المستضدات
Antigens

08 د. فيحاء أبو فخر

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته ^_^

زملائنا الأعزاء....نضع بين أيديكم هذه المحاضرة، والتي ستتضمن الحديث عن المستضدات، أنواعها، وآلية تحريضها للاستجابة المناعية ضدها.

ويجدر التنويه بأن الدكتورة لم تقم بإعطاء هذه المحاضرة في المدرج إنما طالبت بدارسة المادة العلمية من الأرشيف السابق.

نأمل أن نوفق في تقديم المادة العلمية بالشكل الأمثل والدقة المطلوبة،

لمحة عامة حول المستضدات Antigens

- يتعرف الجهاز المناعي على مكونات الجسم ويصنفها على أنها ذاتية Self، أما المواد الغريبة عنه (المواد الأجنبية) فيصنفها على أنها غير ذاتية Non-self وتدعى كل المواد السابقة **مولدات الضد** (**المستضدات**)[1].
- تتكون معظم المستضدات من **بروتينات** قد تمتلك سلاسل جانبية حاوية على أنواع أخرى من الجزيئات.
- قد تصبح بعض الحموض الدسمة أو الحموض النووية مستضدات، **ولكنها** يجب أن ترتبط بالبروتينات أو بجزيئات عديدات السكاريد، كما يجب أن تملك صفات معينة تجعلها قادرة على توليد جواب مناعي.
- يبلغ الوزن الجزيئي للمستضد المستمنع **10.000 كيلو دالتون أو أكثر**، وكلما ازداد الوزن الجزيئي ازدادت القدرة التمنيعية لهذا المستضد.

ليست كل المستضدات مستضدات مؤذية.

alkamal
22330108

[1] قد يُخطِئ جهاز المناعة أحياناً فيصنف إحدى مكونات الجسم الذاتية على أنها مستضدات مستمنعة ويقوم بتوليد رد فعل مناعي تجاهها.

مصادر المستضدات

1. المستضدات الموجودة في الأحياء الدقيقة (العوامل الممرضة) Microbes:

- يكون المستضد في محفظة العامل الممرض أو جداره أو أهدابه أو معطفه السكري أو الذيفانات المفرزة منه.
- فإذا أخذنا الفيروسات كمثال فيمكن أن يكون المستضد في الكابسيد الفيروسي أو في البروتينات الفيروسية أو في المادة الوراثية الفيروسية.

2. المستضدات غير الميكروبية (ليست من عامل ممرض) Non-microbes:

- مثل: حبات غبار الطلع، بعض البروتينات الغذائية كالبروتينات الموجودة في بياض البيض، المستضدات على سطوح الكريات الحمر، الجزيئات على سطوح الخلايا المزروعة، MHC، وأحياناً بروتينات المصل كالألبومين.

بعض التجارب على بروتينات المصل:

- ✓ عندما تحقن الفئران بالألبومين الخاص بالأرانب، تقوم أجسام الفئران بارتكاس مناعي قد يكون حاداً جداً ويؤدي إلى موت الفئران (وذلك لأننا نقلنا الألبومين بين نوعين حيوانيين مختلفين).
- ✓ في بعض الحالات يتم نقل الألبومين بين البشر من شخص إلى آخر (بين أفراد نفس النوع) ومع ذلك قد يحدث ارتكاس مناعي، ويعتمد ذلك على معقدات التوافق النسيجي ومستوى التوافق بين الشخص المعطي والآخذ.

3. الناشبة Hapten:

- هي عبارة عن جزيئة ذات حجم جزيئي صغير، مستضدية Antigenic لكنها **غير** قادرة على توليد استجابة مناعية **بمفردها**، بل تصبح مستمنعة في حال ارتبطت مع جزيئة أخرى كبيرة (تكون بروتينية غالباً) تسمى **الحامل** (كالألبومين والغلوبيولين...).
- أمثلة عن بعض النواشب (من العقاقير والمواد الكيميائية البسيطة): البنسيلين Penicillin، الأسبرين، مرهم نيومايسن الجلدي، السلفانوأميدات، المهدئات Tranquillizers، بعض المستحضرات التجميلية، بعض الهرمونات الببتيدية، وبعض الهرمونات الستيروئيدية.

بعض التعاريف لمصطلح المستضد

مولد تحمل Tolerogen:

- هو عبارة عن مستضد غريب يدخل عن طريق الجهاز التنفسي أو الهضمي.
- **لا** يثير جواب مناعي وإنما يحدث **تحمل لهذه الجزيئة**[2] بفضل شكلها الجزيئي.
- ينقلب في بعض الأحيان إلى عنصر مثير لجواب مناعي.

مولد حساسية Allergen:

- مستضدات موجودة بشكل طبيعي، تدخل إلى الجسم عن طريق الجهاز الهضمي أو التنفسي أو الجلد (بالحقن أو الملامسة).
- من المفروض ألا تكون مثيرة لجواب مناعي ولكن تسبب في حالات معينة رد فعل تحسسي ضار.

المستضدات الخارجية Exogenous Antigens:

- مصطلح يشمل كل المستضدات التي تدخل إلى الجسم من الوسط الخارجي (الشهيق، جهاز الهضم، الحقن) عن طريق الالتقام Endocytosis أو البلعمة Phagocytosis.
- يتم إدخالها إلى الخلايا المقدمة للمستضد APCs ليتم تحطيمها وتقديمها إلى الخلايا **التائية**.

مستضدات ذات مصدر داخلي Endogenous Antigens:

- مستضدات يتم تشكيلها داخل الخلية.
- تتشكل نتيجة عملية الاستقلاب داخل الخلية أو نتيجة خمج الخلية بالجراثيم والفيروسات.
- من أمثلتها: المستضدات الورمية، المستضدات الطافرة، المستضدات الفيروسية[3].
- بعضها يكون موجود **بشكل طبيعي** داخل الخلايا ويقوم بوظائف إدارية طبيعية فيها House-keeping، لكن يمكن وتحت ظروف معينة أن تتحول إلى مستضدات ذاتية مؤذية تنبه الجهاز المناعي.

[2] أي يستطيع الجسم تحمل هذا المستضد دون تشكيل جواب مناعي.

[3] من كلام الدكتورة.

المستضدات الذاتية Auto-antigens:

- هي بروتينات أو معقدات بروتينية (وأحياناً DNA أو RNA) موجودة عادة بشكل طبيعي.
- في بعض الحالات المرضية (كالذئبة الحمامية) تثير جواب مناعي، إذ يشكل الجهاز المناعي أضداد تجاه خلايا الجسم الطبيعية وبروتيناتها ونواها.
- السبب هو **كسر آليات التحمل** كنتيجة للعوامل البيئية والجينية بشكل أساسي.

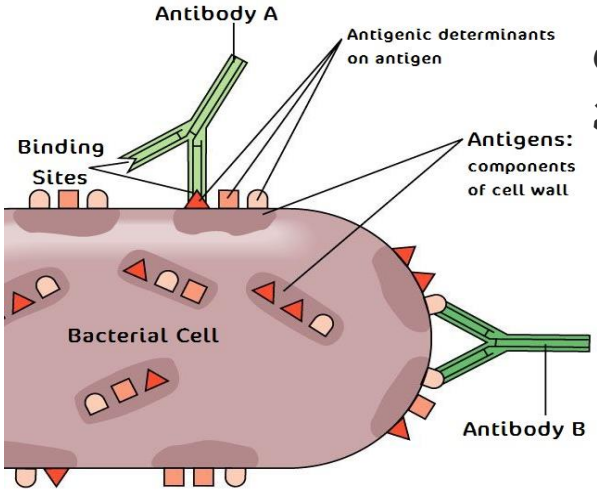
المستضدات الورمية Tumor Antigens:

- هي مستضدات ذات منشأ داخلي، ولكن **يمكن** تصنيفها بشكل مستقل.
- أغلبها بروتينات طافرة تنشأ عن الحالة الورمية، وهي قادرة على توليد جواب مناعي.
- تظهر على جزيئات MHC-1 على سطح الخلايا الورمية.
- لها نوعان:

1. **مستضدات خاصة بالورم TSAs**: تتواجد فقط على سطح الخلية الورمية[4] ، ولا تظهر عند الخلايا الطبيعية، تنتج عن طفرة خاصة للورم (وهي هامة جداً في الاستقصاءات والمتابعة العلاجية).
2. **مستضدات موجودة في الخلايا الطبيعية** :ولكن طرأ عليها زيادة أو نقصان في التعبير عنها فتكون قدرتها على توليد استجابة مناعية أقل (فهي تعتبر مستضدات ذات).

المحددات المستضدية Antigenic Determinants:

- **لا** تقوم الأضداد بالتعرف على كامل المستضد، وإنما تتعامل مع قطع صغيرة تابعة له تسمى المحددات المستضدية Antigenic Determinants أو الحواتم Epitopes.
- يتكون المستضد من عدة **محددات مستضدية** Epitopes، والمحددة المستضدية هي المنطقة من المستضد التي سترتبط بشكل فيزيائي بمنطقة مناسبة من الضد وتدعى هذه المنطقة من الضد Paratope، لذلك فهي التي تحدد **النوعية** للمستضد.



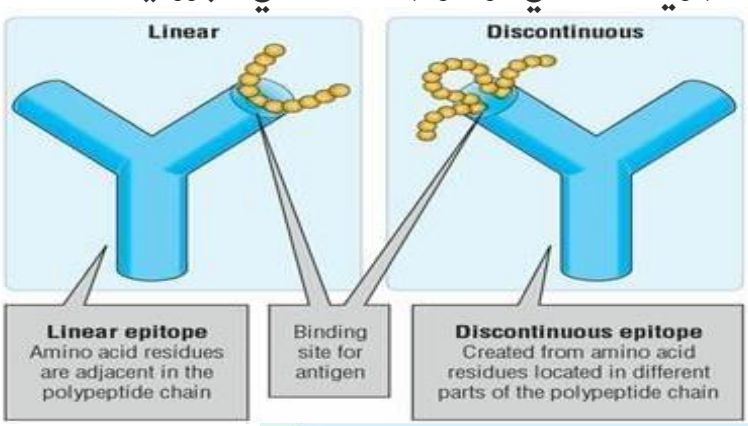
يوضح الشكل خلية جرثومية، تظهر على سطحها العديد من المحددات المستضدية، كما نجد تفاعل الأضداد النوعية مع كل محددة مستضدية خاصة بها.

[4] لا يتواجد نهائياً في الخلايا الطبيعية فهو بروتين طافر تشكله الخلية الورمية.

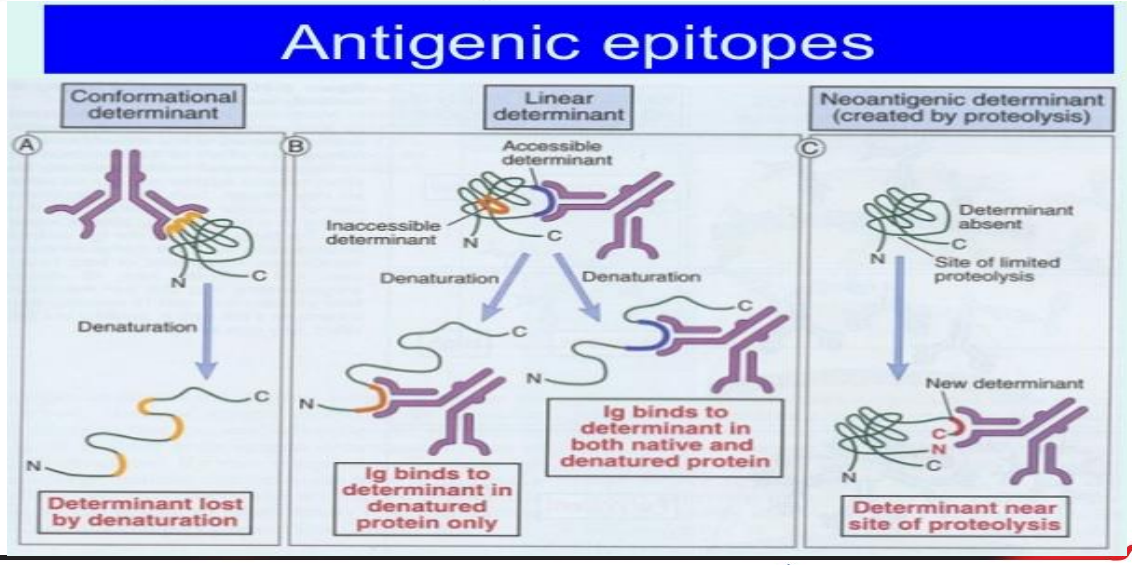
- يملك كل مستضد على سطحه عدداً من المحددات من **أنواع مختلفة**، ترتبط الأضداد النوعية بكل منها، أي هناك العديد من الأضداد ترتبط بالعديد من المحددات المستضدية التابعة لمستضد **وحيد**.
- لذلك ينتج الجهاز المناعي أضداد عديدة مختلفة تجاه مستضد **وحيد**؛ لأنه يتعامل مع المحددات المستضدية وليس مع المستضد ككل، فمثلاً عند التعامل مع جرثوم معين يمتلك أهداباً، فالجزيئات البروتينية ضمن هذا الهدب تعتبر مستضدات وكل جزيء من هذه المستضدات يمتلك العديد من المحددات المتسضدية التي ينتج لها الجهاز المناعي أضداداً.

وهنالك نوعين من الحواتم Epitopes:

1. **الحواتم الخطية:** وهي حواتم متواصلة، حيث تتشكل من تحت وحدات تقبع متتالية لبعضها ضمن الجزيء الخطي للمستضد الأولي، وهي موجودة في كل من عديدات السكاكر، بالإضافة إلى البروتينات الأصلية (غير المتمسخة) وفي البروتينات المتمسخة أيضاً، (وبشكل خاص في البروتينات **الليفية**).
2. **الحواتم المقولبة أو المشكلة:** غير متواصلة لأنها مكونة من عدة تحت وحدات تتوضع غالباً بعيداً عن بعضها البعض في السلسلة الابتدائية للجزيء المستضدي الأولي، ولكنها تتجاور من بعضها بحكم الترتيب الفراغي للجزيء النهائي، وتتواجد فقط في البروتينات الأصلية **الكروية**.



فيديو يشرح كيفية تعرف الأضداد على الحواتم Epitopes



يوضح الشكل أنواع الحواتم وكيفية التعامل معها

بعد المرور بلمحة عامة حول المستضدات، ننتقل لمفهومين هامين في علم المناعة هما الاستمناع والاستضداد:

الاستمناع Immunogenicity والاستضداد Antigenicity

غالباً ما يتم استخدام مصطلح المُستمنِع **بشكل مرادف لمصطلح المستضد**، ولكن يجب التمييز بينهما:

- ✓ المُستمنِع Immunogen أو مولد الجواب المناعي:
  - ✗ مادة أجنبية، تحرض عند دخولها الجسم **تفعيل** اللمفاويات و**تكوين** أضداد نوعية (قادرة على توليد جواب مناعي).
- ✓ **الاستمناع**: قابلية المستضد على تحريض جواب مناعي، وحث الجسم على إنتاج أضداد له.
- ✓ المستضد Antigen أو مولد الضد: مادة قد تكون داخلية أو خارجية، و**قد** تكون قادرة على توليد استجابة مناعية، فهي تشمل مستضدات الذات التي لا تثير أي جواب مناعي.
- ✓ الاستضداد Antigenicity: إمكانية تفاعل مولد الضد مع الضد Antibody.

كل مولد جواب مناعي Immunogen هو عبارة عن مولد ضد Antibody، ولكن ليس كل مولد ضد يكون مولداً لجواب مناعي.

"All immunogens are antigens, but not all antigens are immunogens"

العوامل المؤثرة على قدرة الاستمناع

1.سبيل الدخول Route of Administration:

- ☜ يؤثر سبيل الدخول على إمكانية توليد جواب مناعي.
- ☜ مثال: هناك جراثيم غير قادرة على توليد جواب مناعي إذا دخلت عن طريق الفم (جهاز الهضم)، لكنها تكون قادرة على توليد جواب مناعي إذا دخلت عن طريق الاستنشاق أو حُقِنت في الدم.
- ☜ أكثر سبيل قادر على الاستمناع هو الحقن تحت الجلد.

2. القدرة على التداخل مع MHC المضيف:

- ☜ تكون الجزيئات القادرة على التداخل مع MHC المضيف (أي الأكثر عرضة للارتباط معه) أكثر قدرة على توليد جواب مناعي مقارنة مع الجزيئات غير القادرة على التداخل مع MHC المضيف.

3. الحجم الجزيئي Molecular Size:

- كلما ازداد حجم الجزيئة كانت أكثر قدرة على توليد استجابة مناعية.
- مثال: أغلب جزيئات النواشب هي بين 5000 و 10000 كيلو دالتون (لذلك تحتاج جزيئة أخرى لتصبح مستمنعة)، أما الألبومين وزنه الجزيئي 100000 كيلو دالتون فهو ممنِع بقوة.
- بشكل عام يجب أن يكون حجم المستضد أكبر من 10000 كيلو دالتون[5] حتى يصبح ممنع.

4. التعقيد Complexity:

- كلما كانت الجزيئة أكثر تعقيداً كانت أكثر قدرة على توليد استجابة مناعية، أما الجزيئات الأبسط كالثمالات السكرية تولد استجابة مناعية ضعيفة.
- فالمستضد الذي يحوي على محددة مستضدية واحدة يكون أقل قدرة على توليد استجابة مناعية من المستضد الحاوي على أكثر من محددة مستضدية.
- يتم اعتماد هذا المبدأ في صناعة بعض اللقاحات، إذ يتم ربط المستضد الأساسي بجزيئة أخرى مساعدة Adjuvant لزيادة قدرته الاستمناعية.

5. الجرعة Dose:

- يتم توليد جواب مناعي قوي عند حقن بعض الجزيئات **بكميات متوسطة**، ولكن عند حقن نفس هذه الجزيئات **بجرعات منخفضة** تكون غير كافية لتوليد جواب مناعي، أما **الجرعات المرتفعة** فتسبب إغراق جهاز المناعة وخلق تحمل للجزيئة وبالتالي تثبيط الجواب المناعي.

6. الغرابة Foreignness:

- كلما كانت الجزيئة **غريبة** عن الجسم كانت **أكثر** قدرة على توليد استجابة مناعية.
- كلما كانت الجزيئة **قريبة** من الجسم كانت **أقل** قدرة على توليد استجابة مناعية.

عندما نقلنا الألبومين بين نوعين مختلفين (الفئران والأرانب) كانت نسبة حدوث رد فعل مناعي أكبر بكثير مقارنةً بما يحصل عند نقله بين أفراد النوع الواحد.

[5] ذكر في السلايد 2500 لكن نوهت الدكتورة أنه 10000 (حسب الأرشيف).

7. الثباتية الكيميائية والشكل Chemical Stability:

- تؤثر الثبوتية الكيميائية والتغاير الكيميائي في الجواب المناعي.
- مثلاً: البروتين الكروي المحرض لحدثية مناعية يمكن أن يصبح غير محرض لها في حال تخربه بالحرارة وتغير شكله.
- إن البروتين **المتمسخ** قادر على تحريض جواب مناعي بشكل **أكبر** من البروتين المنحل.

8. مورثات المضيف Host Genetics:

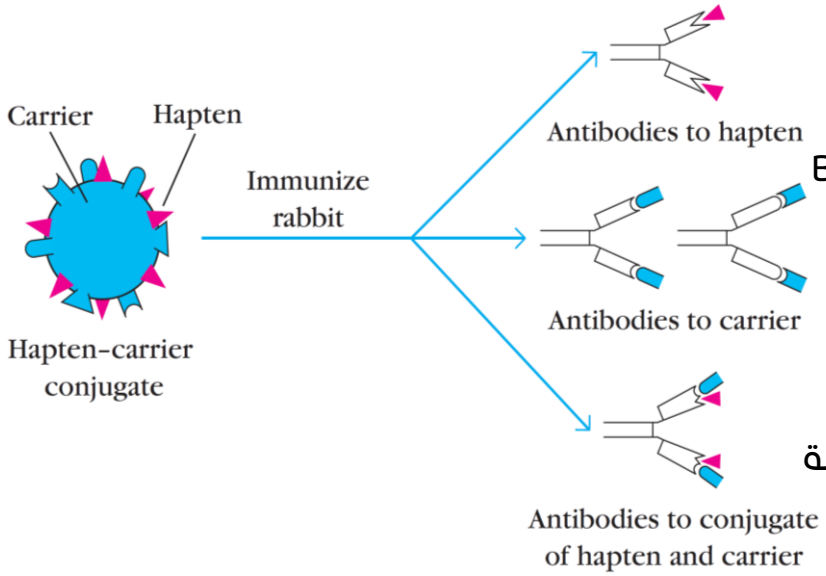
- نلاحظ أن بعض الجزيئات قادرة على إثارة جواب مناعي عند بعض الأشخاص، في حين أن نفس الجزيئات لا تثير جواب مناعي عند أشخاص آخرين، ويعود ذلك إلى **مورثات** هؤلاء الأشخاص التي تحدد نسبة **التأهب** لديهم.
- **مثلاً:** مرضى الربو التحسسي يمتلكون بنية تأهبية وراثية **للتحسس** من عوامل وجزيئات معينة (كغبار الطلع مثلاً)، كما أن معظم **الأمراض المناعية الذاتية** ترتبط بشكل كبير بالمورثات.

تبين من خلال الأبحاث أن الأشخاص الذين يحملون ضمن معقد التوافق النسيجي الخاص بهم الجين (HLA - B27) تزداد نسبة إصابتهم بالتهاب الفقار المقسط بنسبة 87%.

النواشب Haptens

- **قام العالم كارل بعدة تجارب:** حقن جزيئة ناشبة لوحدها، حقن جزيئة ناشبة محمولة على جزيئة كبيرة حاملة، حقن جزيئة كبيرة حاملة لوحدها، فلاحظ النتائج التالية:
  - ✓ عند حقن الناشبة بمفردها: **لا تتشكل** استجابة مناعية **ولا تتشكل** أضداد.
  - ✓ عند حقن الجزيئة الحاملة بمفردها: **تتشكل** استجابة مناعية **وتتشكل** أضداد، وذلك لأن هذه الجزيئة الحاملة الكبيرة مولد ضد قادر على توليد جواب مناعي (مستمنع).
  - ✓ عند حقن الناشبة المحمولة على جزيئة بروتينة حاملة (المعقد): **تتشكل** استجابة مناعية **وتتشكل عدة أنواع** من الأضداد بنسب مختلفة؛ أضداد للناشبة بنسبة كبيرة، أضداد للجزيئة الكبيرة الحاملة بنسبة قليلة، أضداد للمعقد ناشبة-جزيئة حاملة بنسبة قليلة.

إن أكبر نسبة من الأضداد ستكون للجزيئة الناشبة.



حقن جسم أرنب بناشبة DNP (2,4-dinitrophenyl) محمولة على الألبومين البقري BSA (Bovine Serum Albumin) فتتشكل:

- ← أضداد DNP (بنسبة عظمى).
- ← أضداد BSA (بنسبة قليلة).
- ← أضداد المعقد DNP/BSA (بنسبة قليلة).

هل سيحدث جواب مناعي إذا ارتبطت الناشبة ببروتين موجود بشكل طبيعي داخل الجسم كالألبومين؟

- من المفترض ألا يُحدث هذا جواباً مناعياً، لأن الجزيئة الحاملة جزيئة ذاتية.
- ولكن أحياناً قد يُعدّل هذا الارتباط من البروتين الذاتي، وهذا ما نراه في **فرط التحسس النمط الرابع**، فالبروتينات الموجودة في الجلد هي بروتينات ذاتية لا يشكل الجهاز المناعي ارتكاساً تجاهها عادةً، ولكن قد يسبب ارتباطها بناشبةٍ ما (ناشبات معيّنة) تعديلاً عليها يجعل الجسم يتعرف عليها على أنها غريبة، مما يؤدي إلى حدوث ارتكاس مناعي تجاهها.

وبعد التعرف على أشكال المستضدات، لا بد من معرفة كيفية إثارتها للجواب المناعي ضدها من قبل خلايا الجسم:

التعرف على المستضدات Antigenic Recognition

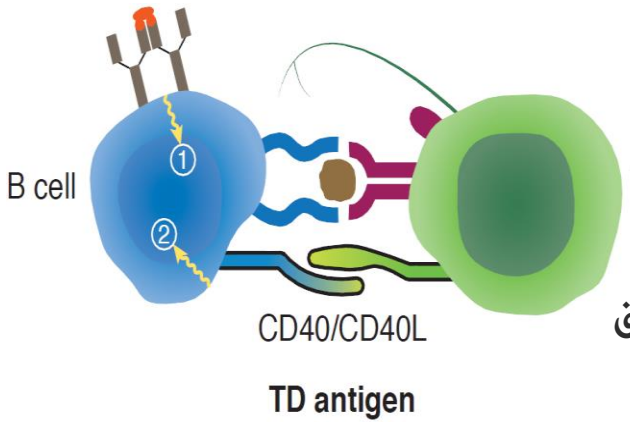
❖ تنقسم المستضدات تبعاً لطريقة تعرُّف الخلايا المناعية عليها إلى قسمين:

1. المستضدات المعتمدة على الخلايا التائية T-Dependent (TD).
2. المستضدات غير المعتمدة على الخلايا التائية (المستقلة) T-Independent (TI).

1. المستضدات المعتمدة على الخلايا التائية *T-Dependent Antigens*:

- المجموعة **الأكبر** من المستضدات، وهي مستضدات **قابلة للتجزئة**.
- تعتمد هذه المستضدات على تعاون كل من اللمفاويات **التائية والبائية** في التعرّف عليها، والذي يكون **تعرفاً نوعياً**.

- تتم عملية التعرف على المستضدات المعتمدة على الخلايا التائية بالخطوات التالية (تابع مع الشكل):

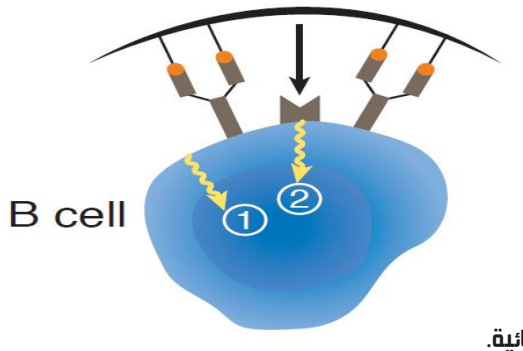


1. تتعرف الخلية البائية على المستضد وترتبط به، فيرسل إشارات **لا** تكفي لتفعيل الخلية التائية.
2. تتم بلعمة المستضد وتجزئته ضمن الخلية البائية[6]، وتقديمه إلى الخلايا التائية عبر جزيئات معقد التوافق النسيجي من النمط **الثاني** MHC Class II.
3. يحدث تفاعل ثنائي الاتجاه بين الخليتين (تداخل خلوي–خلوي/ تعاون بائي-تائي)، حيث:
   - ✓ تعبر الخلية **البائية** عن CD40 على سطحها.
   - ✓ تتفعل الخلية **التائية** نتيجة ارتباطها بالمستضد المُقدّم إليها وتعبر عن CD40L أي ربيطة CD40.
   - ✓ تقوم الخلية **التائية** بإنتاج سيتوكينات معينة.
4. يقود هذا إلى تفعيل الخلية **البائية** وإنتاج **الأ**ضداد وتشكيل الجواب المناعي **النوعي** ضد المستضد المعتمد على الخلايا التائية.

- المحددة المستضدية التي تتعرف عليها الخلية التائية تختلف عن تلك التي تتعرف عليها الخلية البائية غالباً ولكنها قد تتعرف على نفس المحدد المستضدي في حالات معينة.
- تتلقى الخلية البائية هنا 3 إشارات حتى تتفعل: الأولى من المستضد، الثانية من ارتباط CD40/CD40L، والثالثة من سيتوكينات الخلية التائية.

2. المستضدات غير المعتمدة على الخلايا التائية TI:

- يوجد **عدد قليل** من المستضدات تكون قادرة على تفعيل الخلايا البائية دون مساعدة الخلايا التائية (دون الحاجة إلى السيتوكينات المفرزة من الخلايا التائية).
- هي مستضدات **غير قابلة للتجزئة**.



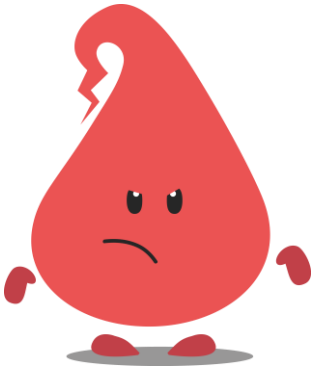
[6] تذكر: الخلايا المقدمة للمستضد: البالعات الكبيرة (الوحيدات)، الخلايا التغصنية، الخلايا البائية.

❖ جدول هام للمقارنة بين نوعيّ TD & TI Antigens

من حيث	TD Antigens	TI Antigens
التركيب	- أغلبها بروتينات. - بعضها ليبيدات. - محددات تسلسلية تحتاج لمُعالجة ويتم تقديمها عبر جزيئات MHC.	- بروتينات، عديدات سكاريد، حموض نووية، نواشب. - محددات تسلسلية (خطية). - محددات تأخذ شكل فراغي معيّن. - تعد جزيئات عديدات السكريد الشحمي LPS (lipopolysaccharides) أهم الأمثلة.
الحجم	8-15 ثمالة أمينية (كبيرة يجب تجزئتها)	4-8 ثمالات من الحموض الأمينية (صغيرة يمكن للخلايا البائية أن تعمل عليها لوحدها)
العدد	محصور بكل ما يرتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي MHC.	محدود جداً، يجب أن تكون مكشوفة (موجودة على السطح الخارجي للمستضد Ag)
الذاكرة	تستطيع تشكيل ذاكرة	لا تشكل ذاكرة

ملاحظات:

- إن الشرط الأساسي لتتعرف الخلايا البائية على المستضدات عبر مستقبلاتها هو أن تكون المحددات المستضدية موجودة على سطوح الخلايا المستضدية بشكل مكشوف.
- أما الخلايا التائية فهي تتعرف على المستضدات بعد أن تُهضَم من قبل الخلايا المقدّمة للمستضد وتُقدّم إليها عبر جزيئات معقد التوافق النسيجي MHC.
- إضافة من الأرشيف: تحفز المستضدات TI استجابة ضدية من نوع IgM فقط.



ننتقل الآن للحديث عن مستضدات قادرة على توليد جواباً مناعياً غير نوعي؛ محرضات الانقسام وأحد أشكالها الخاصة، المستضدات الفائقة:

محرضات الانقسام Mitogens

❖ هي من المستضدات التي تثير جواباً مناعياً **غير نوعياً**، أي تُفعِّل جميع أنواع الخلايا التائية أو البائية بغض النظر عن نوعية المستضد.

❖ لهذه المحرضات أنواع عديدة:

✓ بعضها يفعل (يحرض انقسام) **الخلايا T** بشكل غير نوعي[7].

✓ بعضها يفعل (يحرض انقسام) **الخلايا B** بشكل غير نوعي.

✓ بعضها قادر على **تفعيلهما معاً في ذات الوقت** بشكل غير نوعي.

❖ تختلف عن المستضدات النوعية في أن الانقسام للخلايا التائية أو البائية هنا يكون **غير نوعي**، أي الجواب المناعي **غير محدد** بمحدد مستضدي سيعمل على مواجهته.

❖ تُستخدم محرضات الانقسام في الدراسات البحثية خاصةً على **مرضى الإيدز** الذين يعانون من إصابة الخلايا التائية، وذلك للتأكد من أن هذه الخلايا التائية ما زالت قابلة للتحريض، وبالتالي نكون قد قيمنا الحالة المناعية لمرضى الأيدز.

❖ من الأمثلة على محرضات الانقسام:

- **Phytohemagglutinin (PHA)**: عبارة عن لكتين Lectin معزول من حبوب الفاصولياء الحمراء، وهو محرض انقسام غير نوعي **للخلايا التائية**، يستخدم بشكل كبير في الأبحاث.
- **Concanavalin-A**: يستخرج من بذور الخروع Castor Beans، وهو محرض انقسام غير نوعي **للخلايا التائية**.
- **Pokeweed Mitogen**: محرض انقسام غير نوعي **للخلايا التائية والبائية**.

بشكل عام، معظم هذه المحرضات تحرض انقسام T Cells بغض النظر عن نوعيّة المستضد.

[7] تفعل جميع نسائل الخلايا التائية، أي لا تختص بتفعيل التائية المساعدة فقط أو الكابحة فقط.

المستضدات الفائقة Super Antigens

- عبارة عن مستضدات قادرة (وبتراكيز منخفضة) على تفعيل استنساخ عدة نسائل من الخلايا **التائية** بشكل **غير نوعي** بنسبة كبيرة، مما يؤدي إلى حدوث جواب مناعي مضخم له نتائج مؤذية.
- تملك القدرة على ربط جزيئة MHC II من **خلية مقدمة للمستضد** مع سلسلة TCR β من **الخلية التائية**، حيث تعمل كمشبك Clamp بينهما من الخارج مولدة إشارة تفعل الخلية التائية مباشرةً، **دون** المرور بالمراحل التالية (أي **لا** يخضع لهذه المراحل):
  - معالجة Processing أو بلعمة المستضد من قبل الخلايا المقدمة للمستضد APCs.
  - تقديمه إلى الخلايا التائية المناسبة عبر جزيء MHC.
- يؤدي ذلك إلى تحرر **كميات هائلة من السيتوكينات** من قبل الخلايا التائية المتنوعة، وبالتالي حدوث تخرب واسع ووهط وعائي، فشل أعضاء، وبالتالي **الوفاة**.
- **لا** يقود المستضد الفائق إلى تشكيل ذاكرة مناعية (ليس هناك مناعة مكتسبة خاصة به).
- يفعل المستضد الفائق العديد من نسائل الخلايا التائية (حوالي 10-20٪ منها)، أما المستضد العادي فيولد جواب مناعي محدد ومحصور بعدد قليل من الخلايا التائية (حوالي 1٪ فقط).

أمثلة على المستضدات الفائقة

تتواجد معظم المستضدات الفائقة في المكونات البكتيرية، ومنها:

1. الذيفانات الداخلية المعوية للعنقوديات Staphylococcal Enterotoxins:

✓ هي المسؤولة عن حالات التسمم غذائي التي تحصل بعد الإصابة بالعنقوديات الذهبيّة.

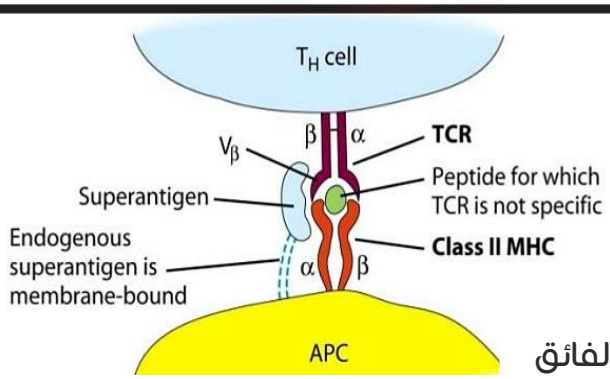
2. ذيفان متلازمة الصدمة السمية Toxic Shock Syndrome Toxin (TSST):

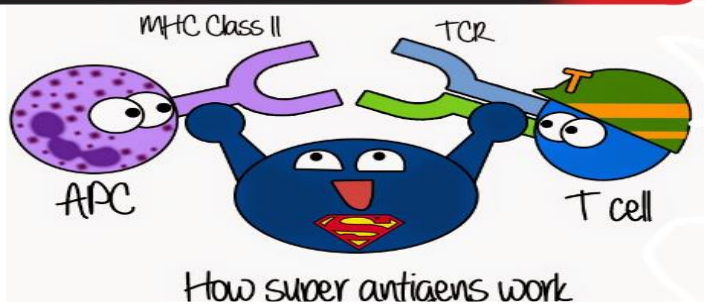
✓ يسبب صدمة سمية إنتانية (غالباً عند استخدام النساء بعض المواد كالسدادات القطنية Tampons).

3. الذيفان المقشر للجلد Exfoliative Dermatitis Toxin:

✓ يسبب انسلاخاً في البشرة وتشكّل فقاعات.

تعد الذيفانات السابقة مهددة للحياة وجميعها منتجة من قبل العنقوديات الذهبية Staphylococcus Aureus.





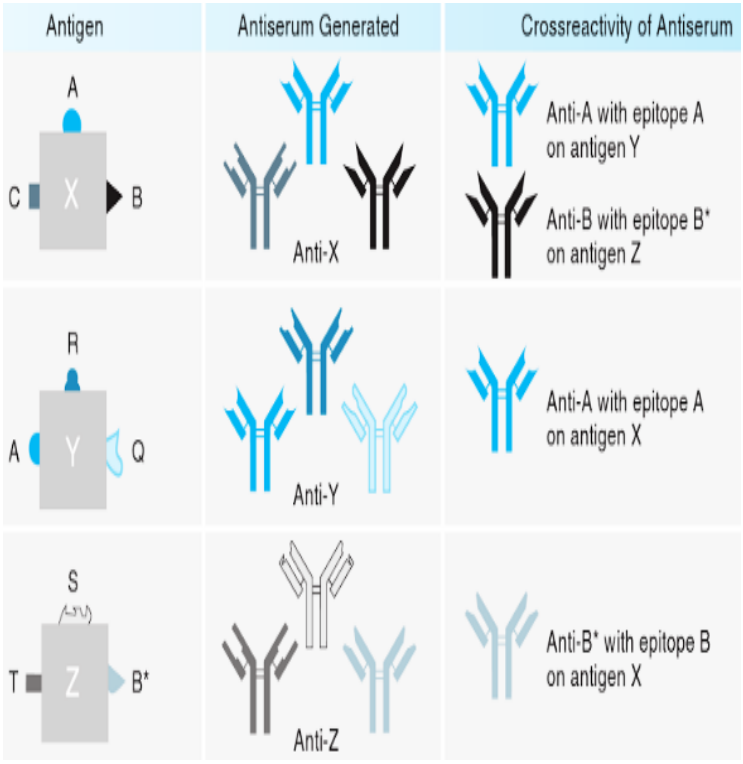
يوضح الشكل كيفية تفعيل الخلية التائية بواسطة المستضد الفائق

التفاعلات التصالبية Cross Reactivity

☒ قد نلاحظ في بعض الأحيان وجود نفس المحددة المستضدية على سطح مستضدين مختلفين، وهذا قد يؤدي إلى حدوث **آثار سلبية أو إيجابية**.

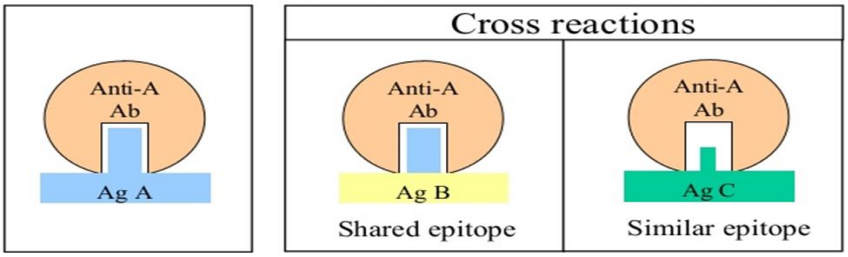
☒ **التفاعل التصالبي**: التفاعل الحاصل بين الضد والمحددة المستضدية الخاصة به، أو أي محددة مستضدية تشابهها حتى وإن كانت تابعة لمستضد آخر.

☒ **مثال**:



- لدينا المستضدات X,Y,Z وكل مستضد يحوي على سطحه عدة محددات مستضدية، ومن المعروف أن جهاز المناعة سيشكل ضد خاص بكل محددة مستضدية.
- نلاحظ أن كل من المستضدين X,Y يحتويان على المحددة المستضدية A، وبالتالي إذا تم وضع أضداد X مع المستضد Y سيتفاعل[8] Anti-A مع المحددة المستضدية A على سطح المستضد Y (وهذا تفاعل تصالبي).
- نلاحظ أن المستضد X يحتوي على المحددة المستضدية B **تشابه** المحددة المستضدية B* الموجودة على سطح المستضد Z، وبالتالي عند وضع Anti-B مع المستضد Z سيحدث ارتباط وتفاعل بينهما، ولكنه أضعف قليلاً مما لو كان ارتباطاً بين المحددة المستضدية B و Anti-B، (لأن B و*B مختلفان عن بعضهما قليلاً).

[8] التفاعل يكون بنفس الشدة بالنسبة لكلا المستضدين، لأن المحددة نفسها (وليس تشابه).



نتيجة:

- عند إجراء اختبار ما، غرضه البحث عن جرثوم أو مستضد معين (مثلاً X)، وصدف وجود مستضد آخر يملك محددة مستضدية أو أكثر مماثلة (المستضد Y في المثال) أو مشابهة (المستضد Z في المثال) لمحددة مستضدية موجودة عند المستضد الهدف، سيحدث تفاعل إيجابي كاذب وهذا ما نسميه **بالتفاعل التصالبي**.
- وبالتالي فإن التفاعلات التصالبية قد تشكل لنا مشكلة في الاختبارات المناعية إذ تعطي **إيجابية كاذبة**، كما قد تسبب أمراض مناعية ذاتية (الحمى الرثوية) في حال تشابه المستضدات الموجودة في الجسم مع المستضدات الجرثومية.

المساعدات Adjuvants

- هي مواد تساعد وتعزز التأثير الدوائي للعقار (أو اللقاح) أو تزيد من قدرة المستضد على تحريض الجواب المناعي للخلايا التائية أو للخلايا البائية تبعاً للعامل الممرض.
- الطرق التي تستخدمها المساعدات لزيادة الاستجابة المناعية:

1. تطيل فترة بقاء المستضد في الجسم:

- فتطيل فترة لقاء المستضد مع المنظومة المناعية، وبالتالي إعطاء احتمالية أكبر للتعرف عليه من قبل المنظومة المناعية وحدوث استجابة مناعية تجاهه.

2. تعزز الإشارات المساعدة Co-stimulatory Signals:

- وهذا يفيد في الجواب المناعي.

3. تزيد من الحدثية الالتهابية الموضعة الحاصلة:

- وبالتالي تعزز عملية تقديم المستضدات.

4. قد تحرّض أحياناً تمايزاً وتكاثراً غير نوعياً للخلايا اللمفاوية.

أهم معززات الاستجابة المناعية وتركيبها بالإضافة لآلية عملها

اسم المعزز	التركيب	آلية العمل
Incomplete Freund's Adjuvant	مستحلب الزيت بالماء	يقوم الزيت بتأخير بقاء العامل الممرض بالإضافة لدعم قبطه من قبل البالعات وبالتالي تقديمه للخلايا التائية
Complete Freund's Adjuvant	مستحلب الزيت بالماء مع جراثيم المتفطرات الميتة	نفس عمل المعزز غير الكامل، بالإضافة لتحريض الإشارات المساعدة في البالعات بشكل أساسي
Freund's Adjuvant with MDB	مستحلب الزيت بالماء مع ال MDP (Muramyl Dipeptide) الذي يعد مكوناً من مكونات المتفطرات	مشابه لعمل المعزز Freund الكامل
Alum (Aluminum hydroxide)	هلام هيدروكسيد الألمنيوم	يقوم بتأخير بقاء العامل الممرض بالإضافة لدعم قبطه من قبل البالعات
Alum + Bordetella pertussis	هلام هدروكسيد الألمنيوم مع البوردتيلة الشاهوقية المقتولة	تأخير بقاء العامل الممرض بالإضافة لدعم قبطه من قبل البالعات وتحريض إشارات مساعدة تعزز الجواب المناعي
Immune Stimulatory Complexes (ISCOMS) معقدات معززة للجواب المناعي	مطرس فيه بروتينات فيروسية	إيصال المستضدات إلى العصارة الخلوية، مما يسمح بتحرض الخلايا القاتلة السمية.

وهنا نصل إلى ختام محاضرتنا

بالتوفيق ♥