المناعة الخلطية Humoral Immunity

ثانياً – الأضداد Antibodies

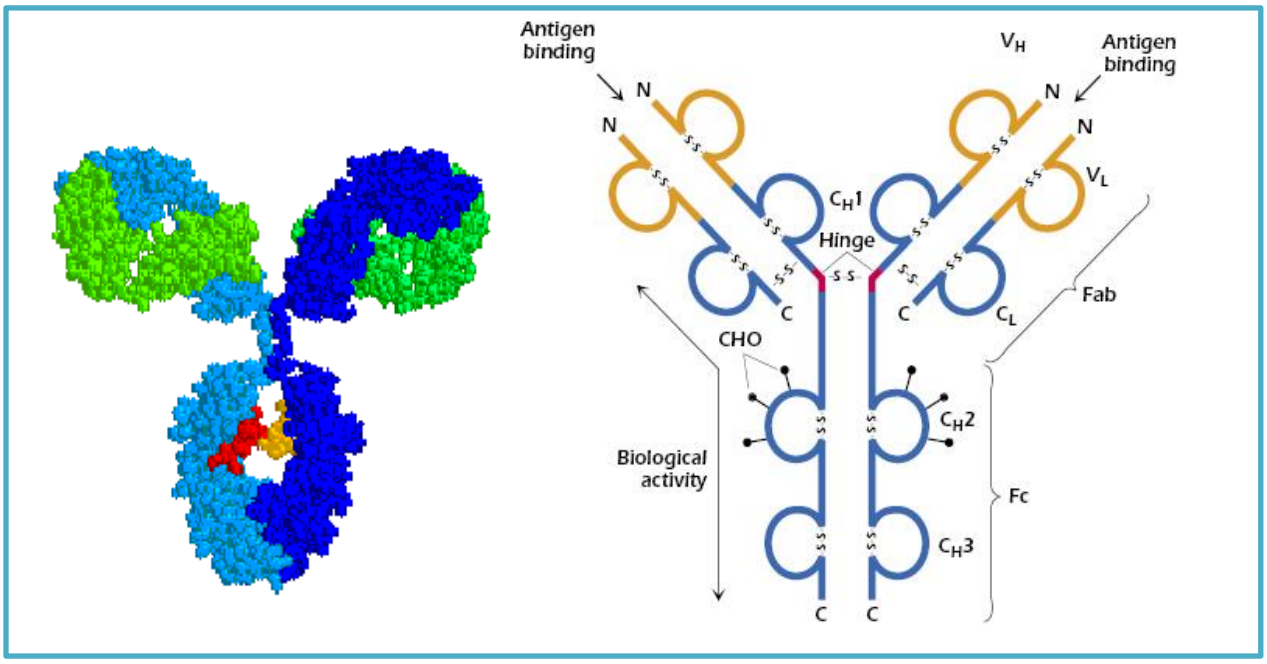
الأضداد هي من الناحية الكيميائية عبارة عن بروتينات سكرية Glycoprotein في بلازما الدم تسمى بالكلوبيولينات المناعية Immunoglobulins (Igs) يتم إنتاجها من قبل الخلايا البلازمية Plasma cells التي تنتج أصلاً من الخلايا اللمفاوية البائية، حيث تفرز كإستجابة نوعية لوجود المستمنع Immunogen (مناعة خلطية). تحتوي الكلوبيولينات المناعية على أجزاء لها القدرة على التفاعل النوعي مع المستضدات النوعية لها التي أدت إلى تكوينها وذلك في الوسط الحي أو في اوساط مختبرية.

آ - أنواع الأضداد

تم تقسيم الأضداد إلى أصناف رئيسة وأصناف فرعية اعتماداً على الفروق الاستضدادية للجزء الثابت من السلاسل الثقيلة Heavy Chains . و على هذا الأساس فقد قسمت إلى خمسة أنواع رئيسية هي(G, M, A, E, D) و IgG الجزء الأكبر من هذه الأصناف.

ب - البنية الكيميائية للأضداد

تتكون الأضداد من بروتينات سكرية، ويتكون الضد الواحد من جزيئة واحدة (وحدة) أو عدة جزيئات (وحدات) .تتألف الجزيئة الواحدة من أربع سلاسل الببتيدية، اثنتان منهما خفيفتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى Light chains (L) وتكون متطابقة والأخريتان ثقيلتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى السلاسل الثقيلة Heavy chains (H) وكذلك تكون متطابقة، البنية متناظرة وتأخذ شكل حرف **Y** تتحد السلاسل باواصر ثنائية الكبريت disulfide bonds ويرمز لها (-s-s-) كما هو موضح في الشكل رقم (7-1).



الشكل رقم (7-1) يوضح الشكل حرف Y للجسم المضاد والبنية التركيبية المتناظرة و disulfide bonds.

1- السلاسل الخفيفة Light chains (L)

تملك وزناً جزيئياً يساوي 23 كيلو دالتون تقريباً، وتتركب من حوالي **220 من الأحماض الأمينية** .ويوجد نوعان منها إما **لامبدا Lambda (λ) أو كابا Kappa (k)** وتحتوي الجزيئة الواحدة من الكلوبيولين المناعي على زوج متشابه من السلاسل الخفيفة إما لامبدا (λ) أو كابا (k) ولكن لا يحتوي على الاثنين معاً. يمكن تصنيف الكلوبولين المناعي الى أنماط Immunoglobulin Types حسب نوع السلسلة الخفيفة الموجودة. تعتمد أنواع السلاسل الخفيفة على الاختلافات في تسلسل الأحماض الأمينية في المنطقة الثابتة من السلسلة الخفيفة.

2- السلاسل الثقيلة Heavy chains (H)

ذات وزن جزيئي يساوي تقريباً (50 – 70) كيلو دالتون و وتتركب من حوالي **440 من الأحماض الأمينية**. ويمكن تمييز خمسة أنماط متناظرة مختلفة مستضدياً للسلاسل الثقيلة وهي **غاما (γ) و ألفا (α) و ميو(μ) و دلتا (δ) و ابسيلون(ε)** حيث تقسم الاصناف الخمسة للكلوبيولين المناعي حسب هذه الأنماط المتناظرة للسلسلتين الثقيلتين، **يمكن تقسيم الكلوبيولين المناعي إلى 5 أصناف 5 classes مختلفة بناءً على الاختلافات في تسلسل الأحماض الأمينية في المنطقة الثابتة من السلاسل الثقيلة .

← الكلوبيولين المناعي IgG يحتوي على السلسلة الثقيلة غاما (γ) Gamma.
← الكلوبيولين المناعي IgA يحتوي على السلسلة الثقيلة ألفا (α) Alpha.
← الكلوبيولين المناعي IgM يحتوي على السلسلة الثقيلة ميو(μ) Mu.
← الكلوبيولين المناعي IgD يحتوي على السلسلة الثقيلة دلتا(δ) Delta.
← الكلوبيولين المناعي IgE يحتوي على السلسلة الثقيلة ابسيلون(ε) Epsilon.

*** يمكن تقسيم أصناف الكلوبولين المناعي إلى أصناف فرعية أو تحت صنف subclasses بناءً على الاختلافات الصغيرة في تسلسل الأحماض الأمينية في المنطقة الثابتة من السلاسل الثقيلة، جميع الكلوبولينات المناعية ضمن الصنف الفرعي ذات تسلسلات من الأحماض الأمينية متشابهة جدًا في منطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة. مثل:

- IgG : يوجد أربعة تحت أنواع معروفة للسلسلة غاما γ1, γ 2, γ 3, γ4 يحوي أربعة أصناف فرعية (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
- IgM: يوجد تحت صنف معروفين للسلسلة ميو وهما μ1, μ2 يحوي صنفين (IgM1, IgM2)
- IgA: يوجد تحت صنف معروفين للسلسلة ألفا هما α 1, α2 يحوي صنفين (IgA1, IgA2).
- IgD : لا يوجد تحت أصناف معروفة للسلاسل دلتا (δ) لا يوجد تقسيما، يحتوي على صنف واحد فقط.
- IgE : لا يوجد تحت أصناف معروفة للسلاسل ابيسلون (ε) أي لا يوجد تقسيما، يحوي على صنف واحد.

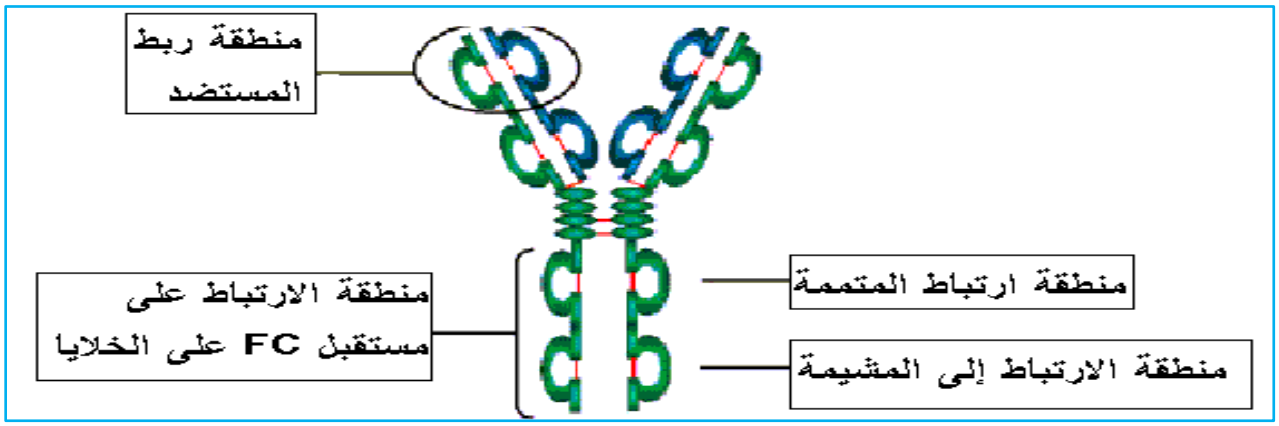
3- تقسيم السلاسل إلى مناطق حيوية

توجد في كل من السلسلتين الخفيفة والثقيلة مناطق حيوية:

السلسلة الخفيفة: فيها منطقة متغيرة واحدة Variable (V) تسمى Variable Light (VL) ومنطقة ثابتة واحدة Constant (C) وتسمى Constant Light (CL).

السلسلة الثقيلة: فيها منطقة متغيرة واحدة Variable (V) تسمى(VH) Variable Heavy وثلاث مناطق ثابتة Constant (C) وتسمى Constant Heavy (CH) وتكون ثلاثة CH I, CH II, CH III.

تمثل المنطقة المتغيرة Variable (V) سواء في السلاسل الخفيفة أو الثقيلة منطقة اتحاد المستضد مع الاضداد، أما المناطق الثابتة Constant (C) فهي مسؤولة عن الوظائف الحيوية المختلفة مثل تفعيل المتمم والارتباط بمستقبلات سطح الخلية.



شكل رقم (7-2) اماكن ارتباط المستضد والمتمم ومستقبلات Fc على الاضداد

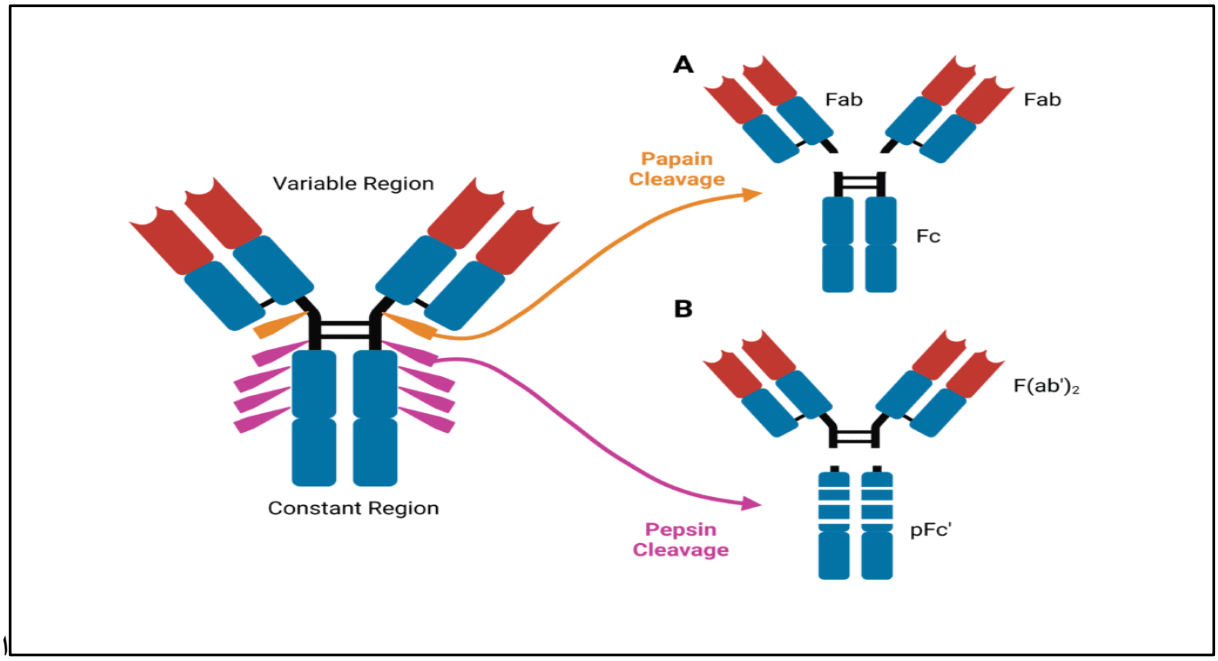
تنتهي المنطقة المتغيرة بالنهاية الأمينية (-NH2) أما المنطقة الثابتة تنتهي بالنهاية الكاربوكسيلية (-COOH). تحوي المناطق المتغيرة من السلسلتين الخفيفة والثقيلة 3 متتاليات من (3) الاحماض الأمينية المتغيرة بشدة " مفرطة التغير " عند النهاية الأمينية التي تشكل الموقع الرابط للمستضد.

المنطقة المفصلية Hing region: توجد في الجزء الثابت من السلاسل الثقيلة Constant Heavy وهي أكثر مرونة من المناطق الأخرى وأكثر عرضة لعمل الإنزيمات التي تقطع جزيء الضد إلى قسمين. تسمح هذه المنطقة لجزيئة الجسم المضاد أن تكون أكثر مرونة، وكذلك التكيف مع الترتيبات المكانية المختلفة للمحددات المستضدية للمستضد.

سلسلة J : سلسلة ببتيدية موجودة طبيعياً في كل الكلوبيولينات المناعية المتكونة من أكثر من وحدة أساسية (IgA و IgM).

تم توضيح الوظيفة البيولوجية لأجزاء جزيء الجسم المضاد أولاً عن طريق هضم هذه الجزيئات بالأنزيمات المحللة للبروتين. إذا كان جزيء الجسم المضاد يتم هضمه مع Papain ، يحدث الانقسام فوق روابط ثاني كبريتيد التي تحمل السلاسل الثقيلة معًا. ينتج عن هذا (3) أجزاء منفصلة ، اثنان منها يسمى Fab الجزء رابط بالمستضد fragment antigen binding (يتكون جزء Fab من مناطق ثابتة C ومتغيرة V أذ يوجد في كل جسم مضاد منطقتين من Fab وتمتلك موقع ربط واحد لكل منهما وتكون متطابقة تمامًا مع بعضها البعض)، والجزء الثاني يسمى Fc الجزء القابل للتبلور crystallizable fragment (Fc) (يتكون Fc من مناطق ثابتة فقط، وهو المسؤول عن الوظائف البيولوجية للجسم المضاد بعد ارتباط المستضد بالجزء Fab من الجزيئة السليمة).

بينما ينتج عن طريق هضم الجسم المضاد مع البيبسين Pepsin جزءًا كبيرًا يسمى 2 F (ab´) وجزء Fc مهضوم. بواسطة2 F (ab´) للجسم المضاد يتم التلازن agglutination مع مستضدات الجسيمية particulate antigens أو الترسيب precipitation مع المستضدات القابلة للذوبان soluble antigens الشكل رقم (2-7).

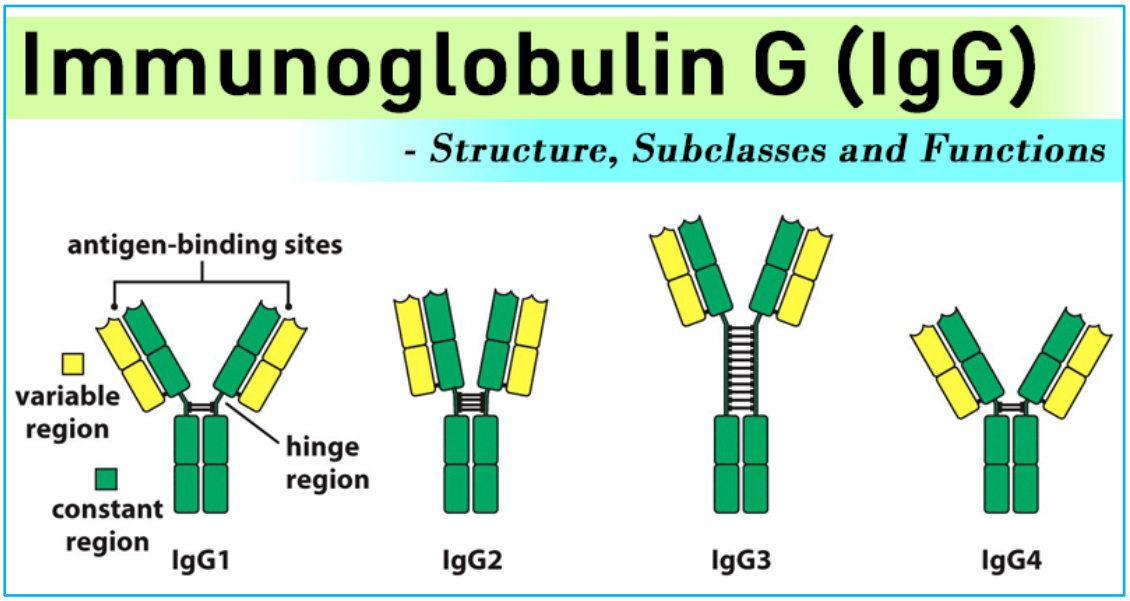


لشكل رقم (2-7) تحلل بروتيني للكلوبيولين المناعي بواسطة Papain/Pepsin

ج ـ أصناف الكلوبيولينات المناعية

1- الكلوبيولين المناعي IgG

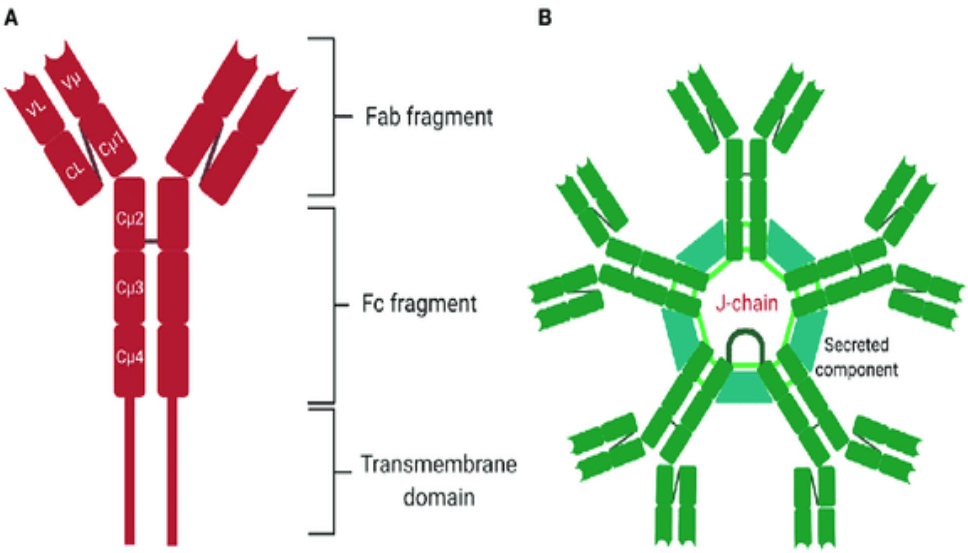
- يمثل حوالي 80% من جملة الكلوبيولينات المناعية في الدم. .
- وزنه الجزيئي 150 كيلو دالتون.
- يتألف من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين ترتبط بروابط ثنائية الكبريت فالصيغة الجزيئية (H2 L2).
- توجد أربعة تحت أصناف subclasses فرعية IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG4 شكل رقم (3-7).
- معظم IgG الموجود في دم الوليد بعد الولادة مصدره دم الأم أي يستطيع العبور عبر المشيمة وهو الضد الوحيد الذي يعبر المشيمة .وبذلك يكون IgG المسؤول عن مناعة المولود خلال الأشهر الأولى من الحياة
- الجزء Fc لل IgG فقط الذي يرتبط بالمستقبلات على سطح خلايا المشيمة.
- IgG هو الضد المسيطر في الاستجابة المناعية الثانوية وهو يشكل دفاعاً هاماً ضد الجراثيم والفيروسات.
- IgG مهم في عملية البلعمة مع الخلايا البلعمية لأن البلعميات الكبيرة والعدلات (تملك مستقبلات جزء FC لل IgG). **يقوم بتثبيت المتمم** ولكن ليس جميع الاصناف الفرعية تقوم بذلك بشكل جيد حيث IgG4 لا يقوم بذلك
- العمر النصفي لل IgG يقدر (21-23) يوم تقريباً.



الشكل رقم (3-7) تحت أصناف فرعية(IgG), IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG4.

2- الكلوبيولين المناعي IgM

- يتكون من خمس وحدات Pentamer وتتكون كل وحدة كالعادة من سلسلتين خفيفتين إما لمدا أو كابا وسلسلتين ثقيلتين ميو شكل رقم (4-7).
- يمثل حوالي 9 % من جملة الكلوبيولينات المناعية في الدمIgM (ثالث أكثر Ig شيوعًا في مصل الدم) الضد الرئيسي الذي ينتج في الاستجابة الاولية أي عند التعرض لأي تنبيه مناعي أولي ولكن إذا تعرض الجسم للمرة الثانية لنفس المنبه المناعي (التنبيه الثانوي) يرتفع IgM أولاً ثم يبدأ بالاختفاء مع بداية ارتفاع IgG.
- يقدر العمر النصفي لل IgM ب(5-6) يوم تقريباً.
- يوجد كجزيء أحادي monomer على سطح كل الخلايا البائية يحتوي على سلسلة ثقيلة مختلفة عن سلسلة IgM المصلي، فالسلسلة الثقيلة في IgM السطح تحتوي على سلسلة كارهة للماء تتواسط الارتباط ضمن غشاء الخلية.
- IgM المصلي فهو جزيء خماسي Pentamer مكون من خمس وحدات H2 L2 وجزيء سلسلة المفصل (سلسلة **J**) وزنه الجزيئي 900 كيلو دالتون.
- يمتلك IgM 10 مواقع ارتباط مستضدية بشكل إجمالي هو الأشد شراهة بين الكلوبيولينات المناعية فيمكنا لتفاعل مع المستضد بمواقع الربط العشرة كلها.
- IgM هو أقوى الكلوبيولينات المناعية في التلازن agglutination وتثبيت المتمم Complement fixation وتفاعلات الضد الأخرى، وهو مهم في الدفاع ضد الجراثيم والفيروسات.



شكل رقم (4-7)يوضح IgM: A) A monomer(transmembrane) ـــــ B) A pentamer IgM (secreted)

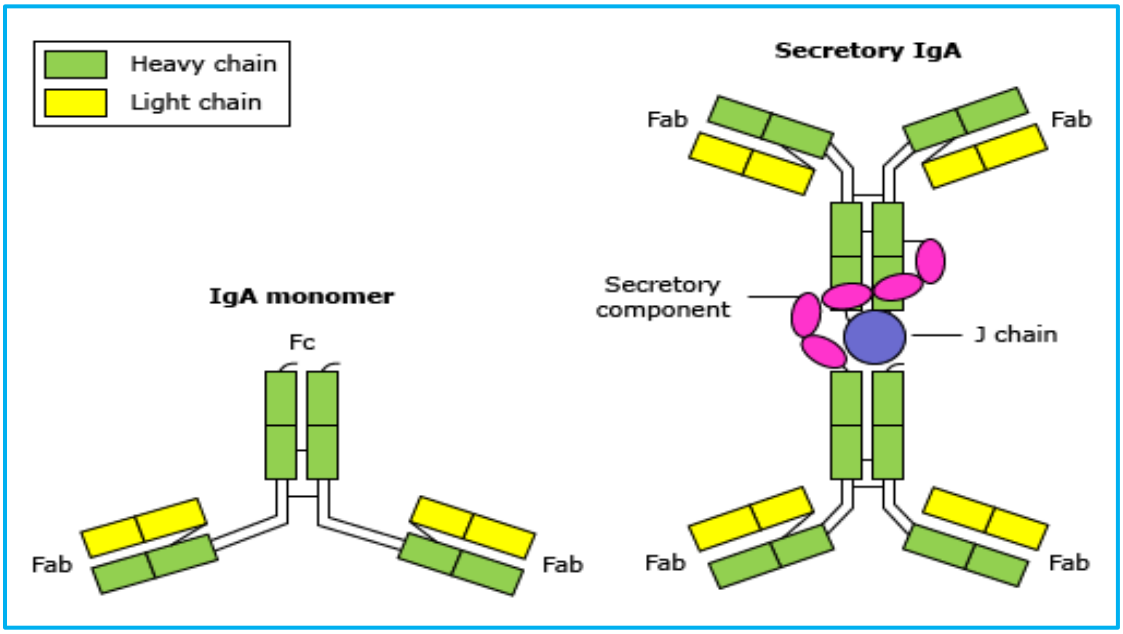
3- الكلوبيولين المناعي Ig A

- يمثل حوالي 13 % من جملة الكلوبيولينات المناعية في الدم.
- عادة لا يقوم IgA بتثبيت المتمم Complement fixation ، ما لم يتم تجميعه.
- يمكن أن يرتبط IgA ببعض الخلايا - PMN وبعض الخلايا الليمفاوية.
- IgA هو ثاني أكثر Ig شيوعًا في المصل.
- IgA هي الفئة الرئيسية من Ig في الإفرازات Secretions.
- يوجد نوعان two subclasses منه أحدهما مصلي والآخر إفرازي الشكل (5-7).

IgAالمصلي Serum IgA: فيوجد بشكل (H2 L2) مفرد monomer، وزنه الجزيئي 170 كيلو دالتون **النوع الإفرازي secretory IgA (sIgA)** هو الكلوبيولين المناعي الرئيسي في الافرازت كاللعاب والحليب والدموع والافرازت التنفسية والمعوية والتناسلية فهو يحمي الأغشية المخاطية من مهاجمة الجراثيم والفيروسات.

- IgA النوع الإفرازي وزنه الجزيئي 400 كيلو دالتون وهو ذو جزيئات ثنائية dimeric أي يتألف من وحدتي (H2 L2) وجزيء واحد من السلسلة (**J**).
- سلسلة التمفصل (سلسلة J) هي سلسلة مرتبطة تكافؤياً بالجزء FC من الكلوبيولين المناعي وتفيد بإبقاء الجزيء الأحادي (H2 L2) وحدة متماسكة.
- يحتوي على المكون الإفرازي secretory piece أو يسمى T piece هو بولي ببتيد تصنعه الخلايا الظهارية ليؤمن مرور IgA الى السطح الغشاء المخاطي، كما أنه يقي IgA من التفكك في الافرازات.

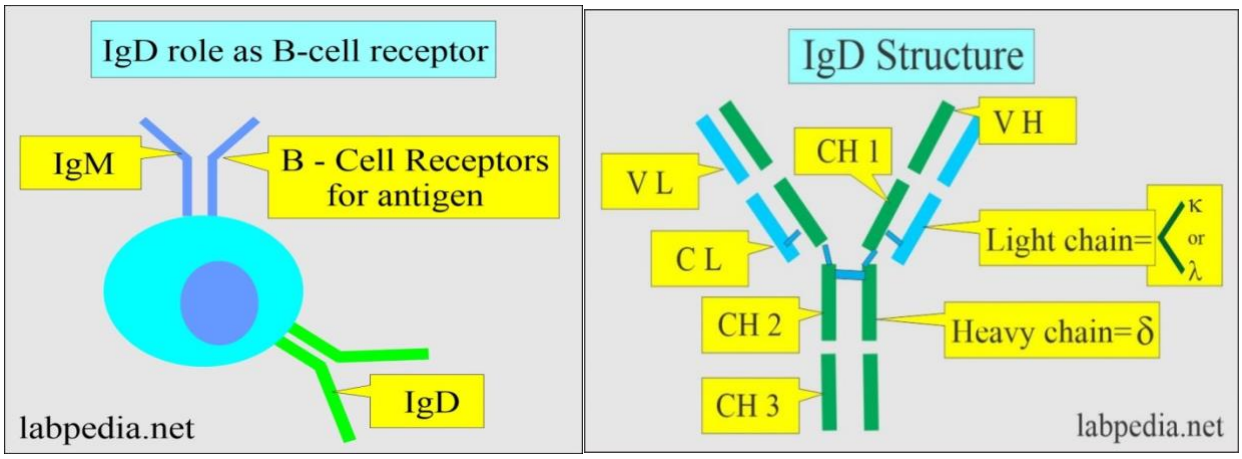
- يقدر العمر النصفي لل IgA ب(5-6) يوم تقريباً.



شكل (7-5) نوعان IgA أحدهما مصلي والآخر إفرازي.

4- الغلوبولين المناعي IgD

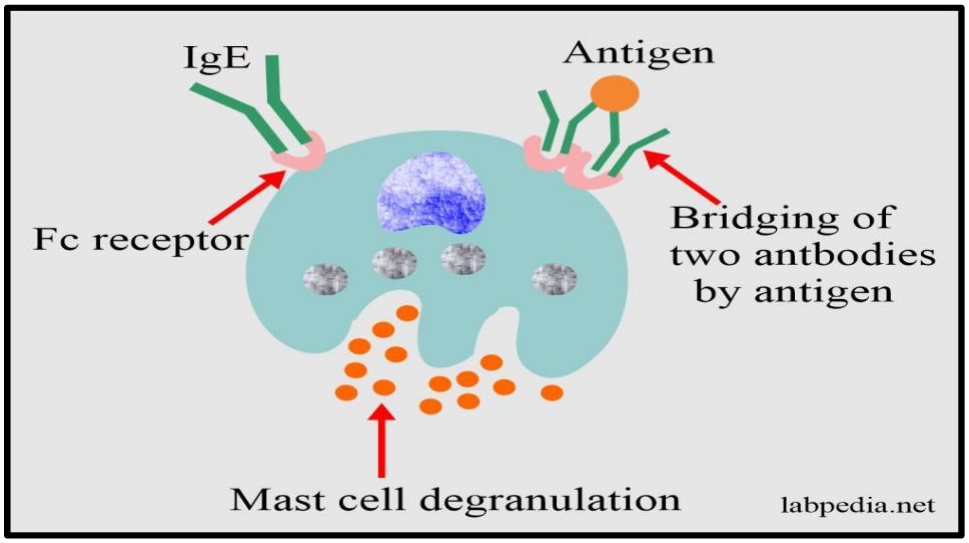
- يوجد بشكل monomer ويمثل حوالي 0.2 % من جملة الكلوبيولينات المناعية في الدم.
- ليس لهذا الكلوبيولين المناعي وظيفة ضدية معروفة إلا أنه يقوم بوظيفة مستقبل للمستضد وهو موجود على سطح بعض اللمفاويات البائية في الدم وموجود بكميات قليلة في المصل كما في الشكل(7-6).
- العمر النصفي له (2-8) ايام.
- وزنه الجزيئي 180 كيلو دالتون.
- لا يقوم بتثبيت المتمم Complement fixation.



شكل (7-6) الغلوبولين المناعي IgD

5- الغلوبولين المناعي IgE

- يوجد بشكل monomer يمثل حوالي 0.004 % من جملة الكلوبيولينات المناعية في الدم (IgE هو أقل Ig شيوعًا في مصل الدم لأنه يرتبط بشدة بمستقبلات Fc على الخلايا Basophils والخلايا mast cells حتى قبل التفاعل مع المستضد).
- **يشارك في تفاعلات الحساسية allergic reactions**- نتيجة لارتباطه بالخلايا القعدة والخلايا البدينة . يؤدي ارتباط المادة المسببة للحساسية allergen بـ IgE على مستقبلات الخلايا إلى إطلاق العديد من الوسائط التي تؤدي إلى ظهور أعراض الحساسية.
- يتميز بأن المستضدات المحرضة allergen على حدوث الحساسية تؤدي إلى تكوينه.
- **يزداد تركيز IgE بشكل كبير أثناء الإصابة بالديدان**- IgE ذو دور مهم في أمراض الديدان الطفيلية Parasitic Helminth Diseases. ونتيجة لارتفاع مستويات IgE في الدم في حالات الأمراض الطفيلية فإن قياس مستويات IgE مفيد في تشخيص العدوى الطفيلية. الحمضات Eosinophils لديها مستقبلات لجزء Fc لـ IgE لذلك يحدث ربط الحمضات بالديدان الطفيلية المغلفة بالـ IgE IgE-coated helminths مما يؤدي إلى قتل الطفيلي.
- لا يعبر المشيمة ويتأثر بالحرارة.
- لا يعطي التفاعلات التي تعطيها الكلوبيولينات الأخرى في المختبر In-vitro .
- العمر النصفي له (1-5) ايام.
- وزنه الجزيئي 190 كيلو دالتون.
- لا يقوم بتثبيت المتمم Complement fixation.



شكل(7-6) الغلوبولين المناعي IgE