كلية : التربية للعلوم الصرفة

القسم او الفرع : علوم الحياة

المرحلة: الرابعة

أستاذ المادة : د.ذكرى ماجد محمد

اسم المادة باللغة العربية : علم المناعة

اسم المادة باللغة الإنكليزية : Immunity

اسم المحاضرة السادسة باللغة العربية: المستضدات

اسم المحاضرة السادسة باللغة الإنكليزية : Antigens

Antigens

تعريف:

الأنتيجين هو أي مادة ذات طبيعة كيميائية بسيطة او معقدة (مشتقة من أجسام الكائنات الحية الأخرى أو خلايا الميكروبات أو جزيئات بروتينية أو كربوهيدراتية) غريبة عن الجسم ولها القدرة عند دخولها الجسم على تنبيه الجهاز المناعي لتكوين إستجابة مناعية نوعية نحو ذلك الأنتيجين و ذلك عن طريق تكوين الأجسام المضادة Antibodiesأو المناعة الخلوية الوسيطة Cell mediated immunity (الخلايا التائية والبائية) التي تتفاعل معه او سمومه لإنهاء آثاره الضارة على الجسم.

التركيب الكيميائي للأنتيجين

يتركب الأنتيجين كيميائيا من مواد بروتينية معقدة التركيب او أحماض أمينية متعددة ذات وزن جزيئي لا يقل عن 5000-10000دالتون كما ويتحد مع هذه المواد البروتينية أنواع مختلفة من الشحوم أو متعددة السكاكر مثل D-glutamic acid, polyglycerol, phospatidyl-glycerol, steroids

- غالبا ما يتركب الأنتيجين من بروتين
- قد يتركب من سكريات عديدة polysaccharides
- قد يتركب من إتحاد بروتين مع سكر عديد
- قد يتركب من اتحاد بروتين مع سكر عديد مع دهون
- مادة كيميائية أو سموماً قام بإفرازها العامل الدخيل.
- عقاقير- كيماويات وأتربة من الجو- أطعمة .... الخ

الخواص المحددة للأنتيجين

Antigen specificity (properties of immunogenicity)

1. **الوزن الجزيئي** Molecular weight وجد ان المادة التي وزنها الجزيئي أقل من 5000 دالتون لا يتوقع أن تكون أنتيجينية فمثلا الهيموسيانين وزنه الجزيئي 670000 دالتون هو انتيجين ممتاز اما الألبومين الذي وزنه الجزيئي 40000 دالتون يفيد أنتيجين جيد بينما الإنزيمات الحالة lysozyme والذي يبلغ وزنه الجزيئي 15000دالتون يفيد انتيجين ضعيف. كما وتوجد بعض المواد الكيماوية ذات الأوزان الجزيئية القليلة ولها قدرة انتيجينية قوية مثل الأسبرين والبنسيلين والسلفا والسبب في ذلك انها تتحد مع بروتينات الأنسجة وبالتالي تكون مركبات معقدة.

2. **التعقيد في الجزيئية** Internal complexity إن القدرة على إحداث المناعة يتناسب مع كثرة التعقيد في الجزيئية فعديد الببتيد الذي يتكون من نوعين من الأحماض الأمينية أقل قدرة على التمنيع من عديد الببتيد الذي يتكون من أربع أنواع من الأحماض الأمينية. كذلك البروتين الذي وزنه الجزيئي 60000 دالتون يعتبر انتيجين اقوى بكثير من السكريات المتعددة polysaccharides وذلك لأن البروتين يتكون من 18-20 حامض امبني في حين ان السكريات المتعددة وزنها الجزيئي 60000دالتون لكنها تتكون من 4-5 انواع من السكريات الأساسية المتكررة.
3. **درجة الغرابة** Foreignness ان جميع المركبات الموجودة في الطبيعة تعتبر انتيجينات فقط في الحيوانات الغريبة عنها وتعتمد القدرة على التمنيع على درجة الغرابة بين الأنتيجين والحيوان المحقون به. فكلما كان مصدر الأنتيجين بعيد عن الحيوان كلما كان تنبيه الجهاز المناعي افضل لذلك الحيوان. والجهاز المناعي الطبيعي عادة لا يتنبه بأنتيجينات الجسم ذاته ولكنه قد يتنبه بنفس الأنتيجينات من جسم أخر مثل

كريات الدم الحمراء في الإنسان فهي تنبه الجهاز المناعي لشخص أخر وليس للشخص الذي يحملها.

4. **طريقة دخول الأنتيجين للجسم** Route of immunization: لكي تكون المادة قادرة على إحداث استجابة مناعية يجب أن تدخل الجسم بالحقن parenteral أي لا تدخل عن طريق المريء والأمعاء لكي لا يتم هضمها بواسطة الإنزيمات الهاضمة. ويتم عادة إدخالها عن طريق الوريد Intravenous أو تحت الجلد Subcutaneous او في البريتون Intraperitoneal كذلك فإن كمية الأجسام المضادة المتكونة ومدة بقائها في الجسم تعتمد على مقدار الجرعة وأوقاتها إضافة إلى طريقة دخولها.

من خلال تعريف الأنتيجين وخواصه يتضح لنا صفتان رئيسيتان يجب توفرهما في المادة التي يطلق عليها اسم الأنتيجين:

أ. القدرة على تنبيه الجهاز المناعي لإحداث إستجابة مناعية بنوعيها الطبيعي أو المكتسب او كليهما ويطلق على هذه الصفة بالقدرة على التمنيع immunogenicity

ب. القدرة على التفاعل مع نواتج الإستجابة المناعية(أي التفاعل مع الأجسام المضادة او الخلايا المحسسة او كليهما) ويطلق عليها القدرة الأنتيجينية antigeneicity

إن القدرة على التمنيع قد تختلف عن القدرة الأنتيجينية ويمكن تغير احداهما دون الأخر فمثلا الهابتن لا تملك القدرة على التمنيع ولكن لها القدرة على التفاعل مع الجسم المضاد خارج الجسم وليس لها القدرة على تنبيه الجسم ليكون اجسام مضادة

أنواع الأنتيجينات

1. **أنتيجينات ذاتية** Autoantigens: وهي أنتيجينات ذاتية الأصل حيث يقوم الجهاز المناعي بتكوين أجسام مضادة لهذه الأنتيجينات (أي ضد ذاته) وهذه الإستجابة المناعية تعتبر إستجابة مناعية غير طبيعية

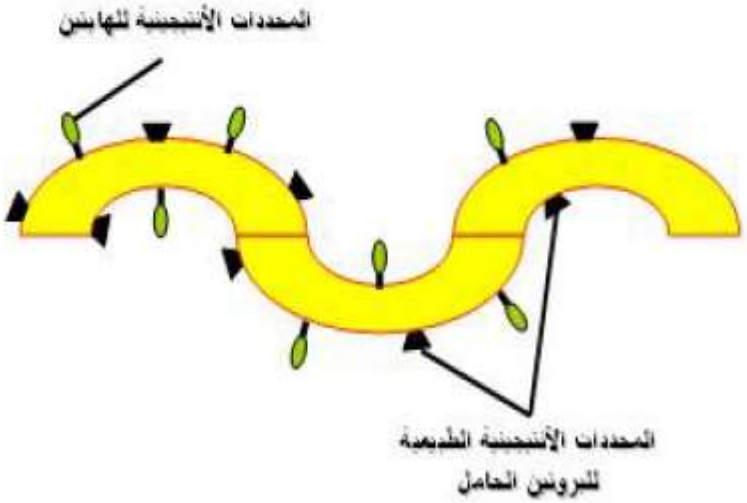
2. **أنتيجينات غير ذاتية**: وهي أنتيجينات تدخل إلى الجسم من الوسط الخارجي وتتسبب في إستجابة مناعية ينتج عنها تكوين أجسام مضادة لتلك ألأنتيجينات
3. **أنتيجينات متجانسة** Homologous antigens وهي الأنتيجينات التي تتفاعل او تتعادل مع الأجسام المضادة النوعية له فقط فهو يعتبر متجانس الأصل
4. **أنتيجينات متغايرة** Heterologous Antigens وهي انتيجينات لها القدرة على التفاعل مع الأجسام المضادة لأنسجة حيوانات مختلفة وأهما انتيجين فورسمان Forsman antigen الذي يوجد في أنسجة وكريات الدم الحمراء للإنسان وبعض الحيوانات مثل الفئران والكلاب، وله القدرة على التفاعل مع الأجسام المضادة المختلفة لأنسجة تلك الحيوانات المختلفة

5. **أنتيجينات متماثلة** Isoantigens وهي انتيجينات تحدد على مستوى الجينات وتوجد في كريات الدم الحمراء عند الإنسان وهي مسؤوله عن تحديد فصائل الدم حسب نظام ABO.وهذه الأنتيجينات هي التي تنبة الجسم للإستجابة المناعية عند نقل عضو معين لهذا الجسم.

كما وتصنف الأنتيجينات من حيث التركيب إلى:

1. **أنتيجينات كاملة** complete antigens: هي عبارة عن الجزء الأساسي والمسؤول عن تنبيه الجسم وتكوين الأجسام المضادة وهي تتركب كيميائيا من جزيئات كبيرة مثل البروتينات والسكريات المتعددة او الخلايا مثل الفيروسات والميكروبات الأخرى. وتعتبر البروتينات أكثر فاعلية لإنتاج الأجسام المضادة من السكريات العديدة كما انها اكبر فعالية للتحفيز على

الإستجابة المناعية الخلوية من السكريات العديدة. إن الإستجابة المناعية تكون موجهة نحو أجزاء صغيرة من الأنتيجين وتعرف هذه الأجزاء بالمواقع (المحددات) الأنتيجينية antigenic dterminants او الابتوب epitopes (أي تلك لأجزاء من الأنتيجين التي ترتبط بها الأجسام المضادة مباشرة) وغالبا ما يكون هناك اكثر من موقع انتيجيني على الأنتيجين الواحد.



2. **الأنتيجين غير الكامل (الناقص، الناشبة) او الهابتن** Haptin: وهو محدد بمقدرته على الإتحاد مع الأجسام المضادة غير أنه غير قادر على إستثارة إستجابة مناعية إلا إذا حمل على جزيء أخر يعرف بالحامل carrier ويتركب من مواد كيميائية ذات وزن جزيئي اقل من 5000 دالتون مثل الدهون والأحماض النووية والمواد الأخرى التي يمكن ان تتحد مع البروتينات

ويكون تفاعل الأنتيجين الناقص (الهابتن) مع الأجسام المضادة غير مرئي إلا إذا تم التفاعل مع الأنتيجين الناقص المرتبط بالحامل.

المحددات الأنتيجينية أو التراكيب الفوقية

Antigenic determinants (Epitopes)

لا يتعرف الجهاز المناعي على العامل المعدي أو المادة الغريبة ككل ولكنه يتفاعل بمساحات مميزة تركيبيا تعرف بالمحددات الأنتيجينية أو التراكيب الفوقية. وعليه يمكن تعريف المحددات الأنتيجينة على انها أجزاء (تراكيب جزيئية) معينة من أنتيجين تؤمن تخصص ذلك الأنتيجين، وعليه فإن التعرض لأي كائن دقيق لا بد وأن يولد إستجابة مناعية ضد العديد من مختلف التراكيب الفوقية وسوف يحتوي المصل المضاد على مختلف الأجسام المضادة المتفاعلة مع كل محدد.

وتتضمن الإستجابة لأنتيجين ما تفاعل مكونات الجهاز المناعي (الأجسام المضادة والخلايا الليمفاوية) مع التكوينات الفوقية لأنتيجين وللخلايا الليمفاوية مستقبلات على سطحها والتي تعمل كوحدات تَعَرُّف recognition sites ويعمل الجلوبيولين المناعي المرتبط بسطح الخلايا الليمفاوية البائية (B-cells) كمستقبلات. بينما تكون وحدة التعرف على الخلايا الليمفاوية التائية (T-cells) هي مستقبل الخلية التائية.

ويتحكم في التفاعل بين الجسم المضاد (أو المستقبل المرتبط بالخلية) والأنتيجين سحابة من الإلكترونات المحيطة بالمحددات. ويحدد التشكيل الكلي للإلكترونات الخارجية وليست الطبيعة الكيماوية للمجموعات المكونة شكل التكوين الفوقي والتكوين الفوقي الشبيه paratope المكمل (جزء من الجسم المضاد او مستقبل الخلية التائية والذي يتفاعل مع التكوين الفوقي). وكلما كان التطابق جيدا بين التكوين الفوقي والتكوين الفوقي الشبيه كانت الروابط غير التساهمية أقوى وبالتالي ذات ميل أعلى للتفاعل.

خواص المحددات الأنتجينية

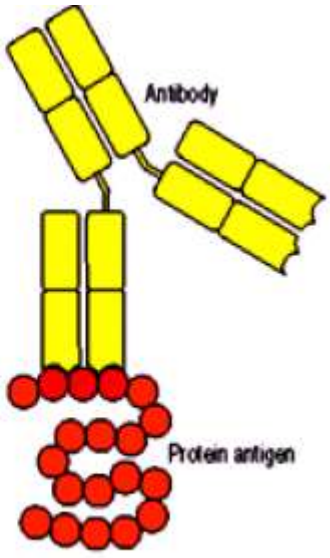
1. التركيب:

أ. الحجم size: يتكون التركيب الفوقي من 4-5 احماض امينية من البروتين او حجم مساو من السكر العديد polysaccharide وهذه هي المواقع التي يتحد معها الجسم المضاد.

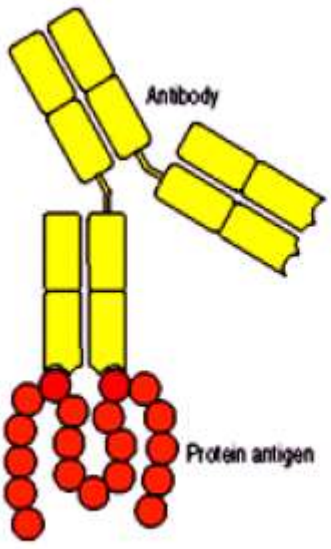
ب. النوع: قد يوجد نوع واحد من التراكيب الفوقية او أكثر

ج. التشكل conformation: تكون المحددات الأنتيجينية ذات تضاريس سطحية topgraphical بمعنى أنها تتكون من تراكيب على سطح الجزيئات أو الخلايا وتكون على شكلين:

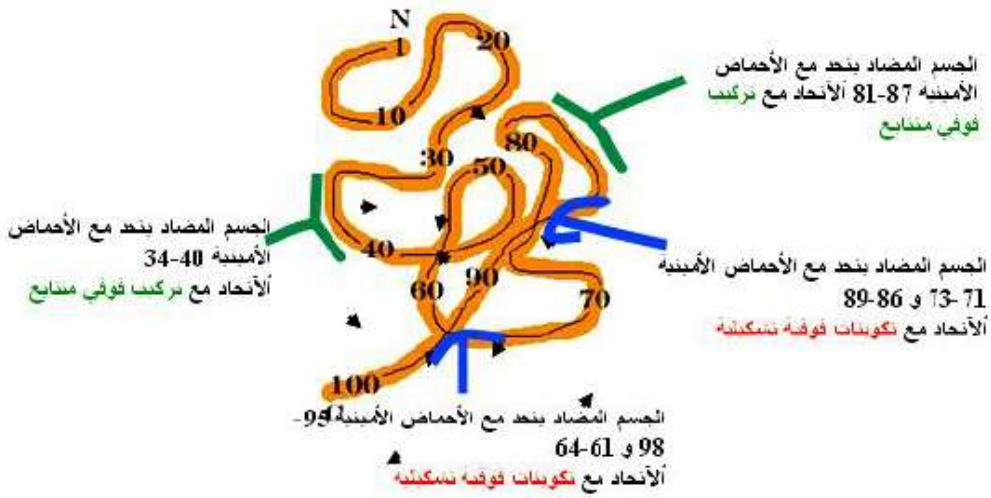
1. التكوينات الفوقية التتابعية (sequential or linear) وتكون محتواة ضمن قطعة مفردة من تتابع أولي
2. تكوينات فوقية تشكيلية (conformational) مجمعة من مجموعات كيماوية متباعدة في التتابع الإبتدائي ولكنها إلتقت معا على سطح الجزيء المطوي في تشكيله الطبيعي.



تركيب فوقي تتابعي Sequential



تركيب فوقي شكلي conformational



د. الموقع site: بعض التركيبات الفوقية (مواقع الإتحاد مع الجسم المضاد) تكون سطحية ولكن بعضها الأخر يكون داخلي (مخفي بين طيات الأنتيجين) internal ولا يظهر ويصبح معرض للجسم المضاد إلا بعد تحطيم الأنتيجين جزئيا بواسطة عملية تجهيز الأنتيجين بواسطة الخلايا الملتهمة antigen processing

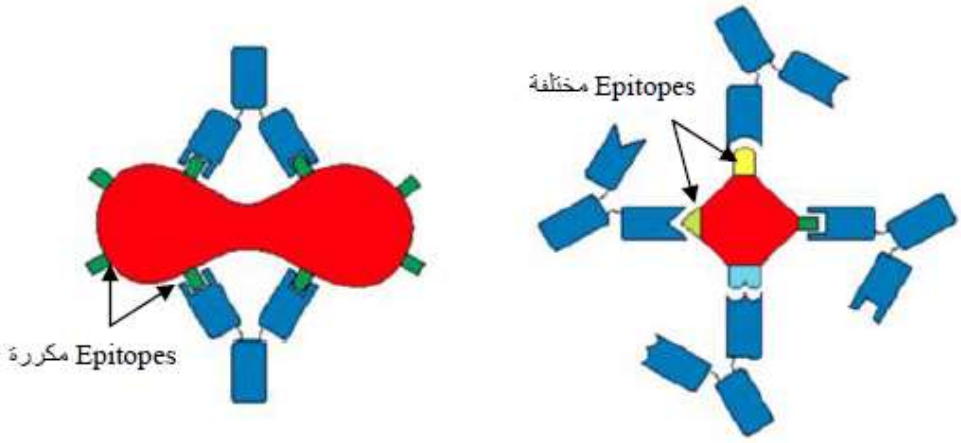
2.الوظيفة:

أ. تحدد التركيبات الفوقية نوعية الأنتيجين specificity. فالأنتيجينات التي تتشارك مع بعضها في التركيبات الفوقية تسمى انتيجنات ذات تفاعلات عرضية cross reactive antigens

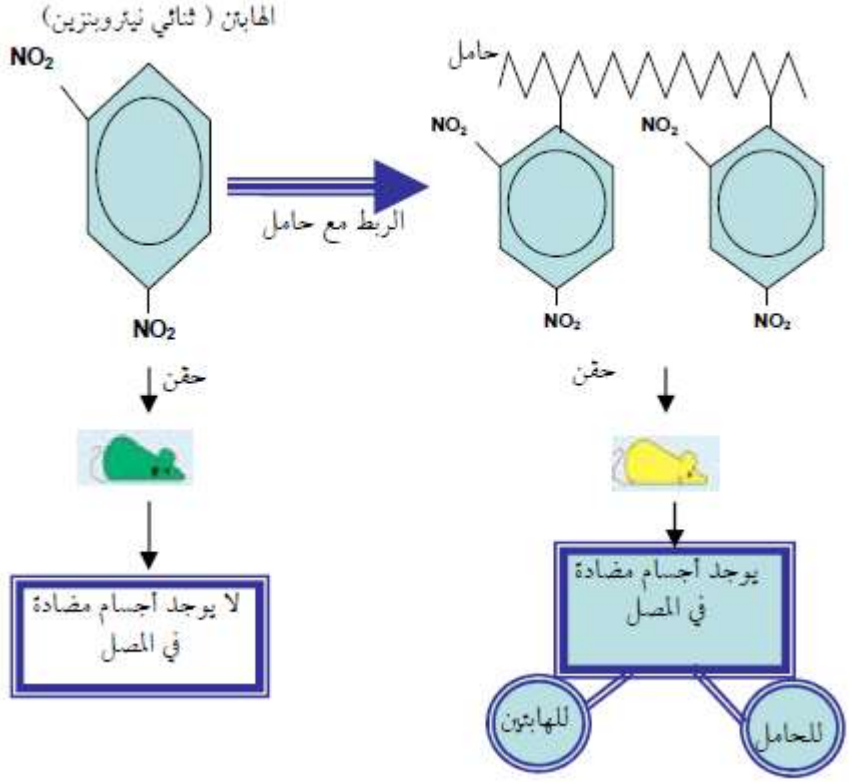
ب. لا تكون جميع التركيبات الفوقية متساوية الفعالية في تنبيه الجهاز المناعي للإستجابة المناعية، فالتركيبات الفوقية المناعية السائدة immunodominant epitopes هي التي تسود في الإستجابة المناعية وقد حددت مثل هذه التركيبات الفوقية السائدة في نهاية الأنتيجينات

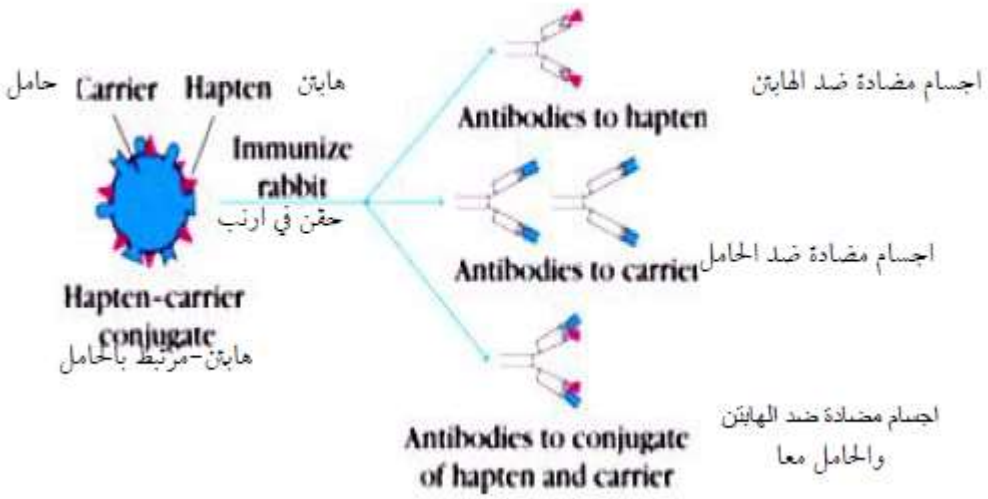
المحددة لفصائل الدم ولكن هذا ليس بشرط حيث يمكن ان تتواجد هذا التركيبات الفوقية السائدة في أي جزء من الأنتيجين.

3. قدرة الأنتيجين على الإتحاد valence of an antigen تعتبر الأنتيجينات ذات قدرة اتحاد متعددة multivalent حيث ان الأنتيجين الواحد يحمل اكثر من تركيب فوقي مكرر او مختلف. ويتحد كل جسم مضاد مع تركيب فوقي واحد وهكذا فإن الأنتيجين يؤدي إلى إنتاج العديد من الأجسام المضادة لكل منها خصوصيته. وتحدد الـvalence للأنتيجين بعدد التراكيب الفوقية التي يمتلكها الأنتيجين



4. إن أحد الطرق لزيادة عدد التركيبات الفوقية في الأنتيجين هو اضافة جزيئيات تسمى الهابتن. وبما ان الهابتن هو جزيء صغير لا ينبه الجهاز المناعي لوحده فإن اضافته إلى الأنتجين يؤدي إلى إضافة تركيب فوقي جديد. وبهذا فإنه سيتم انتاج جسم مضاد موجه ضد هذا التركيب الفوقي الجديد والذي سيتفاعل مع الهابتن الجديد كما سيتفاعل مع الهابتن الحر free hapten.

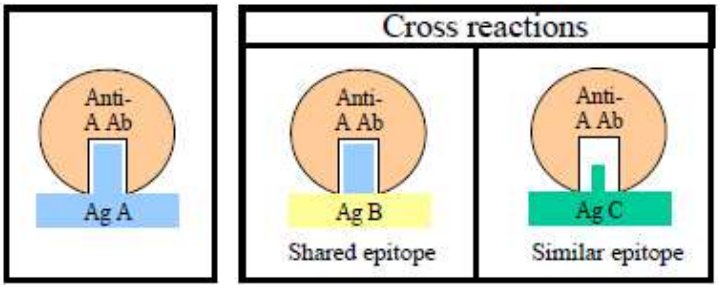

الهابتن (ثنائي نيتروبنزين)
NO_2
NO_2
الربط مع حامل
حامل
NO_2
NO_2
NO_2
NO_2
حقن
حقن
لا يوجد أجسام مضادة
في المصل
يوجد أجسام مضادة
في المصل
للهابتون
للحامل


حامل Carrier
Hapten هابتن
Immunize rabbit
حقن في ارنب
Hapten-carrier conjugate
هابتن-مرتبط بالحامل
Antibodies to hapten
اجسام مضادة ضد الهابتن
Antibodies to carrier
اجسام مضادة ضد الحامل
Antibodies to conjugate of hapten and carrier
اجسام مضادة ضد الهابتن والحامل معا

التفاعلات العرضية Cross reactions

تحدث في بعض الحالات بين انتيجين وجسم مضاد لجزيئات لا ترتبط مع بعضها البعض بعلاقة من نوع ما والتي يطلق عليها بالتفاعلات العرضية والأمثلة على ذلك عديدة فمثلا عدد من البكتيريا تحتوي في جدارها الخلوي على سكريات معقدة تشترك مع خلايا الدم الحمراء في الثديات مما يؤدي إلى استجابة مناعية عندما تمتص هذه السكريات الى مجرى الدم ويطلق على الأجسام المضادة المتكونة في هذه الحالة بالـ Heterophile antibodies

فمثلا الأجسام المضادة للشيجلا الزحار ممكن ان تلزن كريات الدم الحمراء في الأغنام والأجسام المضادة لبكتيريا السفلس يمكنها ان تتفاعل مع مستخلص القلب من الثديات heart cardiolipon



العوامل المساعدة Adjuvants

وهي عبارة عن مواد عند حقنها سوية مع الأنتيجين فإنها تزيد من إنتاج الأجسام المضادة وهناك العديد من المواد المختلفة من ناحية تركيبها الكيميائي تعمل كعوامل مساعدة في هذا الإتجاه حيث تزيد من الإستجابة المناعية بالمدة والشدة. ومن هذه المواد الشب Alum واملاح الأمونيوم ومحلول الماء في الزيت.

الآليات التي تعمل بها المواد المساعده هي:

1. تيسير الإحتفاظ بمعلومات التذكر الموضعية للأنتيجينات والتي تمنع هدمها وبالتالي تكون كمواد محفزة لإنتاج الأجسام المضادة.
2. تعمل على تسهيل صيد trapping الأنتيجين ويجوز ان يكون هذا الأساس في فعل المواد المساعدة للأجسام المضادة ان زيادة الإصطياد بواسطة البالعات الكبيرة بسبب عملية الإبتلاع phagocytosis يلعب جزءً منها المواد المساعدة للسموم الداخلية او معلق البكتيريا
3. عدم ثبوت انزيمات الأجسام المحللة lysosmes تكون كتمهيد لمعالجة الأنتيجينات بواسطة خلايا البلعمة الكبيرة وتلعب املاح الأمونيوم دورا أساسيا في ذلك حيث ان لها سطوح فعالة وتعمل على حدوث اضرار في الغلاف الخلوي وتتداخل مع وظائف الخلية.
4. مواد يحصل على سطوحا ادمصاص adsorption للأنتيجين مثل قطرات الزيت في محلول الماء في الزيت.
5. التحفيز المباشر للخلايا البائية