مولدات المستضدات (مولدات الضد) ANTIGENS

المستضد هو اي مادة غريبة عن الجسم له القدرة على احداث استجابة مناعية نوعية خلوية او خلطية او كلتيهما ، او انها اي مادة كيميائية او خلية حية قادرة على تنبية الجهاز المناعي على تكوين اجسام مضادة نوعية لها تتفاعل معها داخل (*in vivo*) او خارج (*in vitro*) الجسم .

او إن المستضد هو اما إن يكون اي مادة غريبة قادرة على احداث استجابة مناعية ، او التحريض على تكوين للمفاويات تائية (T-cells) ، واي مادة لها القدرة علي التفاعل مع منتجات الاستجابة المناعية (اي الاجسام المضادة). وهكذا فأن المستضد لا يمكن إن يكون كذلك مالم يكن لة مصل مضاد (antisera) او جسم مضاد (antibody) او مستقبل لمفاوية تائية (T-cell receptor) .

اي مادة او مركب كيميائي غريب لكي يكون مستضد يجب أن يتصف بصفتان رئيسيتان هما :-

١- القدرة علي تنبية الجهاز المناعي لأحداث استجابة مناعية ويطلق علي هذة الصفة بالقدرة علي التمنيع (او توليد المناعة) (immunogenicity) .

٢- او أن تكون له القدرة علي التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية ويطلق علي هذة القدر، القدرة علي المستضدية (antigenicity) .

في الوقت الحاضر كثيراً ما يستعمل تعبير ممنع (او مولد المناعة) (immunogen) في الوقت الذي يقصد المستضد ، وهذان التعبيرين اصبحا يستعملا بشكل مترادف، وفي الواقع استخدام تعبير مولد المناعة اصح من استخدام تعبير مستضد في هذا الاطار ، حيث إن المستضد في حقيقة الامر هو تعبير يشير فقط الي قدرة اي مادة علي الاتحاد (التفاعل) مع الجسم المضاد، فحين إن تعبيرممنع يشير الي قدرة اي مادة غريبة علي احداث استجابة مناعية ، وتكون القدرة التمنيعية (immunogenicity) لتلك المادة هي قدرتها علي احداث استجابة مناعية،.وبالتالي عندما يتحد ممنع مع جسم مضاد ، ففي الواقع أن هذا التفاعل هو تفاعل جسم مضاد مع مستضد (antigen-antibody reaction) وليس تفاعل ممنع مع جسم مضاد (not immunogen-antibody reaction) ومن خلال ما سبق ذكره يتضح بأنه قد يكون هناك فرق بين المادة القادرة علي احداث استجابة مناعية والمادة القادرة علي التفاعل مع منتجات الاستجابة المناعية (اي مع الاجسام المضادة) ودائما يمكن إن يعتبر الممنع مستضد ، و لكن لايعتبر المستضد بالضرورة ممنع (immunogen) .

تصنيف المستضدات :- تصنف المستضدات من الناحية التركيبية الي الاتي

١- مستضدات كاملة Complete antigen :-

هي عبارة عن جزئيات كيميائية كبيرة الحجم (مثل البروتينات والبروتينات السكرية والسكريات المتعددة) ، او جزيئات مشكلة لخلايا حية (مثل الفيروسات والبكتريا وكريات الدم والخلايا الاخرى والتي هي الاخري مكونة من جزيئات كيميائية كبيرة الحجم كما اشيرة اعلاة او جزيئات اخري صغيرة مثل الدهون والسكريات الاحادية) تكون لها

القدرة علي استثارة الجهاز المناعي علي احدات استجابة مناعية ضدها وفي دات الوقت تكون لها القدر علي التفاعل مع نواتج تلك الاستجابة المناعية . عندما تحدث استجابة مناعية ضد اي مستضد فأن الاستجابة المناعية لا تكون موجة نحو كامل المستضد (الجسم الغريب) وانما نحو اجزاء صغيرة منه توجد عادتا علي جدار او الغشاء الخارجي للجسم الغريب ، هذة الاجزاء الصغيرة تعرف بالمواقع او المحددات المستضدية (antigenic site or antigenic determinants) او الابيتوب (epitopes) ، وفي العادة تكون الاستجابة المناعية موجهة نحو نوع واحد من الابتوبات او المواقع المستضدية والتي تتكون من الجزيئات الكبيرة الحجم والمعقدة التركيب على السطح الخارجي للمستضد (الجسم الغريب) ، حيث انه في الغالب يكون هناك اكثر من موقع مستضدي على كل مستضد كما هو موضح في الشكل ، كما إن لعدد المواقع المستضدية على المستضد اثر في القوة التمنيعية للمستضد ، وعدد الابتوبات او المواقع المستضدية علي المستضد مرتبط بحجم المستضد ، وعادتاً يكون هناك ابيتوب واحد لكل ٥ كيلودالتون من البروتين ، وأن كل ابتوب يتكون من ٥ الي ٦ من الاحماض الامينية او من السكريات. وعند وصف مستضد علي انه غريب فيعني ذلك أن ذلك المستضد يحتوي علي ابتوبات (epitopes) او مواقع مستضدية لا توجد علي المستضدات الداتية .

When we describe a molecule as foreign, therefore, we mean that it contains epitopes not found on self-antigen.

٢- الناشبة أو المستضدات الناقصة Hapten :-

ويعرف ايضا بالمستضد الغير كامل او الناقص (Incomplete antigen)، والناشبة تكون محددة بمقدرتها على الاتحاد مع الاجسام المضادة ولكنها غير قادره على احداث استجابة مناعية، الا أذا حملت على جزئ اخر يعرف بالحامل (Carrier)، لانها تكون مستضد دات وزن جزيئ صغير حيث تكون الناشبة عادتا مركبة من مواد كيميائية دات وزن جزيئي اقل من ١٠٠٠٠ دالتون مثل العقاقير (drugs)، الهرمونات ، الشحوم والسكريات الاحادية. إن تفاعل الاجسام المضادة مع الناشبة يكون غير مرئي ألا اذا تم التفاعل مع الناشبة المربوطة علي حامل .

الطبيعة الكميائية للمستضدات The chemical nature of antigens :-

المستضد عادتا يكون مركب كيميائي عضوي كبير وهذا المركب الكيميائي العضوي اما ان يكون بروتين الذي عادتا يكون كبير الحجم بسبب كبر وزنة الجزيئي ومعقد التركيب مما يجعلة مستضد جيد ، او أن يكون سكريات عددة كبيرة الحجم (Large polysaccharides) او احماض امينية متعدد وذات وزن جزيئي لا يقل عن ١٠٠٠٠ دالتون. ومن ناحية اخري تكون الدهون (Lipids) مستضدات ضعيفة بسبب بساطة تركيبها وعدم استقرار تركيبها ولكن عندما ترتبط الدهون مع البروتينات او السكريات المتعددة قد تكون مستضدات جيدة. ايضا الاحماض النووية (Nucleic acid) تعتبر مستضدات ضعيفة بسبب بساطة تركيبها ومرونتها . الكربوهيدرات (السكريات المتعددة) بمفردها تعتبر صغيرة جدا لتكون او تعمل كمستضد و في حالة كريات الدم الحمراء التي تعتبر مستضداتها ما هي

الأ سكريات عديدة تكون في هذة الحالة السكريات العديدة لمستضدات الكريات الحمراء مرتبطة مع دهون وبروتينات (مع سكريات دهنية او سكريات بروتينية) مما يضفي عليها التعقيد وكبر الحجم لتكون مستضد مناسب .

اصناف الممنعات(المستضدات) Classes of immunogens :-

هناك صنفان رئسيان للمستضدات (الممنعات) هما كالتالي :-

١- المستضدات المعتمدة علي الثيموس Thymic-dependent antigens :- وهذة تحتاج الي مساعدة اللمفاويات الثائية لتكون اجسام مضادة ضدها .

٢- المستضدات الغير معتمدة علي الثيموس Thymic-independent antigens :- هذة المستضدات تستثير انتاج اجسام مضادة بدون الارتباط (الاعتماد علي) باللمفاويات التائية. الاستجابة لهذا الصنف من المستضدات تظهر في صورة اجسام مضادة من الصنف م (IgM class) مع القليل او بدون ذاكرة مناعية .

انواع المستضدات :-

١- مستضدات ذاتية (Autologous antigen) Autoantigen :-

وهي المستضدات ذاتية الاصل (اي مستضدات العائل) ، وعندما يحدث خلل ما في انسجة الجسم او الجهاز المناعي تحدث ضدها استجابة مناعية مما يؤدي الي تكون اجسام مضادة ذاتية (autoantibody) ضدها (اي ضد الذات) ، وهذة الاستجابة المناعية تعتبر استجابة مناعية غير طبيعية ، كما يحدث في حالات امراض المناعة الذتية (Autoimmuno-diseases) .

٢- مستضدات غير ذاتية (heterologous antigen) alloantigen :-

وهي المستضدات الغريبة (مثل الجراثيم والاجسام الغريبة الاخري) التي تدخل الي جسم العائل وتتسبب في احدات استجابة مناعية لهل من خلال انتاج اجسام مضادة ضدها ، وتعتبر الاستجابة ضدها من قبل الجهاز المناعي استجابة طبيعية.

٣- مستضدات متغايرة (Heterophil antigen) :-

وهي مستضدات لنباتات او حيوانات من اجناس مختلفة ولكنها مثماثلة او متقاربة الشبة بحيت ان الاجسام مضادة لأي منها قد يتفاعل مع مستضد لحيوان اخري لا يرتبط معه في الجنس.من امثلتها مستضدات فورسمان (Forssman antigens) .

٤- المستضدات المتجانسة (Homologues antigen) :-وهي المستضدات التي تستعمل لأنتاج اجسام مضادة .

وهنالك اكثر من طريقة في تصنيف المستضدات

١-وفق الحالة الفيزياوية : فتصنف الى مستضدات ذائبة soluble أو جسيمية particulate .

٢-وفق التفاعل المصلي : قد تكون للدم ، مثبته للمتمم ومستضدات

٣-وفق عدد الذري المستضدية : قد تكون احادية التكافؤ ، ثنائية التكافؤ ، ثلاثية التكافؤ ومتعددة التكافؤ .

٤-وفق التخصص المستضدي : قد تكون متخصصة بالنوع ، الجنس ، النسيج ، او متخصص بالخلايا او اجزاء الخلايا .

٥-وفق قدرتها لحث الاستجابة المناعية .

أ- احادية الوظيفة : أي انها تحث استجابة مناعية خلوية او خلطية .

ثنائية الوظيفة : أي لها القدرة لحث الاستجابة المناعية الخلوية الخلطية .

وهنالك ايضا مستضدات مهمة من الناحية الطبية للانسان ومثال عليها :

١-المستضدات المشتركة مع اغشية خلايا الدم الحمر للانسان وتكون طبيعتها من متعدد السكريد مربوط الى امين ذو سلسلة جانبية من سكر احادي ، وتعد هذه المستضدات نواتج للتعبير الجيني من جينات يتوارثها الفرد من ام او ابيه ويطلق علي هذه المستضدات اسم ABO .

٢-المستضدات الرسمية (Rh) التي توجد على سطوح اغشية كريات الدم الحمر للبشر ، ويشترك هذا المستضد بتخصصه مع مستضد موجود في اغشية كريات الدم الحمر في دم قردة الرسس Rheusus monkegs .

٣-مستضدات معقد التوافق النسيجي MHC antigens

ان المركز الجزيئي للجهاز المناعي يتالف من جزيئات معقد التوافق النسجي والتي تسيطر من خلال التداخل مع الجزيئات الغشائية على سطوح الخلايا المهمة للجهاز المناعي الذاتي والتكيفي على نشوء ورادامه وتنظيم الفاعلية الخلوية في الاستجابة للخمج والاورام ، وان هذه المستضدات عبارة عن بروتينات مشتركة مع اغشية خلايا الدم البيض في الانسان . وتكون نواتج التعبير الجيني لجينات متعددة في الاصناف الثلاثة لمعقد التوافق النسيجي في الذراع القصير للكروموسوم السادس للانسان

، وتعرف هذه المستضدات بمستضدات الخلايا البيض للانسان (HLA) Human Leucocyte antigen ولها مجموعة من الوظائق البايولوجية وتقسم الى :

أ- MHC Class I : لها دور فعال في السيطرة على الخلايا المصابة بالفايروسات والخلايا السرطانية عبر نشاط الخلايا اللمفية التائية السامه TC .

ب- MHX Class II : وهي مسؤوله عن تفاعلات غرس الاعضاء وتكون محموله على سطوح الخلايا المقدمة للمستضد APCs وبذلك تكون مسؤوله عن التعاون الخلوي اثناء الاستجابة المناعية

ج- MHC Class III : هي عبارة عن مستضدات مكونات اجزاء المتمم .

العوامل المؤثرة على القدرة المستضدية (التمنيعية) Factors affecting immunogenicity :-

ماذا يجعل من اي مادة بأن تكون مستضد او ممنعة فهذا غير معروف بالتحديد ، ولكن هناك العديد من العوامل التي تساهمة في قدرة اي مادة لتكون مستضد او ممنع ، وهذة العوامل هى :-

١- **الغرابة (Foreignness):-** من المهم ان يكون المستضد مادة غريبة عن الجسم ويميزها الجسم على انها سوى (اي غريبة او ليست من داتية)، حيث ان هذا يؤدي الي استثارة او تنبية الجهاز المناعي لأحدات استجابة مناعية ضدها، ومدى الاستجابة يعتمد على درجة غرابة المستضد، فكلما كان المستضد او الجسم الغريب بعيد الغرابة عن جسم العائل كلما كانت الاستجابة المناعية ضدة اقوى واشد.

٢- **حجم (الوزن الجزيئي) للمستضد Size (Molecular weight) of antigen :-** إن اي مستضد يكون وزنة الجزيئي صغير (اقل من ١٠٠٠٠ دالتون) من النادر ان يكون قادر على حث حدوت استجابة مناعية ، واي مادة من هذا النوع تعرف بالناشبة ، بينما المستضد الذي يكون وزنة الجزيئي كبير ويحتوي على تركيب بروتين معقد او سكر عديد الببتيد يكون مستضد جيد لحث احدات استجابة مناعية ، حيث أنة كلما كان حجم المستضد كبير ومعقد التركيب ، تكون علية او فية اعداد اكبر من المواقع المستضدية (antigenic sites)، مما يؤدي الي تكون كمية اكبر من الأجسام مضادة النوعية لة .

٣- **التعقيد في التركيب الكيميائي والتنوع (Chemical composition, complexity and diversity):-** المستضد يجب ان يكون متنوع ومعقد التركيب، حيث ان المستضد المكون من حمض اميني واحد او سكر احادي يكوم مستضد (ممنع) ضعيف او غير قادر اطلاقا على حث احدات استجابة مناعية، وذلك على العكس من المستضد المعقد والمتنوع التركيب فتكون قدرتة عالية جدا على احدات استجابة مناعية على اعتبار انه يحتوي على مواقع مستضدية كثيرة، كما انه عندما يكون التركيب الكيميائي للمستضد متنوع وغريب عن العائل، كلما كان المستضد

اكثر قدرة على حث احدات استجابة مناعية، فمثلا البروتينات المتكونة من احماض امينية متعددة والسكريات المتعددة تعتبر مستضدات دات قدرة عالية على احدات الأستجابة المناعية بالمقارنة بالدهون والاحماض النووية التي تعتبر اضعف بكثير.

٤- **استقرار تركيب المستضد (Structural stability of the antigen) :-** يجب أن يكون تركيب المستضد مستقر حتي يتمكن الجهاز المناعي على تميزة وتكوين استجابة مناعية ضدة ، فمثلا الجلاتين يعتبر بروتين غير مستقر التركيب وبالتالي فهو يعتبر مستضد (ممنع) ضعيف، الا اذا تم تثبيتة على مادة اخرى، كذلك يجب أن يكون المستضد غير قابل لتحلل بسرعة حتي يعطي فرصة للجهاز المناعي على التعرف علية وتميزة لتكوين استجابة مناعية ضدة.

٥- **طريقة الدخول وكمية جرعة المستضد ووقتها (Rout, Dosage, and Timing):-** أن طريق دخول المستضد وكميتة ووقت الدخول اثر هام في تحديد قدرة المستضد على تنبية الجهاز المناعي لتكوين استجابة مناعية. فعادتا تدخل المستضدات الي جسم العائل عبر الفتحات الطبيعية او الغير طبيعية للجسم من خلال الجهاز التنفسي والهضمي او من خلال الانسجة المخاطية والجلد، بينما تدخل المستضدات الي الجسم بشكل اصطناعي كالحقن في الجلد او العضلة او الوريد او عبر الفم، وبما أن اغلب المستضدات تتحطم في الامعاء فأن اعطاء المستضدات عن طريق الفم يعتبر غير فعال في احداث الاستجابة المناعية الا في حالات معينة كلقاح شلل الاطفال وحالات الحساسية لبعض المواد الغذائية. كما تلعب كمية جرعة ونوع المستضد دورا مهما في تحفيز الاستجابة المناعية، كذلك علي هل ان المستضد دائبا او متكتلا وطريقة دخول الجسم وقدرة الجسم علي معاملتة.

اهمية معرفة ودراسة المستضدات :-

بما أن المستضدات هي مواد تستطيع استثارة استجابة مناعية ، وتكوين اجسام مضادة ، وفي كثير من الاحيان تؤدي الي الاصابة ببعض الامراض فهذا يفيدنا في عدة امور اهمها الاتي :-

١- التعرف علي المستضدات وتركيبها وخواصها وآلية احداثها للأمراض يمكنا من ايجاد الطرق المناسبة للوقاية من الاصابة بها ومن ايجاد العلاج المناسب لها .

٢- الحصول علي الاجسام المضادة الخاصة بهذة المستضدات لأستعمالها في مقاومة وعلاج الاصابة بها .

٣- يمكن الاستفادة من المستضدات في تحريض جسم العائل علي تكوين مناعة ضدها (تكوين اجسام مضادة لها) لمنع الاصابة بأمراضها في حالة دخولها للجسم العائل .

٤- يمكن الاستدلال بواسطة المستضدات علي الاجسام المضادة النوعية لها .