

الغلوبولينات المناعية (الأضداد)

د. فيحاء أبو فخر

09

09/06/2020

RB Medicine

علم المناعة | Immunology

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

تابع معكم في محاضرة جديدة من محاضرات علم المناعة، أملين أن نقدّم لكم المادة العلمية بشكلها الأمثل . ^_^

الغلوبولينات المناعية (الأضداد) Immunoglobulins

- **جزيئات بروتينية سكرية Glycoproteins Molecules**، توجد في المصل Serum والسوائل الخلوية بتراكيز مختلفة حسب نوع كل منها، وتعتبر جزء هام من بروتينات الجسم.
- تنتج من قبل **الخلايا البلازمية** (الخلايا البائية المفعلة البلازمية) Plasma Cells استجابةً لوجود ممتّع معيّن (مستضد) Immunogen، وتقوم بالتفاعل **بشكل نوعي¹** مع هذا المستضد².

بنية الغلوبولينات المناعية Structure of Immunoglobulins

◀ تشترك الأضداد بكلا شكلها **بالتركيب الأساسي العام³** الذي يتألف من:

1. سلسلتين ثقيلتين متطابقتين (Heavy chain (H)، وسلسلتين خفيفتين متطابقتين (Light Chain (L) (نقصد بالتطابق أن تسلسلات الأحماض الأمينية في كلٍّ منها متطابقة).
2. تنقسم كل سلسلة من السلاسل السابقة إلى عدة وحدات بنيوية تدعى بالمجالات، تتكون هذه المجالات من تسلسل بروتيني معين يختلف من ضد إلى آخر (الصورة بالصفحة التالية كل نصف دائرة تعبر عن مجال)، وتختلف الأضداد على مستوى عدد المجالات الموجودة فيها.

alkamal



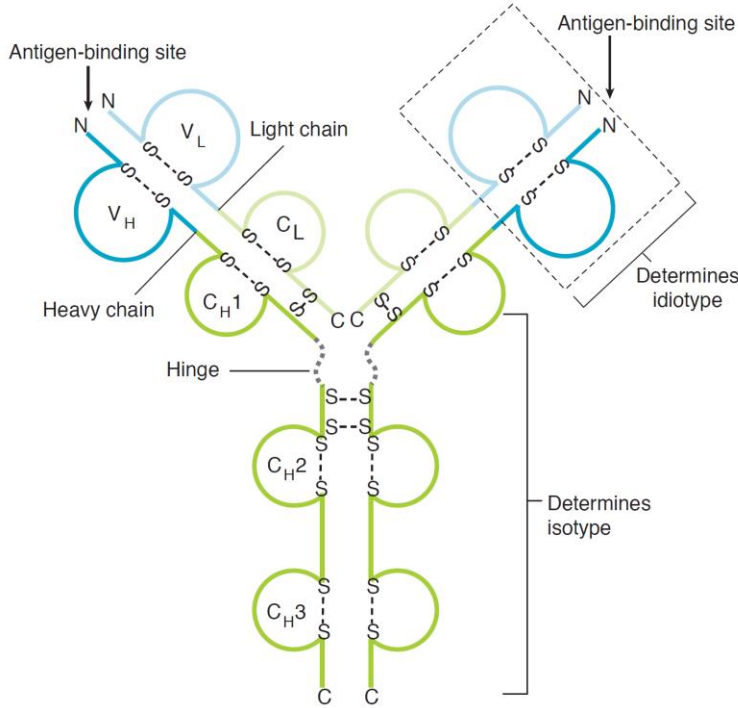
22330109

¹ تذكر: النوعية صفة المناعة التلاؤمية، والأضداد أحد مكوناتها.

² يرتبط الضد نوعياً مع المحددة المستضدية Epitope؛ كما شُرح بمحاضرة المستضدات؛ ولكن قد نستخدم مصطلح ارتباط الضد مع المستضد للدلالة على الفكرة بشكل عام.

³ جميع الأضداد لها نفس التركيب الأساسي العام، ولكنها جميعها تختلف بالقطعة المتغيرة، بينما تشترك جميع أضداد النوع الواحد بالقطعة الثابتة مثل (IgG) تختلف القطعة الثابتة بين الأنواع الضدية المختلفة مثل (IgM و IgG).

3. ترتبط المجالات ضمن كل من السلسلتين بروابط ثنائية الكبريت Disulfide Bonds، بالإضافة لوجود السكريات التي تختلف كمياتها وتنوعها من نوع ضدي إلى آخر.
4. كما ترتبط السلاسل ببعضها البعض بروابط ثنائية الكبريت أيضاً، لتعطي هذه الجزيئة الضدية ثباتاً معيناً بالمكان الموجودة فيه.
5. تتألف كل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة من جزء ثابت Constant Region (باللون الأخضر) وجزء متغير Variable Region (باللون الأزرق).



بنية الغلوبولينات المناعية.

مكونات الجزيئة الضدية فراغياً

1. القطعة الرابطة للمستضد (Fragment antigen-binding (Fab):

- يملك كل ضد قطعتين Fab، يشارك في تركيب القطعة الواحدة كل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة بأجزائها الثابتة والمتغيرة.
- وظيفتها: هي موقع لارتباط المستضد إذا كانت بشكلها الثنائي، أما إذا انفصل ذراعيها فستفقد القدرة على القيام بعملية الربط.

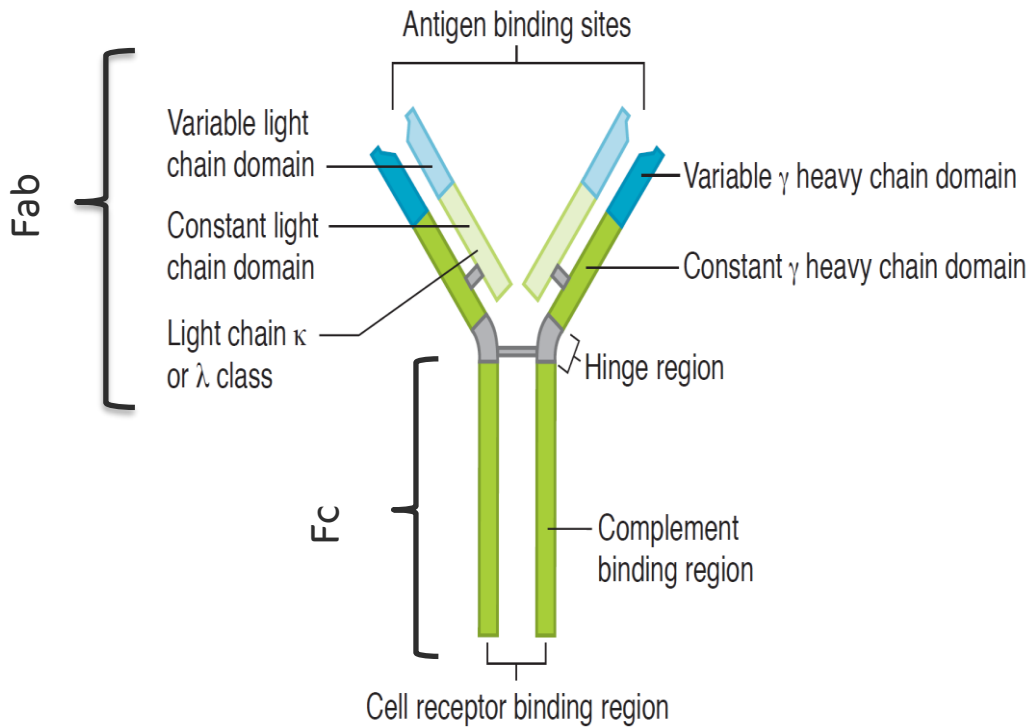


2. القطعة الثابتة (Fc): Fragment Constant

- يملك كل ضد قطعة واحدة Fc مكوّنة من أجزاء ثابتة فقط للسلسلتين الثقيلتين.
- 1. وظيفتها: تقوم بالعديد من الوظائف البيولوجية، مثل:
 - ↳ تثبيت متممة Complement Fixation: تكون هذه الوظيفة في الضدين IgM, IgG فقط.
 - ↳ الطهي Opsonization: في الضد IgA, IgG.
 - ↳ عبور مشيمي Placenta Crossing: في الضد IgG.
 - ↳ الالتصاق على السطوح المخاطية Mucosal Attachment: في الضد IgA.
 - ↳ الارتباط على سطوح الخلايا البدينة Binding to Mast Cells: في الضد IgE.
 - ↳ غياب القطعة Fc سيؤدي إلى غياب كامل الوظائف البيولوجية التي تقوم بها⁴.

3. المنطقة الرابطة أو منطقة الاتصال Hinge Region:

- وهي منطقة هامة جداً، تشكل صلة الوصل بين القطعة Fc وقطعتي الـ Fab.
- تتميز هذه المنطقة بالمرونة حيث يمكننا تشبيهها بالناض، إذ تسمح لذراعي الضد أن تتحرك بحرية بالفراغ بحيث تستطيع أن تتعامل مع الشكل الفراغي للمستضد، فإما أن تتباعد الذراعان عن بعضهما أو أن تتقاربا حسب الحاجة.



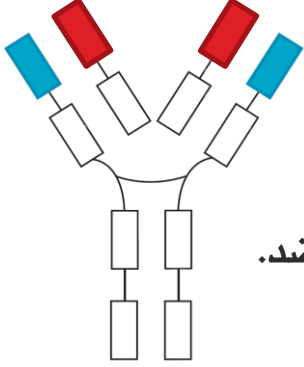
صورة تُوضح بالتفصيل مكونات الجزيئة الضدية

⁴ نقصد بالوظائف البيولوجية جميع الوظائف التي تقوم بها الأضداد باستثناء ربط المستضدات.

- وبما أن كل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة يحتويان على جزء ثابت وآخر متغير، يمكننا القول أن الضد ينقسم بناءً على ذلك إلى منطقتين:

1. المنطقة المتغيرة (Variable region (V-region):

■ سبب التسمية:



- سُمِّيَت بالمتغيرة لأنها تختلف من ضد إلى آخر، حيث يكون هذا التغير واسعاً على مستوى الثمالات الأمينية بين الأضداد.
- لها أهمية كبيرة في ميزة التنوع التي تتمتع بها الأضداد.
- تحدّد الشكل المميز والفريد للمنطقة الرابطة للمستضد Fab من كل ضد.
- الموقع: تقع في أعلى المنطقة الرابطة للمستضد Fab.

■ الوظيفة:

- تقوم هذه المنطقة بربط المستضد (أو المحددة المستضدية Epitope).
- ← تكون هذه المنطقة متغيرة باختلاف الضد، نظراً لاختلاف الأضداد في ربطها للمستضدات.

■ التركيب البنيوي:

- هنالك منطقتان متغيرتان في كل جزيئة ضديّة، يشترك في تشكيل كل منهما:
 - الجزء (المجال) المتغير من كل من السلسلتين الثقيلتين V_H .
 - والجزء (المجال) المتغير من كل من السلسلتين الخفيفتين V_L .

❖ عند تحليل هذه المنطقة نجدتها تتألف من: (تابع مع الصورة)

(a) مناطق شديدة التغير⁵ Hypervariable Regions:

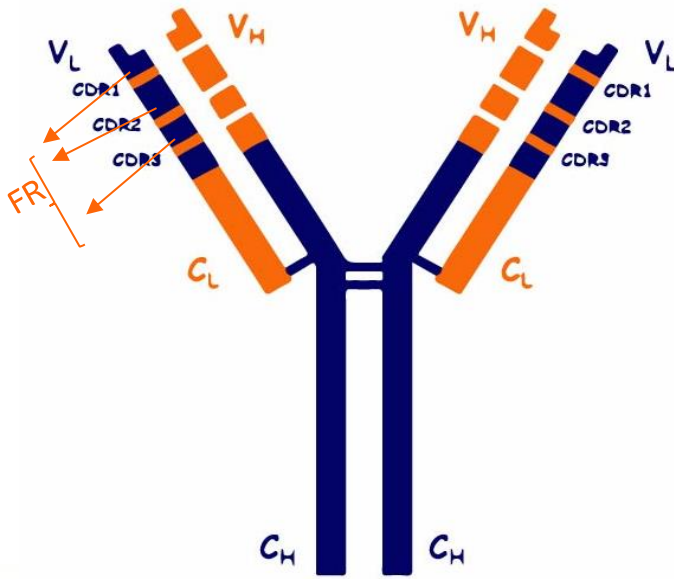
وندعوها بالمناطق محددة التكامل⁶ Complementarity Determining Regions، وعددها ثلاث في كل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة، وهي: CDR1-CDR2-CDR3، إذ تعتبر هذه المناطق المسؤولة بشكل أساسي عن ربط المحددة المستضدية من الجزيئة المستضدية (التكامل مع المحددة المستضدية)، وتعتبر **CDR3** المنطقة الأكثر تغيراً والأقدر على التكامل مع المحددة المستضدية.

(b) Framework Regions (FR):

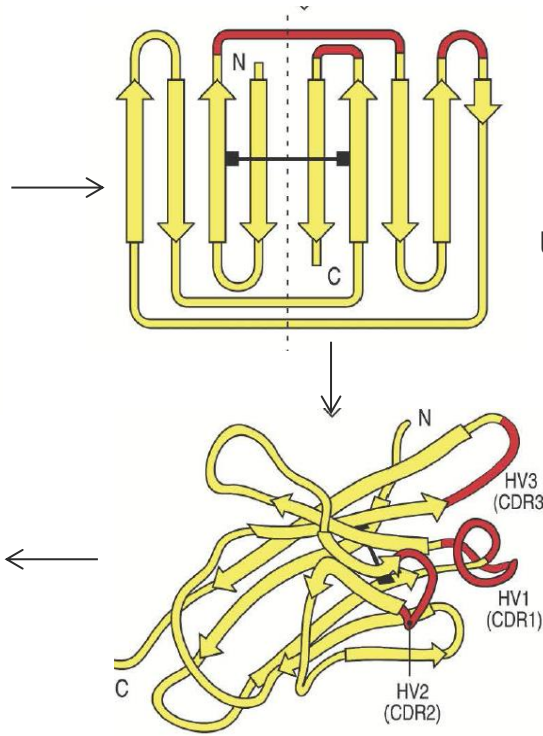
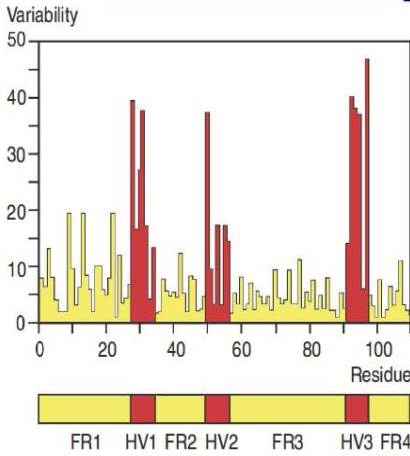
مناطق أقل تغيراً شكلياً تربط بين المناطق شديدة التغير، وتعطي ثباتية لهذه الجزيئات.

⁵ التغير يتم على مستوى الحموض الأمينية.

⁶ توضيح: سميت بذلك لأن السطح الذي تشكّله هذه المناطق يتكامل مع المستضد التي تقوم بربطه.



صورة عامة للضد وبنيته، سنركّز من خلالها على المنطقة المتغيرة التي تقع أعلى المنطقة الرابطة للمستضد Fab. عند الغوص في بنية هذه المنطقة المتغيرة وُجد أنها تحوي على: مناطق شديدة التغيّر وهي ثلاث: CDR1, CDR2, CDR3 وإن CDR3 أشدها تغيّراً وقدرةً على التكامل مع المحددة المستضدية. يفصل بين المناطق شديدة التغيّر مناطق أقل تغيّراً تدعى Framework Region (FR).



نلاحظ في المخطط: في الأعلى والأيسر التغيّر الهائل على مستوى الثمالات الأمينية في المناطق (HV1, HV2, HV3)، وتظهر HV3 (CDR3) بأنها الأكثر تغيّراً وبالتالي هي الأكثر قدرة على ربط المحددة المستضدية، ونشاهد أيضاً قلة التنوع في المناطق (FR1, FR2, FR3, FR4) الواصلة بين المناطق شديدة التنوع. في الأسفل والأيمن نشاهد الشكل المبلور للمناطق شديدة التغيّر، فنرى أن CDR3 تكون على شكل شريطة.

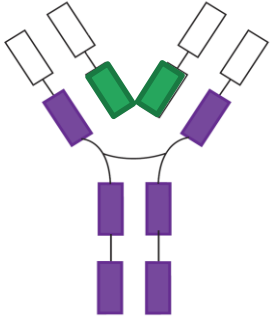
ترتبط الغلوبولينات المناعية مع المستضدات النوعية الخاصة بها كما يرتبط القفل بالمفتاح، ولهذا الأمر أهمية كبيرة في جعل المستضدات أقل ضرراً.

2. المنطقة الثابتة (C-region) Constant Region:

■ سبب التسمية:

- ترتيب الأحماض الأمينية فيها ثابت ومتماثل في جميع الأضداد من النوع الواحد (في جميع جزيئات ال-IgG مثلاً)، ولكنها تختلف بين الأضداد في الأنواع المختلفة (بين ال-IgA و ال-IgG مثلاً).

الموقع:



- تشكّل القسم المتبقي من القطعة الرابطة للمستضد Fab وكامل القطعة Fc، أي أنها تتكون بشكل أساسي من السلسلة الثقيلة، حيث تملك السلسلة الخفيفة مجال ثابت واحد في حين تملك السلسلة الثقيلة عدة مجالات ثابتة (بين 3 إلى 4 مجالات حسب نوع الضد).
- ← تتشكل المنطقة الثابتة من نصف السلسلة الخفيفة ومعظم السلسلة الثقيلة.

الوظيفة:

- **تحديد الوظائف البيولوجية Biological Function للضد.**
- ← أي أن الجزيئة الضدية تقوم بعملها من خلال هذه القطعة الثابتة: فبعد تعرّف الجزيئة الضدية على المستضد لا بد لها أن تكمل ممارسة عملها، فمثلاً قد تثبتت على المتممة أو تعبر المشيمة أو...

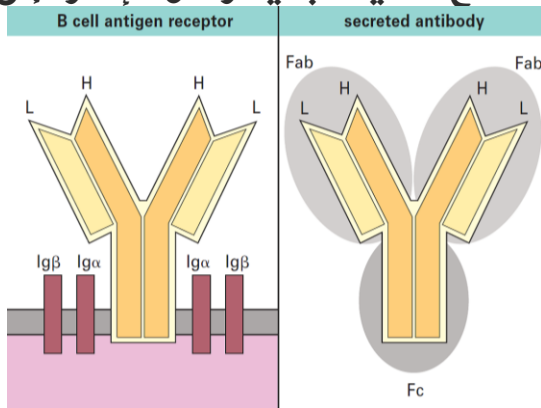
أشكال الغلوبولينات المناعية

تعمل جزيئات الـ Ig كمستقبل لمستضد محدد بالإضافة لوظائفها البيولوجية، حيث يكون للغلوبولينات المناعية (الأضداد) شكلين:

- (1) **مستقبل الخلية البائية (B-Cell Receptors (BCRs):** وهو الشكل الذي يرتبط بسطح الخلية البائية (غالباً الفتية Naive).
- (2) **الشكل الحر** (غير المرتبط بسطح الخلايا البائية): يتواجد منفصلاً في السوائل الخلالية والمصل.

- يملك الشكلان التركيب الأساسي العام **نفسه**، إلا أن النوع المرتبط يتميز باحتوائه على:
 1. جزء عابر للغشاء وجزء بسيط داخل الهيولى (جزء سيتوبلازمي)، يساعده في التثبيت على سطح الخلية البائية.

2. جزيئات تساعد على التعبير عن هذا المستقبل على سطح الخلية البائية ونقل الإشارة إلى الداخل مثل $Ig\alpha$ (CD79a)، $Ig\beta$ (CD79b).



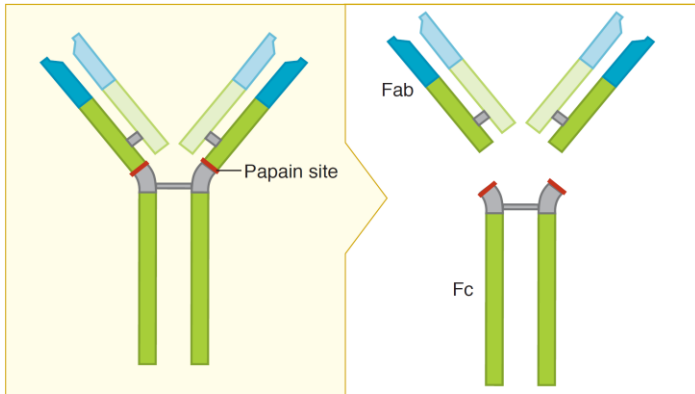
نلاحظ نمط الأضداد:

- الحر على يمين الصورة، والمرتبط على سطح الخلية البائية على يسار الصورة.

طرق التعرف على الوظائف البيولوجية للقطع الضدية

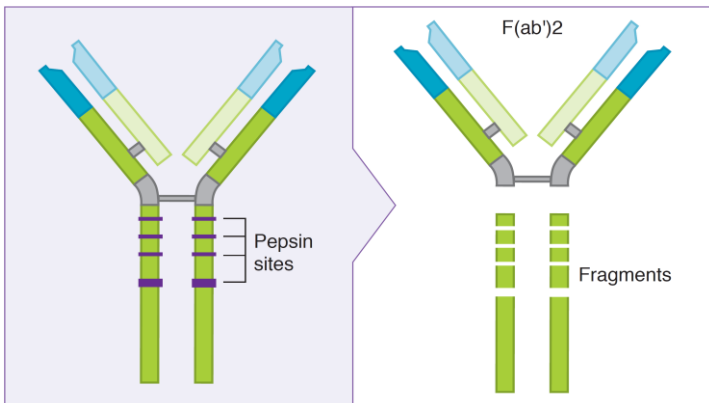
بعد أن تم التعرف على الجزيئة الضدية وتركيبها، بدأ البحث عن الوظائف البيولوجية للقطع الضدية المكونة لها، ولتحقيق ذلك تم شطر الجزيئة الضدية ودراسة كل قطعة على حدى ومعرفة وظيفتها باستخدام أنزيمات حالة للبروتين تسمى: Proteolytic Enzymes، (على اعتبار الأضداد جزيئات بروتينية).

أولاً: الشطر البروتيني بواسطة أنزيم البابين Papain



- **الإجراء:** تم تقسيم الأضداد باستخدام أنزيم البابين Papain الذي يعمل على منطقة الوصل Hinge Region في الجزيئة.
- **النتيجة:** تم الشطر في المنطقة أعلى الروابط ثنائية الكبريت التي تضم السلسلتين الثقيلتين سويةً، فتنقسم الأضداد بواسطة البابين إلى 3 أجزاء: ذراعي القطعة Fab منفصلتين عن بعضهما، والقطعة Fc.
- **عند اختبار قدرة الجزيئة بعد التقسيم:** تبين أنها غير قادرة على العمل.

ثانياً: الشطر البروتيني بواسطة أنزيم البيبين Pepsin



- **الإجراء:** تم تقسيم الأضداد باستخدام أنزيم البيبين، الذي يعمل على القطعة Fc.
- **النتيجة:** قام الأنزيم بتحطيم القطعة Fc وتحويلها إلى منتجات ببتيدية 'Fc' وبقية قطعتي الـ Fab متصلتين بشكل قطعة واحدة "F(ab')2".
- **عند اختبار قدرة الجزيئة بعد التقسيم:** بقيت الجزيئة الضدية وظيفية قادرة على القيام بعملها بربط المستضد فقط، أي حافظت على فعاليتها بهذا الشكل، وبالتالي أتاح ذلك المجال لاستخدامها في العديد من التجارب المخبرية بالاعتماد على القطعة F(ab')2 لربط الضد مع المستضد ودراسة التأثيرات الناجمة عن هذا الربط، وتشخيص العديد من الأمراض.

أنواع الأضداد وخصائصها

صفوف وتحت صفوف الغلوبولينات المناعية

أولاً: صفوف الأضداد المناعية Classes و

تقسم الأضداد لعدة أنواع تدعى الصفوف Classes، وعددها خمس هي:

✓ IgG, IgM, IgA, IgD, IgE وتستطيع أن تعمل إما كمستقبل على سطح الخلية البائية أو كضد حر.

وتأخذ تسميتها هذه نسبةً إلى الأجزاء (المجالات) الثابتة من **السلسلة الثقيلة** الموجودة في كل جزيئة ضدية بحيث يكون:

✓ الضد IgG لسلسلته الثقيلة جزء ثابت نمط Gamma (γ).

✓ الضد IgM لسلسلته الثقيلة جزء ثابت نمط Mu (μ).

✓ الضد IgA لسلسلته الثقيلة جزء ثابت نمط Alpha (α).

✓ الضد IgD لسلسلته الثقيلة جزء ثابت نمط Delta (δ).

✓ الضد IgE لسلسلته الثقيلة جزء ثابت نمط Epsilon (ϵ).

أما بالنسبة **للسلسلة الخفيفة**، فيكون لجزئها الثابت نمطين: Lambda (λ), kappa (κ).

قاعدة هامة:

المسؤول عن تحديد نوع الضد هو نوع **السلسلة الثقيلة** المتواجدة والتي -كما ذكرنا- تكون متماثلة في الجزيئة الضدية الواحدة.

على سبيل المثال: إما أن تملك سلسلتين ثقيلتين من النمط غاما أو اثنتين دلتا، لكن لا يمكن أن يكون هنالك غاما ودلتا سويةً في جزيئة ضدية واحدة، والأمر ذاته ينطبق على السلسلتين الخفيفتين، فإما أن يكون هنالك سلسلتين من النوع كابا أو من النوع لامدا.



ثانياً: تحت صفوف الأضداد Ig Subclasses

يكون لبعض صفوف الأضداد أكثر من نوع في الصف الواحد، وهذا نجده فقط في الـ IgG، الـ IgA.

ما أوجه الاختلاف بين تحت الصفوف؟

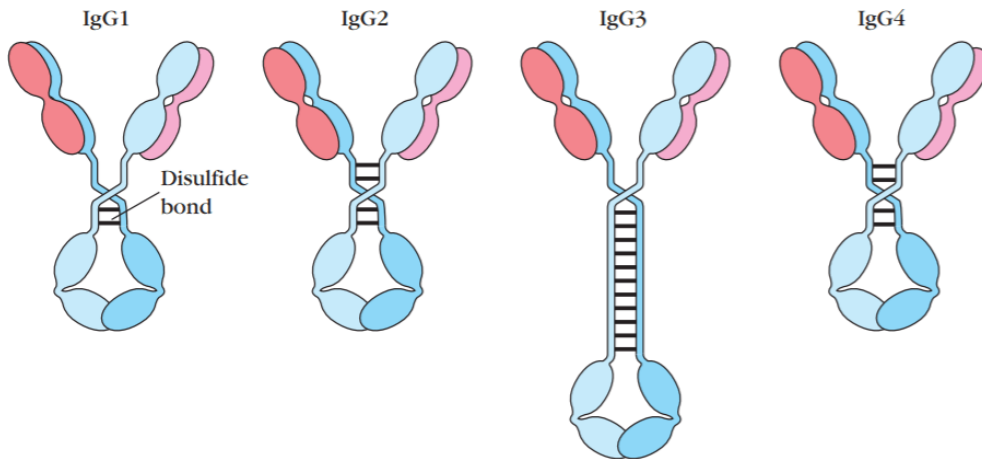
✓ يكون الاختلاف بين تحت صفوف الضد الواحد أحياناً بالشكل (التموضع) أو بالوظيفة.
 ✓ على سبيل المثال: للـ IgG بشكل عام دور مهم في ربط المتممة (تثبيتها)، ولكن عند القيام بالبحث في تحت الصفوف ظهر أن بعض تحت صفوف الـ IgG رابط للمتممة أكثر من النوع الآخر، كما تبين أن الـ IgG4 قد يكون غير رابط للمتممة.

1. تحت صفوف الـ IgG:

- يملك الـ IgG أربع تحت صفوف، يكون الاختلاف فيما بينها على مستوى حموض أمينية محددة ضمن السلسلة غاما:
- الجزء الثابت لسلسلته الثقيلة من نوع Gamma 1 ($\gamma 1$).
- الجزء الثابت لسلسلته الثقيلة من نوع Gamma 2 ($\gamma 2$).
- الجزء الثابت لسلسلته الثقيلة من نوع Gamma 3 ($\gamma 3$).
- الجزء الثابت لسلسلته الثقيلة من نوع Gamma 4 ($\gamma 4$).

2. تحت صفوف الـ IgA:

- الجزء الثابت لسلسلته الثقيلة من نوع Alpha 1 ($\alpha 1$).
- الجزء الثابت لسلسلته الثقيلة من نوع Alpha 2 ($\alpha 2$).

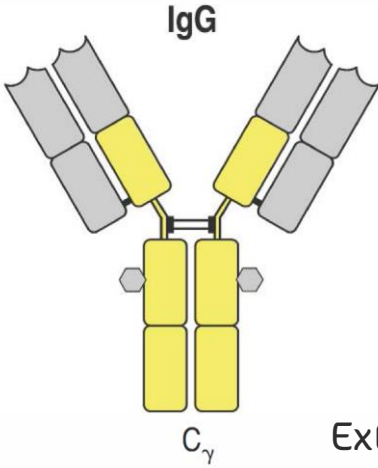


صورة توضح الأشكال المتنوعة لمرتبة تحت صفوف للضد IgG

أنواع الأضداد وخصائصها

IgG

صفاته:



1. تركيزه في المصل هو **الأعلى** من بين الأضداد، ويبدل وجوده على وجود مناعة جهازية **تلاؤمية**.
2. **جزئية وحيدة Monomer**، لا يمكن أن يتواجد بشكل جزيئتين مرتبطتين مع بعض أو خمسة مثل بعض الجزيئات.
3. ثابتة تتفله 7s.
4. تملك سلسلته الثقيلة 4 مجالات، مجال متغير وثلاثة مجالات ثابتة.
5. يتواجد بشكل أساسي **في المناطق خارج الوعائية** Extravascular Spaces، حيث يعد الضد الأساسي Ig Major في تلك المناطق.
6. تتشابه الجزيئات: IgG1 و IgG2 و IgG4 إلى حد ما، في حين يكون IgG3 منطقة وصل Hinge region أكبر نسبياً.

وظائفه:

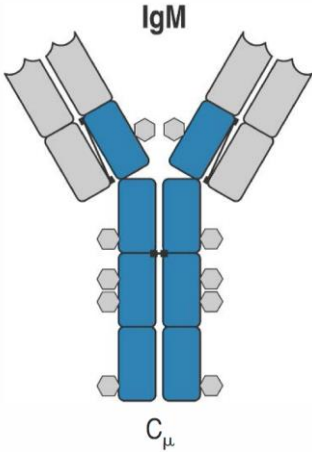
- يرتبط مع مستقبلاته الخاصة **الموجهة** تحديداً للقطعة Fc منه، لتتمكن من القيام بوظائفها البيولوجية⁷، ويكون هذا الضد قادراً على الارتباط على سطوح العديد من الخلايا ويعمل على:
 1. **العبور المشيمي**: يتم العبور المشيمي لأضداد IgG عن طريق مستقبلات خاصة تسمى **FcRn**، وبالتالي يكون مصدر الـ IgG عند الجنين والذي وليس من جسم الجنين، لأن الجنين **غير قادر** على تصنيع الـ IgG، وهذه الأضداد تُكسب الجنين مناعة عالية.
 2. **تثبيت المتممة** Complement Fixation.
 3. له دور في عملية **الطهي** Opsonization (البلعمة Phagocytosis).
 4. يساعد في عمل الخلية القاتلة الطبيعية بعملية السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد **ADCC**⁸، حيث يوجد مستقبل للـ IgG على مستوى الخلية NK يساعد بتخريب الخلايا الهدف.

⁷ إنَّ مستقبل القطعة Fc الخاصة بـ IgG يختلف عن مستقبل القطعة Fc الخاصة بأي ضد آخر كالـ IgM.

⁸ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)، والذي قد شُرح سابقاً.

IgM

صفاته:



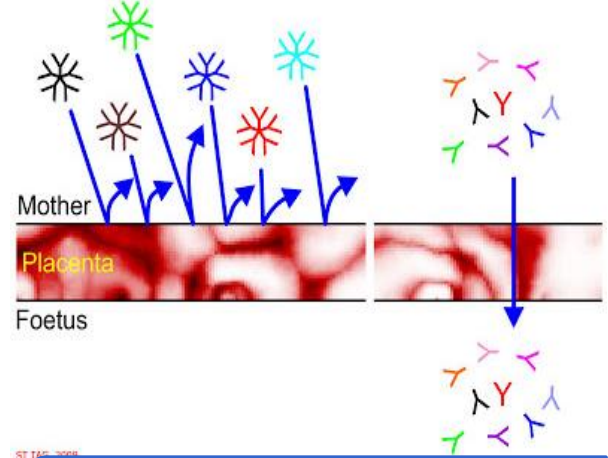
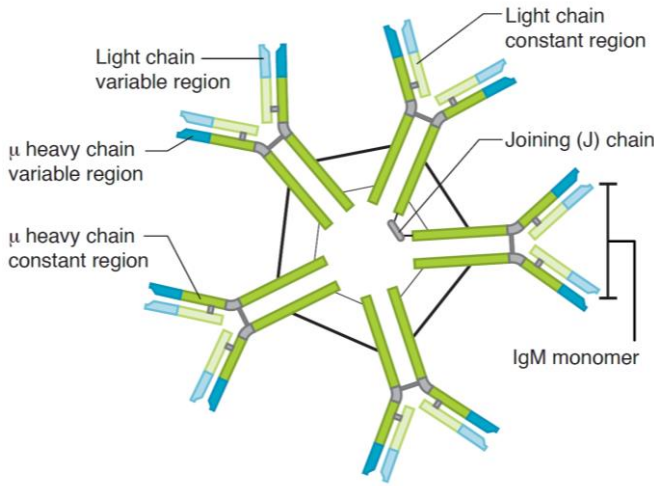
1. تركيز الـ IgM **منخفض** قليلاً في المصل ولكن أهميته كبيرة، حيث يأتي تركيزه **بالمرتبة الثالثة** من بين الأضداد.
2. لسلسلته الثقيلة جزء ثابت من النمط C_{μ} .
3. يوجد **بشكلين**:
 - أ. إما على شكل **جزيئة وحيدة Monomer** (تُشاهد كمستقبل على سطح الخلايا البائية وخاصة الساذجة Naive).
 - ب. أو بالشكل **المصلي**: ويكون بشكل جزيئة ضخمة مؤلفة من خمس جزيئات ضدية من نفس النوع ويمكن تسميتها **جزيئة خماسية Pentamer** مرتبطة مع بعضها البعض بواسطة سلسلة رابطة أو كما تدعى بالسلسلة J (J-Chain)..
4. ثابت تنفله (19s) وذلك عندما يكون بشكله الخماسي⁹.
5. تملك سلسلته الثقيلة 5 مجالات، مجال متغير وأربع مجالات ثابتة.

وظائفه:

- **الضد الرئيسي والأول** الموجود على سطح الخلية البائية، فعند تشكل الخلية البائية يكون **مستقبلها** بشكل أساسي هو الـ IgM (بالإضافة لـ IgD)، كما أنه **أول** ضد يتم **إنتاجه** من الخلايا البائية بعد التنشيط.
- **مثبت للمتمة**.
- **أول** ضد يُصنع عند الجنين، شرط أن يتعرض الجنين لعامل إنتاني (خمجي):
 - ← فإذا تم أخذ تحاليل من الجنين، ووُجِدَ هذا النوع من الأضداد فإن ذلك يشير إلى وجود إنتان.
 - ↳ حيث لا يستطيع الـ IgM عبور المشيمة لسببين:
 1. لكبر حجمه بشكله الخماسي Pentamer.
 2. بفرض كان بشكله المفرد Monomer، لا يوجد مستقبلات له على سطوح خلايا المشيمة.
 - ← ومنه نستنتج: عدم إمكانية أن يكون الـ IgM ذا مصدر والدي أبداً.

⁹ عندما يكون بشكله الأحادي تكون ثابتة تنفله أصغر.

- من الأضداد الرابطة (الرابطة) جداً للمستضد، إذ أنه يملك 10 مواقع رابطة للعوامل الممرضة بشكله الخماسي.¹⁰



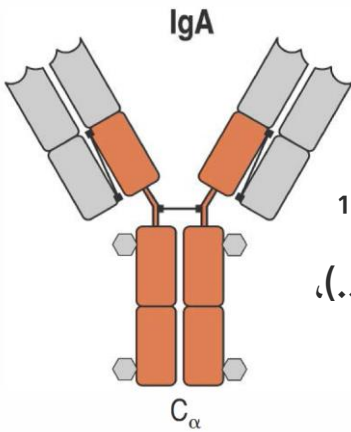
صورة توضح شكل ال IgM الخماسي وبنيته

نلاحظ في الصورة عدم استطاعة الضد IgM عبور المشيمة

IgA

صفاته:

- يأتي بالمرتبة الثانية من حيث تركيز الأضداد في المصل.
- لسلسلته الثقيلة جزء ثابت من النمط ألفا $C\alpha$.
- قد يتواجد على شكل:



وحيد الجزيئة Monomer في المصل، وبشكل ثنائي الجزيئة Dimer¹¹ على السطوح المخاطية والمفرزات المختلفة (المخاط والدمع وحليب الأم ..)، إذ ترتبط الجزيئتان ببعضهما بسلسلة،

وترتبطان أيضاً بقطعة تدعى: القطعة الإفرازية Secretory Piece¹².

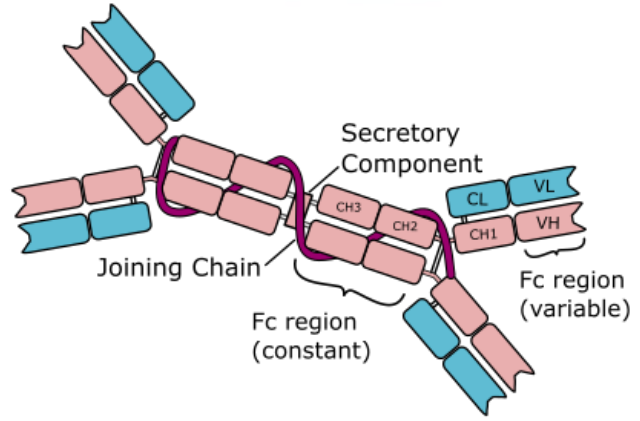
- ثابتة تنفله (11s) عندما يكون بشكل ثنائي Dimer.
- لسلسلته الثقيلة 4 مجالات، مجال متغير وثلاثة مجالات ثابتة.
- من الأضداد التي لا تثبت المتممة ولا تعبر المشيمة.

¹⁰ نعلم أنّ لكل جزيئة ضدية وحيدة Monomer قطعة واحدة Fab تملك موقعين رابطتين للمستضدات، وذكرنا سابقاً أنّ ال IgM قد يتواجد على شكل جزيئة خماسية Pentamer وبالتالي يكون بهذا الشكل ممتكاً لـ 10 مواقع رابطة للعوامل الممرضة Pathogens.

¹¹ إضافة من مرجع Atlas Of Immunology: قد يظهر أيضاً بشكل ثلاثي الجزيئة أو متعدد الجزيئات.

¹² تسمى أيضاً secretory component.

صورة تظهر بنية الضد
A واثنائية الجزيئة، بما فيه من
المنطقة الإفرازية والسلسلة
الرابطة



وظائفه:

1) يلعب دوراً هاماً جداً في تأمين مناعة المخاطيات، إذ يتواجد **بالمفرزات** (الدمعية، اللعابية، المعدية، والرئوية...) والأغشية المخاطية والمجري التنفسية والأمعاء. ولأجل التعرّف على آلية عمل هذا الضد، سنتناول فكرة عمله ضمن الأمعاء كمثال¹³:

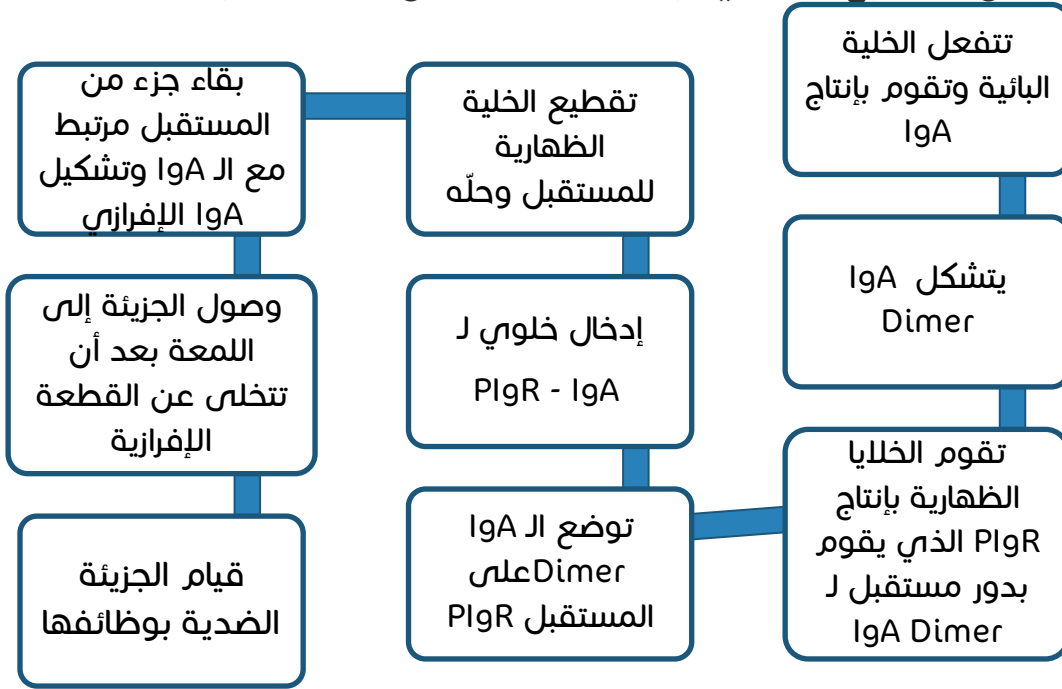
عبور الـ IgA للأغشية المخاطية على مستوى الأمعاء:

- تتفعل الخلايا البائية الموجودة في الصفيحة الخاصة للأمعاء، وتتحول لخلايا بلازمية منتجة للأضداد، تتواجد من الجهة القاعدية لخلايا الظهارة المعوية¹⁴.
- تقوم هذه الخلايا بإنتاج الـ IgA وربط جزيئتين منه مع بعضهما بسلسلة J وتشكل جزيئة ثنائية.
- بالمقابل، تقوم الخلايا الظهارية بإنتاج بروتين مستقبل يدعى PlgR اختصاراً لـ (Polymeric Immunoglobulin Receptor) يتوضع على الغشاء القاعدي للخلية الظهارية، وهو مستقبل للشكل ثنائي القسم Dimeric من الـ IgA.
- عندما يرتبط ثنائي القسم بالمستقبل يحصل إدخال خلوي Endocytosis للمعقد PlgR-dIgA.
- تقوم الخلية الظهارية بتقطيع المستقبل وحله، ويتبقى جزء من المستقبل يسمى بالقطعة الإفرازية، والذي يكون مرتبط مع الـ IgA، ويدعى عندها بالـ **IgA الإفرازي (SIgA)** **Secretory IgA**، وتكون وظيفة المكون الإفرازي:
 - ➔ السماح للجزيئة الضدية بالعبور خلال الخلايا الظهارية.
 - ➔ حمايتها من تأثير الأنزيمات الهاضمة المخربة لها.

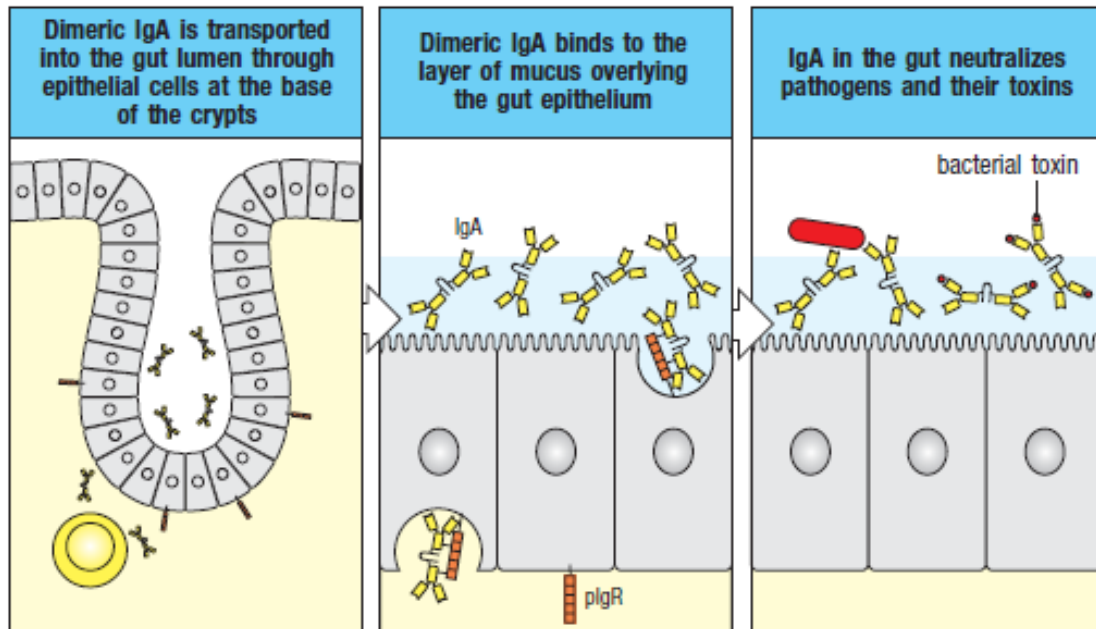
¹³ تابع على الصورة في الصفحة التالية.

¹⁴ لن نفضّل الآن بعملية تفعيل الخلايا البائية وسنتحدث عنها في محاضرات لاحقة.

(f) تنتقل الجزيئة خلال الخلية الظهارية لتصل إلى السطح القمي، ليتم إفرازها إلى اللمعة، وعند إفرازها تتخلى الجزيئة عن القطعة الإفرازية وتقوم بعملها بمنع الديدانات أو العوامل الممرضة من التثبيت على السطوح المخاطية وإحداث إنتانات على هذا المستوى.



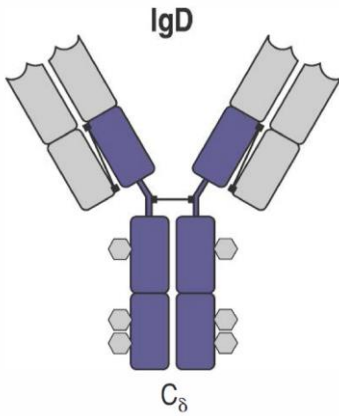
يؤدي عوز هذا الضد إلى زيادة احتمال ظهور الإنتانات بالمخاطيات، وتصل نسبة انتشار عوز هذا الضد إلى 600/1.



تقوم الخلية البلازمية الموجودة في الصفيحة الخاصة أسفل الظهارة المعوية بإنتاج الـ IgA وربط جزيئين منه بسلسلة J وتشكيل جزيئة ثنائية ترتبط مع مستقبل PIgR المتواجد على الوجه القاعدي للخلايا الظهارية، لحظة الارتباط يحدث إدخال خلوي للمعقد المتشكل ويعبر الخلية الظهارية ليصل إلى اللمعة ويتم تحرير الـ IgA إلى اللمعة المعوية حتى يقوم بوظائفه

IgD

صفاته:



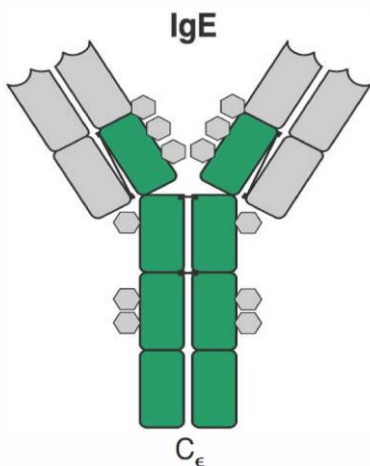
1. يأتي بالمرتبة الرابعة بين الأضداد في المصل من حيث التركيز.
2. وحيد الجزيئة Monomer.
3. سلسلته الثقيلة من النمط دلتا C δ .
4. لسلسلته الثابتة 4 مجالات، مجال متغير وثلاثة مجالات ثابتة.
5. نسبة السكريات لديه أعلى من بقية الأضداد.
6. لا يثبت المتممة.

وظائفه:

1. يوجد على سطح الخلايا البائية في بداياتها (مرافقاً لـ IgM)، حيث يعمل كمستقبل عابر للغشاء في مرحلة الخلية الناضجة الساذجة Naive B-Cell، ومن ثم يختفي.
2. وظيفته الأساسية غير معروفة بشكل كامل إلى الآن، ولكن وجوده على سطح الخلايا البائية قد يجعل له دور في التعرف على المستضدات.

IgE

صفاته:



1. وحيد الجزيئة Monomer.
2. سلسلته الثقيلة من النمط ايبسلون C ϵ .
3. يكون في المرتبة الأخيرة من بين الأضداد في المصل، وذلك لأنه يذهب فور تشكله للارتباط مع مستقبلاته الموجودة على السطوح الخلوية ويمارس عمله بالوقت الذي يحتاج الجسم إليه.
4. المجالات فيه تشبه تلك في الـ IgM حيث تملك سلسلته الثقيلة 5 مجالات، مجال متغير و4 مجالات ثابتة.
5. لا يثبت المتممة.

وظائفه:

- 1) يعتبر أساسي في الارتكاسات التحسسية، إذ أنه يحسس خلايا Sensitizes Cells السطوح المخاطية مثل الملتحمة، الأنف، ومخاطية القصبات.
- 2) يعتبر مسؤول عن فرط الحساسية نمط 1، والتي تسمى IgE-Mediated Hypersensitivity أو فرط الحساسية الآني لأنه يحدث في غضون دقائق.
- 3) يرتبط مع مستقبلات على سطوح الخلايا الأساسية Basophils والبدينة Mast cells ويؤدي تفعيل هذه الخلايا إلى تفاعلات فرط الحساسية.
- 4) يرتبط على سطوح الخلايا الحمضة Eosinophils عن طريق مستقبل $FC\epsilon R1$ عالي الألفة¹⁵.
- 5) يكون أساسي في الارتكاسات المناعية تجاه الطفيليات Parasite Infections وبخاصة الديدان، فعند الإصابة بطفيلي ما تحدث عملية تؤدي في النهاية إلى حث الخلايا البلازمية على إنتاج ال-IgE مما يؤدي إلى ارتفاع نسبته في المصل.

جدول يقوم بمقارنة أنواع الأضداد السابقة جميعها:

IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	sIgA ¹⁶	IgD	IgE	نوع الضد الخصائص
γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	M	α_1	α_2	α_1/α_2	δ	ϵ	السلسلة الثقيلة
<u>9</u>	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.05	0.03	5×10^{-5}	متوسط التركيز في المصل (Mg/ml)
7s	7s	7s	7s	<u>19s</u>	7s	7s	11s	7s	8s	ثابتة الثفل
146	146	170	146	<u>970</u>	160	160	384	184	188	الوزن الجزيئي (KDA)
<u>21</u>	20	7	<u>21</u>	10	6	6	-	3	2	العمر النصفى (أيام)
45	45	45	45	<u>80</u>	42	42	ضئيل	75	50	التوزع داخل الأوعية (%)
3-2	3-2	3-2	3-2	12	11-7	11-7	11-7	<u>14-9</u>	12	الكربوهيدرات (%)

¹⁵ حسب الدكتوراة والسلايدات، إلا أنها ذكرت بمرجع Janeway على أنه المستقبل المنخفض الألفة.

¹⁶ secretory IgA = sIgA = ال-IgA الإفرازي.

ملاحظات على الجدول:

1. **متوسط التركيز في المصل:** نجد أن أعلى تركيز يكون لـ IgG لا سيما الـ IgG1، وتنخفض تراكيز بقية الأضداد ضمن الجدول تدريجياً حتى نصل لـ IgE الذي يكون الأقل تركيزاً بالمصل بسبب ارتباطه مع مستقبلاته على سطوح الخلايا بسرعة.
2. **الوزن الجزيئي وثابتة التثفل:** زيادة الوزن الجزيئي تؤدي لزيادة ثابتة التثفل، فتثابتة التثفل للجزيئات الخماسية (مثل الـ IgM) والثنائية (مثل الـ SIgA) تكون أعلى من الجزيئات الأحادية.
3. **نسبة التوزع داخل الأوعية Intravascular Distribution:** يعتبر الـ IgM الضد ذو نسبة التوزع الأعلى داخل الأوعية.
4. **نسبة الكاربوهيدرات:** تكون نسبة الكاربوهيدرات في الـ IgD أعلى من بقية الأضداد.
5. **العمر النصفى Half Life:** هو الخاصة الأهم، وذلك لأهميته في المعالجات المناعية، حيث يجب أن نعلم ما هو العمر النصفى للضد المستخدم لمعرفة كيفية استعماله.

فعلى سبيل المثال:

نعلم أن الـ IgG هو الضد ذو التركيز الأعلى في المصل، ولذلك فإنه عند وجود مريض يعاني من نقص بالأضداد، فإن اهتمامنا ينصب على تعويض الـ IgG أولاً، حيث نقوم بإعطاء المريض غلوبولينات مناعية عن طريق الوريد (Intravenous Immunoglobuline) IVIG والتي هي عبارة عن أضداد جُمعت من أشخاص معرضين للعامل الممرض سابقاً.

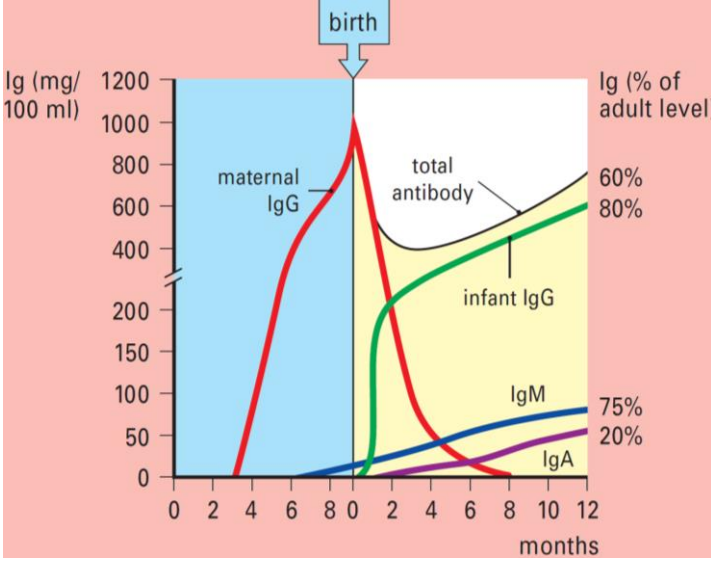
- ويدعى هذا الإجراء **بالتمنيع المنفعل Passive Immunization**، أي أن الشخص لا دور له في تشكيل هذه الأضداد النوعية.
- ومن هنا تأتي أهمية معرفة العمر النصفى للضد المستخدم في تقدير مدة بقاءه لدى المريض، حيث كما يظهر في الجدول فإن العمر النصفى لـ IgG هو **21 يوم**، أي أنه بعد 21 يوم ستنخفض تراكيز هذه الأضداد المحقونة لدى المريض ومن الممكن أن نحتاج إلى إعادة الحقن بشكل دوري في حال الحاجة.

تراكيز الأضداد في مصل الأجنة وحديثي الولادة

يظهر المخطط تراكيز الأضداد المصلية لدى الأجنة وحديثي الولادة:

■ **قبل الولادة:** نجد عند الجنين أضداد الـ IgG الوالدي التي تعبر ببطء من الأم عبر المشيمة بدءاً من الشهر الثالث، وتستمر النسبة بالارتفاع حتى الولادة.

■ **بعد الولادة:** تبدأ تراكيز الـ IgG بالانخفاض تدريجياً حتى تختفي تماماً في نهاية الشهر الثامن



او بداية التاسع، حيث يبدأ الوليد عندها بتصنيع الـ Ig الخاص به وتستمر نسبة التشكل بالارتفاع تدريجياً.

■ **بعض السنة:** يكون الطفل قد أنتج:

- 80% من معدل الـ IgG الموجود عند البالغ.

- 75% من معدل الـ IgM

(حيث يبدأ بإنتاجه قبل الولادة بقليل).

- 20% من معدلات الـ IgA.

← وبالتالي: نتحرى وجود أعواز مناعية للطفل في الفترة التالية لزوال الـ IgG الوالدي، حيث

ستظهر أعراض العوز المناعي أو أعراض أي مشكلة في إنتاج الأضداد في هذه المرحلة،

أي أن الطفل يكون غير مغطى مناعياً في حال عدم تكون الأضداد لديه.

الحماية المناعية للجنين والمولود حديثاً تتم عن طريق أضداد الـ IgG الوالدي.

مخزون الأضداد عند الفرد Individual's Antibody Repertoire

← يشكل هذا المخزون مجموع ما أنتجه الفرد خلال حياته من أضداد نوعية.

← وتتمتع الأضداد **بصفة التنوع** الذي يعد سمة مميزة لها، ويشكل التنوع علامة فارقة في

المناعة التلاؤمية التي نراها على مستوى الخلايا البائية والتائية.



تجارب تبيّن التنوع الهائل على مستوى الأضداد

تجربة 1:

- تم أخذ أضداد عديدة النسيلة (Polyclonal Antibodies (IgA, IgG...)) (أي تستطيع التعرف على محددات مستضدية مختلفة) من فأر واستعمالها كمستمنع Immunogenic وذلك من خلالها حقنها ضمن أرنب.
- أدى ذلك إلى حدوث استجابة مناعية لدى الأرنب موجّهة ضد أضداد الفأر الغريبة.¹⁷
- تكون الأضداد التي شكّلها الأرنب لمواجهة أضداد الفأر موجّهة لكامل المنطقة الثابتة C-Region من أضداد الفأر.
- يسمى هذا النمط من الأضداد Isotypic Antibodies، وهي أضداد لمستمنع من فرد ينتمي لنوع مختلف.

النتيجة: الأضداد تختلف من كائن لآخر ضمن نوعين مختلفين نظراً للاختلاف بالمنطقة الثابتة كاملةً.

تجربة 2:

- تم أخذ أضداد من فأر وحقنها ضمن فأر آخر من غير سلالة من فئران نفس النوع، فتشكّلت أضداد لمواجهة الأضداد المحقونة، فالأضداد المتشكّلة هنا ستهاجم بعض المواقع الموجودة في القطعة FC وليس كامل القطعة، أي أن الجواب سيكون على أجزاء من السلسلة الثقيلة لأن الاختلاف بين أفراد النوع أقل من الاختلاف بين الأنواع المتعددة.
- يسمى هذا الشكل من الأضداد Allotypic Antibodies، وهي أضداد لنفس النوع ولكن مع اختلاف الفرد.¹⁸

النتيجة: الأضداد تختلف من فرد لآخر ضمن نفس النوع، ويكون الاختلاف بمناطق من القطعة Fc وليس كاملها.

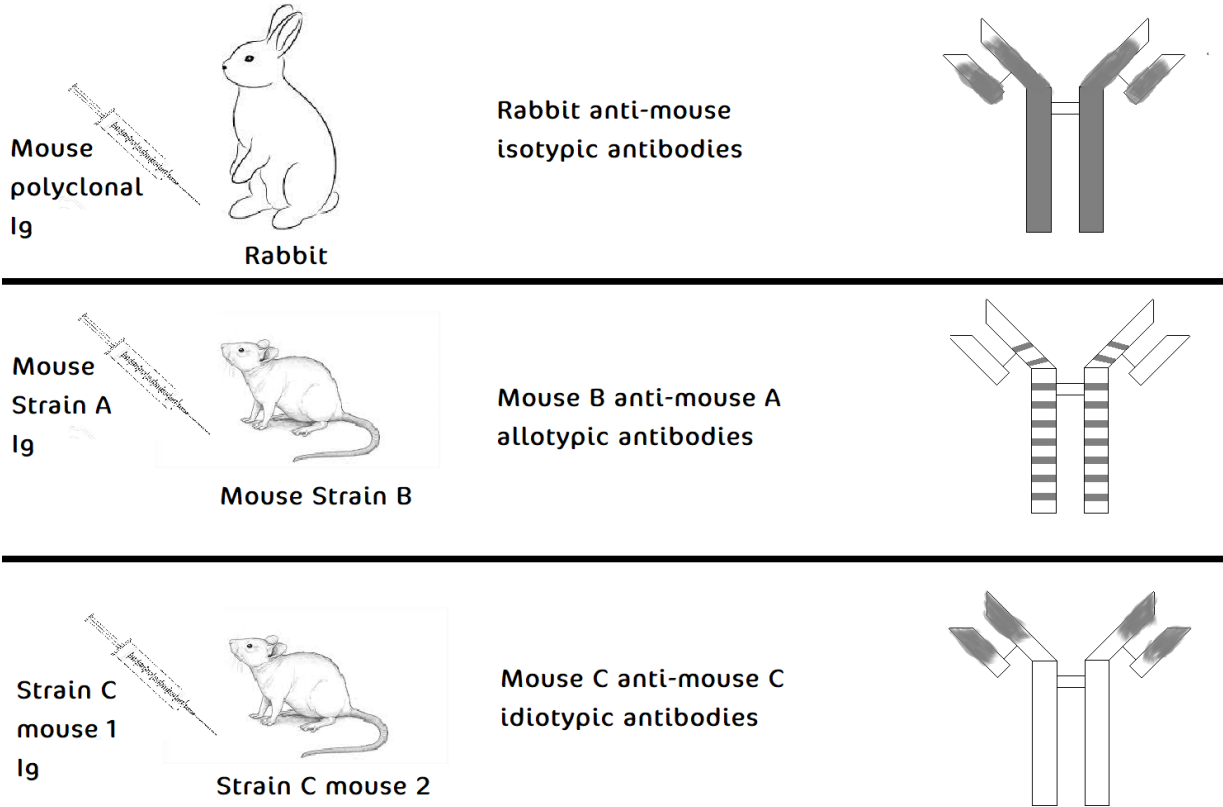
¹⁷ أي أنه تم تشكيل أضداد لدى الأرنب ضد أضداد الفأر.

¹⁸ ومن هنا تسمى عملية زرع عضو ما بين فردين من البشر: Allogenic Graft.

تجربة 3:

- تم أخذ أضداد من فأرة وحقنها في فأرة من نفس السلالة المتطابقة وراثياً، فحدثت استجابة مناعية وتشكلت أضداد موجّهة للقطعة المتغيّرة.
- يسمّى هذا الشكل من الأضداد **Idiotypic Antibodies**، وهي أضداد لفردين من نفس النوع ومتطابقين وراثياً تماماً.

النتيجة: تكون القطعة المتغيّرة مختلفة بين الأفراد المتطابقة وراثياً فيما بينها.



صورة عرضتها الدكتورة توضح التجارب الثلاثة السابقة



Fc Receptors

✓ إن معظم الوظائف البيولوجية للأضداد لا تعمل إلا بوجود مستقبلات لها، حيث يكون لكل جزيئة ضديّة مستقبل مناسب على الخلايا المستجيبة المناعية، وقد يكون للجزيئة أكثر من مستقبل واحد.

✓ مستقبل القطعة Fc هو عبارة عن بنية على سطح بعض الخلايا، والتي ترتبط بشكل خاص بالقطعة Fc من الغلوبولين المناعي، وهذا الارتباط يؤدي إما لتفعيل الخلية الحاملة للمستقبل أو تثبيطها. ويكون لهذه المستقبلات أنواع متعددة¹⁹ - حيث يكون المسؤول عن عمليتي التفعيل والتثبيط جزيئات سيتوبلازمية ترتبط إلى الجزء داخل الخلية من مستقبلات الأضداد، وتحدد النتيجة بالاعتماد على الجزيئة المرتبطة:

١. جزيئة تثبيط المستقبلات المناعية المعتمدة على التيروسين ITIM²⁰: هي المسؤولة عن تثبيط الخلايا الحاوية على مستقبلات الأضداد.
٢. جزيئة تفعيل المستقبلات المناعية المعتمدة على التيروسين ITAM²¹: هي المسؤولة عن تفعيل الخلايا الحاوية على مستقبلات الأضداد، ويتم تفعيلها بعملية فسفرة.

نواتج تفعيل الـ ITAM:

✓ ينتج عن فسفرة الـ ITAM تفعيل الخلايا الحاوية على مستقبلات الأضداد مما يؤدي إلى قيامها بوظائفها المختلفة، وهذه الوظائف هي:

- (1) البلعمة Phagocytosis.
- (2) السميّة الخلوية المتواسطة بالخلايا والمعتمدة على الأضداد (ADCC).
- (3) تعزيز تقديم المستضدات Ag Presentation.
- (4) إطلاق الوسائط Mediators.

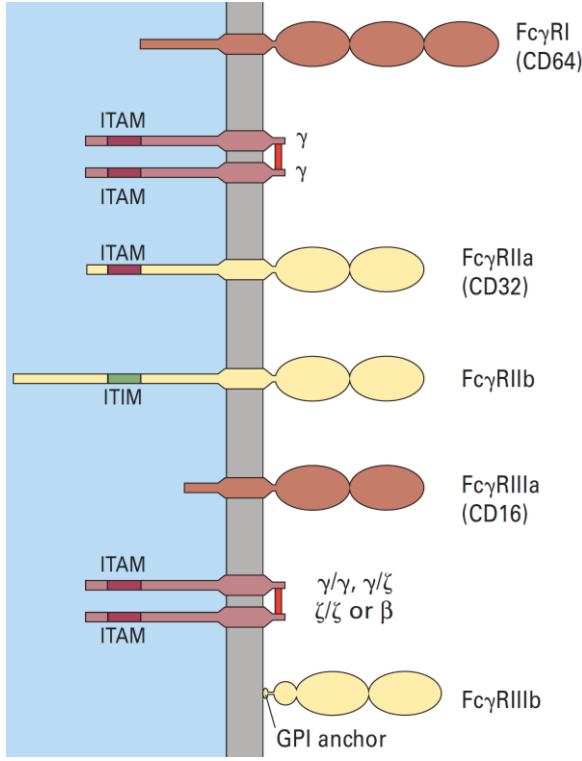


¹⁹ سنتحدث عن مستقبلات الـ IgE والـ IgG فقط، ولم تطالب الدكتورة بمستقبلات بقية الأنواع.

²⁰ Immunoglobulin Tyrosine-dependent Inhibitor Molecule

²¹ Immunoglobulin Tyrosine-dependent Activator Molecule

IgG Receptors



❖ هنالك 3 أنواع من المستقبلات لدى الإنسان ترتبط بالقطعة Fc مع القطعة Fc_γ من الـ IgG²²

هي:

1. FcγRI.

2. FcγRII: له نوعان: FcγRIIα و FcγRIIβ.

3. FcγRIII: له نوعان: FcγRIIIα و FcγRIIIβ.

توضح الصورة بنية مستقبل الـ IgG المنشط والمثبط، والأجزاء داخل الخلية لكل منها.

IgE Receptors

هنالك نوعان من المستقبلات لدى الإنسان ترتبط بالقطعة Fc من الـ IgE هما:

1. FcεRI:

(a) وهو مستقبل عالي الألفة High Affinity.

(b) يتألف من سلسلة α، سلسلة β، سلسلتين γ.

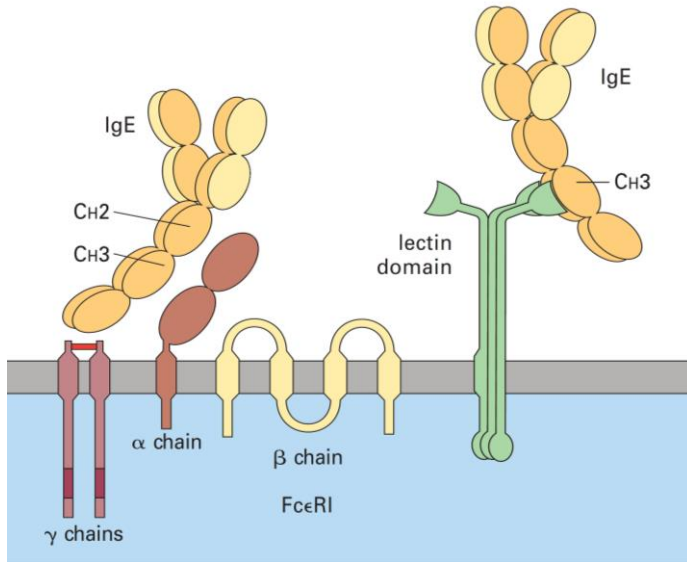
(c) وهو المستقبل المهم في تفاعلات الحساسية، يتم التعبير عنه على سطوح الخلايا البدينة والأسستات، ويؤدي ارتباط الـ IgE به إلى تحفيز وتفعيل هذه الخلايا وإطلاق تفاعلات التحسس.

(d) تعد السلسلة ألفا بروتيناً سكرياً، تحتوي على مجالين خارج خلويين، وتنتمي لفوق عائلة مستقبلات الغلوبولينات Super Family Immunoglobuline، حيث يرتبط الـ IgE بهذا المستقبل عن طريق السلسلة ألفا.

²² يتم التعبير عن مستقبلات Fc_γ على السطح من البلاعم والعدلات، حيث ترتبط بها القطعة FC من الـ IgG مما يسهل بلعمة العوامل المرضية المرتبطة بهذه الأضداد.

2. FcεRI:

- (a) وهو مستقبل منخفض الألفة Low Affinity.
- (b) يتم التعبير عنه على سطوح الكريات البيض Leukocytes والخلايا اللمفاوية Lymphocytes.
- (c) من المستقبلات المعتمدة على مجالات اللكتين، حيث يقوم هذا المستقبل بربط الـ IgE مستخدماً مجالات اللكتين.



صورة تظهر مستقبلي الضد IgE:
 - يظهر المستقبل **FcεRI** عالي الألفة مؤلف من 3 أجزاء والمهم في تفاعلات الحساسية.
 - والنمط الآخر منخفض الألفة وهو من المستقبلات المعتمدة على اللكتين والموجود بشكل أساسي في الأنماط اللمفاوية.

وظائف الأضداد Functions of Immunoglobulins

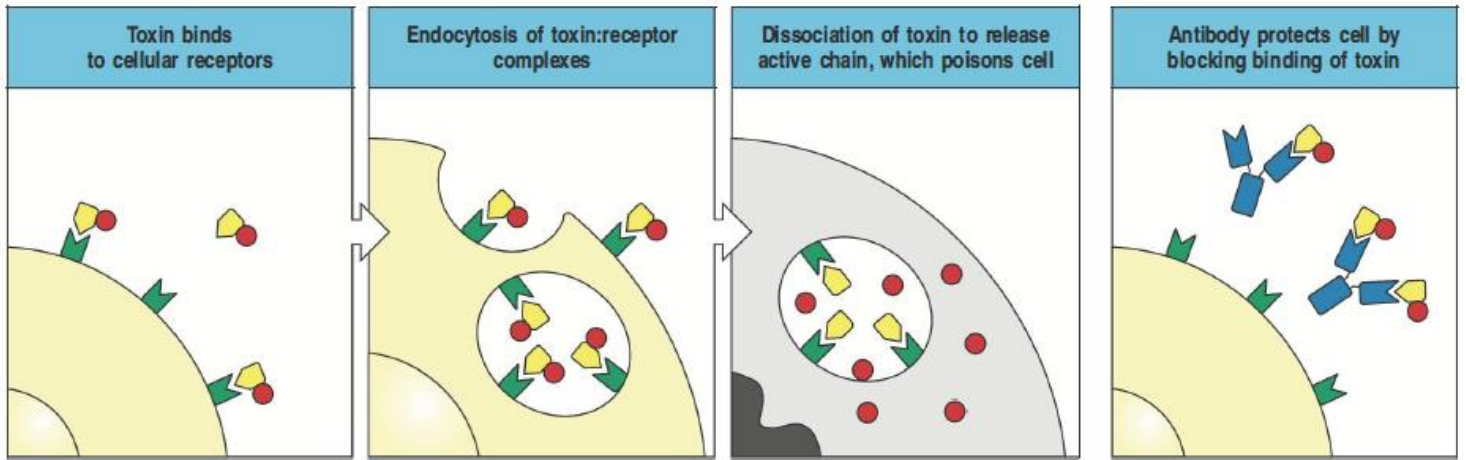
1. التعرف والارتباط إلى (المستضدات Ag).

2. (الفعاليات البيولوجية الخاصة بكل ضد Effector Functions):

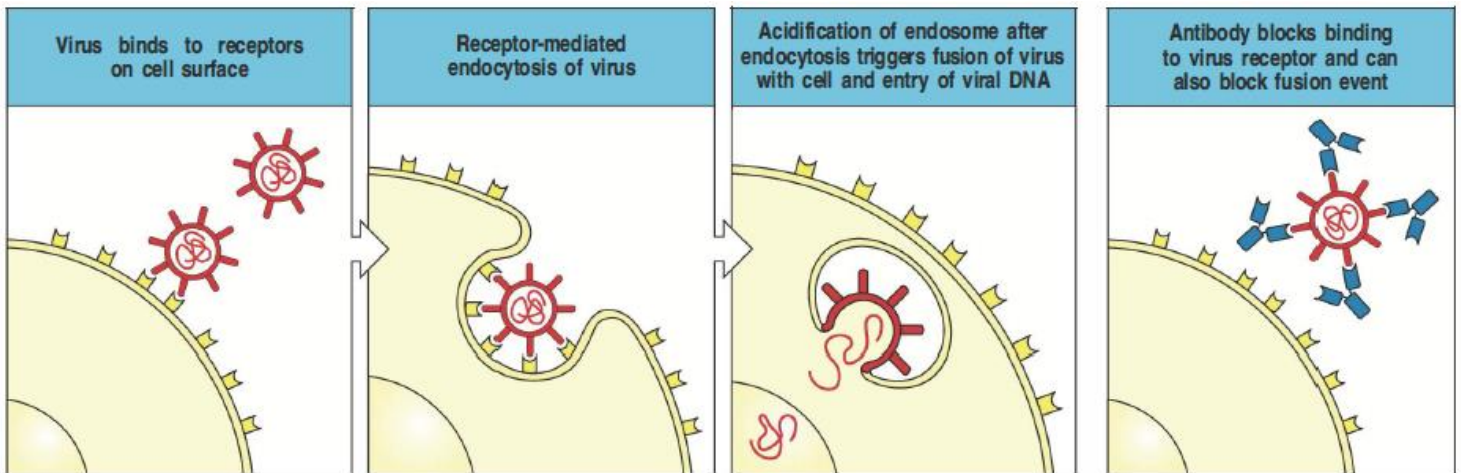
- **تحريض قتل الخلايا المصابة:** عن طريق عملية القتل المتواسطة بالأضداد ADCC التي تقوم بها الخلايا القاتلة الطبيعية.
- **إزالة المعقدات المناعية:** وذلك عن طريق تثبيت المتممة أو التثبيت على خلايا متعددة.
- **تفعيل المتممة Activation the Complement** بالطريق الكلاسيكي، مما يؤدي إلى حل العوامل الممرضة.
- **الطهاية Opsonization:** وهي ارتباط الضد بالبكتيريا وعمله كطاهي، وبالتالي تعزيز البلعمة.

3. الاستجابة للعوامل الممرضة خارج الخلية:

- **تعديل Neutralize** **الذيفانات الجرثومية²³ Bacterial Toxins**، أو تعديل العامل الممرض بحد ذاته، وهو عبارة عن ارتباط الضد بالمستضدات قبل ارتباط هذه المستضدات بالخلايا، وبالتالي منع المستضدات من إصابة الخلايا السليمة.
- **رصّ Agglutinate²⁴ الجراثيم** (المستضدات) مما يحدّ من انتشارها.
- **منع ارتباط الجراثيم بالخلايا الهدف**، مثل وجود IgA على السطوح المخاطية.
- **تحريض الالتهاب Stimulation of Inflammation** و**جذب البالعات Attraction**.



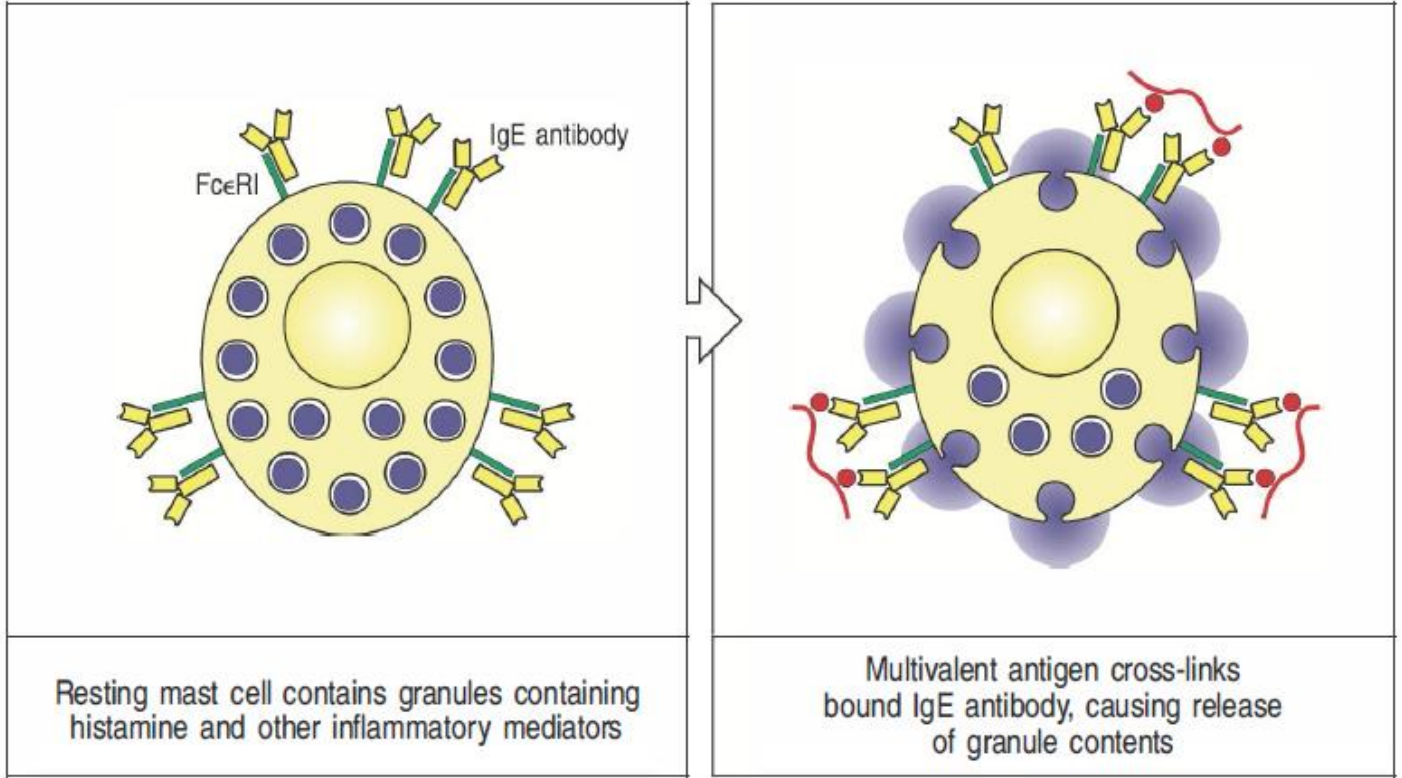
صورة من مرجع Janeway توضح عملية تعديل الذيفانات (الصورة على اليمين توضح حالة التعديل، والصورة على اليسار توضح حالة عدم حدوث التعديل) لاحظ ارتباط الذيفان مع مستقبله الخلوي.



صورة لتعديل العامل الممرض "فيروس" (الصورة في أقصى اليمين هي حالة التعديل ويسبقها ما يحدث بدون التعديل)، مثال: الأضداد المستخدمة لعلاج التهابات الكبد.

²³ الذيفانات غير فعالة حتى تدخل للخلية الهدف، لذا يكمن دور الأضداد بالارتباط بها ومنعها من الدخول.

²⁴ تذكر: الضد IgM من أهم الأضداد الرابطة.



يغادر IgE بعد تشكله من الدوران إلى الأنسجة ليتوضع على سطوح الخلايا البدنية Mast Cells ولكنّه لا يعمل إلا في حال إشباع المستقبلات به وخاصة **FcεRI** ذو الألفة العالية لـ IgE ويجب أن يرتبط العامل التحسسي بجزيئتين من الأضداد IgE المتوضّعة على سطوح الخلايا البدنية حتى يستطيع تفعيل الخلية البدنية وتحرر حبيباتها.

التنظيم الجيني لعائلة السلسلة الثقيلة والخفيفة

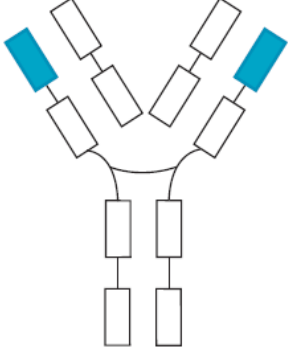
يملك المجين Genome عدداً محدوداً من الجينات الضدية، إلا أنه يتمكن من صنع عدد غير محدود من الأضداد النوعية، حيث يتم إعادة ترتيب هذه المورثات وجمعها بشكل عشوائي لزيادة احتمالات التنوع الضدي.

يتألف الجين المسؤول عن تشكيل السلسلة الثقيلة للضد من 4 قطع جينية: (Variable, Diverse, Junction, Constant) تمتلك كل قطعة منها عدة أنواع. في حين يتألف الجين المسؤول عن تشكيل السلسلة الخفيفة من 3 قطع جينية: (Variable, Junction, Constant)، وأيضاً تملك كل قطعة منها عدة أنواع.

تنظيم العائلة الجينية للسلسلة الثقيلة

- تقوم القطع الجينية الأربعة بترميز كل من المنطقة المتغيرة والمنطقة الثابتة.

يتم ترميز المنطقة المتغيرة V Region من السلسلة الثقيلة Heavy Chain من قبل 3 قطع جينية، هي: ²⁵



■ **قطعة التغير** (أو القطعة المتغيرة) Variable Segment (V):
تملك حوالي 160-170 نوع.

■ **قطعة التنوع** Diversity Segment (D): تملك حوالي 20 نوع.

■ **قطعة الربط** Joining or Junction Segment (J):

مرمزة لمنطقة الوصل بين أجزاء السلسلة الثقيلة، تملك حوالي 27 نوع.

← تملك كل قطعة مورثية من القطع السابقة العديد من الأنواع عند نفس الشخص (V1, V2, ...) ولكن قطعة مورثية واحدة سيتم التعبير عنها في كل مرة، مما يؤدي إلى حدوث تنوع كبير.

يتم ترميز المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة Heavy Chain من قبل:

■ القطعة الثابتة من الجين Constant Segment (C).

■ يكون للمنطقة الثابتة C عدة أنواع في الجين المسؤول عن إنتاج **السلسلة الثقيلة**:

■ **القطعة C_{μ}** : التعبير عنها يؤدي إلى تشكيل **IgM**.

■ **القطعة C_{δ}** : التعبير عنها يؤدي إلى تشكيل **IgD**.

■ **القطع $C_{\gamma 1}$ و $C_{\gamma 2}$ و $C_{\gamma 3}$ و $C_{\gamma 4}$** : التعبير عنها يؤدي إلى تشكيل

IgG1 و IgG2 و IgG3 و IgG4 على الترتيب.

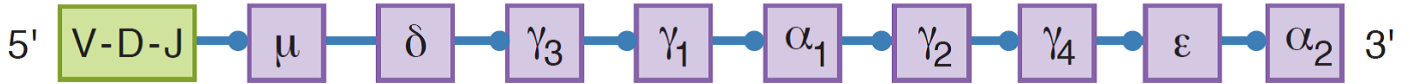
■ **القطعة C_{ϵ}** : التعبير عنها يؤدي إلى تشكيل **IgE**.

■ **القطع $C_{\alpha 1}$ و $C_{\alpha 2}$** : التعبير عنها يؤدي إلى تشكيل **IgA1 و IgA2** على الترتيب.

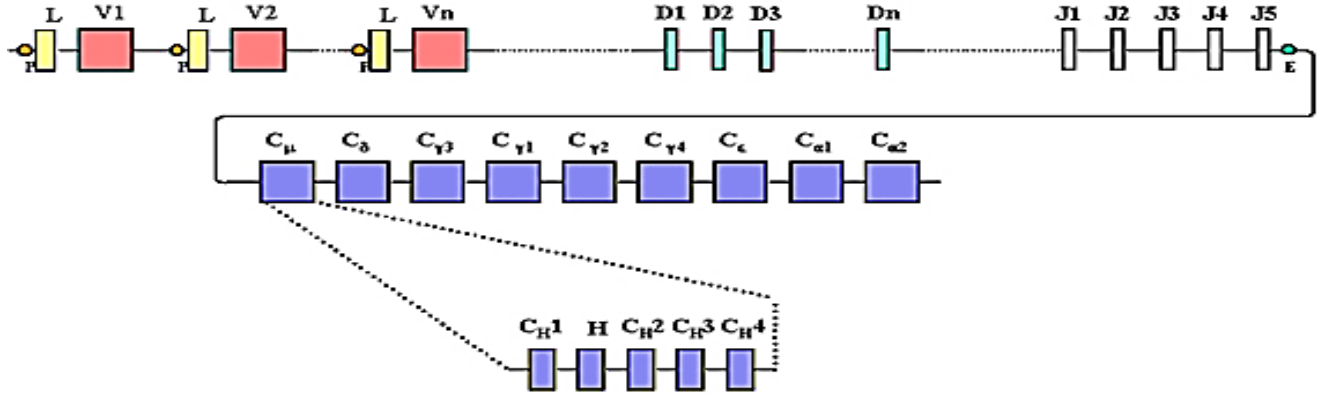
← كل قطعة من القطع السابقة مسؤولة عن ترميز المجالات الثلاثة من الجزء الثابت للسلسلة الثقيلة (في حالة IgG و IgD و IgA) أو الأربعة (في حالة ترميز IgM و IgE) من الجزء الثابت من **السلسلة الثقيلة**.²⁶

²⁵ تختلف قيمة هذه الأرقام بين المراجع.

²⁶ تذكر تتألف السلسلة الثقيلة من مجال متغير واحد وعدة مجالات ثابتة (بين 3 أو 4 حسب نوع الضد).



ال DNA الخاص بالسلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي، القطع VDJ هي المرمزة للمنطقة المتغيرة V، في حين ترمز القطعة C المنطقة الثابتة، ويكون لها عدة أنواع كما هو موضح في الصورة أعلاه، حيث يتم اختيار نوع واحد منها فقط.



صورة أخرى عرضتها الدكتور، تظهر القطع الجينية المرمزة للسلسلة الثقيلة (V, D, J, C) ويكون لكل منها عدة أنواع

إعادة ترتيب الموقع الجيني للسلسلة الثقيلة

Gene Rearrangement and Expression

- هذه القطع الجينية العديدة تكون موجودة لدينا في الحالة الطبيعية وقد ورثناها وسنورثها، ولكن لن نعبر عنها بالطريقة التقليدية بل ما يحدث هو ترتيب عشوائي للقطع الجينية فيما بينها، بحيث يتم تشكيل أنواع عديدة من الأضداد والذي يؤدي بدوره إلى تنوع هائل في الجواب المناعي ضد المستضدات المتنوعة.
- عملية إعادة الترتيب تسمى: **التأشيب Recombination** أو **إعادة الترتيب Rearrangement**.

حالة التعبير عن السلسلة الثقيلة لمستقبلات الخلية البائية BCR:

- 1) يحدث بدايةً إعادة ترتيب لمورثات **الجزء المتغير** من السلسلة الثقيلة (V و D و J) ويتم البدء بإعادة ترتيب للمورثات **D-J**، حيث يتم اختيار نوع من القطعة الجينية D وآخر من القطعة الجينية J بشكل عشوائي (ولتكن مثلاً D2 مع J1 فيتشكل D2J1) وتقريبهم من بعضهم البعض (حيث يكون هنالك مسافة بينهما) عبر أنزيمات فعّالة، ثم يتم تضفيرهم وربطهم سوياً.

(2) ثم يحدث **إعادة ترتيب المورثة V مع DJ (V-DJ)**، حيث يتم اختيار أحد الأنواع من القطعة المتغيرة أيضاً بشكل عشوائي (ولتكن مثلاً V1 فتتشكل القطعة V1D2J1) فينتج تسلسل VDJ وهو المسؤول عن ترميز **المنطقة المتغيرة في السلسلة الثقيلة**، أما باقي الأجزاء من VDJ فسيتم حذفها.

(3) ثم يتم ربط مورثات **الجزء الثابت من السلسلة الثقيلة** مع التسلسل السابق، وهكذا، يحدث التنوع عند اختيار أنواع أخرى من القطع الجينية ونحصل على قطع متغيرة جديدة.

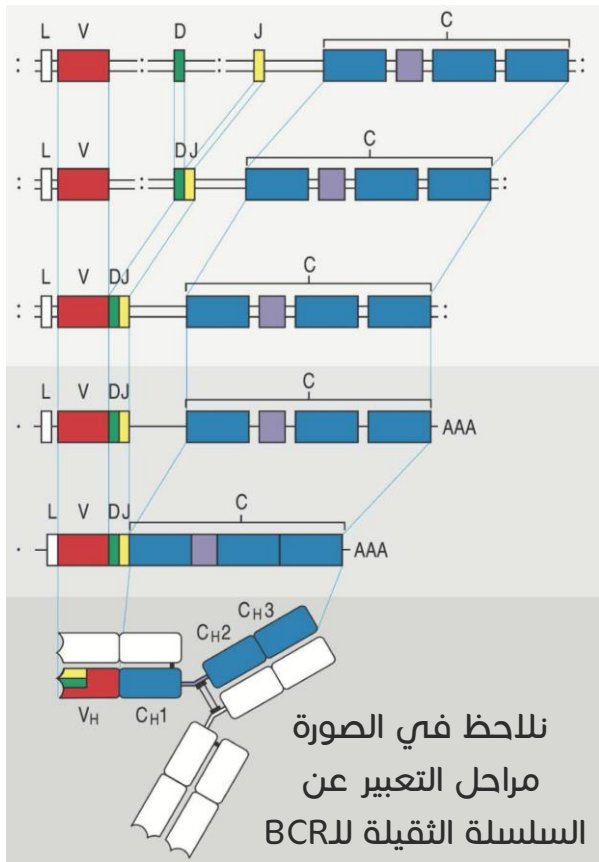
(4) يحدث **انتساخ Transcription** لكامل الـ DNA فيتشكل mRNA مكوّن من نفس ترتيب

القطع مع نفس الأسماء (VDJ والقطعة C التي لم يتم إعادة ترتيبها مع القطع السابقة بعد).

(5) في الحالة الطبيعية، عندما يتم تشكيل مستقبلات للخلية البائية يتم اختيار أحد نوعي القطع الجينية C، إما $C\mu$ أو $C\delta$ لتشكيل IgM أو IgD على الترتيب²⁷ تكون هي المستقبلات الموجودة على سطح الخلية البائية الناضجة عند مغادرتها النقي).

(6) ثم يحدث عملية **تقطيع Splicing** لهذا الـ mRNA بحيث يتم قطع الإنترونات الواصلة بين القطع J و C (VDJ-C) فيتشكل التالي VDJ^28 .

(7) أخيراً تحدث عملية **ترجمة Translation** لكل mRNA إلى بروتينات فيتشكل لدينا **السلسلة الثقيلة J IgM أو السلسلة الثقيلة J IgD**، ثم يتم

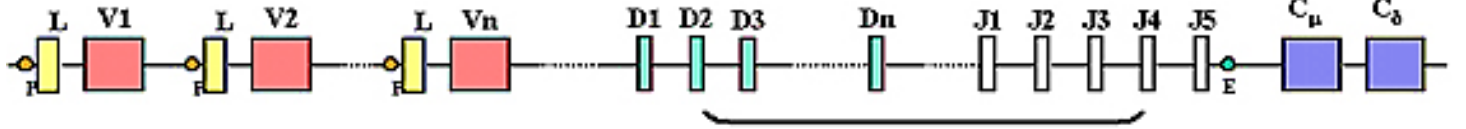


نقلها للشبكة الهيولية الباطنة ER وتنتقل في النهاية إلى السطح لتشكل **طليعة مستقبل الخلية البائية** حيث تنتظر السلسلة الخفيفة حتى تتشكل وتنضم إليها ليتشكل **المستقبل BCR**.

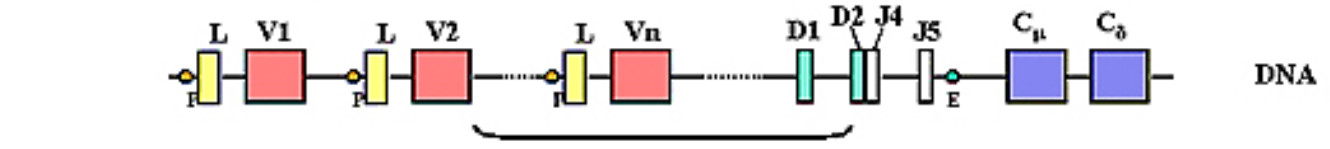
²⁷ نلاحظ أنه لم يطرأ تعديلات هامة على القطعة C لحد الآن، ولكن قد يتم إحداث تعديلات هامة تؤدي في النهاية لحدوث الانقلاب الصفي إلى نوع ضدي آخر وستتطرق إليه في محاضرة لاحقة.

²⁸ هنا تكون القطعة الثابتة محددة لنوع معين من الأضداد.

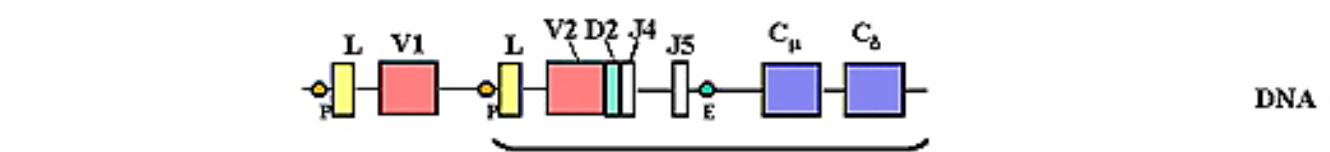
مثال للتوضيح:



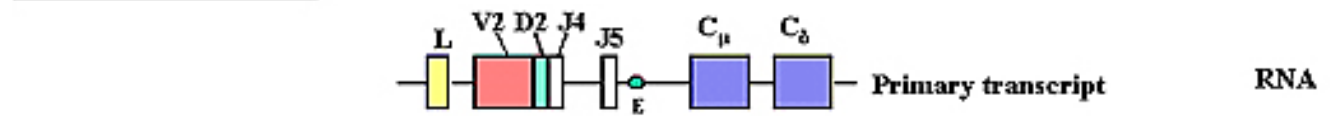
1. اختيار نوع من القطعة الجينية D وهو D2 ونوع من القطعة الجينية J هو J4



2. تقريب D2 و J4 وتضفيرهم واختيار V2

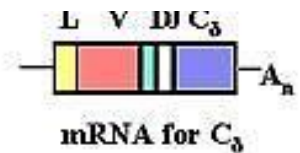
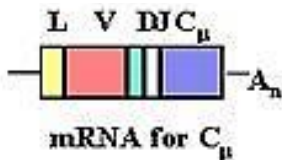


3. تشكيل V2D2J4 وانتساح كامل ال DNA مع القطعة C التي لم يعاد ترتيبها

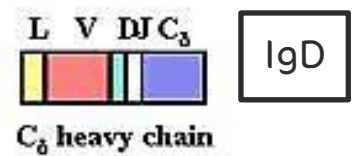
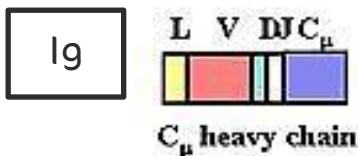


أو الواصلة بين J و Cμ (في حال IgM).

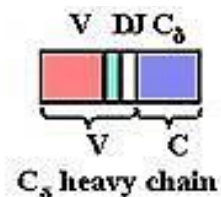
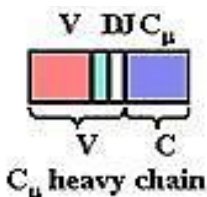
4. تقطيع الانترونات الواصلة بين J و Cδ (في حال IgD)



5. ترجمة كامل الرنا المرسل لتشكيل السلسلة الثقيلة J IgD (أو J IgM)



6. نقل السلسلة الثقيلة J IgD (أو J IgM) إلى الشبكة الداخلية ER



7. تنتقل في النهاية إلى السطح لتشكل طليعة مستقبل الخلية البائية وتنتظر السلسلة الخفيفة

إعادة ترتيب الموقع الجيني للسلسلة الخفيفة Light Chain Gene

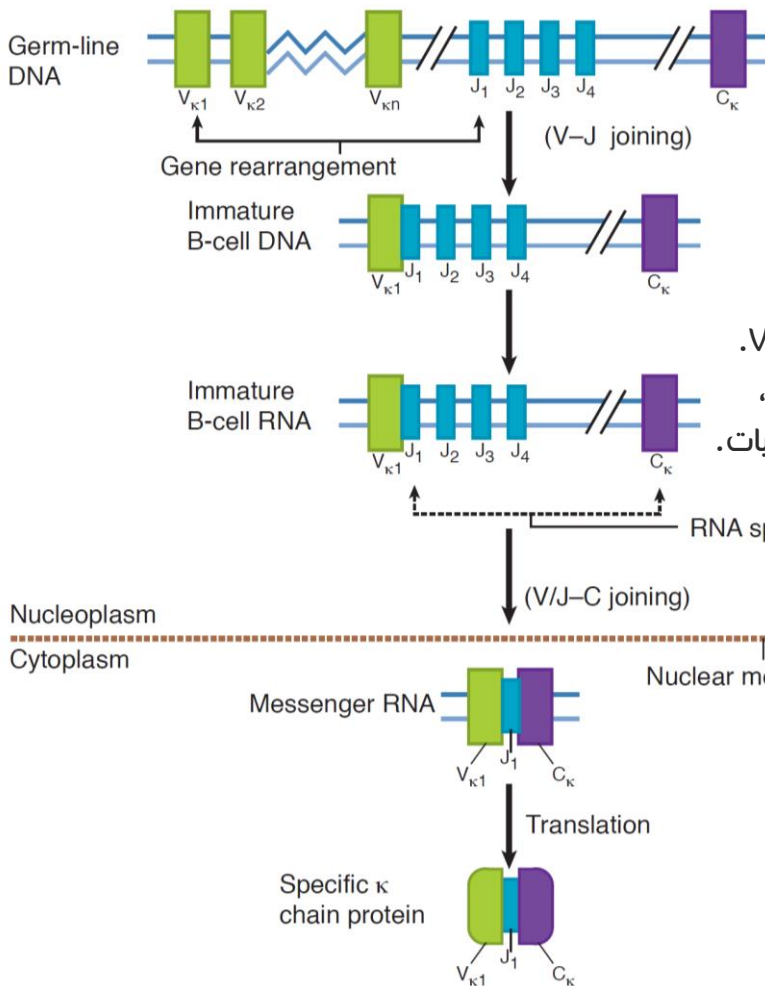
تتم هذه العملية بنفس الآلية السابقة مع وجود اختلافين رئيسيين:

1) غياب القطعة D عن مورثات السلسلة الخفيفة، وبالتالي فإن أول مرحلة من مراحل تشكل السلسلة الخفيفة هي إعادة ترتيب مورثة من القطعة V مع مورثة من القطعة J (إعادة ترتيب J-V).

2) تختلف مورثات الجزء الثابت C في السلسلة الخفيفة عنها في السلسلة الثقيلة، فمورثات الجزء الثابت C في السلسلة الخفيفة هي نوعين فقط:

- ✓ إما من النمط لامدا (C_λ) (lambda λ) وعندها ستكون السلسلة الخفيفة من النمط لامدا.
- ✓ أو كابا (C_κ) (kappa κ) وعندها ستكون السلسلة الخفيفة من النمط كابا.

■ في كل جزيئة ضدية يوجد إما سلسلة خفيفة نمط كابا أو لامدا، ومن المحال اجتماع النوعين من السلسلة الخفيفة على الجزيئة الضدية الواحدة.



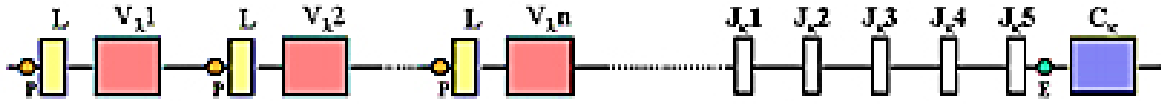
مثال لإعادة ترتيب المواقع الجينية للسلسلة الخفيفة

التي لا تحتوي على القطعة D:

1. إعادة ترتيب لـ V مع الـ J مباشرةً.
2. تم اختيار V₁ مع J₁ وتضفيرهم لتشكيل التسلسل V₁J₁.
3. انتساخ كامل الدنا مع C التي لم يعاد ترتيبها بعد، وتشكيل mRNA يحوي نفس القطع بنفس التسميات.
4. قطع الانترونات بين J وبين القطعة C من النمط كابا وتشكيل VJC.
5. ترجمة الرنا المرسل والحصول على السلسلة الخفيفة كابا



صورة للقطع الجينية المرمزة للسلسلة الخفيفة من النوع لامدا، نلاحظ غياب القطعة D الخاصة بالتنوع، ويتم الجمع مباشرة لـ V-J، ثم ضم القطعة C لامدا



صورة للقطع الجينية المرمزة للسلسلة الخفيفة من النوع كابا، نلاحظ غياب القطعة D الخاصة بالتنوع، ويتم الجمع مباشرة لـ V-J، ثم ضم القطعة C كابا

مراحل تشكل الأضداد على الخلية للمفاوية البائية

- بعد أن تعرفنا على التنظيم الجيني لمورثات السلسلة الثقيلة والخفيفة لابد لنا من التعرف على مراحل تشكل الأضداد على الخلية البائية، حيث أن عملية تشكل الأضداد هي عملية باكرة من تطور الخلايا البائية، تبدأ من الخلية الجذعية وتستمر وصولاً للخلية البائية الناضجة.
- يتم ضمن عملية التمايز هذه العمل على مورثات المستقبلات التي توجد على سطح الخلية البائية الناضجة عند مغادرتها النقي وفق التالي:

1. تتمايز بداية الخلية الجذعية إلى خلية بائية سليفة باكرة Early Progenitor B Cell، والتي يحدث ضمنها أول مرحلة من مراحل إعادة ترتيب مورثات السلسلة الثقيلة وهي إعادة

ترتيب D-J

2. ثم بعدها تتمايز الخلية السابقة إلى خلية بائية سليفة متأخرة Late Pro B Cell، وفيها

تحدث المرحلة الثانية من إعادة ترتيب مورثات السلسلة الثقيلة وهي إعادة ترتيب V-D.

3. ويؤدي ذلك إلى تشكل طليعة مستقبل الخلية البائية Precursor B Cell Receptor الموجودة بشكل أساسي في السيتوبلازما والتي قد تنتقل إلى السطح.

4. عند تشكل طليعة المستقبل تتحول الخلية إلى طليعة الخلية البائية Pre B Cell، وفيها

تحدث عملية إعادة ترتيب لمورثات السلسلة الخفيفة V-J، ومن ثم تعبير بروتينات

السلسلة الخفيفة وربطها مع السلسلة الثقيلة، ويصبح المستقبل IgM قادراً على التواجد على

سطح الخلية البائية، وتسمى الخلية عندها بـ الخلية البائية غير الناضجة.

٧. يتشكّل بعد ذلك IgD بنفس الآلية السابقة، وتصبح الخلية البائية غير الناضجة خلية بائية ناضجة ساذجة Mature naive B cell فهما الضدان المتواجدان على سطح الخلية البائية ويخرجان معها إلى الدوران.

← بعد التفعيل بالمستضدات والتفاعل مع الخلايا التائية، تصبح الخلية البائية قادرة على إنتاج الأنواع الأخرى من الأضداد مثل IgE IgA IgG، وذلك تحت تأثير سايتوكينات معينة وفق عملية تسمى بالانقلاب الصفي.

ملاحظات من الأرشيف:

- بدايةً عند توجّه الخلية الجذعية نحو التمايز إلى الخلايا B تنقسم الخلية لتعطينا 30 - 70 من نسل الخلايا للمفاوية البائية Clones of B Lymphocytes والتي تكون متماثلة بالطبع.
- بعد التعبير عن القطع المورثية للسلسلة الثقيلة، تقوم مادعي بالسلسلة الخفيفة البديلة بمساعدة السلسلة الثقيلة لتظهر على سطح الخلية.

	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
H-chain genes	Germline	D-J rearranging	V-DJ rearranging	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearranging	VJ rearranged	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	μ chain transiently at surface as part of pre-B-cell receptor. Mainly intracellular	Intracellular μ chain	IgM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts

Figure 7-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

جدول عرضته الدكتورة يوضح تماماً الأحداث السابقة.

مرونة عملية إعادة ترتيب الجينات

في المرحلة الأولى (الحالة الطبيعية):

يحدث إعادة ترتيب D مع J على كلا الصبغيين وفي العادة لا تظهر مشاكل في هذه المرحلة.

في المرحلة الثانية:

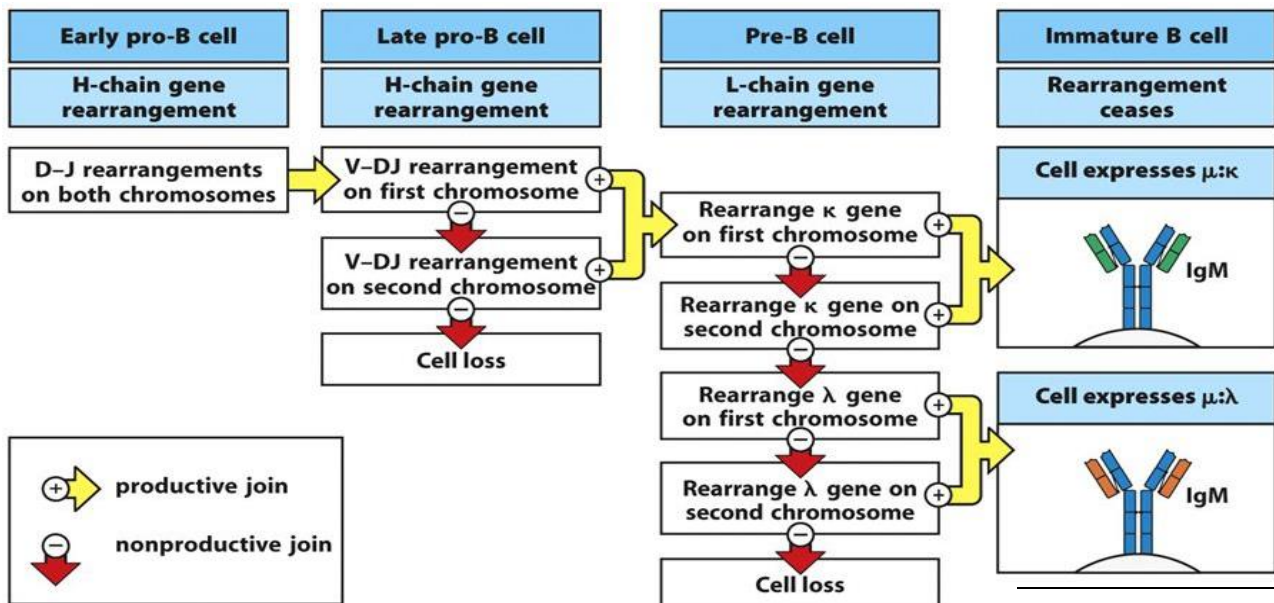
يحدث إعادة ترتيب V مع DJ على السلسلة الثقيلة للصبغيين الموجودين وفق مايلي:

- تبدأ إعادة الترتيب على الصبغي الأول²⁹، إذا نجحت هذه العملية تتابع الخلية باقي مراحل تشكل ال-BCR، حيث تنتقل لإعادة ترتيب السلسلة الخفيفة.
- أما في حال لم تنجح عملية إعادة ترتيب V-DJ فتتم المحاولة على الصبغي الثاني، إذا نجحت تابعنا باقي المراحل.
- وفي حال فشل العملية على كلا الصبغيين، فإن الخلية تخضع لموت خلوي مبرمج Apoptosis.

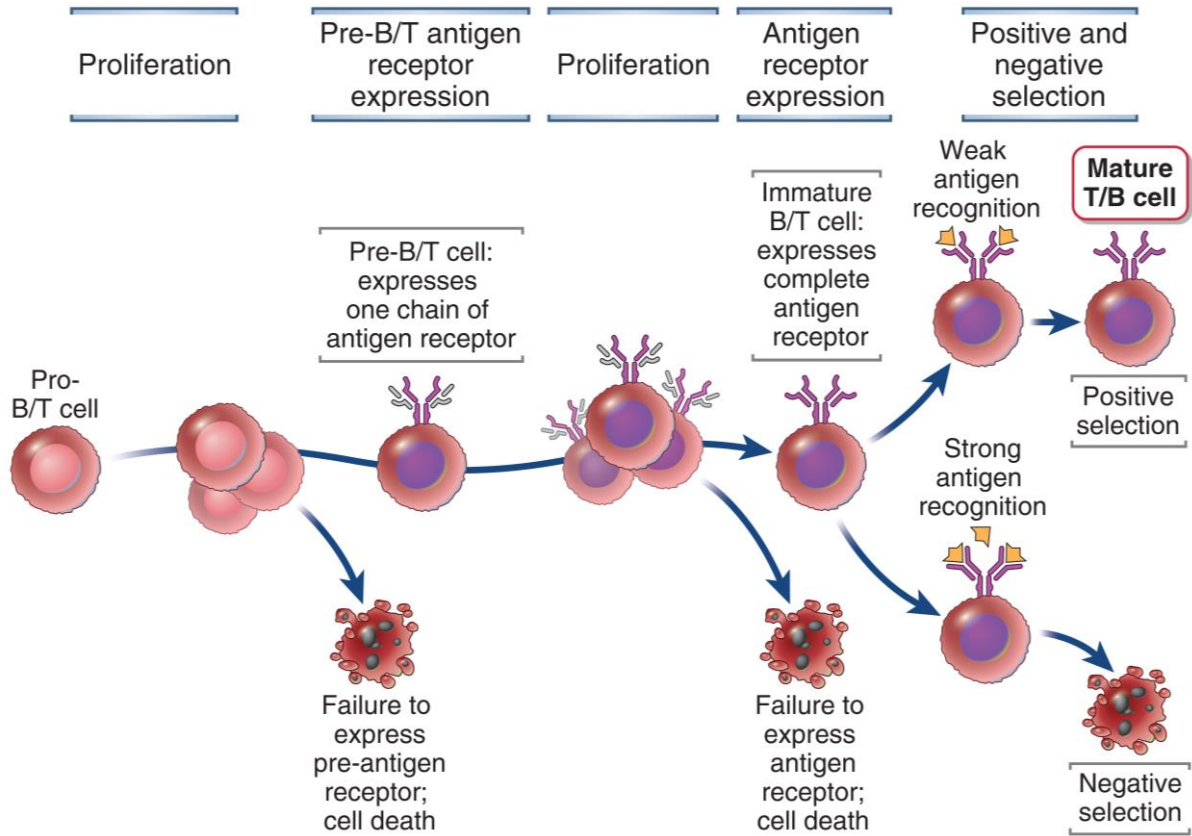
في المرحلة الثالثة:

يحدث إعادة ترتيب للسلسلة الخفيفة وفق مايلي:

- نبدأ إعادة الترتيب بدايةً من الصبغي الأول للسلسلة ذات النمط k، وفي حال الفشل يتم اللجوء إلى الصبغي الآخر، إذا نجحت نتابع للمرحلة الأخيرة.
- في حال فشل كل من صبغبي السلسلة من النمط k نلجأ للسلسلة من النمط λ، في حال نجاحها نتابع للمرحلة الأخيرة، وفي حال فشلها تخضع الخلية لموت خلوي مبرمج Apoptosis.



²⁹ أرقام الصبغيات هنا (الصبغي الأول والصبغي الثاني) تدل على تسلسل إعادة الترتيب فقط وليس رقم الصبغي.



صورة توضح مراحل تمايز الخلايا البائية والتائية بشكل عام وتعرضها للموت الخلوي المبرمج في حال فشل التعبير عن طليعة مستقبل المستضدات (BCRs or TCRs)

القوة غير التساهمية التي تؤدي لتماسك معقد الضد-مستضد

The Non-covalent Forces That Hold Together the Antibody Complex

❖ الرابط بين الضد والمستضد رابط عكوس، ويعتمد ذلك على:

✓ تركيز الضد والمستضد.

✓ القوى الرابطة.

✓ خواص الألفة Affinity والشراهة Avidity للضد.

توضيح لبعض المصطلحات:

- الألفة هي "القوى" التي تربط ما بين الضد والمستضد على مستوى المحددات المستضدية ومنطقة ارتباط وحيدة محددة في الجزء العلوي للجسم المضاد.
- أما الشراهة فهي "مجموع قوى" الارتباط بين وحدات متعددة من مناطق الارتباط بين المستضد والجسم المضاد.

ملاحظات من الأرشيف:

- كل خلية بائية تنتج نوع من الأضداد الموافقة لمحددة مستضدية معينة، وبالتالي يصبح لدينا مجموعة من الأضداد المختلفة والقادرة على ربط محددات مستضدية مختلفة، تدعى هذه المجموعة من الأضداد بالأضداد عديدة النسائل (كل نسيلة تعطي ضد يدعى ضد وحيد النسيلة يربط حاتم واحد³⁰ Epitope).

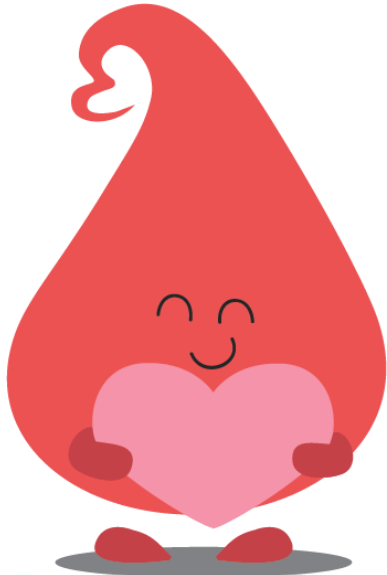
حالة مرضية:

- في حال لم يتشكل لدينا إلا نوع واحد من الأضداد وحيدة النسيلة، نكون أمام ما يعرف بالورم النقوي العديد حيث يحدث تكاثر على مستوى الخلايا البلازمية من نمط واحد وبالتالي تتشكل أضداد من نسيلة واحدة وبالتالي تكون غير فعالة لعدم قدرتها على كشف الأنواع الأخرى من المستضدات (تتعرف نوع واحد)، ويتم الكشف عن هذه الحالة بالرحلان الكهربائي لبروتينات المصل.



فيديوهات تلخص مراحل تشكل الأضداد

- ننوه بأن الدكتورة قامت بحذف فقرة مراحل عملية إعادة التأسيس وآليات تنوع الأضداد من هذه المحاضرة.



نصل وإياكم لنهاية محاضرتنا..
راجين أن نكون قد استوفينا جميع الأفكار
لا تنسونا من صالح دعائكم ^_^

³⁰ المحددة المستضدية والتي ترتبط بالضد.