

## الرفض الحاد Acute rejection

عملية تتضمن أذية وعائية وبارانشيمية، تتواسطها خلايا النوعية المؤهلة لتخريب الطعم والأضداد سببه عدم التوافق النسيجي لأنماط HLA يتم خلال أيام إلى أسبوع. تلعب المفاويات دوراً مركزياً في هذا الرفض من خلال الاستجابة إلى المستضدات المثلية، بما فيها جزيئات MHC الموجودة على الخلايا البطانية والبرانشيمية الوعائية. تلعب خلايا الواهب (المعطي) التغصنية دوراً هاماً في الرفض الحاد الحادث، حيث تهاجر الخلايا التغصنية الموجودة في العضو إلى العقد المفاوي وتؤدي لتخرب النسيج بآليات مناعية نوعية أولية. تهاجر الخلايا المنشطة إلى العضو وتؤدي لخرب النسيج بآليات مناعية نوعية، وهذا يتضمن توليد خلايا سامة، والتحريض لتفاعل فرط التحسس المتأخر.

تسبب خلايا المفعلة حل مباشر لخلايا الطعم أو تنتج سيتوكينات تفعيل الخلايا الالتهابية والتي تسبب بدورها أذية للطعم. تعتبر الخلايا البطانية من الأهداف المبكرة للرفض الحاد.

يحدث التهاب البطانة أو التهاب الشريان، في الشرايين المتوسطة الحجم وذلك في مرحلة مبكرة من الرفض الحاد وهذا إذا لم يعالج فهو سيؤدي إلى فشل الزرع.

قد تكون خلايا من النمط CD4+ هامة في توسيع رفض الطعم الحاد عن طريق إنتاج سيتوكينات تواسطها تفاعلات مشابهة لتفاعلات فرط التحسس المتأخر. يمكن أن تتوسيط الأضداد أيضاً التفاعل الحاد إذا أبدى المتقبل للطعم استجابة مناعية خلطية لمستضدات جدران الأوعية وترتبط الأضداد الناتجة بجدار الوعاء وتتفعل المتممة.

## الرفض المزمن chronic rejection

بسبب التباين الوراثي بين المتبرع والمتلقي واستخدام المعالجة الكابحة للمناعة يمكن أن يتتطور رفض الطعم ببطء بحيث يأخذ أشهر أو سنوات، ويكون مصاحب بخسارة تدريجية لوظيفة الطعم من الصعب كشفها سريرياً، حيث تشن جدران الأوعية الدموية في الطعم وفي النهاية تسدوي حدث إفقار في العضو وهذا يدعى الرفض المزمن وقد ينبع عن عدة أسباب مثل

### الآليات الفاعلة في المناعة المتوسطة بالخلايا (المناعة الخلوية)

#### الأضداد

لقد كان تحرير المناعة الخلطية ضد ذيفانات الجراثيم إحدى الإثباتات التجريبية الأولى على وجود المناعة المكتسبة. في أوائل التسعينيات من القرن العشرين، عولج مريض يعاني من خناق مهدد للحياة بنجاح بإعطائه مصل من أحصنة ممنعة بذيفان الدفتريا، إن هذا النوع من المناعة يسمى المناعة الخلطية، تتوسطه عائلة من البروتينات السكرية تدعى الأضداد.

إن الأضداد و معقد التوافق النسجي و مستقبلات المستضدات في الخلايا التائية هي صفوف من الجزيئات تستخدم في المناعة المكتسبة للتعرف على المستضدات. من هذه الجزيئات الثلاثة الأضداد التي ترتبط إلى مجال واسع من من البني المستضدية مبدية قدرة عظيمة على تمييز المستضدات المختلفة و تربط هذه المستضدات بقوة عظيمة. لقد تمت دراستها بشكل أكبر من بقية الجزيئات. و بالتالي سنبدأ مناقشتنا بكيفية تعرف جهاز المناعة النوعية على المستضدات، بوصف بنية الأضداد و خواصها الرابطة للمستضدات.

ترتبط الأضداد المستضدات نوعياً في كل من طوري التعرف و الطور الفعال للمناعة الخلطية. تتولد الأضداد بالشكل الراهن للغشاء من المفاويات البائية و وظيفة هذه الجزيئات الغشائية تكون كمستقبلات للمستضدات على المفاويات البائية.

إن التداخل بين المستضدات و الأضداد الغشائية على المفاويات البائية غير الناضجة مسؤول عن بدء استجابة المفاويات البائية و بالتالي عملية التأسيس لطور التعرف في الاستجابة المناعية الخلطية. كما تتولد الأضداد بالشكل المفرز من المفاويات البائية المحرضة بالمستضدات.

ترتبط هذه الأضداد في الطور الفعال من المناعة الخلطية إلى المستضدات و تحفز العديد من الآليات التي تقضي على المستضدات. تتطلب عملية القضاء على المستضدات على الأغلب تداخلاً بين الأضداد و عناصر من جهاز المناعة الفطري مثل بروتينات المتممة و خلايا مثل خلايا البالعات و الحمضيات.

تتوسط الأضداد وظائف فعالة تشمل تعديل الجراثيم أو منتجاتها السامة، تفعيل نظام المتممة، طهاءة المستضدات لتعزيز عملية البلعمة، السمية المتوسطة بالخلايا المعتمدة على الأضداد antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) و التي تستهدف الأضداد بواسطتها الجراثيم لتحليلها بواسطة عناصر جهاز المناعة الفطري، و تتوسط آليات فرط التحسس، إذ تحفز تفعيل الخلايا البدينة. في هذا النص سنناقش المظاهر البنوية للأضداد التي تتعلق بالتعرف على المستضدات و وظائفها الفعالة.

### الغلوبرولينات المناعية Immunoglobulin

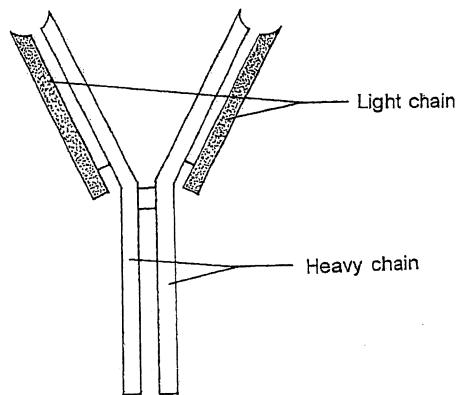
هي النواتج التي تصنعها الخلايا البائية الناضجة كرد فعل على مستضد ما، و هي عبارة عن غلوبرولينات مناعية نوعية للمستضد الخاص بها يتم إنتاجها من قبل خلايا البلازما. يتتألف كلاً من أضداد IgG, IgD, IgE من سلسلتين ثقيلتين و أخرىين خفيفتين في حين تتتألف كلًا من أضداد IgM و IgA من مكاثير لهذه البنية الأساس. تثبت هذه البنية جسور ثنائية الكبريت و روابط غير تكافؤية. تكون البنية الموجودة الأساسية على شكل حرف Y و هي تتميز بمنطقة فاصلة غنية بالبرولين و في الوقت ذاته تكون حساسة للشطر بأنزيمات البروتياز. تضم كلاً من السلسلة الثقيلة H و الخفيفة L منطقتين متباينتين هما المنطقة الثابتة في النهاية الكربوكسيلية و المنطقة المتبدلة في النهاية الأمينية. تكون السلاسلان الثقيلان متمااثلين في جزيئة الغلوبرولين الواحدة و كذلك السلاسلان الخفيفتان.

لقد أعطى هضم جزيئات أضداد IgG مع أنزيمات Papain قطعتان يرمز لكل منها Fab و قطعة يرمز لها Fc. تحتوي كل قطعة من قطع Fab على موقع مستضدي وحيد، أما قطعة Fc فلا تحتوي على أي موقع مستضدي إلا أنها مسؤولة عن تثبيت المعقد و ربط جزيئة الضد إلى سطح الخلية.

- يشطر الببسين جزيئة الغلوبرولين المناعي من طرف النهاية الكربوكسيلية للرابط المركزي ثقلي الكبريت معطياً القطعتين 2' F(ab') و 'Fc حيث تحتوي الأولى على موقعين مستخدمين.

- تكون السلسلة الخفيفة L من قطعة متبدلة واحدة و أخرى ثابتة أما السلسلة الثقيلة H فتتكون من قطعة متبدلة واحدة و 3-4 قطع ثابتة.

- يتواجد IgA الإفرازي في مفرزات الجسم مثل اللعاب، الحليب و المفرزات المعاوية و القصبية أما IgD و IgM فهما موجودان كغلوبرولينات مناعية غشائية رابطة على سطح الخلايا البائية حيث تتفاعل مع المستضد لتفعل الخلايا البائية. يترافق IgE مع فرط التحسس و أما G فهو الغلوبرولين المناعي الأساسي عند البشر و هو الوحيد قادر على عبور المشيمة.



تشترك جميع جزيئات الأضداد بنفس خصائص البنية الأساسية ولكن تظهر تنوعاً ملحوظاً في المناطق الرابطة للمستضد وهذا التنويع ضروري من أجل السعة و القدرة على ربط مستضادات مختلفة و متعددة بنبيوياً و هناك حوالي  $10^9$ - $10^{10}$  ضد متعدد لدى كل شخص و يملك كل ضد من هذه الأضداد تعاقباً مميزاً من الحموض الأمينية في المواقع الرابطة للمستضادات. تتأثر الوظائف الفعالة و الخصائص الفيزيائية الكيميائية الشائعة للأضداد مع المنطقة الرابطة للمستضد أما بالنسبة للمنطقة غير الرابطة للمستضد فإنها تبدي اختلافات قليلة نسبياً بين الأضداد المختلفة.

تمتلك الأضداد بنية لبية متاظرة مؤلفة من سلسلتين ثقيلتين H متطابقتين و سلسلتين خفيفتين L متطابقتين. تزن كل سلسلة خفيفة 24 كيلو دالتون و كل سلسة ثقيلة 55-70 كيلو دالتون و ترتبط كل سلسلة خفيفة إلى السلسلة الثقيلة المجاورة لها برباط تشاركي ثاني الكبريت. تتصل السلسلتين الثقيلتين إلى بعضهما ببعض أيضاً برباط ثاني الكبريت، تتتألف هذه السلسلة من وحدات متتجانسة من السلسل المتراعبة طولها حوالي 110 حمض أميني و التي تتطوى بشكل مستقل في بنية كريوية أساسية تدعى ذراع (domain) و تتتألف كل ذراع من عدد من صفائح  $\beta$  المتطوية و تتتألف كل طبقة من 3-5 طبقات من السلسل عديدة الببتيد المتراعبة.

هناك العديد من البروتينات الأخرى الهامة في النظام المناعي و التي تملك مجالات تستخدم نفس أسلوب الطي و تملك تعاقب للحموض الأمينية مشابه لتعاقبها في Ig و يطلق عليها Ig superfamily.

تتألف كل من السلسل الثقيلة و الخفيفة من منطقة متغيرة ذات مطراف أميني تساهن في التعرف على المستضد (V) و منطقة ثابتة ذات مطراف كربوكسيلي (C) constant.

الخفيفة إلى جانب نظيرتها من السلاسل الثقيلة فإنها يشكلان الموقع الرابط للمستضد. و بما أن كل جزيئه ضدية تحتوي على سلسلتين ثقيلتين و سلسلتين خفيفتين فهي تملك موقعين رابطين للمستضد.

يمكن أن تحدث التغيرات المميزة في هذه النسبة لدى مرضى لديهم أورام الخلية B و أحاديث النسيلة لأن النسيلة الورمية تنتج أضداد لها نفس السلسلة الخفيفة، غالباً ما تستخدم و بشكل سريري نسبة الخلايا الحاملة  $k$  إلى الخلايا الحاملة  $\lambda$  لتشخيص لمفoma الخلية البائية. يلاحظ عند الفئران أن نسبة الأضداد الحاوية على  $k$  أكبر بعشر مرات من الأضداد الحاوية على  $\lambda$ . لا يوجد اختلاف في الوظيفة بين الأضداد الحاوية  $\lambda$  و  $k$ . كذلك يختلف الشكل المفرز من الأضداد عن الشكل المرتبط بالغشاء في تسلسل الحموض الأمينية في النهاية الكربوكسيلية في المنطقة C للسلسلة الثقيلة. فالشكل المفرز يشاهد في الدم و السوائل خارج خلوية و التسلسل في آخر هذه المنطقة  $C_H$  ينتهي بثمالات حموض أمينية مشحونة و محبة للماء. بينما يشاهد الشكل المرتبط بالغشاء فقط في الغشاء البلاسي للمفاويات البائية التي تصنع الأضداد و يتتألف التسلسل في هذه المنطقة  $C_H$  من 26 حمض أمينية ذات سلاسل كارهة للماء تمتد عبر الطبقة ثنائية الليبيد للغشاء البلاسي و بالإضافة إلى عدد متغير من ثمالات الحموض الأمينية الأساسية التي تتوضع في السيتوبلاسما حيث تتدخل سلاسلها الجانبية مع المجموعات الفوسفو ليبيدية على سطح الغشاء في السيتوبلاسما.

تكون الأشكال المفرزة من أضداد IgM, IgA عبارة عن معقدات متعددة القسيمات. تتشكل هذه المعقدات بواسطة تداخلات بين المناطق تسمى قطع الذيل Tail pieces و التي تكون متوضعة في النهايات الكربوكسيلية للسلسلة الثقيلة و IgM و IgA متعدد القسيمات تحتوي أيضاً على بولي بيتيد إضافي يسمى السلسلة الواقلة (J) و التي ترتبط برباط ثنائي السلفيد إلى قطع الذيل و لها دور في ثباتية المعقد المتعدد القسيمات و التوافق بين السلاسل الثقيلة و الخفيفة.

### السلسلة J

هي سلسلة عديدة الببتيد وزنها الجزيئي 17.6 kDa تتوارد في الغلوبولينات المناعية ذات البنية المكثورة وهي IgM, IgA. تقوم هذه السلسلة بربط المواحد الأربعة في بنية الغلوبولين المناعي رباعي السلسلة مشكلة البنية المكثورة.

تصنع السلسلة J في خلايا البلازمما قبل إفراز هذه الجزيئات. يبدو أن انجذاب هذه الجزيئات ضروري من أجل مرور جزيئات الغلوبولينات المناعية هذه إلى الإفرازات الخارجية. تشكل السلسلة J نسبة 2-4% من IgM خماسي الجزيئ أو IgA الإفرازي المثني.

يلاحظ غياب التربوفان في السلسلة J عند كل من البشر والفئران. تتألف السلسلة J من 137 ثماله حمض أميني و من معقد أوليغوسكاريد وحيد مرتبط بالنهاية الأمينية للاسبارجين. تحتوي السلسلة J البشرية 3 أشكال من الأوليغوسكاريد تختلف عن بعضها بمحتوها من حمض السiali. يتم تثبيت السلسلة J بواسطة روابط ثنائية الكبريت تجمع هذه السلسلة مع ثمالات السستين قبل الأخيرة الموجودة في بنية السلسلة الثقيلة في الغلوبولين المناعي سواء كانت هذه السلسلة الثقيلة من النوع T أو I.

تتوسط مورثة السلسلة J البشرية على الصبغي الرابع على الذراع 9 في الموقع 21 في حين تكون مورثة السلسلة J عند الفأرة على الصبغي الخامس.

ترتبط السلسلة الثقيلة و السلسلة الخفيفة مع بعضها بنفس الطريقة التي تتوضع بها الوحدات  $V_L$  و  $V_h$  بجانب بعضها لتشكل المواقع الرابطة للمستضد و الوحيدة  $C_h$  تشكل المواقع التي تتفاعل مع المستقبلات على سطح الخلية.

إن الروابط التشاركية التي تربط السلسلة الخفيفة و السلسلة الثقيلة هي روابط ثنائية السلفيد تتشكل بين ثماله السيستين في النهايات الكربوكسيلية للسلسلة الخفيفة و الوحيدة  $c_h$  في السلسلة الثقيلة. ربما شارك الروابط غير التشاركية بين الوحدات  $v_h$  و  $v_L$  و  $c_L$  و  $c_h$  بربط السلسلة الثقيلة مع الخفيفة. أيضاً، توجد لدى السسلتين الثقيلتين لكل ضد روابط تشاركية ثنائية السلفيد. تتشكل هذه الروابط في الأصداد من النمط IgG بين ثمالات السيستين في المناطق  $C_h2$  بالقرب من العروة.

### المناطق مفرطة التغير hypervariable region

تتضمن هذه المناطق أربع مواقع على الأقل ذات قدرة عالية على التغير وهي موجودة في المناطق المتغيرة سواء في السلسلة الخفيفة أو الثقيلة. تحدد هذه المناطق الموقع الرا بط للمستضد في بنية الضد. وهكذا فإن اجتماع هذه الثمالات فائقة التبدل في مناطق معينة يسمح من خلال انطواء بنية البروتين بتحديد كلاً من البنية الفراغية للموقع الرا بط للمستضد و كذلك للنوعية التي سيربطها جزيء الضد هذا. تكون هذه الثمالات المتباعدة مسؤولة أيضاً عن التبدلات الحاصلة بين الغلوبولينات المناعية النظيرة المنتجة من قبل نسائل مختلفة. تدعى

التي تترافق مع البروتينات لتشكل الجزيئات IgM. يحمي هذا التجمع السلاسل الثقيلة من التدرك داخل الخلوي ويسمح لأضداد IgM بالظهور على سطح الخلية.

تظهر أضداد IgD، IgM على سطح الخلية البائية الناضجة وهي تلعب دور مستقبل للخلية قادر على تمييز المستضدات لتبدأ عملية تفعيل الخلايا البائية. عندما تتفعل الخلية البائية الناضجة تتمايز إلى خلية مفرزة للأضداد. تترافق هذه العملية أيضاً بتغيرات في نماذج الأضداد المنتجة، حيث يلاحظ تحول الضد الغشائي إلى ضد مفرز وحدث تغير في التعبير عن أنماط السلاسل الثقيلة للأضداد وهذه العملية تسمى heavy chain isotype switching.

### IgG

يشكل حوالي 85% من الغلوبولينات المناعية عند البالغين، وزنه الجزيئي 154 kDa وهو عبارة عن سلسلتين خفيفتين وزن كل منها 22 دالتون وآخرين ثقلتين وزن كل منها 55 دالتون. يمتلك هذا الغلوبولين المناعي العمر النصفي الأطول من بين أصناف الغلوبولينات المناعية الخمس (23 يوم) و هو يعبر المشيمة ويلعب الدور الرئيسي في الاستجابة المناعية. يظهر IgG ألفة عالية أو سعة رابطة كبيرة للمستضد كما يثبت المتممة، يحث الجذب الكيميائي و يتصرف كطاهية تسهل عملية البلعمة.

سلسلة الغلوبولين المناعي غاما  $\gamma$  هي عبارة عن سلسلة ثقيلة عديدة الببتيد مؤلف من 450 حمض أميني وزنها الجزيئي 51 kDa و هي تتكون من قطعة متبدلة واحدة VH و من منطقة متغيرة تقسم إلى ثلاثة قطع ترمز CH3, CH2, CH1. تتوضع المسافة الفاصلة بين القطعتين CH2, CH1 كما تختلف أربع أنماط من IgG عند البشر تتوافق مع أربع نظائر للسلسلة غاما ترمز  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4$ . تختلف أنماط IgG عن بعضها البعض في المسافات الفاصلة الموجودة فيها كما تختلف في عدد و موقع الروابط ثنائية الكبريت التي تربط السلاسل  $\gamma$  في جزيئه IgG. لا تتجاوز الاختلافات في ترتيب الحموض الأمينية بين نظائر السلسلة  $\gamma$  5% و ذلك حسراً في المسافة الفاصلة. توجد ثماليات السنتين في المنطقة الفاصلة وهي التي تمكن من تشكيل الروابط ثنائية الكبريت داخل السلسلة  $\gamma$ . يكون لدى كل من IgG1, IgG4، رابطان ثنائياً الكبريت داخل السلسلة أما IgG2 فلديه أربع روابط وهنالك 11 رابط في IgG3. تشير الأنزيمات الحالة للبروتين مثل البيسين و البابين جزيئة IgG في المسافة الفاصلة لتعطي