



**السنة الخامسة**

**دمويات ومناعيات**

**د. جمانة الصالح**

**الجزء الأخير**

## Antigen Presentation تقديم المستضدات

هو عملية إظهار جزيئات المستضد على سطح البالعات أو الخلايا المقدمة للمستضدات Antigen Presentation cell (Apc's) بالاشتراك مع جزيئات معقدات التوافق النسيجي الرئيسية MHC الصنف II عندما يقدم المستضد إلى الخلايا T المساعدة CD4 وجزيئات MHC الصنف I عندما يقدم المستضد للخلايا T السامة CD8.

من أجل هذا السبب، يشار إلى معقد هذه المورثات باسم معقد التوافق النسيجي الرئيسي major histocompatibility complex (MHC). إن مستضدات التوافق النسيجي الرئيسية Major Histocompatibility Complex (MHC) هي عبارة عن واصمات تظهر على سطح الخلايا وتتألف من غликوبروتينات غشائية مغطاة بجينات تحمل كروموزومات (معلومات وراثية)، تفعّل هذه الجزيئات الببتيدات المستضدية للخلايا T.

هناك نوعان رئيسيان من الخلايا T تستعرف الببتيدات المرتبطة أو المقيدة بنوعين من جزيئات MHC و هما I و II class وهنالك العديد من المورثات الخاصة بكل صنف من جزيئات MHC وبالتالي تكون جزيئة MHC جينائية polygenic. يمتلك كل واحدة من هذه المورثات العديد من الأليلات، كذلك فإن MHC هو متعدد الأشكال بشكل كبير. في الحقيقة إن أكثر الملامح ملاحظة لمورثات MHC الكلاسيكية المعهودة، هو المتغيرات الجينية. يمتلك تعدد أشكال MHC تأثيرات عميقة على التعرف المستضدي بواسطة الخلايا T، ويوسع الاتحاد ما بين المستضد المتعدد والتعددية الشكلية بشكل واسع مجال الببتيدات التي يمكن أن تقدم إلى الخلايا T بواسطة كل شخص وبواسطة كل مجموعة لها اخطر الإصابة بالمرض.

## آلية معاولة المستضدات وتقديمها إلى المفاويات الثانية

### Properties of Antigens Recognized by T Lymphocytes

1- تميز معظم الخلايا التائية الببتيدات فقط، في حين أن المفاويات البائية قادرة على تمييز الببتيدات، البروتينات، الأحماض النووي، عديدات السكر، الشحوم والمواد الكيميائية الصغيرة. نتيجة لذلك نجد أن المناعة المتوسطة بالخلايا T تحرض بواسطة المستضدات البروتينية (المصدر الطبيعي للببتيدات)، في حين يمكن أن ترى المناعة الخلطية تترضى مع المستضدات البروتينية وغير البروتينية. بعبارة أخرى، تستعرف المفاويات B المستضدات خارج الخلايا، بينما تستعرف المفاويات T المستضدات الموجودة داخل الخلايا.

2- يختلف التعرف على المستضدات بواسطة الخلايا T بوضوح عن ذلك المستخدم والمطبق بواسطة مستقبلات الخلايا B ونظائرها المفرزة، أي جزيئات الضد. يتضمن التعرف المستضدي بواسطة الخلايا B الارتباط المباشر إلى بنية البروتين السوي، ويمكن أن يتم إظهار ذلك بواسطة مبحث البلورات للأشعة السينية X-ray crystallography والتي تظهر الأضداد ترتبط بشكل نموذجي إلى سطح البروتين، متصلة بالحموض الأمينية التي تتواجد بشكل غير مستمر في البنية الأساسية ولكنها تجلب إلى بعضها البعض في البروتين المطوي folded. من جهة أخرى، وجد بأن الخلايا T تستجيب إلى تسلسل الحمض الأميني القصير المجاور في البروتينات. غالباً ما تدفن هذه التسلسلات ضمن البنية السوية للبروتين ولا يمكن أن يتم التعرف عليها مباشرة عن طريق مستقبلات الخلية T إلا إذا حدث وأن ظهرت بعض الأنواع غير المطبوعة أو ظهرت استطالة "processing" للمستضد البروتيني إلى شف بيتيدية. إن الخلايا التائية نوعية تجاه تاليات الأحماض الأمينية، وعلى العكس من ذلك نجد أن اللمفيات البائية يمكنها تمييز المحددات الهيئية أو الشكلية determinants conformational configuration tertiary (folded). على العكس من ذلك فإن الخلايا التائية لا تستطيع تمييز بين المستضدات الفطرية والمتسمة لأن الخلايا التائية تميز الحوام الخطية linear epitops على الببتيدات المشتقة من البروتينات الفطرية.

3- تميز الخلايا التائية وتستجيب للمستضدات الببتيدية الغربية فقط عندما تكون هذه المستضدات معروضة على سطوح خلايا مقمة للمستضدات، في حين أن اللمفيات البائية والأضداد المفرزة تربط المستضدات الذائبة في سوائل الجسم وكذلك المستضدات المعروضة على سطوح الخلايا، ويعود ذلك إلا أن الخلايا التائية تستطيع تمييز الببتيدات المرتبطة بجزئيات معقد التوافق النسجي الرئيسية.

4- تستطيع الخلايا التائية من أي فرد تميز الببتيدات الغربية عندما تكون هذه الببتيدات مرتبطة ومعروضة على جزيئات معقد التوافق الرئيسية للفرد ذاته، يطلق على هذه الخاصية تقييد معقد التوافق النسجي الرئيسي الذائي self MHC restriction، ويمكن ملاحظته بالتجارب عند مزج خلايا تائية من فرد مع خلايا مقمة للمستضدات من فرد آخر.

إن تقييد الخلايا التائية بواسطة جزيئات معقد التوافق النسجي الذائي هو نتيجة لعملية الانتقاء التي تجري على الخلايا التائية أشاء نضجها في الغدة الصعترية، وهو يؤكّد على أن كل خلية تائية من الفرد قادرة على تمييز المستضدات الغربية المعروضة على الخلايا المقمة

للمستضدات لفرد ذاته، فأثناء نصح الخلايا التائية يتم انتقاء الخلايا التي تظهر مستقبلات مستضدية نوعية للببتيدات المرتبطة بعقد التوافق النسجي الرئيسي الذاتي لتبقى على قيد الحياة، بينما يسمح للخلايا التي لا ترى جزيئات MHC الذاتية بأن تموت. تؤكد هذه العملية أن الخلايا التائية التي بلغت مرحلة النصح هي الخلايا المفيدة لأنها قادرة على تمييز المستضدات المعروضة على جزيئات عقد التوافق النسجيالرئيسي لفرد نفسه. لقد أدى اكتشاف تقييد MHC إلى تقديم دليل قاطع أن الخلايا التائية لا تميز فقط المستضدات البروتينية ولكن أيضاً الثمالةات متعددة الأشكال من جزيئات عقد التوافق النسجيالرئيسي، وهي الثمالةات التي تميز عقد التوافق النسجيالرئيسي الذاتي عن الغريب. فعلى الرغم من أن الخلايا التائية مقيدة بعقد التوافق النسجيالرئيسي MHC إلا أنها تستطيع تمييز جزيئات MHC الغربية الموجودة على الطعوم النسجية وتقوم برفضها.

5- تستطيع الخلايا T CD4+ helper تمييز الببتيدات المرتبطة بجزيئات النمط الثاني من عقد التوافق النسجي، بينما تستطيع CD8+CTLs تمييز الببتيدات المرتبطة على جزيئات النمط الأول من MHC.

6- تستطيع الخلايا التائية CD4+ والمقيدة بالنمط الثاني من MHC تمييز الببتيدات المشتقة أساساً من البروتينات خارج الخلوية، في حين تستطيع الخلايا التائية CD8+ تمييز الببتيدات المشتقة من البروتينات العصارية الخلوية cytosolic المصنعة داخلياً، ويعود ذلك إلى أن البروتينات الحويصلية تشارك في تحمل وتقديم الببتيدات إلى النمط الثاني، بينما البروتينات العصارية الخلوية فتشترك في المعد من النمط الأول.

7- إضافة إلى تقديم الببتيدات المرتبطة إلى MHC هناك نظم متخصصة أخرى في تقديم المستضدات الليبية (الشحمية). تكون جزيئات CD1 غير متعددة الأشكال والمشابهة للنمط الأول (class 1 like nonpolymorphic CD1) متواجدة على عدة خلايا مقدمة للمستضدات وخلايا ظهارية، وهي تمثل مستضدات شحمية للمجموعات غير الاعتيادية للخلايا التائية غير المقيدة بمعقدات التوافق النسجي الرئيسية MHC.

## الخلية المقدمة للمستضد Antigen Presentation Cell (APCs) ودورها في الاستجابات المناعية

هي الخلية التي تعالج بروتين المستضد، تحطمته إلى ببتيدات وتقديمه بالارتباط مع جزيئات MHC ليتفاعل مع مستقبلات المفاويات التائية T المناسبة.

تقسم الخلايا المقدمة للمستضدات إلى ثلاثة أقسام:

أ- خلايا تقدم المستضدات خارجية المنشأ والمعاجة ضمن حيز الجسيمات الداخلية الخاصة بها، و تقدم مع جزيئات MHC الصنف II.

ب- خلايا تقدم المستضد المنتج داخلياً من قبل خلايا الجسم الخاصة بمعالجته ضمن الحيز داخل الخلوي، وتقدم مع جزيئات MHC الصنف I.

ج- خلايا تقدم المستضدات خارجية المنشأ التي تدخل إلى الخلية وتعالج، ثم تقدم مع جزيئات MHC الصنف I.

### أنماط الخلايا المقدمة للمستضدات للخلايا التائية المساعدة CD4+

تقدم الخلايا APCs وظيفتين هامتين في تفعيل الخلايا كي تستطيع أن تعمل كلية مقدمة للمستضد للخلايا التائية المساعدة T cells CD4+ والمقيدة بالنمط الثاني من MHC، أولاً، قدرتها على معالجة المستضدات الملقة وإظهار النمط الثاني من MHC، فهي تعمل على تحويل البروتينات المستضدية إلى بيتيدات، ثم تعرض معدات الببتيدات مع MHC من أجل التعرف عليها من قبل الخلايا التائية. يطلق على عملية تحويل APCs للمستضدات البروتينية الأصلية إلى بيتيدات مرتبطة بجزئيات MHC معالجة المستضدات antigen processing.

ثانياً، تقوم APCs بتقديم محرضات أو منبهات للخلايا التائية يطلق عليها اسم المنبهات المشاركة costimulators وهي تعتبر أساسية من أجل الاستجابة الكاملة للخلايا التائية.

تكون معظم خلايا الثدييات قادرة على القيام بالمستضدات البروتينية وهضمها بالانحلال البروتيني، إلا أن مجموعات متخصصة فقط من الخلايا تظهر جزيئات النمط الثاني من MHC. تعتبر الخلايا المتغصنة، البالعات وحيدة النوى واللمفيات البائية الخلايا الأفضل في تقديم المستضدات للخلايا التائية المساعدة، وهي تلعب أدواراً مختلفة في استجابات اللمفيات التائية.

إن الخلايا المتغصنة هي أكثر خلايا APC فعالية لبدء استجابات الخلايا التائية الأولية، ويعود هذا لعدة أسباب:

أولاً، لأن الخلايا المتغصنة متوضعة بشكل استراتيجي في مواضع معروفة لدخول الجراثيم، ثانياً، لأن الخلايا المتغصنة تظهر مستقبلات تسمح لها بقطط الجراثيم، ثالثاً، لأن هذه الجراثيم تهاجر بصورة انتقامية لمناطق الخلايا التائية في العقد اللمفيية حيث تمر هناك الخلايا التائية البسيطة وهي تبحث عن المستضدات الغريبة، رابعاً، لأن الخلايا المتغصنة تظهر المنبهات المشاركة اللازمة لتفعيل الخلايا التائية البسيطة.