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 السابعة باللغة العربية: معقد التوافق النسيجي

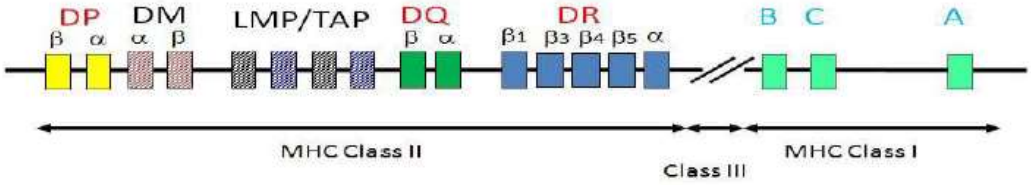
اسم المحاضرة السابعة باللغة الإنكليزية : Major histocompatability complex

معقد التوافق النسيجي الأعظم

Major Histocompatability Complex

انتيجينات التوافق النسيجي Histocompatibility antigens

هي انتيجينات موجودة على سطح جميع الخلايا (ما عدا كريات الدم الحمراء) وتعتبر هذه الأنتيجينات العلامات الذاتية self markers التي يمكن بواسطتها التميز بين الخلايا على انها خلايا ذاتية وليست غريبة. وتقع هذه العلامات تحت سيطرة جينية وقد وجد ان هناك اربعة تجمعات جينية Halotyps مسؤولة عن إنتاج هذه الأنتيجينات. وتوجد هذه الجينات في الذراع القصير الخاص بالكروموسوم السادس عند الإنسان ويعرف معقد التوافق النسيجي الأعظم لدى الإنسان بمعقد انتيجين الكريات البيضاء Human Leukocyte Antigen Complex (HLA) ويشار اليها بمركب التوافق النسيجي الأعظم (الأكبر) او إتش-2 (H-2) Major histocompatibility antigens (MHC) عند الفأر.



ويضم نظام أو معقد HLA ثلاث أصناف :

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

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 $A_1, A_2, C_7, C_{11}, B_{12}$ وهكذا.

يمتلك الموقع A 20 اليل

والموقع B فيه 50 اليل

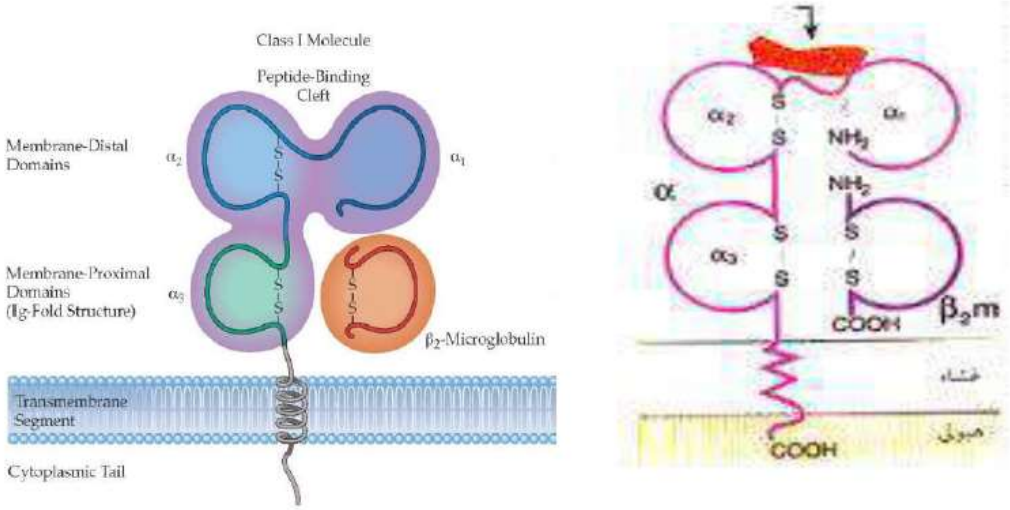
أما الموقع C ففيه 10 اليلات

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.

يتكون جزيء معقد التوافق النسيجي الأعظم النوع الأول ثنائي الجزيئات من ببتيدة عبر الغشاء المسكرة glycosylated ذات وزن جزيئي 45.000 دالتون وتتكون هذه البروتينات السكرية المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الأعظم إلى ثلاثة تكوينات رئيسية هي:

1. بروتين الفا 1 (α_1) و الفا 2 (α_2) والفا 3 (α_3) مرتبطة معا بروابط ثنائية الكبريتيد وروابط غير تساهمية وتوجد هذه التكوينات على السطح الخارجي للخلية.
2. ترتبط الجلوبيولين الدقيق- بيتا 2 إم (α_2-microglobulin) بروابط غير تساهمية مع التكوين الرئيسي الفا 3. ويلعب الجلوبيولين الدقيق-بيتا 2 دور مهم في التجهيز والتعبير عن الجزيئات المشفرة بمعقد التوافق النسيجي الاعظم على غشاء الخلية.

3. ذيل سايتو بلازمي قصير وجزء عابر للغشاء.



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

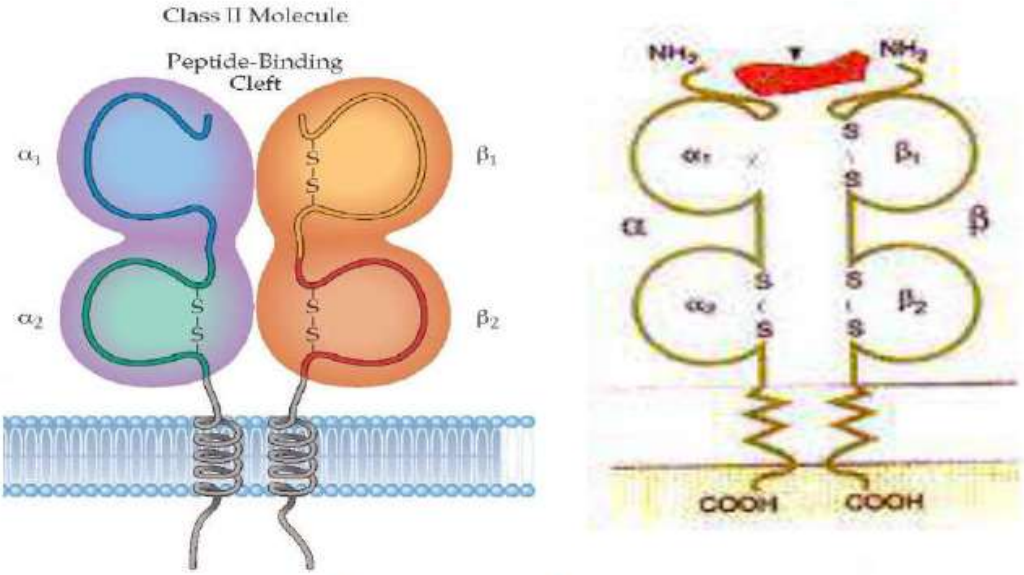
مستضدات الصنف الثاني HLA class II Ags :

يتكون من:

1. بروتين الفا 1 (α_1) و الفا 2 (α_2) وجزء عابر عبر الغشاء وذيل سيتوبلازمي
2. بروتين بيتا1(β_1) و بيتا β (β_2) وجزء عابر عبر الغشاء وذيل سيتوبلازمي

وترتبط السلسلتين الفا وبيتا بواسطة روابط غير تساهمية.

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 .



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

مستضدات الصنف الثالث HLA class III Ags :

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

مثل C2 ، C4، Properdin factor

أهمية مستضدات (HLA) MHC :

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

1 – الخلايا المقدمة للمستضدات (APC).

T-Cell-2

B-Cell -3

تلعب هذه الخلايا دوراً مهما 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 أخدود 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 CD_4. أما خلايا T السمية Tcytotoxic (Tc) فهي تمتلك مستلم خاص بالمستضد الغريب أيضاً (مثل فايروسات) ومستلم خاص بـ MHC I وهو CD_8.

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 عطراً 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 المستلم 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 البنوة الشرعية حيث يوجد لكل شخص نمط معين من MHC :

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 البنوة الشرعية، كما أن توفر التقنيات المختبرية مما يسهل عملية الكشف عنها مختبرياً ومن هذه التقنيات هي تقنية Microcytotoxicity.

6- علاقة MHC ببعض الامراض:

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 DR_4 ومرض التهاب الفقرات وتقوس الظهر Ankylosing spondylitis ترافق مع تكرار B_{27} .

كما توجد بعض الفايروسات أو بعض المسببات 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.

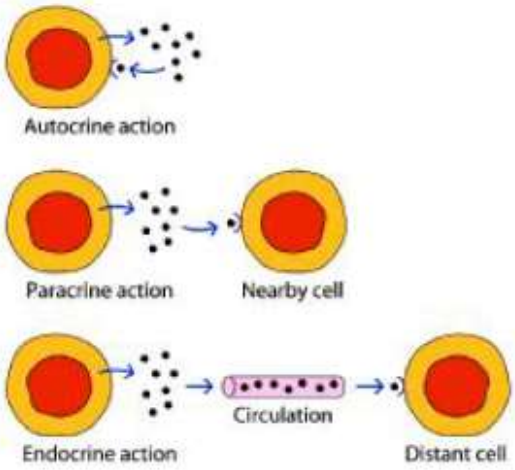
السيتوكينات Cytokines

تعريف:

السيتوكينات عبارة عن مواد كيماوية تفرزمن أنواع مختلفة من الخلايا المناعية وتعمل كوسائل اتصال عند تعرض الجسم للإصابة مما يستدعي ردا مناعيا، وتساعد السيتوكينات بعضها البعض سواء بتوجيه نشاطاتها أو تحفيزها أو تعديلها، و في بعض الأحيان كبحها.

صفات السيتوكينات

1. تفرز السيتوكينات من الخلايا الخاصة بالمناعة الطبيعية والمكتسبة
2. الإفراز يكون محدود وقليل بحيث تفرز الستوكينات مباشرة عند التعرض لمؤثر (عند الحاجة) ولا تخزن السيتوكينات في الخلايا.
3. يمكن ان تنتج السيتوكينات من أكثر من نوع من الخلايا.
4. يمكن أن تؤثر السيتوكينات على أكثر من نوع من الخلايا وهذا ما يسمى بالـ Pleotropic (أي أن لها الميل للعمل بالتأثير على العديد من الخلايا).
5. تكون استجابة الخلايا للسيتوكينات بأحدى الطرق التالية:
   - أ- تؤثر على نفس الخلية المنتجة للسيتوكاين Autocrine
   - ب- توثر على خلية قريبة paracrine
   - ج- تؤثر على خلايا بعيدة عن طريق دوران الدم endocrine



6. تتشارك العديد من السيتوكينات في نفس الوظيفة أي ان أفعالها متكررة Redundant
7. تؤثر بعض السيتوكينات على فعالية سيتوكينات أخرى وذلك بأحدى الطرق التالية:
   - أ- عدائي مثبط antagonistic
   - ب-زيادة additive
   - ج- تعاوني synergistic

8. تكون السيتوكينات متخصصة بحيث ترتبط بمستقبلات نوعية specific على سطح الخلايا الهدف Target cells

9. تعمل بعض السيتوكينات كوسائط mediators في المناعة الطبيعية كما في

أ. الإنترفيرون (Interferone, IFN)

ب. عامل تقرح السرطان (Tumor necrosis factor, TNF)

ج. إنترلوكين-1 (Interleukine-1)

10. تلعب السيتوكينات دورا في المناعة المكتسبة وذلك عن طريق التحكم control في تنشيط الخلايا وتمايزها ومثال ذلك عوامل إستحثاث المستعمرة Colony Stimulating Factor, CSF التي تعمل عل تخصص خلايا الدم Haematopoiesis

تصنيف السايتوكاينات

يمكن تصنيف السايتوكاينات وظيفيا اعتمادا على دورها في الاستجابة الالتهابية الى قبل التهابية والتهابية وضد التهابية. او تصنف اعتمادا على دورها في الاستجابة المناعية الى منظمة للمناعة الطبيعية ومنظمة للمناعة المكتسبة ومنظمة لتخليق الخلايا الدموية. وكما مبين ادناه:

أ- اعتمادا على دورها في الاستجابة الالتهابية تصنف الى :-

١- قبل التهابية وتشمل TNF, IL6, IL8, IL1β,ILα

٢- التهابية وتشمل ILI, IL8, IL6

٣- ضد التهابية وتشمل IL4, IL10, IL13, TGFβ, 6WFα

ب- اعتمادا على دورها في الاستجابة المناعية تصنف الى:-

١- منظمة للمناعة الطبيعية وتشمل:

IL1, IL6, TNF, IL15, IL12, IL10, chemokine, INFα

٢- منظمة للمناعة المكتسبة وتشمل: INFα, TGFβ, IL4, IL2

٣- منظمة لتخليق الخلايا الدموية

يحمل كل سايتوكاين رسالة معينة مرسلة إلى عناصر جهاز المناعة والذي بدوره يضمن أن تواجه الاستجابة المناعية تحدياتنا اليومية. تلعب السايتوكاينات دورا مهما في العديد من وظائف الجسم بدءا بالصيانة العامة للجسم إلى المساعدات الطارئة. كما تنظم ردات الفعل الالتهابية، حيث تعمل السايتوكاينات مع بعضها البعض لضبط والسيطرة على دفاعات الجسم للمساعدة على توفير رد الفعل المناعي الأمثل. كما تساعد السايتوكاينات في إصلاح الأنسجة، ونمو وتطوير الخلايا، وإنتاج الدم في أثناء تنسيق المعارك ضد الأجسام الغريبة والإصابات.

يكون للجهاز المناعي وظيفة ذاكرة ووظيفة تعلم تعتمد على الاتصال بين الخلايا وتشترك بوسائط ومستقبلات شبكة اتصال داخل خلوية وشبكة للتفاعل مع الاجهزة الاخرى في الجسم مثل الجهاز العصبي. ويكون الاتصال في الجهاز المناعي عبر الخلايا المتحركة والتفاعل المنقطع بين الخلايا الذي يعتمد في الغالب على الاتصال الداخل خلوي. ويؤدي السايتوكاين دوره بأسلوب شبكة معقدة يكون فيها انتاج سايتوكاين واحد مؤثرا على انتاج سايتوكاين اخر ومؤثرا بالاستجابة المناعية لسايتوكاين اخر وهكذا. كما في الشكل ادناه.

وتنقسم السايتوكاينات وفقا للخلية المنتجة لها الى مونوكاينات Monokines واصلها خلايا المونوسايت Monocyte ولمفوكاينات Lymphokines واصلها خلايا اللمفوسايت Lymphocytes ولهذه المواد وظيفة الاشارة الخلوية او الرسالة داخل خلوية اذ تنظم او تعدل التفاعلات الالتهابية والتفاعلات المناعية من خلال نمو وحركة وتمايز الخلايا البيضاء وغير البيضاء. ويشكل افراز السايتوكاينات بالاشتراك مع الهورمونات والناقلات العصبية لغة اشارة كيمياوية تنظم نشوء واصلاح الانسجة وتنظم كذلك الاستجابة المناعية.

العوامل المؤثرة على نشاط السايتوكاينات

يمكن لكل من المجالات التالية أن تؤثر على المئات من الوظائف والعديد من الأعضاء في الجسم، كما تؤثر أيضاً على الجهاز المناعي اذ يمكنها أن تدمر الخلايا وتقضي على السايتوكاينات. ومن اهم المؤثرات على السايتوكاينات هي:

١- سوء التغذية :- عندما يفتقر الجسم للتغذية، فإن الجهاز المناعي قد لا يكون قوياً بما يكفي. وبما أن الجسم لا تستطيع أن ينتج العناصر الغذائية اللازمة للحصول على الصحة المثالية، فإن الأغذية ذات الجودة العالية تلعب دوراً أساسياً في إبقاء الخلايا صحية والجهاز المناعي قوياً.

٢- السموم :- إذا استهلك الجسم كمية زائدة من الطعام غير الصحي كالسكر المكرر، المشروبات الكحولية، الإضافات الكيميائية، المواد الحافظة والمواد المثيرة للحساسية لفترة طويلة فإن هذه العادة في الواقع سوف تجهد الجهاز المناعي وتقضي على السايتوكاينات، مما يؤثر سلبياً على الاستجابة المناعية.

٣- الجزيئات الحرة :- وهي تقضي على السايتوكاينات وتعزز تحول الخلايا والطفرات الجينية.

٤- قلة النوم :- ايضا تقضي على السايتوكاينات.

سبل السيطرة على شبكة السايتوكاين

من الممكن السيطرة على نشاط شبكة السايتوكاين في الكائن الحي من خلال اتباع عدد من الطرق وهي:

١- يكون انتاج السايتوكاين المفرد مؤقت ومنظم بشكل دقيق.

٢- تعمل السايتوكاينات بشكل متآزر أومتضاد.

٣- يقوم احد السايتوكاينات بتحفيز او تثبيط انتاج سايتوكاين اخر.

٤- تنظم السايتوكاينات عمليات تغيير مؤشراتها السطحية ومؤشرات السايتوكاينات الاخرى.

٥- ترتبط مضادات المستقبلات (المؤشرات) بالمستقبل ولكن ليس بأماكن نقل الاشارة.

٦-ترتبط مزيلات المستقبلات بالمستقبل ولكن ليس بمقدورها نقل الاشارة.