الفصل الثاني

التعرف على المستضد
Antigen Recognition

مستقبلات المستضد Antigen Receptors

إن للجهاز المناعي طريقتين أساسيتين للتعرف على المستضدات وتمييزها. فالخلايا بي تميز المستضدات الكاملة باستخدام الجلوبيولين المناعي (الجسم المضاد) كمستقبلات لها ومن ناحية أخرى فإن الخلايا تي تتدخل للتعرف على المستضدات المتولدة من داخل الخلايا الأخرى مستخدمة مستقبلات المستضدات للخلية تي.

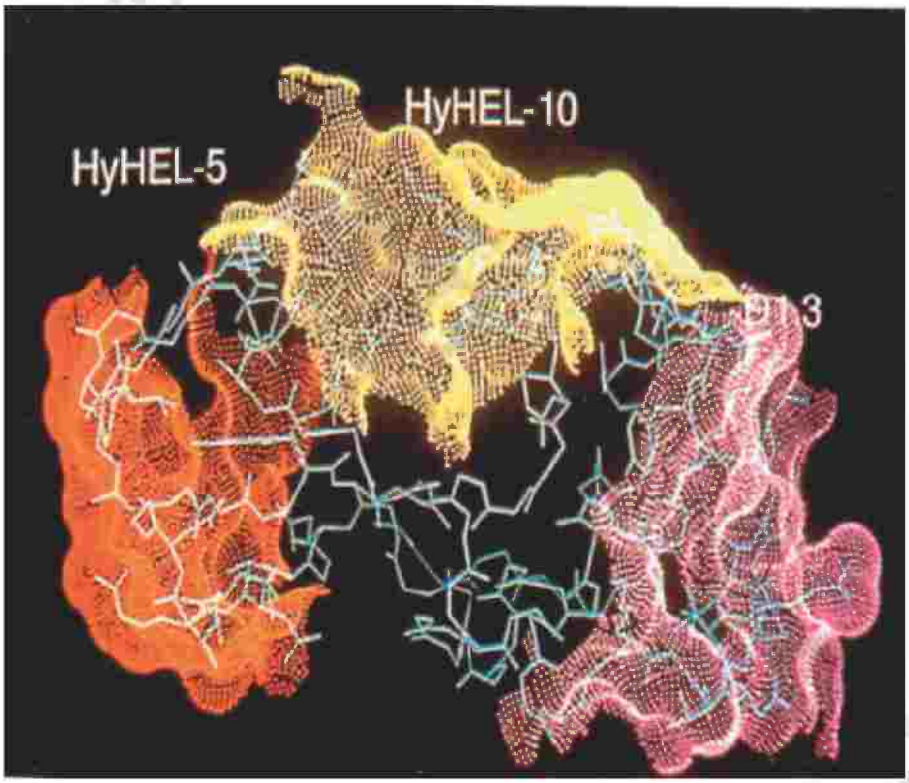
المستضد Antigen

عبارة عن المصطلح الذي يستخدم بغرض وصف أي جزيء يمكن التعرف عليه من قبل جهاز المناعة. وبشكل عام إن الجلوبيولينات المناعية تتشكل وتتحد لتعطي المستضدات أو شذرات أكبر منها تحافظ على تركيبها الثلاثي. وفي المقابل إن معظم الخلايا تي تميز شذرات عديد الببتيد للمستضدات التي أصبحت مرتبطة بالجزئيات المشفرة بـ MHC والتي تظهر على سطح الخلايا الأخرى للجسم.

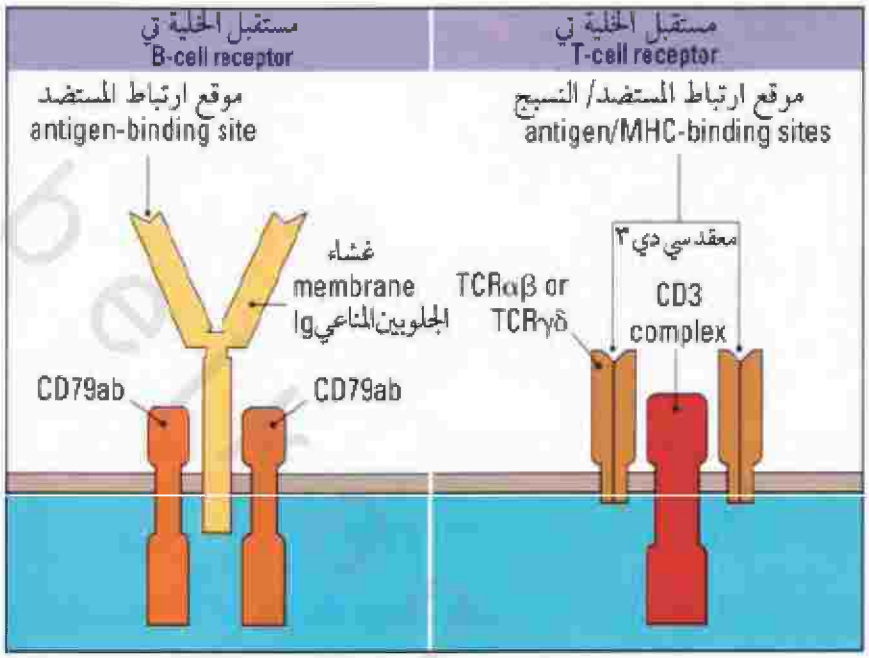
محددات المستضدات Antigenic determinants

كما تسمى أيضاً التكوينات الفوقية epitopes والتي هي عبارة عن أجزاء من المستضد التي يتحد معها الجلوبيولين المناعي. وعادة للمستضدات العديد من المحددات

التي قد تختلف عن بعضها البعض أو قد تكون تراكيب جزئية متكررة. وعادة أن السطح الكلي للبروتين يكون مستضدات فاعلة. ويبين الشكل رقم (٢,١) المحددات المستضدية على التكوينات الفوقية epitopes أو الليسوزم lysozyme الذي يتم تمييزه بواسطة ثلاثة من الأجسام المضادة المختلفة أحادية المستنسخ.



الشكل رقم (٢,١). ثلاثة محددات لليسوزم lysozyme. (هدية من الدكتور د. آر ديفيس).



الشكل رقم (٢,٢). الجزئيات المتحدة بالمستضد.

الجلوبيولينات المناعية للأجسام المضادة

Antibodies (Ab)/Immunoglobulins(Ig)

تعرف عادة بأنها فئة من البروتينات المصلية المستحثة بعد التماس مع المستضد الذي يلتصق تحديداً مع المستضد الذي يحفز تكوينه. وتوجد معظم الأجسام المضادة في الجزء المصلي للجلوبيولين جاما γ. ومن ثم فقد وجد بأن الخلايا بي تستخدم شكل الاتحاد الغشائي للجسم المضاد المفرز منها كمستقبل للمستضد. ويرتبط عامة الجلوبيولينات المناعية السطحية على الخلايا بي مع اثنين من عديد الببتيدات وهي Igα و Igβ (CD79a) و CD79b).

الجلوبيولين المناعي ألفا والجلوبيولين المناعي بيتا Igα and Igβ (CD79)

عبارة عن الجزئيات الغشائية الداخلية التي تولد إشارات منشطة للخلية بي وتكون مطلوبة لإنتاج الجلوبيولين المناعي I للغشاء وبالتالي فإن CD79 عبارة عن مؤشراً للخلايا بي الناضجة.

مستقبلات المستضد للخلية تي T-cell antigen receptors (TCR)

عبارة عن البروتينات الغشائية الأساسية على كافة الخلايا تي الناضجة التي تتعرف نوعياً على البيبتيدات المستضدية المرتبطة بالجزئيات المشفرة للمتوافق النسيجي الاعظم MHC. وتتألف المستقبله من معقد مزدوج الصيغة الجزئية المسئول عن اتحاد المستضد و MHC وعنقود عديد البيبتيدات المرتبطه بالغشاء والمسمى CD3، الذي يقوم بالتحفيز الخلوي ويعد مطلوبا لعملية تنشيط الخلية. كذلك إن الجزء المتحد للمستضد MHC إلى مستقبلة الخلية تي TCR يتفاوت ما بين مستنسخات clones الخلية تي المختلفة إلا أن البيبتيدات للمركب CD3 غير متباينه.

تشكيلات المستقبلات المناعيه المنشطة المعتمدة على التيروسين

Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAM,ARAM)

عبارة عن أجزاء توجد في المقاطع السيتوبلازميه الداخلية لكلا من CD79 و CD3 التي تكون مستهدفة لعملية الفسفرة phosphorylation بحركيات التيروسين كاينيز tyrosine kinases مما يجعلها تتفاعل مع الإنزيمات الخلوية.

تركيبة الجسم المضاد Antibody Structure

السلاسل الثقيلة والسلاسل الخفيفة heavy chain and light chain

كافة جزئيات الجسم المضاد تتركب من سلسلة ببتيدية عديدة رباعية أساسية مكونة من سلسلتين متشابهتين خفيفتين (L) وسلسلتين متشابهتين ثقيلتين (H)،

مستقرتان ويقاطع بعضهما البعض. بواسطة روابط ثنائي الكبريتد لسلسلة داخلية وبينية (اللون الأحمر) الشكل رقم (٢.٣) .

والسلاسل الثقيلة عبارة عن سلاسل جلوكوسيلة (ما بين التكوينات الأساسية C_H2 للجلوبيولين المناعي IgG). وهناك خمسة أنواع رئيسية من السلسلة الثقيلة Ig وهي (μ، γ، α، ε، δ)، والمكونة من ٤٥٠ - ٦٠٠ من بقايا الحامض الأميني والنوع هو الذي يحدد فئة الجسم المضاد. في حين أن السلاسل الخفيفة نوعان أساسيَّان (K, λ) ومكونة من حوالي ٢٣٠ من البقايا وقد يكون أي من نوعي السلسلة الخفيفة مرتبط بأي من السلسلة الثقيلة. وكل من السلاسل الثقيلة والخفيفة تكون مطوية إلى مكونات أساسية domains.

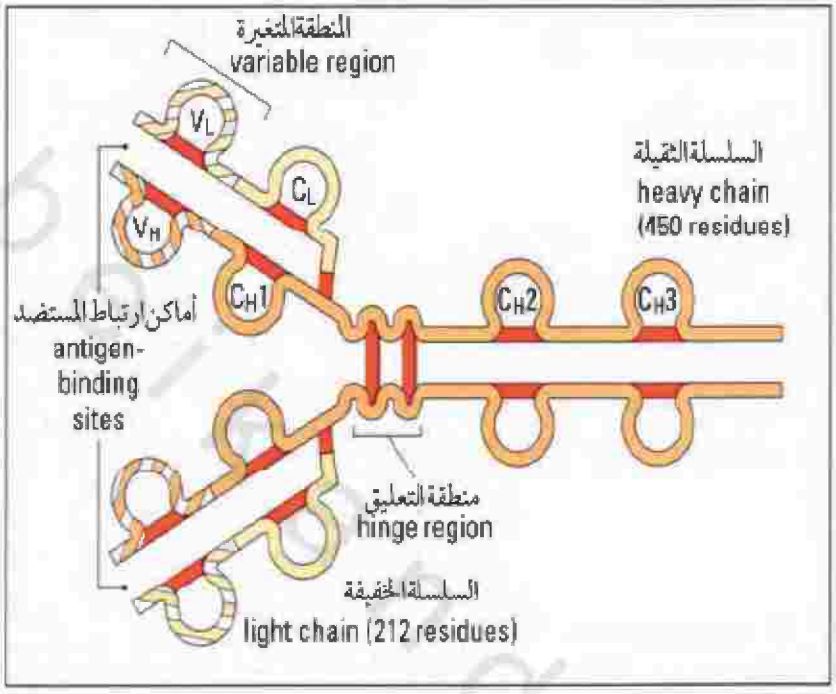
الجلوبيولينات المناعية المفرزة والغشائية

Membrane and secreted immunoglobulins

بالإمكان إنتاج الأجسام المضادة. إما على شكل بروتينات غشائية للخلايا بي التي تقوم بدورها كمستقبل للمستضد أو في شكل مفرز. و الجلوبيولينات المناعية Ig المفرزة تكون متشابهة التركيب في نظائرها الغشائية فيما عدا فقدانها للجزء الغشائي المتحول والجزء الساتيوبلازمي الداخلي للأحماض الأمينية في طرفيه C من Ig الغشاء. وتوجد Ig المفرزة في السوائل الخلوية الخارجية والإفرازات والخلايا بي البكر تفرز وتنتج Ig الغشائي ولكن بعد التحفيز بفعل المستضد والتميز إلى خلايا البلازما فإنها تنتقل إلى إنتاج Ig المفرز.

العائلة العليا لجين الجلوبيولين المناعي Immunoglobulin supergene (IgSF) family

إن المكونات الأساسية domains في الأجسام المضادة تتكون من ثلاث أو أربع حلقات من البيتيدات العديدة المستقرة بفعل صفيحة بيتا ورابطة ثنائي الكبرتيد للسلسلة المتماسكة.

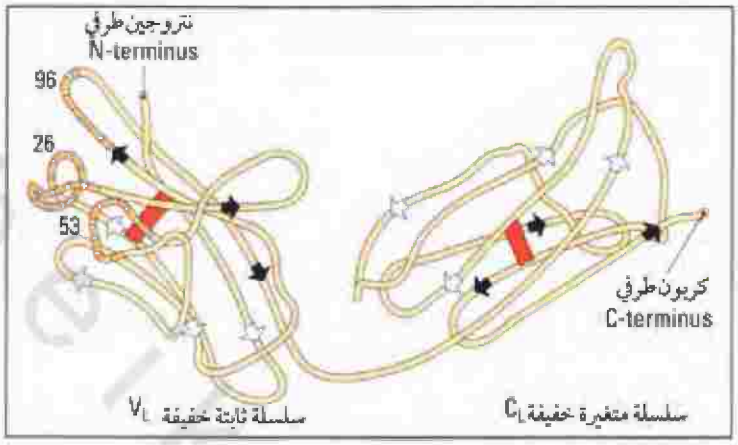


الشكل رقم (٢,٣). تركيبه سلسلة عديد الببتيد للجلوبيولين المناعي IgG1.

ومن ثم فإن التركيب الناشئ يعرف أحياناً بأنه البرميل β. وللسلاسل الخفيفة عدد اثنين من المكونات الأساسية وللسلاسل الثقيلة عدد أربعة أو خمسة من المكونات الأساسية. ويوجد هذا التركيب في العديد من الجزيئات التي يقال بأنها تنتمي إلى العائلة العليا من الجلوبيولين المناعي Ig.

منطقة التعليق Hinge Region

عبارة عن قسم من السلسلة الثقيلة ما بين المناطق Fc و Fab التي تحتوي على روابط ثاني الكبريتيد للسلسلة الثقيلة الداخلية وتوفر المرونة الجزئية على جزئ الجسم المضاد.



الشكل رقم (٢,٤). نمط طي السلسلة الخفيفة للجلوبيولين المناعي.

مناطق المتغير في والثابت سي Variable (V) and Constant (C) regions

لقد أظهرت اختبارات درجة تنوع الحامض الأميني ما بين جزئيات الجسم المضاد لنفس الفئة بأن أكبر كمية من تنوع التسلسل مركزه في التكوينات الأساسية الطرفية Nñ للسلاسل الخفيفة والثقيلة، ويطلق بالتالي على ذلك بأنها المنطقة V. لذا فإن مناطق V لسلسلة واحدة خفيفة. وسلسلة واحدة ثقيلة تشكل موقع اتحاد المستضد، في حين تكون المجالات المتبقية غير متفاوتة نسبياً داخل أي فئة معينة للجسم المضاد ويطلق عليها بالتالي بأنها المنطقة (C) الثابتة. وتسمى المكونات الأساسية لجزئيات الجسم المضاد بحسب كونها في المنطقة المتغيرة، أم الثابتة للجزئيات وبحسب كونها في السلسلة الخفيفة أم الثقيلة على سبيل المثال.

السلاسل الثقيلة والخفيفة للمنطقة المتغيرة V_H and V_L

عبارة عن تراكيب أساسية متغيره للسلاسل الخفيفة والثقيلة.

السلاسل الخفيفة والثقيلة الثابتة C_L and C_H1

عبارة عن التراكيب الأساسية الثابتة للسلسلة الخفيفة والمركب الأساسى الثابت الأول في السلسلة الثقيلة على التوالي.

C_γ و C_μ... إلخ

عبارة عن التراكيب الأساسية للسلسلة الثقيلة التي يشار إليها أحيانا بفئة الجسم المضاد. على سبيل المثال إن $C_\mu1$ عبارة عن أول مركب أساسي ثابت من السلسلة الثقيله μ للجسم المضاد IgM.

الجسم المضاد – التنوعات التركيبية Ntibody-Structural Variations

الفئة – و الفئة الفرعية Classes and Subclasses (Isotypes)

توضع الأجسام المضادة في مجموعات على أساس أوجه التشابه التركيبية في عدد من الفئات المختلفة وفئات فرعية وذلك حسب سلاسلها الثقيلة. وكل فئة تقوم بوظائف مختلفة ؛ ففي الثدييات هنالك خمس فئات للجسم المضاد وهي : IgG، IgM، IgA، IgD و IgE. كذلك تقسم أيضاً كلٌّ من IgG و IgA إلى فئات فرعية. وعدد هذه الفئات الفرعية يتباين ما بين الأنواع species. فمثلا يوجد في الإنسان أربع فئات IgG فرعية، وهي IgG1 – IgG4. وبما أن هنالك جيناً في كل فرد لكل واحد من هذه الفئات و الفئات الفرعية، فإن هنالك أنواع متساوية التنوع من الأجسام المضادة.

سلاسل كابا ولامبادا Kappa and Lambda chains

كذلك تقسم السلاسل الخفيفة للجسم المضاد إلى نوعين وهما K و λ التي تشفر بمواقع جينية مستقلة gene loci. وهما متغيرات متساوية النوع. وكل نوع من السلسلة الخفيفة يتحد مع السلاسل الثقيلة.

استبعاد البدائل الجينية Allelic exclusion

عبارة عن العملية التي من خلالها تستخدم الخلية الجين من كروموسومها الأصل أو واحداً من الكروموسوم الأبوي ولا تستخدم كليهما. والخلايا بي الفردية

تبرز الاستبعاد متعدد البدائل لجينات سلسلتها الثقيلة والخفيفة كذلك إن الخلايا T تبرز الاستبعاد متعدد البدائل للمكثفات المزدوجة المختلفة لمستقبلة الخلية تي ألفا بيتا (Heterodimers) TCR αβ أو جاما دلتا δγ.

الأنماط البديلة Allotypes

عبارة عن متغيرات بسبب الاختلافات الجينية داخل الأنواع الحية. ولكل فرد متغير خاص على موقع الجين Ig الذي عادة ما يختلف عن تلك لدى الأفراد الأخرى.

الأنماط المتشابهة الخلقة Idiotypes (Ids)

عبارة عن متغيرات تحدث بسبب كم هائل من الخواص التركيبية المتغايرة الخواص في مناطق الجلوبيولين المناعي Ig أو (مستقبلة الخلية تي) في V(TCR). ويعزى ذلك إلى التنوع المطلوب لاتحاد المستضدات المختلفة. وتعد بعض الأنماط المتشابهة الخلقة بواسطة الحيوانات التي لديها مجموعات معينة من جينات Ig وحيدة المجموعة الصبغية haplotypes ويطلق على هذه الأنماط خط الإنبات المتشابه الخلقة.

الأنماط المتشابهة الخلقة السائدة والمؤقتة Recurrent and Dominant idiotypes

تشاهد أحياناً أنماط متشابهة في الاستجابة المناعية لدى أفراد عددين نحو مستضد معين. ويسمى هذا بالنمط المؤقت. وان كان النمط المتشابه الخلقة يشكل القسم الأكبر في استجابة الجسم المضاد، لذلك المستضد، فإنه عندها يسمى نمط سائد.

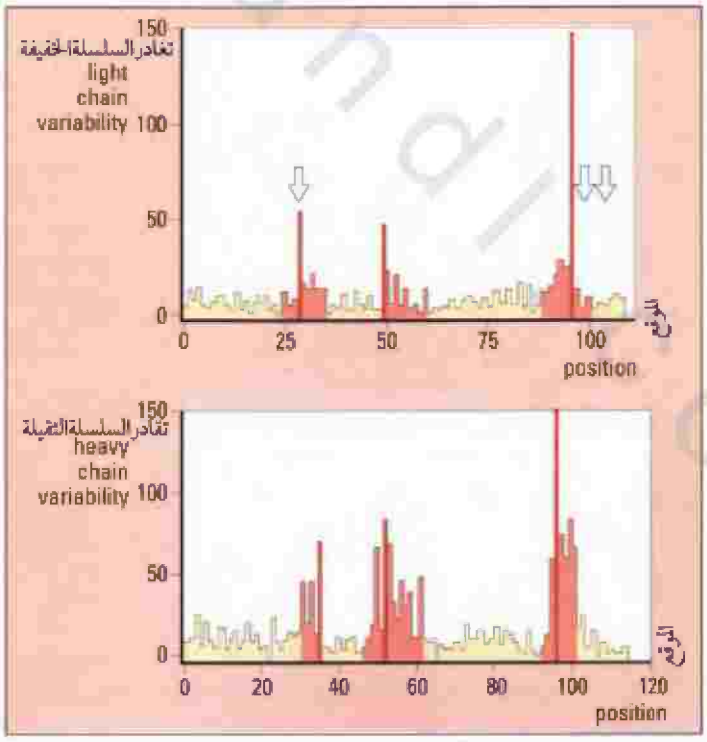
المحددات المستضدية الفريدة Idiotopes

هي المركبات الأساسية في (V) للأجسام المضادة والتي يمكن أن تقوم بعمل المستضدات مثلها مثل أي بروتين آخر وتعرف الأجسام المضادة الناشئة ضدها بأنها المحددات المستضدية في المكونات الأساسية في (V). ويطلق عليها اصطلاحاً بالمحددات المستضدية الفريدة. وتعرف هذه من خلال مجموعة من المركبات الأساسية الفريدة التي تنتجها. وإن وجود هذه المحددات الفريدة على اثنين من الأجسام المضادة

المختلفة فإنه يقال عنها بأنها محددات مستضدية فريدة متفاعلة تقاطعيا (cross-reactive idiotypes).

الرسم البياني لكبات وَ وو Kabat and Wu Plot

إن الرسم البياني wu و kabat يظهر تباين تسلسل الأحماض الأمينية في الجلوبيولين المناعي Ig، الذي يحدد من خلال مقارنة تسلسل الأحماض الأمينية للعديد من الأجسام المضادة المختلفة. وهو يوضح بيانيا التباين ضد موقع الحامض الأميني، ومن ثم يلقي الضوء على معظم المناطق المتباينة للسلاسل الخفيفة والثقيلة. وتدل الأسهم في الرسم البياني على المواقع حيث إن بعض التسلسلات تحتوى على زيادة من بقايا الحامض الأميني.



الشكل رقم (٢,٥). الرسم البياني كبات kabat وَ وو wu للسلاسل الخفيفة والثقيلة.

المناطق المتغيرة جداً وأجزاء الإطار

Hypervariable regions and framework segments

يبين الرسم البياني لكبات و وو بأن معظم التباين يكون على شكل عناقيد في ثلاثة من المناطق الشديدة التباين لسلاسل الجسم المضاد الثقيلة والخفيفة H و L ويفصلهما عن بعض أجزاء من الإطار غير المتباين نسبياً.

المناطق المحددة للجزء التكميلي Complementary- determining regions(CDR)

عبارة عن أجزاء المكونات الأساسية V التي تشكل موقع اتحاد المستضد. وطي V يؤدي إلى جلب CDR معا عند الرأس الخلفي للجزئ.

المجموعات والمجموعات الفرعية لمكونات في الأساسية

Groups and subgroubs of V domains

بالإمكان تصنيف الكثير من المكونات الأساسية للمنطقة V إلى مجموعات ومجموعات فرعية حسب أوجه التشابه في تسلسل الحامض الأميني في أطرها.

وظائف الجسم المضاد Antibody Functions

الأجسام المضادة عبارة عن جزئيات ثنائية الوظيفة. والوظيفة الأولى لها هي الاتحاد مع المستضد وثاني وظيفة هي التفاعل مع أنسجة العائل والنظم المؤثرة لتسهيل عملية إزالة المستضد. وهنالك بعض وظائف الجسم المضاد التي تكون وسطية لأجل الاتحاد مع المستضد. فمثلا الأجسام المضادة التي تتحد مع الجزئيات السطحية للفيروسات سوف تمنع اتحادها معها أو إحداث الإصابة على الخلايا العائلة. ولكن معظم وظائف الجسم المضاد تحتاج إلى أن يتحد المستضد المعقد complexed antigen مع مستقبلات الشظية البلورية Fc على الخلايا.

وتتشكل المواقع المتحدة مع المستضد بواسطة المكونات الأساسية V للسلسلة الثقيلة والخفيفة في حين أن المكونات الأساسية C للمنطقة Fc تتحد مع خلايا الجهاز

المناعي و مستقبلة المكون التكميلي C1q. وتتحد الفئات و الفئات الفرعية للأجسام المضادة العديدة مع الخلايا المختلفة ومن ثم يكون لها وظائف مختلفة إلى حد ما.

الجلوبيولين المناعي جي IgG

يعد الجلوبيولين المناعي الأساسي في المصل ويشكل الجسم المضاد الرئيسي في الاستجابة المناعية الثانوية لمعظم المستضدات ؛ ففي الإنسان ينقل عبر المشيمة لتوفير الحماية لحياة الجنين. وبإمكان كافة طوائف IgG فيما عدا IgG4 أن تتحد مع C1q بواسطة المواقع في Cγ2 كما تحفز المسار العادي التكميلي. ويقوم IgG بدوره كدور الإيوسين من خلال الرابط المتقاطع للمعقدات المناعية مع مستقبلات Fc على الخلايا البلعمية والكريات البيضاء المصبوغة بالأصباغ المتعادلة. كما أنها تهيئ الخلايا أو الكريات المستهدفة لأجل التخلص منها بفعل الخلايا K وهي عبارة عن خلايا ليمفية حبيبية كبيرة تنتج مستقبلات Fc.

الجلوبيولين المناعي أم IgM

عبارة عن خماسي الوحدات البنائية لتركيبة السلسلة الرباعية الأساسية. وهو أول طائفة يتم إنتاجها أثناء عملية نمو الجهاز المناعي وفي الاستجابة المناعية الأولية. وهو يثبت المكمل بفاعلية قوية ويكون المكون الرئيسي للجسم المضاد للاستجابة للمستضدات المستقلة عن تي.

الجلوبيولين المناعي دي IgD

عبارة عن الجسم المضاد الذي يوجد بكميه ضئيلة جدا في المصل إلا أنه يقوم بدور المستقبلة السطحية للخلية على العديد من الخلايا بي حيث يظهر مصاحباً مع IgM. ويظهر IgD على الخلايا بي المتنوعة بعد عملية التنشيط ، إلا أنه لا وجود له في الخلايا التي تكون الجسم المضاد الناضج.

الجلوبيولين المناعي آي IgA

يوجد كمركب أحادي الجزء وثنائي الجزء ومتعدد الجزء لوحدة السلسلة الرباعية الأساسية ويوجد عادة لدى الإنسان كمركبات أحادية الجزء وفي المخلوقات الأخرى كمركب ثنائي الجزء. ويعد IgA من أكثر فئات Ig وفرة في الإفرازات حيث يقوم بحماية ووقاية الأغشية المخاطية. كما يوجد في اللباء وهو هام جداً لحماية أجنة الأنواع الحية التي لا تنقل الجلوبيولين المناعي جي IgG عبر المشيمة.

سلسلة جاي J Chain

عبارة عن عديد الببتديد الموجودة في Ig متعددة الجزئي (IgA ،IgM) حيث تسهل عملية البلمرة. وتتكون بفعل الخلايا B إلا أنها غير مشفرة بالجينات Ig.

مستقبلة الجلوبيولين المناعي المتعددة Poly-Ig receptor

عبارة عن المستقبلة الموجودة على السطح للخلايا الطلائية التي تنفصل وتفرز IgA. وهي عضو من العائلة العليا لجين فصيلة الجلوبيولين Ig والذي يحتوى على خمسة مكونات أساسية domains. ويتحد المركب ثنائي الجزئ IgA مع المستقبلة ويتصل في الطلائية المبطنة endothelium. وبعدها تنقسم المستقبلة مكونة قطعة إفرازية وتطلق الجلوبيولين المناعي أيْ المفرز بواسطة الإفراز الخلوي الخارجي.

الجزء الإفرازي Secretory piece

عبارة عن ذلك الشكل الإفرازى من مستقبلة الجلوبيولين المناعي Ig المتعددة والملتصقة بالجلوبيولين المناعي آي IgA بواسطة روابط ثنائي الكبريتيد وتلتف حول المكونات الأساسية لـ C للمستقبلة IgA لحمايته من الانهدام بفعل الإنزيمات.

الجلوبيولين المناعي	السلسلة الثقيلة	متوسط التركيز في المصل (mg/ml)	الوزن الجزيئي (kDa)	المكونات الأساسية للسلاسل الثقيلة	تنشيط المكمل C1	الانتقال عبر المشيمة	نقل النسيج الطلائي	الارتباط بالخلايا البدينة
IgG1	γ١	9	146	4	+	+		
IgG2	γ٢	3	164	4	+	+		
IgG3	γ٣	1	170	4	+	+		
IgG4	γ٤	0.5	146	4		+		
IgM	μ	1.5	970	5				
IgD	δ	0.03	184	4				
IgA1	α١	3.0	160	4				
IgA2	α٢	0.5	160	4				
sIgA	or α١ α٢	0.05	385	4			+	
IgE	ε	0.00005	188	5				+

الشكل رقم (٢,٦). خواص الأنماط المتساوية للجلوبيولين المناعي Ig البشري.

الجلوبيولين المناعي آي IgE

تتحد مع المستقبلات Fc عالية الألفة (FcεR1) على الخلايا البدينة والكريات القاعدية حيث تهيؤها لإطلاق وسائط دوائية مثل الهستامين بعد التماس مع المستضد.

وللمستقبلة IgE أهمية خاصة في الحماية ضد عدوي الديدان المعوية وتعيق كذلك التفاعلات الحساسية المرتفعة من النوع الأول مثل الأزمة asthma وحمى القش hayfever.

جينات الجسم المضاد Antibody Genes

تقع جينات الأجسام المضادة على ثلاثة مواقع جينية على كروموسومات مستقلة وهذه هي L, K (k, λ) و H (سلسلة ثقيلة). ويوجد على كل منها أعداد كبيرة من أجزاء الجين المختلفة مشفرة عديد الببتيدات exons ومنفصلة بأجزاء غير مشفرة للبروتين introns ولكنها تحتوي على سلاسل مهمة للتحكم في الجين وعملية الاتحاد وتمر جينات الجسم المضاد بعدد من العمليات الاتحادية أثناء نمو ونضوج الخلية بي B. وأول هذه العمليات إعادة ترتيبات DNA لجينات السلسلة الثقيلة H و الخفيفة L التي تشكل أجزاء الجين المشفرة للمكونات الأساسية في V.

تولد التنوع Generation of diversity

عبارة عن العملية التي يتولد فيها عدد كبير من مناطق في (V) للجسم المضاد. ويتم ذلك من خلال :

- العديد من جينات V المتنوعة في المواقع K، L، و H.
- الاتحاد ثانية ما بين أجزاء الجين V و D و J.
- إدخال النيكلوتيدات (N) غير الجرثومية في الوصلات.
- الاتحادات المتنوعة للسلاسل الخفيفة والثقيلة.
- التطفر الجسماني للجينات V في الخلايا الفردية بي B.

وتتنوع مستقبلات الخلية تي بالآليات المتشابهة على الرغم من أن جينات مستقبلة الخلية تي TCR غير خاضعة لعملية النضج الجسماني.

الجينات في V genes

تشفر الأحماض الأمينية للطرفيه N ~ ٩٥ (تقريبا) للمكونات الأساسية V للجسم المضاد. ويتفاوت عدد الجينات V لكل موقع ما بين المواقع وما بين الأنواع الحية. كما توجد الجينات V المتشابهة في مواقع الجين المشفرة للسلاسل TCR.

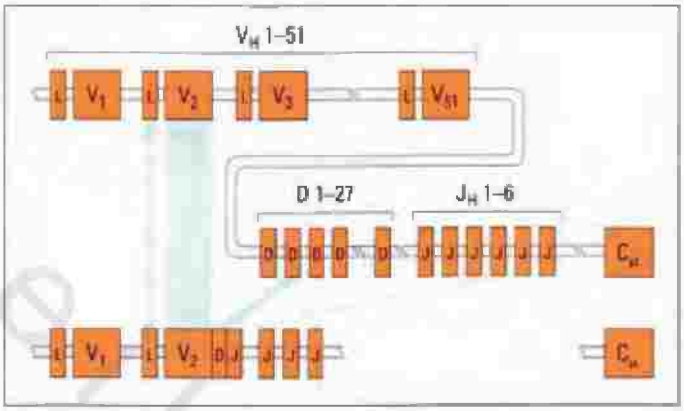
الجينات جاى و الجينات دي J genes and D genes

كي يتسنى إنتاج الجين المشفر للمكونات الأساسية V للسلسلة الثقيلة H، فإن أي أجزاء للجين V من السلسلة H سوف تتحد ثانية مع أي عدد صغير من الجينات D (المتنوعة) و J (المتصلة) لإنتاج الجين VDJ. كذلك إن اتحاد السلاسل الخفيفة متشابه فيما عدا أنها لا تمتلك أجزاء الجين D ويتحد الجين V مباشرة مع الجين J. ويوجد هنالك أجزاء الجين J المتشابهة في مواقع مستقبلة الخلية تي كلا من A، B، G و D. كما توجد الجينات D في المواقع الجينية B و D.(لاحظ أن قطع الجين J لا يجب أن يحدث لها تداخل مع السلاسل J).

الاتحاد والقاعدة ٢٣/١٢ Recombination and 12/23 rule

الاتحاد عبارة عن العملية التي يتم من خلالها جمع واتحاد العديد من أجزاء الجين لمستقبلات المستضد. وتعتمد هذه العملية على الاتحاد المعين للسلاسل المشاركة مع كل من V، D، و J والمقابلة لأجزاء الجين الذي يكون مقطوعا إنزيميا ومتحدا ثانية لإزالة الإنترونات. وتتكون التتابعات من مركبات ثمانية ، ١٢ أو ٢٣ من القواعد وعدم وجود المركب الجزئي.

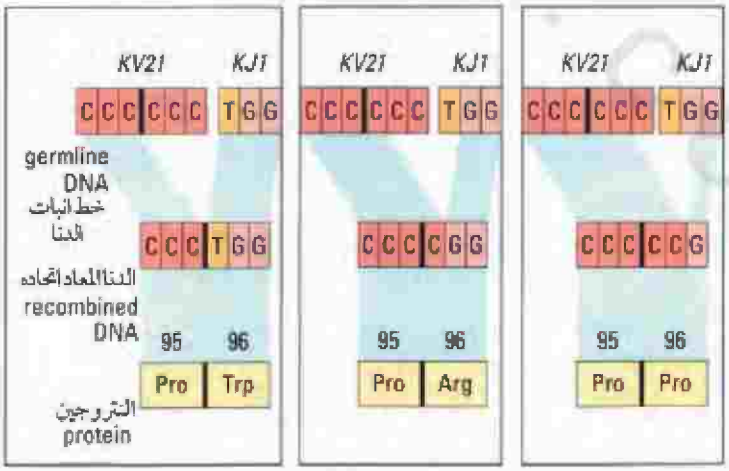
و تنص القاعدة ٢٣/١٢ على أن التتابع الجانبي ذا ١٢ قاعدة قادر على الاتحاد فقط مع واحد من ٢٣ قاعدة. وهذا يؤكد على أن السلاسل الثقيلة تنتج فقط اتحادات VDJ والسلاسل الخفيفة تنتج فقط رابطة.VJ



الشكل رقم (٢,٧). اتحاد VDJ في موقع IGH البشري.

وصلات الإشارة ووصلات التشفير Signal joints and Coding joints

تتكون هذه أثناء اتحاد VJ أو VDJ وتتكون وصلة الإشارة ما بين المواقع غير المشفرة introns بجانب الأجزاء V ، D أو J محدثه حلقة DNA قابله للقطع في حين أن وصله التشفير تتكون ما بين وصلات الاتحاد للمناطق المشفرة V ، J أو D. كما أن نقطة ضبط وصلة التشفير قد تختلف من واحدة لأخرى ، كما هو مبين أدناه في عملية اتحاد *KV21* و *KJ1* التي أعطت تتابعات قاعدية مختلفة ومن ثم وفرت مصدراً إضافياً من التنوع.



الشكل رقم (٢,٨). تنوع السلسلة الخفيفة الناشئة عن الاتحاد المتغير.

مناطق N N regions

عبارة عن قطاعات النيكلوتيدات التي يتم إدخالها في الوصلات ما بين أجزاء الجين V، D و J أثناء عملية الاتحاد. وهي غير مشفرة في الخط الجرثومي.

الجينات المحفزة للاتحاد راج١، راج٢

RAG-1, RAG2 (Recombination-activating genes)

تتحكم في الاتحاد المعين لروابط الجينات TCR في الخلايا تي أو جينات الجلوبيولين المناعي Ig في الخلايا B.

التطفر العالي الجسماني somatic hypermutation

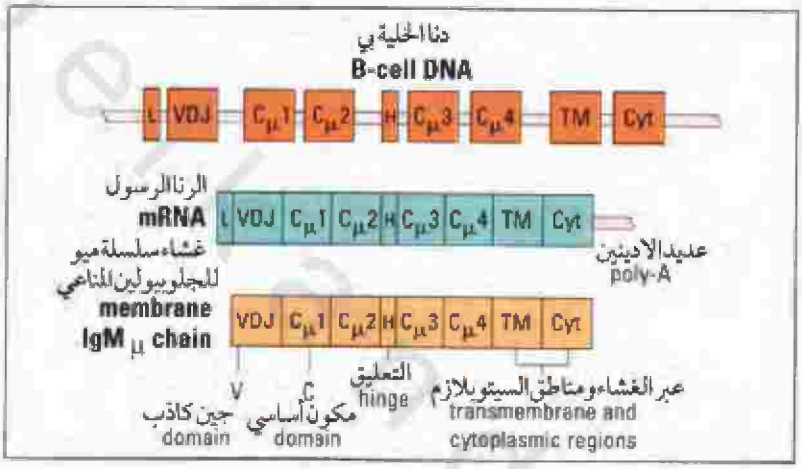
عبارة عن العملية التي يحدث من خلالها تغيرات في قواعد DNA أثناء حياة الخلية بي معطية طفرات نقطية point mutations وتحولات في عديد بيبتيدات الجلوبيولين المناعي Ig . ويتركز المعدل المرتفع من الطفرة على الجينات المتحدة VJ و VDJ. وتتحفز الآلية في الأورمات المركزية وترتبط مع تداول الفئة. ومن ثم فإن جزئيات الجلوبيولين المناعي جي IgG تتفاوت بدرجة أكبر من ناحية تتابع الخط الجرثومي عن الجلوبيولين المناعي إم IgM.

تخلق الجسم المضاد Antibody synthesis

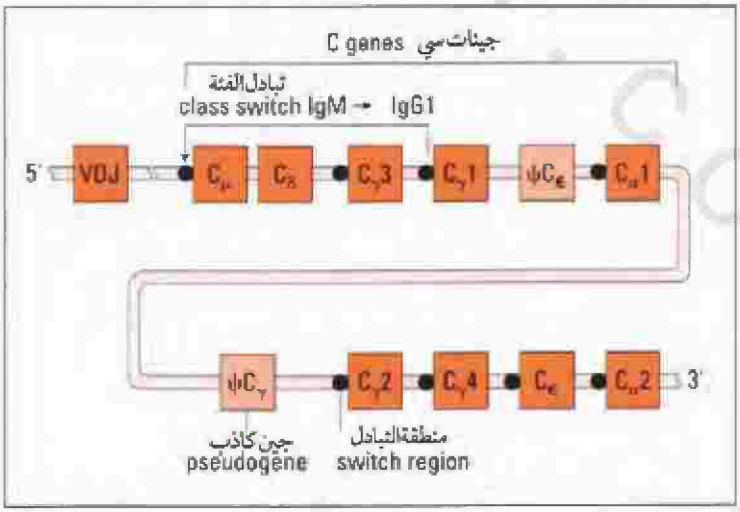
إن جزء DNA المشفر للسلسلة VDJ المتحدة (سلسلة ثقيلة) أو منطقة VJ (سلسلة خفيفة) والمنطقة C تستنسخ إلى الرنا المنسوخ RNA الرسالة الأولى التي لا تزال تحتوي على المناطق غير المشفرة introns.

ويقطع هذا المستنسخ لقطع لإزالة المناطق غير المشفرة introns وهي العملية التي تشتمل على التعرف على تتابعات قاعدية محددة والمسماة بوصلات المعطى والمستقبل الواقعة مباشرة على جانب المناطق المشفرة exons. ويترك هذا الرنا الرسول mRNA ليترجم (تحول الشفرات إلى بروتين) على طول الغشاء الشبكي البلازمي الداخلي (ER). ولكل رنا رسول mRNA سلسلة إشارة SS أو قائد leader (L) التي يوجه من

خلالها إلى الشبكة البلازمية الداخلية ER. وقد وضحت العملية أدناه لعديد الببتيدات μ للغشاء IgM. وتتم عملية تجميع وجليكوسلة للسلسلة Ig داخل الشبكة الإندوبلازمية ER وتخزن في جهاز جولجي. وتطلق Ig المفرزة بواسطة الإفراز الخلوي في حين أن الغشاء Ig المرتبط مع CD79 عديد ببتيدات الإشارة يحرك لسطح الخلية.



الشكل رقم (٢,٩). إنتاج عديد ببتيدات μ للجلوبيولين المناعي أم IgM .



الشكل رقم (٢,١٠). تناوب الفئة في المنطقة الجينية *IGH C* في البشر.

الجينات C C genes

إن جينات المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة مرتبطة على الامتداد الأسفل (3) للجين VDJ المعاد اتحاده recomdined. ويتكون كل جين من سلسلة مناطق مشفرة exons للمكونات الأساسية للمنطقة الثابتة C الفردية وكذلك للمناطق المشفرة exons المستقلة للمناطق المعلقة (فيما عدا IgA) وفوق الغشائية والسيتوبلازمية. وتتم عمليه الاستنساخ الأولية للسلاسل الثقيلة بطريقتين مختلفتين، لإنتاج الرنا الرسول mRNA إما للغشاء وإما للجلوبيولين المناعي Ig الإفرازي. وكي تتم عملية إنتاج الجلوبيولين المناعي الغشائي Ig، فإن المناطق المشفرة exons للأجزاء الغشائية تجزأ كي تصل للمكون الرئيسي C النهائي. وإن لم يحدث ذلك فإن إشارة التوقف سوف تستمر وسوف يتم إنتاج mRNA للجلوبيولين المناعي Ig الإفرازي الذي تم فرزه. ونقطة عديد الأدينليه poly adenylation هي التي تتحكم في كيفية تجزؤ وانقسام المستنسخ الأولي. وأساسا إن الخلية تي تقوم بربط الجين μ مع جينتها VDJ، إلا أن الجينات C الأخرى قد ترتبط بالتناوب مع VDJ. ويطلق على ذلك تناوب أو تداول الفئة.

تناوب الفئة Class switching

عبارة عن العملية التي تقوم الخلية من خلالها بتناوب فئة الجلوبيولين المناعي Ig التي تنتجها مع الاحتفاظ بتخصصها لنفس المستضد.

ويسبق عادة كافة الجينات للمنطقة المستقرة ذات السلسلة الثقيلة C8 تسلسل تناوبي. وتتم هذه العملية من خلال جلب جين C لمركز مشغولٍ من قبل الجين µC، مع فقدان الجينات المحولة C. وقد وضحت هذه العملية أعلاه للتناوب من IgM إلى IgG1. كما من المحتمل أن تقوم الخلية بالتبديل التناوبي للطوائف (الفئات) من خلال إنتاج مستنسخات رنا الرسول mRNA transcripts أولية طويلة جداً التي تقسم بعد ذلك لربط الجين C الجديد بـ VDJ. في الواقع إن هذه هي الطريقة الوحيدة التي ينتج من خلالها

IgD (الذي يفتقد لتتابع التناوب). وتخضع هذه العملية لتحكم الخلايا تي ويتوسطها السيتوكينات cytokines. مثلا في الفئران إن IL-4 تشغل promotes البديل التناوبي إلى IgG1 و IgE و تشغل IFN-γ للتبديل إلى IgG2a.

شظايا الجسم المضاد Antibody Fragments

إن الكثير من الدراسات الأولية لتوضيح تركيبة الجسم المضاد قد أجريت من خلال استخدام جزئيات من الأجسام المضادة المعدة والتي جرى تحضيرها بطرق مثل الهضم الإنزيمي والاختزال المختار لبعض روابط ثاني الكبريتيد. والجزئيات المهمة في هذا المنحى جزئيات Fab و F(ab)2. فالجزئية Fab لها موقع لاتحاد المستضد ومن ثم يكون غير قادرٍ على الربط المتقاطع للمحددات المستضدية في حين أن F(ab)2 له موقعان وبوسعه الربط المتقاطع. وبسبب عدم وجود منطقة Fc فإنهما مفيدان في تحديد أي من وظائف الجسم المضاد معتمدة على منطقة Fc. ويوضح الشكل رقم (٢,١١) تراكيب الجزيئات (الصفراء) ووسائل إنتاجها. كذلك يوضح شظايا IgG، إلا أن الجزئيات المتماثلة يمكن إنتاجها من فئات أخرى من الجلوبيولين المناعي Ig. وقد وجد مؤخراً بأن جزئيات Fv مكونة من المكونات الأساسية لـ V_H و V_L المنتجة بواسطة تقنيات البيولوجيا الجزيئية.

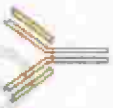
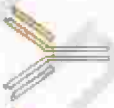
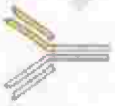
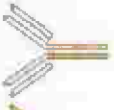
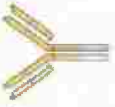
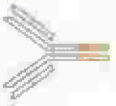
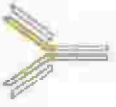
المستضدات Antigens

الجينات المناعية Immunogenes

المستضد عبارة عن أي جزئ يتم التعرف عليه بالجهاز المناعي إلا أنه جرى استخدام مصطلح الجين المناعي immunogen للدلالة على تلك المستضدات التي تبين التجاوب المناعي القوي وخاصة ضمن إطار المناعة الوقائية ضد الأحياء الدقيقة المسببة للأمراض.

المستضدات الجزئية والناقلات Haptens and Carriers

لقد استخدمت المستضدات الصناعية لدراسة وفحص التجاوب المناعي وبالتحديد إن المحددات المستضدية الصغيرة haptens (المولدات الجزئية للمضاد) مرتبطة ارتباطا تكافئيا مع الجزئيات الأكبر (الناقلات). وتتحد المولدات الجزئية للمضاد مع الأجسام المضادة، إلا أنها في حد ذاتها غير قادرة على الحث على استجابة الجسم المضاد. وتنظم المولدات الجزئية للمضاد بالخلايا بي التي تجلب جزئيات الناقلات إلى الخلايا تي.

الشظية fragment	التركيب structure	منتجة بواسطة produced by
$F(ab')_2$		هضم البيبسين pepsin digestion
Fab'		هضم بابسين والاختزال الجزئي pepsin digestion and partial reduction
Fab		هضم البابين papain digestion
Fc		هضم البابين papain digestion
Facb		هضم البلازمين plasmin digestion
pFc'		هضم البيبسين أو البلازمين pepsin or plasmin digestion
Fd		هضم البيبسين والاختزال الجزئي وإعادة التجمع pepsin digestion partial reduction and reaggregation
Fv		البيولوجية الجزئية molecular biology

الشكل رقم (٢,١١). شظايا الجسم المضاد.

المستضدات المعتمدة على تي T-dependent antigens

تحتاج إلى التعرف عليها بواسطة كل من الخلايا تي و بي للحث على الاستجابة للجسم المضاد. ومعظم المستضدات البروتينة تقع ضمن هذا المسمى. وتظهر الاستجابات المناعية للمستضدات المعتمدة على الخلايا تي التبديل للفئة إلى IgG مع زيادة في ألفة الجسم المضاد.

المستضدات غير المعتمدة على تي T-independent antigens

يكون بوسعها أن تحفز الخلايا بي لأجل إنتاج الجسم المضاد دون مساعدة من الخلية تي ومعظم تلك المستضدات عبارة عن جزئيات متكثفة عديدة polymer كبيرة ولها محدد مستضدي مكرر حيث تكون قادرة على الارتباط التقاطعي crosslinking لسطح الجلوبيولين المناعي Ig ومن ثم تتهدم ببطء.

النوع الأول والثاني للمستضدات غير المعتمدة على تي

Type I and II T-independent antigens

وتتمايز هذه المستضدات حسب قدرتها على تنشيط المجموعات الفرعية للخلية بي، فمستضدات النوع الأول I تحفز كلا من خلايا $Lyb5^-$ و $Lyb5^+$ (في الفأر) في حين أن النوع الثاني II من المستضدات يمكنه العمل فقط على الخلايا $Lyb5^+$.

تفاعلات المستضد / الجسم المضاد Antigen/Antibody Interaction

المحددات المستضديه الأساسية والشبيهة Epitopes and Paratopes

جزء من المفهوم الاصطلاحي المستخدم لوصف عملية التفاعل ما بين المستضد وجزئيات مستقبل المستضد بما في ذلك الأجسام المضادة. والمحدد المستضدى الأساسي epitope عبارة عن المحدد المستضدى في حين أن المحدد الشبيه paratope الذي يشكل

بحلقات متغيرة جداً بالمكونات الأساسية لـ V، جزء من الجسم المضاد الذي يرتبط مع المحدد الجيني الأساسي epitope .

المستضد antigen	المتكثف polymer	مولد انقسام الخلية بي B-cell mitogen	المقاومة للتكسر resistance to degradation	النوع type
دهنيات عديدة التسكر lipopolysaccharide (LPS)	+	+++	+	1
PPD	–	+++	+	1
dextran دكستران	++	–	++	2
levan اللفان	++	–	++	2
Ficoll فيكول	+++	–	+++	2
الفلاجلين المتكثف polymerized flagellin	++	+	+	2
عديد اى عديد سي poly I: poly C	++	++	+	2
عديد الأحماض الأمينية poly D amino acids	+++	–	+++	2

الشكل رقم (٢,١٢). خواص المستضدات غير المعتمدة على تي المعروفة.

بقايا التماس Contact residues

وهي عبارة عن الأحماض الأمينية للمحدد الجيني الأساسي والشبيه للمساهمة في عمليات الرابطة والاتحاد ما بين المستضد والجسم المضاد.

المحددات المستضدية المتواصلة والمتقطعة Continuous and Discontinuous epitopes

إن دراسة التفاعل الجزئي بدقة ما بين المستضد والجسم المضاد يبين بأن بعض المحددات الجينية epitopes تشكل من خلال تمدد خطي واحد للأحماض الأمينية (المحدد

المتواصل). ولكن في معظم الحالات فإن للمحدد الجيني بقايا متصلة مشتقة من قطاعات مختلفة من المستضد البروتيني والتي تتجمع معا من خلال طي سلسلة عديد الببتيدات (المحدد المتقطع discontinuous epitopes).

رابطة المستضد والجسم المضاد Antigen/antibody bond

تتحد الأجسام المضادة تحديداً مع المستضد الذي يحفز تكوينها وذلك من خلال العديد من الروابط غير المتكافئة بما في ذلك قوى "فان دير فال"، الجسور الملحية، والروابط الهيدروجينية والتفاعلات الكارهة للماء hydrophobic. في حين أن الدراسات البلورية للمركبات المناعية ما بين الأجسام المضادة والمستضدات البروتينية تدل على أنها تتفاعل من خلال الأسطح التكاملية لحد ١٠٠٠ انجستروم مع المناطق الثالثة المتغيرة جدا (VJ وVDJ) الواقعة بالقرب من مركز موقع الاتحاد والارتباط. وتساهم المناطق عالية التغاير هذه بكلاً من السلاسل الخفيفة L والسلاسل الثقيلة H في بقايا التماس. ويظهر الشكل رقم (٢,١٣) بالجزء العلوي المستضد للأنزيم المحلل lysozyme (الأخضر) والسلاسل الخفيفة (الأصفر) والثقيلة (الأزرق) إلى المعقد المضاد للأنزيم المحلل (antilysozyme) Fab. ويبين الرسم البياني بالجزء السفلى الجزئيات التي تدور للإمام بحدود ٩٠ درجة مئوية مع بقايا تماس (أحمر وزهري) مرقمة على أوجه التفاعل.

تعادل الشحنة Charge neutralization

تشير الملاحظة بأن بقايا التماس المؤينة على المحدد المستضدى تكون غالبا متعادلة الشحنة ببقايا الشحنة المضادة على المحددات الشبيهة paratope. ويعد ذلك مهمًّا في وسط موقع الاتحاد للرابطة.

التلاؤم المنشط Induced fit

وتشير إلى انعطاف البقايا في الحلقات عالية التغير. بالتماس مع المحدد المستضدى الذي يوجد لإحداث التلاؤم الوضعي المناسب ما بين الجزئيات المتفاعلة.

ألفة الجسم المضاد Antibody affinity

وهي عبارة عن قياس قوة الرابطة ما بين المحدد الواحد المستضدى والمحدد الشبيه. وتعتمد على مجموع طاقات الرابطة للتفاعلات غير المتكافئة، وتقف ضد الانفجار الطبيعي ما بين الجزئيات والطاقة اللازمة لإحداث الاضطرابات اللازمة لأجل الرابطة.

تكافؤ الجسم المضاد Antibody Valency

تصف عدد مواقع الاتحاد على الجزئ. مثلا إن للجلوبيولين المناعي جي IgG موقعين و للجلوبيولين المناعي إمْ IgM عشر مواقع على الرغم من أن العدد النشط المؤثر يتوقف على توليفة المستضد.

قوة الاجتذاب Antibody avidity

عبارة عن إجمالي قوة رابطة المستضد/ الجسم المضاد المرتبط بألفة روابط المحدد الشبيه والمحدد المستضد وتكافؤ الجسم المضاد. وتحفز كثيراً طاقة الرابطة عندما تتكون العديد من الروابط ومن ثم فإن قوة الاجتذاب تفوق قوة الألفة.

التفاعل المقطعي Cross-reaction

إن بعض الأمصال المضادة غير متخصصة تماماً من حيث مستضدها المستحث وإنما للمستضدات المرتبطة بالرابطة سواء لأنها تتقاسم المحدد المستضدى أو بسبب أن الأشكال الجزيئيه للمستضدات المتفاعلة تقاطعيا متشابهة.

مستقبل المستضد للخلية تي T-Cell Antigen Receptor (TCR)

يتكون من متكثف مزدوج متغاير الخواص hetrodimer (Ti) وعدد من البيتيدات العديدة التي تشكل المعقد CD3. ويتعرف المتكثف المزدوج dimer هذا على المستضد المعالج المرتبط بالجزئ MHC. ويعد المعقد CD3 ضرورياً لأجل إنتاج expression المستقبل وله دور في توصيل الإشارة signal transduction.

مستقبل المستضد للخلية تي النوع الأول والثاني

TCRαβ (TCR2) and TCRγδ (TCR1)

إن السلاسل البيتيدية العديدة للجزء المتحد مع المستضد من المستقبل مشفرة بأربعة مواقع جينية (gene loci) مختلفه وهي *TCRA، B ، G* و *D*. وأي خلية تي سوف تنتج أما المستقبل الفا بيتا αβ أو جاما دلتا γδ. والغالبية العظمى من الخلايا السعترية (thymocytes) والخلايا تي المحيطية لها مستقبل مستضد للخلية تي ألفا بيتا TCRαβ.

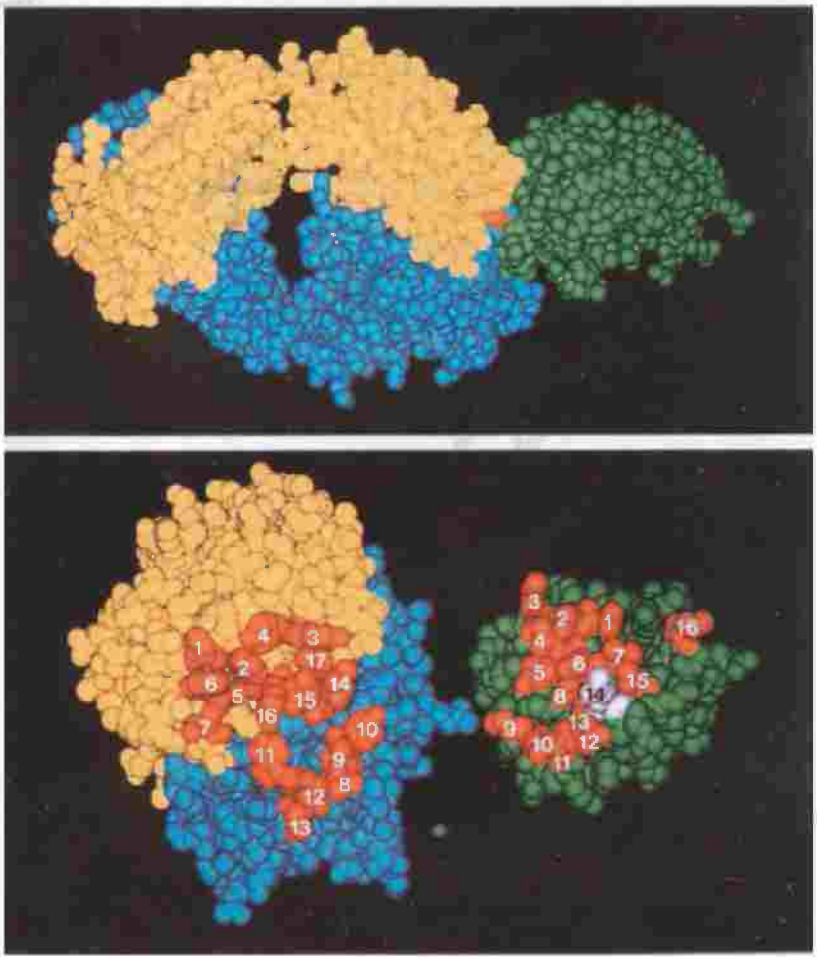
تي آي Ti

عبارة عن المصطلح المستخدم للتفريق ما بين جزء رابطة المستضد MHC/ (المتفاوتة ما بين الخلايا) عن المركب CD3 الأحادي الشكل. كذلك إن المكونات الأساسية الطرفية، N للمستقبلات αβ أو γδ تشبه Fab ذات الرابطة بالغشاء ومكونات أساسية متفاوتة V مشكله المستقبل لكلٍّ من المستضد MHC/ و المكونات الأساسية (C) الثابتة بالمحيط الغشائي.

المعقد سي دي ٣ CD3 Complex

يتكون لدى الإنسان من أربعة سلاسل ببتيدية عديدة. كلٌّ منها يحيط بغشاء الخلية. وهذه هي سلاسل جاما γ، دلتا δ، إبسلون ε و زيتا ζ. وتكون أول ثلاثة متشابهة تركيبيا وهي عبارة عن أفراد من عائلة الجين العملاق Ig ذي المكون الأساسي الواحد، في حين تكون سلاسل زيتا(ζ) غير متشابهة تركيبيا وتشكل متكثفات ثنائية ζ-ζ. وفي الفئران توجد السلسلة الخامسة η على شكل شريك بديل صغير للسلاسل ζ

لتكون متكثفاً ثنائياً ζ - η. كما أن للمتكثف الثنائي ζ - ζ CD3 تشكيلات motifs خلوية داخلية ITAM سرعان ما تصبح مفسفرة بعدما يتحد المستقبل مع المستضد MHC/ ليجعلها تتحد مع الأنزيم الحركي kinases الذي يبدأ في خطوات التنشيط.

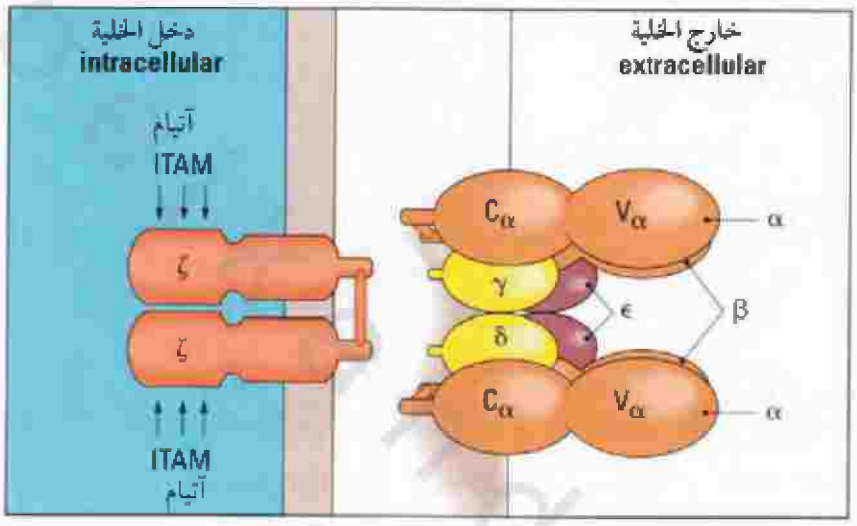


الشكل رقم (٢,١٣). معقد Fab / الإنزيم المحلل. مهداة من الدكتور/ ج بولجك من العلـــوم (١٩٨١) ٢٣٣، ٧٤٧ – ٧٥٣. حقوق الطبع محفوظة إلى AAAS عام ١٩٨٦م ص ٤١.

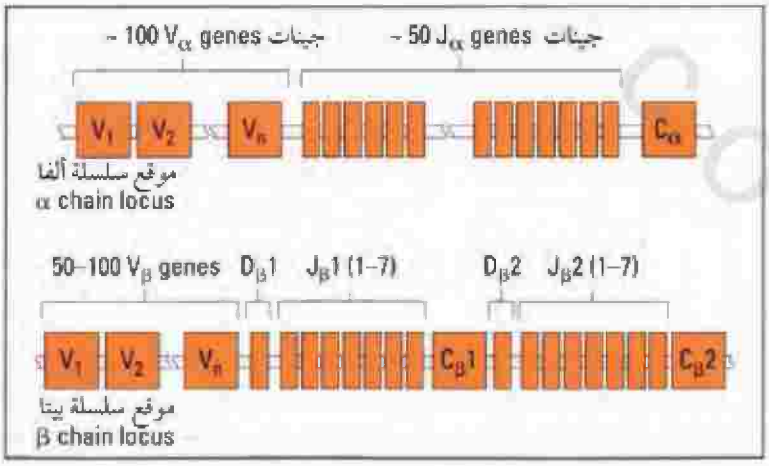
جينات مستقبلة الخلية تي T-Cell Receptor Genes

إن جينات الجزء المتحدة ما بين المستضد و MHC المستقبلة الخلية - تي تشبه تلك في الجسم المضاد وذلك من حيث كونها تتكون من العديد من أجزاء V، D و J التي تصبح متحدة ثانية أثناء نمو الخلية تي لإنتاج الجينات العاملة VDJ Functional أو VJ (راجع الصفحات ٥١ - ٦٥). وتقوم هذه بتشفير المكونات الأساسية للمتغير (V) الطرفي - N لمستقبلة الخلية تي- (TCR).كما أن للمواقع الجينية ألفا و جاما α و γ شظايا V و J فقط في حين أن لكلٍ من بيتا β و دلتا δ شظايا V، D و J. ويرتبط الجين المتحد ثانية مع المناطق المشفرة exons للمكون الأساسي C، وهي عبارة عن مقطع يشبه المفصلة القصيرة (محتوية على رابطة ثاني الكبريتيد للسلسلة الداخلية)، وعلى الغشاء الناقل والأجزاء السيتوبلازمية. وقد أعطيت رسومات للمواقع الجينية (loci) البشرية ألفا α و بيتا β أدناه في حين أن المواقع (loci) في الفئران ألفا α، جاما γ و دلتا δ متشابهة جداً. كما يلاحظ وجود المجموعات الوترية من جينات المناطق D ، J و C للسلسلة β. وكل نواة متميزة بحد ذاتها على الرغم من وقوع الجينات D و J و C لسلسلة دلتا δ ما بين الجينات V_α و J_α. وعملية إعادة الاتحاد تسمح في وجود التباين في موضع الارتباط الدقيق لكلٍ من V إلى J، وإلى احتمالية ارتباط واتحاد الأجزاء D في كافه الأطر الثلاثة المقروءة وإلى جلب التنوع للمنطقة N - أي قواعد أدخلت إلى الوصلات، التي تكون غير مشفرة في الخط الجرثومي germline. ومن الناحية النظرية إن تشكيله السلاسل المتحدة ثانية للجينات D_β و D_δ تؤدي إلى تكون الجينات بأكثر من منطقة واحدة D (أي VDDJ). وفي مقابل جينات الجسم المضاد أن جينات مستقبله الخلية تي (TCR) تتعرض إلى تطفر مرتفع ملموس. ومع ذلك فإن مقدار التنوع المولد هو على الأقل فإن كبيرٌ كالأجسام المضادة. كذلك إن الجينات لعديد الببتيدات γ ، δ و ζ للمعقد CD3 لا تتعرض لأي من إعادة التشكيلات وترتبط ارتباطا وثيقا على الكروموسوم ١١ لدى الإنسان. وتعد كافة الجينات CD3 مطلوبة ولازمة لأجل إبراز

هوية TCR ويعتقد بأن البقايا المتأنية في أجزاء الغشاء الناقل للسلسلة CD3 تلعب دوراً في الارتباط مع المتكثفات الثنائية βα أو δγ للرابطة ما بين المستضد و MHC.



الشكل رقم (٢,١٤). نموذج المعقد المستقبل للخلية تي (TCR2).



الشكل رقم (٢,١٥). مواقع جينات مستقبله الخلية تي (α) *TCRA* ومستقبله الخلية تي (β) *TCRB* في الإنسان.

جزئيات المتوافق النسيجي الأعظم إم إتش سي MHC Molecules

معقد المتوافق النسيجي الأعظم Major histocompatibility complex MHC

عبارة عن مجموعة كبيرة من الجينات بما فيها تلك المشفرة لجزئيات الفئة الأولى MHC1 والفئة الثانية MHCII، التي تلعب دوراً في جلب المستضد للخلايا تي. وقد عرف المعقد بالأساس على أنه الموقع الجيني (locus) المشفر لجزئيات سطح الخلية التي تشارك في عملية رفض الترقيع للأعضاء graft rejection.

جزئيات المتوافق النسيجي الأعظم الفئة الأولى MHC class 1 molecules

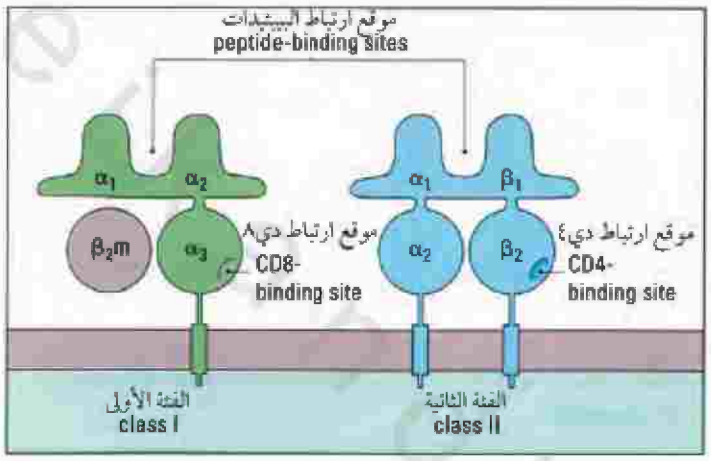
عبارة عن بروتينات غشائية أساسية توجد على كافة الصفائح الدموية والخلايا ذات النوى. وتعد هذه المستضدات المعروفة في زراعة الأعضاء، وفي كلٍ منها سلسلة عديد الببتيد واحدة مشفرة داخل MHC وتتواجد بعرض الغشاء البلازمي. كما أن في الجزء الخلوي عدد ثلاثة مكونات أساسية ($\alpha_1 - \alpha_3$). والمكون الأساسي α_3 المحيط للغشاء مرتبط مع الميكروجلوبيولين بيتا٢ β_2 (β_2-microglobuline) في حين أن المكونين الأساسيين الآخرين للطرفية N- يشكلان جيب رابطة المستضد المكونة من طبقة بيتا β المشتقة من كلٍ من المكونات الأساسية α_1 و α_2 المحاطة بعدد اثنين من حلقات α الحلزونية (α-helix). وقد وجد بأن البقايا المواجهة لجيب الرابطة تتفاوت ما بين الجزئيات المختلفة والأنماط وحيدة المجموعة الصبغية haplotypes لإفساح المجال أمام البيتيدات المستضدية المختلفة للاتحاد. وللمكون الأساسي α_3 موقع اتحاد CD8. وهنالك العديد من الجزئيات المشابهة للفئة الأولى من MHC (مثل CD1) مشفرة خارج MHC.

سي دي ١ CD1

عبارة عن الجزئ المشابه للمتوافق النسيجي الأعظم MHC الفئة الأولى، ذو جيب اتحادى عميق للمستضد الذي يعطي مستضدات السكريات الدهنية glycolipid والدهنيات البروتينية lipoprotein.

الميكروجلوبيولين المناعي بيتا٢ β_2-Microglobulin

عبارة عن سلسلة عديدة الببتيد المشفرة من قبل جينات خارج MHC والتي تشكل مكوناً أساسياً وحيداً مشابهاً للمكونات الأساسية للجلوبيولين المناعي Ig. ومن الضروري وجودها لعملية تحميل ونقل جزئيات الفئة الأولى لسطح الخلية وإبرازها عليه.



الشكل رقم (٢,١٦). تراكيب جزئيات المعقد MHC الفئة الأولى والثانية.

جزئيات المتوافق النسيجي الأعظم الفئة الثانية (مستضدات Ia)

MHC class II molecules (Ia antigens)

يتم إنتاجها على الخلايا بي، الخلايا البلعمية، الخلايا الأحادية، الخلايا الجالبة للمستضد وبعض الخلايا تي. وتتكون هذه من عدد اثنين من عديد الببتيدات (ألفا α و بيتا β) المرتبطة ارتباطاً غير متكافئ وكلتاهما مشفرة بواسطة معقد MHC التي تخترق غشاء البلازما ولكلٍ منهما مكونان خلويان أساسيان خارجيان. وتشبه جزئيات الفئة الثانية جزئيات الفئة الأولى ولها مكونات أساسيه α_1 و β_2 للطرفية- N مشكلة بذلك موقع رابطة الببتيد. ويتحد الموقع في المكون الأساسي β_2 مع CD4.

جزئيات المتوافق النسيجي الأعظم الفئة الثالثة MHC class III molecules

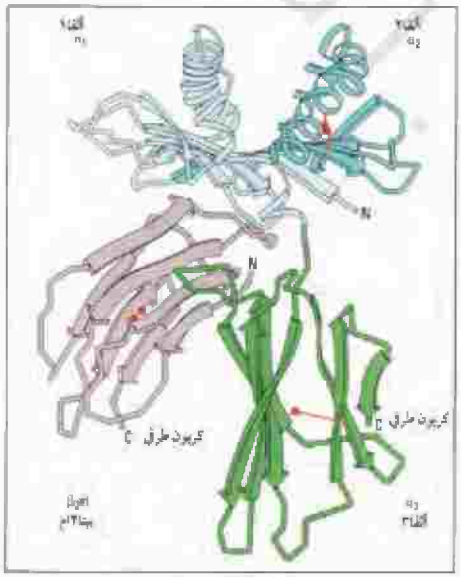
عبارة عن تشكيلة من البروتينات المشفرة في المتوافق النسيجي الأعظم MHC. وتشمل مكونات تكميلية (C4, C2, FB)، بروتينات الصدمة الحرارية والسايتوكينات cytokines. كما تعطى الجينات LMP و TAP والتي نواتجها التي لها دورٌ في تكسير ونقل البيبتيدات المستضدية. كذلك إن جينات DM تشفر الجزئيات المشابهة للفئة الثانية II التي تساعد في تحميل جزئيات الفئة الثانية II مع البيبتيدات المستضدية.

جينات المتوافق النسيجي الأعظم إم إتش سي MHC Genes

إتش-٢ H-2

عبارة عن المعقد الأساسي المتوافق النسيجي الأعظم في الفئران الموجود على الكروموسوم ١٧. وهنالك ست مناطق رئيسية وهي: K، M، A، E، S و D.

و قد عرضت الجينات ذات الوظائف المناعية في كل من هذه المناطق في الشكل أدناه وجرى استبعاد الجينات الزائفة.



الشكل رقم (٢,١٧). تركيبة الجزئ MHC الفئة الأولى.

إتش–٢ أم H-2M

تشفر جزيئات الفئة الثانية التي لها دور في معالجة المستضد وهي مماثلة إلى DM لدى الإنسان.

LMP

عبارة عن نواتج جينية لمكونات البروتيوسومات.

TAP

عبارة عن نواتج جينية تنقل شذرات وأجزاء المستضد.

إتش–٢ أي و إتش–٢ إي H-2A and H-2E (I-A and I-E)

تشفر سلاسل α و β لجزئيات معقد الفئة الثانية. وقد حددت سابقا منطقة H-21 وتقسم لأقسام فرعية I-A و I-E.

إتش–٢ إس H-2S

يحتوي على الجينات للعناصر التكميلية C2، والعامل B(Bf) و C4 وكذلك السايتوكين TNF-α و TNF-β

بروتين محدد الجنس S1P (sex-limited protein)

عبارة عن بروتين ليس له وظيفة من متغيرات C4.

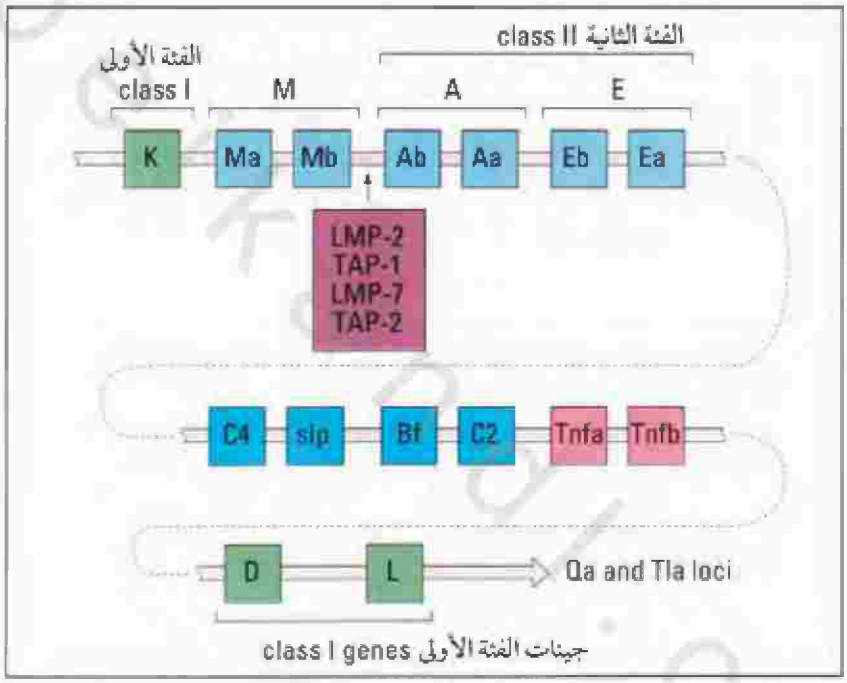
بي إل أي وكيو آي Qa و TLa

فإنها مواقع Loci تقع في اتجاه المصب downstream من المعقد H-2 وتحتوي على الجينات لأكثر من ٢٥ جيناً مشابهاً للفئة الأولى. وبعضها يقوم بدور مثل الجزئيات المحددة لتمايز الخلايا الدموية وأخرى توفر المستضدات أو تتفاعل مع الخلايا NK والبعض الآخر سيكون مصدر DNA لتحول الجين مع الجزئيات العادية للفئة الأولى.

مستضد الكريات البيضاء البشرية إتش إل أي

Human leucocyte antigen HLA

الموقع الجيني لمعقد التوافق النسيجي الرئيسي في الإنسان ويقسم إلى ثماني مناطق أساسية وهي: DP، DM، DQ، DR ، الفئة الثالثة، B، C و A.



الشكل رقم (٢,١٨). H-2 مركب التوافق النسيجي الأساسي بالفأر.

إتش إل أي –آي، بي و سي HLA-A, -B and ñC

مواقع تشفر جزئيات الفئة الأولى الكلاسكية التي تعطي المستضدات البيتيدية. ولهذه النوى العديد من الأشكال منها مثلا الأنماط وحيدة المجموعة الصبغية HLA-B 400 < .

إتش إل أي –دي بي–دي كيو ودي آر HLA- DP- DQ and ñDR

مواقع تشفر جزئيات المعقد MHC الفئة الثانية. وقد وصفت أساسا بأنها ذات خواص محددة لمستضدات الكريات البيضاء البشرية – دي (HLA-D) والمعروفة بقدرتها على استحثاث الخلايا المتباينة allogeneic في خليط من الخلايا اللمفية (MLC). أما الآن فإنه يجري تحديد الأنواع المختلفة من الجزيئات بواسطة علم الأمصال رغما من كون هذا يعزى إلى مسمى HLA-D.

دي كيو و دي بي DQ and DP

إنهما يشفران منفردين زوجا من السلاسل ألفا α وبيتا β الفئة الثانية بالإضافة إلى الجينات الكاذبة. ويقوم موقع D بتشفير سلسلة واحدة من ألفا α ذات الأشكال المتعددة و السلاسل بيتا β ١- ٤ حسب النمط وحيد المجموعة الصبغية.

إتش إل أي –دي إم HLA-DM

ويشفر لجزئ DM الفئة الثانية الذي له دورٌ في تحميل الببتيدات على جزئيات الفئة الثانية.

إتش إل أي إي HLA-E

فإنه عبارة عن جزئ يشبه الفئة الأولى التي تجلب الببتيدات للخلايا NK لتثبيط السمية الخلوية.

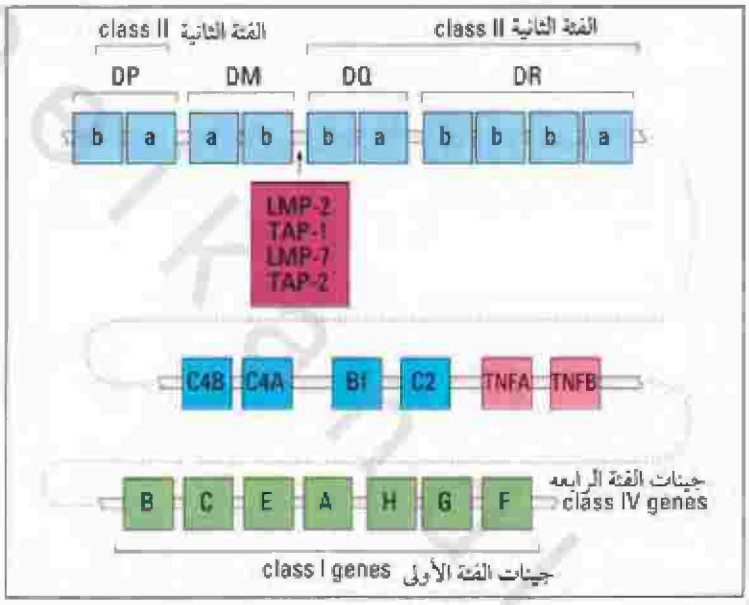
إتش إل أي جي HLA-G

فإنه عبارة عن الجزئ المشابه للفئة الأولى الذي ينتج على الأورمات الخلوية للمشيمة.

إتش إل أي الفئة الثالثة HLA class III

وتشفر جزئيات ما بين مواقع الفئة الثانية و مواقع الفئة الأولى. وتشتمل على C2 وجينات العامل B والبدائل الزائفة pseudoalleles لكل من C4، C4F ، C4S المحددة

لفصائل دم روجرز وشيدو على التوالي. كذلك تقع جينات TNF-α و TNF-β وبعض بروتينات الصدمة الحرارية.



الشكل رقم (٢,١٩). مركب التوافق النسيجي المزدوج الرئيسي البشري — HLA .