الفصل الرابع العوامل المساعدة في الجهاز المناعي

تدعى مجملا بالجزيئات المناعية (Immune molecules) وتحتوي على مجموعات واسعة من الجزيئات الكيميائية المختلفة تركيبيا ووظيفيا مثل مجموعة الأجسام المضادة (Antibodies), مجموعة المكملات المناعية (complement system) و مجموعة السايتوكينات (Cytokines) و الانزيمات القاتلة للميكروبات (Antimicrobial enzymes) .

اولا: الاجسام المضادة (الأضداد) Antibodies

هي جزيئات من البروتينات السكرية الكروية الموجودة في الدم وتدعى بالجلوبيلينات المناعية Immunoglobulinesويرمز لها بالرمز (Ig) تنتج من الخلايا اللمفاوية البلازمية الناتجة من الخلايا البائية Lymphocytes B المحفزة بجسم غريب (المستضد و تشكل حوالي 20% من بروتينات بلازما الدم .يوجد في مصل الدم خمسة اصناف من الاجسام المضادة هي (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) يمكن التمييز بينهم إعتماداً على التركيب ، والإختلاف الحيوي ومولد الضد وان للاجسام المضادة قدرة عالية على التفاعل بخصوصية ونوعية مع الاجسام الغريبة(المستضدات).

الاجسام المضادة (الأضداد)

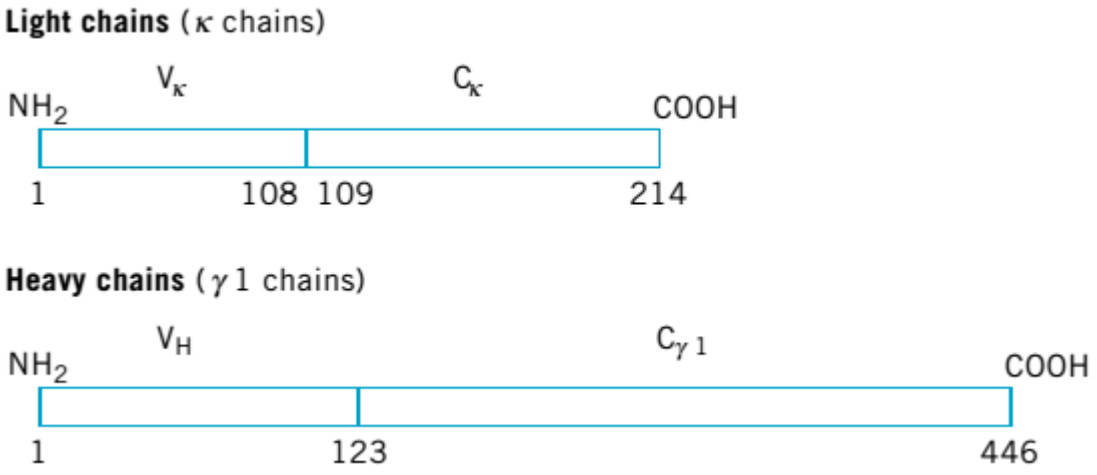
تتكون الجسيمات المضادة مثل بقية البروتينات من وحدات ثانوية تدعى الأحماض الأمينية . وهناك 20 نوع من هذه الأحماض التي يمكن ربطها معاً بمختلف الارتباطات لتكوين سلسلة بروتينية أكبر حجما. إن مكونات السلسلة من الأحماض الامينية والتتابع الذي تترتب فيه تلك الأحماض على طول السلسلة يحدد كيفية التفاف السلسلة في هيئة ثلاثية الأبعاد .وان تتابعات الأحماض الأمينية للسلاسل الخفيفة في الأضداد المختلفة يختلف من سلسلة لأخرى لكن الاختلافات تعزى إلى النصف الأول من كل سلسلة، أما بقية السلسلة ففيها نفس التتابع في جميع الأضداد العائدة لنوع معين.

التركيب الجزيئي للجلوبين المناعي :

1- السلاسل الثقيلة والخفيفة.

يتكون الضد من اتحاد نوعين من السلاسل عديدة البيبتيد Polypeptidesالمعروفتان بالسلاسل الثقيلة و السلاسل الخفيفة وفي كل ضد توجد سلسلتان ثقيلتان وسلسلتان خفيفتان تربط بينهما جسور ثنائية الكبريت Ponts désulfureولكل سلسلة نهايتان إحداهما أمينية NH2 - والأخرى كربوكسيلية COOH- و ان السلاسل الثقيله والخفيفة تحتوي على منطقة ثابتة ومنطقة متغايرة، والمناطق المتغايرة تشكل حوالي نصف السلسلة الخفيفة وربع السلسلة الثقيلة. و تنطوي في الفراغ لتشكل موقع ارتباط الجسم الضد مع مستضد معين ، وإن تغيير تتابع الأحماض الأمينية في المنطقة المتغايرة يغير التركيب الكيميائي لمواقع الارتباط وبذلك تتغير كفاءة تعامل الضد مع أي مستضد. و تختلف المناطق المتغايرة من ضد لآخر لتعكس خواصها الوراثية المختلفة. اما المناطق الثابتة للسلاسل الثقيلة تقوم بتحديد الفعالية الوظيفية للضد وكيف يؤدي الضد مهمته المناعية في الجسم . لذلك فإن الوظيفة المؤثرة للضد لا تعتمد على المنطقة المتغايرة.

.



(شكل 4-1 تركيب السلاسل الخفيفة والسلاسل الثقيلة)

1- **السلاسل الثقيلة Heavy Chains**

تختلف الأنواع الخمسة للأجسام المضادة عن بعضها البعض بالوزن الجزيئ للسلاسل الثقيلة وتشكل البروتينات (50-70 ألف) ، الكربوهيدرات (4-18%) ، (1-5%) oligosaccharides.

.و بناء على ترتيب الأحماض الأمينية في كل سلسلة بالقرب من الطرف الحامل لمجموعة الكربوكسيل COO^- ، فقد تم التعرف على خمسة أنماط من السلاسل الثقيلة في مصل الإنسان ويسمى الغلوبيلين المناعي تبعا لنوع السلسلة الثقيلة الموجودة فيه .كما في التالي:

*الغلوبيلين المناعي IgM السلسلة الثقيلة Mu ميو μ * والغلوبيلين المناعي IgG Gamma جاما δ

* الغلوبيلين المناعي IgA Alpha الفا α * و الغلوبيلين المناعيIgD Delta دلتا Y

* الغلوبيلين المناعي IgE Epsilon ابسلون ε

2- **السلاسل الخفيفة**

تحتوي السلاسل الخفيفة تقريباً على 23,000 دالتون. بروتينات ولا تحتوي على oligosaccharides ، وهذه السلاسل الخفيفة تقسم تبعا لترتيب الأحماض الأمينية بالقرب من الطرف المحتوى على مجموعة الكربوكسيل إلى نوعين من السلاسل الخفيفة هما :

* – كابا (k) (κ) kappa

* – لامدا(L) (λ) lambda

و لا يمكن أن نجد النوعين (L) أو (k)معا في جلوبيلين مناعي واحد وأن حوالي نصف جزيئات الغلوبيلين المناعي يحتوي على سلاسل خفيفة (L) و يحتوي النصف الآخر على سلاسل خفيفة. (k)

2- مركبات إفرازية Secretory Component

تحتوي على 90 ألف وزن جزيئ من بروتينات سكرية ويظهر كبروتين غير متجزأ على الأغشة الطلائية المخاطية. كما توجد في الإفرازات المخاطية بوزن جزيئ 70 ألف كزيئات ذائبة أو مرتبطة على جزيئين من IgAبروابط قوية وليست تساهمية .

3- سلسلة جي J Chain

هي سلسلة طويلة من البروتينات السكرية تشكل حوالي 15دتا يمكن التمييز بين بعضها البعض حسب كمية الحمضين الأمينين الغلوتامين والسبارتك أسد . وهي تعمل على ربط الغلوبيولينات المناعية مع بعضها البعضIgM وIgA

4 - المنطقة الثابتة والمنطقة المتغيرة

ان كل سلسلة ثقيلة (H-chain) وسلسلة خفيف (L-chain) تحتوي على مناطق متغيرة (V-region) ومناطق ثابتة (C-region).

أ- المنطقة الثابتة Constante region

- وهي المنطقة التي تقع في الجزء الكاربوكسيلي (الجزء الطرفي) من الجسم المضاد و يكون فيها تتابع الاحماض الامينية ثابت ومتماثل في الاجسام المضادة من النوع الواحد وهي مسؤولة عن الوظائف البيولوجية للجسم المضاد .

-تحتوي على حوالي 100 حامض أميني بالنسبة للسلسلة القصيرة و حوالي 320 حامض أميني بالنسبة للسلسلة الطويلة .

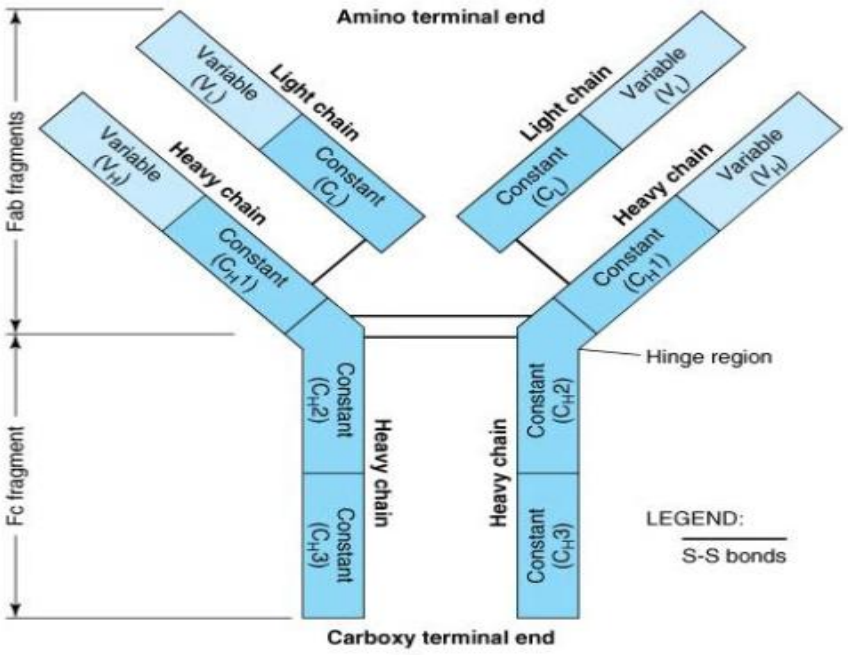
- تشكل نصف السلسلة الخفيفة وثلاثة أرباع السلسلة الثقيلة

- تحدد المنطقة الثابتة تعامل الجسم المضاد مع عناصر الجهاز المناعي الاخرى لاحتوائها على حقول الارتباط والتنشيط

ب- المنطقة المتغيرة variable e region .

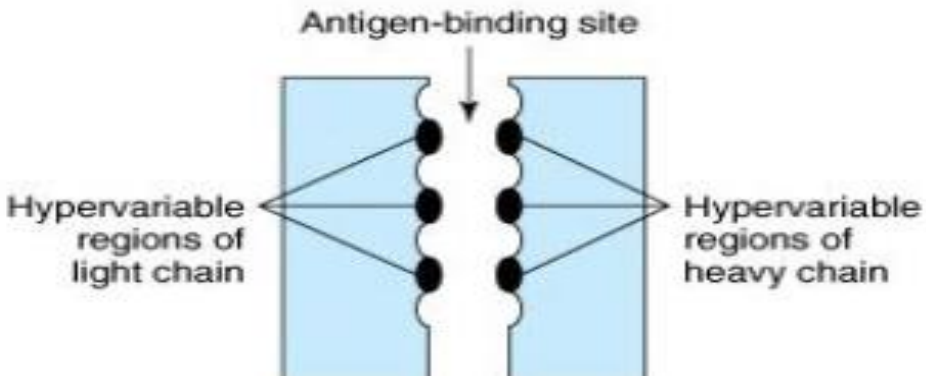
- المنطقة المتغيرة (V-region) تقع في الجزء الطرفي من جزيءالجسم المضاد و تظهر تباين واسع في تتابع الاحماض الامينية وهي منطقة عالية التغاير و مكملة للمحددات المستضديه اذ تكون.مسؤولة عن ارتباط المستضد بالضد.

- تشكل حوالي 120 حمضا أمينيا بالنسبة للسلسلة الثقيلة و110 بالنسبة للسلسلة الخفيفة اي - تشكل نصف السلسلة الخفيفة و ربع السلسلة الثقيلة.



شكل 4-2 يوضح المناطق الثابتة والمناطق المتغيرة

- تشكل النهايتان الطرفيتان (5-10) حامضا امينيا للحقلين المتغيرين للسلسلتين الثقيلة والخفيفة معا منطقة الارتباط بالمستضد اذ تحتوي الاجسام المضادة (IgG,IgE) على منطقتين متطابقتين للارتباط بالمستضد ,بينما يحوي الجسم المضاد (IgA) على اربعة مناطق و الجسم المضاد(IgM) على عشرة مناطق متطابقة للارتباط بالمستضد .



شكل 4-3 يوضح منطقة الارتباط بالمستضد

5 - الحقولDomaines :

هي تتابعات من الاحماض الامينية تتكون في السلاسل الثقيلة والخفيفة في المناطق المتغيرةVH وتحتوي على 120 حمضا أمينيا المناطق الثابتة تحتوي على 320 حمضا أميني وتقسم الحقول كما يلي :

- حقول السلاسل الثقيلة

تحتوي السلاسل الثقيلة على الحقول الآتية

1 - الحقل الأول الثابت CH1 2- الحقل الثاني الثابت CH2 3- الحقل الثالث الثابت CH3

- حقول السلاسل الخفيفة

تحتوي السلسلة الخفيفة على الحقول الآتية :

- حقول المنطقة المتغير VL وتحتوي على حوالي 110 حمضا أمينيا .
- حقول المنطقة الثابثة CL وتحتوي على حوالي 100 حمضا أمينيا.

وعليه فإن المنطقة المتغيرة للغلوبيلين تتألف من لحقلين (VL+VH)2 في حين تتألف المنطقة الثابتة من القطاعات CL+(CH1+CH2+CH3) و أن الحقول في كل منطقة تقوم بالوظائف التالية :

- تقوم الحقول VH+VL بالارتباط بالمستضد .
- تقوم الحقول CH3, CH2بالارتباط بالمتمم .
- تقوم الحقول CH3 بالارتباط بمستقبلات البلعميات و وحيدات النواة .
- تقوم الحقول CH3, CH2 بالارتباط بمستقبلات خلايا المشيمة و خلايا وحيدات النواة والخلايا القاتلة

5 - منطقة المفصلية :

في مركز (وسط) كل سلسلة ثقيلة (منطقة اتصال المجالين (CH2,CH1 يوجد بين هذين المجالين، يتكون البروتين غالبا من بقايا السيستين و البرولين Cysteine,Proline حيث تقوم بقايا السيستين بتكوين الروابط ثنائية الكبريت في حين تعمل بقايا البرولين على المحافظة على الشكل الكروي و تدعى منطقة الإتصال هذه بمنطقة المفصلة ، وهي تمد السلسلة الخفيفة بخصائص الغلوبيلينات المناعية حيث أنها تسمح بمرونة flexibilité ذراعي الشكل Y كما أنها تسهل عملية فتح وغلق الذراعين للتكيف والمستضد .

6 - قطعة Fab وFc

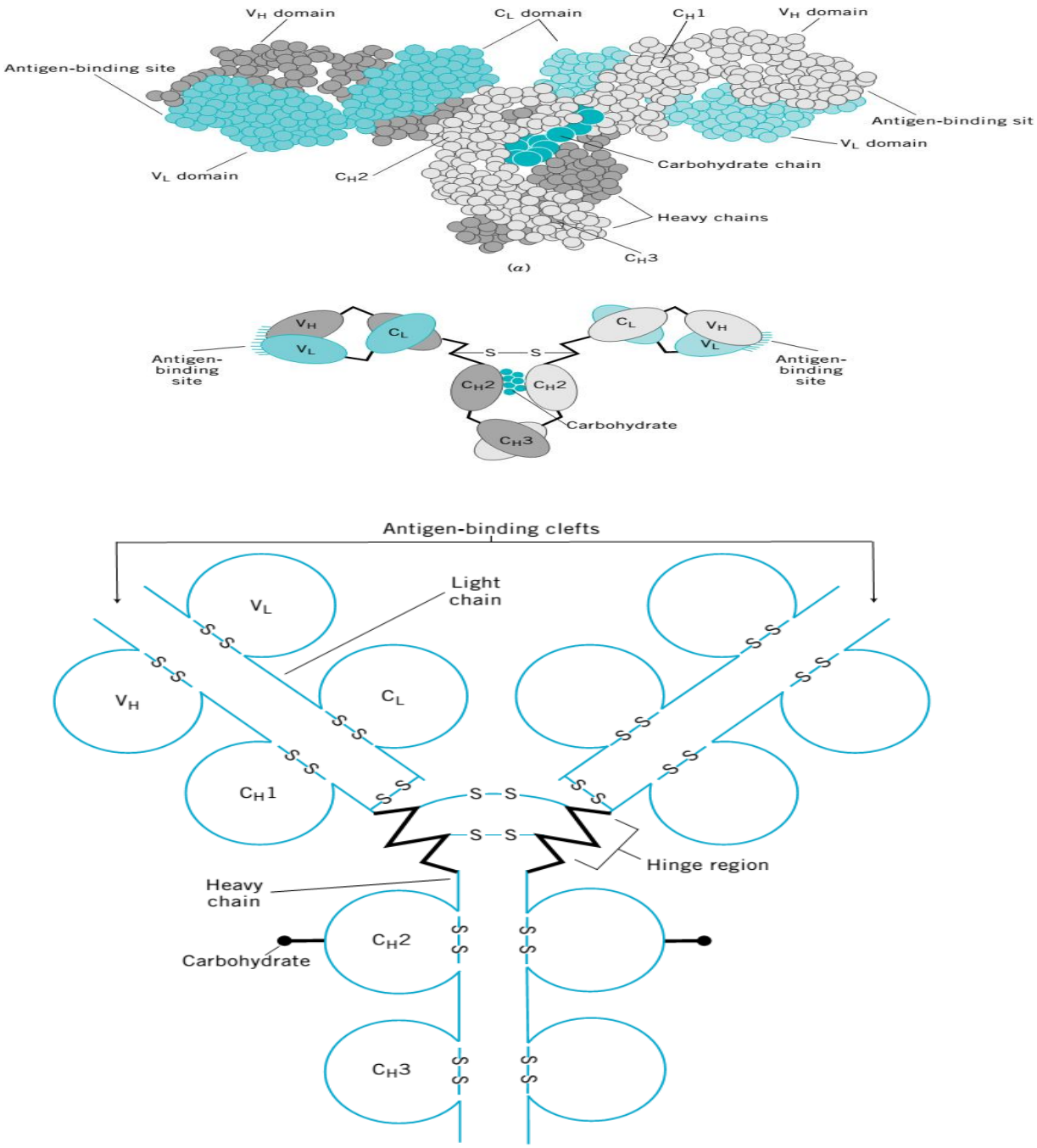
تم التعرف على هذه القطع عند تحليل الغلوبيلينات بواسطة الأنزيمات المحللة للبروتين Protease مثل ال Papain وال Pepsin حيث أحدث ال Papain إنشطار الغلوبيلين إلى :

1 -قطعتين متماثلتين : تتألف كل منهما من سلسلة خفيفة مرتبطة بنصف سلسلة ثقيلة ، ولوحظ أن هاتين القطعتين قادرتان على الارتباط بالمستضد و لذلك سميتا بقطعة الارتباط بالمستضد Fragment) antigene binding (Fab. لذا يعد الـ (Fab fragment) هو مكان ارتباط المستضد .

2- قطعة منفردة : تتألف CH3 ,CH2السلسلة الثقيلة و قد لوحظ أنها سهلة التبلور وعليه سميت بالقطعة المتبلورة Fragment crystallizable (FC) و تقوم هذه القطعة بعدة وظائف الجزء وهي :

1 - تثبيت المتمم في الاجسام المضادة (IgM and IgG)
2 - التصاق الـ (IgG) في جدار المشيمة .
3 - مسؤول عن الاستساغة في الجسم المضاد (IgG) .
4 - التصاق الـ(IgA) في الاغشية المخاطية .

5 -- ارتباط الـ(IgE) بخلايا الـ (mast cells) .



شكل 4-4 يوضح الحقول في الجسم المضاد

وظائف الضد :

يقوم الضد بالعديد من الوظائف نذكر منها مايلي:

1 ـ تعديل سمية المستضد

يؤدي ارتباط الضد بالمستضد إلى منع تأثيره على خلايا المضيف وان بعض الأضداد، مثل الجسم المضاد IgA، تستطيع أن تتصل مباشرة بالمكروب في الغشاء المخاطي لمنع استعمار الأغشية المخاطية. و يعتبر IgGأحسن ضد يقوم بإزالة المواد السامة في الدم مثل حالة سم العقارب و الثعابين و حالة الكزاز Tetanos ونظرا لقدرته على تعديل بعض السموم،عادة بتثبيط موقعها الفعال ، ونظرا لطول مدة نصف الحياة للجسم المضاد IgGبالمقارنة مع الغلوبيلينات المناعية الأخرى فإن IgGهو المفضل في التمنيع السلبي Immunisation passive .

2- الطهو Opsonisation

يعني تحضير المستضد لإبتلاعه من طرف البالعات وفي هذه الحالة يرتبط الضد بالمستضد ،وبما أن بعض البالعات الكبيرة و متعددة النوى تحمل مستقبلات غشائية خاصة بالجزء Fcفإن هذا الجزء يرتبط بهذه المستقبلات على غشاء تلك الخلايا ، ومن ثم يبدأ الغشاء في الإحاطة بالجسم الغريب إلى أن يصبح هذا الجسم (البكتريا مثلا) داخل الخلية البالعة ليتم هدمه . و بهذا يكون الضد قد .ساعد على عملية البلعمة .

3-تنشيط المتمم complement Activation :

إن ارتباط الضد بالمستضد يحرر موقع التثبيت للمتمم المحمول على جزيئة الضد و هو ما يعمل على تنشيط المتمم و إجراء التفاعلات التي تؤدي إلى تحليل الجسم الغريب . مثلا يستطيع IgG أن ينشط جهاز المتمم و ذلك بتحرير العديد من المواد النشيطة بيولوجيا والتي تؤدي إلى تحليل المستضد بعد ارتباطه بالضد . بعض هذه المواد تعتبر كمواد طاهيةOpsonines حيث تربط المستضد و الخلايا البالعة التي تحمل مستقبلات نوعية لهذه المواد الطاهية و بذلك تدعم بلع المستضد . كما أن بعض هذه المواد لها تأثير كيميائي حيث يقوم بجذب الخلايا البالعة نحو مركز التفاعل بين الضد و المستضد .

4- ربط المستضد بالخلايا ذات السمية

تلعب الاجسام المضادة دورا هاما في الوساطة بين المستضد (فايروس أو خلية سرطانية) والخلايا السامة القاتلة(NK) , حيث ترتبط الاجسام المضادة مع الخلايا القاتلة من جهة مستقبلات الطرف الثابت الموجودة على عشاء الخلية القاتلة , ومن جهة أخرى تترتبط الاجسام المضادة من الطرف المتغير بالمستضد ونتيجة لهذا الارتباط تقوم الخلايا القاتلة بإفراز مواد سامة للقضاء على المستضد.

5-معادلة الفايروسات :

ترتبط الاجسام المضادة بالبروتينات السكرية المكونة لغلاف الفايروسات ممايودي الى تثبيط عمل الفايروس وجعلة غير معد. وذلك لان الفايروس يعتمد في امراضيتة ودخوله الى الخلية على البروتينات السكرية.

6 - المشاركة في تفاعلات فرط التحسس:

يودي ارتباط المعقد المناعي ا لجسم المضادIgE والضد بمستقبلاته على سطح الخلية البدينة في الانسجة او الخلايا القعدة في الدم المحيط الى إزالة تحبب هذه الخلايا وإطلاق عوامل التحسس والمسببة لإعراض الحساسية مثل الهستامين وغيرها من العوامل .

أنواع الأجسام المضادة

- أن جميع أنواع الأجسام المضادة متماثلة بالشكل العام بوجود أربع سلاسل فردية ، تختلف عن بعضهما البعض في أمور بسيطة تعطي الصفات الحيوية.

أ- الغلوبيولين المناعي كاما IgG

اهم خصائصه :

* يشكل الجسم المضاد الرئيسي في المصل . ويشكل 75% من الأجسام المضادة في الدم

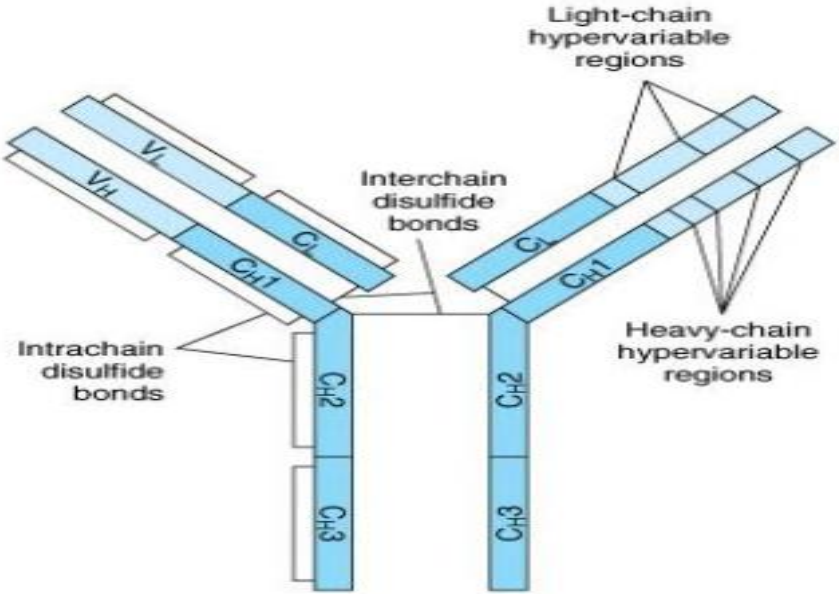
* الوزن الجزيئ تقريباً 150 ألف ومعامل الترسيب له 7S.

* يشكل الجسم المضاد الرئيسي في المساحات خارج الاوعية .

* هو الجسم المضاد الوحيد الذي يعبر المشيمة لحماية الجنين والطفل المولود حديثاً .

* يثبت المتمم و يساهم في عملية الاستساغة (opsonization) والبلعمة (Phagocytes) والتسمم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد.

* يوجد لديها أربعة تحت صف (1-4) IgG حسب نوع تحديد مولد الضد



5-4 يوضح شكل الجسم المضاد **كاما IgG**

ب- الغلوبيولين المناعي ميو IgM

اهم خصائصة :

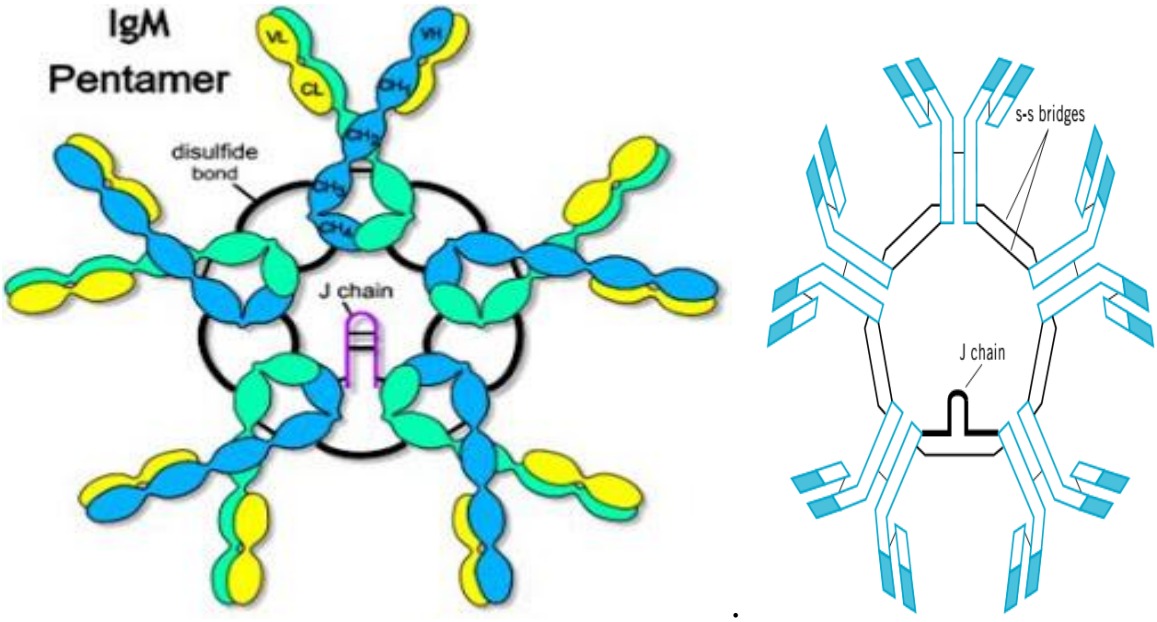
* اكبر الاجسام المضادة ذات وزن جزيئ تقريباً 900 ألف ويتكون من خمسة وحدات من IgM ترتبط مع بعضها البعض بواسطة سلسلة J(pentamer) .

* تشكل 10% من الأجسام المضادة في الدم الإنسان السليم وهو اول الاجسام المضادة الناتج في الاصابة الاولية (الالتهاب الحاد).

. يوجد على أسطح الخلايا البائية كمستقبلات لمولدات الضد بشكل احادي (monomer) .

* و هو الجسم المضاد الاول الذي يصنع بواسطة الجنين وخلايا الـ (B cells) ويظهر في اللبأ (colostrum) وحليب الام (mother milk) ويحمي الحديثي الولادة .

* يثبت المتمم .



6-4 يوضح شكل الجسم المضاد ميو **IgM**

ج- الغلوبيولين المناعي الفا IgA

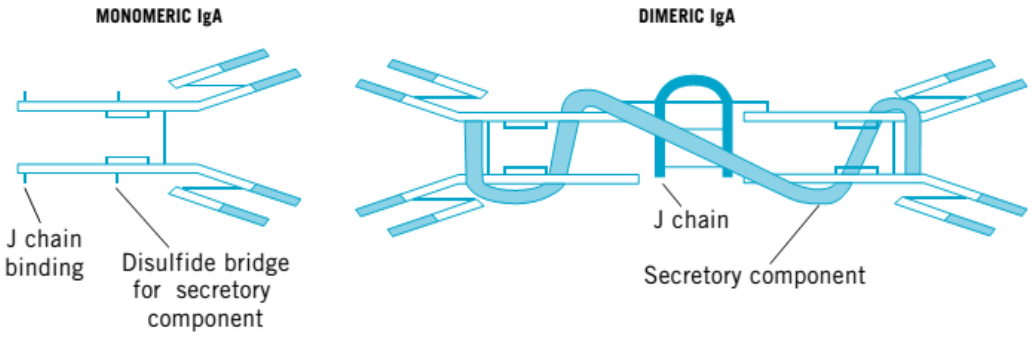
*بوليمر إفرازي يتركب من 2-4سلاسل وحدات أساسية وجزيء واحد من المركب الإفرازي SC وسلسلة J الوزن الجزيئ حوالي (400 ألف .

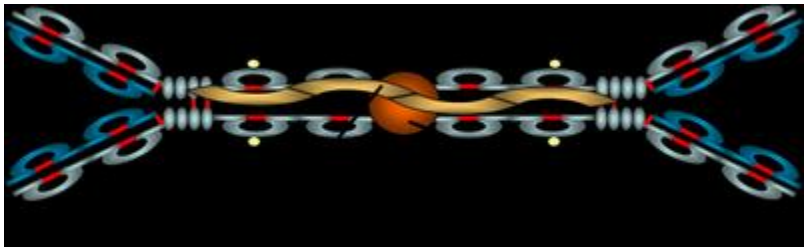
*توجد في : اللعاب والدموع وإفرازات الشعب الهوائية ، الغشاء المخاطي للأنف والإفرازات المهبلية ، والافرازات المخاطية من الأمعاء الدقيقة.

* يشكل الجسم المضاد الرئيسي على السطوح المخاطية ويعطي مناعة موقعيه بتغطيته الكائنات الدقيقة والبكتريا والفايروسات وتمنعها من الالتصاق بالخلايا المخاطية

* لا يثبت المتمم .

* يتواجد في اللبأ وحليب الام ويقوم بحماية حديثي الولادة .





7-4 يوضح شكل الجسم المضاد **الفا IgA**

د- الغلوبيولين المناعي دلتا IgD

* يتكون من وحدة بنائية واحدة مونيمر ويمتلك سلسلتين ثقيلتين ويطلق عليها دلتا

* ذات وزن جزيئ تقريباً 175-180 كيلو دالتون ومعامل ترسيب حوالي 7S-8

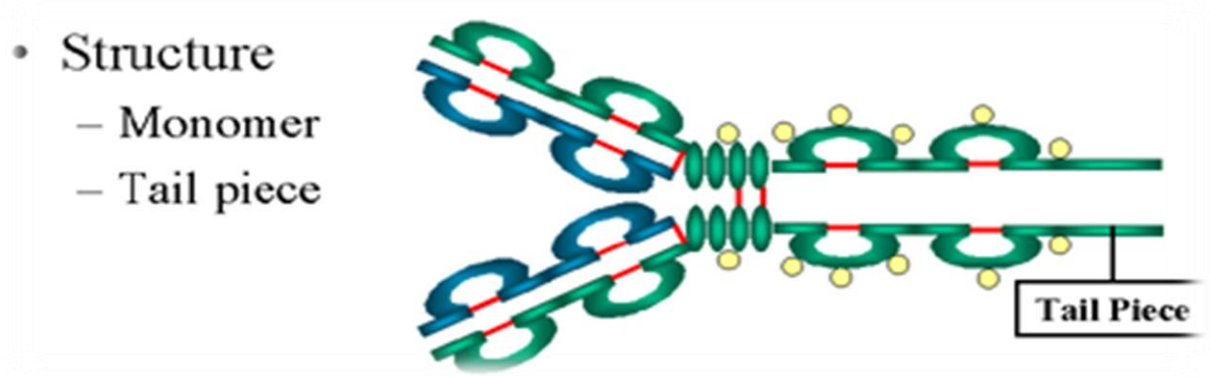
*يحتوي على نسبة عالية من الكربوهيدرات تبلغ 12%

* يحتوي على منطقة ذيلية طويلة Taill pieceتزيد من قابلية شق البروتينات .

*يوجد طبيعياً في مصل الدم بكميات قليلة جداً 0.2% من نسبة الأجسام المضادة في المصل وعمرها قصير ويبلغ نصف العمر لها 2- 8 يوم .

* يرتبط على أغشية الخلايا اللمفاوية البائية ويعمل كمستقبل .

* يلعب دور مهم في حدوث التحمل المناعي لبعض المستضدات الخاصة .



8-4 يوضح شكل الجسم المضاد **دلتا IgD**

ه ـ الغلوبيولين المناعي ابسلون IgE

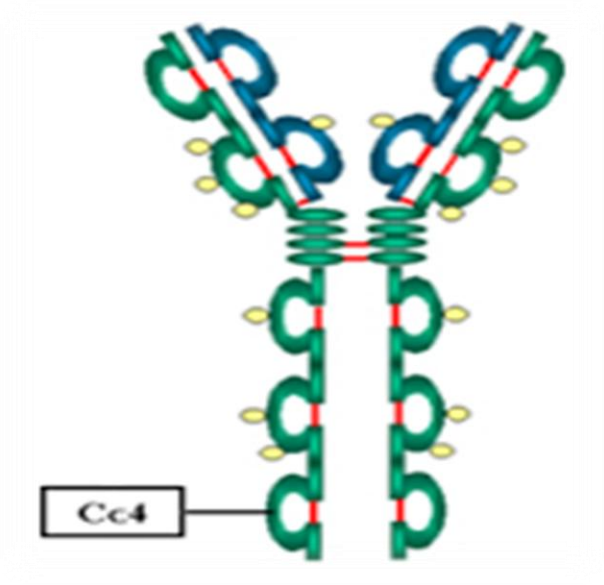
*تتركب من 4سلاسل مونيمر الوزن الجزيئ تقريباً 190 ألف دالتون ومعامل ترسيب 8S مع وجود نطاق أو منطقة زائدة تحتوي على. CH4

*يوجد طبيعياً في مصل الدم بكميات قليلة جداً 0.004% من نسبة الأجسام المضادة في المصل

* يزداد في الاصابات الطفيلية (الديدان) ويعتبر من وسائل الاساسيةللدفاع ضد الطفيليات (ومنها ديدان البطن) التي يتم التخلص منها بواسطة التسمم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد اذعند ارتباط هذا الجسم المضاد بسطح الطفيلي الى تنشيط الخلايا الحمضة واطلاقها انزيمات تقتل الطفيلي .

*يشارك في تفاعلات الحساسية وفرط التحسس اذ يرتبط مع مستقبل الـ (Fc) على خلايا الـ (basophils Eosinophils,and mast cells) ممايؤدي الى اطلاق وسائط التحسس المختلفة والمسؤلة عن اعراض الحساسية .

* لا يثبت المتمم .



9-4 يوضح شكل الجسم المضاد **ابسلون IgE**