اسم المادة : IMMUNOLOGY علم المناعة

اسم المحاضرة : - مجموعة المتممة Complement System

- والاستجابة المناعية و الحساسية

رقم المحاضرة : (٩)

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

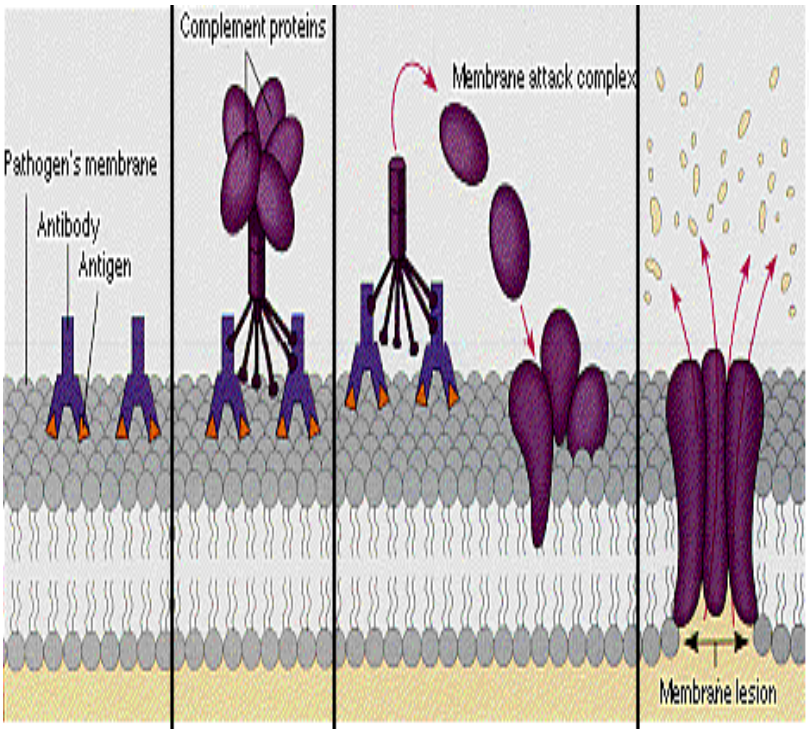
* مجموعة المتممة Complement System

جملة المتممة أو النظام المتمم هي جزء من الجهاز المناعي الفطري.الذي يعزز قدرة الأجسام المضادة والخلايا البلعمية على القضاء على الميكروبات والخلايا التالفة من الكائن الحي، ويعزز الالتهاب، ويهاجم الغشاء البلازمي لمسبب المرض. وهو جزء من الجهاز المناعي الفطري وهو غير قابل للتكيف ولا يتغير على مدى حياة الفرد. ويمكن تجنيدها وإدخالها في العمل من قبل الأجسام المضادة التي يُولّدها الجهاز المناعي التّكيّفي.

تتألف المتممة من حوالي ٣٥ بروتين (بعض المصادر تذكر بانها حوالي ٢٥ بروتين) ، أغلبها من إنتاج الكبد، وتكون موجودة في المصل بشكل غير فعّال .Inactive ، من هذه البروتينات ١٢ بروتين أساسي، والباقي يعمل على تنظيم عمل تلك البروتينات الأساسية. بمعنى اخر ، فان تعبير متممة يشيرإلى قدرة هذه البروتينات على إتمام أو تقوية المكونات الأخرى من الجملة المناعية كالأضداد مثلا . وهي (أي المتممة) عبارة عن آلية ثالثة للدفاع عن الجسم تعمل على حل الخلايا المخموجة.

تسمى البروتينات الأساسية بإعطائها حرف C وهو الحرف الأول من كلمة Complement متبوع برقم C1, C2,C3... وقد يُتبع الرقم بحرف آخر...C1q, C1r, C1s حسب الدور الذي يؤديه.

معقد الهجوم الغشائي.



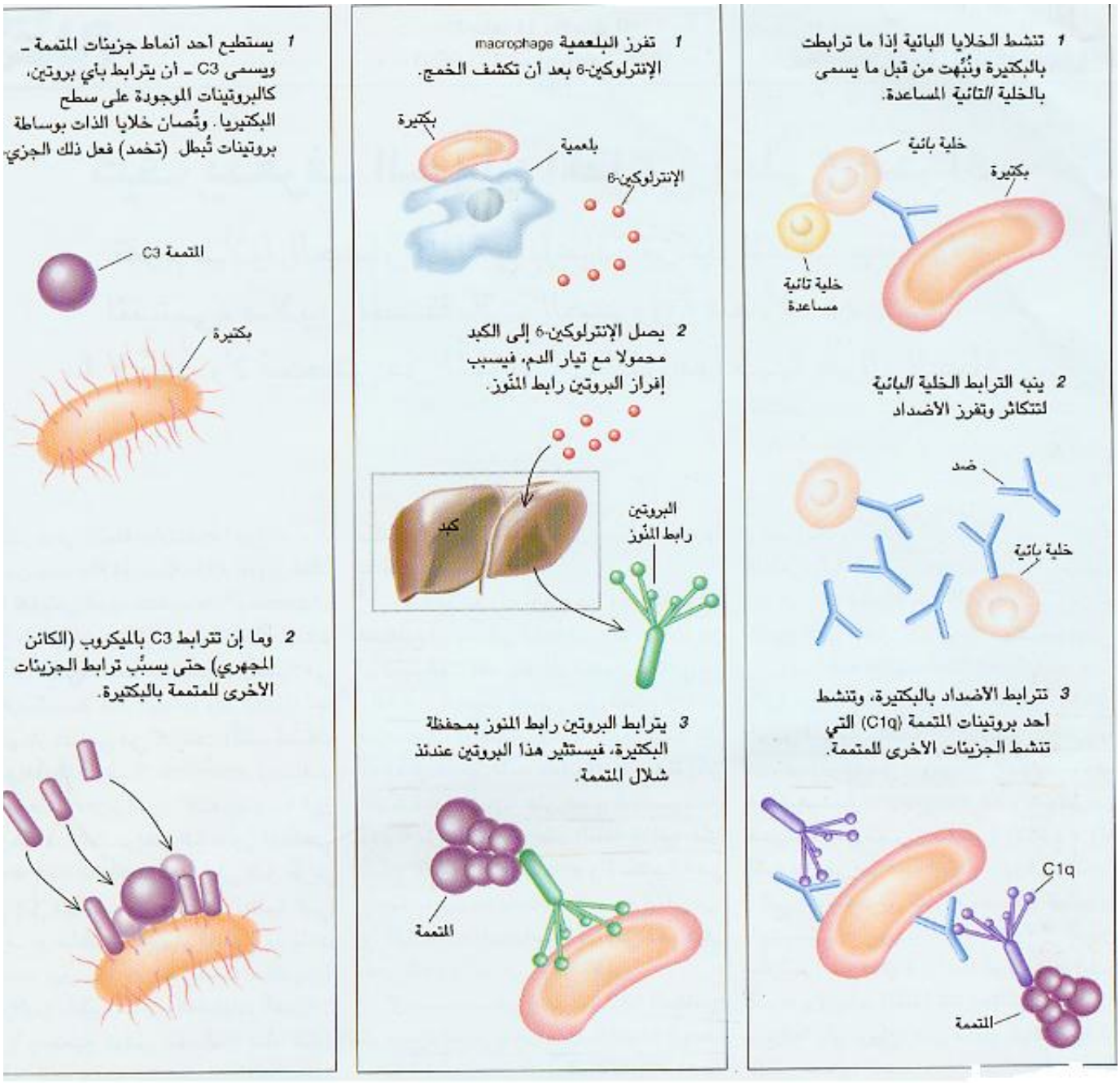
توجد كل هذه البروتينات في المصل بشكل غير فعال ويتم تفعيلها عند وجود مواد غير طبيعية (المواد المفعّلة).

تؤدي المادة المفعلة بارتباطها بأحد بروتينات المتممة إلى تغيير تركيبه، محولة إياه إلى شكلة الفعال، وهذا الأخير يفعّل البروتين الثاني، الذي يفعّل البروتين الثالث...وهكذا ضمن سلسلة من التفاعلات، إلى أن يتشكل في النهاية مركب قادر على مهاجمة العامل الممرض وتخريبه، يسمى هذا المركب: معقد الهجوم الغشائي Membrane Attack Complex أو (MAC)، ويتألف من ارتباط العوامل C5, C6, C7, C8,C9مع بعضها .(C5-9) لهذا المعقد القدرة على **ثقب غشاء الخلية**، مما يؤدي لدخول العديد من الشوارد Ions إلى داخلها وهذا ما يسبب انحلالها Cytolysis الشرط الرئيسي للحصول على هذا المعقد هو تفعيل C3 وشطره إلى قسمين C3a وC3b ، ولتحقيق ذلك يمكن للجسم اتباع أحد السبل الثلاثة التالية :

- السبيل التقليدي **Classical pathway**
- أو السبيل البديل **Alternative pathway**
- أو من خلال سبيل ثالث يسمى سبيل الليسيثين **Lecitin pathway** .

ملاحظة/ تم التكلم باختصار عن السبيلين التقليدي والبديل (انظر المحاضرة الثانية - الصفحة ١) .

اما السبيل الثالث (سبيل الليسيثين) فله أهمية في عملية الدفاع غير النوعية ضد ممرضات محددة (ذات المحفظة التي تقي الجراثيم من البلعمة) قبل تشكل الأضداد.ويبين الشكل ادناه السبل الثلاثة المذكورة لاستثارة نظام المتت.



السبيل الكلاسيكي سبيل الليسيثين السبيل البديل

مخطط يبسط سبل استثارة النظام المتمم

* دور المتممة في الدفاع عن الجسم:

للمتممة عدة وظائف حيوية تنجزها في سبيل الدفاع عن الجسم وتساهم في كلا نوعي المناعة النوعية واللانوعية (كما مرَّ معنا) ، ومما تقدم يمكن تلخيص أهم وظائف المتممة العامة بما يلي:

- حل الخلايا الغريبة عن طريق حل بروتينات الغشاء الخلوي وثقبه .
- إحداث إنجذاب كيميائي للبلاعم إلى مكان حدوث تفاعلات تثبيت المتممة .
- ظاهرة الطهاية أي تصبح الجراثيم والخلايا الغريبة والخلايا المخموجة بالفيروسات مستذاقة من قبل البالعات نتيجة ارتباط مكونات معينة من بروتينات المتممة بسطوح هذه الخلايا مثلا وتقوم بذلك المكونة **C5a** .

*الحالات المرضية الناجمة عن غياب بعض بروتينات المتممة :

يوجد كثير من الحالات المرضية الناجمة عن غياب واحد أو أكثر من أفراد المتممة وأحيان اً غياب العوامل المنشطة أو المثبطة التي تنظم شلال المسلك التقليدي أو البديل ،ويمكن ذكر اهمها كالآتي:

- قد يترافق غياب أي فرد من أفراد المتممة المسؤولة عن المسلك التقليدي مع التهاب الأوعية والتهاب الكبب والكلية والأخماج المقيحة.
- يترافق غياب العوامل المنشطة للمسلك البديل مع انتشار الأخماج المقيحة..
- يؤدي الغياب الوراثي لمثبط C1 إلى الوذمة الوعائية الوراثية.
- ترتبط المركبات المناعية بالمتممة ولذلك تكون مستوياتها منخفضة في أمراض المركبات المناعية مثل التهاب الكبيبات والكلية الحاد، وإن ارتباط المتممة (تفعيلها) يجذب العدلات التي تطلق إنزيمات تخرب النسج.

الاستجابة المناعية Immune Response

يقوم جهاز المناعة بحفظ الجسم من الأجسام الغريبة الداخلة إليه لأن وجود هذه الأجسام يشكل خطراً على توازن الجسم، لذلك يطور جهاز المناعة وسائل الرد المناعي المختلفة (طبيعية ومكتسبة) للوقاية من خطر هذه الأجسام (المستضدات) فالاستجابة المناعية هي مختلف العمليات الحيوية التي تتم في الجسم عند تعرضه لمستضد غريب عنه في محاولة للتخلص من هذا المستضد وذلك بتكوين الأضداد النوعية له في حين أنه يقصد بهذه العملية :

- إزالة الأجسام الغريبة والتخلص منها من الجسم .
- تحييد أو معادلة المستضدات الخارجية الضارة بالجسم (الجراثيم المعدية والفيروسات والمواد الحية الفعالة).ولكن تحت ظروف خاصة، إذا تعرض الجسم لنفس المستضدات لمرة ثانية فقد يثير ذلك استجابة مؤذية ومخربة للأنسجة (وهو ما يعرف بفرط التحسس Hypersensitivity).
- مقدرة الجهاز المناعي الفائقة على تمييز الذات عن الغرباء ولكن في حالات خاصة قد تطرأ ظروف استثنائية يفقد فيها تلك الخاصية وعندها يكون الجسم أضداداً نحو مستضداته الذاتية Self-antigen (وهو ما يعرف بالمناعة الذاتية Autoimmunity).
- عند دخول أي جسم غريب إلى الجسم فإن جهاز المناعة يقوم بمقاومة هذا الجسم الغريب عن طريق الأضداد أو تنبيه خلايا الدم البيضاء.

- **حدوث الاستجابة المناعية**

يستعمل الجسم اسلوبين من أساليب الدفاع النوعية الموجودة تحت تصرفها هما الرد المناعي الخلطي الذي يستدعي تدخل الأضداد والرد المناعي الخلوي الذي يتحقق عن طريق توسط الخلايا القاتلة القادرة على حل الخلايا الأجنبية.

إلا أن هذين الأسلوبين الدفاعيين لا يعملان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، بل إن هناك تعاوناً ومشاركة بين خلايا الجملة المناعية تتم ممارستهما بأساليب متعددة Kفعند دخول أي مستضد إلى الجسم (عن طريق الوريد مثلا) فإن الجسم سيحاول التخلص من هذا المستضد على ثلاث مراحل:

- **المرحلة الأولى:**

سيختفي في الدقائق الـ 70 - 90 الأولى من هذا المستضد من الدم وذلك بعد مروره في الطحال والكبد والرئة، عن طريق البلعمة، خاصة وأن البالعات تتواجد بتراكيز عالية في تلك المناطق. ومن الملاحظ أن بلعمة المستضدات الذوابة أصعب من الجزيئات غير الذوابة.

- **المرحلة الثانية:**

هي مرحلة التعامل مع هذه المستضدات عن طريق تقويضها وهضمها بوساطة مجموعة الإنزيمات الحالة وتستغرق هذه العملية من عدة أيام إلى عدة أسابيع وكلما كانت جاهزية الجسم لصنع الأضداد عالية قصرت هذه الفترة.

- **المرحلة الثالثة :**

هي مرحلة صنع الأضداد وأهمية ذلك تكمن في مساهمة الأضداد النوعية المتكونة التخلص من تلك المستضدات تجاه المستضدات في جميع العمليات المناعية التي من شأنها كالبلعمة والطهاية والهضم.

- **آليات الاستجابة المناعية منذ دخول المستضد إلى الجسم /** وتتمثل بثلاث آليات هي:

١. التعرف على المستضد
٢. تدخل اللمفاويات التائية المساعدة Th2 (ذات تأثير أو لحث اللمفاوية T و B) على الانقسام.
٣. تضخيم الرد المناعي

- **أمراض الجهاز المناعي** وتشمل عدداً من الامراض مثل :

١. فرط الحساسية Hypersensitivity
٢. امراض المناعة الذاتية Autoimmunity
٣. رفض الغريسة (الزرع) Graft rejection
٤. العوز المناعي Immune Deficiency
٥. نقص المناعة المكتسب (الإيدز) The human immunodeficiency viruses (HIV)

- وسنأخذ مثالاً عن هذه الامراض ، وهو مرض فرط الحساسية Hypersensitivity

- ألآرجيــة Allergy :

وهي تسمى ايضاً بالحساسية Sensitivity أو التحسس Sensitization وهي تفاعل مكونات معينة من الجهاز المناعي تفاعلاً قوياً مع موادٍ غريبة هي في الحالة الطبيعية غير مؤذية مثل التحسس لغبار الطلع والربو التحسسي والشرى والتحسس للبنسيلين ولسعات النحل. والمادة المحسسة تدعى المستأرج Allergen .

فالحساسية هي إذاً عندما تؤدي الاستجابة المناعية إلى تفاعلات متفاقمة أو غيرملائمة تؤذي النسج وبالتالي الثوي، عندئذ يطلق عليها تعبير فرط الحساسية أو الأرجية.

فالاستجابة الأرجية مسؤولة عن عدد كبير من العلل (الأعراض المرضية) كالتهاب الأنف الأرجي (التحسسي) ، والربو وغيرها.. الناتجة عن استنشاق أنواع مختلفة من حبوب الطلع أو مواد كيميائية (هي حميدة التأثيرعادة).

كما أن كثيراً من الأطفال وبعض البالغين أرجيون(حساسون) للأطعمة وآخرون أرجيون لبعض الأدوية كالبنسلين مثلا.

والأرجية ذات انتشار واسع وتحدث (مثلاً) :

- عندما يحاول الجهاز المناعي استئصال الطفيليات فالجسم ينتج في حال التعرض لكل من المستأرجات والطفيليات كميات كبيرة من الكلوبيولين المناعي من نوع الـ IgE .
- أما عندما يصارع الجهاز المناعي الغزاة الآخرين وخاصة الجراثيم فإنه يعتمد على صفوف أخرى مختلفة من الغلوبولينات المناعية هي IgG, IgA, IgM, IgD .

إن المستأرجات (او المحسسات) المختلفة تستثير أعراضاً متباينة، ففي المجاري التنفسية العليا ينجم عن التوجه الخاطئ للاستجابة المناعية العطاس واحتقان الأنف(أي التهاب الأنف الأرجي أو التحسسي) .أما في المجاري التنفسية السفلى فبإمكان الاستجابة المناعية أن تسبب تضيق القصبات الهوائية وانسدادها مسببة في تطور أعراض ربوية كالأزيز .

كما أن النشاط المناعي في نسج الأنبوب المعدي المعوي قد تسبب أحياناً وبطريقة مماثلة الغثيان أو مغص البطن أو الإسهال أو الإقياء.

وأخيراً إذا دخل المستأرج الجسم فإنه سيصل الدورة الدموية بغض النظر عن الطريق التي دخل عبرها، ويصبح بإمكانه أن يحرض على التآق Anaphylaxis الذي يعني تفاعلات أرجية تحدث في مواقع بعيدة عن نقطة دخول المستأرج . ويمكن للتفاعلات التآقية الخطيرة أن تتسبب في اضطراب الوظائف السوية في جميع أنحاء الجسم وقد تنتهي بالوفاة.

ملاحظة : يوجد عدد من المستثيرات تستطيع على نحو مستقل أن تحرض إطلاق المواد الكيميائية ذاتها ولكن الاستجابة الناتجة لا تصنف على أ نها استجابة أرجية طالما الأضدادIgE لم تتدخل في التفاعل .

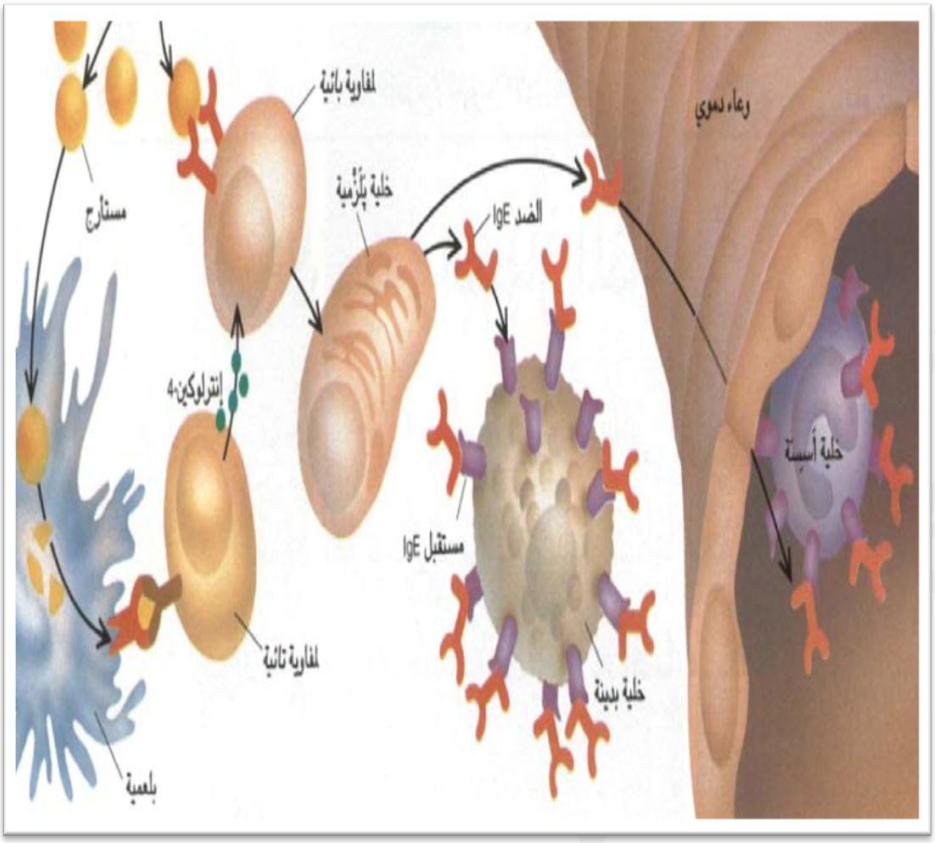
وتبين الاشكال في الصفحة اللاحقة توضيحاً مهماً لمرحلة التحسس وارتباط الـ IgE بالخلايا البدينة

*مراحل الاستجابة الآرجية (التحسسية):

على الرغم من إمكان تغاير المظاهر السريرية للاستجابة الأرجية فإن الاستجابة تمر بمظاهر عامة تشمل ثلاث مراحل هي:

١. التحسس / Sensitization

لا يُحْدِ ثُ التلاقي الأولي للمستأرج بالجهاز المناعي أية أعراض سريرية، بل يهيء الجسم ليتفاعل تفاعلاً فورياً في لقاءا ته التالية بالمادة المستأرجة. يبدأ التحسس عندما تكتشف البالعات Macrophages المستأرج (الذي غالباً مايكون بروتين) وتلتهمه وتقوم بتجزئته إلى قطع أو شدف، ومن ثم تعرض هذه القطع أو الشدف على سطحها. وعندما تتعرف التائيات المساعدة على شدفٍ معينة معروضة وترتبط بها ، عندئذ تبدأ بإفراز الإنترلوكين -4 ومواد كيميائية أخرى تحث البائيات (B- Cell) المجاورة لها على النضج والتحول إلى خلايا بلازمية مفرزة للأضداد .حيث تتحول الخلايا البلازمية في مرحلة ما من عملها، عن إفراز الأضداد من نمط الـ IgM لتتحول إلى إنتاج الأضداد من نمط IgE التي ترتبط بجزيئات المستأرج.

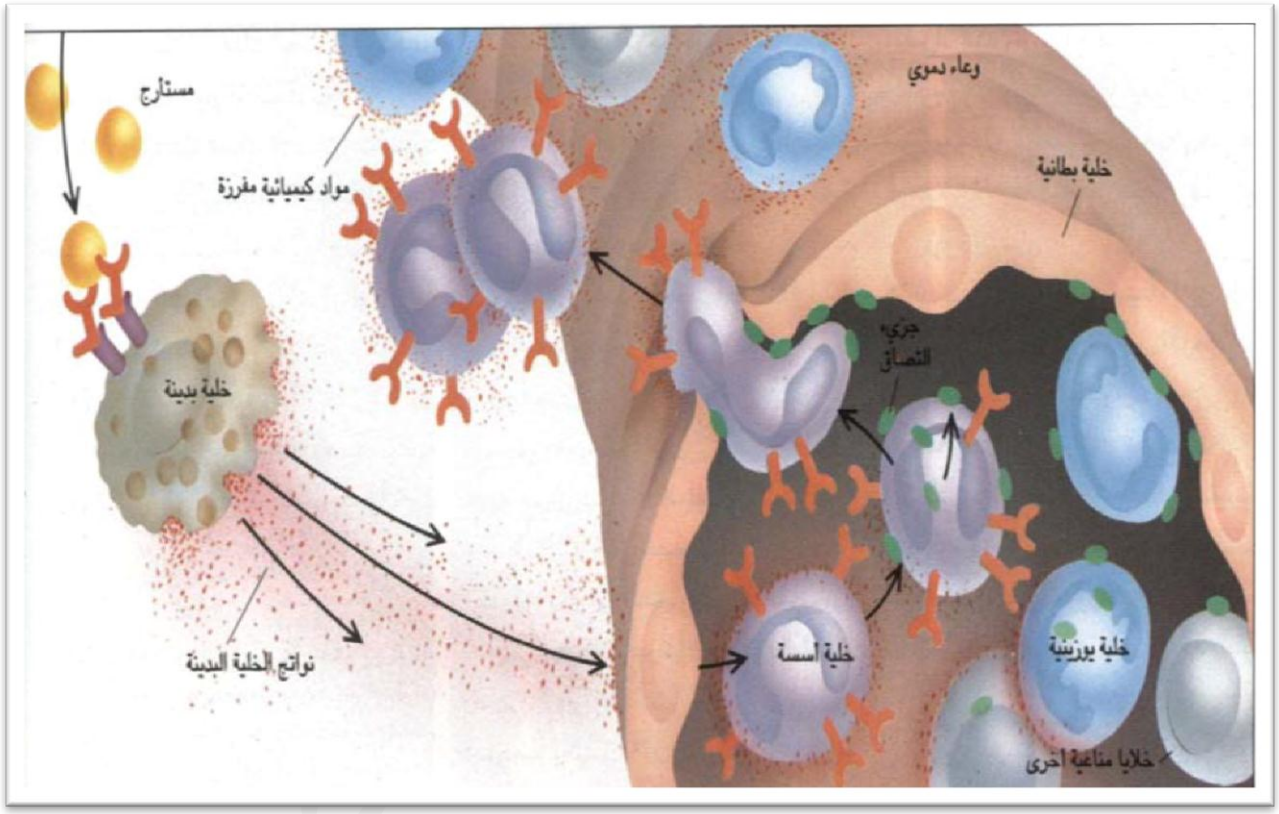


مرحلة التحسس وارتباط الـ IgE بالخلايا البدينة

تستغرق مرحلة صنع الأضداد أياماً أو أسابيع حيث يكون المستأرج الذي استثار إنتاجها قد اختفى منذ أمد بعيد ولكن جزيئات الأضداد IgE تستمر ولا تختفي وتترابط بوساطة الشدفة Fc بمستقبلات الغلوبولين IgE الموجودة على سطوح نوعين من خلايا الجهاز المناعي وهي الخلايا البدينة والخلايا الأسية.

٢. تنشيط الخلايا البدينة /Mast cells في اللقاء الثاني بين المستأرج(المحسس) والجسم يترابط المستأرج خلال ثوان بالأضداد IgE الموجودة على الخلايا البدينة ، ثم تجري مجموعة من الاحداث تقوم فيها الإنزيمات والأيونات بتحريض الحبيبات الموجودة ضمن الخلية البدينة أو الخلية الأسية على إطلاق محتوياتها. اذ تنتج الخلايا البدينة (من بين المواد) التي تطلقها الهيستامين والبروستاغلانيدات Prostaglandins المسؤولة عن الأعراض التحسسية واللويكوترينات Leuekotrienes وتصنف ضمن مجموعتين من الوسائط وتعرف بالوسائط الأرجية Allergic mediators.

٣. **النشاط المناعي المطول (تفاعل الطور المتأخر) :** بعد التنشيط فان المواد المنتجة اعلاه ونتيجة الانجذاب الكيمياوي Chemotaxis تعمل على تحفيز الخلايا البيض الحمضة والمونوسايت على الهجرة ، ثم تفرز هذه الخلايا المواد الداعمة للنشاط المناعي ولكنها بنفس الوقت تؤذي النسج. وإثر انقضاء دقائق على استنشاق المستأرج، تتظاهر الأنشطة الخلوية للطور الحاد على شكل عطاس واحتقان أو أ زيز وضيق بالتنفس .وتختفي هذه الأعراض لتعود بعد ساعات قليلة متوازية مع الغزو في الطور المتأخر للظهارة من قبل الخلايا الجائلة . وبنفس الطريقة ، فإن دخول المستأرجات عبر الجلد يستثير تفاعل الانتج والوهيج الحاد Wheal and flare reaction أي التورم والاحمرار متبوعاً فيما بعد بعودة التفاعل عودة مطولة.



شكل يبين تفاعل الطور المتأخر من فرط الحساسية