

51 الفصل

جهاز المناعة The Immune System

مقدمة

عندما نفكر في كيفية دفاع الحيوانات عن نفسها، نتذكر السلاحف بدرعها الواقي القوي. على كل حال هذا الدرع لا يكفي لحماية الحيوان ضد أخطر مسببات الأمراض للفقرات؛ البكتيريا والفيروسات. نحن نعيش في عالم مليء بالمخلوقات الدقيقة التي لا تُرى بالعين المجردة، ولا يستطيع أي حيوان من الفقريات النجاة من هذه المخلوقات إلا بحماية مناسبة. لقد طوّرت أجسام الحيوانات نظامًا دفاعية عدّة فعالة. ولكن، تبقى هذه النظم المناعية ليست ذات كفاءة مثالية. إذ إنّ نحو 40 مليون شخص قتلهم فيروس الإنفلونزا بين 1918 – 1919، وسنوياً يموت قرابة مليون شخص بسبب الملاريا. إنّ الأبحاث مستمرة لمحاولة تحسين أجهزةتنا المناعية ضد الأمراض المعدية والسارية.

■ الاستجابة الثانوية لمولد ضد ما فعالة أكثر من الاستجابة الأولية.

6-51 المناعة الذاتية وفرط الحساسية

■ تنتج الأمراض المناعية الذاتية عن هجوم مناعي على أنسجة الجسم نفسه.

■ الحساسية يسببها إفراز الجسم المضاد IgE استجابة لمولدات الضد.

■ فرط الحساسية المتأخرة تقوم به خلايا تائية مساعدة وخلايا مبتلعة كبيرة.

7-51 الأجسام المضادة في تشخيص الأمراض ومعالجتها

■ تدل زمر الدم على مولدات الضد الموجودة على سطح خلايا الدم الحمراء للشخص.

■ يُحدّد نوع زمرة الدم بالتّخثر.

■ تنتج تفاعلات نقل الدم من نقل دم غير مطابق.

■ الأجسام المضادة أحادية السلسلة أداة ذات قيمة في التشخيص والعلاج.

8-51 مسببات المرض التي تتهرّب من جهاز المناعة

■ تغير كثير من مسببات المرض مولدات الضد السطحية لتفادي كشفها من قِبَل جهاز المناعة.

■ تطوّرت عند البكتيريا آليات عدة للتّهرّب من الهجوم المناعي.

■ يقتل فيروس الإيدز الخلايا التائية المساعدة، ويثبّط المناعة.



موجز المفاهيم

1-51 الجهاز الغطائي: خط الدفاع المناعي الأول

■ الجلد حاجز ضد العدوى.

■ تمنع سطوح الأغشية المخاطية الطلائية دخول المخلوقات الممرضة.

2-51 المناعة اللانوعية: خط الدفاع المناعي الثاني

■ تتخلّص أنواع عدة من الخلايا من الجراثيم الغازية بشكل لا نوعي.

■ الاستجابة الالتهابية هي استجابة مناعية لانوعية للعدوى الجرثومية أو تهتك الأنسجة.

■ تُساعد البروتينات المُتممة والإنترفيرون على التخلّص من مُسبّب المرض.

■ تُظهر أنواع كثيرة من المخلوقات استجابة مناعية لانوعية.

3-51 الاستجابة المناعية النوعية: خط الدفاع المناعي الثالث

■ لوحظت المناعة منذ القدم، لكن آلية عملها تم فهمها أخيراً.

■ مولدات الضد تحفّز الاستجابة المناعية النوعية.

■ تقوم الخلايا الليمفية بالاستجابة المناعية النوعية.

■ المناعة النوعية: نشطة أو سلبية.

■ عملية تكوّن الدم هي التي تُعطي خلايا الجهاز المناعي.

■ يُدعم جهاز المناعة بنوعين من الأعضاء.

■ تطوّر شكلان من المناعة التّكيفية.

4-51 الخلايا التائية: المناعة الخلوية

■ تحمل بروتينات مُعقّد التوافق النسيجي معلومات للتفريق بين الذات والغريب.

■ تقضي الخلايا التائية السامة على الخلايا السرطانية والخلايا المُصابة بالفيروسات.

■ تُقرّز الخلايا التائية المُساعدة بروتينات لتوجيه الاستجابة المناعية.

■ الخلايا التائية هي المسؤولة عن رفض الأعضاء المنقولة.

■ تُقرّز أنواع عدّة من الخلايا المناعية المحركات الخلوية (السيتوكينات).

5-51 الخلايا البائية: المناعة السائلة وإنتاج الأجسام المضادة

■ يُظهر تركيب البروتينات الكروية المناعية (الأجسام المضادة) مناطق مُتغيرة وأخرى ثابتة.

■ المجموعات الخمس للبروتينات الكروية المناعية لها وظائف مُختلفة.

■ يُعزى سبب تنوع البروتينات الكروية المناعية إلى إعادة ترتيب المادة الوراثية (DNA).

الجهاز الغطائي: خط الدفاع المناعي الأول

Stratum corneum، الخلايا التي يُمكن أن تهترئ بسبب الضغط والاحتكاك. وتسلخ هذه الخلايا باستمرار، وتُستبدل بطبقات جديدة تنتج عن الطبقة الداخلية للبشرة، أي من الطبقة القاعدية *Stratum basale*، التي تحتوي الخلايا الأكثر قدرة على الانقسام في جسم الحيوان الفقري. تتحرك الخلايا الجديدة إلى الأعلى لتدخل الطبقة الوسطى الواسعة من البشرة، أي الطبقة الشائكة *Stratum spinosum*. وفي أثناء تحرك هذه الخلايا، فإن بروتين الكيراتين، يتكون فيها، فيجعلها أقوى وأكثر مقاومة للماء.

تصل الخلايا أخيرًا إلى الطبقات العلوية من البشرة، حيث تبقى هناك مدة شهر تقريبًا قبل أن تسليخ، وتُستبدل بخلايا جديدة من الأسفل. ويتميز مرض الصدفية، وهو مرض جلدي مزمن يصيب نحو 4 ملايين شخص في أمريكا، بأن خلايا البشرة تُستبدل كل 3-4 أيام، أي أسرع من الطبيعي بثمانية أضعاف تقريبًا. تحتوي الأدمة *Dermis*، أي الطبقة الثانية من الجلد، أنسجة ضامة، وهي أسمى بـ 15-40 مرة من طبقة البشرة. توفر الأدمة الدعم الشكلي لطبقة البشرة، وتوفر أيضًا وسطًا لمرور الأوعية الدموية، والنهائيات العصبية، والخلايا العضلية، والتراكيب الأخرى المناسبة في الجلد.

تحتوي طبقة تحت الأدمة خلايا دهنية في المقام الأول. تعمل هذه الخلايا بوصفها واقيةً للصدمات، وتوفر العزل المناسب، وتحافظ على درجة حرارة الجسم. يختلف سمك هذه الطبقة باختلاف مناطق الجسم. فهي غير موجودة في جفن العين، ويبلغ سمكها نصف سنتيمتر في باطن القدم، وقد تكون أكثر سمكًا من ذلك في مناطق أخرى، مثل الأرداف والأفخاذ.

تمنع سطوح الأغشية المخاطية الطلائية دخول المخلوقات الممرضة

إضافة إلى الجلد، هناك ثلاثة سبل محتملة لدخول المخلوقات الدقيقة والفيروسات يجب حراستها، هي: ممرات الجهاز الهضمي، والممرات التنفسية، وممرات الجهاز البولي التناسلي. تذكر أن كلاً من هذه الممرات تفتح إلى الخارج. كل من هذه الممرات مبطّن بخلايا طلائية، يتم تجديدها باستمرار مثل طبقات الجلد.

هناك خلايا متخصصة مبعثرة بين خلايا الأنسجة الطلائية تقوم بإفراز المخاط، الذي يغطي سطوح الأغشية الطلائية. وغالبًا ما تُحاصر المخلوقات الممرضة بهذه الطبقات المخاطية، ويتم التخلص منها بطرق مختلفة بحسب الجهاز.

الجراثيم الموجودة في الطعام، يموت معظمها عن طريق اللعاب (الذي يحوي أنزيمات الليسوزايم الهاضمة)، أما الجراثيم التي تتجو من اللعاب فتواجه بيئة شديدة الأحماض في المعدة، إضافة إلى أنزيمات هاضمة في الأمعاء. علاوة على ذلك، يوجد في الجهاز الهضمي أنواع كثيرة من البكتيريا المتعايشة في الأمعاء تمنع نمو البكتيريا الممرضة. إن البكتيريا المتعايشة في الأمعاء تنافس البكتيريا الممرضة، وقد تفرز مواد قاتلة للبكتيريا الممرضة.

تُحاصر المخلوقات الدقيقة التي تدخل في أثناء الشهيق بالأغشية المخاطية التي تبطّن الممرات الهوائية قبل أن تصل إلى الرئتين، حيث البيئة الرطبة والدافئة الملائمة لنمو المخلوقات الدقيقة. إن الخلايا الطلائية المبطنة للممرات الهوائية لها أهداف تتحرك باستمرار، فتتحرك الطبقة المخاطية إلى الأعلى في اتجاه الحنجرة. هناك، يتم خروج المخاط وابتلاعه، ليدخل البلعوم، ثم إلى المعدة حيث تقتل درجة الأحماض المرتفعة معظم أنواع البكتيريا. ومن مضار التدخين، أن النيكوتين يسبب شللاً لأهداب الخلايا الطلائية في الجهاز التنفسي، ما يوقف عملية تنقية الهواء الطبيعية لحماية الرئتين.

كما أن لشبكة الحاسوب مستويات عدة من الحماية ضد الهجوم الخارجي، فإن أجسام الفقريات لديها مستويات عدة من خطوط الدفاع ضد المخلوقات الدقيقة المهاجمة.

1. **الجهاز الغطائي The integumentary system**. الطبقة الخارجية من أجسام الفقريات، ويشكل خط الدفاع المناعي الأول الذي يُشكل حاجزًا ضد دخول الميكروبات، وهو يشمل الجلد الخارجي (**Integument**) والأغشية المخاطية التي تبطّن ممرات الجهاز التنفسي، والجهاز الهضمي، والجهاز البولي التناسلي. تفرز خلايا الجلد والأغشية المخاطية أنواعًا عدة من المواد الكيميائية والبروتينات التي تمنع نمو المخلوقات الدقيقة **المُسببة للمرض Pathogens**.

2. **المناعة اللا نوعية (الفطرية) Nonspecific (Innate) Immunity**. إذا تم اختراق خط الدفاع المناعي الأول في أثناء حدوث جرح في الجلد مثلاً، يقوم الجسم بشن استجابة مناعية خلوية وكيميائية، مُستخدمًا خلايا، هي جزء من **جهاز المناعة اللا نوعية** "أو الفطرية" **Nonspecific or innate immune system**. وهناك مواد كيميائية وبروتينات إضافية يُنتجها الجسم للمساعدة على قتل الميكروبات المهاجمة. وتعمل هذه الدفاعات بسرعة عند حدوث العدوى.

3. **المناعة النوعية Specific Immunity**. وكسلاح أخير، فإن الجسم مزودٌ بخلايا، هي جزء من جهاز المناعة النوعية. هذا النظام يُمكنه التعرف بدقة إلى الجسم المهاجم والتخلص منه، ومن أي بكتيريا أو فيروس مهاجم اخترق خط الدفاع الأول والمناعة اللا نوعية. هناك نوع من الخلايا المناعية النوعية، هُاجم، ويقتل بضراوة أي جسم غريب، بما فيها خلايا الجسم نفسه المُصابة بالفيروسات؛ وهناك نوع آخر من الخلايا يقوم بوسم "تأشير" الخلايا الغريبة أو الفيروسات لتقوم خلايا نظام المناعة اللا نوعية بالتخلص منها.

في هذا الفصل، سنناقش بالتفصيل خطوط الدفاع المناعية الثلاثة، ونبدأ فيما يأتي بالجلد.

الجلد حاجز ضد العدوى

يُعدُّ الجلد أكبر أعضاء الجسم، حيث يُشكل ما نسبته 15% من وزن الشخص البالغ. إن الغطاء الجلدي يدافع عن الجسم بوصفه حاجزًا واقياً غير قابل للاختراق، ومُدعم أيضًا بأسلحة كيميائية على سطحه. تجعل الغدد الدهنية وغدد العرق حموضة الجلد ما بين 3-5 درجات، وهذه الأحماض تكفي لتثبيط نمو كثير من الجراثيم الممرضة. والعرق يحوي أيضًا أنزيم الليسوزايم، الذي يهضم جدار خلايا البكتيريا، ويقتلها.

ويُعدُّ الجلد موطنًا لكثير من الجراثيم المتعايشة **Normal flora**، غير المُسببة للمرض مثل البكتيريا أو الفطريات التي تأقلمت للعيش في ظروف الجلد في مناطق مختلفة من الجسم. قد تحاول البكتيريا المُسببة للمرض أن تستوطن الجلد، ولكنها تفشل؛ لأن البكتيريا المتعايشة تنافسها، فتتمتع نموها.

إضافة إلى أن الجلد يُدافع عن الجسم ضد اختراق المخلوقات الدقيقة، فإنه يمنع خسارة الجسم لكميات كبيرة من الماء عن طريق التبخر أيضًا.

البشرة Epidermis سمكها نحو 10-30 خلية، وهذا يساوي سمك هذه الورقة التي بين يديك. تحتوي الطبقات العليا من البشرة، التي تُسمى الطبقة المتقرنة

الإفرازات المهبلية لزجة وحمضية، وهي أيضاً تدعم نمو البكتيريا المتعايشة؛ تُساعد كل هذه الخصائص على منع دخول المخلوقات الغريبة. وفي كل من الرجال والنساء، فإنّ البول الحمضي يُنظف باستمرار المجاري البولية من المخلوقات الممرضة. إضافة إلى هذه الحواجز الفيزيائية والكيميائية ضد اختراق مسببات المرض، يستخدم الجسم أنظمة دفاعية أخرى مثل التقيؤ، والإسهال، والعطاس، والسعال؛ للتخلص من مسببات الأمراض الميكروبية.

يشكل الجهاز الغطائي خط الدفاع الأول. توفر الخلايا الطلائية، المغطاة بطبقة مخاطية في مناطق عدة من الجسم، حاجزاً فيزيائياً ضد اختراق مُسببات المرض. تُزاح الطبقة المخاطية بعيداً، ويتمّ التخلّص منها، ومما يعلق بها من مخلوقات دقيقة وحطام.

2-51 المناعة الانوعية: خط الدفاع المناعي الثاني

2-51

الدّموية، وتدخل إلى الأنسجة الضامة عند مكان العدوى، وتقوم بابتلاع أنواع عدة من مُسببات الأمراض. تشبه آلية عمل هذه الخلايا بقتل الجراثيم طريقة عمل المبتلعة الكبيرة، إلا أنها تنتج مجموعة أكبر من الجذور الأوكسجينية المُتفاعلة النشطة.

عند فشل الدفاعات السطحية، يوظف الجسم دفاعات لانوعية خلوية وكيميائية ليدافع عن نفسه. وهذا هو المقصود بخط الدفاع المناعي الثاني. ولهذه الدفاعات اللانوعية صفة مشتركة واحدة، وهي الاستجابة لأيّ هجوم جرثومي دون الحاجة إلى تحديد هوية المخترق بالضبط، لهذا فهي دفاعات سريعة جداً.

تتخلص أنواع عدة من الخلايا من الجراثيم الغازية بشكل لانوعي

من أهم الدفاعات اللانوعية بعضُ خلايا الدّم البيضاء Leukocytes التي تجري في أنحاء الجسم، وتهاجم مُسببات المرض في الأنسجة. هناك ثلاثة أنواع من خلايا الدم البيضاء تمّ التعرف إليها، وكلّ منها يقضي على الميكروبات الغازية بطريقة مُختلفة.

الخلايا القاتلة الطبيعية
الخلايا القاتلة الطبيعية لا تهاجم الميكروبات الغازية بشكل مباشر، ولكنها تقتل خلايا الجسم المُصابة بالفيروسات، وهي لا تقتل بالبلعمة، ولكنها تقتل بنظام (الموت المبرمج للخلايا) الخلية المصابة (انظر الفصل الـ 19). هناك بروتينات ثابتة تُفرزها الخلايا القاتلة، فتدخل إلى الغشاء الخلوي للخلية الهدف، ثم تتبلور مُحدثة ثقوباً صغيرة جداً في الغشاء. وهناك بروتينات أخرى تنتجها الخلايا القاتلة تُسمى جرانزيمات Granzymes تدخل عن طريق الثقوب الصغيرة، فتقوم بتنشيط أنزيمات يُقال لها: كاسبيزات (أنزيمات محللة للبروتينات المحتوية على الأحماض

الخلايا المبتلعة الكبيرة

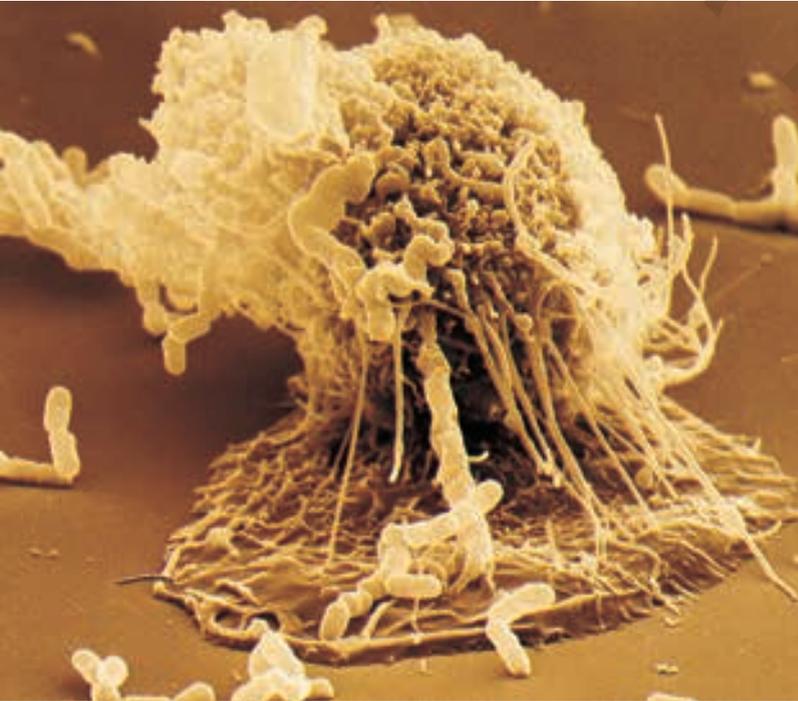
تُسمّى هذه الخلايا المبتلعة الكبيرة Macrophages؛ لأنها كبيرة الحجم، وذات أشكال غير منتظمة، وهي تقتل الجراثيم عن طريق هضمها بعد ابتلاعها، تماماً كما تفعل مخلوقات الأميبا عند ابتلاعها الغذاء وهضمه (الشكل 51-1). عند دخول الجرثومة إلى داخل الخلية المبتلعة، تُحاط بغشاء، وتُشكل جسماً بلعماً يلتحم مع غشاء عضيات الأجسام المحللة (الليسوسوم). ينشط هذا الاندماج الأنزيمات الهاضمة، فتقوم بقتل الجرثومة وهضمها.

إضافة إلى ذلك، يتمّ إنتاج كميات كبيرة من الجذور الحرة المُحتوية على الأوكسجين كثيراً في الجسم البلعمي؛ وهذه الجذور الحرة لها نشاط تفاعلي في تحطيم مُسبب المرض.

إضافة إلى البكتيريا، يمكن للخلايا المبتلعة أن تبتلع الفيروسات، وحطام الخلايا الميتة، وذرات الغبار من الرئتين. تتجول الخلايا المبتلعة الكبيرة باستمرار ضمن السوائل بين النسيجية، ووظيفة هذه الخلايا مساعدة الخلايا الأكلة المُتخصصة التي تشكل جزءاً من بعض الأعضاء مثل الكبد، والطحال، ونخاع العظم. استجابة للعدوى الجرثومية، تخرج وحيدات النوى والخلايا المبتلعة الكبيرة غير البالغة الموجودة في الدم من بين الخلايا الطلائية للشعيرات الدّموية، وتدخل إلى الأنسجة الضامة، ومن هناك، تهرع إلى مكان العدوى، حيث تنمو وحيدات النوى إلى خلايا مبتلعة كبيرة ونشطة.

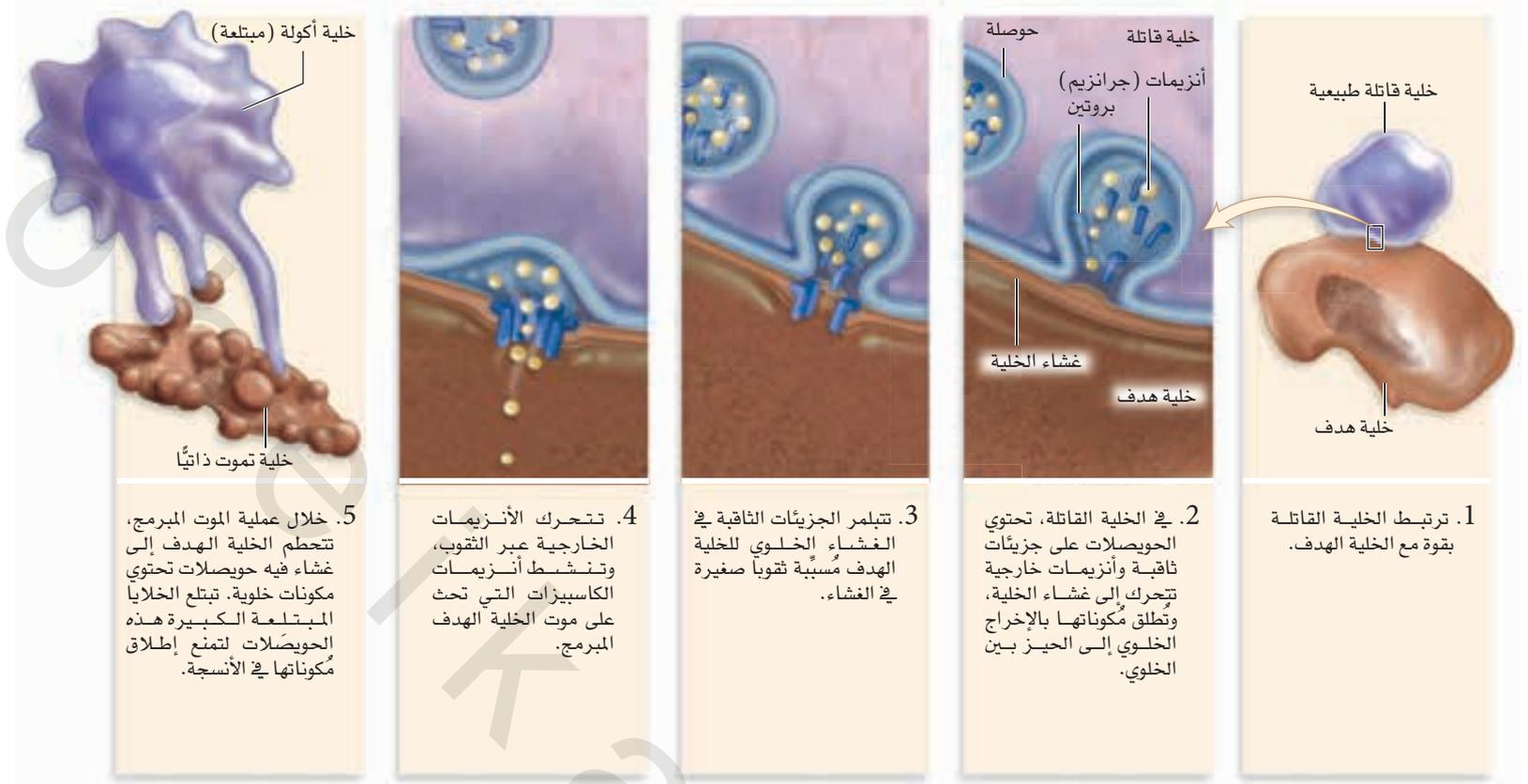
الخلايا المتعادلة

الخلايا المتعادلة Neutrophils أكثر أنواع الخلايا البيضاء في الدم، حيث تشكل ما نسبته 50-70% من خلايا الدم البيضاء في الدّم. وهي أول أنواع الخلايا التي تظهر في مكان العدوى عند دخول الجراثيم الممرضة. والخلايا المتعادلة مثلها كمثل المبتلعة الكبيرة، تخرج من بين الخلايا الطلائية للشعيرات



للشكل 51-1
5.55 μm

الخلايا المبتلعة الكبيرة في أثناء العمل. في هذه الصورة المأخوذة عن طريق المجهر الإلكتروني الماسح خلية مبتلعة تلتقط البكتيريا عن طريق الزوائد السيتوبلازمية اللزجة. يتمّ التقاط البكتيريا القريبة من الزوائد وابتلاعها.



الشكل 51-2

كيف تقضي القاتلات الطبيعية على الخلية الهدف. تقتل القاتلات الطبيعية الخلايا المصابة بالفيروسات بالموت الخلوي المبرمج. يتم ذلك بإفراز بروتينات تعمل على إحداث ثقوب صغيرة في الخلية المراد قتلها، وبروتينات أخرى تدخل من هذه الثقوب لتحدث الموت المبرمج.

استقصاء

ماذا يحدث إذا قامت خلية قاتلة طبيعية بقتل خلية هدف مصابة بالفيروس، وذلك بأن تجعل الخلية تنفجر ببساطة، وتحرر جميع محتوياتها في الأنسجة؟

تزيد المواد الكيميائية أيضاً من نفاذية الشعيرات الدموية، ما يسبب المؤشر الثالث للالتهاب، وهو الانتفاخ (تجمع السوائل) المصاحب للعدوى. يسبب الانتفاخ ضغطاً على النهايات العصبية في المنطقة، وهذا إضافة إلى إطلاق عوامل أخرى، يؤدي إلى الألم، وإلى احتمال فقد وظيفة العضو المصاب، وهذان هما المؤشران الأخيران للالتهاب.

تحث زيادة نفاذية الشعيرات الدموية على هجرة الخلايا المبتلعة والخلايا المتعادلة من الدم إلى السوائل بين النسيجية، حيث تقوم الخلايا المتعادلة بهضم الجراثيم الغازية وتحطيمها؛ والقبح الذي يصاحب بعض الإصابات هو خليط من جراثيم ميتة أو تموت، وخلايا جسم مصابة، وخلايا متعادلة. تفرز الخلايا المتعادلة جزيئات إرشادية لجذب وحيدات النوى بعد ساعات عدة؛ تمتاز وحيدات النوى إلى خلايا مبتلعة كبيرة، فتقوم أيضاً بابتلاع الجراثيم وهضمها وقتلها، وبقايا أشلاء خلايا الجسم الميتة كذلك (الشكل 51-3).

يُصاحب الاستجابة المناعية الالتهابية مرحلة الاستجابة المناعية الحادة **Acute-phase response**. إن إحدى نتائج هذه الاستجابة هي ارتفاع درجة حرارة الجسم، أو الحمى (الفصل الـ 50)، إذ تفرز الخلايا المبتلعة الكبيرة نوعاً من المحركات الخلوية (السايتوكاين)، وهو بروتين تنظيمي يُسمى **إنترلوكين-1** **Interleukin-1**. ينتقل هذا البروتين عن طريق الدم إلى الدماغ، حيث يسبب تأثيره في أعصاب تحت المهاد ارتفاع درجة حرارة الجسم درجات عدة فوق المستوى الطبيعي؛ ³⁷س. يحث هذا الارتفاع في درجة الحرارة نشاط الخلايا المبتلعة، ويعيق نمو بعض المخلوقات الدقيقة؛ الجراثيم.

الأمينية سيستين، وحمض أسبارتيك)، موجودة في الخلية الهدف المصابة، وتقوم بحثاً ما يعرف بالموت الخلوي المبرمج (الشكل 51-2). وحين تموت الخلية تقوم الخلايا المبتلعة بابتلاع أشلاء الخلية الميتة للتخلص منها.

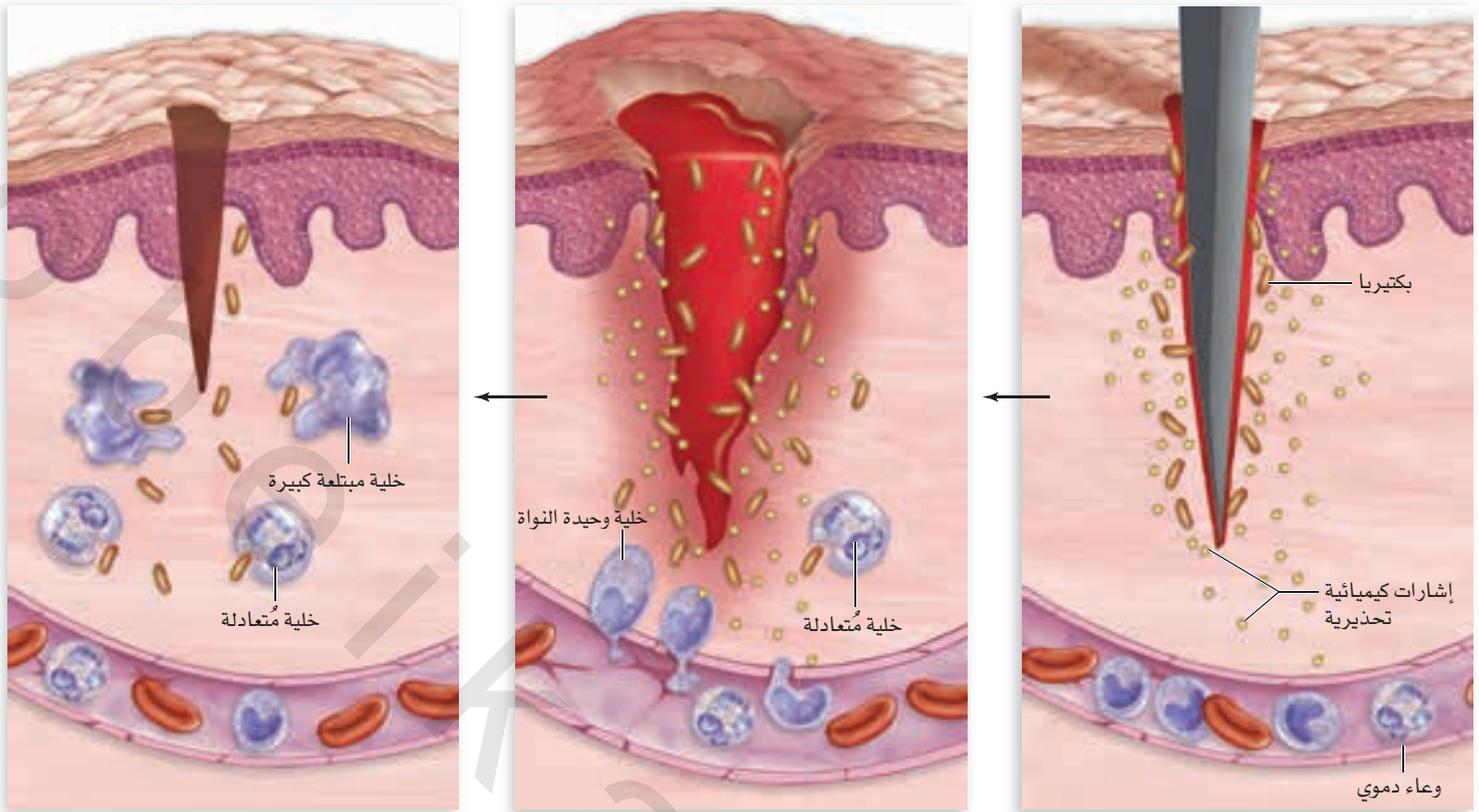
تهاجم الخلايا القاتلة أيضاً الخلايا السرطانية، حتى قبل أن تشكل الخلايا السرطانية أوراماً ملاحظة. إن نظام التّجسس الصّارم الذي تطبقه الخلايا القاتلة الطبيعية هو أهم الدفاعات المناعية الفاعلة ضد السرطان. لهذا، يُقال: إن هذه الخلايا تقوم بدور التّجسس والمراقبة المناعية **Immune surveillance**.

الاستجابة الالتهابية هي استجابة مناعية لانهائية

للعُدوى الجرثومية أو تهتك الأنسجة

تشمل الاستجابة المناعية الالتهابية أنظمة عدة في الجسم، وهي إما أن تكون محلية، أو واسعة الانتشار في كامل أجهزة الجسم. الاستجابة الحادة هي التي تبدأ بشكل عام بسرعة، ولكنها تستمر مدة قصيرة نسبياً.

تُفرز بعض الخلايا المصابة مواد كيميائية تعمل بوصفها إشارات تحذيرية- مثل الهستامين والبروستاجلاندين، والبراديكاينين (انظر الفصل الـ 46). تعمل هذه المواد الكيميائية على حث الأوعية الدموية لتتوسع، ما يزيد من تدفق الدم إلى مكان العدوى، فتصبح المنطقة المصابة حمراء وداخلة، وهذان هما المؤشران الرئيسان للدلالة على الالتهاب.

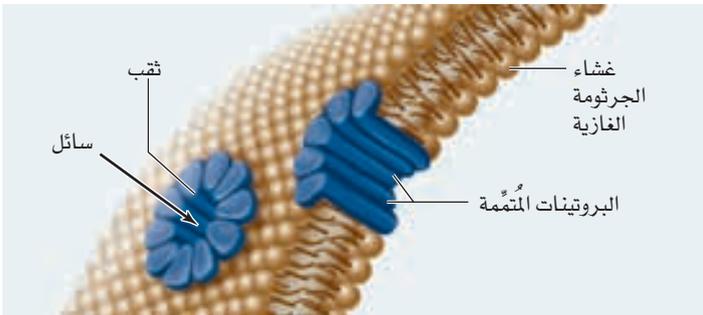


الشكل 51-3

الأحداث في الالتهاب الموضعي. عند اختراق مسبب المرض سطح الخلايا الطلائية، تفرز الخلايا المُتضررة إشارات كيميائية تحذيرية، مثل الهستامين والبروستاجلاندين، فتُسبب توسع الأوعية الدموية المجاورة، وتزيد نفاذيتها. تُسبب زيادة تدفق الدم الانتفاخ، وتحث على تراكم الخلايا المبعثة، وخاصة الخلايا المُتعادلة، ثم المبعثة الكبيرة، التي تُهاجم مسببات المرض الغازية، وتبتلعها.

النظام المتمم ومعقد الهجوم الغشائي

عندما تُصَادف بروتينات النظام المتمم جراثيم مُمرضة عدة، يتم تنشيط متال لهذه البروتينات، ما يؤدي إلى تكوين مجموعة من هذه البروتينات التي تشكل تجمعا يُعرف بمعقد الهجوم الغشائي Membrane attack complex الذي يفرس نفسه في الغشاء البلازمي للجراثيم (أو الغشاء الدهني للفيروس المغلف)، فتؤدي لإحداث ثقب صغير في الغشاء.



يؤدي ذلك إلى دخول السوائل إلى خلية البكتيريا أو جسم الفيروس، ما يُسبب انتفاخها، ثم انفجارها. يُمكن تفعيل نظام البروتينات المتممة أيضًا بطريقة مُتخصصة، بارتباط الأجسام المُضادة التي تفرزها الخلايا البائية ضد الجراثيم الغازية، كما سنرى لاحقًا.

تُسهم الحمى في مناعة الجسم عن طريق حث عمل الخلايا المبعثة، وتعمل على زيادة تخزين الكبد والطحال لعنصر الحديد، ما يقلل من نسبة الحديد في الدم؛ لأنَّ البكتيريا تحتاج إلى الحديد بكميات كبيرة لتنمو، وهذا يساعد على منع نمو وتكاثر هذه البكتيريا. إنَّ الحمى المرتفعة خطر على الجسم؛ لأنها تثبط عمل بعض الأنزيمات المهمة. وبشكل عام، تعد درجة الحرارة الأعلى من 39.4°س خطرًا على الإنسان، وتكون الحرارة الأعلى من 40.6° عادة قاتلة.

هناك مجموعة من البروتينات تُسمى بروتينات مرحلة الاستجابة المناعية الحادة *Acute-phase proteins* تُطلقها خلايا الكبد خلال الاستجابة المناعية الالتهابية، وقد يصل مستواها إلى أكثر من ألف ضعف مستواها الطبيعي في الدم. ترتبط هذه البروتينات مع أنواع عدة من المخلوقات الدقيقة، ما يحث على هضمها وابتلاعها من قبل الخلايا المبعثة الكبيرة والمتعادلة.

تساعد البروتينات المتممة والإنترفيرون على التخلص

من مسبب المرض

يتم تحسين عمل الدفاعات المناعية الخلوية في الفقرات بمواد كيميائية عدة مناعية فعالة تسمى النظام المتمم Complement system. يتألف هذا النظام من نحو 30 بروتينًا مُختلفًا تجري في الدم بحرية بشكلها الخامل، ويُمكنها أن تدخل الأنسجة خلال الاستجابة المناعية الالتهابية. والإنترفيرونات Interferons هي مجموعة أخرى من البروتينات تُشارك في النظام المناعي الدفاعي.

هذه الخلايا هو جزء من الاستجابة المناعية ضد العدوى الجرثومية والسرطان.

تُظهر أنواع كثيرة من المخلوقات استجابة مناعية لانهائية

الفقرات كلها، وكثير من اللافقرات لديها خلايا مبتلعة تُهاجم الجراثيم الغازية. قد تكون هذه الخلايا المبتلعة الكبيرة تطوّرت من خلايا حقيقية النوى وحيدة الخلية، مثل الأميبا، التي تبتلع البكتيريا بوصفها مصدرًا للغذاء.

في الحيوانات البسيطة مثل الإسفنج الذي يفتقر لجهاز دوران أو تجويف جسمي، تتجول الخلايا المبتلعة في الطبقة الوسطى من جسم الإسفنج. إن ارتباط ببتيدات مضادة للميكروبات مع الجراثيم يحث على ابتلاعها وهضمها من قبل الخلايا المبتلعة.

يُعدُّ نظام البروتينات المُتممة شكلاً تطورياً قديماً للمناعة الفطرية. لقد تم اكتشاف بروتينات مشابهة للبروتينات الرئيسية في النظام المتمم في شوحيات الجلد، وقد لوحظ أن وجود هذه البروتينات يزيد عند وجود البكتيريا. وهناك بروتينات مُشابهة للبروتينات التي تؤدي دوراً في الحث على البلعمة تم اكتشافها في سلطعون حدوة الحصان *Limulus polyphemus* الذي يعدُّ من أقارب العنكب العبيدة، وبعض أنواع الحشرات.

المناعة اللانوعية خُطُّ الدِّفاع المناعي الثاني ضد العدوى الجرثومية. الخلايا المبتلعة والموت الخلوي المُبرمج يتخلصان من كثير من الجراثيم التي تخترق الأنسجة الطلائية. أنواع كثيرة من المواد الكيميائية والبروتينات، بما فيها البروتينات المُتممة والإنترفيرونات، تحث الاستجابة الالتهابية، والتخلص من الجراثيم الغازية.

بعض البروتينات المُتممة، وخاصة بروتين *C3b*، يُمكن أن يغطي سطح الجرثومة المهاجمة. يُمكن أن "توجّه" الخلايا المتعادلة والمبتلعة الكبيرة، التي لديها مُستقبلات خاصة لـ *C3b*، لترتبط بالجرثومة ما يُساعد على ابتلاعها وقتلها. إن هذه طريقة فعالة جداً للتخلص من الجراثيم التي ليس لها غشاء بلازمي يُمكن لمُعقد الهجوم الفشائي أن يرتبط به. بعض البروتينات المُتممة تحث إفراز هستامين ومواد أخرى من الخلايا الصارية والخلايا القاعدية، وهذه المواد تعمل على توسيع الشعيرات الدموية وزيادة نفاذيتها؛ وهناك بروتينات مُتممة تعمل على جذب المزيد من الخلايا المبتلعة، وخاصة الخلايا المُتعادلة، إلى مكان العدوى عن طريق الشعيرات الدموية الأكثر نفاذية.

الإنترفيرونات

الإنترفيرونات مجموعة أخرى من البروتينات التي تؤدي دوراً رئيساً في دفاعات الجسم المناعية. هناك ثلاثة أصناف رئيسة من الإنترفيرونات، هي: ألفا، بيتا، وجاما (ألفا- إنترفيرون، بيتا- إنترفيرون، جاما- إنترفيرون).

تقريباً، تقوم معظم خلايا الجسم بتصنيع ألفا- إنترفيرون وبيتا- إنترفيرون. يتم تصنيع هذه الببتيدات المُتعَددة عند حدوث عدوى فيروسية للخلية، فتعمل بوصفها وسائل لحماية الخلايا السليمة المجاورة، إذ تحميها من العدوى بالفيروس. ومع أن الفيروسات تبقى لديها القدرة على اختراق الخلايا المجاورة، إلا أن ألفا- إنترفيرون وبيتا- إنترفيرون يحثان تحطيم RNA لمنع إنتاج البروتينات الخاصة بالفيروسات في هذه الخلايا. إن هذا يؤدي إلى موت الخلية، ومنع الفيروس من التكاثر والانتشار إلى خلايا أخرى.

يتم إنتاج جاما- إنترفيرون في بعض خلايا الدم البيضاء فقط، وهي الخلايا التائية (سنتحدث عنها لاحقاً) والخلايا القاتلة الطبيعية. إن إنتاج جاما- إنترفيرون في

الاستجابة المناعية النوعية: خط الدفاع المناعي الثالث

3-51

المرض. لقد لاحظ جنر أن النساء اللواتي يملحن الأبقار التي أُصيبت بالنوع الأخف من الجدري والمسمى "جدري البقر" (على افتراض أنه من البقر) نادراً ما يُصبن بالجدري.

قليل منا من يمر في مرحلة الطفولة دون أن يُصاب بأمراض عدة معدية. قبل اختراع مطعوم جدري الماء الفعّال عام 1991، كان معظم الأطفال يصابون بجدري الماء قبل أن يصلوا سن البلوغ. كان جدري الماء وبعض الأمراض الأخرى المشابهة تعدد من أمراض الطفولة؛ لأن معظم الناس، بعد أن يصابوا بها ويتعافوا، لا يصابون بها مرة ثانية أبداً؛ لأن أجسامهم طوّرت مناعة ضد الفيروس المُسبب لهذا المرض، حيث تبقى هذه المناعة في الجسم ما دام جهاز المناعة مُعافى. في المقابل، فالتلطيم (أو التّحصين) هذه الأيام بفيروس جدري الماء غير الممرض يُمكن أن يُعطي حصانة وحماية من المرض. هذه المناعة يتم إنتاجها باستجابة مناعية نوعية.

لوحظت المناعة منذ القدم، لكن آلية عملها

تم فهمها أخيراً

عرفت المجتمعات منذ أكثر من ألفي سنة أن الشخص الذي يُصاب بمرض مُعدٍ يكون عادة محمياً من العدوى بالمرض نفسه في المرات المقبلة. لكن الدّراسة العلمية لعلم المناعة، لم تبدأ حتى عام 1796 عندما قام طبيب ريفي إنجليزي، هو إدوارد جنر، بعمل تجربة لتحصين الناس ضد الجدري.

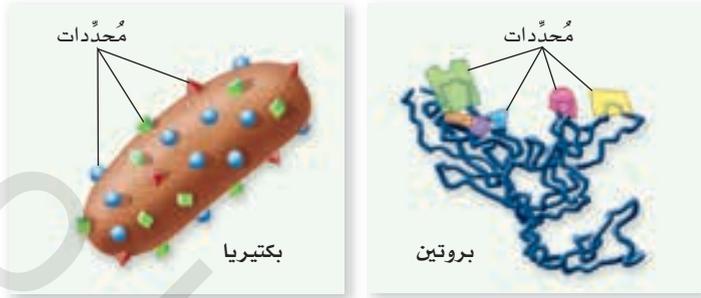
جنر وفيروس الجدري

مرض الجدري يسببه فيروس فارينولا *Variola*، وهو مرض مميت، كان شائعاً في القرن السابع الميلادي وما قبله. وكما يحدث مع جدري الماء، فإن الذي ينجو من الجدري نادراً ما يُصاب به مرة أخرى، وكان من الشائع أن يقوم الناس بتعمد عدوى أنفسهم بالمرض على أمل أن يصابوا بعدوى طفيفة، وتتكون لديهم مناعة تامة ضد

(الشكل 51-4)

ولادة علم المناعة. تُظهر هذه اللوحة العالم إدوارد جنر يُحصن مرضى بجدري البقر عام 1790 وبذلك يحميهم من هذا المرض.



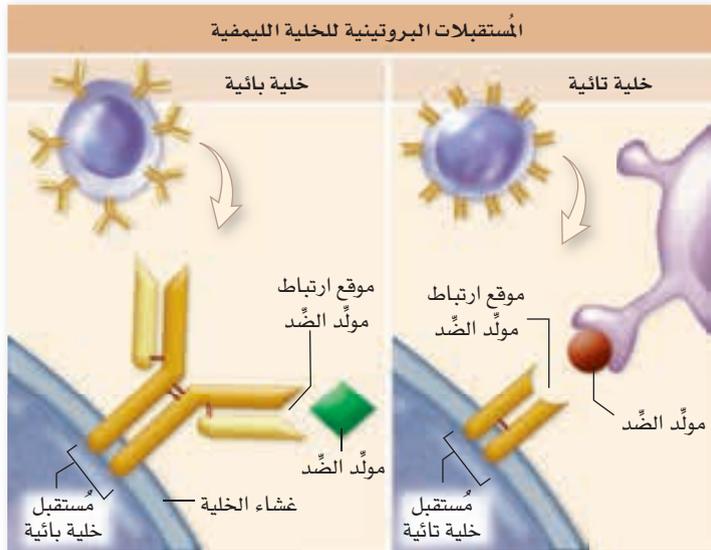


أ. 5-51 الشكل

هناك مُحَدِّدَات عدَّة على أي مُوَدِّ ضد. أ. قد يكون لبروتين واحد مناطق عدة موَدَّة للضد تُسمَّى مُحَدِّدَات، كلُّ منها تستطيع استجابة مناعية مُختلفة. ب. يمتلك مُسبِّب مرض مثل البكتيريا بروتينات عدَّة على سطحه، وعلى الأرجح هناك نُسخ عدَّة من كلِّ بروتين. لاحظ أنَّ البروتينات والبكتيريا غير مرسومين على مقياس الرَّسْم نفسه بالنسبة إلى بعضهما.

3. الذاكرة، حيث إنَّ الجهاز المناعي يستجيب لموَدِّ الضد الذي كان قد تعرض له سابقًا بصورة أسرع مما لو تعرَّض له للمرة الأولى.
4. القدرة على التفرُّيق بين مولدات الضد الذاتية ومولدات الضد الغريبة عن الجسم.

يمتلك نوع مُعيَّن من خلايا الدَّم البيضاء هو **الخلايا الليمفية Lymphocytes** مُستقبلات بروتينية على سطحها، التي تتعرف إلى مُحَدِّدَات موَدِّ الضد، وتقود استجابة مناعية ضد موَدِّ الضد أو الخلية الحاملة لموَدِّ الضد (الشكل 51-6).



6-51 الشكل

ترتبط مُستقبلات الخلايا البائية والتائية بموَدِّدات الضد. مُستقبلات الخلايا البائية جزيئات كروية مناعية ذات الشكل Y المُميِّز. كلُّ خلية بائية تمتلك نوعًا واحدًا من هذه الجزيئات الكروية المناعية التي يُمكن أن ترتبط بمُحَدِّد موَدِّ ضد واحد فقط. مُستقبلات الخلايا التائية أبسط من الجزيء الكروي المناعي، ولكنها ترتبط أيضًا بمُحَدِّدات موَدِّ ضد نوعية. ترتبط الخلايا التائية بموَدِّدات ضد مُرتبطة بخلية أخرى فقط.

قام جنر باختبار فكرة أنَّ جدري البقر يُمكن أن يُعطي حصانة ضد الجدري. فحقن طفلًا مُعافى بسائل من حويصلات جدري البقر، ثم قام بعد مدة بعدوى الطفل بسائل من حويصلات الجدري؛ وكما توقع فإنَّ الطفل لم يمرض (تجربة جنر قد تُعدُّ غير أخلاقية بمعايير هذه الأيام). بعد ذلك، أصبح الكثيرون يُحصِّنون من الجدري بمطعموم من سائل حويصلات جدري البقر، الأقل خطورة (الشكل 51-4).

نعلم الآن، أنَّ الجدري وجدري البقر سببهما نوعان مختلفان من الفيروسات التي لها سطوح مُتشابهة. إنَّ مرضى جنر الذين تمَّ حقنهم بفيروس جدري البقر تشكلت لديهم استجابة مناعية فعالة ضد أي هجوم من فيروس الجدري.

إنَّ تجربة جنر بحقن عامل غير قاتل للحصول على مناعة ضد الفيروس القاتل تُسمَّى **التطعيم، أو التلقيح Vaccination**. هناك محاولات حديثة لتطوير مناعة ضد الملاريا، والقوباء، وأمراض أخرى بإعطاء موَدِّدات ضد من سلالات غير ضارة من فيروس فاكسينيا *Vaccinia* القريب من فيروس الجدري (الفصل الـ 17).

باستور وكوليرا الطيور

لقد مرت سنوات كثيرة قبل أن يعلم أحد كيف أنَّ التَّعرض لعامل ممرض يُمكن أن يُعطي مقاومة لمرض ما. الخطوة الأساسية لإجابة هذا السؤال، قام بها العالم الفرنسي الشهير لويس باستور بعد أكثر من خمسين عامًا. كان باستور يقوم بدراسة كوليرا الطيور، وهو نوع من الكوليرا عند الطيور، فعزل مُستنبأ من البكتيريا من دجاج مُصاب بالمرض، وكان المُستنبأ البكتيري قادرًا على أن يُسبِّب المرض إذا أُعطي لدجاج مُعافى.

قبل أن يأخذ باستور إجازة مدة أسبوعين، قام بالمصادفة بترك المُستنبأ البكتيري على الرُّف. وعند عودته من الإجازة، حقن هذا المُستنبأ القديم في طيور مُعافاة، فأصبحت ضعيفة؛ لقد مرضت قليلًا، ثم تعافت من المرض. والمفاجأة الكبرى، كانت أنَّ هذه الطيور لم تمرض لو أُعيد حقنها بالبكتيريا المُسببة للكوليرا مُقارنةً بالطيور الضابطة التي مرضت عند حقنها بالبكتيريا نفسها. من الواضح أنَّ هناك شيئًا ما في البكتيريا القديمة حتَّ جهاز المناعة، طالما أنَّ البكتيريا لم تقتل الحيوانات أولًا. إننا نعلم الآن أنَّ هناك جزيئات على سطح البكتيريا تستفز جهاز المناعة عند الدجاج.

موَدِّدات الضد تُحفِّز الاستجابة المناعية النوعية

موَدِّ الضد Antigen جزيء يُثير استجابة مناعية نوعية. إن موَدِّدات الضد الأكثر فعالية هي جزيئات كبيرة ومعقدة مثل البروتينات. وكلما كانت "غريبة أكثر" عن الجسم -ليس هناك قرابة وراثية من العائل- كانت الاستجابة المناعية ضدها أكبر.

قد تكون موَدِّدات الضد أجزاء من مخلوقات دقيقة أو فيروسات، ويُمكن أن تكون بروتينات أو بروتينات سكرية على سطح خلايا الدَّم الحمراء المنقولة من شخص إلى آخر، أو على سطح خلايا أنسجة منقولة من شخص إلى آخر. وقد تكون موَدِّدات الضد من مكونات الطعام أو حيوب اللقاح. موَدِّ الضد كبير الحجم على الأغلب له مناطق عدة تُسمَّى **مُحَدِّدَات موَدِّ الضد أو المواقع المُحددة Antigenic determinants or epitopes** (الشكل 51-5)، وكلُّ منها يُمكن أن يستحث استجابة مناعية مُختلفة.

تقوم الخلايا الليمفية بالاستجابة المناعية النوعية

الصفات الأربعة المُميزة للنظام المناعي النوعي، أو التكييفي هي:

1. النوعية في التَّعرف إلى موَدِّ الضد.
2. التَّنوع الكبير لموَدِّدات الضد التي يُمكن أن يتعرف إليها بدقة.

الخلايا الليمفية والتَّعرُّف إلى مولِّد الضِّد

مع أنَّ بروتينات المُستقبلات جميعها على أي خلية ليمفية لها النوعية نفسها للموقع المُحدَّد (محدد مولد الضِّد) إلاَّ أنَّه يندر وجود خلتين لهما نوعية مُتطابقة تمامًا. هذه الميزة هي سبب تنوع الاستجابات المناعية لضمان أنَّ محدِّدًا واحدًا على الأقل لأيِّ مولِّد ضدٍّ يُمكن أن يتمَّ التَّعرُّف إليه.

الخلية الليمفية التي لم يسبق لها قطُّ أن تعرضت لمولِّد ضدٍّ ما، يُقال لها خلية ليمفية ساذجة *Naive lymphocyte*. عندما ترتبط خلية ليمفية ساذجة مع مولِّد ضدٍّ غريب، يتمَّ تنشيط الخلية، ما يُسبِّب انقسامها، لتُعطي سلالة من الخلايا لها نوعية التَّعرُّف إلى مولد الضِّد نفسها، وهذه العملية تُسمَّى **الاختيار السلالي Clonal selection**. بعض هذه الخلايا تستجيب فورًا لمولِّد الضِّد، وبعضها تبقى كخلايا ذاكرة في أجسامنا سنوات، وربما تبقى حتى الممات. يتمَّ تنشيط خلايا الذاكرة بسهولة وبسرعة عند التَّعرُّض لمولِّد الضِّد نفسه مرة أخرى.

الخلايا البائية

تستجيب الخلايا الليمفية المسماة **الخلايا الليمفية البائية B Lymphocytes** لوجود مولِّد الضِّد بإفراز بروتينات تُسمَّى الأجسام المُضادة **Antibodies** أو **البروتينات الكروية المناعية Immunoglobulins**. يحدث التَّعرُّف إلى مولِّد الضِّد عندما يرتبط مولِّد الضِّد مع البروتينات الكروية المناعية على الغشاء البلازمي للخلايا البائية. يستثير الارتباط مع مولِّد الضِّد، إضافة إلى إشارات أخرى سنتحدث عنها لاحقًا، مسارًا ترميزيًا يُؤدِّي إلى إفراز الأجسام المُضادة من الخلايا البائية، وتكون هذه الأجسام المُضادة خاصة بالمُحدِّد الذي تعرف إليه الجسم المضاد المزروع على غشاء الخلية البائية. تُسمَّى هذه الاستجابة المناعية للخلايا البائية التي تُؤدِّي إلى إفراز الأجسام المُضادة **المناعة السائلة Humoral immunity**.

الخلايا التائية

خلايا ليمفية أخرى، تُسمَّى الخلايا الليمفية التائية **T lymphocytes**، لا تفرز أجسامًا مُضادة، ولكنها بدلًا من ذلك تُنظِّم الاستجابة المناعية لخلايا أخرى، أو تُهاجم مباشرة الخلايا التي تحمل مولِّدات الضِّد النوعية. تُشارك هذه الخلايا في الذراع الأخرى للمناعة النوعية الذي يُطلق عليه **الاستجابة المناعية الخلوية Cell-mediated immunity**. إنَّ كلا النوعين من الاستجابة المناعية النوعية السائلة والخلوية سنتحدث عنهما لاحقًا.

استقصاء

استخدم العالمُ جنر فيروس جدي البقر للحصول على استجابة مناعية ضد الجديري. ماذا يخبرنا هذا عن صفات مولِّد الضِّد لكلا النوعين من الفيروسات؟

المناعة النوعية؛ نشطة أو سلبية

يُمكن اكتساب المناعة بطرقٍ مختلفة: أولاً، يُمكن للشخص أن يكتسب المناعة عند العدوى بعامل مُمرض، وربما بتطور المرض الذي يُسبِّبه. بصورة بديلة، يُمكن أن تتكون عند الشخص مناعة بإعطائه أجزاء من العامل المُمرض، أو بحقنه بسلالة غير فتَّاكة من العامل المُسبِّب للمرض. في الحالتين المذكورتين، تكون المناعة نشطة **Active immunity**، ويصاحبها تنشيط خلايا ليمفية خاصة، وإنتاج خلايا ذاكرة لدى الشخص. ثانيًا، يُمكن للشخص أن يكتسب مناعة بإعطائه أجسامًا مُضادة مأخوذة من شخص آخر. وهذا يحدث لك قبل ولادتك، حيث إنَّ بعض الأجسام المُضادة التي تصنعها أمك انتقلت إليك عن طريق المشيمة. وتُسمى هذه المناعة المناعية السلبية **Passive immunity**، ولا ينتج منها خلايا ذاكرة. وهذه المناعة تكون فعَّالة طالما بقيت الأجسام المُضادة في جسمك. إذ تتلاشى مع مرور الزمن مثل أي بروتين.

عملية تكوُّن الدَّم هي التي تعطي خلايا الجهاز المناعي

تأتي الخلايا الموجودة في الدم جميعها من انقسام خلايا جذعية وتمايزها عن طريق عملية تُسمَّى عملية **تكوين الدَّم Hematopoiesis** (انظر الفصل الـ 49). الأصل الجنيني لهذه الخلايا هو من كيس المَحِّ، ثم تتحرك إلى كبد الجنين والطحال، وأخيرًا تصل إلى نخاع العظم. تُعطي الخلايا الجذعية مولِّدات الخلايا الليمفية ومولِّدات الخلايا النخاعية. تُعطي مولِّدات الخلايا الليمفية، بدورها، كلاً من الخلايا الليمفية التائية والبائية، وتُعطي الخلايا القاتلة الطبيعية. أما مولِّدات الخلايا النخاعية فتُعطي الأنواع الأخرى من خلايا جهاز المناعة، وتُعطي خلايا الدَّم الحمراء، والصفائح الدموية (الشكل الـ 49-16).

ومع أنَّ الخلايا الليمفية مسؤولة عن خط الدفاع المناعي النوعي الثالث ضدَّ مسببات المرض، إلاَّ أنَّ خلايا الدَّم البيضاء الأخرى الموضحة جميعها بالشكل (الـ 49-16)، تُؤدِّي أدوارًا مُساندة في هذه الاستجابة المناعية النوعية، أو أنها مهمة في المناعة اللانوعية في خط الدفاع المناعي الثاني. تُعطي الخلايا البيضاء وحيدة النواة **Monocytes** الخلايا الميتلعة الكبيرة، وتشكل مع **الخلايا المتعادلة Neutrophils** أيضًا الخلايا الأكلة. **الخلايا البيضاء الحمضية Eosinophils** مهمة للتخلُّص من الديدان المفلطحة (الديدان المفلطحة؛ الفصل الـ 33)، أما بإنتاج أنزيمات هاضمة من خلال ثقبوب صغيرة يتم فتحها بجسم الدودة، أو بالبلعمة أحيانًا. وتؤدِّي دورًا في تقاوم الأمراض الالتهابية المزمنة، مثل الربو ومرض الأمعاء الالتهابي.

الخلايا القاعدية Basophils و**الصارية Mast cells** ليست خلايا ميتلعة، لكنها تُفرز موادَّ التهابية وسيطة مثل الهستامين والبروستاجلاندين، استجابة لارتباط البروتينات المتممة خلال عملية التخلُّص من مسببات المرض. هذه الخلايا، وخاصة الخلايا الصارية، يتمَّ تنشيطها أيضًا خلال استجابة الحساسية، حيث تُسبِّب المواد الوسيطة الالتهابية التي تُفرزها أعراض الحساسية. **الخلايا الشجرية Dendritic cells** مهمة في عملية تنشيط الخلايا التائية، كما سنرى لاحقًا. وقد تمَّ تلخيص وظائف هذه الخلايا في (الجدول الـ 51-1).

يُدعِّم جهاز المناعة بنوعين من الأعضاء

تتألف أعضاء جهاز المناعة من الأعضاء الليمفية الأولية **Primary lymphoid organs**، وهي نخاع العظم والغدة الزعترية، والأعضاء الليمفية الثانوية **Secondary lymphoid Organs** وهي الغدد الليمفية، والطحال، والأنسجة الليمفية المُصاحبة للأنسجة المخاطية (الشكل الـ 51-7).

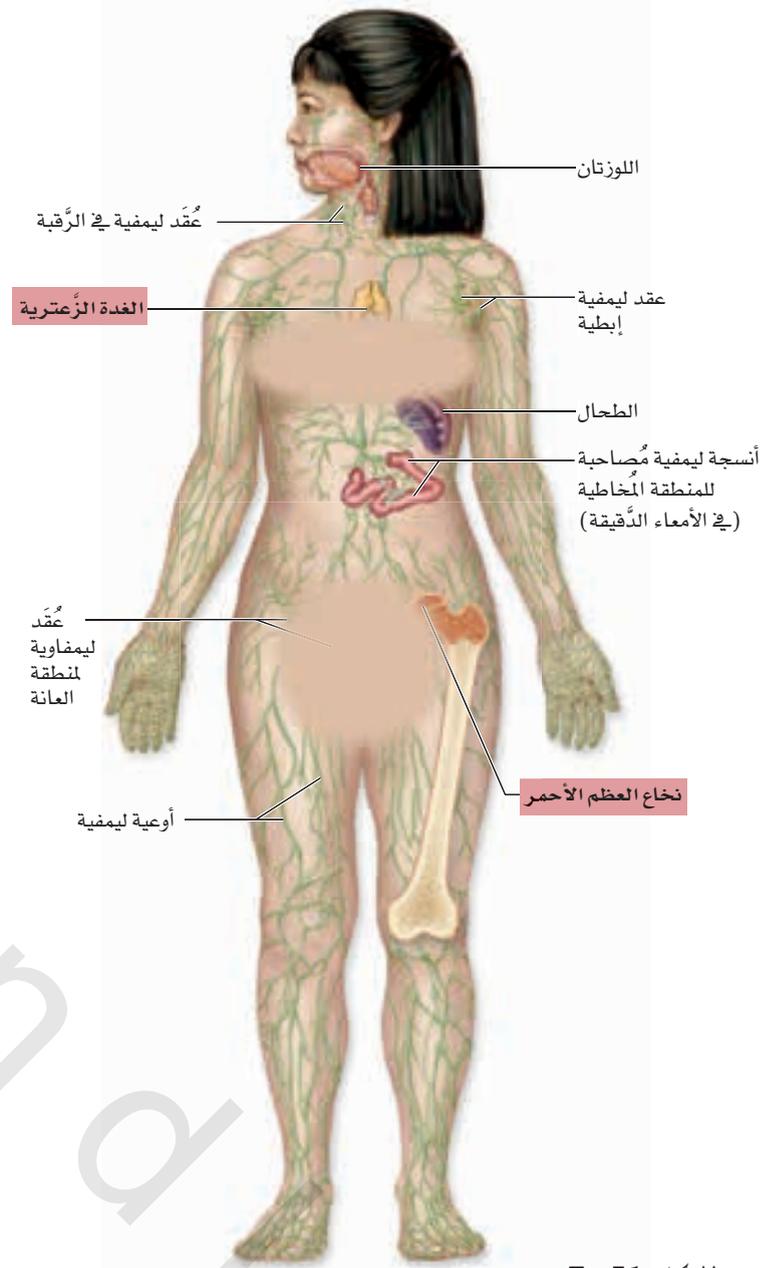
الأعضاء الليمفية الأولية

نخاع العظم Bone marrow هو مكان نمو الخلايا البائية. بعد أن تُعطي الخلايا الجذعية النخاعية مولِّدات الخلايا البائية، تكمل هذه الخلايا نموها وتطورها في نخاع العظم، حيث يُعاد ترتيب الجينات الخاصة بإنتاج البروتينات الكروية المناعية، التي سيتمُّ شرحها لاحقًا، إذ إنَّ هذه الجينات تُملئ النوعية والتمايز لكل خلية بائية. كل خلية بائية لديها نحو 10^5 جزيء كروي مناعي على سطحها، وجميعها لها نوعية متماثلة لارتباط ذات المُحدِّد النوعي، وجميعها تختلف من خلية إلى أخرى.

أي خلية ليمفية يمكن أن ترتبط مع مولد ضدٍّ ذاتي تعاني موتًا مُبرمجًا (الشكل الـ 51 - 18). ما تبقى من الخلايا الليمفية ينطلق في الدم واللمف ليُمِرَّ من خلال الأعضاء الليمفية الثانوية، وهناك تتعرض لمولِّد الضِّد.

بعد أن يتمَّ إنتاج الخلايا التائية من مولِّداتها في نخاع العظم، تُهاجر من نخاع العظم إلى الغدة الزعترية **Thymus** التي تقع فوق منطقة القلب. تكون الغدة الزعترية كبيرة الحجم عند حديثي الولادة؛ ثمَّ تبدأ بالضمور في سنوات البلوغ، وتستمر كذلك طوال فترة الحياة.

الوظيفة	نوع الخلية	الجدول 1-51	خلايا جهاز المناعة
تتعرف بنوعية إلى الببتيدات الغريبة المرتبطة على الخلايا المشهورة لمولد الضد، وتحث على إطلاق المحركات الخلوية التي تُنشّط الخلايا البائية أو المبتلعة الكبيرة.	خلية تائية مُساعدة		
تتعرف بنوعية، وتقتل "الخلايا المعدلة": كالخلايا المصابة بالفيروسات، أو الخلايا السرطانية.	خلية تائية سامة (قاتلة)		
ترتبط بمولدات ضد خاصة ذاتية أو على شكل دقائق عن طريق الأجسام المضادة المرتبطة بغشائها، وتعمل أيضاً بوصفها خلية مشهورة لمولد الضد للخلايا التائية المُساعدة.	خلية بائية		
خلية بائية مُنشّطة تعمل بوصفها مصنعاً حيوياً لإنتاج الأجسام المضادة المُخصّصة لنوع مُحدّد من مولّدات الضد.	خلية بلازمية		
تتعرف بسرعة وبلا نوعية إلى الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية، وتقتلها.	خلية قاتلة طبيعية		
خلية بادئة للخلية المبتلعة الكبيرة: توجد في الدّم.	خلية وحيدة النواة (أحادية)		
خلية نسيجية مبتلعة، وهي من مكونات الخط الدفاعي المناعي الخلوي الأول: وتعمل أيضاً بوصفها خلية مشهورة لمولد الضد للخلايا التائية المُساعدة.	خلية مبتلعة كبيرة		
خلية مبتلعة، وهي من مكونات الجسم الخلوية في خط الدفاع المناعي الأول: توجد في الدّم بأعداد كبيرة إلى أن يتم جذبها للأنسجة عند حدوث التهاب.	خلية مُعادلة		
مهمة في التخلّص من الطفيليات وذات علاقة بالأمراض المزمنة.	خلية حمضية		
خلية جارية في الدّم تُطلق الوسائط الكيميائية مثل الهستامين الذي يُحدث الالتهاب.	خلية قاعدية		
تُوجد بشكل أساسي تحت السطوح المخاطية، وتُطلق الوسائط الكيميائية، مثل الهستامين لحد التهاب: تنشط في الاستجابات الالتهابية وفي الحساسية.	خلية صارية		
خلية مهمة مشهورة لمولد الضد للخلايا التائية المُساعدة الساذجة، وتُساعد أيضاً على تنشيط الخلايا التائية الساذجة.	خلية شجرية		

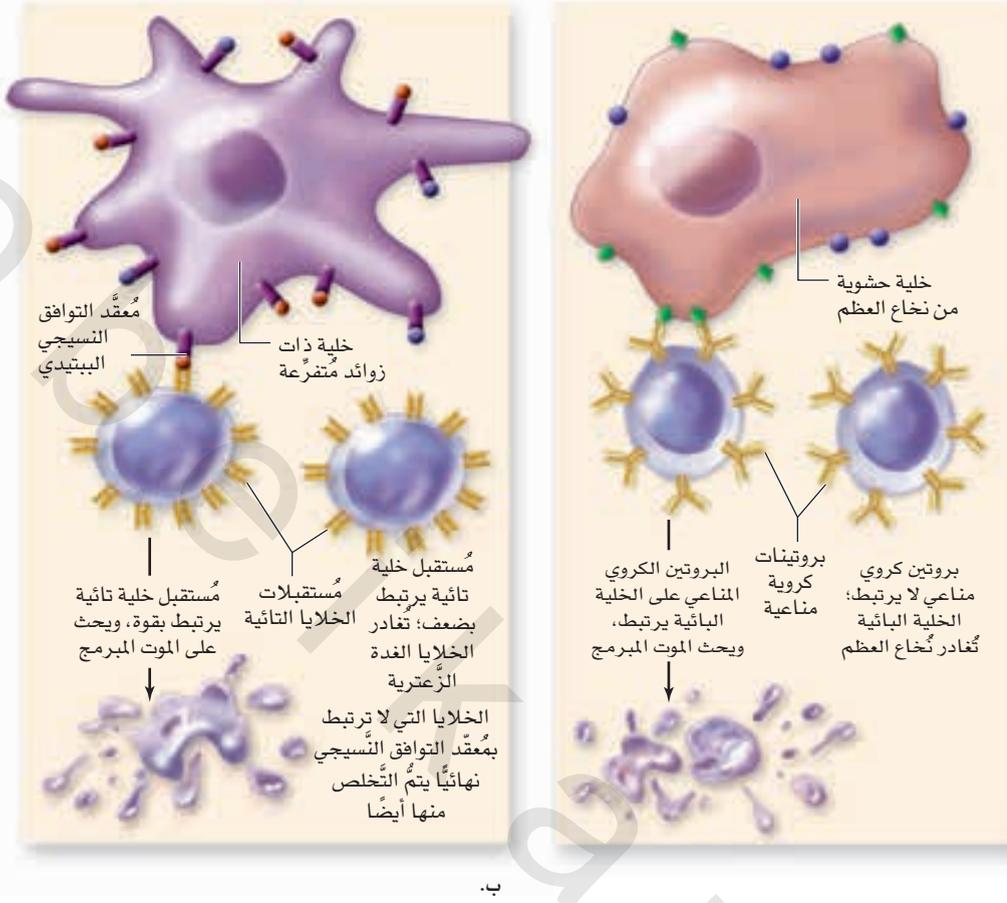


الشكل 51-7

أعضاء جهاز المناعة النوعية. هناك نوعان من أعضاء جهاز المناعة، هما: أ- الأعضاء الليمفية الأولية (المُستقبلات الحمراء)، التي تتطور فيها الخلايا البائية والتائية، وتكتسب مُستقبلاتها الخاصة، ب- الأعضاء الليمفية الثانوية (باللون الأسود) التي يتم فيها تجميع مولّدات الضد التي تتجول فيها الخلايا الليمفية الساذجة حتى تقابل مولّدات الضد التي تحثها.

يُطلق على مُستقبلات مولّدات الضد التي على الخلايا التائية مُستقبلاتُ الخلايا التائية T-cell receptor. تنتج مُستقبلات الخلايا التائية بسبب إعادة ترتيب الجينات في أثناء تطور الخلايا التائية في الغدة الزعترية، وهذه الجينات تُشبه الجينات الخاصة بالبروتينات الكروية المناعية في مولّدات الخلايا البائية. لهذا يُمكن للخلية التائية أن تُنتج 10^5 نسخة متماثلة تقريباً من مُستقبلات الأجسام المضادة، وتحملها على سطحها، ويُحتمل أن تختلف هذه المُستقبلات جميعها عن مُستقبلات أي خلية تائية أخرى.

تُميّز الخلية البائية موقعاً مُحدّداً ما لمولد الضد المُتكامل الذي يمكن أن يكون بروتيناً أو لا يكون. في المقابل، تتعرف الخلية التائية فقط إلى قطعة سلسلة ببتيدية من بروتين مولّد الضد، وهذه القطعة الببتيدية يجب أن تكون مُرتبطة بأحد البروتينات



الاختيار ضد الخلايا الليمفية الفعالة للذات في الأعضاء الليمفية الأولية. بعد أن تكتسب الخلايا التائية والبائية مستقبلاتها الخاصة، يتم القضاء على الخلايا التي تتفاعل مع الذات بعملية الموت الذاتي. أ. إذا ارتبطت بروتينات كروية مناعية متجاورة موجودة على سطح الخلية البائية النامية مع مُحدّد ما على خلية حشوية في نخاع العظم، فإنّ هذه الخلايا البائية ستعرض للموت المبرمج. يتم إطلاق نسبة قليلة (10%) من الخلايا البائية التي لا تتعرف إلى مُحدّدات خلايا نخاع العظم من نخاع العظم. ب. إذا ارتبطت مُستقبلات الخلايا التائية النامية بقوة مع بروتينات مُعقد التوافق النسيجي المُرتبط بسلسلة ببتيدية ذاتية على الخلايا الشجرية داخل الغدة الزعترية، فإنّ هذه الخلايا التائية ستعرض للموت المبرمج. الخلايا التي لا تتعرف نهائياً إلى مُعدّات التوافق النسيجي يتم القضاء عليها أيضاً. نسبة قليلة فقط (2-5%) من الخلايا التائية النامية التي ترتبط مع بروتينات مُعدّدة التوافق النسيجي وببتيدياتها ارتباطاً غير قوي تبقى، ويتم إطلاقها من الغدة الزعترية. هذه الخلايا سوف ترتبط مع مُعدّات التوافق النسيجي المُرتبطة بببتيدات غريبة بقوة كبيرة.

يُمكن أن تخرج الخلايا الليمفية التي استجابت لمولّدات الضد في العقد الليمفية من الشعيرات الدموية التي تُغذي العقد الليمفية، وتدخل إلى أنسجة العقد الليمفية. يُسبب هذا "انتفاخ العقد الليمفية" وهذا يُصاحب التهاب في بعض الأحيان، إذ يزداد حجم العقد الليمفية في المنطقة بسبب التّدفق الكبير للخلايا الليمفية. توجد بعض مولّدات الضد بشكل أساسي في الدم، أو في الدم والأنسجة معاً، ومثال ذلك، بكتيريا النيسيريا *Neisseria meningitidis*، التي تُسبب التهاب سحايا الدماغ القاتل (الفصل الـ 44). والاستجابة المناعية لمثل مولّدات الضد هذه تحدث في الطحال **Spleen**.

يتفرغ شريان الدم الذي يحمل الدم إلى الطحال هناك إلى شُرَيْتات عدة. ويتمّ التّعرف إلى مولّدات الضد التي تصل إلى أنسجة الطحال من قِبَل الخلايا البائية والتائية الموجودة في منطقة اللبّ الأبيض من الطحال، وهي المناطق المحيطة بالشُرَيْتات. وقد تنشّط الخلايا الليمفية في منطقة اللبّ الأبيض، كما يحدث في العقد الليمفية. الأجسام المُضادة وبعض الخلايا الليمفية التي نشّطت تخرج من الطحال عن طريق الوريد.

آخر الأعضاء الليمفية الثانوية المُهمّة هي الأنسجة الليمفية المُصاحبة للأنسجة المُخاطية **Mucosal-associated lymphoid tissue** التي تشمل اللوزتين، والزائدة الدودية، وعدداً كبيراً من الحويصلات الموجودة في الأنسجة الضامة تحت السطح الغشائية المُخاطية. تتكون هذه الحويصلات من خلايا ليمفية، وبشكل رئيس خلايا بائية وبعض الخلايا التائية، وبعض الخلايا المبتلعة. أي مولّد ضدّ يمرّ من خلال الأغشية المُخاطية سيقابل الخلايا الليمفية حالاً في هذه الحويصلات، وسيتمّ كبح أي تقدّم لمولّدات الضد هذه عند هذه النقطة.

إن تمكنت المخلوقات الغازية من تجنّب الدفّاعات المناعية غير النوعية في السطوح المُخاطية والدفّاعات النوعية للخلايا الليمفية في الأنسجة الليمفية المُصاحبة للأنسجة المُخاطية، فإنّها ستواجه فرصة أخرى للقضاء عليها عن طريق الاستجابات في الأعضاء الليمفية الثانوية.

الخاصة بالجسم الموجودة على سطوح مُعظم خلايا الجسم. وتُسمّى هذه البروتينات بروتينات مُعقد التوافق النسيجي **Major histocompatibility complex**. وسيتم التحدّث عنها بالتفصيل في الأجزاء اللاحقة من هذا الفصل. خلال عملية الاختيار في الغدة الزعترية، تتعرض الخلايا التائية لخلايا زعترية عدة، وجميعها تحمل بروتينات مُعقد التوافق النسيجي الذاتية، ومُرتبط بها قطع ببتيدية ذاتية على سطوحها. إذا ارتبطت مستقبلات أي خلية تائية بقوة بأي من بروتينات معقد التوافق النسيجي الذاتية، فإنّ هذه الخلية تُصبح متفاعلة ذاتياً، وتعرض للموت المبرمج (الاشكل 51-8 ب). في المقابل، إذا لم ترتبط مستقبلات الخلية التائية بأي من بروتينات معقد التوافق النسيجي إطلاقاً، فسيتم التخلّص منها أيضاً. تتجح نحو 5% فقط من مولّدات الخلايا التائية، التي تدخل إلى الغدة الزعترية، في هذا الانتقاء الصارم ذي المرحلتين، وتتجو من الموت المبرمج.

الأعضاء الليمفية الثانوية

إنّ موقع هذه الأعضاء الليمفية الثانوية يُشجع ترشيح مولّدات الضد التي تدخل من أي جزء من جسم الإنسان. تدخل بكتيريا مُلتصقة بشوكة دخلت الجلد، مثلاً، إلى الليمف المُحيط بالأنسجة. والليمف في النهاية سيعود إلى مجرى الدم من خلال سلسلة من الأوعية الليمفية (الفصل الـ 49). وفي الطريق، يُرشّح سائل الليمف في آلاف العُقد الليمفية، الموجودة بالقرب من الأوعية الليمفية (الاشكل 51-7).

يصبح كثير من الخلايا البائية والتائية الناضجة الساذجة التي دخلت إلى العقد الليمفية بعد خروجها من الأعضاء الليمفية الأولية، أو خلايا الذاكرة الموجودة هنا، نشطاً عند مُقابلته لمولّد الضد. الأجسام المُضادة المفززة عند تنشيط الخلايا البائية في العقد الليمفية، إضافة إلى النسل السلالي للخلايا البائية والتائية المنشّطة، تغادر العقدة الليمفية، وتدخل مجرى الدم عند عودة الليمف إلى الدم بالقرب من القلب.

تَطَوَّرَ شِكلان من المِناعة التَّكِيْفِيَّة

اعتقدَ مدة طويلة أن المِناعة التَّكِيْفِيَّة التي تتضمن القدرة على التَّفريق بين الأشياء الغريبة والأشياء الذاتية تطورت ذات مرة عند الفقريات. إنَّ نوع المِناعة التَّكِيْفِيَّة الذي سنتكلم عنه في هذا الفصل جاء من دراسة نوع من الأسماك الغضروفية (انظر الفصل الـ 35). نشأت هذه الفقريات منذ ما يقارب 450 مليون سنة.

لدى أسماك القرش والراي غدة زعترية وطحال، وتمتلك أسنجة ليمفية مُصاحبة للأنسجة المُخاطية. تشن هذه الحيوانات استجابة مناعية خلوية من خلال خلايا تائية عليها مُستقبلات خلوية، واستجابة مناعية سائلة من خلال خلايا بائية تُفرز بروتينات كروية مناعية. لقد ظهر نخاع العظم، حيث تتطور خلايا الدَّم، أول مرة في البرمائيات، إلا أن دوره الدقيق يختلف من نوع حيوانات إلى آخر. وظهرت العقد الليمفية أولاً في الطيور التي يختلف جهازها المناعي قليلاً عن الثدييات.

وقد تمَّ أخيراً اكتشاف شكل آخر من المِناعة التَّكِيْفِيَّة عند الأسماك عديمة الفكوك. هذا النُّظام لا يُوظف الخلايا التائية والبائية بمُستقبلاتها المميزة. بدلاً من ذلك، هناك خلية ليمفية لها مُستقبلات بروتينية مُؤلَّفة من تكرار متغير غني بالحمض الأميني ليوسين. ويبدو أن هذه البروتينات لها وظيفة تُشبه وظيفة البروتينات الكروية المناعية، لكن بهندسة بروتينية مُختلفة تماماً. إنَّ عدد مُستقبلات البروتينات

المُختلفة التي ينتجها هذا النُّظام يبدو مساوياً لعدد البروتينات الكروية المناعية المُحتملة. إنَّ توليد التنوع في النُّظامين يُظهر بعض التشابه حيث إنَّ مُستقبلات الخلايا الليمفية في الأسماك اللافكية أيضاً يُبنى بإعادة ترتيب DNA. إنَّ التركيب الوراثي للجينات ذات العلاقة هنا، وآلية إعادة الترتيب غير معروفة حالياً. من غير الواضح إن كان النُّظام الجديد لشكل المِناعة التَّكِيْفِيَّة موجوداً عند أسلاف الحبليات جميعها، أو أنه نشأ في الخط التطوري الذي أدى لنشوء الأسماك اللافكية. ومع الأخذ في الحسبان الفروق بين النُّظامين، فمن المُرجح أنَّهما يمثلان أحداً مُستقلة. إذا كان النوع الثاني من المِناعة التَّكِيْفِيَّة موجوداً في أسلاف الحبليات جميعها، فإنَّ بعض الأثر قد يبقى موجوداً في الفقريات الحديثة، بما فيها الإنسان.

ينتج نخاع العظم أنواع خلايا الدَّم والصفائح الدموية جميعها. الخلايا الليمفية يجب أن تكتسب مُستقبلاتها الخاصة، وتمر بمرحلة اختيار للتفاعل الذاتي في الأعضاء الليمفية الأولية. تخرج هذه الخلايا الليمفية البالغة والساذجة إلى مجرى الدَّم لتصل إلى الأعضاء الليمفية الثانوية، حيث يتم التقاط مولدات الضد، وحيث تتعرف الخلايا الليمفية إلى مولدات الضد الغريبة التي تجنبت الدفاعات المناعية اللا نوعية، وتستجيب لها.

4-51 الخلايا التائية: المِناعة الخلوية

تُوصف الخلايا التائية على أنَّها خلايا سامة للخلايا Cytotoxic cells أو خلايا مساعدة Helper T cells. ويُمكن تمييزها اعتماداً على العلامات التي تحملها على سطحها. الخلايا التائية السامة لها بروتين يُسمى CD8 على سطحها، ما يجعلها خلايا CD8+. أما الخلايا المُساعدة فلهيها بروتين CD4 على سطحها، ما يجعلها خلايا CD4+.

حتى يتم تنشيط كل من هذين النوعين من الخلايا التائية يجب أن تتعرف إلى قطع ببتيدية مُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي، لكن هذين النوعين من الخلايا يُمكن تمييزهما ب: (أ) التَّعرف إلى طوائف مُختلفة من معقد التوافق النسيجي التي لها توزيع خلوي مُحدَّد. (ب) الأدوار المتباينة للخلايا التائية بعد أن تم تنشيطها.

تحمل بروتينات معقد التوافق النسيجي

معلومات للتفريق بين الذات والغريب

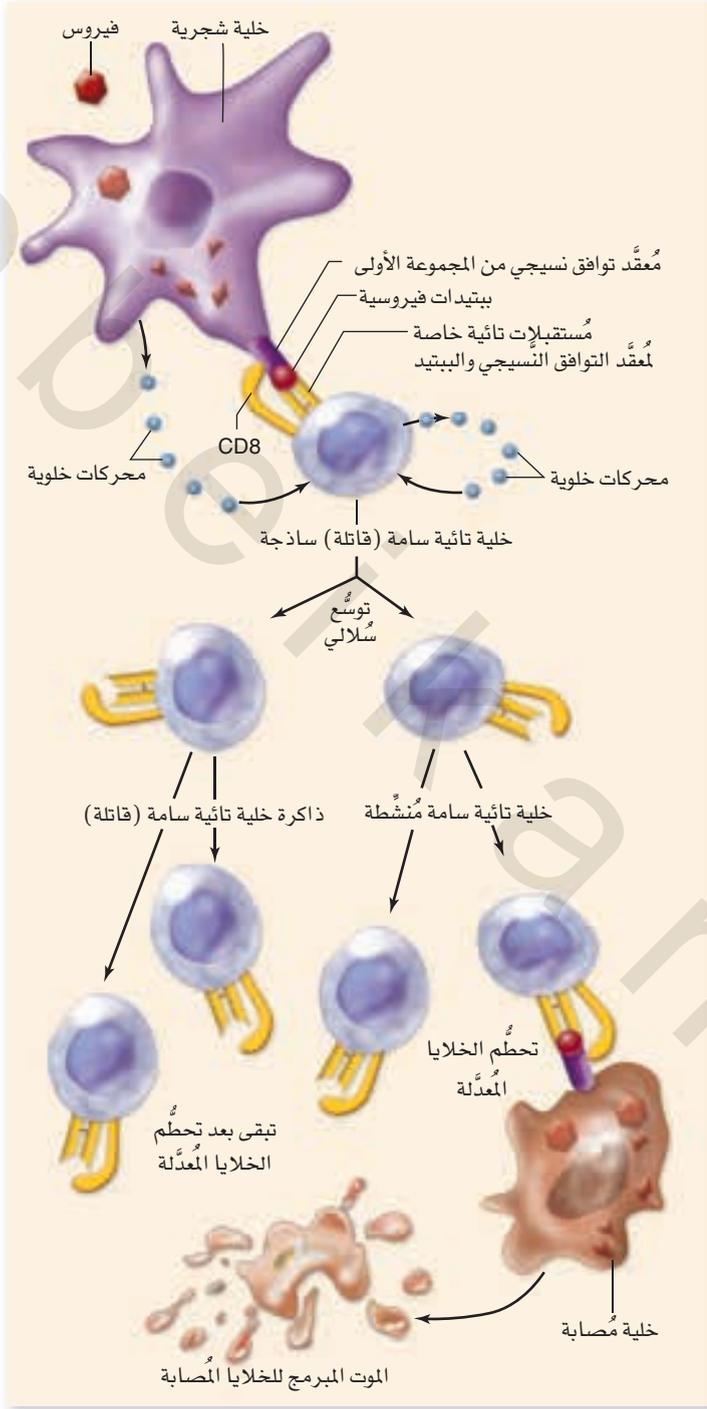
كما ناقشنا سابقاً، تُظهر مُعظم خلايا الفقريات بروتيناً سكرياً مُترجماً من شيفرة وراثية خاصة بمعقد التوافق النسيجي. في الإنسان، تُسمى هذه البروتينات مولدات ضد خلايا الدَّم البيضاء Human leukocyte antigens. وهي تُترجم إلى بروتينات متعددة الأشكال (لأنَّ هناك أليلات كثيرة). مثلاً، بروتينات مولدات ضد خلايا الدم البيضاء تُحدِّد جينات ذات تباين كبير جداً، فهناك نحو 500 جين مُتغاير تمَّ تحديدها لبعض البروتينات. لهذا نادراً ما تجد شخصين يحملان المجموعة نفسها من الجينات. لهذا، فإنَّ بروتينات مولدات ضد خلايا الدَّم

البيضاء تختلف من شخص إلى آخر، مثل بصمات الأصابع. تعمل بروتينات معقد التوافق النسيجي الموجودة على خلايا الأنسجة بوصفها علامات ذاتية تُمكن جهاز المِناعة، وخاصة خلاياها التائية، من التَّعرف إلى هذه الخلايا على أنها تعود للذات (ليست غريبة)، وهذه هي القدرة على التمييز بين الذات والغريب.

هناك مجموعتان من بروتينات معقد التوافق النسيجي: المجموعة الأولى Class I موجودة على كل خلية ذات نواة في الجسم. أما المجموعة الثانية class II، فهي موجودة فقط على الخلايا المشهورة لمولد الضد Antigen – presenting cells (إضافة إلى بروتينات المجموعة الأولى أيضاً)؛ هذه الخلايا تشمل الخلايا المبتلعة، والخلايا البائية، والخلايا الشجرية (الجدول 51-2). تستجيب الخلايا التائية السامة للسلاسل الببتيدية المُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي -1، وتستجيب الخلايا التائية المُساعدة للسلاسل الببتيدية المُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي -2. في مُعظم الوقت، تكون السلاسل الببتيدية المُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي مُشتقة من بروتينات ذاتية من خلايا الشخص ذاته. لهذا السبب، كان من المهم انتقاء الخلايا التائية في أثناء وجودها في الغدة الزعترية حتى يتم التخلُّص من تلك الخلايا التي ترتبط بقوة ببروتينات الذات المُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي. بهذه الطريقة، فإنَّ الخلايا التائية يتمَّ تنشيطها فقط -خارج الأعضاء الليمفية الأولية التي تطورت فيها، وهي تتنشط إذا اجتمعت بسلسلة ببتيدية لبروتين غريب على بروتينات معقد التوافق النسيجي - مثلاً، في حالة العدوى الفيروسية أو السرطان.

تعرُّف الخلايا الليمفية إلى مولد الضد		الجدول 51-2	
تتعرف إلى المُحدِّدات الذاتية أو التي على شكل دقات لمولد ضد مُعين.	تتعرف إلى الببتيدات المُرتبطة مع بروتينات معقد التوافق النسيجي الذاتي.	تتعرف إلى المُحدِّدات الذاتية أو التي على شكل دقات لمولد ضد مُعين.	تتعرف إلى الببتيدات المُرتبطة مع بروتينات معقد التوافق النسيجي الذاتي.
نعم	لا	لا	نعم
الخلايا البائية	لا	نعم	لا
الخلايا التائية المُساعدة (CD4+)	لا	نعم	لا
الخلايا التائية السامة (القاتلة) (CD8+)	لا	نعم	لا

تقضي الخلايا التائية السامة على الخلايا السرطانية والخلايا المصابة بالفيروسات



(الشكل 51-9)

الخلايا التائية السامة (القاتلة) تحت الموت المبرمج لخلايا "الذات المتغيرة". يتم تنشيط الخلايا التائية السامة إذا تعرفت مستقبلات خلايا تائية إلى ببتيدات غريبة مرتبطة مع مُعقد التوافق النسيجي الذاتي - I على الخلايا الشجرية الموجودة داخل الأعضاء الليمفية الثانوية. ينتج عن هذا التنشيط نشوء سلالة من الخلايا السامة النشطة وخلايا الذاكرة. تحت السلالة الجديدة من الخلايا التائية السامة على الموت المبرمج لأي خلية (خارج نطاق الأعضاء الليمفية الثانوية) تُظهر على سطحها الببتيدات الغريبة المرتبطة بمُعقد التوافق النسيجي - I نفسها. وهذه غالباً خلايا تكون مُصابة بالفيروسات، أو أنها خلية سرطانية.

إن الخلايا التائية السامة المُنشّطة تتعرف إلى "الخلايا الذاتية المتحولة"، خاصة تلك الخلايا التي أصيبت بالفيروسات أو الخلايا السرطانية. تتعرف المُستقبلات الخاصة الموجودة على سطح الخلايا التائية السامة إلى السلاسل الببتيدية لمولدات الضد الذاتية المُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي - I. يتم إنتاج السلاسل الببتيدية لمولدات الضد الذاتية داخل سيتوسول الخلية، ثم تُضخ عن طريق بروتينات نقل خاصة إلى داخل الشبكة الأندوبلازمية الخشنة، حيث تُصبح مُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي - I. ثم تُكمل طريقها من خلال الغشاء البلازمي لتتموضع على سطح الخلية.

قد يكون مولد الضد المنتج داخلياً "بروتيناً ذاتياً"، أو قد يكون بروتيناً لفيروس تم إنتاجه في الخلية، أو بروتيناً غير طبيعي أنتجته خلية سرطانية. تستجيب الخلية التائية السامة فقط للسلاسل الببتيدية لهذه البروتينات غير العادية المُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي - I. يحدث تنشيط الخلايا التائية في الأعضاء الليمفية الثانوية، كما وضعنا سابقاً. في العقد الليمفية، مثلاً، تلتقي الخلايا التائية بالخلايا المُشهرة لمولد الضد. على وجه خاص، تقوم الخلايا الشجرية عادة بتقديم مولدات الضد التي تُنشّط الخلايا التائية السامة.

حيث إن أنواع الفيروسات جميعها لا تستطيع أن تُصيب الخلايا الشجرية، فيجب على الخلايا الشجرية أن تبتلع الفيروسات أو الخلايا السرطانية، ومن ثم، ومن خلال عملية تُسمى الإظهار التقاطعي، تضع سلاسل ببتيدية من الخلية السرطانية أو من الفيروس مع بروتينات معقد التوافق النسيجي - I. إن ارتباط الخلايا التائية السامة من خلال ارتباط مُستقبلاتها الخاصة وبروتينات CD8 مع الخلية الشجرية يحث التوسع السلالي للخلايا التائية السامة، لإنتاج عدد كبير من الخلايا التائية السامة المُنشّطة وخلايا الذاكرة السامة (الشكل 51-9). بعد ذلك تجري الخلايا التائية السامة المُنشّطة في الدم إلى مناطق الجسم جميعها، حيث ترتبط مع "الهدف" وهو أي خلية تظهر على سطحها سلاسل ببتيدية غريبة مُرتبطة ببروتينات معقد التوافق النسيجي - I (الشكل 51-10).

يتم حت الموت المبرمج للخلية الهدف بطريقة تُشبه الآلية التي تستعملها القاتلات الطبيعية؛ فالخلية التائية السامة تُفرز بروتينات ثاقبة تعمل على إحداث ثقب في غشاء الخلية المصابة؛ وتدخل الأنزيمات الخاصة التي تُسبب بدورها الموت الخلوي للخلية الهدف.

تُفرز الخلايا التائية المُساعدة بروتينات لتوجيه الاستجابة المناعية

تُفرز الخلايا التائية المُساعدة بروتينات ذات وزن جزيئي خفيف تُسمى المحركات الخلوية Cytokines. هناك أنواع عدة من المحركات الخلوية أصبحت معروفة، معظمها، وليس كلها تُفرزها الخلايا التائية المُساعدة. ترتبط هذه المحركات الخلوية بمُستقبلات خاصة على أغشية كثير من الخلايا الأخرى، وبشكل خاص، ولكن غير حصري، خلايا الجهاز المناعي. عند ارتباطها، تبدأ مسارات ترميز في هذه الخلايا لتنشيطها وحثها على التمايز.

لأن المحركات الخلوية ذات فعالية كبيرة جداً، يتم إفرازها عادةً بكميات قليلة جداً، مع عدد قليل من الاستثناءات، بحيث لا ترتبط إلا مع الخلايا المجاورة فقط. إن الإنترلوكين - 1 هو الاستثناء؛ لأنه ينتقل إلى أماكن بعيدة، ويصل إلى غدة تحت المهاد لحث استجابة الحمى. هناك أنواع من الخلايا التائية المُساعدة تُفرز محركات خلوية خاصة لمُختلف مستقبلات الخلايا، لكن الخلايا التائية المُساعدة، والمحركات الخلوية التي تُفرزها لها الدور الأكبر في تحديد إن كانت الاستجابة المناعية ستكون خلوية أم سائلة.

الذاكرة المُساعدة، وجميعها تمتلك مُستقبلات مولد ضد مُتشابهة. مُعظم الخلايا الفاعلة تُغادر العَضو الليمفي، وتسير في مجرى الدَّم إلى سائر أنحاء الجسم.

الخلايا التائية هي المسؤولة عن رفض الأعضاء المنقولة

عندما تُقابل الخلايا التائية بروتينات معقد توافق نسيجي غير ذاتي (غريب) موجودة على خلايا الأنسجة المنقولة من شخص إلى آخر، مثل الكلى، فإنَّ مستقبلات مولدات الضد عند كثير من الخلايا التائية يُمكن أن ترتبط بروابط ضعيفة مع هذه المُعقدات. وهذا ببساطة حالة التفاعلية المتقاطعة. إنَّ شكل بروتينات معقد التوافق النسيجي غير الذاتي يُشبه بما يكفي بروتينات معقد التوافق النسيجي الذاتي المُرتبط مع السلاسل الببتيدية. النتيجة أنَّ الخلايا التائية ترتبط بخلايا الأنسجة الغريبة.

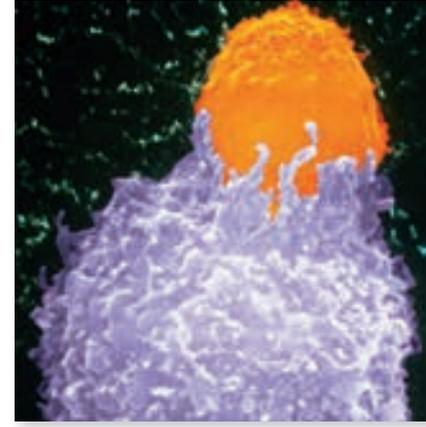
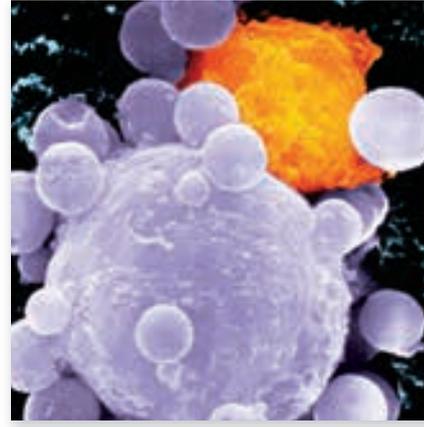
مع أنَّ التفاعل بين مستقبلات الخلايا التائية وببتيدات بروتينات معقد التوافق النسيجي ضعيفة نسبياً إلا أنَّ ارتباطات كثيرة تحدث بين خلية تائية واحدة وخلية مزروعة واحدة بسبب الكثافة الكبيرة لبروتينات معقد التوافق النسيجي الموجودة على سطوح الخلايا. وهذا يُشجّع تنشيط الخلايا التائية لمهاجمة النسيج المزروع. وبسبب الأساس الوراثي لبروتينات معقد التوافق النسيجي، كلما كان الأشخاص أقرب وراثياً، قلَّ تنوع بروتينات معقد التوافق النسيجي بينهما، وهذا يُعطي احتمالاً أكبر لأن يتحمل جسم أحدهم أنسجةً مزروعة من الآخر. نتيجة لذلك، يتم عادة الاستعانة بالأقرب للتبرع بالكلى لمرضى قريب، ويُجرى فحص مُطابقة أنسجة لمعرفة مدى مُطابقة الأنسجة بين الشخصين.

تستعمل أدوية عدة لتثبيط جهاز المناعة وكبحه؛ كي لا يرفض الأعضاء المزروعة؛ ومُعظم الأشخاص الذين يُنقل لهم أعضاء من أشخاص أُسجتهم غير مُطابقة يتناولون باستمرار بعض هذه الأدوية ببقية حياتهم. من الأدوية الفعّالة المعروفة في هذا المجال السيكلوسبورين الذي يمنع تنشيط الخلايا الليمفية.

تُفرز أنواع عدة من الخلايا المناعية المحركات الخلوية (السيطوكاينات)

إضافة إلى الخلايا التائية المُساعدة، هناك أنواع خلايا عدة أُخرى تُفرز المحركات الخلوية، ولكن بنظام دقيق. فمثلاً، الخلايا المبتلعة التي تُنشط بابتلاع مولد الضد أو بارتباطها ببعض مكونات البكتيريا تُفرز محركات خلوية مثل الإنترلوكين-2، الذي يُمكن أن يرتبط بالخلايا التائية المُساعدة لرفع مستوى نشاطها. وقد تُفرز الخلايا المبتلعة أيضاً محركات خلوية أُخرى، مثل عامل النخر السرطاني الذي يرتبط بالأوعية الدموية لحث توسعتها محلياً أو على نطاق واسع.

تستجيب الخلايا التائية لببتيدات من مولدات ضد غريبة ظاهرة على بروتينات معقد التوافق النسيجي. تحث الخلايا التائية السامة المُنشطة عملية الموت المبرمج لخلايا الذات المُتحولة، مثل الخلايا السرطانية، والخلايا المُصابة بالفيروسات، أما الخلايا التائية المُساعدة فتُفرز محركات خلوية تحث على الاستجابة المناعية الخلوية أو السائلة.



ب.

أ.

الشكل 51-10

الخلايا التائية السامة (القاتلة) تقضي على الخلايا السرطانية. أ. خلية تائية سامة (باللون البرتقالي) تُصادف خلية سرطانية (باللون الأرجواني). ب. تعرّف الخلية التائية إلى الخلية السرطانية "الذاتية المُتحولة"، فتحدث عملية الموت المبرمج للخلية السرطانية.

تستجيب الخلايا التائية المُساعدة لمولدات الضد الخارجية التي وصلت إلى خلية إظهار مولد الضد. تكتسب الخلايا المبتلعة أو الخلية الشجرية مولدات الضد عن طريق الابتلاع أو الإدخال الخلوي، أما الخلايا البائية فعن طريق الابتلاع الخلوي المعتمد على المُستقبلات. عندما تدخل مولدات الضد هذه إلى الخلية، فإنها تتحلل بالأحماض العالية للجسيم المبتلع / الجسم الحال. ثم ترتبط سلاسل ببتيدية من مولد الضد هذا مع بروتينات معقد التوافق النسيجي - 2 في بعض الجسيمات المبتلعة، ثم تُحمل هذه السلاسل الببتيدية وبروتينات معقد التوافق النسيجي - 2 المُرتبطة بها، ويتم إظهارها على سطح الخلية المشهورة لمولد الضد. تُقابل الخلايا التائية المُساعدة هذه الخلايا المشهورة لمولد الضد داخل الأعضاء الليمفية الثانوية، وترتبط بها. يرتبط أيضاً البروتين CD4 للتائية أيضاً بمناطق خاصة من بروتينات معقد التوافق النسيجي - 2.

تُظهر الخلايا التائية المُساعدة الساذجة بروتيماً يُسمى CD28 الذي يجب أن يرتبط مع بروتين يسمى B7 إذا كانت الخلية التائية يجب أن تُنشط. يوجد البروتين B7 فقط على الخلايا المشهورة لمولد الضد، ويكون تركيزه أكبر ما يُمكن عند الخلايا الشجرية. يضمن هذا المُتطلب أن الخلية التائية المُساعدة تُنشط عند الحاجة فقط؛ وهذا التُنظيم الدقيق ضروري بسبب الفاعلية الشديدة للمحركات الخلوية التي تُفرزها.

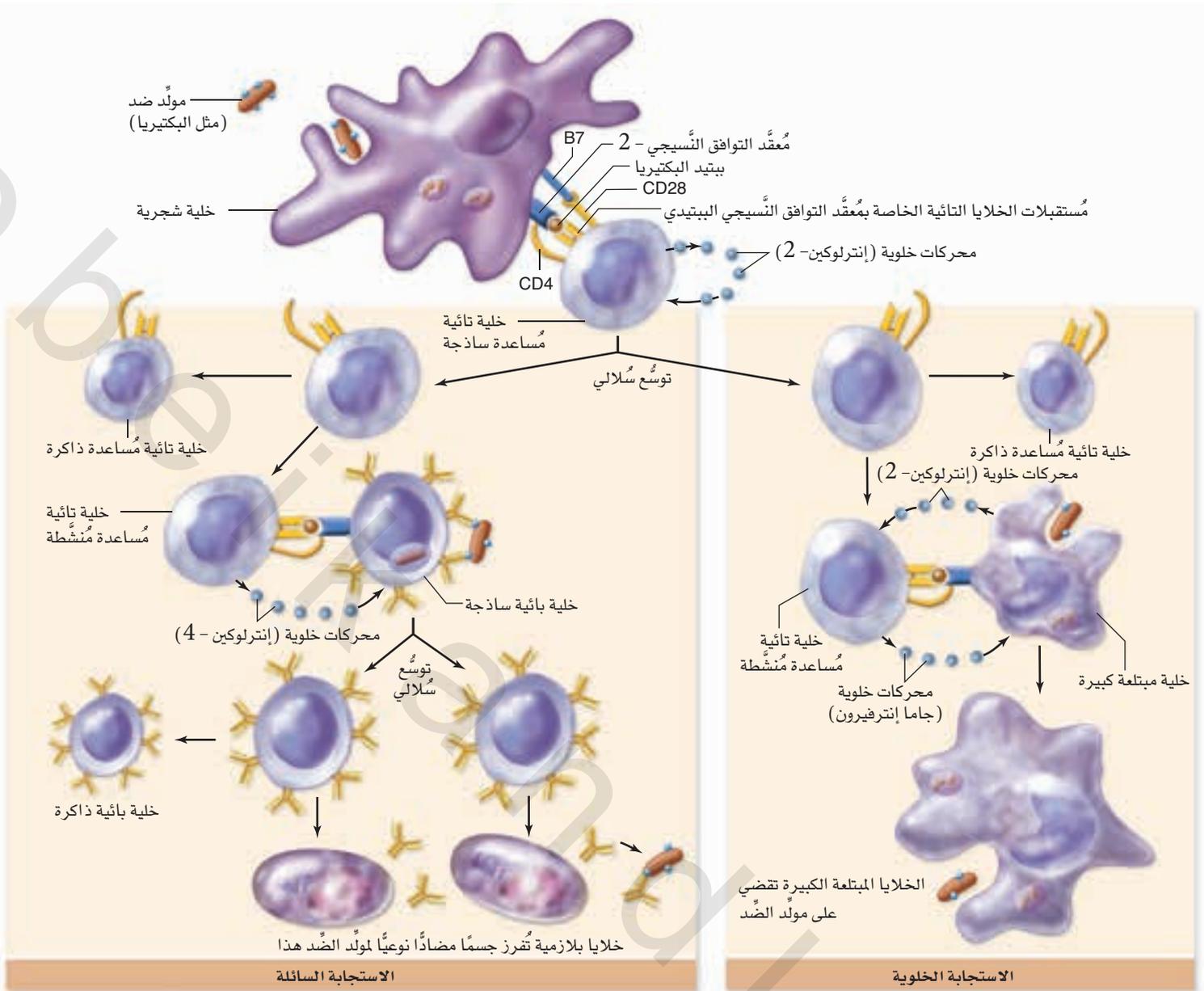
وكما هو الحال مع الخلايا التائية السامة، فإن الخلية التائية المُساعدة النشطة تقسم لتُعطي سلالة من الخلايا التائية المُساعدة بما فيها الخلايا الفاعلة وخلايا

الخلايا البائية: المناعة السائلة وإنتاج الأجسام المضادة

5-51

البائية الساذجة في الأعضاء الليمفية الثانوية مولدات الضد. عندما يرتبط جزيء البروتين الكروي المناعي على الخلية البائية مع مُحدّد ما لمولد الضد، وتُستقبل الخلية البائية إشارات أُخرى ضرورية، خاصة المحركات الخلوية التي تُفرزها

إنَّ مستقبلات الخلية البائية لمولدات الضد جزيئات كروية مناعية موجودة بوصفها بروتيماً مُتكاملاً على الغشاء البلازمي. كما ذكرنا سابقاً، تحمل كل خلية بائية نحو مئة ألف بروتين كروي مناعي مُطابقة النوعية لمُحدّد ما لمولد الضد. تُقابل الخلايا



الشكل 51-11

تُفرز الخلايا التائية المساعدة محركات خلوية لحث استجابة المناعة الخلوية أو السائلة. تُنشَّط الخلايا التائية المساعدة الساذجة أولاً عن طريق مُستقبلات خلايا تائية مُرتبطة مع ببتيدات غريبة ظاهرة على الخلايا الشجرية. ينتج عن هذا التَنشيط توسُّع سلالة هذه الخلايا وتمايزها إلى خلايا ذاكرة، وخلايا تائية مساعدة نشطة. تحت الخلايا التائية المساعدة الاستجابة المناعية السائلة، عندما تلاحظ مولد الضد نفسه ظاهراً على الخلايا البائية. المحركات الخلوية مثل إنترلوكين-4 المفرز من الخلايا التائية المساعدة تُنشَّط الخلايا البائية، منتجة خلايا ذاكرة، وخلايا بلازمية تُفرز الأجسام المضادة ضد مولد الضد. الخلايا التائية المساعدة تُفرز أيضاً جاما-إنترفيرون الذي يحث الخلايا ذات العلاقة بالاستجابة الخلوية، مثل الخلايا المبتلعة الكبيرة كما ترى هنا. تُفرز المبتلعة الكبيرة محركات خلوية أخرى تحت الخلايا التائية المساعدة.

عندما تقوم البروتينات الكروية المناعية بتغليف مولد الضد، فإنَّ عمليات خلوية أخرى يُمكن أن تُفعل للتخلص من مولد الضد. إنَّ المناعة لكوليرا الطيور التي لاحظها العالمٌ باستور في الدجاج نتجت عن مثل هذه الأجسام المضادة، وللوجود المُستمر لسلسلة الخلايا البائية التي أنتجت.

يُظهر تركيب البروتينات الكروية المناعية (الأجسام المضادة) مناطق متغيرة وأخرى ثابتة

يتكون كلُّ جزيء كروي مناعى من سلسلتين قصيرتين مُتساويتين تُسمَّيان السلاسل الخفيفة Light chains وسلسلتين ببتيديتين أطول يُطلق عليهما السلاسل

الخلايا التائية المساعدة، فإنَّ الخلية البائية تُصبح نشطة، وتبدأ في الانقسام والتحول إلى خلايا بلازمية وخلايا ذاكرة (الشكل 51-11).

كلُّ خلية بائية بلازمية هي مصنع مُصغَّر لإنتاج الأجسام المضادة ذات النوعية المُحدَّدة مثل الأجسام المضادة التي تحملها الخلية البائية الأم على سطحها. تدخل هذه الأجسام المضادة إلى سائل الليمف، ثم إلى مجرى الدم والسائل بين الخلوي، وترتبط بالمُحدِّدات الخاصة لمولد الضد أينما قابلته في الجسم. يُمكن أن يكون لمولد الضد الواحد أصناف عدة من المُحدِّدات. لهذا، فإنَّ خلية بائية مُختلفة تتعرف إلى مُحدِّد مُختلف لمولد الضد نفسه.

الثقيلة Heavy chains (الشكل 51-12). ترتبط السلاسل الأربعة في الجزيء الكروي المناعي ببعضها بروابط كبريتية ثنائية تشكل الحرف Y باللغة الإنجليزية (الشكل 51-12 أ). كل "ذراع" من الجزيء يُطلق عليه منطقة Fab، في حين يسمّى "الجذع الرئيس" للجزيء المنطقة الثابتة F_c (الشكل 51-12 ب).

نوعية الأجسام المضادة: المنطقة المتغيرة

عند مقارنة ترتيب الأحماض الأمينية لبروتينات كروية عدة مناعية مختلفة، ظهر أنّ تخصص أو تميّز البروتين الكروي المناعي لمُحدّد ما لمولّد الضدّ يكمن في ترتيب الأحماض الأمينية الطرفية في المنطقة المتغيرة. هذا النصف من المنطقة المتغيرة يحتوي تعاقباً للأحماض الأمينية يختلف من بروتين كروي مناعي إلى آخر، لذلك أطلق عليه **المنطقة المتغيرة Variable region**. السلاسل الخفيفة والثقيلة في هذه المنطقة لها منطقة متغيرة.

إنّ ترتيب باقي الأحماض الأمينية في الجزيء الكروي المناعي ثابت نسبياً بين جزيء وآخر، لهذا يُطلق على هذه المنطقة **المنطقة الثابتة Constant region** (الشكل 51-12 ج). السلاسل الخفيفة والثقيلة لها مناطق ثابتة. يُظهر التحليل الدقيق أنّ للمنطقة الثابتة للسلسلة الخفيفة للجزيء الكروي

المناعي ترتيبين مختلفين، أُطلق عليهما كابا (κ) ولامدا (λ)، ولهما تقريباً الوظيفة نفسها. أما المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة فتتألف من خمسة أنظمة مختلفة في الترتيب، أُطلق عليها ميو (μ)، ودلتا (δ)، وجاما (γ)، وألفا (α)، وإبسولون (ϵ). عندما يرتبط كل من هذه السلاسل الثقيلة الخمس مع أي من النوعين من السلاسل الخفيفة، ينشأ نوع معين من البروتينات الكروية المناعية، النوعين من السلاسل الخفيفة، ينشأ نوع معين من البروتينات الكروية المناعية، على التوالي. IgE ، IgA ، IgG ، IgD ، IgM .

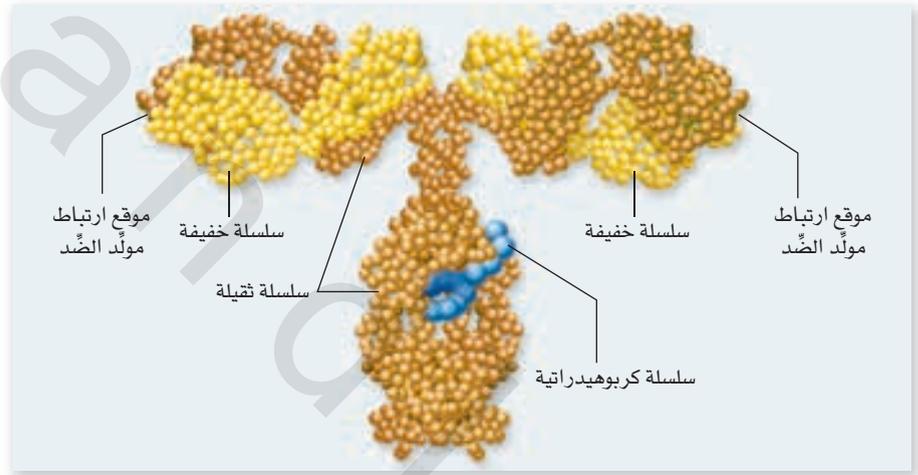
ارتباط الجسم مع مولّد الضدّ

الأقسام المتغيرة للسلاسل الثقيلة والخفيفة تتشبي معاً، وتُشكل ما يُشبه الشقّ، وهو **موقع ارتباط مولّد الضدّ Antigen binding site** (الشكل 51-12). إنّ حجم موقع ارتباط مولّد الضدّ وشكله، والأحماض الأمينية التي تغطي السطح، تُحدّد نوعية كل بروتين كروي مناعي لمُحدّد مولّد الضدّ.

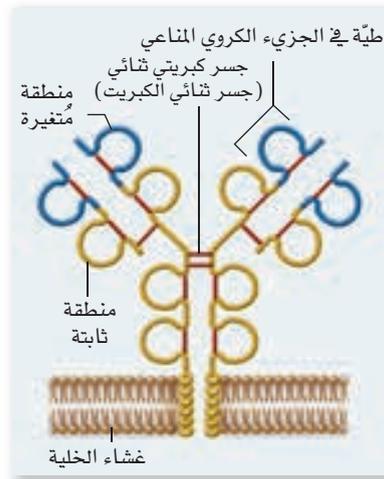
ولأنّ كل بروتين كروي مناعي مكوّن من نصفين متماثلين، فإنّ كل بروتين كروي مناعي يستطيع الارتباط مع مُحددين متماثلين، إما على مولّد الضدّ نفسه، أو على مولّدَي ضدّ. تسمح هذه القدرة على الارتباط مع مُحددين بتكوين مُعدّات الضدّ-مولّد الضدّ (الشكل 51-13 أ).

الشكل 51-12

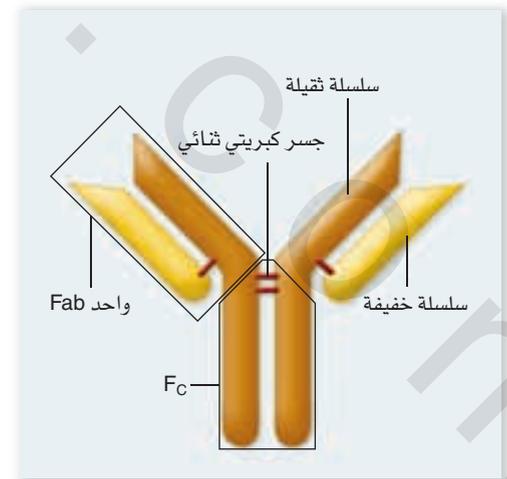
شكل الجزيء الكروي المناعي. أ. في هذا التمثيل الجزيئي للجزيء الكروي المناعي، كل حمض أميني في البروتين مُمثل بكرة صغيرة. يتألف الجزيء من سلسلتين ثقيلتين (اللون البنّي) وسلسلتين خفيفتين (اللون الأصفر). تلتف السلاسل الأربع على بعضها لتُغطي الشكل Y، بحيث تكون هناك منطقتان مُتماثلتان للتعرف إلى مولّد الضدّ على ذراعي الشكل Y، أي منطقة Fab، ومنطقة الساق، أو منطقة F_c . منطقتا Fab مُرتبطتان بـ F_c عن طريق مفصل مرن. ب. رسم توضيحي وصفي للجزيء الكروي المناعي يُظهر السلاسل الثقيلة (البنّي) والسلاسل الخفيفة (الأصفر) كعصي. النصفان المُتشابهان للجزيء مُرتبطان بروابط كبريتية ثنائية (الأحمر) كما ترتبط السلسلة الخفيفة بالثقيلة لكل نصف. ج. يظهر هنا الجزيء الكروي المناعي بوصفه بروتيناً غشائياً. هذا التقليد يُلقي الضوء على تركيب المجال للسلاسل الثقيلة والخفيفة. كل سلسلة مُرتبة على شكل مجالات مُتتالية، طول كل منها نحو 110 أحماض أمينية، وتتضمن ما يُسمّى طية الجزيء الكروي المناعي. مجالات الطّي هذه مُمثلة على شكل حلقات. الشكل الكروي لهذا المجال يتمّ المُحافظة عليه بروابط كبريتية ثنائية (الأحمر). النهايات الأمينية لكل قطعة Fab هي قسم مُتغير (أزرق) وهي التي ترتبط بالمُحدّد، أما باقي الجزء فهو القسم الثابت.



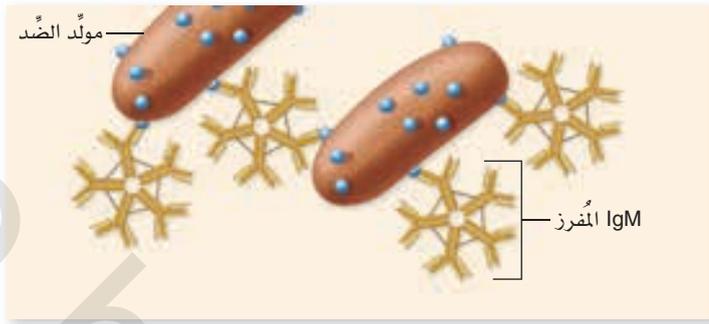
أ.



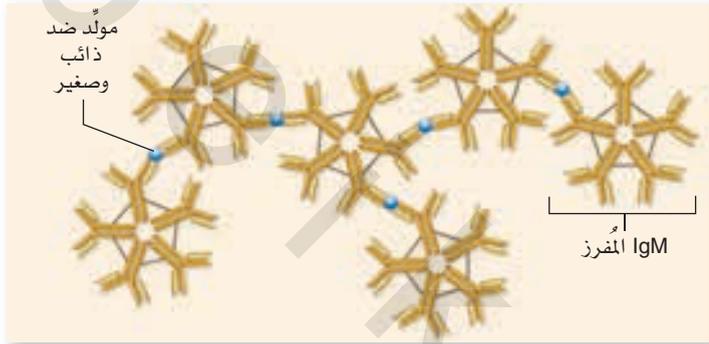
ج.



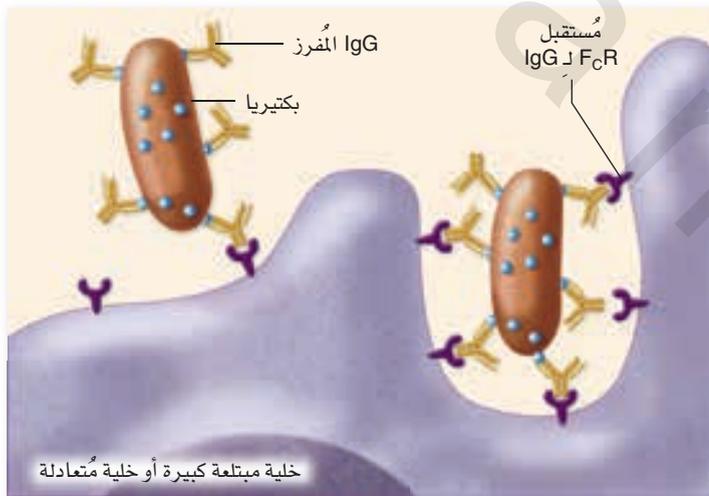
ب.



أ.



ب.



ج.

الشكل 51-13

ارتباط الجسم المضاد بمولد الضد قد يُسبب التُّخثر، أو الترسيب، أو معادلة مولد الضد. أ. ارتباط الجسم المضاد IgM المُفرز مع مولد ضد عضوي كبير يؤدي إلى تراكم مولد الضد أو تخثره. ب. ارتباط الجسم المضاد IgM المُفرز بمولدات ضد صغيرة ذائبة يؤدي إلى ترسبها. ارتباط الجسم المضاد المُفرز IgG، أيضاً يُخثر، ويرسب مولد الضد بسبب تركيزه الكبير، الذي يصل إلى 75% في البلازما. لكن IgG لا يرسب بكفاءة IgM نفسها؛ لأن الأخير خماسي الشكل. ج. الجسم المضاد IgG المُفرز يُسبب مُعادلة، أو يغلف، مولد الضد، ويثبط عملية ارتباطه مع العائل. الخلايا المبتلعة الكبيرة والخلايا المُعادلة التي تمتلك مُستقبلات Fc للجسم المضاد IgG يُمكنها الارتباط بمُعقد الجسم المضاد - مولد الضد، ومن ثم ابتلاعه والتخلص منه.

وظائف مجموعات الأجسام المُضادة: القسم الثابت

مع أن نوعية كل بروتين كروي مناعي يُحددها القسم المتغير، إلا أن وظيفة الجزيء الكروي المناعي تعتمد على مجموعته التي تحدها السلاسل الثقيلة للقسم الثابت، وخاصة منطقة (Fc) من القسم الثابت.

هناك خلايا عدّة لها مُستقبلات لمنطقة (Fc) ترتبط مع منطقة (Fc) لمجموعة خاصة من البروتينات الكروية المناعية. لهذا، عندما يرتبط البروتين الكروي المناعي بمولد ضد عن طريق منطقة الارتباط بمولد الضد، فإنّ خلية أخرى، كالخلية المبتلعة، يُمكن أن تقترب من مولد الضد بالارتباط بمنطقة (Fc) للجزيء الكروي المناعي (الشكل 51-13 ج). يُمكن أن يُنشط هذا الارتباط بين معقد الجسم المضاد ومولد الضد بمستقبلات Fc، هذه الخلايا أيضاً. بهذه الطريقة، فإنّ بروتيناً كروياً مناعياً خاصاً يُمكن أن يحث الارتباط غير النوعي للخلايا مع مولد الضد، ما ينتج عنه التخلص من مولد الضد.

المجموعات الخمس للبروتينات الكروية المناعية لها وظائف مختلفة

صُنفت المجموعات الخمس من الأجسام المُضادة وفق ترتيب الأحماض الأمينية في القسم الثابت من السلاسل الثقيلة. لكل من هذه المجموعات الخمس طريقة مختلفة لحماية المخلوق. إن صفات هذه المجموعات المختلفة تم تلخيصها في الجدول (51-3) وسيتم شرحها فيما يأتي.

تذكر أنّ الأجسام المُضادة لا تقتل الأجسام المهاجمة مباشرة، لكنها، تسبب في تحطيمها، والتخلص منها بالتأشير عليها لقتلها من قبل خلايا أخرى غير مُخصصة، أو من خلال تنشيط النظام المتمم.

يعمل الجسم المضاد IgM بوصفه مستقبلاً على سطوح الخلايا البائية الساذجة جميعها، وهو أول نوع من الأجسام المُضادة يتم إفرازه خلال الاستجابة المناعية. ومع أنّ الجسم المضاد IgM على غشاء الخلايا البائية على شكل أحادي، إلا أنه يتم إفرازه على شكل خماسي (مكوّن من خمس وحدات) ووزنها نحو 900,000 كيلو دالتون. إن حجمها الكبير يحدد وجودها في الجهاز الدوري فقط، ولكن شكلها الخماسي يعني أنها فعالة جداً في تفعيل تخثر مولدات الضد كبيرة الحجم (الشكل 51-13 أ) وترسيب مولدات الضد الذائبة (الشكل 51-13 ب). إن ارتباط الجسم المضاد IgM بمولد الضد يُنشط أيضاً بروتينات النظام المتمم التي يُسبب إطلاقها ارتباط بعض بروتينات المتمم بمنطقة Fc على جزيء IgM.

يوجد الجسم المضاد IgD أيضاً مع الجسم المضاد IgM، على سطح الخلايا التائية غير الناضجة الساذجة. يُمكن أن تُنشط هذه البائيات بالارتباط العرضي بين جزيئين من IgD، مع أنه في الظروف العادية لا تُفرز هذه الخلايا هذه المجموعة من الأجسام المُضادة. عند تنشيط الخلايا البائية، يزول الجسم المضاد IgD من على سطحها. ولا تزال الوظائف الأخرى للضد IgD غير مفهومة جيداً.

الجسم المضاد IgG هو الجسم المضاد الرئيس الموجود في الدم ومُعظم الأنسجة، ويشكل ما نسبته 75% من الأجسام المُضادة في بلازما الدم. إنه الجسم المضاد الأكثر شيوعاً الذي تُنتجه الخلايا في الاستجابة المناعية الثانوية (عند التعرض لمولد الضد مرة ثانية). يُمكن أن يرتبط الجسم المضاد IgG مع مولد الضد بكميات كبيرة، تجعل مولد الضد - الفيروس، أو البكتيريا، أو سموم البكتيريا - يبدو مشلولاً، أي إنه لا يستطيع الارتباط نهائياً مع العائل. للخلايا المبتلعة والمُعادلة مُستقبلات Fc ترتبط بالجسم المضاد IgG المرتبط بمولد الضد، وبهذه الطريقة فإن ارتباط IgG أو تغليفه لمولد الضد يُسرّع عملية إزالة مولدات الضد بالبلعمة.

(الشكل 51-13 ج). الجسم المضاد IgG مهم في إعطاء المناعة السلبية للجنين؛ لأنه يستطيع الانتقال من الأم إلى الجنين عن طريق المشيمة. أخيراً، يستطيع IgG أيضاً تنشيط بروتينات النظام المتمم، ولكن ليس بكفاءة الجسم المضاد IgM، للتخلص من مسببات المرض.

الجسم المضاد IgA هو الجسم المضاد الرئيس في الإفرازات الخارجية، مثل اللعاب، والدموع، والمخاط الذي يبطن ممرات الجهاز الهضمي، وممرات الهواء في الجهاز التنفسي، والممرات البولية التناسلية. يؤدي الجسم المضاد IgA دوراً رئيساً في حماية هذه السطوح؛ وهو عادة يُفرز على شكل ثنائي (مكون من جزأين). تُفرز الخلايا الليمفية المُصاحبة للأنسجة المُخاطية، الواقعة تحت سطح المخاطية، الجسم المضاد IgA الذي يخترق الخلايا الطلائية إلى الممرات؛ حيث يرتبط ويشل مولدات الضد. إضافة إلى ذلك، فإن أي مُسبب للمرض يخترق السطوح المُخاطية سوف يرتبط بالجسم المضاد IgA لأن هناك خلايا تُفرزه في الجيوب تحت هذه السطوح. ويستطيع الجسم المضاد IgA؛ المُرتبط بمولد الضد أن يخترق بين الخلايا الطلائية إلى جوف الممرات، حاملاً معه مولد الضد المُسبب للمرض، الذي سيتمُّ التخلُّص منه بالاستجابة المناعية اللانوعية. يُعطي الجسم المضاد IgA مناعة سلبية للطفل الرضيع؛ لأن الأم تُفرزه مع الحليب.

يوجد **الجسم المضاد IgE** بتركيز قليل في بلازما الدم. وعند إفرازه، يرتبط معظمه بالخلايا الصارية والخلايا القاعدية التي تتعرف إلى منطفة F_c من هذا الجسم المضاد. وكما سيُضح لاحقاً، فإن ارتباط بعض مولدات الضد غير الضارة مع جزيء IgE المُرتبط مع الخلايا الصارية، والخلايا القاعدية يُنتج عنه أعراض الحساسية، مثل سيلان الأنف، وحكة العينين، والحمى. يتمُّ إفراز الجسم المضاد IgE في العادة استجابة للعدوى بالديدان الطفيلية. في هذه الحالة، يرتبط الجسم المضاد IgE المُفرز مع المُحدِّد على الديدان، ثم تتم ملاحظته من قبل مستقبلات F_c على الخلايا الحمضية. تقتل الخلايا الحمضية عادةً الديدان بإفراز أنزيمات هاضمة تدخل من خلال ثقوب صغيرة يتمُّ إحداثها في سطح الدودة.

يُعزى سبب تنوع البروتينات الكروية المناعية

إلى إعادة ترتيب المادة الوراثية (DNA)

يستطيع جهاز المناعة في الفقريات أن يتعرف إلى أي جزيء غير ذاتي يُقدَّم إليه. ويُقدَّر أنَّ الخلايا البائية في الإنسان أو الفئران تستطيع إنتاج أنواع أجسام مضادة لها أكثر من 10^{10} موقع ارتباط مع مولد الضد. ومع أنَّ الشخص على الأغلب ليس لديه أجسام مضادة مُخصَّصة لمحددات مولدات الضد جميعها، إلا أنه من المُؤكد أنَّ الأجسام المضادة ستتعرف إلى بعض المُحدِّدات، وهذا كلُّ ما يلزم لإنتاج استجابة مناعية ذات فعالية.

كيف تمكَّنت الفقريات من إنتاج هذا التنوع الكبير من القدرة على التعرّف إلى مولدات الضد؟

يُكمن الجواب في المادة الوراثية غير العادية للأقسام المُتغيرة من الأجسام المضادة. هذا القسم من كل سلسلة في الجزيء الكروي المناعي ليس مُرمزاً بشيفرة وراثية واحدة فقط على جزيء DNA ولكن يتمُّ تجميع الرمز الوراثي بدمج قطعتين أو ثلاث قطع منفصلة من جزيء DNA مع بعضها لصنع القسم المُتغير من الجسم المضاد. تُسمَّى هذه العملية إعادة ترتيب المادة الوراثية DNA **rearrangement** وهي تُشبه عملية العبور التي تحدث في الانقسام الخلوي الاختزالي (انظر الفصل 11) مع فرقين رئيسين: إن إعادة الترتيب تحدث بين موقعين جينيين على الكروموسوم نفسه، وإن العملية محددة ونوعية للموقع.

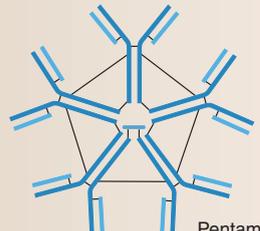
تحدث إعادة ترتيب DNA عند تطور مولدات الخلايا البائية في نخاع العظم. بعد إعادة الترتيب تُنتج عملية النسخ RNA الرسول الذي تتمُّ ترجمته إلى سلاسل ثقيلة أو خفيفة للجزيء الكروي المناعي اعتماداً على الموقع الجيني الذي تمَّ نسخه.

تحتوي الخلايا على نسختين متشابهتين من الكروموسوم، لكن إعادة ترتيب DNA تحدث لكل من السلاسل الثقيلة والخفيفة على أحد الكروموسومين فقط، بعملية تُسمَّى الاستثناء الأليلي **Allelic exclusion**. لهذا، فإن كل خلية بائية تنتج نوعاً واحداً فقط من الجزيئات الكروية المناعية ذا نوعية مُعينة.

الأقسام المُتغيرة وإعادة ترتيب DNA

أظهرت دراسة تسلسل القواعد النيتروجينية للسلسلة الثقيلة للبروتين الكروي المناعي في الإنسان على الموقع الجيني لأشخاص كثيرين أنَّ الموقع الجيني يحتوي مجموعة متسلسلة من القطع عددها 50 قطعة، سُميت القطع **V segments**، متبوعة بمجموعة أخرى مكونة من 30 قطعة أصغر سُميت القطع **D segments** وأخيراً بمجموعة مكونة من 6 قطع صغيرة، سُميت القطع **J segments**. كل قطع V متقاربة في الحجم لكن لكل منها تسلسل قواعد مُختلف. لهذا، فهي تُشفر مجموعة مُختلفة من الأحماض الأمينية، والوضع مُشابه بالنسبة إلى القطع D والقطع J.

إنَّ أول إعادة ترتيب للمادة الوراثية خلال تطور الخلية البائية هو حدث مُحدِّد ونوعي للموقع؛ حيث يجمع بين قطعة من D وأخرى من J (الشكل 51-14). إنَّ إعادة ترتيب القواعد بين هذين الموقعين على الكروموسوم نفسه يُنتج عنه حذف لقطعة

المجموعات الخمس للبروتينات الكروية المناعية	الجدول 3-51
المجموعة	المجموعة
الوظيفة	المجموعة
أول جسم مضاد يتمُّ إفرازه خلال الاستجابة المناعية الأولية، تحفز التَّخثر والتَّرسيب وتنشط نظام البروتينات المُتمة.	IgM خماسي  Pentamer
يوجد فقط على سطوح الخلايا البائية؛ يعمل بوصفه مستقبلاً لمولد الضد.	IgD أحادي  Monomer
الجسم المضاد الرئيس الذي يُفرز في الاستجابة المناعية الثانوية؛ يُعادل مولدات الضد، ويحث على ابتلاعها، ويُنشِّط نظام البروتينات المُتمة.	IgG أحادي  Monomer
الأكثر شيوعاً من الأجسام المضادة في إفرازات الجسم؛ توجد الخلايا البلازمية التي تُفرز هذا الجسم المضاد بكثافة في الأنسجة الليمفية المُصاحبة للأنسجة المُخاطية.	IgA ثنائي  Dimer
يرتبط F_c بالخلايا الصارية والقاعدية؛ ارتباط المواد المُسبِّبة للحساسية مع المناطق المُتغيرة يحث إطلاق الوسائط الكيميائية، التي تحث تفاعلات الحساسية.	IgE أحادي  Monomer

مع بعضها، ما ينتج عنه تغيير مكان بداية قراءة الشيفرة الوراثية. وأخيراً، فإنّ الخلية البائية يُمكن أن ينتهي بها المطاف بإظهار أي سلسلة ثقيلة متغيرة، مع أي سلسلة خفيفة متغيرة خلال تطورها. ومع أخذ كل ذلك في الحسبان، فإننا يُمكن أن نحصل على 10^{10} احتمال مختلف لتشكيل القسم المتغير من الجسم المضاد.

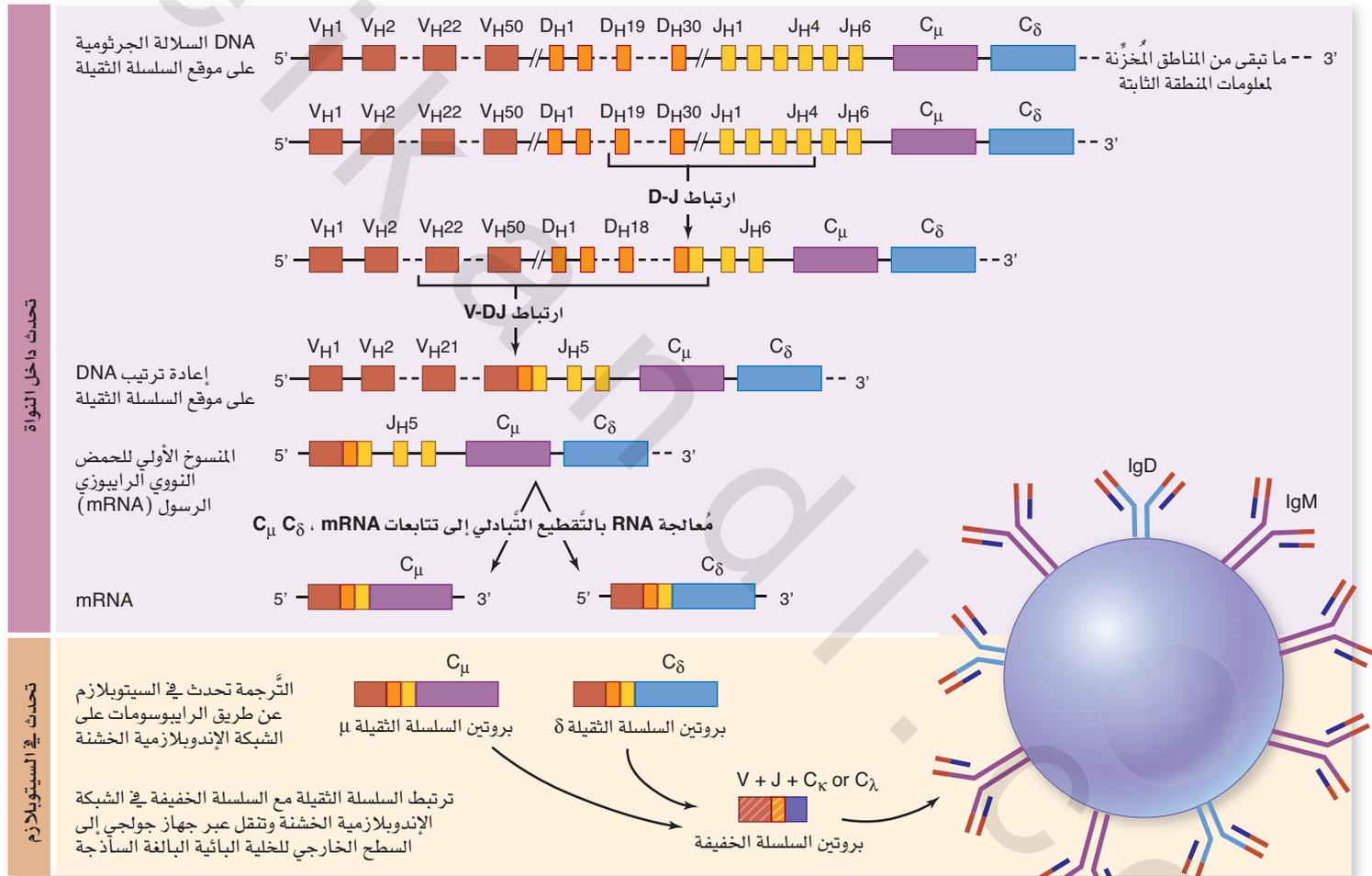
النسخ والترجمة

بعد انتهاء إعادة ترتيب DNA الذي يشفر القسم المتغير من الجسم المضاد، يتم عمل نسخ mRNA غير ناضجة مع نهايات 5' تبدأ بالقطع المتغيرة المعاد ترتيبها، وتنتهي بالقسم الثابت. بمعنى آخر، فإن نسخ mRNA للسلاسل الثقيلة تبدأ من بداية القطع VDJ المعاد ترتيبها، وتستمر خلال القطع التي تحمل الشيفرة (الإكسون) ميو وإبسلون اللتين تشفران القسم الثابت من الجسم المضاد (الشكل 51-14).

DNA التي تباعد بين هذين الموقعين، وهذه القطعة المزالة تختفي في النهاية. يتبع ذلك إعادة ترتيب محددة ونوعية لموقع ثانٍ يجمع بين قطعة من V مع القطعة المعدّلة ترتيبها DJ، مع حذف قطع DNA التي تفصل بينها. ويظهر أنّ أي قطعة من كل من D، V، و J، واختارتها الخلية هو حدث عشوائي تمامًا.

ولأن هناك تشكيلات عدة من D، V، و J يمكن تكوينها، فيمكن أن نحسب الاحتمالات الممكنة بنحو 9000 احتمال مختلف لتكوين السلسلة الثقيلة للقسم المتغير من الجسم المضاد. والوضع ذاته يحدث بالنسبة إلى السلسلة الخفيفة من القسم المتغير، باستثناء أنّ كل سلسلة خفيفة متغيرة يشفرها قطعة من V وأخرى من J فقط.

هناك عمليات أخرى تسهم في زيادة تنوع القسم المتغير من الجسم المضاد. عندما ترتبط قطع DNA مع بعضها، فإن قواعد نيتروجينية عدة يُمكن أن تحذف أو تُضاف من أطراف كل قطعة، وهذا يتبعه غالبًا ارتباط غير دقيق لحد ما للقطع



الشكل 51-14

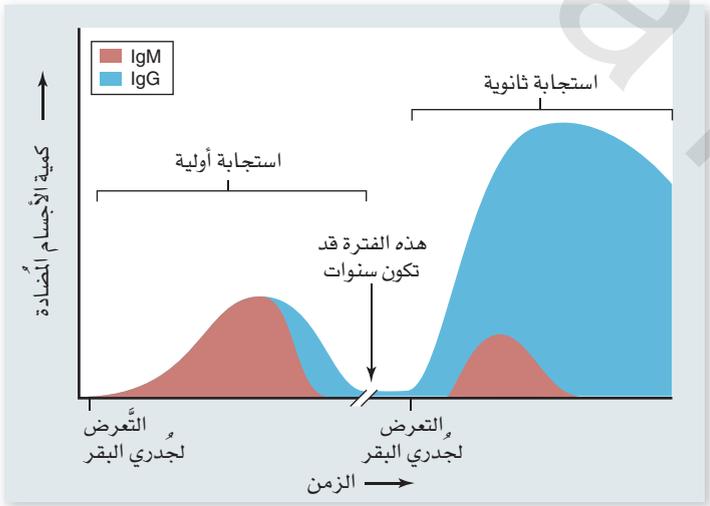
الجزيئات الكروية المناعية يُشفر لها بإعادة ترتيب قطع من DNA. الجزء الكروي المناعي هو بروتين له شيفرة وراثية في قطع عدّة من DNA: قطعة متغيرة (V)، وقطعة للتنوع (D)، وقطعة الوصل (J) والقسم الثابت. يتم ربط هذه القطع بدقة متناهية لـ DNA المعدّلة ترتيبه خلال عملية تطور الخلايا في نخاع العظم. تتضمن العملية أولاً ربط قطعة D بقطعة J، ثم تُضاف القطعة الثنائية DJ مع القطعة V. ستختار خلايا أخرى قطعاً أخرى من D، V، و J، ما يسهم في تنوع الاستجابات المناعية النوعية. تبدأ نسخ mRNA الأولية بالقطع VDJ المعاد ترتيبها، وتستمر حتى القسم الثابت من المنطقة المشفرة (إكسون). تُزال القطع الأخيرة الزائدة من J خلال عملية إعادة تقطيع RNA الأولي، التي يتم فيها جمع القسم المتغير مع أي من السلاسل μ أو δ الثابتة. تترجم هذه المُستسخات في الرايبوسومات على الشبكة الإندوبلازمية الخشنة لإنتاج السلاسل الببتيدية الثقيلة التي ترتبط مع السلاسل الخفيفة (والمشفرة بـ J، V، و C) في الشبكة الإندوبلازمية الخشنة. تنتقل هذه البروتينات إلى سطح الخلية، ليتم عرض كل IgM (القسم الثابت μ) و IgD (القسم الثابت δ) على الخلية البائية البالغة الساذجة، وكل منهما له القسم المتغير نفسه، ولهذا فلهما التنوعية لمولّد الضد نفسها.

الاستجابة الثانوية لمولد ضد ما فعالة

أكثر من الاستجابة الأولية

عندما يدخل مولد ضد معين للجسم، فإنه يجب أن يُقَابِلَ، بمحض المصادفة، خليةً ليمفية ساذجة لديها مستقبلات مناسبة لكي تُسْتَتَار الاستجابة المناعية. عندما يُهاجم مولد الضد الجسم للمرة الأولى فإن عددًا قليلًا من الخلايا البائية أو التائية ذات مستقبلات قادرة على التعرف إلى مُحدِّدات مولد الضد يكون موجودًا، وإذا كانت هناك خلايا مُصابة أو غير طبيعية، فإن ببتيدات غريبة ترتبط مع بروتينات معقد التوافق النسيجي الذاتية. لهذا، فإنه عند الالتقاء الأول تظهر عند الشخص أعراض المرض؛ لأن عددًا قليلًا من الخلايا تكون موجودة، وتستطيع أن تشن استجابة مناعية. ويحدث التوسع السلالي للخلايا البائية والتائية، ويتم إفراز أجسام مضادة IgM (الشكل 51-16).

ولأن هناك سلالة من خلايا ذاكرة عدة تطوّرت عند الاستجابة المناعية الأولى، فإنه في المرة المقبلة عندما يدخل مولد الضد نفسه، الذي سبب المرض سابقًا، تقوم خلايا الذاكرة بسرعة بنشاط أسرع من الخلايا الساذجة، فتبدأ الاستجابة الثانية بسرعة أكبر، وتصل إلى مستوى مرتفع بسرعة أكبر من المرة الأولى. ويحدث توسع سلالي مرة أخرى، ويصاحب ذلك إفراز كميات كبيرة من الأجسام المضادة التي تكون في العادة IgG، مع احتمال أن يتم إفراز الجسم المضاد IgE و IgA (الشكل 51-16). إن مجموعة الجزيئات الكروية المناعية التي يتم إفرازها يُحدده نوع المحرك الخلوي الذي تفرزه خلايا الذاكرة التائية المساعدة، التي ترتبط بالخلايا البائية خلال الاستجابة المناعية الثانوية.



الشكل 51-16

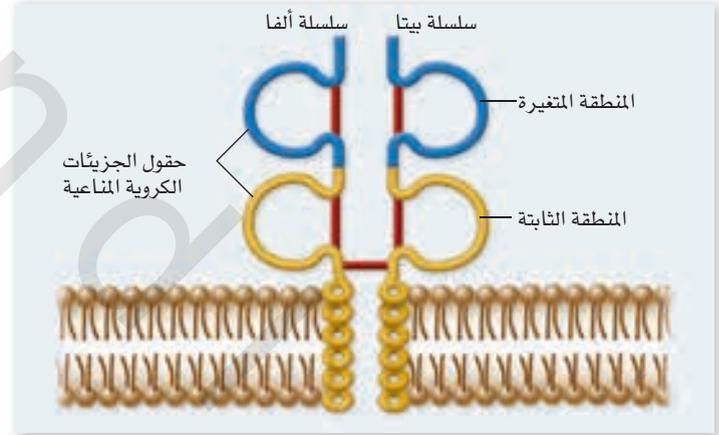
تطور المناعة النشطة. إن التلقيح لمرض الجدري عند مرضى جتر حدث بسبب تلقيحهم بجُدري البقر الذي حث تطور أنسال من الخلايا الليمفية، بما فيها خلايا ذاكرة ذات مستقبلات لا ترتبط مع فيروس جُدري البقر فقط، بل مع مولدات ضد الجدري أيضًا. إن التعرض الثاني يحث خلايا الذاكرة لتُفرز كميات كبيرة من الأجسام المضادة ذات النوعية نفسها وبسرعة أكبر من الاستجابة الأولية. إن أول أجسام مُضادة يتم إفرازها في الاستجابة المناعية الأولية هي IgM (الأحمر) على الرغم من أن IgG (الأزرق) يتم إفرازه عند اقتراب نهاية الاستجابة المناعية الأولية. معظم الأجسام المضادة التي تُفرز خلال الاستجابة الثانوية هي IgG، مع أنه يُمكن إفراز IgE إذا تم تنشيط الخلايا البائية في الأنسجة الليمفية الثانوية المُصابة للمخاطية، وفي بعض الحالات، يتم إفراز IgE كالحساسية.

الربط المتناوب لقطع RNA المُستسخة هذه يزيل أي قطع زائدة J بقيت مُرتبطة من ناحية 3 بالقطعة VDJ، وكذلك أيًا من تراكيب μ ، δ ، فينتج عن ذلك نسج تحمل شيفرات كاملة للمنطقة المتغيرة نفسها مع μ أو δ للمنطقة الثابتة، على التوالي. ينتج عن الترجمة سلسلة ببتيدية ثقيلة δ أو μ ، يُمكن أن ترتبط مع السلسلة الببتيدية للسلسلة الخفيفة في الشبكة الأندوبلازمية الخشنة. لهذا، فإن الخلية البائية البالغة الساذجة يكون لديها كل من IgD و IgM على سطحها، وكل منهما عنده النوعية نفسها للارتباط بمولد الضد (الشكل 51-14).

مستقبلات الخلايا التائية

عند هذه النقطة، يجب أن نعود قليلاً لمستقبلات الخلايا التائية، وننتفض وجه الشبه بينها وبين البروتينات الكروية المناعية على الخلايا البائية. إن شكل مُستقبلات الخلايا التائية - جوهريًا - يشبه قطعة Fab واحدة من الجزيء الكروي المناعي (الشكل 51-15).

إن بروتين مُستقبلات الخلايا التائية هو بروتين ثنائي (مكون من سلسلتين)، حيث يتكوّن 95% من هذا البروتين من سلسلتي ألفا وبيتا. النصف الطرفي الأميني للسلسلتين مجال مُتغير يرتبط ببروتينات معقد التوافق النسيجي وسلسلة ببتيدية، والنصف القريب من الغشاء هو المجال الثابت لكل سلسلة ببتيدية. يتكون الموقع الجيني للمنطقة المُتغيرة من مستقبلات الخلايا التائية على DNA من قطع عدة D، V و J، أو فقط V و J - ترتبط بالأنزيم نفسه، وبطريقة مشابهة لجينات قطع الجزيء الكروي المناعي. يُعطي هذا التشابه في الشكل وترتيب DNA تنوعًا مُشابهًا لمُستقبلات الخلايا التائية كما هو الحال بالنسبة إلى الجزيء الكروي المناعي.



الشكل 51-15

يشبه شكل مستقبلات الخلايا التائية القسم Fab للجزيء الكروي المناعي. تتألف مُستقبلات الخلايا التائية من سلسلتين، هما: ألفا وبيتا عادة، مرتبطتين بروابط كبريتية ثنائية (أحمر)، وكل منهما مكونة من مجالين للجزيء الكروي المناعي، كما هي الحال في جزء Fab من الجزيء الكروي المناعي. النهاية الطرفية الأمينية لكل مجال من كل سلسلة هو القسم المُتغير الذي يرتبط ببروتينات مُعقد التوافق النسيجي المُرتبط بالببتيد، والمجال القريب من الغشاء هو القسم الثابت. على عكس البروتينات الكروية المناعية، فإن مُستقبلات الخلايا التائية لا يتم إفرازها.

استقصاء

ماذا يُمكن أن تستنتج من الصفات العامة، وآلية تكوين البروتينات الكروية المناعية، ومُستقبلات الخلايا التائية فيما يتعلق بتطور الخلايا الليمفية البائية والتائية وهذه البروتينات؟

الأجسام المضادة التي تُفرزها الخلايا البائية لها أقسام مُتغيرة تُعرّف من خلالها إلى مولد الضد، وترتبط به. الأقسام المُتغيرة لها شيفرة وراثية من قطع عدّة مُتباعدة من DNA، يتم تجميعها لاحقاً لتوفير تنوع كبير للتعرف إلى مولدات الضد المُختلفة. تتألف الأجسام المضادة من خمس مجموعات، لكل نوع منطقة ثابتة تُحدّد وظيفته. إن ارتباط الجسم المضاد مع مولد ضد ما يُمكن أن يؤدي إلى التخلص من الأخير بطرق عدة مُختلفة. التّطعيم الاصطناعي يُقدم مولد ضد ما للجسم ليُحثّ استجابة مناعية أولية؛ وعندما يدخل مُسبّب المرض الذي يحمل مولد الضد نفسه إلى الجسم، فإنّ الاستجابة المناعية الثانوية تتخلص منه بسرعة.

من المُفيد للشخص أن يُنتج بروتينات كروية مناعية من مجموعات مُختلفة خلال الاستجابة المناعية؛ لأن لكل مجموعة وظيفة مُختلفة. عند التّعرض الثّاني لمولد الضد نفسه، وبينما يتمّ تنشيط خلايا الذاكرة لتُفرز أنواعاً مُنظرة غير IgM، فإنّ خلايا بائية ساذجة أُخرى تتعرف إلى مولد الضد، وتُفرز IgM.

قد تبقى خلايا الذاكرة عقوداً عدة، وهذا يُفسر ندرة عدوى الناس بالجُدري مرة ثانية بعد أن يُصابوا به للمرة الأولى، أو بعد أن يتمّ تحصينهم ضد هذا المرض. فيستحث اللقاح الاستجابة المناعية الأولية، فإن دخل مُسبّب المرض الحقيقي لاحقاً، فستحدث استجابة مناعية ثانوية سريعة وقوية توقف العدوى قبل ظهور أعراض المرض. تمتلك الفيروسات التي تُسبّب أمراض الطفولة مولدات ضد سطحية لا تتغير كثيراً مع مرور الزمن لهذا يبقى الجسم المُضاد ذاته فعّالاً عقوداً عدة.

المناعة الذاتية وفرط الحساسية

6-51

مثل ذلك في مرض التهاب العين الودّي بسبب مولدات الضد التي تُطلقها العين. ولأن الهجوم المناعي يستثير الالتهاب، الذي يُسبّب بدوره تلف الأنسجة، فإنّ جهاز المناعة يجب أن يُنْهَض للتخفيف من أعراض الأمراض المناعية الذاتية. ويتمّ التثبيط المناعي بشكل عام بأدوية الستيرويدات القشرية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية، بما فيها الأسبرين.

الحساسية يسببها إفراز الجسم المُضاد IgE استجابة لمولدات الضد

الشكل الأكثر شيوعاً للحساسية يُدعى فرط الحساسية الآنية. وسببه فرط إفراز كميات كبيرة من الجسم المضاد IgE استجابة لمولدات ضد، تُدعى مُحفزات الحساسية في هذا المجال. تشمل مُحفزات الحساسية التي تُثير الحساسية المُفرطة الآنية، بعض أنواع الطعام، وسموم الحشرات، والفطريات، وزغب الحيوانات، وحبوب اللقاح. أكثر أنواع الحساسية شيوعاً هو حمى القشّ الموسميّة، التي تستحثها حبوب لقاح عشبة الخرقة (*Ambrosia spp.*)، أو غيرها من حبوب اللقاح. اكتسبت الحساسية صفة "الآنية" لأن الاستجابة للمُحفز تحدث خلال ثوانٍ أو دقائق.

في بعض الأحيان، يُسبّب جهاز المناعة المرض بدلاً من أن يشفي منه. فقد تحدث الاستجابات المناعية غير المناسبة لمولدات ضد ذاتية، وكذلك الاستجابة غير المُناسبة أو الاستجابة المبالغ فيها لمولد ضد غريب التي بدورها قد تُسبّب الضرر للأنسجة.

في الوضع الطبيعي، لا يستجيب الجهاز المناعي للحيوان البالغ لأنسجة الحيوان ذاته. هذا القبول لخلايا الجسم ذاته يُعرف بالتحمّل المناعي Immunological tolerance. إنّ الجهاز المناعي للجنين يقوم بعملية التحمّل ليفقد القدرة على الاستجابة لجزيئات الجسم ذاته، في حين يتقدم تطوره.

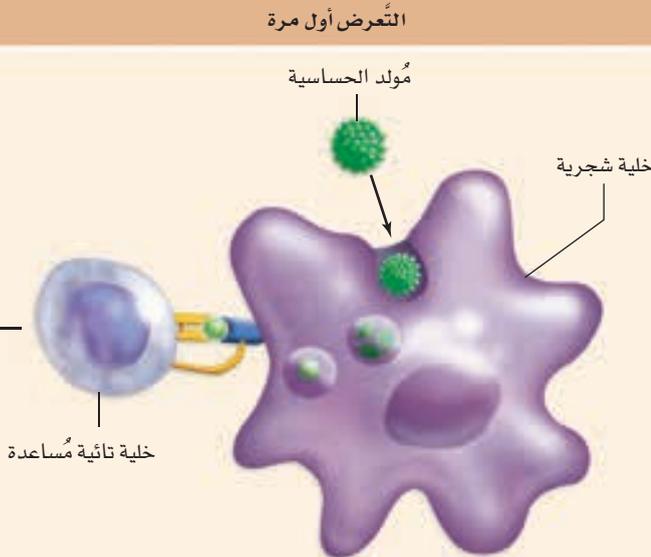
إننا نعرف أن الخلايا التائية والبائية النشطة ضد الجسم ذاته جميعها لا يحدث لها عملية موت مبرمج خلال عملية الاختيار داخل الأعضاء الليمفية الأولية. ومن المعلوم أن الأشخاص الطبيعيين لديهم خلايا ليمفية بالغة، قابلة لأن تتشظ ضد الذات. لكن نشاط هذه الخلايا مُسْتَطَرّ عليه، أو مكبوح، بحيث إنّها لا تستجيب لمولدات ضد الجسم التي تُقابلها. عندما يحدث خلل لهذه السيطرة أو التثبيط، فإنّ الاستجابة السائلة أو الخلوية يُمكن أن تشنّ هجومًا ضد مولدات ضد الجسم نفسه. مُسببةً أمراضاً قد تكون قاتلة في بعض الأحيان.

إضافة إلى ذلك، فإنّ الاستجابة المناعية لمولد ضد غريب قد تكون أكبر مما ينبغي للتخلص من مولد الضد، أو أنّ الاستجابة قد تبدو غير مناسبة لمولد الضد. لهذا، فبدلاً من التخلص من مولد الضد باستجابة التهابية محلية، قد يحدث ضرر شامل للأنسجة، وفي بعض الأحيان قد تؤدي إلى الوفاة.

تنتج الأمراض المناعية الذاتية من هجوم مناعي على أنسجة الجسم نفسه

تنتج الأمراض المناعية الذاتية بسبب فشل التحمّل المناعي. تصبح الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً نشطة، وتُنتج الخلايا البائية المتفاعلة ذاتياً الأجسام المضادة، مُسببة التهاباً وضرراً للأنسجة. هناك أكثر من 40 مرضاً مناعياً يشك في أنها أمراض مناعية ذاتية، وهي تصيب 5 - 7% من الناس. ولأسباب مجهولة، فإنّ ثلثي المصابين بهذه الأمراض من النساء.

قد تحدث الأمراض المناعية الذاتية بآليات عدة. مثلاً، مولدات الضد الذاتية قد تكون مخفية بشكل طبيعي عن جهاز المناعة؛ فإن تعرضت لاحقاً لجهاز المناعة، فإنّه يتعرف إليها، ويُعاملها معاملة الغريب. يحدث هذا، مثلاً، عند وجود بروتين غريب مُحاصر بين حويصلات الغدة الدرقية، ويتعرض لجهاز المناعة، فيُحثّ المناعة الذاتية التي تؤدي إلى تحطيم الغدة الدرقية (مرض هاشيموتو). وقد يحدث



عادة، تُعالج الحساسية بإعطاء مضادات الهستامين التي تمنع الهستامين المُفرز من الخلايا الصارية الارتباط بمستقبلاتها. وحدثاً جداً، تمّ تطوير عقاقير تُعيق عملية تنشيط الخلايا الصارية والخلايا القاعدية، وبهذا تمنع إفراز وسائطها الكيميائية. مُعالجة التَّحسس هو بديل آخر؛ وهو يتكون من حقن أو جرعات، على أشهر عدة، من تراكيز مُتزايدة من مُحفِّز الحساسية الذي يُسبب الحساسية. في بعض الأشخاص، وخاصة أولئك الذين يُعانون حساسية التهاب الأنف (سيلان الأنف والعيون) أو الربو، فإنّ هذه المعالجة يبدو أنها تُسبب تفضيلاً لإفراز IgG بدلاً من IgE، وتبدأ أعراض الحساسية في الاختفاء مع الوقت.

فرط الحساسية المُتأخرة تقوم به خلايا تائية مساعدة وخلايا مبتلعة كبيرة

يُسبب فرط الحساسية المُتأخرة الذي تحدّثه الخلايا التائية المُساعدة والمبتلعة الكبيرة الأعراض خلال 48 ساعة بعد التَّعرض الثاني لمولّد الضد. (التَّعرض الأول يُسبب استجابة بطيئة، كما تحدّثنا سابقاً، وتكون دون ظهور أعراض). هناك نوع من فرط الحساسية المُتأخرة، وهو التهاب الجلد باللمس، تُسببه مواد عدّة، مثل سموم اللبلاب، ومادة النيكل في الجواهر، وبعض مساحيق التَّجميل. بعد لمس نبتة اللبلاب، ترتبط الزيوت التي تدخل إلى الجلد مع بروتينات الجلد، وتُسبب ظهور البروتين ليبدو غريباً. تتطلّب استجابة الحساسية المُفرطة المُتأخرة دخول مولد الضد إلى الجسم، ووصوله إلى الأعضاء الليمفية الثانوية، وبشكل عام إلى العقد

في المرة الأولى أو حتى في المرات الأولى التي يتعرض فيها الشخص لمُحفِّزات الحساسية، يرتبط المُحفِّز بالخلايا البائية ويُنشطها، فتبدأ بإفراز بروتينات كروية مناعية خاصة بمُحفِّز الحساسية. تُفرز الخلايا التائية المُساعدة المُنشَّطة محرّكات خلوية مثل الإنترلوكين - 4، الذي يرتبط بالخلايا البائية، فيملي بأن يكون نوع الأجسام المُضادة التي تفرزها هو IgE. إذ تتحول الخلايا البائية سريعاً من إفراز الجسم المُضاد IgG الأكثر شيوعاً إلى إفراز الجسم المُضاد IgE.

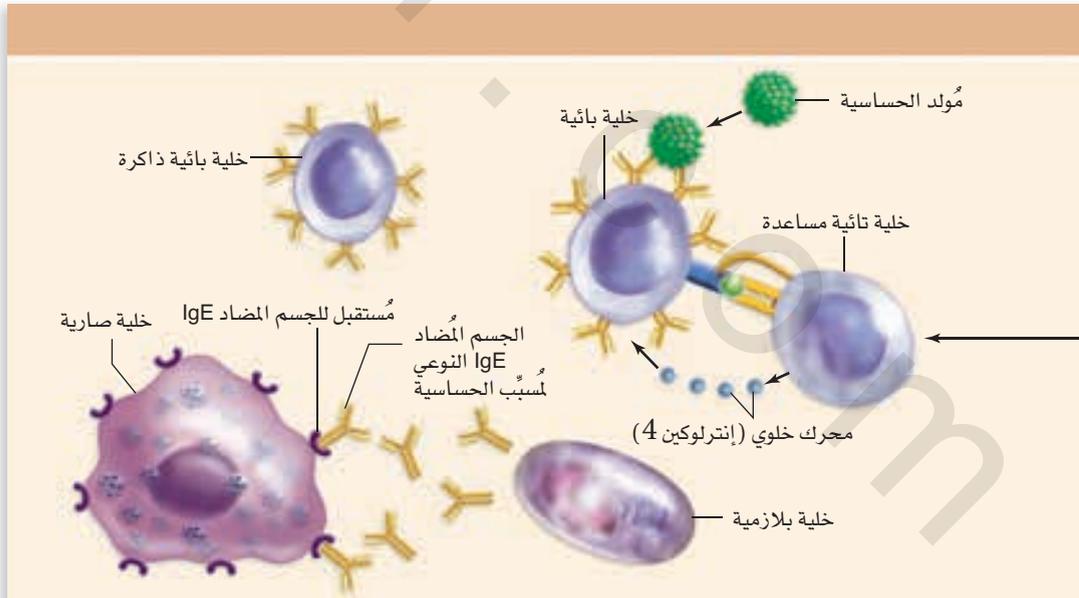
بخلاف IgG، فإنّ الجسم المُضاد IgE يرتبط بسرعة بالخلايا، الصارية والقاعدية. عندما يتعرض الشخص لمُحفِّز الحساسية نفسه مرة أخرى، فإنّ المُحفِّز يرتبط بشكل خاص بالمناطق المكشوفة من الجسم المُضاد IgE المُلتصق بالخلايا الصارية والخلايا القاعدية، فيُحفِّز هذا الارتباط هذه الخلايا لتُفرز الهستامين، والبروستاجلاندين، ووسائط كيميائية أخرى، تُسبب أعراض الحساسية (الشكل 51-17).

في فرط الحساسية الجهازية Systemic anaphylaxis، يكون تفاعل الحساسية حاداً وخطراً جداً على الحياة بسبب الاستجابة الالتهابية السريعة، وإفراز الوسائط الكيميائية. يشعر الشخص بهبوط حاد في ضغط الدَّم، وقد يُسبب انتفاخ لسان المزمار إغلاق القصبة الهوائية، ويُمكن أن يمنع تضيق فروع القصبة الهوائية خروج الهواء من الرئتين. يُسمى مجموع هذه التأثيرات **صدمة فرط الحساسية Anaphylactic shock**. وقد تُؤدّي إلى الوفاة خلال 20-30 دقيقة إذا لم يتم التَّدخل الطبي بسرعة.

لحسن الحظ، فإنّ مُعظم الأشخاص المصابين بالحساسية يحدث لهم فرط حساسية محلي Local anaphylaxis فقط، مثل الحكة المصاحبة للشربة، أو تضيق مجاري التنفس في الربو الخفيف. إن الإسهال الناتج عن استجابة لمسبات الحساسية في الطعام هو شكل آخر من فرط الحساسية المحلي.

للشكل 51-17

استجابة الحساسية. عند التَّعرض الأول لمادة مُهيجة للتَّحسس، تُنشط الخلايا البائية لتُفرز الأجسام المُضادة من نوع IgE. تُوجد هذه الأجسام المُضادة بنسب ضئيلة جداً في البلازما، لكنها ترتبط بسرعة بمستقبلات F_C للخلايا الصارية والقاعدية. عند التَّعرض الثاني للمادة المُهيجة للتَّحسس نفسها، ترتبط المادة بروابط عرضية مع المناطق المُتغيرة لاثنتين من IgE متجاورين لهما النوعية نفسها للمُحدّد على الخلايا الصارية أو الخلايا القاعدية. هذا يحثّ الخلايا لإطلاق مادة الهستامين، ووسائط التهابية أخرى تُسبب أعراض الحساسية.



الأجسام المضادة في تشخيص الأمراض ومعالجتها

المناعة الذاتية، والحساسية (الحساسية المفرطة الأنية)، والحساسية المفرطة المتأخرة كلها أمثلة على استجابات مناعية غير مناسبة ومبالغ فيها. تنتج الأمراض المناعية عند فقدان التحمل المناعي. يُصاحب الحساسية استجابة سريعة من الخلايا الصارية عند ارتباط مُحفّزات الحساسية مع IgE على غشائها. الحساسية المفرطة المتأخرة لمُسببات المرض أو المُثيرات مثل اللبلاب السام تقودها خلايا تائية مساعدة والخلايا المبتلعة الكبيرة.

الليافية، حيث يتم تشييط الخلايا التائية المساعدة. تبدأ الخلايا التائية النشطة بالدوران في الجسم، وعندما تقابل خلايا مبتلعة هضمت مولد الضد، تبدأ بإفراز المحركات الخلوية التي تنشط الخلايا المبتلعة. يحث هذا الخلايا المبتلعة الكبيرة لإفراز محركات خلوية أخرى، وفي حالة اللبلاب السام، تظهر الحكة على الجلد. إن الوقت اللازم لتنشيط الخلايا التائية المساعدة، ومن ثم تشييط الخلايا المبتلعة الكبيرة هو سبب "التأخير" في الاستجابة ضد مولدات الضد.

تحدث مضاعفات أخرى عندما تحمل أم دمها سالب العامل الرايزيسي بجنين دمه موجب العامل الرايزيسي، إذ يؤدي ذلك إلى ما يُعرف بتحلل الدم عند حديثي الولادة (الفصل الـ 12). المولود الأول لا يتأثر، ولكن بعد ولادته، واختلاط دمه مع دم الأم، يتعرض جهاز المناعة عند الأم للعامل الرايزيسي الموجب، ويتكون لديها أجسام مضادة، وخلايا ذاكرة من الخلايا البائية ضد العامل الرايزيسي الموجب. إذا حدث تعرض لدم الجنين، عند حدوث الحمل الثاني، فإن الأجسام المضادة IgG، التي تُفرزها خلايا الذاكرة عند تشييطها، يُمكن أن تعبر المشيمة، وتُسبب تحطّم خلايا الدم الحمراء للجنين.

يُحدد نوع زمرة الدم بالتخثر

يتم فحص زمرة الدم باستغلال الأجسام المضادة IgM الجارية في الدم، التي يُفرزها الجسم ضد نوع الدم الغريب، وليس ضد زمرة الدم للشخص نفسه. إذا خلط دم من زمرة A مع مصل من شخص دمه B أو O، فإن الأجسام المضادة ضد مولد الضد A في الدم تُسبب تخثر خلايا الدم A. وهذا لا يحدث لو خلطنا دم A مع مصل من دم A أو مصل من دم AB.

في المقابل، إذا أضفنا مصلًا من شخص دمه سالب للعامل الرايزيسي إلى خلايا دم حمراء، فإن تخثرها يعني أن هذه الخلايا موجبة للعامل الرايزيسي. وبذلك يكون هذا الدم غير مناسب لنقله للمريض الذي دمه سالب للعامل الرايزيسي.

قبل عملية نقل الدم، تمنع معرفة زمرة الدم تحطّم خلايا دم المريض إذا كانت غير مطابقة للدم المنقول، كما سيوضّح لاحقًا. تمّ التعرف إلى أكثر من 20 نوعًا من زمر الدم، إضافة إلى زمر الدم ABO والعامل الرايزيسي؛ ولكن معظمها نادر الوجود، هناك أشخاص معرضون "لعدم تطابق" زمر الدم الأخرى مع دمهم؛ لهذا يحتاجون إلى تخزين بعض دمهم الخاص قبل إجراء العملية- وهذا يُسمّى بنقل الدم الذاتي *Autologous blood donation*.

تنتج تفاعلات نقل الدم من نقل دم غير مطابق

قبل اكتشاف طرق معرفة زمرة الدم في بداية القرن العشرين، كان نقل الدم هو الملجأ الأخير بسبب خطر الموت الذي يحدث نتيجة لتفاعلات نقل الدم. يحدث تفاعل نقل الدم الآتي عندما يتلقى شخص دمًا ذا زمرة غير مطابقة. بشكل نموذجي، وخلال 6 - 8 ساعات منذ بدء عملية النقل، يلاحظ تحلل هائل لخلايا الدم المنقول. إن سبب هذا التحلل هو ارتباط الجسم المضاد IgM مع مولد الضد الغريب على خلايا الدم المنقولة وتفعيل النظام المتمم. وينتج عن ذلك تشكّل معقد الهجوم الغشائي على خلايا الدم الحمراء، ويحدث خلل أسموزي يؤدي إلى تحلل خلايا الدم الحمراء.

يوفر الجهاز المناعي في الفئريات مجالات عدّة من التأثيرات على المعالجة الطبية للأمراض. من الأمثلة على ذلك، سنناقش زمر الدم وتأثيرها في عمليات نقل الدم، واستخدام الأجسام المضادة وحيدة السلالة للتشخيص والمعالجة.

تدلّ زمر الدم على مولدات الضد الموجودة

على سطوح خلايا الدم الحمراء للشخص

إنّ زمرة دم شخص ما تُحددها بعض مولدات الضد الموجودة على سطوح خلايا الدم الحمراء. مولدات الضد هذه ذات أهمية طبية؛ لأنها يجب أن تتطابق بين دم المُتبرّع ودم المُتلقي خلال عمليات نقل الدم.

زمر الدم ABO

تعلمت في الفصل الـ 12 عن الأساس الوراثي لزمر الدم ABO عند الإنسان. للمرجعة، هناك أليلات ثلاثة محتملة في موقع جيني واحد، هي: I^A ، أو I^B ، أو i . الأنتيم الذي ينتج من نسخ هذه الأليلات وترجمتها يُضيف أو لا يضيف جزيء سكر لبروتين موجود على غشاء خلايا الدم الحمراء. الأليل I^A يُضيف جلاكتوزامين، والأليل I^B يُضيف جلاكتوز، أما الأليل i فلا يُضيف أيّ سكر. يُوجد عند كل شخص زوج من الأليلات، لهذا يمكن للشخص الذي دمه A أن يحمل $(I^A I^A)$ ، أما الشخص الذي دمه B فيحمل $(I^B I^B)$ أو $(I^B i)$ ، والذي دمه AB يحمل $(I^A I^B)$ ، والذي دمه O يحمل (ii) .

يعمل مُعقد البروتين والسكر الموجود على سطح خلايا الدم الحمراء بوصفه مولد ضد، وتختلف مولدات الضد هذه باختلاف السكر الموجود (أو غير الموجود، كما في زمرة الدم O). يتحمل الجهاز المناعي للشخص خلايا الدم الحمراء الخاصة به وما عليها من مولدات ضد، ولكنه يصنع أجسامًا مضادة لمولدات الضد المختلفة، ما يُسبب تخثر أو تحلل خلايا الدم الحمراء الغريبة. ويبدو أنّ الجسم المضاد IgM يتم صنعه استجابة لسكر موجود على بكتيريا مُتعايشة في الأمعاء، ويلاحظ اختلاف السكر الأحادي على خلايا الدم الحمراء. فلا يتم صنع أجسام مضادة للسكر الموجود على خلايا الدم الحمراء للشخص ذاته.

العامل الرايزيسي Rb factor

هناك مولد ضد آخر مهم موجود على خلايا الدم الحمراء، وهو مولد ضد Rh أو العامل الرايزيسي. وكما شرحنا في (الفصل الـ 12)، فإنّ هذا البروتين يكون موجودًا (موجب العامل الرايزيسي) أو غير موجود (سالب العامل الرايزيسي) على سطوح خلايا الدم الحمراء. والشخص الذي يكون سالب العامل الرايزيسي، وينقل له دم موجب العامل الرايزيسي يُنتج أجسامًا مضادة ضد العامل الرايزيسي الغريب على خلايا الدم الحمراء المُقدمة له.

الهيومولوجيين الذي يتحرر من الخلايا يتحول إلى جزيء يُسمى البيليروبين *Bilirubin*، وهو سام للخلايا، ويُسبب أضرارًا بالغة للأعضاء، وبشكل خاص الكليتين. والعلاج الرئيس في هذه الحالة هو إيقاف عملية نقل الدم مباشرة، وإعطاء كميات كبيرة من السوائل داخل الأوردة "لغسل" البيليروبين من الجسم.

الأجسام المضادة أحادية السلالة أداة ذات قيمة في التشخيص والعلاج

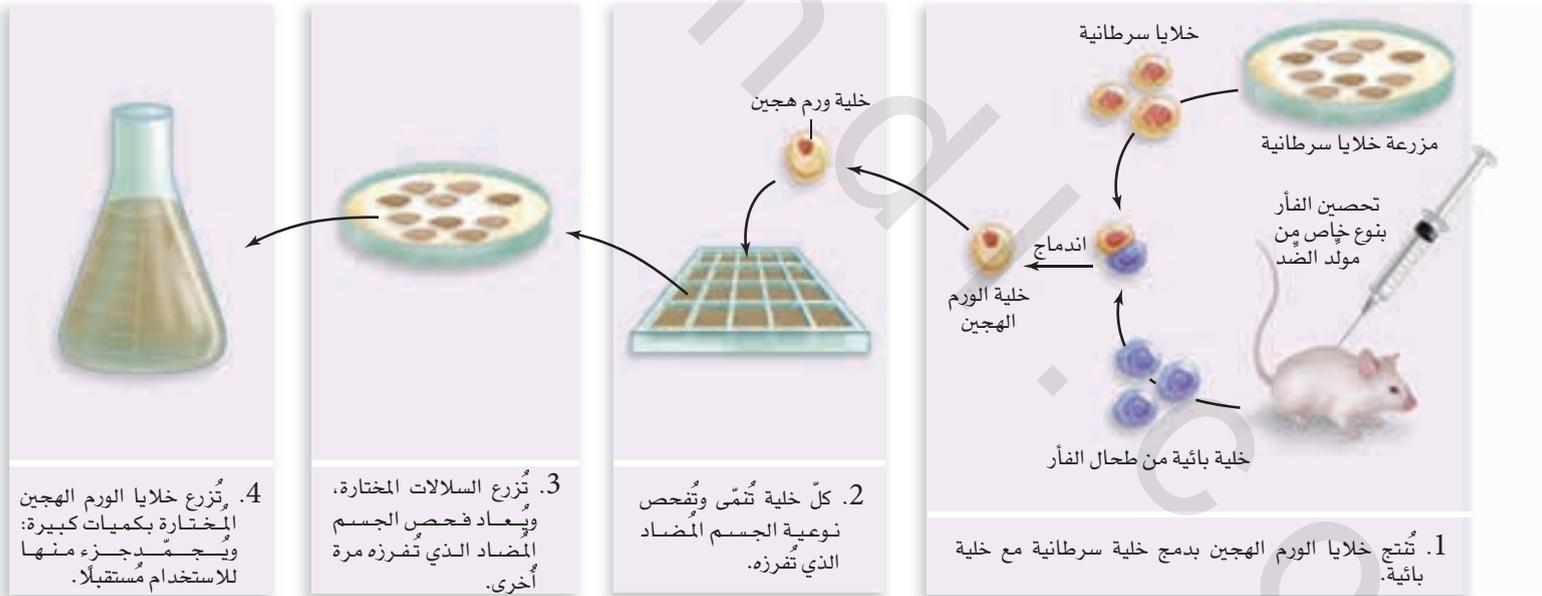
يمكن الحصول على الأجسام المضادة لمولد ضد معروف عن طريق العزل الكيميائي لمولد الضد، ومن ثم حقنه في حيوان مخبري (فكري). يسمح الحصول على الدم على فترات بعد الحقن مرات عدة بعزل الأجسام المضادة لمولد الضد هذا، الموجودة في مصل الدم. وحيث إن مولد الضد يمتلك أكثر من مُحدّد مختلف، فإن الأجسام المضادة التي نحصل عليها بهذه الطريقة تُسمى أجسامًا مضادة متعددة السلالة *Polyclonal* حيث إنها تفرز من عدد من مستعمرات الخلايا اللمفية البائية التي تختص كل واحدة منها بمُحدّد معين. إن طبيعته تعدد السلالة تقلل من حساسية هذه الأجسام المضادة إلى المُحدّدات، وهذا بدوره يؤدي إلى التفاعل العرضي مع المُحدّدات المتشابهة الموجودة على مولدات الضد المختلفة.

الأجسام المضادة وحيدة السلالة *Monoclonal antibodies*، على خلاف ذلك، تكون متخصصة في محدد واحد فقط. لتحضير الأجسام المضادة وحيدة السلالة يُحقن الحيوان - الفأر عادة - مرات عدة بمولد الضد، وبعد فترة

من الزمن يُقتل. تُجمع الخلايا اللمفية البائية الخاصة بالمحدد من الطحال بعد ذلك. هذه الخلايا ستموت بعد وقت قليل، إلا أن استخدام طريقة وصفت للمرة الأولى عام 1975 حيث يتم من خلالها دمج الخلايا اللمفية مع خلايا سرطانية نخاعية متعددة. بهذه الطريقة نحافظ على هذه الخلايا. تمتلك الخلايا السرطانية النخاعية المتعددة خصائص الخلايا البلازمية جميعها، إلا أنها غير قادرة على إفراز الأجسام المضادة، لكن لديها القدرة على الانقسام للأبد. يُسمى ناتج اندماج الخلايا اللمفية البائية مع الخلايا السرطانية النخاعية المتعددة الـ **الهجين النُسيلي Clonal hybrid** أو **الورم الهجين Hybridoma**. هذه الخلايا قادرة على الانقسام للأبد، وإفراز الأجسام المضادة المتماثلة وحيدة السلالة بكميات كبيرة (الشكل 51-18).

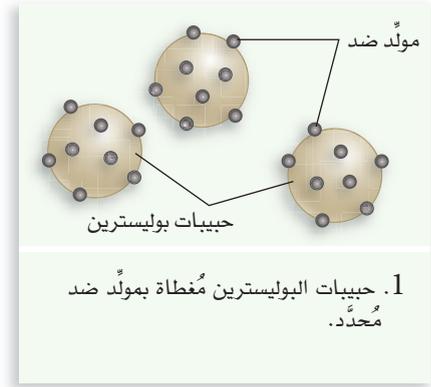
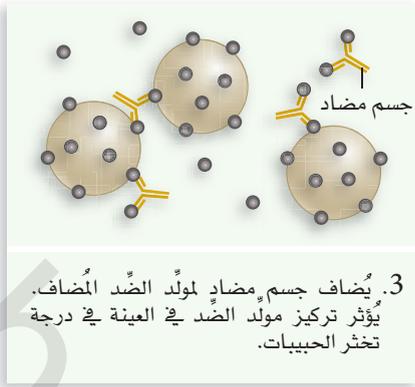
الأجسام المضادة وحيدة السلالة والفحوص التشخيصية

سمح توافر كميات كبيرة من الأجسام المضادة وحيدة السلالة النقية بتطوير اختبارات مخبرية طبية دقيقة. تستخدم بعض فحوصات الحمل، مثلًا، الأجسام المضادة وحيدة السلالة المُنتجة ضد هرمون HCG (الذي يُفرز في بداية الحمل). ويستخدم الفحص حبيبات بلاستيكية صغيرة جدًا مُغطاة بالهرمون HCG. يتم تعريض هذه الحبيبات إلى أجسام مضادة لـ HCG وعينة من بول المرأة المراد فحصها. إذا كان الهرمون HCG موجودًا في البول، فإنه سيمنع الأجسام المضادة من الارتباط بالحبيبات المُغطاة بالهرمون، وسيمنع تحترها، ما يعني وجود الحمل اعتمادًا على وجود الهرمون HCG في البول (الشكل 51-19).



الشكل 51-18

إنتاج الأجسام المضادة وحيدة السلالة. لهذه الأجسام المضادة نوعية واحدة تُنتجها خلايا "الورم الهجين". تُنتج هذه الخلايا من اندماج خلية بائية مُتخصصة لنوع مُحدّد من مُحدّدات مولد الضد مع خلية سرطانية ما يعطي خلية بائية سرطانية، لا تفرز الأجسام المضادة، لكنها تُعطي الخلود لناتج الاندماج. بعد إنتاج الخلية المُهجنة تُختبر الأجسام المضادة الناتجة عن كل خلية مُهجنة لرؤية ما إذا كانت تُنتج أجسامًا مضادة نوعية ضد مولد ضد المرغوب فيه. كل خلية ورم هجين مُختارة تُنمى، وتُزرع بكميات كبيرة لإنتاج الأجسام المضادة، ويُمكن تجميدها للاستخدام فيما بعد.



الاشكل 51-19

استخدام الأجسام المضادة وحيدة السلالة للكشف عن مولد الضد. هناك فحوص طبية عدة، مثل فحص الحمل، تستخدم الأجسام المضادة وحيدة السلالة. يُربط مولد ضدٍّ مُحدَّد بكريات دقيقة من البوليستيرين، ويتم مزجها مع العينة المراد فحصها، ويُضاف كذلك جسم مضاد وحيد السلالة خاص بمولد الضدِّ المُستخدَم. إن لم يكن هناك مولدات ضد في العينة، فإن الأجسام المضادة سوف تُخثر الكريات الدقيقة. إذا كان هناك مولدات ضد في العينة، فإنها سوف ترتبط بالأجسام المضادة، ولن يتم تخثر الكريات الدقيقة، وهذا يدل على وجود الحمل.

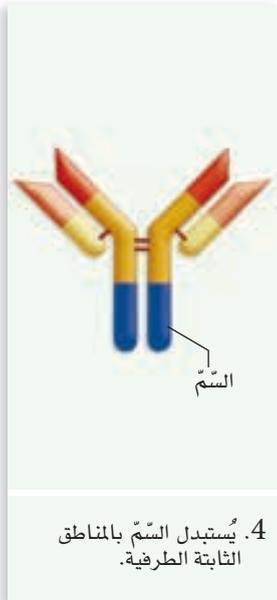
استقصاء

5

كيف يُمكن معرفة ما إذا كانت عينة البول تحوي كميات كبيرة من الهرمون HCG من خلال اختبار التُّخثر؟

الأجسام المضادة وحيدة السلالة ومعالجة السرطان يُوظف العلماء تقنيات عدّة لقتل الخلايا السرطانية عند الأشخاص الذين تطور لديهم السرطان. من هذه التقنيات، إنتاج أجسام مضادة وحيدة السلالة خاصة للخلايا السرطانية المعزولة من المريض، وربط هذه الأجسام المضادة بسُمٍّ، ثم حقن هذا السُمِّ المناعي Immunotoxin بالمريض. إن الأقسام المتغيرة

مُتلازمة نقص المناعة المكتسبة (الإيدز). يتميز هذا المرض جزئيًا بتحطم الخلايا التائية المُساعدة. يمكن مراقبة تطوره بفحص فعالية خلايا الدم البيضاء للمريض عن طريق الأجسام المضادة وحيدة السلالة ضد CD4، وهو مؤشر موجود على سطوح الخلايا التائية المُساعدة، وبذلك يُمكن الاستدلال على نقص أعداد هذه الخلايا.



الاشكل 51-20

إنتاج السموم المناعية. تُصنَّع الأجسام المضادة السامة لسرطان مُحدَّد عن طريق ربط القسم المتغير من الجسم الكروي المناعي للفأر بجزء من القسم الثابت للجزيء الكروي المناعي للإنسان، ومع سُمِّ مثبط لإنتاج البروتين. إن عدم وجود منطقة Fc كاملة يمنع الجسم المضاد السام من الارتباط مع الخلايا غير المُستهدفة التي تمتلك مستقبلات Fc.

من الأجسام المُضادة توجه ارتباطها بالخلايا السرطانية فقط، ما يدخل السم المرتبط إلى الخلية السرطانية عن طريق الابتلاع المعتمد على المستقبل. فيقتل السمُّ الخلية السرطانية.

يتمُّ الحصول على الأجسام المُضادة ضد خلايا الإنسان السرطانية من نوع آخر، مثل الفأر، لكنها تستحث الاستجابة المناعية عند الشخص الذي صُمِّمَت لمساعدته. من خلال تقنيات البيولوجيا الجزيئية، يُمكن تصميم السموم المناعية، بحيث يكون للجزيء الكروي المناعي للفأر أقسام متغيرة تتعرَّف إلى الخلايا السرطانية، وترتبط مع المناطق الثابتة للأجسام المُضادة في الإنسان. السمُّ بدوره، يتم ربطه بالقسم الثابت من الجسم المُضاد في الإنسان (الشكل 51-20). ومن المُستبعد أن تحث هذه الأجسام المُضادة استجابة مناعية. إنَّ التجارب

الطبية على مرضى سرطان مثل اللوكيميا والليمفوما أظهرت نتائج مُشجعة، وهناك تجارب يتمُّ تصميمها لتحسين فعالية هذه السموم المناعية وأمانها.

إنَّ وجود أجسام مُضادة في مصل الدَّم مُختلفة عن زمرة الدَّم للشخص نفسه جعلت من عمليات نقل الدَّم مخاطرة، وأحيانًا قاتلة في الماضي. أدى تصنيف زمر الدَّم لتوفير الأمان خلال عمليات نقل الدَّم، وسمح بالمعالجة الفورية للأطفال ذوي العامل الرايزيسي الموجب المولودين لأمهات ذوات عامل رايزيسي سالب. تطوَّرت تقنيات الورم الخلطي سمح بإنتاج كميات كبيرة من الأجسام المُضادة وحيدة السلالة لتستخدم في تشخيص الأمراض، ومعالجة الأورام.

مُسببات المرض التي تتهَرَّب من جهاز المناعة

8-51

هناك دليل لغاية الآن، على أنَّ هناك أشخاصًا أصيبوا بالفيروس H5N1 إلا من خلال الاتصال بالطيور.

هناك كثير من مُسببات المرض يُمكنها أن تُغيَّر مولِّدات الضد السطحية لها، لتتفادى التحطيم من قبل جهاز المناعة. ومثال آخر، كلُّ سنة، هناك نحو مليون شخص، تحت سن الخامسة مُعظمهم من الأطفال الأفارقة، يموتون بسبب الملاريا. هذا المرض الذي تحدثنا عنه في (الفصل الـ 29)، يُسببه الطفيل الأولي البلازموديوم *Plasmodium* الذي ينتقل عندما تلسع بعوضة الأنوفيليس *Anopheles* المُصابة الإنسان. لهذه البعوضة مراحل عدة في دورة حياتها تختفي عن جهاز المناعة بالتناوب داخل خلايا الكبد، وخلايا الدَّم الحمراء للمُصاب. إضافة إلى أنَّ هذا الطفيل يُمكنه تبديل بعض بروتيناته السطحية خلال بعض المراحل من حياته. إنَّ الاستخدام المُستمر لبعض الأدوية المُضادة للبلازموديوم أدى لنشوء سلالات مُقاومة لهذه الأدوية. والعمل جارٍ لتطوير مطاعيم تحثُّ مناعة ذات فعالية لبعض مراحل حياة الطفيل، وتحثُّ الجهاز المناعي للتخلص من البلازموديوم.

حتى يُنبت مُسبب المرض نفسه في جسم العائل، فإنَّه يُسبب عدوى فعَّالة، بحيث يستطيع أن يتكاثر، ويجب على هذا المُسبب أن يتهرب أو يراوغ كلًّا من المناعة اللانوعية والنوعية لجهاز المناعة. هناك مُسببات مرض عدة يُمكنها أن تتلاعب بشكل مولِّدات الضد على سطحها، بحيث لا يتمُّ التعرُّف إليها. في هذه الحالة، فإنَّ الاستجابة المناعية تنتخب مسببات المرض المُتحولة، التي بقيت حية، واستمرت في التَّسبب في العدوى. هناك مُسببات مرض أخرى تستنيط، ببساطة، طرقًا للتهرب من التحطيم الخلوي. والعدوى بمُسببات أخرى يُمكن أن تُسبب موت خلايا جهاز المناعة.

تُغيَّر كثير من مُسببات المرض مولِّدات الضد السطحية لتفادي كشفها من قبل جهاز المناعة

قد يكون فيروس الإنفلونزا من أكبر الأمثلة عالميًا على مخلوق أو فيروس يُغيَّر مولِّدات الضد السطحية الخاصة به؛ ولهذا يتفادى التَّعرُّف إليه من قبل جهاز المناعة، أو القضاء عليه. وبسبب قابلية هذا الفيروس للتَّغير، يُنصَح بالتَّحصين ضد الإنفلونزا سنويًا.

البروتينان الموجودان على سطح غلاف فيروس الإنفلونزا، وكذلك على سطوح الخلايا المُصابة بهذا الفيروس هما هيماجلوتينين (HA) ونيورامينيداز (NA). ولأنَّ هذا الفيروس يمتلك جزيء RNA بوصفه مادة وراثية، فإنَّه يتضاعف عن طريق أنزيمات RNA فيروسية تفتقر للقدرة على إعادة التَّدقيق والتَّصحیح. نتيجة لذلك، فإنَّ الطفرات تتراكم مع مرور الوقت، بما فيها الطفرات النقطية لجيني HA و NA. ويُسمَّى هذا انجراف مولِّد الضد *Antigen drift*.

والأكثر درامية والأندر حدوثًا، هو أن تخضع بروتينات NA و HA لتغير (تحول) مولِّد الضد *Antigen shift*، وهو الظهور المُفاجئ لأنواع فرعية من فيروس الإنفلونزا يظهر فيها بروتين HA أو NA (أو كلاهما) بشكل مُختلف تمامًا. مثل هذا التَّغير يجعل الناس أكثر عرضة للعدوى. يعمل التَّحصين بمطاعيم جديدة يتمُّ تصنيعها كلُّ سنة باستخدام سلالات حديثة من الفيروس، على تكوين مناعة لدى البشر قبل العدوى بهذه السلالات الجديدة من هذا الفيروس.

إن تحول مولِّد الضد، ونقصان المناعة، هما سبب الاهتمام "بإنفلونزا الطيور" حديثًا. هذا النوع الفرعي من الإنفلونزا الذي يُسبب الإنفلونزا للطيور، الذي يوصف بـ H5N1، هو نوع من إنفلونزا الطيور الذي لا يمتلك الإنسان مناعة ضده. ليس

(استقصاء)

لماذا استطعنا القضاء على فيروس الجدري باستخدام المطاعيم، في حين لم نتمكن من القضاء على الإنفلونزا؟

تطورت عند البكتيريا آليات عدة للتهرب من الهجوم المناعي

السالمونيلا تايفيموريوم *Salmonella typhimurium*، مُسبب شائع للتَّسمم الغذائي، ويُمكنها التناوب بإظهار نوعين مُختلفين من بروتينات الأسواط؛ لأنَّ الأجسام المُضادة المُصنعة لنوع منهما لا تستطيع التَّعرُّف إلى البروتين الآخر، ولهذا لا تستطيع حثُّ عملية بلعمة البكتيريا.

عندما تبتلع الخلايا المبتلعة الكبيرة بكتيريا التدرُّن الرئوي *Mycobacterium tuberculosis*، فإنَّ هذه البكتيريا تُنبت اندماج الأجسام المبتلعة مع الأجسام الحالة. لهذا، يُمكن لهذه البكتيريا أن تتكاثر بنجاح داخل الخلايا المبتلعة الكبيرة.

يُعدّ الشخص مصاباً بالإيدز AIDS عندما تقل أعداد الخلايا التائية المُساعدة بشكل كبير، ما يُسبب زيادة العدوى بفعل مُسببات المرض الانتهازية، والأمراض الأخرى.

تطور العدوى بفيروس HIV

يسيطر جهاز المناعة بشكل مبدئي على العدوى بفيروس HIV بإنتاج أجسام مضادة للفيروس، وبالقضاء على الخلايا المُصابة بالفيروس عن طريق الخلايا التائية السامة. يبقى مستوى فيروس HIV ثابتاً في الدّم مدة من الوقت، ولا يحصل نقص كبير في أعداد الخلايا التائية المُساعدة.

عندما يتكاثر الفيروس في الخلايا التائية المُساعدة، فإنه يقتلها بسرعة، في حين تستمر بعض الخلايا الأخرى في الانقسام استجابة لمولد الضد. ولكن في النهاية، يقتل فيروس HIV عدداً من الخلايا التائية المُساعدة أكبر من العدد الذي يتولد من الانقسام. تُسبب بروتينات فيروس HIV أيضاً نقصاً في إشارات بروتينات معقد التوافق النسيجي I- على الخلايا المُصابة، بحيث يُصبح التعرف إلى هذه الخلايا وقتلها من قِبَل الخلايا التائية السامة قليلاً جداً.

أخيراً، ولأنّ فيروس الإيدز من الفيروسات الرَّاجعة (انظر الفصل الـ 27)، فإنه يستطيع إدخال نفسه في المحتوى الوراثي للخلايا المُصابة، ويقوم بالاختباء هناك بشكل خفي. عندما تنقسم أي من هذه الخلايا، فإنّ المادة الوراثية للفيروس تكون موجودة في الخلايا المُتولدة جميعها، ويُمكن لها أن تبدأ بإنتاج الفيروس في أي وقت.

إنّ التأثير المُشترك لهذه الاستجابات للعدوى بفيروس الإيدز HIV هو هزيمة جهاز مناعة الإنسان. ودون حماية ضد العدوى، فإنّ أي عدوى قد تكون قاتلة. والموت بسبب السرطان يُصبح محتملاً. في الواقع، تمّ اكتشاف الإيدز بوصفه مرضاً عند موت رجال كثيرين يافعين "كانوا أصحاء" بسبب *Pneumocystis jiroveci* المسببة لذات الرئة، وهو مرض يُصيب الأشخاص المصابين بتثبيط المناعة، أو بسبب سرطان كابوسي يُعدّ من السرطانات النادرة.

الأثر الإنساني لفيروس الإيدز HIV

مع أنّ فيروس HIV اكتشف أخيراً، إلا أنّ الإيدز يُعدّ حالياً من أخطر الأمراض في تاريخ الإنسان. يُقدّر أنّ هناك ما بين 35 و 42 مليون شخص يعيشون حالياً مع مرض الإيدز، والعدد الأكبر منهم يقطنون في المناطق شبه الصحراوية من إفريقيا (25 مليون شخص)، يتبع ذلك جنوب شرق آسيا (نحو 6.5 ملايين شخص).

في نهاية عام 2004، ماتت 514 ألف شخص تقريباً بسبب الإيدز في الولايات المتحدة وحدها. إنّ معدّل الوفاة بالإيدز قريب من 100%. ولم يُسجل لفاية الآن أي شخص أصيب بأعراض المرض، وبقي على قيد الحياة أكثر من سنوات عدة دون علاج. والمرض ليس شديد العدوى فقط؛ ولكنه ينتقل من شخص إلى آخر من خلال انتقال سوائل الجسم، وعلى وجه الخصوص الدّم والسائل المنوي. طوّرت مُسببات المرض طرقاً عدة استطاعت من خلالها تجنب أثر جهاز المناعة.

كثير من مُسببات المرض، مثل فيروس الإنفلونزا، يُمكنها أن تُغيّر المُحدّدات على سطحها لتجنب التعرف إليها من قِبَل المناعة النوعية. هناك مُسببات مرض أخرى، مثل فيروس الإيدز، تُصيب الخلايا التائية المُساعدة، وتدمرها، وببساطة تُسبب الشلل لجهاز المناعة.

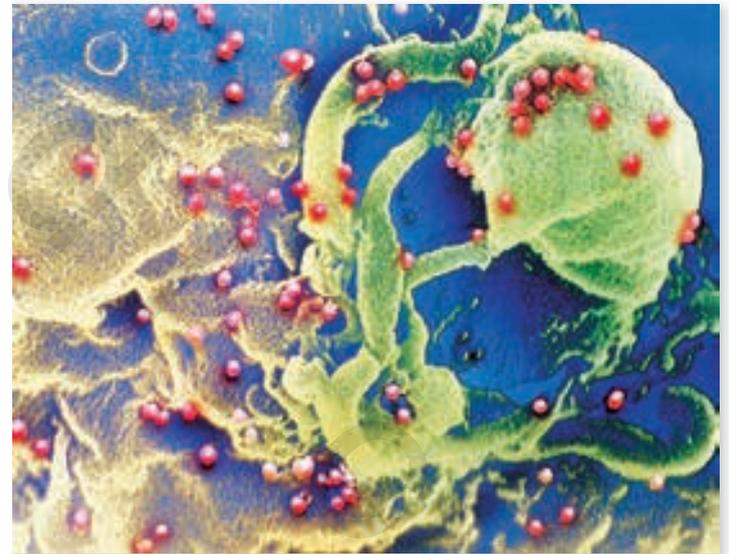
هناك أنواع أخرى من البكتيريا التي تستطيع اختراق السطوح المُخاطية مثل بكتيريا *Neisseria meningitidis* أو *Neisseria gonorrhoea*، ثم تُفرز أنزيمات هاضمة تحطّم الأجسام المُضادة IgA التي تحمي السطوح المُخاطية. تمنع المحفظة الخارجية لسلاسل شديدة العدوى من البكتيريا ارتباط البروتين C3b الذي يحثّ البلعمة، ما يُبطئ الاستجابة البلعمية. ولأنّ البكتيريا تُوظف أيضاً من هذه الآليات لتتجو، فإنّ الاستجابة المناعية تعمل بوصفها ضغطاً انتخابياً يُفضل تطور مثل هذه الآليات.

يقتل فيروس الإيدز الخلايا التائية المُساعدة

ويثبط المناعة

من الآليات المُستخدمة لهزم جهاز مناعة الفقريات مُهاجمة الجهاز المناعي التّكفي ذاتة. تؤدي الخلايا التائية المُساعدة CD4+ دوراً رئيساً في نشاط الجهاز المناعي؛ فالمحركات الخلوية التي تُفرزها تُؤثر بشكل مباشر وغير مباشر في نشاط خلايا المناعة الأخرى جميعها.

يشنّ فيروس مرض نقص المناعة عند الإنسان HIV و Human immunodeficiency virus، هجوماً مباشراً على الخلايا التائية المُساعدة (الفصل الـ 27). فهو يرتبط مع بروتين CD4 الموجود على هذه الخلايا، ويُوظف هذه البروتينات لتفعيل دخول الفيروس داخل هذه الخلايا. (يُصيب الفيروس الخلايا وحيدة النوى أيضاً؛ لأنها تمتلك بروتين CD4 أيضاً). تموت الخلايا المُصابة بالفيروس HIV بعد أن تخرج الفيروسات التي تكاثرت بداخلها والتي بدورها تُصيب خلايا CD4+ أخرى (الشكل 51-21). ومع مرور الوقت، يقلّ عدد الخلايا التائية المُساعدة عند الشخص المُصاب.



للشكل 51-21

HIV، الفيروس المُسبب للإيدز. الفيروسات المُنتقلة من خلايا تائية مُساعدة CD4+ تنتشر إلى الخلايا المُساعدة المُجاورة، فتصيبها أيضاً. الفيروس الذي يظهر باللون الأحمر في هذه الصورة المأخوذة عن طريق المجهر الإلكتروني الماسح، صغيرة جداً؛ نحو 200 مليون فيروس يمكن أن تستقر في مساحة تساوي مساحة النقطة في آخر هذه الجملة.

1-51 الجلد: خط الدفاع المناعي الأول.

- تتعرف الخلايا التائية السامة إلى الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية، وتقضي على هذه الخلايا بطريقة مشابهة لطريقة القاتلات الطبيعية (الشكل 51-9).
- تُفرز الخلايا التائية المُساعدة محركات خلوية استجابة لوجود مولد ضدٌ غريب عن الجسم، وتحت كلاً من الاستجابة المناعية الخلوية والسائلة.
- تستجيب الخلايا التائية المُساعدة لمولدات الضد الغريبة التي تقدمها الخلايا المُشهرة لمولدات الضد، أو الخلايا البائية.
- الخلايا التائية السامة والخلايا التائية المُساعدة تُنتج خلايا مستجيبة وأخرى ذاكرة.
- الخلايا التائية هي الخلايا الرئيسية التي توظف رفض الأعضاء المنتقلة.

- يُدافع الجلد عن الجسم بحاجز غير نفاذ تقريباً مدعم بأسلحة كيميائية على سطحه.
- الزيوت وغدد العرق تعطي سطح الجلد حموضة 3 - 5 درجات، وهذه تُثبِّط نمو كثير من مُسببات المرض من المخلوقات الدقيقة.
- يحوي العرق أيضاً أنزيمات الليسوزايم الهاضمة.
- الجلد مأوى لكثير من المخلوقات المُتعاشية، مثل البكتيريا غير الضارة والفطريات التي تُنافس البكتيريا الضارة.
- تحتوي الخلايا الطلائية لكل من الأجهزة: الهضمي، والتنفسي، والبولي التناسلي خلايا تُفرز المُخاط الذي يُشكّل مصيدة للأحياء الدقيقة.

2-51 المناعة اللانوعية: خط الدفاع المناعي الثاني

4-51 الخلايا البائية: المناعة السائلة وإنتاج الأجسام المُضادة

- تبدأ المناعة السائلة عندما تبدأ الخلايا البائية الساذجة بمقاومة مولدات الضد داخل الأعضاء الليمفية الثانوية، وتنتهي بإنتاج البروتينات الكروية المناعية.
- تتنشّط الخلايا البائية عند ارتباط الجزيء الكروي المناعي الذي على سطحها مع مُحدّد ما لمولد الضد، واستقبال الإشارات اللازمة.
- الخلايا البائية المُنشّطة تُعطي خلايا بلازمية، وخلايا ذاكرة.
- يتألف الجزيء الكروي المناعي من سلسلتين خفيفتين، وسلسلتين ثقيلتين أطول من عددي الببتيد (الشكل 51-12).
- إن موقع الارتباط بمولد الضد على الجسم المُضاد شقّ في منطقة Fab على الجزيء الكروي المناعي.
- يُمكن للأجسام المُضادة أن تُخثّر، أو تُرسّب، أو تُشلّ مولدات الضد (الشكل 51-13).
- لكل من المجموعات الخمس من الأجسام المُضادة وظيفة مُختلفة (الجدول 51-3).
- يشأ تنوع البروتينات الكروية المناعية من إعادة ترتيب المادة الوراثية DNA (الشكل 51-14).
- تُشبه مُستقبلات الخلايا التائية منطقة Fab من الجزيء الكروي المناعي. وسبب تنوعها كذلك إعادة ترتيب المادة الوراثية DNA (الشكل 51-15).
- التمرض الثاني للعامل المُسبّب للمرض ينتج منه استجابة مناعية أسرع وأقوى بسبب وجود خلايا الذاكرة (الشكل 51-16).

يُوظف الجسم مجموعة من الدفاعات الخلوية والكيميائية اللانوعية التي تستجيب لأي عدوى ميكروبية.

- ثلاثة أنواع من خلايا الدم البيضاء ذات علاقة بالمناعة اللانوعية، هي: المبتلة الكبيرة، والخلايا المتعادلة، والقاتلات الطبيعية (الشكل 51-2).
- القاتلات الطبيعية تقتل بعمل ثقب صغيرة في غشاء الخلية الهدف عن طريق بروتينات ثاقبة، وبإفراز أنزيمات خارجية تدخل من الثقب، وتحت الموت الخلوي المبرمج.
- تُوظف الاستجابة الالتهابية الهستامين الذي يزيد من تدفق الدم، ويزيد كذلك من نفاذية الشعيرات الدموية (الشكل 51-3).
- يؤدي الطور الحاد من الاستجابة إلى الحمى، التي تُساعد على نشاط البلعمة، وتعيق نمو الميكروبات.
- تُحدث بروتينات النظام المتمم ثقباً في الخلايا الغازية، وتُغلف العامل المُمرض ببروتينات C3b، وتؤشّر على الخلية للتُحطيم (الشكل 51-4).
- يمنع الإنترفيرون العدوى الفيروسية بحث تحطم RNA.

3-51 الاستجابة المناعية النوعية: خط الدفاع المناعي الثالث

- إن اشتغال جنر الجُدري، وباستور بكتيريا الطيور، أدى إلى فكرة أنه: إذا تعرّض الشخص للمرض، فإنه لن يمرض إذا تعرّض للمرض نفسه لاحقاً.
- تستثير مولدات الضد الاستجابة المناعية الخلوية (الشكل 51-5).
- لدى الخلايا الليمفية مُستقبلات على سطحها يُمكنها أن تُميّر مولدات الضد، وتوجه الاستجابة المناعية النوعية (الشكل 51-6).
- عندما ترتبط خلية ليمفية ساذجة مع مولد ضد غريب، فإنها تتقسم، وتعطي سلالة من الخلايا النشطة وخلايا الذاكرة (الاختيار السلائي).
- المناعة السائلة هي إنتاج بروتينات كروية مناعية من الخلايا البائية.
- تُوظف المناعة الخلوية الخلايا التائية التي تُنظم الاستجابة المناعية لخلايا أُخرى، أو تهاجم بشكل مباشر.
- يُمكن أن تكون المناعة إيجابية، بسبب العدوى بعامل ممرض، أو سلبية، عن طريق الأجسام المُضادة من مصدر آخر تدخل الجسم.
- أصل الخلايا المناعية خلايا جذعية من نخاع العظم (الشكل 51-7).
- تشمل أعضاء جهاز المناعة الأعضاء الليمفية: الأولية، والثانوية (الشكل 51-8).
- تتعرف الخلايا البائية إلى أي مُحدّد، أما الخلايا التائية فتتعرف إلى بروتينات مُعقد التوافق النسيجي المُرتبط بسلسلة ببتيدية.
- تُحطّم الخلايا الليمفية التي من المُحتمل أن ترتبط بمولدات الضد الذاتية قبل أن تتطلق إلى الأعضاء الليمفية الثانوية (الشكل 51-8).

4-51 الخلايا التائية: المناعة الخلوية

6-51 المناعة الدّائية وفرط الحساسية

- قد يكون جهاز المناعة سبب المرض بسبب الاستجابات غير المُناسبة لمولدات ضد الدّات، أو الاستجابة المناعية المبالغ فيها لمولدات الضد الغريبة.
- يُدعى قبول الخلايا الدّائية التّحمل المناعي.
- المناعة الذاتية سببها فشل عملية التّحمل المناعي.
- فرط الحساسية الأنية سببه إنتاج كميات كبيرة من الجسم المُضاد IgE. يحدث ارتباط مُسبّب الحساسية مع الجسم المُضاد IgE إفراز الهستامين (الشكل 51-17).
- فرط الحساسية استجابة حادة، سببها التهاب السريع، وإنتاج وسائط كيميائية.
- فرط الحساسية المُتأخرة تقوم به الخلايا التائية المُساعدة، والخلايا المبتلة الكبيرة. وتظهر الأعراض بعد 48 ساعة تقريباً من التعرض الثاني.

7-51 الأجسام المُضادة في تشخيص الأمراض ومعالجتها

- تُستخدم الجزيئات المناعية لمعالجة الأمراض وتشخيصها.
- يُمكن استخدام مولدات الضد لمُطابقة مولدات ضد المتبرع مع مولدات ضد المريض عند زراعة الأنسجة.
- تُظهر الأجسام المُضادة وحيدة السلالة تخصصاً لمُحدّد واحد فقط، ويُمكن استخدامها في كثير من الفحوصات، وفي عمل السموم المناعية.

8-51 مُسببات المرض التي تتهرب من جهاز المناعة

- حتى تُسبب المرض، يجب على مُسببات المرض أن تتهرب من المناعة النوعية والمناعات اللانوعية.
- يُبدى عدد من مُسببات المرض انجراف مولد الضد، وتغيراً بمولد الضد، فتُغير بذلك مولدات الضد السطحية لها لتجنّب ملاحظتها من قبل جهاز المناعة.
- طلّوت بعض البكتيريا آليات لتجنّب هجوم جهاز المناعة بتثبيط العمليات الخلوية الطبيعية.
- يقتل فيروس الإيدز HIV الخلايا التائية المُساعدة، ويُسبب تثبيط جهاز المناعة.

- تتميز الخلايا التائية بعلامات على سطوحها، ولديها القدرة على التّعرف إلى مؤشرات مُعقد التوافق النسيجي، ولها دور عند تنشيطها (الجدول 51-2).
- تتخلص الخلايا التائية السامة من الخلايا المصابة، وتُفرز الخلايا التائية المُساعدة المحركات الخلوية.
- يتألف مُعقد التوافق النسيجي من بروتينات سكرية سطحية، ويُفسّر لهذه البروتينات جينات مولدات ضد خلايا الدم البيضاء عند الإنسان (HLA).
- بروتينات مُعقد التوافق النسيجي - 1 موجودة على كل خلية ذات نواة، أما بروتينات مُعقد التوافق النسيجي - 2 فتوجد على الخلايا المُشهرة لمولدات الضد فقط.

10. تُسمّى الأمراض التي لا يعرف فيها جهاز المناعة إلى بروتينات مُعقد التوافق النسيجي الخاص به:
- الحساسية.
 - أمراض المناعة الذاتية.
 - فرط الحساسية الآنية.
 - فرط الحساسية المتأخرة.
11. افترض أنك تعرضت لجرح من الورق وأنت تدرس. فإن الاستجابة التي ستحدث في آخر الأمر هي:
- تفرز الخلايا المتضررة الهستامين.
 - تدخل البكتيريا إلى الجرح.
 - يتم تشييط الخلايا التائية المُساعدة.
 - تبتلع الخلايا المتبتلة الكبيرة البكتيريا.
12. إذا أردت أن تُعالج الحساسية بالهندسة الوراثية للأجسام المضادة، بحيث تربط، وتشغل الأجسام المضادة المُسببة للحساسية، فإنك ستستهدف:
- IgG.
 - IgA.
 - IgE.
 - IgD.
13. لسنا محصنين ضد فيروس الإنفلونزا؛ لأنها:
- تهاجم الخلايا التائية المُساعدة فقط، وبذلك تشييط جهاز المناعة.
 - تغير بروتيناتها السطحية، وتتجنب أن يتم التعرف إليها.
 - في الواقع لا تستثير استجابة مناعية؛ لأن الإنفلونزا استجابة التهابية.
 - صغيرة جداً لتعمل بوصفها مولّدات ضد.
14. لنفترض أنه تم اكتشاف مرض جديد يشييط جهاز المناعة. فإن الذي يُوضّح أن المرض يؤثر بشكل خاص في الخلايا البائية، وليس الخلايا التائية المُساعدة، أو الخلايا التائية السامة، هو انخفاض:
- مستوى إنتاج الإنترلوكين - 2.
 - مستوى إنتاج الإنترفيرون.
 - أعداد الخلايا البلازمية.
 - مستوى إنتاج الإنترلوكين - 1.
15. إذا أردت تصميم خلية صناعية تحمل الدواء بشكل آمن إلى داخل الجسم، فإن الجزيء الذي عليك أن تقلده لتردع جهاز المناعة هو:
- بروتينات مُعقد التوافق النسيجي - 1.
 - الإنترلوكين - 1.
 - مولّد الضد.
 - البروتينات المتممة.

أسئلة تحدّ

- استلمت وظيفة في قسم تسويق مستحضرات التجميل في شركة. وبسبب المنافسة، قام نائب المدير بالإعلان عن مرطب للجلد له تأثير مُشيط لجهاز المناعة. السائل مصنوع من إفرازات نباتية تعطي سواثل قلبية جداً. اشرح كيف يُمكنك تسويق هذا المُنتج بوصفه منشطاً لجهاز المناعة.
- قامت القطة التي تربيها بخدش بشرة صديقك. أصبح الجلد محمراً وحاراً ومؤلماً عند لمسه، وصديقك يعتقد أنه التقط نوعاً من العدوى. لتقادي غضبه (لأنه لا يُحب القطط)، تُحاول أن تخبره عن أنشطة جهاز المناعة اللاوعية. اشرح ماذا حدث لجلده بالضبط؟
- يُدعي بعض الناس أنهم لا يُصابون بالرُشع أبداً. كيف يُمكنك أن تُوضّح أن سبب ذلك هو اختلاف المُستقبلات على سطوح خلاياهم الخاصة؟

اختبار ذاتي

- ارسم دائرة حول رمز الإجابة الصحيحة فيما يأتي:
- بدأت وظيفة جديدة في مختبر أبحاث. وتُشير الإرشادات المخبرية إلى أن عليك فحص يديك من أي جرح في الجلد قبل البدء في التّعامل مع العوامل المُعدية. السبب هو أن البشرة تمنع العدوى الميكروبية عن طريق:
 - جعل بيئة سطح الجلد حمضية.
 - إفراز أنزيم اللايسوزايم الذي يهاجم البكتيريا.
 - إفراز مُخاط لمحاصرة المخلوقات الدقيقة.
 - كل ما ذكر.
 - الخلايا التي تستهدف خلايا الجسم المُصابة بالفيروسات، وتقتلها هي:
 - المتبتلة الكبيرة.
 - وحيدات النوى.
 - القاتلات الطبيعية.
 - المتعادلة.
 - الأشكال الموجودة على الخلايا الغازية التي يتعرف إليها جهاز المناعة هي:
 - مولّدات الضد.
 - الإنترلوكين.
 - الأجسام المضادة.
 - الخلايا الليمفية.
 - الذي يعمل "بوصفه إشارات تحذيرية" لتنشيط جهاز المناعة بتشيط الخلايا التائية المُساعدة هو:
 - الخلايا البائية.
 - بروتينات النظام المتمم.
 - تُستدعى الخلايا التائية السامة بفعال:
 - وجود الهستامين.
 - الاستجابة الأولية للميكروبات الغازية تتضمن _____، والاستجابة المناعية الثانوية تتضمن:
 - IgG / IgA.
 - IgM / IgE.
 - IgE / هستامين.
 - IgM / IgG.
 - يستطيع جسمك أن يُميز بين ملايين مولّدات الضد المُختلفة عن طريق:
 - مئات عدة من جينات البروتينات الكروية المناعية يُمكن إعادة ترتيبها، أو يُمكن أن يحصل لها طفرات لتكوين ملايين من أنواع الأجسام المضادة.
 - هناك ملايين عدة من جينات الأجسام المضادة المُختلفة.
 - مئات عدة من جينات البروتينات الكروية المناعية يحصل لها تغيّر في مولّد الضد.
 - كل خلية بائية تمتلك مجموعة مُختلفة من جينات البروتينات الكروية المناعية، لهذا فإن تحفيز خلية بائية مُختلفة يُنتج نوعاً مُختلفاً من الأجسام المضادة.
 - إذا كانت زمرة دمك AB، فمن المتوقع أن:
 - يتخثر دمك من الأجسام المضادة لمولّد الضد A فقط.
 - يتخثر دمك من الأجسام المضادة لمولّد الضد B فقط.
 - يتخثر دمك من الأجسام المضادة لمولدي الضد: A و B.
 - لا يتخثر دمك من أي من الأجسام المضادة لمولّد الضد A أو B.
 - فيروس الإيدز HIV خطر جداً؛ لأنه يهاجم:
 - الخلايا التي تحمل مستقبلات CD4⁺.
 - الخلايا التائية المُساعدة.
 - 60-80% من الخلايا التائية التي تجري في الجسم.
 - كل ما ذكر.