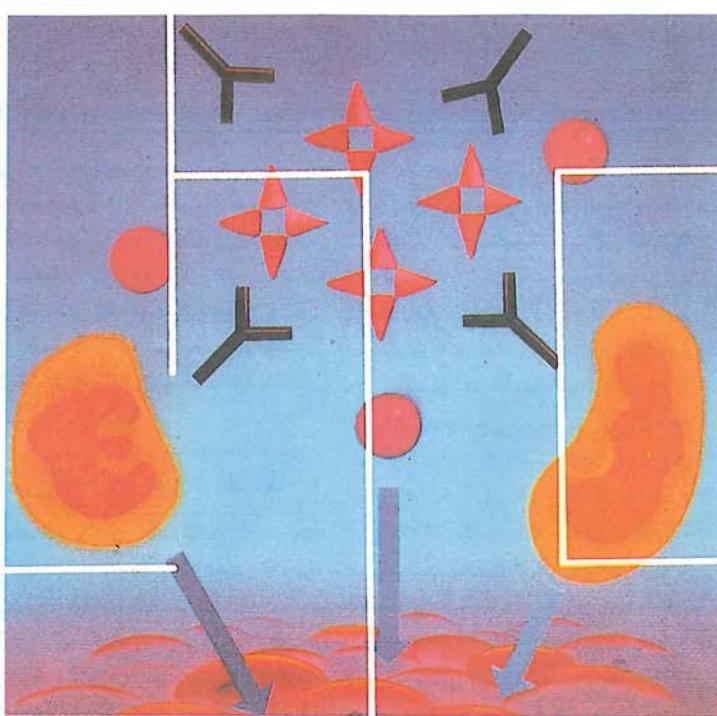


الأجسام المضادة ومستضداتها

د. خالد سعد أبو خير



الخارجي ليتم التعرف عليها من قبل فصائل الخلايا الليمفاوية (Lymphoid Lineage) ، وعلى أثر ذلك تتكاثر الخلايا الليمفاوية بأعداد كافية لتكوين مناعة موضعية عن طريق إنتاج أجسام مضادة (Antibodies) للفيروس وخلايا قاتلة للخلايا المصابة .

وتدور بعدها هذه الخلايا في الجسم عن طريق الجهاز الليمفاوي والدم لحماية الأجزاء الأخرى . ولا تتم هذه الإثارة أو الإستجابة المناعية لفيروس الإنفلونزا إلا عندما تكون خواص المستضد (مولد الأجسام المضادة) من خواص الجسم المستهدف محاربته ، حيث أن هدف الخلايا الليمفاوية المنتشرة في جسم الإنسان حجز فيروس الإنفلونزا ، ومعاملة بروتيناته على أنها بروتينات غريبة يمكن أن يتنبأ على أثرها أجساماً مضادة مناسبة لمحاربتها .

المستضدات

* المستضدات (Antigens) هي أجزاء من الميكروب المهاجم أو الجسم الغريب ، توجد إما في جدار الخلية (في حالة البكتيريا) وإما في الغشاء الخارجي للفيروس . تعمل المستضدات على إثارة أو حث الجهاز المناعي

على الفيروس عبر سلسلة من التفاعلات ، يتناول هذا المقال ما يحدث لفيروس الإنفلونزا في جسم الإنسان كمثال لأكمل آلية عمل الأجسام المضادة وأنواعها والشروط التي يجب أن تتطابق على المستضدات التي يتم بموجبها انتاج تلك الأجسام ، ومن ثم فإن ما يتم في هذا المقال من شرح ينطبق على جميع الأجسام المضادة ومستضافاتها من بكتيريا وفيروسات وغيرها .

بالفيروس لتعمل على حماية الخلايا غير المصابة وبذلك تمنع الإصابة بنفس الفيروس ، إضافة لذلك تقوم الخلايا الليمفاوية من نوع « ت » بقتل الخلايا المصابة لتحد من تكاثر الفيروس وانتشاره . وبعد مضي عدة أيام يكون الجسم قد أنتج عدد من الأجسام المضادة للفيروس التي تشتبك بالفيروس نفسه لتحد من نشاطه ، وبعدها يتم التئام جراح الجهاز التنفسى ويفذهب المرض باذن الله . وفيما يلي شرح تفصيلي لكيفية قيام الجسم بانتاج الأجسام المضادة .

عندما يعطس شخص مصاب بمرض الإنفلونزا فإنه سرعان ما يقذف بالآف الذرات الملببة بهذه الفيروسات التي سرعان ما تجد طريقها إلى شب الجهاز التنفسى لتلتتصق بصورة قوية بالخلايا الموجدة على أسطح الشعب الهوائية عن طريق أحد البروتينات الموجدة في الغشاء الخارجي للفيروس يسمى بروتين الهيماجلوتين (Hemagglutinin) ، عندها تبدأ الفيروسات في التكاثر مستغلة نفس نشاط الخلايا في تصنيع بروتيناتها لتصنيع بروتينات فيروس الإنفلونزا . ويؤدي هذا التكاثر الفيروسي في النهاية إلى تحطيم الخلايا والمخاطر الحامي إضافة إلى الشعيرات الحامية للجهاز التنفسى . ويتسرب ذلك في توسيع الجهاز التنفسى وظهور أعراض الإنفلونزا التنفسية . وفي محاولة للتخلص من الفيروسات يقوم الجهاز المناعي بطرق عديدة للحماية منها إنتاج مادة الإنترفيرون من الخلايا المصابة

آلية صد الميكروبات

عند ظهور فيروس الإنفلونزا تبدأ خلايا الدم البيضاء في القيام بابتلاع الفيروس بوساطة الخلايا البالعنة (Macrophages) وبعدها يتم استعراض (Presentation) أجزاء صغيرة من بعض بروتينات الفيروس الموجودة على غشاء

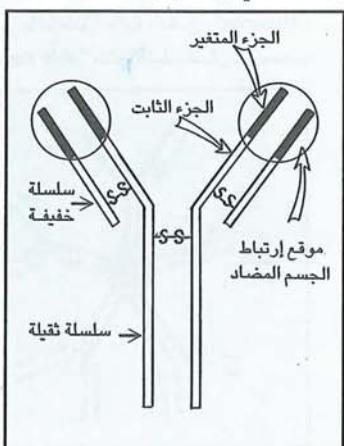
الأجسام المضادة

الشخص ، وعليه فإن استجابة المستضد لابد لها أن تختلف حسب طبيعة الشخص ومدى درجة اختلاف بروتينات التوافق النسيجي الأساسي (Major Histocompatibility Complex) لأن المادة البروتينية هي العامل الأساس في امكانية وكيفية ونوع الترابط الذي يحدث بين المستضد والجسم المضاد .

الأجسام المضادة

الأجسام المضادة (Antibodies) عبارة عن جلوبولينات مناعية (Immunoglobulins - Ig) — كل الأجسام المضادة جلوبولينات مناعة وليس العكس - تتفاعل مع المستضدات خلال مراحل القضاء على الجسم الغريب الذي يغزو جسم الإنسان أو الحيوان . وهي في أبسط صورها عبارة عن مركبات بروتينية مكونة من أربع وحدات أو سلاسل ببتيدية - خفيفة وثقيلة — يبلغ طول الواحدة منها حوالي مائة حامض نووي وتشكل على هيئة الحرف « Y » حيث تتصل السلاسل الخفيفة بالثقيلة عبر روابط مرنة من ذرات الكربون شكل (۱) .

يمكن تقسيم الجسم المضاد بواسطة إنزيمي البابين والبابسين- Papain and Pap (Papain and Pap- sin) إلى جزئين ، جزء علوى يدعى بـ (Fab) وجزء سفلى يدعى بـ (Fc) تكون



شكل (۱) أبسط أشكال الجسم المضاد (IgG).

الأجسام المضادة ، وتليها المواد متعددة السكريات (Polysaccharides) ، والتي توجد على غلاف بعض أنواع البكتيريا ، ثم المواد الدهنية التي تعد الأقل كفاءة على حد الجهاز المناعي لإنتاج الأجسام المضادة . ونظراً لأن مكونات فيروس الإنفلونزا تغلب عليها المواد البروتينية ذات الكثافة العالية فإن المستضدات الناشئة عنه تعد الأكفاء في الحث على إنتاج الأجسام المضادة .

طبيعة التركيب

تلعب طبيعة تركيب المستضد دوراً أساساً في درجة كفاءة إنتاج الأجسام المضادة ، فكلما زاد تعقيد تركيب المستضد زادت كفاءته في القضاء على الميكروب عن طريق حثه لإنتاج أجسام مضادة ذات فعالية ، وتعد بروتينات فيروس الإنفلونزا من البروتينات المتعددة والمعقدة التركيب ، ولذا فإن المستضدات الناجمة عنها تعد الأكفاء في إنتاج الأجسام المضادة .

الوزن الجزيئي للمستضد

كلما زاد الوزن الجزيئي للمستضد زادت كفاءته في الحث على إنتاج أجسام مضادة ذات فعالية عالية ، ويحصل الوزن الجزيئي لبروتينات الإنفلونزا إلى أكثر من ۱۰ ألف وحدة جزيئية (Dalton) ، وهي من هذا المنطلق تعد الأفضل في عملية إنتاج الأجسام المضادة لأنها لا تحتاج إلى بروتين حامل (Carrier) لأداء مهمتها مثلاً يحدث للأجسام ذات الوزن الجزيئي المنخفض المعروفة بـ (Haplotypes) والتي تحتاج للإرتباط بحامل بروتيني حتى تؤدي وظيفتها .

الخواص الطبيعية

تعتمد كفاءة المستضد كذلك على بعض الخواص الطبيعية مثل الشكل (Conformation) والشحنات (Charge) . وذلك لأن هذه الخواص تحديد كيفية ارتباط المستضد بالأجسام المضادة التي يتم تحثها لمكافحة المرض ، وحجم انتاجها ، وكفاءتها ، وغيرها من الخواص والصفات المطلوبة .

البنية الوراثية

تختلف البنية الوراثية من شخص آخر ، وكذلك من نسيج آخر ، في نفس

لإنتاج الأجسام المضادة المطلوبة للقضاء على الميكروب أو الجسم الغريب ، ولكن يتم القضاء على الميكروب أو الجسم الغريب قضاءً تاماً يجب أن تتوفر في المستضدات الصفات التالية :

درجة الاختلاف

يعمل الجسم على إنتاج أجسام مضادة إذا غزته أجسام غريبة ، ومن أمثلة ذلك فإن فيروس الإنفلونزا يمثل فئة أخرى من الكائنات ، وبالتالي يتعامل معه جسم الإنسان كجسم غريب ، وتنقسم المستضدات من حيث درجات الاختلاف إلى ثلاثة أقسام هي :

* مستضدات من نفس الجنس (Alloantigens) : وهي مستضدات تنشأ نتيجة اختلاف النسيجي بين فرد وأخر كالمذى يحدث من عدم تقبل جسم انسان الكلية مزروعة إليه من شخص آخر .

* مستضدات من جنسين مختلفين (Xenoantigens) : وهي مستضدات تنشأ نتيجة اختلاف بين كائن وكائن آخر مثلاً يحدث عند دخول فيروس الإنفلونزا إلى جسم الإنسان .

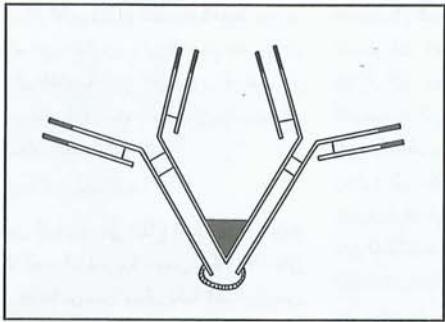
* مستضدات ذاتية (Autoantigens) : وهي مستضدات تنشأ نتيجة اختلاف النسيجي بين أعضاء الجسم في نفس الفرد وذلك في حالات مرضية معينة .

طريقة الدخول للجسم

تتم الاستجابة المناعية لإنتاج الأجسام المضادة حسب المكان الذي تدخل منه المستضدات إلى جسم الإنسان ، فلو أن فيروس الإنفلونزا مثلاً دخل عن طريق الفم إلى الجهاز الهضمي لتم القضاء عليه بواسطة افرازات المعدة ، إضافة إلى أن الفيروس لا يلتصق بخلايا الجهاز الهضمي . أما إذا دخل عن طريق الجلد فإنه ينتهي في أحد الغدد الليمفاوية في المنطقة المجاورة ، وإن وجد طريقه للدم فإنه ينتهي في المطال الذي يعد أحد الغدد الليمفاوية المنتجة لخلايا المناعة .

مكونات الجسم المهاجم

تعد المواد البروتينية من أفضل المواد التي تساعده على حد الجهاز المناعي لإنتاج



شكل (٤) الجلوبولين الثنائي «أ» (IgA).

أكثر من ٨٠٪ من في الدم على شكل مركب أحادي . أما في الإفرازات فانه يوجد على شكل ثنائي وحلقة وصل وبروتينات افرازيّة ، شكل (٤) . ويصنع الجزء الإفرازي من الخلايا الطالثية التي تقطي الغدد المفرزة ، ويساعد هذا البروتين على إفراز الجسم المضاد من الخلايا البيضاء المنتجة تحت الغلاف الخاطي مثل اللعاب واللحمي وإفرازات الجهاز التناسلي والتنفسى حيث تختصر مهمته في مقاومة الجسم الغريب المترافق في المناطق المذكورة .

● جلوبولين المناعة «إي» (IgE)

يعد الجلوبولين (IgE) أقل الأنواع من حيث الكمية ، وهو يتواجد مع مستقبله السطحي على الخلايا البدنية (Mast Cells) التي تسبب الحساسية عند حصول التقاء مولد الحساسية مع الأجسام المضادة ، كما أنه يلعب دوراً هاماً في مكافحة الطفيليات .

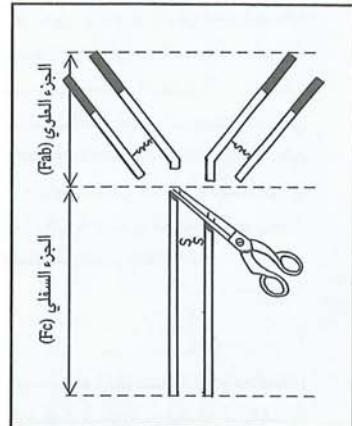
● جلوبولين المناعة «د» (IgD)

يوجد الجلوبولين (IgD) على سطح الخلايا الليمفاوية ويعمل بصفة تبادلية مع الجلوبولين (IgM) عند التفاعل مع الجسم الغريب .

ارتباط المستضد بالجسم المضاد

يرتبط الجسم المضاد بالمستضد بطريقة لا تختلف عن طريقة ترابط أي مركب بروتيني مع رابط (Ligand) ، وهناك أربع روابط كيميائية مختلفة للجسم المضاد هي الرابطة الهيدروجينية

عدة قطع وراثية مختلفة أعيد تنظيمها في الخلية « ب » المنتجة للجسم المضاد وذلك وفقاً للترتيب الكيميائي الذري (Stereochemical Configuration) المستخدم ليحدث التفاعل بين المستضد والجسم المضاد ، عليه فإن لكل جسم مضاد مستضد خاص يعمل معه - وفق شفرة خاصة - دون غيره مثلاً يحدث القفل والمفتاح .



شكل (٢) أجزاء الجسم المضاد.

السلسلة الثقيلة في الجسم المضاد من ثلاثة أو أربعة أجزاء ثابتة - تركيب أحماضها الأمينية هو نفسه في جميع الأجسام المضادة - وجزء يتغير من جسم مضاد إلى آخر ، وهو الذي يعطي الجسم المضاد تخصصه في التعرف على الجسم الغريب أو الميكروب ، إما السلسلة الخفيفة فتتكون من جزء واحد ثابت وأخر متغير ، ويوضح شكل (٢) موقع الأجزاء الثابتة والتغيرة . وكما هو واضح في الشكل يوجد الجزء المتغير في الجزء العلوي من الجسم المضاد حيث مكان التقائه بالجسم الغريب ، ويطلق عليه الحقن المتغير (Changing do - main) ، وتتركز أكثر الأحماض الأمينية تغيراً في ثلاث مناطق من الجزء المتغير (Hypervariable regions) . تنتهي السلسلتان - حسب able regions

● جلوبولين المناعة «م» (IgM)

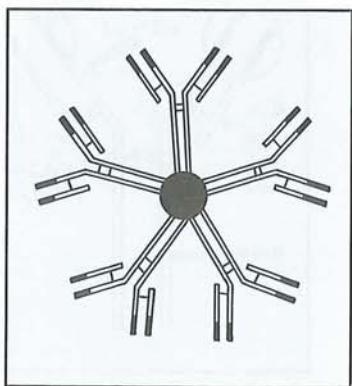
هو النوع الرئيسي في الدم ويصل إلى ٧٪ من مجموعة أنواع الأجسام المضادة . ويكون من أربعة أنواع تختلف في منطقة الربط بين السلسلتين الثقيلة والخفيفة ، كما أنه يوجد بين الأنسجة وينتقل بالمشيمة من الأم للجنين ، ومن أهم مهام هذا النوع بصفة عامة منع الأجسام الغريبة من القيام بهماها ، وهو ذو وزن جزيئي منخفض ، حيث أنه عبارة عن جزء متبلمر بسيط على شكل الحرف « Y » كما ذكر سابقاً .

● جلوبولين المناعة «م» (IgM)

يمثل الجلوبولين (IgM) حوالي ١٠٪ من الأجسام المضادة ، وهو عبارة عن شكل خماسي مركب من خمسة أجسام مضادة من الجلوبولين (IgG) مرتبطة بعضها برابطة كبريتية وحلقة وصل ، شكل (٣) . يوجد هذا الجلوبولين فقط في الدم وليس بين الأنسجة ، كما أنه لا ينتقل بالمشيمة وذلك لحجمه الكبير . ومن أهم مهام هذا الجلوبولين محاربة الأجسام الغريبة .

● جلوبولين «أ» (IgA)

يكون الجلوبولين (IgA) حوالي ١٥ - ٢٠٪ من مجموعة الأجسام المضادة . ويوجد



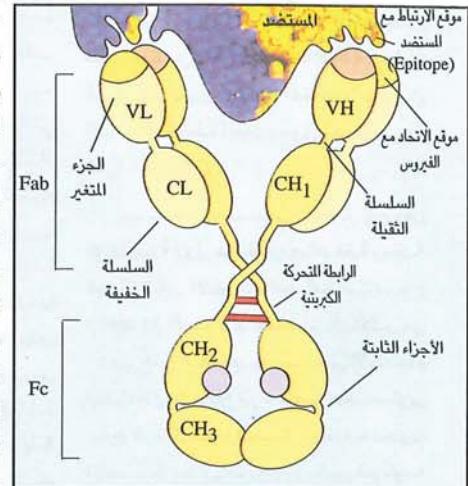
شكل (٣) جلوبولين المناعة «م» . IgM

المتخصص لبروتين (HN) الفيروسي الموج و على خلية « ت » مع المركب الثنائي (الجزء الفيروسي من HN + بروتين التوافق)، عندها تأخذ الخلايا في التكاثر لإنتاج أعداد كبيرة من الخلايا « ت » الحاملة لنفس المستقبل المخصص لها الفيروس فقط، والتي يمكنها الإستجابة والتعامل مع فيروس الإنفلونزا، وفي أثناء هذا التكاثر تتنفس خلايا « ت » مواد ليمفاوية ذوبانة (Lymphokines) تعمل على تشويط وتوظيف بقية خلايا الجهاز المناعي، ومن هذه الخلايا خلايا « ب » الليمفاوية التي يوجد لها أيضاً مستقبلات على سطحها متخصصة فقط لفيروس الإنفلونزا دون غيره، حيث أنها تتعرف عليه مباشرة، ثم تتكاثر الأعداد البسيطة منها إلى أعداد كبيرة لتحول إلى خلايا بلازما تنتج أجسام مضادة يعمل الجزء الذواب من مستقبلاتها كخلاف لهذه الخلايا، وعندها تقوم الأجسام المضادة بعدة وظائف لردع فيروس الإنفلونزا والتاكيد من عدم رجوعه مرة أخرى.

ومما يجدر ذكره أن وجود أعداد قليلة من الخلايا الليمفاوية المتخصصة للقضاء على ميكروب معين بدلاً من وجودها في الأصل بأعداد كثيرة نابع من أن الجسم لا يستطيع تحمل هذا العدد الهائل من خلايا «ب» (المُنْتَجَةُ لِلْمُضَادِ) . فلو وجد متلازمان هناك حوالي ١٠٠٠ مليون خلية «ب» بيضاء في أي وقت متخصصة فقط للتعرف والإستجابة لمركب غريب معين ، وبما أن هناك أكثر من ١٠ مليون مركب مختلف عن الآخر من هذه المركبات الغربية في جسم الإنسان لبلغ عدد خلايا الإنسان أكثر من بلايين البلايين ، وهو عدد يفوق حجم الإنسان نفسه . لهذا السبب يوجد فقط عدد محدود جداً من الخلايا لكل مركب غريب ما تثبت أن تتكاثر إلى أعداد فاقعة حين الطلب ، أي حين التعرض إلى الميكروب .

من جانب آخر يوجد عدد محدد من المورثات على هيئة أجزاء صغيرة ومتفرقة

مكاحتتها للفيروس ، منها أنها ت تقوم بتسهيل عملية البلعمة وذلك بالاتحاد مع الخلايا البالعة من جهة وبالفيروس من جهة أخرى ، كما أن إرتباط الجسم المضاد بالفيروس ينشط سلسلة تفاعلات حيوية تدعى بجهاز المتمم (Complement System) وذلك يؤدي إلى ثقب الفيروس ومن ثم تحله ، إضافة إلى ذلك تقوم الخلايا الطبيعية القاتلة (Natural Killer Cells) عن طريق الإتحاد بالجزء السفلي من الجسم المضاد بقتل



● شكل (٥) كيفية إرتباط المستضد بالجسم المضاد.

الجسام المضادة وانتاج الاستجابة

عند وصول الفيروس إلى الغدد الليمفاوية المتمركزة في موقع استراتيجية في الجسم تقوم الخلايا البيضاء البالعية بالتصدي لهذا الفيروس وتعريف الخلايا المنساعية له . تقوم الخلايا البالعية ببلع الفيروس وتكسيره واقطاع أجزاء صغيرة منه يمكنها أن تتحدد ببروتين التوافق النسيجي (MHC - II) ، وبالتالي يتم عرض هذا المركب الثنائي [الجزء الفيروسي (المضاد) + بروتين التوافق] على سطح هذه الخلايا ليسهل تعرف

والرابطة الكهروستاتيكية ورابطة فاندر والر (Vander Waals) والرابطة النافرة للماء (Hydrophobic)، يسمى الجزء من المولد الغريب (المستخدم) الذي يرتبط بالجسم المضاد بالجزء القيمي (Epitope)، وهو موقع التصاق (Combining site) والجسم المضاد (Antigenic determinant) في الجزيء بالمستخدم ويوجّه في المتماثل من السلاسل الثقيلة والخفيفة (Variable Heavy / Variable Light - VH / VL Chains)، شكل (٥)، ويأتي شكل موقع الالتصاق مع الجسم المضاد على شكل م-cur، لذلك يجب على موقع الاتحاد في البروتين الفيروسي المستخدم أن يكون ذو شكل محدب حتى يتم الاتحاد بصورة فعالة.

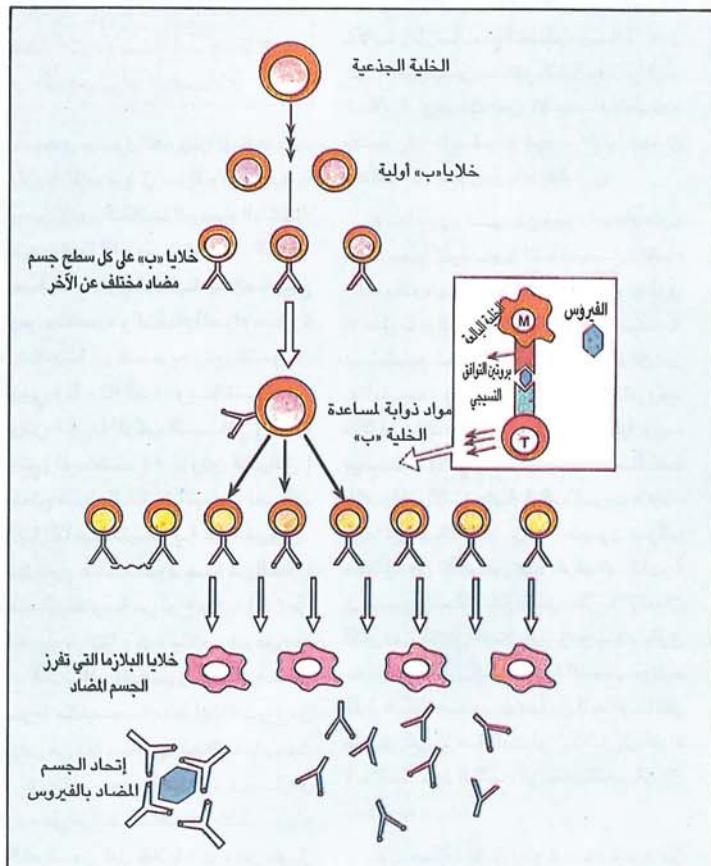
وظائف الأجسام المضادة

عند إنتاج الأجسام المضادة الموجهة لكل من بروتينات غلاف فيروس الإنفلونزا تقوم هذه الأجسام بعدة وظائف تمكنها من مهاجمة الفيروس . فعند اتحاد الجسم المضاد بالفيروس فإنه يمنعه من عدوى الخلايا الأخرى الصحيحة وبالتالي تسمى هذه الأجسام المضادة بالأجسام المعادلة (Neutralizing antibodies) ، إلا أن هناك أكثر من وظيفة تقوم بها الأجسام المضادة في

كبيرة من الخلايا «ب» البيضاء المذكورة (Memory B Cells) الحاملة لوراثات نفس الجسم المضاد لتبقى في الجسم احتياطاً لحين دخول الفيروس مرة ثانية . (شكل ٦).

عندما يصاب الجسم بفيروس الإنفلونزا لأول مرة فان هناك فترة زمنية قبل أن تظهر الأجسام المضادة من نوع IgM في الدم قد تستمر إلى أكثر من أسبوع، وبعدها يبدأ مستوى الأجسام المضادة في الارتفاع ثم تستقر عند مستوى معين ثم تقل تدريجياً . وعند حدوث الإصابة بنفس الفيروس وبنفس تركيبه مرة ثانية فإن الجسم سرعان ما يستجيب للفيروس استجابة ثانية (Secondary Response) وذلك نتيجة وجود خلايا «ب» البيضاء المذكورة والتي أتتت بنفس الطريقة التي سبق التحدث عنها . وتتميز الاستجابة الثانية عن الاستجابة الأولى بأنها تنتج أجسام مضادة من نوع IgG بأعداد كثيرة ولها قدرة أكبر على الاتحاد بالفيروس (Affinity Maturation) . ويؤدي التعرض لكثير من الفيروسات مثل الفيروسات المسببة للجدري والحصبة والنكاف وغيرها إلى حدوث مناعة بفضل وجود خلايا «ب» المذكورة المتخصصة لهذه الفيروسات مما يجعل من الصعب الإصابة بهذه الأمراض مرة أخرى . وهذا هو مفهوم لقاح الإنفلونزا (Vaccine) ، فهو عبارة عن بروتين (HN) بدون الفيروس نفسه ولا يسبب المرض ولكنه يحفز إنتاج الأجسام المضادة . وهناك عدد من الفيروسات التي يصعب التغلب عليها بشكل نهائي مثل فيروس الإنفلونزا بسبب أنه يغير من شكله الخارجي دوماً ، وبالتالي يتغير المستضد الخارجي . لذلك عند التعرض للمستضد الجديد يبدأ الجهاز المناعي في إحداث استجابة أولية الأمر الذي يتطلب وقت أطول قبل القضاء على الفيروس الجديد .

الوراثة للأجسام المضادة حين إنقسامها بحيث تحمل كل خلية جسم مضاد مختلف عن الخلايا الأخرى . وتنقل الخلايا البيضاء المتعددة في مورثاتها والتي تدعى بخلايا «ب» البيضاء الناضجة (mature B-cells) إلى الأنسجة الليمفافية لحين التقائها بالجسم الغريب لتحول إلى خلايا أكبر وأكثر شاططاً وبأعداد كثيرة تسمى بخلايا البلازمـا (Plasmacells) يكون اختصاصـاً بروتينـاً الهيماجلوبـينـاً فيهاـ . يغطي جدار فيروس الإنفلونزا - إنتاج ملايين الأجسام المضادة من خلال عملية تسمى بتوسيع الفصيلة الواحدة (Clonal expansion) . ولا يتم فقط إنتاج الخلايا البلازمـيةـ التي تفرز الأجسام المضادة بل يتم أيضاً إنتاج أعداد محدودـاًـ من المورثـاتـ الموروثـةـ منـ آبـوـينـ ثمـ تـتكـاثـرـ ذاتـياـ لـتعـطـيـ إـضـافـةـ لـكـريـاتـ الدـمـ الحـمرـاءـ والـصـفـائـحـ الـدـمـويـةـ - فـصـيلـاتـ منـ الـخـلـاـيـاـ الـبـيـضـاءـ هـمـ الـخـلـاـيـاـ الـفـصـيـلـيـةـ الـلـيـمـفـاـوـيـةـ (Iymphoid Lineage)ـ والـفـصـيـلـيـةـ الـمـيـلـوـيـةـ (Myeloid Lineage)ـ أيـ ماـ يـسـمـيـ بالـنـخـاعـيـةـ . تـنـطـوـرـ خـلـاـيـاـ الـفـصـيـلـيـةـ الـلـيـمـفـاـوـيـةـ منـ نـوـعـ «ـبـ»ـ الـبـيـضـاءـ الـلـيـمـفـاـوـيـةـ (Pre-B cells)ـ لـتـكـاثـرـ منـ خـلـاـلـ عـدـةـ مـراـحـلـ يـتمـ فـيـهـ إـعادـةـ اـتحـادـ وـتـرـكـيبـ الـمـوـرـثـاتـ .



● شكل (٦) كيفية تفاعل الأجسام المضادة مع المستضد .