

دور البروتين في الدفاع عن الذات

1. الاستجابة المناعية اللانوعية:

يصادف الجسم الغريب عند محاولة اختراقه للعضوية أو دخوله لها خطوط دفاعية تعمل على إقصائه قبل الوصول إلى الوسط الداخلي، حيث في كل مرة يتدخل نوع معين من الخلايا التي تواجه الجسم الدخيل لتقضي عليه، وهذا النوع من الاستجابة يدعى "الاستجابة المناعية اللانوعية"، وقد سميت بهذا لأنها موجهة ضد جميع مولدات الضد (الأجسام الغريبة عن الجسم) ولكونها فورية وتنفذ بطريقة تلقائية بواسطة البلعميات. ومن أمثلة هذه الاستجابة اللانوعية: وخز إصبع بشوكة ملوثة.

وتتمثل الخطوط الدفاعية الأولى للجسم فيما يلي:

الدفاع الأول: الموانع الطبيعية:

الجلد - العين (الدموع) - الأنف (المخاط) - الفم (اللعاب) - الحمض المعدي - السوائل المهبلية - البكتيريا غير الممرضة في الأمعاء... الخ.

الدفاع الثاني: التفاعل الالتهابي:

يؤدي حدوث جرح على مستوى الجلد إلى استجابة دفاعية تعرف بالاستجابة الالتهابية، وهي استجابة محلية تتميز بظهور الالتهاب الذي يتميز بالأعراض التالية:

✚ الاحمرار: الناتج عن تمدد موضعي للشعيرات الدموية تحت تأثير مواد كيميائية تحرر من طرف العضوية على مستوى الجرح.

✚ الانتفاخ: الناتج عن انتقال البلازما ومتعددة النواة (كريات الدم البيضاء) من خلال أغشية الشعيرات الدموية بعد تمددها.

✚ الارتفاع المحلي لدرجة الحرارة: الناتج عن تباطؤ حركة الدم في المكان، ونشاط مختلف الخلايا المتدخلة في مقاومة الجراثيم الغازية.

✚ الألم: الناتج عن تنبيه النهايات العصبية للجلد بواسطة الترسونات الجرثومية (السم).

✚ ومن المظاهر الثانوية للتفاعل الالتهابي: التقيح، انتفاخ العقد اللمفاوية، حمى عامة.

الدفاع الثالث: تدخل البلعميات:

يتبع التفاعل الالتهابي بتدخل متعددة النوى، المتنقلة في الدم والبلغم، نتيجة انجذابها إلى الجرح عن طريق مواد كيميائية تفرزها البكتيريا، حيث تتدخل متعددة النوى وتقوم بعملية البلعمة فيتشكل القيح، ثم تأتي البالعات الكبيرة لكي تقوم بتنظيف المكان. (أنظر الوثيقة 2 ص 75).

البلعمة: وهي عملية ابتلاع مولد الضد (الجسم الغريب) من طرف البلعميات، وتمثل المرحلة الأساسية في الاستجابة اللانوعية، وتتم عبر المراحل التالية:

✚ مرحلة التثبيت: يتم فيها ارتباط مولد الضد بالمستقبلات الغشائية للخلية البلعمية.



➤ **مرحلة الابتلاع:** ترسل الخلية البلعمية أرجلا كاذبة تحيط بمولد الضد وتلتحم ليصبح محبوسا داخل فجوة بلعمية.

➤ **مرحلة الهضم:** تفرغ الليزوزومات، الموجودة داخل الخلية البلعمية، محتواها الأنزيمي داخل الفجوة البلعمية لهضم مولد الضد.

➤ **مرحلة الطرح:** أو إخراج الحطام، تطرح فيها بقايا مولد الضد خارج الخلية البلعمية.

II. الاستجابة المناعية النوعية:

تؤدي الاستجابة المناعية اللانوعية عن طريق البلعمة غالبا إلى انحلال مولد الضد، لكن يمكن أن يكون هناك عجز أنزيمي أو بكتيريا مقاومة فيحدث ما يلي:

➤ بقاء الخلية البكتيرية سليمة مدة من الزمن.

➤ تكاثر مولد الضد بطريقة سريعة مما يؤدي إلى تدمير الخلايا البلعمية وانتشار الإصابة.

وهنا عندما لا تجدي المناعة الطبيعية (اللانوعية) نفعاً، تنتشط المناعة المتكيفة (النوعية) وذلك بتوفير عوامل نوعية قادرة على إقصاء الجسم الغريب والقضاء عليه.

ولكي تتمكن العضوية من الدفاع عن الجسم، وجب عليها التفرقة بين ما هو تابع لهذا الجسم (الذات)، وبين ما هو غريب عنه (اللاذات). فكيف يتم ذلك؟ وما هي الذات؟ وما هي اللاذات؟

التمييز بين الذات واللاذات:

يمثل كل فرد وحدة بيولوجية مستقلة بذاتها إذ تستطيع عضويته التمييز بين مكونات الذات واللاذات.

1. الذات:

هي مجموعة من الجزيئات المحددة وراثيا، والتي توجد على أغشية الخلايا وتمثل الهوية البيولوجية الخاصة بالفرد. وتتمثل هذه الجزيئات في:

➤ نظام التوافق النسيجي الرئيسي CMH.

➤ نظام الزمر الدموية ABO ونظام الريزوس Rh.



أ. بنية الغشاء الهولي:

➤ تتواجد العناصر المعروفة للذات على الغشاء الهولي، وهي التي تتعرف على اللاذات.

➤ كل خلية من خلايا العضوية يوجد على سطح غشائها الخارجي رداء خلوي يتكون من بروتينات سكرية (غليكوبروتين)، بروتينات، دسم (فوسفوليبيد)، دسم سكرية (غليكوليبيد) وكوليستيرول.

➤ يمكن إظهار هذا الرداء الخلوي عن طريق التفاعلات المناعية الكيميائية.

➤ بعد التثبيت برابع أكسيد الأوسميوم OsO_4 ، يظهر الغشاء السيتوبلازمي للخلية مكونا من ورقتين عاتمتين سمك كل منها 20 Å، وبينهما ورقة نيرة سمكها 35 Å.

➤ التركيب الكيميائي للغشاء الهولي يبين أنه يتكون من طبقة فوسفوليبيدية مضاعفة تتخللها جزيئات بروتينية غير مستقرة في مواقعها، لذا يطلق عليها اسم "الفوسفات المائعة"، وسكريات: إذا ارتبطت هذه السكريات

بالبروتين شكلت **غليكوبروتين**، وإذا ارتبطت بالدسم شكلت **سكريات دهنية** (غليكوليبيد).

➤ من كل ما سبق يمكن أن نستنتج أن الذات من طبيعة غليكوبروتينية.

(أنظر الوثيقة 2 ص 76 والوثيقة 4 ص 77).

ب. نظام معقد التوافق النسيجي الرئيسي CMH:

- عند جميع الثدييات، تحمل كل الخلايا ذات الأنوية على سطح أغشيتها بروتينات سكرية خاصة تعرف بـ "مولدات الضد للذات"، تتحكم في تركيبها مورثات متواجدة على الصبغي رقم 6 عند الإنسان.
- يعرف نظام CMH عند الإنسان بنظام HLA (مولدات الضد للمفاوية البشرية Human Leucocyte Antigen) لأنها اكتشفت عند الإنسان لأول مرة على غشاء الكريات البيضاء.
- مركب CMH هو مجموع المورثات التي تشرف على تركيب بروتينات CMH المسؤولة عن تحديد الذات، والتي تظهر على مستوى السطح الخارجي لأغشية خلايا العضوية ابتداء من الأسبوع السادس الجنيني وتبقى مدى الحياة.
- تصنف جزيئات CMH إلى قسمين كما يلي: (أنظر الوثيقة 8 ص 79):

بروتينات CMH2	بروتينات CMH1
توجد على سطح بعض الخلايا المناعية كالمفاويات والبلعميات.	توجد على سطح غشاء جميع الخلايا ذات الأنوية.
تتكون من سلسلتين: سلسلة بيتيدية α سكرية وسلسلة بيتيدية β سكرية.	تتكون من سلسلتين: سلسلة بيتيدية α سكرية تتحد مع سلسلة بيتيدية β_2 لا سكرية ميكروغلوبولين.
تتحكم في تركيبها المورثة D (DP – DQ – DR).	يتحكم في تركيبها المورثات A, B, C عند الإنسان.
تلعب دورا في عرض محدد مولد الضد لتتعرف عليه الخلايا LT4.	تلعب دورا في عرض محدد مولد الضد لتتعرف عليه الخلايا LT8.

- مورثات A, B, C, D محمولة على الصبغي رقم 6 وتمتاز بالخصائص التالية:
 - هي مورثات مرتبطة أي محمولة على نفس الصبغي.
 - الأليلات متساوية السيادة فيما بينها.
 - الأليلات متعددة أي أن لكل مورثة عدة أليلات.
 - تبدي مجموعة لامتناهية من التركيبات نتيجة العبور، لذا فهي تختلف من فرد إلى آخر ما عدا التوأمين الحقيقيين.

**➤ العلاقة بين الطعم وCMH:**

- هناك تقبل للطعم إذا كان هناك توافق بين CMH المعطي والمستقبل.
- رفض الطعم واعتباره غير ذاتي له علاقة بطبيعة البروتينات البنيوية لخلايا الطعم.

➤ دور بروتينات CMH في الاستجابة المناعية:

- في جميع الخلايا تجزيء أنزيمات خاصة عينة من البروتينات الموجودة في الهيولى إلى ببتيدات.
- يرتبط كل ببتيد بجزيئة CMH، ويهاجر المركب المتشكل إلى سطح الخلية، وهكذا تعرض الخلايا باستمرار محتواها الببتيدي، مما يمكن العضوية من إجراء حراسة مناعية.
- إذا كانت الببتيدات المعروضة منحدره من بروتينات عادية للخلية فلا يحدث ارتباط بين الخلية والخلايا المناعية، وبالتالي غياب الاستجابة المناعية.
- إذا كانت الببتيدات المعروضة منحدره من بروتينات غير عادية للخلية (بروتين شاذ لخلية سرطانية أو بروتين فيروسي) فإنه يحدث ارتباط بين الخلية والخلايا المناعية وبالتالي حدوث استجابة مناعية.

ج. نظام الزمر الدموية ABO:

الكريات الحمراء خلايا بدون نواة، وبالتالي فهي لا تحتوي على الجزيئات الناتجة عن تعبير مورثات نظام CMH، بل تحتوي على محددات خاصة وهي جزيئات غشائية تحدد الزمر الدموية. تم اكتشاف الزمر الدموية لنظام ABO سنة 1900م من طرف لاندستاينر (Landsteiner). الزمر الدموية محددة وراثيا، ويشرف على ذلك مورثة متواجدة على الصبغي رقم 9 عند الإنسان، وتتميز بما يلي:

- لها ثلاث أليالات: A, B, O.

- لا توجد سيادة بين A و B، لكن كلاهما سائدتان على O.

يتوزع البشر إلى 4 مجموعات أو زمر دموية بحسب ما يملكون مولد ضد A أو B، أو مولدي ضد A و B، أو لا يملكون أيًا منها، وهم الذين يعرفون بالزمرة O، وفي الحقيقة يوجد لهذه الزمرة مولد ضد هو H.

تلت أبحاث لاندستاينر أعمال تم التعرف فيها على هوية المواد التي تحملها أغشية الكريات الحمراء، واتضح أنها مواد كربوهيدراتية مرتبطة بمواد بروتينية مشكلة بروتين سكري (غليكوبروتين) وهو أساس كل الزمر الدموية.

تتميز الزمر الدموية مهما كانت باحتوائها على جزيئة قاعدية تتكون من سكر قليل التعدد به أربع وحدات من السكريات البسيطة (GAL- GLUNAC- GAL – GLU).

الزمر الدموية المختلفة تعود إلى ربط وحدة جديدة بواسطة إنزيم نوعي بسكر الغلاكتوز الطرفي للجزيئة القاعدية، وعليه فإن الزمر الدموية تختلف عن بعضها في الجزء الطرفي لسلسلة متعدد السكر (oligosaccharides) كما يلي: (أنظر الوثيقة 12 ص 82 – الوثيقة 13 ص 83):

- **الزمرة O:** المورثة H تشرف على تركيب إنزيم فيكوزيل ترانسفيراز الذي يثبت الفيكوز في وضع جانبي على الغلاكتوز فيتشكل المستضد H الذي يميز الزمرة O.

- **الزمرة A:** بالإضافة إلى عمل المورثة H، فإن المورثة I^A تشرف على تركيب إنزيم خاص يعمل على إضافة N أسيتل غلاكتوأمين للمستضد H فيتشكل المستضد A الذي يميز الزمرة A.

- **الزمرة B:** بالإضافة إلى عمل المورثة H، فإن المورثة I^B تشرف على تركيب إنزيم خاص يعمل على إضافة الغلاكتوز للمستضد H فيتشكل المستضد B الذي يميز الزمرة B.

- **الزمرة AB:** تحتوي على المستضد A والمستضد B.

الجسم المضاد المتواجد في البلازما (المصل) يدعى "الراصة" (AGGLUTININE)، بينما المستضد أو مولد الضد المتواجد على غشاء الكريات الحمراء فيدعى "مولد الراصة" (AGGLUTINOGENE).

الراصة تمثل أجسام مضادة ضد ABO، وتمتاز بأنها توجد في الدم بصورة طبيعية ولا تخترق المشيمة.

AB	B	A	O	الزمرة
AB	B	A		مولد الضد
	Anti A	Anti B	Anti A + Anti B	الراصة



✚ مولد الضد والراصة عند نفس الشخص ليست من نفس النوع، لذا لا يحدث تراس بينهما في الحالة الطبيعية.

✚ عند نقل الدم، نراعي عدم تلاقي نفس مولد الضد الغشائي للمعطي مع الراصة الموافقة له والمتواجدة في بلازما المستقبل.

➤ تحديد الزمر الدموية ABO:

يمكن تحديد زمرة دم أي إنسان باستخدام ظاهرة الارتصاص التي تحدث عند تلاقي مولد الضد بالراصة الخاصة به، ونقوم بهذه التجربة إما على سطح شريحة زجاجية، أو بداخل أنبوب اختبار، إلا أن إجراء التجربة على الشريحة الزجاجية هو الأكثر شيوعاً.

✚ إذا حدث ارتصاص مع الراصة **Anti A** فإن زمرة الدم هي **A**.

✚ إذا حدث ارتصاص مع الراصة **Anti B** فإن زمرة الدم هي **B**.

✚ إذا حدث ارتصاص مع الراصتين **Anti A** و **Anti B** فإن زمرة الدم هي **AB**.

✚ إذا لم يحدث ارتصاص فإن زمرة الدم هي **O**.

د. نظام الريزوس Rh:

✚ عامل الريزوس **Rh** هو بروتين يقع على غشاء بعض الكريات الحمراء، وتشرف على تركيبه مورثة محمولة على الصبغي رقم 1 عند الإنسان.

✚ **Rh⁺**: غشاء كريات الدم الحمراء يحمل عامل الريزوس.

✚ **Rh⁻**: غشاء كريات الدم الحمراء لا يحمل عامل الريزوس.

✚ في الحالة الطبيعية لا توجد أجسام مضادة ضد الريزوس في المصل، لكن الجهاز المناعي للتسخن الذي زمرة **Rh⁻** يستطيع إنتاج أجسام مضادة ضد الريزوس في حالة حقنه بدم متبرع زمرة **Rh⁺**.

➤ عدم توافق الريزوس بين الأم والجنين:

صفة الريزوس تخضع في انتقالها الوراثي إلى حالة السيادة التامة: ف **Rh⁺** صفة سائدة بينما صفة **Rh⁻** فهي صفة متنحية.

الأجسام المضادة من نوع **Anti-Rh** تنتمي إلى فئة **IgG** ولذلك فهي تستطيع العبور أثناء الحمل من خلال المشيمة إلى دم الجنين، فترتبط بخلاياه الحمراء، وقد تسبب له أضراراً بالغة. قد يحصل ذلك إذا كانت فصيلة الأم **Rh⁻** وفصيلة الجنين **Rh⁺**.

كما قد يحدث أنه أثناء الولادة قد تنتقل خلايا دم حمراء من الجنين إلى الأم مما يسبب رداً مناعياً عندها يتمثل في تكوين أجسام مضادة من نوع **Anti-Rh**. هذه الأجسام المضادة سيكون لها تأثير على الجنين في الحمل المقبل، لذلك يجب منع تكوّن هذه الأجسام المضادة عن طريق حقن الأم مباشرة بعد الولادة بالأجسام المضادة **Anti-Rh** ذاتها، وذلك لأن هذه الأجسام المضادة ترتبط بكريات الدم الحمراء التي قد تكون انتقلت من الجنين إلى الأم وتؤدي إلى انحلالها ومنع تأثيرها على جهاز المناعة التابع للأم.



➤ نقل الدم وحالات التوافق:

		المعطي							
		O ⁻	O ⁺	B ⁻	B ⁺	A ⁻	A ⁺	AB ⁻	AB ⁺
المستقبل	AB ⁺	×	×	×	×	×	×	×	×
	AB ⁻	×		×		×		×	
	A ⁺	×	×			×	×		
	A ⁻	×				×			
	B ⁺	×	×	×	×				
	B ⁻	×		×					
	O ⁺	×	×						
	O ⁻	×							

بخلاف الأجسام المضادة **Anti A** و **Anti B** التي توجد في دم الإنسان ابتداء من الشهر الأول لحياته، فإن الأجسام المضادة من نوع **Anti-Rh** لا توجد في بلازما الدم منذ الطفولة، وإنما تتكون فقط في حالة دخول مولدات الضد **Rh** إلى الجسم.

2. اللذات:

هي كل جزيئة غريبة عن العضوية ولها القدرة على تحريض الاستجابة المناعية اللانوعية أو النوعية، أو هي أعضاء أو أنسجة أجنبية على الجسم، أو هي خلايا الجسم الشاذة كخلايا السرطانية. الأجسام الغريبة التي تحرض الاستجابة المناعية تعرف بـ "**مولدات الضد**".

➤ طرق التعرف على محددات الضد:

يولد تجاوز الحاجز الدفاعي الأول المتمثل في المناعة اللانوعية، استجابتين مناعيتين نوعيتين: استجابة مناعية نوعية ذات وساطة خلوية تستخدم في دفاعها عن العضوية أجساما مضادة نوعية تنتجها الخلايا للمفاوية **B** أو الخلايا البلازمية. استجابة مناعية نوعية ذات وساطة خلوية ممثلة في خلايا لمفاوية قادرة على تدمير الخلايا المصابة وهذه الخلايا للمفاوية هي الخلايا السمية.

أ. الاستجابة المناعية النوعية الخلوية:

وتسمى بذلك لكونها تستخدم الأجسام المضادة التي تنتشر في سوائل الجسم (الدم – السائل بين خلوي – الإفرازات الخارجية).

➤ الأجسام المضادة:

نتيجة دخول الأجسام الغريبة إلى الجسم، تنتج العضوية جزيئات متخصصة بالدفاع عن الذات تدعى "**الأجسام المضادة**". الأجسام المضادة هي بروتينات ذات جزيئات كروية تعرف **بالغلوبولينات**، والمتمثلة في غالب الأحيان في **γ غلوبولين**، وتعرف بصفة عامة بالغلوبولينات المناعية (**Ig**).



يتكون الجسم المضاد من أربعة سلاسل ببتيدية، سلسلتان خفيفتان وسلسلتان ثقيلتان. تتصل السلاسل الثقيلة بالسلاسل الخفيفة عن طريق جسور ثنائية الكبريت. كما تتصل السلاسل الثقيلة فيما بينها بواسطة جسور ثنائية الكبريت. تحتوي كل سلسلة من سلاسل الجسم المضاد على منطقة متغيرة (موقع تثبيت محدد مولد الضد) ومنطقة ثابتة يمكنها التثبيت على البالعات. (الوثيقة 6 ص 86 والتمثيل ص 112).

يوجد أنواع مختلفة من الأجسام المضادة أهمها: **IgG (75%)**, **IgM (10%)**. خلال استجابة مناعية أولية لنوع معين من مولدات الضد نلاحظ تأخرا في إنتاج الأجسام المضادة، وإنتاجها بكميات قليلة كما أنها تختفي من الجسم بعد مدة قليلة. أما خلال استجابة مناعية ثانية لنفس مولد الضد فإننا نلاحظ إنتاجا سريعا للأجسام المضادة، وارتفاعا كبيرا في كمية الـ **IgG**، كما أن المدة التي تبقى فيها الأجسام المضادة في سوائل الجسم تكون أطول بكثير.

يكتسب الجنين خلال المرحلة الجنينية الأجسام المضادة من نوع **IgG** من الأم، ويبدأ في إنتاج الأجسام المضادة من نوع **IgM**. بعد الولادة تنخفض الأجسام المضادة المكتسبة من الأم لتتعدم خلال 5 أشهر، ويركب الرضيع أجساما مضادة خاصة به وبكميات غير متساوية.

➤ مصدر الأجسام المضادة:

تنتج الأجسام المضادة نتيجة الاستجابة المناعية النوعية الخلطية التي تتحقق بتدخل للمفاوية **B**. هذه الأخيرة تتشكل وتنضج على مستوى نخاع العظمي (عضو مركزي) ثم تنتقل عبر الدم واللمف إلى الأعضاء المحيطة (الطحال، العقد اللمفاوية،... الخ) التي تعتبر مقر الاستجابة.

تحتوي جميع الخلايا للمفاوية **B** على سطح غشائها عدة آلاف من الغلوبولينات المناعية. حيث يوجد في الدم واللمف والأعضاء للمفاوية المحيطة عدة نائل من الخلايا للمفاوية، كل واحدة منها تحمل على سطح غشائها مستقبلات لمولد ضد واحد أو لعدد محدود جدا منها. تنوع هذه الخلايا ناتج عن تنوع المنطقة المتغيرة للغلوبين المناعي المتواجد على سطح غشائها.

تتطور الخلايا للمفاوية **B** وتتحول إلى خلايا بلازمية. هذه الأخيرة تتميز عن الأولى بشبكة هيولية كثيفة، وبغشاء هيولي متعرج، إضافة إلى عدد كبير من الميتوكوندريات، وجهاز غولجي متطور.

تخضع الخلايا للمفاوية **B** لتدريب على مستوى نخاع العظمي، بحيث تتعلم التعرف على الذات، وتمييزها عما هو غير ذاتي بواسطة مستقبلاتها الغشائية، حيث يتم الحفاظ على الخلايا للمفاوية الحاملة لمستقبلات لا ترتبط بببتيدات الذاتي، وحذف الخلايا للمفاوية الحاملة لمستقبلات ترتبط بببتيدات الذاتي. وبذلك تصبح للمفاويات **B** ذات كفاءة مناعية قادرة على تحمل الذات، ومحاربة ما هو غير ذاتي.

خلال الاستجابة المناعية تتعرف الخلية للمفاوية **B** على مولد الضد بواسطة التكامل البنيوي بين المنطقة المتغيرة للغلوبين المناعي المتواجد على سطحها ومحدد مولد الضد. إنه الانتخاب اللمي.

➤ المعقد المناعي:

يرتبط الجسم المضاد بمحدد مولد الضد بواسطة المنطقة المتغيرة ارتباطا نوعيا مشكلا معقد **مستضد-جسم مضاد** يدعى "**المعقد المناعي**". يتمثل دور المعقد المناعي فيما يلي:



التثبيت على المواد السامة لمنعها من التثبيت على خلايا العضوية.

التثبيت على البكتيريا لإبطال مفعولها.

التثبيت على الفيروسات لمنعها من إصابة خلايا العضوية.

تسهيل البلعمة حيث أن البلعميات تملك مستقبلات غشائية للمنطقة **Fc** للجسم المضاد مما يسهل لها الالتصاق بالمعقد المناعي ومن ثم القيام بعملية البلعمة.

تنشيط المتمم لتركيب معقد الهجوم الغشائي: حيث أن جزيئات المتمم هي بروتينات سكرية توجد في الدم وتنشط بطريقة متسلسلة نتيجة تشكل المعقد المناعي، وفي الأخير يتشكل معقد الهجوم الغشائي **C5b-C6-C7-C8-(C9)_n** الذي يحدث انحلال للخلية المستهدفة.

➤ كيفية التخلص من المعقد المناعي:

يتثبت المعقد المناعي بالمستقبلات الغشائية النوعية للبلعميات الكبيرة نتيجة التكامل البنيوي بين هذه المستقبلات وموقع تثبيت خاص يوجد على القسم الثابت للجسم المضاد، فيتم عندها تخريب المعقد المناعي نتيجة عملية البلعمة. (الوثيقة 9 ص 90).

من طرق التخلص من المعقد المناعي استعمال بروتينات المتمم أو الخلايا القاتلة **K**. (الوثيقة 11 ص 91).

➤ مراحل الاستجابة المناعية النوعية الخلطية:

تتحقق الاستجابة المناعية النوعية الخلطية عن طريق الخلايا للمفاوية **B**، وتتم خلال سلسلة من المراحل نلخصها فيما يلي:

❖ مرحلة الانتقاء النسيلي للمفاويات:

- الانتخاب للمي: يتم خلاله انتقاء اللمفاويات **B (LB)** و **T4 (LT4)** النوعية لمولد الضد:
 - الخلايا **LB** قادرة على التعرف المباشر على مولد الضد بواسطة مستقبلاتها الغشائية.
 - انتخاب **LB** المتكاملة بنيويا مع محدد مولد الضد.
 - تتعرف **LT4** على محدد مولد الضد الذي تم عرضه بعد عملية البلعمة على سطح الخلية البلعمية بواسطة **CMH2**.

- انتخاب لمة من **LT4** تمتلك مستقبلات غشائية متكاملة بنيويا مع محدد مولد الضد.
- التنشيط:

- بعد التعرف تنتج الخلية البلعمية الأنترلوكين 1 (**IL1**) لتنشيط الانقسامات الخلوية.
- تفرز الخلايا **LT4** العامل المنشط للبلعميات (**MAF**) والأنترلوكين لتنشيط انقسام الخلايا **LB**.

❖ مرحلة التضخيم:

- التكاثر: الخلايا للمفاوية المنشطة تتكاثر مشكلة لمة كبيرة من الخلايا للمفاوية النوعية لمولد الضد.
- التمايز:
 - الخلايا **LT4** بعضها يتمايز إلى **LT4m** ذاكرة، والبعض الآخر يتمايز إلى خلايا **LTh** مساعدة حيث أنها تفرز الأنترلوكينات لتنشيط الاستجابة المناعية. (الوثيقة 9 ص 96).
 - الخلايا **LB** بعضها يتمايز إلى **LBm** ذاكرة، والبعض الآخر يتمايز إلى خلايا بلازمية تفرز أجسام مضادة نوعية لمولد الضد لكن فترة حياتها قصيرة.

❖ مرحلة التنفيذ:

- تثبتت الأجسام المضادة، المفروزة من طرف الخلايا البلازمية، على محددات مولد الضد بواسطة منطقتها المتغيرة مشكلة معقد مناعي.
- يبطل المعقد المناعي مفعول البكتيريا، ويسهل البلعمة، وينشط المتمم والخلايا القاتلة **K**.

ب. الاستجابة المناعية النوعية الخلوية:

يؤمن هذا النوع من المناعة خلايا تختلف عن الخلايا LB المنتجة للأجسام المضادة، وتعرف بالخلايا للمفاوية التائية (LT) والتي تتدخل أساسا في إقصاء خلايا الزرع الغير متوافقة، الخلايا السرطانية، الخلايا المصابة بفيروس أو البكتيريا. ولذا سمي هذا النوع من الاستجابة بالاستجابة المناعية النوعية الخلوية.

➤ مصدر الخلايا LT:

يتم إنتاج الخلايا LT على مستوى نخاع العظمي، وتنتقل إلى الغدة السعترية (التيوسية) ليتم نضجها هناك.

تحتوي جميع خلايا LT على سطح غشائها عدة آلاف من المستقبلات الغشائية. كل واحدة منها خاصة بمولد ضد واحد أو اعدد محدود من المستضدات.

تنوع هذه الخلايا يعود لتنوع المنطقة المتغيرة للمستقبل الغشائي T.

يوجد تكامل بنيوي بين مستقبلات الخلايا LT و CMH1 الخلية العارضة (CMH1 بالنسبة للخلايا LT8، و CMH2 بالنسبة للخلايا LT4).

تكتسب الخلايا LT كفاءتها المناعية على مستوى الغدة السعترية وتصبح ذات قدرة مناعية كافية لتحمل الذات، ويتم ذلك كما يلي:

- الانتقاء الأول: يتم على مستوى المنطقة القشرية للغدة السعترية حيث يتم الاحتفاظ بالخلايا LT التي لها ألفة مع CMH الذات وتحذف للمفاويات الأخرى.

- الانتقاء الثاني: يتم على مستوى المنطقة النخاعية للغدة السعترية حيث تحذف الخلايا LT التي لها مستقبلات T قادرة على الارتباط مع ببتيدات الذات.

تحمل الخلايا LT بالإضافة إلى المستقبلات T مؤشرات نوعية CD4 أو CD8:

- إذا تم عرض ببتيدات الذات بواسطة CMH1 فإن LT لا تتركب إلا جزيئات CD8 وتصبح LT8.

- إذا تم عرض ببتيدات الذات بواسطة CMH2 فإن LT لا تتركب إلا جزيئات CD4 وتصبح LT4.

➤ مراحل الاستجابة المناعية النوعية الخلوية:**❖ مرحلة الانتقاء النسيلي للمفاويات:****• الانتخاب للمي:**

- تتعرف الخلايا LT على محدد مولد الضد المعروض على سطح غشاء الخلية البلعمية بعد عملية البلعمة بواسطة CMH1 بالنسبة للخلايا LT8، وبواسطة CMH2 بالنسبة للخلايا LT4.

- انتخاب لمة من الخلايا LT4 و LT8 تمتلك مستقبلات غشائية متكاملة بنيويا مع محدد مولد الضد.

• التنشيط:

- بعد التعرف تفرز الخلايا البلعمية الأنترلوكين 1 (IL1) لتنشيط الانقسامات الخلوية.

- تفرز الخلايا LT4 العامل المنشط للبلعميات (MAF) والأنترلوكين 2 (IL2) لتنشيط انقسام الخلايا

LT8.

❖ مرحلة التضخيم:

• التكاثر: الخلايا LT4 و LT8 المنشطة تتكاثر مشكلة لمة كبيرة من الخلايا للمفاوية النوعية لمولد الضد.



• التمايز:

- الخلايا **LT4** بعضها يتميز إلى **LT4m** ذاكرة، والبعض الآخر يتميز إلى خلايا **LTh** مساعدة تفرز الأنترلوكينات لتنشيط الاستجابة المناعية.

- الخلايا **LT8** بعضها يتميز إلى **LT8m** ذاكرة، والبعض الآخر يتميز إلى خلايا **Ltc** سامة.

❖ مرحلة التنفيذ:

- تتلامس الخلية **Ltc** بالخلية المستهدفة بعد التعرف المزدوج بواسطة **CMH** مما يؤدي إلى نفاذية شوارد الكالسيوم التي تحفز تحرير البرفورين في الفراغ البينخلوي.

- يتغير شكل جزيئات البرفورين وتندمج في غشاء الخلية المستهدفة مشكلة قنوات يتدفق عبرها الماء والأملاح من الخلية السامة **Ltc**، مما يؤدي إلى انحلال الخلية المستهدفة وبالتالي القضاء عليها.

ج. التعاون بين الخلايا LB والخلايا LT:

الاستجابة المناعية النوعية الخلوية تتحقق أساسا بواسطة الخلايا **LB**، بينما الاستجابة المناعية النوعية الخلوية فتتحقق أساسا بواسطة الخلايا **Ltc**، إلا أن كل استجابة منها تستلزم تدخل الخلايا البلعمية والخلايا **LTh** المساعدة.

إن إنتاج الأجسام المضادة يتطلب التعاون بين **LB** و **LT**، وهذا التعاون لا يتطلب التماس المباشر بينهما، وأنه يتم عن طريق مواد منحلة تنتقل في الدم واللمف، تفرزها الخلايا **LT** المحسنة مسبقا، وتعرف هذه المواد باسم "الأنترلوكينات" (المفوكينات).

الخلايا **LTh** تلعب دورا أساسيا في تحريض الخلايا للمفاوية الأخرى ومنها مثلا الخلايا **LB** لإنتاج الأجسام المضادة.

تعمل الخلايا البلعمية الكبيرة على تقديم محدد مولد الضد إلى الخلايا للمفاوية **LB** و **LT** التي تتعاون من أجل تركيب وإنتاج الأجسام المضادة. (الوثيقة 10 ص 106).

III. مرض فقدان المناعة المكتسبة:

في بعض الأحيان تعرف الاستجابة المناعية بعض الاضطرابات، ويعتبر داء فقدان المناعة المكتسبة (Sida-Aids) أهم هذه الاضطرابات، والمسبب لهذا المرض هو فيروس **VIH**.

1. الخلايا المستهدفة من طرف فيروس VIH:

يهاجم فيروس **VIH** الخلايا للمفاوية المساعدة **LTh** التي تحمل على سطحها الخارجي بروتين **CD4** ويسيطر عليها. كما يهاجم البلعميات الكبيرة وبلعميات الأنسجة، وهي خلايا أساسية في التعرف على اللادات، وتقديمه إلى الخلايا للمفاوية، إلى جانب تنشيط الاستجابات المناعية.

2. مكونات جزيئة VIH:

طبقة فوسفوليبيدية مضاعفة.

غليكوبروتين (gp41, gp120).

جزيئات بروتينية داخلية (p24, p25).

جزيئات **ARN**.

إنزيم المسخ العكسي. (الوثيقة 5 ص 108).



3. طرق انتقال الفيروس VIH:

- ✚ الدم: أثناء نقله في العلاج من شخص إلى آخر، أو الحقن المتبادل بين مدمني المخدرات، أو نقل دم دون إجراء فحوصات على صلاحيته.
- ✚ الاتصالات الجنسية بين شخص سليم وآخر مصاب.
- ✚ الانتقال عبر المشيمة من الأم المصابة إلى الجنين.
- ✚ الرضاعة الطبيعية من الأم المصابة إلى الرضيع.

**4. تطور فيروس VIH داخل الخلية LT4:**

- ✚ يتثبت فيروس VIH بواسطة جزيئة gp120 على مستقبلات CD4 لغشاء الخلية LT4.
- ✚ يدخل الفيروس إلى الخلية المستهدفة بواسطة جزيئة gp41 و CXR4 التي تمكن غشاء الفيروس من الاندماج مع الغشاء الهولي للخلية.
- ✚ يحرر الفيروس الـ ARN الفيروسي وإنزيم الاستنساخ العكسي في هيولى الخلية.
- ✚ يتحول الـ ARN الفيروسي إلى ADN فيروسي بواسطة إنزيم الاستنساخ الفيروسي ثم يخرب الـ ARN الفيروسي.
- ✚ تتدخل إنزيمات خاصة (إنزيم الإنتيغراز) وتسمح بدخول الـ ADN الفيروسي إلى نواة الخلية المستهدفة حيث يندمج مع ADN الخلية، ثم يتم نسخ ARN فيروسي من الـ ADN الفيروسي.
- ✚ ينتقل الـ ARN الفيروسي إلى هيولى حيث تتم عملية الترجمة على مستوى الشبكة الهيولية المحيية، وتتشكل بروتينات فيروسية، والتي تنتقل بدورها إلى جهاز غولجي حيث يتم تعديلها إلى متعدد بروتين.
- ✚ تهاجر البروتينات الفيروسية باتجاه الغشاء الهولي لتندمج معه ثم تحرر الفيروس الجديد بالتبرعم.
- ✚ كل خلية LT4 مصابة تتركب حوالي 10^3 فيروس، وبالتالي خلال 24 ساعة يتم تركيب حوالي 10^9 إلى 10^{13} فيروس عند الشخص المصاب. (الوثيقة 6 ص 108).

5. مراحل تطور المرض عند الشخص المصاب:

- ✚ **مرحلة الإصابة الأولية:** مباشرة بعد الإصابة يرتفع عدد فيروسات VIH داخل الجسم ليصل إلى قيمة قصوى بعد أسابيع. وفي نفس الوقت يستجيب الجهاز المناعي حيث تتكاثر الخلايا LT4، وتزداد كمية الأجسام المضادة نتيجة تنشيط الخلايا LB التي تكاثرت وتمايزت إلى خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة. استجابة الجهاز المناعي تحد من تكاثر الفيروس حيث يصبح عدده قليلا جدا.
- ✚ **مرحلة الترقب (الإصابة بدون أعراض):** تنخفض فيها كمية الخلايا LT4 نتيجة إصابتها من طرف الفيروس، في حين يتكاثر هو وترتفع كميته في جسم المريض.
- ✚ **مرحلة العجز المناعي (السيدا):** تأتي بعد سنوات من الإصابة، حيث يؤدي النقص الكبير لخلايا LT4 إلى انخفاض شديد للرد المناعي. (الوثيقة 7 ص 109).

