

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

ننوه بدايةً أن الدكتورة طالبت بكامل المحاضرة علماً أنها لم تشرح كل الفقرات بالمدرج، فلنبداً...

معقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC

❖ تعريفه:

- ✓ جزيئات **بروتينية** تتواجد على الغشاء السيتوبلازمي للخلايا بعد ترجمة الـ mRNA.
- ✓ تكون هذه الجزيئات ناتجة عن **تعبير مورثي** لجينات نرثها من الآباء.
- ✓ تتوضع الجينات التي ترمز لهذه البروتينات على **الذراع القصير للصبغي السادس**، وعند دراسة هذه المناطق مورثياً تبين وجود ثلاثة مناطق أساسية تمثل الصفوف الثلاثة المؤلفة لمعقد التوافق النسيجي الأعظمي Major Histocompatibility Complex (ويرمز له MHC).

❖ وظيفته:

- ✓ تلعب جزيئات MHC دوراً أساسياً في الجواب المناعي يتمثل بتقديم المستضدات للخلايا التائية.

❖ سبب التسمية:

- ✓ يعود إلى كونه مزوداً بأسمات تمكّن الجسم من **التمييز بين الذات وغير الذات**، مما يجعله أحد وسائل الجسم الدفاعية ضد المستضدات الغريبة.
- ✓ يلعب دوراً أساسياً في عملية **قبول العضو المزروع**، حيث تتطلب عملية الاغتراس وجود توافق في الـ MHC بين المعطي والآخذ.

❖ اكتشافه:

- ✓ تم اكتشافه بدايةً على سطوح **الكريات البيض لدى الإنسان**، ودُعيت بمستضدات الكريات البيض البشرية (**HLA**) Human Leukocytes Antigens.
- ✓ لاحقاً تبين أن هذا المعقد موجود عند **كائنات أخرى** فقارية غير الإنسان وخلايا أخرى غير الكريات البيض شرط أن تكون هذه الخلايا **منواعة**.

❖ **أنواعها:**

- ✓ يوجد منها ثلاثة صفوف تختلف فيما بينها بالبنية والتوضع النسيجي، وهي:
 - **Class I&II**: وظيفتها تمييز الذات من غير الذات وتقديم المستضدات للخلايا التائية (بشكل أساسي).
 - **Class III**: جزء من مكوناته له ارتباط مع المتممة، وبالتالي لا تلعب دوراً هاماً في تقديم المستضدات ولن نخوض في تفصيله.

اصطلاحاً:

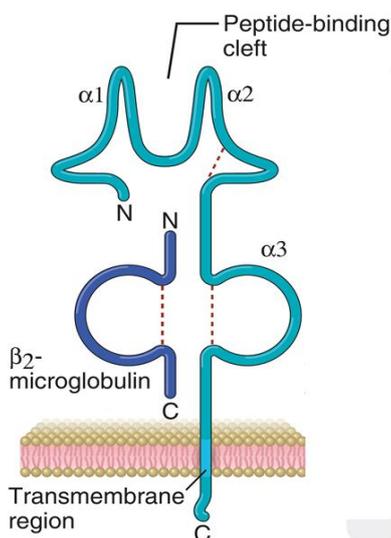
- **MHC**: معقد التوافق النسيجي الأعظمي عند **الفقاريات** بما فيها الإنسان.
- **HLA**: معقد التوافق النسيجي الأعظمي عند **الإنسان** حصراً.

البنية الجزيئية لمعقد التوافق النسيجي الأعظمي

* **تتألف كل جزيئة من:**

1. جزء خارج خلوي.
2. جزء عابر للغشاء الخلوي (Trans-Membrane (TM).
3. جزء داخل خلوي (ذيل سيتوبلازمي)، قصير وله دور هام في عملية **نقل الإشارة**.
4. الشق (الثلم) الرابط للبتيد Peptide-Binding Cleft:
 - ↳ هو مكان ارتباط ببتيدات المستضدات التي يتم التعامل معها وتقديمها لاحقاً للخلايا التائية لإحداث الجواب المناعي.
 - ↳ ويختلف شكل هذا الثلم بين نمطي الـ MHC، لكن يكون له نفس الوظيفة.

البنية الجزيئية للمعقد MHC Class I



7. الجزء خارج الخلوي:

يتألف من سلسلة طويلة α وسلسلة قصيرة β .

1. السلسلة الطويلة α :

- تتكون من 3 أجزاء: $\alpha1$, $\alpha2$, $\alpha3$.
- **تختلف شكلياً** عند البشر بشكل كبير.
- **الموقعان $\alpha1$ و $\alpha2$** :
 - ← يخضعان لتنوع شكلي Polymorphism (هما الجزء المتغير).
 - ← يحويان النهاية الأمينية NH_2 .

الموقع $\alpha 3$:

- ← يكون **مصون بشدة**، ولا يختلف بين الأفراد.
- ← يرتبط مع الـ **CD8** الموجود على سطوح الخلايا التائية القاتلة السمية.

2. السلسلة القصيرة β :

- هي جزيئة $\beta 2$ Microglobulin¹.
- **ثابتة** عند كل البشر (ليس لها تعدد شكلي)؛ ولكن **ترمز على الصبغي 15**.
- تساعد في تعبير جزيئة الـ MHC I على سطح الخلية، وبغيابها **لا يحدث** هذا التعبير (أي لا يظهر MHC I على سطح الخلية).

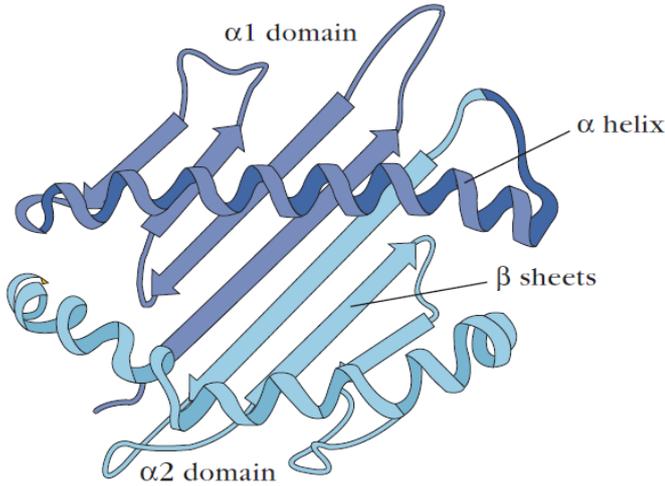
2. الجزء العابر للغشاء (*Trans-Membrane (TM)*):

يحتوي حموض أمينية كارهة للماء Hydrophobic AAs.

3. الجزء داخل الخلوي:

يحتوي على مواقع للفسفرة.

4. الثلم الرابط للبيتيد:



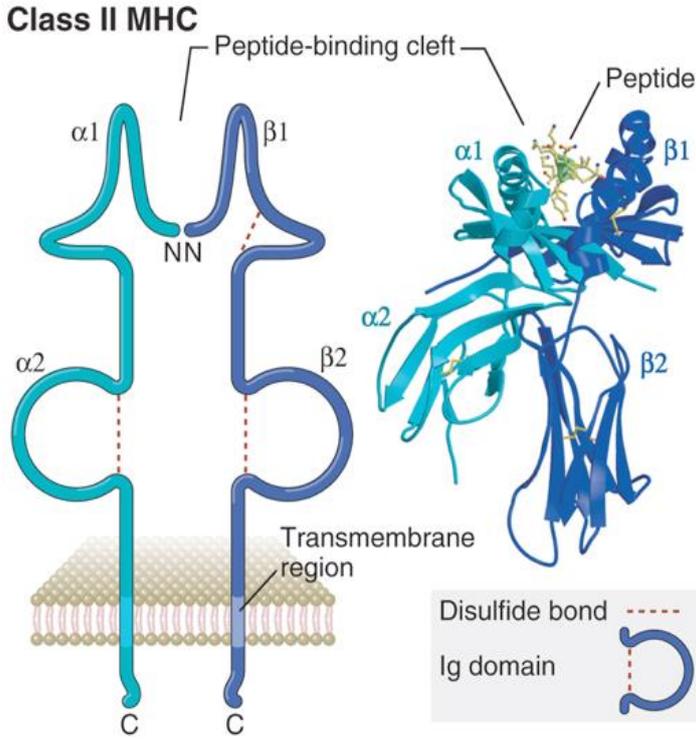
- يوجد بين السلسلتين $\alpha 1$ و $\alpha 2$.
- يتثبت عليه الببتيد المستضدي القصير طويلاً والمؤلف من 8-10 حموض أمينية.
- يكون الثلم محتضن للبيتيد **بشكل كامل** فلا تبقى منه أجزاء متبارزة خارج حدود الثلم.
- يتعلق الارتباط بين الثلم والمستضد **بالبنية الجزيئية** لكل منهما.
- يتألف من مكونين هما:

- حلزوني ألفا α Helix، ويشكلان جداري الثلم المتقابلين.
- 8 صفائح بيتا β Sheets، وتشكل الأرضية وهي الأكثر تغيراً و تنوعاً شكلياً.

¹ $\beta 2$ Microglobulin: هو بروتين من بروتينات البلازما المستخدمة في التشخيص والمراقبة، حيث يتم قياس نسبة هذا البروتين في الدم أو البول أو CSF، إذ أن الأشخاص الأضعاف لديهم كميات صغيرة منه في الدم أو البول، أما ارتفاع نسبته فتدل على الإصابة ببعض أنواع السرطانات (ورم نقي متعدد، سرطان دم.....)، ولا يُستخدم اختبار واصمة $\beta 2M$ في تشخيص السرطان، ولكن يُعطي معلومات مهمة عن خطورة المرض ومرحلته.

البنية الجزيئية للمعقد MHC Class II

7. جزء خارج خلوي:



✿ يتألف من سلسلتين عديديتي الببتيد هما α و β .
✿ السلسلتان متناظرتان ومتساويتان في الطول تقريباً.

✿ تحوي كل سلسلة على نهايتين هما:

✶ النهاية الأمينية في الأعلى.

✶ النهاية الكربوكسيلية في الأسفل.

✿ كل سلسلة منهما تتألف من جزيئتين:

✶ السلسلة ألفا مكونة من $\alpha 1$ و $\alpha 2$.

✶ السلسلة بيتا مكونة من $\beta 1$ و $\beta 2$.

✿ **موقعي التثبيت $\alpha 1, \beta 1$:**

✶ يشكّلان الجزء الأكثر سطحيةً من جزيئة

الـ MHC II.

✶ يعدّان **الأكثر تعدداً شكلياً** Highly Polymorphism، لأنهما المسؤولان عن التعرف على

الببتيدات.

✶ يحتويان على نهاية أمينية NH_2 .

✿ **موقعي التثبيت $\alpha 2, \beta 2$:**

✶ **مصونان بشدة** Highly Conserved وليس لهما تعددات شكلية Non-Polymorphism.

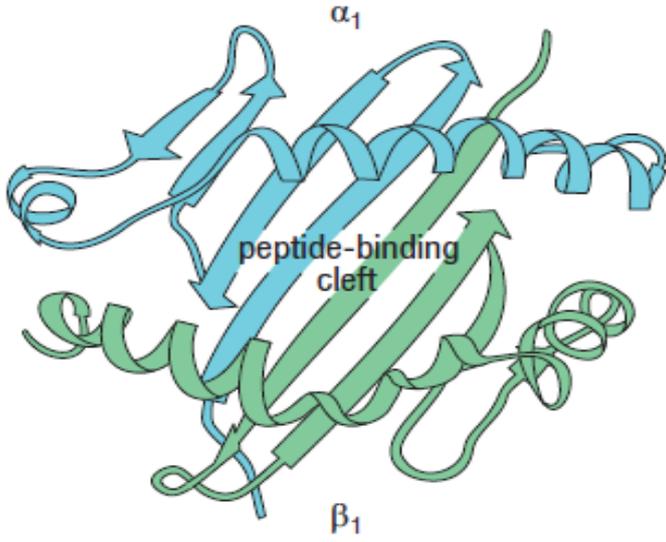
✶ يرتبطان مع الـ **CD4** الموجود على سطح الخلية التائية المساعدة T-Helper Cell.

2. الجزء (العابر للغشاء):

✿ يوجد جزءان عابران للغشاء يحتويان حموض أمينية كارهة للماء Hydrophobic AAs.

3. الجزء (السيتوبلازمي) (الذيل (السيتوبلازمي):

✿ هما عبارة عن جزأين قصيرين، ويمتلكان مواقع للفسفرة ومواقع للارتباط بالهيكل الخلوي.

4. الثلم الرابط للببتيد *Peptide-Binding Groove*:

✿ يوجد بين الجزئين $\alpha 1$ و $\beta 1$.

✿ يتثبت عليه الببتيد المستضدي الطويل نسبياً

والمؤلف من 13-25 حمض أميني.

✿ لا يتسع الثلم لاحتضان الببتيد بشكل كامل،

لذلك نجد بعض أجزاء الحموض الأمينية

متبارزة خارج حدود هذا الثلم.

✿ يختلف مصدر الببتيد المرتبط به عن مصدره

في MHC I.

✿ له نفس التركيب البنيوي للثلم الموجود في معقد MHC I فهو يتشكل من:

▪ حلزونَيّ α يشكّلان جداري الثلم المتقابلين.

▪ 8 صفائح بيتا β تشكّل أرضية الثلم.

ملاحظات:

- ترتبط الببتيدات المستضدية إلى السلاسل **المتغيرة** شكلياً.
- يرتبط كلٌّ من CD4 و CD8 إلى السلاسل **المصونة** (الثابتة) شكلياً.
- إن الببتيدات المستضدية التي ترتبط إلى الثلم الرابط للببتيد الموجود على الـ MHC II مصدرها بروتينات خارجية، وتختلف عن مصادر الببتيدات التي ترتبط بالـ MHC I والتي يكون مصدرها بروتينات داخلية.

التوزع المكاني لجزئيات معقد التوافق النسيجي الأعظمي

1. MHC Class I:

✦ يتم التعبير عن MHC I على سطوح **جميع الخلايا المنواة**.

✦ لذلك **لا نراه** على سطح الكريات الحمر.

² يوجد خلاف في المراجع حول عدد الحموض الأمينية، حيث ورد في مرجع Kuby Immunology أنه يتألف من 13 - 18 حمض أميني ولكن حسب مرجع Janeway فإن الحد الأدنى 13 حمض أميني ولم يحدد هذه المراجع الحد الأعلى، والرقم أعلاه هو ما ورد في السلايدات.

◆ يتم التعبير عن MHC II على سطوح **الخلايا المقدمة للمستضد APCs**، وهي:

↳ البالعات الكبيرة، الخلايا التغصنية، الخلايا البائية.

◆ يتميز الـ MHC II بكونه موجود بكثرة على سطح **الخلايا البشرية التيموسية**؛ بسبب دورها

الهام بالتحمل المناعي للذات وتدريب الخلايا التائية على ذلك.

◆ يتواجد MHC II على سطح الخلايا التائية **المفعلة فقط** وبنسبة ضئيلة.

↳ جدول عرضته الدكتورورة يُظهر التوزيع المكاني لجزيئات MHC:

MHC Class II	MHC Class I	النسيج / الخلية
خلايا من مصدر دموي Hematopoietic		
+	+++	الخلايا التائية
+++	+++	الخلايا البائية
++	+++	البالعات الكبيرة
+++	+++	الخلايا المتغصنة
-	+++	العدلات
-	-	الكريات الحمر
خلايا من مصدر غير دموي None-Hematopoietic (خلايا نسيجية جسدية)		
+++	+	ظهارة التيموس
-	+	الخلايا الكبدية
-	+	ظهارة الكلية
± (موجود بالخلايا الدبقية الصغيرة)	+	الدماغ

ملاحظات:

- لا يوجد أي نوع من جزيئات الـ MHC على سطح الكريات الحمر (لأنها غير منواة وغير مقدمة للمستضد).
- ورغم ذلك **تتعرّف** عليها معظم الخلايا المناعية وتعتبرها خلايا ذات **فلا تهاجمها**، وبالتالي لا يحدث جواب مناعي ضدها.
- بما أن الخلايا المقدمة للمستضد هي خلايا منوأة فإنها تمتلك **كلا النمطين**.

مورثات الـ MHC I & II على الصبغيات والتنوع الشكلي

تتواجد مورثات MHC أو كما ندعوها HLA على قطعة مورثية رئيسية (تضم عدة مناطق) ضمن الذراع القصير للصبغي **السادس**.

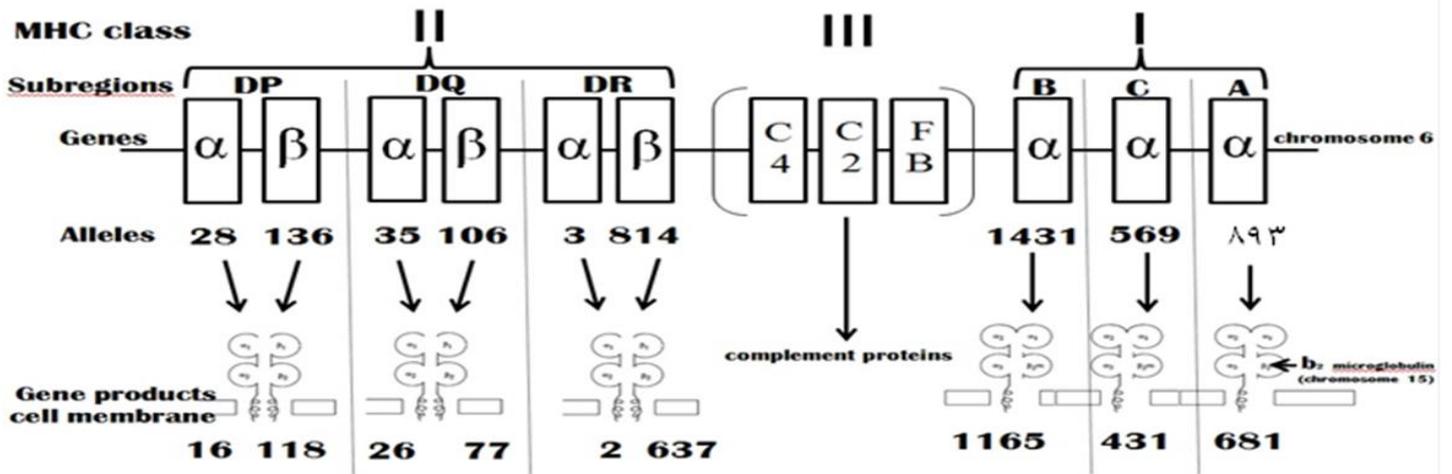
إن الموقع المورثي لكل صف من صفوف الـ MHC الثلاثة (يمثل منطقة) يحوي تحت مناطق وكل منها يشتمل على عدة مورثات يختلف عددها ونوعها بين الصفوف المختلفة، وجميعها يرمز لبروتينات الـ MHC.

تتوضع المواقع المورثية لصفوف الـ MHC الثلاثة على الصبغي السادس بهذا الترتيب:

📌 **موقع الصف الثاني MHC Class II:** يرمز للبروتينات DP, DQ, DR.

📌 **موقع الصف الثالث MHC Class III:** يرمز بعض بروتينات (عناصر المتممة والساييتوكينات).

📌 **موقع الصف الأول MHC Class I:** يرمز للبروتينات HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G.



ملاحظات عن المخطط السابق:

- عادةً يتم التعبير عن جميع الألائل المرمزة لجين ما وترجمتها إلى بروتينات.
- ولكن بالنسبة لألائل الـ MHC فإنه لا يتم التعبير عن جميع هذه الألائل وترجمتها إلى بروتينات وظيفية، حيث يكون بعضها **صامتة**.
- مثال:** مقابل 1431 أليل في الموقع HLA-B تم التعبير عن 1165 أليل فقط، ومقابل 569 أليل على مستوى HLA-C تم التعبير عن 431 أليل فقط.
- أي أن عدد أنواع جزيئات ألفا الموجودة عند البشر أقل من عدد الألائل المسؤولة عن ترميزها لأنه **ليست جميع الألائل وظيفية**.
- إن التنوع المورثي الكبير على مستوى الألائل يخلق تنوعاً على مستوى البروتينات الناتجة عن ترجمتها.

مورثات جزيئات الصف الأول MHC Class I

© إن المورثات (الجينات) المرزمة للصف الأول من MHC تقسم إلى:

1. جينات رئيسية: HLA-A, HLA-B, HLA-C.
2. جينات غير كلاسيكية: HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H.

1. جينات MHC I الرئيسية (الأساسية):

♣ إن جميع الجينات الموجودة في المواقع المورثية (A, B, C) للصف الأول ترمز بروتين السلسلة α فقط، أما السلسلة β فهي عبارة عن بروتين ثابت (غير متنوع بين البشر) وتقع مورثته على الصبغي 15 (وليس 6).

♣ تتسم السلسلة α بالتنوع الشكلي الشديد في المواقع الثلاثة، حيث أننا نجد³:

- للموقع A: 893 أليل مختلف.
- للموقع B: 1431 أليل مختلف.
- للموقع C: 569 أليل مختلف.

♣ إذن نلاحظ أن التنوع بأشده يكون على مستوى الـ HLA-B (الموقع B).

♣ هذه الاختلافات على مستوى الألائل تجعل العثور على معطٍ متوافق مع الآخذ في عملية الاغتراس صعباً جداً؛ لأن احتمال وجود توافق بين ألائل متنوعة لهذه الدرجة قليل.

2. جينات MHC I الغير كلاسيكية (Non-Classical MHC Genes):

♣ هي الجينات التي تشغل المواقع HLA-H, HLA-E, HLA-F, HLA-G.

♣ تدعى جينات الصف Ib (MHC Class Ib genes).

♣ لها دور في التعرف على الخلايا القاتلة NK وتثيبتها (خصوصاً HLA-E).

♣ هذه المواقع المورثية لا تتلقى اهتماماً كبيراً في عمليات الاغتراس؛ لأن تنوعها الشكلي

Polymorphic أقل من المواقع الرئيسية، وبالتالي الاختلافات فيما بينها محدودة جداً (أي أن

دورها في الرفض المناعي ضئيل).

³ أعداد الألائل تختلف بين مرجع وآخر، وقد أكدت الدكتوراة أن الأعداد الواردة في المحاضرة والمخطط قد حدث عليها تعديل حيث أنه في كل فترة يتم اكتشاف الألائل جديدة.

جزيئات HLA-G:

- توجد على الخلايا المشيمية المشتقة من الجنين.
- لها دور في عملية **تحلل الجنين** وقبوله طيلة فترة الحمل الطبيعي دون إبداء رفض مناعي تجاهه، حيث أن الجنين يختلف عن الأم بنصف مورثاته القادمة من الأب، لذلك يعتبر مكون أجنبي عن جسم الأم بنصف المورثات.

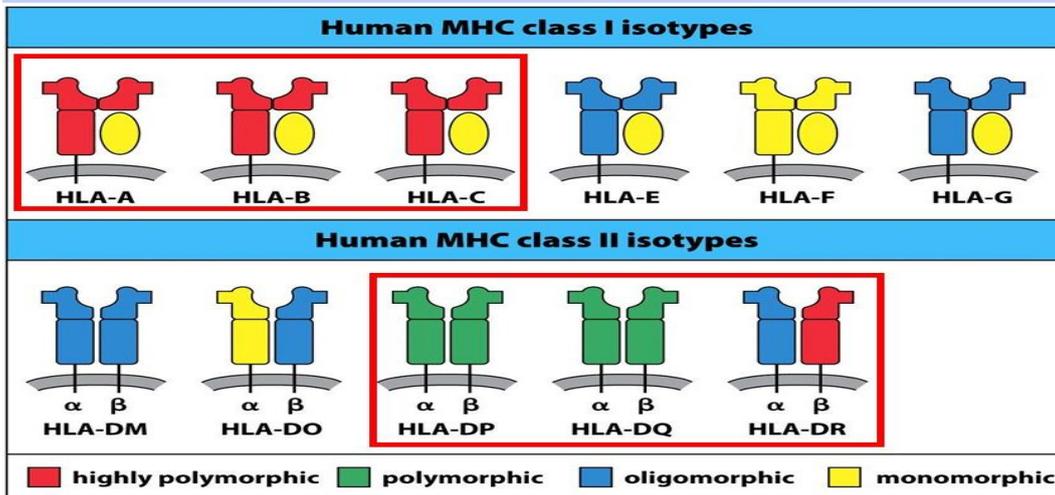
جزيئات HLA-F:

- توجد على خلايا أنسجة متنوعة.

مورثات جزيئات الصف الثاني MHC Class II

- كما هو الحال بالنسبة لجزيئات MHC I فهي تملك تنوعاً شكلياً هائلاً أيضاً.
- أهم ثلاث مواقع هي: DR, DP, DQ، وكل منها تشارك في ترميز **كلتا السلسلتين** ألفا وبيتا.
- يتم ترميز السلسلتين α و β كل على حدى بمورثات **منفصلة** لكل منهما، حيث نلاحظ أنه:
 - للموقع **DP**: يوجد حوالي 28 أليل للمورثة α -DP و 136 أليل للمورثة β -DP.
 - للموقع **DQ**: يوجد حوالي 35 أليل للمورثة α -DQ و 106 أليل للمورثة β -DQ.
 - للموقع **DR**: يوجد حوالي 3 الأليل للمورثة α -DR و 814 أليل للمورثة β -DR.
- نلاحظ التنوع الشديد في **السلسلة بيتا** بالمقارنة مع السلسلة ألفا، وهذا يؤدي بدوره لتنوع شكلي في MHC II، لذلك عند التنميط النسيجي يتم التركيز على السلسلة بيتا أكثر من ألفا.

التنوع الجيني أكثر ما يكون ضمن مورثات الـ MHC I في الموقع HLA-B، وضمن مورثات MHC II في الموقع DRB.



التنوع الشكلي الكبير
لجزيئات الـ MHC
Class I & II (يفضل
رؤيته بشكل PDF
لتمييز الألوان)

توريث الـ MHC (هام * *)

- ◎ يُعتبر هاماً لفهم ومعرفة كيفية انتقاء متبرع مطابق بالـ MHC للآخذ في عمليات الاغتراس.
- ◎ يرث كلاً من الأب والأم مورثات الـ MHC من آبائهم (الأجداد) ويتم توريثها للأبناء.
- ◎ يمتلك كل فرد نمطين فرديين Haplotypes، أحدهما من الأب والآخر من الأم.

👉 **النمط الفردي Haplotype:** هو مجموعة من الألائل التي تحتل مواقع متجاورة على

الصبغي ويتم توريثها سويةً **كقطعة واحدة Block**.

- ◎ وبالنسبة لمورثات الـ MHC فإنها تقع على Block واحد يضم 6 مواقع مورثية أساسية وهي:

▪ A, B, C: الداخلة في تنميط Class I.

▪ DR, DQ, DP: الداخلة في تنميط Class II.

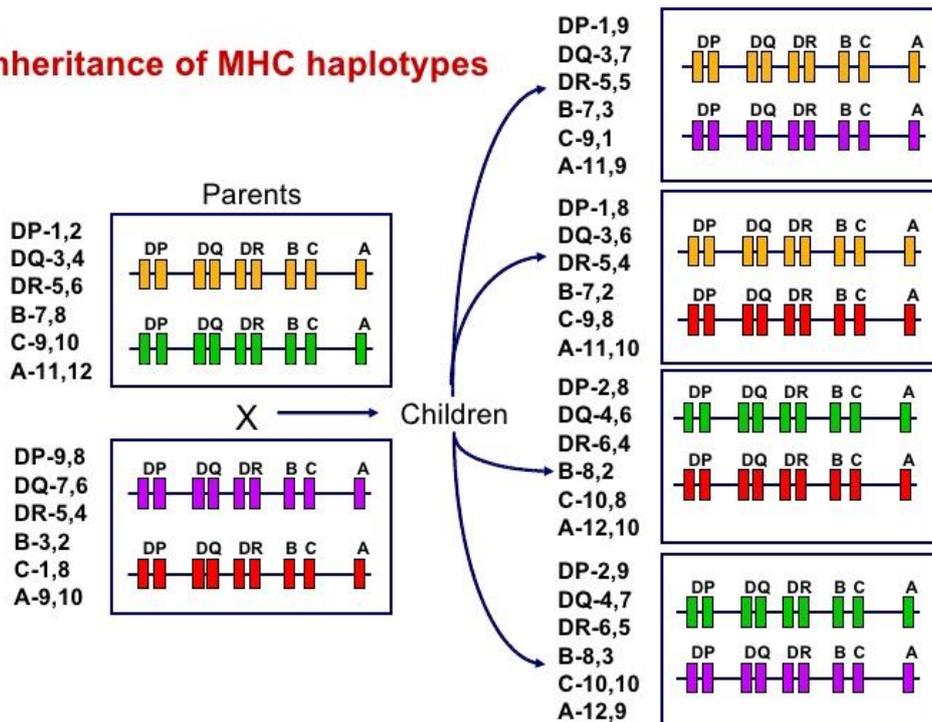
- ◎ يأخذ الفرد 2 Blocks أحدهما من أبيه والآخر من أمه، وبالتالي يوجد لدى الفرد الواحد اثنا عشر موقع لمورثات الـ MHC:

$$(A, B, C, DR, DQ, DP) \times 2 = 6 \times 2 = 12$$

- ◎ لكل جين موقع مورثي محدد، وبشكل عام يملك كل شخص أليلين موجودين على الموقع المورثي لجين ما (أليل على الصبغي القادم من الأم وأليل على الصبغي القادم من الأب).

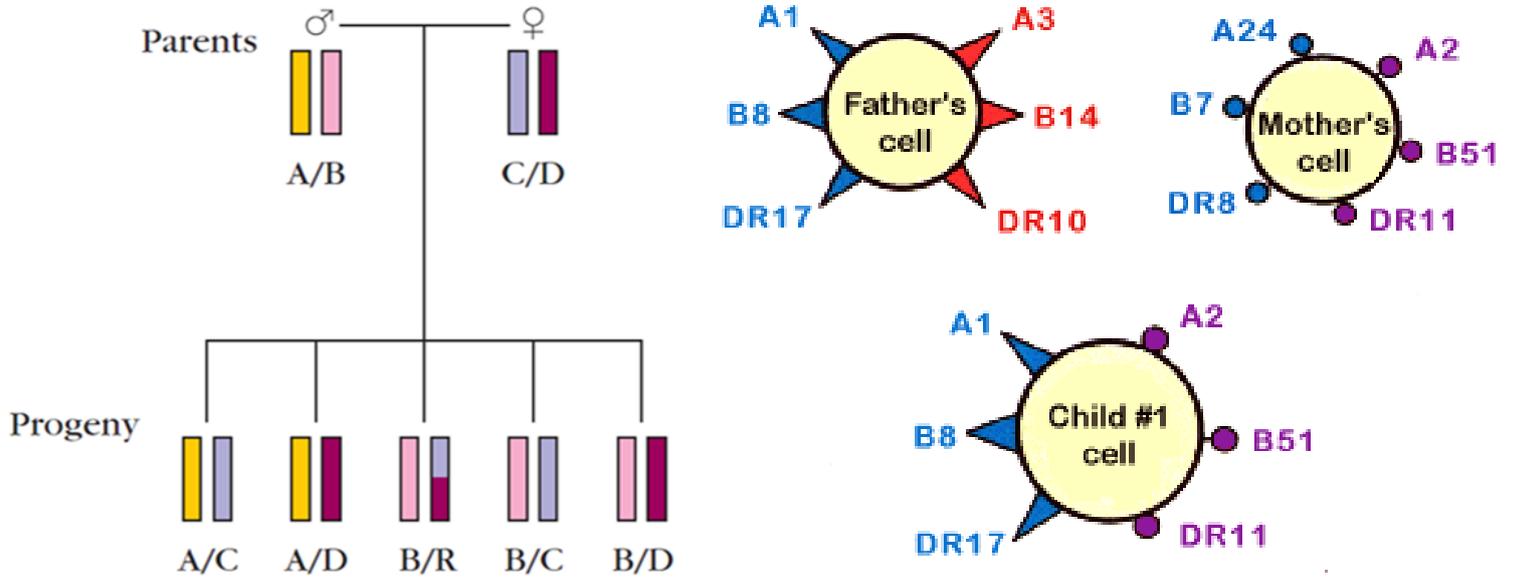
توريث الـ Haplotype للأبناء عشوائياً Randomly وبمحض الصدفة فلا يخضع لقاعدة معينة.

Inheritance of MHC haplotypes



صورة توضح وراثة معقد MHC: نلاحظ أن لكل من الأبوين نمطين فرديين، ولكل واحد من الأبناء نمطين فرديين أيضاً أحدهما من الأب والآخر من الأم، وكل نمط فردي يمثل Block يحوي ست مواقع مورثية هي (A,B,C,DP,DQ,DR) (راجع الصورة من ملف (PDF))

مناقشة حالة التورث عند إحدى العائلات



- ♣ يوجد لدى الأب نمطين فردانيين هما (A/B)، ولدى الأم نمطين آخرين هما (D/C).
- ♣ يرث الابن نمط فرداني كامل من الأب (إما A أو B) يكون عليه 6 الألائل، كما يرث نمط فرداني آخر من الأم (إما C أو D) عليه أيضاً 6 الألائل.
- ♣ وبهذا يملك كل شخص 6 مواقع مورثية وكل موقع مورثي يحوي أليلين للتعبير عن MHC.
- ♣ بما أن كل أب يورث إلى ابنه أحد نمطيه الفردانيين، فهناك 4 احتمالات للأبناء (إذا أغفلنا ظاهرة العبور) وهي: AC, AD, BC, BD.
- ♣ الفرق بين الابن الأول (A/C) والابن الثاني (A/D) هو فقط بنصف المورثات وذلك لاشتراكهما بالمورثات المأخوذة من الأب واختلافهما بالمورثات المأخوذة من الأم.
- ♣ نلاحظ أنه بين الأشقاء يوجد تنوع مورثي وفقاً لأحد الحالات التالية:
 - وجود تطابق تام بنصف المورثات (AD&BD) Haploidentical.
 - وجود اختلاف تام بنصف المورثات (BR)⁴.
 - وجود اختلاف تام بكل المورثات (AD&BC).
 - وجود تطابق تام بالمورثات (لا يوجد مثال عليه هنا لعدم وجود شقيقان متطابقان).

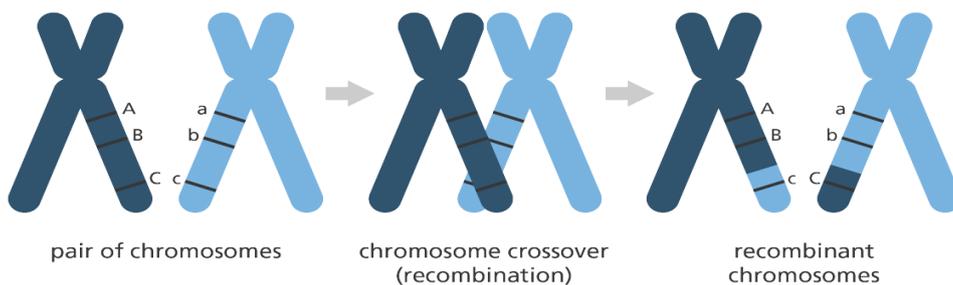
⁴ هذا ما ورد في الأرشيف، ولكن في الواقع إذا قارنا الابن BR مع أخوه AC يكون الاختلاف أكثر من 50%، أما إذا ما قارناه مع أخوه BC فسيكون الاختلاف أقل من 50%.

منعكسات يجب امتلاكها:

- * كلما زاد عدد أفراد الأسرة (الأبناء) زاد بدوره احتمال وجود إخوة يتشاركون في نفس مورثات معقد الـ MHC (بالإضافة لدور الصدفة حيث أن الانتقال عشوائي كما قلنا).
- * أحياناً نتيجة **زواج الأقارب** (رغم مضاره) قد تنتج عائلات متشابهة بمورثات معقد MHC، وهذا لا يقتصر فقط على الإخوة فقط بل يتعداه إلى أولاد العم والخال على حدٍ سواء.
- * قد نجد في بعض الحالات وجود نفس الأليل في موقع مورثي معين عند كلا الأبوين حتى بغياب صلة القرابة بينهما، وهذا ينتج عنه احتمالية أن يكون لأحد الأبناء أليلين متطابقاً في هذا الموقع.
- * لا توجد احتمالية لعدم مطابقة الطفل لوالديه ولو بنصف مورثات معقد الـ MHC على الأقل وإلا فإن هذا الطفل لا يعد تابعاً لهذه العائلة *_*.

ظاهرة التآشب المورثي Recombination:

- * تدعى أيضاً العبور الصبغي Crossover.
- * قد يحدث عبور صبغي بين النمطين الفردانيين اللذين يمتلكهما **أحد الأبوين** في **1%** من الحالات.
- * تسبب هذه الحادثة ظهور نمط فرداني جديد يدعى **النمط R**، ومثاله الابن الأوسط B/R الذي حدث لديه عبور صبغي عند الأم.
- * يأخذ الابن نمط فرداني كامل دون تغيير من أحد والديه، بينما يحدث العبور بين النمطين الفردانيين للوالد الآخر مما يؤدي إلى ظهور نمط فرداني جديد R.
- * **لا تعني** هذه الظاهرة عدم انتماء الفرد الحامل للنمط الجديد R إلى عائلته.
- * عندما نقوم بتنميط نسيجي لإحدى العائلات ونجد نتائج مشوشة للوهلة الأولى يجب أن نتذكر سريعاً هذه الظاهرة ونضعها في حساباتنا.



ظاهرة العبور
Crossover

الجدول المجاور يوضح توزع الألائل المرصدة لـ MHC على المواقع المورثية والأنماط

Haplotypes	HLA Alleles					
	A	B	C	DR	DQ	DP
A	1	7	w3	2	1	1
B	2	8	w2	3	2	2
C	3	44	w4	4	1	3
D	11	35	w1	7	3	4
R	3	44	w4	7	3	4

الفردانية المختلفة، حيث نلاحظ:

☞ في الأعلى أسماء مواقع المورثات حيث:

☞ A, B, C لـ MHC I.

☞ DR, DP, DQ لـ MHC II.

☞ على اليسار أسماء الأنماط الفردانية حيث:

☞ A و B من الأب، C و D من الأم.

☞ R للنمط الفردي الذي نتج عن العبور بين C و D الموجودين لدى الأم.

☞ لاحظ أن النمط R يتكون من نصف الألائل C ونصف الألائل D.

التعبير المورثي المشترك Codominant Expression

تعريفه:

☞ هو التعبير عن النمطين الظاهريين للأليلين (أي النمطين الظاهريين سائدين).

مناقشة:

☞ بالنسبة لمورثات جزيئات الـ MHC فإنه يتم اعتماد السيادة المشتركة للألائل Codominant.

☞ أي أن أليل المورثة القادم من الأب يعبر عن بروتينات، وأليل المورثة القادم من الأم يعبر عن

بروتينات أيضاً، وبالتالي تظهر منتجات كلا الأليلين على سطح الخلية.

☞ جميع الألائل في هذه المواقع المورثية يكون مُعبراً عنها في الخلية الواحدة دون تنحي أي منها.

☞ ولهذا السبب يكون الأبناء غير مماثلين للأبوين بنسبة 100% بجزيئات الـ MHC المعبر عنها

(لأنهم يأخذون نمط من الأب وآخر من الأم).

مثال عن السيادة المشتركة للأليلات Codominant:

☞ لدينا طفل نمطه النسيجي:

☞ (A1, A3) (B7, B44) (Cw3, Cw4) (DR2, DR4) (DQ1, DQ1) (DP1, DP3).

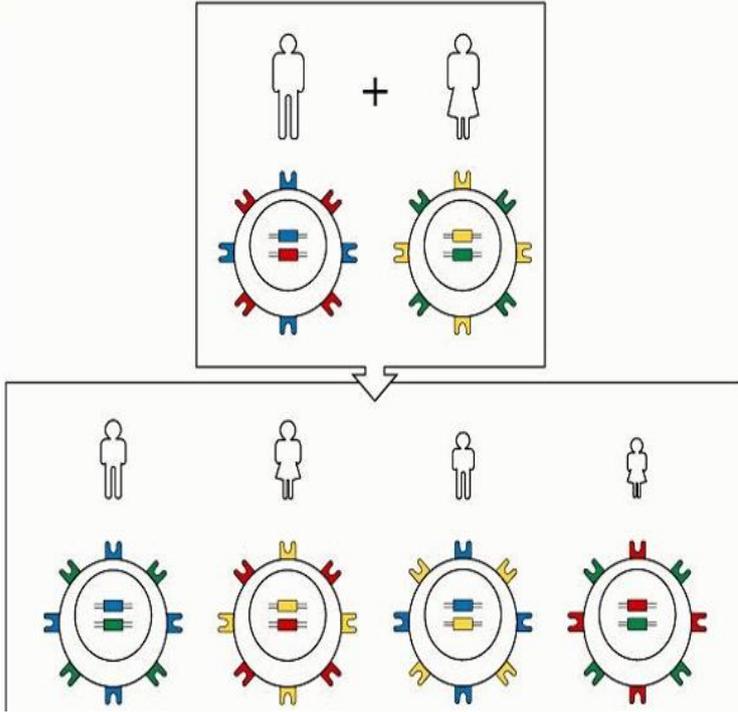
☞ نلاحظ أنه أخذ Haplotype A عن أبيه، و Haplotype C عن أمه (وفق الجدول السابق)،

وسيتم التعبير عن ألائل كلا النمطين.

☞ مورثة DP مثلاً: يتم التعبير عن كلا الأليلين (3&1) وتظهر منتجاتهما على سطح أي خلية تعبر

عن هذه المورثة، وبالتالي لا يوجد لدينا صفة التنحي أبداً.

صورة توضح التعبير المشترك لجزيئات الـ MHC (راجع الصورة من ملف الـ PDF):



مثال: البنت التي على اليمين أخذت الـ Block الأحمر من أبيها (بكل ما يحتويه من مورثات مرمزة لجزيئات MHC) والـ Block الأخضر من أمها، ثم عبّرت على سطح خلايا جسمها عن كل الألائل المورثات المحمولة على كلا الـ Blocks الأحمر والأخضر (لكل مورثة أليلين أحدهما على الأحمر والآخر على الأخضر) ولم تعبّر على سطح خلاياها عن أحد النمطين فقط، بل عبّرت عن كلا النمطين (الأحمر والأخضر معاً) وبالتالي عن كلا أليلي كل مورثة محمولة على هذا الـ Block.

كل الجزيئات الناتجة عن ترجمة المورثات المحمولة على Block (A, B, C, DR, DQ, DP) سيتم التعبير عنها على سطح كل خلية فنجد مثلاً أنه يوجد جزيئة DP1 وجزيئة DP9 على سطح كل خلية، وهكذا بالنسبة لكل الجزيئات الأخرى.

حالة سريرية⁵ Clinical Case

- أتى طفل عمره 12 سنة إلى مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وكان بحاجة إلى عملية زرع نقي عظم.
- فتم إجراء تنميط نسيجي لمورثات الـ HLA الموجودة في المواقع المورثية (A-B-C-DRB- DRB₁) لهذا الطفل بالإضافة لأفراد أسرته المكونة من أربع أفراد.
- الجدول أدناه يُظهر النمط الفردي لكل منهم، والمطلوب ناقش وحلّل معطيات التنميط واختر الفرد المناسب للتبرّع (راجع الجدول من ملف الـ PDF).

DRB ₇ *				DRB ₁ 6*				HLA-C*				HLA-B*				HLA-A*				صلة القربى
d	c	b	a	d	c	b	a	d	c	b	a	d	c	b	a	d	c	b	a	
		5	4			15	7			30	6			52	50			24	1	أب
3	3			13	11			7	12			49	73			2	1			أم
3			4	13			7	7		30		49		52		2		24		أخ أول
	3	5			11	15			12	30			73	52			1	24		أخ ثاني
3			4	13			7	7			6	49			50	2			1	المريض

⁵ أكدت الدكتورة أنه من الممكن أن تأتي هذه الحالة على شكل مسألة في الامتحان، وقد أوردنا الجدول كما هو وأضفنا أرقام HLA-C لإكمالها.

⁶ التنوع الشكلي أكثر ما يكون في مورثات II MHC للسلسلة β في جزيئة DR، حيث يتم ترميزها بواسطة أربع مواقع مورثية (DRB3، DRB1، DRB4، DRB5)، ويكون الموقع المورثي DRB1 ذو مستوى عالٍ من التنوع الأليلي حيث يمتلك قرابة الـ 860 أليل وظيفي.

⁷ ذكرت الدكتورة أن الـ DRB يظهر خلال التحليل، إلا أنه من النادر الاعتماد عليه في تحديد نسبة التوافق النسيجي.

مناقشة وتحليل:

* الأرقام الواردة في الجدول هي الألائل المختلفة الموجودة عند البشر (حيث تم ترقيمتها لسهولة التعامل معها فكل رقم يعبر عن أليل مختلف).

* فمثلاً جزيئة HLA-A عند الأب مرمزة على موقع مورثي له أليلين هما (24&1)، أما عند زوجته

فالأليلين هما (2&1) وهنا نلاحظ أنهما اشتركا بأليل (صاحب الرقم 1) وهذا يحدث بمحض

الصدفة كما ذكرنا، فليس من الضرورة أن يشتركا بأي أليل كما في الألائل جزيئة HLA-B.

* الأعداد ذات اللون نفسه والرقم نفسه تنتقل من الآباء إلى الأبناء على Block واحد معاً.

* في هذا الأسرة لدينا الأنماط الفردانية Haplotypes التالية:

(A24, B52, C30, DRB₁15, DRB 5) :b (A1, B50, C6, DRB₁7, DRB4) :a

(A2, B49, C7, DRB₁13, DRB 3) :d (A1, B73, C12, DRB₁11, DRB 3) :c

* النمط النسيجي للأفراد:

👉 **الأب:** يملك النمطين الفردانيين a و b، أي أن نمطه النسيجي:

A*(1,24) B*(50,52) C*(6,30) DRB*₁(7,15) DRB*(4,5)

👉 **الأم:** تملك النمطين الفردانيين c و d، أي نمطها النسيجي:

A*(1,2) B*(73,49) C*(12,7) DRB*₁(11,13) DRB*(3,3)

👉 **الأخ الأول:** يملك النمطين الفردانيين b/a و d، ونلاحظ حصول **عبور صبغي** بين النمطين

الفردانيين (b,a) عند **الأب**، أي أن نمطه النسيجي:

A*(2,24) B*(49,52) C*(7,30) DRB*₁(7,13) DRB*(4,3)

👉 **الأخ الثاني:** يملك النمطين الفردانيين c و b، أي أن نمطه النسيجي:

A*(1,24) B*(73,52) C*(12,30) DRB*₁(11,15) DRB*(3,5)

👉 **الطفل المريض:** يملك النمطين الفردانيين a و d، أي أن نمطه النسيجي:

A*(1,2) B*(50,49) C*(6,7) DRB*₁(7,13) DRB*(4,3)

* **الاستنتاج،** الطفل المريض يتطابق مع كل من:

- الأب والأم بنسبة 50%.
- الأخ الأول بنسبة < 50%، (ارتفعت النسبة بسبب حدوث العبور، ولكن لم تصل لـ 100%).
- الأخ الثاني بنسبة 0%.

* **إذن من الشخص الأنسب للتبرع للمريض؟**

- ← بما أنها عملية زرع خلايا جذعية فإننا نحتاج لنسبة تطابق 10/10⁸، ومنه أن جميع أفراد العائلة **غير مناسبين** للتبرع.
- ← أما لو كانت عملية زرع كلية فإننا نبحث عن تطابق (A,B,DR)، ونقبل بنسبة تطابق أقل قد تجعل من الأب أو الأم أو الأخ الأول معطٍ مناسب ضمن شروط معينة.

ملاحظات:

- في حال وجود قرابة بين الأب والأم، يمكن أن يكون الطفل مطابقاً للأب أو للأم، لأن هذا يعتمد على تواتر تكرر الألائل ضمن العائلة الواحدة.
- يكون الـ MHC متطابقاً بنسبة 100% عند التوائم الحقيقية.
- عند البحث عن متبرع فإننا نسعى لدراسة التنميط النسيجي لمعقد الـ MHC بين أفراد العائلة وخاصة الأشقاء، وعند عدم وجود مطابق فإننا نضطر لتوسيع نطاق البحث خارج إطار العائلة؛ وهنا تكمن المشكلة لوجود احتمالات لا حصر لها من معقدات الـ MHC.

جزيئات الـ MHC والاعتراس⁹:

- * عند إجراء تنميط نسيجي لشخص ما من أجل عملية الاعتراس فلا يتم تنميط كافة مورثات جزيئات الـ MHC.
- * حيث يتم أولاً تنميط الجينات الأكثر تنوعاً كـ DR-β لأن الاختلاف بين البشر سيكون كبيراً بمستواها، وإذا حدث توافق عند هذا المستوى عندها نتابع تنميط بقية المواقع.
- * أما الـ DR-α مثلاً فلا يتم تنميطها لأن هذا الموقع المورثي يملك 3 الألائل فقط، ومن النادر إيجاد أشخاص مختلفين فيه.

التنوع الشكلي لجزيئات الـ MHC

- ♣ تكون جزيئات الـ MHC متنوعة شكلياً بشكل هائل، ويكون التنوع الشكلي الأهم في:
 - الـ MHC Class I على مستوى **السلسلة α** في الموقع المورثي B ثم A ثم C.
 - الـ MHC Class II على مستوى **السلسلة β** في الموقع المورثي DRB.
- ♣ التنوع الشكلي في تجديد وتحديث مستمر، ومازالت العديد من الدراسات قائمة في هذا المجال نحو اكتشاف الألائل ومورثات جديدة.

⁸ حسب كلام الدكتورة.⁹ سنتوسع بالحديث عن هذا الموضوع في محاضرة اعتراس الأعضاء، وما يهم في هذه المحاضرة هو فهم النمط النسيجي والنمط الفردي وكتابتهما.

مصادر التنوع الشكلي

♣ التنوع الشكلي لجزيئات الـ MHC كبير بسبب:

(1) العدد الهائل من الألائل المختلفة في المواقع المورثية المرزمة لجزيئات الـ MHC.

(2) آلية السيادة المشتركة التي تسمح للأليلين بالتعبّر على سطح الخلايا.

♣ ومنه عند ترجمة هذه المورثات ينتج لدينا عدد هائل من جزيئات MHC مختلفة بين الأفراد.

♣ ونتذكّر أنه يتم ترميز السلسلتين α و β كلاً على حدى بمورثات منفصلة لكل منهما، وأنه لا

تخضع جميع الألائل الموجودة عند البشر إلى عملية الترجمة متحوّلةً إلى بروتينات وظيفية

(الألائل الصامتة).

تخضع جزيئات الـ MHC للتأشيب وإعادة الترتيب المورثي، ولكن ظاهرة العبور لا تخلف

ألائل جديدة، وإنما تكون مسؤولة عن ظهور أنماط فردانية جديدة.

سلبيات التنوع الشكلي

♣ إن وجود التنوعات الشكلية وامتلاك النظائر المختلفة يزيد من احتمالية وجود الاختلافات بين الأفراد حتى ضمن العائلة الواحدة.

♣ وبالتالي فإن التنوع الشكلي في جزيئات الـ MHC أدّى إلى خلق صعوبة في عمليات الزرع وفي

إيجاد متبرعين متوافقين مع الأخذين في هذه جزيئات، بحيث لا يتم مهاجمة العضو المزروع

من قبل جهاز مناعة الآخذ باعتباره جسم أجنبي.

إيجابيات التنوع الشكلي

♣ نتيجة هذا التنوع، تتوافق جزيئات الـ MHC مع العدد الهائل من الببتيدات المستضدية

الموجودة في الطبيعة، فهو ينعكس بشكل أساسي بتنوع شكلي للثلم الرابط للببتيد لكي

يستطيع التعامل مع أغلب الببتيدات التي يمكن أن يصادفها.

♣ التنوع الشكلي يضمن أن يكون أفراد النوع الواحد غير متماثلين في استجابتهم (تأثرهم)

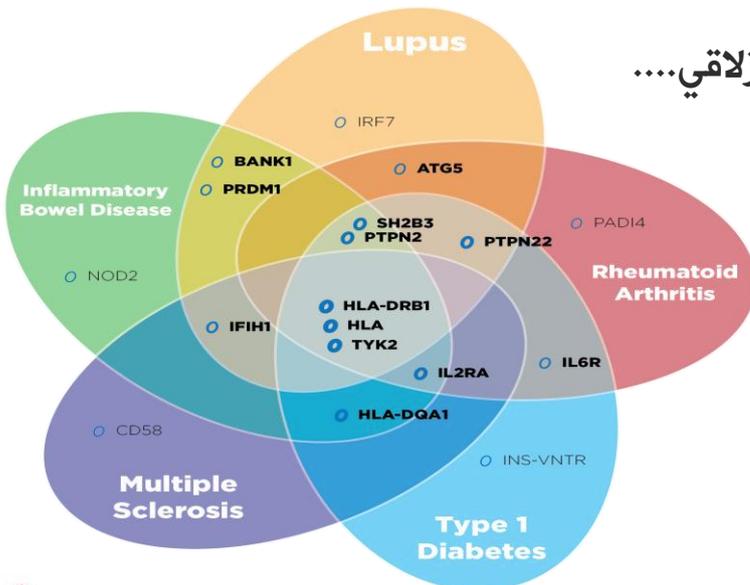
بمعامل ممرض معين، مما يحفظ النوع.

ماذا سيحدث لو كنا جميعاً متوافقين بال MHC؟

- ✓ لنفترض أننا نملك الـ MHC نفسه وتعرضنا لعامل ممرض (COVID-19 مثلاً)، فهنا نحن أمام احتمالين، إما أن يتم التعرف عليه من قبل جزيئات الـ MHC ويتم تقديمه للخلايا التائية والقضاء عليه وهنا ستنجو البشرية جمعاء، أو أن يتعذر على جزيئات الـ MHC ربطه وتقديمه للخلايا التائية وفي هذه الحالة سيحدث **انعدام في الجواب المناعي** وسيموت كل شخص يتعرض لهذا العامل الممرض حتى تصفية الجنس البشري.
- ✓ طبعاً هذا لا يحدث بسبب التنوع الشكلي لجزيئات الـ MHC فيما بيننا، وبفرض أن شخصاً ما لم يستطع الـ MHC الخاص به التعرف على العامل الممرض، فلا بد أن يكون هناك شخص آخر يُبدي تعرّفًا مناعياً مما يؤدي إلى إحداث جواب مناعي ملائم ضد العامل الممرض، وهذا يؤمن استمرارية البشرية.
- ✓ التنوع الشكلي الهائل على المستوى المورثي لجزيئات الـ MHC يمنح **إمكانات مختلفة** لتقديم المستضدات، وبالتالي يتم التعرف على المستضد من قبل **بعض الأفراد** وتشكيل مناعة ضده، أما الآخرون فلا يتشكل لديهم جواب مناعي ضد نفس العامل.
- ✓ ومنه نجد أنه **لا يمتلك** جميع الأشخاص **نفس الحساسية** Not-Equally Susceptible تجاه العوامل الخاملة Infection Factors.

العلاقة بين أنماط الـ MHC المختلفة وتواتر الإصابة بالأمراض:

- ✓ يوجد ارتباط كبير بين الإصابة بالأمراض المناعية الذاتية وأنماط معينة من الـ MHC.
- ✓ فالطفرات في معقد الـ MHC تسبب بدورها أمراض مناعية ذاتية مثل:
 - ◆ التهاب الفقار المقسط: الأشخاص ذوو الطفرات على مستوى HLA-B 27 مؤهبون للإصابة به بمقدار 87%.
 - ◆ التهاب المفاصل الرثياني، السكري والداء الزلاقي....



الشكل جانباً يوضح تورط بعض ألائل الـ HLA في حدوث بعض أمراض المناعة الذاتية

تعرف جزيئات الـ MHC على الببتيدات المستضدية وربطها

✳ تتنوع جزيئات الـ MHC شكلياً بشكل كبير كما رأينا، ويشمل هذا التنوع الاختلاف على مستوى الثلم الرابط للببتيدات المستضدية بين الأفراد.

✳ حيث أن كل جزيئة MHC تمتلك ثلم **واحد فقط** لربط الببتيد، يتوضع بين السلسلتين $\alpha 1$ و $\alpha 2$ في جزيئات الـ MHC I، وبين السلسلتين $\alpha 1$ و $\beta 1$ في جزيئات الـ MHC II ويتمتع هذا الثلم بخاصيتين مهمتين:

1. يرتبط في كل مرة مع **ببتيد واحد فقط**.

2. يستطيع أن يرتبط مع العديد من الببتيدات المستضدية **المختلفة**.

👉 وهذا ضروري لكي يشمل تقديم المستضد الأعداد الهائلة من المستضدات الموجودة في الطبيعة.

إذن التنوع الكبير في المورثات يخلق تنوعاً كبيراً في شكل الجزيئات وهذا يؤدي إلى زيادة مقدرة الثلم على الارتباط بطيف واسع من الببتيدات المستضدية المختلفة.

رأينا أهمية التنوع الشكلي ومقدرة كل ثلم على ربط أنواع ببتيدية مختلفة والآن سنعرف كيف يستطيع القيام بذلك...

كيف يستطيع الـ MHC الواحد ربط ببتيدين مختلفين عن بعضهما؟

➤ **الببتيد**: هو تسلسل لمجموعة من الحموض الأمينية، له نهاية أمينية وأخرى كربوكسيلية.

➤ إن الـ MHC الواحد قادر على ربط العديد من الببتيدات المستضدية المختلفة نتيجة امتلاكها ثملات الربط التي تتوافق مع الثلم الرابط للببتيد الخاص بمعد الـ MHC.

✳ **ثملات الربط Anchor Residues**:

👉 تدعى أيضاً الجزيئات الأمينية الرابطة أو المشابك.

👉 وهي مجموعة من الحموض الأمينية ضمن تسلسل الببتيد المستضدي والتي ترتبط بجزيئات الـ MHC وتتوضع على مسافات مختلفة من نهاية الببتيد.

- إن الـ MHC يتعرف **بشكل خاص** على هذه الحموض الأمينية (الموجودة في هذه المشابك) دون باقي الحموض الأمينية الموجودة ضمن الببتيد.
- وهذا يسمح له بأن يربط بببتيدات مختلفة ولكنها تمتلك **نفس الثمالات الربط**، وإن كانت تختلف عن بعضها بالحموض الأمينية الأخرى.
- **وليس** من الضروري للحمض الأميني الموجود في مشبكٍ معين لببتيد ما أن يكون **متطابقاً** **تماماً** مع الحمض الأميني الموجود في الثلم ليربطه، ولكن يكفي أن يكون متقارباً بالخواص ليرتبط مع نفس الثلم، فمثلاً:
 - ← Tyrosine (Y), Phenylalanine (F) هما حمضان أمينيان عطريان.
 - ← Isoleucine (I), Leucine (L), Valine (V) هي حموض كبيرة كارهة للماء.

الخلاصة:

- لا يتعرّف الـ MHC على كل الحموض الأمينية الموجودة في الببتيد المستضدي، وإنما يتعرّف فقط على الثمالات الرابطة أو المشابك، فإن توافقت معه ارتبط بها.
- الببتيدات التي تستطيع الارتباط **بنفس** جزيئة الـ MHC تمتلك حموض أمينية متماثلة أو متشابهة جداً في مواقع محددة فقط على طول الببتيد (نسمي هذه الحموض الأمينية بالمشابك أو الثمالات الرابطة).

ربط المستضدات مع جزيئات الـ MHC

- ☆ آلية التعرف على المستضدات وربطها هي نفسها في كلا النمطين مع وجود بعض الاختلافات.

1. ربط المستضد مع جزيئات الـ MHC:

- تربط جزيئات الـ MHC مستضد قصير طوله 8-10 حمض أميني وتحتضنه بشكل كامل.
- تحتاج هذه الجزيئات إلى 2-3 ثمالات ربط فقط لتربط المستضد.
- ترتبط الببتيدات مع الـ MHC من خلال كل من **النهائيتين** الأمينية والكربوكسيلية.



في الأعلى: ترتبط السلاسل الببتيدية الثلاثة مع جزيئة MHC I نفسها من خلال ثمالات الربط (الدوائر الخضراء) سواءً كانت متطابقة في الحموض الأمينية الموجودة (Y&L) في المشبك كما في السلسلة الأولى والثالثة (Y&L) وبغض النظر باقي حموض السلسلة، أو مشابهة لها كما في السلسلة الثانية (F بدل Y).

H ₃ N ⁺	R	G	Y	V	Y	Q	Q	L	COO ⁻
H ₃ N ⁺	S	I	I	N	F	E	K	L	COO ⁻
H ₃ N ⁺	A	P	G	N	Y	P	A	L	COO ⁻

في الأسفل: ترتبط السلاسل الببتيدية الأربعة مع جزيئة MHC I أخرى من خلال ثمالات ربط إما نفسها (الثانية والرابعة)، أو مشابهة لها كالأولى والثانية (V بدل I)، والثانية والثالثة (A بدل L). كما يتم الارتباط على مستوى النهايتين الأمينية والكربوكسيلية.

H ₃ N ⁺	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V	COO ⁻
H ₃ N ⁺	S	Y	F	P	E	I	T	H	I	COO ⁻
H ₃ N ⁺	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L	COO ⁻
H ₃ N ⁺	S	Y	I	P	S	A	E	K	I	COO ⁻

2. ربط المستضد مع جزيئات MHC II:

- ترتبط جزيئات MHC II مستضد طويل نسبياً مؤلف من 13-25 حمض أميني.
- لا يتسع الثلم لاحتضان الببتيد بشكل كامل (يبقى جزء من المستضد خارج الثلم).
- تحتاج جزيئات MHC II لعدد أكبر من ثمالات الربط لتستطيع تثبيت المستضد بشكل أكبر.
- تكون الببتيدات التي ترتبط مع الـ MHC II مختلفة بالأطوال وتتوضع ثمالاتها الرابطة على مسافات مختلفة من نهاية الببتيد.
- تمتلك هذه الببتيدات نفس السلسلة الصميمة¹⁰، ولكن تختلف نهايات (أطراف) هذه الببتيدات.

I	S	N	Q	L	T	L	D	S	N	T	K	Y	F	H	K	L	N		
	V	D	T	F	L	E	D	V	K	N	L	Y	H	S	E	A			
K	P	R	A	I	V	V	D	P	V	H	G	F	M	Y					
	K	Q	T	I	S	P	D	Y	R	N	M	I							
	Y	P	D	F	I	M	D	P	K	E	K	D	K	V					
G	P	P	K	L	D	I	R	K	E	E	K	Q	I	M	I	D	I	F	H
	G	F	K	A	I	R	P	D	K	K	S	N	P	I	I	R	T	V	
I	P	D	N	L	F	L	K	S	D	G	R	I	K	Y	T	L	N	K	N
	V	T	T	L	N	S	D	L	K	Y	N	A	L	D	L	T	N		

تظهر هذه الصورة السلاسل الببتيدية المرتبطة مع جزيئات الـ MHC II، ونلاحظ أنها تملك نفس ترتيب الجزء المركزي (ثمالات الربط المتطابقة أو المتشابهة)، مع أنها تكون مختلفة الأطوال بين 13-25 حمض أميني، ونلاحظ كيف أن ثمالات الربط (الدوائر الخضراء) تتوضع على مسافات مختلفة من نهاية الببتيد.

¹⁰ أي أن لكل السلاسل التي ترتبط مع الـ MHC II نفس ثمالات الربط، حيث تكون إما حموض أمينية متطابقة أو متشابهة.

والآن بعد معرفتنا لدور جزيئات الـ MHC في تحديد هوية نسيجية خاصة بكل فرد، وكيفية تعرّفها على الببتيدات المختلفة، ننتقل لدراسة دورها الهام في الجواب المناعي بتقديم المستضدات للخلايا التائية...

معالجة المستضد وتقديمه Antigen Processing and Presentation

- ✗ إن جزيئات الـ MHC تتوضع على سطح الخلية، وتكون على تماس مع الخلايا المجاورة لها ولا سيّما الخلايا التائية T Cells، حيث يكون بينهما اتصال "خلوي – خلوي" عبر الـ MHC من جهة، والـ TCR (T Cell Receptor) من جهة أخرى، ويهدف هذا الاتصال إلى تقديم المستضدات للخلايا التائية.
- ✗ لكنه لا يتم تشكيل جزيئات الـ MHC مباشرةً على سطح الخلية، وإنما يتم تشكيلها أولاً داخل الخلية ثم ربطها مع المستضد الببتيدي، وبالنهاية يتم عرضها على سطح الخلية.
- ✗ وهنا يبرز مصطلحان هامين جداً هما المعالجة Processing والتقديم Presentation، نستطيع من خلالهما أن نفهم كيف يتم التعامل مع المستضدات، وكيف يستطيع الـ MHC أن يرتبط مع هذه المستضدات ثم يتوضع على السطح ويقدم هذه المستضدات إلى الخلايا T.

معالجة (تجزئة أو تهيئة) المستضد Ag Processing:

- ✗ تقوم الخلايا المقدمة للمستضد¹¹ APCs بتحطيم وتجزئة المستضد إلى ببتيدات، وربط هذه الببتيدات مع معقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC.

تقديم المستضد Ag Presentation:

- ✗ هي عملية عرض الببتيدات المستضدية المرتبطة مع MHC على سطح الخلايا المقدمة للمستضد ومن ثم تقديمها للخلايا T.

ملاحظات هامة:

- مستقبلات الـ MHC غير نوعية للمستضد الذي ترتبط به، بخلاف مستقبلات الخلايا التائية والبائية التي يحدث ارتباطها مع المستضدات بشكل نوعي ومبرمج.
- تتواجد جزيئات MHC على السطح الخلوي في الحالة الطبيعية (دون وجود عامل ممرض مرتبط بها) بعدد قليل، ولكن ما يحدث في حالة الجواب المناعي هو زيادة عددها بشكل كبير بغية تضخيم الاستجابة المناعية تجاه العامل الممرض.

¹¹ هذا التعريف الذي أورده الدكتور، ولكنه في الواقع تقوم كل الخلايا التي تعبّر عن MHC I و MHC II بمعالجة وتقديم المستضدات وليس فقط الخلايا المقدمة للمستضد، ولكن الاختلاف هو في مصدر المستضدات التي يتم التعامل معها.

معالجة وتقديم المستضدات في MHC I

مصادر المستضدات

♪ تقدم جزيئات الـ MHC I الببتيدات داخلية المنشأ إلى الخلايا التائية القاتلة السمية CD8.
♪ ومن هذه الببتيدات المقدمة:

A. البروتينات التي يتم إنتاجها ضمن الخلية وقد تكون:

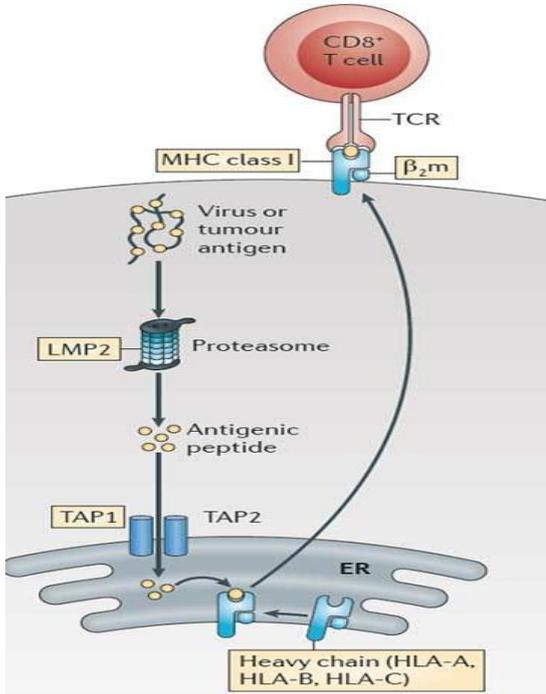
↳ غير صالحة للعمل (معيبة أو متخرّبة) Deffective Proteins.

↳ مصنّعة ضمن خلية ورمية (طافرة) Tumor Peptides.

B. البروتينات الفيروسيّة:

↳ نعلم أن الفيروس لا يتكاثر إلا داخل الخلية، وعندما يصيب الخلية فإنه يسيطر على آلياتها ويقوم بتركيب بروتيناته ضمنها.

مراحل معالجة وتقديم المستضدات في الـ MHC I



- (1) يرتبط الفيروس مع مستقبل نوعي على سطح الخلية الهدف (ليس MHC)، ثم تحدث له عملية التقام.
- (2) يتجرّد هذا الفيروس من الغلاف البروتيني المحيط به، وتدخل المادة الوراثية الفيروسيّة إلى النواة¹² حيث تتم عملية الاستنساخ، ويتم أيضاً ترجمة مادته الوراثية إلى بروتينات فيروسيّة في الهيولى فتتجمّع مع بعضها ومع الحمض النووي المنتسّخ لتشكّل فيروسات جديدة.
- (3) يدخل البروتين الفيروسي المتشكّل في هذه الخلية إلى الـ Proteasome (آلة القطع)، حيث تتم تجزئته إلى ببتيدات صغيرة.

- (4) تُحمّل هذه الببتيدات الناتجة عن تقطيع البروتينات الفيروسيّة إلى الشبكة الهيولية الداخلية Endoplasmic Reticulum عبر ممرات خاصة تدعى TAP، حتى تلتقي مع جزيئات الـ MHC I التي تكون بانتظارها في الـ ER لترتبط معها.

¹² حسب نوع المادة الوراثية للفيروس (دنا أو رنا).

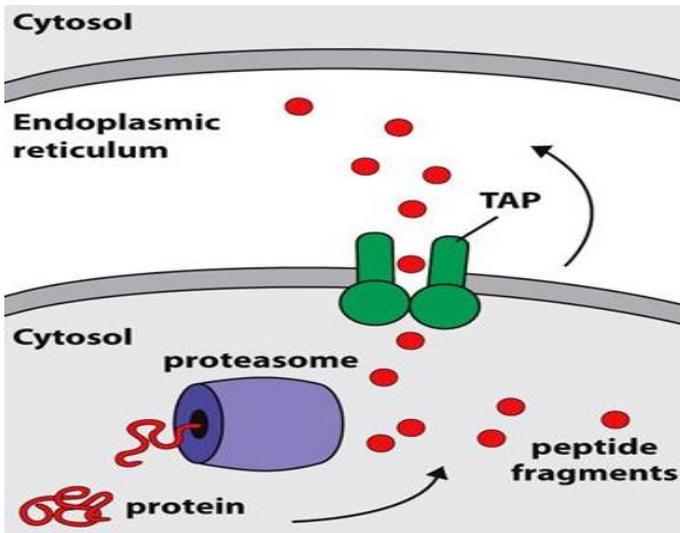
(5) تمر جزيئات MHC I مع الببتيدات المرتبطة بها عبر **جهاز غولجي** ويتم إدخالها ضمن حويصل مشتق من جهاز غولجي.

(6) تتم عملية طرح الحويصل إلى خارج الخلية ووضع الـ MHC I المرتبط بالببتيد على **سطح الخلية** حتى يتم تقديم الببتيد إلى الخلايا التائية القاتلة السمية Cytotoxic T cell CD8.

ملاحظة:

- الـ MHC I لم يكن في البداية على سطح الخلية وإنما داخل الشبكة الهيولية الباطنة.
- تسلك البروتينات الداخلية الشاذة (البروتينات الطافرة، البروتينات المصنعة بشكل خاطئ، البروتينات الورمية، البروتينات التي لا تريدها الخلية ...) نفس المراحل السابقة.
- ولكن هذا لا يعني أن عرض هذه البروتينات على السطح سيؤدي لتفعيل الجواب المناعي لأن هذا يتعلق بالخلية التائية نفسها إذا كانت ستعرف عليها مناعياً أم لا.

نقل الببتيدات المستضدية إلى الشبكة الهيولية الداخلية ER:



- ❄ بعد تجزئة البروتينات إلى ببتيدات بواسطة الـ Proteasome، فإن هذه الببتيدات لا تعبر إلى داخل الشبكة الهيولية الباطنة ER بشكل عشوائي، وإنما تحتاج إلى ممرات خاصة.
- ❄ تُدعى هذه الممرات بـ الناقلات المرتبطة بتجزئة المستضدات **TAP¹³**.
- ❄ تقوم هذه الناقلات بصرف طاقة ATP خلال عملها بنقل الببتيدات الناتجة عن التقطيع من

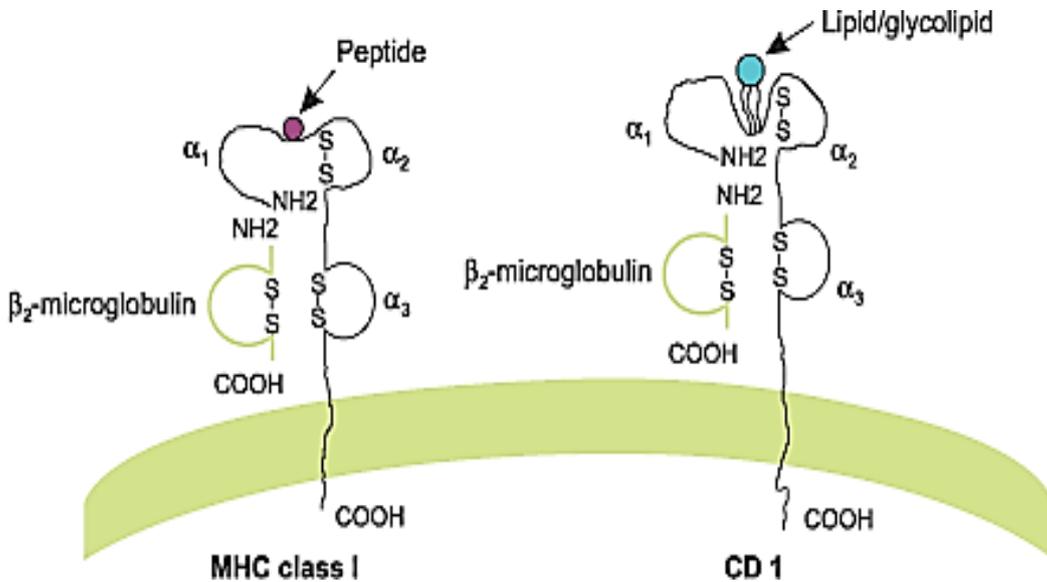
الهيولى إلى الشبكة الهيولية الباطنة ER ليتم تحميلها فيما بعد على MHC I.

- ❄ في حال وجود خلل أو طفرات على مستوى TAP كعدم تشكيلها أو TAP غير وظيفية Non-Functional، فإنه لا يحدث ارتباط بين الببتيدات و MHC I، وبالتالي يحدث فقدان القدرة على تقديم الببتيدات إلى الخلايا التائية القاتلة السمية CD8، فلا يحدث تحريض لهذه الخلايا وتبقى غير فعالة ويغيب الجواب المناعي المرتبط بها.

¹³ TAP هي اختصار Transporter associated with Antigen Processing.

جزيئات CD 1:

- **تشابه** معقد MHC Class I من حيث الشكل والتركيب والوظيفة.
- لا تُرمز على نفس الموقع المورثي لمعقد MHC.
- تتمتع بالقدرة على تقديم **المستضدات الشحمية** (الجليكوليبيدية والفوسفوليبيدية)، مما يجعلها محدودة بمستضدات معينة تقدمها بدورها إلى خلايا تائية معينة CD1 Restricted T-cells.
- إذن تقدم جزيئات MHC I المستضدات البروتينية، وجزيئات CD1 المستضدات الشحمية.



صورة توضح
التشابه والاختلاف
بين CD1 و MHC I

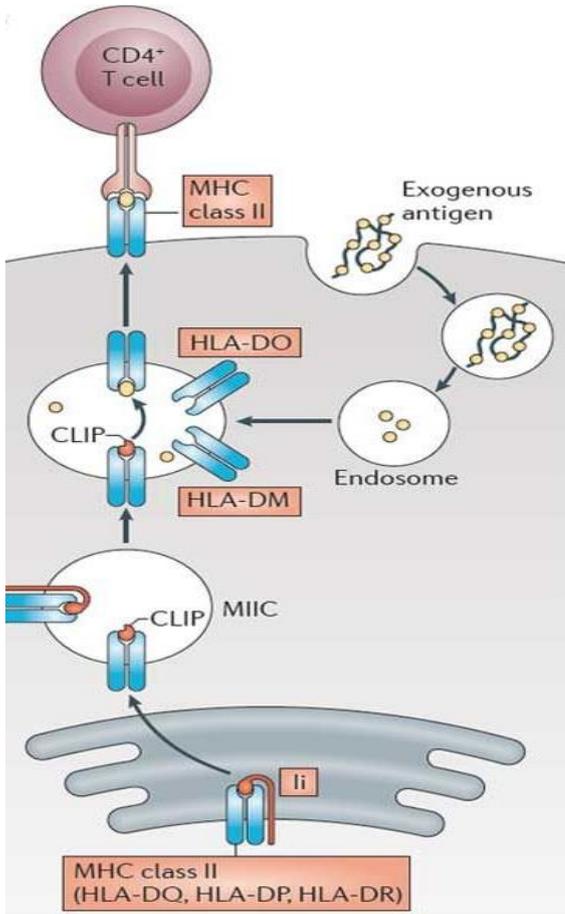
معالجة وتقديم المستضدات على MHC II

مصادر المستضدات

- ♪ تقدم جزيئات الـ MHC II الببتيدات **خارجية المنشأ** إلى الخلايا **التائية المساعدة CD4**.
- ♪ يكون مصدر هذه الببتيدات المستضدية الجراثيم والطفيليات وغيرها من العوامل الممرضة، حيث أن هناك عوامل ممرضة لا تضطر إلى الدخول إلى داخل الخلايا (خامجة خارج خلوية).
- ♪ ولكن يتم التعرف عليها من قبل **الخلايا المقدمة للمستضد**، فتتم **بإيعتها** وتجزئة بروتيناتها وربطها مع جزيئات MHC II.

تسلك مستضدات العوامل الممرضة **داخل الخلوية** (داخل البالعات أو البلاعم) كالعصيات السلية والشمانيا هذا السبيل أيضاً.

مراحل معالجة وتقديم المستضدات في الـ MHC II



(1) يدخل العامل الممرض خارجي المنشأ بالالتقام الخلوي Endocytosis إلى حويصلات داخل خلوية تدعى **الجسيمات الداخلية Endosome** (أو الجسيمات البالعة).¹⁴

(2) تتوضع جزيئات الـ MHC التي تم تصنيعها في الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية في جسيم حال Lysosome مشتق من جهاز غولجي يُدعى **MIIC** (MHC class II Compartment).

(3) **يلتحم** الجسيم البالع (الذي يحوي العامل الممرض المدمر جزئياً) مع الجسيم الحال MIIC، ويؤدي هذا الالتحام إلى **تدمير** نهائي للببتيد المستضدي بواسطة الأنزيمات في الجسيم الحال ذو الـ PH المنخفض.

(4) يحدث بعد هذا الالتحام **لقاء** الببتيد مع جزيئة

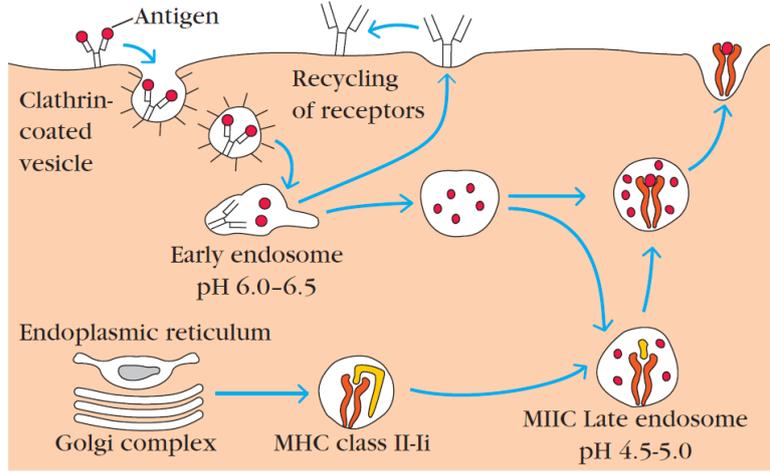
الـ MHC II ولكن **دون تحميل** الببتيدات على سطحها حيث أن الـ MHC II تكون **مقفلة** بواسطة قطعة ببتيدية تدعى **CLIP** وبحاجة لتحرير القفل قبل عملية التحميل الببتيدي.

(5) هنا تتدخل جزيئة مساعدة لفك هذا القفل تدعى **HLA-DM**، والتي تأتي أيضاً من الشبكة الهيولية الداخلية وتنتقل لجهاز غولجي لتحاط بحويصل منفصل.

(6) **يجتمع** الحويصل الحاوي على جزيئة **HLA-DM** مع الحيز **MIIC** (الحاوي على جزيئة MHC مقفولة وببتيدات مستضدية) وتقوم الأولى بفك قفل جزيئة MHC II وتفعيلها بإزاحة الـ CLIP (القطعة التي تشغل الثلم في بنية الـ MHC II).

(7) وعندها يتم **تحميل الببتيدات** على سطح MHC II وعرضها على سطح الخلية لتقديمها إلى الخلية التائية المساعدة (CD4) T-Helper Cell.

¹⁴ تحدث معالجة (تجزئة) العامل الممرض في عدة أحياء تختلف عن بعضها بدرجة الـ PH.



صورة تلخص معالجة المستضدات الخارجية وتقديمها:

التقام المستضد ← معالجة المستضدات الملتقمة وفق مراحل متتالية في عدة أحيار (يختلف الترتيب والاسم حسب كل مراجع) ← تركيب جزيئات MHC II ونقلها إلى حيز MIIC ← اتحاد الحيزين ← فك قفل التلم الرابط للبتيد عبر HLA-DM ← ارتباط MHC II مع الببتيدات ← تقديم المستضدات إلى الخلايا التائية المساعدة CD4

ملاحظات:

- لا تمر الببتيدات عبر Proteasome فهو خاص بالبروتينات داخل الخلية (الصف الأول).
- لم يتم تحميل الببتيدات ضمن الشبكة الهيولية الباطنة وإنما بمنطقة منفصلة داخل الخلية (MIIC) وذلك بمساعدة جزيئات HLA-DM.

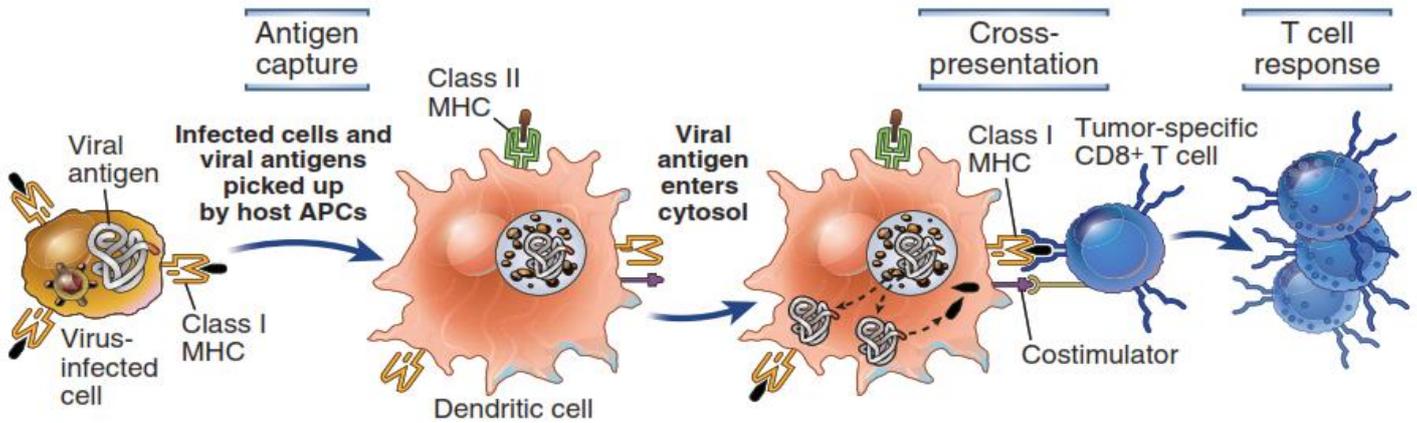
فك قفل الـ MHC II:

- ✧ إن الـ MHC II يكون مقفلاً ضمن الشبكة السيتوبلاسمية بجزئية بروتينية (سلسلة ثابتة نفسها لدى جميع البشر) تسمى السلسلة الثابتة Invariant Chain تمنع أي ببتيد من الارتباط بالتلم.
- ✧ وعند تشكّل الـ MHC class II Compartment (MIIC) تتدرك هذه السلسلة تاركةً قطعة ببتيدية صغيرة ضمن التلم الرابط للبتيد في الـ MHC II تسمى CLIP¹⁵.
- ✧ وعند التحام حويصل الـ HLA-DM مع الـ MIIC بعد التحام الأخير مع الجسيم الداخلي الحاوي على أجزاء العامل الممرض، يتم إزالة قطعة الـ CLIP سامحة للببتيدات المستضدية بالارتباط مع تلم الـ MHC II.
- ✧ ثم ينتقل الـ MHC II ليتم عرضه على السطح كما ذكرنا وتقديمه للخلايا التائية CD4.

¹⁵CLIP هي اختصار Class II Invariant Chain Peptide.

التعبير المتقاطع Cross-Presentation:

- * هو قدرة الخلايا المقدمة للمستضد (الخلايا التغصنية بشكل خاص) على معالجة مستضدات خارجية (قادمة إليها من خلايا ورمية أو فيروسية) من خلال سبيل **MHC I**، وتقديمها للخلايا التائية CD8.
- حيث بعد أن تخضع الخلية الورمية أو الفيروسية للاستموات تقوم الخلايا التغصنية ببلعمتها، وهكذا تصبح المستضدات في هيولى الخلايا التغصنية فيتم تقديمها عبر سبيل **MHC I**.
- * تعد هذه الطريقة ضرورية لمحاربة أنواع معينة من الفيروسات والخلايا الورمية من خلال تضخيم الجواب المناعة وحشد عدد كبير من الخلايا التائية القاتلة السمية لمهاجمة هذه الخلايا المتأذية.

العلاقة بين الـ $IFN-\gamma$ وجزيئات الـ MHC:

- * تستجيب الخلايا القاتلة الطبيعية **NK Cells** للعوامل الممرضة بعدة طرق، وتقوم نتيجةً لذلك بإفراز **$IFN-\gamma$** .
- * تقوم الخلايا المقدمة للمستضد بتقديم المستضد إلى الخلايا T عبر جزيئات MHC **فتتفعل** الخلايا T، ونتيجة لذلك تقوم الخلايا T كذلك بإفراز **$IFN-\gamma$** .
- * يعود الـ **$IFN-\gamma$** المفرز من قبل الخلايا T ليؤثر على الخلايا المقدمة للمستضد APCs مما يؤدي إلى **زيادة التعبير** عن جزيئات MHC.

- زيادة إنتاج الستوكينات وخاصة **$IFN-\gamma$** (من NK أو الخلية T نفسها) ← زيادة تعبير الخلايا عن MHC ← زيادة ربط الببتيدات ← زيادة فرصة تقديم المستضدات للخلايا التائية ← تعزيز وتضخيم الجواب المناعي المتواسط بالخلايا التائية.
- تذكر أن جزيئات **MHC I** **مثبطة** للخلايا القاتلة الطبيعية.

وهنا نصل إلى نهاية محاضرتنا... لا تنسوننا من صالح دعائكم ^_^