عندما يتعرض جسم الكائن الحي الى هجوم من اي جسم غريب (عوامل ممرضة او غيرمرضية) فأن هذا الجسم الغريب سوف يمر بعدة حواجز مناعية فطرية ميكانيكية وفيزيائية وعندما يخترق هذا الجسم جميع هذه الجواجز ويصل الى الدم فانه سوف يواجه بالخط الدفاعي الثاني والثالث والذي سيتم شرحه في هذا الفصل .

الاستجابة المناعية في المضيف

عند وجود جسم غريب أو كائن حي أو نسيج مصاب فان الجهاز المناعي يتحفز بعدة مراحل منها :

1 -حصول عملية الالتهاب

هو سلسلة من التفاعلات النسيجية الدفاعية التي يقوم بها الجهاز المناعي في الجسم للتخلص من العوامل المُمرضة (البكتيرية , الفيروسية أو الفطرية) و الأنسجة التالفة وغيرها من العوامل المُهيجة. ويتميز الالتهاب ب (ارتفاع درجة الحرارة , ظهور بقعة محمرة في منطقة الالتهاب , تورم الأنسجة الملتهبة , الإحساس با لم شديدة في منطقة الاصابة ممايؤدي ويحفز على هجرة الخلايا البلعمية الى منطقة الاصابة والقيام بعملية البلعمة للقضاء على الجسم الغريب وتكوين ذاكرة ضدة

2-حصول عملية البلعمة Phagocytosis

Phagocytosis : وهي عبارة عن عملية ابتلاع وتدمير الاجسام الغريبه والمايكروبات

تقوم بها خلايا متخصصه في الجسم تدعى Phagocytesوالخلية الملتهمة تكون

1. Polymorphonuclear Leucocytes Neutrophiles (Microphages)

.

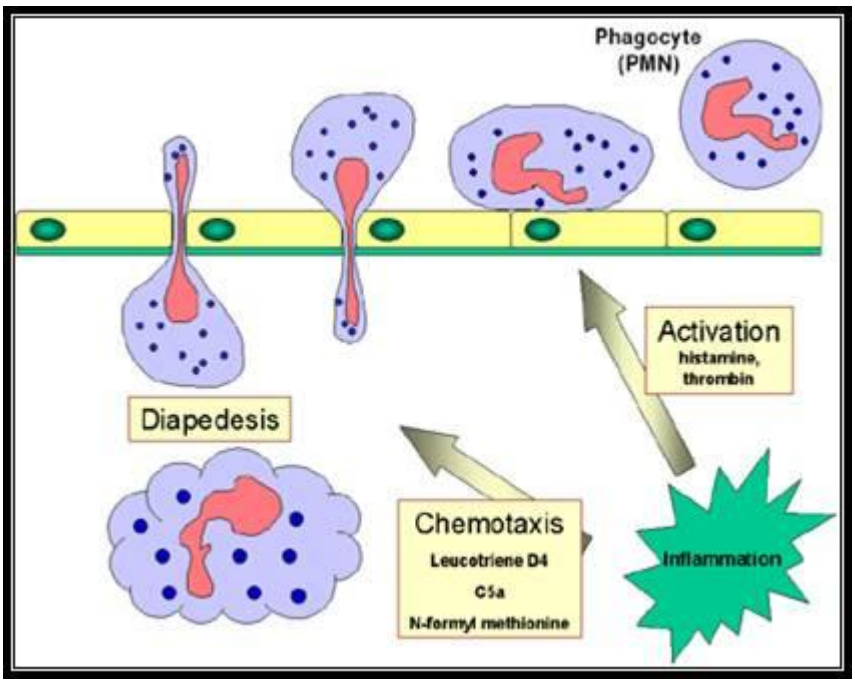
2. Mononuclear Phagocytic Cells (Macrophages and denteric cell)

خطوات حدوث البلعمة:

ان عملية الـ Phagocytosis تمر بعدة مراحل هي :

1-الانجذاب الكيميائي:: Chemotaxis

ان خلايا جهاز المناعه متعددة النواة (PMNs) ووحيدة النواة تستجيب للأشارات الخطره والتي تصدر من المكروبات التي تحوي ببتيدات المثيونين الفورماليه (peptides N- formyl – methionine site) بعد تصادمها بخلايا البلعمه . و السايتوكينات (cytokines) والعوامل الالتهابية التي تتولد من الأنسجه المصابة والحاوية على الخلايا البلعميه و التي تواجه البكتريا في منطقة الأصابه. وهذةالاشارات الكيمياوية تساعد على استقطاب وزيادة عدد البلاعم وخلايا (intracellular killing) لغرض القضاء على الكائنات الدقيقة الغازية وبناء على هذه الرسائل يتم اتجاة وسير الخلايا المناعية .



استجابة بالتاثير الكيمياوي (chemotactic) و جذب خلايا البلعمة

2–الالتصاقAttachment:

يحصل تماس بين الجسم الغريب والخلية الملتهمة وربما يكون هذا التماس عشوائي او يكون موجة بجذب كيمياوي Chemotaxis ، ترتبط الخليه الـ Phagocyte مع الجسم الغريب عن طريق مستقبلات سطحية غير متخصصة Non-specific receptor الموجوده على سطحها ويتم هذا الارتباط بمساعدة الطاهيا ت (الاجسام المضادة) و نظام المكمل Complement System والذي يزيد من التصاق الجسم الغريب

بخلية الـ "Phagocyte و تمتلك الخليه البلعمية مستقبلات مختلفة في سطح الخليه وتساهم في عملية البلعمة ومن خلالها يرتبط بها المستضد وهذه المستقبلات تشمل:

1- مستقبلات الطرف الثابت والمتحرك (Fc and Fab receptors)

تحتوي البكتريا مستقبل الطرف المتحرك للأجسام المضادة (Fab region) في سطحها الخارجي الذي يبرزها للوجود .

اذ ترتبط الأجسام المناعيه مثل (IgG) من خلال الطرف الثابت للجسم المناعي (Fc region) مع الخليه البلعميه , ومن الجانب الأخر(الطرف المتغير للجسم المناعي) يرتبط مع البكتريا . ان هذه عملية الارتباط (ارتباط الجسم المناعي الذي يحيط بالبكتريا مع الخليه البلعميه)يعمل على تحسين عملية البلعمه و تنشيط العمليات الحيويه للخلايا البلعميه والتي تسمى بالأنفجار التنفسي .

2- مستقبلات المكملات المناعية

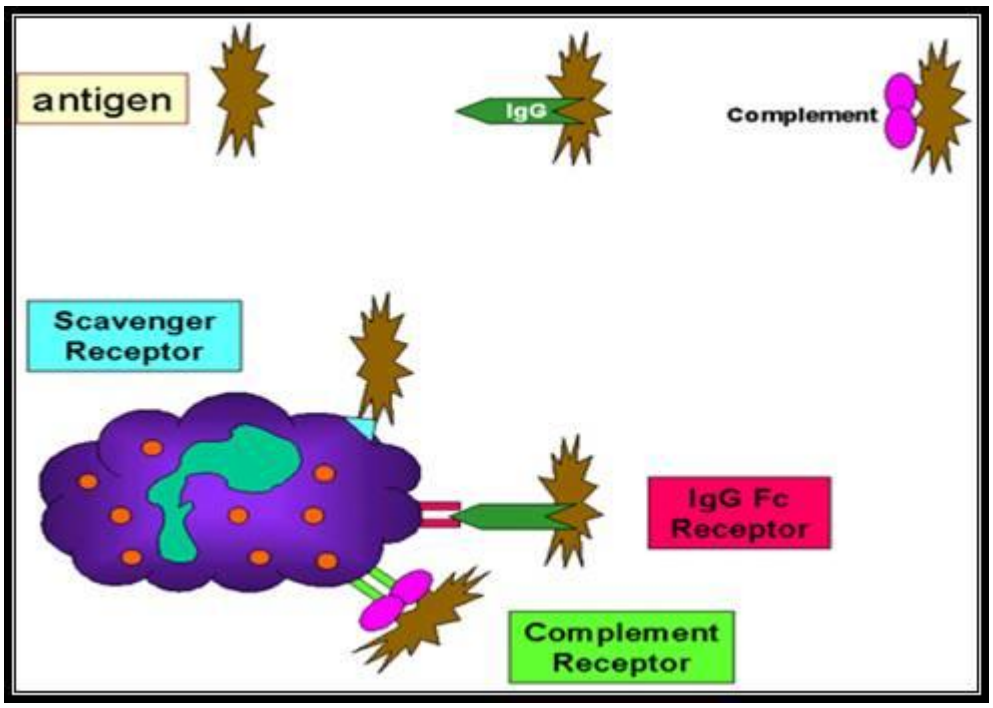
تمتلك خلايا الفاكوسايت البلعمية على سطحها مستقبلات لمتممات المناعة نوع (Complement C3b) والمتمم ايضا لة مستقبلات ترتبط معة على سطح البكتريا وبهذة الطريقة ايضا سوف تساعد على تحسين اداء عملية البلعمه (phagocytosis) كما تحسن فاعلية عملية الأنفجار التنفسي (respiratory burst) بعد توليد الأوكسجين الأحادي .

3- المستقبلات الكانسه Scavenger receptors

هي مستقبلات موجودة في سطح خلايا الخليه البلعميه في الغشاء البلازمي ولها القابلية على ألأرتباط بالأجسام التي تحمل الشحنة متعددة السالبة (polyanions) البروتينية في البكتريا وتساعد في عملية البلعمه وبهذة الطريقة يتم تحفيز خلايا البلعمه للتخلص من البكتريا وتعني كلمة ال Scavenger عملية الكنس او التنظيف للأجسام الغريبة التي تدخل الجسم وهذا العمل التركيبي يعتبر جزء من اعمال الجهاز المناعي في الجسم .

Toll-like receptors- 4

ويسمى ايضا المستقبل المدرك الأنموذجي اذ تمتلك خلايا البلعميه أشكال مختلفة للتول و ان عمل التول شبية المستقبلات في الفاكوسايت هو للأرتباط بالأنتيجين الموجود في عينات او مسببات الأمراض وبعد الأرتباط سوف يؤدي الى تحفيز الفاكوسايت لأفراز مواد كيمياوية التهابية تسمى (inflammatory cytokines) وتشمل عامل نخر الورم الفا (TNF-alpha) وانترلوكين واحد وسته (IL1-, and IL-6) .



صورة توضح التصاق مستضد البكتريا عبر المستقبلات

2–البلع والهضم

بعد ارتباط الأجسام الغريبة بخلية Phagocyte تبدأ هذة الخلايا بمد اقدام او زوائد كاذبة تسمىpseudopods حول البكتريا في الحال يتم اخال الاجسام الغريبة والميكروبات الى داخل خلية الـ Phagocyte) و يحصل لجميع الجزيات بما فيها الميكروبات عملية **Phagocytosis** اذ يتم توسع الغشاء السايتوبلازمي لتتكون الـ Phagosomeاذ تلتهم البكتريا أو الجسم الغريب من قبل الخلايا البلعمية و تصبح البكتريا داخل جسم الفاكوسوم (phagosom) والذي يتحد معها حبيبات تسمى (lysosomes) داخل

خليـة الفاكوسـايت ويـدعى الجسـم الغريـب داخـل هـذا الأتحـاد ب (phagolysosome) . ان وظيفـة الـ Lysosome هو قتل وهضم الجسم الغريب ويحوي على Acid hydrolysis و كميات قليلة من الـ Basic protein والذي يعتبر بمثابة Bactericidal وبذلك يتم قتل الجسم الغريب وان القتل يكون على نوعين هما :

1. **Oxidative Killing .**
2. **Non – Oxidative Killing .**
3. **Nitric oxide – dependent killing**

اولا: الطريقه الاوكسجينيه

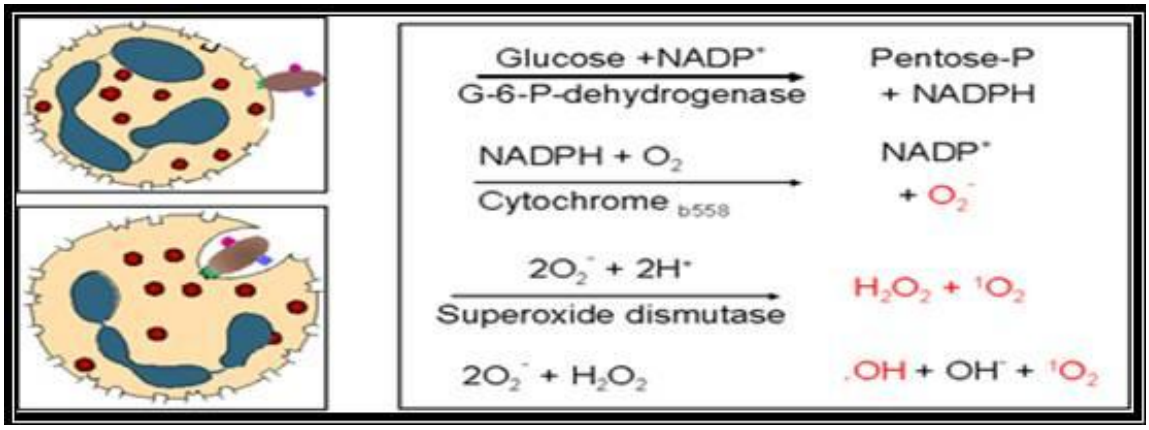
وهي الطريقة التي تعتمد على الأوكسجين oxygen-dependent وتكون على نوعين:

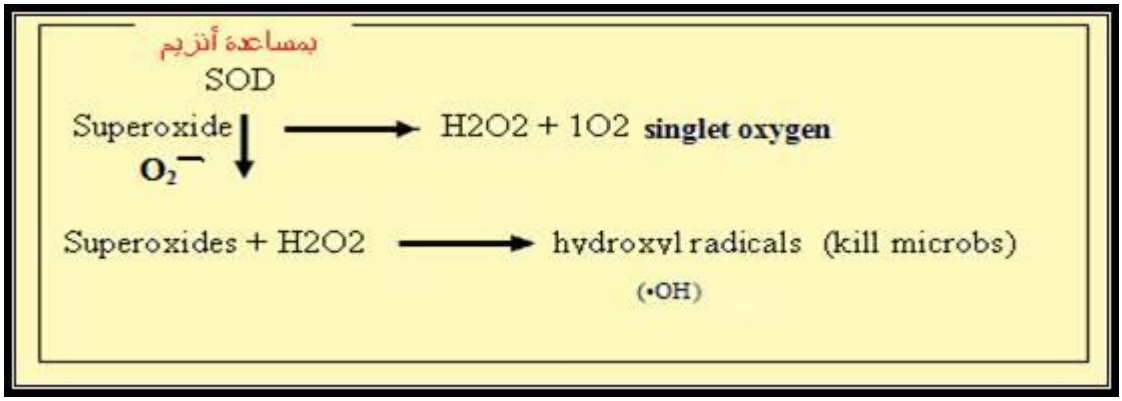
1- **قتل البكتريا داخل الخليه بالأعتماد على الأوكسجين دون الحاجه الى أنزيم (myeloperoxidase)**

هذه الطريقة تعتمد على وجود الأوكسجين (oxygen-dependent) لأنتاج سوبر اوكسيد (superoxide) . خلال عملية البلعمه يتم تحويل الكلوكوز (glucose) من خلال البنتوز احادي الفوسفيت (pentose monophosphate) الى (NADPH)و بمساعدة سايتوكروم نوع بي (Cytochrome B) والذي هو جزء من حبيبات خاصة ترتبط مع غشاء البلازما الذي يحوي أنزيم (OxidaseNADPH) وينشطه ويستعمل الأوكسجين لغرض أكسدة (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase,NADPH) , وينتج عن هذا التفاعل مركب سوبر اوكسايد السالب (superoxide anion) الذي يتحول قسم منه الى بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) مع أوكسجين أحادي (singlet oxygen) بواسطة الأنزيم المساعد (superoxide , SOD dismutase).

أن مركب (superoxide anion) لديه القدره على التفاعل مع بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) مما ينتج عنه تكوين الجذر المطلق الهيدروكسيلي (Hydroxyl radical) مع كميات اخرى من الأوكسجين الأحادي (singlet oxygen). و هو الأوكسجين السام مع سوبرأوكسايد أنيون السالب (superoxide anion, O2-), الذي يساعد في قتل

المكروبات الغازيه والصورة أدناه / توضح سير عملية الأنفجار التنفسي مع وجود الأوكسجين دون الحاجه الى انزيم (myeloperoxidase).





طريقة تحول السوبر أوكساید الى اوكسجين أحادي مع جذر الهيدروكسيل المطلق للقضاء على المكروبات

2 - عملية الأنفجار الهوائي بوجود الأوكسجين مع أنزيم مايلوبيروكسيديز لقتل البكتريا داخل الخليه

(Oxygen-dependent myeloperoxidase-dependent intracellular killing)

في هذا النوع يتم استخدام أنزيم مايلوبيروكسيديز (myeloperoxidase) من حبيبات خلايا نيتروفيل (العدله) . والذي يتكون عند التحام حبيبات الأيزيوروفلك (azurophilic granules) مع الفاكوسوم في خلايا نيتروفيل العدله (neutrophil), يتولد أنزيم المايلوبيروكسيديز (myeloperoxidase).

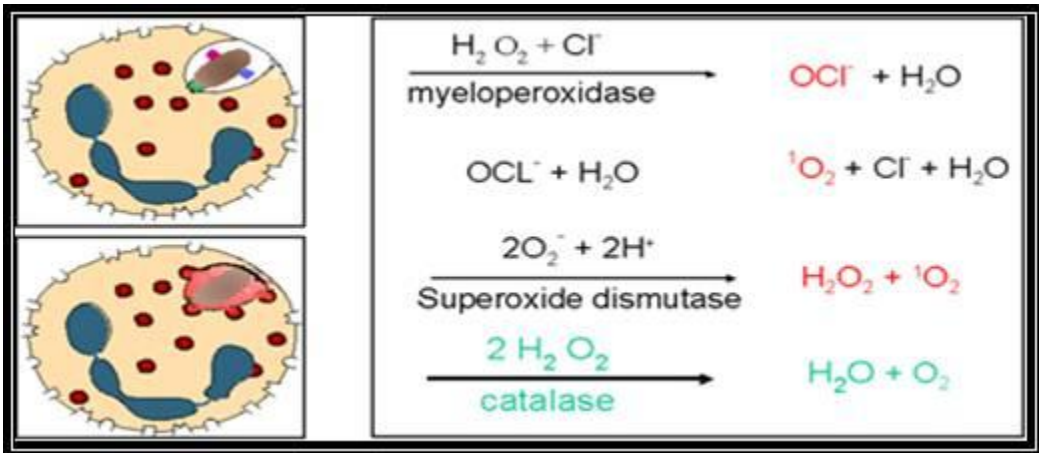
أنزيم مايلو بيروكسيديز يولد بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) وأيون هاليدي وعادتا ما يكون أيون الكلور (-Cl) لغرض انتاج هايدروكلوريت (hypochlorite) الماده الأكثر سميه للبكتريا , بعض هذه الماده تنشطر وتولد أوكسجين

أحادي (singlet oxygen) ونتيجة هذا التفاعل هو انتاج هيبكلوريت السام (-OCl) والأوكسجين الأحادي (1O2)

.

كما في المعادلات التفاعل أدناه:

سير التفاعل :



الأنفجار التنفسي مع وجود الأوكسجين وانزيم مايلوبيروكسيديز لقتل البكتريا داخل خلية الفاكوسايت

ثانيا ـ الطريقة اللاهوائية (لا تحتاج الى اوكسجين) Oxygen-independent intracellular killing

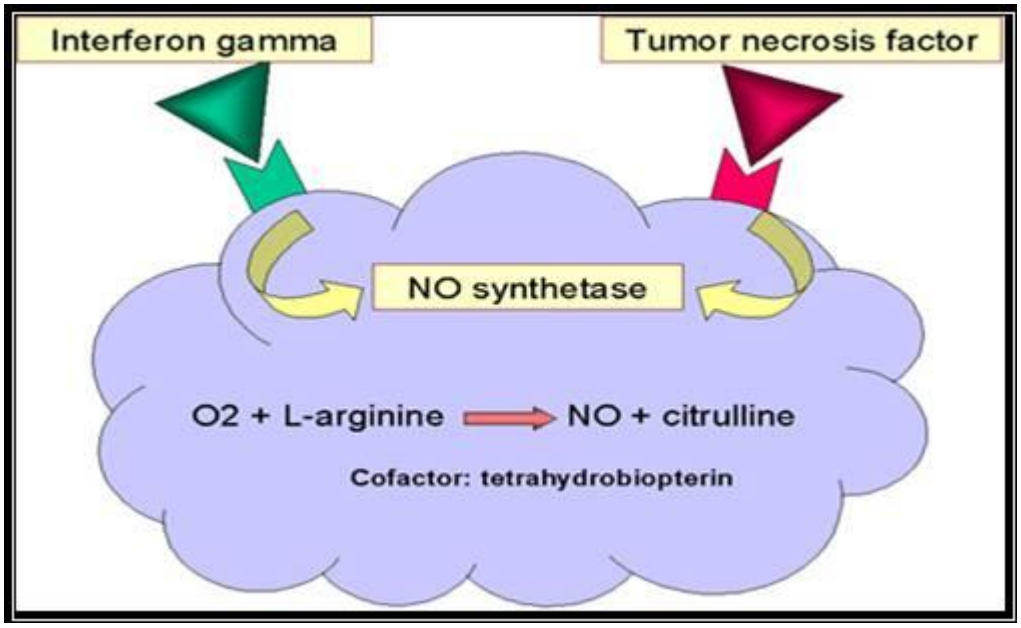
أضافة الى طريقة قتل البكتريا بالأوكسجين المعتمد (يشترط وجوده), هناك طريقة قتل بدون أوكسجين غير معتمد (لا يشترط وجوده) في الفاكوسايت عن طريق توليد بروتين كتايوني موجب الشحنة الكاثيبسين (cathepsin) في الفاكولايسوسوم (phagolysosome) لخلية الفاكوسايت والذي لة القدرة على تحطيم جدار البكتريا .

ان اللايسوسوم (Lysozyme) لة القدرة على تحطيم جدار خلية البكتريا. وكذلك اللاكتوفيرين(lactoferrin) لة القدرة على حرمان البكتريا من عنصر الحديد الذي هوعنصر مهم في عملية غذائها , وكذلك هناك انزيمات الهيدرولتك(hydrolytic enzymes) لها القدرة على تحلل بروتين البكتريا ,

الطريقة اللاهوائية تساعد المرضى الذين يعانون من قصور الطريقة الهوائية لقتل البكتريا ,حيث يتم التعويض بالطريقة اللاهوائية لقتل البكتريا الا انة لا تكون كافية مئة بالمئة حيث ان ألطريقة الهوائية اكثر فاعلية لقتل مسببات ألأمراض داخل المايتوكوندريا. كما هو موضح ادناة في الجدول

ثالثا-اعتماد أوكسيد النتريك في قتل الميكروبات Nitric oxide – dependent killing

عند ارتباط البكتريا بخلية المكروفيج عن طريق التول شبية المستقبلات (Toll-like receptors) بشكل بارز سوف يتولد داخل المكروفيجعامل نخر الورم الفا(TNF-alpha) والتي تعمل بأسلوب افراز تلقائي لأشارات كيمياويه تعمل على تحفيز الجين المسؤول عن انتاج أوكسيد النتريك (NO) والذي يعرف بالجين المحفز لتوليد أوكسيد النتريك (nitric oxide synthetase gene)كناتج حينما يتم انتاج اوكسيد النتريك (NO). كما في صورة التالية .



صورة توضح قتل البكتريا بواسطة أوكسيد النتريك (nitric oxide- dependent killing)

وكذلك اذا تعرضت خلية المكروفيج الى كاما انترفيرون (interferon gamma / IFN-gamma) سوف تساعد على افراز المزيد من أوكسيد النتريك من قبل الخلية كما في الصورة اعلاهوهو مادة سامة لها القدرة على قتل المكروبات داخل الخلية البلعميه.

5-الإخراج:

وتكون عكس عملية البلعمة ، اذ يتم التخلص من المخلفات الناتجه من عملية البلعمة الى خارج خلية الـ Phagocyte

وبعد اكتمال عملية البلعمة من قبل الخلايا البلعمية الصغيرة (الخلايا العدلة) تعمل على نفس النسق معهاخلايا البلاعم الكبيرة (الخلايا وحيدة النواة) جميعها وحسب مناطق تواجدها في القضاء على المستضد (الجسم الغريب) لكن هذة البلاعم الكبيرة لاتطرح المستضد بعد تحطيمه الى الخارج بل تعمل الى تقديمه الى الخلايا للمفاوية التائية وبهذا تنتقل الاستجابة المناعية من الاستجابة الفطرية الى الاستجابة المناعية المكتسبة وتحدد نوع الاستجابة المناعية المكتسبة بالاعتماد على نو ع المستضد اماخارجي المنشاء فتولد ضدة مناعه مكتسبة خلطية او داخلي المنشاء وتولد ضده مناعة خلوية

- المناعة الخلطية

. عند دخول المستضد الى جسم المضيف فانه سيهاجم من قبل الخلايا البلعمية , وتعمل الخلايا المقدمة للمستضد بربط المستضد مع MHC class II على سطوحها مما يؤدي الى تنشيط الخلايا البائية بفعل الانترليوكين – 1 المفرز من قبل الخلايا المقدمة للمستضد ، بعد ذلك ترتبط خلايا البائية والتائية مع المستضد بواسطة المستقبل الرابط الكلوبيولين المناعي السطحي في حالة الخلايا البائية مع مستقبل الخلية التائية وحالما تنتخب الخلايا اللمفية تبدأ بالانقسام بسرعة لتكون نسيلة من خلايا لمفية مطابقة لها ، وهذا يسمى تضاعف النسائل ويعقب تضاعف الخلايا اللمفية تمايزها بفعل العوامل المساعدة المفرزة من قبل الخلايا التائية المساعدة ، سوف يحدث تطور في الشبكة الاندوبلازمية والرايبوسومات معطية" الخلية البائية مظهرها القاعدي الخارجي وتتحول الى خلايا بلازمية التي تتمكن من أفراز بحدود 2000 جزيئة ضد بالثانية ، وبعض الخلايا البائية تتمايز الى خلايا . وتختلف الخلايا البائية الذاكرة عن أسلافها بوجود كلوبيولين مناعي سطحي وتحتفظ بتخصصها للمستضد ، و يمكن تثبيط تخليق الاضداد وخاصة" الصنف IgG أما عن طريق حذف المستضد أو عن طريق منع تنبية الخلايا البائية ، اذ تقوم الخلايا التائية الكابحة بتثبيط أنتاج الضد .

2- المناعة الخلويةCell-mediated immunity

تنشاء الاستجابة المناعية الخلوية عن الخلايا الليمفاوية التائيةوهذه الخلايا تمييز المواد الغريبة بواسطة المستقبلات على اسطحها surface receptors ، تهاجم وتحطم المواد الغريبة مباشرتا او من خلال تحرير المواد المذابة مثل الـ cytokines.

تتولى المناعة الخلوية الدفاع ضد مسببات الأمراض وبصورة خاص التي تتخذ من الخلايا (Intercellular) مكان لها ووبعض الطفيليات والنسيج غير المتوافق المنقول للعائل وتدمير الخلايا السرطانية ، كما أنها تدخل في أحداث تفاعلات فرط الحساسية المتاخ.ة

- الية الاستجابة المناعية الخلوية

بعد ان تتعرف Tc بواسطة مستقبلاتها على المحدد المستضدي المعروض بواسطة MHCI . تفرز البلعميات الكبيرة الانتيلوكين1 الذي ينشط للمفاويات T4 وتركيبها لمستقبلات IL2، ثم تفرز بدورها عمل منشط للبلعميات الكبيرةMAF و IL2 الذي ينشط تكاثرها الذاتي و تحرر Tc البيرفورين وأنزيمات ، بوجود الكالسيوم Ca++ تندمج جزيئات البيرفورين مع غشاء الخلية الهدف محدثة ثقوبا، يتم عبرها دخول الماء والأملاح المعدنية إلى داخل الخلية الهدف، مما يؤدي إلى انحلالها، كما أن تسرب الا نزيم ينشط أنزيمات اخرى تؤدي الى هدم DNA الخلية الهدف وبالتالي موتها. تفرز اللمفاويات Th وسائط مناعتية كالانتيرلوكين 2 والأنتيرفرون IFNγ (l'Interféron 'gamma') اللذان يحفزان تكاثر اللمفاويات T8 ، وان جزء من اللمفاويات T8 يتفرق الى خلايا قاتلة (Tc) وتبقي مجموعة أخرى كذاكرة