اسم المادة : علم المناعة IMMUNOLOGY

اسم المحاضرة : - المناعة المكتسبة ACQUIRED IMMUNE

- الاضداد او الاجسام المضادة Antibodies

رقم المحاضرة : (٥)

المراجع المعتمدة/

١. العبد الرحمن ، غسان ، صباح بلاج (٢٠٠٥) . أساسيات علم المناعة.منشورات كلية العلوم-جامعة حلب.

٢. الزبيدي ، طارق صالح، مها رؤوف السعد . (١٩٩٢) . علم المناعة ، الطبعة الاولى .

٣. تزارد ، ايان ، ترجمة مؤيد ابراهيم ساوا .(١٩٩٢) مدخل الى علم المناعة البيطرية . جامعة الموصل.

٤. بعض المواقع الالكترونية لتعزيز المحاضرة بالمخططات والاشكال التوضيحية.

المحاضرة الخامسة/ المناعة المكتسبة

ACQUIRED IMMUNITY

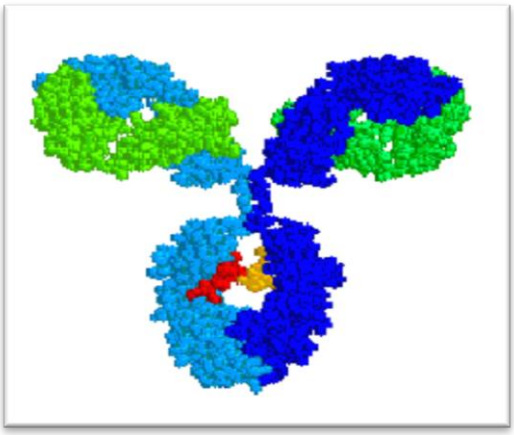
الاضداد او الاجسام المضادة Antibodies

الأضداد هي من الناحية الكيميائية عبارة عن بروتينات سكرية ذوابة في بلازما الدم تسمى بـ الغلوبيولينات المناعية Immunoglobulins (Ig) يتم إنتاجها من قبل الخلايا البلازمية ، التي تنتج أصلاً من الخلايا اللمفاوية البائية

، حيث تفرز من الجسم كاستجابة نوعية لوجود المستضدات (اي مناعة خلطية).

تحتوي الغلوبولينات المناعية على أجزاء لها القدرة على التفاعل النوعي مع المستضدات النوعية التي أدت إلى تكوينها وذلك في الوسط الحي أو في الزجاج.

آ - أنواع الأضداد



تم تقسيم الأضداد (الغلوبولينات المناعية) إلى أصناف رئيسة وأصناف فرعية اعتماداً على الفروق الاستضدادية للجزء الثابت من السلاسل الثقيلة (التي هي احد مكونات الغلوبيولين) .

وعلى هذا الأساس فقد قسمت إلى خمسة صفوف أو أنواع رئيسية هي:

IgG,IgM, IgA, IgE,and **IgD**

ويعد الغلوبولين IgG النوع الأكبر منها، كما وجد أن بعض الأنواع الرئيسية تحوي أنواعاً فرعية مثل:

١. الكلوبيولين G (**IgG**)و يحوي أربعة أصناف:

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

البنية الفراغية للضد IgG

٢. الكلوبيولين A (**IgA**) وهو يحوي صنفين : IgA1, IgA2

٣. الكلوبيولين M (**IgM**) يحوي صنفين : IgM1, IgM2

ب - البنية الكيميائية للأضداد

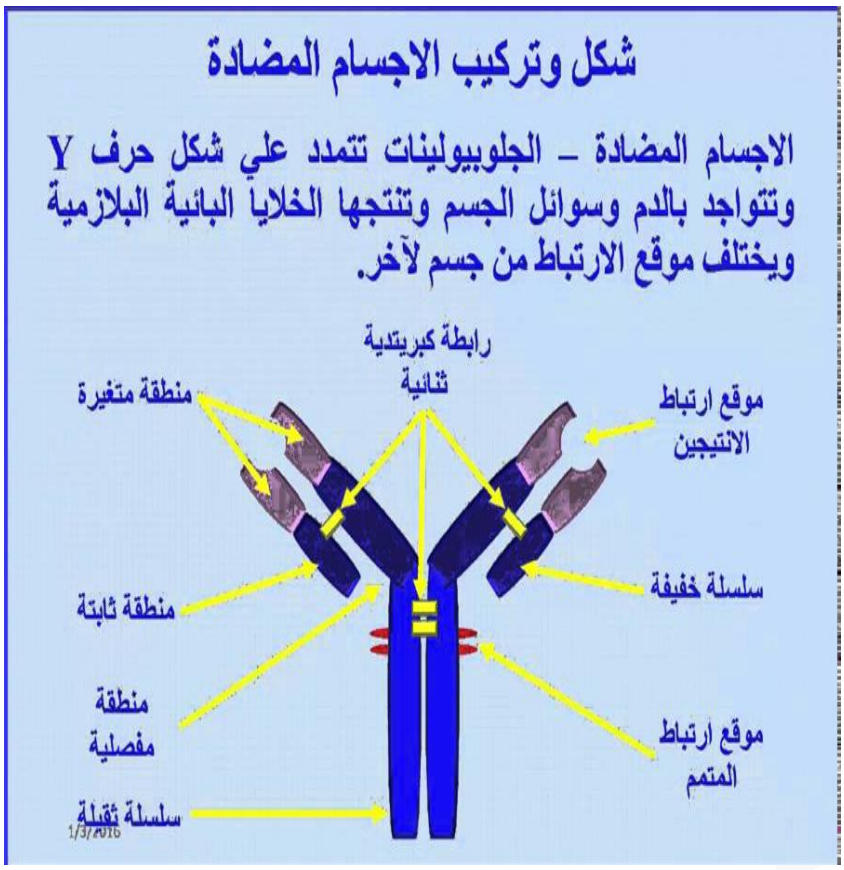
تتكون الأضداد من بروتينات سكرية، ويتكون الضد الواحد من جزيء واحد (وحدة) أو عدد قليل من الجزيئات (أو الوحدات) ، تتألف الوحدة أو الجزيء من 4 سلاسل عديدة الببتيد ، وهي :

- اثنتان منهما خفيفتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى السلاسل الخفيفة Light chains (L)
- اثنتان ثقيلتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى السلاسل الثقيلة Heavy chains(H)

والجزيء الواحد (الضد) ذو بنية متناظرة ويأخذ شكل حرف Y .

١. السلاسل الخفيفة

تملك وزناً جزيئياً يساوي 23 كيلو دالتون تقريباً، وتتركب من حوالي 200 حمضاً أمينياً ، ويوجد نوعان منها إما لامبدا (λ) أو كابا (K). ويحتوي الجزيء الواحد من الغلوبولين المناعي على زوج متشابه من السلاسل الخفيفة إما لامبدا (λ) أو كابا (k) ، ولكن لا يحتوي على الاثنين معاً . و يتواجد نوعا السلاسل الخفيفة بنسبة٢/١عند البشر.



٢. السلاسل الثقيلة

تملك وزناً جزيئياً يساوي تقريباً ضعف الوزن الجزيئي للسلاسل الخفيفة (50 -75) كيلو دالتون، وتتركب من ضعف عدد الحموض الأمينية حوالي (400) حمضاً أمينياً. ويمكن تمييز خمسة أنماط متناظرة مختلفة مستضدياً للسلاسل الثقيلة وهي:

(غاما γ وألفا α ودلتا δ وميو μ وابسيلون ε).

وتكون جميعها في اختلاف بنيوي على جزء طرف النهاية الكاربوكسيلية للسلاسل الثقيلة، حيث تقسم الأنواع الخمسة للغلوبيولين المناعي حسب هذه الأنماط المتناظرة للسلسلتين الثقيلتين، فالغلوبولين المناعي IgG يحتوي على السلسلة غاما γ ، أماIgA فيحتوي على السلسلة ألفا α ، وIgM يحتوي على السلسلة ميو μ ، و IgD يحتوي على السلسلة دلتاδ ، في حين ان الـ IgE يحتوي على السلسلة ابسيلون(ε)

تقسم أنواع السلسلة الثقيلة بناءً على ترتيب الحمض الأميني الظاهر إلى تحت أنواع، مما ينتج عنه نشوء أنواعاً فرعية إضافية لصفوف الأضداد الرئيسة مثل:

أ. يوجد أربعة تحت أنواع معروفة للسلسلة غاما (γ 1, γ 2, γ 3, 4γ) تعطي (IgG4, IgG3, IgG 2, IgG1)

ب. ويوجد تحت نوعين معروفين للسلسلة ألفا هما α 2, α 1 ، تعطيان IgA1 ، وIgA2

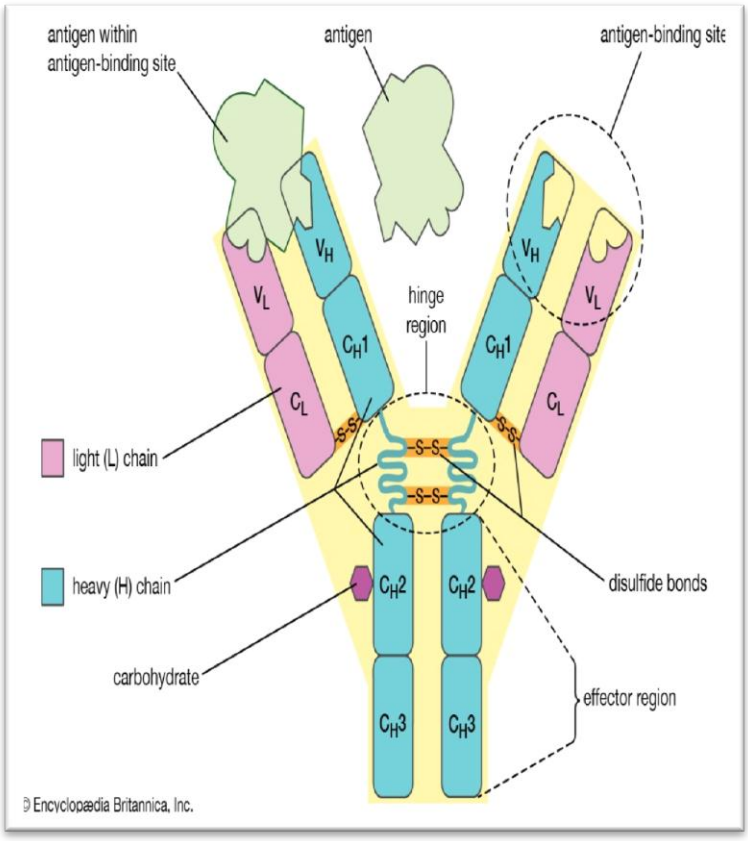
ج. كما يوجد تحت نوعين معروفين للسلسلة ميو وهما μ 2 ,μ1 و 2 تعطيان IgM 1 ، وIgM2

د. أما السلاسل دلتا وابيسلون فلا يوجد لهما تحت أنواع معروفة (أي لا يوجد تقسيمات لـ IgD و الـ IgE).

هـ. تتحد السلاسل بروابط كبريتية مزدوجة (ثنائية الكبريت) Disulphide bonds يرمز لها بـ (-s-s-) عددها (1 - 15) آصرة تتواجد بين السلاسل الثقيلة (H-H) ، وواحدة فقط بين السلاسل الخفيفة والثقيلة (L-H).

و . يوجد أيضاً روابط كبريتية مزدوجة (ثنائية الكبريت -s-s-) اخرى تختلف اعدادها واماكن تواجدها حسب انواع السلاسل المذكورة آنفاً.

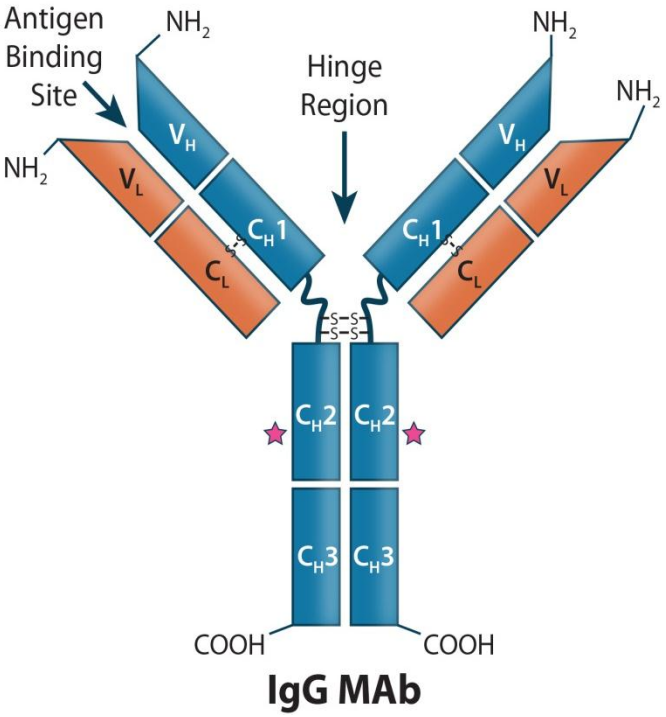
تقسيم السلاسل إلى مناطق حيوية Biologic domains



توجد في كل من السلسلتين الخفيفة والثقيلة مناطق حيوية:

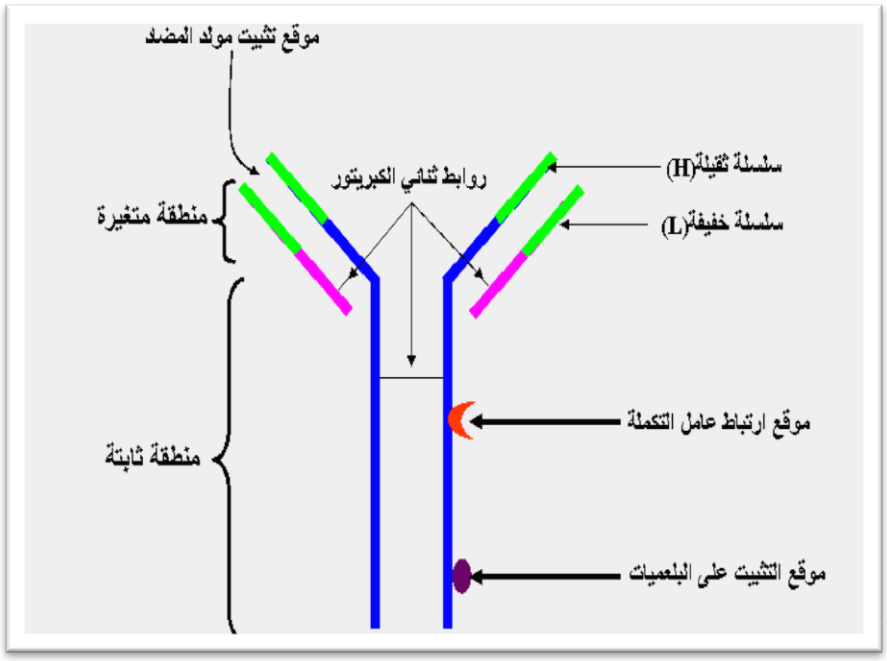
- السلسلة الخفيفة Light Chain : فيها منطقة متغيرة واحدة Variable (V) تسمى(VL) ، ومنطقة ثابتة واحدة Constant(C) تسمى (CL).
- السلسلة الثقيلة : و فيها منطقة متغيرة واحدة Variable (V) تسمى (VH) ، وغالباً يوجد فيها ايضاً ثلاث مناطق ثابتة Constant (C) تسمى CH I, CH II, CH III.
- تمثل المنطقة المتغيرة (V) سواء في السلاسل الخفيفة أو الثقيلة منطقة اتحاد المستضد مع الضد.

- أما المناطق الثابتة (C) فهي مسؤولة عن الوظائف الحيوية المختلفة (مثل تفعيل المتممة، والارتباط بمستقبلات سطح الخلية).
- تنتهي المنطقة المتغيرة (V) بالنهاية الأمينية (-NH)، اما المنطقة الثابتة (C) فتنتهي بالنهاية الحمضية أو الكاربوكسيلية (- COOH).



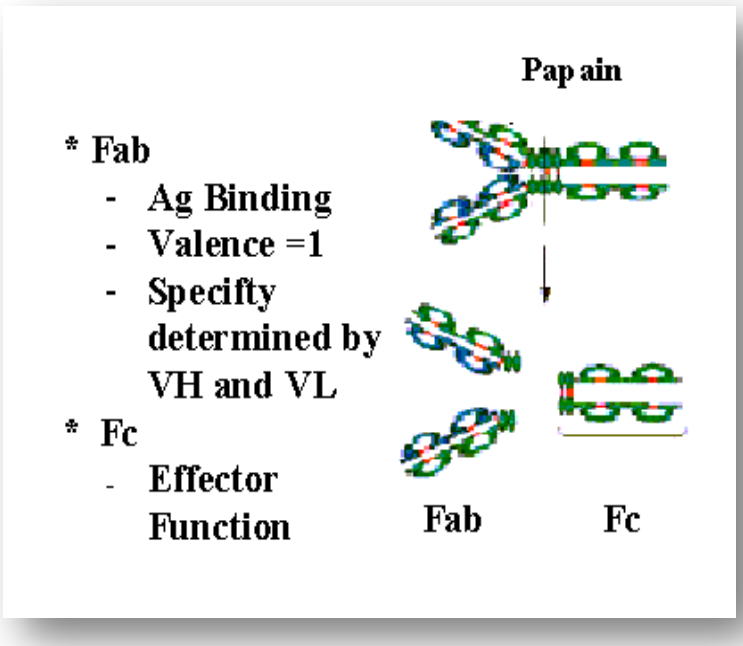
- المنطقة المفصلية Hing region : توجد في الجزء الثابت من السلاسل الثقيلة وهي أكثر مرونة من المناطق الأخرى وأكثر عرضة لعمل الإنزيمات التي تقطع جزيء الضد إلى قسمين.

- سلسلة J : سلسلة ببتيدية موجودة طبيعياً في كل الغلوبولينات المناعية المتكونة من أكثر من وحدة أساسية مثل IgA و IgM



مخطط يبين اماكن ارتباط المستضد ، والمتممة ومستقبلات الـ FC على الضد

يمكن تجزئة جزيء الغلوبيولين المناعي بوساطة الإنزيمات الحالة للبروتين أي المفككة للرابطة الببتيدية مثل البابائين Papain أو الببسين Pepsin إلى ثلاثة أجزاء أو شدفFragments في منطقة المفصلة (Hinge) وهي :



١. . **جزءآن متطابقان وهي** رابطة مستضد- شدفة

(Fragment Antigen binding (Fab)

وهما يمثلان الأجزاء التي تحمل مواقع ربط المستضد أي المسؤولة عن الاتحاد مع المستضد .

٢. **جزء أو شدفة** تسمى شدفة قابلة للتبلور

Fragment crystalizable (Fc)

تحتوي على الطرف الكاربوكسيلي من السلسلة الثقيلة أي المنطقتين الثابتين وهي تحدد الملامح والصفات الحيوية للجزيء كتثبيت المتممة .

تجزئة الغلوبيولين بوساطة بعض الانزيمات

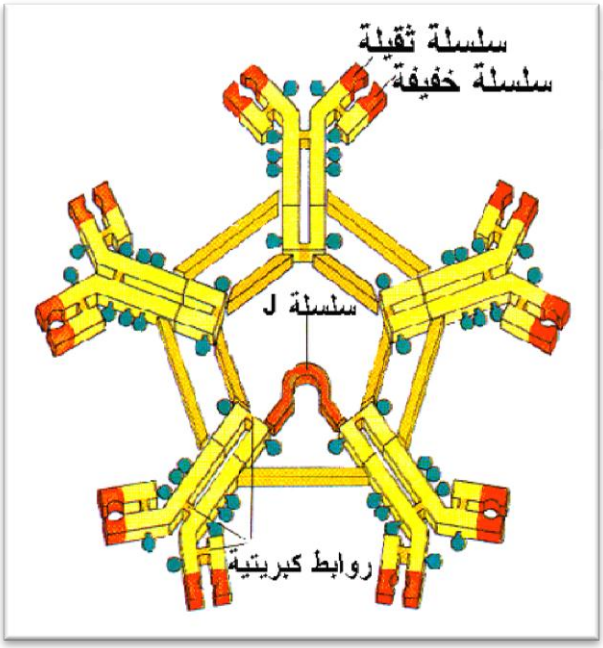
ج -أصناف الغلوبيولينات المناعية

١. الغلوبيولين المناعي IgG

- يمثل حوالي % 80 من جملة الغلوبيولينات المناعية في الدم .
- وزنه الجزيئي 150 كيلو دالتون ومعامل تثفيله(ترسيبه) = 7S
- يتألف من سلسلتين خفيفتين L وسلسلتين ثقيلتين H ترتبط بروابط ثنائية الكبريت.
- توجد أربعة تحت أصناف فرعية IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4 اعتماداً على نوع الرابطة ثنائية الكبريت وكذلك على خاصية الارتباط بالبالعات والمتممة.
- معظم الـ IgG الموجود في دم الوليد بعد الولادة مصدره دم الأم أي هذا الكلوبيولين يستطيع العبور عبر المشيمة. وهو الضد الوحيد الذي يعبر المشيمة ،لذا يعد الـ IgG هو المسؤول عن وقاية المولود خلال الأشهر الأولى من الحياة.
- جزء الـ FC منه فقط هو الذي يرتبط بالمستقبلات على سطح خلايا المشيمة •
- الـ IgG هو الضد المسيطر في الاستجابة الثانوية وهو يشكل دفاعاً هاماً ضد الجراثيم والفيروسات.
- الـ IgG هو أهم الطاهيات لأن الخلايا البلعمية (البالعات الكبيرة والعدلات) تملك مستقبلات للشدفة الـ FC من IgG .
- العمر النصفي للـ IgG يقدر بـ 21-23 يوماً تقريباً.

٢. الغلوبيولين المناعي IgM

- يتكون من خمس وحدات Pentamer وتتكون كل وحدة كالعادة من سلسلتين ، خفيفتين إما لمدا أو كابا وسلسلتين ثقيلتين ميو.
- يمثل حوالي % 9 من جملة الغلوبولينات المناعية في الدم وهو الغلوبولين المناعي الرئيسي الذي ينتج في أول الاستجابة البدئية أي عند التعرض لأي تنبيه مناعي أولي. ولكن إذا عرض مرة ثانية لنفس المنبه المناعي(التنبيه الثانوي) يرتفع أولا الـ IgM ثم يبدأ بالاختفاء مع بداية ارتفاع IgG .
- يوجد كجزيء أحادي على سطح كل الخلايا البائية .
- له 10 مواقع رابطة مستضدية بشكل إجمالي • .
- يعد الـIgM أقوى الغلوبيولينات المناعية في التراص وتثبيت المتممة وتفاعلات الضد الأخرى، وهو مهم في الدفاع ضد الجراثيم والفيروسات.
- يمكن أن ينتجه الجنين في بعض الإنتانات • .
- هو الأشد شراهة بين الغلوبيولينات المناعية فيمكن لتفاعله مع المستضد أن.يشمل مواقعه الرابطة العشرة كلها .



البنية الخماسية للـ IgM

٣. الغلوبيولين المناعي IgA

- يمثل حوالي 13 % من جملة الغلوب ولينات المناعية في الدم، و يقدر العمر النصفي للـ IgA بـ 6 ايام تقريباً.
- يوجد نوعان منه أحدهما مصلي والآخر إفرازي:

- النوع الإفرازي : هو الغلوبولين المناعي الرئيسي في المفرزات كاللعاب والحليب والدموع والمفرزات التنفسية والمعوية والتناسلية فهو يحمي الأغشية المخاطية من مهاجمة الجرائيم والفيروسات.
- المكون الإفرازي هو بولي ببتيد تصنعه الخلايا البشرية ليؤمن مرور IgA إلى سطح الغشاء المخاطي ويقيه من التفكك في السبيل المعوي .
- الوزن الجزيئي للنوع الافرازي 400 كيلو دالتون ومعامل ترسيبه (تفثيله) 11 S ، اما النوع المصلي فيكون وزنه الجزيئي 170 كيلو دالتون، ومعامل ترسيبه 7 S.

٤. الغلوبولين المناعي IgD

- يمثل حوالي 0.2 % من جملة الغلوبيولينات المناعية في الدم.

- ليس لهذا الغلوبولين المناعي وظيفة ضدية معروفة إلا أنه يقوم بوظيفة مستقبل للمستضد وهو موجود على سطح بعض اللمفاويات البائية B-Lymphocytes في الدم الحبلي وموجود بكميات قليلة في المصل.

- لا يتحمل الحرارة ولا الحموضة الشديدة.

- العمر النصفي له 2-8 أيام .

- وزنه الجزيئي 180 كيلو دالتون

٥. الغلوبولين المناعي IgE

- يمثل حوالي 0.004 % فقط من جملة الغلوبولينات المناعية في الدم ومع ذلك يتواجد بكميات كبيرة عند المصابين بالحساسية ، وقد يظهر IgE في الإفرازات الخارجية ولذلك أطلق عليه أول اكتشافه اسم الراجنةReagin لعلاقته بالحساسية حيث يعملIgE المرتبط كمستقبل للمستضد المحسس، وهذا المركب (الضدي -المستضدي) يحرض استجابات أرجية(حساسية) من النمط المباشر (التآقي) عبر إطلاق وسائط معينة.

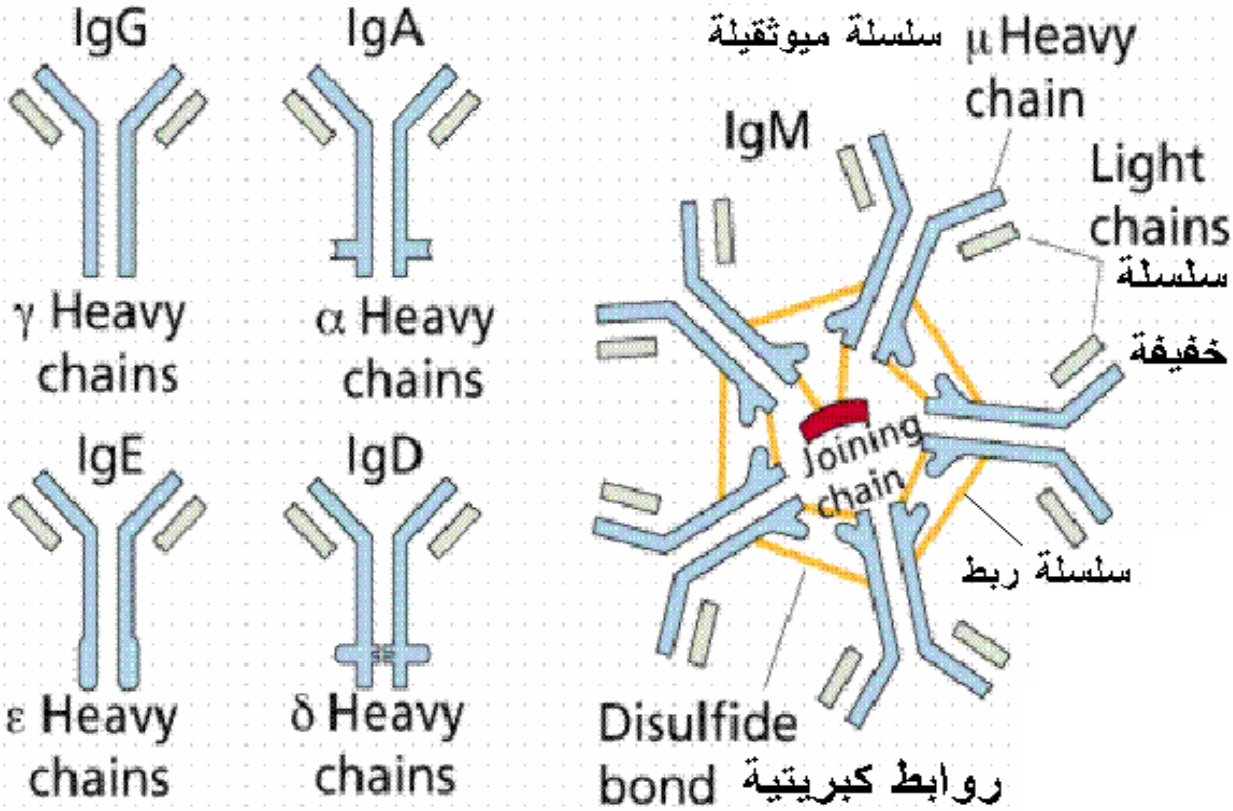
- يتميز بأن المستضدات المحرضة على حد وث الحساسية تؤدي إلى تكوينه.

- ويزداد تركيز IgE بشكل كبير أثناء الإصابة بالديدان.

- لا يعبر المشيمة ويتأثر بالحرارة • .

- لا يعطي التفاعلات التي تعطيها الغلوبولينات المناعية الأخرى في الزجاجIn-vitro مثل الترسيب والتراص وتثبيت المتممة.

- العمر النصفي له 1- 5 أيام . و وزنه الجزيئي 190 كيلو دالتون



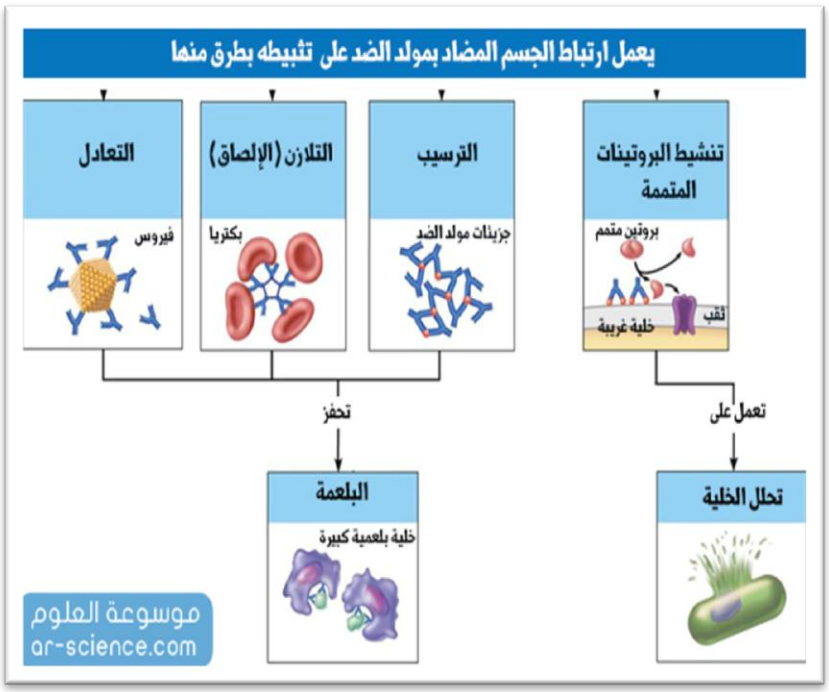
شكل تخطيطي للمقارنة بين الانواع الخمسة من الاضداد

د. الوظائف الهامة للغلوبولينات المناعية

تتضمن وظيفة الغلوبولينات المناعية بشكل عام:

١. الربط أو الإتحاد مع المستضدات بشكل نوعي حيث يرتبط كل ضد بمحدد مستضدي واحد . وهذا الارتباط هو من أولويات وظيفة الأضداد وهو الذي يضفي صفة حماية الجسم لاحقاً.

٢. محاولة التفاعل مع المواد السامة كي تساعد على بلعمتها لتبطل مفعولها وتسمى مضادات التسمم Antitoxins ، وهذا مايسمى بالتحييد (التعادل) Neutralization حيث ترتبط الأضداد السابحة بالتوكسينات(السموم) قبل أن ترتبط الأخيرة بخلايا المضيف، ثم تتشكل فجوة بلعمية حول المعقد المناعي (أضداد + توكسينات) عن طريق ارتباط الـ Fc على مستقبل البالعات تمهيداً لهضمه.



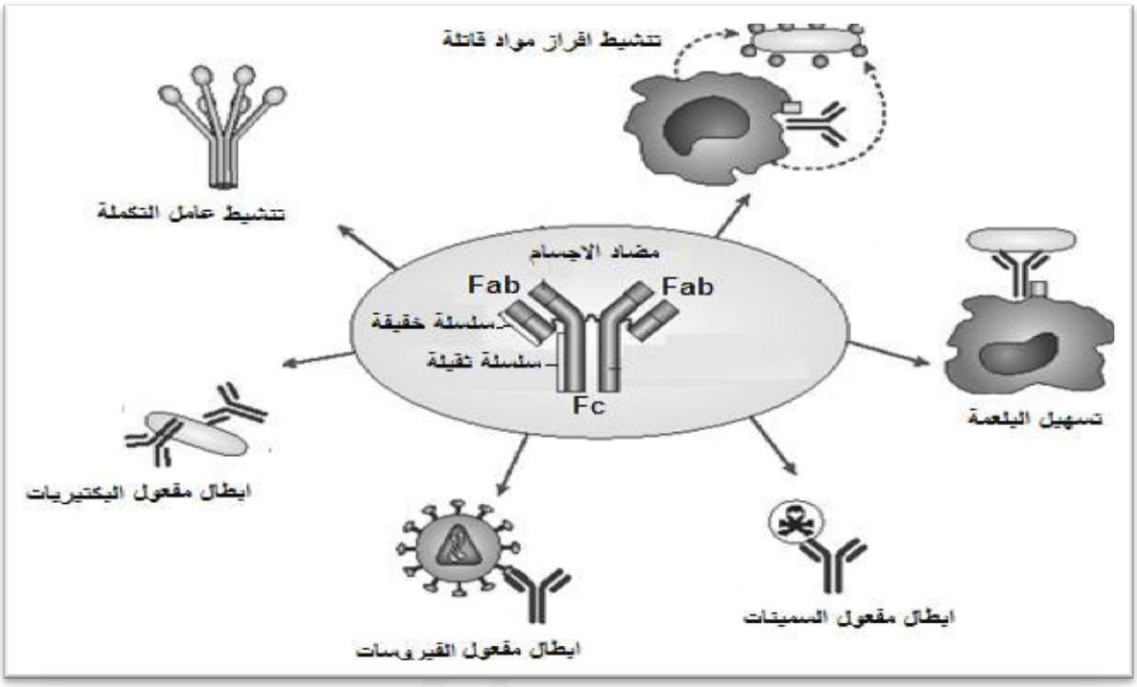
٣. التفاعل مع المستضدات لترسيبها (Precipitation) وتسمى المترسبات Precipitins

٤. تساعد على تكتل الخلايا وتسمى المتراصات أو المتلازنات Agglutinins

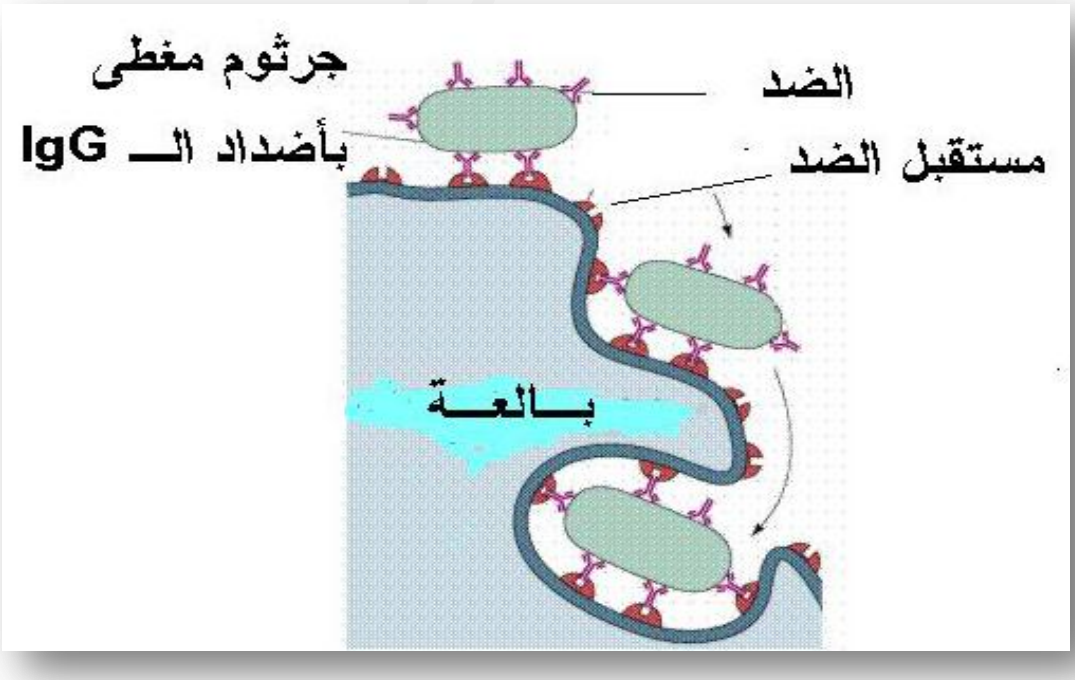
٥. تقوم بتحليل الخلايا المستضدية وتسمى المحلات Lysins.

٦. تتحد مع المستضدات المتواجدة على سطح الخلايا بعملية تدعى (Opsonisation) مهيئة إياها لعملية هدمها والتهامها وتسمى الطاهيات أو الأوبسينات Opsonins ، حيث تلتصق الأضداد الطاهية (الطاهيات) بالجراثيم من طرف واحد ، وتلتصق بالطرف الآخر بالبالعات لتقوم الأخيرة بالبلعمة والحل ضمن حويصلات البالعات.

٧. تنشيط المتممة(المكملة) من خلال تنشيط المتمم C 3 الذي ينشط بارتباط الضد مع المستضد حيث تقوم المتممة بحل الجدار الخلوي للجراثيم وحلها.



مخطط يوضح اهم وظائف الغلوبيولينات



الطهاية Opsonisation من قبل الاضداد (اي انها تجعل المستضد جاهزاً للبلعمة).

خلاصة لأهم وظائف الغلوبيولينات المناعية وادوارها

الغلوبيولين المناعي	الوظائف الرئيسية
IgG	- يطهي الجراثيم مما يجعل بلعمتها أسهل. - يثبت المتممة مما يعزز قتل الجراثيم. - يعدل الذيفانات الجرثومية والفيروسات. - يعبر المشيمة •
IgA	- يمنع IgA الإفرازي التصاق الجراثيم والفيروسات بالأغشية المخاطية. - لايثبت المتممة.
IgM	- ينتج في الاستجابة البدئية للمستضد. - يثبت المتممه ولا يعبر المشيمة. - يوجد على سطح الخلايا البائية وفي المصل.
IgD	- غير معروف الوظيفة بشكل دقيق الا انه يقوم بوظيفة مستقبل للمستضد - يوجد على سطح العديد من الخلايا البائية وفي المصل
IgE	- يتوسط فرط الحساسية المباشرة بإحداث - إطلاق الوسائط من الخلايا البدينة والأسسة لدى التعرض لمؤرج (لمحسس)

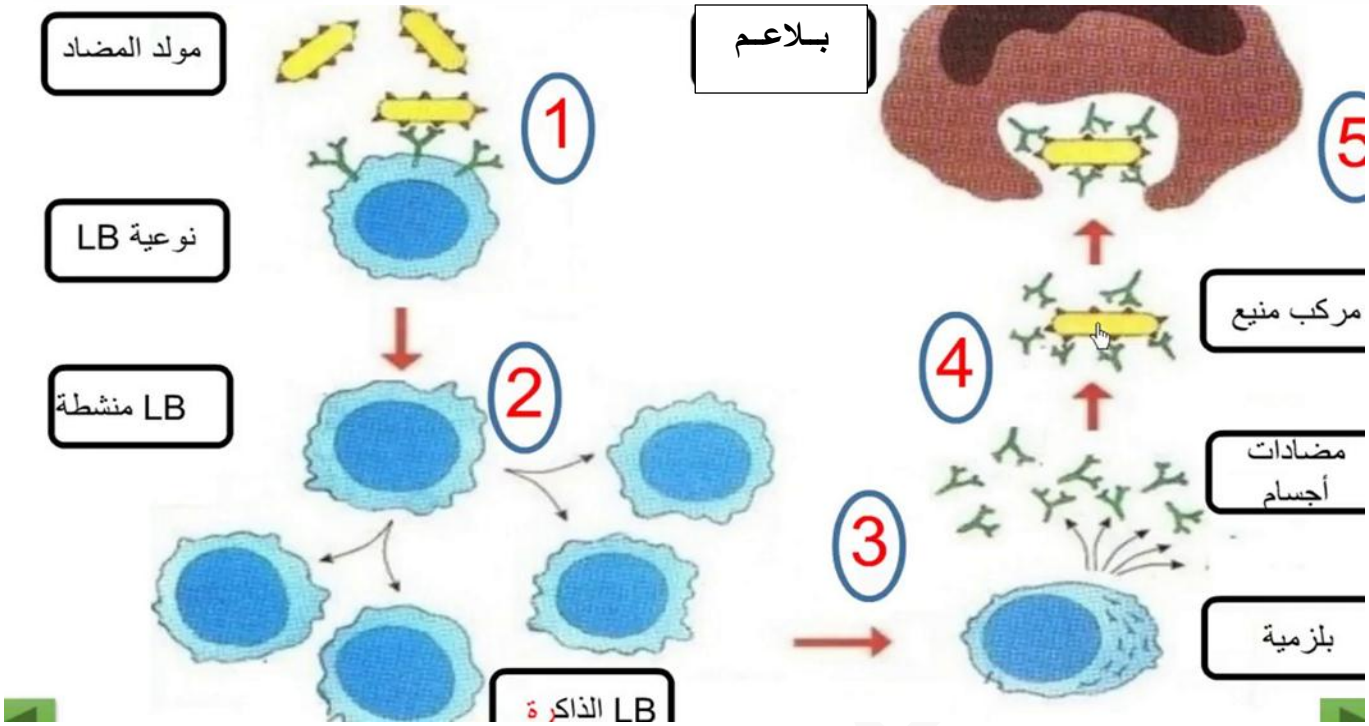
هـ. تشكل الأضداد:

- تنتج الأضداد من خلايا لمفاوية تسمى بالخلايا البائية B-Cells التي تنشأ أساساً من الخلايا الأصلية لنقي العظم ، وتعاني خلال تشكلها تغيرات كثيرة (شكلية ووظيفية) . وفي النهاية تتشكل الخلية البائية المحفزة Stimulated B-cell وتتوضع الأضداد على سطح الخلية البائية مرتبطة بالخلية (تمتلك كل خلية ضداً خاصاً).

- وعندما يدخل للمتعضية أي مستضد فإن الضد النوعي يتعرف عليه مما يساعد على تحريض الخلية البائية، بعدئذ يرتبط الضد والمستضد على سطح الخلية B بأمكنة محددة على الـ Fab (وهي بالتحديد منطقة من الغلوبولين المناعي مسؤولة عن الاتحاد مع المستضد) لجزيء الغلوبولين المناعي مما يؤدي إلى تحريض الخلية البائية على الانقسام وبالتالي تشكيل مستعمرة من الخلايا البائية (وتكفي خلية بائية فقط للتعرف على المستضد حتى تعطي الإيعاز لتحرير المستعمرة).
- تتطور خلايا المستعمرة المتشكلة إلى خلايا بلازمية تفرز بدورها الأضداد وتطرحها في الدم .أما المستضد الذي يدخل إلى جسم المتعضية فيحرض على تكاثر الخلايا اللمفاوية وعلى إنتاج الأضداد، ويرتبط بعدد المواضع والمواقع التي يمكن التعرف عليها لكل مستضد بعد دخول المستضد إلى الجسم، وهي خاصة بشكل المتعضية وبالتالي يمكن (ضمن شروط محددة وحسب الحاجة) أن نمّنع (نحفز مناعة) عدة حيوانات بمستضد معين بهدف الحصول على ضد جيد.
- ومن القواعد الأساسية لإنتاج الأضداد الانتظار أربعة أسابيع على الأقل بعد حقن الحيوان بالمستضد المراد إنتاج أضداده، اذ ان الجسم يحتاج هذا الوقت للتعرف على المستضد من قبل الخلايا اللمفية البائية ، ومن أجل إنتاج الغلوبيولينات المناعية المسؤولة عن تركيز الأضداد في المصل.

- وتتعلق مدة إنتاج الأضداد لأي متعضية ممنعة بنوعية المستضد وبنوع الحيوان الممنع.

- وتسير عملية إنتاج الأضداد تصاعدياً من أربعة إلى ستة أشهر من بداية التمنيع وخلال هذه الفترة يمكن إجراء التجارب المناسبة.



رسم تخطيطي لالية تشكل الاضداد

***وبناءا على تشكلها تقسم الاجسام المضادة الى نوعين (متعددة النسيلة ، و وحيدة النسيلة)**

١. الأضداد متعددة النسيلة Polyclonal Antibodies

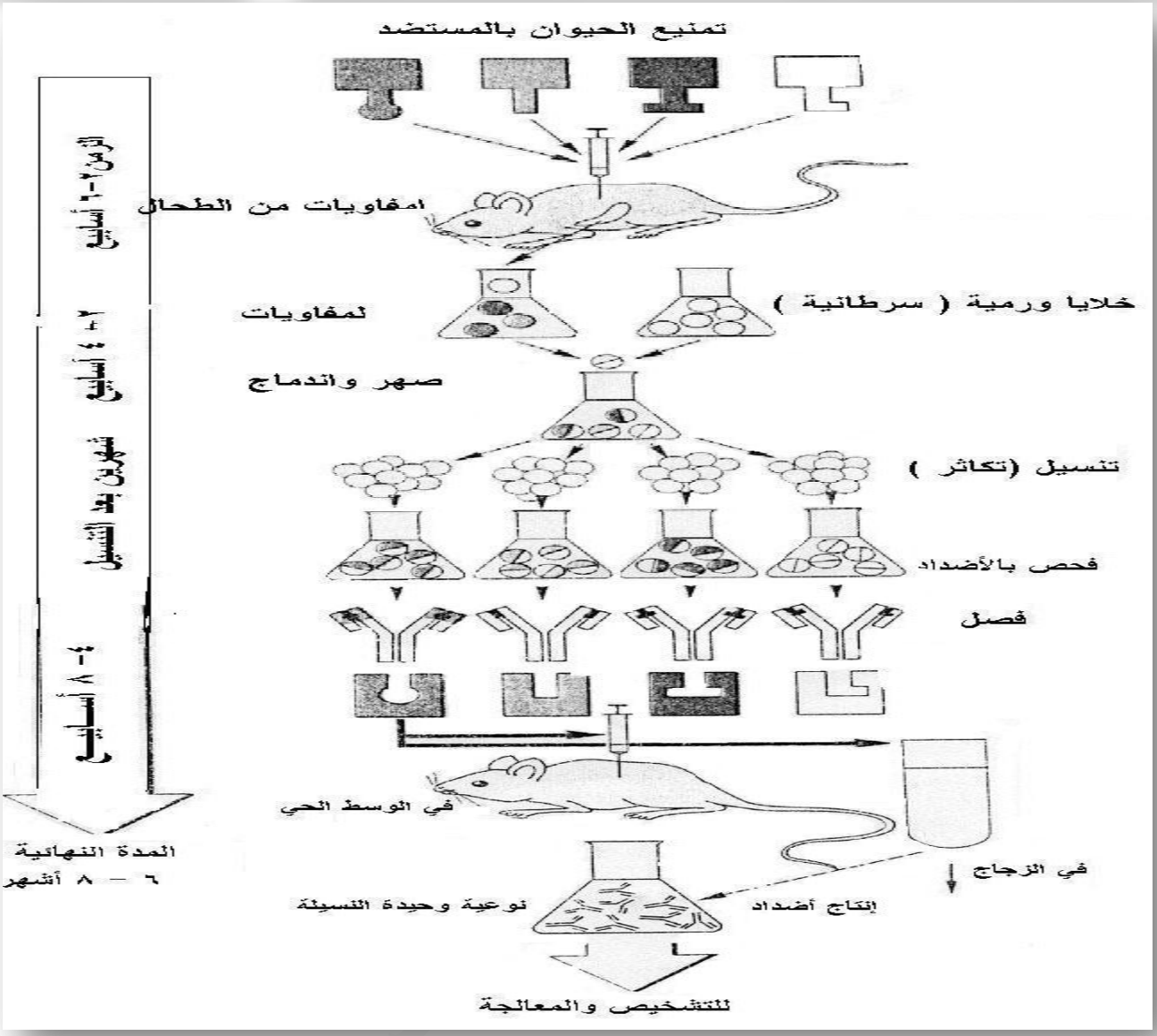
تنتج الأضداد متعددة النسيلة من خلايا مختلفة، وهي متباينة كيميائياً ومناعياً وتتفاعل مع المحددات المستضدية Epitopes المختلفة على المستضد، ويتم الحصول عليها بحقن المستضد تحت الأدمة أو تحت الجلد (بشكل خاص حقن غشاء البريتوان) بشكل متكرر في حيوان التجربة (الفأر أو الأرنب أو الماعز أو الحصان، الخ) ، وبعد ذلك يفصد دم الحيوان للحصول على المصل المحتوي على الأضداد. تعتمد كمية المستضد المحقون على حجم الحيوان، فمثلاً تتراوح كمية المستضد عند الحيوانات الصغيرة بين 0.1 مل و 0.5 مل.

٢. الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies

تنتج الأضداد وحيدة النسيلة من سلالة الخلايا البلازمية وهي متشابهة كيميائياً ومناعياً وتتفاعل مع محددة ذاتية Epitope نوعية لمستضد محدد، ويستخدم الفأر بشكل عام في إنتاجها. وتكون هذه الأضداد نوعية جداً ويتم الحصول عليها من نسيلة واحدة من الخلايا البائية المهجنة والتي حفزت ضد مستضد واحد.

ويتم إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة عن طريق حقن الفأر بمستضد محدد لعدة مرات من أجل تحفيز الخلايا البائية للتحول إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد،

تستطيع كل خلية من الخلايا الهجينة Hybrid cells أن تنقسم لتعطي نسيلة قادرة على تكوين كمية كبيرة من الأضداد النوعية وحيدة النسيلة والتي تتحد مع مستضد واحد،



مخطط يبين عملية انتاج اضداد وحيدة النسيلة