيتا (β)، أو جاما (γ) ودلتا (δ)، وكل سلسلة مكونة من منطقة ثابتة (C) constant region، ومنطقة متغيرة (V) variable region، وبالتالي تقسم المستقبلات التائية من نوع $\beta\alpha$ إلى أربعة مناطق: $C\alpha$ ، $V\alpha$ ، $C\beta$ و $V\beta$ ، بينما تقسم المستقبلات التائية من نوع $\delta\gamma$ إلى: $C\gamma$ ، $V\gamma$ ، $C\delta$ و $V\delta$.

المستقبلات المشاركة co-receptors :

تعزز الإشارة من مستقبل الخلية التائية TCR بارتباط مستقبلات متممة أخرى مع معقد التوافق النسيجي الكبير

- على الخلايا التائية المساعدة Th : هذه المستقبلات المساعدة هي عنقود التمايز ٤ (CD4) Cluster of Differentiation 4.

- على الخلايا التائية السامة للخلايا CTLs : هذه المستقبلات هي عنقود التمايز ٨ (CD8) Cluster of Differentiation 8.

مستقبلات الخلايا البائية (B cell Receptors (BCRs)

مستقبلات الخلايا البائية عبارة عن أجسام مضادة سطحية من نوع IgM، وتولد مستقبلات الخلية البائية في الخلايا الليمفاوية البائية الساذجة naïve B cells بنفس طريقة توليد مستقبلات الخلايا التائية.

المكونات الخلوية للمناعة التكيفية:

تشكل الليمفاويات التائية والبائية T and B lymphocytes الأساس الخلوي للمناعة التكيفية وتشكل ما بين ٢٠٪ إلى ٤٠٪ من الكريات البيضاء في الدورة الدموية، وتتسلح كل خلية ليمفاوية بمستقبل مناعي مخصص لمستضد وحيد، يؤدي تفاعل المستقبل مع مستضده النوعي إلى استثارة الخلية الليمفاوية وتكاثرها (التوالد النسيلى clonal proliferation) منتجة خلايا فعالة effector cells تتحرك للقضاء على المستضد، وخلايا ذاكرة memory cells تختزن المعلومات الأساسية عن المستضد وتساهم في تحسين الإستجابة المناعية عند تكرار الإصابة بنفس المستضد في المستقبل.

الخلايا الليمفاوية التائية:

تمثل السواد الأعظم من الليمفاويات، تنتج في نخاع العظم، وتتمايز في الغدة الصعترية thymus ومن هنا اشتق اسمها (T cell) thymocyte، وخلال تطورها تكتسب الخلية التائية مستقبلها المناعي بصورة عشوائية إضافة إلى عناقيد التمايز ٤ و ٨ (CD4 & CD8) وتخضع لعملية تسمى بالإختيار الإيجابي positive selection حيث تبقى فقط الخلايا القادرة على الارتباط بمعقد التوافق النسيجي الكبير MHC ويتم التخلص من أية خلية لا ترتبط بمعقد التوافق النسيجي لكونها خلية خاملة إذ أن الخلايا التائية لا تميز إلا المستضدات المرتبطة بمعقدات التوافق النسيجي الكبير، وفي المرحلة التالية يتم التخلص من الخلايا ذاتية التفعيل self reactive cells (الخلايا التي تتعرف على المستضدات الذاتية)، وتسمى هذه العملية بالإختيار السلبي negative selection، وفي النهاية تتمايز الخلية التائية الساذجة naïve T cell إلى خلية تائية مساعدة helper T cell، أو خلية تائية سامة للخلايا cytotoxic T cell.

الخلية التائية المساعدة helper T cell:

هي خلايا تائية إيجابية الـ CD4، وتحمل مستقبل الخلية التائية TCR التي تتعرف فقط على المستضدات المرتبطة بالصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير على الخلايا العارضة للمستضدات، وتلعب التائيات المساعدة دور المنظم والمتحكم في الاستجابة المناعية التكيفية فهي لا تقضي على الميكروب ولا تقتل الخلية المصابة بنفسها وإنما تحفز وتوجه الخلايا المناعية الأخرى للقيام بذلك عن طريق إطلاق بعض السيتوكينات:

- تطلق الخلية التائية المساعدة IL-4. IL-5 والذان يتسببان في نشيط وتمايز الخلية البائية إلى خلية بلازما أو خلية بائية مساعدة.
- تطلق IL-2 الذي يفعل الخلايا التائية السامة للخلايا.
- كما تفرز جاما انترفيرون الذي يفعل البلعميات الكبيرة.

الخلية التائية السامة للخلايا cytotoxic T cell:

هي خلايا تائية إيجابية الـ CD8 وتشكل القسم الأكبر من الخلايا التائية، وتساهم التائيات السامة للخلايا في القضاء على خلايا الأورام والخلايا الموبوءة بالفيروسات، ويتم تفعيل التائية السامة للخلايا عندما يتفاعل مستقبلها مع مستضده النوعي المرتبط بالصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير الموجود على سطح كل خلية منواة (ذات نواة) في الجسم.

الخلية التائية المثبطة T suppressor (T regulator):

هي في الأساس خلايا إيجابية الـ CD8، مهمتها الرئيسية كبح نشاط الخلايا الليمفاوية التائية والبائية بهدف الحد من تأثيرها المدمر لأنسجة العائل، كما تساهم في التحمل الطرفي للمستضدات الذاتية peripheral tolerance to autoantigens.

معالجة وعرض المستضد Antigen Processing and Presentation:

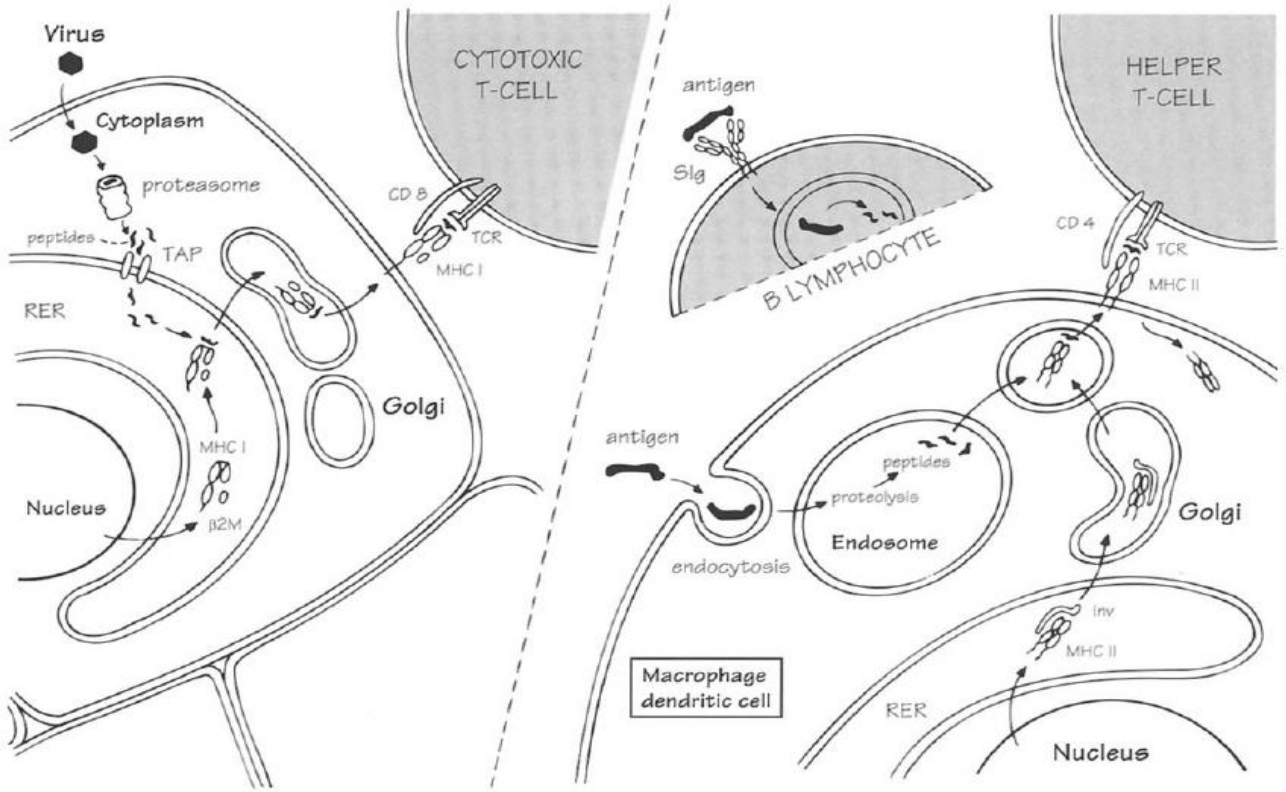
تتعرف الخلايا التائية فقط على المستضدات الببتيدية المرتبطة بمعقدات التوافق النسيجي وعلى عكس الخلايا البائية التي تتعرف على المستضدات في صورتها الأصلية الكاملة فإن الخلايا التائية تحتاج إلى معالجة المستضد إلى شكل تكون قادرة على التعرف عليه، وتتم هذه المعالجة عن طريق تجزئة المستضد إلى أجزاء ببتيدية صغيرة لتعرض للليمفاويات التائية مرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الكبير MHC.

عرض المستضدات الخارجية للخلايا التائية المساعدة:

تقوم الخلايا العارضة للأنتيجينات (antigen presenting cells) والتي تضم الليمفاويات البائية، البلعميات الكبيرة macrophage، والخلايا المتغصنة dendritic cells) ببلعمة الميكروبات والبروتينات الغريبة وتحطيمها بواسطة الأنزيمات الحالة lysozyme إلى أجزاء ببتيدية صغيرة (epitopes) ترتبط بجزيئات الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي Class II MHC ومن ثم يقم المعقد peptide-MHC II في غشاء الخلية لتتعرف عليها الخلايا التائية المساعدة [الشكل ٢-٤].

عرض المستضدات الداخلية للخلايا التائية السامة للخلايا:

يتم عرض الأجزاء الببتيدية (epitopes) للبروتينات المصنعة داخل أي خلية للخلايا التائية السامة للخلايا cytotoxic T cells مرتبطة بالصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC I والموجود على أسطح جميع الخلايا المنواة، حيث تقوم البروتيسومات proteasomes (والتي هي عبارة عن معقد أنزيمي في سيتوبلازم الخلية) بتحطيم بروتينات الساييتوسول Cytosolic Proteins إلى أجزاء ببتيدية صغيرة تنقل بعدها إلى الشبكة الإندوبلازمية endoplasmic reticulum لترتبط بجزيئات الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي MHC I مصنعة حديثا ومن ثم يقم المعقد peptide-MHC I في الغشاء الخلوي للخلية وبذلك تطلع الخلايا التائية السامة للخلايا على ماهية البروتينات المنتجة داخل الخلية، ولهذا أهمية في الدفاع عن العائل ضد العوامل الممرضة الداخل خلوية intracellular pathogens مثل الفيروسات وبعض أنواع البكتيريا والبروتوزوا، فعند إصابة خلية ما بفيروس مثلا فإن بعض بروتينات الفيروس تتحلل في الساييتوسول Cytosole بواسطة البروتيسومات proteasomes وتعرض أجزاء ببتيدية منها (حاثمات epitopes) على غشاء الخلية مرتبطة بالصنف الأول من معقد التوافق النسيجي فتتعرف عليها الخلايا التائية السامة للخلايا وتقوم بقتل الخلية المصابة.



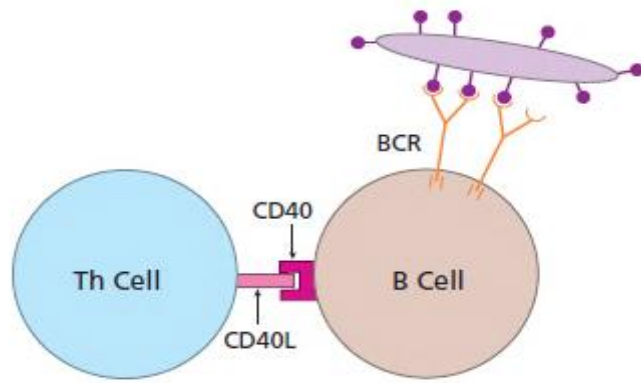
الشكل ٤-٢: عرض المستضدات
للخلايا الليمفاوية التائية

الخلايا الليمفاوية البائية B lymphocytes:

هي الخلايا المسؤولة عن انتاج الأجسام المضادة، تنتج وتتمايز في نخاع العظم، وتحمل كل خلية بائية مستقبل خلية بائية فريد عبارة عن جزيئة جسم مضاد سطحية من نوع IgM أو IgD، كما تكتسب عناقيد تمايز مثل CD19, CD20, Cd21، وعلى عكس الخلايا التائية التي لا تتعرف إلا على المستضدات المرتبطة بمعقد التوافق النسيجي، تميز الخلايا البائية المستضدات مباشرة .

تنشيط الخلايا الليمفاوية البائية:

معظم الخلايا الليمفاوية البائية لم تقابل مستضداتها النوعية وتسمى بالخلايا البائية الساذجة naïve B cells، ويلزم تنشيط الخلية البائية أولاً لتنتج الأجسام المضادة، ويتطلب تنشيطها أن تتسلم إشارتي تنشيط، تأتي الأولى من تفاعل مستقبل الخلية البائية مع المستضد، بينما تأتي الإشارة الثانية من الخلايا التائية المساعدة وذلك بتفاعل البروتين CD40L على الخلية التائية النشطة مع البروتين CD40 على الخلية البائية [الشكل ٣-٤]، وهذا ما يسمى بالتنشيط المشترك co-stimulation.



الشكل ٣-٤: تنشيط الخلية الليمفاوية البائية.

خلايا الذاكرة Memory Cells:

هي خلايا بائية أو تائية معمرة تم تنشيطها مسبقاً بالمستضد النوعي لها، وعند تعرضها للمستضد مرة أخرى تنقسم بشكل متتالي لتشكل نسيلة من الخلايا لها نفس التخصص المستضدي تعمل على إطلاق استجابة مناعية قوية وسريعة ضد العامل الممرض.

بنيويًا تختلف خلايا الذاكرة البائية عن الخلايا البائية الأخرى في أنها تحمل IgG كمستقبل مناعي عوضاً عن IgM أو IgD الذي تحمله الخلايا البائية ويعتقد أن له ألفة أعلى للارتباط بالمستضد.

المناعة الخلطية Humoral Immunity:

تعتبر الخلايا الليمفاوية البائية B lymphocytes وخلايا البلازما Plasma cells إضافة إلى الأجسام المضادة التي تفرزها المكونات الرئيسية للمناعة الخلطية، وهي المسؤولة عن الحماية من طيف واسع من الميكروبات.

تقوم الأجسام المضادة بمقاومة العوامل الممرضة بعدة وسائل منها:

(١) معادلة السموم والميكروبات neutralization by antibody:

- معادلة السموم: ببساطة تبطل الأجسام المضادة مفعول السموم لدى ارتباطها بها، ولهذا أهمية في الأمراض التي تنتسبب بها سموم البكتيريا أو الفطريات مثل مرض الكزاز tetanus [الشكل ٤-٤].
- معادلة الفيروسات: تحتاج الفيروسات لتصيب الخلية الهدف إلى تفاعل جزيئات سطحية للفيروس (بروتينات سكرية عادة) مع مستقبلات موجودة على الغشاء الخلوي للخلية الهدف، ارتباط الأجسام المضادة بتلك الجزيئات يشل الفيروس ويمنعه من إصابة الخلايا، كما تمنع الأجسام المضادة من نوع IgA دخول الفيروس للجسم من خلال الأغشية المخاطية.
- معادلة البكتيريا: تمنع الأجسام المضادة التصاق البكتيريا بالخلايا، كما تمنع عمليات الأيض لديها metabolism بالارتباط بثقوب صغيرة في الجدار الخلوي للبكتيريا تستخدمها لادخال العناصر الغذائية.

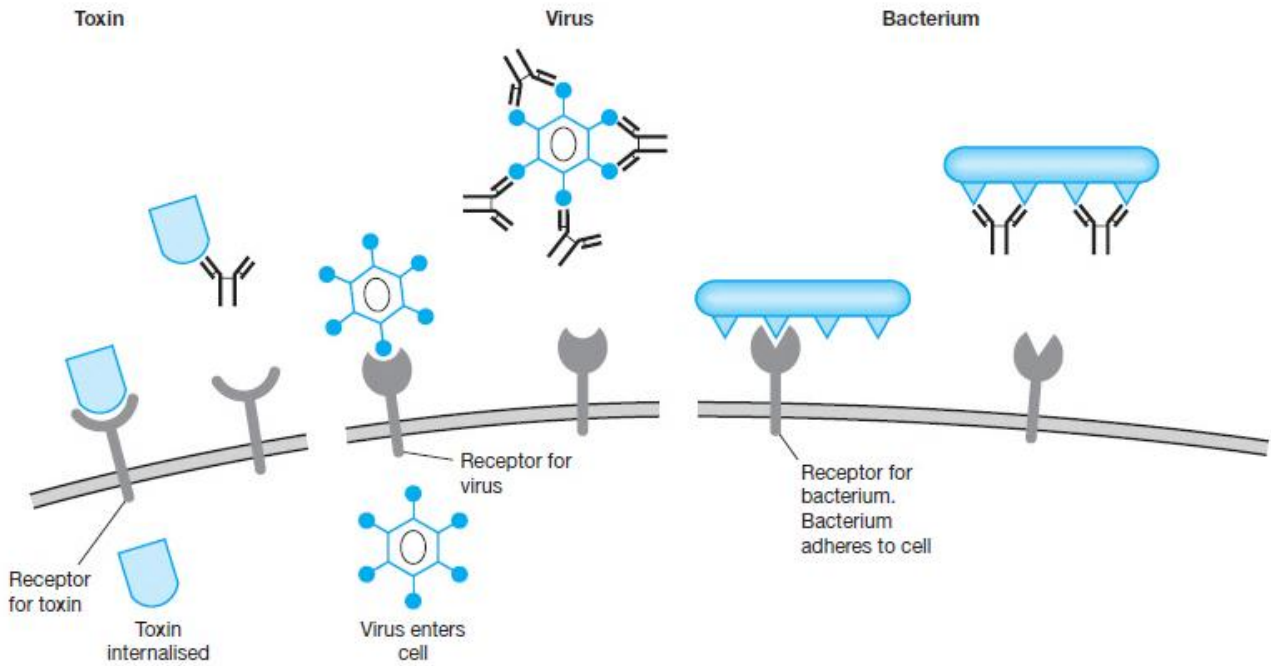
(٢) تراص المستضدات agglutination: تستطيع الأجسام المضادة الارتباط بأكثر من جسيم ميكروبي (أكثر من ميكروب من نفس النوع)، وتجميعها في كتلة واحدة، وهذا يمنع انتشار الميكروب، كما يسهل بلعته من قبل الخلايا البالعة.

(٣) الطهاية (التهيئة للبلعمة) opsonization: تعتبر البلعمة phagocytosis من أنجح وسائل الجسم في القضاء على الميكروبات، إلا أن بعض الميكروبات ابتكرت وسائل وطرق لتجنب بلعته من قبل الخلايا البالعة، مثال لذلك الكبسول عديد السكريد polysaccharide capsule الذي يحيط بالجدار الخلوي لبعض أنواع البكتيريا والذي يقاوم البلعمة، وهنا يأتي دور الألبسونين opsonin في طهاية الميكروب (تعريف الخلية البالعة على المكروب وتحفيز عملية البلعمة) بعض الأوبسينات تعود للجهاز المناعي الفطري إلا أن قدرتها على الارتباط بالميكروبات محدودة لأنواع معينة، وفي المقابل تستطيع الأجسام المضادة طهاية أي ميكروب تقريبا نظرا للتخصص العالي الذي تتمتع به، ويؤدي ارتباط الجسم المضاد مع مستضده النوعي إلى تغيرات شكلية في

الجزء القابل للبلورة من الجسم المضاد FC، وتمتلك الخلايا البالعة مستقبلات تتعرف على هذا التغيير وتقوم ببلعمة المعقد المناعي مستضد-جسم مضاد.

(٤) تنشيط المتمم: تستطيع الأجسام المضادة لدى ارتباطها بالميكروبات تفعيل الجملة المتممة لتكوين معقد مهاجمة الغشاء MAC الذي يصنع ثقباً في الغشاء الخلوي للميكروب ويؤدي إلى تحلله وموته.

(٥) التسميم الخلوي المعتمد على الأجسام المضادة antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ارتباط الجسم المضاد بالميكروب يمكن أن يحفز قتله بواسطة الخلايا المناعية الأخرى مثل الفاتكات الطبيعية NK والبلعميات الكبيرة macrophage عن طريق إطلاق أنزيمات ومواد أخرى قاتلة للميكروب.



الشكل ٤-٤: معادلة السموم والميكروبات بالأجسام المضادة.

المناعة الخلوية Cell Mediated Immunity:

على الرغم من كون الأجسام المضادة وسيلة الدفاع الرئيسية في الدفاع عن العائل ضد طيف واسع من الميكروبات، إلا أنها غير فعالة في حالة الإصابة بالعوامل الممرضة الداخلة خلوية intracellular pathogens حيث يمنع وجود الميكروب داخل الخلايا من وصول الأجسام المضادة إليه، وينحصر تأثيرها في منع الإصابات اللاحقة بالميكروب، و أما تأثيرها في الإصابة الأولية فيكون شبه معدوم لأنه في الوقت الذي تظهر فيه الأجسام المضادة يكون الميكروب قد انتشر واستوطن مما يجعلها غير فعالة ضده.

وهناك شكلان آخر من الاستجابة المناعية يتخصصان لمثل هذا النوع من العدوى: (١) التسميم الخلوي المتوسط بالخلايا cell mediated cytotoxicity (٢) فرط التحسس الأجل delayed hypersensitivity.

(١) التسميم الخلوي المتوسط بالخلايا:

يوجه هذا النوع من الاستجابة المناعية ضد الخلايا المصابة بالفيروسات وخلايا الأورام، والمكون الأساسي لها الخلايا التائية السامة للخلايا cytotoxic T cells. الخلايا التائية السامة للخلايا هي خلايا إيجابية CD8 قادرة على التعرف على المستضدات المرتبطة بالصفة الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير Class I MHC، وكما يدل عليه اسمها فإنها تقتل خلايا الأورام والخلايا الموبوءة بالفيروسات.

تنشيط الخلية السامة للخلايا:

لتنشيط الخلية إيجابية CD8 وتحويلها إلى خلية سامة للخلايا يجب أن يتفاعل مستقبلها المناعي TcR مع مستضده النوعي المرتبط بمعقد التوافق النسيجي الكبير-الصفة الأول Class I MHC، ووجد خلال الأبحاث المخبرية أن تنشيط الخلية التائية السامة للخلايا يعتمد في حالة بعض الفيروسات على تفعيلها من قبل الخلايا التائية المساعدة T helper cells بإطلاق بعض السيتوكينات مثل IL-2، في حين أنه في حالة الإصابة ببعض الفيروسات الأخرى لا ضرورة لوجود الخلايا التائية المساعدة لتنشيط الخلية التائية السامة للخلايا، وفي كلا الحالتين تساهم الخلايا المتغصنة dendritic cells في التنشيط، حيث تعرض عددا كبيرا من معقدات التوافق النسيجي الكبير-الصفة الأول، مما يجعلها قادرة على عرض المستضدات إلى الخلايا التائية السامة للخلايا، وليس من الضروري أن تصاب الخلية المتغصنة نفسها بالعامل الممرض لتبرزه للخلية التائية السامة للخلايا، فهي

قادرة على بلعمة الفيروسات وعرضها للخلية التائية السامة للخلايا مرتبطة بالصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC I عوضا عن الصنف الثاني MHC II .

آليات القتل المستخدمة من قبل الخلية التائية السامة للخلايا:

تقتل التائيات السامة للخلايا الخلية الهدف بإحدى الطريقتين التاليتين [الشكل ٥-٤] :

(أ) الأنزيمات القاتلة: تحتوي حبيبات الخلية التائية السامة للخلايا على بروتينات وأنزيمات تتسبب في تحلل الخلية الهدف من أهمها: البيرفورين perforin والجرانزايم granzymes.

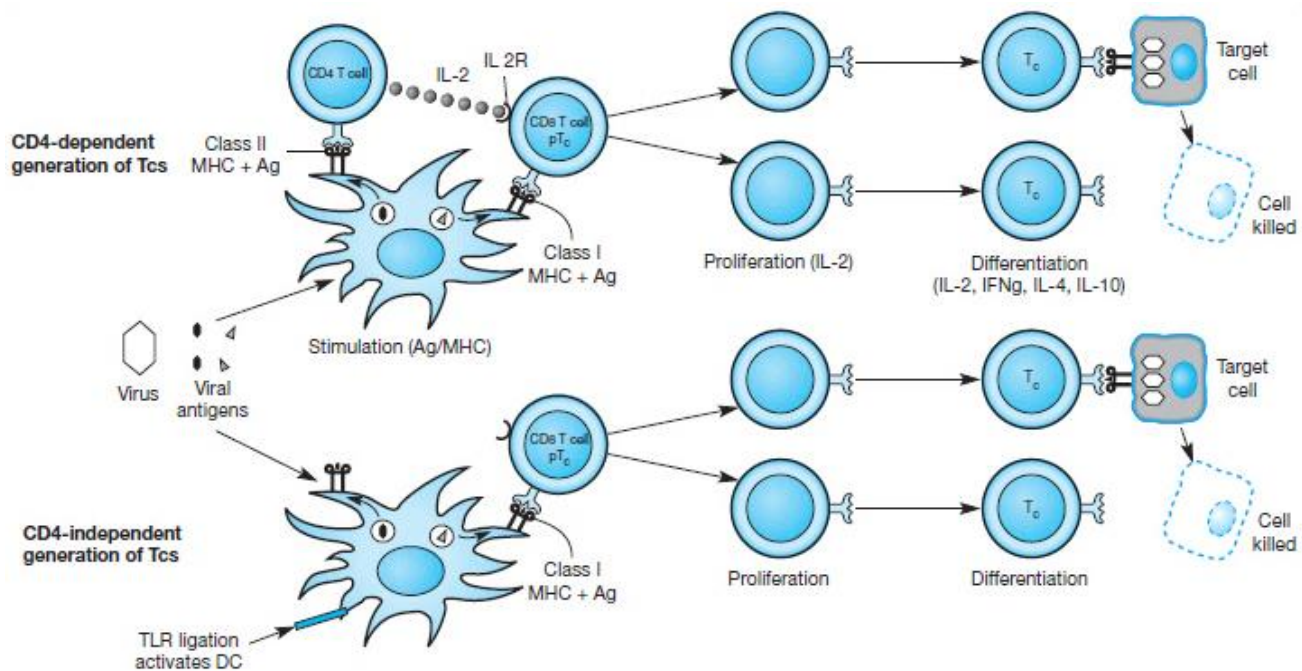
(١) Perforin: البيرفورين عبارة عن بروتين وزنه جزيئي حوالي ٦٥ ألف دالتون، يشابه بنيويا المتمم C9، وهو قادر على احداث ثقب في غشاء السيتوبلازم مما يؤدي إلى تحلل الخلية.

(٢) Granzymes: هي مجموعة أنزيمات حالة للبروتين تحطم الرابطة الببتيدية عند الحمض الأميني سيرين serine.

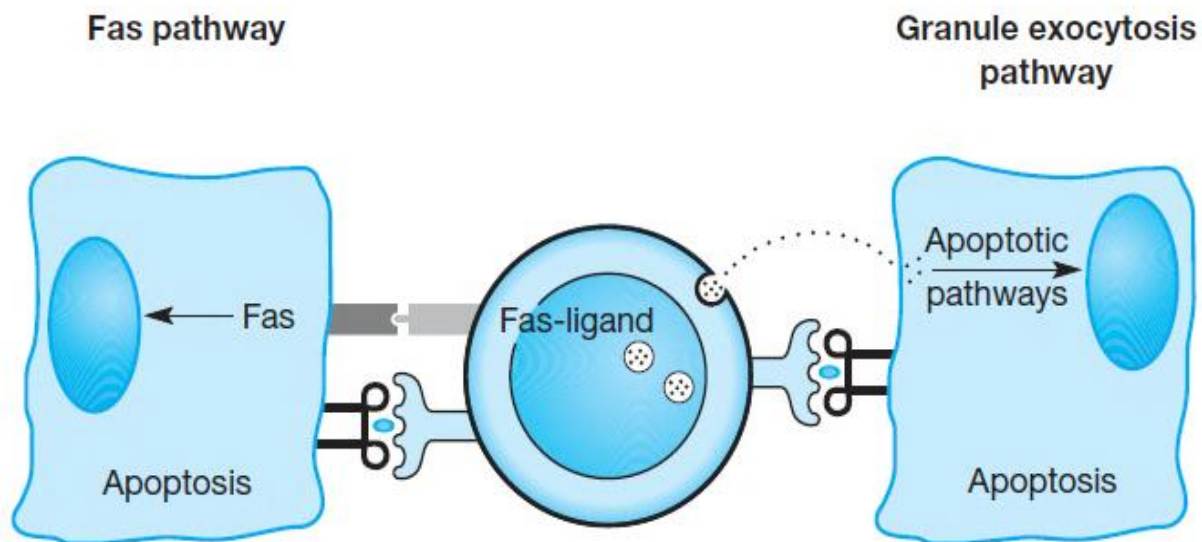
(ب) مسلك Fas: فاس fas عبارة عن جزيء قاتل يعبر على خلايا عديدة في الجسم، وتحمل الخلايا التائية السامة للخلايا لجين فاس (المركب الترابطي الذي يفعل فاس).

يؤدي ارتباط مستقبل الخلية التائية السامة للخلايا مع معقد antigen-MHC I على خلية ما إلى عرض لجين فاس fas-ligand على الخلية التائية السامة للخلايا والذي يتفاعل مع بروتين فاس المعبر على الخلية الهدف وينتج عن ذلك تفعيل مسلك يؤدي إلى الموت المبرمج للخلية apoptosis.

لا تحمل جميع الخلايا جزيء فاس، لذا فإن هذا المسلك غير فعال على جميع الخلايا.



الشكل ٥-٤: التسميم الخلوي المتوسط بالخلايا



الشكل ٦-٤: آليات القتل المستخدمة من قبل التائيات السامة للخلايا

٢) فرط التحسس الآجل Delayed Hypersensitivity:

يولد هذا النوع من الاستجابة المناعية ضد العوامل الممرضة الداخل خلوية التي تعيش داخل البلعميات الكبيرة أو غيرها من الخلايا، والتي تقاوم آليات القتل الداخل خلوي المستخدمة من قبل البلعميات الكبيرة، مثل عصويات السل T.B. ويتم التحكم بهذا النوع من الاستجابة المناعية من قبل الخلايا التائية إيجابية الـ CD4 (الخلايا التائية المساعدة) والتي تقوم بـ:

٣) تجنيد البلعميات الكبيرة ووحيدات النوى وتجميعها في موقع العدوى.

٤) تفعيل البلعميات الكبيرة لقتل العامل الممرض .

تنشيط الخلية إيجابية CD4 (التائية المساعدة):

تنشيط الخلية التائية إيجابية CD4 يتم بالخطوات التالية:

- تبلعم الخلايا المتغصنة dendritic cells أو البلعمية الكبيرة مستضدات العامل الممرض وتعالجها لتبرز حاتماتها epitopes مرتبطة بالصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير.
- تهاجر الخلية المتغصنة أو البلعمية الكبيرة إلى العقد الليمفاوية.
- تفعل الخلايا التائية المساعدة المتخصصة بالمستضد.
- تهاجر الخلايا التائية المساعدة المفعلة إلى منطقة العدوى.
- تجند الخلايا التائية المساعدة عند وصولها إلى منطقة العدوى مزيدا من الخلايا ووحيدات النوى monocytes والبلعميات الكبيرة النسيجية tissue macrophage.

تنشيط البلعمية الكبيرة Activation of Macrophage:

تفرز الخلية التائية المساعدة سيتوكينات أهمها IL-2 و عامل النخر الورمي $TNF\alpha$ تفعل البلعميات الكبيرة، وتجذب المزيد من الخلايا ووحيدات النوى من الدورة الدموية، وفي المقابل تفرز البلعميات المفعلة سيتوكينات تنشط التائيات المساعدة مما يؤدي إلى إفراز المزيد والمزيد من السيتوكينات من التائيات المساعدة.

القضاء على العامل الممرض:

يكن الهدف من تفعيل البلعميات الكبيرة في زيادة قدرتها على تحطيم العامل الممرض الممانع للقتل داخل البلعميات الكبيرة، وذلك بزيادة مستوى إفراز أكسيد النتروجين والجذور الحرة والأنزيمات الحالة للبروتين، وتصبح الميكروبات المقاومة للبلعميات العادية عرضة للقتل من قبل البلعميات المفعلة.

الأجسام المضادة Antibodies



الأجسام المضادة (الجلوبيولينات المناعية) عبارة عن بروتينات سكرية glycoproteins تنتجها اللبافويات البائية المنشطة وخلايا البلازما plasma cells، ولها قدرة عالية على التفاعل بصورة نوعية مع المستضد antigen الذي نبه الجهاز المناعي على إفرازها، وتتواجد الأجسام المضادة في معظم سوائل الجسم (مصل الدم، اللعاب، الدمع، وغيرها) وتشكل حوالي ٢٠٪ من بروتينات بلازما الدم، وتعتبر كل الأجسام المضادة من نوع جاما جلوبيولين.

ارتباط الجسم المضاد مع المستضد النوعي يساعد في التخلص من المستضد إما بابتلاعه من قبل الخلايا البالعة أو بالجملة المتممة عن طريق معقد مهاجمة الغشاء، أو بواسطة التسميم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد Antibody-dependent cellular cytotoxicity.

وتتمثل الوظائف الأساسية للأجسام المضادة في:

- ١- تنشيط الجملة المتممة. [IgM و IgG]
- ٢- الترصص وترسيب المستضدات agglutination and precipitation. [IgM و IgG]
- ٣- الطهاية (التهيئة للبلعمة) opsonization: ارتباط الجسم المضاد بالمستضد يسهل بلعمة المعقد المناعي بواسطة الخلايا البالعة المسلحة بمستقبلات الجزء المتبلور من الجسم المضاد Fc. [IgG]
- ٤- معادلة السموم (إبطال مفعولها). [IgM و IgG]
- ٥- معادلة الفيروسات: ارتباط الأجسام المضادة بالبروتينات السكرية الموجودة على الغلاف الفيروسي يجعل الفيروس غير معدي، وذلك لأن الفيروس يعتمد في دخوله إلى الخلايا بارتباط تلك البروتينات بمستقبلات موجودة على أسطح الخلايا. [IgM و IgG]
- ٦- تحفيز قتل الميكروب بواسطة التسميم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد. [IgE و IgM و IgG]
- ٧- تفاعل فرط الحساسية: يؤدي ارتباط المعقد IgE-allergen بالخلايا الصارية mast cells أو القعدة basophils إلى إطلاق وسائط التحسس مثل الهيستامين. [IgE]

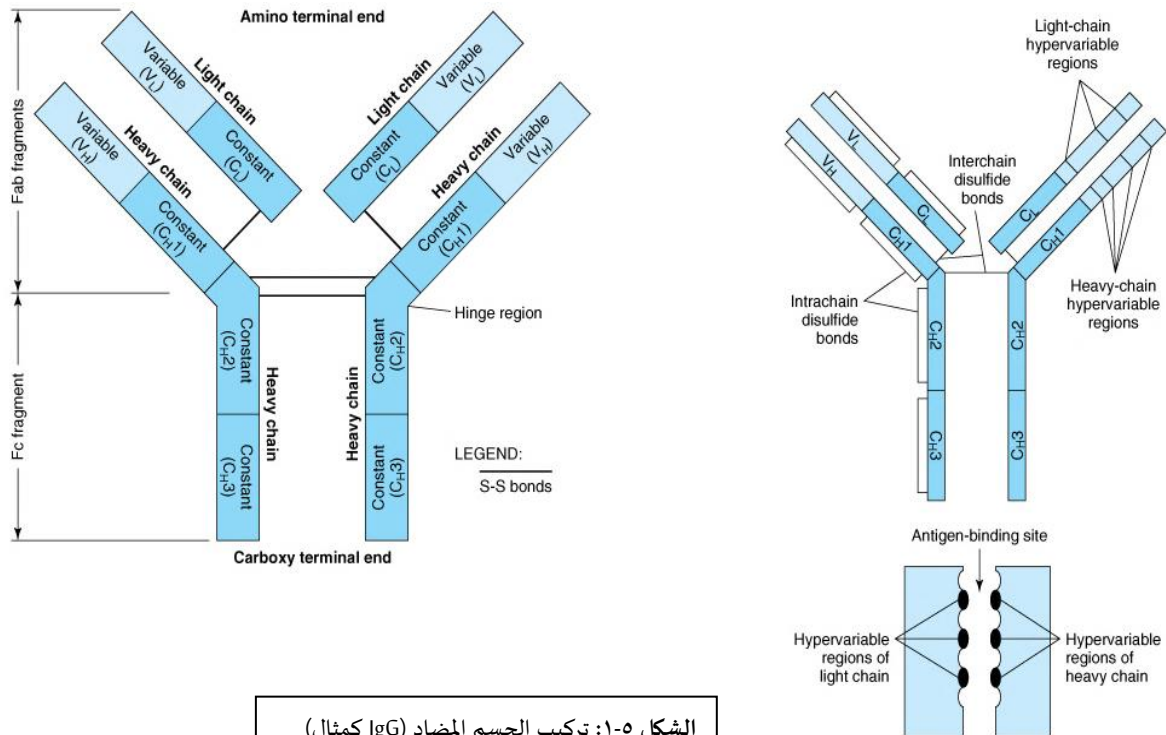
بنية الجلوبولينات المناعية : Structure of Immunology

أبسط الجلوبولينات المناعية تكون على شكل حرف Y وتحتوي على ٤ سلاسل ببتيدية، سلسلتان متطابقتان خفيفتان 2 Light chains ويرمز لها بـ (L) ، وسلسلتان متطابقتان ثقيلتان 2 Heavy chains ويرمز لها بـ (H)، وترتبط السلاسل الأربعة بروابط كبريتية ثنائية disulfide bonds [الشكل ١-٥].

وتتألف كل سلسلة من السلاسل الأربعة من منطقة ثابتة constant region يرمز لها بـ (C) ومنطقة متغيرة variable region يرمز لها بـ (V)، وتنتهي المنطقة الثابتة بمجموعة كربوكسيل (COOH) بينما تنتهي المنطقة المتغيرة بمجموعة أمين (NH₂).

السلاسل الخفيفة تكون إما من نوع كابا (κ) أو لامبدا (λ) وذلك حسب تسلسلات الأحماض الأمينية في المنطقة الثابتة من السلسلة الخفيفة، بينما تقسم السلاسل الثقيلة حسب تسلسلات الأحماض الأمينية في المنطقة الثابتة إلى: الفا (α)، و جاما (γ)، و دلتا (δ)، و ميو (μ)، و إبسلون (ε).

ملاحظة: تتماثل تسلسلات الأحماض الأمينية في المناطق الثابتة من السلاسل الخفيفة من نوع واحد، وتختلف في المنطقة المتغيرة حسب التخصص المستضدي للجسم المضاد، وكذلك الأمر بالنسبة للسلاسل الثقيلة.



الشكل ١-٥: تركيب الجسم المضاد (IgG كمثال)

المنطقة الثابتة Constant region :

وهي المنطقة التي يكون فيها ترتيب الأحماض الأمينية ثابت ومتماثل في جميع الأجسام المضادة من نوع واحد، وتشكل حوالي نصف السلسلة الخفيفة وثلاثة أرباع السلسلة الثقيلة، وتتكون في السلسلة الخفيفة من حقل ثابت واحد (C_L) light chain constant domain، بينما تتكون في السلسلة الثقيلة من ثلاثة حقول ثابتة (C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}) [تتكون المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة في الأجسام المضادة من نوع IgM و IgE من أربعة حقول ثابتة C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}, C_{H4}]، والمنطقة الثابتة هي التي تحدد تعامل الجسم المضاد مع عناصر الجهاز المناعي الأخرى حيث يحوي الحقل C_{H3} من الأجسام المضادة من نوع IgG منطقة الارتباط مع مستقبلات الجزء المتبلور Fc receptors الموجودة على أسطح الخلايا العدلة والبلعميات الكبيرة، بينما يحوي الحقل C_{H2} في الأجسام المضادة من نوع IgG و IgM منطقة تنشيط المتمم.

المنطقة المتغيرة Variable region :

تشكل حوالي نصف كل سلسلة خفيفة ورابع كل سلسلة ثقيلة، وتتكون في السلسلة الخفيفة من حقل متغير واحد (V_L)، وفي السلسلة الثقيلة من حقل متغير واحد أيضا (V_H)، وهي ذات طبيعة متغيرة حيث ترتبب الأحماض الأمينية فيها غير ثابت، وتمثل النهاية الطرفية لهذه المنطقة منطقة الارتباط بالمستضد antigen binding site، وتمتاز هذه المنطقة بالخصوصية والتي تعزى إلى التنوع الكبير في تسلسلات الأحماض الأمينية في المنطقة المتغيرة في كل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة، وينتج عن هذا ملايين الأجسام المضادة كل منها متخصص بمستضد معين، وفي الحقيقة جسم الإنسان قادر على تكوين أكثر من 10⁹ جسم مضاد مختلف وهذا ناتج عن إعادة ترتيب ودمج عدد محدود من الجينات في الخلية الليمفاوية البائية الساذجة naïve B lymphocyte، وبما أن هذه العملية غير قابلة للعكس فإن سلالة أية خلية بائية ستنتج نفس الجسم المضاد والمخصص لنفس المستضد، وتسمى هذه الخلايا بالنسيلة الواحدة monoclonal.

منطقة الارتباط بالمستضد Antigen Binding Site :

تشكل النهايتان الطرفيتان (٥ إلى ١٠ أحماض أمينية) للحقلين المتغيرين للسلسلتين الثقيلة والخفيفة معا منطقة الارتباط بالمستضد، وتحتوي الأجسام المضادة IgG و IgE و IgD على منطقتين متطابقتين للارتباط بالمستضد، بينما يحوي IgA على أربعة مناطق، و IgM على عشرة مناطق متطابقة.

المفصلة (أو منطقة الاتصال) Hinge Region :

وهي المنطقة التي توجد بين الحقلين C_{H1} و C_{H2} من السلسلة الثقيلة، وترتبط بواسطتها السلسلتان الثقيلتان، وتوجد في جميع الاجسام المضادة عدا IgM.

إذا تمت معالجة الجسم المضاد بإنزيم حال للبروتين proteolytic enzyme مثل أنزيم papain فإنه ينفصل إلى:

١- الجزء القابل للتبلور (Fc) Fragment Crystalizable :

تشكل حوالي نصف كل سلسلة ثقيلة في الجلوبيولين المناعي، وهي المنطقة التي توجه النشاط الحيوي للجسم المضاد، وأهم وظائف هذه المنطقة:

- الارتباط مع المتمم عند الحقل C_{H2} في الاجسام المضادة من نوع IgG و IgM وتسمى بمنطقة تنشيط المتمم.
- الارتباط بمستقبلات الجزء المتبلور Fc receptors على الخلايا العدلة والبلعميات الكبيرة عند الحقل C_{H3} في الأجسام المضادة من نوع IgG.
- الارتباط بمستقبلات IgE الموجودة على الخلايا الصارية mast cells عند الحقل C_{H4} في الأجسام المضادة من نوع IgE.
- نقل الجلوبيولين المناعي IgG عبر المشيمة للجنين.

٢- جزء الارتباط بالمستضد (Fab) Fragment Antigen Binding :

يتشكل من كامل السلسلتين الخفيفتين ونصف كل سلسلة ثقيلة ويحوي منطقة الارتباط بالمستضد .

تصنيف الجلوبيولينات المناعية:

تصنيف الجلوبيولينات المناعية استنادا إلى الاختلافات في ترتيب الأحماض الأمينية في المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة إلى خمسة أنواع [الجدول ١-٥].

. IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

الجدول ١-٥: تصنيف الجلوبيولينات المناعية:

نوع السلسلة الثقيلة	الجلوبيولين المناعي
جاما (γ) gamma	IgG
ألفا (α) alpha	IgA
ميو (μ) mu	IgM
دلتا (δ) delta	IgD
إبسلون (ϵ) epsilon	IgE

الجلوبيولين المناعي G:

يتكون IgG من وحدة أساسية واحدة monomer (سلسلتين خفيفتين مع سلسلتين ثقيلتين)، ولأن IgG يحتوي على منطقتين متطابقتين للارتباط بالمستضد يعتبر ثنائي التكافؤ divalent، والجلوبيولينات المناعية IgG هي السائدة في مصل الإنسان وهي الوحيدة القادرة على عبور المشيمة إلى الجنين.

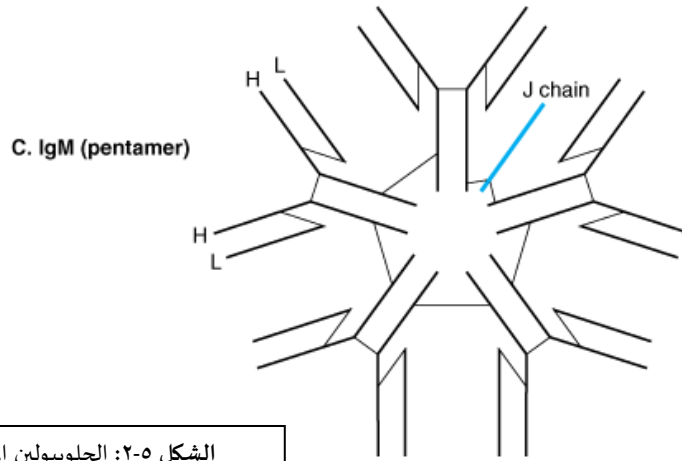
وتشمل وظائف IgG:

- ١ - تنشيط المتمم.
- ٢ - الطهارة (تعزيز البلعمة) opsonization.
- ٣ - معادلة السموم.
- ٤ - التراص وترسيب المستضدات agglutination and precipitation.
- ٥ - التسميم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد antigen-dependent cellular cytotoxicity.

الجلوبيولين المناعي M:

يعتبر أكبر الجلوبيولينات المناعية حجما، ويتكون من خمسة وحدات أساسية pentamer (عشرة سلاسل خفيفة مع عشرة سلاسل ثقيلة ترتبط مع بعضها بسلسلة رابطة (Joining chain (J) [الشكل ٢-٥]، والجلوبيولين المناعي M هو الجلوبيولين المناعي الرئيسي المنتج في العدوى الأولية يتبعه بعد ذلك IgG الذي يصبح هو السائد في الإصابات اللاحقة، ولأنه يحوي عشرة مناطق للارتباط بالمستضد يعتبر IgM الأكثر فاعلية في تراص وترسيب المستضدات agglutination and precipitation.

ويوجد الجلوبيولين المناعي IgM أيضا على أسطح الخلايا البائية في شكل أحادي monomer يعمل كمستقبل مناعي للخلايا البائية.



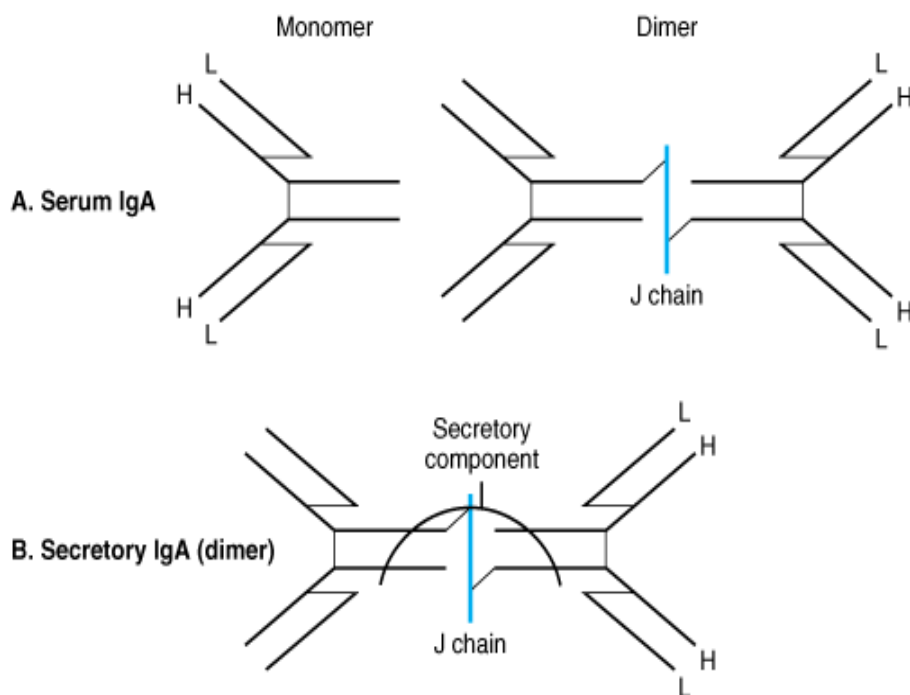
الشكل ٢-٥: الجلوبيولين المناعي M

الجلوبيولين المناعي A :

IgA هو الجلوبيولين المناعي الرئيسي في إفرازات الجسم كالدموع واللعاب وإفرازات القناة الهضمية، ويعمل على منع التصاق الميكروبات بالخلايا الظاهرية epithelial cells للأغشية المخاطية، ويوجد نوعان من IgA :

- الجلوبيولين المناعي A المصلي serum IgA : يوجد في شكل أحادي monomer أو ثنائي dimer
- الجلوبيولين المناعي A الإفرازي Secretory IgA : يوجد فقط في شكل ثنائي dimer ويفرز من خلايا البلازما المتوضعة في الأغشية المخاطية ويتكون من ٤ سلاسل خفيفة مع ٤ سلاسل ثقيلة وسلسلة رابطة بالإضافة إلى المكون الإفرازي secretory component والذي هو عبارة عن

بروتين سكري تفرزه الخلايا الظاهرية يقوم بحماية IgA الإفرازي من التحطم بواسطة الأنزيمات الحالة للبروتين [الشكل ٣-٥].



الشكل ٣-٥: بنية الجلوبيولين المناعي A المصلي والإفرازي.

الجلوبيولين المناعي E:

تحتوي السلسلة الثقيلة في IgE - كما في IgM - على حقل رابع إضافي (C_H4) له القدرة على الارتباط مع مستقبلات خاصة على الخلايا الصارية mast cells والخلايا القعدة basophils، وللأجسام المضادة من نوع IgE وظيفتان أساسيتان:

١- تلعب دوراً رئيسياً في تفاعلات فرط الحساسية الفوري Immediate hypersensitivity reactions.

٢- تشارك في المناعة ضد بعض الطفيليات متعددة الخلايا multi-cellular parasites.

ويوجد IgE في المصل بنسبة ضئيلة جداً، ويؤدي ارتباط المعقد المناعي IgE-محسس (Allergen-IgE) بالخلايا الصارية mast cells إلى إطلاق وسائط التحسس كالهستامين وينتج عن ذلك ظهور علامات فرط الحساسية الفوري.

كما يعتبر IgE من وسائل الدفاع الأساسية ضد الطفيليات (ومنها ديدان البطن) التي يتم التخلص منها بواسطة التسميم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد antigen-dependent cellular cytotoxicity حيث يؤدي ارتباط الأجسام المضادة من نوع IgE بسطح الطفيلي إلى تنشيط الخلايا الحمضة eosinophils وإطلاقها أنزيمات تقتل الطفيلي.

الجلوبيولين المناعي D:

لا يعرف وظيفة مناعية معينة للأجسام المضادة IgD إلا أنها قد تعمل كمستقبل مستضد للخلايا الليمفاوية البائية ، وتمثل نسبة ضئيلة من الأجسام المضادة في مصل الإنسان.

معقد التوافق النسيجي والرفض المناعي

٦

MHC and Its Role In Transplantation

معقد التوافق النسيجي الكبير (Major Histocompatibility Complex (MHC) أو مستضدات الكريات البيضاء البشرية (human leukocyte antigens (HLA) عبارة عن بروتينات سكرية على أسطح جميع خلايا الجسم المنواة (Nucleated Cells) وتلعب دوراً هاماً في المناعة المكتسبة إذ أن الخلايا الليمفاوية التائية T lymphocytes لا تستطيع تمييز المستضدات إلا إذا ارتبطت بمعقد التوافق النسيجي الكبير، حيث تتعرف الخلايا التائية السامة للخلايا (Cytotoxic T lymphocytes (CTLs) على المستضدات المرتبطة بالصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC I، بينما تتعرف الخلايا التائية المساعدة T helper (Th) على المستضدات المرتبطة بالصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC II، ولمستضدات التوافق النسيجي أيضاً دور في الرفض المناعي للأنسجة المغروسة، ويعتمد نجاح عمليات زرع الأعضاء بصورة كبيرة على التوافق بين مستضدات التوافق النسيجي الكبير للمتبرع والمستقبل.

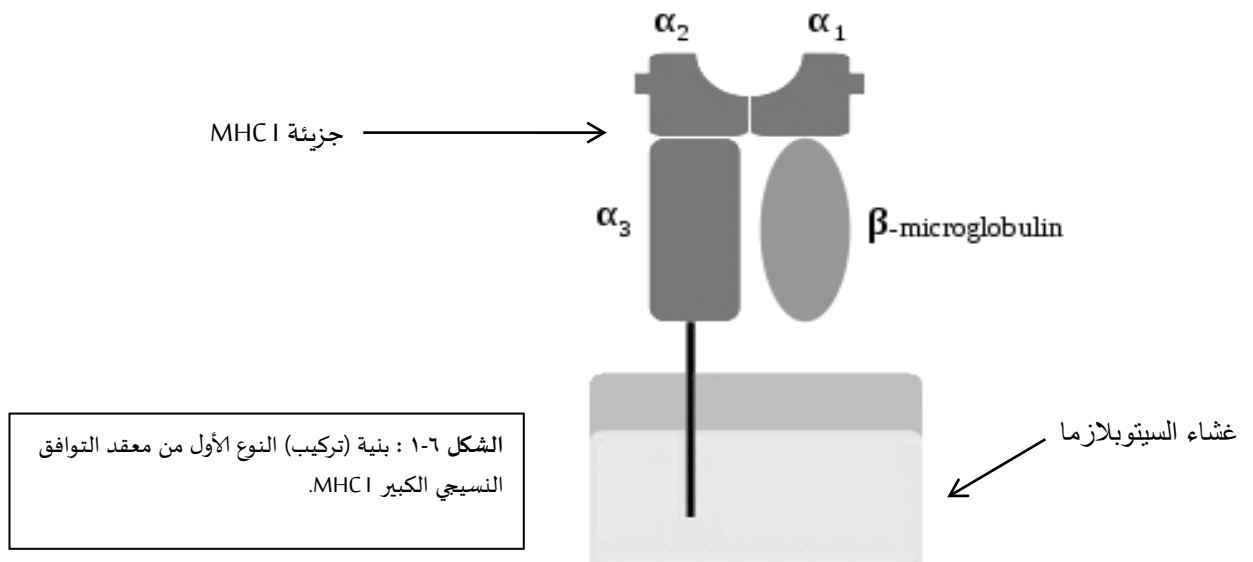
يوجد صنفان من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC:

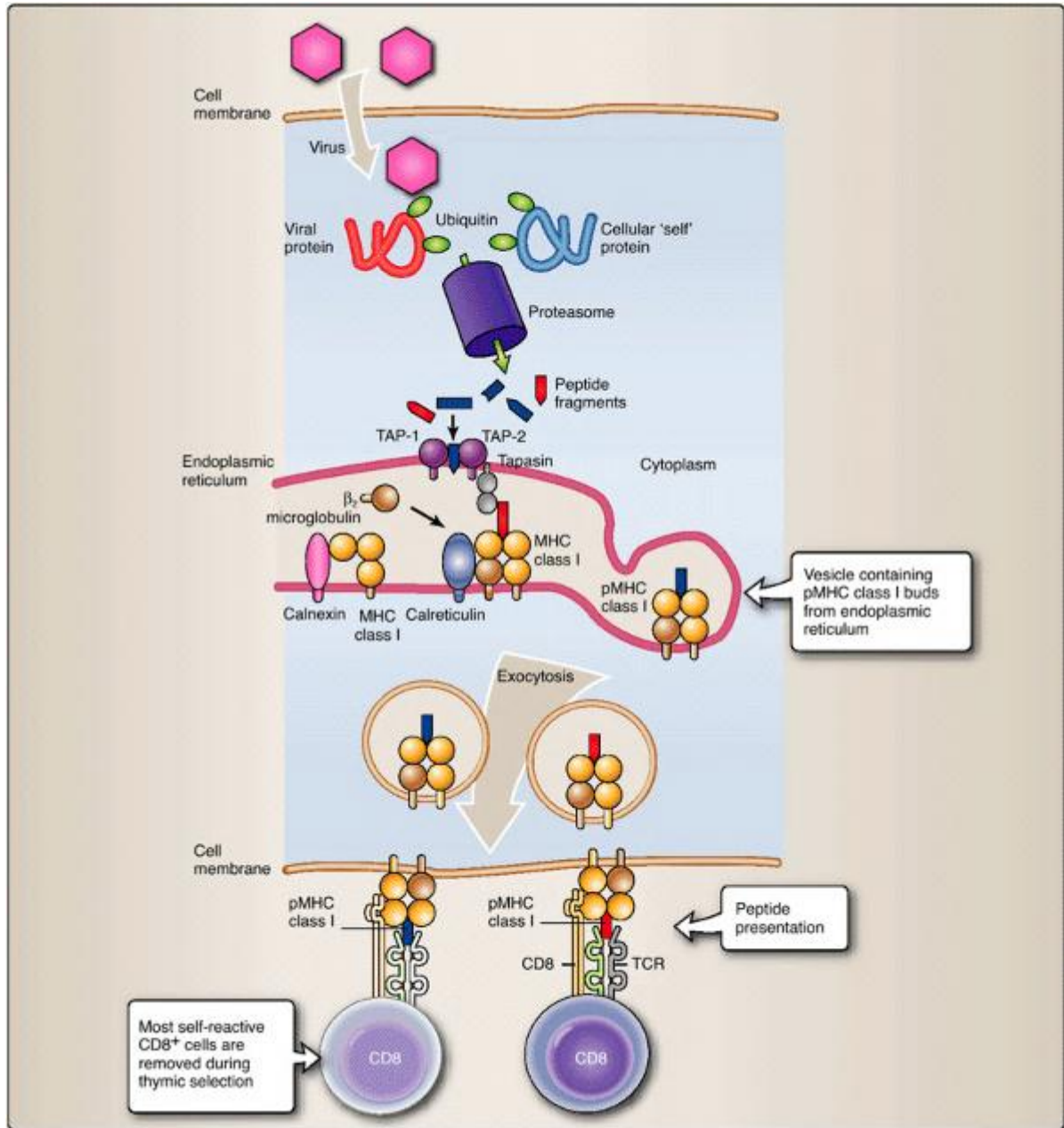
الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير Class I MHC :

يتألف الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC I من سلسلة ألفا مكونة من وحدات فرعية ألفا ١، ألفا ٢، وألفا ٣ مرتبطة ببيتا ميكروجلوبولين β - microglobulin ويرتبط المعقد بالغشاء الخلوي بواسطة الوحدة الفرعية ألفا ٣ [الشكل ١-٦].

ويتواجد الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC I على جميع الخلايا المنواة Nucleated Cells، ويقوم بعرض أجزاء ببتيدية (حاتمات epitopes) من بروتينات الخلية الداخلية للخلايا التائية السامة للخلايا Cytotoxic T lymphocytes (CTLs)، حيث تقوم البروتيسومات proteasomes بتحطيم بروتينات الساييتوسول Cytosolic Proteins إلى أجزاء ببتيدية صغيرة تنقل بعدها إلى الشبكة الإندوبلازمية لترتبط بجزيئات MHC I مصنعة حديثاً ومن ثم يقحم المعقد peptide-MHC I في الغشاء الخلوي للخلية وبذلك تطلع الخلايا التائية السامة للخلايا CTLs على ماهية البروتينات المنتجة داخل الخلية.

وبما أن الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي يعرض فقط البروتينات المصنعة داخل الخلية فله أهمية في المناعة ضد الميكروبات داخل خلوية intracellular pathogens (التي تعيش وتتكاثر داخل الخلايا) مثل الفيروسات وبعض أنواع البكتيريا والبروتوزوا، فعند إصابة خلية ما بفيروس مثلاً فإن بعض بروتينات الفيروس تتحلل في الساييتوسول Cytosol بواسطة البروتيسومات proteasomes وتعرض أجزاء ببتيدية منها (حاتمات epitopes) على غشاء الخلية مرتبطة بـ MHC I [الشكل ٦-٢] فتتعرف عليها الخلايا التائية السامة للخلايا وتقوم بقتل الخلية المصابة.





الشكل ٢-٦: يتم بصورة دائمة عرض المستضدات الداخلة خلوية intracellular or cytoplasmic antigens سواء كانت مستضدات ذاتية (بروتينات الجسم الطبيعية) [يمين] ، أو كانت مستضدات غريبة (عائدة إلى ميكروبات خلوية) [يسار] مرتبطة بـ MHC I للخلايا التائية السامة للخلايا CTLs، حيث يتم تحطيم البروتينات الموجودة في السيتوبلازما سواء كانت بروتينات ذاتية أو ميكروبية بواسطة المعقد الأنزيمي Proteasome إلى أجزاء ببتيدية صغيرة ومن ثم تنقل تلك الأجزاء الببتيدية إلى الشبكة الإندوبلازمية لترتبط بجزئيات MHC I المنتجة حديثا وتقوم في غشاء الخلية لتتعرف عليها خلايا CTLs .

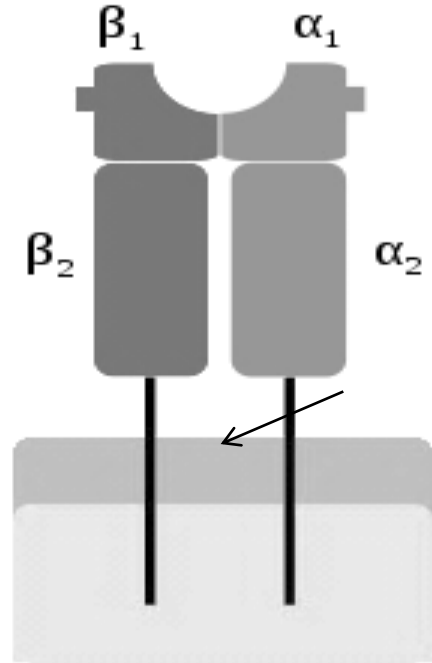
الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير Class II MHC :

يتألف الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC II من سلسلتين ألفا و بيتا كل منهما مكونة من وحدتين فرعيتين ($\alpha 1, \alpha 2$ and $\beta 1, \beta 2$) وترتبط كل سلسلة بغشاء السيتوبلازما [الشكل ٣-٦].

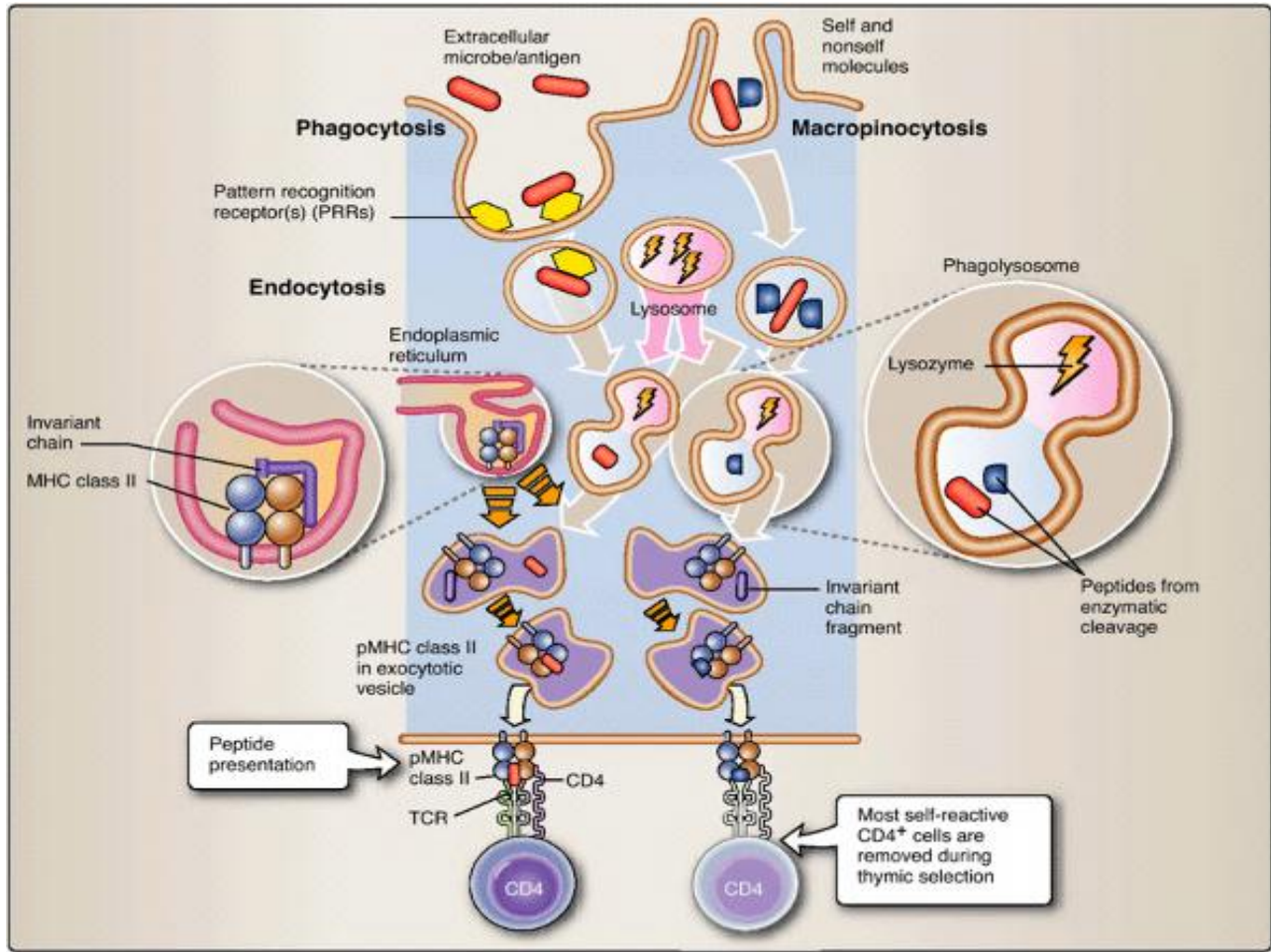
ويوجد الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC II على أسطح الخلايا العارضة للمستضد Antigen Presenting Cells (APS) والتي تشمل: الخلايا الليمفاوية البائية B lymphocytes، والبلعميات الكبيرة macrophages، والخلايا المتغصنة dendritic cells، حيث تقوم هذه الخلايا ببلعمة البروتينات والميكروبات الموجودة خارج الخلايا وتقوم بتحطيمها عن طريق الأنزيمات الحالة Lysozyme إلى أجزاء ببتيدية صغيرة لترتبط بـ MHC II ومن ثم تقم في غشاء السيتوبلازما لتتعرّف عليها الخلايا التائية المساعدة المجهزة بمستقبل مناسب [الشكل ٤-٦].

وبما أن الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي لا يعرض غير البروتينات الموجودة خارج الخلايا فله أهمية في المناعة ضد العوامل الممرضة الخارج خلوية extra cellular pathogens كالبكتيريا والفطريات.

جزيئة MHC II



الشكل ٣-٦: بنية (تركيب) النوع الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC II.



الشكل ٦-٤: يتم عرض المستضدات الخارج خلوية extracellular antigens سواء كانت مستضدات ذاتية (بروتينات الجسم الطبيعية) [يمين] ، أو كانت مستضدات غريبة (مستضدات ميكروبية) [يسار] مرتبطة بـ MHC II للخلايا التائية المساعدة T helper (Th)، حيث تقوم الخلية العارضة للمستضد ببلعمة البروتينات الموجودة خارج الخلية سواء كانت بروتينات ذاتية أو ميكروبية وتحطيمها بواسطة الأنزيمات الحالة lysozyme في الـ phagolysosome إلى أجزاء ببتيدية صغيرة ومن ثم ترتبط تلك الأجزاء بجزيئات MHC II في ثلم ارتباط الببتيد peptide-binding groove of the MHC class II molecule وتفحم في غشاء الخلية لتتعرف عليها الخلايا التائية المساعدة Th.

جينات مستضدات التوافق النسيجي HLA genes:

توجد جينات مستضدات الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير على الذراع القصيرة للكروموسوم ٦ حيث تشفر الجينات الثلاثة HLA-A و HLA-B و HLA-C للصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC I ، بينما تشفر مجموعة جينات HLA-D لمستضدات الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير MHC II وتشمل الجينات HLA-DR و HLA-DQ و HLA-DP ، وتعبّر جميع جينات HLA بنمط رجحان مشترك codominant أي أنه في الشخص المختلف اللواقح تعبر كل الجينات بشكل متساوي، فلو فرضنا أن شخصا ما مختلف اللواقح بالنسبة للمواقع الجينية الثلاثة للصنف الأول من معقد التوافق النسيجي، يعني أنه يحمل ستة أليلات alleles مختلفة لجينات MHC I [ثلاثة من الأب وثلاثة من الأم] وبالتالي ستة أشكال مختلفة من جزيئات الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير ، ونفس الأمر بالنسبة لـ MHC II .

ويعتبر حوض مورثات جينات HLA البشري كبيرا جدا إذ يوجد بين البشر أكثر من ٤٧ أليل allele مختلف على الأقل للمورثة HLA-A و ٨٨ أليل مختلف للمورثة HLA-B و ٢٩ أليل مختلف للمورثة HLA-C ، بينما يوجد لمجموعة جينات HLA-D ٣٠٠ أليل مختلف تقريبا، وبما أن تعبير هذه الجينات يتم بنمط رجحان مشترك، و أي شخص يحمل ستة نسخ من جينات كل من الصنف الأول والثاني من معقد التوافق النسيجي، فيمكن لشخص ما أن يحمل ستة أشكال مختلفة من الصنف الأول وستة أشكال أخرى من الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي بافتراض أن ذاك الشخص مختلف اللواقح بالنسبة لجميع المواقع الجينية الستة، ولهذا حسنة تكمن في أن أية جزيئة MHC وإن كانت قادرة على الارتباط بعدد كبير من التسلسلات الببتيدية، إلا أنها لا تستطيع الارتباط بكل تسلسل ببتيدي ممكن بألفة عالية، فوجود أشكال مختلفة من معقد التوافق النسيجي يضمن تمكنها معا من عرض أي ببتيد غريب ليتعامل معه جهاز المناعة المكتسبة بصورة فعالة.

أما التنوع الهائل في حوض مورثات HLA البشري —والذي لا يوازيه في هذا التنوع أي حوض مورثة بشرية أخرى- فذو أهمية كبيرة، فمثلا إذا ظهرت سلالة جديدة من عامل ممرض شديد الضراوة فلن يكون بمقدوره القضاء على جميع السكان حيث سيمتلك بعض الأفراد حتما جزيئات معقد توافق نسيجي لها ألفة عالية High affinity للارتباط بـ ببتيد ذاك العامل الممرض وبالتالي إحداث استجابة مناعية نوعية قوية قادرة على القضاء على العامل الممرض قبل استفحال العدوى، أي أنه دوما سيمتلك بعض الأفراد مناعة وراثية للعامل الممرض، وقد وجد في الدراسات على الفئران أن بعضها قادر على الاستجابة لمستضد معين بشكل جيد فيما ستجابة بعضها ضعيفة مع أنها لا تختلف عن بعضها جينيا إلا في مورثات معقدات التوافق النسيجي، مما يبرهن على أن ألفة ببتيد ما لمعقد التوافق النسيجي يختلف بالاختلاف النمط الأليلي allotype لجزيئة معقد التوافق النسيجي الكبير.

الرفض المناعي للأنسجة المزروعة:

كانت المحاولات الأولى لنقل الأنسجة والأعضاء تنتهي بالفشل ويتم رفض النسيج أو العضو المغروس دون معرفة الأسباب وراء ذلك، وكانت أول محاولة ناجحة نقل كلية بين توأمين متشابهين، وتبين بعدها أن سبب الرفض يعود للاختلافات الجينية بين المتبرع والمستقبل، حيث يتعرف الجهاز المناعي على مستضدات التوافق النسيجي الكبير (مستضدات الكريات البيضاء البشرية HLA) الموجودة على خلايا النسيج المزروع والغير موجودة لدى المستقبل على أنها مستضدات غريبة، وبالتالي تحدث استجابة مناعية ضدها، وبسبب التنوع الكبير في حوض مورثات HLA البشري فيندر جدا إيجاد شخصين متطابقين تماما في جميع مواقع الجينية لمورثات HLA (عدا التوائم المتشابهة) أي أنه دائما ستكون هناك مستضدات توافق نسيجي لدى المتبرع غير موجودة لدى المستقبل مما يجعل استخدام الأدوية المثبطة للمناعة أمرا لا مفر منه.

وبالإضافة إلى مستضدات التوافق النسيجي MHC توجد مستضدات أخرى تلعب دورا في عمليات الرفض المناعي للأنسجة المغروسة، إلا أن مستضدات التوافق النسيجي وخصوصا مستضدات الصنف الأول تلعب الدور الأكبر في تحديد رفض أو قبول النسيج المغروس.

لذا يجرى دوما في عمليات نقل الأعضاء فحص التوافق النسيجي بين المستقبل والمتبرعين المحتملين لتحديد المتبرع الأنسب.

تصنيف الطعوم Types of Graft : تصنف الطعوم (الأنسجة المزروعة) إلى:-

- ١- الطعم الذاتي (autograft) : أي نقل نسيج (كالجلد مثلا) من منطقة إلى أخرى من جسم نفس الشخص، ولا يحدث هنا رفض مناعي للطعم.
- ٢- الطعم المماثل (isograft) : أي نقل نسيج أو عضو بين شخصين متطابقين جينيا (التوائم المتشابهة)، وهنا أيضا لا يحدث أيضا رفض مناعي.
- ٣- الطعم النمطي (allograft) : ويعني نقل نسيج أو عضو بين فردين مختلفين جينيا، وفيما عدا نقل الأعضاء بين التوائم المتشابهة فإن جميع حالات نقل الأعضاء بين البشر تعتبر من هذا النوع.
- ٤- الطعم الغريب (xenograft) : أي نقل أنسجة وأعضاء بين نوعين مختلفين من الأحياء (كنقل نسيج من حيوان إلى إنسان) وهي محكومة بالفشل في أغلب الأحيان.

الأمكان المعزولة مناعيا :

عمليات نقل الأنسجة في الأماكن المعزولة عن الجهاز المناعي (مثل قرنية العين) تتجح في أغلب الأحيان حتى مع عدم التوافق النسيجي بين المتبرع والمستقبل، وتعتبر عمليات زرع قرنية العين خير مثال على ذلك إذ تعتبر الأكثر نجاحا بين كل أنواع عمليات الزرع، ولا تجرى فيها عادة اختبارات توافق الأنسجة.

تفاعلات رفض الطعم Graft Rejection Reactions :

يعتبر الرفض المناعي العقبة الكؤود أمام عمليات زرع الأعضاء، ويحدث غالبا بواسطة آليات مناعية خلوية، إذ تلعب الخلايا التائية للمستقبل الدور الأكبر في تفاعلات رفض الطعم.

وتحدث الاستجابة المناعية ضد مستضدات التوافق النسيجي الموجودة في الطعم والغريبة على المستقبل بتعطيم تلك المستضدات -كغيرها من بروتينات الخلية- بواسطة البروتيسوم proteasome في الساييتوسول Cytosol وترتبط الأجزاء الببتيدية الصغيرة الناتجة مع جزيئات معقد التوافق نسيجي منتجة حديثا لتعرض بعد ذلك على سطح الخلية، ومن ثم تتعرف عليها الخلايا التائية السامة للخلايا لتقوم بعدها بقتل خلايا النسيج أو العضو المغروس، وهذا ما يسمى بتفاعلات رفض الطعم.

وتقسم تفاعلات رفض الطعم حسب سرعة حدوثها إلى:

(١) الرفض فوق الحاد Hyper Acute Rejection :

تحدث تفاعلات الرفض فوق الحاد عند نقل نسيج من متبرع بفصيلة دم مغايرة، فتتفاعل الأجسام المضادة لمستضدات فصائل الدم ABO antigens مع تلك المستضدات الموجودة في أنسجة الطعم، كما يمكن أن تحدث أيضا لدى بعض الأمهات اللواتي تعرضن لمستضدات التوافق النسيجي لأجنتهن من أصل أبوي، أو لدى المرضى اللذين تلقوا نقل دم أكثر من مرة أو خضعوا لعمليات نقل أعضاء سابقة، حيث يكون جهازهم المناعي قد تعرف على مستضدات التوافق النسيجي على الكريات البيضاء في الدم المنقول أو على خلايا النسيج المزروع وبالتالي تطورت لديهم أجسام مضادة لتلك المستضدات، وبما أن هذه الأجسام المضادة موجودة قبل عملية الزرع فإن تفاعلات الرفض فوق الحاد تبدأ في غضون دقائق أو ساعات بعد عملية الزرع.

٢) الرفض الحاد Acute Rejection :

تحدث تفاعلات الرفض الحاد عادة بعد أسابيع من عملية الزرع، ويمكن أن تحدث في أية عملية غرس. وتلعب الليمفاويات التائية T lymphocyte الدور الأكبر في هذا النوع من تفاعلات الرفض، ولا يؤدي الرفض الحاد عادة إلى فشل الغرس إذا ما عولج بالأدوية المثبطة للمناعة، إلا أن ذلك يزيد من أخطار تعرض المريض لعدوى (وخصوصا بالعوامل الممرضة الانتهازية opportunistic pathogens)

٣) الرفض المزمن Chronic Rejection :

يمكن أن تبدأ تفاعلات الرفض المزمن بعد عملية الغرس مباشرة إلا أنها تأخذ عدة أشهر أو سنوات كي تظهر سريريا، وتحدث بواسطة آليات مناعية خلطية وخلوية حيث تشارك الليمفاويات البائية والتائية في تدمير أنسجة الطعم لتفقد وظيفتها تدريجيا.

وتتميز هذه التفاعلات بانسداد شرايين الطعم الناتج عن الانتاج المفرط لألياف الكولاجين Collagen fibers من قبل الأروماتيات الليفية fibroblast تحت تأثير Transforming Growth Factor beta (TGF-beta) و Platelet Derived Growth factor (PDGF)، مما يؤدي إلى نقص التروية الدموية لأنسجة الطعم وبالتالي موتها.

ويعتبر الرفض المزمن أحد أهم أسباب فشل عمليات الزرع، ويتوجب على المرضى استخدام أدوية مثبطة للمناعة طوال حياتهم، ومع هذا قد لا تتمكن هذه الأدوية من إيقاف تسارع عملية الرفض، لذا تجري حاليا دراسات لعلاجات بديلة مثل العلاج الجيني gene therapy، أو تحريض التحمل المناعي inducing tolerance.

تفاعلات الطعم ضد العائل Graft-versus-Host Reactions :

تحدث تفاعلات الطعم ضد العائل عند نقل دم أو عضو إلى مريض ذو مناعة ضعيفة، حيث تتعرف الخلايا التائية في الطعم على مستضدات التوافق النسيجي للعائل وتقوم بالتالي مهاجمة أنسجة وخلايا العائل، وتظهر هذه التفاعلات سريريا على هيئة طفح جلدي، يرقان jaundice، وتضخم في الكبد والطحال ، وقد تنتهي بالوفاة.

وغالبا ما تحدث تفاعلات الطعم ضد العائل مع عمليات زرع نخاع العظام لأنها تتطلب قتل خلايا نخاع المستقبل بالإشعاع وبالتالي يكون المريض معوم المناعة، فتقوم الخلايا التائية الناضجة في نسيج نخاع العظم المزروع بالتعرف على مستضدات التوافق النسيجي لخلايا العائل كمستضدات غريبة وبالتالي تقوم بمهاجمتها وقتلها، ويمكن تجنب حدوث تفاعلات الطعم ضد العائل بإزالة الخلايا التائية الناضجة من نسيج نخاع العظم المنقول، أما الخلايا التائية التي تنشأ بعد ذلك من الخلايا الجذعية stem cells في نخاع العظم المنقول فتتعلم خلال نضوجها في الغدة الصعترية thymus للعائل التحمل المناعي لمستضدات العائل.

التحمل المناعي والمناعة الذاتية Tolerance and Autoimmunity



تتميز الخلايا الليمفاوية بامتلاكها لمستقبلات نوعية للمستضدات المختلفة، ويعتمد انتاج هذه المستقبلات على الخلط العشوائي لعدد محدود من الجينات التي تشفر لجزء الارتباط بالمستضد من المستقبل المناعي، ونتيجة لهذا الخلط العشوائي فإن جزءا من الخلايا التائية والبائية T and B lymphocytes تحمل مستقبلات تتعرف على المستضدات الذاتية (خلايا وبروتينات الجسم) وتسمى بالخلايا الذاتية التفعيل self-reactive cells، وتنتج تلك الخلايا عند تفعيلها استجابة مناعية ضد خلايا وأنسجة الجسم الطبيعية وهذا ما يسمى بالمناعة الذاتية autoimmunity وللحيلولة دون النتائج الوخيمة لذلك فإن الباري سبحانه وتعالى جعل آلية تكبح تلك الخلايا وتحول دون تفعيلها وتطور أمراض المناعة الذاتية وتسمى تلك الآلية بالتحمل المناعي.

التحمل المناعي :

التحمل المناعي هو حالة عدم استجابة الجهاز المناعي (التكيفي) لمستضد معين ويسمى المستضد القادر على احداث تحمل مناعي بمولد التحمل tolerogen، ويوجد عادة تحمل مناعي لمستضدات الذاتية وهذا ما يطلق عليه بالتحمل الذاتي self-tolerance ، كما يمكن أيضا في بعض الظروف احداث تحمل مناعي لمستضدات غريبة non-self-tolerance.

التحمل المناعي الذاتي Self-tolerance:

ينشأ التحمل المناعي الذاتي مبكرا في طور الحياة الجنينية حيث يتعرف الجهاز المناعي للجنين على المستضدات الموجودة في جسم الجنين على أنها مستضدات ذاتية فلا تحدث استجابة مناعية ضدها، وينتج التحمل الذاتي من التخلص من الخلايا الليمفاوية ذاتية التفعيل self-reactive lymphocytes أو تعطيلها وتثبيطها خلال نموها وتمايزها في نخاع العظام أو الغدة الصعترية Thymus وهذا ما يسمى بالتحمل المركزي central tolerance، أو في الأنسجة الطرفية وهو ما يسمى بالتحمل الطرفي peripheral tolerance.

التحمل المركزي Central Tolerance:

يحدث التحمل المركزي خلال المراحل الأولى من نضج وتمايز الخلايا الليمفاوية في الغدة الصعترية thymus ونخاع العظام حيث تعرض المستضدات الذاتية self-antigens على الخلايا الليمفاوية ويتم التخلص من الخلايا التي تتفاعل معها بإخضاعها للموت المبرمج للخلايا apoptosis وتسمى هذه العملية بالاختيار السلبي negative selection.

التحمل الطرفي Peripheral Tolerance:

للتحمل الطرفي أهمية بالغة إذ أنه ليس كل المستضدات الذاتية تعرض للخلايا الليمفاوية في نخاع العظم والغدة الصعترية وبالتالي لا يتم التخلص من كل الخلايا الليمفاوية ذاتية التفعيل، مما يستوجب وجود آليات أخرى للتخلص من تلك الخلايا في الأنسجة الطرفية.

هناك آليات عديدة تساهم في التحمل الطرفي منها :

(١) التعطيل الوظيفي Clonal Anergy :

ارتباط الخلية الليمفاوية بالمستضد النوعي لها يعطيها إشارة التنشيط الأولية ولكن ليتم تفعيلها بصورة كاملة تحتاج إلى تسلم إشارة تنشيط ثانية تسمى بالتفعيل المشترك costimulation، غياب هذا التفعيل المشترك يؤدي إلى التعطيل الوظيفي للخلية ودخولها مرحلة عدم الفاعلية، وعادة لا تنشط تلك الخلايا فيما بعد حتى لو حصلت على التفعيل المشترك.

(٢) تجاهل النسيلة Colonal Ignorance :

يعزى مصطلح تجاهل النسيلة إلى الخلايا الليمفاوية ذاتية التفعيل التي لا تستجيب مناعيا لمستضداتها إما لأن المستضد موجود بتركيز قليلة جداً، أو لوجود حاجز فيزيائي بينها وبين المستضد (مثل الحاجز الدماغي الدموي الذي يحول دون وصول الخلايا الليمفاوية ذاتية التفعيل إلى المستضدات الذاتية في الدماغ).

٣) تنشيط الخلية التائية T cell suppression :

التحمل المناعي يمكن أن يحدث أيضا بواسطة تنشيط الخلايا التائية المنظمة regulatory T cells للخلايا الليمفاوية ذاتية التفعيل.

آليات حدوث المناعة الذاتية:

(أ) التشابه الجزيئي Molecular Mimicry :

أحيانا تعمل الأجسام المضادة لمستضد ميكروبي على مستضد ذاتي بسبب تشابه التركيب الجزيئي بينهما، أحد الأمثلة تفاعل الأجسام المضادة لبروتين M على بكتيريا S. pyogen مع بروتين مايوسين عضلة القلب بسبب تشابه التركيب الجزيئي وينتج عن ذلك حمى الروماتيزم.

(ب) إطلاق المستضدات من الأماكن المعزولة مناعيا Release of Sequestered Antigen :

بعض الأنسجة (كالدماغ وعدسة العين والحيوانات المنوية) تكون معزولة عن التعرض للجهاز المناعي بسبب بعض الحواجز مثل الحاجز الدماغي الدموي، فإذا حدث ودخلت إلى الدورة الدموية بشكل عرضي فإن ذلك يؤدي إلى أحداث استجابة مناعية ضدها.

(ج) تحوّر بروتينات الجسم الطبيعية Alteration of Normal Proteins :

البروتينات المحورة هي بروتينات طبيعية تحورت (تغيرت) بسبب عوامل خارجية، كارتباطها ببعض الأدوية مثلا، مما يجعلها تبدو كمستضدات غريبة للجهاز المناعي، وبالتالي أحداث استجابة مناعية ضدها تنتهي بانتهاء التعرض للعامل الخارجي المسبب .

(د) فقدان آليات التنشيط المناعي :

تساهم الخلايا التائية المنظمة regulatory T cells في أحداث التحمل الطرفي إلا أن الدلائل تشير إلى تناقص أعدادها مع التقدم بالعمر مما يزيد احتمالية تطور أمراض المناعة الذاتية لدى المسنين.

أمراض المناعة الذاتية :

بعض أمراض المناعة الذاتية تصيب أنسجة مختلفة لتوزع المستضد الهدف في خلايا وأنسجة مختلفة كما هو الحال مع systemic lupus erythematosus، بينما بعضها محصورة في عضو أو نسيج محدد كمرض كرون crohn`s disease الذي يصيب الأمعاء.

وفيما يلي أمثلة لأمراض المناعة الذاتية:

- (١) التهاب الدماغ التحسسي allergic encephalitis
- (٢) مرض تصلب الأنسجة multiple sclerosis
- (٣) فقر الدم التحللي hemolytic anemias
- (٤) النوع الأول من الداء السكري Type I D.M.
- (٥) Reactive arthritis
- (٦) التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis
- (٧) Celiac disease
- (٨) Crohn`s disease
- (٩) Myasthenia gravis
- (١٠) Graves' disease



Hypersensitivity Reactions تفاعلات فرط التحسس

فرط التحسس: عبارة عن استجابة مناعية مبالغ فيها بشكل يؤدي العائل نفسه، وتكون الاستجابة المناعية في أغلب الأحيان موجهة ضد مواد غير ضارة مثل غبار الطلع كما في حمى القش، بينما تكون في أحيان أخرى موجهة ضد عامل ممرض، ولكن يكون تأثيرها مدمرا بالنسبة لأنسجة الجسم، كما تعتبر أمراض المناعة الذاتية تفاعلات فرط تحسس.

ويمكن تقسيم تفاعلات فرط الحساسية إلى أربعة أنواع:

(١) تفاعلات النوع الأول (Type I (Anaphylactic or Immediate) Hypersensitivity:

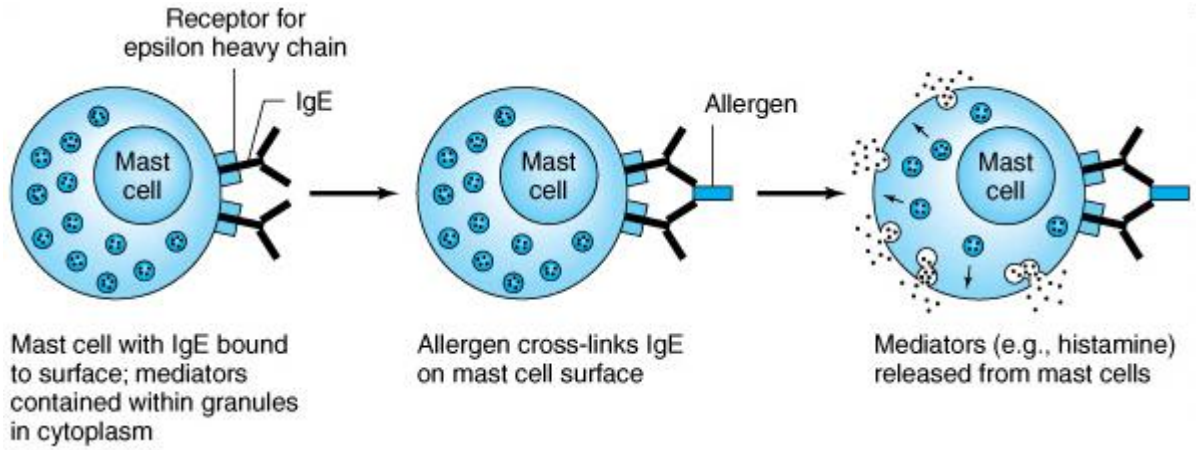
تحدث غالبا لدى أفراد لديهم استعداد وراثي وتحسس مسبق من محسس ما allergen، وتحدث الاستجابة خلال دقائق من التعرض للمحسس allergen، ويمكن للكثير من الأدوية والعديد من المركبات الطبيعية والصناعية وحتى بعض الأطعمة أن تثير تفاعلات فرط التحسس، تتراوح شدتها بين خفيفة عابرة وخطيرة مهددة للحياة.

آلية حدوث تفاعل فرط التحسس:

عند التعرض الأول للعنصر المحسس يتم تنبيه الجهاز المناعي الذي يستجيب بتصنيع كمية كبيرة من الأضداد من نوع IgE، ويرتبط بعض تلك الأجسام المضادة بمستقبلات الجزء القابل للتبلور Fc receptors على الخلايا الصارية mast cells والخلايا القعدة basophils [الشكل ٨-١]، لكنها لا تؤدي بذلك الارتباط إلى أي تغير شكلي أو وظيفي للخلية وتبقى هكذا لحين التعرض مرة أخرى لنفس المحسس الذي يحفز ارتباطه بتلك الأضداد اطلاق وسائط الحساسية كالهستامين، والهيبارين، والبروستاجلاندين، فتتوسع الأوعية الدموية وتزداد نفوذيتها، كما تنضيق القصيبات الهوائية، مع زيادة إفراز المخاط، كما يمكن أن تحدث صدمة تحسسية قد تؤدي بحياة المريض ما لم يتلقى حقنة ايبينيفرين.

بعض أمراض النوع الأول:

الربو ، حمى القش hay fever ، urticaria ، والاكزيما eczema.



الشكل ٨-١: على عكس بقية الأجسام المضادة تستطيع الجلوبيولينات المناعية E (IgE) الارتباط بنوع مخصص من مستقبلات الجزء المتبلور موجودة على الخلايا الصارية والقعدة mast cells and basophils حتى ولو لم ترتبط بمستضد (محسس)، و يؤدي ارتباطها في ما بعد بالمستضد إلى إطلاق وسائط فرط التحسس كالهستامين من حبيبات الخلية الصارية mast cell granules.

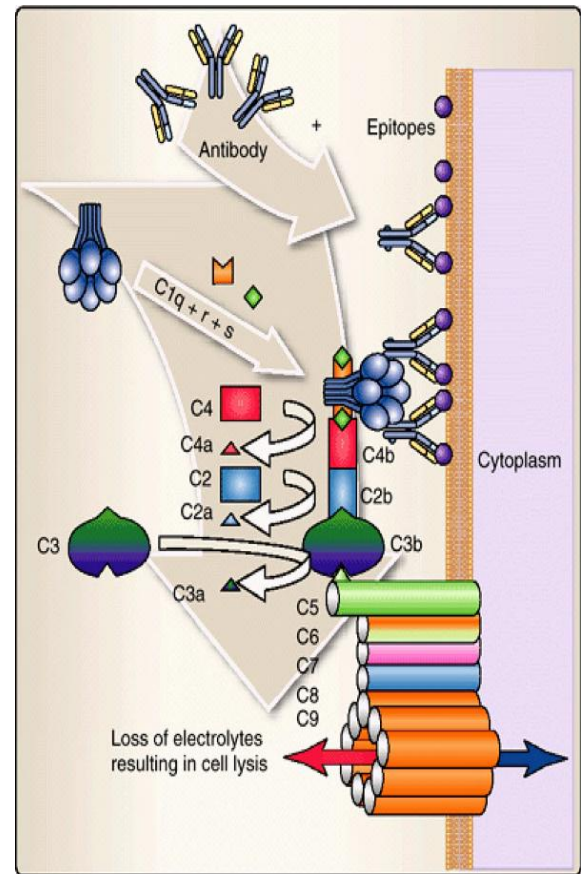
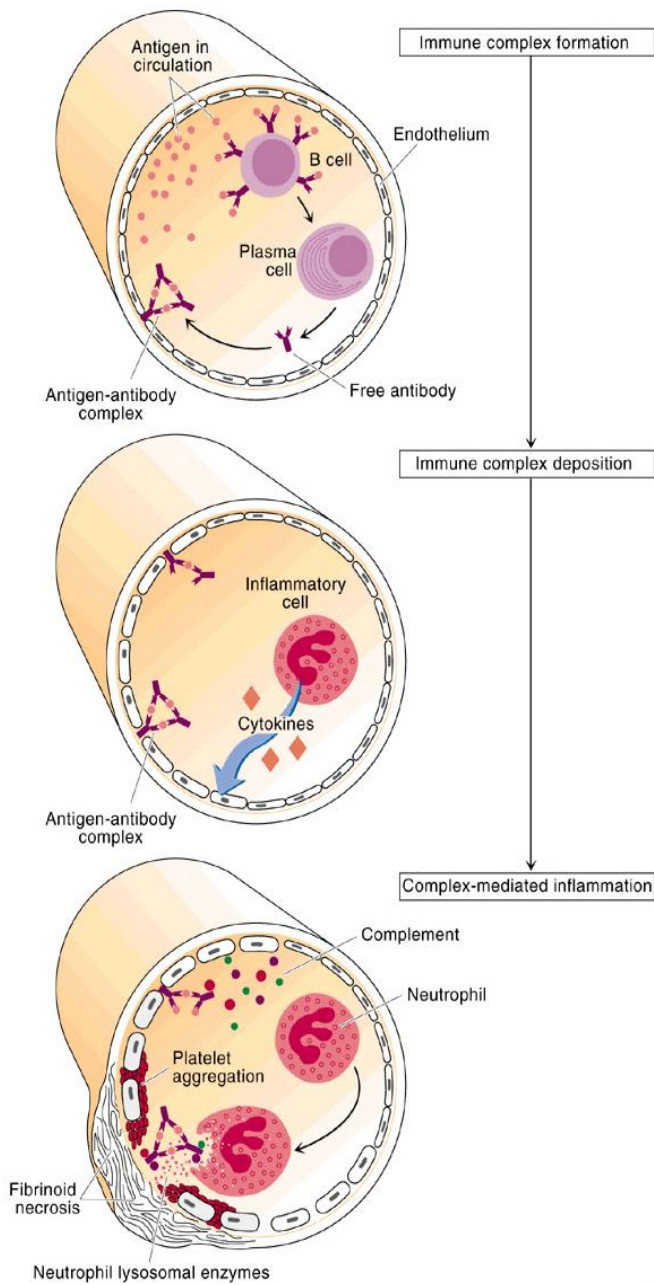
٢) تفاعلات النوع الثاني Type II (Cytotoxic) Hypersensitivity

تحدث تفاعلات النوع الثاني عندما تطلق الأضداد ضد مستضدات موجودة على سطح الخلية، فترتبط الأجسام المضادة بتلك المستضدات بمنطقة الارتباط بالمستضد Fab region بينما ينشط الجزء القابل للتبلور من الجسم المضاد Fc region الجملية المتممة ليتشكل معقد مهاجمة الغشاء الذي يؤدي إلى تشكل ثقب في غشاء الخلية وبالتالي تحللها وموتها، إضافة إلى التحلل تقوم المتممات بجذب الخلايا المناعية لتساهم أيضا في تدمير الأنسجة والخلايا.

بعض الأدوية كالبنسلين تستطيع الارتباط ببروتينات غشاء كريات الدم الحمراء، مما يؤدي إلى تكون استجابة مناعية متوسطة بالأجسام المضادة وتفعيل المتممة، فتتحلل كريات الدم الحمراء نتيجة لذلك.

بعض أمراض تفاعلات النوع الثاني:

فقر الدم الانحلالي - myasthenia gravis.



الشكل ٨-٢: النوع الثاني من تفاعلات فرط التحسس.

الشكل ٨-٣: النوع الثالث من تفاعلات فرط التحسس.

٣) تفاعلات النوع الثالث (Type III (Immune Complex) Hypersensitivity:

عادة يؤدي ارتباط الجسم المضاد مع مستضده النوعي إلى تكوين مركب غير ذواب يطلق عليه المعقد مستضد-جسم مضاد antigen-antibody complex، يزال من الدورة الدموية عادة بواسطة الجهاز الشبكي البطاني reticuloendothelial system، ويمكن تبقى المعقدات المناعية إذا فشلت تلك العملية فترات طويلة في الدورة الدموية، فتنترسب في النهاية في أنسجة الجسم المختلفة ويتم تنشيط الجملة المتممة مما يؤدي إلى تحلل الخلايا [الشكل ٨-٣].

بعض أمراض تفاعلات النوع الثالث:

التهاب المفاصل الروماتيزمي – حمى الروماتيزم lupus – rheumatic fever .

تفاعلات النوع الرابع (الآجل) (Type IV (Delayed) Hypersensitivity:

تظهر بعد أكثر من ٢٤ ساعة من التعرض للمستضد ، وتنشأ من تفاعل خلايا ذاكرة ليمفاوية تائية مع مستضد سبق وتحسس منه المريض، ويتوسط هذا النوع من التفاعلات بالخلايا الليمفاوية التائية والبلعميات المفحلة activated macrophage، ولا دور هنا للأجسام المضادة والجملة المتممة لذلك يطلق على هذا النوع من فرط التحسس باسم فرط التحسس المتوسط بالخلايا cell mediated hypersensitivity.

آلية حدوث تفاعل فرط التحسس الآجل:

عند تعرض الخلية التائية المساعدة للمستضد فإنها تطلق سيتوكينات معينة تجند البلعميات الكبيرة وتعملها مما يؤدي إلى تدمير خلايا النسيج.

المراجع

- [1] Doan, Thao (2007). Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology. 1st edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- [2] Levinson, Warren (2010). Review of Medical Microbiology and Immunology. 11th edition. USA: McGraw-Hill.
- [3] Sompayrac, Lauren (2012). How the Immune System Works. 4 edition. UK:Wiley-Blackwell.
- [4] Wood, Peter (2006). Understanding Immunology. 2nd Edition. UK: Pearson Education Limited.