

**علم المناعة IMMUNOLOGY**

اسم المادة :

**المناعة المتواسطة بالخلايا  
CELL-MEDIATED IMMUNITY  
الجزء الثاني**

اسم المحاضرة :

( ٧ )

رقم المحاضرة :

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.

## المناعة المتواسطة بالخلايا CELL-MEDIATED IMMUNITY

### - معقدات التوافق النسيجي الكبير (Major Histocompatibility Complex (MHC)

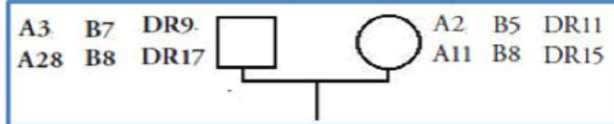
وهي تسمى بـ ( المعقد الرئيسي للتلاؤم النسيجي ) ، يوجد على سطح خلايا أي إنسان مجموعة من المستضدات التي تميز هذا الإنسان عن غيره، حيث تختلف عن أعضاء النوع نفسه، ويطلق على هذه المستضدات اسم معقدات التوافق النسيجي الكبير MHC التي تسمى مستضدات الكريات البيضاء الإنسانية (HLA) Human Leukocytes Antigen. لأنها اكتشفت أول مرة فوق غشاء كرات الدم البيضاء في الإنسان ؛ كما تمت مشاهدتها أيضا فوق غشاء الخلايا ذات النواة.

يرث الإنسان هذه المستضدات عن طريق مجموعة من المورثات التي توجد على قطعة صغيرة من الذراع القصير من الصبغي رقم 6 يمتلك كل شخص نمطين أحاديين أي مجموعتين من هذه المورثات إحداها على الصبغي 6 من الأب والأخرى على الصبغي 6 من الأم. وهذه المورثات شديدة التنوع ولكن الشخص لا يرث إلا مورثة واحدة على كل موقع من كل من الأبوين، وبالتالي لا يمكن أن يصنع أكثر من بروتيني الصف الأول والثاني على كل موقع مورثي .

ولقد وجد صنفان من معقد التوافق النسيجي هما :

- الصف الأول (MHC-I) أو (HLA-I)
- والصف الثاني (MHC-II) أو (HLA-II)
- ويوجد بينهما موقع ثالث يدعى أحيانا الصف الثالث (MHC-III) يحوي هذا الموقع العديد من المورثات الهامة مناعياً وهي العامل المنخر للورم TNF والسلم اللمفي LT ( وهما مركبان من السيتوكينات ) ، ومكوني متممة C2 و C4.

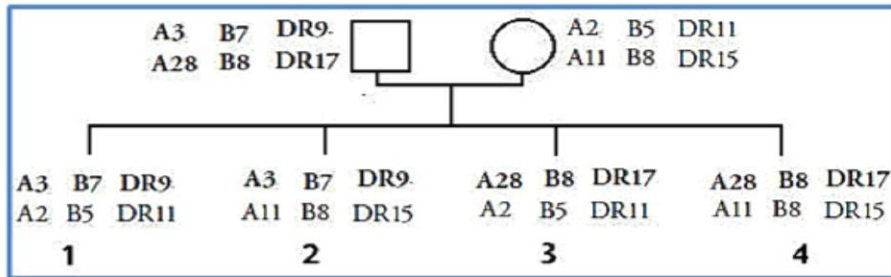
تمثل الوثيقة التالية جزء من النمط الوراثي لـ CMH عند زوجين.



- 1 - استنادا إلى الوثيقة، حدد التراكيب الممكنة CMH لابناء الزوجين (في غياب العبور الصبغي).
- 2 - اعتمادا على مقارنة الأنماط الوراثية للأبوين وبناتهما، بين أي الأبناء أكثر توافقا مع الأم فيما يخص CMH.

### الإجابة

- 1 - التراكيب الممكنة CMH لابناء الزوجين (في غياب العبور الصبغي).



- 2 - نلاحظ أن الأب يتشابه مع الأم في أنيل واحد، بينما الأبناء 1 و 2 و 4 يتشابهون مع الأم في ثلاثة أنيلات. في حين أن الابن 3 مشابه لأمه في أربعة أنيلات، وهذا يعني أنه أكثر توافقا مع أمه فيما يخص CMH.

صورة لتمرين يبين توريث معقدات التوافق النسيجي (كمثال) لمقدار التوافق النسيجي بين الآباء والابناء

## \*صنفاً أو صفاً معقد التوافق النسيجي الكبير

### - الصنف الأول (MHC-I) أو HLA-I

هي غليكوبروتينات (بروتينات سكرية) موجودة على جميع الخلايا ذات النواة ، و يتألف الصنف الأول من معقد التوافق النسيجي من سلسلتين ببتيديتين هما:

١. السلسلة ألفا الثقيلة المرّمزة ( المشفرة ) لمعقد التوافق النسيجي

٢. السلسلة بيتا الخفيفة غير المرّمزة لمعقد التوافق النسيجي

\* كما يحوي معقد التوافق النسيجي من الصنف الأول أربع مناطق مختلفة هي:

أ. **منطقة ربط الببتيد** : ويشكل الارضية التي يتوضع الببتيد الغريب ونظراً لتنوع الحموض الأمينية فيها ، فإن هذه المنطقة تأخذ عدة أشكال فراغية تستطيع التكيف مع جميع أشكال الببتيدات.

ب. **منطقة مشابهة للغلوبولين** : تتجلى أهميتها بأنها المنطقة التي تتعرف عليها المستقبلة CD 8 الموجودة على التائيات السامة وبالتالي الارتباط بمعقد التوافق النسيجي الحاوي للببتيد.

ج. **منطقة النقل عبر الغشاء الخلوي** : وهي عبارة عن امتداد من 25 حمض أميني تقريباً عبر الغشاء الخلوي.

د. **منطقة السيتوبلازما** : تتألف من ٣٠ حمض أميني ذات نهايات كربوكسيلية تنغرس ضمن ستوبلازما الخلية.

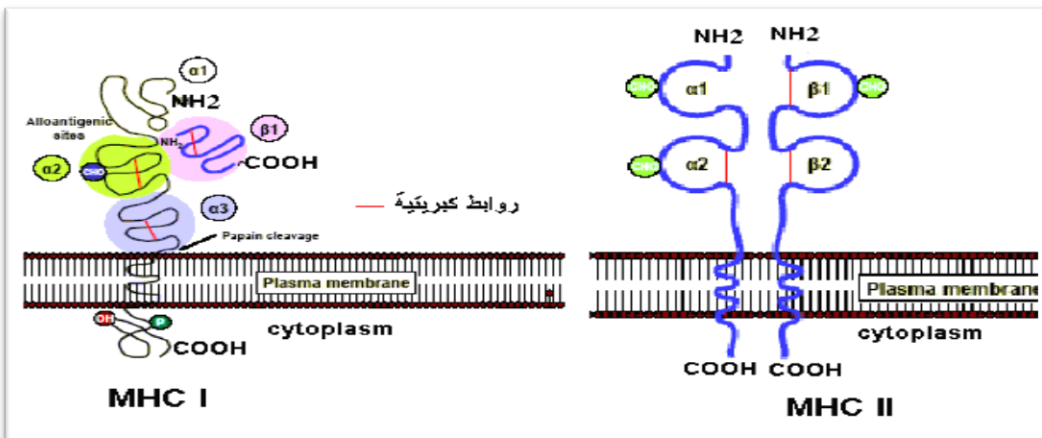
### - الصنف الثاني (MHC-II) أو تسمى (HLA-II)

يتألف من سلسلتين ببتيديتين مختلفتين هما **سلسلة ألفا ، وسلسلة بيتا** . ويمتلك أربع مناطق مختلفة هي:

أ. **منطقة ربط الببتيد**:

ب. **منطقة مشابهة للغلوبولين المناعي** : تتجلى أهمية هذه المنطقة بانها المنطقة التي تتعرف عليها المستقبلة CD4 الموجودة على التائيات المساعدة Th ، وبالتالي الارتباط بمعقد التوافق النسيجي الحاوي على الببتيد.

ج. **منطقة النقل عبر الغشاء الخلوي** ، **د. منطقة السيتوبلازما** / ( هاتين المنطقتين مشابهة بالبنية والوظيفة لمعقد التوافق النسيجي الصنف الأول).



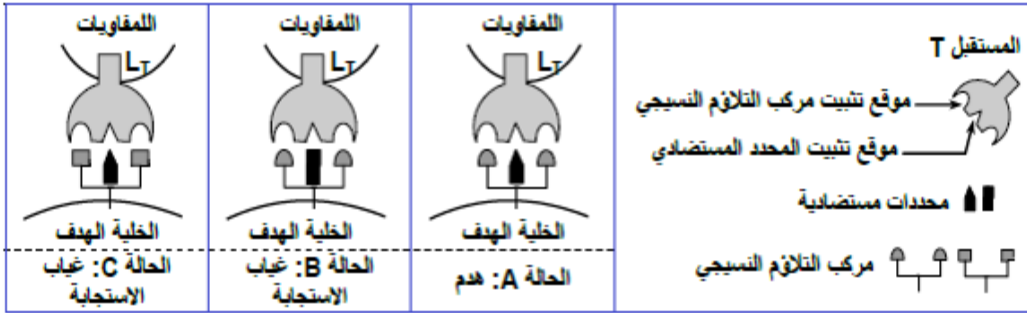
مخطط يبين صنفاً معقد التوافق النسيجي الكبير

Major Histocompatibility Complex

الصنف الأول MHC-I

الصنف الثاني MHC-II

يتمثل معقد التوافق النسيجي من الصف الثاني بثلاث مورثات وترمز لمستضدات عديدة الأشكال توجد هذه المستضدات على سطح البالعات الكبيرة macrophages والخلايا البائية ، والخلايا التائية المنشطة وبعض الخلايا العارضة للمستضدات (APC).



### أهمية معقدات التوافق النسيجي الكبير

يمكن القول باختصار شديد ان أهمية مستضدات التوافق النسيجي تنبع من أنها ترشد الجهاز المناعي للتمييز بين الذات وغير الذات، وكما في ادناه :

#### \* اهميتها في المناعة

بما أن جزيئات المعقد MHC مرتبطة بغشاء الخلية وغير منحلة فإن التائيات تستخدمه في عملية ربط الخلية العارضة للمعقد معها وبالتالي التعرف على ما يحمله المعقد من الببتيدات . ولمعقدات التوافق النسيجي أهمية قصوى في العملية المناعية ، فالتعرف على المستضدات بواسطة اللمفاويات التائية ممكن فقط بوجود هذا المعقد ( MHC ).

تستطيع الخلايا التائية المساعدة ( Th ) عن طريق CD4 كذلك التعرف على المستضدات الخارجية مثل الجراثيم حيث تتعامل معها الخلايا البالعة وتعرض مستضداتها على السطح مع أو بجانب معقد MHC-II ، ولا يحدث هذا التعرف إلا إذا وجد هذا المعقد ( MHC-II ) . بمعنى اخر ، أي أن فعالية الخلايا التائية المساعدة Th بوجه عام تعتمد على التعرف على المستضد الموجود على الخلايا المقدمة للمستضد ووجود الصف الثاني من بروتينات المعقد ، ( الذات ) على هذه الخلايا.

إن هذه الحاجة للتعرف على المستضد بالترافق المستمر مع بروتينات المعقد النسيجي الكبير الذاتي تدعى **تقييد المستضد بمعقد التوافق النسيجي ( Associated with MHC )**.

تستطيع الخلايا التائية السامة Tc عن طريق CD 8 ، التعرف على المستضدات إذا كانت بجوار الـ MHC-I فقط ، أي ان الخلايا التائية السامة تستجيب للمستضد المترافق مع بروتينات الصف الأول من المعقد ، وهكذا فإن الخلايا التائية السامة التي تقتل الخلايا المخموجة بالفيروسات لن تقتل خلية مخموجة بنفس الفيروس ما لم تُظهر أيضاً نفس الصف من البروتينات.

وبالمقارنة مع الخلايا البائية ، فإن الخلايا التائية لا تتعرف إلا على المستضدات المرتبطة بسطح الخلايا ( كما تقدم ) بينما تستطيع الخلايا البائية التعرف على المستضدات المنحلة التي تتفاعل مع مستقبلات الغلوبولين المناعي.

## ٢ \* دور معقد التوافق النسيجي في كشف الخمج لإحداث الإستجابة المناعية

تنتسل بعض الجراثيم إلى داخل الجسم قبل إنتاج الأضداد، وهنا تكون الأضداد سابعة بالدم وتصل لكافة النسيج لكنها لا تدخل إلى داخل الخلايا. لكن يحصل تنبيه الجهاز المناعي بطريقة ما إلى أن خلايا معينة قد أخرجت، فيتم تحريك خلايا خاصة تتعرف على الخلايا المخموجة وتزيل الخمج.

هناك آلية لكشف الخمج داخل الخلايا وهي مؤلفة من خطوتين هي :

### • الخطوة الأولى:

- ينقل معقد التوافق النسيجي MHC قطع ( او شذفاً ) من ببتيدات الجرثوم ( عندما يتجزأ البروتين يتحول إلى ببتيدات ) إلى سطح الخلية.
- وكما مر بنا ، فان معقد التوافق النسيجي له صفتان ( MHC I , MHC II ) اذ توجد معقدات الصف الأول على سطح خلايا الجسم كافة ، بينما تتواجد جزيئات الصف الثاني على خلايا الجهاز المناعي فقط.
- لكل جزيء من المعقد MHC أخدود عميق، يترابط بداخله ببتيدي قصير أو شذفة بروتين، ولا يشكل الببتيد جزءاً من المعقد وإنما يرتبط به فقط .
- ان وجود الببتيد الغريب ينبه الجهاز المناعي بأن الخلية عارضة الببتيدات مخموجة.

### • الخطوة الثانية:

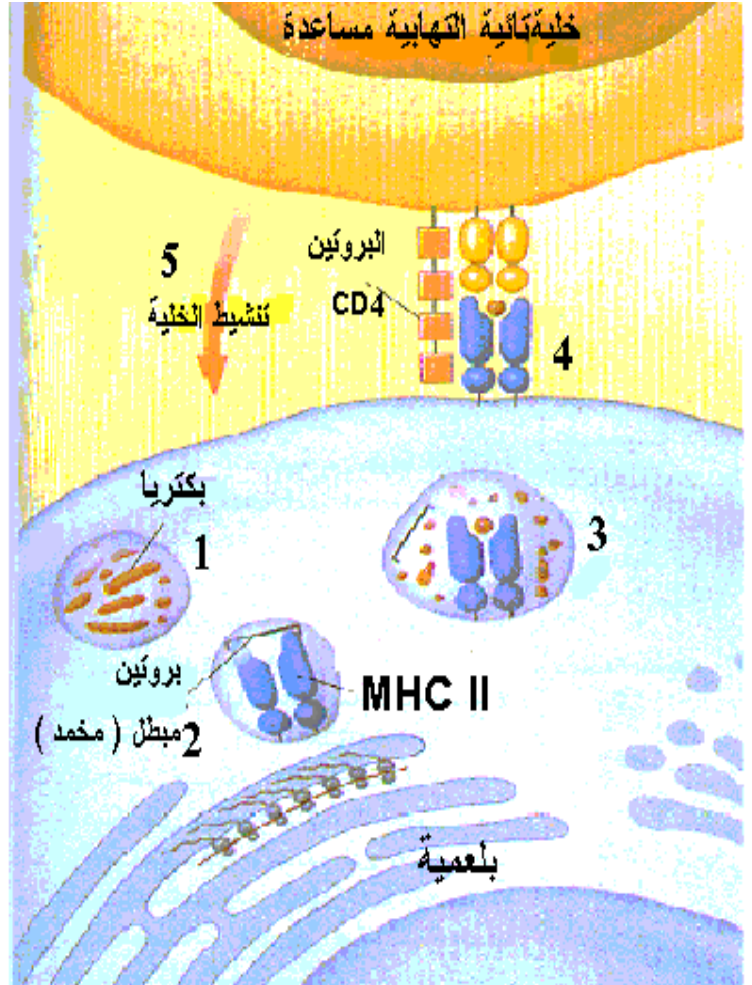
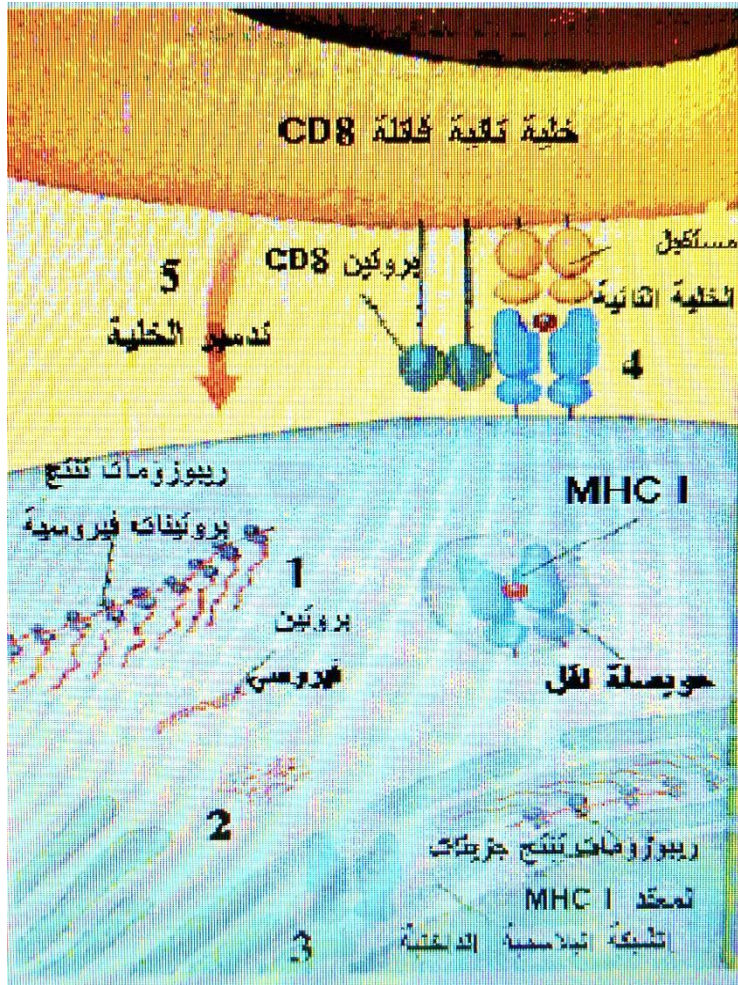
#### الطريقة الأولى:

- عندما يدخل مستضد غريب إلى داخل الخلية ( فيروس مثلاً ) فإنه يصل إلى مستوى العصارة الخلوية وهناك يقطع إلى شذف، تضخ هذه الشذف إلى الشبكة الداخلية البلاسمية ( الشبكة الاندبلازمية ) في الخلية.
- ضمن الشبكة البلاسمية الداخلية يتم تركيب معقد التوافق النسيجي من الصف الأول ( MHC I ) على شكل سلاسل من الحموض الأمينية الطويلة. تنتهي هذه السلاسل حول الببتيد الغريب وتغلفه.
- تعطي هذه العملية الإشارة للمعقد بأن عليه التوجه مع الببتيد إلى سطح الخلية ليعرضه على سطحها.
- تتعرف خلية تائية عابرة على المعقد والببتيد بداخله وهذه التائيات هي في هذه الحالة التائيات السامة أو القاتلة Tc الذي يرتبط بالمعقد CD8 الحاملة لمستقبل من الصف الأول ( MHC I ) وتتعرف بالتالي على الببتيد الغريب.
- عملية ارتباط التائية ذات الـ CD8 بالمعقد والببتيد تنبه استجابة مناعية ضد الخلية المخموجة، حيث تحرر مواداً كيميائية تدمر الخلية المخموجة وبالتالي تمنع من تكاثر الفيروس الغريب داخل الخلايا.

#### الطريقة الثانية

- في حال ابتلعت إحدى البلعميات مستضداً معيناً ( السل مثلاً ) تنمو الجراثيم ضمن حويصلات داخل خلايا البلعمة بحيث تفصل الجراثيم بغشاء خاص عن باقي مكونات الخلية.
- تتفكك بروتينات الجراثيم ضمن الحويصلات إلى ببتيدات تترابط بمعقد التوافق النسيجي من الصف الثاني MHC II بعد أن تهاجر جزيئاته من الشبكة البلاسمية الداخلية إلى الحويصلات.

- على عكس المعقد من الصف الأول (الذي يتثنى حول البيبتيد الغريب) فإن معقد الصف الثاني له القدرة على العمل الفوري، ويعمل فقط عندما يصل إلى الحويصلات التي بداخلها بيبتيدات الجراثيم حيث تنفصم السلسلة الكابحة (مفتاح المعقد) ويرتبط بأي بيبتيد يصادفه.
- بعدها يقوم المعقد بإيصال البيبتيد إلى سطح الخلية ويعرضه، تتعرف التائيات المساعدة والمعروفة بـ Th 0 الحاملة لمستقبل CD4 على معقد الصف الثاني وترتبط به.



ان التائيات الحاملة لـ CD4 لا تقتل الخلايا المخرجة كما هو الحال في التائيات الحاملة لـ CD8 ، وإنما تنشط الخلية العارضة للبيبتيد، وهنا يوجد نوعان من التائيات الحاملة لـ CD 4 هي :

1. خلايا تائية التهابية Th1 : وهي تنبه البلعميات المخرجة بأن عليها قتل الجراثيم داخل حويصلاتها.
2. خلايا تائية مساعدة Th2 : وهي توجه فاعلية البائيات لإنتاج الأضداد ، ولا تتم هذه الأحداث إلا في البائيات التي سبق وارتبطت بالمستضد.

⊗ لذلك فإن فقدان الـ CD4 هو الذي يؤدي لإصابة مريض الإيدز بأمراض مختلفة في آن واحد.

إن بدء الاستجابة المناعية هو ارتباط المستضد بالمستقبل، فمن أجل أن تنتج البائيات أضدادها أو تحرر التائيات جزئياتها القتالة أو المساعدة فإن نواة الخلية أن تُبلغ بحدوث ترابط على سطحها.

### \* أهمية معقدات التوافق النسيجي الكبير في نقل الأعضاء Transplantation

تلعب معقدات التوافق النسيجي الكبير دوراً هاماً في عملية زرع الأعضاء ونقلها بين الأفراد وتأخذ أهميتها في التطابق النسيجي للأعضاء المراد نقلها أو زراعتها من شخص لآخر. ويكون التطابق النسيجي بين التوائم الحقيقية عالياً جداً.

تقل درجة توافق الأنسجة بانخفاض درجة القرابة بين المتبرع والمستلم ، لذلك يتم دائماً قبول الطعم الذاتي ( الذي يعني نقل نسيج الشخص نفسه ) ، والطعم المماثل ( أي نقل النسيج بين شخصين متطابقين مورثياً أي توأمين متطابقين ولهذا يتم قبوله بشكل دائم عادة ) ، أما الطعم الأجنبي أو المتغاير ( نقل النسيج بين نوعين مختلفين ) فيرفض دائماً من قبل المستلم سوي المناعة .

في الطعم المثلي أو الأليلي الذي يتم بين نفس النوع مثلاً نقل الكلية من إنسان لآخر فيمكن ان يتم الرفض ما لم تتخذ إجراءات نوعية. ومن أجل تقبل الغرسة Graft أو الطعم ( الجزء المزروع ) يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمعطي موافقة ( او متطابقة ) للمستلم . لذلك يتم اختبار تعيين أنواع الـ HLA لكل من المعطي والمستلم ، وكلما كان التوافق تاماً كانت فرصة نجاح الغرسة أكبر.

يعتمد التوافق النسيجي على تفاعل المناعة الخلوية المتضمن مستضدات الخلايا البيضاء HLA ، ووظيفتها تمييز خلايا الأنسجة الحاملة لمستضدات غريبة إذ تقوم بمهاجمتها وقتلها مؤدية بذلك الى رفض النسيج المزروع نتيجة عدم التوافق النسيجي.

### \* أهمية معقدات التوافق النسيجي الكبير في تشخيص بعض الأمراض:

وجد أن بعض الأمراض تترافق بنسبة عالية مع زمر معقدات التوافق النسيجي الكبير HLA ، وبالتالي فالكشف عن هذه الزمر يساعد على التنبؤ بمدى احتمال حدوث المرض عند شخص ما ( مثل الروماتيزم ، والسكري المعتمد على الانسولين ، والصدفية .... وغيرها من الامراض ).

### ثالثاً/ التفاعل بين الخلايا المناعية في الاستجابة المناعية النوعية :

أ. التفاعل بين التائيات والبائيات لإنتاج الأضداد / من أولى الاكتشافات في المناعة المكتسبة اكتشاف التعاون بين البائيات والتائيات في تصنيع الأضداد وكالاتي:

١. تأثير النواشب والحوامل : فمن ضمن هذا التعاون او التفاعل تصنيع الاضداد ضد البروتينات المعقدة كمستضدات، وكما مر معنا أن النواشب لا تستطيع إحداث استجابة مناعية ولا تستطيع أن تثير عملية إنتاج الأضداد بمفردها، إلا إذا ارتبطت بحامل. لذا فقد ثبتت الحقائق التالية:

\* تتعرف التائيات على الحوامل بينما تتعرف البائيات على النواشب.

\* يجب أن يكون هناك تعاون وثيق بين البائيات النوعية التي تعرفت على النواشب ، والتائيات النوعية التي تعرفت على الحوامل.

\* الوسيط بين نوعي الخلايا البائية ( المتعرفة على النواشب ) ، والتائيات ( المتعرفة على الحوامل ) هو معقد التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني ( MHC II ) ، بحيث لاتتعاون التائيات إلا مع البائيات التي تعرض معقد التوافق النسيجي الذاتي الذي تتعرف عليه التائيات.

## ٢. البائيات كخلايا عارضة للمستضد:

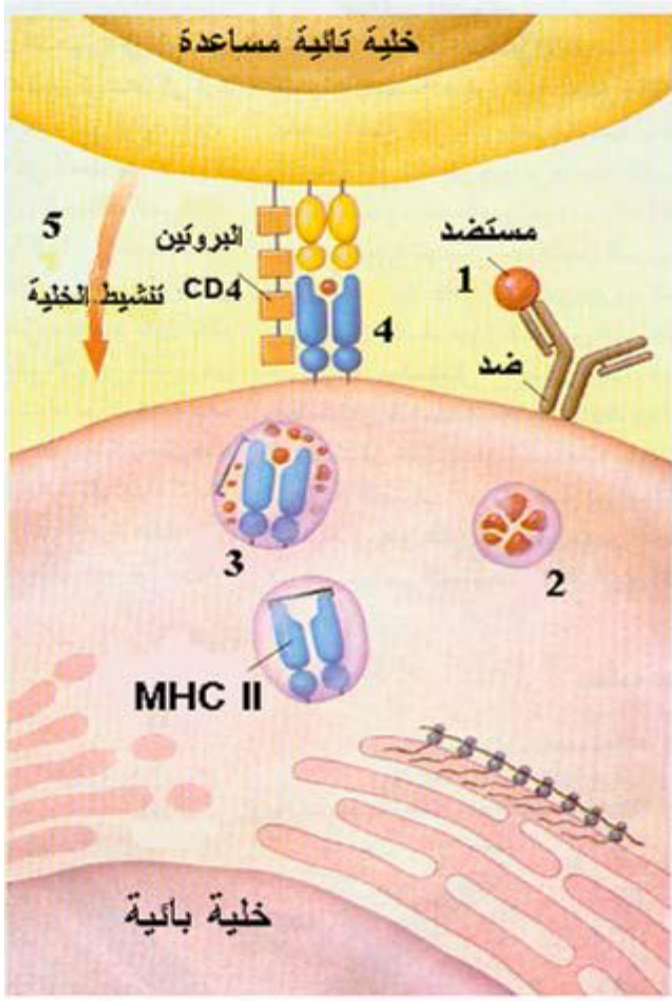
تحتل البائيات الموقع الرئيسي في الاستجابة المناعية وذلك بسبب انها تعرض الغلوبولين المناعي ( كمستقبل ) ومعقد التوافق النسيجي على سطحها، ولديها القدرة على إنتاج أعداد نوعية مشابهة تماماً للغلوبولين المعروض على سطحها الذي يعمل كمستقبل بالإضافة لذلك تعمل البائيات كخلايا عارضة للمستضدات حسب الآلية التالية:

١. يتعرف غلوبولين البائية ( كمستقبل ) على الناشرة المرتبطة مع الحامل ويرتبط بها.

٢. يلي ذلك دخول الحامل والناشرة إلى داخل البائية .

٣. ثم يتم تقطيع الحامل البروتيني إلى ببتيدات تُعرض على سطح البائية بواسطة معقد التوافق النسيجي MHC II لتتعرّف عليها التائيات المساعدة Th

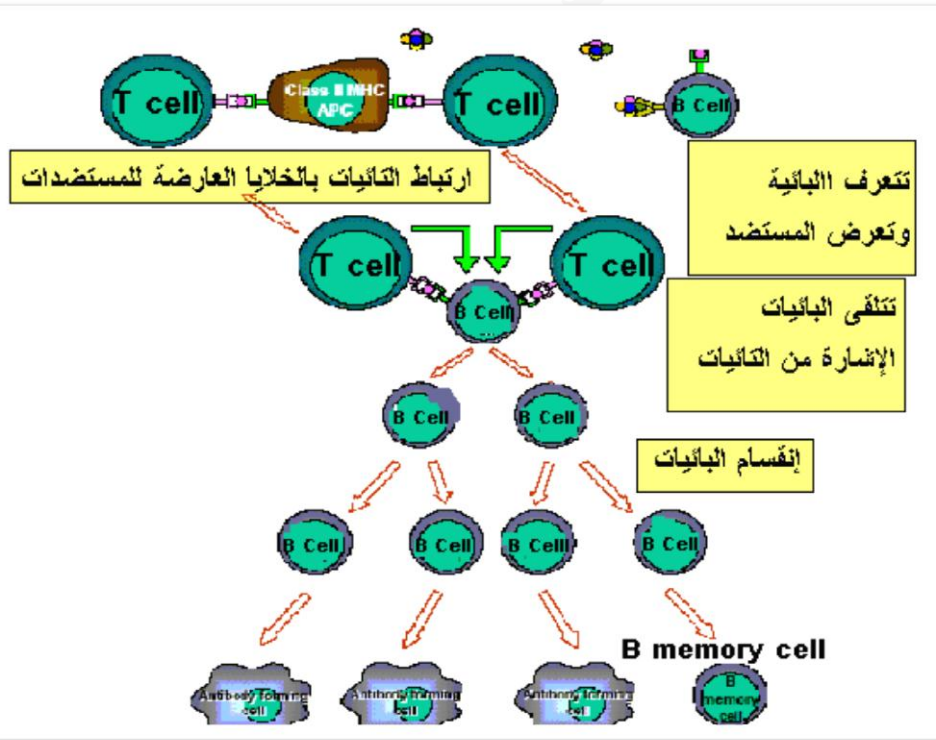
- وبنفس الوقت تفرز البائية العارضة للمستضد البروتين B7 ( والذي يمثل الإشارة الثانية من نظام المتمم ، وتسمى بتميمة التنبية Costimulatory ). وبذلك تنشط الخلايا التائية وتفرز سيتوكينات. التي تتعرف عليها مستقبلات السيتوكينات الموجودة على سطوح الخلايا البائية، مما يعني تنشيط البائية للانقسام وتصنيع الأضداد.



عرض المستضدات الجرثومية بواسطة MHC II من قبل البائيات

## ٣. التفاعل ( او التعاون ) بين التائيات والبائيات في حال المستضدات المرتبطة بالتائيات /

ترتبط إحدى البائيات التي استطاعت أن تتعرف على أحد المحددات المستضدية لهذا المستضد وتعرضه على التائيات التي تعرفت على المستضد، وبهذا يكون أن التائية تعرفت على أحد المحددات المستضدية ، والبائية على محدد آخر من نفس المستضد، عند هذا ترسل التائية الإشارة للبائية لكي تتمايز وتنقسم. فتتحول معظم البائيات الناتجة عن الانقسام لخلايا منتجة للأضداد وقسم صغير منها يبقى على شكل خلايا ذاكرة Memory cells.





## ب. آليات تعرف الجهاز المناعي على مكونات الجسم الذي يعيله ( يحتويه):

لقد طور الجهاز المناعي آليات معقدة للتمييز بين الغزاة والذات، هناك ثلاث وسائل يميز الجهاز المناعي بها الذات عن الغريب هي :

١. الخلايا البائية وأضدادها ( الغلوبولينات المناعية ) التي تعمل كمستقبلات .

٢. الخلايا التائية ذات المستقبلات ألفا  $\alpha$  ، و بيتا  $\beta$ .

٣. الخلايا التائية ذات المستقبلات غاما  $\gamma$  ودلتا  $\delta$

ومن المهم ان نذكر ، بانه على اللمفاويات أن تتعلم أثناء تمايزها ما هو ذاتي وما هو غريب لأن الجهاز المناعي لا يولد ومعه كل التعليمات التي يحتاجها لمعرفة نتاج الجسم الذي يعيله ، وإنما يتعرف عليها تدريجياً بالتعلم.

هناك ثلاث آليات يتعلم من خلالها الجهاز المناعي تحمّل الذات هي : الحذف النسيلى، و إخماد اللمفاويات ذاتية التفاعل؛ وإيقاف الخلايا ذاتية التفاعل بواسطة الخلايا الكابتة.

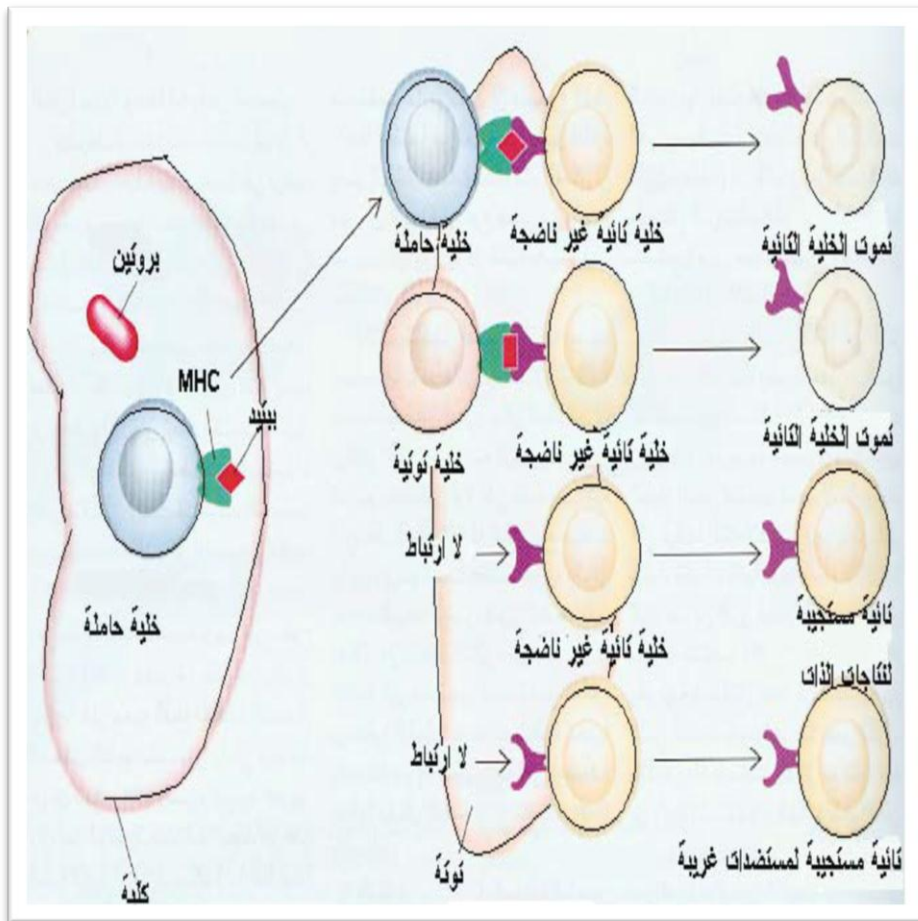
### ١. الحذف النسيلى *Clonal Deletion*:

من المعروف أنه إذا ارتبطت خلية بائية بمستضد معين فإنها تتحول إلى خلية مفرزة للضد، أما إذا ارتبطت تائية بمستضد فتصبح إما خلية مفرزة للسيتوكينات أو خلية قاتلة.

أما إذا ارتبطت خلية غير متميزة بمستضد فمصيرها الموت، وهذا يعني أن الخلايا اللمفاوية أثناء تمايزها وتناميها إذا ارتبطت بمستضدات الذات ستموت ( وهذا ما يسمى بالحذف النسيلى) ، وتتمايز فقط الخلايا ذاتية التفاعل. فأتثناء التمايز في الغدة الصعترية ( التيموس) تتعرض الخلايا اللمفاوية التائية لمعظم نتاجات الجسم لأن نتاجات الجسم إما أن تنتج في التيموس ذاته أو تُحمّل ( تنقل إليه ) بواسطة الخلايا الرحالة .

لكن هناك بعض نتاجات الذات لا تصل إلى التيموس مما يسفر عن تمايز تائيات مستجيبة للذات وتشكل تهديداً للذات، عندئذ تعمل الفعالية التائية ( آلية الإخماد، التي سيتم ايضاحها في ٢ أدناه ).

مخطط يوضح آلية الحذف النسيلى لتمايز اللمفاويات



## ٢. إخماد اللمفاويات ذاتية التفاعل إخماداً دائماً:

( كما تقدم ) فإن الخلايا التائية غير الناضجة إذا ارتبطت أو تفاعلت مع ما هو ذاتي فإنها تقتل ويبطل مفعولها (الحذف النسيلي) . أما اللمفاويات الناضجة إذا تعرضت على نتاج الذات ولم تتلق الإشارة الثانية ( التي هي عملية ارتباط CD28 الموجود على سطح الخلية التائية بالبروتين B7 الموجود على سطح الخلية العارضة للمستضد )، فإنها تبقى خامدة ( او معطلة) وربما تقتل فيما بعد من قبل البالعات Macrophages .

٣. إيقاف الخلايا اللمفاوية ذاتية التفاعل بواسطة الخلايا الكابتة: أي أن الخلايا ذاتية التفاعل تتمايز ولكن تبقى معطلة أو مقيدة بالخلايا الكابتة.