

إن أعداداً قليلة جداً من معقدات ببتيـد- MHC قادرة على تفعيل خلايا تائية نوعية. بما أن APCs تقدم بصورة مستمرة الببتيدات المشتقة من البروتينات التي تصادفها فإن جزءاً صغيراً فقط من معقدات ببتيـد - MHC السطحية تعرض نفس البروتين. إضافة إلى ذلك فإن العديد من الببتيدات يكون مشتقاً من البروتينات الذاتية لأنـه لا تتوفر آلية للتفريق بين بروتينات الذات واللادات في مراحل تصنيع المعقدات، وهذا ما أثبتته الدراسات، ولكن أدى ذلك لظهور تساؤلين: الأول كيف تتمكن الخلايا التائية من تميـز المستضـدات الغـرـيبة في حين أنها تواجهـ APCs تـقدم على سطوحـها معـقدـات تحـوي بـبـتيـدـات ذاتـية؟ والإجـابة أنـ الخـلاـيا التـائـية تـكونـ حـاسـاسـة بـصـورـة مـلـفـة وتحـاجـ لأنـ تـميـز عـدـداً قـلـيلاً منـ معـقدـات بـبـتيـد - MHC ليـتم تـفعـيلـها، فـقدـقـرـ آنه يـكـفي وجودـ 100 معـقدـ منـ بـبـتيـدـ معـينـ معـ MHC علىـ سـطـوحـ APCs حتىـ تـبـدـأـسـتجـابـة تـائـية نوعـيةـ، يـمـثلـ هذاـ الرـقـمـ أـقـلـ مـنـ 0.1%ـ مـنـ العـدـدـ الإـجمـاليـ لـجزـيـئـاتـ MHCـ المـقـمـةـ عـلـىـ سـطـوحـ APCsـ، لـذـاـ فإنـ المـسـتـضـدـ المـقـدـمـ حـديـثـاً غالـباً سـيـتمـ تـقـديـمهـ عـلـىـ سـطـوحـ APCsـ لـتـفـعـيلـ الخـلاـيا التـائـيةـ النوعـيةـ لـهـذـاـ المـسـتـضـدـ، عـلـىـ الرـغـمـ مـنـ اـشـغالـ مـعـظـمـ سـطـوحـ APCsـ بـمـعـقدـاتـ تحـويـ بـبـتيـدـاتـ ذاتـيةـ، فـيـ الـحـقـيقـةـ فإنـ قـدرـةـ APCsـ عـلـىـ تـبـطـينـ، مـعـالـجـةـ وـتـقـديـمـخـلـيـطـ غـيرـ مـتـجـانـسـ مـنـ بـرـوـتـيـنـاتـ ذاتـيةـ وـالـغـرـيبـةـ يـؤـكـدـ أـنـ الجـهاـزـ المـنـاعـيـ لـنـ يـفـوتـ أـيـمـرـورـ عـابـرـ أوـ بـكمـيـاتـ قـلـيلـةـ لـمـسـتـضـدـاتـ غـرـيبـةـ. أماـ السـؤـالـ الثـانـيـ: إـذـاـ كـانـتـ بـرـوـتـيـنـاتـ ذاتـيةـ تـعـالـجـ وـتـقـدمـ بـمـعـقدـاتـ فـلـمـاـذـ لـاـ تـنـطـوـرـ اـسـتـجـابـاتـ مـنـاعـيةـ تـجـاهـ بـرـوـتـيـنـاتـ ذاتـيةـ؟ والإـجـابةـ أنـ المـعـقدـاتـ الـحاـوـيـةـ عـلـىـ بـبـتيـدـاتـ ذاتـيةـ تـكـونـ، إـلـاـ أـنـهاـ لـاـ تـرـحـضـ مـنـاعـةـ ذاتـيةـ لـأـنـ الخـلاـياـ التـائـيةـ النوعـيةـ لـهـذـهـ المـعـقدـاتـ تـحـذـفـ وـتـبـطـيـ، أيـ أنـ الخـلاـياـ التـائـيةـ تـكـونـ مـتـحـمـلةـ لـمـسـتـضـدـاتـ ذاتـيةـ.

ترتبط جزيئات class مع البيانات الداخلية المنشأ

تميز الخلايا التائية I (TC class), المستضدات داخلية المنشأ الموجودة في الخلية الهدف، أما II (TH class) تميز المستضدات خارجية المنشأ.

تحدد المقابلة manipulation على الموقع البروتيني، إذا كان الرد I أو class II مثل، الراصة الدموية لفيروس الانفلونزا (HA)، هي عبارة عن بروتين سكري يرتبط إلى غشاء الخلية الهدف ويحرض عادةً رد ضعيف من الخلايا Tc. يمكن أن يتم تصنيع HA في المبولي بحذف جزء من التالي على cDNA الذي يشفّر النهاية N في الببتيد. فيصبح لدينا رد قوي للخلايا TC على HA. وأيضاً، تعريف ovalbumin لهيولى الخلية الهدف (باستخدام تقنية الصدمة التناضجية) يولد خلايا تائية Tc تميز الاليومين البيض، أما إضافة ovalbumin خارجي تولد استجابة خاصة من الخلايا TH.

تقديم و معالجة مستضدات العصارة الخلوية البروتينية إلى الخلايا التائية طريق MHC الصنف I (CD8+ class)

تنتج الببتيدات التي ترتبط بجزئيات النمط الأول من MHC من التحطيم بالحل البروتيني لبروتينات العصارة الخلوية وفق الخطوات التالية:

1- إنتاج البروتينات في العصارة الخلوية cytosol

يمكن لجميع الخلايا المنوأة أن تقدم جزيئات ببتيدات مرتبطة بالنمط الأول من MHC. تكون معظم المستضدات البروتينية الغريبة الموجودة في العصارة الخلوية cytosol مصنعة داخلياً، مثلًا كالبروتينات الفيروسية المنتجة في الخلايا المخومجة بالفيروسات، أو نواتج الجراثيم داخل الخلية التي خمجت هذه الخلايا وأنتجت بروتيناتها أثناء دورة حياتها، كذلك البروتينات الطفرية في الخلايا الورمية.

كما تتواجد العديد من البروتينات الطبيعية في العصارة الخلوية ومن هنا يمكنها الدخول في طريق النمط الأول. وفي الخلايا الورمية عادةً ما تنتج الجينات الذاتية الطافرة أو الجينات الورمية مستضدات بروتينية يتم التعرف عليها بواسطة خلايا CTLs مقيدة بالنمط الأول. يمكن أن تكون الببتيدات المقدمة مرتبطة بالنمط الأول مشتقة من جراثيم ومستضدات جسمية أخرى تمت بلعمتها إلى الفجوات البلعومية. حيث يمكن للفجوات البلعومية أو الفاجوسومات أن تتصهر بالشبكة الهيولية الباطنة لتوصيل الببتيدات إلى مواضع تصنيع جزيئات النمط الأول من MHC. تستطيع بعض الجراثيم أن تخرب جدران الفجوات البلعومية وأن تخلق فجوات تستطيع الجراثيم ومستضداتها العبور خلالها إلى العصارة الخلوية.

تدرك المستضدات أو تعالج بطريقة ما بحيث تعرف عليها الخلايا التائية، فالمحددة التي يتم التعرف عليها من قبل مستقبل الخلية التائية (TCR) هي عبارة عن شدف من المستضد الأصلي حيث تكون مستقبلات الخلايا التائية حساسة لسلسل الحمض الأميني في ميزة MHC، أما المحددات الشكلية يتم تمييزها من قبل الأضداد.

2- التحطيم بالحل البروتيني لبروتينات العصارة الخلوية

تعالج البروتينات المستضدية الموجودة في العصارة الخلوية مثل تلك المشتقة من الفيروسات. حيث يقوم معقد بروتيازي proteasome والتي تقوم بشطر وحل هذه البروتينات معطياً العديد من الببتيدات التي تُنقل إلى الشبكة السيتو بلاسمية الداخلية حيث ترتبط جزيئات I MHC class إلى ببتيدات ناتجة عن تدرك جزيئات داخل الخلايا.

تكون الآية الأساسية لهذا التحطيم هي الحل البروتيني بالبروتيازوم

تقوم البروتيزومات بالقدر الأكبر من حل البروتينات في العصارة الخلوية. فتقوم بنشاطات مختلفة للبيتدار الداخليه وتدرك البروتينات المتمسخة أو بروتينات upiquitinated إلى بيتادات مؤلفة من 5-15 حمض أميني.

تلعب البروتيازومات دوراً هاماً في رعاية الخلايا من خلال تحطيم العديد من البروتينات الهيولية، ويتم استهداف هذه البروتينات بالتحطيم البروتيازومي بإنشاء روابط متكافئة مع عدة نسخ من بيتادات متعددة صغيرة يطلق عليها يوبيكويتين ubiquitin، وبعد ذلك تفرد البروتينات ويزال اليوبيكويتين وتقطع البروتينات عبر البروتيازومات، ويمكن للبروتيازومات أن تولد عدداً كبيراً من البيتادات من بروتينات العصارة الخلوية (ولكنها عادة لا تكون أحماض أمينية مفردة). يبدو أن الخلايا التي تعالج بواسطة INF γ يزداد فيها نسخ وتصنيع LMP-2 و LMP-7 و تحتل هذه البروتينات تحت وحدتين من البروتيازوم. و يؤدي هذا إلى تغير في انفائية الركائز التي سيعمل عليها البروتيازوم وبهذا تكون البيتادات الناتجة بطول يتراوح بين 30-6 ثمالة وتحتوي نهايات كربوكسيلية بأحماض أمينية قاعدية أو كارهة للماء. تطبق هذه الصفات على البيتادات النموذجية التي تدخل طريق النمط الأول والتي ترتبط بجزئاته (عادة بعد تقطيع آخر). بهذا

تقديم و معالجة مستضدات العصارة الخلوية البروتينية إلى الخلايا الثانية طريق MHC الصنف I (CD8+) class

تنتج البيتادات التي ترتبط بجزئيات النمط الأول من MHC من التحطيم بالحل البروتيني لبروتينات العصارة الخلوية وفق الخطوات التالية:

1- إنتاج البروتينات في العصارة الخلوية cytosol

يمكن لجميع الخلايا المنوأة أن تقدم جزيئات بيتادات مرتبطة بالنمط الأول من MHC. تكون معظم المستضدات البروتينية الغربية الموجودة في العصارة الخلوية cytosol مصنعة داخلياً، مثلًا كالبروتينات الفيروسية المنتجة في الخلايا المخémوقة بالفيروسات، أو نواتج الجراثيم داخل الخلوية التي خمجت هذه الخلايا وأنتجت بروتيناتها أثناء دورة حياتها، كذلك البروتينات الطفرية في الخلايا الورمية.

كما تتواجد العديد من البروتينات الطبيعية في العصارة الخلوية ومن هنا يمكنها الدخول في طريق النمط الأول. وفي الخلايا الورمية عادةً ما تنتج الجينات الذاتية الطافرة أو الجينات الورمية

مستضدات بروتينية يتم التعرف عليها بواسطة خلايا CTLs مقيدة بالنمط الأول. يمكن أن تكون الببتيدات المقدمة مرتبطة بالنمط الأول مشتقة من جراثيم ومستضدات جسمية أخرى تمت بلعمتها إلى الفجوات البلعومية. حيث يمكن للفجوات البلعومية أو الفاجوسومات أن تتصهر بالشبكة الهيولية الباطنة لتوصيل الببتيدات إلى مواضع تصنيع جزيئات النمط الأول من MHC. تستطيع بعض الجراثيم أن تخرب جدران الفجوات البلعومية وأن تخلق فجوات تستطيع الجراثيم ومستضداتها العبور خاللها إلى العصارة الخلوية.

2- التحطيم بالحل البروتيني لبروتينات العصارة الخلوية

تعالج البروتينات المستضدية الموجودة في العصارة الخلوية مثل تلك المشتقة من الفيروسات. حيث يقوم معقد بروتيازي proteasome والتي تقوم بشطر وحل هذه البروتينات معطياً العديد من الببتيدات التي تُنقل إلى الشبكة السيتو بلاسمية الداخلية حيث ترتبط جزيئات MHC class I إلى ببتيدات ناتجة عن تدرك جزيئات داخل الخلايا.

البروتيازومات عبارة عن عضيات تقوم بذريك البروتينات مع أن تجمع المستضدات II class يحدث في الشبكة الباطنية الداخلية للخلية، إلا أن الببتيدات التي تقدمها جزيئات MHC تنشأ في الأساس من بروتينات العصارة الخلوية. تتضمن الخطوة الأولية في هذه العملية عضيات تدعى البروتيازومات. وهي عبارة عن معقد من (14-17) تحت وحدة مختلفة تشكل بنية مشابهة للسبطانة

البروتيازوم proteasome هو عبارة عن معقد كبير من بروتينات وأنزيمات متعددة تملك طيفاً واسعاً من الفعالية الحالة للبروتين وهي تتواجد في هيولى معظم الخلايا، ويظهر أحد أنواعه الذي يبلغ 700 kDa كإسطوانة مكونة من مصفوفة متعددة من حلقتين داخلتين وحلقتين خارجيتين وتتكون كل حلقة من 7 تحت وحدات. وهناك بريتيازوم آخر يبلغ 1500 kDa قد يكون الأكثر أهمية في توليد الببتيدات التي ترتبط بالنمط الأول وهو يتكون من جزء مماثل لتركيب المعقد السابق إضافة إلى تحت وحدات إضافية تنظم الفعالية الحالة للبروتين، وتتواجد فيه تحت وحدات محفزة يطلق عليها LMP-2 و LMP-7 وهي ترمز بجينات MHC وهي ضرورية لإنتاج ببتيدات ترتبط بالنمط الأول.

تلعب البروتيازومات دوراً هاماً في رعاية الخلايا من خلال تحطيم العديد من البروتينات الهيولية، ويتم استهداف هذه البروتينات بالتحطم البروتيازومي بإنشاء روابط متكافئة مع عدة نسخ من ببتيدات متعددة صغيرة يطلق عليها يوبيكويتين ubiquitin، وبعد ذلك تفرد البروتينات ويزال اليوبيكويتين ونقطع البروتينات عبر البروتيازومات، ويمكن للبروتيازومات أن تولد عدداً كبيراً من

البيتيدات من بروتينات العصارة الخلوية (ولكنها عادة لا تكون أحماض أمينية مفردة). يبدو أن الخلايا التي تعالج بواسطة INF γ يزداد فيها نسخ وتصنيع 2-LMP و 7-LMP وتحتل هذه البروتينات تحت وحدتين من البروتيازوم. و يؤدي هذا إلى تغير في إنقائية الركائز التي سيعمل عليها البروتيازوم وبهذا تكون البيتيدات الناتجة بطول يتراوح بين 30-6 ثمالة وتحتوي نهايات كريوكسيلية بأحماض أمينية قاعدية أو كارهة للماء. تطبق هذه الصفات على البيتيدات النموذجية التي تدخل طريق النمط الأول والتي ترتبط بجزئاته (عادة بعد تقطيع آخر). بهذا تكون البروتيازومات مثل ممتاز للعصيات التي تكون وظيفتها الخلوية الأساسية متکيفة لتؤدي دوراً متخصصاً في تقديم المستضدات.

٣- انتقال البيتيدات من العصارة الخلوية إلى الشبكة الهيولية الباطنة

تنقل البيتيدات المترولة في العصارة الخلوية بواسطة نواقل متخصصة إلى الشبكة الهيولية الباطنة حيث تتواجد جزيئات النمط الأول من معقدات التوافق النسيجي الرئيسية MHC وتكون مهمتها ربط هذه البيتيدات. بما أن المستضدات البيتيدية التي تدخل طريق النمط الأول تصنع في العصارة الخلوية في حين أن جزيئات معقدات التوافق النسيجي الرئيسية MHC من النمط الأول تصنع في الشبكة الهيولية الباطنة فلا بد من توفر آلية توصل بيتيدات العصارة الخلوية إلى الشبكة الهيولية الباطنة. تم الكشف عن هذه المواد من خلال الدراسات المجرأة على خطوط خلوية غير قادرة على عرض معقدات البيتيدات مع النمط الأول MHC، وتبين أن الطفرات المسئولة عن هذا الخلل قد أصابت جينات في MHC وهي جينات عائلة ABC الناقلة والتي ترمز بروتينات تتوسط نقل الجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي عبر الغشاء الخلوي المتوسط بجزئيات ATP.

ترمز جينات MHC التي تنتمي لهذه العائلة سلسلتين من المثنويات غير المتجانسة يطلق عليها النواقل المرتبطة بمعالجة المستضدات transporter associated antigen (TAP) (processing TAP1 و TAP2)، (من المثير للاهتمام أن جينات TAP1 و TAP2 تكون مجاورة للجينات المرمرة لكل من 2-LMP و 7-LMP في MHC، وأن تصنيع بروتينات TAP يحرض أيضاً بواسطة INF γ). يتواجد بروتين TAP بصورة أساسية في الشبكة الهيولية الباطنة حيث يتواسط عملية النقل الفعال لهذه البيتيدات مضخات بروتينية تترافق مع جزيئات MHC الصنف I، يتم هذا النقل من السيتوبلازم إلى لمعة الشبكة الهيولية الباطنة ثم يغادر هذا المعقد الشبكة السيتوبلازمية الداخلية ويدخل جهاز غولجي في طريقه إلى سطح الخلية حيث يتم تقديمها للخلايا T السامة CD8 cytotoxic.