

المقدمة : Introduction

تهدد أنواع كثيرة من الأحياء والأجسام الغريبة جسم الإنسان إذ يمتلك جسم الإنسان جهازاً مناعياً يتشكل بدوره من مجموعة من الميكانيكيات أو الآليات الدفاعية لحماية الجسم من تهديد العوامل المختلفة. لذا فإن علم المناعة Immunology يهتم بدراسة الآليات الدفاعية ضد الأجسام الغريبة ومن ضمنها الأحياء الدقيقة Microorganisms التي تدخل الى الجسم كما يشمل علم المناعة دراسة الأمراض المعدية Infectious diseases واستجابة الجسم للمسببات المرضية. ويعد علم المناعة أحد فروع علم الأحياء المجهرية Microbiology ويعدّه البعض الآخر أحد فروع الطب.

أن التهديدات التي يواجهها الإنسان يمكن أن تكون خارجية أي مصدرها من خارج الجسم مثل الإصابة البكتيرية والفايروسية وكذلك التعرض للمواد الكيميائية (Chemical agents)، أو يكون التهديد ناتج من عارض داخلي (أي داخل جسم الإنسان) مثل تحول الخلايا الطبيعية (Natural cells) الى خلايا سرطانية (Malignant Cells).

نبذة تاريخية :

كانت بدايات علم المناعة قبل حوالي (1000) سنة عندما أجرى الصينيون القدماء تجارب تم خلالها تمنيع الجسم من الإصابة بالجذري من خلال استنشاق البودرة الجافة لقشرة آفة الجدري للأنسان. ثم تلتها دراسات وتجارب أخرى أبرزها دراسات ومشاعرات العالم الإنكليزي Edward Jenner (1749 – 1823) والتي تعد الأساس لهذا العلم. لاحظ هذا العالم عند الإصابة بفايروس جدري الأبقار Cowpox Virus ممكن أن يعطي الجسم مناعة ضد الفايروس المسبب للجذري في الإنسان Smallpox في حالة الإصابة المتكررة بالفايروس. وبعد مرور (50) عاماً تم الاعتراف بصحة الأبحاث والتجارب التي قام بها العالم Jenner وأطلق على الطريقة التي اكتسبها الجسم مناعة بواسطة فايروس جدري الأبقار بالتلقيح (Vaccination) أي من الأبقار form the cow وشاع استخدام هذا اللقاح في أوروبا من خلال عمل قطع في الجلد ووضع السائل الحاوي على الفايروس في موضع القطع.

تطورت اللقاحات واستخداماتها على يد العالم الفرنسي لويس باستور Louis Pasteur حيث طور لقاحات ضد الجمرة الخبيثة (anthrax) وكوليرا الدجاج (Chicken Cholera) وداء الكلب (rabies).

أما العالم الألماني Robert Koch هو أول من عزل البكتريا المسببة للتدرن (السل) في الإنسان (Human Tuberculosis) عام 1882 حيث لاحظ عند حقن البكتريا العضوية المسببة للمرض في الحيوان فإن ذلك أدى الى حصول تنخر (necrosis) بالنسيج في موضع الحقن وأن هذه الظاهرة التي توصل لها سميت بظاهرة كوخ (Kock Phenomenon) عرفت لاحقاً بـ (Delayed Hypersensitivity) فرط الحساسية المتأخر أو الآجل وهو أحد أنواع فرط الاستجابة المناعية (exagurated).

أما العالمان Emil Von Behring & Shibasburo Kitasato فقد أشارا الى أن مصل الحيوانات المصابة بالدفثريا (Diphtheria) يحتوي على عوامل مناعية مضادة لسموم البكتريا المسببة للمرض سميت بـ (Anti-toxins) (مضادات السموم) تكسب الحيوانات السليمة مناعة من الإصابة بهذه البكتريا ويعد العالم Von Behring أول من استخدم أمصال الحيوانات الممتعة والحاوية على (Anti-toxin) في العلاج وبشكل فعال وهو بذلك يكون رائداً في مجال العلاج بواسطة الأمصال .Serum-therapy

كما لاحظ عالم الحيوان الروسي Elie Metchnikoff أن هنالك خلايا متخصصة تتوسط عملية دفاع الجسم ضد الأصابة الميكروبية وهذا كان الأساس للمناعة الخلوية Cellular immunity أو المناعة التي تتوسطها الخلايا (CMI) Cell mediated Immunity، وفي عام 1883 لاحظ أن السبورات الفطرية يمكن أن تهاجم من قبل خلايا الدم لحيوان Daphnia، كما أجرى دراسات على خلايا الدم البيض للبائن إذ أشار الى قابلية هذه الخلايا على تغليف الأحياء الدقيقة Microorganisms ومن ثم تحطيمها وقتلها حيث أطلق على هذه العملية بالبلعمة Phagocytosis.

ونالت العديد من الأبحاث والاكتشافات في علم المناعة جوائز نوبل وكان أهمها :

1 - عام 1901 نال العالم Emil Von Behring جائزة نوبل حول بحثه في استخدام أمصال الحيوانات الممنعة في العلاج.

2 - عام 1905 نال العالم Robert Kock جائزة نوبل حول بحثه بخصوص بكتريا التدرن (السل) Tuberculosis.

3 - عام 1908 حصل العالم Elie Metchnikoff جائزة نوبل حول بحثه المتعلق بوجود خلايا تتوسط الاستجابة المناعية (CMI).

4 - في 1913 نال العالم Charles Robert جائزة نوبل حول أبحاثه المتعلقة بتفاعلات فرط الحساسية Anaphylaxis.

- 5 - وفي عام 1930 اكتشف العالم Korl Landsteiner مجاميع الدم في الإنسان وحصل على ذلك جائزة نوبل.
- 6 - عام 1960 نال كل من Frank Burnet & Peter Medawar جائزة نوبل حول أبحاثهم المتعلقة بالتحمل المناعي المكتسب Acquired Immunology Tolerance.
- 7 - عام 1972 اكتشف كل من Gerald Edleman & Rodney Porter التركيب الكيميائي للأجسام المضادة (الأضداد) (Abs) Antibodies.
- 8 - 1987 توصل العالم SusumTongawa الأساس الوراثي لتكوين وتنوع الأضداد أي (الأجسام المضادة) ونال جائزة نوبل.
- 9 - وفي عام 1996 نال كل من Zingernegal & Doherty جائزة نوبل على أبحاثهم المتعلقة بدور مستضدات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) في تمييز المستضد (الأنتيجين) (Ag) من قبل الخلايا التائية T-Lymphocyte وكذلك أشاروا إلى أن هنالك عدة أصناف T-ell Subset من الخلايا التائية التي تفرز أنواع مختلفة من العوامل أو الوسائط الكيميائية التي لها دور في الاستجابة المناعية.
- 10- في 2011/10/3 حصل الطبيب الكندي رالف ستاينمان جائزة نوبل حول استخدام مجموعة جديدة من اللقاحات العلاجية التي تحفز الجهاز المناعي على مهاجمة الأورام. وقد توفي الباحث قبل ساعات من إبلاغه بالجائزة.

الحواجز المناعية Barriers

والمناعة الذاتية Innate or non specific immunity **والمناعة المكتسبة** Acquired or Adaptive immunity

يتألف الجهاز المناعي من ثلاث خطوط دفاعية، الأول عبارة عن الحواجز (Barriers) الفيزيائية والكيميائية والحياتية والتي تحمي الجسم من العوامل المرضية. وفي حالة كسر هذه الحواجز من قبل الكائنات المهاجمة فإن الخط الثاني والثالث من الخطوط الدفاعية سوف تفعل والتي تسمى المناعة الذاتية أو غير النوعية Innate or non specific Immunity والمناعة المكتسبة أو المتأصلة Acquired or Adaptive immunity.

*** يتكون الجهاز المناعي من :**

- أ - الحواجز Barriers .
- ب - الجهاز المناعي الذاتي Innate Immune system .

ج - الجهاز المناعي المكتسب Acquired Immune system .

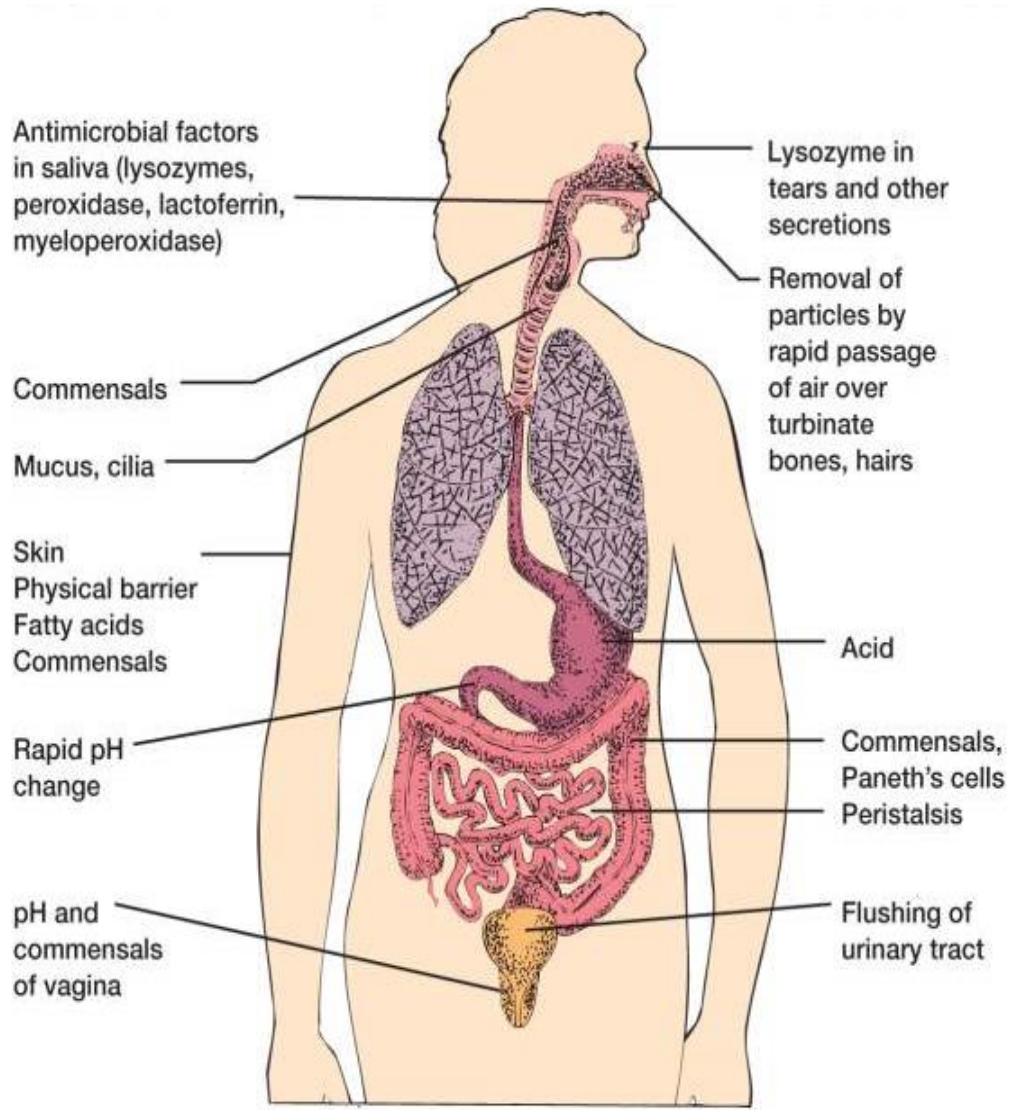
أ - الحواجز Barriers :

توجد عدة أنواع من الحواجز :

1 - الجلد Skin :

تشكل طبقة الجلد السطحية والتي هي عبارة عن عدة صفوف من الخلايا المتقرنة الميتة والمتراصة والتي تعد حاجزاً غير نافذ للماء (أي لا تسمح بمرور الماء من خلالها) وبالتالي تحافظ على الجسم من الجفاف وتشكل بيئة جافة غير ملائمة لنمو البكتيريا، كان أن انسلاخ الطبقات المتقرنة السطحية لبشرة الجلد تزيل معها البكتيريا المتلصقة على سطح الجلد. ويحتوي الجلد على الغدد الدهنية (Sebaceous glands) والغدد العرقية (Sweat glands) والتي يكون طبيعتها إفرازها حامضي (درجة PH في الجلد بحدود 5.5) حيث أن معظم العوامل المرضية تكون حساسة جداً لحامضية البيئة المحيطة مما يثبط من عملية نموها، كما أن الدهون المفرزة من الغدد الدهنية تغلق الثقوب (المسامات) الموجودة في الجلد مما يمنع البكتيريا من اختراق الجلد من خلالها.

وتفرز بعض الخلايا الجلدية ببتيدات مضادة للمكروبات (anti-microbial peptides) مثل ألفا ديفنسينز (α - defensins) وبيتا ديفنسينز (β - defensins) والكاثيليسدين (Cathelicidin) إذ تعمل هذه الببتيدات على تحطيم أغشية المكروبات وتحليلها. كما يحتوي العرق المفرز من الغدد العرقية على الأنزيمات الحالة (Lyozymes) التي تعمل على تحطيم مادة البييتيدوكلايكان (Peptidoglycan) الذي يدخل في تركيب الجدار الخلوي لمعظم أنواع البكتيريا. ويحتوي الجلد على أنزيمات Rnases و Dnases التي تحطم الأحماض النووية RNR و DNA على التوالي لأنواع كثيرة من البكتيريا والمسببات المرضية الأخرى .



2 - المسلك التنفسي (Respiratory tract) :

تحتوي الطبقة الظهارية المبطننة للمسلك التنفسي على الخلايا الكأسية (Goblet cells) الفارزة لمادة المخاط (Mucus) إذ تعمل المادة المخاطية على اصطياد البكتيريا والفطريات المستنشقة مع الهواء. كما تساعد حركة الأهداب (Cilia) الموجود في النسيج الظهاري المبطن للمسلك التنفسي على التخلص من البكتيريا والجزيئات العالقة مع المخاط الى خارج بواسطة السعال (Coughing) أو الرشح (Sneezing).

أن الأشخاص المدخنين والمتعاطين للكحول تتحطم لديهم أهداب النسيج الظهاري المبطن للمسلك التنفسي مما يؤدي الى تعرضهم للأصابة بالأمراض المعدية (Infections diseases) أكثرهم من غيرهم .

3 - المسلك المعدي المعوي Gastrointestinal tract :

يدافع المسلك المعدي المعوي ضد العوامل المرضية بعدة طرق، إذ يعمل كل من المخاط والغشاء المخاطي على حماية الخلايا الظهارية والأنسجة تحت الغشاء المخاطي من تأثير الحوامض والانزيمات الحالة، كما أن مادة المخاط تلتصق بها المكروبات المهاجمة الداخلة الى المسلك. وبشكل عام فإن البيئة عالية الحامضية في المعدة (درجة QH من 3 - 1) تمنع نمو وتكاثر المكروبات مقارنة بالأجزاء الأخرى من المسلك الهضمي مثل القولون وبهذا يكون تواجد البكتيريا في المعدة قليل بسبب حامضيتها العالية.

كما تفرز بعض الخلايا الظهارية مواد مضادة مثل (α - defensins) والكريتين (Cryptidin) التي تساعد على قتل العديد من مسببات المرضية. وتفرز أعضاء المسلك الهضمي بحدود (22) نوع من الأنزيمات الهاضمة من ضمنها الأنزيمات الحالة (Lysozymes) في الألعاب والتي لها دور في قتل وهضم العديد من المكروبات. كما أن للمكروبات المتعايشة (Commensal microbes). (المكروبات المتعايشة : هي تلك الأحياء التي تعيش مع جسم الإنسان معيشة تكافلية) دور من حماية المسلك المعوي من مهاجمة مسببات المرضية، إذ تنتج بعض أنواع البكتيريا المتعايشة مثل بكتيريا E Coli مادة الكوليسينز (Colicins) والتي تعد مضاد بكتيري يرتبط مع سطح البكتيريا سالبة الشحنة ويحطمها.

4 - المسلك البولي التناسلي Urogenital tract :

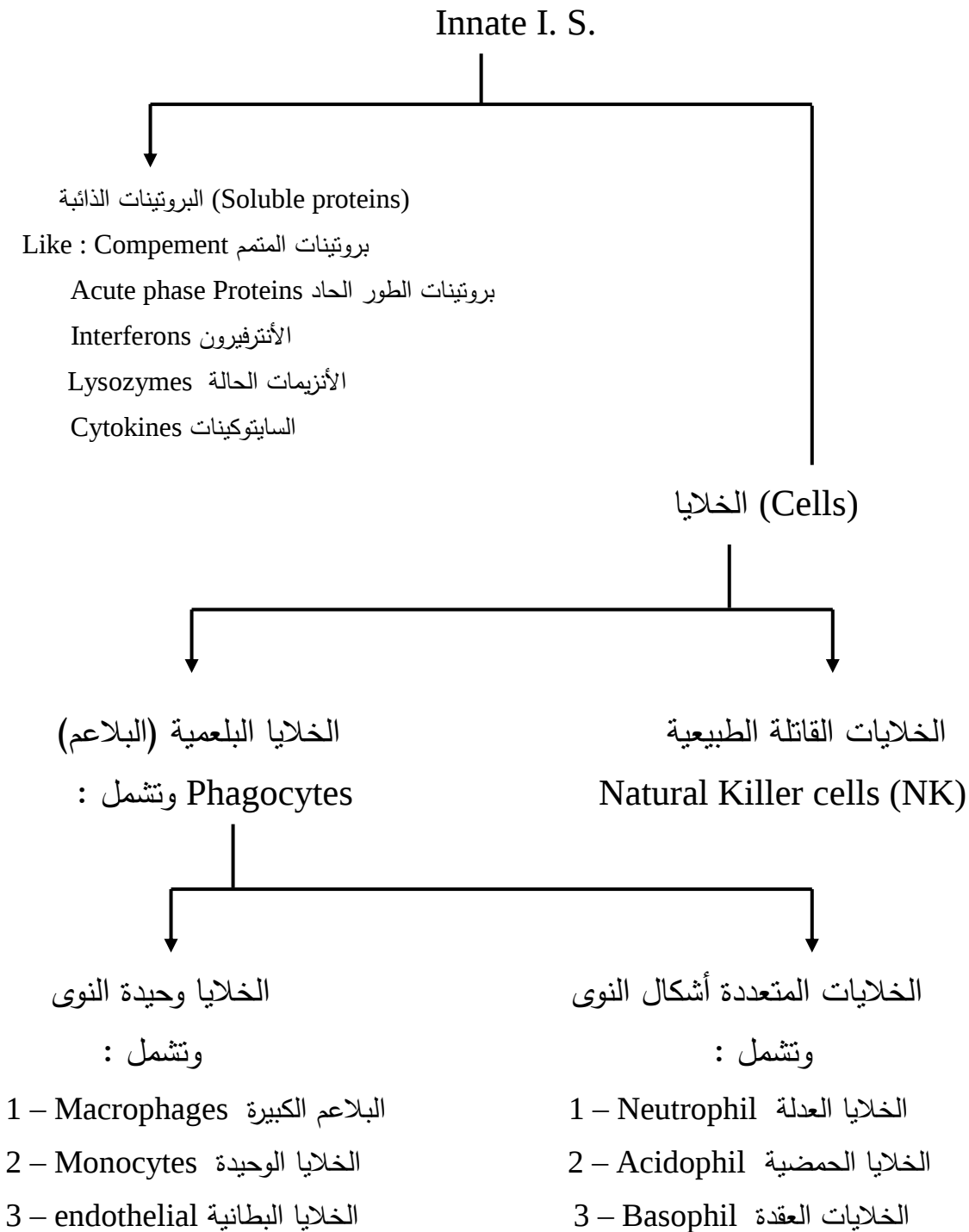
يساعد التدرر على تثبيط حركة المكروبات باتجاه المثانة البولية والكلية وذلك من خلال ضغط الأدرار المندفع نحو الخارج. وفي الأنثى يحتوي المسلك البولي التناسلي على إفرازات ذات طبيعة حامضية وجزئيات مضادة لنمو المكروبات تفرز من الغشاء المخاطي المبطن، كما تشكل البيئة الحامضية للمهبل (درجة PH بحدود 4.4 - 4.6) بفعل حامض اللاكتيك (Lactic acid) المفرز من البكتيريا التعايشية Lactobacilli التي تعيش في المنطقة.

5 - الإفرازات الدمعية (Lacrimal secretion) :

يحتوي الدمع على الأنزيمات الحالة (Lysozymes) التي من شأنها حماية العيون من مسببات المرضية.

ب - الجهاز المناعي الذاتي Innate Immune System :

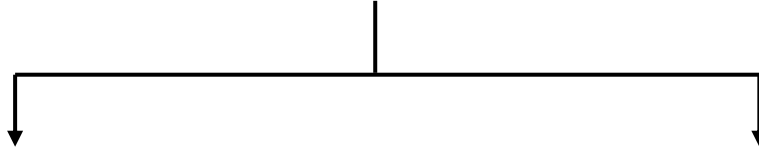
وهو خط الدفاع الثاني والذي يتم تفعيله بعد كسر الحواجز من قبل المكروبات أو مسببات المرضية ويشمل هذا الجهاز العناصر التالية :



ج - الجهاز المناعي المكتسب Acquired Immune Sestem :

ويعد خط الدفاع الثالث . ويتكون من العناصر التالية :

Acquired



العناصر الذائبة (Soluble factors)

والتي هي عبارة عن الأضداد (الأجسام

المضادة) Antibodies

الخلايا (Cells)

وتشمل :

1 - T - Lymphocyte الخلايا اللمفاوية التائية

2 - B - Lymphocytes الخلايا اللمفاوية البائية

الأعضاء والأنسجة اللمفاوية Lymphoid organs & tissues

تتواجد خلايا الدم البيضاء في الجسم أما على شكل خلايا مفردة في الأنسجة أو في مجرى الدم أو تتجمع مع بعضها لتكون تجمعات لمفاوية ضمن الأعضاء مثل لطخ باير Pyer's Patches أو تكون متواجدة ضمن الأعضاء اللمفاوية مثل التوتة Thymus والطحال Spleen والعقد اللمفاوية Lymph nodes.

تقسم الأعضاء اللمفاوية الى قسمين :

1 - الأعضاء اللمفاوية الأولية Primary Lymphoid Organs.

2 - الأعضاء اللمفاوية الثانوية Secondary Lymphoid Organs.

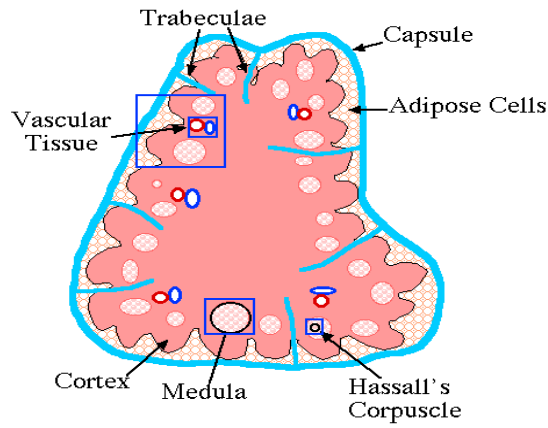
1 - الأعضاء اللمفاوية الأولية :

وهي الأعضاء التي يتم فيها إنتاج وتنقيف الخلايا اللمفاوية ونضجها وتشمل التوتة Thymus

ونقي العظم Bone Marrow.

أ - التوتة Thymus :

وهي غدة متكونة من فصين موقعها فوق القلب مغطية الأوعية الدموية الرئيسية، أما منشأها الجنيني فهي تشتق من طبقة الأديم الباطن (andoderm) عند مستوى الزوجين الثالث والرابع من الجيوب البلعومية، وهي أولى الأعضاء اللمفاوية المتكونة خلال النمو الجنيني. تعد التوتة هي العضو الأساس لنضج الخلايا اللمفاوية التائية T cell Lymphocytes لذلك نجد فيها مراحل مختلفة من نضج الخلايا التائية. يزداد حجم هذه الغدة خلال المرحلة الجنينية وكذلك عند حديثي الولادة، وتتوقف عن النمو خلال مرحلة البلوغ ثم تبدأ بالضمور.

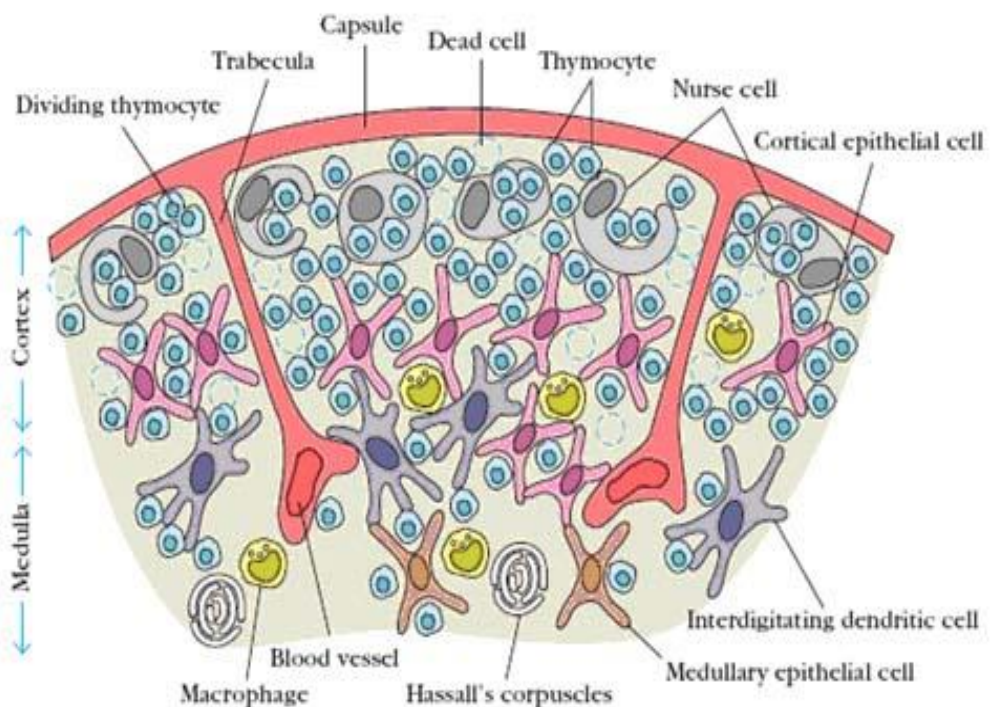


غدة التوتة

تتكون الخلايا اللمفاوية في نقي العظم ثم تهاجر الخلايا المولدة للخلايا التائية - T lineage cells عبر مجرى الدم وتدخل الى غدة التوتة.

تحاط التوتة بمحفظة تمتد منها حواجز الى داخل العضو، وتقسم التوتة الى عدد من المناطق ومنها القشرة (Cortex) وتحتوي بشكل رئيسي على الخلايا المولدة التائية وخلايا ظهارية توتية Thymic epithelial، أما المنطقة الثانية في التوتة فتسمى باللب (Medulla) والذي يحتوي على خلايا لمفية (T) ناضجة وخلايا بلعمية شجيرة Dendritic وخلايا ظهارية توتية Medullary epithelia.

أن تفاعل الخلايا الموجودة في التوتة وكذلك الهرمونات المنتجة فيها مع الخلايا المولدة للخلايا التائية (lineage T) هو الذي يؤدي الى نضج الخلايا التائية (T cell Lymphocyte).



شكل يوضح تركيب التوتة

ب - غدة البورسا فابريشيا Bursa of fabricius في الطيور وما يعادلها في اللبائن (نقي العظم) Bone Marrow:

تمثل غدة البورسا العضو اللمفاوي الأولي الذي تتخصص وتنضج فيه الخلايا اللمفاوية من نوع B-lymphocyte في الطيور وهذه الغدة عبارة عن منطقة محورة من أمعاء الطيور. أما في اللبائن فلا تتواجد هذه الغدة وإنما يقوم بوظيفتها هو: نقي العظم Bone Marrow وهو نسيج سائب محلل و يعد العضو الأساس المسؤول عن تكوين كل أنواع خلايا الدم البيضاء وكريات الدم الحمر والصفائح الدموية وان الموقع الحقيقي للخلايا اللمفاوية ولتمايز خلايا B فيه غير معروف حيث تهاجر الخلايا الجذعية اليه وتتمايز فيه بشكل متسلسل واثناء تمايزها تتوسم بالمستلمات Markers (وهي عبارة عن مستقبلات ذات تركيب بروتيني موجوده على سطوح الخلايا) ، وبهذا تصبح الخلية مؤهلة للقيام بوظيفته مناعيه فعندما تنضج خلايا B فهي تتحول الى خلايا بلازميه تقوم بإنتاج الاجسام المضاده . antibodies

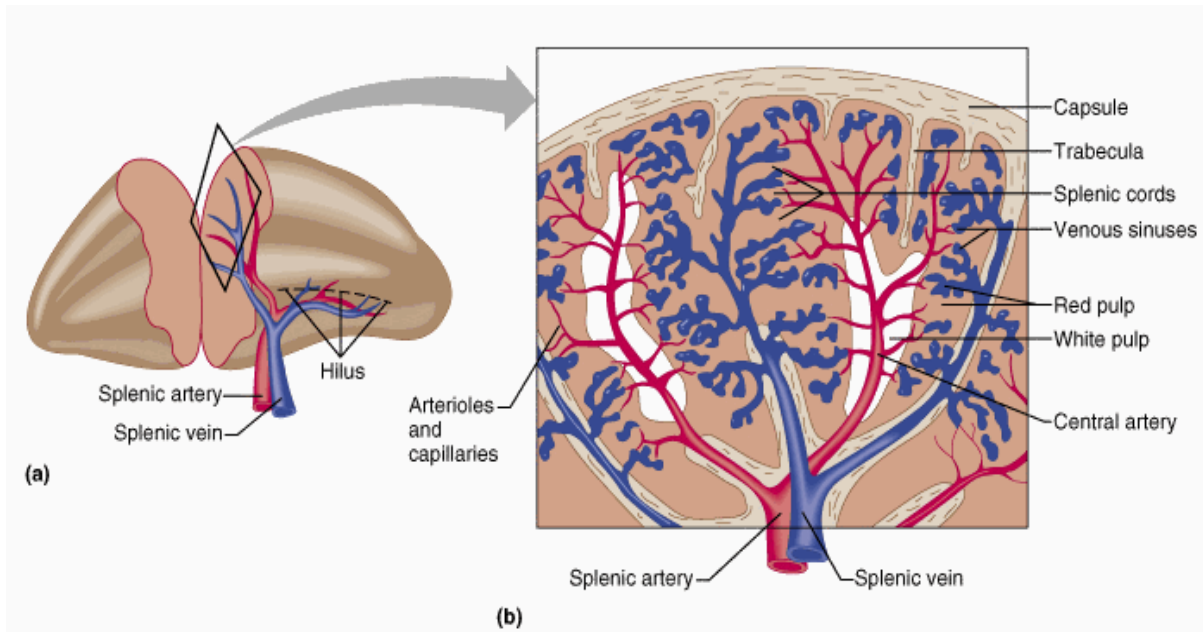
2 - الأعضاء اللمفاوية الثانوية :

تقوم الأعضاء اللمفاوية بوظيفتين أساسيتين : الأولى هي أعضاء ذات كفاءة عالية لاصطياد وتجميع المواد الغريبة الداخلة الى الجسم (المستضدات) والثانية : تمثل الأعضاء الثانوية المواقع الأساسية لحصول الاستجابة المناعية، حيث تصبح المستضدات بمواجهة مع الخلايا الدفاعية الموجودة في هذه الأعضاء مما ينتج عنها حصول الاستجابة المناعية، كما تعد هذه الأعضاء المواقع الأساسية لإنتاج الأضداد. وتشمل الطحال، العقد اللمفاوي والنسيج اللمفي المترافق مع الأغشية المخاطية.

أ - الطحال Spleen :

وهو أكبر عضو لمفي وهو فعال في إزالة الدقائق والمواد الغريبة من مجرى الدم وإزالة كريات الدم الحمر الميتة. وهو أكبر عضو في الجسم منتج وفارز للأضداد. يتكون الطحال من منطقة اللب الأبيض White pulp والذي ينتظم بشكل عقيدات طحالية Splenic nodules، والتي تكون غنية بالخلايا اللمفاوية، أما منطقة اللب الأحمر (شكل - 2) Red Pulp فتحتوي على جيبانبات دموية وكميات كبيرة من كريات الدم الحمراء وخلايا بلاعم وبعض الخلايا اللمفية. تحتوي العقيدات الطحالية (اللب الأبيض) على شريان مركزي (Central arteriole) كما يظهر في هذه المنطقة المركز الانتاشي (Germinal Center) الذي يحتوي على خلايا لمفاوية من نوع B وتحيط بالمركز الانتاشي منطقة محيطية تسمى الجبه Mamtle Zone غنية بالخلايا اللمفاوية

من نوع T . (50%) من الخلايا اللمفاوية في الطحال تكون من نوع B و (30 - 40%) تكون من نوع T. بعد التحفيز المستضدي (أي حصول استجابة مناعية ضد مستضد معين، يزداد حجم المركز الأنثاشي والذي يحتوي بدوره على أعداد كثيرة من خلايا B والخلايا البلازمية Plasma cells المنتجة والفارزة للأضداد عندها تسمى العقيدات الطحالية بالحوصلات أو العقيدات الثانوية Secondary follicles أما العقيدات غير المنشطة فتسمى بالحوصلات الأولية Primary. في الطحال تقوم الخلايا البلعمية الشجرية باصطياد المستضد الغريب وتقديمه الى خلايا T المساعدة Th (Th) مما يؤدي الى تحفيزها، وخلايا Th المحفزة تقوم بتنشيط خلايا B والتي تكمل تمايزها الى خلايا بلازمية منتجة وفارزة للأضداد.



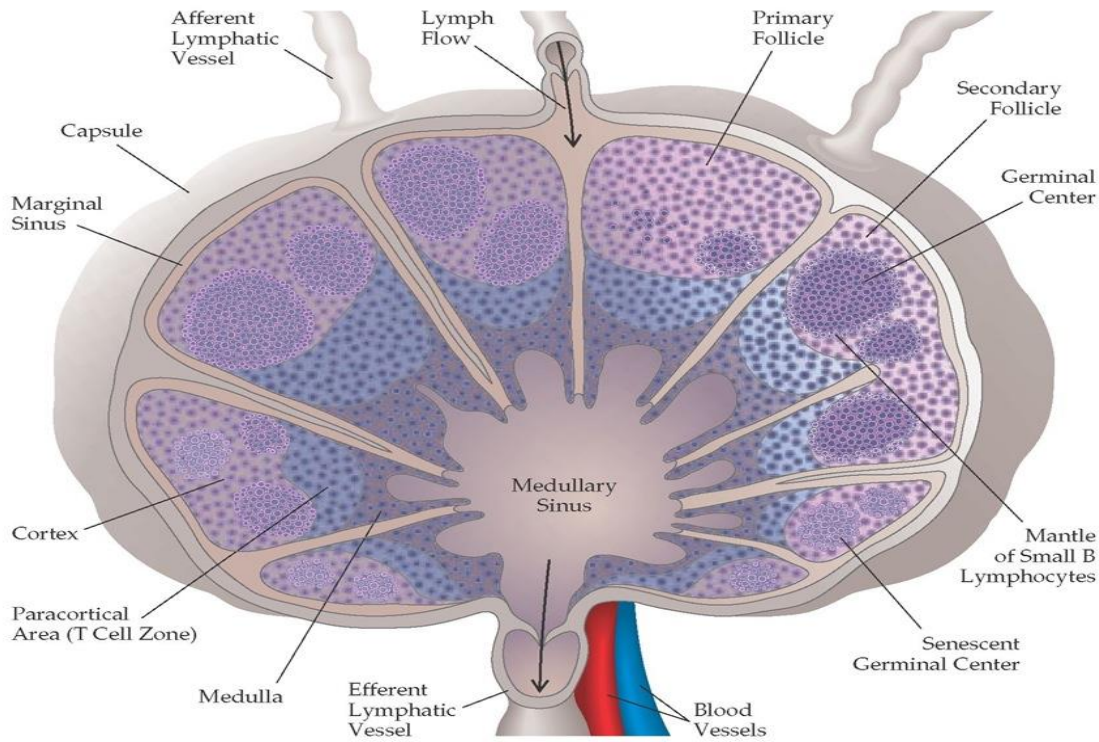
شكل يوضح مقطع للطحال

ب - العقدة اللمفاوية Lymph node :

العقد اللمفاوية تراكيب صغيرة أشبه بحبه الفاصوليا والتي تتوزع على طول الأوعية اللمفية. تعمل العقد اللمفاوية على ترشيح اللمف من المستضدات المحمولة فيه. والعقدة اللمفاوية ثلاث مناطق رئيسية وهي القشرة Cortex ومنطقة جنب القشرة Paracortex region ومنطقة اللب Medulla . تحتوي القشرة على مناطق تسمى الحوصلات أو العقيدات اللمفية Lymph nodules or follicles حاوية بشكل رئيسي على خلايا لمفية من نوع B وبعض خلايا Th وخلايا بلعمية شجرية. وهذه الحوصلات أيضاً تكون أما أولية في حالة عدم التنشيط (شكل - 4) وعندما تنتشط تصبح حوصلات ثانوية. في الحوصلات الأولية تكون خلايا B في وضوح الراحة

Resting أي أنها غير منشطة لكن عندما يقوم المستضد الغريب بدخول العقدة عندها تنتشط خلايا B ضد هذا المستضد وتكبر المراكز الانتاشية عندها تتكون الحويصلة ثانوية وفيها يحتوي المركز الانتاشي على خلايا B منقسمة وخلايا في مراحل تمايز مختلفة. أما المنطقة التي تحيط بالمركز الانتاشي فتحتوي على خلايا B ناضجة. أن ظهور المراكز الانتاشية المتوسعة دليل على حصول استجابة مناعية، كما أن زيادة حجم العقدة اللمفاوية بحد ذاتها دليل على حصول استجابة أيضاً، وعند انتهاء الاستجابة المناعية لمستضد معين فإنها تعود الى حجمها الطبيعي.

أما منطقة جنب القشرة فتحتوي بشكل رئيسي على خلايا Th وخلايا بلعمية وخلايا شجيرية، حيث تعمل الخلايا البلعمية والشجيرية باصطياد Ag وتقديمه الى خلايا Th والتي بدورها تحفز الخلايا الدفاعية الأخرى. وتحتوي منطقة اللب على خلايا بلازمية والقليل من الخلايا اللمفية B و T .

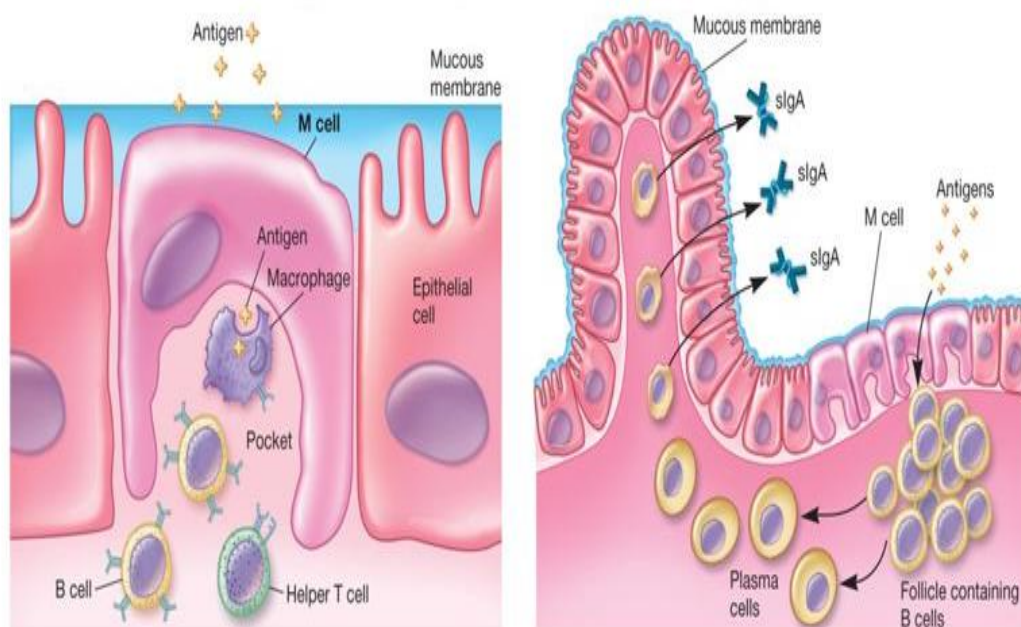


مقطع للعقد اللمفيه

ج - النسيج اللمفي المترافق مع الأغشية المخاطية :

Mucosa associated Lymphoid tissue (MALT) :

يغطي المسلك التنفسي Respiratory tract والمسلك المعدي المعوي Gastrointestinal tract والمسلك البولي التناسلي Genitourinary tract بالغشاء المخاطي. تستطيع العديد من المكروبات دخول الجسم مخترقة الغشاء المخاطي لذلك لابد من وجود قوة دفاعية في هذه المنطقة للحد من المكروبات المهاجمة. لذا يحتوي الغشاء المخاطي على نسيج لمفي يقوم بهذه المهمة لذلك يسمى هذا النسيج بالنسيج اللمفي المترافق للأغشية المخاطية (MALT). ويكون النسيج اللمفي في هذه الحالة أما بشكل تجمعات مفككة أو ينتظم بشكل تراكيب مثل اللوزتين Tonsils ولطح باير Peyer's patches .



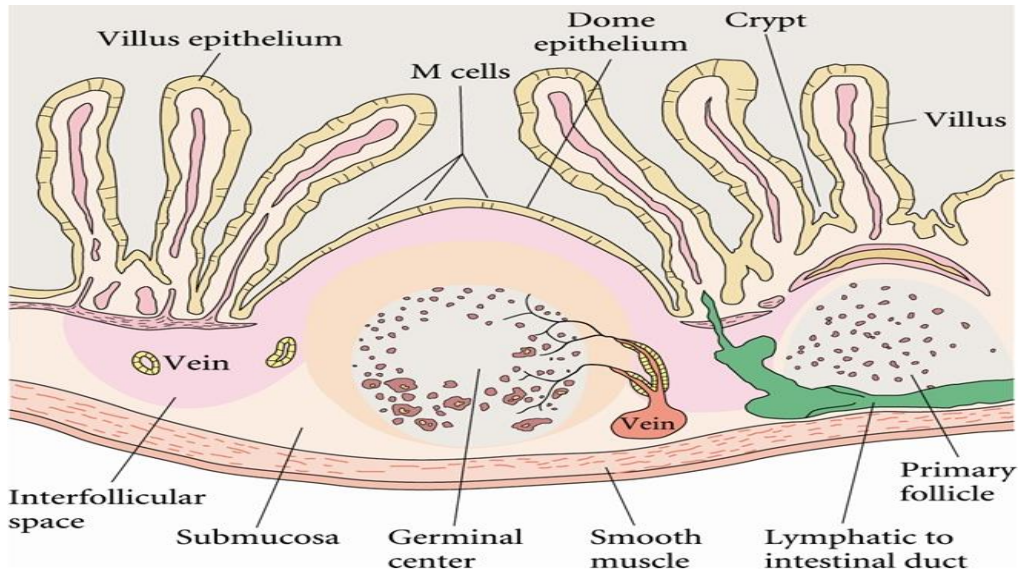
33

شكل يوضح النسيج اللمفي المترافق مع الأغشية المخاطية

د - لطح باير Peyer's patches :

تقع لطح باير في الطبقة تحت المخاطية Submucosa وهي عقيدات متكونة من (30 - 40) حويصلة لمفية. يحتوي الغشاء المخاطي على خلايا ظهارية متخصصة تسمى خلايا M ، عند دخول Ag الى تجويف الأمعاء تأخذه خلايا M بعملية الشرب الخلوي Pinocytosis وتنقله (Transported) الى خلايا T و B المتواجدة ضمن الحويصلات اللمفية القريبة من خلايا M عندها تنتشط كل من T و B لهذا Ag وتتولد استجابة مناعية ضده والتي تؤدي الى إفراز الضد IgA من الخلايا البلازمية. ينتقل الجسم المضاد IgA بجزيئته الثنائية (Dimer) حيث ترتبط جزيئتان من IgA مع بعضها بواسطة

القطعة الإفرازية Secretory Component التي تفرزها الخلايا الظهارية لكي يصل الجسم المضاد IgA بشكله الثنائي الى تجويف الأمعاء حتى لا يتم هضمه بفعل الأنزيمات الهاضمة .



شكل يوضح لطخ باير

ه - النسيج اللمفي في الجلد Lymphoid Tissue in Skin :

تتواجد عدد من الخلايا اللمفاوية في بشرة وأدمة الجلد، كما تحتوي البشرة على خلايا لانكرهانز وهي خلايا بلقمية مقدمة للمستضدات، عند دخول Ag عبر الجلد تعمل خلايا لانكرهانز على ابتلاعه وهضمه وتقديمه الى خلايا T في الأعضاء اللمفاوية المجاورة.

هجرة الخلايا اللمفاوية ودورانها Lymphocytes Migration and circulation :

عند دخول Ag الى العقدة اللمفاوية فإنه يتفاعل مع خلايا Macrophag وخلايا T و B وحصول استجابة مناعية ضده والتي تؤدي الى تكوين الأضداد (Abs) وتكوين خلايا T متخصصة لـ Ag الغريب. تغادر الأضداد والخلايا اللمفاوية العقدة اللمفاوية بواسطة الأوعية اللمفاوية الصادرة Efferen lymphatic vessels التي تقع أسفل منطقة اللب. وتدخل الخلايا اللمفاوية المتواجدة في مجرى الدم الى العقدة اللمفاوية بواسطة وريادات ذات بطانة أندوشيلية عالية High Endothelial Venules (HEV) (البطانة ذات خلايا كبيرة مكعبة)، وتغادر العقدة اللمفاوية بواسطة الأوعية الصادرة التي تفتح بالقناة الصدرية Thoracic duct والتي تنتهي بالوريد الأجوف Vena Cava الذي يفتح بالقلب فينتقل الدم الى القلب.

ان هجرة الخلايا اللمفاوية ما بين الدم والأنسجة اللمفاوية وغير اللمفاوية وأعادتها الى مواقعها الخاصة يتم بواسطة مجموعة من جزيئات الالتصاق السطحية (CAMs) Surface adhesion molecules ومستلماتها، ومن الأمثلة على جزيئات الالتصاق Integrins و Selectines، حيث

تظهر هذه الجزيئات على سطوح الخلايا اللمفاوية لترتبط مع مستقبلاتها على سطوح خلايا البطانة العالية للوريدات (HEV) عندها تنتقل الخلايا اللمفاوية الى النسيج اللمفي في العقدة اللمفاوية. تدخل الخلايا اللمفاوية الى الطحال بواسطة الشريان الطحالي وتعود مرة أخرى الدم بواسطة الأوردة الطحالية. يستغرق دوران الخلايا اللمفاوية ساعتين وبالتالي تتمكن الخلايا اللمفاوية من مراقبة الجسم والتفاعل ضد المستضدات الغريبة الداخلة الى الجسم.

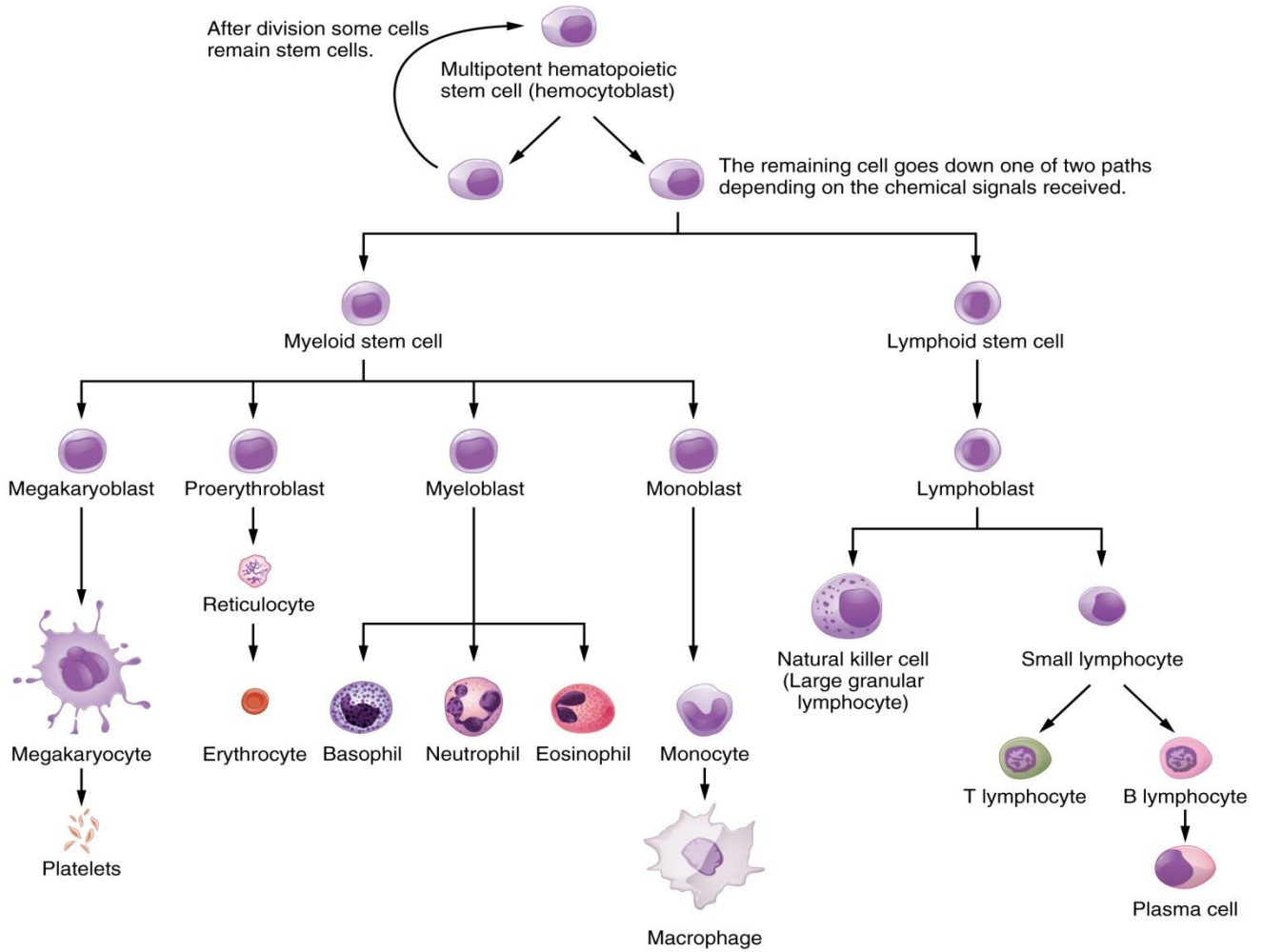
العناصر الخلوية للجهاز المناعي

تعمل خلايا الدم البيض Leukocytes كعناصر دفاعية ضد الإصابات التي يتعرض لها الجسم. وهي تتحرك في الجسم بواسطة دوران الدم ودوران اللمف، وتستطيع هذه الخلايا أن تترك جهاز الدوران باتجاه الأنسجة وتعود مرة أخرى الى جهاز الدوران. بعض خلايا الدم البيض تقاتل الكائنات المهاجمة مباشرة بينما خلايا أخرى تنتج جزيئات ذائبة (الوسائط الخلوية Cytokines) والتي تمنع أو تحد من الغزو الميكروبي للجسم.

تشتق جميع خلايا الدم من خلية تسمى الخلية الجذعية المكونة للدم (Hematopoietic stem cells) المسؤولة عن تكوين جميع عناصر الدم الخلوية حيث تحصل هذه العملية في نقي العظم (Bone Marrow). يشتق من هذه الخلية نوعين من الخلايا :

1 - أرومة الخلايا اللمفاوية (Lymphoblast) : وهي خلية جذعية (Stem cell) مسؤولة عن تكوين الخلايا اللمفاوية التائية (- T) والبائية (- B) إضافة الى الخلايا القاتلة الطبيعية Matural Killer cells (NK). وتعد خلايا T & B Lymphocytes خلايا أساسية في الاستجابة المناعية النوعية أو المكتسبة (شكل - 1).

2 - أرومة الخلايا النخاعينية (Myeloblast) وهي خلية جذعية أيضاً مسؤولة عن تكوين خلايا الدم البيض الحبيبية متعددة أشكال النوى (PMNC) مثل الخلايا العدلة والقعدة والحمضة وخلايا الدم البيض وحيدة النوى مثل الخلية الوحيدة والخلية البلعمية. كما يشتق من هذه الخلية الخلايا المسؤولة عن تكوين الخلية النواء Megakaryocyte والتي بدورها تكون الصفيحات الدموية Blood Platelets. كما تكون أرومة الخلايا الجذعية الخلايا المسؤولة عن تكوين كريات الدم الحمر والتي تسمى Erythroblast أي أرومة الخلايا الدموية. (شكل - 1)



شكل (1) يوضح مراحل تكوين الأنواع المختلفة من خلايا الدم

خلايا الدم البيض Leukocytes :

وتنقسم الى نوعين :

أ - الحبيبية Granular : وتشمل الخلايا المتعددة أشكال النوى والخلايا وحيدة النوى.

ب - غير الحبيبية Agranular : وتشمل الخلايا اللمفاوية.

أ - الحبيبية ومنها :

1 - الخلايا العدلة (العدلات) Neutrophil :

تشكل هذه الخلايا (60 - 70%) من مجموع خلايا الدم البيض نواتها مفصصة من (3 - 5) فصوص سايتوبلازمها يحتوي على حبيبات دقيقة (ناعمة) ومتجانسة تتقبل الصبغات الحامضية والقاعدية بشكل متعادل وتكتسب هذه الحبيبات اللون البنفسجي ويبلغ نصف العمر لها (Half life) بحدود (7) أيام وفي الإنسان البالغ الطبيعي يدخل جهاز الدوران بحدود (100) بليون خلية عدلة، وهي خلايا فعالة بشكل كبير في قتل البكتيريا تحتوي هذه الخلايا على أنواع من الحبيبات منها :

1 - primary granules (azurophilic) : تحتوي على أنزيمات حالة Lysozyme و
Proteases و defensin و Lactoferrin .

2 - Secondary granules : وتحتوي على Transferin المضاد لأنواع مختلفة من البكتيريا. إضافة
الى مواد أخرى مضادة للأحياء المجهرية المهاجمة مثل Peroxide و Superoxide والتي تعد
من الجذور الحرة.

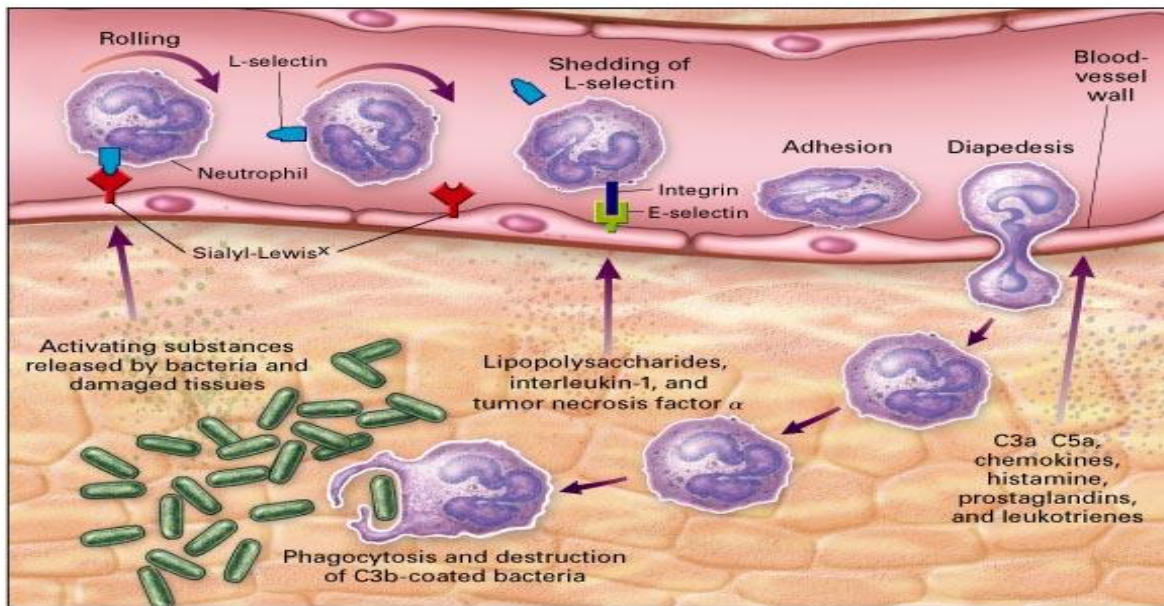
أن زيادة أعداد العدلات في مجرى الدم دليل على وجود أصابة بكتيرية. كما أن النقص في
أعدادها يترافق مع حالات الأصابات البكتيرية المزمنة والمتكررة. كما أن لها دور كبير في التفاعلات
الالتهابية. حيث تسمى حركة وخروج العدلات من الوعاء الدموي الى نسيج بـ الانسلال diapedesis او
الـ extravasation وتتضمن عدة خطوات :

a- تتسطح العدلات flatten out .

b- تلتصق العدلات على الطبقة الاندوثيليه للوعاء الدموي margination .

c- تتضغط الخلايا العدلى وتنحصر بين الخلايا الاندوثيليه للوعاء الدموي squeezing .

d- تخترق الغشاء القاعدي للوعاء الدموي وتنتجه نحو الخارج وتذهب الى مواقع الالتهاب
exit from blood vessel وتبقى في النسيج لمدة (2-5) ايام ثم تموت او تتحطم اذا
لم تشترك في الاستجابة للالتهاب اي تعود لمجرى الدم مرة اخرى وعندما موتها تعوض
بخلايا جديده من نقي العظم .



شكل يوضح عملية الانسلال لعدلات

2 - الخلايا القعدة Basophils :

تكون نواة هذه الخلية غير منتظمة أو بشكل حرف S وحبيباتها غير منتظمة الشكل تتقبل الصبغات القاعدية لذلك تصطبغ باللون الأزرق. تتواجد هذه الخلايا في مجرى الدم بنسب ضئيلة (0.5 - 1%) . تحتوي حبيباتها على مادة الهستامين المسؤولة عن ظهور أعراض الحساسية. ويمكن لهذه الخلايا أن تتواجد في الأنسجة عندئذ تسمى بالخلايا البدنية أو الخلايا الصارية Mast cells (يعتقد أن الخلية البدنية تكونت من الخلايا القعدة) ولهذه الخلية أهمية في تحفيز الجهاز المناعي المكتسب في حالة تفاعلات الحساسية Allergy reaction.

3 - الخلايا الحمضية Eosinphils :

نواتها ثنائية الفصوص وحبيباتها الساييتو بلازمية خشنة تصطبغ باللون الأحمر وذلك بسبب تقبلها للأصباغ الحامضية نسبة وجودها في مجرى الدم (2 - 4%) تحتوي حبيباتها على بروتينات ومواد مضادة للطفيليات وبهذا فإن لهذه الخلايا دور في تفعيل الجهاز المناعي المكتسب ضد أصابات الديدان الطفيلية (Worms).

4 - خلايا البلاعم الكبيرة (Monocytes) Macrophages الخلايا الوحيدة :

وهي خلايا بلعمية أو التهامية مشتقة من الخلايا الوحيدة في مجرى الدم، عندما تهاجر الخلايا الوحيدة (نسبتها 3 - 8%) من مجرى الدم الى الأنسجة المجاورة فإنها تمر بمراحل تمايزية أخرى حيث تتحول الى خلايا بلعمية ذات أشكال نسجية مختلفة وتسمى تسميات مختلفة حسب موقعها في الأنسجة كالآتي :

1 - خلايا كبفر (Kupffer cells) في الكبد.

2 - البلاعم السنخية Alveolar Macrophages في الرئة.

3 - البلاغم الطحالية Splenic macrophages في اللب الأبيض للطحال.

4 - البلاغم الصفاقية Peritoneal Macro. وتتحرك بشكل حرفي السائل الصفاقي.

5 - الخلايا الدبقية الصغيرة Microglial cells في الجهاز العصبي المركزي.

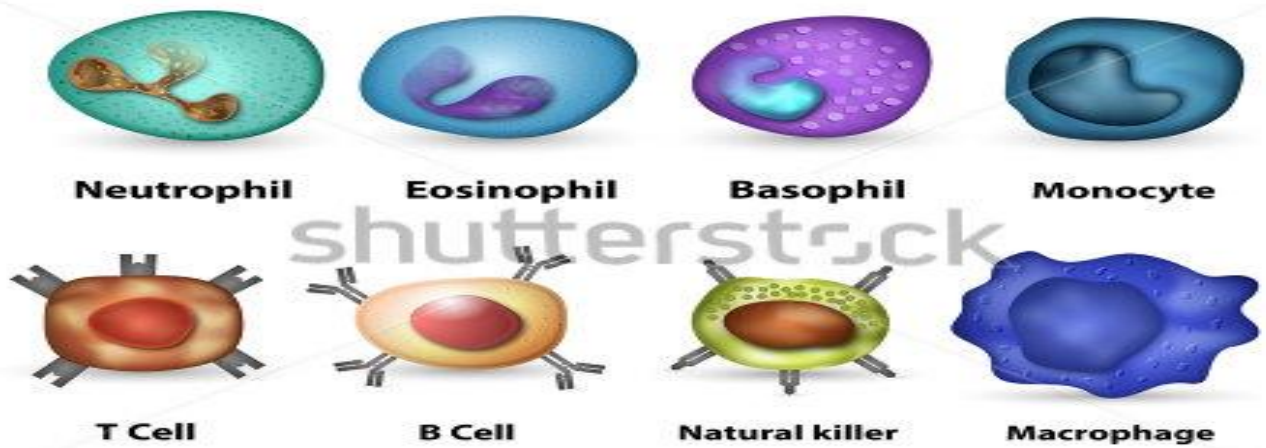
6 - الخلايا الشجرية أو خلايا لانكرهانز Dendritic cellor Langerhans cells في الجلد.

وبشكل عام فإن الخلايا البلعمية لها وظيفتان رئيسيتان : الأولى تعمل على تحطيم الكائنات المهاجمة (بكتريا - فطريات - طفيليات) الى أحماض أمينية بسيطة أو سكريات أو مواد أخرى وبمساعدة الأنزيمات الحالة Lysozymes وبهذا فهي لها دور كبير في إزالة مسببات المرضية من الجسم. أما الوظيفة الثانية فهي تعمل على تصنيع Epitopes العائدة للمستضدات الغريبة وتقديم هذه Epitopes الى الخلايا اللمفاوية التائية T-Lymphocytes لكي تحفز استجابة

مناعية ضدها لذلك تسمى خلايا البلاء بالخلايا المقدمة للمستفيد Antigen presenting cells وبهذا فإن الخلايا البلعمية تربط الجهاز المناعي الذاتي مع الجهاز المناعي المكتسب.

7 - الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) Natural Killer cells وهي أحد أنواع الخلايا للمفاوية لكنها تكون حبيبية وكبيرة الحجم.

وهي خلايا لها القدرة على تمييز الخلايا غير الطبيعية مثل الخلايا المصابة بالفايروسات والخلايا السرطانية حيث تعد هذه الخلايا أحد أنواع الخلايا ذات الفعالية السمية Lytotoxic cells . تحتوي حبيبات هذه الخلايا على مواد فعالة تطلقها (NK) عندما تلتصق مع الخلية الهدف، ومن هذه المواد Perforin و Cytolysin . بعض هذه المواد تكون ثقوب في غشاء الخلية الهدف مما يؤدي الى لحكلها ومواد أخرى تدخل الى داخل الخلية الهدف وتحت عملية الموت المبرمج للخلية (Apoptosis) Programed death من خلال الحث على تقطيع DNA العائد للخلية الهدف. كما أن هذه تقتل الخلية الهدف بدون الحاجة الى تحفيز مسبق لذلك تكون عملية القتل التي تقوم بها قتل غير نوعي.



ب - الخلايا البيض غير الحبيبية (الخلايا للمفاوية التائية والبائية) :

(T & B Lymphocytes) :

وتعد هذه الخلايا هي الخلايا الأساسية في الجهاز المناعي المكتسب أو النوعي. وتعد خلايا (B -) خلايا متخصصة لانتاج الأضداد تعبر هذه الأضداد على سطحها حيث تكون هذه الأضداد متخصصة للارتباط مع مستضدات معينة ارتباطاً نوعياً وبذلك تعد هذه الأضداد بمثابة مستقبلات متخصصة للارتباط مع المستضد على سطوح خلايا (B) (اللمفاوية وتسمى هذه المستقبلات بـ BCRs) ويمكن لخلايا (B) أن تتمايز الى خلايا بلازمية والتي تعمل على انتاج وأفراز الأضداد الى مجرى الدم (وتسمى هذه المناعة بالمناعة الخلطية Humoral Immunity).

أما خلايا (T) فتعد من أهم الخلايا المناعية في الجسم حيث تعتبر الخلية المحركة لأنواع مختلفة من الخلايا المناعية الأخرى ومنها خلايا (B -) . وتمتلك هذه الخلايا مستلمات أو مستقبلات متخصصة بالمستضدات على سطوحها يرمزها (TCRs).

تعد الخلايا اللمفاوية البائية B-Lymphocytes هي الخلايا المسؤولة عن إنتاج الأضداد (Abs) وأفرزها الى الدم المحيطي وهذا ما يسمى بالمناعة الخلطية Humoral Immunity. أما الخلايا اللمفاوية التائية T-Lymphocytes فهي تتوسط المناعة الخلوية Cellular Immunity.

ترتبط خلايا B مع المستضدات (Ags) الغريبة مباشرة بواسطة مستقبلاتها المتخصصة (B cell Receptors) وهي عبارة عن الأضداد Igm و IgD. أما خلايا T فهي غير قادرة على الارتباط مع المستضدات مباشرة، فهي تميز وترتبط مع epitopes الخاصة بالمستضد. عندما يترافق مع المستضدات الشخصية (MHC) ويتم تقديمه إليها (أي الى خلية T) من قبل الخلايا المقدمة للمستضد (APC) (Antigen presenting cells) والتي تشمل خلايا البلاغم الكبيرة (Macrophages) والخلايا الشجرية Dendritic Cells .

تشتق الخلايا اللمفاوية (B , T) من الخلايا الجذعية في نقي العظم Bone Marrow، وتحصل عملية تطور خلايا B بشكل كامل في نقي العظم ثم تترك نقي العظم الى جهاز الدوران بشكل خلايا B ناضجة (Mature). أن ما يقابل نقي العظم في الطيور هي غدة البورصة فابريشيا (Bursa of fabricius) لذلك سميت هذه الخلايا بـ (B-Lymphocytes) نسبة الى الحرف الأول من Bone Marrow في الإنسان والغدة Bursa في الطيور .

أما الخلايا T فهي تغادر نقي العظم بشكل خلايا غير ناضجة Immature T Cells والتي تسمى Progenitor T Lympho. تدخل الى مجرى الدم ثم تصل الى غدة التوتة Thymus حيث يحصل اكتمال لنضج وتمايز خلايا T لتغادر التوتة بشكل خلايا T ناضجة وتصل الى مجرى الدم مرة أخرى وسميت هذه الخلايا بـ T-Lymph. نسبة الى الحرف الأول من Thymus.

ت	الصفة	T-cell	B-cell
1-	وجود الأضداد السطحية	-	++
2-	المستقبل الخاص بـ Ag	TCR	BCR(Igm,IgD)
3-	العوامل المنتجة من الخلية	Inter lenkines (IL)	Antibodies

-4	وجود مستقبلات IL-1 ، IL-2	++	-
-5	وجود مستقبلات R. B. C أي كريات الدم الحمر	++	-
-6	منشأها	Bone Marrow	Bone Marrow
-7	نضجها	Thymus	Bone Marrow
-8	نسبة وجودها في الدم المحيطي	(65 – 80)%	(8 – 15)%

جدول يوضح أهم الفروقات بين خلايا T و B

تلعب غدة التوتة دوراً مهماً في نضج خلايا T . وتتألف هذه الغدة من فصين وتقع أعلى القلب فوق أوعية دموية كبيرة. تنتج الخلايا الظهارية التوتة مجموعة من الهرمونات ومنها هرمون (Thymosin) الثايموسين والذي يعتقد بأن له دور في جذب خلايا Progenitor الى التوتة ثم يعمل على تمايزها ونضجها الى خلايا T ناضجة. كما أن تفاعل خلايا T غير الناضجة مع الأنواع المختلفة من خلايا التوتة يساهم بعملية نضج الخلايا التائية (T) وتسمى هذه الخلايا بالخلايا التوتية T-Thymocytes (جدول - 1) يوضح أهم الفروقات ما بين خلايا T و B.

مستقبلات المستضدات في الجهاز المناعي الذاتي :

Receptors of Ag in Innate I. S. :

يفتقد الجهاز المناعي الذاتي للخصوصية التي تمتلكها خلايا الجهاز المناعي المكتسب (B , T) حيث تمتلك هذه الخلايا مستقبلات متخصصة للارتباط مع المستضدات. أما الجهاز المناعي الذاتي فينتج مجموعة من المستقبلات غير النوعية التي لها القدرة على تمييز أنواع مختلفة من جزيئات المستضد. وتتكون هذه المستقبلات خلال المراحل الأولى من خط تكوين خلايا الجهاز المناعي الذاتي لذلك فإن جميع الخلايا المتكونة عبر خط خلوي واحد تعبر على سطحها نفس المستقبلات غير النوعية.

ومن أهم المستقبلات غير النوعية هي Toll-like receptor (TLR) والتي تمتاز بقدرتها على الارتباط مع جزيئات تشترك بها مجموعة واسعة من مسببات المرضية. وسميت بـ Toll-like R. وذلك بسبب تشابهها مع Toll receptor والذي يعد المستقبل الأول الذي تم تمييزه في ذبابة الفاكهة Drosophila .

وفي اللبائن يوجد ما بين (10 – 15) نوع من Toll-like receptors ، (13) نوع والتي تعطى لها تسمية TLR₁ – TLR₁₃ تم تمييزها في كل من الإنسان والفئران . وتحفز TLRs الخلايا البلعمية

والخلايا الشجرية استجابة لوجود المسبب المرضي. كما أن كل مجموعة من TLR تتميز نمط معين من جزيئات المسببات المرضية سواء كانت فايروسية أو بكتيرية أو طفيلية (شكل - 2) وبعد ارتباط هذه المستقبلات مع الجزيئات المتممة لها فإن TLRs تسهل نشوء استجابة مناعية متخصصة أو نوعية من خلال تحفيز الخلايا على إنتاج وسائط خلوية (Cytokines) والتي بدورها تحفز خلايا الجهاز المناعي المكتسب.

المستضدات والممنعات Antigens & Immunogens

تتولد الاستجابة المناعية نتيجة لتعرض الجسم للإنسان لأي جسم غريب، ويسمى هذا الجسم الغريب بالمستضد Antigen (Ag)، والمستضد هو أي مكروب أو جزيئة أو جزء من جزيئة يستطيع الجهاز المناعي تمييزها. وهناك مصطلح آخر وهو الجزيئة الممنعة Immunogen ومن الضروري تمييز هذا المصطلح عن مصطلح المستضد. فالمستضد هو أي جزيئة قادرة على الارتباط النوعي بأحد مكونات الجهاز المناعي ويستطيع الجهاز المناعي تمييزها لكن ليس بالضرورة أن تكون قادرة على تحفيز الاستجابة المناعية Immune Response.

أما الجزيئة الممنعة فهي ترتبط ارتباط نوعي مع مكونات الجهاز المناعي وتولد استجابة مناعية. وبهذا ليس جميع المستضدات قادرة على توليد استجابة مناعية فقط الممنعات لذلك تعتبر جميع الممنعات مستضدات لكن ليس جميع المستضدات ممنعات أذن تمتاز الجزيئات التي تحفز الجهاز المناعي بصفيتين :

- الصفة المستضدية Antigenicity.

- الصفة التمنيعية Immunogenicity.

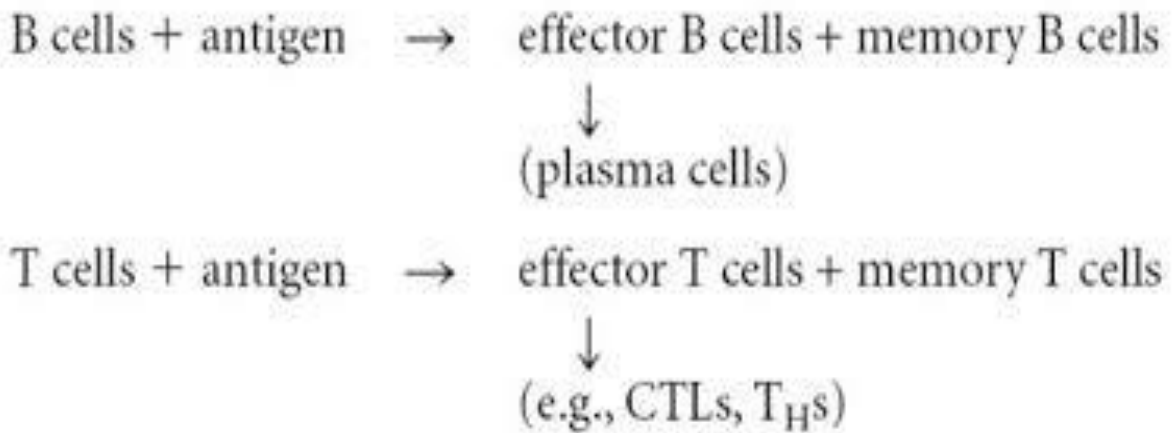
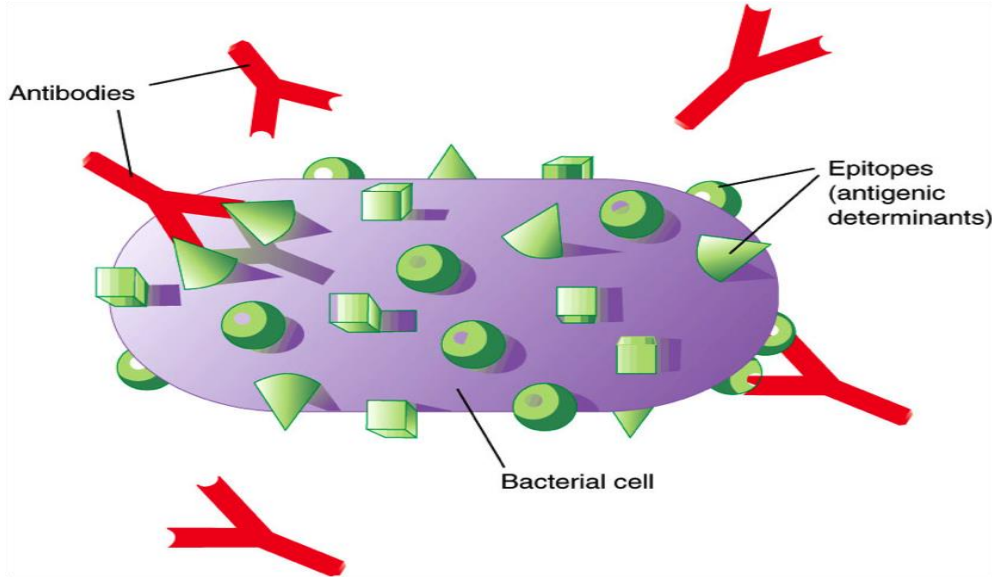
ومن الأمثلة على المستضدات غير الممنعة، الجزيئات ذات الوزن الجزيئي الواطئ والعديد من المضادات الحيوية والعقاقير ومساحيق التجميل.

يحتوي المستضد على جزيئات تسمى المحددات المستضدية Antigenic determinants وتسمى أيضاً بـ Epitopes وهي أصغر أجزاء المستضد والتي ترتبط ارتباط نوعي مع مستقبلات (Receptors) الخلايا المناعية اللمفاوية (T & B Lymphocytes) وتولد استجابة مناعية.

ويقصد بالارتباط النوعي ما بين Epitopes والمستقبلات هو وجود توافق ما بين شكل Epitopes والمستقبلات الخاصة بها حتى يكون الارتباط قوي (شكل - 1) وهذا ما يسمى بألفة

الارتباط (Affinity). إضافة الى توافق الشكل هناك عامل آخر يؤثر على ألفة الارتباط وهو نوع الشحنة التي تولد قوة الاجتذاب (avidity) ما بين Epitopes والمستقبلات.

أن استجابة الجهاز المناعي الذاتي (Innate I. S.) للمستضد هي نفسها مهما كانت عدد مرات التعرض للمستضد. أما استجابة الجهاز المناعي المكتسب فإن تكرار التعرض الى نفس المستضد يزيد من شدة الاستجابة المناعية.



المتطلبات الواجب توفرها في المستضد الممنع :

1 - درجة الغرابة Foreignness :

في الحالة الطبيعية لا تستجيب الحيوانات مناعياً لجزيئات وبروتينات جسمها والتي تسمى بالمستضدات الذاتية (Self Ag) وإنما يشترط أن يكون المستضد غريباً عن الجسم حتى يكون قادراً على تحفيز ونشوء الاستجابة المناعية.

2 - الوزن الجزيئي العالي High Molecular weight :

بشكل عام فإن الجزيئات الصغيرة ذات الوزن الجزيئي أقل من (1000) دالتون مثل البنسلين وهرمون المبروجستيرون والأسبرين فهي لا تعد جزيئات ممنعة. أما الجزيئات التي يتراوح وزنها الجزيئي ما بين (1000 – 6000) دالتون مثل الأنسولين فهي يمكن أن تكون ممنعة أو غير ممنعة. أما الجزيئات ذات الوزن الجزيئي أكثر من (6000) دالتون مثل الألبومين فهي مستضدات ممنعة.

3 - درجة التعقيد الكيميائي Chemical Compexity :

أن زيادة التعقيد الكيميائي للمركبات أو الجزيئات يترافق مع زيادة الصفة التمنيعية لهذه المركبات وتعد البروتينات بمستوياتها الأربعة أوضح مثال على الممنعات ذات التركيب الكيميائي المعقد.

4 - القابلية على الهضم أو التجزأ Degradability :

تقوم بعض أنواع الخلايا البلعمية والتي تسمى بالخلايا المقدمة للمستضد (Antigen presenting cells) بتحطيم المستضد أنزيمياً عندها يتحول Ag الى جزيئات صغيرة (Epitopes) تتوافق مع مستضدات تتواجد على سطوح الخلايا ومنها خلايا (APC) تسمى مستضدات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) Marjor Histocompatibility حيث تعمل خلايا (APC) على تقديم المستضد الترافق مع (MHC) الى خلايا T لتنشيطها.

لذلك يشترط في البروتينات الممنعة أن يكون لها القابلية على التجزأ إذ أن بعض الجزيئات المقاومة للهضم الأنزيمي من D – aminoacid لا تعد جزيئة ممنعة بينما الشكل L-isomors لنفس الجزيئة فإنها سهلة الهضم والتجزأ لذلك تعد بأنها جزيئة ممنعة.

وبهذا يشترط توفر المتطلبات الأربعة في الجزيئات حتى تعد جزيئات ممنعة.

هناك عدد آخر من العوامل التي لها دور في الخاصية التمنيعية للجزيئات ومنها :

أ - العامل الوراثي Genetic factor .

ب - جرعة المستضد Antigen dosage .

ج - طريقة التعرض لمستضد Route of adminstion .

أ - العامل الوراثي : يلعب العامل الوراثي للأفراد دور مهم في تحديد إذا كانت الجزيئات تحفز أو لا تحفز الاستجابة المناعية. أن السيطرة الوراثية للاستجابة المناعية تكون بفعل جينات تقع ضمن الخارطة الجينية لمستضدات (MHC) ففس حالة وجود خلل وراثي في هذه المستضدات

(MHC) أو فقدان لأي نوع من أنواع الخلايا اللمفاوية الحاملة لمستقبلات المستضدات الغريبة عندئذ عملية الاستجابة المناعية ضد المستضد سوف تفشل.

ب - أما جرعة المستضد فإن الجهاز المناعي لا يستجيب للمستضد لأحد الأسباب التالية :

1 - كمية الجرعة غير كافية لتحفيز عدد كافٍ من الخلايا اللمفاوية.

2 - وعندما تكون الجرعة عالية جداً عندها يشغل المستضد جميع المستقبلات المتوافرة بحيث لا

تستجيب الخلايا لأي مؤثر آخر. وبالتالي تتولد حالة من التحمل المناعي Immune

Tolerance للمستضد.

3 - عدد مرات التجريع أو التعرض للمستضد يؤثر في شدة الاستجابة المناعية حيث أن تكرار

التعرض للمستضد يولد استجابة مناعية قوية مقارنة لو تم التعرض للمستضد لمرة واحدة

وأوضح مثال على ذلك إعطاء جرعة منشطة من اللقاحات مثل لقاح التهاب الكبد الفيروسي.

ج - طرق التعرض للمستضد : أن حقن المستضد تحت الجلد Sub cutaneously يولد استجابة

مناعية قوية وذلك بسبب تواجد خلايا (Langerhans Cells) في الجلد (إحدى أنواع الخلايا

البلعمية المقدمة للمستضد APC) إذ تقوم بتقديم المستضد إلى خلايا T اللمفاوية.

أما الحقن في الوريد (Intravenously) فإن Ag يحمل أولاً إلى الطحال إذ تتولد استجابة

مناعية عالية إذا تم تقديم المستضد من قبل (APC).

أما أخذ المستضد عن طريق الفم (Orally administrated) فإن الاستجابة المناعية المتولدة

في المسلك المعدي المعوي تكون موضعية وبالتحديد ضمن طبقة الصفيحة الأصلية (Lamina

propria) للغشاء المخاطي.

وعند أخذ المستضد عن طريق الأنف (Intranasal route) عندئذ تتولد استجابة مناعية في

المنطقة متمثلة بتفاعلات الحساسية (Allergy reaction).

الأصناف الرئيسية للمستضدات :

1 - الكربوهيدرات : ومنها مادة كلايكوبروتين Glycoproteins وهي جزيئة معقدة التركيب وحاوية

على الكربوهيدرات تولد استجابة مناعية معتمدة على خلايا (T) وكذلك عديد السكريات

(Polysaccharides) الداخلة في تركيب مستضدات مجاميع الدم ABO على سطوح كريات

الدم الحمر.

2 - الدهون Lipids : تعد الدهون من المواد الغير الممنعة لكنها يمكن أن تحفز الاستجابة المناعية إذا تم اقترانها مع جزيئة بروتين (الحامل Carrier).

3 - الأحماض النووية Nucleic Acid : تعد ممنعات ضعيفة إلا إذا تم اقترانها مع جزيئة بروتين فتعد عندئذ من المركبات الممنعة. وفي بعض الحالات يمكنك للجهاز المناعي أن يميز الأحماض النووية ويولد ضدها الأضداد (Antibody) كما في حالة الأشخاص المصابين بداء الذئب الأحمراري Syetemic lupus erthematosus.

4 - البروتينات Protenis : جميع البروتينات مواد ممنعة وذلك بسبب وزنها الجزيئي العالي ودرجة تعقيدها الكيميائي إضافة الى احتواء البروتينات على عدة أشكال من Epitopes.

المستضدات الناقصة Haptens :

توجد جزيئات صغيرة ذات وزن جزيئي واطئ وتركيب كيميائي بسيط وهي في الحالة الطبيعية تعد جزيئات غير منعة تسمى بالمستضدات الناقصة (Haptens)، لكن عندما يرتبط الـ Hapten مع جزيئة ممنعة (بورتين) في هذه الحالة بإمكان الـ Hapten أن يحفز على توليد استجابة مناعية ضده وضد Epitopes العائدة للمادة الممنعة (Immunogen) وتسمى الجزيئة الممنعة في هذه الحالة بالحامل (Carrier) .

- المواد المساعدة Adjuvants :

هي مواد عند مزجها مع المواد الممنعة فإنها تزيد من شدة الاستجابة المناعية ضد تلك الممنعات. وهناك فرق ما بين الحامل (Carrier) المساعدة (Adjunant) عند ربط Hapten مع جزيئة ممنعة يصبح هو أيضاً ممنع بينما لا يصبح كذلك عند ربطه أو خلطه مع المادة المساعدة. وبهذا فإن المادة المساعدة تحفز الاستجابة المناعية ضد الممنعات لكنها لا تؤثر على الصفة التمنيعية لـ Hapten.

إذا المادة المساعدة تحفز أفضل استجابة مناعية ضد المستضدات الممنعة من خلال زيادة تقديم المستضد من قبل (APC) وحث الاستجابة للوسائط الخلوية Cytokines المفرزة.

الأضداد أو الكلوبولينات المناعية Antibodies or Immunoglobulins

أن واحدة من الوظائف الرئيسية للجهاز المناعي هي إنتاج بروتينات ذائبة تدور بشكل حر في الدم وتدافع عن الجسم ضد مسببات المرضية والكائنات المهاجمة وتسمى هذه البروتينات الأضداد (الجسم المضاد) (Ab) Antibodies أو تسمى الكلوبولين المناعية (Ig) Immunoglobulins .

تكون الأضداد أما مرتبطة بالأغشية (Membrane-bound-Ab) أو تكون مفرزة (Secreted)، الأضداد المرتبطة تظهر على سطو الخلايا اللمفاوية البائية (B-lymphocytes) حيث تعمل بشكل مستقبلات متخصصة للارتباط مع المستضد الغريب. أما الأضداد المفرزة فيتم إنتاجها من قبل الخلية البلازمية (Plasma cell) وهي خلايا تتكون من تمايز الخلايا اللمفاوية البائية تمايزاً نهائياً وتعد هذه الخلايا معامل لإنتاج الأضداد ويكون موقعها بشكل كبير في نقي العظم. وتمتاز الأضداد بصفيتين أساسيتين :

1 - الخصوصية Specificity.

2 - الفعالية الحيوية Biologic activity.

وتعود الخصوصية الى احتواء (Ab) على مناطق متخصصة للارتباط مع Epitopes التي تعود الى المستضد الغريب ارتباطاً نوعياً.

أما الفعالية الحيوية فهي تنشأ من ارتباط المستضد (Ag) مع (Ab) (Ab - Ag reaction) وتكون هذه الفعاليات مختلفة بالاعتماد على طبيعة المستضد الذي يتفاعل معه (Ab) وتتضمن الفعاليات الحيوية :

1 - تعادل السموم Neutralization of Toxins.

2 - شل حركة الأحياء المجهرية Immobilization of microorganisms.

3 - معادلة الفايروسات Neutralization of Viruses.

4 - تلازن الأحياء المجهرية Agglutination of Microorganism.

5 - الارتباط مع المستضدات الذاتية وتسمى هذه (بتفاعلات الترسيب)

إضافة الى الوظائف الأخرى التي سوف يتم ذكرها والتي ينفرد بها كل نوع من أنواع الأضداد. أن هذه الاختلافات في الفعاليات الحيوية للأضداد تعود الى وجود اختلافات في الصفات التركيبية ما بين الأنواع المختلفة من الأضداد.

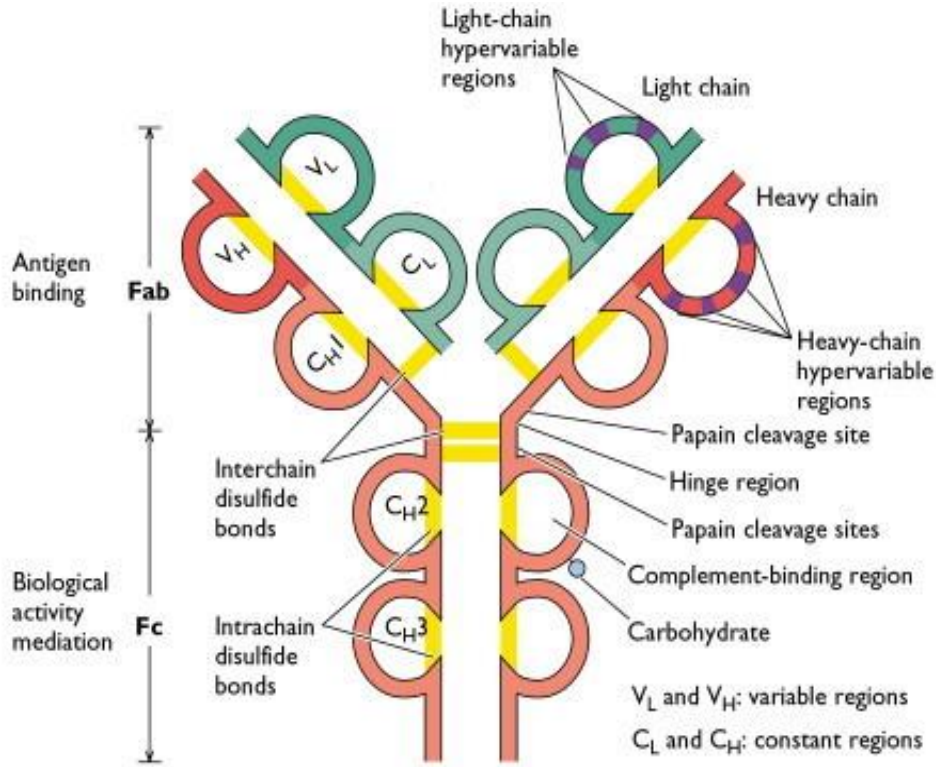
تركيب الأضداد (Ab) Structure of (Ab) :

يتكون (Ab) في الإنسان من أربعة سلاسل من الببتيدات المتعددة Polypeptide ، أثنان منها متماثلة ذات وزن جزيئي بحدود (53.000) دالتون وتسمى بالسلاسل الثقيلة Heavy chains ويرمز لها H-chains واثنان متماثلة ذات وزن جزيئي بحدود (22.000) دالتون تسمى بالسلاسل الخفيفة Light chains ويرمز لها L-chains، وتكون هذه السلاسل مرتبطة مع بعضها بأواصر ثنائية الكبريت (Disulfide bounds) لتكوين جزيئة أحادية عبارة عن جزيئة الضد (Ab) (شكل -) وتم

التوصل الى هذا النموذج لتركيب (Ab) من قبل العالمين (Edelman & Porter) وحصولا جائزة نوبل عام 1959. تنقسم كل من السلسلة الخفيفة والثقيلة الى منطقتين رئيسيتين :

- 1 - المنطقة المتغيرة Variable region : ويرمز لها VH بالنسبة للسلسلة الثقيلة ويرمز لها VL بالنسبة للسلسلة الخفيفة وتعد هذه المنطقة مواقع متخصصة للارتباط مع المستضد ارتباط نوعي حيث تحتوي على مناطق عالية التغير تسمى منطقة المحددات المتممة – Complimentary determining region ويرمز لها (CDR) والتي ترتبط مع Epitopes وتتغير المنطقة المغيرة استناداً الى تعدد أشكال Epitopes العائدة لمختلف أنواع المستضدات.
- 2 - المنطقة الثابتة Constant region : ويرمز لها CH بالنسبة للسلسلة الثقيلة و CL بالنسبة للسلسلة الخفيفة ولا يحصل فيها أي تغير لذلك تسمى بالمنطقة الثابتة وتحتوي السلسلة الخفيفة على منطقة ثابتة واحدة أما السلسلة الثقيلة فتحتوي من (3 - 4) من المناطق الثابت (شكل - 1).

إضافة الى وجود أواصر ثنائية لكبريت البينية Oterisulphate bonds التي تربط ما بين السلسلتين الخفيفة والثقيلة وما بين السلسلتين الثقيلة، توجد أواصر ثنائية الكبريت ضمن كل سلسلة تسمى الأواصر ثنائية الكبريت الداخلية Intra Disulphate bonds ، إذ تشغل هذه الأواصر حيز أو مساحة بحدود 100 - 110 حامض أميني لذلك فإنها تشكل عروات تسمى Domains. وهذه الأواصر هي المسؤولة عن الشكل الكروي للأضداد (شكل - 2)، كما أنها تحمي الأضداد من أن تهضم بفعل الأنزيمات الهاضمة الى جزيئات صغيرة من الأحماض الأمينية. أن كل سلسلة خفيفة لها اثنان من Domains واحدة ضمن المنطقة المغيرة Varable region ويرمز لها VL وواحدة ضمن المنطقة الثابتة ويبره لها CL، أما السلسلة الثقيلة فلها من 4 - 5 من Mains .



(شكل - 1) تركيب جزيئة الضد (الكلوبيولين المناعي) نلاحظ فيه السلاسل الخفيفة والثقيلة المرتبطة مع بعضها بأواصر ثنائية الكبريت البيئية ونلاحظ الـ Domains المتكونة بفعل الأواصر ثنائية الكبريت الداخلية.

(جدول - 1)

الجينات التي تشفر للسلاسل الثقيلة في الأصناف المختلفة من الأضداد أو الكلوبيولينات المناعية

Immunoglobulin	Heavy – Chain Gene
IgM	μ ميو
IgD	δ دلتا
IgG	γ كاما
IgA	α ألفا
IgE	ϵ أبسلون

واحدة ضمن المنطقة المغايرة للسلسلة الثقيلة ويرمز لها V_H وما تبقى من Domains يقع ضمن المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة ويرمز لها CH_1 , CH_2 , CH_3 (شكل - 1) وهناك قطعة قصيرة من الأحماض الأمينية والتي تقع بين CH_1 و CH_2 للسلسلتين الثقيلتين تسمى المنطقة المعلقة

Hing region وتتماز هذه المنطقة بالمرونة مما تسمح بحركة ذراعي (Ab) (بفتحها أو غلقها) حتى يتحقق الارتباط الملائم ما بين المنطقة المغايرة وما بين Epitopes الخاصة بالمستضد.

أصناف الأضداد وتحت الأصناف : Classes of Ab & Subclasses

درس (Ab) لجميع أنواع الحيوانات ولوحظ أن هنالك صنفين رئيسيين من السلاسل الخفيفة - L chain وهي :

السلسلة الخفيفة كابا ويرمز لها K - chain والسلسلة الخفيفة لمدا ويرمز لها λ - chain وينتج الفرد الواحد كلا الصنفين من السلاسل الخفيفة لكن هنالك صنف واحد فقط يدخل في تركيب (Ab) أما تكون K أو λ .

أما السلسلة الثقيلة ففي كل الأنواع تقسم الى خمسة أصناف بالاعتماد على صنف المنطقة الثابتة حيث تختلف المناطق الثابتة في الأصناف الخمسة من السلاسل الثقيل عن بعضها بتسلسل الأحماض الأمينية وبمحتواها الكربوهيدري إضافة الى الحجم. يشفر للمناطق الثابتة العائدة للسلاسل الثلاث جينات واقعة على الكروموسوم (14) ويرمز لهذه الجينات بالأحرف الأغريقية وهي كالآتي : (كما في الجدول 1).

(ميو $C\mu$)، (دلتا $C\delta$)، (كاما $C\gamma$)، (ألفا $C\alpha$)، (أبسلون $C\epsilon$) وعلى هذا الأساس هناك خمسة أصناف من (Ab) اعتماداً على صنف المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة وهي :

IgE , IgA , IgG , IgD , IgM

وكما هو الحال في السلسلة الخفيفة فكل (Ab) له سلسلتين متماثلتين من السلاسل الثقيلة فمثلاً الجسم المضاد IgG يمتلك (2 γ) و IgE يمتلك (2 ϵ) وعليه فإن تركيب الجسم المضاد من نوع IgG يكون $K_2\gamma_2$ أو $\lambda_2\gamma_2$ أما IgE فيكون $K_2\epsilon_2$ وهكذا بالنسبة لبقية الأصناف.

تنقسم بعض أصناف Ab الى تحت الصنف (Subclass) ومنها IgG إذ ينقسم الى أربعة من تحت الصنف :

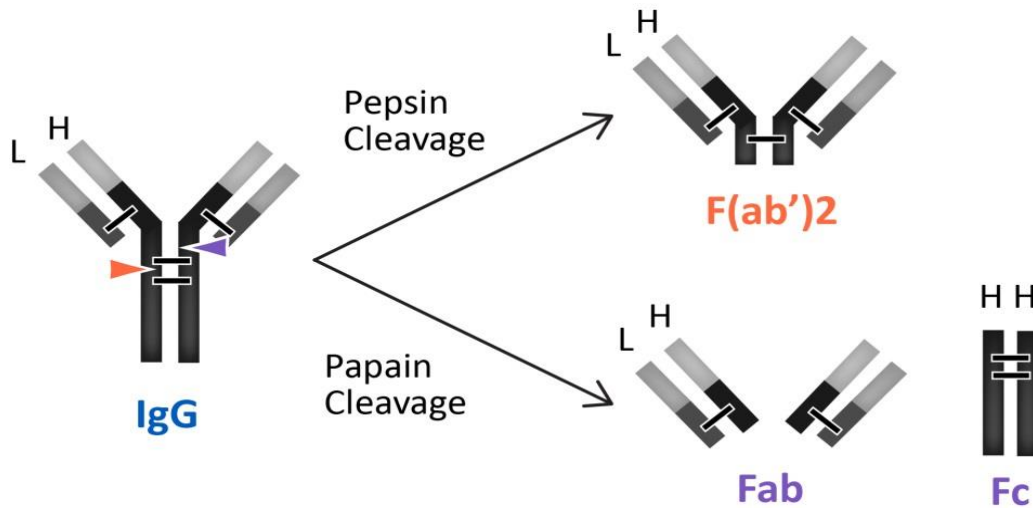
IgG₄ , IgG₃ , IgG₂ , IgG₁

أما الصنف IgA ينقسم الى اثنان من تحت الصنف : IgA₂ , IgA₁.

الهضم الأنزيمي للأضداد :

عندما بدأ العالم Porter أبحاثه المتعلقة بـ (Ab) لاحظ أن (Ab) ينقسم الى ثلاثة أقسام متساوية عند معاملته بأنزيم Papain اثنان من هذه القطع يرمز لها بـ (Fab) fragment antigen

binding وهي القطعة المتخصصة للارتباط بالمعتضد والحاوية على (CDR) أما القطعة الثالثة فيرمز لها (FC) أي Fragment Crystallizable وتعني القطعة القابلة للتبلور هذه القطعة لا ترتبط بالمستضد لكنها ضروري للفعالية الحيوية لـ (Ab) بعد ارتباطه بالمستضد. أما إذا تعرض (Ab) إلى إنزيم Pepsin فإنه يشطره إلى قسمين : قسم يضم قطعتي Fab معاً أي $F(ab)_2$ مرتبطة مع بعض بأواصر ثنائية الكبريت وما تبقى من Ab فإنه ينشطر إلى بعض القطع الصغيرة في منطقة FC (شكل 2 -



(شكل - 2)

الهضم الأنزيمي لجزيئة الضد باستخدام أنزيم Papain وأنزيم Pepsin

تنوع الأضداد Antibodies Variants :

1 - الأنماط المتماثلة Isotypes :

ويقصد بها وجود جينات تشفر لجميع أصناف السلاسل الثقيلة والخفيفة ففي الإنسان الطبيعي يحتوي المصل على الأصناف الخمسة من الأضداد المتماثلة والتي تكون مختلفة عن الأضداد لأنواع أخرى من الحيوانات. لذلك تعد أضداد الحيوانات ممنعات بالنسبة للإنسان.

2 - الأنماط الأليلية Allotypes :

توجد اختلافات وراثية بين أفراد النوع الواحد أي توجد أشكال مختلفة من الأليلات للسلسلتين الثقيلة أو الخفيفة إذ أن جينات المنطقة الثابتة يعبر عنها بأشكال مختلفة من الأليلا وهذا التعدد الأليلي يؤدي إلى وجود اختلاف في حافض أميني واحد أو أكثر في المنطقة الثابتة من فرد إلى آخر وبهذا فإن كل فرد له Allotype مختلف عن بقية أفراد نوعه.

3 - الأنماط الذاتية Idiotypes :

يكون الاختلاف الوراثي ضمن المناطق المتغايرة للسلسلتين الخفيفة والثقيلة والتغاير هنا يكون على المستوى الخلوي إذ أن كل خلية منتجة للأضداد لها Idiotype مختلف عن الأخرى .

Isotype - نتيجة لاختلاف صنف السلسلة الثقيلة.

Allotype - نتيجة لاختلاف حامض أميني أو أكثر ضمن السلسلة الثقيلة لنفس الصنف

Idiotype - نتيجة لاختلاف المنطقة المتغايرة في السلسلتين الخفيفة والثقيلة لنفس الصنف

أصناف الأضداد :

1 - الضد IgG :

ويعد (Ab) الأساسي في الدم والسائل اللمفي والسائل الشوكي المخي والسائل البريتوني ويوجد داخل الأوعية الدموية وخارجها. وهو جزيئة أحادية ذات وزن جزيئي (150.000) دالتون وتكون السلسلة الثقيلة من نوه (γ) كما وفرة نصف العمر له (Half life) بحدود (23) يوم وله أربعة من تحت الصنف IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 , IgG_4 . ومن أهم وظائفه الحيوية :

1 - يعمل على تلازن وترسيب المستضدات.

2 - يعد الضد الوحيد القادر على عبور المشيمة ويوفر الحماية للجنين وللأطفال حديثي الولادة.

3 - يعمل على تهيئة المستضد لعملية البلعمة من خلال عملية الأبسنة Opsonization ، حيث تحتوي الخلايا البلعمية على مستقبل (Receptor) للنهاية Fc الخاصة بـ IgG حيث يتوسط عملية البلعمة من خلال تغليفه للمستضدات الغريبة.

4 - يلعب IgG دور مهم في القتل الذي تتوسطه الخلايا، حيث ترتبط قطعة Fab بالخلية الهدف سواء كانت بكتريا أو خلية ورمية في حيث ترتبط القطعة Fc بمستقبلات خاصة بها على سطوح نوع من الخلايا اللمفاوية يسمى الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) Natural Killer cells حيث تقوم هذه الخلايا بقتل الخلية الهدف.

5 - له دور بتنشيط نظام المتمم في المسلك التقليدي Classical pathway.

2 - الضد IgM :

ويعد الضد الأول الذي يتكون خلال الاستجابة المناعية الأولية وله وزن جزيئي بحدود (900.000) دالتون والسلسلة الثقيلة فيه من نوع ميو μ . ويتكون من ارتباط خمس جزيئات لذا يعد

جزيئة خماسية Pentameric Molecule. ترتبط هذه الجزيئات الخمسة من النهاية Fc مع بعضها بواسطة سلسلة متعددة الببتيد تسمى J - chain. يتواجد IgM داخل الأوعية الدموية فقط وفترة نصف العمر له بحدود (5) أيام ومن أهم وظائفه الحيوية :

- 1 - تثبيت نظام المتمم Complement fixation : بسبب كبر حجم الجزيئة الخماسية له يعد جزيئة تقوية في تثبيت المتمم مقارنة بالأنواع الأخرى من (Abs).
- 2 - أن IgM هو أول صنف من الأضداد يتم إنتاجه من قبل الأجنة عندما يصل الجنين الشهر الخامس من الحمل. إلا أنه غير قادر على عبور المشيمة.
- 3 - يمكن أن يتواجد IgM بشكل جزيئة مفردة وذلك عند ارتباطه على سطوح الخلايا للمفاوية البائية B - Lymphocytes إذ يعمل بشكل مستقبل متخصص للارتباط مع المستضدات الغريبة.

3 - الضد IgD :

هو جزيئة أحادية السلسلة الثقيلة من نوع (δ) دلتا ووزنه الجزيئي بحدود (180.000) دالتون. ويتواجد بنسبة ضئيلة في المصل بسبب سهولة المصل بسهولة هضمه من قبل الأنزيم وفترة نصف العمر له (2.8) يوم ويتواجد بشكل مرتبط على سطوح خلايا B إذ يعمل بشكل مستقبل خاص للارتباط بالمستضدات مثل IgM.

4 - الضد IgA :

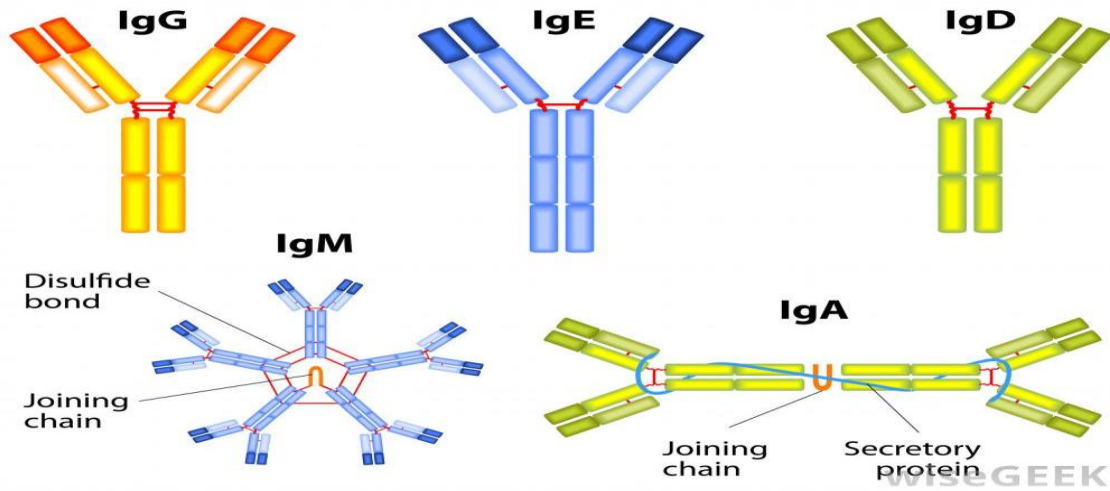
ويعد (Ab) الرئيسي الذي يتواجد في الإفرازات الخارجية لذلك يسمى الإفرازي (Secretory) مثل اللعاب والمخاط والعرق والسائل المعدي والدموع وهو (Ab) الأساسي الذي يتواجد في حليب الأم. إذ يزود حديثي الولادة (وخصوصاً لمنطقة الأمعاء لديهم) بالحماية من مسببات المرضية خلال الأسابيع الأولى من الولادة والسلسلة الثقيلة فيه من نوع (α) ألفا وفترة نصف العمل له (5.5) يوم. ويتواجد في المصل بشكل جزيئة مفردة ذات وزن جزيئي (165.000) دالتون أما في وضعيته الإفرازية فيكون بشكل جزيئة ثنائية مرتبطة بـ (J -) ذات وزن جزيئي (400.000). ويوجد له أثنان من تحت الصنف : IgA_1 و IgA_2 ومن أهم وظائفه :

- 1 - بسبب إفرازه من قبل الخلايا البلازمية في النسيج اللمفي المترافق مع الأغشية المخاطية (MALT) فإنه يلعب دور في توفير الحماية الموضعية ضد الأصابات أو العدوى البكتيرية أو الفايروسية.

- 2 - يلعب دور بمعادلة البكتريا والفايروسات.

5 - الضد IgE :

السلسلة الثقيلة فيه من نوع (ϵ) أيسلون وله وزن جزيئي (200.000) دالتون وفترة نصف العمل له (2) يوم ويعد الأقصر عمراً مقارنة بالأصناف الأخرى وهو الأقل تركيزاً في المصل الطبيعي مقارنة بالأصناف الأخرى، ويعود ذلك الى أن معدلات بنائه في الأشخاص الطبيعيين تكون قليلة لكنها ترتفع في الأشخاص الذين تظهر لديهم أعراض الحساسية أو الإصابة بالديدان الطفيلية (مثل الأسكارس)، حيث يمتلك هذا (Ab) مستقبل له على سطوح الخلايا القعدة Basophil و سطوح الخلايا البدنية (الصارية) Mast cells وبمجرد ارتباط IgE بهذا المستقبل فإنه يحفز حبيبات هذه الخلايا على إطلاق محتوياتها (الهستامين، الهيبارين) المسؤولة عن ظهور أعراض الحساسية.



(شكل - 4)

الواسمات السطحية :

توجد جزيئات رئيسية على سطوح الخلايا اللمفاوية تستخدم للتمييز ما بين الأنواع المختلفة من خلايا الدم البيض تسمى الجزيئات العامة لنسل التمييز Common Cluster Molecules of differentiation ويرمزي لها بـ (CD) وتكون هذه الجزيئات عبارة عن مستقبلات متخصصة للارتباط مع جزيئات معينة على سبيل المثال CD_2 هو مستقبل يتواجد على سطوح كل أنواع خلايا وهذا المستقبل متخصص لارتباط كريات الدم الحمر به، بينما لا يوجد مثل هذا المستقبل على سطوح الخلايا B-Lympho. و CD_4 هي مستقبلات متخصصة للارتباط مع المستضدات الشخصية MHC من النوع الثاني. MHCII. أما CD_8 فهي مستقبلات متخصصة للارتباط مع المستضدات الشخصية من النوع الأول MHCI.

وتم الاعتماد على (CD_5) لتشخيص الكثير من الحالات المرضية عن طريق الكشف عن محتوى الخلايا منها وتوزيعها وباستخدام أضداد (Abs) موجهة ضد هذه (CD_5) وعلى أساس

الواسمات السطحية هذه تم تمييز أنواع مختلفة من خلايا T إذ وجد حديثاً أن هناك خمسة أنواع من خلايا T اللمفاوية وهي :

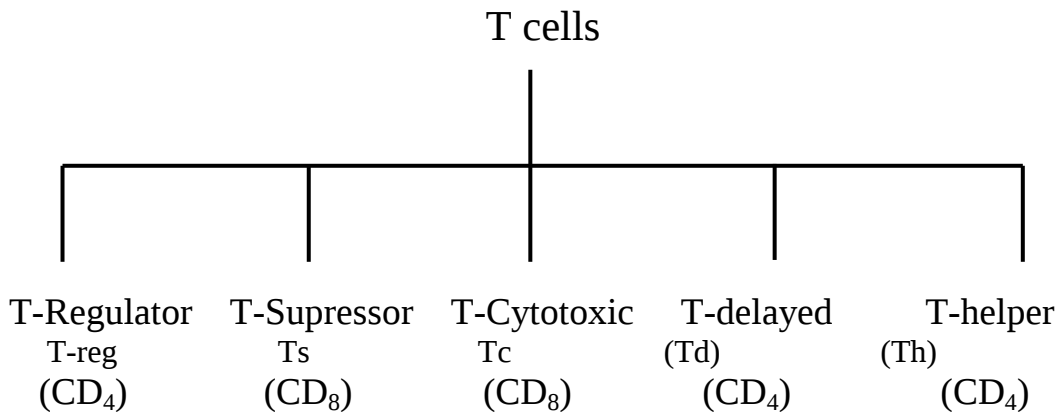
- 1 - (CD₄) الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة T-helper ويرمز لها Th.
- 2 - (CD₄) الخلايا اللمفاوية التائية التي تشترك بتفاعلات الحساسية المتأخرة Delayed Hypersens. لذلك تسمى T-delayed ويرمز لها Td.
- 3 - (CD₈) الخلايا السمية القاتلة T-cytotoxic ويرمز لها Tc.
- 4 - (CD₇) الخلايا التائية الكابتة أو المثبطة T-Supressor ويرمز لها Ts.
- 5 - (CD₄) خلايا T المنظمة T-regulatory ويرمز لها T-reg.

كما تختلف هذه الخلايا في نوع الوسائط الخلوية المفرزة منها (شكل - 1) تحتوي خلايا Th على الواسم السطحي (CD₄) وتحفز هذه الخلية أنواع مختلفة من الخلايا المناعية ومنها خلايا B وكذلك الأنواع الأخرى من خلايا T .

أما خلايا Td لها دور في تفاعلات الحساسية المتأخرة (النوع الرابع من تفاعلات الحساسية) وتحتوي هذه الخلية على الواسم السطحي (CD₄).

تقوم خلايا Tc بقتل الخلايا السرطانية والمستضدات الكبيرة مثل (Worms) الديدان وهي حاوية على الواسم السطحي (CD₈). بينما تقوم خلايا Ts بتنظيم الاستجابة المناعية وهي من النوع (CD₈).

وتعد خلايا T-reg هي خلايا منظمة تعمل على تنظيم عمل الأنواع الأربعة السابقة الذكر من خلايا T وهي حاوية على الواسم السطحي (CD₄).



شكل (1) يوضح أنواع خلايا T اللمفاوية ونوع الواسمات السطحية لها

تتحفز الخلايا الدفاعية وتؤثر الواحدة على الأخرى من خلال إنتاج مجموعة من البروتينات أو البروتينات السكرية تسمى الوسائط أو المحركات الخلوية Cytokines.

الوسائط الخلوية Cytokines :

ينظم عمل الجهاز المناعي بواسطة مجموعة من الوسائط الذائبة تسمى الوسائط أو المحركات الخلوية، وهي عبارة عن بروتينات أو بروتينات سكرية ذات أوزان جزيئية واطئة تنتج بشكل عام من جميع الخلايا العائدة للجهاز المناعي الذاتي والمكتسب وبشكل خاص من خلايا Th والتي تعد الخلية المحركة أو المحفزة للعديد من الآليات الدفاعية في الجسم.

ويشابه عمل الوسائط الخلوية عمل الهرمونات المنتجة من قبل الغدد الصم حيث تعمل الوسائط على تسهيل الاتصال ما بين الخلايا وتكون فعالة بتركيز ضئيلة جداً، كما تظهر هذه الوسائط فعاليتها من خلال ارتباطها مع مستقبلات (Receptos) (شكل - 2) متخصصة وتفرزها الى الخارج مباشرة ووسائط أخرى تكون بشكل بروتينات مرتبطة مع الأغشية الخلوية. ومعظم الوسائط الخلوية لها فترة نصف عمر قصيرة.

وقد لوحظ أن للوسائط الخلوية تأثير حيوي مهم على أنواع أخرى من الخلايا غير المناعية. وتمتاز هذه الوسائط الخلوية بقابلية الوسيط الخلوي الواحد أن يؤثر على مجموعة من الخلايا بسبب احتواء هذه الخلايا على مستقبل لهذا الوسيط الخلوي ومثال على ذلك الوسيط الخلوي 4 - IL الذي يؤثر على خلايا B - cells وعلى الخلايا التوتية Thymocytes وعلى خلايا Mast cells الخلايا البدنية وتسمى هذه الحالة بـ Pleiotropy أي تعدد التأثيرات (شكل - 3).

شكل (2) يوضح إنتاج الوسيط الخلوي من الخلايا المحفزة وارتباط الوسيط مع المستقبل على سطح الخلية الهدف

(شكل - 3) يوضح تأثير الوسيط الخلوي الواحد على أنواع متعددة من الخلايا (Pleiotropy)

كما تمتاز الوسائط الخلوية بتشابه اثنان أو أكثر من الوسائط بإظهار نفس التأثير على الخلية الهدف وهذا ما يسمى بالتأثير الفائض Redundancy (شكل - 4).

(شكل - 4) يوضح تأثير الوسائط المختلفة على الخلية الهدف (التأثير الفائض) (Redundancy)

وتؤثر الوسائط موقعياً أي في الموقع الذي تنتج فيه حيث يمكن أن يؤثر الوسيط الخلوي على نفس الخلية المنتجة له بسبب امتلاكها مستقبل له على سطحها وتسمى هذه الحالة بـ autocrine

action أو يكون تأثيرها على الخلايا المجاورة وتسمى هذه الحالة Paracrine action أو يكون تأثيرها على مستوى أجهزة وخلايا الجسم المختلفة وتسمى هذه الحالة بـ endocrine action حيث ينتقل الوسيط الخلوي عبر جهاز الدوران ليصل الى الخلايا الهدف (شكل - 5) وهي بذلك تشابه الهرمونات بالنسبة الى مواقع تأثيرها على الخلايا.

توجد أنواع مختلفة من الوسائط الخلوية والتي سميت استناداً الى نوع الخلايا التي تتوسطها هذه الوسائط مثل (IL) Interleukin ويعني البين أبيضاضى أي بين خلايا الدم البيضاء (Leukocytes) وكذلك سميت نسبة الى الوظيفة التي تقوم بها. وتوجد وسائط خلوية تفرز من خلايا الجهاز المناعي الذاتي ووسائط أخرى تفرز من خلايا المناعي المكتسب ويوضح الجدول أهم الوسائط الخلوية والخلايا المنتجة لها والوظيفة الأساسية لها في كل من الجهازين الذاتي والمكتسب.

شكل (5) يوضح فعل الوسائط الخلوية على الخلايا التي تكون في مواقع مختلفة. مشابه لعمل الهرمونات

جدول يوضح أهم الوسائط الخلوية في الجهاز المناعي الذاتي والمكتسب

ت	بعض الوسائط الخلوية في الجهاز المناعي الذاتي Some cytokines of Innate IS	الخلية المنتجة	الوظيفة الرئيسية
-1	Inter leukine-1 (IL-1) البين أبيضاضى - 1	Monocyte وخلايا أخرى	يسبب الحمى، له دور في الاستجابة الالتهابية، يحفز تكاثر خلايا Th،

ويحفز بروتينات الطور الحاد.			
ينشط خلايا Th ويحفزها على إنتاج IL-2 ويحفز خلايا B على إنتاج Abs ويحث إنتاج بروتينات الطور الحاد.	Macrophage وخلايا أخرى	(IL-6)	-2
يحفز خلايا NK الخلايا القاتلة الطبيعية	Macrophage Dendritic cells	IL-12	-3
لها دور في مقاومة الخلايا ضد الأصابة الفايروسية	Fibroblast الأرومات الليفية	الانترفيرون β - Interferon - β	-4
	Macrophage	الانترفيرون α - Interferon - α	-5
لها دور في الاستجابة الالتهابية وتحث على رفع درجة حرارة الجسم.	Macrophage Mast cells	عامل التنخر الورمي - α Tumor necrosis factor - α	-6
بعض الوسائط الخلوية في الجهاز المناعي المكتسب Some cytokines of Aclaptive IS			
يحفز على نمو وتكاثر خلايا T وتكاثر NK	Th	IL-2	-1
يحفز نمو خلايا B	Th	IL-4	-2
يحفز Nk على قتل الخلايا السرطانية (ويسمى الانترفيرون المناعي).	Th	الانترفيرون γ - Interferon - γ	-3
يثبط تكاثر خلايا T و B ويثبط خلايا Macrophage	T cells	عامل تحويل النمو - β Transforming growth Factor - β TGf - β	-4

- عوامل الجذب الكيمائية : Chemotaxis factors :

تعمل بعض الوسائط الخلوية على تنظيم هجرة الخلايا الى موقع التحفيز وتسمى مثل هذه الوسائط بعوامل الجذب الكيميائية Chemotaxis factors حيث تتجذب الخلايا العدلة الى موقع الضرر (حصول جرح في الجلد على سبيل المثال) لحصول الاستجابة الالتهابية (Inflammatory Aesponse) كما تلعب هذه الوسائط دور مهم في إظهار جزئيات الالتصاق على سطوح الخلايا الأندوثيلية (البطانية) لتسهيل هجرة الخلايا من الأوعية الدموية الى موقع الضرر. ومن هذه الوسائط TNf- α , IL-6 , IL-1.

- عوامل الحمى الداخلية المنشأ (EP) Endogenous Pyrogens :

هي مجموعة من الوسائط الخلوية التي لها دور في رفع درجة حرارة الجسم بعد التعرض الى المستضد الغريب أو المسبب المرضي ومصدر هذه الوسائط خلايا Macrophage ومنها IL-1 ، TNf- α ، IL-6 حيث تؤثر هذه الوسائط على المراكز الحرارية في منطقة تحت المهاد (hypothalamus) في الدماغ مما يؤدي الى رفع درجة حرارة الجسم ولتحفيز استجابة مناعية جيدة ضد العوامل المرضية.

وبهذا يمكن تلخيص أهم وظائف الوسائط الخلوية كالآتي :

- 1 - تعمل على تنشيط مختلف الخلايا المناعية.
 - 2 - تمايز
 - 3 - تكاثر
 - 4 - موت
- الخلايا (NK , sendretic cell , Macrophage , B , T , وأنواع أخرى من خلايا الدم البيضاء).

البلعمة Phagocytosis

وهي عملية ابتلاع وتحطيم الاحياء المجهرية المهاجمه والجزيئات الغريبة الاخرى من قبل الخلايا البلعمية phagocytes (, anctivated B cell , dendritic cell , macrophages , neutrophils) تشكل هذه الخلايا بمجموعها آلية لتنظيف الجسم كما تقوم هذه الخلايا بتخليص الجسم من بقايا الخلايا الميتة وكذلك ازالة بعض المواد الناتجة من عمليات الايض الاعتيادية .

انواع الخلايا البلعمية

1-الخلايا الوحيدة Monocytes والبلاعم الكبيرة Macrophages (M ϕ) اشتقت البلاعم الكبيرة من الخلايا الوحيدة والتي مرت بمراحل تمايز تحولت من خلالها الى خلايا بلاعم نسيجية تتواجد ضمن الاعضاء مثل:

Kupffer cells في الكبد، alveolar Mø او dust cell في الرئة ، splenic Mø في اللب الابيض للطحال ، glial cell في الجهاز العصبي ، osteolast cell في العظم . وهناك خلايا مهمة في البلعنة النسيجية وهي tissue Mø وهي خلايا كبيرة ذات حبيبات متخصصة ، وهناك الخلايا العملاقة Giant epithelial cells وتتواجد في مناطق الاصابة المزمن .

2-البلاعم الصغيرة microphages مثل الخلايا متعددة اشكال النوى وبشكل خاص العدلات حيث تهاجر موقعها في مجرى الدم وتنتقل الى مواقع الاصابة في الانسجة المجاورة لقتل البكتريا واستجابة لعوامل الجذب الكيميائي .

3-الخلايا الشجرية Dendritic cell وتسمى جزر لانكرهانس Langerhans cells في الجلد وتسمى بالخلايا البينية Interstitial cells والتي تتواجد في المسافات البينية للانسجة جميع الاعضاء عدا الدماغ .

وظيفة الخلايا البلعية :

1-تميز الخلايا البلعية المستضدات الغريبة من خلال Toll-like receptor وتهاجمها وتقتلها وهي بذلك خلايا اساسية لبدء الاستجابة المناعية ضد الاحياء المجهرية المهاجمة .

2-تعمل الخلايا البلعية على تقديم epitopes العائدة الى المستضد الغريب الى خلايا Th ، حيث تتوافق epitopes مع جزيئات معقد التوافق النسيجي MHC من الصنف الثاني MHC class II ويتم تعبيرها على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات Antigen presenting cells (APC) وتشمل (macrophages , dendritic cell , activated B cell) ثم تقدم وترتبط مع مستقبلات متخصصة على سطوح خلايا Th ومنها مستقبلات TCR الخاص بالمستضد الغريب ومستقبل CD₄ الخاص بـ MHC II حيث تتحفز خلايا Th وتتكاثر وتفرز الوسائط الخلوية لتفعيل الاستجابة المناعية النوعية او المكتسبة التي تتوسطها خلايا T (اي المناعة التي تتوسطها الخلايا Cell mediated immunity وبهذا تعد خلايا البلاعم حلقة الوصل ما بين الجهاز المناعي الذاتي والجهاز المناعي المكتسب .

3-في حالة حصول جرح في الجلد فان اولى البلاعم التي وتصل الى المنطقة المتضرره هي الخلايا العدلة حيث تقاوم البكتريا من خلال اطلاقها للمواد السامة القاتلة وكذلك قيامها بعملية البلعنة ولها دور ايضا في اصلاح النسيج المتضرر .

المستقبلات البلعية Phagocytic reseptors

1- مستقبلات FCR وهو مستقبل خاص بالمنطقة المتبلورة FC region للضد وبشكل محدد الضد IgG .

2- مستقبل CR3 وهو مستقبل خاص بأحد مكونات بروتينات نظام المتمم (c3b)

3- مستقبلات Toll-like receptor (TLRs) وهي مستقبلات متخصصة للارتباط مع نمط واسع من مسببات المرضيه وهي بذلك تسهل عملية البلعمه .

خطوات عملية البلعمه : شكل (1)

1- الالتصاق Adherence وهي اولى خطوات البلعمه حيث يتم الالتصاق ما بين الخلايا البلعمية والمستضد الغريب . ان الذي يسهل عملية الالتصاق عوامل تسمى عوامل الالبسنه opsonin factors وهذه العوامل تشمل احد بروتينات المتمم c3b والذي يكون له مستقبل على سطوح البلاعم والعامل الثاني ان يكون الميكروب محاط بالاضداد وبشكل خاص IgG، وتسمى هذه العملية بالالبسنه opsonization وهي العملية التي يتم خلالها تغليف المستضد الغريب بأحد عوامل الالبسنه لتسهيل التصاقه وجذبه وبلعه من قبل الخلايا البلعمية .

اضافه الى وجود مستقبلات Toll-like receptor التي تتميز عدد واسع من مسببات والمستضدات الغريبه .

2- تكوين الاقدام الكاذبه من قبل الخلايا البلعمية والتي تحيط وتبتلع المستضد الغريب بشكل كامل داخل فجوة تسمى الجسيمه البلعمية phagosome .

3- تتحد الجسيمه البلعمية مع الجسيمات الحاله lysosomes التي تحتوي على بروتينات وانزيمات اللازمه لعملية قتل وتحليل الميكروب عندئذ تتكون الجسيمه الحاله البلعمية phagolysome .

4- قتل الميكروب ويتم بالاليات التاليه :

- الاحتراق التنفسي respiratory burst يتم من خلالها اطلاق الجذور الحره مثل superoxide وبيروكسيد الهيدروجين التي تعمل على قتل البكتريا بمجرد اتصالها مع سطح الخلايا البلعمية .

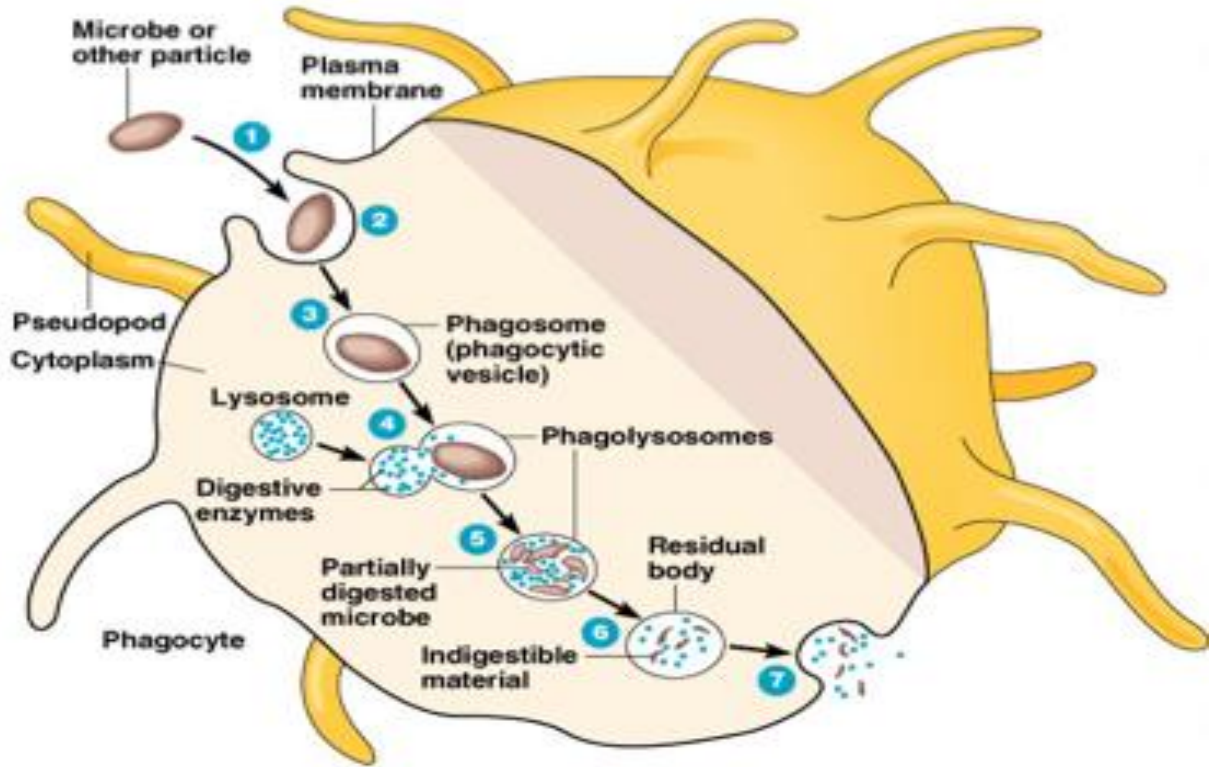
- الجسيمات الحاله Lysosomes وهي حبيبات تحتوي على مواد تحطم وتقتل مسببات المرضيه ومن هذه المواد :

- الانزيمات الحاله التي تعمل على اذابة جدران بعض انواع البكتريا

- انزيمات التحلل المائي تعمل على هضم وتحطيم البكتريا

- البروتينات مثل lactoferrin الذي يرتبط بالحديد الذي تحتاجه البكتريا للتكاثر والنمو

- الببتيدات مثل defensins والذي يعد مضاد بكتيري مباشر
- 5- طرح المواد المتبقية وغير المهضومه بعملية الاخراج الخلوي exocytosis



شكل (1) خطوات البلعمه

الاستجابه المناعيه الاوليه Primary Immune Response

التعرض الاول للمستضد ينتج عنه تنشيط الخلايا للمفاويه T, B وتكاثر الخلايا المنشطه وتوليد استجابته تسمى الاستجابه المناعيه الاوليه حيث تقوم الخليه المقدمه للمستضد APC تقديم المستضد الى خلايا T وخلايا B للمفاويه ولخلايا الذاكره memory cell وهنا لا يوجد تمييز للمستضد من قبل خلايا الذاكره ثم يتم تنشيط الخلايا للمفاويه القاتله السميّه T-Cytotoxic (Tc) حيث تهاجم المستضد وتقتله ، اما الخلايا التائيه المساعده T-Helper (Th) فهي تنتج الوسائط الخليه وتنشط خلايا B التي تتكاثر وتتمايز الى خلايا بلازميه Plasma cell منتجها للجسم المضاد IgM ولا بعد فتره تقوم

بأنتاج الجسم المضاد IgG وخلايا الذاكرة T و B وايضا. وتتطلب كل تلك الاحداث وقتا، اذ تتميز هذه الاستجابة اوليه بالاتي :

- 1-بطيئة الحركة .
- 2-صغيرة قي مقدارها او كميتها .
- 3-تتمثل بظهور الاجسام المضاده الاوليه من نوع IgM في البدايه .
- 4-تكون الفة الاجسام المضاده المتكونه للمحددات المستضديه للمستضد واطئه الى معتدله .

الاستجابة المناعية الثانويه Secondary Immune Response

تحصل الاستجابة المناعية الثانويه عقب اعاده التعرض لنفس المستضد حيث تنتج كميات كبيره من الجسم المضاد IgG وبسرعه وتستمر هذه الزيادة لفترة طويله ثم تشير الى انخفاض تدريجي اكثر عما لوحظ في الاستجابة المناعية الاوليه ويكون انتاج الجسم المضاد عما لوحظ في الاستجابة المناعية الاوليه ويكون انتاج الجسم المضاد IgM قليل وقد تزداد الاستجابة المناعية المتوسطة الخلايا وتكون سريعة بعد اعاده التعرض للمستضد بشكل مشابه ايضا.وعموما تتميز الاستجابة المناعية الثانويه على انها استجابة نوعيه وسريعه للمستضد المصطدم معه مسبقا ، حيث تقدم خلية APC المستضد للخلايا T و B وخلايا الذاكرة وخلايا الذاكرة من نوع T و B تميز المستضد حيث تقوم خلايا الذاكرة من نوع T اي Tm بالفعاليات التاليه :

- a-تنشيط الخلية القاتله السمييه Tc لكي تهاجم وتقتل المستضد .
 - b-تتمايز الى خلايا تائييه مساعده.
 - c-تنشط الخلايا للمفاويه B .
 - d-تنتج خلايا ذاكره اكثر من نوع Tm .
- اما خلايا الذاكرة من نوع B فهي تتمايز الى خلايا بلازميه لانتاج كلوبيولينات مناعيه (اجسام مضاده) وأنتاج خلايا ذاكره اكثر .

يظهر الجسم المضاد IgG بشكل اولي ، وتتميز الاستجابة المناعية الثانويه بما يلي :

- 1-السرعه في وقت انتاج الاجسام المضاده .
- 2-الزيادة في عيارية (تركيز) الاجسام المضاده .
- 3-تتميز بظهور الاجسام المضاده من نوع IgG .
- 4-تمتلك الاجسام المضاده الفه اكثر للمستضد .

حركيات الاستجابة المناعية Kinetics of immune response

عند تعرض الجهاز المناعي لمستضد غريب لأول مره فان الجسم يستجيب له استجابة مناعية خلوية او خلطية او يتعاون كلا النوعين في التصدي للمستضد المهاجم في حالة انتاج الاضداد فأن الاستجابة المناعية تمر أربعة اطوار او مراحل هي :

1-طور المتأخر او اللوغاريتمي Latent (Lag) phase :

لا يحدث هنا انتاج اجسام مضادة وانما هي مرحلة التعرف على المستضد .

2-طور الدليل Exponential or Plateau phase :

هنا يحصل انتاج اجسام مضادة بسرعه كبيره للكشف عنها في المصل .

3-طور الاستقرار steady phase :

يحصل هنا استقرار نسبي في انتاج الاجسام المضادة .

4-طور التناقص او الزوال Decline phase :

يبدأ انتاج الاجسام المضادة بالتناقص التدريج في هذا الطور حتى ان تزول بالدوره الدمويه .

تمر المراحل الاربعه ببعض الاختلافات بين الاستجابة المناعية الاولى والثانويه وهي :

a-ان الفتره الزمنية لـ Lag phase تكون اقصر في الاستجابة المناعية الثانويه بينما تكون

plateau phase و decline phase اطول في الاستجابة المناعية الثانويه من الاولى .

b-ان مستوى الاضداد في plateau phase يكون اكثر بعشرة مرات في الثانويه مقارنة بالاوليه .

c-ان معظم الاضداد المنتجه في الاستجابة المناعية الاولى هي من الصنف IgM اما الثانويه

فيكاد يكون كليا من الصنف IgG .

d-ان الفة الارتباط مابين epitopes العائده للمستضد وبين مناطق paratopes في الاضداد هي

افضل واغوى في الثانويه مقارنة بالاوليه .

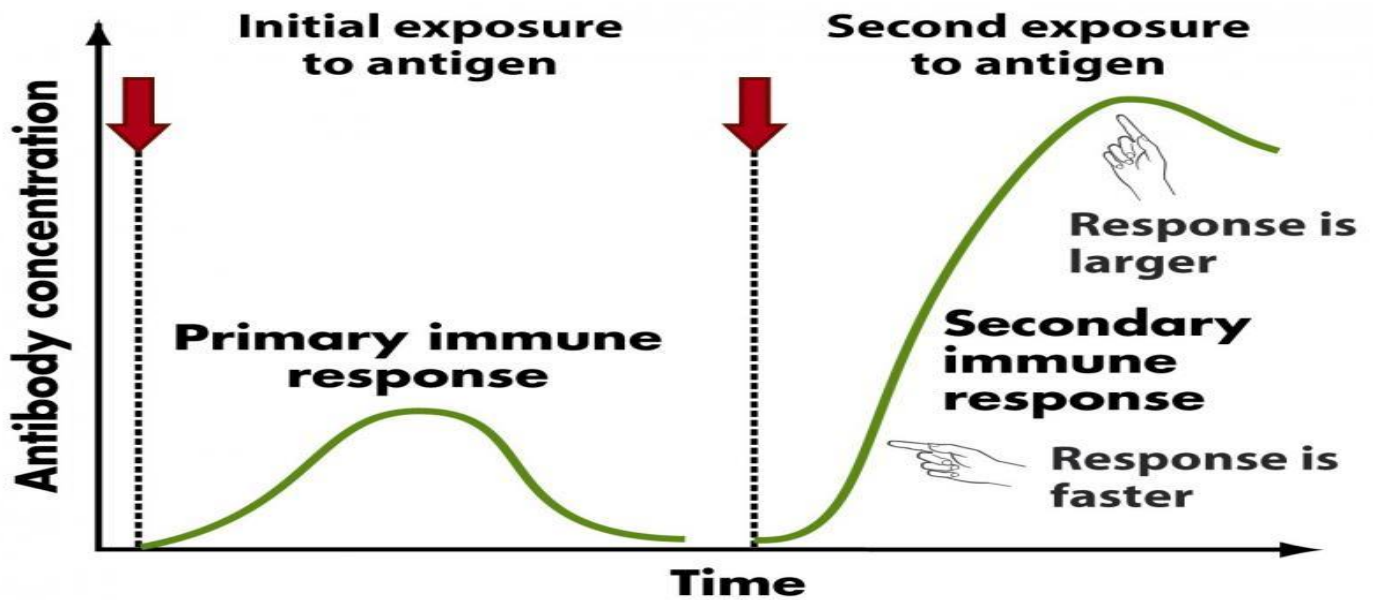
تغيير الصنف Class Switching (Isotype Switching)

خلال الاستجابة المناعية الاولى تنتج الخلية البلازميه الجسم المضاد IgM ثم يتغير انتاجه الى IgG

او لغير صنف من الكلوبينات المناعية ولا يحصل ا تغيير في خصوصية الارتباط بالمستضد حيث

يحصل التغيير في القبه الثابته من السلسله الثقيله H chain (CH) وان الخلية التي تغير الصنف الى

IgG لا تستطيع الرجوع الى بناء IgM ثانيه ولكنها تستطيع التغيير الى IgA او IgE .



الاستجابة المناعية الخلطية والاستجابة المتوسطة الخلايا

Humoral & Cell-Mediated Immune Response

الاستجابة المناعية الخلطية Humoral immune response

تتكون المناعة الخلطية عندما تتضج خلايا B وتفرز الاجسام المضادة في سوائل او خلط الجسم humores حيث يتفاعل الجسم المضاد الغشائي (mIg) الموجود على سطح خلية B مع المستضد الغريب المستهدف مثل البكتيريا او اي جزيئات غريبه اخرى ولكنه لا يستطيع التفاعل ضد الميكروبات الموجوده داخل الخلايا الحية ، وحالما تنشط الخلية للمفاويه B فهي تعاني انقساماً ، حيث ان بعض النسل تصبح خلايا ذاكرة memory B- cell في حين تتمايز البقية الى خلايا بلازميه plasma cells . كذلك تمتلك خلايا B ميزه اخرى تمتلك مستلمات والتي عندما ترتبط مع الجزيئات الغريبة فهي ترسل اشارات الى خلايا التائيه T وبذلك فهي تسمح لخلايا B بأن تعمل كخلايا مقدمه للمستضد APC .

• فوائد الاجسام المضاده المفريه من خلايا البلازميه هي :

- 1- تسهم في عملية الالبسنة وبالتالي زيادة عملية البلعمه .
- 2- تكتل او ترسيب الجزيئات .
- 3- تنشيط نظام المتمم والذي يقود الى تحلل الاجسام الغريبة .

اشارات تنشيط خلايا B للمفاويه :

أ- الاشارة الاولى لتنشيط خلية B :

عند ارتباط المستضد بالخلية للمفاويه B لاول مرة من خلال المستلم Ig recptor الموجوده على سطحها والذي يكون من نوع IgG او IgM اي (المستضد + المستقبل Ig) .

ب- الإشارة الثانية لتنشيط خلية B :

تأتيها هذه الإشارة من قبل الخلايا للمفاويه المساعده CD₄ T- helper (Th) والتي تفرز الوسائط الخلويه المختلفه .

الاستجابة المناعية الخلويه او cellular immunity or Cell-Mediated Immune Response

الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا

تحدث هذه الاستجابة عنما تتفاعل خلايا T مباشرة مع الخلايا الهدف وبذلك تستطيع مهاجمة المستضد الغريب وتقوم ايضا بالقضاء على الميكروبات داخل الخلايا والتي قد تدخل الخلايا عن طريق البلعمه وتستقر داخل حويصلات في سايتوبلازم الخلية البلعمية وبذلك تحمي نفسها من المواد القاتله للجراثيم والموجوده في الخلية البل عميه وتقوم تلك الميكروبات باستغلال مغذيات الخلية المضيفة وتكرار نفسها او قد يدخل الفايروس للخلية من خلال مستقبلاته على مختلف الخلايا ويدمج نفسه مع ماده الوراثة للخلية ويسخرها لمضاعفة بروتينيه .

تترك خلايا T الساذجه (البسيطة) Naïve T-cells غدة التوتة ، ولا تنشيط حتى تصطدم بالمستضد (حيث تكون نوعيه وخصوصيه له) ويتم الصدام في النسيج للمفاوي المحيطي والذي يحتوي هلى مزيج من الخلايا الضرورية لاقتناص وضبط المستضد وتقديمه الى خلايا T اذ تستطيع خلايا T تمييز البروتينات المعمولة والمقدمه بالاقتران مع معقد التوفيق النسيجي MHC بواسطة الخلايا المقدمه للمستضد APC ، حيث يتم تمييز المستضد من خلال معقد الـ (TCR) T- Cell receptor الموجود على سطح خلية T ، لا تستطيع خلية T مهاجمه الاهداف عن بعد وانما تعتمد على الاتصال المباشر مع اهدافها ، وان خلايا T البسيطة Naïve T-cells لا تستجيب للمستضد الا بعد تحولها الى خلايا مؤثره وهذا يتم من خلال تنشيطها .

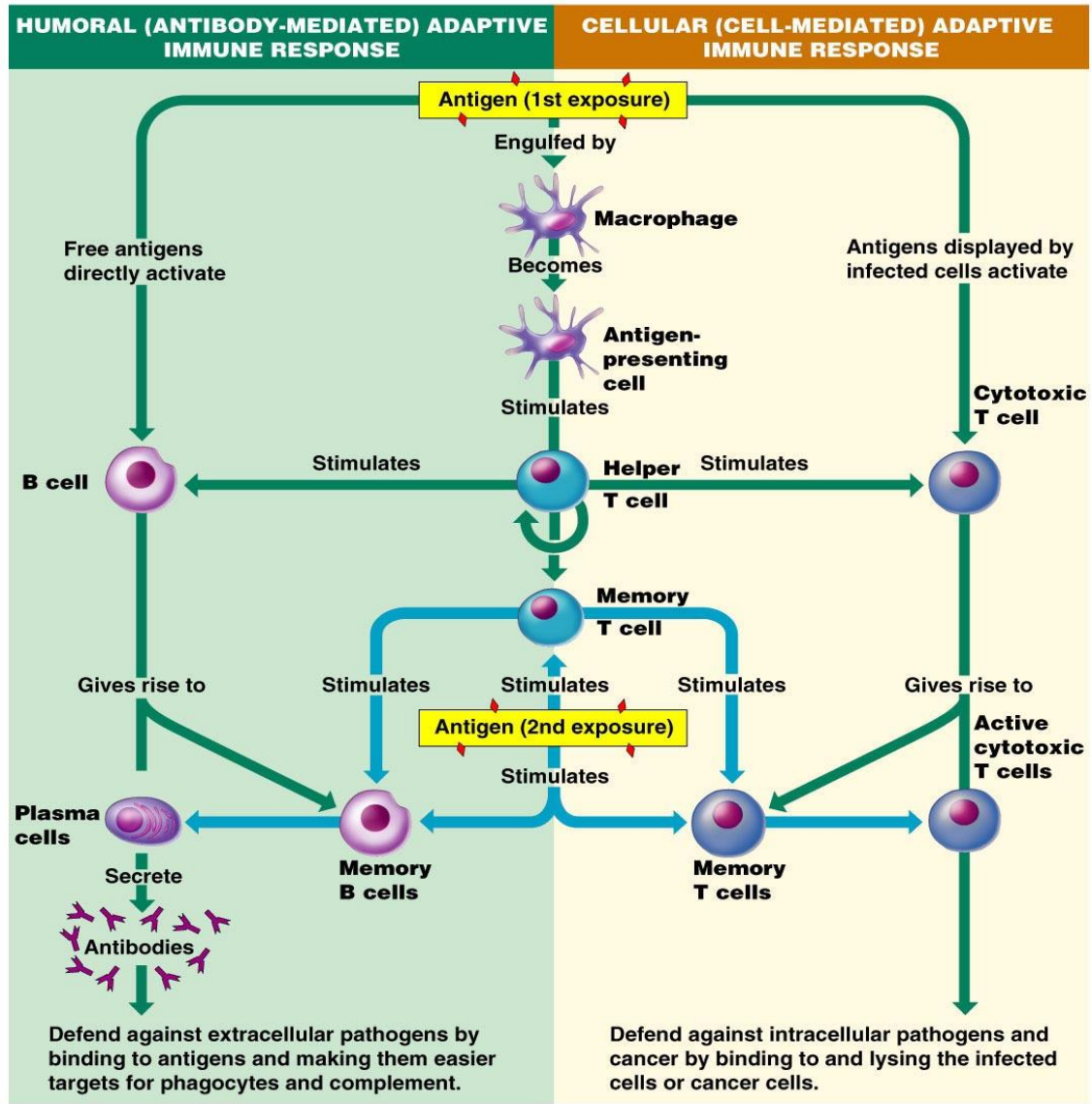
الاشارات التنشيطيه لخلايا T :

1- الإشارة الاولى وتسمى stimulus signal حيث تمثل الارتباط ما بين :

معقد (TCR) على سطح خلية T + (معقد MHC class II + processing Ag.) على سطح خلية الـ (APC)

2- الإشارة الثانية وتسمى الإشارة المحفزة المساعدة Co-stimulus signal وتتمثل بالارتباط بين:

جزئته الـ CD28 على سطح خلية T + جزئته الـ (CD80 , CD86) على سطح خلية APC



عندما تنشيط خلايا T فهي تعاني حالا انقساماً خيطياً لإنتاج بضعة خلايا بنوية مشابهة للاباء حيث تنتج خلايا CD_{4+} فقط خلايا CD_{4+} مؤثرة Effector cell وخلايا ذاكرة memory cell بينما تنتج خلايا الـ CD_{8+} خلايا CD_{8+} مؤثره Effector cell وخلايا ذاكره memory cell.

خلايا الـ Tc والتي تمثل الـ CD_{8+} تتعرف على المستضد المقترن مع الـ MHC class I

خلايا الـ Th والتي تمثل الـ CD_{4+} تتعرف على المستضد المقترن مع الـ MHC class II

عمل خلية Naïve cells هو التعرف على المستضد

عمل خلية Effector cell هو القضاء على المستضد

تنظيم الاستجابة المناعية Regulation of Immune Response

ان تنظيم الاستجابة المناعية يعتبر من العوامل المهمة التي من شأنها التأثير على فعالية الجهاز المناعي وينفس الوقت ايقاف الاستجابة عند عدم الحاجة اليها سواء كانت خلوية او خلطية ، ويمكن تسليط الضوء على ذلك من خلال الحالات التالية :

1- التأثير التنظيمي للاضداد The regulatory effect of antibodies

تستطيع الاضداد ان تمنع انتاج اجسام اخرى وهذا يتم من خلال طريقين كلاهما على خلية B المنتجة للاضداد :

أ- غلق المحددات المستضدات للمستضد Apitopes bloking

في هذه الحالة تتواجد الاضداد بتركيز عالية حيث تتفاعل هذه الاضداد مع epitopes وتغلقها ولا تسمح باتحاد اجسام مضادة جديدة.

ب- تشابك المستقبلات Receptor cross – linking

تحصل هذه الحالة عندما يتواجد الجسم المضاد بتركيز واطئه حيث يعمل الجسم المضاد بمثابة الجسر الذي يرتبط مع epitopes العائدة بالمستضد من جهة ومن جهة اخرى يرتبط مع مستقبل Fc على سطح خلايا B ويمنعها من انتاج الاضداد الجديدة.

2- التأثير التنظيمي للمعقدات المناعية The regulatory effect of immune complex

ان المعقدات المناعية الناتجة من اتحاد الاضداد مع المستضدات يمكن ان :

أ- تمنع inhibition خلية B من انتاج الاضداد .

ب- زيادة augmentation انتاج الاضداد حيث يتحد المعقد مع APC التي تقدم المستضد الى Th والتي بدورها تحفز B على انتاج اضداد جديدة .

3- Idiotypic regulation

تحتوي مناطق Fab للاضداد على نمط من Idiotype الخاصة للارتباط مع epitopes العائدة للمستضد ، ان وجد Idiotype الخاصه بالمستضد الغريب يحفز الجهاز المناعي على انتاج اضداد ضدها اي anti- idiotypes والاخيرة تحتوي على نمط من Idiotypes مما تحفز الجهاز المناعي على انتاج anti – anti- idiotypes ، ان هذه الاضداد المنتجة تعمل على غلق المحددات المستضدية للاضداد على سطح خلايا B مما يؤدي الى انتاج اشارات

تمنع خلية B من انتاج اجسام المضاده وتسمى آلية المنع هذه Jernes network hypothesis .

4- آلية التنظيم بواسطة خلايا T الكابتة (Ts) regulation mechanisms by suppresor (Ts)
هناك نوعين من الخلايا للمفاويه التائيه T ذات الاثر الفعال في تنظيم الاستجابه المناعيه وهي خلايا Th وخلايا T الكابتة (Ts) . ان فعل Ts على خلايا T او خلايا B من خلال منع هذه الخلايا من العمل .

5- التنظيم العصبي Nervous regulation
تمتلك العديد من الخلايا المناعيه مستقبلات لعدد من الوسائط العصبيه مثل acetylcholine والتي من شأنها التأثير على الاستجابه المناعيه .

6- تنظيم الهرمونات والغدد الصم The regulation of hormones & endocrine glands
تمتلك العديد من الخلايا المناعيه مثل خلايا MØ وخلايا T مستقبلات للعديد من الهرمونات مثل هرمون الحليب وهرمون الاوكسيتوسين وهرمون الفازوبرسين وهرمون glucocorticoid التي تعمل على تنظيم الاستجابه المناعيه .

الالتهاب Inflammation

يعرف الالتهاب : بأنه آلية دفاعية (إحدى آليات الجهاز المناعي الذاتي) تنشأ بسبب تعرض النسيج الى الضرر . وتتوسط التفاعلات الالتهابية مجموعة من الخلايا والوسائط الالتهابية Inflammation cells & mediator . ويكون الالتهاب على نوعين :

1 - الالتهاب الحاد Acute Inflam .

2 - الالتهاب المزمن Chranic Inflam .

العوامل المسبب للالتهاب :

- عوامل داخلية Endogenous factors مثل (تنخر النسيج، كسر العظم).

- عوامل خارجية Exogenous factors وتشمل :

1 - الاصابات الميكروبية Microbial infections مثل البكتريا، الفايروسات، الفطريات.

2 - عوامل فيزيائية Physical agents مثل التعرض الى الجروح، الحروق، الإشعاع، الرض والبرودة الزائدة.

3 - عوامل كيميائية Chemical agents مثل السموم، الحوامض، القواعد القوية.

الخلايا التي تتوسط التفاعلات الالتهابية :

تتضمن الاستجابة الالتهابية مشاركة العديد من الخلايا ومنها الخلايا العدلة (العدلات) Neutrophils وخلايا البلاعم Macrophages والخلايا اللمفاوية والتائية Y-Lymphocyte والخلايا الأنروثيلية الوعائية Vascular endothelial إضافة الى الخلايا الحمضية Eosinophil والخلايا البدنية Mast cells.

العلامات الرئيسية للالتهاب Cardinal signal of Inflammation :

في القرن الأول الميلادي يعد العالم الروماني Connelines Roman هو أول من وصف العلامات الرئيسية الأربعة Four cardinal signals للالتهاب وهي :

- الأحمرار Redness .

- الحرارة Heat .

- الانتفاخ Swelling (edema) .

- الألم Pain .

على التوالي

الالتهاب الحاد Acute Inflammation :

يوصف الالتهاب الحاد بقصر فترة استمراره لمدة بضع دقائق أو بعض الساعات أو أيام قليلة وأهم الموصفات أو المراحل التي يمر بها الالتهاب الحاد هي :

1 - توسع قطر الأوعية الدموية وزيادة تدفق الدم Vasodilatation :

أن أول حدث في الاستجابة الالتهابية الحادة هو توسيع قطر الشريينات في موضع الضرر أو الجرح مما يؤدي الى زيادة تدفق الدم الى المنطقة، لذلك تصبح المنطقة ذات لون أحمر ودافئة وبذلك يعد الاحمرار Redness والحرارة Read هي أولى الأشارات لحصول التهاب في منطقة الضرر.

2 - زيادة نفاذية الأوعية الدموية Increase Vascular permeability :

بعد تضرر النسيج تصبح طبقة الخلايا الأندوثيلية الوعائية المبطنة للأوعية الدموية نافذة للجزيئات الكبيرة الحجم مثل ((بروتينات البلازما بما فيها الأضداد (Antibodies) وسوائل الدم)) بعد أن كانت مقتصرة في الحالة الاعتيادية على عبور الماء والجزيئات الصغيرة. كما تسمح هذه الطبقة بنفاذ خلايا الدم البيضاء عبرها وخصوصاً العدلات، وهذا يؤدي الى زيادة حجم منطقة الجرح أو الضرر وحصول الانتفاخ وهذا ما يسمى بالوذمة Edema. أن زيادة ترشيح السوائل يعمل على تخفيف السموم

البكتيرية كما يساعد على قتل البكتيريا بواسطة الأضداد المترشحة أو من خلال التهامها من قبل الخلايا العدلة.

3 - ترشيح خلايا الدم البيض :

تهاجر خلايا الدم البيض وبشكل محدد العدلات ووسيدات النوى Monocytes من مجرى الدم الى النسيج المتضرر وتتجمع بأعداد كثيرة في موضع الضرر، وهنالك عوامل تعمل على جذب العدلات الى موقع الإصابة تسمى عوامل الجذب الكيميائية Chemotaxis . وتحصل هجرة خلايا الدم البيض الى موضع الإصابة من خلال سلسلة من المراحل وتشمل :

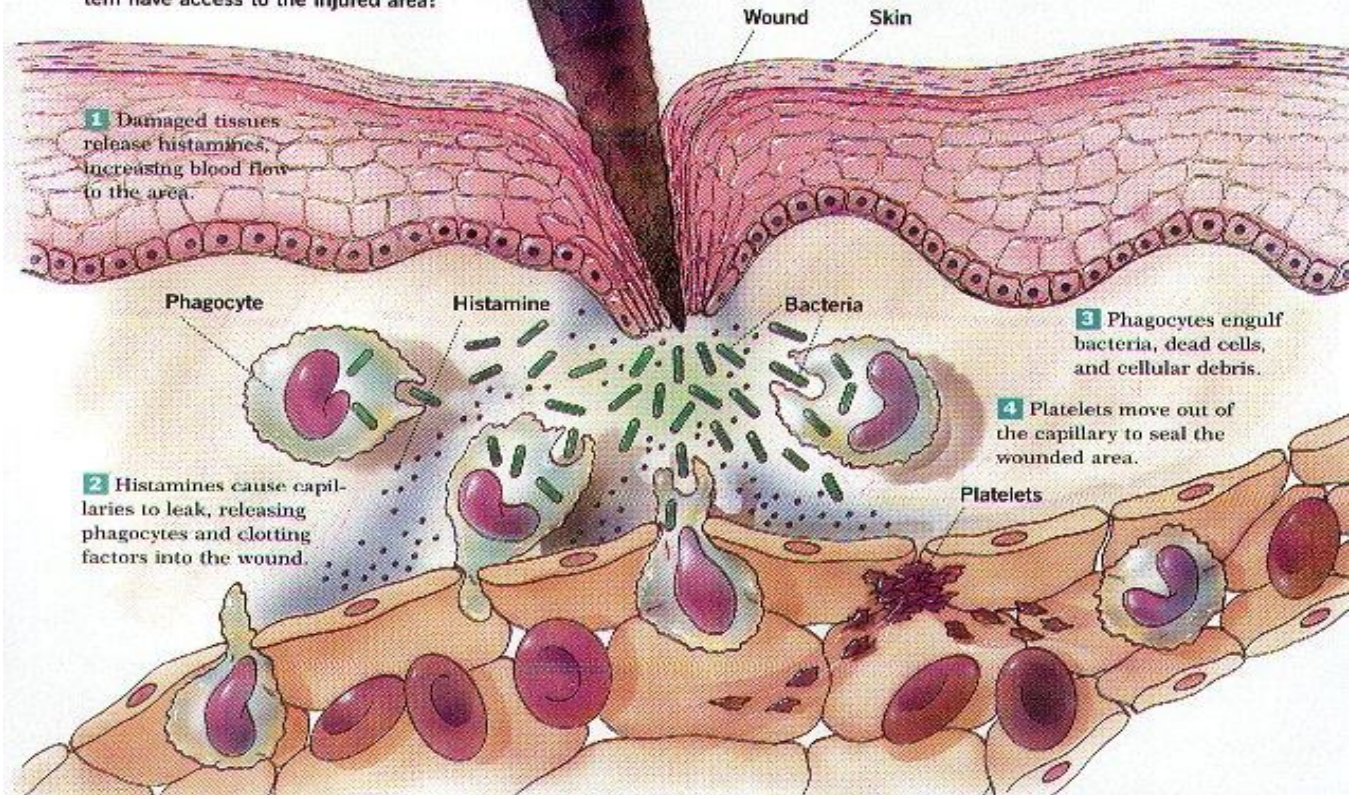
أ - دحرجة خلايا الدم البيض على سطوح الخلايا الأندوثيلية الوعائية Rolling of leukocytes .
ب- جذب العدلات بفعل عوامل الجذب الكيميائية.

ج - التصاق خلايا الدم البيض Leukocytes Adherence بفعل جزيئات الالتصاق التي تعبر على سطوح الخلايا الأندوثيلية. ومن أهم جزيئات الالتصاق التي تعبر على سطوح الخلايا الأندوثيلية هي السلكتينات Selectins مثل P-selectin و E-selectin والتي تربط مع جزيئات أخرى مكملتها على سطوح العدلات.

د - أنضغاط الخلايا وهجرتها عبر المسافات البينية ما بين الخلايا والأندوثيلية الوعائية Trans endothelium وتسمى هذه العملية بالأنسلال Diapedesis.

Steps of the Inflammatory Response

The inflammatory response is a body's second line of defense against invasion by pathogens. Why is it important that clotting factors from the circulatory system have access to the injured area?



(شكل - 1) يوضح التهاب

4 - ابتلاع أو التهام وقتل المكروبات :

بعد وصول العدلات الى موقع الإصابة فإنها تبدأ بعملية البلعمة Phagocytosis بالاشتراك مع خلايا البلاعم الثابتة Fixed أو المقيمة.

5 - تليف وإصلاح النسيج المتضرر :

يتم خلال الاستجابة الالتهابية إطلاق عدد من الوسائط الخلوية مثل عامل تحوير النمو Transforming growth Factor β (TGF β) الذي يعمل على تحديد الاستجابة الالتهابية من خلال تأثير على الأرومات الليفية Fibroblast وتجمعها في موضع النسيج الملتهب والمضرر والتي تعمل على تكوين الكولاجين وإصلاح النسيج المتضرر.

أما أهم الوسائط الالتهابية التي لها دور في تطور الاستجابة الالتهابية هي : $TN\alpha$, IL-6, IL-1 التي تطلقها خلايا البلاعم الثابتة بعد تعرضها للمستضد الغريب، حيث تعمل هذه الوسائط على تحفيز ظهور أو تعبير جزيئات الالتصاق على سطوح الخلايا الأندوثيلية، كما أنها تعد عوامل جذب كيميائية تجذب العدلات، كما يعمل $TN\alpha$ على إتلاف خلايا النسيج الملتهب نفسها إضافة الى دور

بعض الأنزيمات. مثل Proteases التي تطلقها العدلات في مواجهة المستضدات الغريبة. في أحداث التلف للنسيج.

وخلال الاستجابة الحادة تنتشط أربعة أنظمة أنزيمية :

1 - نظام الكاينين Kinin System.

2 - نظام التجلط Clotting System.

3 - نظام التحلل الليفي Fibrinolytic system.

4 - نظام المتمم Complement system.

يتكون خلال نظام الكاينين عامل Bradykinin الذي يزيد من نفاذية الأوعية الدموية والترشيح الوعائي والمسؤول عن الشعور بالألم.

أما في نظام التجلط فسوف تتكون خثرة Clot. في موضع القطع فيتوقف نزيف الأوعية الدموية المقطوعة. وفي نظام التحلل الليفي يتم إنتاج بعض العوامل مثل Plasmin الذي يعمل على جذب العدلات وتحفيز نظام المتمم.

وعندما يتحفز نظام المتمم تنتج مجموعة أخرى من الوسائط الالتهابية مثل C5a, C4a, C3a والتي تعمل بشكل عوامل جذب كيميائية لخلايا العدلات والخلايا الوحيدة وزيادة نفاذية الأوعية الدموية. ومن أهم نتائج الاستجابة الالتهابية الحادة :

1 - القضاء على مسبب الالتهاب.

2 - تلف الأنسجة الملتهبة بفعل TNf α وأنزيمات التحلل المائي مثل أنزيم Proteases .

3 - تكوين القيم Pus والذي هو سائل لزج يحتوي على الخلايا الميتة (خلايا النسيج التالف والعدلات الميتة).

4 - الحمى .

5 - زيادة إنتاج خلايا الدم البيض من قبل نقي العظم بفعل عامل تحفيز المستعمرات (CSF) Colony stimulating factor .

6 - زيادة إنتاج بروتينات الطور الحاد Acute phase - protein من قبل الخلايا الكبدية حيث تزداد في الاستجابة الالتهابية نسبة إنتاجية بحدود (100 - 1000) مرة، حيث تعمل على تنشيط نظام المتمم وتحفيز عملية البلعمة.

7 - إعادة إصلاح الأنسجة المتضررة بفعل الكولاجين المنتج من الأرومات الليفية.

وتشمل النقاط (4، 5، 6) بحصول استجابة التهابية جهازية Systemic Inflammation والتي تتبع الاستجابة الموضعية. والتي تؤدي أيضاً الى فقدان الشهية وضعف البدن.

الحمى Fever :

أن درجة حرارة الجسم الاعتيادية هي بحدود (36.8 ± 0.4) وهذه الدرجة تزد بفعل مجموعة من العوامل والتي تسمى Pyrogen والتي من شأنها أن ترفع درجة حرارة الجسم وتكون هذه العوامل على نوعين :

1 - عوامل خارجية Exogenous pyrogen : مثل (المكروبات، السموم البكتيرية، (LPS) Lipopolysaccharid الذي يدخل في تركيب جدار الخلية البكتيرية.

2 - العوامل الداخلية Endogenous : وهي التي تنشأ من خلايا الجسم (خلايا البلاعم، Monocytes ، Neutrophil) مثل IL-1 ، IL-6 ، TNf α ، INF α ، بعد إنتاج هذه الوسائط فإنها تنتقل عبر جهاز الدوران وتصل الى المراكز الحرارية في منطقة تحت المهاد Hypothalamus في الدماغ وتعمل على رفع درجة حرارة الجسم.

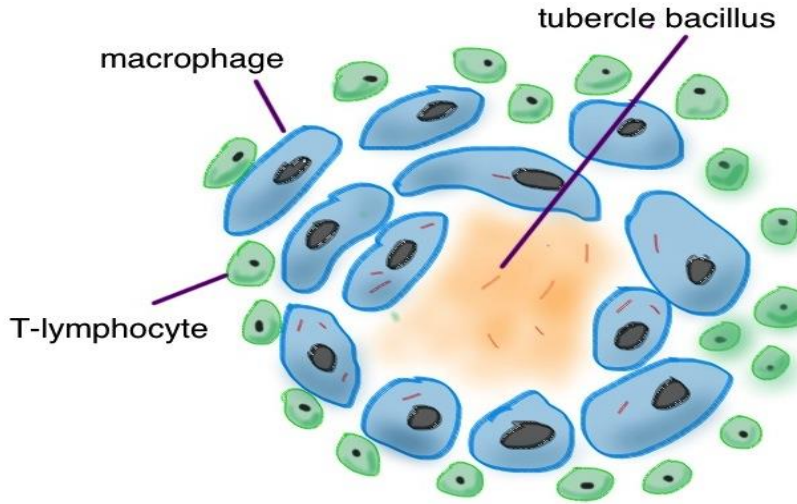
الالتهابات المزمن Chronic Inflammation :

أن استمرار وجود المستضد الغريب في النسيج يؤدي الى استمرار تحفيز الجهاز المناعي ضده، لذا تسمى الاستجابة الالتهابية التي تمتد لفترة طويلة بالالتهاب المزمن Chronic Inflammation . وتظهر الاستجابة الالتهابية المزمنة في العديد من أمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases مثل روماتيزم المفاصل وذلك بسبب تحول المستضد الذاتي الى مستضد يحفز الاستجابة المناعية بصورة مستمرة.

تسبب بكتريا Mycobacterium leprae مرض الجذام Leprosy ، تتجمع أعداد كثيرة من البلاعم وخلايا T اللمفاوية في موضع وجود البكتريا في الجلد، حيث تطلق البلاعم والخلايا اللمفاوية عدد من الوسائط مصل INF α الذي يحفز خلايا البلاعم ويزيد من تعبير جزيئات NHCII على سطحها وتزداد نسبة إنتاجها من الوسائط الخلوية وتزداد فعاليتها الالتهامية ضد البكتريا المهاجمة وهذه العوامل تساعد في عملية تقديم المستضد من خلال MHCII وتحث عملية قتل البكتريا. إلا أنه في مرض الجذام فإن البكتريا لا تقتل ولا تتم إزالتها من قبل خلايا البلاعم بل تبقى داخل الخلايا البلعمية والسبب في ذلك غير معروف، ونتيجة لذلك تتجمع أعداد كثيرة من البلاعم والخلايا اللمفاوية حول خلايا البلاعم الحاوية على البكتريا غير المقتولة. ويمكن لبعض البلاعم أن تتحد مع بعضها لتكوين

الخلايا العملاقة Giant cells وخلايا Epithelioid ويسمى هذا التجمع بالتحبب Granuloma (شكل - 2).

ويبين الشكل أن التحبب يمتلك محور مركزي عبارة عن الخلايا البلاعم المصابة وخلايا محيطية عبارة عن خلايا T غالبة يحملها للواسم السطحي CD_4^+ .



(شكل - 2) يوضح التحبب Granuloma

ومثال آخر على الالتهاب المزمن هو مرض التدرن الرئوي (السل) Tuberculosis (TB) والذي تسببه بكتريا Mycobacterium tuberculeset ، تبث خلايا البلاعم البكتريا حتى تقوم بتقديمها الى خلايا Th، حيث تستجيب خلايا Th وتفرز TNf و $INF\alpha$ (الأنترفيرون كاما). إلا أن الخلايا البلعمية تفشل في قتل البكتريا وذلك لكون البكتريا محاطة بغلاف شمعي Waxy Coat الذي يجعل البكتريا غير متأثرة بانزيمات الخلايا البلعمية كما تقوم البكتريا بأفراز أنزيم Catalase الذي يمنع الخلايا البلعمية من قتل البكتريا. لذلك عملية تحفيز خلايا T مستمرة من قبل خلايا البلاعم وبذلك تكون هنالك استجابة مناعية مستمرة.

وتتطور الإصابة عند الأشخاص المصابين بالتدرن (السل) الى التحبب Granuloma إذ أن بفعل الأنترفيرون كاما ($IFN-\gamma$) والذي يسمى أيضاً الأنترفيرون المناعي تتحول البلاعم الى خلايا العملاقة Giant cells. والتحبب في الرئة يسبب التكيف Cavitation، ويحتوي بصاق الشخص المصاب على المواد المتخثرة والبكتريا وبذلك تنتقل العدوى من المصابين الى السليمين.

استجابة الطور الحاد Acut phase response :

كما تم ذكره في موضوع الاستجابة الالتهابات الحادة والموضعية أن هنالك استجابة جهازية Systemic response والتي تسمى أيضاً بالاستجابة الطور الحاد تتبع الاستجابة الموضعية، نتيجة

لأفرز IL-1, IK-6, TNf- α من قبل الخلايا البلعمية، حيث تطرح هذه الوسائط الى مجرى الدم وتصل الى أعضاء أخرى.

تستجيب خلايا الكبد الى هذه الوسائط المنتجة من خلايا البلاعم بزيادة إنتاجها من بروتينات تتواجد في المصل تسمى بروتينات الطور الحاد Acute phase response . ومن أهم هذه البروتينات هو C-reactive protein (CRP) حيث يتم الاعتماد على تركيز هذا البروتين في التحليلات المختبرية، إذ يزداد تركيز هذا البروتين بحدود (100 - 100) مرة خلال وجود الالتهاب أو الإصابة Infection مقارنة بالحالة الطبيعية يرتبط CRP مع المسبب المرضي ثم يقوم بتحفيز أحد مسالك نظام المتمم وهو المسلك اللكتيني Lectin pathway . ومن الأعراض الجانبية الناتجة من زيادة تركيز بروتينات الطور الحاد هي زيادة لزوجة الدم والتي يتم قياسها مختبرياً من خلال قياس عامل ترسب كريات الدم الحمر (ESR) Erythrocyte sedimentation rate والذي يعد مؤشراً آخر على حصول الإصابة Infection ، أن قياس (ESR) سهل إلا أن ارتفاعه يحتاج الى وقت طويل أما (CRP) فإن مستوياته ترتفع بشكل أسرع من (ESR) لذا يعد هو الاختبار المعتمد حالياً كدلالة على حصول التهاب.

وتبين لاحقاً وجود علاقة ما بين (CRP) وأمراض القلب حيث وجد أن زيادة تركيز (CRP) تعتبر كمؤشر لحصول أزمة قلبية لدى الأشخاص المهددين بها.

استجابة الطور الحاد (APR) Acute phase Response أو الاستجابة الجهازية Systemic response :

في حالة عدم قدرة الاستجابة الالتهابية الحادة Acute inflammatory response على إزالة مسببات المرضية تزداد أعداد اللاع والعدلات في موضع هذه الاستجابة وتزداد نسبة إفرازها من الوسائط الخلوية والتي سوف تنتقل عن طريق البلازما لتؤثر على أعضاء أخرى في الجسم وبشكل خاص على الدماغ مما يؤدي الى رفع درجة الحرارة الجسم من خلال تحفيز المراكز الحرارية في منطقة تحت المهاد كما ذكرنا في المحاضرات السابقة كما يتأثر الكبد بهذه الوسائط مما يحفز على إنتاج مجموعة من البروتينات التي تسمى بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins (APP) كما نتج خلايا الكبد بروتينات المتمم.

يتم تحفيز خلايا الكبد بواسطة IL-6 على إنتاج بروتينات الطور الحاد وبروتينات المتمم، حيث تصنع هذه البروتينات في الحالات الطبيعية بمعدلات ثابتة، إلا أن مستوياتها ترتفع أثناء الالتهاب لدورها في مواجهة الممرضات لذلك تسمى هذه البروتينات بالبروتينات الموجبة Postive proteins

(ارتفاع مستوياتها أثناء الالتهاب). في حين توجد بروتينات في البلازما تنخفض مستوياتها أثناء الالتهاب لذلك تسمى بالبروتينات السالبة Negative proteins مثل الألبومين Albumin و Transferrin . أن السبب في تناقص مستويات هذه البروتينات هو لفسح المجال للخلايا الكبدية في إنتاج بروتينات الطور الحاد (APP).

أن دور بروتينات الطور الحاد أثناء الالتهاب يتمثل بـ :

- 1 - المعادلة المباشرة لعوامل أو مسببات الالتهاب.
 - 2 - خفض الضرر الحاصل في النسيج أثناء الالتهاب.
 - 3 - المساعدة في إصلاح وإعادة بناء الأنسجة المدمرة.
- ب - البروتينات التي ترتفع مستوياتها بمعدل (100 – 1000 fold) :
- 1 - C – reactive protein (CRP) :

ويعد أحد الأنواع التقليدية لبروتينات الطور الحادة اكتشفه العالم فرانسيس عام 1930 سمي بهذا الاسم لقدرته على الارتباط مع بروتين متعدد السكريد C-Polysaccharide الداخل في تركيب غلاف البكتريا السالبة الصبغة كرام Gr-ve مثل بكتريا Streptococcus pneumoniae .

ترتفع مستويات هذا البروتين عند الإصابة بالجروح والحروق وفي حالة الأمراض الالتهابية والأمراض السرطانية كما وترتفع مستوياته عند ممارسة الرياضة العنيفة وعند الولادة إلا أن الارتفاع يكون طفيف وكذلك ترتفع مستوياته في حالة الإصابة بالاكتهاب النفسي.

تصل قمة تزايد هذا البروتين خلال (72) ساعة ثم يحصل انخفاض سريع في مستواه بعد إزالة العامل المسبب وهذا ما يجعل منه ذا دلالة تشخيصية مهمة، كما أن له دور في تنشيط نظام المتمم في المسلك الكليتين لقدرته على الارتباط مع السكريات، كما يعد CRP أحد عوامل اللابسة لارتباطه مع الجزيئات السطحية للبروتينات على سطوح الممرضات مما يسهل ابتلاعها كما أنه يسهل عملية التسمم المتواسط بالخلايا Cell-mediated Cytotoxicity لذا يعد CRP أحد المكونات المؤثرة على الاستجابة المناعية كما أن له دور في تضخيم هذه الاستجابة.

تصنف بروتينات الطور الحاد على أساس الزيادة في مستويات إنتاجها الى صنفين :

أ - البروتينات التي تزداد بمعدل (1.5 – 5 fold) وتضم :

1 - Fibrinogen :

هو عبارة عن بروتين سكري Glycoprotein ويمثل العامل الأساس لتجلط الدم ويجزأ بفعل Thrombin ليكون الليفين Fibrin المكون للخرثرة. يتناقص تركيز Fibrinogen عند حصول جلطة وعائية وفي المصابين بأمراض الكبد والمصابين بالتخثر الوراثي. أن تكون الخرثرة (خرثرة الليفين Fibrin clot) قد تقيد وقد تضر في نفس الوقت فمن جهة تمنع انتشار المرض وبذلك تحمي الجسم من فعله ومن جهة أخرى فقد تحمي الممرض من الآليات الدفاعية المناعية.

: Haptoglobin – 2

بروتين ينتج من الخلايا الكبدية وظيفته الأساسية الارتباط مع الحديد المتحرر من الهيموكلوبين الناتج من تحلل الدم. عند ارتباطه مع الهيموكلوبين يتكون معقد يتم إزالة من قبل الخلايا البلعمية ثم يعاد امتصاص الحديد من قبل الكبد. أن أهمية ارتباط Haptoglobin بالحديد يسبب يتناقص هذا العنصر والذي تحتاجه الخلية البكتيرية للنمو والتكاثر.

: α – acid glycoprotein – 3

بروتين ينتج من خلايا الكبد وظيفته يشبط عمل البروجيسترون Progesterone . ترتفع مستوياته عند الإصابة الالتهابية مثل الروماتيزم (RA) وداء الذئب الأحمراري (SLE) وعند الأشخاص المصابين بتقرح القولون Ulcerative Colitis .

: (MBP) Mannose – binding protein – 4

وهو بروتين الارتباط بالمانوز له القدرة على الارتباط بسكر المانوز الموجود على سطوح الممرضات ويساعد البلاعم على تمييز الممرض وابتلاعه ويعد بهذا عامل أبسنة (Opsoninf.) كما له دور في تنشيط المسلك اللكتين لنظام المتمم.

: (SAA) Serum amyloid A – 5

بروتين يساعد على تنقية النسيج من الكوليسترول المتراكم من المخلفات الخلوية كما أن له دور في تثبيط نشاط الصفيحات.

: α 1- antitrypsin – 6

أن لهذا العامل فعل مضاد لفعل الأنزيمات الحالة في الخلايا العدلة مثل أنزيم Elastase الذي يسبب تلف مادة Elastine الداخلة في تركيب نسيج الرئة. لذا عند نقص بروتين $\alpha 1$ - antitrypsin عندها يتعرض الأشخاص الى حالات من الأزمات الرئوية.

7 - $\alpha 1$ - antichymotrypsin :

يثبط فعل Cathepsin-G (الكاثبسين هي أنزيمات محللة للبروتينات تتواجد ضمن الجسيمات الداخلية Endosome في الخلايا المقدمة للمستضدات (APC) ولهذه الأنزيمات دور مهم في تهيئة قطع بروتينية من البروتين المتحلل ضمن الخلية المقدمة للمستضد وله دور في ربط هذه القطع مع جزيئة (MHCII).

8 - Caerulopasmini :

بروتين ينتج من قبل خلايا الكبد ترتفع مستوياته عند الإصابة بالتهاب له القدرة على كسح جذور الأكسدة Oxide redical ويمنع الأكسدة الذاتية للدهون.

الجزيئات التمييزية في المناعة المتأصلة Pattern Recognition Molecules:

عند تمكن المكروبات من اختراق الخط الدفاعي الأول للجسم (الحواز) عندها يبدأ الخط الدفاعي الثاني بالتصدي للمكروب وهو في ذات الوقت يمثل الخط الدفاعي الغير النوعي أو المناعة المتأصلة، والاستجابة المناعية هنا تكون سريعة وقد تتمكن من تدمير المكروب المهاجم دون الحاجة الى تفعيل الخط الدفاعي الثالث والمتمثل بالمناعة النوعية أو المكتسبة. وتمتلك المناعة المتأصلة آليات دفاعية تتمثل بالاستجابة الالتهابية واستجابة الطور الحاد وعملية البلعمة.

ولكي تتم الاستجابة المناعية المتأصلة لابد من وجود جزيئات تتمكن فيها خلايا الجسم من تمييز المكروبات لذلك سميت هذه الجزيئات بالجزيئات التمييزية Pattern Recognition وتكون على أنواع :

1 - الجزيئات التمييزية الحرة في الأوساط السائلة :

مثل هذه الجزيئات هي جزيئة Collectins وسمي بهذا الأسم لكونه مكون من جزيئين منطقة شبيهة بالكولاجين (Collagen - like - region) Collagen ويمثل موقع الارتباط مع الخلايا البلعمية ومكونات المتمم ومنطقة Lactin (Lactin R.) ويمثل موقع الارتباط مع السكر الموجود في جسم المكروب.

نوع السكر الداخل في تركيب الغلاف السطحي للمكروبات هو سكر المانوز Mannose والذي يعتبر سكر خماسي وهذا النوع من السكريات لا يدخل في تركيب خلايا اللبائن لذا عند دخول المكروب وارتباط موقع اللكتين Lectin مع جزيئة سكر المانوز فتميز على أنها جسم غريب وترتبط جزيئة الكوتاجين مع مكونات المناعة المتأصلة المتمثل بالخلايا البلعمية أو تقوم بتنشيط المتمم (مسلك اللكتين) الذي يعمل على تكوين المعقد المداهم الذي يقتل المكروب.

2 - الجزيئات التمييزية المرتبطة مع الخلايا (PRRs) Pattern recognition receptors :

وتشمل مجموعة من المستقبلات موجودة على سطوح خلايا المناعية المتأصلة يمكنها تمييز مستضدات موجودة على سطح الممرض وتسمى Pathogen – associated molecular patterns (PAMPs) وهذه مستقبلات المناعة المتأصلة والتي تختلف عن مستقبلات المناعة النوعية أو المكتسبة والمتمثلة بمستقبلات خلايا B وخلايا T . وتشمل (PAMPs) عدة أنواع :

1 - مستقبلات Toll – like receptors .

2 - مستقبلات الكسح Scavenger receptors .

وترتبط هذه المستقبلات مع الجزيئات الموجودة على سطح المكروب والتي هي عبارة عن حوامض أمينية وبروتينات دهينة وبعض أنواع متعدد السكريات، عند ارتباط مستقبلات الكسح مع الممرض فإن ذلك يؤدي الى معادلة الممرض وابتلاعه وقيادة الخلية نحو الموت المبرمج Apoptosis أو يسمى Programmed death .

3 - المؤبسنات Opsonins مثل C3b و IgG

معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) Major Histocompatibility complex

هي مجموعة من المستضدات التي لها علاقة وأهمية في عملية زرع الأعضاء وأحداث الاستجابة المناعية كما أنها تعتبر هوية للفرد.

تمتلك كل اللبائن وبعض أنواع الطيور وبعض البرمائيات والأسماك معقد التوافق النسيجي، وتختلف تسمية هذا المعقد باختلاف الكائنات الحية، ففي الفأر يسمى H-2 وهو المستضد رقم (2) الذي تم دراسته في عملية زرع الأعضاء والذي يتواجد على سطح خلايا الدم البيضاء، ويسمى في الإنسان بـ HLA وهو مختصر Human Leukocyte Antigen .

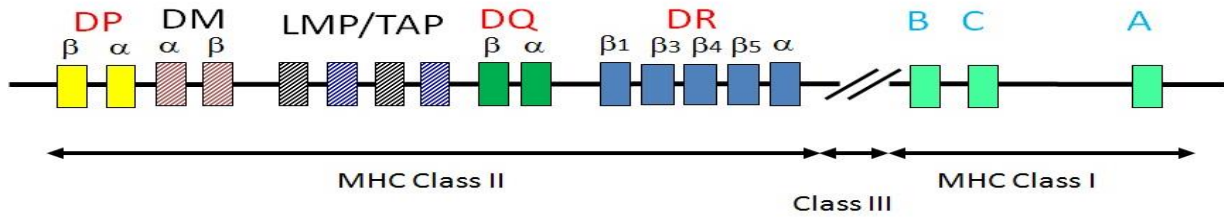
تقع الجينات المشفرة لهذه المستضدات على الذراع القصير (Short arm) للكروموسوم السابع عشر في الفأر أما في الإنسان فتقع على الذراع القصير للكروموسوم السادس.

ويضم نظام أو معقد HLA ثلاث أصناف :

- (له علاقة بعملية زرع الأعضاء) HLA class I
- (له أهمية في الاستجابة المناعية) HLA class II
- (له علاقة ببروتينات المتمم) HLA class III

وتعد جينات الصنف الثاني هي الأقرب الى منطقة Centromene من الكروموسوم حسب

الخارطة الجينية التالية :



مستضدات الصنف الأول HLA Class I :

وهي عبارة عن بروتينات سكرية Glycoprotein يشفر لها من قبل ثلاثة مواقع جينية وهي A و C و B . أن عدد الجينات الواقعة ضمن منطقة الصنف الأول بحدود (17) جين إلا أنه ليس جميعها فعالة، حيث أن المواقع A و C و B هي الجينات الفعالة أما الجين غير الفعال فيسمى بالجين الكاذب Pseudoene.

ويمتلك ل جين حالة من تعدد الأشكال الوراثية (Polymorphism) (الجين يعبر عن نفسه بأكثر من اليل فينتج عن ذلك بروتينات تختلف الواحدة عن الأخرى بترتيب حامض أميني واحد أو أكثر). وبسبب ظاهرة تعدد الأشكال الوراثية لمستضدات هذا الصنف فإن ذلك يعقد عملية زرع الأعضاء والأنسجة لأهمية مستضدات الصنف الأول بهذه العملية.

يمتلك الموقع A العديد من الحالات تعدد الأشكال الوراثية بحيث يمكن أن يشفر الى (100) نوع من المستضدات وكذلك الموقع C والموقع B. ويعطى لكل مستضد رقم مثلاً A₁, A₂, C₇, C₁₁, B₁₂ وهكذا.

يمتلك الموقع A 20 اليل

والموقع B فيه 50 اليل

أما الموقع C ففيه 10 اليلات

أما التوزيع النسيجي لمستضدات الصنف الأول فهي تتواجد على سطح كل خلية تمتلك نواة ويستثنى من هذه القاعدة الخلايا العصبية حيث أن سطحها خالي من المستضدات أما كريات الدم الحمر فهي لا تمتلك هذه المستضدات.

التركيب الجزيئي لمستضدات الصنف الأول :

تتكون جزيئة مستضد الصنف الأول (HLA class I) من مسلسلتين ثقيلة Hary chain وتسمى α (ألفا) والثانية خفيفة Light chain وتسمى β (بيتا).

السلسلة الثقيلة Hary chain :

عبارة عن بروتين سكري Glycoprotein وزنها الجزيئي حوالي (45) كيلو دالتون وتمتلك هذه السلسلة حالة تعدد الأشكال الوراثية (Poly morphism). تقسم هذه السلسلة الى ثلاث مناطق :

1 - منطقة واقعة خارج الخلية Extracellular region وهي بدورها مقسمة الى ثلاث مناطق ($\alpha 1$ ، $\alpha 2$ ، $\alpha 3$) وتسمى كل منطقة بـ Domain.

2 - المنطقة الثانية هي التي تخترق الغشاء البلازمي للخلية أي واقعة ضمن الغشاء وتسمى Transmembrane region.

3 - الثالثة واقعة ضمن يتوبلازم الخلية وتسمى منطقة الذيل السائتو بلازمي Cytoplasmic tail region.

وتظهر الـ $\alpha 1$ Domain حالة تعدد الأشكال الوراثية وبدرجة عالية وأقل منها $\alpha 2$ أما $\alpha 3$ فتكاد تكون متماثلة.

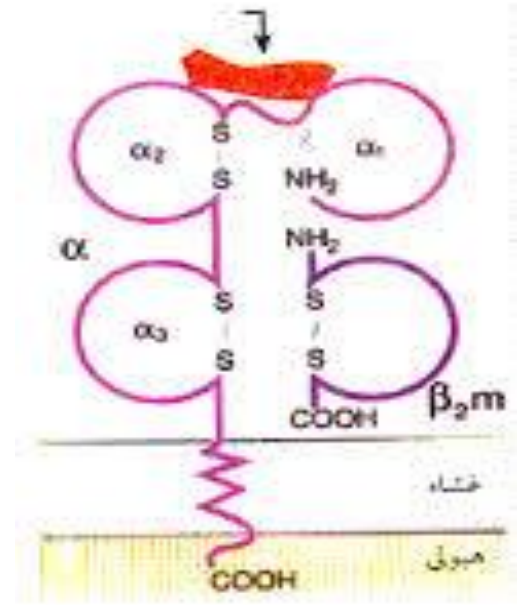
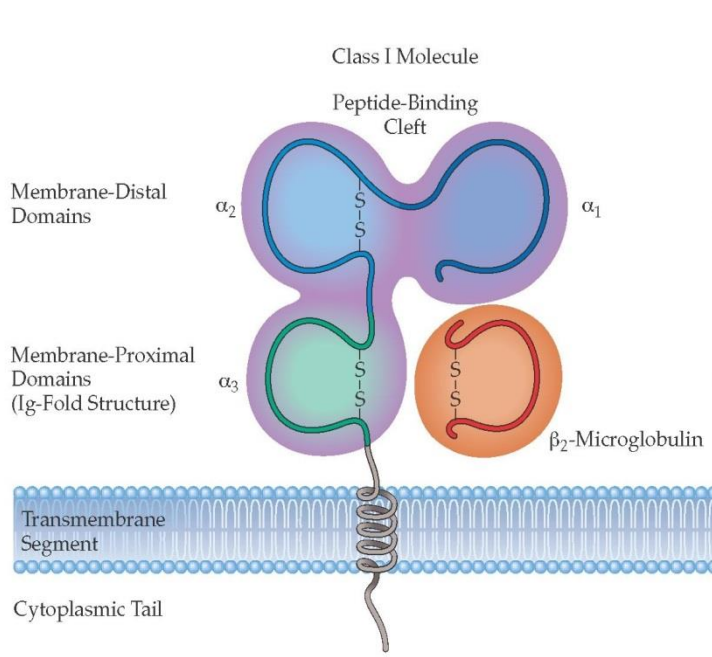
السلسلة الخفيفة وتسمى β_2 Micoglobulin ($\beta_2 M$) :

سميت β_2 Micoglobulin وذلك لتشابه تركيبها مع تركيب الكلوبولينات المناعية أو الأضداد (Ig or Ab) لذلك تعد إحدى عناصر عائلة الكلوبولينات المناعية.

أن السلسلة $\beta_2 M$ عبارة أيضاً عن بروتين سكري وزنها الجزيئي (12) كيلو دالتون ولا تمتلك هذه السلسلة حالة تعدد الأشكال الوراثية على الأقل في الإنسان. وهي مكونة من Domain واحدة تقع خارج الخلية ولا تخترق الغشاء البلازمي.

أن وجود السلسلة β ضروري لوظيفة HLA class I حيث أنها مع السلسلة α تكون الأخدود الذي تستقر فيه المحددات المستضدية (Epitops) العائدة للمستضد الغريب، وعندما تفقد β من المستضد (HLA class I Ag) فإن ذلك يؤدي الى تحويل الخلية الى خلية ورمية (Tumor cell)، كما أن هذه السلسلة غير مرتبطة مع السلسلة α بأي ارتباط تساهمي مما يسهل عملية فقدانها في بعض الأحيان (شكل - 1).

أما السيطرة الوراثية لهذه السلسلة فتكون واقعة على الكروموسوم رقم (15) وليس، كما هو الحال مع السلسلة α .



(شكل - 1) يوضح التركيب الجزيئي لمستضد الصنف الأول HLA -I

مستضدات الصنف الثاني HLA class II Ags :

تعد الجينات التي تشفر لمستضدات هذا الصنف هي الأقرب الى Centromere والموقع الذي يشفر لهذه المستضدات هو الموقع D والذي يضم مجموعة من المواقع الثانوية (Subregions) وهي (D_Q, D_R, D_P, D_N, D_O) إلا أن D_P, D_R, D_Q هي المواقع الفعالة والمشفرة لمستضدات الصنف الثاني أما البقية فتعد بشكل جينات كاذبة.

أما التوزيع النسيجي للصنف الثاني فهو يختلف عنه في الصنف الأول فهي موجودة بصورة عامة على سطوح الخلايا التي تشترك في الاستجابة المناعية مثل خلايا Macrophages وخلايا لانكرهانز وعلى سطوح خلايا T المحفزة فقط وعلى سطوح خلايا B الناضجة (Nature) كما تتواجد على سطوح خلايا أخرى غير مناعية مثل البطانية Endothelial cells .

التركيب الجزيئي لمستضدات الصنف الثاني HLA class II Ags :

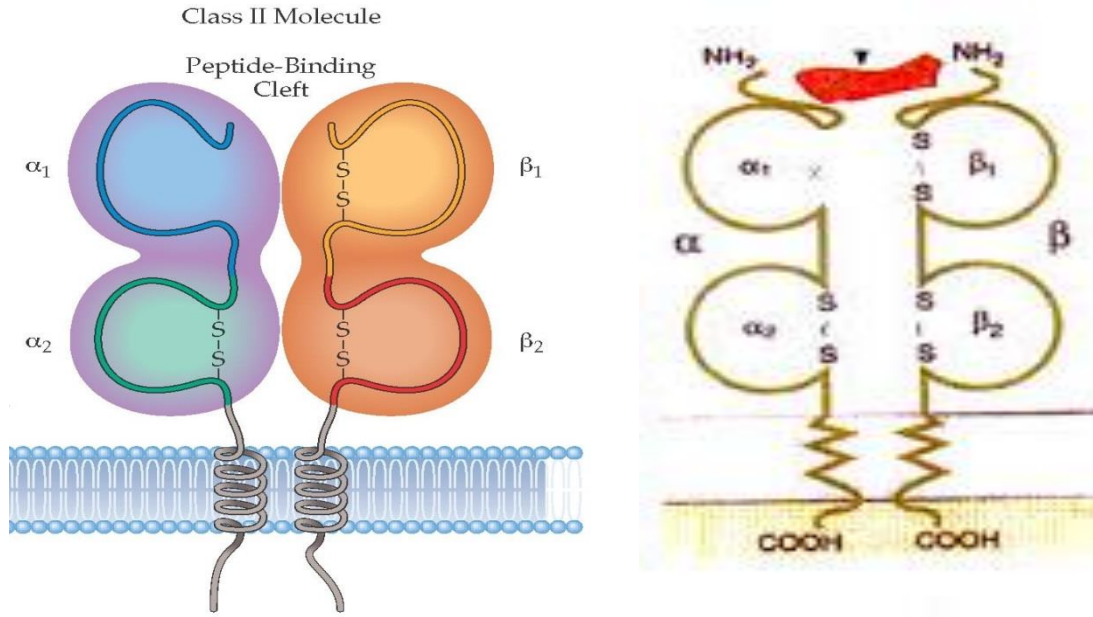
تظهر مستضدات الصنف الثاني مؤلفة من سلسلتين α و β السلسلة α هي السلسلة الثقيلة وزنها الجزيئي بحدود (33 - 35) كيلو دالتون، أما السلسلة β فهي السلسلة الخفيفة وذات وزن جزيئي (26 - 29) كيلو دالتون. وتظهر كلا السلسلتين مقسمة نفس تقسيم السلسلة α في مستضدات الصنف الأول : (الشكل - 2)

1 - منطقة الخارجية Extracellular region .

2 - منطقة ضمن الغشاء أو مختربة للغشاء Tran membrane region .

3 - ومنطقة الذيل السائتو بلازمي Cytoplasmic Tail region .

إلا أنه في المنطقة الخارجية تظهر فيها السلسلتين (α و β) متكونة من اثنان من Domain وليس ثلاثة كما في الصنف الأول، كما تظهر كلا السلسلتين α و β حالة تعدد الأشكال الوراثية، والمسؤول عن هذه الظاهرة Domain رقم (1) في كلا السلسلتين أي α_1 و β_1 أما α_2 و β_2 فهي متماثلة.



(شكل - 2) يوضح التركيب الجزيئي لمستضد الصنف الثاني HLA - II

مستضدات الصنف الثالث HLA class III Ags :

وتتضمن جينات لها أهمية من ناحية السيطرة الوراثية على بروتينات نظام المتمم Complement

مثل (C₂ , C₄ , Properdin factor , FB).

أهمية مستضدات (MHC) (HLA) :

1 - من أهم وظائف MHC هي تحفيز الاستجابة المناعية، توجد ثلاث خلايا تشترك في الاستجابة المناعية.

1 - الخلايا المقدمة للمستضدات (APC).

2 - خلايا T اللمفاوي.

3 - خلايا B اللمفاوي.

تلعب هذه الخلايا دوراً مهماً في الاستجابة المناعية وبشكل خاص خلايا T حيث تستطيع هذه الخلايا (وخصوصاً Th و Tc) التمييز ما بين المستضدات الغريبة والمستضدات الشخصية. حتى تستجيب خلايا T يجب أن تحفز والذي يقوم بتحفيزها هو المستضد الغريب، لكن المستضد الغريب بحد ذاته غير قادر على تحفيزها إلا تم ترافقه مع مستضدات معقد التوافق النسيجي الأعظم (MHC) حيث يستقر (Ag) المستضد ضمن أهدود في جزيئة (MHC) والمتواجد على سطوح الخلايا (APC) الخلايا المقدمة للمستضدات والتي تقوم لتأكيد اتصال خلايا T مع Ag الغريب لكي تتحفز ضده وهذا ما يسمى بالحصر Restriction عندما تتحفز خلايا T تبدأ بأطلاق الوسائط الخلوية التي تؤثر على خلايا B لكي تبدأ بإنتاج الأضداد (Abs) .

تمتلك خلايا T المساعدة T-helper (Th) مستلم (مثل بكتريا) للمستضد الغريب (TcR) ومستلم خاص بـ MHC II وهو CD₄. أما خلايا T السمية Tcytotoxic (Tc) فهي تمتلك مستلم خاص بالمستضد الغريب أيضاً (مثل فايروسات) ومستلم خاص بـ MHC I وهو CD₈.

2 - السيطرة الوراثية على الاستجابة المناعة، حيث يوجد اعتقاد أن جينات السطيرة المناعية (Ir) واقعة ضمن منطقة MHC class II.

3 - تمنح مستضدات MHC الكائن عطرأ معيناً لا يستطيع تمييزه إلا الجنس المغاير وبهذا يظهر أهمية MHC في السيطرة على سلوك التزاوج وهذا ما يسمى بالتماثل التمييزي.

4 - زرع الأعضاء والأنسجة Transplantation من أكثر الأمور أهمية هو عملية زراعة الأعضاء حيث أن عملية الزرع مصيرها النجاح عندما يكون هناك توافق أو تطابق في مستضدات MHC ما بين الشخص الواهب donor والشخص المسلمم Recipient ، وحتى تنجح عملية الزرع فإن نسبة تطابق MHC يجب أن تكون أكثر من (50%). لذلك يفضل أن يكون الزرع بين الأخوة والأقارب والتوائم.

وعادة يتم التحري عن مدى تطابق مستضدات MHC من الصنف الأول (MHC I).

5 - تحديد البنية الشرعية Identifying of palernuty يمتلك كل فرد نمط معين من MHC الذي تميزه عن الأفراد الآخرين بحيث لا يوجد تطابق (100%) في هذه المستضدات بين أي فردين عدا التوائم المتماثلة وذلك بسبب ظاهرة تعدد الأشكال الوراثية، لذا تعد هذه المستضدات بشكل هوية للفرد.

أن (50%) من MHC يحصل عليها الفرد من الأب و(50%) منها يحصل عليها من الأم حيث أن طريقة توارثها تكون سيادة مشتركة Co – dominantly لذلك تستخدم هذه المستضدات للكشف عن البنية الشرعية، كما أن توفر التقنيات المختبرية مما يسهل عملية الكشف عنها مختبرياً ومن هذه التقنيات هي تقنية Microcytotoxicity.

6 - علاقة NHC (HLA) ببعض الأمراض : Corelation between MHC & diseases : أظهرت الدراسات وجود علاقة بين بعض مستضدات HLA في الإنسان وأصابته ببعض الأمراض وبشكل خاص أمراض المناعة الذاتية مثل مرض التهاب المفاصل Rheumatoid arthritis حيث يترافق مع تكرار المستضد DR₄ ومرض التهاب الفقرات وتقوس الظهر Ankylosing spondylitis ترافق مع تكرار B₂₇ .

كما توجد بعض الفايروسات أو بعض مسببات المرضية تكون مشابهة للمستلمات الخاصة بـ HLA فعند دخول هذه المسببات المرضية ترتبط مع مستضدات HLA وتولد ضدها وضد HLA استجابة مناعية مثل فايروس الحصبة. أو تكون هذه الفايروسات مشابهة لمستضدات HLA نفسها فعند دخولها الجسم فإن الجهاز المناعي لا يميزها على أنها جسم غريب بسبب تشابهها مع أحد المستضدات الشخصية (MHC) وبالتالي تنجح في البقاء داخل الجسم والتسبب بحصول الحالة المرضية وفسرت هذه الحالات استناداً إلى نظرية المحاكاة الجزيئية Molrcular.

نظام المتمم Complement System

تعمل الأضداد (Antibodies) على قتل المكروبات الموجهة ضدها، لكن هذه الأضداد لا تستطيع وحدها أن تقوم بهذا الدور (قتل البكتريا) إذ أنها تحتاج إلى فعالية بعض البروتينات الذائبة في مصل الدم، حيث تعمل هذه البروتينات على أتمام أو تكميل (Complemented) قدرة الأضداد على قتل وتحليل المكروبات المهاجمة، لذلك سميت هذه البروتينات ببروتينات المتمم أو المكمل Complement proteins وسميت بهذا الأسم من قبل العالم Paul Ehrlich.

يتضمن المتمم حوالي (30) ثلاثون بروتيناً بعضها حر والبعض الآخر مرتبط بالجدار Membrane – bounded يتم تصنيع مكونات أو بروتينات المتمم بشكل رئيسي من الخلايا الكبدية Hepatocytes ومن الخلايا التي لها دور في الاستجابة الالتهابية مثل العدلات وخلايا البلاعم والخلايا الوحيدة والخلايا الحمضية. بعض المكونات مثل (C₁) يتم تصنيعها في الخلايا الظهارية

المبطنة للمسلك المعدي المعوي وكذلك تلك المبطنه للمسلك البولي التناسلي وبعض المكونات مثل Factor D يصنع في النسيج الدهني.

سميت مكونا المتمم باشتقاق حرف C من كلمة Complement ثم رمز الى بعض مكونات بالأرقام مثل : $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9$ كما رمز للبعض الآخر بأحرف مثل Factor B , Factor D كما أعطي للبعض الآخر أسماء مثل المكون Homologous Restriction Factor .

يتضمن المتمم ثلاث مسالك :

1 - المسلك التقليدي Classcal Pathway .

2 - المسلك البديل Alternative Pathway .

3 - المسلك اليكيتي Lectin Pathway .

تتشترك بعض مكونات المتمم في جميع المسالك والبعض الآخر يشترك في مسلك واحد دون غيره. C_3 هو المكون الأكثر تركيزاً في المصل ثم يليه C_4 . كل مكونات المتمم حساسة للحرارة وتتلّف عند التسخين المصل بدرجة (56م) ولمدة نصف ساعة، لذلك سمي في بداية اكتشافه المادة الحساسة للحرارة Heat – sensitive material .

تكون بروتينات المتمم في المصل بشكل أنزيمات أولية Proenzyme وتكون دوائر Circulate وغير فعالة Inactive الى حين ابتداء سلسلة التنشيط. وحالما ينشط مسلك ما تبدأ جزيئاته بالأنشطار (Cleaved) الى جزيئين :

1 - جزيئة صغيرة Small fragment ويرمز لها بحرف a .

2 - جزيئة كبيرة Large fragment ويرمز لها بحرف b .

مثلاً عندما يشطر C_3 سيتكون C_3a و C_3b ، يتحرر C_3a الى البلازما أما C_3b فإنها تترسب على سطح الخلية الهدف وترتبط مع المكونات الأخرى للمتمم. تمتلك الجزيئة الكبيرة فعالية أنزيمية بحيث تكون قادرة على شطر الجزيئة التي تليها في المسلك المنشط أما الجزيئة الصغيرة فهي ذات تأثيرات التهابية عندما ينتشط المسلك فأما أن يستمر أو يثبط بفعل عوامل منظمة Regulatory factors، حيث تعمل هذه العوامل على موازنة التفاعل ما بين التنشيط ضد المستضدات الغريبة والتنشيط إزاء المستضدات الشخصية لخلايا المضيف.

تعمل مكونات المتمم بشكل ترادفي أو تتابعي، إذ أن تنشيط أحد مكونات المتمم يؤدي الى تنشيط أحد مكونات المتمم يؤدي الى تنشيط المكون التالي وهكذا بالنسبة الى بقية المكونات، ويسمى هذا النوع من التفاعلات بتفاعل الشلال Cascade – reaction (أي خطوة تؤدي الى خطوة أخرى).

تعمل بروتينات المتمم على تحليل البكتريا والفايروسات وتحفيز عملية البلعمة من خلال عوامل الأُسنة ولها دور في التفاعلات الالتهابية وإزالة المعقدات المناعية وتنشيط الخلايا للمفاوية البائية (B Lymphocytes) – كما أن المتمم على علاقة بأنظمة التجلط Coagulationes sys. والتحلل الليفي Fibrinolytic sys. والكاينين Kinin التي يتم تنشيطها خلال الاستجابة الالتهابية الحادة.

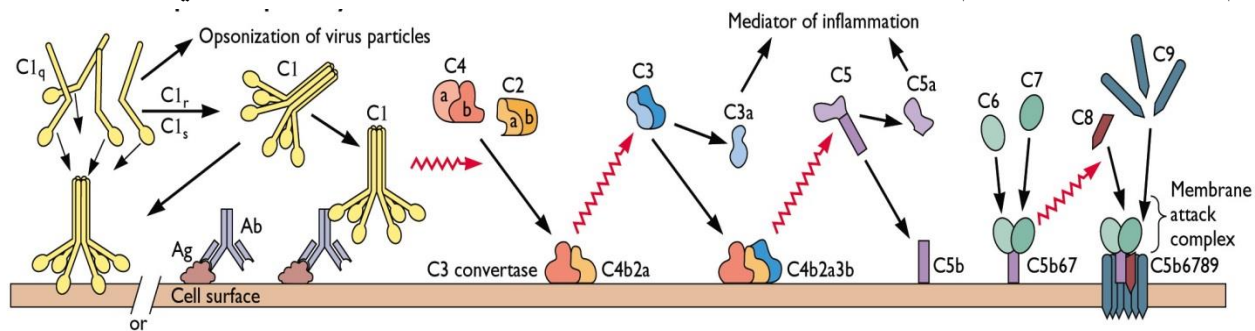
المسلك التقليدي Classical Pathway :

يعد المسلك التقليدي هو أول مسلك تم اكتشافه ومكوناته البروتينية هي : C_1, C_2, C_3 و C_9 . ينتشط هذا المسلك بوجود الأضداد المرتبطة مع المستضدات أي المعقدات الماعية ($Ag + Ab$) Immune complex تتكون الأضداد كأستجابة لوجود مستضد معين وعادة تكون متخصصة لذلك المستضد. وبهذا فإن هذا المسلك ينشط عندما تكون هنالك استجابة مناعية مكتسبة، ويعد الأكثر كفاءة في طرد مسببات المرضية والمعقدات المناعية الذائبة، كما ينتشط هذا المسلك بوجود فايروس HIV-1 (فايروس الأيدز)، الخلايا المتحركة، وعضيات خلوية مثل الماييتوكوندريا وكذلك C-reactive protiens الذي يعد أحد بروتينات الطور الحاد التي تتكون خلال الاستجابة الالتهابية الحادة، حيث يرتبط C-reactive Pr. مع عديد من السكريات الفوسفوكولين Polysaccharide Streptococcus pneumoniae الذي يعبر على سطوح العديد من البكتريا مثل بكتريا Streptococcus pneumoniae الذي يحفز المتمم ضد هذه البكتريا.

تتألف جزيئة C_1 من ثلاث وحدات بروتينية ثانوية C_{1q}, C_{1r}, C_{1s} ويتكون C_{1q} من ست رؤوس كروية (Six plobular head) تمتد منها ست سيقان. يرتبط C_{1q} من المنطقة المخصصة له من Fc region في الجسم المضاد (ضمن المعقد المناعي) إذ أن C_{1q} يرتبط مع جزيئة واحدة من الضد Igm أو جزيئتين من الضد IgG والتي تكون موجودة على بعد (40nm) على سطح الخلية الهدف، وحال ارتباط C_{1q} مع الضد ترتبط جزيئتان من C_1 وجزيئتان من C_{1s} مع $C_{1q} - Ag - Ab$ فيتكون معقد $Ag - Ab + C_{1q2r2s}$.

أن ارتباط C_{1r}, C_{1s} مع C_{1q} شبيهاً برقم (8) ويكون الارتباط متراخي Loose figure eight وتتطلب هذه الخطوة وجود أيونات الكالسيوم Ca^{++} .

يعمل المعقد $Ag - Ab + C_{1q2r2s}$ على شطر C_4 و C_2 ، حيث ينشط C_4 الى C_{4a} الذي يتحرر الى بلازما الدم و C_{4b} الذي يترسب على سطح الخلية البكتيرية ثم ينشط C_2 الى C_{2a} الذي يرتبط مع C_{4b} فيتكون معقد أنزيمي هو C_{4b2a} complex أما C_{2b} فيتحرر الى بلازما الدم. يعمل المعقد C_{4b2a} على شطر C_3 الى C_{3a} و C_{3b} لذلك يسمى هذا المعقد بـ C_3 convertase . يتحرر C_{3a} الى بلازما الدم أما C_{3b} فيرتبط مع C_{4b2a} فيتكون معقد أنزيمي جديد هو C_{4b2a3b} complex . بعض C_{3b} المتكونة من انشطار C_3 تترسب على سطوح الخلايا الهدف (البكتريا) حيث يعد أحد عوامل الأبسنة (Opsonin) التي تسهل عملية البلعمة (Phagocytosis) يعمل C_{4b2a3b} complex على شطر C_5 الى C_{5a} و C_{5b} لذلك يسمى هذا المعقد الأنزيمي بـ C_5 convertase يتحرر C_{5a} الى البلازما أما C_{5b} يرتبط مع سطح الخلية البكتيرية ثم يرتبط مع C_{5b} كل من المكونات C_6 , C_7 لتكوين معقد C_{5b678} الذي يعمل على تكوين قناة صغيرة بقطر $10A^0$ (أنكستروم) في غشاء الخلية الهدف، ثم ترتبط العديد من جزيئات C_q (عدها من 10 - 17 جزيئة) مع المعقد C_{5b678} حيث يسمى هذا المعقد بالمعقد بالمراهم للغشاء (MAC) membrane attack complex حيث يعمل هذا المعقد على زيادة قطر القناة بحدود A^0 (70 الى 100) أنكستروم وتعمل القناة على ثقب الغشاء البلازمي للخلية الهدف ويسبب الضغط الأوزموزي العالي داخل الخلية البكتيرية، يدخل الماء والأيونات (Ca , Na) من خارج الخلية الى داخلها ثم تنتفخ وتتفجر وبالنتيجة يؤدي ذلك الى قتل وتحلل الخلية الهدف ويتم خلال تنشيط المتمم تكوين العديد من المعقدات المداهمة للغشاء (MACs) في آن واحد.



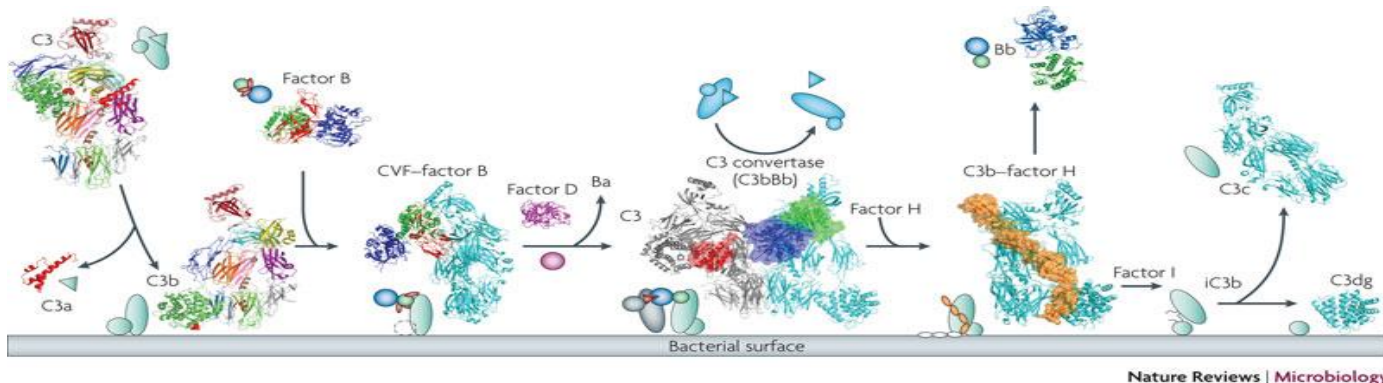
شكل Classical Pathway

المسلك اللكتيني Lectin Pathway :

اللكتين عبارة عن بروتين يرتبط مع الكربوهيدرات. تحتوي منشطات (Activators) هذا المسلك على سكر المانوز الداخل في تركيب البكتريا السالبة لصبغة كرام Gr. - nve. Bac. إضافة الى سكريات أخرى تنشط هذا المسلك مثل الكلوكوز Glucose والفيوكوز Fucose و N-acety glucose

إن جزيئة المانوز المنشطة لهذا المسلك غير موجودة على سطوح خلايا اللبائن لذا قد يعتبر هذا المسلك جزء من عملية التمييز بين ما هو ذاتي وغير ذاتي. وينشط مسلك اللكتين في المراحل الأولى من الإصابات البكتيرية ويعتقد أن له أهمية كبيرة في المراحل الأولى من عمر الطفل (المرحلة ما بين تناقص الأضداد المنقولة من الأم الى الطفل عبر المشيمة أو الحليب ومرحلة تطور النظام المناعي المكتسب للطفل أي عمر ما بين 6 - 18 شهراً).

و حال ارتباط المانوز مع MBL ترتبط مركبات تسمى Mannose associated serin protease يرمز لها MASP-1 و MASP-2 فيتكون معقد (MASP-1,2 + MBL + Mannose) يتشابه MBL وظيفياً مع C_{1q} أما MASP-1 و MASP-2 فهي تتشابه وظيفياً مع C_{1s} و C_{1r} في المسلك التقليدي. يقوم المعقد (MASP-1,2 + MBL + Mannose) بشطر جزيئات C₂ و C₄ ثم تنشط بقية الخطوات وبطريقة مشابهة للمسلك التقليدي والتي تنتهي بتكوين (MAC).



المسلك البديل : Alternative pathway

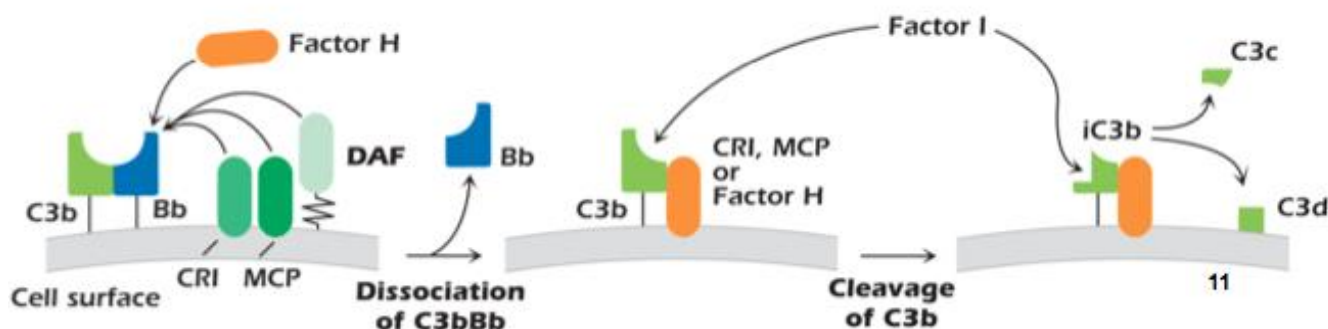
71

وتعد المواد LPS الداخلة في تركيب (Fr. – Ve ba) و (Cr + Ve bac) والبروتين الداخل في تركيب سم أفعى الكوبرا (Cobra Venoum) هي العوامل المنشطة لهذا المسلك (achivators) كذلك تجمع الأضداد والخلايا المنتخرة بأمكانها أن تنشط هذا المسلك.

تختلف بروتينات هذا المسلك عن المسالك الأخرى حيث تتضمن وجود مجموعة من العوامل مثل العامل D (Factor D) الذي يشابه وظيفياً C_{1qrs} والعامل B يزيد من استقرارية بعض الجزيئات العائدة لهذا المسلك ينشط المسلك البديل نتيجة لترسب جزيئات C_{3b} على سطح الخلية الهدف، حيث تتجزأ جزيئة C_3 تلقائياً (Spontaneous cleavage) إلى C_{3a} الذي يطرح إلى البلازما و C_{3b} المترسبة على سطوح الخلايا الهدف تستطيع جزيئة C_{3b} الارتباط مع الكاربوهيدرات الجدارية للخلايا الهدف (بكتريا، فطريات، فايروسات، بعض الطفيليات) وحتى على سطوح خلايا المضيف (Host cell)، حيث أن المسلك البديل يكون في حالة On دائماً ونشاطه مستمر قد يدمر خلايا المضيف نفسها، إلا أن وجود الجزيئات المنظمة Regulatory molecules تقف حائلاً دون استمرار نشاطه وتغلق المسلك وتمنعه من الاستمرار. أما الخلايا الهدف (خلايا الممرضات) فتفتقر إلى تلك الجزيئات المنظمة لذا فإن المسلك ينشط ضدها (شكل - 5) بعد ترسب جزيئة C_{3b} على سطح الخلية الهدف، ترتبط مع عامل موجود في البلازما يسمى Factor B فيتكون C_{3bB} ثم يقوم عامل آخر هو Factor D بشرط B فيتكون Ba يتحرر إلى البلازما وجزيئة Bb ترتبط مع C_{3b} فيتكون معقد أنزيمي C_{3bBb} ، يقوم هذا المعقد الأنزيمي بشرط المزيد من جزيئات C_3 إلى C_{3a} و C_{3b} المترسبة على سطوح الخلايا الهدف. أن الخاصية التي ينفرد بها المسلك البديل هو حلقة التضخيم (Amplification) والتي تنشأ من تولد أعداد كثيرة وضخمة من جزيئات C_{3b} ، وهذا يؤدي إلى تنشيط المسلك في عدة مواقع في آن واحد على سطح الخلية الهدف وزيادة أعداد (MAC) المتكونة على سطح الخلية الهدف.

تعد جزيئة C_{3bBb} والتي تسمى أيضاً (C_2 Convertase) في الحالات الطبيعية جزيئة غير مستقرة إذ تنفصل بسرعة كبيرة عن غشاء الخلية الهدف ولكن بوجود عامل يسمى البروبردين (Properdin) ويسمى أيضاً (Factor – P) يعمل على زيادة استقرارية هذه الجزيئة ويطيل متوسط عمرها half – life لها من (5min – 30min) وبالتالي تبقى جزيئة C_{3bBb} محتفظة بقدرتها على شطر المزيد من C_3 .

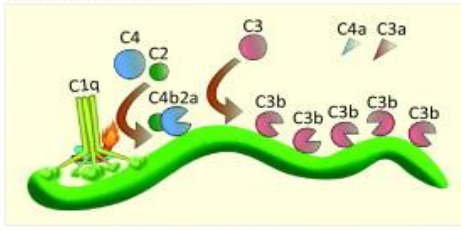
B. Alte native pathway



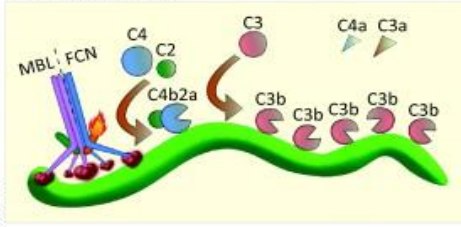
شكل Alternative Pathway

يعتبر عامل البروبردين منظم موجب Positive regulator لكونه يدفع المسلك باتجاه التنشيط وفي حالة ترسب $C_{3b}Bb$ على سطح خلية طبيعية فهناك منظمات سالبة Negative regulators تعمل على فصلها من الخلية وبالتالي تتحول الى جزيئة غير فعالة. أما عند ترسبها على سطح خلية مرضية (بكتريا) فهذه المنظمات بطبيعة الحال تكون غير موجودة لذا تقوم هذه الجزيئة بشطر المزيد من جزيئات C_3 وهنا تعمل جزيئة C_{3b} المترسبة على سطح البكتريا على تسهيل عملية التسهامها من قبل الخلايا البلعمية والعدلات بسبب امتلاك هاتين الخليتين مستقبلات لـ C_{3b} على سطوحها وهو مستقبل (CR_3) . وترتبط جزيئات أخرى من C_{3b} مع جزيئة $C_{3b}Bb$ لتكوين معقد $C_{3b}BbC_5$ والذي يسمى بـ C_5 convertase الذي يعمل على شطر جزيئة C_5 وتنشط بقية الخطوات وبالطريقة المشابهة للمسلك التقليدي والتي تنتهي أيضاً بتكوين (MBC) ومن ثم يحصل التحلل الخلوي (Cell lysis).

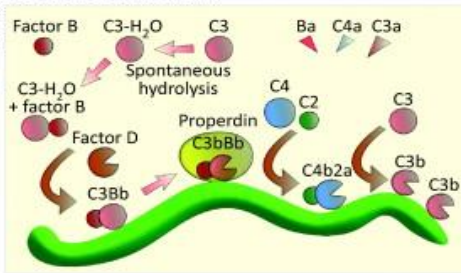
Classical pathway (CP)



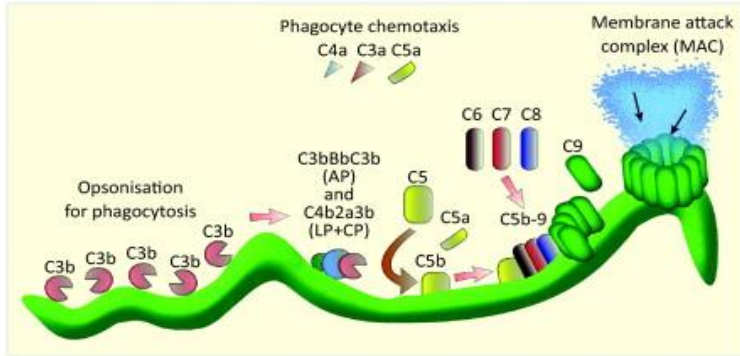
Lectin pathway (LP)



Alternative pathway (AP)



Common terminal pathway



TRENDS in Parasitology

شكل يوضح الخطوات التنشيطية الأولى في المسالك الثلاث التقليدي والكتيني والبديل

تنظيم عمل المتمم Regulation of complement

أن التنشيط غير المسيطر عليه قد يستنفذ وبسرعة كل مكونات المتمم تاريخياً المضيف غير قادر على الدفاع عن نفسه ضد الكائنات المهاجمة. كما أن الجزيئات المتولدة من شطر مكونات المتمم C_5 , C_4 , C_3 يمكنها استحداث استجابة التهابية التي تسبب تدمير أنسجة المضيف، هذا بالإضافة إلى دور المتمم في نشوء أمراض مناعية ذاتية مثل الروماتزم الريثاني، بالإضافة إلى دوره الضار عند نشوء الأزمات القلبية وذلك بسبب نشاطه ضد الخلايا المتخثرة المتولدة عن الجلطة القلبية Heart infarction (احتشاء العضلة القلبية). بالإضافة إلى دوره في حصول العمى لدى كبار السن.

هناك عوامل عديدة يمكنها تنظيم مسالك المتمم، هناك جزيئات منظمة تبرز كمستقبلات على سطوح خلايا اللبائن لكنها مفقودة في سطوح خلايا الممرضات، لذا فالتلف الحاصل بتنشيط المتمم يكون محدود في خلايا المضيف مقارنة بما يحصل في خلايا الممرضات.

ومن الجزيئات المنظمة لعمل المتمم :

1 - C_1 esterase inhibitor (C_1INH) :

بروتين مصلي يثبط الخطوات التنشيطية الأولى في المسلك التقليدي من خلال ارتباطه مع C_{1s} , C_{1r} ويفصلهما عن C_{1q} كما يثبط نشاط المسلك البديل من خلال ارتباطه مع معقد C_{3bBb} كما

أنه ينظم المسلك اللكيتي من خلال تشبيطه لجزيئات MASP-1 , MASP-2 ويثبط أنزيمات التجلط والشعور بالألم (Clotting & Kinin sys.) .

2 - C₄ binding protein :

بروتين مصلي يعرف بالواسم CD₅₅، ينظم المسلك التقليدي ومسلك اللكنين من خلال ارتباطه

مع المعقد C_{4b2a} .

3 - Factor I :

بروتين مصلي يجزأ C_{4b} بعد فصله عن C_{2a} الى C_{4c} و C_{4d} اللذين لا يمكنهما أتمام المسلك.

4 - Factor H :

بروتين مصلي ذو فعاليتين تنظيميتين في المسلك البديل الأولى تنافسية مع Factor B للارتباط

مع C_{3b} على سطوح الخلايا. عند ارتباط Factor B مع C_{3b} يتكون المعقد C_{3bBb} ليكمل المسلك، لكن عند ارتباط Factor H مع C_{3b} فإن المسلك يتوقف. أن وجود حامض السياليد (Sialic acide) على سطوح اللبائن يزيد ألفة الارتباط بين C_{3b} و Factor H ، أما على سطوح الممرضات الفاقدة لحامض السياليد فإن C_{3b} ترتبط ب Factor B المنشط للمسلك. أما الفعالية التنظيمية الثانية لـ Factor H هي ارتباطه مع المعقد C_{3bBb} مما يؤدي الى فصل Bb عن C_{3b} ويمنع استمرارية تنشيط المسلك أي توقف المسلك. بعده يقوم Factor I بتجزئة C_{3b} الى C_{3c} و C_{3d} وبالنتيجة توقف المسلك، إذاً Factor H يعد بشكل عامل مساعد لـ Factor I ، ويعمل Factor H على تنظيم كل من المسلك التقليدي والمسلك البديل.

5 - CD₉₅ :

الواسم الواسع الانتشار على سطوح الخلايا والذي يمنع تحلل الخلايا بفعل المتمم من خلال

ارتباطه مع معقد C₅ C₈ ويمنع C₉ من تكوين القناة المدمرة

الفعاليات البايولوجية لنظام المتمم :

Biological Activities of complement System :

1 - Anaphylotoxin : (عملية الجذب الكيميائي)

تشمل عوامل الجذب الكيميائية الجزيئات C_{4a} ، C_{2b} ، C_{3a} ، C_{4a} والتي تكون بأوزان جزيئية

صغيرة، أكثرها كفاءة هو C_{5a} وأقلها كفاءة هو C_{4a} . تعمل هذه الجزيئات على جذب الخلايا البيض

الى موقع الإصابة، كما أن لهذه المواد مستقبلات على سطوح الخلايا البدنية Mast cells والخلايا القعدة Basophil فحال ارتباطها مع مستقبلاتها على سطوح هذه الخلايا فأنها تتحفز على طلاق وسائط الحساسية، كما أنها تزيد من التصاق الخلايا البيض وتزيد من نفاذية الأوعية الدموية.

2 - الأبسنة Opsonization :

أكثر العوامل أفسنة هو C_{3b} و C_{4b} بالإضافة الى IgG.

3 - تحليل الخلية الهدف Cell lysis :

المعقد المدهام للجدار أو الغشاء يهاجم بشكل مباشر المستضدات الممرضة في الإنسان إذ أن مهمته الأساسية هي مهاجمة بكتريا السحايا Neisseria لذا فإن نقص المتمم C_8 يولد تكرار الإصابة بهذه البكتريا.

4 - تحفيز الخلية اللمفاوية البائية B – lymphocyte stimulation :

أن ارتباط C_3 مع مستقبلة على سطح B-cell يولد إشارة تنشيطية مساعدة لتحفيز خلية B على الانقسام والتمايز الى خلايا بلازمية منتجة للأضداد. وتبين أن المستقبل CR_2 على سطح B-cell هو المستقبل الذي يستخدمه الفايروس EBV للدخول وأصابة الخلية البائية.

5 - إزالة المعقدات المناعية والمخلفات الخلوية :

Immune complex, necrotic cell and sub cellular membrane clearance :

المعقدات المناعية عادة تكون غير ذائبة Insoluble وتكون موجودة في الأنسجة والدم، وأن وجودها يؤثر تفاعل التهابي ويسبب أحداث مرض المعقدات المناعية (تلف الأنسجة نتيجة نشاط العدلات والصفائح الدموية Platelets) حيث تفرز العدلات أنزيمات محلله للأنسجة وبذلك تسبب تدمير الأوعية الدموية وينشأ عن ذلك التهاب والصفائح ترتبط مع الخلايا المبطنة للوعاء الدموي وتسبب بتكوين الخثرة Thrombi. كما يعمل المتمم على إزالة الخلايا المتخررة والعصيات.

يمكن للمتمم إزالة المعقدات المناعية بطريقتين :

a - عن طريق تجزئة المعقدات الكبيرة، فجزئية C_3 المنشطة يمكنها تقطيع المعقدات المناعية الكبيرة وجعلها ذائبة.

B - C₃ , C₄ تكون موجودة كمعقدات مرتبطة مع البكتريا والفايروسات ويمكنها الارتباط مع مستقبلاتها على سطوح RBC . وهذه المعقدات عند وصولها الى الأنسجة الغنية بالبلاعم المقيمة مثل الكبد والطحال يمكنها إزالة المعقدات وابتلاعها دون تأثر الكرية الحمراء.

6 - الاستجابة للفايروسات Responses to Viruses :

تتشترك المسالك الثلاث في وظيفة إزالة الفايروسات المهاجمة للجسم.

تفاعلات فرط الحساسية Hypersensitivity

عند التعرض الى المستضد لعدة مرات فإن ذلك يولد استجابة مناعية تسبب بحصول ضرر في الأنسجة Tissues damage وذلك نتيجة لحصول استجابة مناعية مفرطة أو مضخة (Exagurated) وهذا ما يسمى بفرط الحساسية.

قسم العالمان Gell و Coombs تفاعلات فرط الحساسية الى أربعة أنواع : Type II, Type I , Type III, Type IV . حيث تم تقسيمها بالاعتماد على الفترة الزمنية اللازمة لظهور التفاعلات أو أعراض التحسس وبلاستناد أيضاً الى المكونات أو العناصر المناعية المشتركة في هذه التفاعلات تعتمد الأنواع الثلاثة الأولى على تفاعلات المستضدات مع الأضداد أما النوع الرابع فيعتمد على المناعة المتواسطة بالخلايا (CMI) Cell Mediated Immunity.

النوع الأول من تفاعلات فرط الحساسية Type I Hypersensitivity :

ويسمى هذا النوع بالتفاعل التحسسي أو الفجائي (Immediate) ويسمى أيضاً بالتفاعل التحسسي Allergic reaction ويسمى المستضد الذي يحفز هذا النوع من التفاعلات بالمؤرج (Allergen).

عند التعرض الأولى الى Ag معين فإنه يحفز خلايا B على تكون الأضداد وخصوصاً IgE حيث توجد عوامل وراثية Genetic factors تعمل على تحفيز الجين المسؤول عن التشفير الى السلسلة الثقيلة (ε) الخاصة بالضد IgE مما يؤدي الى إنتاجه وزيادة تركيزه. تمتلك الخلايا البدنية أو الخلايا الصارية Mast cells مستقبلات (Receptors) ذات الفة ارتباط عالية مع الضد IgE ، فعندما يرتبط IgE على سطح Allergen مرة ثانية (أي نفس Ag الذي حفز B على إنتاج) أضداد متخصصة لهذا Ag ومنها الضد IgE . فعند ارتباط Allergen مع IgE على سطح الخلية البدنية وعادة يرتبط Ag مع أثنان من IgE متجاورة على سطح Mast cell عندها تتحفز هذه الخلايا على إطلاق محتويات حبيباتها Degranulation مثل مادة الهستامين (Histamine) الذي يعد أحد وسائط

A و B الحساسية حيث تظهر الأعراض بعدد دقائق (30 mint) من التعرض الى Allergen . ومن هذه الأعراض:

1 - أحمرار وانتفاخ الجلد Odema.

2 - تقلص العضلات الملساء.

3 - وزيادة نفاذية الأوعية الدموية.

ومن الأمثلة على Allergen هي حبوب اللقاح Pollen grane الذي يسبب التهاب الأغشية المخاطية في الأنف.

ومن الأمثلة الأخرى على هذا النوع من التحسس الربو Asthma. ويسمى النوع الأول من هذه التفاعلات بـ Atopic allergy عندما يكون وراثياً. تسبب بعض الأطعمة مثل البيض طفح جلدي وحكة موضعية وهذا ناتج من تحفيز الخلايا البدنية وإطلاق الهستامين. ومثال آخر على هذا النوع من تفاعلات الحساسية هو الأكزما Eczema.

ملاحظة :

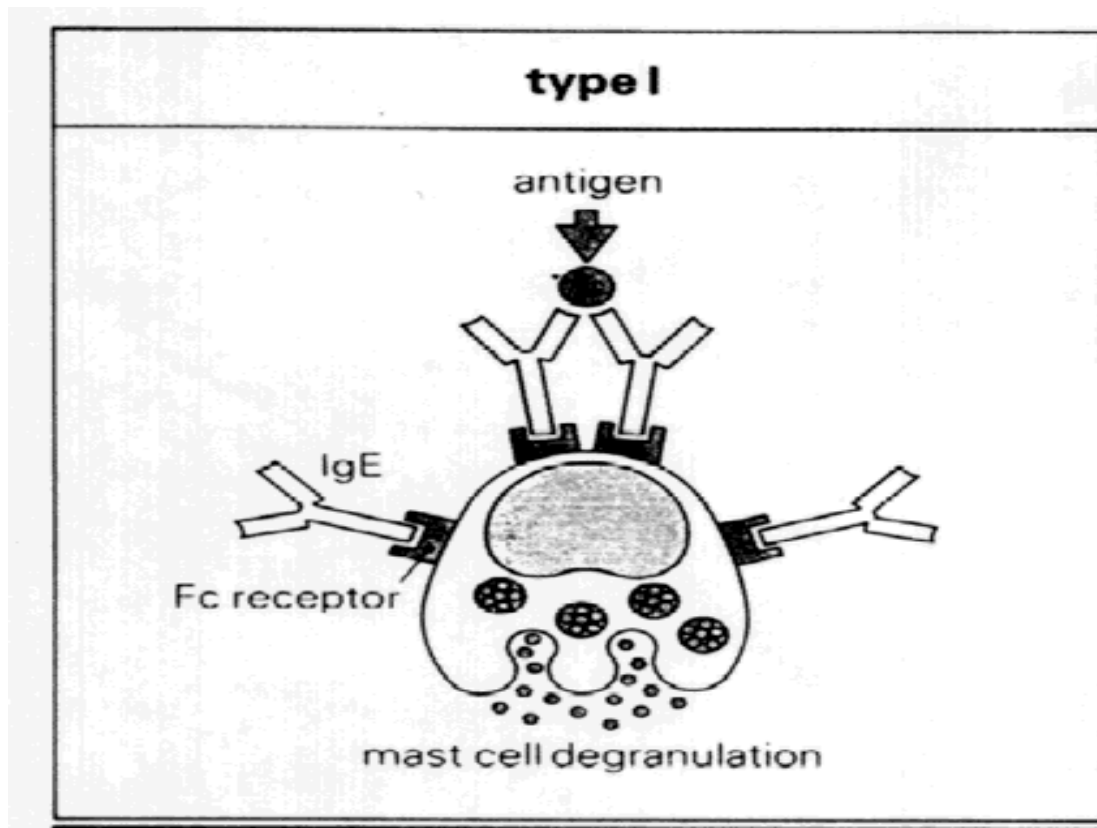
تحتوي الخلايا القعدة على مستلم لـ IgE والتي تسمى في الأنسجة بالخلايا البدنية. أذن أهم مميزات النوع الأول من تفاعلات الحساسية :

1 - تفاعل Allergen مع IgE.

2 - تحفيز الخلايا البدنية على إطلاق الهستامين.

3 - تتمثل الأعراض أحمرار وانتفاخ في الجلد وتقلص العضلات الملساء وزيادة نفاذية الأوعية الدموية.

4 - تظهر الأعراض بعد دقائق من التعرض الى Allergen (بحدود 30 دقيقة).



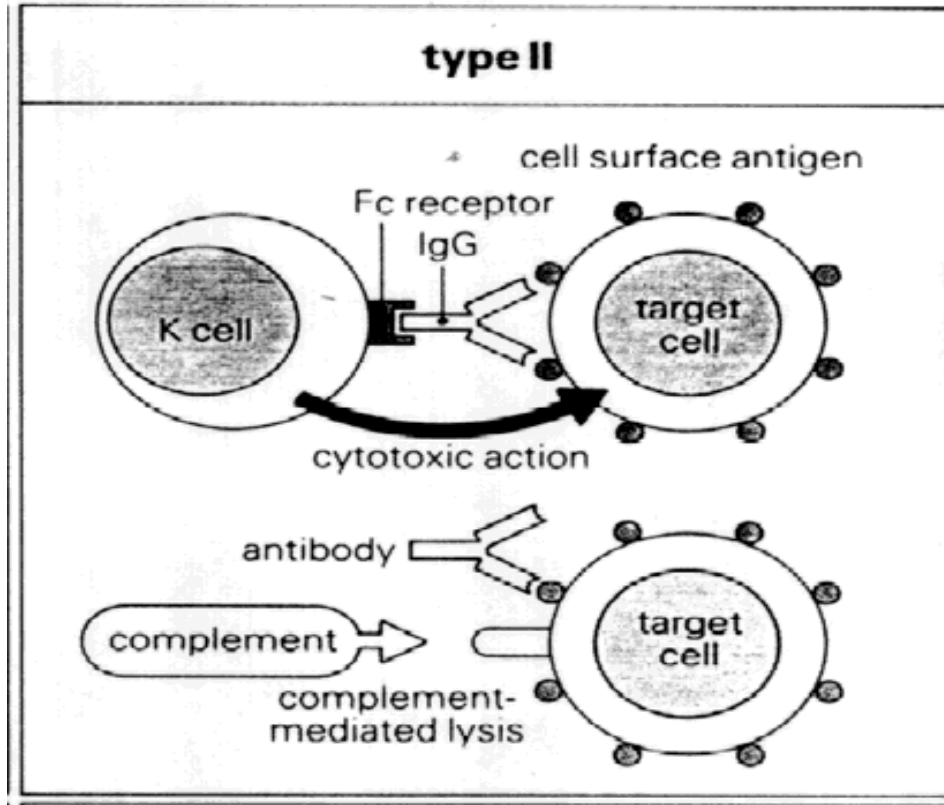
تفاعلات الحساسية من النوع الثاني Type II Hypersensitivity :

يتضمن هذا النوع من التفاعلات إنتاج الأضداد IgM و IgG والتي تكون متخصصة للارتباط مع مستضدات متواجدة على سطوح الخلايا والأنسجة.

عند ارتباط الأضداد مع المستضدات على سطوح الخلايا تتكون المعقدات المناعية والتي تحفز أو تنشط نظام المتمم (المسلك التقليدي) على قتل الخلايا الهدف من خلال تكوين المعقد المراهم للجدار (MAC) وعند تحفيز المتمم تعمل C_{3a} و C_{5a} على جذب خلايا البلاعم والعدلات وتحفيز الخلايا القعدة والبدنية على جذب عدد أكبر من الخلايا المؤثرة الى الموضع، حيث تمتلك البلاعم مستقبلات خاصة بالنهاية Fc للجسم المضاد IgG مما يسهل عملية التصاق البلاعم مع الخلية التي ارتبطت على سطحها الضد IgG عن طريق منطقة Fab والذي يسهل عملية ابتلاعها بواسطة خلايا البلاعم. كما تمتلك خلايا أخرى مثل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والخلايا القاتلة (K cells) مستقبلات للنهاية Fc للجسم المضاد IgG وبالتالي فإنه يسهل عملية قتل الخلايا الهدف بواسطة (NK) و K - cells ويسمى هذا النوع من التفاعلات بالتسمم الخلوي المعتمد على الأضداد (شكل - 3) $B + A$. Antibody – dependent cellular cytotoxicity ويرمز بـ (ADCC) .

ومن الأمثلة على هذا النوع من التفاعلات هو وجود أضداد موجهة لمستضدات على سطوح كريات الدم الحمر مما يؤدي الى تحللها وحصول حالة فقر الدم، أو التسبب بالوفاة ومن هذه الحالات :

- 1 - عمليات نقل الدم الخاطئة أو غير المتطابقة Incompatible blood transfusions .
- 2 - حالة تحلل الدم للأطفال حديثي الولادة Haemolytic disease of the newborn أو يسمى Erythroblastosis .
- 3 - تحلل الدم المناعي الذاتي Autoimmune haemolytic anaemia .
إذن من أهم مواصفات هذا النوع من التفاعلات الحساسية :
 - 1 - يحصل بسبب تفاعلات القتل الخلوي المعتمد على الأضداد (ADCC) .
 - 2 - نوع الأضداد IgM و IgG .
 - 3 - الخلايا المشتركة بالتفاعل $M\phi$ ، NK ، K cell ، العدلات .
 - 4 - يحصل تنشيط لنظام المتمم .



تفاعلات الحساسية من النوع الثالث Type III Hyper sensitivity :

ويسمى أيضاً بمرض المعقدات المناعية Immune complex disease عندما تكون المعقدات المناعية ذات وزن جزيئي قليل عندها لا تستطيع خلايا البلاعم القضاء عليها والتهامها حيث أنها تبقى دوارة في مجرى الدم أي (Circulaed) ثم تترسب هذه المعقدات على سطوح الخلايا والأنسجة ويحصل الضرر في الأنسجة نتيجة لتنشيط المتمم.

بفعل هذه المعقدات وتكوين C_{5a} و C_{6a} التي تعد عوامل جاذبة للعديد من الخلايا مثل $M\phi$ والعدلات والخلايا الحمضية الى موضع ترسب هذه المعقدات، حيث تعمل هذه الخلايا على التهام المعقدات المناعية (بسبب امتلاكها لمستقبل Fc للجسم المضار IgG) وأطلاقها للأنزيمات الحالة في موضع ترسب المعقدات المناعية والتي تعمل على تضرر النسيج في المواقع ترسبت فيها المعقدات المناعية ومن الأمثلة على هذا النوع من التفاعلات :

1 - التهاب الكبيبات الكلوية Glomerulonephritis.

2 - روماتزم المفاصل Rheumatoid arthritis.

3 - داء الذئب الإحمراري (SEL) Systemic Lupus Erythrmatois.

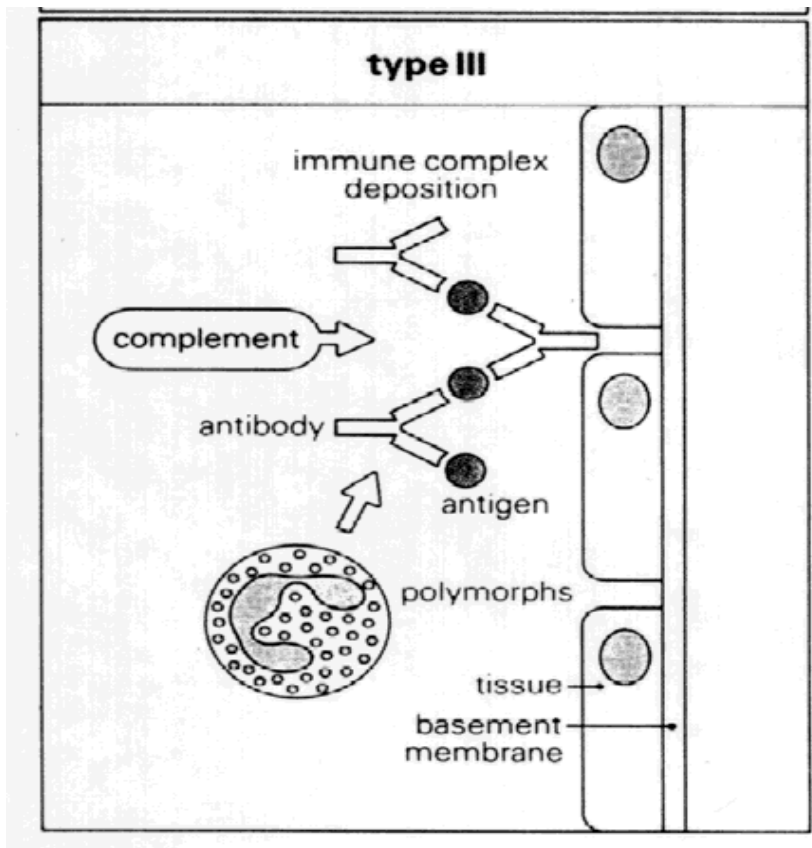
4 - Serum Sickness : في بعض الحالات المرضية مثل مرض الخناق Diphtheria يتم إعطاء الشخص المصاب مصل حيوان مثل الحصان يحتوي على أضداد موجهة ضد سموم بكتريا

الحناق إلا أن مصل الحيوان يحتوي على بروتينات أخرى والتي تعد غريبة على الشخص المصاب عندها الجسم يكون ضدها أضداد تتحدد معها وتكون المعقدات المناعية.

5 - تفاعل آرثس Arthus reaction : عندما يتم حقن حيوان ممنوع أي يحتوي مصله على تركيز عالي من الأضداد (IgG) بنفس المستضد الذي تعرض له الحيوان مسبقاً فإن ذلك يؤدي إلى تكوين معقدات مناعية في موضع الحقن التي تترسب وتحفز المتمم وزيادة ترشيح الخلايا إلى المنطقة مما يؤدي إلى انتفاخها Odema وأحمرارها Chaemorrhage يستمر هذا التفاعل (3 - 4) ساعات.

إذن مميزات النوع الثالث من تفاعلات الحساسية :

- 1 - نوع الأضداد التي تكون المعقدات المناعية هي IgM و IgG.
- 2 - يحصل تنشيط لنظام المتمم وزيادة ترشيح البلاعم والعدلات إلى موضع ترسب المعقدات مما يؤدي إلى تضرر النسيج في الموضع.
- 3 - يستمر هذا النوع من التفاعلات (3 - 4) ساعات كما هو الحال في تفاعل آرثس.



تفاعلات الحساسية من النوع الرابع Type IV Hypersensitivity :

ويسمى أيضاً تفاعلات الحساسية المتأخرة Delayed type Hypersensitivity .

يستغرق هذا التفاعل أكثر من (12) ساعة حتى يظهر وتتوسطه المناعة الخلوية أي (CMI)، حيث تعد خلايا Tdelayal (Td) هي الأساس لهذا النوع من التفاعلات. وتصل هذه التفاعلات أقصاها خلال (24 - 48) ساعة.

بعد دخول Ag الى الجسم والتهامه من قبل خلايا $M\phi$ والتي تقدمه الى خلايا T فإن خلايا T تطلق عدد من الوسائط الخلوية التي تجذب وتحفز خلايا $M\phi$ وخلايا Tc (T cytotoxic) الى موضع دخول Ag، حيث أن نشاط خلايا Tc تسبب بحصول الضرر في النسيج ومن الأمثلة على هذا النوع من التفاعلات :

1 - Thberculosis التدرن.

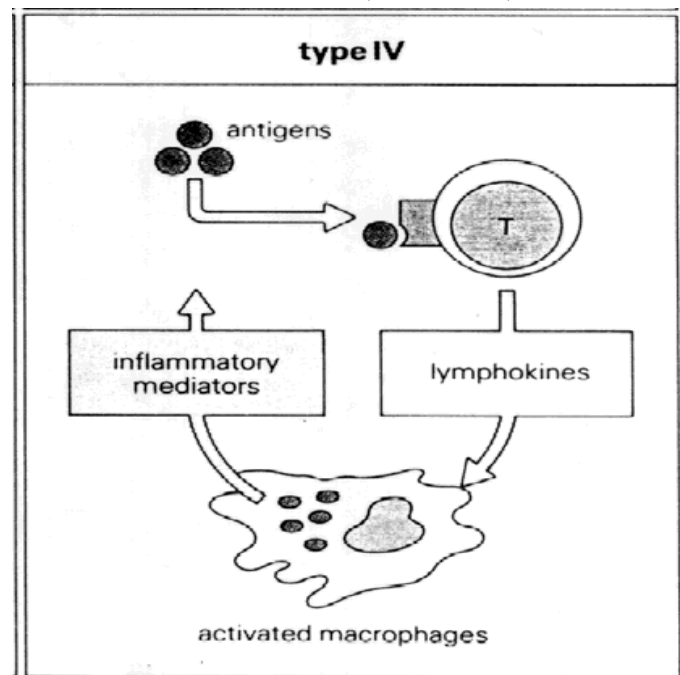
2 - Leprosy والتي تؤدي الى حصول Granulomatous.

3 - الحساسية التلامسية Contact.

أذن من أهم مميزات هذا النوع من تفاعلات الحساسية :

1 - تتوسط الخلايا وبشكل خاص خلايا Tc و Td إضافة الى جذب خلايا $M\phi$ الى موضع وجود Ag

2 - يستغرق (24 - 48) ساعة.



التحمل المناعي Immune Tolerance

هو غياب الاستجابة المناعية النوعية بنوعيتها الخلوية والخلوية ويكون هذا النوع من عدم الاستجابة ، اما مكتسب طبعيا(الذاتي) او محتث بشكل نوعي ، وتعتبر حالة التحمل مهمة من الناحية الطبية وذلك لان فشل التحمل الذاتي ينتج عنه امراض المناعة الذاتية .

التحمل الذاتي Self tolerance

بما ان الجهاز المناعي مصمم لكي يهاجم المواد الغريبة ويتجاهل المستضدات الشخصية التي ترتبط مع الخلايا الخاصة او النوعية للجسم فان عدم الاستجابة لتلك المستضدات الشخصية يطلق عليه بالتحمل الذاتي self tolerance ويسمى ايضا بالتحمل الولادي neonatal tolerance او الطبيعي natural او التحمل المركزي central tolerance وهو يمثل التحمل او عدم الاستجابة المناعية للمستضدات الخاصة للفرد ويكتسب بشكل مبكر في الحياة الجنينية داخل الرحم كنتيجة للانتخاب السالب لخلايا T في غدة التوتة. اما التحمل المحيطي peripheral tolerance فهو يتضمن الخلايا اللمفاوية الموجودة في الدورة الدموية .

التحمل المناعي او المكتسب Aquired tolerance

تحت حالة التحمل للمستضد النوعي عن طريق حقن المستضدات في الحيوانات الجنينية ، والتي تنكر اوتشابه التعرض للمستضد الذاتي الذي يحفز اويحث التحمل المناعي الذاتي ، ولان الجهاز المناعي للحيوانات يتعرف على المستضد المحقون كمستضد ذاتي ، فهو لا ينتج استجابة مناعية لذلك المستضد عندما يواجهه فيما بعد اثناء الحياة . وهذا التحمل سوف يزول مع الوقت ما لم يحصل التعرض للمستضد مرة اخرى . يتطلب اعادة الحث للتحمل المكتسب في الحيوانات البالغة كميات متزايدة من المستضد ، حيث يتضمن التحمل كل محددة مستضديه في المستضد والتي تعرف بأسم Tolerogen .

تحمل خلايا T : يحدث داخل التوتة

يعتبر تحمل خلايا T مركزي بالنسبة لكل انواع الخلايا اللمفية ، وذلك لان خلية T تعتبر ضرورية لتحفيز باقي انواع خلايا T اللمفية وكذلك خلايا B اللمفية ، وتسمى المرحلة الاولى لانضاج خلايا T داخل التوتة بالانتخاب الموجب Positive selction ، اذ تنشأ الخلايا اللمفاوية في نقي العظم وتذهب الى غدة التوتة عبر القناة اللمفاوية حيث تدخل بهيئة خلايا بسيطة بدون مستلمات Naïve cells ، وعندما تكتسب مستقبلات من النوع TCR فهي تستطيع الارتباط مع معقد MHC لخلايا MØ الموجودة في غدة التوتة ، فالخلايا التائية التي تتجح في الارتباط مع معقد MHC يكون لها القدرة على النمو والانقسام ، اما الخلايا التي لا تتجح في الارتباط مع معقد MHC فسوف تتوقف عن النمو ثم تموت بعملية الانتحار apoptosis او مايسمى بالموت الخلوي

المبرمج programmed cell death ، وبهذه الطريقة سوف يحصل حذف deletion للخلايا التائية التي لا تستطيع الارتباط مع معقد MHC .

اما المرحلة الثانية في تطور الخلايا التائية فهو يسمى بالانتخاب السالب Negative selection حيث ان اغلب المستضدات الموجودة في غدة التوتة هي مستضدات شخصية وان الخلايا التي ترتبط مع المستضد الشخصي وتتفعل ضده هي في الواقع خلايا خطرة بسبب قابليتها على تحطيم انسجة الذات ولذلك ، فان الخلايا من هذا النوع يجب ان تحذف ويتم التخلص منها eliminates ويتم الحذف كما يلي :

ترتبط الخلايا المنفعلة مع الذات auto reactive T- cell بشكل قوي جدا مع انسجة غدة التوتة وبهذا فهي لا تستطيع مغادرة التوتة ونظرا لبقائها مرتبطه فسوف تموت . اما الخلايا التي صممت للارتباط مع المستضدات الغريبة ،فأن ارتباطها يكون ضعيف مع انسجه التوتة ، ولذلك فهي تتجح في مغادرة غدة التوتة والذهاب الى الاعضاء اللمفاوية الثانوية (الطحال والعقد اللمفاوية) ، اي في المواقع التي يحصل فيها استجابة مناعية ، وتسمى تلك الاليات لاحداث التحمل بـ :

حذف النسيلا Clonal Deletion

اي حذف نسل الخلايا التائية التي يكون مؤذيه للذات ، وتحصل هذه الاليه اثناء تطور الخلايا التائية ، وهناك احيانا منفعله للذات تستطيع الافلات من الحذف وتخرج من التوتة لتدخل الاعضاء اللمفاوية الثانوية ، ولكن هذا النوع من الخلايا تبقى في حالة عدم استجابة مناعية اما بآلية :

- تعطيل النسيلا Clone Anergy او

- شلل النسيلا Clone paralysis

حيث تتجول هذه النسل في الدورة الدموية ، ولكن في بعض الافراد وتحت ظروف معينة ، يمكن لتلك الخلايا معاودة نشاطها خلال فترة حياة هؤلاء ، فتشأ لديهم امراض المناعة الذاتية .

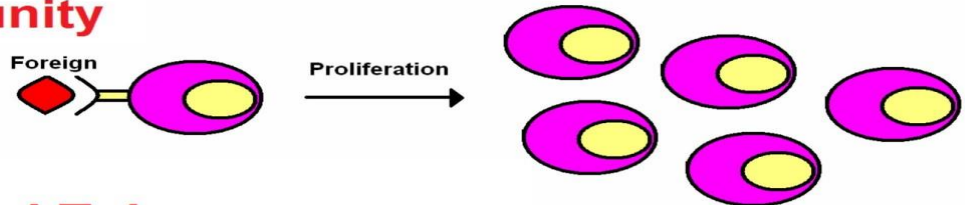
تحمل خلايا B

يعتبر اكتساب خلايا B صفة التحمل ضروريا فالخلايا البائية المنفعلة للذات auto reactive B cell تنتج اضرار ذاتية auto antibodies والتي تسبب دمارا كبيرا للانسجه الجسميه لذلك تخضع الخلايا البائية اثناء نضجها في نقي العظم للتمايز النوعي وحذف المستضدات الشخصية لنسل خلايا B ، وايضا تخضع لآلية حذف النسيلا . وان الكثير من الخلايا البائية يتم حذفها اثناء نمو خلايا B في نقي

العظم ، بالاضافه الى ان آلية تعطيل النسيلة قد تلعب دورا كبيرا ، مما يجعل الخلايا البائية المنفعلة للذات ، لاتستطيع النمو بعد تعرضها للمستضد .

هنالك تفسيرات مختلفة لنشوء التعطيل النسلي للخلايا البائية ، واكثر تلك التفسيرات قبولا ، هو ان المستضدات الشخصية تكون ذات تركيز عالية ومتواجده بشكل مستمر . وهذه المستضدات سوف تحتل كل مواقع ارتباط خلية B مع المستضدات مما يجعلها غير قادره على الارتباط مع المستضدات الاخرى بشكل طبيعي ، وبذلك تصبح معطلة ، كذلك قد يتعطل عمل خلايا B المنفعلة للذات نظرا لعدم استلامها عوامل المساعدة من خلايا T المنفعلة للمستضد ، وبذلك لا تحصل على اشارة التنشيط وبما ان كل المستضدات الشخصية من نوع المستضدات المعتمدة على التوثه ، لذا لا تحصل لها استجابة.

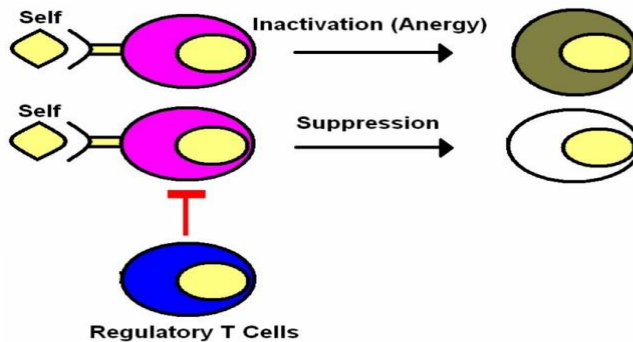
Immunity



Central Tolerance



Peripheral Tolerance



امراض المناعة الذاتية Auto Immune Diseases

هي الاستجابات المناعية للفرد للمستضدات الموجودة في النسيج الخاص له وتتخصص تلك الاضطرابات :

- بكونها مزمنة chronic

- بكونها غير قابله للرجوع non erversible

وتتضمن العوامل المؤثرة في تلك الامراض :

- الجنس حيث يكون تكرار تلك الامراض في النساء اكثر من الرجال .

- العمر حيث يزداد حدوث تلك الامراض بتقدم العمر .

وقد تتوسط استجابات المناعة الذاتية العوامل الخلطية (اجسام مضادة ومعقدات مناعية) او عوامل خلوية (حساسيه متأخره ، المناعه المتواسطه خلايا T القاتله السمييه Tc) وفي بعض الاحيان قد تكون الاستجابات مختلطة اي يشترك فيها كل من الجسم المضاد وخلايا T .

انواع امراض المناعه الذاتيه :

1-امراض متخصصه بعضو ما Organ specific : حيث يتوجه الجهاز المناعي ومكوناته ضد

عضو معين بالجسم كما هو الحال في مرض Hashimoto's disease حيث تتوجه الاجسام المضادة الى الغدة الدرقية .

2-امراض غير متخصصة بعضو ما او الجهازيه Systemic or Non- Organ specific :

وهنا يتوجه الجهاز المناعي ومكوناته ضد اعضاء متعددة او جهاز كامل بالجسم كما في مرض Systemic Lupus Erythematosus (SLE) حيث تتوجه الاجسام المضاده الى كل انسجة الجسم ، كالكلية والجلد والجهاز العصبي المركزي والجهاز الوعائي القلبي .

كيف يفقد الجهاز المناعي خاصية التحمل للمستضدات الشخصيه ؟ وما هي العوامل المؤثرة على حدوث امراض المناعه الذاتيه ؟

هنالك المزيج من العوامل المؤثرة والقادره على فقدان الجهاز المناعي خاصية التحمل وهي :

1-الوراثة Genetics : فقد يورث الافراد الجينات التي تعرضهم لامراض المناعه الذاتيه وقد يورثون الجينات التي توفر الحماية ضد امراض المناعه الذاتيه مثال على ذلك: اكثر من 90% من المصابين بمرض Ankylosing spondylitis يمتلكون جين الـ HLA-B27 ، كذلك توجد علاقه ما بين حساسيه الفرد لمرض Grave's disease مع المحددات النوعيه على معقد التوافق النسيجي .

2-الهرمونات Hormonal : يكون حصول امراض المناعه الذاتيه في النساء اكثر تكرارا من

الرجال ، وخاصة في عمر حمل الاطفال ، اي عندما يكون انتاج هورمون الاستروجين في قمته ، وذلك لان هذا الهرمون يكون اكثر فعالية في تحفيز الاستجابه المناعيه لذا تزداد نسبة

الاجسام المضادة في اجسامهم ولكن لهذه الزيادة فعل ممرض حيث يؤدي الى اصابتهن بأمراض المناعة الذاتية .

3-العوامل البيئية Environmental factors : قد تكون البكتريا والفيروسات محفزات لتطور امراض المناعة الذاتية ، ولونها تسبب حالات الالتهاب والتي تقود المستضدات للنسيج وتتضمن بعض تلك الميكانيكيات التكر الجزيئي molecular mimicry (اي التحويل في المستضدات الشخصية)، وكذلك التحويل في تعبير مستقبلات الـ MHC بالاضافة الى ذلك فأن بعض الادوية مثل الـ pencillin قد يزيد من انتاج الاجسام المضادة الذاتية ، ترتبط تلك الادوية مع غشاء الكريات الحمر لتخليق مستضدات جديدة وفي بعض الحالات فأن الاجسام المضادة المنتجة لا تتفاعل مع الخلايا المغطاة بالدواء فقط ، بل ايضا تتفاعل مع مستضدات غشاء الـ RBCs .

4-التعرض للمستضدات المحجوزة Exposure of sequestered antigens : بعض الانسجة مثل (الانسجة المكونة لسبيرمات في الـ testis ، البروتينات المحجوزة في الحجرة الداخلية للعين ، او الـ myelin basic protein الموجود في الجهاز العصبي المركزي) لم تتعرض للخلايا المناعية ، لكي تميزها في فترة التطور الجنيني (اي لم تعرف على انها مستضدات ذاتية) ففي حالة الاصابه او التعرض يتم التعرف عليها بأنها غريبه وتبدأ الاستجابة المناعية وتقود لانتاج الاجسام المضادة الذاتية .

5-التكر الجزيئي والاجسام المضادة المتفاعله بشكل تصالبي : خلال الاستجابة المناعية ، تنتج اجسام مضادة قادرة على التفاعل مع المحددات المستضديه لكائن الغريب وايضا مع المحددات المستضديه للمضيف والتي تكون مشابهه جدا لمستضدات الكائن الغريب . مثال على ذلك الاصابه بالبكتريا المسببه لالتهاب اللوزتين تنتج اجسام مضادة تتفاعل مع عضلات وصمات القلب مسببه مرض الحمى الروماتيزميه Rheumatic fever .

6-فقدان التنظيم المناعي : يؤدي فقدان التنظيم المناعي مثل خلايا Ts الكابتة وخلايا Th المساعد الى حدوث امراض المناعة الذاتية ، فعند نقص خلايا الـ Ts يؤدي هذا الى استمرار انتاج الاجسام المضاده في المصل ويسبب المرض .

7-نظرية الكلونات الممنوعه Forbidden clone theory: عندما تحصل طفرات جسيميه somatic mutations فأن انظمة الاصلاح في الخلايا تقوم بأصلاحها في الحالات الطبيعيه ،

اما عند وجود خلل في انظمة الاصلاح ولم تستطيع الخلية اظهار التغير الذي حدث فيها من اجل تمييزها من قبل الجهاز المناعي ففي هذه الحالة تحصن امراض مناعه ذاتيه .