

## الاستجابات المناعية

### Immune Response

#### المناعة المكتسبة والفطرية Adaptive And Innate Immunity

تتصف الاستجابة المناعية بضلع العديد من الخلايا والعوامل الذائبة ويتم تقسيمها على نطاق واسع حسب إن كانت مناعة مكتسبة أو فطرية (طبيعية / خلقية).

#### المناعة المكتسبة Adaptive (acquired) immunity

عبارة عن المناعة المختصة في إنتاج عامل مناعي وتتصف بالاستجابة المحفزة ، كلما تعرض الفرد مراراً لذلك العامل. ومن ثم فإن السمات الأساسية للاستجابة المناعية المكتسبة هي الذاكرة والتخصص.

#### المناعة ( الطبيعية) الفطرية Innate (natural) immunity

تعتمد على مجموعة من الآليات المناعية النشطة التي لا هي متخصصة ولا بسبب عوامل معدية معينة ولا مستحثة بسبب إصابات متكررة بنفس العامل المسبب. ومن الناحية العملية هنالك تداخل بائن ما بين هذين النوعين من المناعة حيث إن الجهاز المناعي المكتسب يوجه عناصر الجهاز المناعي الفطري مثل البلعميات أو المكملات. والعناصر الأساسية للجهاز المناعي الفطري قد بُنيت لاحقاً.

### الجهاز التكميلي Complement system

عبارة عن مجموعة جزيئات المصلية التي لها دورٌ في التحكم وضبط الالتهابات وإزالة المعقدات المناعية وإحداث تحلل للمسببات المرضية pathogens أو الخلايا المتحسسة بالأجسام المضادة.

#### بروتينات الطور الحاد Acute-phase proteins

عبارة عن تلك الجزيئات المصلية التي تزداد سريعاً مع بداية العدوى ، وأشهرها البروتين المتفاعل سي C-reactive protein (CRP) الذي يقوم بربط البروتين للميكروب *Pneumococcus spp* ويسهل عملية التهامها من قبل البلعميات.

|                                    | منظومة المناعة الفطرية<br>innate immune system   | منظومة المناعة المكتسبة<br>adaptive immune system                            |
|------------------------------------|--|--|
|                                    | المناعة لا تتحسن بتكرار الإصابة<br>resistance not improved<br>by repeated infection  | المناعة تتحسن بتكرار الإصابة<br>resistance improved<br>by repeated infection |
| العوامل الذاتية<br>soluble factors | الليوسومات والمكملات وبروتينات<br>الطور الحاد مثل البروتين المتفاعل<br>سي، الإنترفيرون<br>lysozyme, complement, acute-<br>phase proteins eg. CRP, interferon | الجسم المضاد antibody  |
| الخلايا<br>cells                   | اللاقمات، خلايا القتل الطبيعية<br>phagocytes<br>natural killer (NK) cells  | الكريات اللمفية تي<br>T lymphocytes  |

الشكل رقم (١، ٣). عناصر الأجهزة المناعية الفطرية والمكتسبة.

### الإنترفيرونات (IFN)

عبارة عن مجموعة من الجزيئات التي تحد من سرعة العدوى الفيروسية ومنها ثلاثة أنواع وهي إنترفيرون ألفا IFN- $\alpha$  وإنترفيرون بيتا IFN- $\beta$  التي يتم إنتاجها بواسطة

الكريات الدموية البيضاء والأرومات الليفية والنوع الثالث إنترفيرون جاما  $IFN-\gamma$  المنتج بواسطة الخلايا تي المنشطة. ويتحد النوع  $IFN$  من الخلايا المنشطة أو المصابة فيروسياً مع المستقبلات على الخلايا القريبة منشطة إياها لإفراز البروتينات المضادة للفيروسات. وتتحد الأنواع  $IFN-\alpha$  و  $IFN-\beta$  مع نوع واحد من المستقبلات في حين أن النوع  $IFN-\gamma$  مع مستقبلات أخرى. كما أن  $IFN-\gamma$  لها العديد من الوظائف المناعية المجودة (ص ١٠٠).

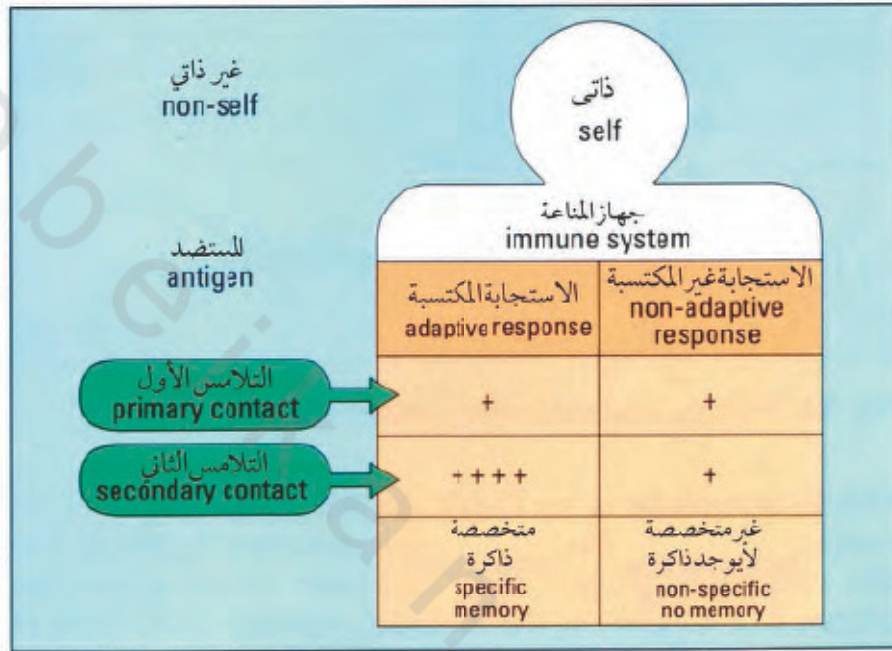
#### البروتينات المضادة للفيروسات Antiviral proteins

عبارة عن الجزيئات المستحثة من قبل الإنترفيرون  $IFN$  ، والتي تحمّل عملية الانتشار الفيروسي. وينتج العديد منها على شكل خامل ويحفز فقط من خلال الاحتكاك بالفيروس أو منتجاته مثل الخيوط المزدوجة من الحمض النووي الريبوزي  $double-stranded (RNA)$  وبعضها ينشط بواسطة الفيروس الآتي مما يوقف عملية بدء تخليق البروتين في حين تقوم الأخرى بالعمل على هدم رنا الرسالة mRNA.

#### المناعة الوسيطة بالخلية والمناعة بالأجسام المضادة

##### Cell-mediated immunity and Humoral immunity

عبارة عن الطرق العادية لوصف الأفرع المختلفة للجهاز المناعي. إن الأجسام المضادة والجزيئات التكميلية والذائبة الأخرى تشكل الأجهزة المناعية بالأجسام المضادة في حين أن الخلايا تي والخلايا القاتلة الطبيعية NK والبلعميات تشكل الخلايا المؤثرة. ومع التقدم في استيعابنا للجانب المناعي ، فإنه من الأجدى أن نتذكر الأنظمة التي تتعرف على المستضدات الحرة وتلك التي تتعرف على المستضدات المرتبطة بالخلية ، فعلى سبيل المثال أن الخلايا تي السامة تتعرف على المستضدات المجلوبة على أغشية الخلية التي تولدت من داخل تلك الخلية في حين أن الجسم المضاد مهم على وجه التحديد في التعرف على المستضدات الحرة الموجودة خارج الخلية.



الشكل رقم (٢، ٣). الاستجابات المناعية الأولية والثانوية.

### استجابة الجسم المضاد Antibody Response

بعد الحقن بالمستضد ، ينشأ هنالك تجاوب للأجسام المضادة التي تقسم إلى أربعة أطوار وهي : الطور الزمني الذي لا يمكن الكشف فيه عن الجسم المضاد. ويتبعه الطور الذي فيه يرتفع مقدار الأجسام المضادة لوغاريتمًا وبعد ذلك الارتفاع يحدث الانخفاض لأن الأجسام المضادة تتكسر أيضًا catabolized أو تزال على شكل معقدات مناعية.

### استجابات الأجسام المضادة الأولية والثانوية

#### Primary and secondary antibody responses

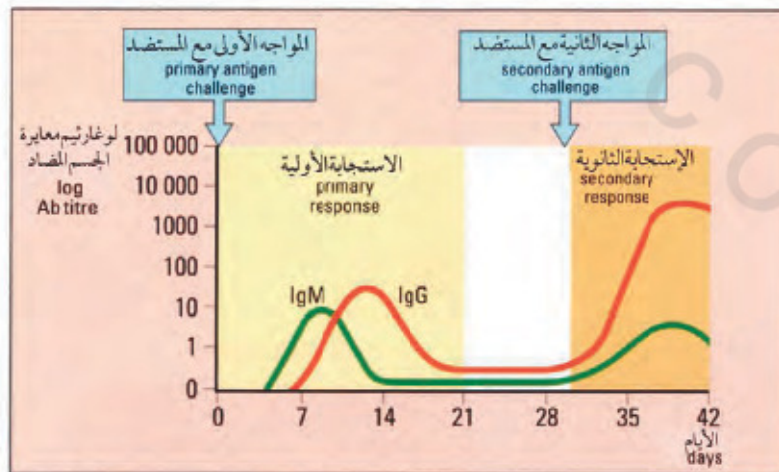
إن نوعية استجابة الأجسام المضادة التي تحدث بعد الاستجابة الثانوية بالمستضد تتفاوت عن تلك التي تحدث بعد الاستجابة الأولية ، فالاستجابة الأولية تأخذ مدة



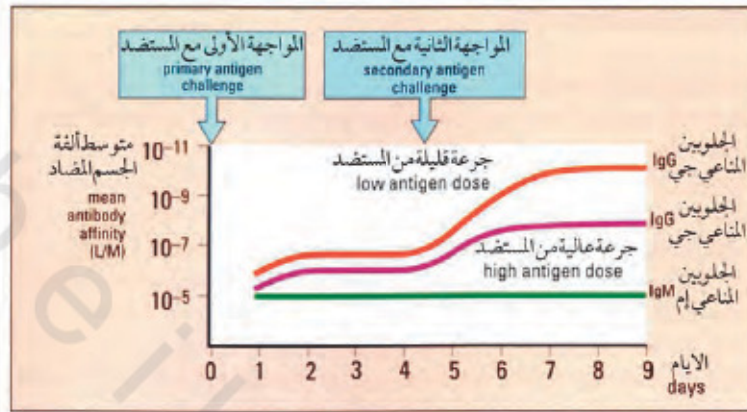
أطول ومن ثم تصل للقمة ثم تنخفض سريعاً بشكل أكبر من الاستجابة الثانوية. ويعد الجلوبيولين المناعي إم IgM العنصر الأساسي للاستجابة الأولية وينتج قبل الجلوبيولين المناعي جى IgG في حين أن IgG هي الفئة الأساسية المتاحة في الاستجابة الثانوية. وأثناء نموها فإن بعض الخلايا بي تنتقل من إنتاج IgM إلى إنتاج فئات أخرى ويعد هذا أساس التغير في النمط المتماثل للأجسام المضادة في الاستجابة الثانوية. وتلاحظ الفروقات ما بين الاستجابة الأولية والثانوية بشكل واضح عندما تستخدم المستضدات المعتمدة على تبي إلا أن مسار دخول المستضد والطريقة التي يجلب بها للخلايا تبي وبي تؤثر أيضاً على نمو وتطور الاستجابة وفئات الأجسام المضادة المنتجة.

#### نضوج الألفة Affinity maturation

عبارة عن النتيجة القائلة بأن متوسط الألفة للأجسام المضادة المنشطة يزداد في الاستجابة الثانوية. وهذا التأثير يكون كبيراً في الجلوبيولين المناعي جى IgG ويبرز جداً عندما يتم أخذ جرعة منخفضة من المستضد في الحقنة الثانوية. والمستويات المنخفضة من المستضد تتجه للاتحاد مع مستنسخات الخلية بي ذات الألفة المرتفعة وتحفزها - وهنالك مستضد غير كاف لتحفيز المستنسخات بالألفة المنخفضة.



الشكل رقم (٣, ٣). استجابات الأجسام المضادة الأولية والثانوية.



الشكل رقم (٤، ٣). نضوج الألفة.

إن الأساس الخلوي الكامن وراء نضوج الألفة عبارة عن التغير في ألفة مستنسخات الخلية بي الناتجة عن نسبة التطفر العالي hyper mutation الجسمي لجينات الأجسام المضادة التي تحدث في مراكز الاستنابت حيث تتنافس الخلايا بي على المستضد الموجود على الخلايا المتغصنة الجرابية follicular dendritic. ويصاحب هذه العملية ولكن لا يتوقف عليها، عملية التحول للفئة class switching، ولا تحدث تجاوباً مع المستضدات غير المعتمدة على تي التي تكون أجساماً مضادة تكون في الغالب IgM. لذا فإن بقاء ونمو الخلايا بي ذات الألفة المرتفعة تعتمد على الخلايا تي.

#### التحصين النشط/ اللقاح Active immunization/Vaccination

وهي مصطلحات تستخدم للتحفيز الفاعل للمناعة الوقائية ضد مسببات الأمراض pathogens. ويتوقف ذلك على الفاعلية الكبيرة للاستجابة المناعية الثانوية. وقد تكون اللقاحات من الأحياء المهجنة الحية، الأحياء المقتولة أو المستضدات الفردية للمسببات المرضية أو مستضدات محورة (معدلة). بصفة عامة إن استخدام الكائنات الحية تكون أكثر فاعلية من استخدام الكائنات المقتولة أو المستضدات الفردية إلا في حالة الأمراض حيث يكون مسبب الأعراض المرضية هو السم toxin (مثل الدفتريا)، ففي هذه الحالة إن السم المعدل toxoid أو السموم المضعفة التي تحتفظ بمضاد السمية

antigenicity ولكنها تفتقد إلى إحداث المرض pathogenicity هي المفضلة. وقد يتم صناعة لقاحات جديدة بواسطة تقنيات الهندسة الوراثية. مثلاً ، بالإمكان إدخال الجينات لمضادات جينات الفيروسات المسببة للأمراض مثل التهاب الكبد في فيروسات غير ممرضة كمصل. كذلك من الممكن إدخال أجزاء صغيرة من المستضدات المعروفة بأنها تقوم بدور المستضدات الأساسية للخلية تي (T-cell epitopes) في الفيروسات الناقلة تلك. ويدخل في عملية التطعيم استخدام الحمض النووي DNA حيث يتم الحقن بالحمض النووي DNA العاري المشفر للمستضد الذي يؤخذ من قبل خلايا العائل حيث يتم نسخها وتكوينها في المعمل.

#### المناعة الإيجابية Passive immunization

عبارة عن إعطاء أجسام مضادة مكونة في فرد آخر لأجل المساهمة في المناعة الوقائية ضد الممرضات pathogen أو السميات Toxins. ويستخدم عندما تكون الاستجابة النشطة لدى الفرد بطيئة جداً منها مثلاً حيث الاستجابة نحو سموم الأفعى Venoms أو سم Toxin مرض التيتانوس (الكزاز).

#### التعاون الخلوي Cell Cooperation

إن التعاون ما بين الخلايا التي تشارك ولها دورٌ في الاستجابات المناعية يحدث على كافة المستويات. فيمكن للخلايا المتفصنة أن تلتهم المستضد الموجود في المحيط وتنقله إلى الأنسجة الليمفاوية الثانوية (الطحال ، العقد الليمفاوية.. الخ) لأجل جلبه للخلايا تي. كذلك إن الخلايا بي والبلعميات تقوم بالثبيت الداخلي للمستضد ، وتعالجه ثم تجلبه بالارتباط مع جزيئات الفئة الثانية من جزيئات المتوافق النسيجي الأعظم MHC إلى الخلايا تي المساعدة  $CD4^+$   $T_H$ . وتقوم السايوكينات cytokines المنتجة من قبل الخلايا  $T_H2$  المحفزة بتحفيز نمو الخلية بي و التمايز في الخلايا البلازمية ، وهنالك سايوكينات أخرى تحفز الخلايا تي السامة  $T_C$  و الخلايا الجالبة للمستضد APC

والبلعميات أحادية النواة. وتتحدد الأجسام المضادة المفروزة من الخلايا بي مع المستقبلات على البلعميات ومن ثم تنشط وتسهل عملية أخذ المستضد. والأجسام المضادة من نوع IgG تساهم في جعل الخلايا الليمفية الحبيبية الكبيرة LGL (خلايا/الكريات K) بالتعرف على الخلايا المستهدفة المغلفة بالجسم المضاد. وتقوم الأجسام المضادة من نوع IgE بجعل الخلايا البدنية والخلايا البيضاء ذات الصباغات الأساسية بإفراز الوسائط المسببة للالتهابات عند اتحادها مع مستضد معين. وتعد السايوتوكينات والأجسام المضادة وسائط ذائبة للتعاون الخلوي إلا أن الكريات البيضاء تتفاعل هي الأخرى مباشرة مع بعضها البعض.

وأهم هذا التفاعلات المباشرة ذلك التفاعل المشتمل على البيبتيدات المستضدية/ جزيئات المتوافق النسيجي الأعظم MHC المتلامسة مع مستقبلة الخلية تي ولكن هنالك تفاعلات أخرى أساسية ومهمة للتعاون الخلوي بما في ذلك الالتصاق والتحفيز المشترك.

#### جلب المستضد Antigen presentation

عبارة عن العملية التي يجري من خلالها جلب المستضد للخلايا الليمفاوية على الشكل الذي تدركه وتميزه. ويلزم جلب معظم الخلايا CD4<sup>+</sup>T مع المستضد على الجزيئات المتوافق النسيجي الأعظم الفئة الثانية في حين أن الخلايا CD8<sup>+</sup>Tc يمكنها أن تتعرف فقط على المستضد على جزيئات المتوافق النسيجي الأعظم الفئة الأولى. ويجب أن يحول المستضد إلى جزيئات من البيبتيدات قبل أن يرتبط مع جزيئات المتوافق النسيجي الأعظم MHC. والطريقة التي يعالج بها المستضد ونوع جزيء MHC المرتبط معها هي التي تحدد أيًا من الخلايا تي يمكنها من التعرف على هذا المستضد وأيضاً تحديد إن كان هذا المستضد مولداً للمناعة immunogenic أم أنه مولد التحمل المناعي tolerogenic ، وكذلك تؤثر على نوع الاستجابة المناعية المولدة.

**الالتصاق Adhesion**

عبارة عن جزء أساسي من التفاعلات ما بين الكريات البيضاء والخلايا الأخرى. وهي تتحكم في وضع الخلية في النسيج الليمفاوي وتتحكم في الارتحال إلى الأنسجة وتعد شرطاً مسبقاً لجلب المستضد والعديد من وظائف المؤثر المناعي.

**التنشيط المشترك Co-stimulation**

معظم الاستجابات المناعية تبدأ initiated من خلال تحريك المستضد للخلايا بي أو تي. ولكن التنشيط الخلوي يحتاج أيضاً إلى إشارات أخرى. وقد يتم إحداثها من خلال الجزيئات المنشطة المشتركة (مثل CD40 للخلايا بي أو CD28 للخلايا تي) أو بواسطة السايكوكينات، وهذا ما يعرف بفرضية الإشارة الثنائية التي يقوم المستضد من خلالها بإعطاء أول إشارة في حين تعطى التفاعلات المنشطة الأخرى الإشارة الثانية. وقد تصبح الخلايا التي تتلقى أول إشارة متحملة لمستضدها (anergic (tolerant).

**السايكوكينات (الكينات الليمفاوية) Cytokines (lymphokines)**

عبارة عن مجموعة تنتجها الخلايا البيضاء التي لها دورٌ في إرسال الإشارات ما بين خلايا الجهاز المناعي. وتشتمل المجموعة أيضاً على الكريات البيضاء الداخلية والإنترفيرونات، وعوامل التآكل التورمية (TNF) tumour necrosis factors وعوامل تشكيل النمو (TGF) Transforming growth factors والعوامل المنشطة لتكوين المستعمرة (CSF) colony-stimulating factors. وقد استخدم المصطلح الكينات الليمفاوية مباشرة للدلالة على السايكوكينات المنتجة بواسطة الخلايا الليمفاوية.

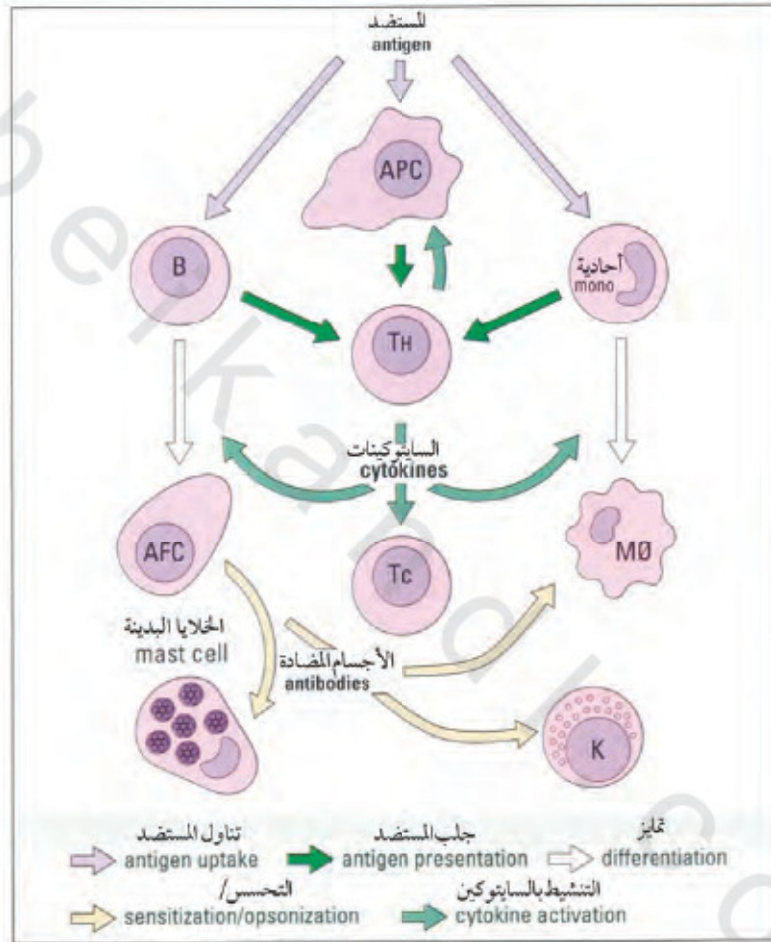


### مساعدة الخلية تي T-cell help

تصف هذه التفاعلات التعاونية ما بين الخلايا تي المساعدة الثانية  $T_H2$  والخلايا بي لإنتاج استجابة الجسم المضاد للمستضدات المعتمدة على تي أو ما بين الخلايا تي المساعدة الأولى  $T_H1$  والبلعميات في الاستجابات الوسيطة بالخلية. وفي كلا الحالتين فإن الخلية بي أو البلعمية تجلب المستضد المعالج للخلية تي ، وتتلقى الإشارات المحفزة المشتركة وبعدها تثار من سايتوكينات معينة ، منها على سبيل المثال إن الخلية بي تثبت موضعياً مستضدها المحدد وتجلبه للخلية تي. كما أنها تنقل الإشارات المحفزة عن طريق CD40 بل وأكثر من ذلك تحفز بواسطة السايتوكينات IL-4 ، IL-2 ، IL-13 و IL-6.

### جلب المستضد Antigen Presentation

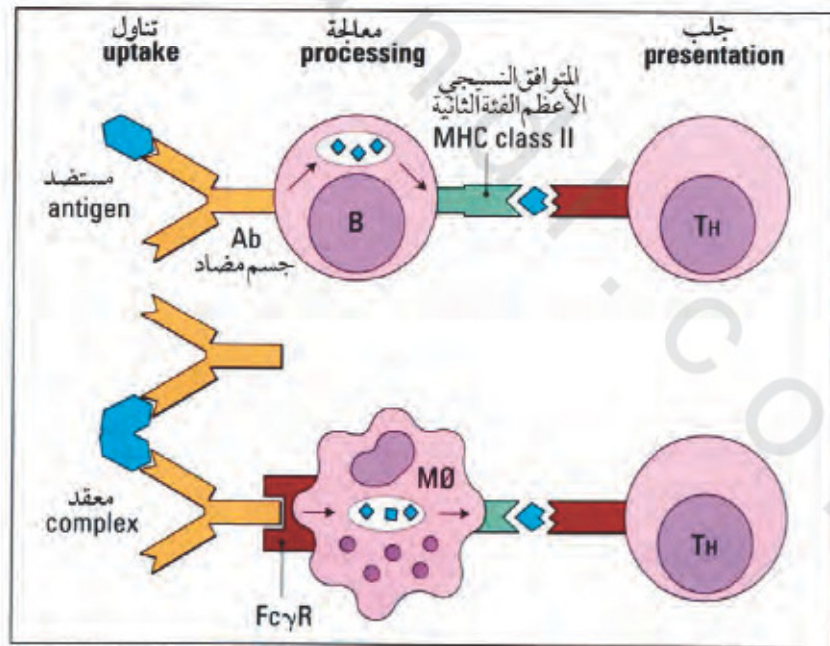
يتم تناول المستضدات من قبل خلايا جلب المستضد بالعديد من الطرق ، فالخلايا بي تستخدم الجسم المضاد السطحي كي يتحد ويستوعب مع مستضده المحدد. وينهدم هذا جزئياً ويعود إلى سطح الخلية ويكون مرتبطاً مع جزيئات المتوافق النسيجي الأعظم MHC الفئة الثانية لأجل التعرف عليه من قبل الخلايا  $T_H2$ . ومن الناحية النظرية فإن الخلايا بي سوف تجلب وتلتهم خلويًا endocytose أى مستضد ولكن عملياً تكثف بطريقة انتقائية وبكميات كافية فقط المستضد المعين بها. أما البلعميات وحيدة النواة فإنها تثبت الجزيئات عن طريق المستقبلات Fc و C3 التي هي تأخذ بالانهدام الجزئي قبل جلبها للخلايا  $T_H1$ . كذلك إن الخلايا المتغصنة غير الناضجة تأخذ المستضد عن طريق التبلعم أو الامتصاص الخلوي مستخدمة الشظية البلورية Fc ، المكمل سي 3 C3 ، كناس النفايات ومستقبلات فصيلة اللكتين lectin. وتفقد أيضاً هذه المستقبلات وتهدم المستضد قبل الارتحال للعقد الليمفية حيث تجلبها إلى الخلايا تي.



الشكل رقم (٣,٥). التعاون ما بين الخلايا في الاستجابة المناعية.

## معالجة المستضد Antigen processing

عبارة عن عملية تكسير المستضد وارتباطها مع جزئيات MHC. كذلك إن حجب مسارات الهدم تجعل الخلية غير قادرة على أداء عملية معالجة وجلب المستضدات. ولأنواع الخلية المختلفة قدرات مختلفة لتكسير وهدم المستضدات ومن ثم قدرات مختلفة لتحفيز الخلايا تي. وهنالك نوعان من المسارات لمعالجة المستضد المستخدمة من قبل جزئيات MHC الفئة الأولى والثانية. ويشار إليها بأنها المسارات الداخلية والخارجية حيث إن MHC الفئة الأولى تجلب المستضدات من داخل الخلية في حين أن MHC الفئة الثانية تجلب المستضد الذي التهم خلويًا *endocytose*.



الشكل رقم (٦, ٣). معالجة وجلب المستضد من قبل الخلايا الجالبة للمستضد APC.

### مسار الفئة الثانية (الخارجية) Class II (external) pathway

إن المستضدات مثل المعقدات المناعية الملتزمة endocytose بواسطة الخلية ترتبط انتقائياً مع جزيئات MHC الفئة الثانية. وسوف تتكسر المستضدات المحتوية بداخل الخلايا جزئياً وأيضاً الحويصلات الخلوية المحتوية على شذرات البيبتيدات ثم تدمج مع حويصلات مشتملة على جزيئات MHC الفئة الثانية.

السلسلة المتغيرة (إل آي، سي دي ٤٧) (Invariant chain (Ii, CD74)

تنتج جزيئات MHC الفئة الثانية أساساً بالارتباط والتلازم مع السلسلة المتغيرة Ii المطلوبة لأجل طي folding جزئي MHC الفئة الثانية وتمنع البيبتيدات من الاتحاد مع الفئة الثانية في الشبكة الإندوبلازمية. وتوجه السلسلة المتغيرة MHC الفئة الثانية نحو حجيرة MIIC.

### حجيرة المتوافق النسيجي الأعظم MIIC compartment

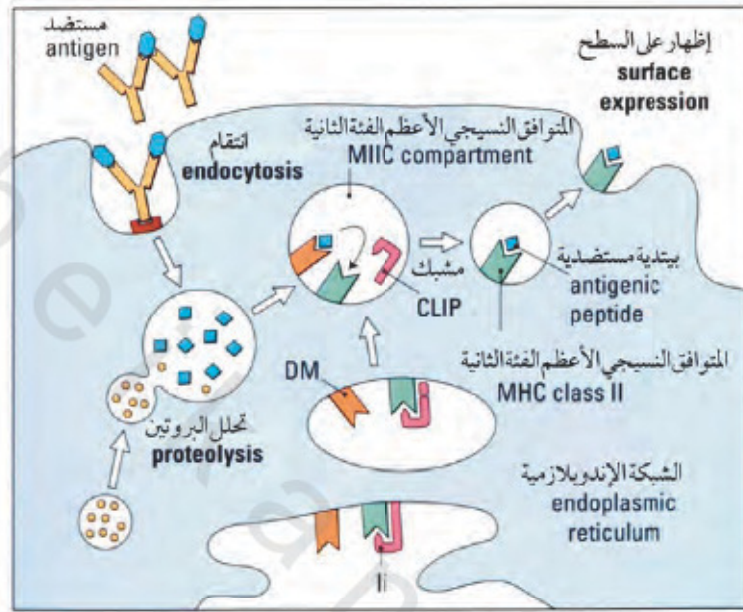
عبارة عن الحجيرة الإندوسومية الحمضية حيث تتم عملية اتحاد كل من شذرات البيبتيد المستضدة وجزيئات MHC الفئة الثانية. وتتكسر السلسلة المتغيرة تاركة بيبتيد صغير، CLIP يتحد مع جزئ الفئة الثانية. وما أن يستبدل هذا بالبيبتيد المستضد، فإن معقد الفئة الثانية / المستضد سوف يعالج قبل التحرك لسطح الخلية.

### البيبتيدات المستضدة Antigenic peptides

عبارة عن شذرات البروتين التي تتحد مع جزيئات MHC. وتستوعب جزيئات الفئة الأولى تسعة من الأحماض الأمينية في أخدود groove اتحاد البيبتيد بينما تستوعب جزيئات الفئة الثانية لحوالي ١٢ - ١٥ من الأحماض الأمينية.

### جزيئات دي إم DM molecules

عبارة عن الجزيئات التي تشبه جزيئات الفئة الثانية اللازمة لتسهيل عملية تحميل البيبتيدات على جزيئات الفئة الثانية.



الشكل رقم (٣,٧). جلب المستضد : مسار MHC الفئة الثانية .

### مسار الفئة الأولى (الداخلية) Class I (Internal) pathway

إن المستضدات المتخلقة داخل الخلية مثل عديد البيبتيدات الفيروسية وبروتينات الخلية ترتبط اختياريًا مع جزيئات MHC الفئة الأولى. وقد قدمت عينات من الشذرات البيبتيدية من السايكوسول cytosol للدراسة مع  $CD8^+$  الخلايا تي.

### الأجسام البروتينية Proteasomes

عبارة عن معقد إنزيمات متعددة الحفز والتي تقوم بتكسير البروتينات السايكوسولية إلى شذرات التي تحمل على جزيئات MHC الفئة الأولى. وهناك مكونان من البروتوسوم ( LMP-2 و LMP-7 ) مشفران داخل MHC.

### تاب-١ و تاب-٢ TAP-1 and TAP-2

عبارة عن الأعضاء المشفرة MHC لعائلة الخلايا الجالبة للمستضد ABC. وتقوم بنقل البيبتيدات داخل غشاء الشبكة الإندوبلازمية لجلبة من قبل جزيئات MHC الفئة الأولى.

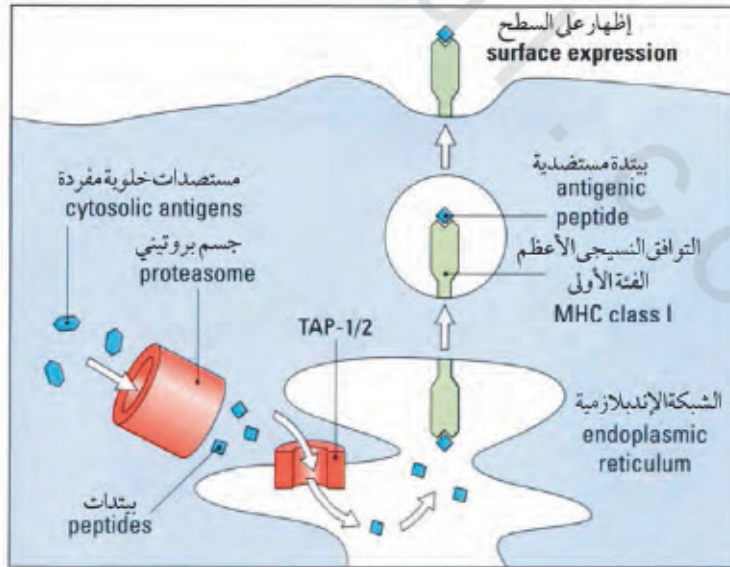


## كلانكسين Calnexin

عبارة عن الكبرون Chaperone الجزيئي الذي يساهم في تثبيت السلسلة ألفا  $\alpha$  الفئة الأولى حتي ترتبط مع الميكروجلوبولين B2 وشذرات البيبتيد. وتحدث عملية تجميع معقد MHC / المستضد في الشبكة الإندوبلازمية ، إن المعقدات التي لا تجمع بالشكل الصحيح سوف تتكسر حيث إن جزيئات الفئة الأولى المحملة بالبيبتيد ستنتقل إلى سطح الخلية.

## البقايا الارتكازية Anchor residues

عبارة عن الأحماض الأمينية ذات الأهمية الحرجة critical المطلوبة للبيبتيد المستضدي لتتحد مع جزيئ MHC. في حين أن جزيئات الفئة الأولى تقوم بعملية اتحاد المواد غير البيبتيدية مع مواقع الإرساء السائدة على البقايا ٢ ، ٥ و ٩. كذلك إن الحاجة إلى أحماض أمينية خاصة في كل موقع تتوقف على النمط وحيد المجموعة haplotype للجزيء MHC.



الشكل رقم (٣,٨). جلب المستضد: مسار MHC الفئة الأولى.

### جزئيات المتوافق النسيجي الأعظم المقيدة MHC restriction

تتعرف الخلايا تي المقيدة إلى MHC على المستضد المرتبط بجزئيات معينة من MHC، فعلى سبيل المثال إن الخلية تي التي تتعرف على المستضد المرتبط مع H-2K<sup>b</sup> لن يتعرف عليه عندما يكون مرتبطاً مع H-2D<sup>b</sup> أو H-2K<sup>k</sup>. وتسمى مثل هذه التفاعلات ، تفاعلات MHC المقيدة. ويقوم أساس الملاحظة على أن الخلايا تي التي تتفاعل مع جزئيات MHC ذاتها هي خلايا ممتدة انتقائياً في الغدة السعترية وستكون أول من يتجاوب مع المستضد على الخلايا الجالبة للمستضد APC التي تظهر جزئيات MHC هذه. وبعد ذلك تتجاوب فقط مع توليفة المستضد /MHC.

### الجزئيات المقيدة الفئة الأولى والثانية Class I / class II restriction

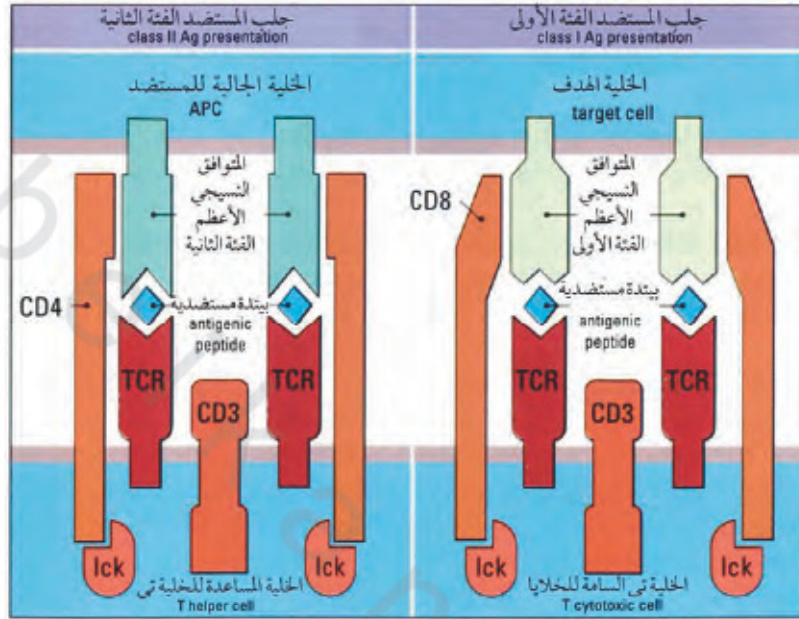
يشير هذا إذا قامت مجموعة معينة من الخلايا تي بالتعرف على المستضد الملازم لجزئيات الفئة الأولى من MHC أو الفئة الثانية. وعملياً إن الخلايا CD8<sup>+</sup> هي خلايا من الفئة الأولى المقيدة في حين أن الخلايا CD4<sup>+</sup> هي من الفئة الثانية المقيدة.

### سي دي ٤ وسي دي ٨ CD4 and CD8

عبارة عن الجزئيات العاملة المشابهة التي تنتج في الخلايا تي الناضجة. وللخلايا CD4 أو CD8 وليس كليهما. وتتكون CD8 من اثنين من عديد البيبتيدات الغشائية. المرتبطة بثاني الكبريتيد المتفاعلة مع مستقبل الخلية تي TCR على الخلايا تي و التي تتحد مع الموقع في المكون الأساسي ألفا ٣ α3 من جزئيات MHC الفئة الأولى على الخلية المستهدفة (شاهد الشكل أدناه). وتساهم سلسلة عديد البيبتيدات الغشائية وحيدة المجموعة وتتحد مع MHC الفئة الأولى على APC.

### آي سي كاي ICK

عبارة عن الكينيز Kinase المرتبط بـ سي دي ٤ و سي دي ٨ و CD8. كذلك إن اتحاد الخلية تي مع MHC / المستضد ستجلب ICK لدائرة مستقبل الخلية تي ومن ثم فإنها تفسر الجزئيات سي دي ٣ زيتا CD3ζ لحث التنشيط بالخلية.



الشكل رقم (٩، ٣). كيفية التعرف المناعي بالخلايا تي.

### تنشيط الخلية تي T-Cell Activation

تحتاج الخلايا تي إلى ثلاثة أنواع من الإشارة للتنشيط التام والكامل وهذه:

- البيبتيد المستضد الموجود على جزيء MHC.
- الإشارات المحفزة المشتركة.
- إرسال الإشارة عن طريق السايٲوكينات المحددة.

وإن لم تستقبل الخلية مجموعة كاملة من الإشارات فإنها لن تنقسم وقد تصبح حتى متحسسة anergic. وتساهم الجزئيات مثل سي دي ٢ CD2 و المستضد الفاعل للخلايا الليمفاوية LFA-1 بالالتصاق ما بين الخلية تي والجالبة للمستضد APC وتحفز الإشارات المنشطة ولكن الحث المشترك المنقول بواسطة الجزئيات CD28 ضروري للتنشيط.

### المشبك المناعي Immunological synapse

عبارة عن معقد الجزيئات المتفاعلة التي تربط الخلية الجالبة للمستضد والخلية تي. وعادة إن جزيئات الالتصاق مثل جزيء الالتصاق الخلوي البيني - Intracellular adhesion molecule (ICMA-1) الذي تتحد مع LFA-1 ويجعل APC والخلية تي يلتصقان مع بعضهما البعض. وما أن تبدأ جزيئات MHC على APC بالتفاعل مع مستقبلات الخلية تي TCR و سي دي ٤ CD4 على الخلية تي حتي تنشيط بانتظام جزيئات الالتصاق لخارج "المشبك" وستحتل الجزيئات TCR ، CD2 ، CD28 و MHC مركز منطقة التفاعل.

#### المستضد الفاعل للخلايا الليمفاوية-١

##### Lymphocyte functional antigen-1 (LFA=1,CD11a/CD18)

عبارة عن أحد أعضاء عائلة وسيط الالتصاق بيتا ٢ ( $\beta_2$ -integrin)، الموجودة على معظم الخلايا البيضاء. وتتألف من سلسلتين من عديد بيتيد (CD11a و CD18) التي تتفاعل مع جزيئات الالتصاق ICAM=1، ICAM=21 و ICAM=3. ويتوسط الالتصاق ما بين الخلايا الليمفاوية و APC اتحاد LFA-1 مع ICAM-1 و ICAM-3. كما أن تنشيط الخلية الليمفاوية سيزيد ألفة LFA-1 ومن ثم سيزيد من قوة الاتحاد ويساعد عملية التفاعل الإضافية ما بين الخلايا. وبعد تفاعل LFA-1 مع ICAM-1 و ICAM-2 مهماً أيضاً في التصاق الخلايا البيضاء بالخلايا الطلائية وارتحال الخلايا عبر الطلائية إلى الأنسجة العادية أو مواقع الالتهاب.

#### آيكام-٣ (سي دي ٥٠) ICAM-3 (CD50)

عبارة عن جزيء الالتصاق الموجود على العديد من الخلايا البيضاء كما أن إنتاجه يزداد بعد تنشيط الخلية الليمفاوية. كما يساهم كذلك في تفاعلات الخلية تي مع APC.

سي دي ٢ (لفا-٢) و سي دي ٥٨ (لفا-٣) CD2 (LFA-2) and CD58 (LFA-3)

عبارة عن زوجين من الجزئيات المعنية في تنشيط الخلية تي. وينتج سي دي ٢ CD2 على كافة الخلايا تي. ولها سلسلة عديد البيبتيدات الغشائية التي تقوم بدور المستقبلة للجزئيات سي دي ٥٨ CD58 (المستضد الفاعل للخلية الليمفاوية-٣، LFA-3)، وهو الجزئ المتشتر بشكل واسع على العديد من أنواع الخلية. كما أن تفاعل سري دي ٢ CD2 مع سي دي ٥٨ CD58 يشجع ارتباط الخلية تي مع هدفها كما يمكن تنشيط خلايا تي من خلال الربط التقاطعي لجزئياتها سي دي ٢ CD2 ولكن يعتقد بأن الوظيفة العادية تكمن في مضاعفة الإشارة المحفزة المستحثة بواسطة المعقد سي دي ٣/٢ مستقبل الخلية تي CD3/TCR.

سي دي ٢٨ و ستلا-٤ (سي دي ١٥٨) CD28 and CTLA-4 (CD152)

عبارة عن الجزئيات التي تنظم بدقة تنشيط الخلية تي. ويوجد CD28 على ٨٠٪ من الخلايا CD4<sup>+</sup>T وحوالي ٥٠٪ من خلايا CD8<sup>+</sup>. وتعد الجزئيات B7-1 و B7-2 التي تظهر على العديد من الخلايا الجالبة للمستضد APC من اللواقط Ligands الأساسية للجزئيات CD28. وبما أن المشبك المناعي يتشكل فإنه يتم إفراز CD28 من المستودعات الخلوية الداخلية ويأخذ موضعه في منتصف المشبك في حين أنه يحفز الإشارة الضعيفة الأولية من مستقبل الخلية تي TCR. كذلك إن الجزء السيتوبلازمي للجزئيات CD28 يرتبط بالكينيز P1-3 الذي عند ارتباطه بالإشارات من TCR ينشط مسارات إشارات الماب كينيز MAP Kinase لتحفيز انقسام الخلية. ومن ثم فإن CD28 جزئي محفز ضروري لتنشيط الخلية تي وسوف يضعف تنظيمها بعد التنشيط. وفي المقابل فإن CTLA-4 اللاقط ligand البديل للجزئي B7، لن يظهر على الخلايا تي الساكنة ولكنه سوف يحفز بعد تنشيط الخلية تي عندما تضعف CD28. وبالمنافسة مع CD28 للجزئي B7 فإن CTLA-4 يعاكس ضدياً الفعل المحفز المساعد للجزئيات سي دي ٢٨ CD28.

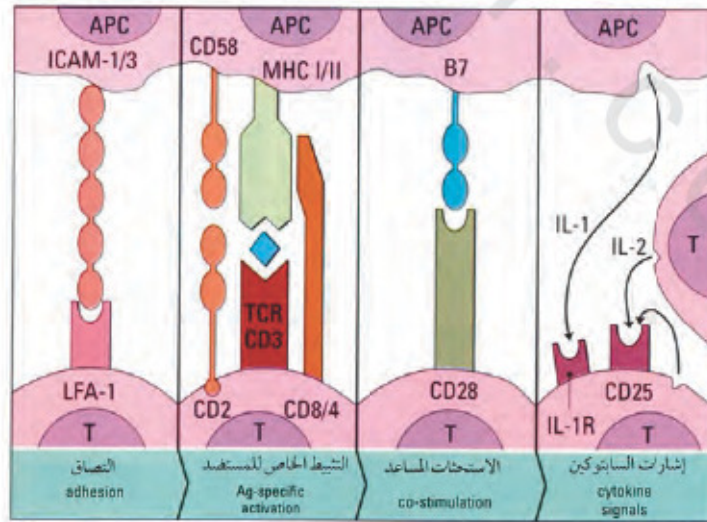


بي ١-٧ (سي دي ٨٠) وبي ٢-٧ (سي دي ٨٦) B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) عبارة عن لواقط ligands سي دي ٢٨ CD28 و ستلا-٤ CTLA-4 المحفزة على الخلية بي بعد التنشيط مع الدهون عديدة التسكر LPS واتحاد المستضد مع سطح الجلوبيولين المناعي Ig ، أو تحفيز الخلية بي بواسطة سي دي ٤٠ CD40 أو الإنترلوكين-٤ IL-4. وفي المقابل ، إن الاتحاد التقاطعي للمستقبلات Fc للخلية بي تقلص من إنتاج بي B7 ٧ ، حيث إن B7 قابل للتحفيز على البلعميات الأحادية النواة بواسطة الدهون عديدة التسكر LPS أو الإنترفيرون جاما  $\gamma$ -INF وتنتج بشكل أساسي على الخلايا المتغصنة.

المستقبلة آي إل-٢ (آي إل-٢ آر ، سي دي ٢٥)

IL-2 receptor ( IL-2R, CD25)

تنشط الخلايا تي المحفزة. وتشكل مستقبلة الألفة العالية عندما ترتبط السلسلة ألفا  $\alpha$  المنشطة (CD25) مع السلاسل بيتا  $\beta$  و جاما  $\gamma$  التي تكون بمفردها مستقبلة منخفضة الألفة. وتعد IL-2 ضرورية لانقسام الخلية ويستمر وجود المستقبلة عالية الألفة لعدة أيام بعد تنشيط الخلية تي.



الشكل رقم (٣، ١٠). خطوات تنشيط الخلية تي.

### تنشيط الخلية بي B-Cell Activation

إن الخلايا بي المتجاوبة مع المستضدات المعتمدة على تي تحتاج إلى ثلاثة أنواع من الإشارات لتحفيزها. ويتوسط الإشارة الأولي اتحاد المستضد الذي يعالج ويجلب للخلايا بي. وبعدها تحفز الإشارة المحفزة من خلال سي دي ٤٠ CD40 التي يتخللها CD40L. وبعد ذلك تحرك عملية انقسام الخلية والتميز والتحول للفتة للجلوبولين المناعي Ig بعدد كبير من الساييتوكينات المتنوعة، فالمستضدات غير المعتمدة على الخلية بي النوع الثاني مثل عديد السكريات التي تربط تقاطعياً الجسم المضاد لسطح الخلية بي مما ينشط الخلايا بي مباشرة على الرغم من استمرار حاجتها لإشارات الساييتوكينات.

#### المساعدة الجزيئية الداخلية Intermolecular help

تشير إلى الطريقة التي من خلالها تأخذ الخلايا بي الأجسام المستضدة حاملة معها العديد من المستضدات المتنوعة (مثل الفيروس) ثم تجلب مجموعة كاملة من المستضدات للخلايا بي. ومن ثم فإنها تحصل على المساعدة من الخلايا بي التي تتعرف على المستضدات التي لا تستطيع هي التعرف عليها.

#### سي دي ٤٠ CD40

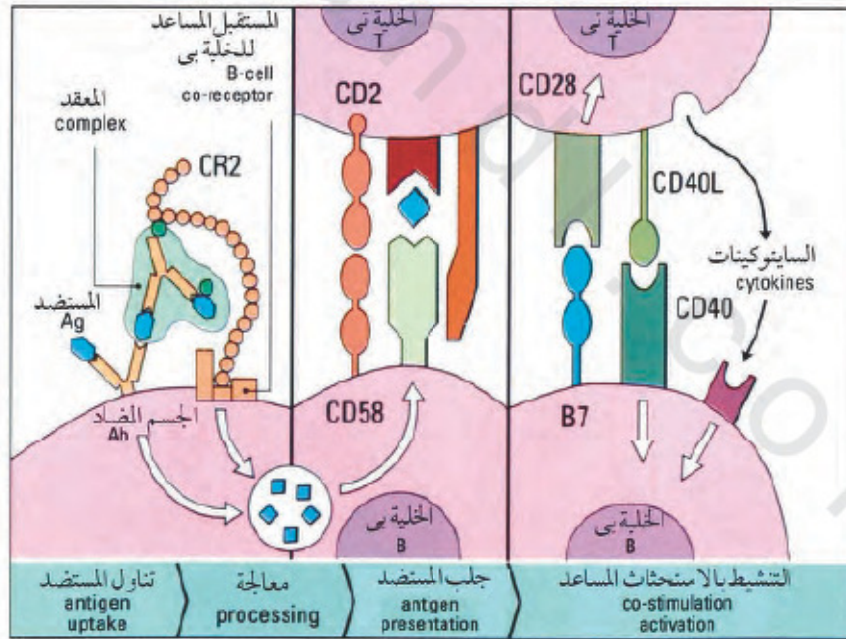
عبارة عن ذلك البروتين السطحي الموجود على الخلايا بي، الخلايا المتغصنة الجرابية، الخلايا المتغصنة، البلعميات، الطلائية البطننة، والخلايا المولدة للخلايا الدموية haemopoietic progenitors وتنتمي إلى عائلة مستقبلات عامل النخر التورمي TNF وتعطي إشارة محفزة دقيقة للخلايا بي المطلوبة أيضا لنمو وتطور المراكز الاستنباتية وذاكرة الخلية بي.

## سي دي ٤٠ إل (سي دي ١٥٤) CD40L (CD154)

عبارة عن لاقط CD40 المستحث على الخلايا CD4+T وبعض الخلايا CD8+ بعد التنشيط. كما أنها موجودة على الخلايا البيضاء القاعدية و الإيوسينية. كذلك إن CD40L ضرورية لتوصيل مساعدة الخلية تي للخلايا بي.

## سي دي ٧٢ وسي دي ١٠٠ CD72 and CD100

عبارة عن الجزئيات المحفزة المساعدة لتنشيط الخلية بي. وتكون CD72 مترابطة على الخلايا بي بواسطة CD100 وهي عضو موزع بشكل واسع من الفصيلة السيمافورنية semaphorin. وهذا ينشط التحفيز الذي يتوسط سي دي ٤٠ CD40.



الشكل رقم (٣,١١). خطوات تحفيز الخلية بي.

## سي دي ٤٥ (المستضد الشائع للخلية البيضاء)

## CD45 (Leucocyte common antigen)

عبارة عن الفوسفاتاز phosphatase الموجود على كافة الخلايا البيضاء وينتج بستة أشكال مختلفة ، باستعمال توليفات من المناطق المشفرة exons. وتنتج الخلايا بي الشكل ذا الوزن الجزيئي الأعلى منها. ويعتقد بأن لها دوراً في المراحل المبكرة من تنشيط الخلية من خلال التحكم في عملية فسفرة phosphorylation الجزئية مثل سي دي ٣ CD3.

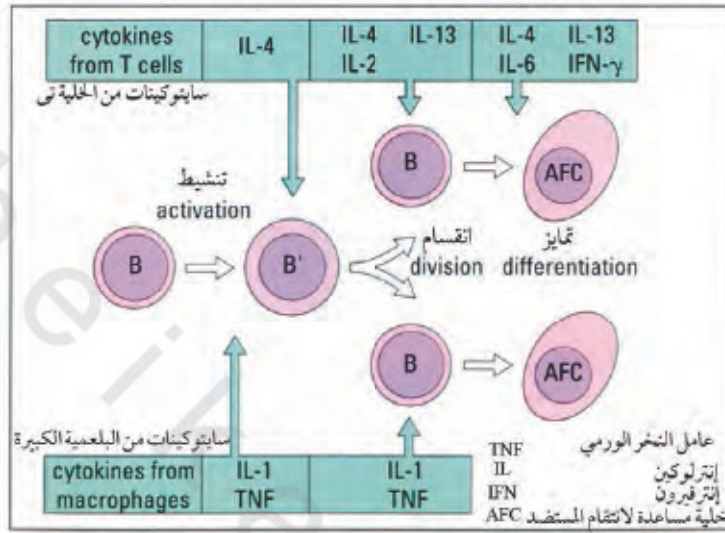
معقد مستقبل الخلية بي المساعد

## (CD19, CD21/CR2, CD81/TAPA-1)B-cell co-receptor complex

يقوم هذا المركب بتكبير وتنقية الإشارة من خلال مستقبله المستضد على الخلايا بي. والرابطة التقاطعية إلى سي دي ١٩ على سطح الجلوبيولين المناعي Ig ويجعل الخلية بي حساسة ١٠٠ ضعف نحو المستضد. ويعد ذلك ضرورياً في التطور المبكر لاستجابة الجسم المضاد عندما يكون الجسم المضاد للخلية بي ذا ألفة منخفضة. كذلك إن المعقدات المناعية المتكونة من الاستجابة المناعية الأولية قد تثبت المكمل C3 وسيؤدي هذا إلى اتحاد سي دي ٢١ على الخلية بي الذي يعد مستقبله مكمل من النوع الثاني (CR2). وإذا جرى التعرف على المستضد المعقد بواسطة مستقبله مستضد الخلية بي فإن المعقد يربط تقاطعياً معقد المستقبل المساعد و الجلوبيولين المناعي Ig السطحي ومن ثم ينشط الخلية بي بفاعلية كبيرة ، وسيفسر هذا الملاحظة الموجودة لمدة طويلة القائلة بأن المكمل مطلوب لنمو استجابات الجسم المضاد الثانوية وذاكرة الخلية بي.

## سي دي ٢٣ (Fcε RII) CD23

عبارة عن مستقبله الجلوبيولين المناعي إي IgE ذات الألفة الضعيفة بمكون اللكتين الأساسي lectin domain الذي يربط هو الآخر المستقبل التكميلية الثانية CR2. ويتم إنتاجه على الخلايا بي والبلعميات المنشطة والخلايا المتغصنة الراهبة ولكنه يفرز في شكل ذائب ليؤدي دور العامل المنشط المساعد في تنشيط الخلية بي.



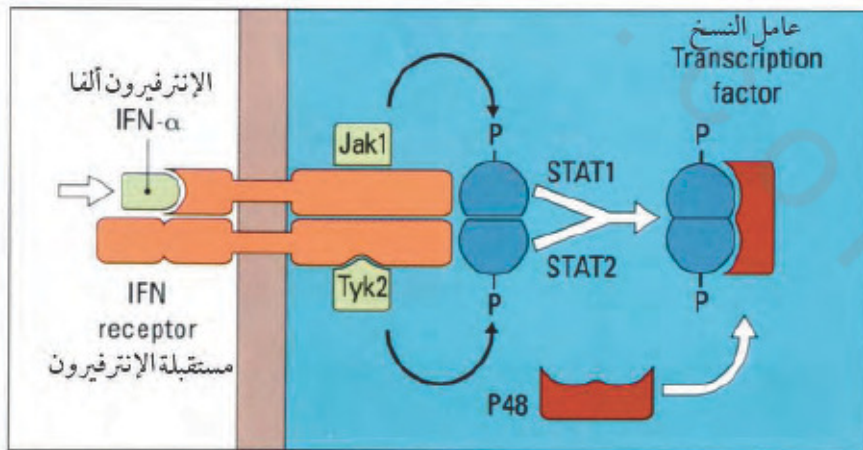
الشكل رقم (١٢، ٣). دور السايوكينات في نمو الخلية بي .

### السايوكينات Cytokines

إن السايوكينات المفروزة من قبل الخلايا البيضاء وأحياناً من قبل الخلايا الأخرى في غاية الأهمية بالتحكم في تطور الاستجابة المناعية. إنها تشكل تميز وانقسام الخلايا الجذعية الدموية haemopoietic stem cells وتحفز الخلايا البيضاء والبلعميات. كما أنها تتحكم في الاتزان ما بين الاستجابات المناعية الحاصلة بالخلية وإنتاج الجسم المضاد. وهناك أنواع أخرى منها تقوم بدور وسائط الالتهابات أو كسميات خلوية cytotoxines. وللعديد من السايوكينات أكثر من وظيفة عملية والخلايا المتنوعة تنتج مخالط متنوعة من السايوكينات، والقدرة على التجاوب مع أي سايوكينات تتوقف على إظهار مستقبلات معينة. وعادة يلزم توفر أكثر من إشارة سايوكينية للاستجابة وفي هذه الحالة تعمل السايوكينات المتنوعة بشكل متآزر. وتعد الخلايا تي المساعدة من المصادر المهمة تحديداً للسايوكينات. ومعظم السايوكينات لها مفعول وتأثير على الخلايا الأخرى غير تلك الخلايا المنتجة لها (مفعول باراسين paracrine) إلا أن البعض قد ينشط أيضاً الخلية التي تنتجها التي تنتجها autocrine action.



مستقبلات السايكوكين جاكس وستاتس Cytokine receptors, JAKs and STATs تقوم السايكوكينات بتنشيط الخلية من خلال الاتحاد مع مستقبلات معينة (طالع ص ١٠٥) تقوم بدورها بتنشيط مسارات الإشارة الخلوية الداخلية. والمستقبلات من العائلة المستقبلية للسايكوكين المكونة للدم ترتبط مع إنزيم كينيز جينس janus (JAKs). وعندما تصبح المستقبلات منعقدة بعد اتحاد السايكوكين، فإن إنزيم كينيز جينس (JAK1) يقوم بعملية فسفرة ناقلات الإشارة ومنشطات النسخ (signal transducers and activators of transcription) وهي عبارة عن حاثات ومحفزات إشارة الاستنساخ. وستاتس STATs المحفزة إلى جانب البروتينات الأخرى تشكل عوامل الاستنساخ المرتحلة للنواة وتتحد مع محفزات الجين وتحث مجموعات الجينات المرتبطة بالاستجابة مع كل من السايكوكينات. وتستخدم العديد من إنزيمات جاكس وستاتس من قبل العديد من السايكوكينات المنوعة ومستقبلاتها؛ ففي المثال أدناه أن مستقبلية الإنتروفيرون ألفا  $\alpha$  تكون مرتبطة مع JAKs Tyk2 و Jak1. وتقوم هذه بفسفرة STAT1 و STAT2 المرتبطة بـ P48 لتكوين عامل الاستنساخ.



الشكل رقم (٣, ١٣). جاكسي وستاتس في الإشارة المرسله من مستقبله السايكوكين.

### الإنترفيرون جاما $\gamma$ Interferon $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )

تفرز عن طريق الخلايا  $T_H1$  المنشطة بالمستضدات. أضيف إلى آثارها الفيروسية المضادة، إن الإنترفيرون جاما تقوم بتحفيز B7 و MHC الفئة الأولى و الفئة الثانية على الخلايا الليمفاوية والبلعميات وعلى المستويات الأعلى تحفز الفئة الثانية على العديد من خلايا الأنسجة لتحفيز جلب المستضدات. كما أنها تزيد من مستقبلات IL-2 عن الخلايا TCU وتنشط نشاط السمي الخلوي للخلايا NK وتحث على تميز الخلية بي، مميزة النوع وتنتقل إلى IgG2a في الفئران. كذلك إن IFN- $\gamma$  هي الساييتوكين المسئول الأساس عن نشاط عامل تشعب البلعميات macrophage-arming factor (MAE) الذي يزيد إنتاج Fc $\gamma$ R وينشط الانفجار التنفسي المحفز للقدرة على تحطيم مسببات المرض. كما أنه يشبط الخلايا  $T_H2$  ويعزز الاستجابات المناعية للنوع  $T_H1$ .

### عامل تثبيط الارتحال (MIF) Migration inhibition factor

يفرز من خلال الخلايا تي المنشطة ويشبط ارتحال الخلايا البلعمية. ولم يجر التعرف على أي من المستقبلات المحددة لهذا العامل وهنالك اعتقاد بأنها تعمل مباشرة على مسارات الإشارة الخلوية الداخلية بعد أخذها بواسطة الالتقام الخلوي endocytosis. ويعد عامل تثبيط الارتحال MIF في غاية الأهمية لإحداث عملية تراكم البلعميات على مواقع الالتهاب وترتفع في العديد من الحالات الالتهابية المزمنة.

### عامل النخر التورمي (TNF) والتكسين الليمفاوي (LT)

#### Tumour necrosis factor (TNF) and Lymph toxin (LT)

عبارة عن مشابهة من الناحية التركيبية مع السيتوكين ومشفّر بداخل MHC. ويطلق أيضا على السم الليمفاوي المفرز من قبل الخلايا TCU (يسمى TNF- $\beta$ ) في حين أن TNF الأصلي يفرز من خلال البلعميات المنشطة، والعديد من أنواع الخلية الأخرى

وهو  $TNF-\alpha$ . والشكل الغشائي الناقل من السم الليمفاوي ( $LT-\beta$ ) المنتج أيضا من قبل الخلايا تي و يعطى التركيب الشكل الثلاثي trimerizes مع  $LT-\alpha$ . وتحفز  $TNF$  التصاق الطلائية الوعائية للخلايا البيضاء من خلال استحثاث VCAM-1 E-selectin و ICAM-1 ومن ثم تنشيط ارتحال الطلائية الناقلة. وإن تحفيز عملية تخليق البروتين بالمرحلة الحادة بواسطة الكبد بالتجاوب مع عامل النخر التورمي  $TNF$  تحدث على الأرجح عن طريق الإنترلوكين-6  $IL-6$ . كما أن  $TNF$  تتسبب في عملية استحضار الدهون التي تعد مسؤولة عن الفضلات cachexia التي تشاهد في بعض الأمراض المزمنة. كما أنه يتآزر مع الإنترفيرون جاما  $IFN-\gamma$  في العديد من وظائفه مثل تحفيز MHC وتنشيط البلعميات. كما يقوم عامل النخر التورمي  $TNF$  والسم الليمفاوي أيضا ببحث وإحداث موت الخلية بواسطة التتهتك apoptosis. ومن بين الثلاثة أنواع من مستقبلات السيبتوكينات يوجد نوع واحد  $TNFR-1$  له مكون موت أساسي death domain داخل السيبتوبلازم والذي يستطيع تجنيد الجزئيات لتنشيط مجموعة من الإنزيمات caspases التي تتوسط عملية التتهتك.

#### عامل تحول النمو بيتا ( $TGF-\beta$ ) Transforming growth factor

عبارة عن مجموعة من خمسة سايتوكينات تفرزها العديد من أنواع الخلايا بما في ذلك البلعميات والصفائح الدموية. وهي مسببة للانقسام للأرومات الليفية وبعض الخلايا اللحمية بالطبقة المتوسطة وتستحث إنتاج بروتينات الشبكة الخلوية الداخلية. وبشكل عام إن  $TGF-\beta$  مشبط قوي للاستجابات المناعية حيث إنها تحد من تكاثر كل من الخلايا تي و بي وتبدو ضرورية في التحكم بالنشاط المناعي - يصاب الفأر منقوص الجينات knockout الذي لديه  $TGF$  بالالتهابات الحادة والمزمنة.

### الإنترليوكينات (IL-1 - IL-26) Interleukins

عبارة عن مجموعة من الساييتوكينات المتنوعة وقد وضعت معظم الساييتوكينات المكتشفة حديثاً ضمن هذه السلسلة. وقد أعطيت خواصها الرئيسية في الشكل رقم (١٤، ٣). وللخلايا IL-1 العديد من الآثار المشابهة لتلك في TNF بما في ذلك تحفيز التصاق الخلايا البيضاء / الطلائية المبطنة وتحث بروتينات المرحلة الحادة. كما لها دورٌ يلي المراكز الدماغية في الدماغ الأوسط المستحثة للحمى والنعاس والسلوك المعتل ، وتجعل الخلايا الليفية والخلايا الماصة للعظم والخلايا الغضروفية تقوم بإنتاج البروستغلندين prostaglandins لحث النسيج على إعادة تشكيل نفسه. كذلك أن IL-1 تحفز المستقبلات IL-2 على الخلايا تي ومن ثم تقوم بدور المحفز المساعد لتنشيط الخلية تي. وتعد IL-2 ضرورة كعامل لنمو الخلية تي (مشابه تركيبياً لـ IL15 و IL21) الذي يعد مطلوباً في عملية انقسام الخلايا تي المنشطة للمستضد وكذلك تحفيز انقسام الخلايا بي. وعلى ما يبدو أن IL-15 تحفز بانتقائية أكبر انقسام خلايا الذاكرة تي T وسيكون هنالك نشاط إلى IL-21 على الخلايا القاتلة الطبيعية NK. في حين تعد IL-3 للانقسام الدموي المحدد وهنالك حاجة لوجود IL-7 لأجل نمو الخلايا تي و بي الأولية (طالع صفحة ٢٩).

ويتشارك IL-11 مع IL-3 في عمليات تكوين الخلايا الدموية haematopoiesis. وتعد كلٌّ من IL-4 و IL-13 ضرورة لعوامل نمو الخلية تي في حين أن للإنترلوكين-٦ IL-6 ينشط تميزها المتلاحق في الخلايا المكونة للأجسام المضادة. كما أن IL-6 العديد من الأنشطة الالتهابية الأولية. في حين أن IL-5 ينشط تميز الخلية B لدى بعض المخلوقات إلا أنه ضروري لتمييز الخلايا البيضاء الإيوسينية eosinophil. وفي المقابل تعد IL-9 ضرورة في تميز الخلية البدنية. أما IL-8 فقد تم تعريفه الآن على أنه من الكيموكينات لـ CXCL8 والتي تعمل أساساً على الكريات الدموية متعادلة الصبغة وعلى البلعميات (طالع ص ٨٦). أما IL-10 المنتجة بواسطة الخلايا  $T_H2$  فإنها تثبط إنتاج الساييتوكين بواسطة الخلايا  $T_H1$  ومن ثم تتحكم في توازن  $T_H1/T_H2$ . وفئة الساييتوكينات المرتبطة

بـ IL-10 ، IL-19 ، IL-20 ، IL-22 ، IL-24 و IL-26 لها العديد من الأدوار منها إرسال الإشارات للخلية في الأنسجة. وتعد IL-12 محورية في نمو  $T_H1$  للاستجابة المناعية المحفزة على إبراز تميز الخلايا  $T_H1$ . كما أن السايٲوكينات ذات العلاقة من IL-18 و IL-23 لها دورٌ في نمو  $T_H1$  من خلال تفاعلاتها على الخلايا المتغصنة والخلايا الحرة المساعدة T.

| المستوكين     | المصدر                   | الهدف                           | التأثيرات الأساسية                 |
|---------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| IL-1 $\alpha$ | الخلايا البلعمية الكبيرة | الخلايا الليمفية الكبيرة        | الاستحثاث المشترك للخلايا الليمفية |
|               | الخلايا الليفية          | الخلايا البلعمية الكبيرة        | تنشيط عملية الالتهام.              |
| IL-1 $\beta$  | الخلايا الليمفية         | الطائية المبطنة                 | جزيئات التصاق الطائية المبطنة      |
|               | الخلايا الليمفية         | خلايا أخرى                      | استحثاث الحمى والنوم               |
|               | الخلايا الطائية          |                                 | تصنيع البروستجلاندين               |
| IL-2          | الخلايا النجومية         |                                 |                                    |
|               | تنشيط ونمو خلايا تي      | خلايا تي                        | تنشيط ونمو خلايا تي                |
| IL-3          | تنشيط خلايا NK           | خلايا القائلة الطبيعية          | تنشيط الخلايا القائلة الطبيعية     |
|               | الانقسام                 | خلايا بي                        | الانقسام                           |
| IL-4          | الخلايا تي               | خلايا جذعية                     | عامل مخلقات الدم العديدة           |
|               | خلايا الطائية            |                                 |                                    |
| IL-5          | السعترية                 |                                 |                                    |
|               | خلايا تي المساعدة        | خلايا بي                        | التنشيط والانقسام                  |
| IL-6          | خلايا $T_H2$             |                                 | IgE و IgG1 تشجيع تبادل الفئة       |
|               | نخاع العظام، الستروما    |                                 |                                    |
| IL-6          | خلايا $T_H2$             | خلايا محبات الإيوسين ، خلايا بي | التطور والتمايز                    |
|               | الخلايا البلعمية الكبيرة | خلايا تي                        | نمو الخلايا الليمفية               |
| IL-6          | الخلايا البلعمية الكبيرة | خلايا بي                        | تمايز خلايا بي                     |
|               | الخلايا البلعمية الكبيرة | الخلايا الكبدية                 | تخليق بروتين الطور الحاد           |
|               | خلايا $T_H2$             |                                 |                                    |

الشكل رقم (٤، ٣). الانترليوكينات.



| السيتوكين | المصدر                                     | الهدف                                     | التأثيرات الأساسية   |
|-----------|--|---|--|
| IL-7      | نخاع العظام<br>ستروما                      | خلايا بي الأولية<br>خلايا تي الأولية      | الانقسام   |
| IL-8      | الخلايا الليفية<br>الأحادية                | الأحادية<br>خلايا تي                      | التنشيط / الانجذاب الكيميائي                                   |
| IL-9      | خلايا T CD4+                               | خلايا تي                                  | الاقسام  |
| IL-10     | خلايا T <sub>H</sub> 2                     | الخلايا البدينة<br>خلايا T <sub>H</sub> 1 | تشجيع النمو<br>تثبيط تخليق السيتوكين                           |
| IL-11     | نخاع العظام<br>ستروما                      | الخلايا الجذعية<br>خلايا البلازما         | الانقسام<br>التكاثر  |
| IL-12     | خلايا بي<br>الخلايا البلعمية               | خلايا T <sub>H</sub> 0<br>الخلايا القاتلة | نمو خلايا T <sub>H</sub> 1<br>التنشيط                          |
| IL-13     | الخلايا T <sub>H</sub> 2<br>الكبيرة        | خلايا بي<br>الخلايا البلعمية<br>الكبيرة   | الانقسام والتميز<br>إنتاج السيتوكين                            |
| IL-14     | خلايا تي                                   | خلايا بي                                  | التكاثر  |
| IL-15     | كريات أحادية                               | خلايا تي<br>خلايا بي                      | تصنيع الجلوبيولين المناعي Ig<br>الانقسام                       |
| IL-16     | خلايا CD8+ T                               | خلايا CD4+ T                              | التنظيم الكيميائي  |
| IL-17     | خلايا تي                                   | خلايا عديدة                               | الالتهاب الأولي  |
| IL-18     | الخلايا البلعمية<br>الكبيرة                | خلايا الدم<br>وحيدة النواة                | استحثاث الإنترفيرون γ و خلايا NK                               |
| IL-19     | الخلايا الكيراتينية<br>خلايا بي ، الأحادية | ؟   | IL-10 paralogue ?  |
| IL-20     | الجلد                                      | الخلايا الكيراتينية                       | تخليق الكيراتين  |
| IL-21     | خلايا تي ، الخلايا<br>البدينة              | خلايا بي ، تي                             | الاستحثاث المساعد لخلايا بي وتي                                |
| IL-22     | خلايا تي                                   | والقاتلة الطبيعية<br>الكبد                | توالد ونضوج خلايا القاتلة الطبيعية<br>تصنيع بروتين الطور الحاد |

تابع الشكل رقم (١٤، ٣). الانترليوكينات.

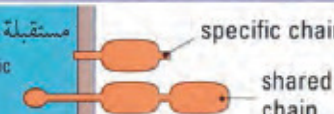



### مستقبلات السايوكين Cytokine Receptors

تحدد مستقبلات السايوكين استجابة الخلية نحو سايوكينات معينة. وتنتشر مستقبلات IL-1، TNF، والإنترفيرونات بشكل واسع في حين تستحث أخرى على روابط معينة لفترات محددة. منها على سبيل المثال إن مستقبل IL-2 عالية الألفة تتألف من ثلاث سلاسل عديدة البيبتيدات التي تظهر معاً على الخلايا تي المحفزة بالمستضد لمدة محدودة ومن ثم التحكم في انقسام الخلية تي في حين أن الإنتاج يضعف إذا لم يعاد تحفيز الخلية تي ثانية بالمستضد. ويحدث إنتاج المستقبلات للجزئيات IL-4 على الخلايا بي المحفزة بطريقة مماثلة. وتظهر مستقبلات العوامل المحفزة لتكوين المستعمرة colony-stimulating factors أثناء تمايز الخلية المكونة للدم haemopoietic cell على الخلايا النامية المناسبة. وتقسم مستقبلات السايوكين في عائلات على أساس السلاسل المشتركة والتشكيلات التركيبية، على سبيل المثال، المستقبلات لكل من IL-2، IL-4، IL-7، IL-15 لها عديد البيبتيدات المرسل للإشارة المشتركة (CD122) ولكن ذات السلاسل الفردية المتحددة مع السايوكين IL-3 و IL-5 تتشارك مع سلسلة مختلفة.

### مستقبلات السايوكين الذائب ومثبطات السايوكين

#### Soluble cytokine receptors and cytokine inhibitors

ينتج العديد من مستقبلات السايوكين في شكل ذائب مقتطع ويفتقد إلى المكونات الأساسية الغشائية الممتدة. ومن الأمثلة على ذلك TNF-R، IFN- $\gamma$ R، و IL-1R الذائبة. ويعتقد بأنها تحد من آثار ومنطقة مفعول السايوكينات في المختبر. كما جرى التعرف على مثبطات السايوكين وتحديدتها على سبيل المثال إن IL-1RA (IL-receptor antagonist) يتحد مع مستقبله IL-1 ولكن لا يقوم بتنشيط الخلية.

| cytokine receptor family                               | عائلة مستقبلات السايوتوكين  | members  | الأعضاء |
|--|---|--|---------|
| مستقبلات مولدات الدم<br>hemopoietic<br>receptor        |    | IL-2R IL-3R IL-4R<br>IL-5R IL-6R IL-7R<br>IL-9R IL-13R IL-15R<br>G-CSFR GM-CSFR IL-21R |         |
| العائلة العليا للجلوبولين<br>المناعي<br>Ig superfamily |    | IL-1RI IL-1RII<br>MCSF-R IL-6R   |         |
| ٧ ممرتى إم<br>7-TM pass                                |    | مستقبلات الكيموكين<br>chemokine receptors<br>C5a-R PAF-R                               |         |
| مستقبلات عامل النخر<br>الورمي<br>TNF-R                 |  | TNF-RI TNF-RII<br>CD40 CD30<br>CD27 CD95   |         |

الشكل رقم (٣, ١٥). عائلات مستقبلات السايوتوكين.

### البلعمة Phagocytosis

#### البلعمة/الالتقام الخلوي Phagocytosis/Endocytosis

عبارة عن العملية التي يتم من خلالها تغليف الجسيمات والأحياء الدقيقة. فأولا تلتصق الجسيمات بغشاء الخلية البلعمية. إما من خلال المستقبلات العامة مثل مستقبلات سكر المن mannose ، التي تساهم في اتحاد الكربوهيدرات البكتيرية أو بواسطة المستقبلات الأوسونين opsonins الخاصة مثل IgG و C3b. وبعد ذلك تمد الخلية الأرجل الكاذبة pseudopodia حول الجسيم وتجعله يستقر داخلياً وتحفز الآليات القاتلة المعتمدة على الأوكسجين المضادة للبكتيريا ، وتندمج الليسوسومات مع البلعميات. وتلطف الإنزيمات المحللة liposomal enzymes وتهضم المادة البلعمية وتطلق في النهاية نواتج الهضم. ومصطلح الالتقام الخلوي هو المصطلح العام الذي يشتمل على الالتقام الخلوي والاستيعاب الخلوي phagocytosis and pinocytosis.

**الأبسنة (تسهيل البلعمة) Opsonization**

تحدث هذه العملية عندما تصبح الجسيمات والأحياء الدقيقة أو المركبات المناعية مغلفة بالجزئيات التي تجعلها تتحد مع المستقبلات على البلعميات ومن ثم تحفز التقامها.

**الأبسونين Opsonines**

عبارة عن الجزئيات التي تتحد مع الجسيمات لتكوين بلعمية ومع المستقبلات على البلعميات ومن ثم تقوم بدور الجسر ما بين اثنين مثل IgG، C3b والبروتين النشط - سي (C-reactive protein).

**الالتصاق المناعي Immune adherence**

تتأثر بنواتج IgC و C3 ويشير هذا إلى الارتباط الخاص بالجسيمات الأبسونية مع البلعميات المتحددة مع Fc والمستقبلات التكميلية (طالع ص ١١٩-١٢٠)

**الالتقام الخلوي المتراجع Frustrated phagocytosis**

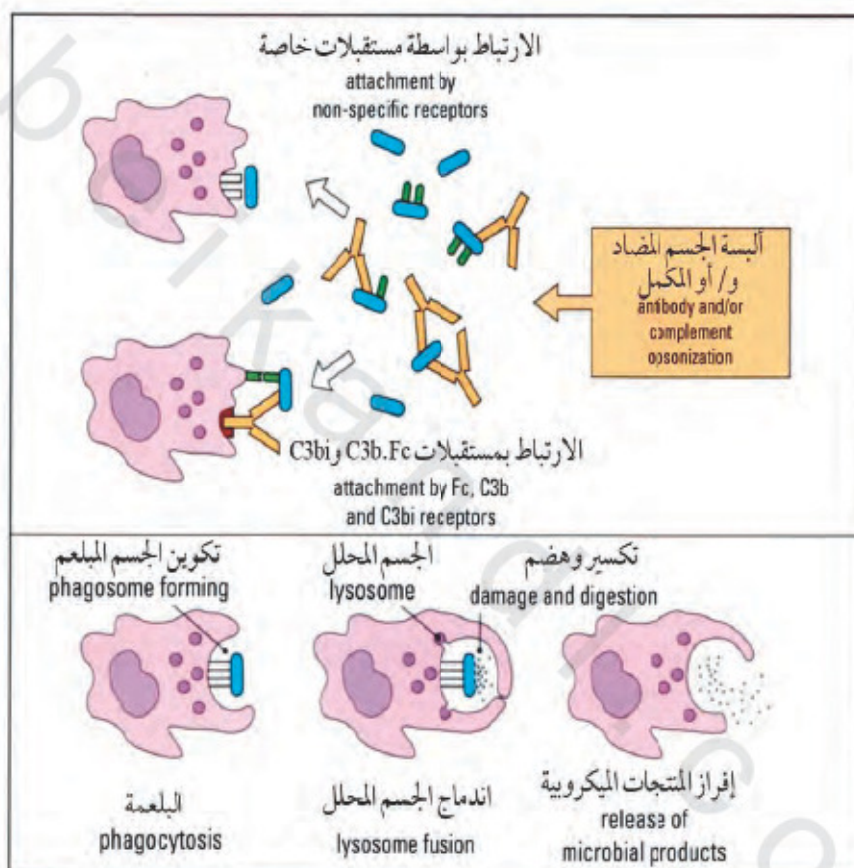
يحدث هذا عندما لا تقدر البلعميات المرتبطة مع المادة على أن تكون مبلعمة (مثل الغشاء القاعدي). وستفرز الخلايا إنزيماتها المحللة (الليسوسومية) للخارج. ويقال عن هذه العملية بأنها تسبب بعض الأضرار الحادثة بأمراض المعقد المناعي.

**الأجسام البلعمية Phagosomes**

عبارة عن الحويصلات الخلوية الداخلية المتحددة بالغشاء والمحتوية على المواد البلعمية المغلفة.

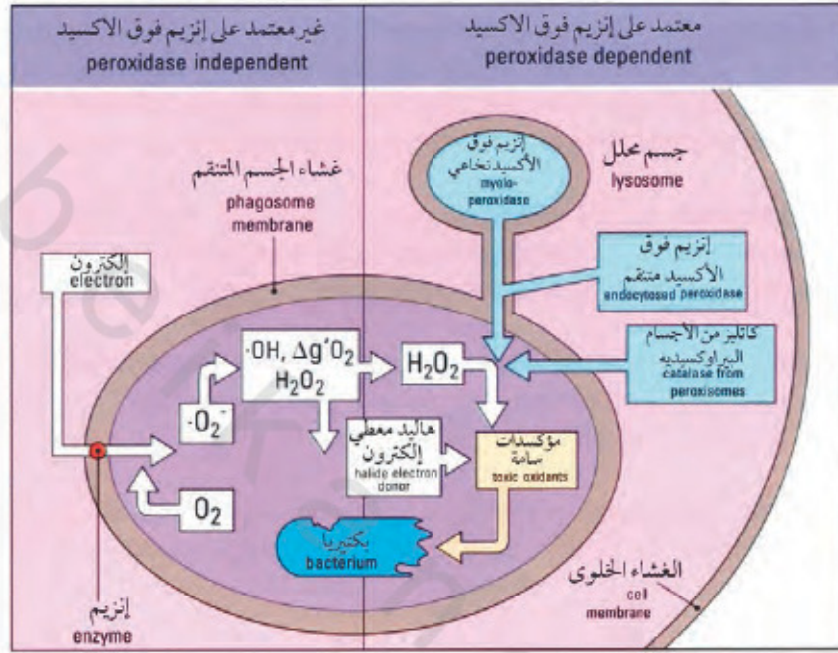
**الفتك المعتمد على الأوكسجين Oxygen-dependent killing**

يحدث ذلك داخل الأجسام البلعمية ويحفز هذا الفتك من خلال الاتحاد التقاطعي لبلعميات C3، ومستقبلات Fc وفي البداية يجمع الإنزيم NADPH أكسيديز في غشاء الجسم البلعمي الذي يخنزل الأوكسجين إلى فوق أكسيد ( $O_2^-$ ) الذي يؤدي إلى زيادة شق الهيدروكسيد (OH<sup>-</sup>) ، والأوكسجين الأحادي (الذري) وفوق أكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$ .



الشكل رقم (١٦, ٣). مراحل الالتقام الخلوي.





الشكل رقم (١٧، ٣). النشاط الميكروبي المعتمد على الأوكسجين.

### وسائط الأوكسجين النشط (روي) (ROI) Reactive oxygen intermediates

عبارة عن النواتج البارزة لمسار الفتك المعتمد على الأوكسجين (الشكل رقم ١٧، ٣) والذي يفتك بالبكتيريا الملتقمة خلويًا. وتمنع الخلايا لإحراق الأذى بها بواسطة مسارات الأكسدة والاختزال Redox المشتملة على جلوتاثيونين glutathione إلا أن بعض البكتيريا تحشد دفاعات مماثلة ضد وسائط الأوكسجين النشط ROI.

### إنزيم فوق الأوكسيد النخاعي Myeloperoxidase

توجد في الليسوسومات المحللة وتدخل البلعميات حيث مع وجود  $H_2O_2$  تقوم بتحويل الأيونات الهاليدية halide ions إلى مركبات هالوجين سمية (مثل هيبوهاليت hypohalite) إن فوق أكسيد الهيدروجين الملتقم أو الكتاليز يمكن أن يقوم أيضا بهذا التفاعل.

### الانفجار التنفسي Respiratory burst

بعد مدة قصيرة من البلعمة الخلوية للمادة فإن الخلايا المتعادلة والبلعميات الكبيرة، تتعرض لانفجار نشايطي من خلاله تزيد من استهلاكها للأوكسجين. ويرتبط هذا بالزيادة المفرطة لكمية السكريات السداسية أحادية الفوسفات المحولة وإنتاج فوق أكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  والأوكسجين  $O_2$ .

### وسائط النيتروجين النشط (آر إن آي) Reactive nitrogen intermediates (RNI)

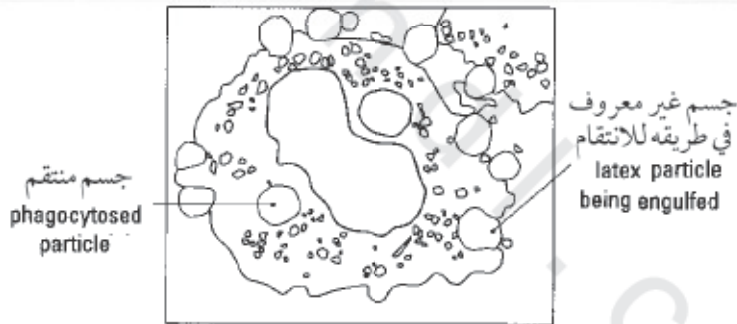
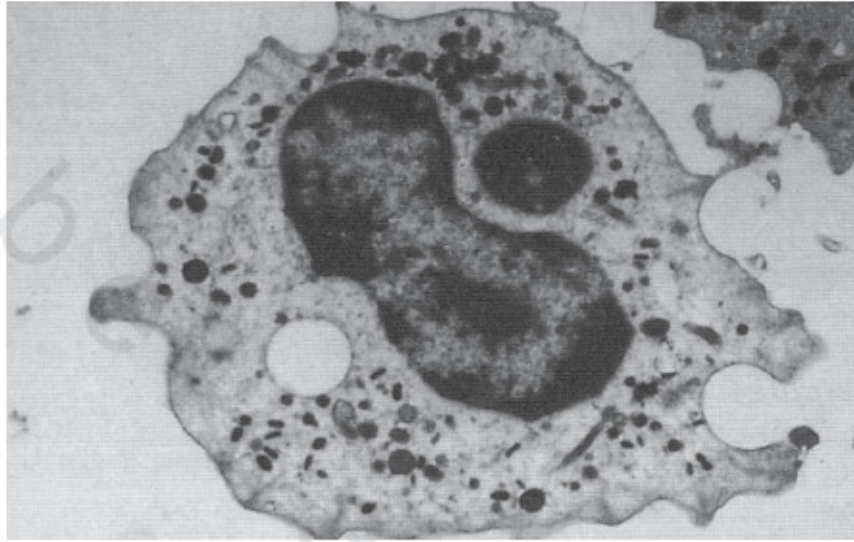
إن البلعميات الكبيرة النخاعية murine macrophages المنشطة بفعل إنترفيرون جاما  $IFN-\gamma$  والمحركة بفعل عامل النخر التورمي TNF ستظهر إنزيم التكوين لأكسيد النترريك الذي يحفز إنتاج أكسيد النترريك NO الذي يعد ساما لبعض أنواع البكتيريا والممرضات الفطرية. ورغم أن البلعميات البشرية لا تنتج كميات مهمة من NO إلا أن هنالك بعض أنواع الخلايا الأخرى تفعل ذلك (مثل الخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة).

### الأجسام المحللة أو الليسوسومات Lysosomes

عبارة عن العضيات الموجودة في كافة الخلايا وتحتوي على بعض الإنزيمات التي توجد في البلعميات والتي تلحق الضرر وتهضم المادة الملقمة المغلفة. والأنواع المخلقة الجديدة من الليسوسومات يطلق عليها بالليسوسومات (الأولية) والناضجة يطلق عليها (الثانوية).

### الأجسام المحللة البلعمية Phagolysosomes

تتكون من خلال اندماج الأجسام البلعمية phagosomes والأجسام المحللة lysosomes. وبعد عملية الاندماج مباشرة يكون هنالك ارتفاع محدود في pH الأجسام المحللة البلعمية وستكون إنزيمات تحلل البروتين المتعادلة neutral proteases والبروتينات الكاتيونية نشطة. وبعد ذلك يتراجع pH وتصبح إنزيمات تحلل البروتين الحامضية نشطة.



الشكل رقم (١٨، ٣). الالتقام الخلوي للاتكس latex بواسطة البلعميات.

### الحبيبات Granules

عبارة عن الأجسام المحللة الخاصة بالخلايا الحبيبية المحتوية على البروتينات القاتلة للجراثيم. ولكل نوع حبيبي مجموعة خاصة من البروتينات. مثلا إن إنزيم فوق الأوكسجين النخاعي myeloperoxidase بالخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة يكون في حبيبات أولية في حين أن اللاكتوفيرين lactoferrin يكون في الحبيبات الثانوية (خلايا بيضاء متعادلة الصبغة) وقد أعطيت قائمة بالمحتويات الليسوسومية والحبيبية أدناه.

### الليوسوزومات (Lysozyme (muramidase)

عبارة عن أحد أنواع الإنزيمات القادرة على هضم الرابطة في الجدار الخلوي لبعض البكتيريا موجبة الجرام. وتفرز من كل الخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة وبعض البلعميات الكبيرة ، وتوجد في العديد من إفرازات الجسم.

### البروتينات الكاتيونية Cationic proteins

توجد في حبيبات الخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة ولدى بعض البلعميات الكبيرة وتلحق الضرر بالطبقة المزدوجة الدهنية الخارجية لبعض البكتيريا سالبة الجرام وفي وجود ظروف قلووية. وينتج هذا النشاط من قبل عدد من الجزئيات بعضها يكون ذا نشاط إنزيمي مثل الكاسبسين جي cathepsin G.

### ديفنسين Defensins

عبارة عن مجموعة من ببتيدات صغيرة سامة للخلايا ومضادة للجراثيم وتقسم إلى ثلاث عائلات وهي  $\alpha$  ،  $\beta$  و  $\theta$  ، وتوجد الديفنسين  $\alpha$  في حبيبات الخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة و البلعميات الكبيرة في العديد من الأنواع بما فيها الإنسان. ويوجد العديد من الديفنسين  $\beta$  في حبيبات الخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة لكافة الثدييات وفي بعض الخلايا الطلائية في حين يوجد الديفنسين  $\theta$  في البلعميات والديفنسين عبارة عن بروتينات كاتيونية لها تأثير واسع المجال ضد البكتيريا والفطريات والتي يعتمد تأثيرها على إحداث خلل في سلامة الغشاء لهذه الجراثيم. وتقوم بإلحاق الضرر بالأغشية ذات المستوى المنخفض من الكولسترول وجزء عالٍ من الدهون الفسفورية ذات الشحنة السالبة. ولها تراكييب متشابهة من حيث التركيب بالكيموكينات chemokine وأدواراً إضافية في عمليات الأبسنة opsonization والنشاط الكيميائي وذلك من خلال مفعولها على المستقبلات الكيموكينية. على سبيل المثال إن

تركيبة ديفنسين HBD=2 تشبه تركيبا الكيموكاين CCL-20 (MIP-3 $\alpha$ ) ويتحد كلاهما مع نفس مستقبل الكيموكاين ، CCR6.

#### الإنزيمات المحللة للبروتين الحامضية Acid proteases

عبارة عن إنزيمات تنشط في الوسط الحامضى وتشتمل على الإنزيمات مثل المحللة للروابط الجليكوسيدية glycosidase والنيكلوتيدات nuclease والدهنيات lipase والفوسفاتز الحامضى acid phosphatase.

#### الإنزيمات المحللة للبروتين المتعادلة Neutral proteases

تكون نشطة بالقرب من pH = 7 ( وسط متعادل) وتشتمل على إنزيمات مثل الإنزيم المحلل للكولاجين collagenase وإلستيز elastase وبعض كاثيوسين cathepsins.

#### لاكتوفيرين Lactoferrin

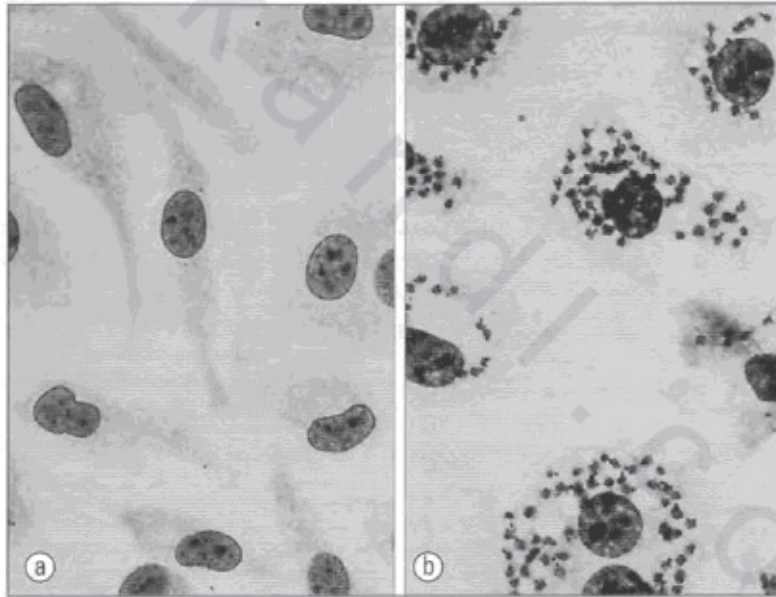
يوجد في حبيبات الخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة. ويتحد بشدة مع الحديد، ومن ثم يحرم البكتيريا من وجود هذا العنصر المهم. وتفقد الخلايا البيضاء المتعادلة الصبغة المليئة بالحديد كفاءتها في الفتك بالبكتيريا.

#### تنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة Macrophage activation

يشير إلى النشاط المحفز القاتل المضاد للجراثيم (أو الأورام) الذي يشاهد تجاوبا نحو التحفيز بواسطة السيتوكينات الالتهاب (TNF- $\alpha$  ، IL-1 و IFN- $\gamma$ ) والشذرات التكميلية وبعض النواتج البكتيرية. على سبيل المثال الدهنيات عديدة التسكر lipopolysaccharide (LPS) من جدران الخلية البكتيرية ترتبط إلى CD14 المستقبلة المساعدة LPS و CD14 وتنشط المستقبلات المشابهة للحصيلة (انظر ص ١١٥). وتفرز الخلايا المنشطة المزيد من الإنزيمات وتنتج الكثير من فوق الأوكسيد. في حين أن تخليق إنزيم التخليق المستحث لأوكسيد النترينك inducible nitric oxide synthase (iNOS) يحدث عند إنتاج وسائط النيتروجين النشط. ويبين الشكل رقم (٣، ١٩) بأن البلعميات الكبيرة



المعالجة بـ  $INF-\gamma$  (باليسار) لها قدرة هائلة على التكسير والفتك بالطفيليات *Leishmania donorani* أكثر من البلعميات غير المعالجة (الجهة اليمنى بالصورة). كذلك إن التحفيز البلعمي ينشط ظهور MHC الفئة الثانية و B7 لأجل استحثاث قدرات جلب المستضد للخلايا وللبلعمة المحفزة للبلعميات الكبيرة النشطة دور في إظهار مزيد من المستقبلات Fc و C3b (ص ١٢١-١٢٢) ، فالمستقبلات لبعض الجزئيات الكيميائية الألفة مثل C5aR سيقبل أداؤها في حين سيرتفع أداء أخرى (مثل المستقبلة الكيموكينية chemokine CXCR3).



الشكل رقم (٣، ١٩). النشاط الجراثيمي للبلعميات المنشطة بالإنترفيرون جاما  $IFN-\gamma$ .

كما تنشط البلعميات الكبيرة بواسطة السيتوكينات المفرزة من الخلايا  $T_H2$  ، بما في ذلك IL-4 و IL-13 فالبلعميات الكبيرة المنشطة بالتبادل ستزيد ظهور مستقبله سكر المن "mannose" (ص ١١٧) و MHC الفئة الثانية ولكنها لا تظهر النشاط المتزايد القاتل للجراثيم المشروح أعلاه.

### المقاومة الطبيعية المرتبطة بالبروتين البلعمي

#### nRAMP (natural resistance associated macrophage protein)

عبارة عن ضخ الأيون الذي يزيل الكايتونات ثنائية التكافؤ من الأجسام البلعمية. وهذا يساعد في عملية القضاء على الجراثيم ومقاومة الإصابة بالبكتيريا والفطريات.

#### محللات البروتين المعدنية (MMP and ADAM) Metalloproteases

عبارة عن الإنزيمات المحتوية على الزنك الذي له دور في هدم الشبكة الخلوية الداخلية (مصنوفة ميتالوبروتيزز MMP Matrix metalloproteases). أما ADAM فهي عبارة عن البروتينات داخل الغشاء المحتوى على ثنائي سنتيجرين disintegrin والتكوينات الأساسية لمحللات البروتين المعدنية الذي يحسن الالتصاق الخلوية. أما تحفيز البلعميات الكبيرة فإنه يسبب عملية تخليق عدد من مصنوفة ميتالوبروتيزز MMP التي لها صلة في إعادة قولة النسيج.

#### مستقبلات شبيهة الحصىلة (TLR) Toll- Like Receptores

عبارة عن عائلة المستقبلات التي لها علاقة في التعرف على قطاع واسع من الجزئيات الميكروبية مثل دهنيات عديدة السكريات (LPS) من البكتريا سالبة الجرام والبيبتيدوجليكان peptidoglycan من البكتريا موجبة الجرام. وقد عرفت المستقبلة للعبة هذه للمرة الأولى في ذبابة الفاكهة *Drosophila* ، إلا أن هنالك عدداً من مستقبلات شبيهة الحصىلة TLR توجد في الثدييات وخاصة على البلعميات الأحادية النوى. وقد أعطيت هذه المستقبلات المسميات المختصرة TLR2 ، TLR4 ، TLR5 ... إلخ، وكل مستقبلة تتعرف على عدد صغير محفوظ من الجزئيات من مجموعة من مسببات الأمراض . كما أن الاتحاد مع TLR يؤدي إلى إنتاج سايتوكينات الالتهاب بما في ذلك

عامل النخر التورمي ألفا  $TNF \alpha$  والإنترلوكين- ١٢ IL-12 وتنشط الآليات القاتلة المضادة للجراثيم بالخلايا وقدرة جلب المستضد.

الأنماط الجزيئية المرتبطة بمسببات الأمراض (إم أي إم بي)

#### Pathogen-associated molecular patterns (PAMP)

عبارة عن أشكال شائعة جزيئية موجودة على عدد من مسببات الأمراض، ومن الأمثلة على ذلك البروتين الموجود في الأسواط البكتيرية flagellin الذي يتحد مع TLR5 و DNA الغني بثنائي النيكلووتيدات CPG التي تتحد مع TLR9.

#### المستقبل شبيهة الحصيلة الثانية TLR2

تتحد مع الدهون الرابنوزية المنية lipoarbinomannan من البكتريا الفطرية mycobacteria والزيوسان zymosan من الخميرة والدهنيات عديدة السكريات LPS من البكتريا الحلزونية spirochaetes والبيبتيدوجليكان peptidoglycan وغيرهما. وتشكل TLR2 متكثف ثنائي متغاير الخواص إما مع TLR6 وإما مع TLR9.

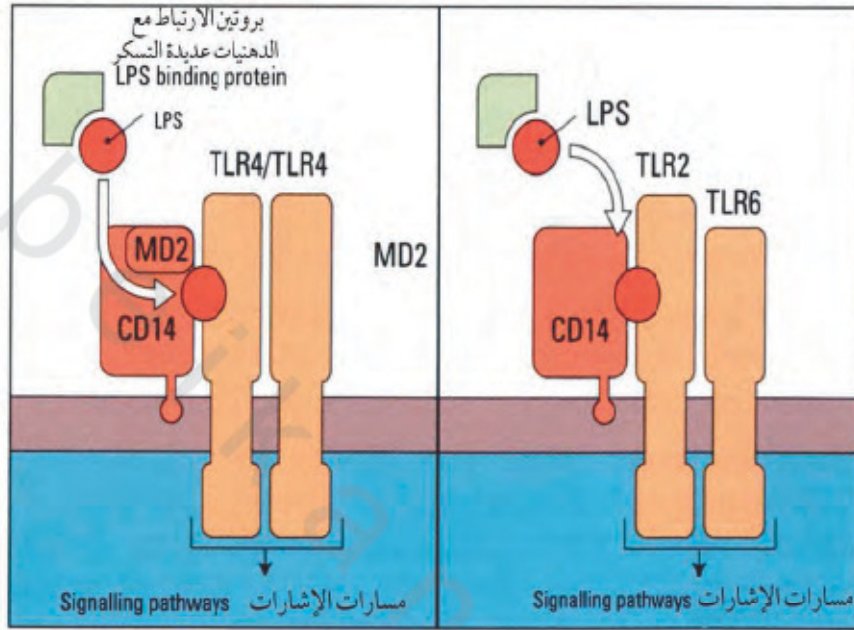
#### المستقبل شبيهة الحصيلة الرابعة TLR4

ويعد الأفضل الذي وصف من هذه العائلة من المستقبلات، فهو يتحد مع LPS وكذلك عدد من الجزيئات البروتينية للعائل التي تفرز عند المواقع المهدمة أو المصابة مثل بروتين الصدمة الحرارية ٦٠ (HSP60) و عدد متنوع من الفابرونكتين fibronectin المنتج عند مواقع الالتهاب.

سي دي ١٤ و البروتين المتحد مع الدهون عديدة التسكر

#### CD14 and LPS-binding protein

إن اتحاد LPS مع TLR4 يتوقف على نوعين من البروتينات الإضافية : CD14 الجزئ السطحي لخلية البلعميات الكبيرة الذي له دور كمستقبل مساعد لكل من CPS والبروتين المتحد مع LPS والجزئ المصلي الذي يلتقط LPS و يحوله إلى CD14.



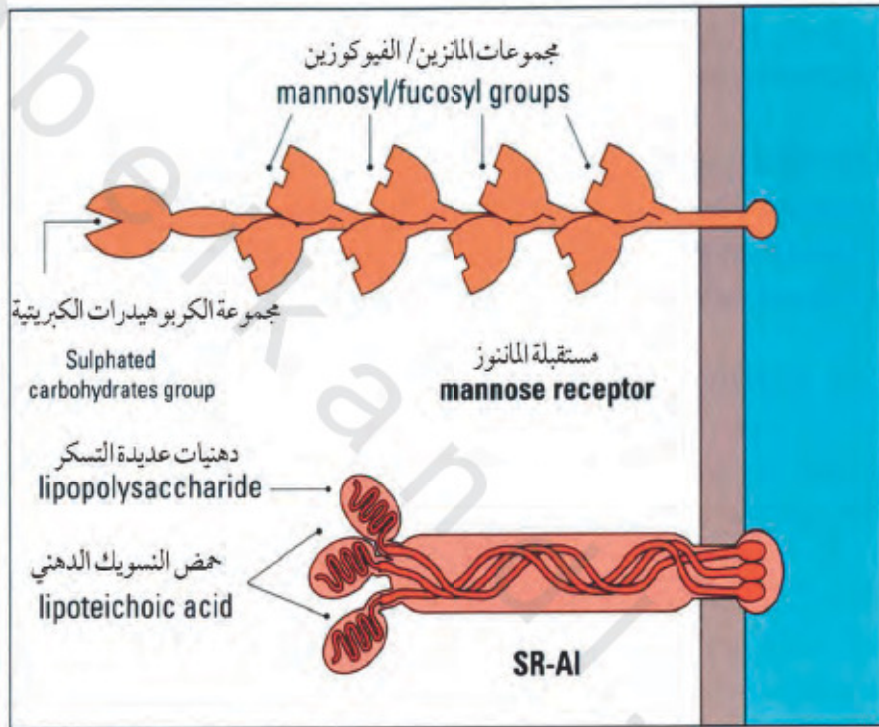
الشكل رقم (٣,٢٠). تحفيز البلعميات بواسطة LPS.

### مستقبلات على الخلايا النخاعية Receptors On Myeloid Cells

#### مستقبل المانوز (CD206) Mannose receptor

توجد على البلعميات الكبيرة والخلايا الأحادية ومجموعة فرعية من الخلايا المتغصنة. ويحتوي المستقبل على ثمانية مكونات أساسية للكتين النوع C-type lectin، التي تؤدي إلى اتحاد المجموعات الكربوهيدراتية المحتوية على بقايا سكريات المانوسيل / الفوكوسيل والمكون الأساسي للكتين الطرفي الذي يقوم بالاتحاد بالمجموعات الكربوهيدراتية الكبريتية (الشكل رقم ٣,٢١) ولهذا المستقبل القدرة على التعرف على عدد من الجلوكينات البروتينية الجرثومية ولكن تتحد كذلك مع البروتينات الداخلية المنشأة، بما في ذلك إنزيم البيروأكسيداز النخاعي، وإنزيمات التحلل المائي

الليسوسومي lysosomal hydrolases وبعض الهرمونات المحتوية على المجموعات الكربوهيدراتية الكبريتية.



الشكل رقم (٣، ٢١). مستقبلات البلعيمات الكبيرة.

#### مستقبلات كناس البقايا Scavenger receptors

عبارة عن مجموعة متنوعة تركيبيا من المستقبلات الموجودة على البلعيمات الكبيرة والخلايا المتغصنة وبعض الخلايا الطلائية. وهناك ثلاثة مستقبلات تنتمي إلى عائلة SR-A، وهي SR-AI(CD204) و SR-A11 و MARCO، تتحدد مع مكونات كل من البكتريا موجبة الغرام، وسالبة الجرام بما في ذلك الدهون عديدة السكريات وحمض التكويك الدهنى lipoteichoic ولها دور في قدرة البلعيمات الكبيرة على التقاط البكتيريا. كما أنها تحفز إخراج الخلايا المتهتكة.



## سيجالكس Siglecs

عبارة عن عائلة من البروتينات التي تتحدد مع مجموعات الكربوهيدرات السالتيدية sialylated . والمصطلح (Siglec) (اللاكتن المشابه إلى Ig المتحد مع حامض السيليك) يشير إلى أن هذه الجزئيات قد تشكلت من عدد من المكونات الأساسية لعائلة Ig العليا. وتعد Siglec-1 (CD169) تنتج بكثرة على البلعميات الكبيرة في الأنسجة الليمفاوية وبدرجة أقل على البلعميات الكبيرة النسيجية الأخرى. ويعتقد بأن الجزئي يتوسط الالتصاق الخلوي الداخلي بواسطة الاتحاد والرابطة مع الشبكة الخلوية الخارجية ومع الجزئيات السطحية الأخرى للخلية بما في ذلك اللعاب الأبيض leukosialin (CD43) ومستقبل المانوز.

## مستقبلات المكمل Complement Receptors

هنالك أربعة أنواع مختلفة (CR1-CR4) لكل من المستقبل C3b أو iC3b وهنالك ثلاثة منها تقوم بدور المستقبلات للمعقدات المناعية على نسل الخلية البلعمية أحادية النواة. مستقبل المكمل الأولى CR1 (CD35)

عبارة عن البروتين الناقل خلال الغشاء المكون من عديد الببتيدات والوحيد الذي يوجد على الخلايا البلعمية حيث يلعب دور المستقبل للمعقدات المناعية. وفي كريات الدم الحمراء لدى الإنسان تقوم بتسهيل نقل المعقدات للخلايا البلعمية في الطحال والكبد. وفي الخلايا الأخرى لها وظيفة أساسية وهي القيام بدور العامل المساعد للعامل I. كما توجد على بعض الخلايا الليمفاوية على الرغم من أن وظيفتها على هذه الخلايا أقل تحديداً.

## مستقبل المكمل الثانية CR2 (CD21)

عبارة عن تلك التي تشبه تركيباً CR1. وتشكل جزءاً من المعقد مساعد المستقبل للخلية بي ويوجد كذلك على الخلايا المتغصنة الجرابية. وتشتمل كذلك على أخذ المعقدات للمراكز الإنبائية وفي نمو ذاكرة الخلية بي.

## مستقبله المكمل الثالثة CD3 (CD11b/CD18)

عبارة عن مولد وسيط الالتصاق integrin الذي ينتج على البلعميات أحادية النوى، والكريات البيضاء المصبوغة بالأصباغ المتعادلة والخلايا القاتلة الطبيعية NK حيث تسهل هذه عملية أخذ معقدات المناعة المتحددة مع C3d. كما لها دورٌ في ارتحال الكريات الأحادية في الأنسجة.

## مستقبله المكمل الرابعة CR4 (CD11c/CD18, P150,95)

عبارة عن مولد وسيط الالتصاق integrin الذي فيه تشابهه سلسلة بيتا  $\beta$  مع CR3 وله نفس الوظائف، على الرغم من بروزها بشكل ظاهر على البلعميات النسيجية والخلايا المتفصنة.

## المستقبله سي ١ كيو (C1q receptor (C1qR)

توجد على البلعميات الكبيرة وتتحدد مع المقطع الكولاجيني من C1q واللاكتين المتحد مع المنان (MBL) وله دور على ما يبدو في التخلص من المستضد.

| المستقبل receptor               | يتمتع على: expressed on:  |
|---------------------------------|---|
| المستقبله<br>التكميلية ١<br>CR1 | البلعميات خلايا الدم<br>phagocytes<br>erythrocytes<br>lymphocytes<br>الحمراء الخاليا<br>الليمفاوية      |
| المستقبله<br>التكميلية ٢<br>CR2 | B cells<br>FDCs<br>خلايا بي<br>خلايا متفصنة جرابية  |
| المستقبله<br>التكميلية ٣<br>CR3 | بلعميات وحيده النواة،<br>mononuclear<br>phagocytes, NK cells<br>الخلايا القاتلة الطبيعية                |
| المستقبله<br>التكميلية ٤<br>CR4 | المتفصنة، بلعميات وحيده النواة،<br>DCs, mononuclear<br>phagocytes, NK cells<br>الخلايا القاتلة الطبيعية |

الشكل رقم (٢٢، ٣). المستقبلات التكميلية.

### مستقبلات الشظية البلورية Fc Receptors

هنالك ثلاثة مستقبلات محددة جيداً للنوع IgG على الخلايا البلعمية التي تسهل عملية أخذ المعقدات المناعية وتسمح للخلايا السامة بالتفاعل مع المستهدفات. وقد جرى إعطاء وصفين لاثنين من المستقبلات للنوع IgE وهما FcεR1 و FcεR11، وللأول دورٌ في التحكم في عملية إفراز الوسيط المسبب للالتهابات وللثاني دورٌ منظماً للمناعة.

#### المستقبلة FcγRI(CD64)

عبارة عن مستقبلة IgG عالية الألفة وقادرة على اتحاد الجسم المضاد الأحادي. وهي عبارة عن علامة مميزة للبلعميات الأحادية النوى ولكن قد تنتج أيضاً على الكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة المنشطة. ولها دورٌ في أخذ المعقدات المناعية.

#### المستقبلة FcγRII (CD32)

عبارة عن مستقبلة منخفضة الألفة توجد على البلعميات أحادية النوى والكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة والكريات البيضاء التي تألف الأيوسين والصفائح الدموية والخلايا بي. وعلى ما يبدو على الخلايا البلعمية، إنها تسهل عملية بلعمة المعقدات الأكبر ولكن بوجودها على الخلايا بي يعتقد بأن لها دوراً في التحكم في إنتاج الأجسام المضادة. إن الروابط المتقاطعة للجسم المضاد السطحي ومستقبلات Fc على الخلايا بي تؤدي إلى تقليل التحكم في الخلية بي. إن تنشيط الصفائح الدموية بواسطة المعقدات المناعية المتحدة مع مستقبلاتها Fc ستؤدي إلى التكسير الحبيبي degranulation مع إطلاق الوسائط المسببة للالتهابات.

**المستقبلة FcγR III(CD16)**

عبارة عن المستقبلة IgG المنخفضة الألفة التي توجد في شكلين ، فعلى الخلايا NK يقوم جلوكوبروتين ناقل خلال الغشاء (FcγRIIIa) بالربط التقاطعي للخلايا مع الخلايا المستهدفة المحملة بالجسم المضاد. ودور هذه المستقبلة على الخلايا NK يؤدي إلى تحفيز الخلية. وعلى البلعميات الكبيرة والكريات البيضاء المتعادلة تكون مستقبلات مرتبطة بالسكر الليفي الفسفاتيديل phosphatidyl (FcγRIIb) الملصق بالغشاء حيث بوسعها الاتحاد مع المعقدات المناعية ولكن ليس بوسعها إرسال إشارة تحفيز الخلية.

**المستقبلة FcεRI**

عبارة عن مستقبلة IgE عالية الألفة توجد على الخلايا البدينة والكريات البيضاء القاعدية. وتصل هذه الخلايا حتى IgE الأحادية التي تقوم بتوليفها ، وعندما يقوم المستضد المعين المتحد مع IgE بالارتباط المتقاطع مع هذه المستقبلات فإنه يؤدي إلى عملية انهدام الحبيبة مع إطلاق الهستامين وغيره من الوسائط الأخرى المسببة للالتهابات.

**المستقبلة FcεRII(CD23)**

عبارة عن مستقبلة IgE منخفضة الألفة الموجودة على بعض الخلايا مع وظيفة تنظيمية للمناعة. والشكل المذائب للمستقبلة له دور كجزيء باعث للإشارة ما بين الخلايا الليمفاوية (طالع ص ٩٧). كما أنه يوجد على الخلايا البيضاء الأليفة للإيوسين حيث قد يجعلها قادرة على الالتحام مع الطفيليات (مثل الديدان المنسقة schistosomes) المغلفة مع IgE.

**المستقبلة FcαR(CD89)**

عبارة عن تلك المنتجة على الخلايا البلعمية وكذلك على بعض الخلايا B و T وخاصة في لويحات بيير والتجاويف الليومنية lamina propria ، ومن ثم يعتقد بأن لها دوراً في تنظيم عملية تخليق IgA.

### السمية الخلوية Cytotoxicity

مصطلح عام للطرق التي تقوم من خلالها الخلايا الليمفاوية والخلايا البلعمية أحادية النوى والخلايا الحبيبية بقتل الخلايا المستهدفة. ويعد هذا التفاعل مهماً في هدم الخلايا التي تصبح مصابة داخلياً intracellular بالفيروسات أو الأحياء الدقيقة والتي لا تكون قادرة على التخلص منها.

#### السمية الخلوية التي تتوسطها الخلية تي T cell-mediated cytotoxicity

وتشتمل على التعرف على شذرات المستضد المرتبط مع جزئيات المتوافق النسيجي الأعظم الفئة الأولى وعادة ما يكون على سطح الخلية المستهدفة ويتأثر بالخلايا CD8<sup>+</sup>Tc. وتوجه الخلية المهاجمة حبيباتها نحو الهدف وتطلق المحتويات بما في ذلك البيروفورين perforin والإنزيمات الحبيبية granzymes عند الروابط ما بين الخلايا. كذلك إن السابتوكينات مثل السم الليمفاوي أو المشارك CD95 على المستهدف قد تسبب نفوق الخلية. والدور النسبي لكل عنصر يعتمد على نوع سمية الخلية المعنية. ويحدث نفوق الخلية المستهدفة من خلال التتهتكات (التآكل).

#### فاس (سي دي ٩٥) و سي دي ١٧٨ CD178 و Fas (CD95)

إن Fas عبارة عن الجزيء المنتمي إلى فئة مستقبلية عامل النخر التورمي TNF-R الموجود في العديد من أنواع الخلية. ويربط CD95 بواسطة مستقبلها على الخلايا تي و CD178 يحفز نفوق الخلية المستهدفة و Fas لها مسار "نفوق" داخل سايتوبلازمي intracytoplasmic يحدث على المستقبلات الأخرى التي لها علاقة ببقاء أو نفوق الخلية.

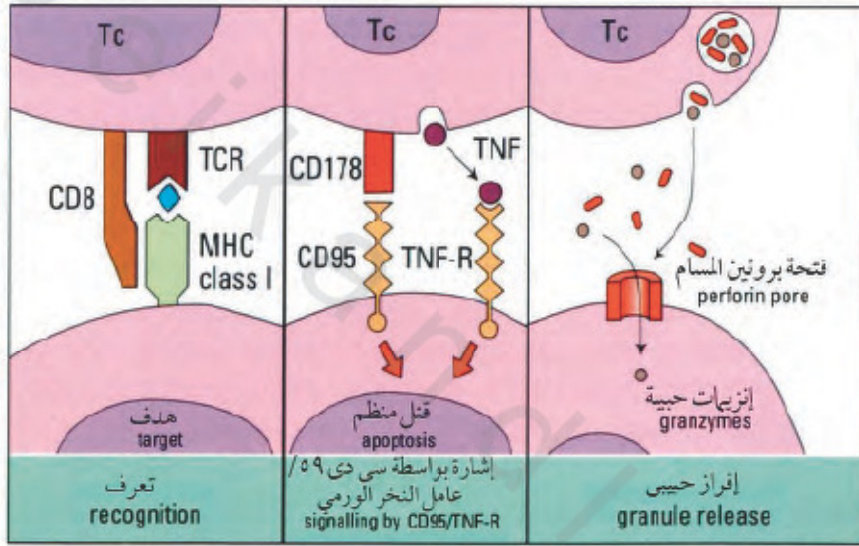
#### بروتين المسام Peforin

عبارة عن الجزيء المكون للمسام pore-forming المرتبط بالمكمل C9 الذي يتكثف polymerizes على غشاء الخلية المستهدفة لتشكيل القنوات.



### الإنزيمات الحبيبية Granzymes

عبارة عن الإنزيمات المحللة للبروتين الموجوده في حبيبات الخلايا تي T السامة التي قد تدخل الخلايا المستهدفة عن طريق مسامات البيروفورن لتنشيط الإنزيمات المشاركة في عملية انهدام دنا DNA وتهتك الخلية.



الشكل رقم (٣, ٢٣). آليات السمية الخلوية الوسيطة بالخلية تي .

### كاسبيزز Caspases

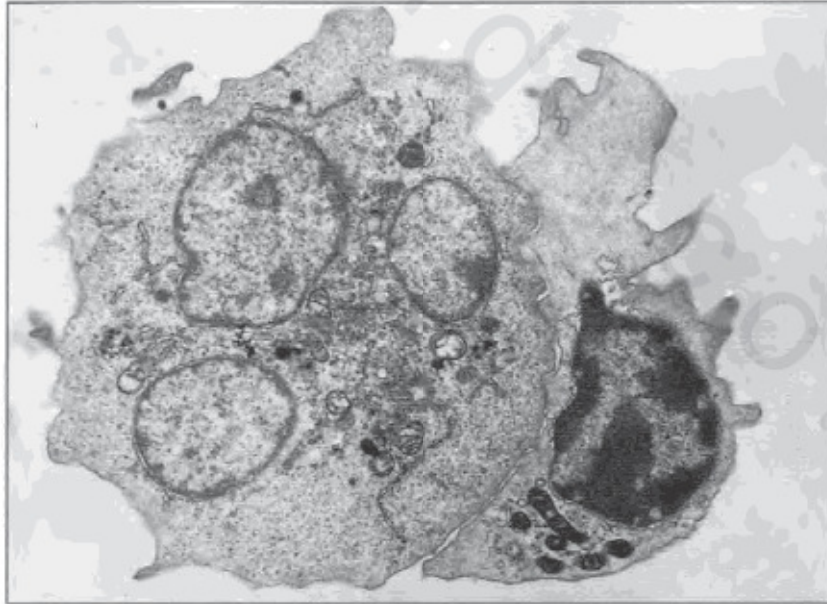
عبارة عن مجموعة الأنزيمات الأولية proenzymes التي تصبح منشطة من خلال الانقسام إلى وحدتين أو ثلاث. ولها مجموعة واسعة من الآثار داخل الخلية مؤثرة على عملية التحكم بدورة الخلية وتماسك الدنا DNA والإصلاح والتهتكات. كذلك إن اتحاد Fas (CD95) بواسطة CD178 أو المستقبلة TNF الفئة الأولى (TNFR-1, CD120a) بواسطة عامل النخر التورمي ألفا TNF-α أو السم الليمفاوي ستؤدي بالبروتينات المكيفة adapter للاتحاد مع البروتين الخلوي الداخلي للمستقبلات وتقود إلى تحفيز

الكاسباز 8 Caspases 8. وهذا الإنزيم المنشط عبارة عن الرابط الأساس في مسارات الإشارة مؤدياً إلى التهتكات. وقد وجد في الخلايا المأخوذة من أحد الفئران الذي يفتقد إلى Caspase 8 بأنه غير معرض للسمية الخلوية من خلال الآليات المذكورة أعلاه. كما أن Caspase 8 تحفز عدداً من الكاسباز الأخرى.

السمية الخلوية التي تتوسطها = الخلية المعتمدة على الجسم المضاد

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)

تشتمل على التعرف على الخلايا المستهدفة المغلفة بالجسم المضاد. وقد يتأثر هذا بالخلايا الليمفاوية الحبيبية الكبيرة LGL والبلعميات الكبيرة أو الخلايا الحبيبية مستخدمة في ذلك مستقبلات  $Fc\gamma$  الخاصة بها. وتتوقف آلية إلحاق الضرر السمي الخلوي على الخلية المؤثرة effector cell : فالبلعميات تطلق الأنزيمات ووسائط الأوكسجين النشطة في حين أن الخلايا الليمفاوية الحبيبية الكبيرة LGL تستخدم البروفورينات والسايوكينات.



الشكل رقم (٣, ٢٤). الخلية K (يمين) المشتملة على الخلية المستهدفة (يسار) بأذن من مستر بي. بنفولد.

### السمية الخلوية التي تتوسطها الخلية القاتلة الطبيعية NK

#### NK cell-mediated cytotoxicity

يتوسطها الخلايا الليمفاوية الحبيبية الكبيرة. وتقوم بقتل الخلايا المستهدفة التي لا تقدر على إنتاج جزئيات MHC الفئة الأولى أو إنتاج MHC الفئة الأولى المتباينة وراثياً allogeneic. ومن ثم فإنها توفر خط الدفاع ضد الفيروسات التي تحاول تجنب الدور المناعي من خلال خفض عملية تنظيم إنتاج MHC. كما أن آليات السمية الخلوية تشبه تلك المستخدمة لدى الخلايا تي السامة للخلايا مع المكونات الحبيبية (البيرفورين والإنزيمات الحبيبية perforin and granzymes) كعنصر مهم.

السمية الخلوية التي تتوسطها الخلايا البيضاء الأليفة للأيوسين

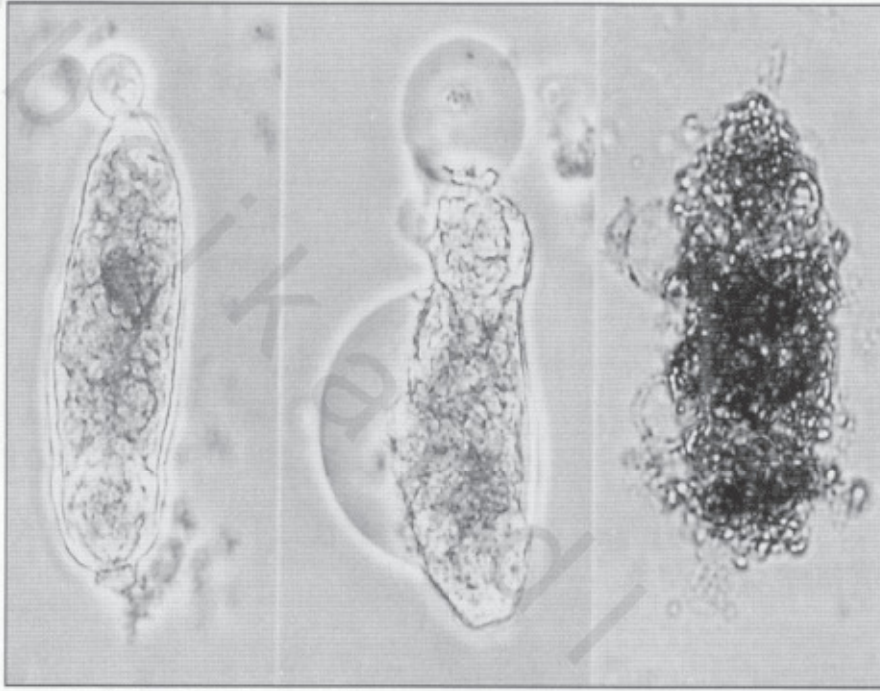
#### Eosinophil-mediated cytotoxicity

الخلايا البيضاء الأليفة للإيوسين عبارة عن البلعمية الأضعف والأقل فاعلية من الخلايا البيضاء المتعادلة والبلعميات الكبيرة في عملية تحطيم مسببات المرض المبلعمة. ولكنها قادرة على إحداث الإخراج الخلوي exocytose لمحتوياتها الحبيبية مطلقة العوامل الأكثر فاعلية في إحراق الهدم لبعض الطفيليات الكبيرة. وتتعرف الخلايا البيضاء الأليفة للإيوسين على أهدافها عن طريق الجسم المضاد المرتبط معها بما في ذلك IgE الذي يتحد معها بواسطة FcεR11. وتستحث عملية فقد الحبيبات عن طريق ربط FcγR11 أو FcεR11. كما أنها تحفز في المعمل عن طريقة السيتوكينات بما في ذلك IL-5، TNF، IFN-β و PAF. وتشتمل المحتويات الحبيبية للخلايا البيضاء الأليفة للإيوسين على الفوسفاتيز phosphatases، أريل سلفاتيز aryl sulphatase وهستامينيز histaminases إضافة لتلك المدونة أدناه.

#### البروتين القاعدي الأساسي (MBP) major basic protein

عبارة عن البروتين الكاتيوني ذي الشحنة العالية الذي يكون عنصراً أساسياً من اللب البلوري لحبيبات الخلايا البيضاء الأليفة للإيوسين. وتكون ذائبة قبل الإفراز

وتستطيع إلحاق الضرر بالطفيليات. ويوضح الشكل رقم (٣,٢٥) الضرر المستفحل بيرقات الديدان المفلطحة schistosomule المحضنة في MBP.



الشكل رقم (٣,٢٥). أثر البروتين القاعدي الأساسي على يرقة الديدان المفلطحة. صورة من الدكتور ماك لارين والدكتور جانيس تافرين.

البروتين الكاتيوني للخلايا البيضاء الأليفة للإيوسين

**Eosinophil cationic protein (ECP)**

عبارة عن الإنزيم المحلل للحمض النووي الريبوزي ribonuclease العالي القاعدية المحتوي على عنصر الزنك والذي يترابط بقوة مع الأسطح سالبة الشحنة. وهو نشط خاصة في هدم بنية الديدان المفلطحة.

### إنزيم فوق الأوكسيد للخلايا البيضاء الأليفة للإيوسين Eosinophil peroxidase

عبارة عن نوع مميز من إنزيم فوق الأوكسيد النخاعي الذي يتم إنتاجه بواسطة الخلايا البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة والبلعميات ولكنها تقوم بدور مشابه في توليد تحت الهاليت السمي hypohalites.

### الالتهاب Inflammation

عبارة عن تجاوب الأنسجة مع الإصابة مع دورها في جلب أو استحضار الجزيئات المصلية serum وخلايا الجهاز المناعي لموقع الإصابة والالتهابات. وتتكون الاستجابة من العناصر الثلاثة الآتية:

- زيادة في توريد الدم لموضع الإصابة.
- زيادة في النفاذية الشعرية للمنطقة المصابة.
- ارتحال الخلايا من الأوعية الدموية إلى الأنسجة.

إن عملية الالتهاب عبارة عن عملية منظمة يتخللها ظهور جزيئات الالتصاق الخلوية الداخلية على الطلائية المبطنة endothelia ، ويطلق العديد من الوسائط بواسطة خلايا الأنسجة وكريات الدم البيضاء. ويعد النظام الإنزيمي البلازمي تحديداً مصدراً مهماً للوسائط الالتهابية. ويدخل ضمن هذه الأنظمة المكملات، تجلط الدم، الليفين plasmin والكينين kinin. كذلك الوسائط النشطة تلك التي تطلقها الخلايا الكبيرة والكريات القاعدية والصفائح الدموية وكذلك الإيكوسينويدات eicosanoids المفردة من قبل العديد من الخلايا على المواقع المتهبة. وعادة إن الكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة هي أول الخلايا التي تظهر على المواقع المتهبة الحادة يتبعها البلعميات الكبيرة والخلايا الليمفاوية إن وجد هنالك تحدٍ مناعي.



### موسعة الأوعية Vasodilation

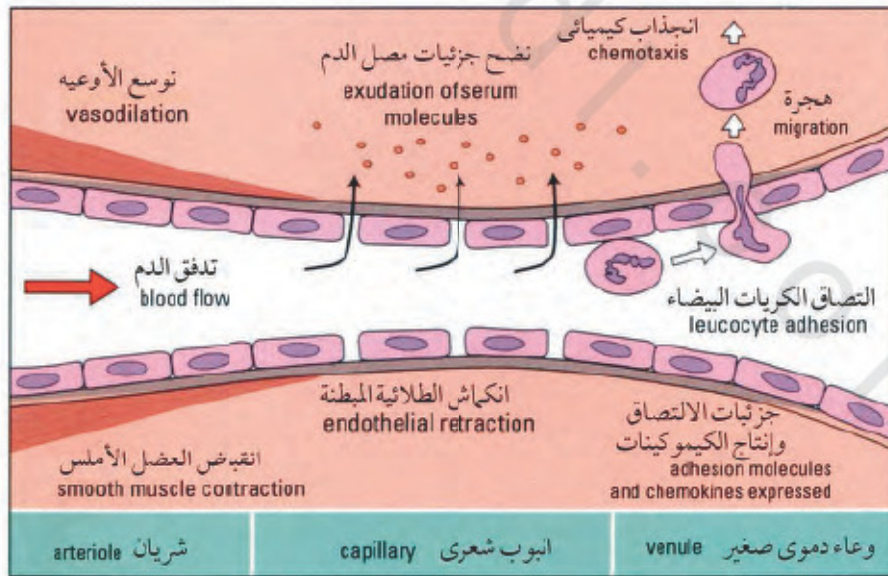
عبارة عن توسع الأوعية الدموية الموضعية بسبب حركات الوسيطات مثل الهستامين على العضل الأملس لجدار الأوعية مما يسمح بزيادة تدفق الدم.

### الرشاحة/ النضاحة Transudate/Exudate

طبيعياً فالجزئيات الصغيرة فقط هي التي تمر بحرية عبر الجدار الشعري. ويسمى السائل الذي يمر من خلالها بالرشاحة transudate. وإن حدث الالتهاب فإن الخلايا الطلائية سوف تقوم بالتفاعل جاعلة الجزئيات الكبيرة تمر كذلك. وهذا السائل الغني بالخلايا هو نضاحة الالتهاب inflammatory exudate.

### وسائط الالتهاب Mediators of inflammation

تشتمل هذه على النظام الإنزيمي البلازمي وخلايا جهاز المناعة ونواتج مسببات الأمراض ذاتها. والوسائط الرئيسة مدونة بالشكل رقم (٢٧، ٣).



الشكل رقم (٢٦، ٣). عناصر ومكونات الالتهاب.

## الكينينات Kinins

عبارة عن الوسائط المولدة بعد إصابة وجرح الأنسجة ، في حين أن البراديكينين bradykinin يولد من خلال تفاعلات النظام الإنزيمي البلازمي بفعل حركة ونشاط الكاليكرين kallikrein على الكينون جين ذي الوزن الجزئي العالي. في حين يتكون ليسيل براديكينين lysyl bradykinin بفعل نشاط كالكيرين النسيجي على الكينون جين ذي الوزن الجزئي المنخفض. وتعد وسائط وعائية استثنائية نشطة جداً.

| العمل                                    | المنشأ  | الوسيط  |
|--|---|---|
| زيادة النفاذية الوعائية                  | الخلايا البدينة   | الهستامين   |
| انقباض العضلات الملساء                   | الخلايا القاعدية  |   |
| الاستجابة الكيميائية                     |   |   |
| زيادة النفاذية الوعائية                  | الصفائح الدموية   | 5-hydroxy-tryptamine  |
| انقباض العضلات الملساء                   | الخلايا البدينة (القوارض)                               | = (5HT) سيروتونين   |
| يتحرر الوسيط من الصفائح                  | الخلايا القاعدية  | العامل المنشط للصفائح   |
| زيادة النفاذية الوعائية                  | الخلايا المتعادلة                                       | (PAV)   |
| انقباض العضلات الملساء                   | البلعمية الكبيرة  |   |
| تنشيط الخلايا المتعادلة                  |   |   |
| الانجذاب الكيميائي لكل من :<br>النيروفيل | خلايا عديدة تشمل<br>الخلايا الطلائية الداخلية ، الخلايا | الكيموكينات ( أمثلة )<br>IL-8 (CXCLB)<br>IP-10 (CXCL 10)<br>MCP-1 (CCL 2)<br>MIP-1 $\alpha$ (CCL 3)<br>RANTES (CCL 5)<br>cotaxin (CCL 11) |
| خلايا T (T cells)                        | البدينة ، كرات الدم البيضاء ،<br>و خلايا الأنسجة        |   |
| الخلايا البلعمية المحببة                 |   |   |
| الخلايا البلعمية الليمفية                |   |   |
| محببات لإيوسين                           |   |   |

الشكل رقم (٣,٢٧). وسائط الالتهاب الحاد .

| العمل   | المنشأ                    | الوسيط                                      |
|---|---------------------------|---|
| إطلاق حبيبات الخلايا البدنية<br>انقباض العضلات الملساء.   | المكمل C3                 | C3a   |
| إطلاق حبيبات الخلايا البدنية<br>الانجذاب الكيميائي لكل من<br>الخلايا المتعادلة والخلايا<br>البلعمية، تنشيط المتعادلة،<br>انقباض العضلات الملساء،<br>زيادة النفاذية الشعرية. | المكمل C5                 | C5a   |
| زيادة النفاذية الشعرية<br>انقباض العضلات الملساء<br>زيادة ألم اتساع الأوعية.  | براديكينين                | براديكينين                                  |
| الانجذاب الكيميائي لكل من<br>الخلايا المتعادلة والخلايا<br>البلعمية، زيادة النفاذية<br>الوعائية.  | نظام التجلط               | البيبتيدات الليفية ونواتج<br>تكسير الفيبرين |
| اتساع الأوعية، يحسن زيادة<br>النفاذية الوعائية الناتجة بواسطة<br>الهستامين والبراديكينين.   | مسار إنزيم الأكسدة الحلقي | بروستجلاندين E2<br>(PGE2)                   |
| الانجذاب الكيميائي<br>للنيتروفيلات، التأخر مع<br>PGE2 لزيادة النفاذية الوعائية.   | مسار أكسدة الدهون         | ليكوترايين B4<br>(LTB4)                     |
| انقباض العضلات الملساء،<br>زيادة النفاذية الوعائية.   | مسار أكسدة الدهون         | ليكوترايين D4<br>(LTD4)                     |

تابع الشكل رقم (٢٧، ٣). وسائط الالتهاب الحاد .

### الإيكوسانويدات Eicosanoids

عبارة عن الوسائط المتكونة عن حامض الأرشيدونيك arachidonic الذي تفرزه الأغشية بفعل نشاط إنزيم الفسفوليبيز أي ٢ phospholipase A2. ويتحول الحامض

الأرشيديونيك إلى الإيكوسانويدات بواسطة الخلايا البدينة والخلايا البلعمية عبر مسارين رئيسيين.

الجلانيدات البروستاتية والثرومبو كسانز

### Prostaglandins (PG) and (TX) Thromboxanes

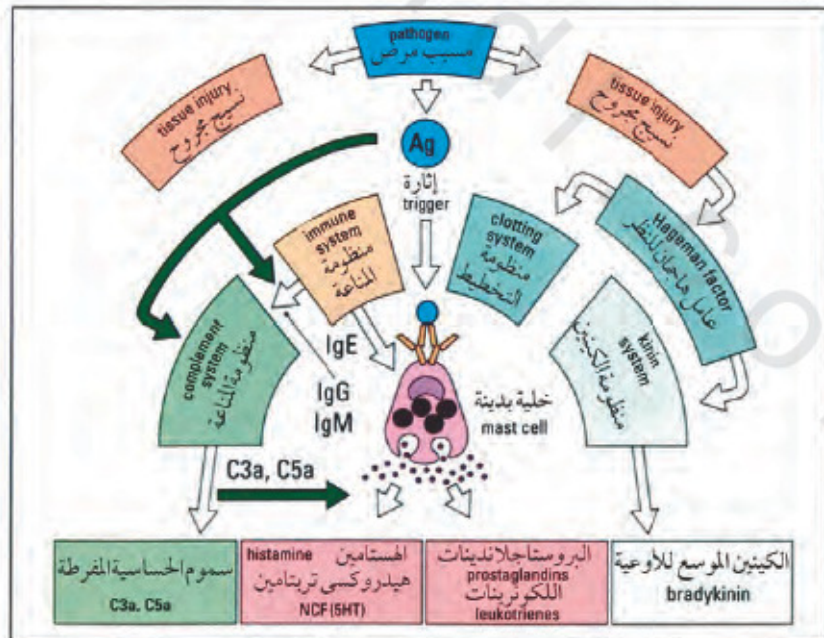
تنتج هذه بفعل نشاط الإنزيم الأوكسجيني الحلقي على حامض الأرشيديونك. ولها آثار التهابية أولية مختلفة وتكون عادة مؤازرة مع الوسائط الأخرى.

### Leukotrienes (LT)

تنتج هذه بواسطة مسار إنزيم الأوكسجين الدهني الذي يولد وسائط الالتهاب الحاد والعوامل المهمة في المرحلة الأخيرة من الحساسية المفرطة النوع الأول.

### Formyl-methionyl (f-MET) peptides

بيبتيدات الفورمال ميثانويل عبارة عن نواتج بكتيرية ذات تنظيم كيميائي عالٍ للكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة مثل (fMLP).



الشكل رقم (٢٨، ٣). نظم أنزيم البلازما.

### آليات ارتحال الخلية Mechanisms Of Cell Migration

يتم التحكم في ارتحال الكريات البيضاء بواسطة الجزيئات المنتجة على سطح الطلائية المبطنة الوعائية والتي تتفاعل مع جزيئات الالتصاق التكميلية الظاهرة على مجموعات متنوعة من الكريات البيضاء. وتحدث عملية ارتحال معظم الكريات البيضاء عبر الأوعية الدموية الصغيرة. وهناك العديد من أنماط ارتحال الخلية جرى تمييزها بما في ذلك:

- حركة الخلايا الليمفاوية في الأنسجة الليمفاوية الثانوية.
  - ارتحال الخلايا الليمفاوية المحفزة لمواقع الالتهابات.
  - ارتحال الكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة للأنسجة أثناء التجاوب المناعي الحاد وارتحال الخلايا الأحادية النوى إلى مواقع الالتهاب المزمنة.
- ويتحدد نمط كل ارتحال من خلال مجموعات معينة من الكيموكينات وجزيئات الالتصاق. وهناك ثلاثة مراحل في الالتصاق السابق للارتحال عبر الأغشية الطلائية المبطنة.

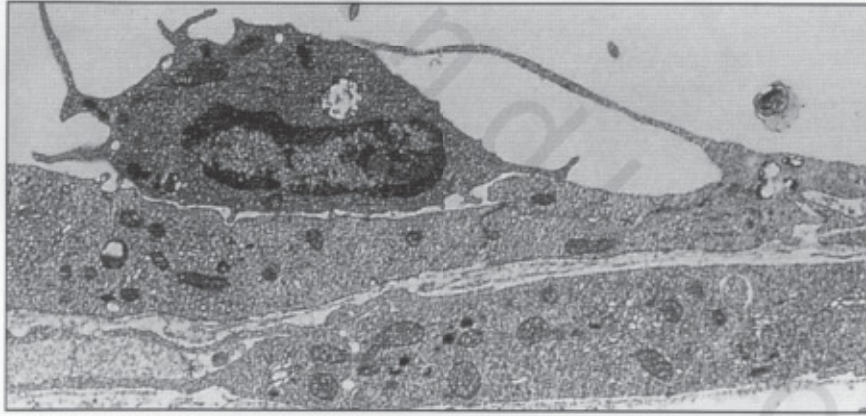
١- الإبطاء والدرجة Slowing and rolling: إن معظم ارتحال الخلايا أو الكريات البيضاء تحدث عبر الأوردة الصغيرة بسبب أن قوى الشد على الخلايا الدائرية أقل ولأن جزيئات الالتصاق تكون منتجة انتقائياً. في حين يحدث الإبطاء الأولي أساساً من خلال السليكتينات (e.g. E-selectin) على الطلائية المبطنة endothelium المترابطة تفاعلياً مع الكربوهيدرات على الكريات البيضاء.

٢- الإثارة Triggering: قد تتعرض الكريات البيضاء المتباطئة للإثارة من الكيموكينات التي تطلق في النسيج أو المخلفة من الطلائية المبطنة والمترابطة مع سطح الخلية الطلائية المبطنة. وبمرور الوقت تندمج إشارة الكيموكينات، فالخلايا المتدرجة



يبطء لها مدة أطول في التجاوب وتتلقى الإشارة الكافية للحث على الارتحال. فالإشارة تحفز مولدات الالتصاق المطلوبة للالتصاق القوي بالطلائعية المبطنة.

٣- الالتصاق Adhesion: سوف تزداد دائرة ألفة وسائط الالتصاق للكريات البيضاء (مثل LFA-1) على الخلايا المنشطة. وسيساعد هذا على الاتحاد مع جزيئات التصاق الخلية (مثل ICAM-1) المستحثة على الطلائية المبطنة بفعل سيتوكين الخلية الملتهبة. وسوف تلتصق وسائط الالتصاق و CAM بالهيكل الخلوي لأي خلية حيث يساعد هذا الكريات البيضاء على سحب ذاتها عبر الطلائية المبطنة. والشكل رقم (٣، ٢٩) يبين الخلايا الليمفاوية الملتصقة بالطلائية المبطنة الدماغية في حالة التهاب الدماغ والنخاع الشوكي.

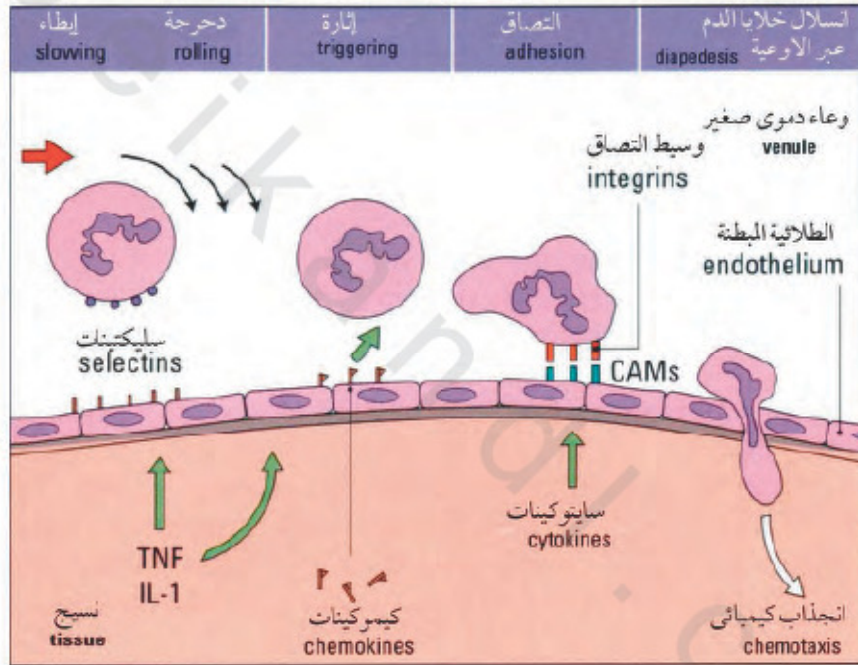


الشكل رقم (٣، ٢٩). الخلايا الليمفاوية الملتصقة بالطلائية المبطنة CNS.

#### انسلاخ خلايا الدم عبر الأوعية Diapedesis

عبارة عن العملية التي يتم من خلالها ارتحال الخلايا عبر الطلائية المبطنة ومن ثم للأنسجة وتمدد الخلايا الملتصقة أقداماً كاذبة للتقاطعات ما بين الخلايا الطلائية المبطنة قبل أن يتم عصرها وحشرها خلال فجوة. أما في الأنسجة حيث للطلائية المبطنة

ارتحال متواصل محكم للتقاطعات ويحدث قريبا من التقاطعات ولكن دون أن يشقها لنصفين. وسوف تذيب الإنزيمات المفرزة بواسطة الخلايا المرتحلة الغشاء السفلى. ولربما سيحدث عندها حشد مجموعة جزيئات الالتصاق كي يعطى المجال للخلايا كي تتحد مع الخلايا في النسيج وعناصر الشبكة الخلوية الخارجية.



الشكل رقم (٣,٣٠). خطوات ارتحال الكريات البيضاء للأنسجة.

### الانجذاب الكيميائي Chemotaxis

عبارة عن حركة الخلايا الموجهة تجاوبا مع الوسيط الالتهابي حيث إن الخلايا تكون ذات حساسية بدرجة مرتفعة وترتحل تبعاً للتركيزات المتدرجة من الجزيئات مثل IL-8 و Phe (fMIP)، Leu، fMet، C5a. وكل هذه سوف تثير الخلايا الموجودة على الطلائية المبطنة.

### الكيموكينات Chemokinesis

عبارة عن حركة الخلايا التي تزداد عشوائياً (أي دون اتجاه) بسبب وسائط الالتهاب (مثل الهستامين).

### جزيئات الالتصاق Adhesion molecules

تقع هذه الجزيئات في مجموعات تركيبية مختلفة عديدة. بعضها ينتج بشكل جوهري بواسطة الخلايا (مثل CR3 على الخلايا أحادية النواة) في حين قد يستحث البعض الآخر بفعل السيتوكينات أو التنشيط الخلوي. وقد تبقى بعض جزيئات الالتصاق في مستودعات داخل الخلية وقد تحرك سريعاً إلى سطح الخلية (مثل LFA-1 الموجود في أجسام الالتصاق للكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة) وهناك نوع آخر (مثل ICAM في الخلايا الطلائية المبطنة) يجب أن يتم تخليقه. والفصائل الرئيسية لجزيئات الالتصاق هي:

### السليكتينات Selectins

عبارة عن مجموعة من ثلاث جزيئات التصاق من المكونات الأساسية للاكتين المتحدة مع الكربوهيدرات في حين أن P- سليكتين و E- سليكتين المستحثة على الخلايا الطلائية المبطنة تساعد في إبطاء ارتحال الكريات البيضاء قبل الالتصاق، علماً بأن I- سليكتين ينتج على الخلايا الليمفاوية والكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة. أما على الخلايا الليمفاوية فإنها تساهم في الاتحاد مع الأوعية الصغيرة للطلائية المبطنة في الأنسجة الليمفاوية المخاطية.

### بيكام PECAM (CD31)

تنتج على الخلايا الطلائية المبطنة وبعض تجمعات الخلايا البيضاء، وقد تتعرض للالتصاق الخلايا الدموية التي لها دورٌ في تنشيط وسائط الالتصاق الوسيطة أو قد تلعب دور الموجه أثناء عملية الارتحال.

## وسائط الالتصاق Integrins

تتكون من سلسلة ألفا  $\alpha$  وبيتا  $\beta$  التي تتموضع عرضياً بغشاء الخلية. وعادة تكون السلسلة  $\alpha$  فريدة وخاصة بكل جزيء، في حين أن السلسلة بيتا  $\beta$  قد تتشابه في جزيئات عديدة. ويتوقف الالتصاق على الكاتيونات ثنائية التكافؤ، فعندما يتحد الماغنسيوم  $Mg^{2+}$  فإن الجزيئات تأخذ شكل ألفا مرتفع. وتتحد وسائط الالتصاق عادة في أكثر من موقع واحد مع اللاقط حيث يقوم بالتعرف على جزيئات مختلفة. والعديد من وسائط الالتصاق تقوم بربط التتابعات المستهدفة مثل Arg-Gly-Asp (RGD) في الجزيء اللاقط.

## وسائط الالتصاق للكريات البيضاء Leucocyte integrins

عبارة عن عائلة من ثلاث جزيئات تتشاطر السلسلة  $\beta$  (CD18)؛ وتشتمل أيضاً على  $\alpha$  LFA-1 (CD11a/CD18) الضرورية في عملية ارتحال الكريات الليمفاوية عبر الخلايا الطلائية المبطنة - و CR3 (CD11b/CD18) المنتجة على كافة الخلايا البلعمية أحادية النوى  $\alpha$  التي تتحد مع ICAM-1 على الخلايا الطلائية المبطنة في مواقع الالتهاب. وتنتج CR4 (CD11c/CD18) على الخلايا البلعمية الكبيرة للنسيج.

## وسائط الالتصاق الوسيطة المتأخرة جداً VLA (very late integrins)

عبارة عن مسمى عائلة وسيط الالتصاق بيتا  $\beta_1$  التي تشتمل على عدد اثنين جزيء تظهر متأخرة على الخلايا T المنشطة وقد يكون لها دورٌ في عملية الاتحاد مع الشبكة الخلوية الخارجية. ويستخدم الـ VLA-4 الذي يتحد مع VCAM-1 من قبل الخلايا الليمفاوية المرتحلة إلى بعض مواقع الالتهاب وخاصة البشرة.

## CAMs-ICAM-1 ICAM-2 VCAM-1 and MAdCAM-1

تنتمي إلى العائلة العليا لجين الجلوبيولين المناعي Ig ذات الجين العملاق. وتستحث كلا من ICAM1 و VCAM-1 على الخلايا الطلائية المبطنة بواسطة IL-1، TNF و IFN- $\gamma$  على مواقع الالتهاب وتتحد مع وسائط الالتصاق وتتوسط الالتصاق والارتحال. وتنتج بنائياً ICAM-2 على الخلايا الطلائية المبطنة ويعتقد بأن لها دوراً في التحكم على مستوى القاعدة لحركة الخلايا في النسيج. كما أن MAdCAM-1، اللاقط

المخاطي الأدريسين (mucosal addressin)، يربط كلا من L - سليكتين ووسائط الالتصاق. ويتحكم في الارتحال للأنسجة الليمفاوية المخاطية.

سي دي ٤٤ (بي جي بي) CD44(Pgp)

عبارة عن جزيء منتشر انتشاراً واسعاً ويوجد أيضاً على الكريات البيضاء وله دور في ارتحال ومرور الخلايا الطلائية المبطنة. وعلى ما يبدو أنه يعمل على توجيه الأرجل الكاذبة لأجل التفاعل مع بروتينات الشبكة الخلوية الخارجية.

| الجزيء    | التركيب                               | الموضع  | اللائقظ/ اللواقظ               | الوظيفة   |
|-----------|---------------------------------------|---|--------------------------------|---|
| سليكتين-P | سليكتين                               | الطلائية المبطنة،<br>الخلايا المتعادلة،<br>الصفائح. | sLeX = sialyl<br>Lewis X       | الالتهابات الحادة، إلتصاق<br>الخلايا المتعادلة، وقف<br>الزيف                          |
| سليكتين-E | سليكتين                               | الطلائية المبطنة                                    | Sialyl Lewis X<br>(e.g CD15)   | تبطئ كرات الدم البيضاء  |
| سليكتين-L | سليكتين                               | الخلايا الليمفاوية،<br>الخلايا المتعادلة            | Sialyl Lewis X                 | تبطئ ارتباط الوريدات<br>الطلائية المبطنة الكثيفة                                      |
| ICAM-1    | عائلة الجلوبيولين المناعي<br>Ig       | الطلائية المبطنة<br>(للمسح).                        | LFA-1, CR3, CR4                | الالتصاق والمجرة  |
| ICAM-2    | عائلة الجلوبيولين المناعي<br>Ig       | الطلائية المبطنة                                    | LFA-1                          | الالتصاق والمجرة  |
| VCAM-1    | عائلة الجلوبيولين المناعي<br>Ig       | الطلائية المبطنة<br>(للمسح).                        | VLA-4, LPAM                    | الالتصاق  |
| MAdCAM-1  | عائلة Ig المتفاعلة مع<br>حمض السياليك | الطلائية المبطنة<br>الليمفاوية                      | IPAM, L-selectin               | توجيه الخلايا الليمفية  |
| PECAM     | عائلة Ig                              | الطلائية المبطنة                                    | PECAM                          | تنشيط الالتصاق وتوجيه<br>المجرة   |
| LFA-1     | وسيط الالتصاق $\alpha_2\beta_2$       | الكريات الليمفاوية<br>الخلايا البيضاء               | ?<br>ICAM-1,<br>ICAM2, CR3     | المجرة  |
| CR3       | وسيط الالتصاق $\alpha_2\beta_2$       | الخلايا البلعمية                                    | ICAM-1, -2, C3bi               | المجرة  |
| CR4       | وسيط الالتصاق $\alpha_2\beta_2$       | الخلايا البلعمية                                    | فيرونيكتين<br>ICAM-1, -2, C3bi | تول المركب المناعي<br>الالتصاق  |
| VLA-4     | وسيط الالتصاق $\alpha_2\beta_2$       | الخلايا الليمفاوية                                  | VCAM-1, LPAM<br>فيرونيكتين     | تول المركب المناعي<br>الالتصاق بمواضع الالتهاب<br>ووريدات الطلائية المبطنة<br>الكثيفة |

الشكل رقم (٣، ٣١). جزيئات الالتصاق لارتحال الكريات البيضاء.



| الوظيفة                     | اللاقط / اللواقط | الموضع                               | التركيب   | الجزء    |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------------|---|----------|
| الفتحة للأوعية الليمفية     | MAAdCAM-1        | الخلايا الليمفاوية                   | وسيط الالتصاق<br>$\alpha\beta_2$                        | LPAM     |
| التحكم بالالتصاق            | L- سيليكيتين     | الوريدات الطلائية<br>المبطنة الكيفية | البروتينات السكرية<br>المرتبطة بحمض<br>السياليك (ذاتية) | GlyCAM-1 |
| تباطؤ في الالتهاب الحاد     | P- سيليكيتين     | الخلايا المتعادلة                    | البروتينات السكرية<br>المرتبطة بحمض<br>السياليك         | PSGL-1   |
| هجرة الخلايا الليمفية للصلد | E- سيليكيتين     | الخلايا الليمفاوية                   | البروتين السكري   | CLA      |
| توجيه الخلايا الليمفية      | L- سيليكيتين     | الوريدات الطلائية<br>المبطنة الكيفية | البروتينات السكرية<br>المرتبطة بحمض<br>السياليك         | VAP-1    |
| توجيه الخلايا الليمفية      | L- سيليكيتين     | الوريدات الطلائية<br>المبطنة الكيفية | البروتينات السكرية<br>المرتبطة بحمض<br>السياليك         | PNAd     |

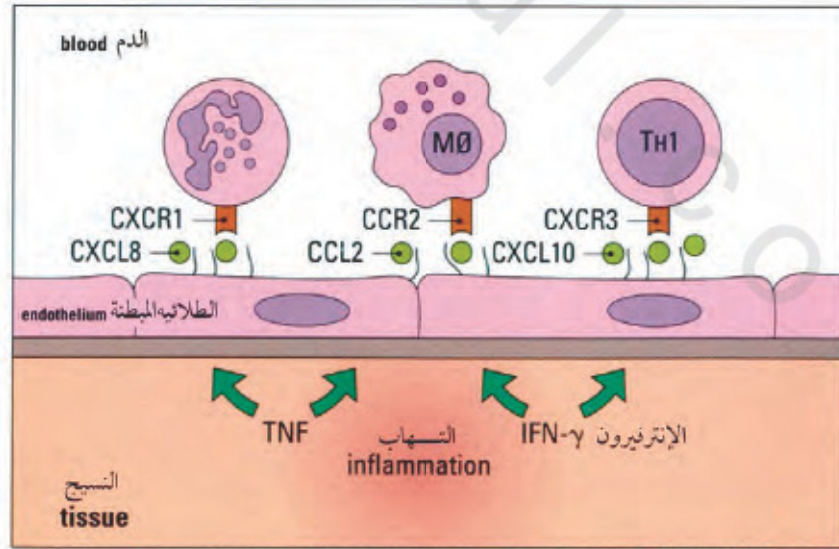
تابع الشكل رقم (٣١، ٣). جزئيات الالتصاق لارتحال الكريات البيضاء.

### الكيموكينات ومستقبلاتها Chemokines And Chemokine Receptors

#### الكيموكينات Chemokines

عبارة عن مجموعة كبيرة من السائتوكينات الخلوية المشغلة للانجذاب الكيميائي chemotaxis وتنشط مجموعة واسعة من الخلايا بما في ذلك العديد من تجمعات الكريات البيضاء. وتقسم إلى أربع مجموعات على أساس تركيبها مثل  $\alpha(CXC)$ ,  $\gamma(C)$   $\beta(CC)$  و  $\delta(CX3C)$ ، وتشير الرموز المرتبطة بالتسمية بعدد وترتيب بقايا الحمض الأميني السيستين cysteine (C). وفي الأصل قد أعطيت أسماء وصفية مثل بروتينات البلعمية الكبيرة الكيموتكتكية (MCP). ولكن تم تعليق تلك الأسماء لوجود نظام موحد حيث أطلق من خلاله على الكيموكينات  $\alpha$  مسميات  $CXCL1$ ،  $CXCL2$ ... إلخ. أما المركبات الكيميائية  $\beta$  فإنها  $CCL1$  و  $CCL2$ ... إلخ. فمثلا أصبح يطلق الآن على MCP-1 المسمى  $CCL2$ . وتتخلق بعض الكيموكينات في مواقع الالتهاب وتتحكم في هجرة العديد من تجمعات الكريات البيضاء المختلفة عبر الخلايا الطلائية المبطنة وإلى الأنسجة الملتهبة.

وتصنع الكيموكينات الأخرى بنائياً وتتحكم في الحركة العادية للخلايا ما بين الأنسجة الليمفاوية وما بين مناطق هذه الأنسجة كتلك ما بين المراكز الالتهابية وقشرة العقد الليمفاوية. ويبين الشكل رقم (٣,٣٢) كيفية تحكم الكيموكينات بارتحال تجمعات مختلفة من كريات الدم البيضاء لموقع الالتهاب. فسابتوكينات الالتهاب المفرزة في النسيج بما في ذلك عامل النخر التورمي TNF و الإنترفيرون جاما (IFN- $\gamma$ ) تستحث عملية تخلق الكيموكينات بواسطة الخلايا الطلائية المبطنة موضعياً بما في ذلك CXCL8(IL-8) التي تقوم بدورها على CCL2(MCP-1) ، CXCR1 التي لها دورٌ على CCR2 و CXCL10 (بروتين الالتهاب ١٠ IP10) الذي يؤثر على CXCR3. وتتوقف نوعية الكيموكينات المنتجة على النسيج ونوع الالتهاب أو التجاوب المناعي الحاصل. ولكل تجمع من الكريات البيضاء مجموعة مختلفة من مستقبلات الكيموكينات ومن ثم فإن الخلايا التي تدخل لمنطقة الالتهاب تكون مختلفة وتتوقف على الكيموكينات المنتجة على الخلايا الطلائية المبطنة.



الشكل رقم (٣,٣٢). مفعول الكيموكينات على مواقع الالتهاب.

### مستقبلات الكيموكينات Chemokine receptors

لقد سميت طبقا لعائلة الكيموكينات المنتمية لها، منها مثلا الكيموكينات ألفا  $\alpha$  المرتبطة مع CXCR1، CXCR2 إلخ. وتتحد معظم الكيموكينات مع العديد من المستقبلات المتنوعة للكيموكينات وتتعرف معظم المستقبلات على العديد من الكيموكينات المختلفة. أضف لذلك إن الخلايا تقوم عادة بإنتاج العديد من مستقبلات الكيموكينات. ومن ثم تتجاوب مع مجموعة واسعة من الكيموكينات. معظم خلايا الجسم تنتج بعض مستقبلات الكيموكينات خلال مراحل أثناء عملية تطورها ويعتقد بأنها تتحكم في وضع الخلايا تي أثناء نمو الكائن الحي. وتقوم الخلايا البيضاء بتغيير مستقبلاتها حسب تمايزها وتنشيطها ويؤدي هذا بها إلى التجاوب مع إشارات الالتهاب أو وضع ذاتها في الأنسجة الليمفاوية. منها على سبيل المثال أن CCR7 توجد على الخلايا T والخلايا المتغصنة DC والخلايا B. وتنتج الكيموكينات المتحددة مع هذه المستقبلات (CCL19 و CCL21) في مناطق الخلية T من العقد الليمفاوية. ومن ثم فإن الخلايا T والخلايا المتغصنة DC تلتصق بهذه المناطق عندما تدخل في العقد الليمفاوية. وقد تلتصق الخلايا بي B مع مناطق الخلية تي T عندما تنتج CCR7 بعد استحثاث المستضد. ويبين الشكل رقم ( ٣.٣٣ ) النمط المعقد لمستقبل الكيموكينات المنتجة على الخلايا البيضاء، وهذا بصورة مبسطة لأن نسبة الإنتاج مهمة أيضا، فعلى سبيل المثال إن CXCR3 يوجد على الخلايا T ويكون تركيزه أكبر على الخلايا تي المساعدة الأولى  $T_H1$ .

| المستقبل<br>receptor | الخلية تي<br>T | الخلية بي<br>B | القاتلة الطبيعية<br>NK | إم سيتا<br>N | خلية متغصنة<br>Mφ | خلية متغصنة<br>DC |
|----------------------|----------------|----------------|------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| CXCR1                |                |                |                        | N            | +                 |                   |
| CXCR2                |                |                |                        | N. Eo.       | +                 |                   |
| CXCR3                | + TH1          | +              |                        |              | +                 |                   |
| CXCR4                | +              | +              | +                      | +            | +                 | +                 |
| CXCR5                | +              | +              |                        |              |                   |                   |
| CCR1                 | +              |                | +                      | +            | +                 | +                 |
| CCR2                 | +              | +              | +                      | +            | +                 | +                 |
| CCR3                 | + TH2          |                |                        | Eo. B.       |                   |                   |
| CCR4                 | +              |                | +                      |              | +                 | +                 |
| CCR5                 | +              | +              |                        |              |                   | +                 |
| CCR6                 | +              | +              |                        |              |                   | +                 |
| CCR7                 | +              | +              |                        |              |                   | +                 |
| CCR8                 | +              | +              |                        |              | +                 |                   |
| CCR9                 |                | +              |                        |              |                   |                   |
| XCR1                 | +              |                | +                      |              |                   |                   |
| CX3CR1               | +              |                | +                      |              | +                 |                   |

الشكل رقم (٣,٣٣). مستقبلات الكيموكينات على الخلايا البيضاء.

### المكمل Complement

عبارة عن أحد الأنظمة الإنزيمية المصلية ومن وظائفه العمل كوسيط للالتهاب ، وتهيئة الجسيمات المستضدية للبلعمة والتدمير opsonization (بما في ذلك الكائنات الحية الدقيقة) وإلحاق الضرر بأغشية مسببات الأمراض. ويتكون النظام من الجزئيات المصلية التي تحفز عن طريق المسارات الكلاسيكية أو البديلة أو مسارات اللاكتين. وقد أطلقت مسميات بالحروف الكبيرة على هذه المسارات الكلاسيكية مثلا C1, C2... إلخ أما جزئيات المسارات البديلة فقد سميت بالأحرف الكبيرة، فمثلا العامل B هو FB أو فقط B. وقد جرى ذكر عناصرها في الشكل رقم (٣,٣٤) في حين ذكرت مستقبلاتها في صفحة ١٣٥. أما عناصر المكمل فإنها تتفاعل مع بعضها البعض بحيث أن نواتج أحد التفاعلات تشكل الإنزيم للتفاعل الذي يليه. ومن ثم إن المحفز الأولي الصغير سوف

ينبه مجال النشاط. علماً بأن شذرات جزئيات المكمل الناتجة عن الانقسام النصفى قد عُبر عنها بالحرف الإنجليزي الصغير (C5b, C3a) إما الإنزيمات الحاملة فإنها تكتب مسبوقاً بالحرف الإنجليزي الصغير مثل (iC3b) في حين يشار للإنزيمات النشطة بشرطة أعلى الحروف مثل (C3b, Bb).

#### المسار الكلاسيكي The classical pathway

ينشط عادة بالمعقدات المناعية المتحدة مع العناصر الفرعية C1q للمسار C1. الذي له ستة مواقع اتحاد مع الشظية البلورية Fc، ويسبب هذا الانقسام النصفى للمسار C1r و C1s. وبعدها يقوم المسار C1s بتقسيم C4a من C4 و C2b من C2، مخلفاً C4b, 2a الذي يقسم C3.

#### المسار البديل (الحلقة المضاعفة)

**The Alternative pathway (properdin pathway of Amplification loop)**  
ينشط في حالة وجود الأسطح المناسبة أو الجزئيات الملائمة بما في ذلك النواتج الميكروبية. وتتحد C3b مع H أو B. وعادة H يتحد ويكون C3b خاملاً بواسطة I. أما في حالة وجود المنشطات فإن B يقوم بالاتحاد ومن ثم ينقسم إنزيمياً بواسطة D ليفرز Ba ويترك C3b, Bb وهو الإنزيم الذي يقوم بشطر C3 ويعطي هذا حلقة تكبير ارتجاعية لتوليد مزيد من C3b.

#### مسار اللاكتين The Lectin pathway

يحفز بربط اللاكتين الرابطة للمنان MBL (mannan-binding lectin) مع الكريوهيدرات البكتيرية ويؤدي إلى الانقسام النصفى لـ C2 و C4.

#### الإنزيمات المحولة للمكمل الثالث C3 convertases

منها C3b, Bb و C4b, 2a وتمسك به C3a من C3 لتترك C3b. ولهذا موقع ارتباط واتحاد يجعله يتحد تساهمياً مع الجزئيات القريبة والمحتوية على مجموعات  $\bar{n}OH$  أو  $\bar{n}NH_2$ . كما يتمكن C3b مع الإنزيم المحول للمكمل الثالث C3 من شطر C5.

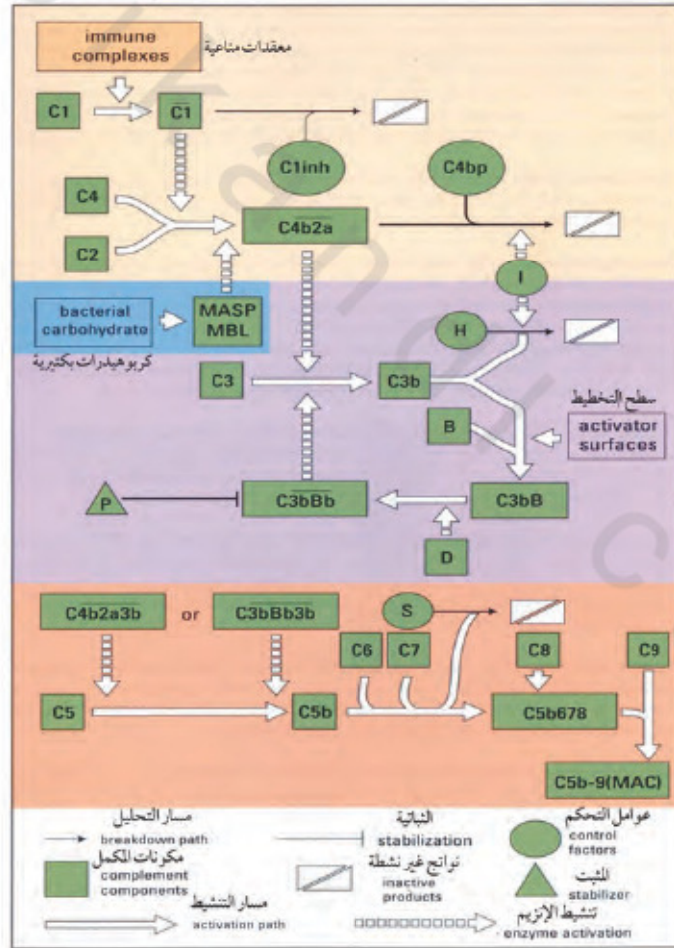


## مسار التحلل The lytic pathway

ينشط عندما تترسب C5b على الأغشية. وترتبط مع C8, C7, C6 و C9 لتكوين المعقد الذي يهاجم الغشاء.

## المعقد المهاجم للغشاء (MAC) Membrane attack complex

عبارة عن تركيبة C5b678 و المتكثف C9 الذي يؤدي إلى تقطيع غشاء الخلية المستهدفة مما يسمح بالتسريب الأسموزي من الخلية.



الشكل رقم (٣,٣٤). مسارات تفاعلات المكمل.

**تثبيت المكمل Complement fixation**

عبارة عن تنشيط المكمل يليه عملية ترسب العناصر المحفزة على المعقدات المناعية أو أغشية الخلية. وتتحد كلٌّ من C3b و C4b تساهمياً مع الجزئيات القريبة بعد الانقسام النصفى لرابطة استرات الكبريت thioester الداخلية التي تكشف مجموعة نشطة جداً قادرة على الاتحاد مع المجموعات -OH أو -NH<sub>2</sub>. ولكن سرعان ما تتحلل المجموعة المتفاعله بواسطة التحلل المائي إذا لم تتكون الرابطة وهكذا يترسب المكمل بالقرب من موقعه المنشط.

**تحلل بيستندر Bystander lysis**

عبارة عن الظاهرة التي من خلالها تكون الخلايا القريبة من دائرة موقع التنشيط للمكمل لها مكونات نشطة مترسبة عليها والتي من الممكن أن تتحلل بعد ذلك.

**سميات الحساسية المفرطة C3a و C5a Anaphylatoxins**

تنشطر من N- الطرفية لسلاسل ألفا α من المكمل الثالث C3 و الخامس C5، ويتوسط الالتهاب وذلك بإحداث التفسخ الحبيبي للخلية البدينة، التقلص للعضل الأملس والنفاذية الشعرية المتزايدة. ويعد C5a أيضاً المنظم الكيميائي chemotactic للخلايا أو الكريات البيضاء المصبوغة بالأصبغ المتعادلة والخلايا الأحادية. وبهذه الطريقة فإن هذه الببتيدات تقلل بعض تفاعلات الحساسية المفرطة ويمكن أن تفقد نشاطها بإزالة بقايا الأرجنين Arg للطرفية C- بفعل الإنزيم المصلي الكربوكسي بيتيديز carboxypeptidases.

### الكليكتينات - رابطة الليكتين - منان والكونجولوتينين

#### Collectins-Mannan-binding lectin (MBL) and Conglutinin

الكليكتينات عبارة عن مجموعة البروتينات المتكثفة polymeric المرتبطة مع الكبروهيدرات المشتملة على MBL والكونجولوتينين (المشابه تركيبياً بـ C1q) وكلاهما يؤدي إلى بدء تنشيط المكمل.

#### التحكم في تنشيط المكمل Control of complement activation

وهذا يتأثر بالاضمحلال الطبيعي لإنزيمات التحويل convertases النشطة ومفعول العديد من المثبطات وغير المنشطات inactivators المقابلة لها. كذلك إن الجزئيات المرتبطة بالغشاء تغير معدل تكسير المكمل. وتحديداً إن CR1، FH و DAF تبدأ تشغيل اضمحلال وتحلل C3b, Bb.

#### عامل إسراع التحلل (DAF, CD55) وبروتين العامل المساعد للغشاء (MCP, CD46) Decay-accelerating factor (DAF,CD55) and Membrane cofactor protein MCP, CD46

عبارة عن البروتينات الموجودة عادة على العديد من أغشية الخلية للكائنات الثديية التي تحدد نشاط المسار البديل وتجميع إنزيمات التحويل للمكمل الخامس C5.

#### العوامل المحددة للتجانس (HRF and CD59) Homologous restriction factors

عبارة عن بروتينات الغشاء التي تحدد نشاط المكمل الثامن C8 والتاسع C9 الذاتي الداخلي.

| المكون                | الوزن الجزيئي (كيلو دالتون) | التركيز في المصل ( $\mu\text{g/ml}$ ) | عدد البيبتيدات العديدة | الوظيفة   |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------|---|
| C1q                   | ٤١٠                         | ١٥٠                                   | ١٨                     | يكون معقد مرتبط بالكالسيوم $\text{Ca}^{++}$ - $\text{C1q}$ يرتبط بحركب Ig لتنشيط المسار التقليدي. $\text{C1s}$ يرتبط $\text{C1q}$ بحركب $\text{C1r}$ $\text{C1s}$   |
| C1r                   | ٨٣                          | ٥٠                                    | ١                      |   |
| C1s                   | ٨٣                          | ٥٠                                    | ١                      |   |
| C4                    | ٢١٠                         | ٥٥٠                                   | ٣                      | جزيمات المسارات التقليدية والتي تنشط $\text{C1s}$ لتكوين إنزيم $\text{C3 convertase}$ و $\text{C4b}$ , $2\text{a}$ و $\text{C3}$  |
| C2                    | ١١٥                         | ٢٥                                    | ١                      |   |
| C3                    | ٢٨٠                         | ١٢٠٠                                  | ٢                      | $\text{C3}$ النشط ( $\text{C3b}$ ) يغطي أي شيء يرتبط به وينشط مسار التحلل. $\text{C3a}$ يحفز الخلايا البدنية لتفقد حبيباتها وانقباض العضلات الملساء. $\text{C3e}$ , $\text{C3d}$ , $\text{C3b}$ و $\text{C3g}$ هي مركبات ناتجة من تكسر $\text{C3b}$ |
| C5                    | ١٨٠                         | ٧٠                                    | ٢                      | $\text{C5b}$ الموجودة على الأغشية تستحث مسار التحلل. $\text{C5a}$ جاذب كيميائي للخلايا البلعمية والمتعادلة، يسبب انقباض العضلات الملساء، نزع حبيبات الخلايا البدنية، ويزيد النفاذية الشعرية.  |
| C6                    | ١٣٠                         | ٦٠                                    | ١                      | مكونات مسار التحلل والتي يتم تجريمها في وجود $\text{C5b}$ لتكون المعقد المهاجم للغشاء وبالتالي يسبب تحلل الخلايا.   |
| C7                    | ١٢٠                         | ٥٠                                    | ١                      |   |
| C8                    | ١٥٥                         | ٥٥                                    | ٣                      |   |
| C9                    | ٧٥                          | ٦٠                                    | ١                      |   |
| B                     | ٩٥                          | ٢٠٠                                   | ١                      | يرتبط B بـ $\text{C3b}$ في وجود منشطات للمسارات البدئية، ثم يشطر بواسطة D (إنزيم نشط بالمصل) ليكون $\text{C3 convertase}$ $\text{C3b}$ , $\text{Bb}$  |
| D                     | ٢٥                          | ١٠                                    | ١                      |   |
| P (properdin)         | ١٨٥                         | ٢٥                                    | ٤                      | يعمل على تثبيت $\text{C3b}$ , $\text{Bb}$ لتحسين نشاط مضاعفة الحلقة   |
| MBL                   | ٥٤٠                         | ١                                     | ١٨                     | الارتباط بالكربوهيدرات البكتيرية  |
| MASP-1                | ٩٠                          | ٧                                     | ١                      | تنشيط كل من MASP-2, MASP-1  |
| MASP-2                | ٩٠                          | ٧                                     | ١                      | ينشط $\text{C2}$ و $\text{C4}$  |
| C4bp                  | ٥٥٠                         | ٢٥٠                                   | ٧                      | $\text{C4bp}$ يرتبط بـ $\text{C4b}$ ويرتبط H بـ $\text{C3b}$ لتملأ  |
| H( $\beta$ 1 H)       | ١٥٠                         | ٥٠٠                                   | ١                      | كموامل مساعدة للـ I والذي يكسر ويهبط $\text{C3b}$ و $\text{C4b}$ .  |
| I (C3 bina)           | ١٠٠                         | ٣٠                                    | ٢                      |   |
| C1 nih                | ١٠٠                         | ١٨٥                                   | ١                      | يرتبط ويهبط $\text{C1r}$ و $\text{C1s}$ .   |
| S-protein (فيترونكين) | ٨٣                          | ٥٠٥                                   | ١                      | يرتبط بـ $\text{C5b7}$ ويمنع الارتباط بالأغشية.   |

الشكل رقم (٣، ٣٥). العناصر المكتملة.

### الانتبايي الدموي الليلي Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

عبارة عن الحالة التي يحدث من خلالها تكسر للخلايا الحمراء (الكريات) من خلال المسار البديل. وتكون كريات الدم الحمراء للمرضى غير قادرة على التحكم بالبروتينات (وخاصة DAF).

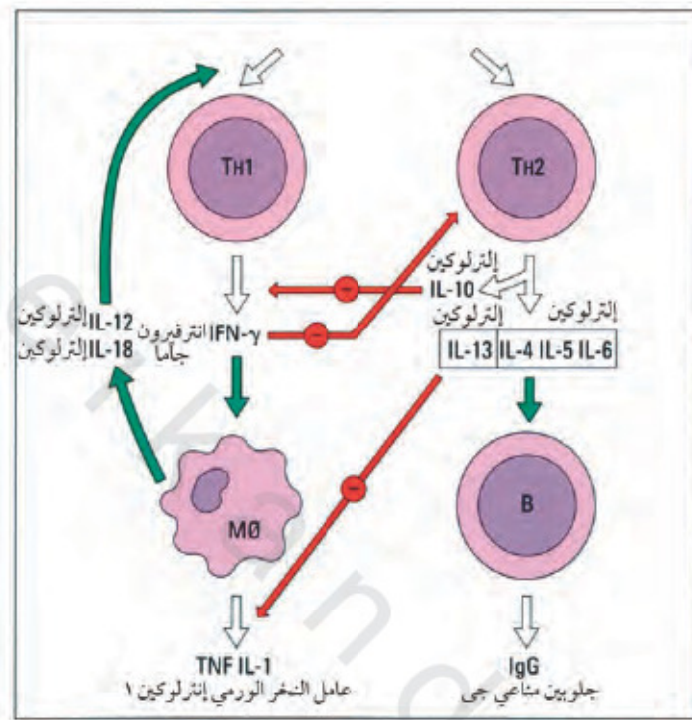
### الأوذمة الوعائية الوراثية Hereditary angio-oedema

ترجع إلى القصور الجيني لـ C1inh. وهناك تنشيط موضعي غير منضبط للعامل C2 الذي يمر في حالة تحول إلى الكينين الذي يحفز الأوذمة المحلية الموضعية المرضية.

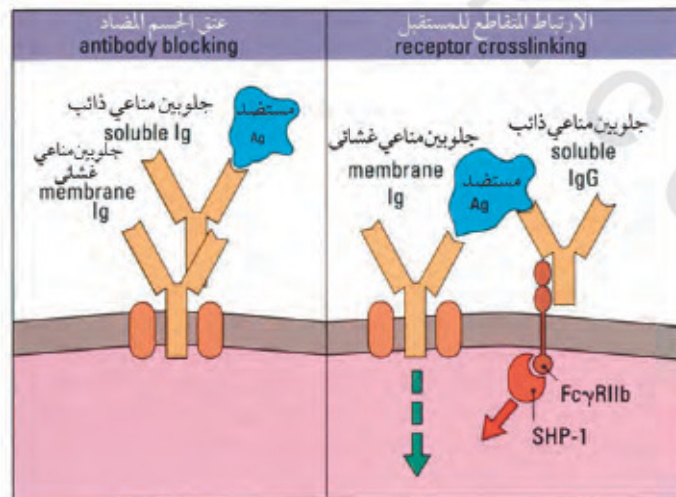
### التنظيم المناعي Immunoregulation

تنظم عادة الاستجابة المناعية بواسطة المستضد ومن ثم يليها بعد ذلك التفاعلات ما بين الخلايا الليمفاوية، والخلايا الجالبة للمستضد APC ونواتجها بما في ذلك الجسم المضاد والسيتوكينات. ويعد المستضد الباديء الأولى في الاستجابات المناعية حيث إنه يعتبر الإشارة الأولى المطلوبة لإثارة الخلايا الليمفاوية وهي المستضد أو المستضد / MHC، في الواقع يعد الجهاز المناعي هو الوحدة الإنشائية الوحيدة للتخلص من المستضد. وبموجب هذه النظرة فإن المستضد يبدأ الاستجابة المناعية التي تحد من ذلك المستضد وبعدها يعود الجهاز المناعي لحالة الاستقرار والثبات. ويشاهد الدور الضروري للمستضد على المستوى الخلوي؛ فعلى سبيل المثال إن المستضد / المتوافق النسيجي الأعظم يطلق نشاط الخلية تي وإنتاج مستقبلات السيتوكينات (مثل IL-2) اللازمة لأجل انقسام الخلية تي، فالخلية - تي تساعد في جعل الخلايا بي تنتج جسماً مضاداً معيناً، وتؤدي إلى التخلص من المستضد. ومع اختفاء المستضد لن يبقى هنالك أية إشارة أولية محفزة للخلايا بي. وكذلك إن عدم وجود الإشارة المحفزة للمستضد / MHC للخلايا - تي يجعلها تفقد مستقبلات السيتوكينات لديها وتوقف إنتاج السيتوكين. وبعدها يرجع الجهاز المناعي لحالة الثبات والسكون.





الشكل رقم (٣,٣٦). التنظيم المناعي: استجابات في المساعدة الأولى والثانية  $T_{H1}$  و  $T_{H2}$ .



الشكل رقم (٣,٣٧). تنظيم إنتاج الجسم المضاد بواسطة الجسم المضاد.

### التنظيم المناعي الوسيط للجسم المضاد Antibody-mediated immunoregulation

ينظم الجسم المضاد إنتاجه بالعديد من الطرق. وعادة إن الأجسام المضادة تنشط إنتاج جسم مضاد معين في حين أن الأجسام المضادة من نوع IgG المعينة تقوم بتثبيط مزيد من عملية التخلق والتوليف. وتشتمل الآليات على (١): الربط مع المستضد ومن ثم تمنعه من تنشيط رابطة الخلايا الليمفاوية (الشكل رقم ٣,٣٧ يسار) (٢): ربط مستقبلات الشظية البلورية Fc (Fcγ R11b) على الخلايا B التي في حالة وجود المستضد ترتبط تقاطعياً مع روابط مستقبلات Fc و الجلوبيولين المناعي Ig السطحي. وسيؤدي ذلك إلى إحداث إشارة مثبطة للخلايا الوسيطة بفعل إنزيم الفسفتيز SHP-1 (الشكل ٣,٣٧ يمين) محفزاً بذلك تكوين المعقد المناعي والتمركز الموضعي للمستضد على مراكز الإنبات وبالتالي تحفز الفئة Ig وذاكرة الخلية بي.

### التنظيم المناعي الوسيط للمعقد المناعي

#### Immune complex-mediated immunoregulation

تقوم عادة المعقدات المحتوية على IgG بتثبيط نشاط الخلية B عن طريق الآلية الموضحة في الشكل رقم (٣,٣٧) في حين أن المعقدات المحتوية على IgM تنشطها. في الواقع إن المركبات المحتوية على IgM تنتج مبكراً في الاستجابة المناعية وتنشط الاستجابة، علماً بأن المعقدات المحتوية على IgG تنتج لاحقاً بعد تناوب الفئة (class switching) لـ Ig سوف تثبطها.

### استجابات النوع $T_H1$ و $T_H2$ $T_H1$ - and $T_H2$ - responses

إن المجموعة الفرعية  $T_H1$  تحفز الاستجابات المناعية بالخلية في حين أن  $T_H2$  يحفز استجابات الجسم المضاد بما في ذلك إنتاج الجلوبيولين المناعي إي IgE (راجع الشكل رقم ٣.٣٦). والأكثر من ذلك أن كل نمط من الاستجابة يشبط الآخر. كذلك إن الإنترفيرون  $IFN-\gamma$  المنتج من قبل الخلايا  $T_H1$  ستحد من تكاثر الخلايا  $T_H2$ ، مع أن IL-

12 و IL-18 من الخلايا الآكلة البلعمية الأحادية النوى تحفز نمو الخلايا  $T_H1$ . وبالمثل إن IL-10 من الخلايا  $T_H2$  يمنع إنتاج السايوتوكين من قبل الخلايا  $T_H1$  و IL-13 يثبط إنتاج السايوتوكين للكريات البلعمية الكبرى.

#### فرضية الشبكة **Network hypothesis**

عبارة عن النظرية التي تنظم فيها الكريات الليمفاوية في تفاعلاتها من خلال التعرف على الأنواع المشابهة على مستقبلات المستضد للخلايا الأخرى أو من قبل الأجسام المضادة الحاملة للنوع، فمثلاً إن الجسم المضاد للنوع المتشابه بالخلقة قد يزيد أو ينقص مجموعة الخلايا بي B مبينا النوع المتشابه بالخلقة. وذلك التنظيم يكون ثانوياً للوسيط بواسطة المستضد والسايوتوكينات بسبب السرطنة redundancy في الجهاز المناعي. فإن كانت مستنسخات الخلايا بتنظيم متدن  $down\ regulated$  فإن وظائفها تناط إلى مستنسخات أخرى.

#### التثبيط **suppression**

إن المجموعة المنظمة للخلايا تي (المثبطات T، Ts) تحدث نشاط الخلايا الليمفاوية الأخرى. وقد دلت التجارب الأولية على أن الخلايا Ts هي  $CD8^+$  في حين ليس هنالك مؤشر قد تم التعرف عليه لهذه الخلايا قد حدد وستكون الخلايا  $CD4^+$  أحياناً مثبطة. لذا فإن هذا يعتبر تعريفاً وظيفياً فالتثبيط عبارة عن العملية النشطة ويمكن تفرقها عن قوة الاحتمال tolerance بفعل التحول بالتثبيط مع الخلايا تي، فالأساس الخلوي لهذا النوع من التنظيم المناعي يشتمل على بعض أو كل الآليات الآتية: (١) النشاط الساكن الخلوي cytostatic الخاص للخلايا المثبطة  $Cd8^+Tc$ ; (٢) الإغلاق الإيجابي لتنشيط الخلايا الليمفاوية من خلال الترتيب التتابعي للسايوتوكينات الضرورية المطلوبة لانقسام الخلية; (٣) إفراز الجزئيات المناعية المثبطة مثل البروستاغلاندينات أو نقل النمو بيتا  $TGF-\beta$ ; (٤) الأثر التنظيمي المناعي المسبب بالإنتاج الموضوعي لمجموعات

معينة من السايوتوكينات ، مما يجعل الخلايا تقوم بالتبديل ما بين الأنماط المختلفة للاستجابة المناعية (راجع الشكل رقم ٣,٣٦); (٥) حيث الطاقة الاستساخية بسبب إرسال الخلايا تي المثبطة Ts للإشارة المنشطة ولكن غير الإشارات المحفزة المساعدة المطلوبة أو السايوتوكينات.

#### علم المناعة النفسي Psychoimmunology

أحد أفرع علم المناعة والمتعلق بتفاعلات الجهاز العصبي ، والغدد الصماء والأجهزة المناعية. وفي بعض الحالات إن الأحداث العصبية قد تؤثر على وظيفة وأداء الجهاز المناعي وفي حالات أخرى إن الاستجابات المناعية أو السايوتوكينات ستؤثر على السلوك.

#### السلوك المرضي Sickness behavior

يصف التغيرات السلوكية التي تحدث لدى الشخص المصاب بالعدوى أو المرض بما في ذلك فقدان الشهية وقلة الحركة أو الخمول والنوم لفترات طويلة ، فالعديد من هذه التغيرات مرتبطة بأنشطة IL-1 على المخ.

اللوكين الداخلي-١ (البيروجين الذاتي المنشأ) Interleukin-1(endogenous pyrogen) بالإضافة على أدواره العديدة في نمو الاستجابات المناعية (طالع ص ١١٥) إن IL-1 له تأثير على مراكز تنظيم الحرارة في تحت المهاد hypothalamus لتنشيط الحمى. وقد أظهرت الحيوانات المحقونة بـ IL-1 ارتفاعاً في معدل النوم وتناول أقل للأغذية مما يدل على أن IL-1 لها دور وسيط في السلوك المرضي.

#### تنظيم الاستجابات المناعية العصبية للغدد الصماء

#### Neuroendocrine regulation of immune responses

إن هذا على ما يبدو مهماً في تخفيف الاستجابات المناعية والالتهابية وخاصة من خلال إنتاج الأسترويدات القشرية corticosteroids. ومقابل هذا الدور المحفز للمستضد والعديد من السايوتوكينات.

### تغصيب الأنسجة الليمفاوية Innervations of lymphoid tissues

إن كلا من الغدة السعترية والطحال والعقد الليمفاوية تتلقى التغصيب الودي noradrenergic innervation. وتتحكم في جريان الدم عبر الأنسجة الليمفاوية ومن ثم تؤثر على مرور الخلايا الليمفاوية. لكن الألياف تجري ما بين الخلايا الليمفاوية وتشكل على ما يبدو التقاطعات أو الروابط مع الخلايا الفردية. في حين أن توقف التغصيب للأنسجة الليمفاوية قد يؤدي إلى تعديل الاستجابة المناعية.

#### المحور النخامي / الكظري Pituitary/adrenal axis

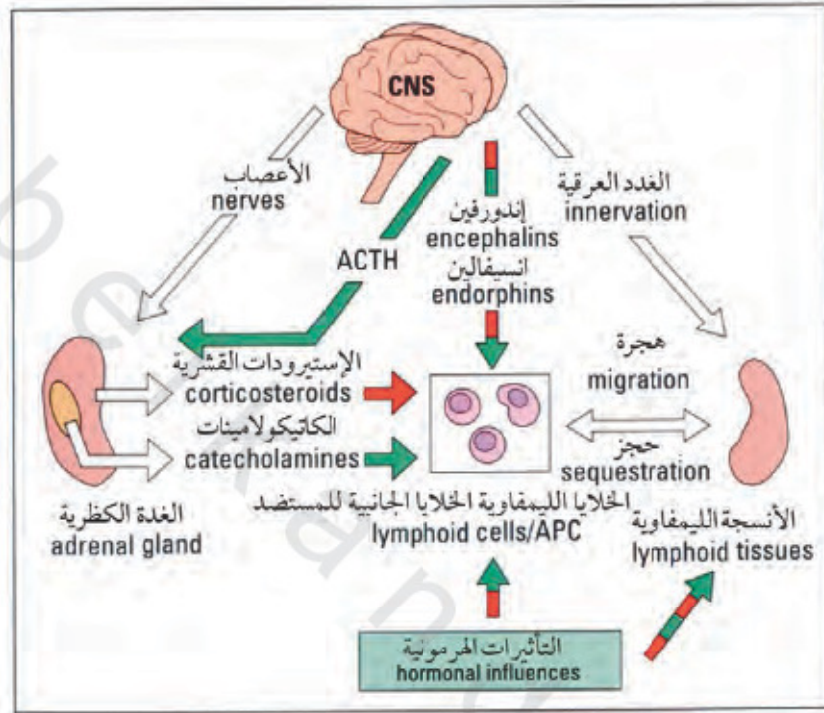
إن التوتريثير إفراز الهرمون الكظري القشري (ACTH) من الغدة النخامية. وسيؤدي هذا إلى إفراز الجلوكوكورتيكويدات القشرية glucocorticoid التي تعد من المثبطات المناعية. كذلك إن الخلايا الليمفاوية ستتتج ACTH تجاوباً مع عامل إفراز الكورتيكوتروفين corticotrophin. أضف لذلك أن لب الكظر يفرز الكيتكولامين catecholamines الذي يغير هو الآخر أنماط ارتحال الكريات البيضاء واستجابة الخلية الليمفاوية.

#### تنظيم الغدد الصماء و البيبتيدات العصبية

##### Endocrine and neuropeptide regulation

تحمل الخلايا الليمفاوية معها المستقبلات للعديد من الهرمونات بما في ذلك الإنسولين والثيروكسين thyroxine وهرمون النمو والسوماتوستاتين somatostatin. وتقوم هذه الهرمونات مع الإنسيفلين encephalins والاندورفين endorphins المفرزة أثناء التوتريثير بتعديل وظائف الخلية تي و بي بطرق معقدة ، وذلك حسب مستوى الوسائط.





الشكل رقم (٣٨، ٣). تنظيم الاستجابات المناعية العصبية للغدة الصماء.

### تعدد الأشكال الوراثية في الاستجابة المناعية

#### Genetic Polymorphism In The Immune Response

إن المقدار الجيني لدى الفرد يؤثر على قدرته على الاستجابة المناعية. وبوسعنا أن نفرق ما بين الطفرات التي توقف بوضوح أداء وعمل عنصر معين من الجهاز المناعي، والمتغيرات polymorphism (الأشكال العديدة) التي تؤثر على نوعية الاستجابة المناعية. وتكون عادة الأشكال العديدة مستقرة في المجتمع ولدى العديد من الأفراد متغيرات في حين أن الطافرات قابلة للتلاشي deleterious وعادة ما تضيع بمرور حقبة التطور، ويعد المتوافق النسيجي الأعظم MHC من أكثر الأشكال المتعددة لكافة مواقع الجينات على الكروموسومات gene loci وتتفاوت جزئيات MHC في قدراتها

بالحد من الاستجابات المناعية نحو مستضدات معينة. وهناك العديد من الأشكال الأخرى تؤثر على القدرة للتجاوب مع قطاع واسع من المستضدات في حين أن أماكن تواجد جينات أخرى تؤثر على نوعية الاستجابة المناعية المولدة.

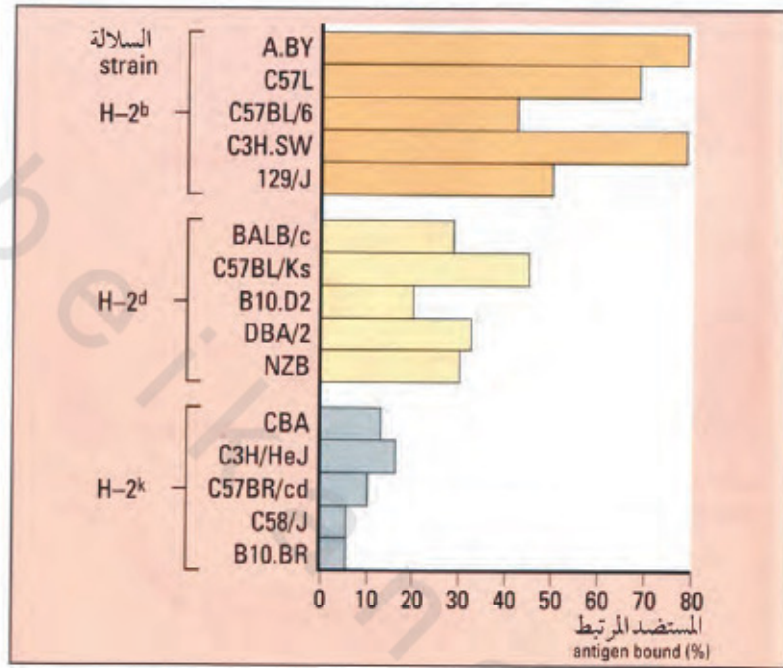
#### سلالات المحجب وغير المحجب Responder and Non-responder strain

هنالك سلالات من الحيوانات تنتج مستوى معيناً من الاستجابة المناعية نحو المستضدات المحقونة. وتعتمد الحالة على الأرجح على جينات الاستجابة المناعية المرتبطة مع MHC، وتتفاوت مع العديد من المستضدات إلا أن هنالك أيضاً دوراً لأماكن تواجد الجينات الأخرى وخاصة تلك التي تتحكم في جلب ومعالجة المستضد.

#### جينات الاستجابة المناعية (Ir) genes Immune response

عبارة عن المواقع الجينية التي تؤثر على قدرة إحداث الاستجابة المناعية. ويقوم أهم جينات Ir بتشفير جزئيات الفئة الثانية II من المتوافق النسيجي الأعظم MHC التي تحدد كيفية جلب المستضد. كما أنها تؤثر تحديداً على قدرة حث استجابة الجسم المضاد نحو مستضدات معينة. ففي المثال أدناه، جرى حقن ١٥ سلالة من الفئران المتفاوتة في نوع وحيد المجموعة الصبغية من MHC ( $H2^b$  وغير ذلك) بالمستضد (TG)AL وجرى قياس استجابة جسمها المضاد (رابطة المستضد MHC).

كذلك إن جزئيات الفئة الأولى MHC I متعددة الأشكال وبذلك يؤثر هذا على إظهار وجلب المستضد على الخلايا  $CD8^+$  Tc وعلى القدرة لمقاومة العدوى الفيروسية. كذلك هنالك تباين محدد في الجينات MHC التي تتحكم في معالجة وجلب المستضد (DM, TAP وغيرها).



الشكل رقم (٣,٣٩). فوارق السلاطة في استجابة الجسم المضاد.

كذلك وجد أن الجينات المشفرة لأنواع وحيدة المجموعة haplotypes محددة من مستقبلات المستضد (Ig و TCR) مرتبطة بالحالات المناعية الذاتية وتؤثر أيضا على الاستجابات نحو المستضدات خارجية المنشأ (راجع التقييد الاستنساخي أدناه) وتعدد الشكل polymorphism المؤثر غير متوقف على المناطق المشفرة exons. فمثلا إن المحفز على الجين TNF- $\alpha$  لدى فأر NZW مرتبط بالتعرض للأمراض المناعية الذاتية. كما أن مناطق المحفز في جينات الفئة الثانية للجينات MHC تتفاوت ما بين السلالات مما يؤدي إلى إحداث استجابات مختلفة نحو الإنترفيرون جاما IFN- $\gamma$ . كما أن بعض السلالات تنتج مستويات أعلى من جزيئات MHC من سلالات أخرى.

**التعداد Repertoire**

عبارة عن المجموع الكلي لمستقبلات المستضد المولد عن الجهاز المناعي. والتعداد الأولي يتحدد جزئياً بواسطة جينات مستقبلة الخلية تي TCR والسلاسل الثقيلة H والخفيفة L للجسم المضاد.

**تقييد الاستنساخ Clonal restriction**

يشير هذا إلى الاستجابة المناعية المولدة عن عدد محدود من المستنسخات على سبيل المثال الاستجابة المناعية الأولية نحو الكولين الفسفوري phosphoryl choline فى Ig<sup>m</sup> لدى الفأر وحيد المجموعة الصبغية المحدد مسبقاً من خلال الخلايا بي التي تنتج نوعاً متشابه الخلقه من T15. كما قد تكون استجابات الخلية T مقيدة الاستنساخ باستعمال اختياري للجينات V من مستقبلة الخلية تي المحددة. ويرتبط هذا بالجلب الاختياري للمستضد بواسطة جزئيات معينة من المتوافق النسيجي الأعظم MHC.

**الفأر البايوزي Biozzi mice**

عبارة عن سلالات معدلة جينياً genetically inbred كي تعطى استجابات أجسام مضادة مرتفعة أو منخفضة نحو المستضد ( في الأصل كريات الدم الحمراء فى الأغنام). وهنالك على الأقل ١٠ مواقع جينية gene loci مختلفة لم MHC تتحكم في الاستجابات فى هذه الحيوانات. كذلك أن سلالات المستجيب المرتفع والمنخفض تتفاوت من حيث معالجتها لالتقام المستضدات ، فالمستجيبات المنخفضة تكسر المستضد سريعاً ولا تقوم باستجلابه.

| وظيفة البلعمية الكبيرة<br>macrophage function                        | استجابة ضعيفة<br>low responder | استجابة قوية<br>high responder |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| تناول المستضد<br>1. antigen uptake                                   | +++                            | +                              |
| نشاط الإنزيمات المحللة<br>2. lysosomal enzyme activity               | +++                            | +                              |
| تكسير المستضد داخل الخلية<br>3. intracellular degradation of antigen | +++                            | +                              |
| ثبات المستضد على السطح<br>4. surface persistence of antigen          | +                              | +++                            |

الشكل رقم (٤٠، ٣). وظائف البلعميات الكبرى لدى الفئران البيوزية.

### التثبيط المناعي Immunosuppression

يصف التثبيط المناعي المقاييس المستخدمة للحد من الاستجابات المناعية وخاصة في العمليات الجراحية لزراعة الأعضاء (لمنع رفض الزرع) وفي ضبط الأمراض المناعية الذاتية. ومعظم المقاييس ليست محددة المستضد على الرغم من أن بعض الأدوية لها أثر أكبر على الجهاز المناعي منه على الأنسجة الأخرى.

#### الاستيرويدات Steroids

يدخل ضمنها كلٌ من الجلوجوكورتيكوستيرويدات glucocorticosteroids ، كورتيكوستيرويدات corticosteroids ، والاسترويدات المصنعة مثل الديكساميثاسون dexamethasone ، ولها العديد من الآثار المضادة للالتهابات والتثبيط المناعي ، والبلعميات لكونها ذات حساسية خاصة. كما أنها تثبط إفراز حامض الأرشيدونك وبالتالي تحد من إنتاج الإيكوسانويد eicosanoid. كما أنها تحد من إفراز الإنزيمات المحللة للبروتين المتعادل و IL-1. كذلك أن الاسترويدات تتداخل في استقلاب المستضد وتثبط الاستجابة الأولية للجسم المضاد وتقلل من إعداد الخلايا تي الدوارة (circulating T cells).



**الأزاثيوبرين و ٦- ميركابتيوبورين Azathioprine and 6-mercaptopurine**

عبارة عن مشابهات البيورين التي لها دورٌ ومفعولٌ على الخلايا الليمفاوية الصغيرة والخلايا المنقسمة ومن ثم تمنع نمو الخلايا الفاعلة. وتقلل الخلايا الأحادية وتثبط كذلك نشاط الخلية K (killer cells).

**Cyclophosphamide and chlorambucil** السايكلوفوسفاميد والكلورامبوسيل

عبارة عن العوامل القلوية المضادة للأورام والتي تلحق الضرر بالحامض النووي DNA وتمنع تكاثره. كما لها دور عن الخلايا الليمفاوية وتثبط بقوه استجابات الأجسام المضادة إلا أن لها آثاراً بسيطة على الخلايا الليمفاوية. ومخبرياً ثبت بأن السايكلوفوسفاميد تمنع الخلايا بي من إعادة توليد مستقبلاتها.

**Cyclosporin-A** سايكلوسبورين - آي

عبارة عن منتج أبيض فطري والذي يتداخل في عملية إنتاج السايبتوكين من قبل الخلايا تي وخاصة IL-2 وتثبط إنتاج IL-2R في التنشيط المبكر للخلية الليمفاوية. كما أنها لا تؤثر على البلاستيدات (الأرومات) الليمفاوية وكذلك لا يوجد له تأثير على الانقسام الميتوزي أو السمية الخلوية. كما أنه العقار الدوائي الأول في عمليات زراعة الأعضاء.

**إف كاي ٥٠٦ FK506**

عبارة عن مركب بكتيري يمنع عملية تحفيز الخلية تي T من خلال تثبيط مفعول الكالسينيورين calcineurin وهو الإنزيم المطلوب لأجل نقل الإشارات من مستقبلات الخلية تي.

**Rapamycin** راباميسين

تثبط قدرة عوامل نمو الخلية تي ليضع الخلايا تي في الدورة الخلوية. وكل من الراباميسين و إف كاي ٥٠٦ FK506 يتحد مع نفس المستقبلة رغماً من اختلاف انماط عملها mode of action.

### البيبتيدات المتضادة Antagonist peptides

عبارة عن مشابهات analogues البيبتيدات التي تقوم بالاتحاد مع الجزئيات MHC لأنواع معينة من وحيدات المجموعة الصبغية. و لتلك البيبتيدات تأثيرات مخبرية في علاج الحالات المناعية الذاتية. وعند احتلال موقع الرابطة مع MHC فإنها تمنع دخول بيبتيدات المستضد الذاتي.

### الفاعليه المناعية Immunopotentiation

#### مُحورات الاستجابة البيولوجية (BRM) Biological response modifiers

عبارة عن المركبات التي تحور الاستجابة المناعية وعادة تحفزها. وتشتمل على المتوجات البكتيرية الفاعلة مناعياً، والمواد الكيميائية مثل عديد النيكلوتيدات والجزئيات النشطة فسيولوجياً بما في ذلك السايكوكينات وكذلك المعززات المناعية adjuvants التي تؤخذ مع المستضد. وقد استخدم عدد من هذه المواد في محاولة لتحفيز التفاعلات المناعية لدى مرضى السرطان والذين يعانون من النقص والقصور المناعي. وللعديد من المتوجات البكتيرية دورٌ فاعلٌ من خلال استحثاث السايكوكين أو إنتاج الجزئيات المحفزة المساعدة على الخلايا الجالبة للمستضد. وتشتمل المتوجات البكتيرية على:

بي سي جي (باسيلي كالمت - غويران) BCG (Bacille Calmette-Guérin)

وهو عبارة عن سلالة حية غير ممرضة non-virulent للنوع الميكروبي *Mycobacterium bovis* المستخدم في التطعيمات للتحصين ضد مرض السل.

موراميل ثنائي البيبتيدات (MDP) Muramyl dipeptide

عبارة عن الجزء الأصغر النشط المساعد للنوع BCG المستخلص من جدار الخلية.

**كورينبكتريوم بارفويوم *Corynebacterium parvum***

يستحث فرط النسيج الليمفاوي وينشط البلعميات الكبرى.

**بورديتلا بيرتيسز *Bordetella. Pertussis***

تقوم بإنتاج العامل المنشط للتكيس الليمفاوي (LPF) الذي عبارة عن جين

شبيه للخلية تي T-cell mitogen ومحفز مناعي. وجنس بورديتلا بيرتيسز *B.Pertussis* تسبب السعال الديكي.

السم الداخلي (الدهنيات عديدة التسكر)

**Endotoxin/Lipopolysaccharide (LPS)**

عبارة عن أحد مكونات جدران الخلية البكتيرية سالبة الجرام. وهو جين شبيه للخلايا بي وينشط البلعميات الكبيرة التي تأتي بعد الاتحاد مع المستقبلات المشابهة للحصيلة toll-like.

**المعززات المناعية Adjuvants**

عبارة عن المركبات المعززة للاستجابة المناعية عند أخذها مع المستضد ومن ثم تنتج معايير أجسام مضادة عالية ولمدة طويلة. والتميز ما بين الاستجابات المناعية الأولية والثانوية تصبح غير واضحة blurred عندما تستخدم هذه المعززات adjuvants.

**المهرمونات السعترية Thymic hormones**

عبارة عن العوامل المساعدة المنتجة من قبل الغدة السعترية وتساعد في نمو الخلية تي في الغدة السعترية وصيانتها في المحيط. وتشتمل على هرمونات الثيموسين thymosin ، ثيوموبوتين thymopietin ، ثيموستمولين thymostimulin وفاكشور ثوميك سيرج (F.TS) facteur thymique sèrique.

### الخلايا القاتلة المنشطة للكين الليمفاوي (إل أي كي)

#### Lymphokine-activated killer (LAK)

عبارة عن الخلايا تي القاتلة للخلايا cytotoxic المشابهة للسلف والمولدة مخبرياً من خلال معالجة الخلايا الفردية بالساييتوكينات مثل الإنترلوكين IL-2 و الإنترفيرون جاما  $\text{INF-}\gamma$ . وقد تعطى أحياناً للمرضى للمعالجة المناعية ضد السرطان cancer immunotherapy.

#### التحمل Tolerance

عبارة عن اكتساب عدم التجاوب مع الجزيء الذي أدركه الجهاز المناعي. وعادة تحتمل الحيوانات أنسجتها: وإن لم تقدر على ذلك فقد يحدث لديها مرض مناعي داخلي. ويعتقد بأن التحمل الذاتي يعزى أساساً إلى الحذف الاستنساخي clonal deletion للخلايا في فترة الولادة الأولية. وسوف تنمو خلايا ليمفاوية ناضجة جديدة وسوف تجهض هي الأخرى عندما تكون أكثر عرضة للتحمل.

#### تحمل الوليد Neonatal tolerance

إن الحيوانات المولودة حديثاً الأكثر عرضة لاستحثاث التحمل وذلك بسبب عدم النضج العام لأجهزتها المناعية. ومن ثم فإن التحمل المستحث في هذه المرحلة من الحياة يكون أكثر استمرارية.

#### التحمل المركزي Central tolerance

يشير إلى استحثاث التحمل أثناء نمو الخلايا الليمفاوية. وتستنفذ الخلايا تي النشطة ذاتياً في الغدة السعترية بينما تستنفذ الخلايا بي النشطة ذاتياً في نخاع العظمي.

#### التحمل المحيطي Peripheral tolerance

وهو آليه ضرورية للمحافظة على تحمل المستضدات غير الموجودة في الأعضاء الليمفاوية الأولية أو عندما تكون المستقبلات ذات ألفة منخفضة.

**تحمل الخلية بي B-cell tolerance**

بشكل عام إن الخلايا غير الناضجة الأكثر عرضة لاستحثاث التحمل من الخلايا الناضجة، ويمكن حدوث التحمل من خلال جرعات أصغر من جينات التحمل tolerogens، فجرعة المستضد والطريقة التي جلب بها تعد مهمة، فالخلايا بي النشطة ذاتياً لم تفلح في إنتاج BC1-2 أثناء النمو في النخاع العظمى أو الانسجة الليمفاوية الثانوية ولهذا تموت بواسطة التهلكة apoptosis. وفي النخاع العظمى قد تتفادى الخلايا بي النشطة ذاتياً الاستنفاد من خلال تعديل خصوصية مستقبلاتها ومن ثم تقوم بإعادة ترتيب السلسلة الخفيفة الجديدة وسوف تصبح الخلايا بي حساسة نحو مستضدها إن تلقت إشارات تحفيز غير تامة. فتلك الخلايا تنظم بشكل ضعيف قليل الجلوبيولين المناعي إم IgM السطحي مع الاحتفاظ بالجلوبيولين المناعي دي IgD.

**تحمل الخلية تي T-cell tolerance**

إن الخلايا تي أكثر تحملاً من الخلايا بي. فما أن تتكون حتى تكون مدة إنهاء تحمل الخلية تي لدى الحيوان أطول من تلك في الخلايا بي. وقد تستنفذ الخلايا تي غير الناضجة أثناء النمو في الغدة السعترية رغماً من بقاء الخلايا ذات المستقبلات بقوة ارتباط منخفضة low-avidity receptors. وقد تصبح الخلايا تي البالغة حساسة حسب كيفية جلب المستضد لها. وتحديدًا، إن عدم وجود الاشارات المناسبة المحفزة المساعدة من قبل APC سوف يستحث التحمل. وبما أن الخلايا بي تحتاج للمساعدة من الخلايا تي المساعدة  $T_H2$ ، فإن تحمل الخلية بي قد يكون في سياق تحمل الخلية تي.

**الخلايا تي المنظمة Regulatory T cells**

إن تجمع الخلايا تي من نوع  $CD4^+$ ،  $CD25^+$  مهم تحديداً في التحكم في عملية نمو الأمراض المناعية الذاتية المحددة بعضو ما. ويقال بأنها تتولد في الغدة السعترية ولكن تعمل في محيط هذه الغدة.



### المستضدات الحارقة Superantigens

عبارة عن المستضدات المرتبطة تحديداً وبفاعلية بجزئيات المتوافق النسيجي الأعظم وقد تحدث الحذف الاستنساخي للخلايا تي التي تتعرف عليها. كما بوسعها عمل تعديل لإعداد الخلايا تي المولدة.

التحمل في المنطقة المرتفعة والمنطقة المنخفضة High-zone and low-zone tolerance ينشط التحمل على الأرجح بواسطة المستويات المرتفعة من المستضد (المنطقة المرتفعة) التي تتحمل الخلايا تي. ولكن بعض المستضدات في الجرعات الجينية المناعية (المنطقة المنخفضة) سوف يتحمل مجموعات من الخلية تي.

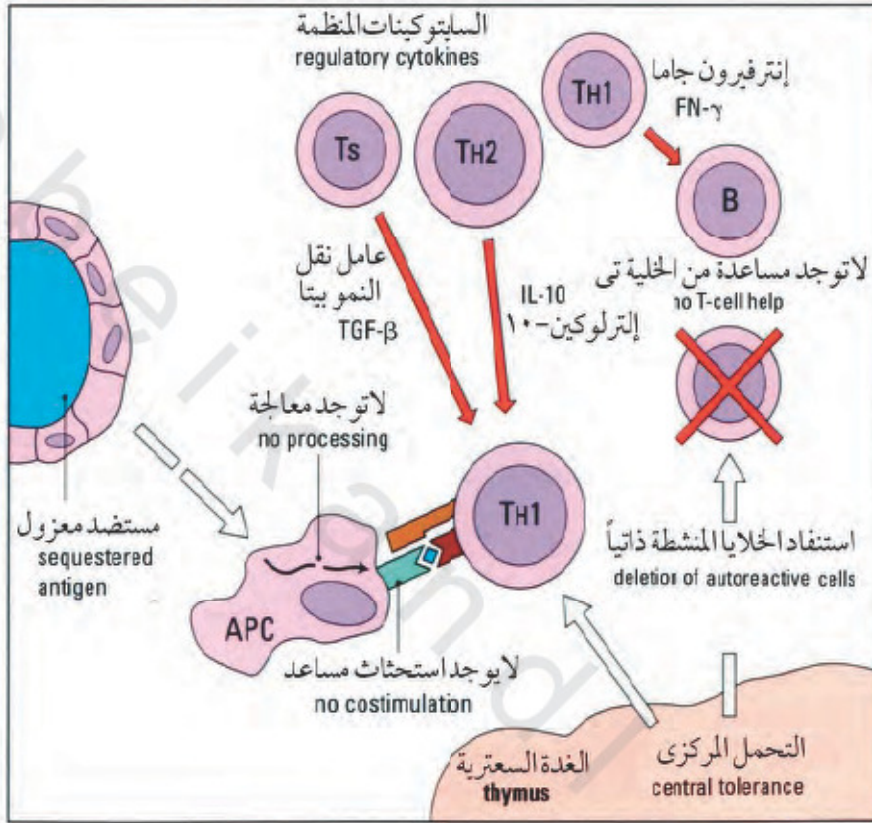
### الاحتمال الفموي Oral tolerance

إن العديد من المستضدات لا تنجح في إحداث الاستجابات المناعية عندما يجري حقنها في جرعات عالية أو عندما يعطي المستضد في الأغشية المخاطية. وقد يرجع ذلك إلى انحراف الاستجابة المناعية للنوع  $T_H2$  مع إنتاج السايوتوكينات المثبطة أو المستضد الأقل فاعلية المستجلب بفعل APC المخاطي.

### آليات التحمل Tolerance mechanisms

إن العديد من الآليات تحافظ على التحمل للأنسجة الذاتية (الشكل رقم ٤١, ٣).

- حجز المستضد بعيداً عن الجهاز المناعي.
- استحثات التحمل المركزي والمحيطي للخلايا بي و تي.
- الفشل في معالجة وجلب المستضدات الذاتية بواسطة الخلايا الجالبة للمستضد.
- عدم وجود الجزئيات المحفزة المساعدة على الخلايا الجالبة للمستضد.
- السايوتوكينات المثبطة بما في ذلك IL-10 و TGF- $\beta$ .



الشكل رقم (٤١, ٣). الآليات المحافظة على التحمل الذاتي.