المناعة الخلطية Humoral Immunity

يقوم الجسم ببناء الجزيئات تفرز في الجسم ضد العوامل المرضية، وتقوم بحمايته من إصابة لاحقة بنفس المرض، وتسمى هذه الجزيئات الأضداد Antibodies. تتطلب دراسة التفاعلات المناعية Immune-reaction المعرفة بميزات المستضدات Antigens وهي المحفزات التي تؤدي إلى تشكيل الأضداد Antibodies. فالعامل الأساسي لإنتاج الأضداد هو وجود مستضد Antigen.

المستضدات Antigens

المستضد هو الجسم الغريب الذي يدخل الجسم و المستضدات يمكن أن يكون عبارة عن بروتين أو بروتينات سكرية أو فيروسات أو جراثيم أو طفيليات وغيرها، مواد ذات طبيعة كيميائية مختلفة لها القدرة على تنبيه الجهاز المناعي في الجسم لإعطاء استجابة مناعية نوعية نحوها وتحفز الجسم عند دخولها لإنتاج أضداد تعمل على مقاومة هذا المستضد.

يطلق على المستضدات اسم **المستمنعات Immunogens** لأن الجسم يستجيب عند التعرف عليها برد فعل مناعي وهو تكوين الأضداد. وللمستضدات بعض الصفات المميزة التي تلعب دوراً في أن تكسبها **صفة الاستمناع Immunogenicity.** وتشكل الاستجابة المناعية منها:

أ-عوامل خاصة بالمستمنع Immunogen

1- درجة الغرابة Foreignness

أي كلما كانت المادة غريبة عن الجسم أو على الأقل عدم مقدرة الجسم على التعرف عليها على أنها من الذات، كانت مستضدات ممنعة بشكل افضل.

2- الحجم الجزيئي Molecular size

لا يوجد حد فاصل بين ما هو قادر على التمنيع وما هو غير قادر ولكن بشكل عام المستضدات ذات الأوزان الجزيئية العالية تكون ممنعات جيدة وتعطي استجابة مناعية كبيرة (تناسب طردي بين الأوزان الجزيئية العالية قدرتها على التمنيع) بينما المستضدات ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة أقل من 10 كيلودالتون لا يتوقع لها أن تكون ممنعات جيدة ولا بد من ارتباطها مع مواد حاملة Carrier Particles فمثلاً:-

- الهيموسيانين Hemocyanin وزنه الجزيئي 670 كيلودالتون وهو ممنع ممتاز.
- الألبومين Albumin وزنه الجزيئي 40 كيلودالتون وهو ممنع جيد.
- إنزيم الليزوزيم Lysosyme وزنه الجزيئي 15 كيلودالتون وهو ممنع ضعيف.
- لكن هناك بعض المواد الكيميائية ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة تعطي قدرة مستضدية قوية عكس ما سبق مثال **الأسبرين والبنسلين والسلفا** وهي مواد ذات أوزان جزيئية منخفضة ولكن ذات قدرة

مستضدية قوية ويعود السبب في ذلك إلى أن هذه المواد تكون مركبات باتحادها مع بروتينات الأنسجة داخل الجسم مما يعطيها خاصية مستضدية قوية.

3- التركيب الكيميائي للمستضدات Chemical Composition

المركبات المعقدة لها قدرة مستضدية أكبر من المواد البسيطة وذلك لتعدد المحددات المستضدية (Epitope or Antigenic Determinant). فالمستضدات ذات البنية البسيطة أقل قدرة على التمنيع من المستضدات ذات البنية المعقدة . فصفة الاستمناع Immunogenicity تتطلب درجة معينة من التعقيد الكيميائي فمثلاً الأحماض الأمينية البسيطة المتجانسة أقل تمنيعاً من المركبة غير المتجانسة.

الطبيعة الكيميائية للمستضدات:-

- البروتينات هي عادة **مستمنعات Immunogens ممتازة**.
- السكريات المتعددة Polysaccharides النقية أو السكريات الدهني LipoPolysaccharides هي كذلك **مستمنعات جيدة**.
- الاحماض النووية Nucleic Acids **عادة مستمنعات ضعيفة Poorly Immunogenic** عندما تكون بشكل منفرد إلا إذا ارتبطت مع جزيئات بروتينية أو سكريات متعددة.
- الدهون Lipids غالباً ليس لها صفة الاستمناع **non-immunogenic** أو تعتبر مستضدات ضعيفة. قد تكون نواشب haptens يمكن لبعض glycolipids والدهون المفسفرة phospholipids تحفيز الخلايا التائية وإنتاج استجابة مناعية خلوية cell-mediated immune response.

* تكون المستضدات الموجودة على سطح الخلايا من خليط لمجاميع كيميائية المختلفة.

4- الشكل الفيزيائي للمستضد Physical form

الأشكال الحبيبية particulate antigens أكثر استمناعاً من الأشكال المذابة soluble والمستضدات متغيرة الطبيعة أفضل من المستضدات البدائية.

5- القدرة على التبلعم أو التحلل Degradability

المستضدات التي يتم بلعمتها بسهولة تكون بشكل عام أكثر قدرة على الاستمناع، هذا لأنه بالنسبة لمعظم المستضدات التي تستطيع أن تولد استجابة مناعية أن يكون المستضد قابل للتبلعم لكي يتم معالجته وتقديمه إلى الخلايا التائية المساعدة بواسطة الخلايا المقدمة للمستضدات Antigen presenting cells (APC).

ب- عوامل خاصة بالنظام البايولوجي Biological System

1- العوامل الوراثية Genetic Factors

بعض المواد تكون مستمنعة immunogenic في نوع species ولكنها ليست كذلك في نوع آخر(اي بعضها يكون مستمنع قادر على تحفيز استجابة مناعية في فرد دون أخر). قد تفتقر الأنواع أو الأفراد إلى الجينات التي تشفر لمستقبلات المستضد على الخلايا البائية والخلايا التائية أو قد تكون قد غيرت الجينات أو قد لا يكون لديهم الجينات

المناسبة للخلايا المقدمة للمستضدات Antigen Presenting Cell (APC) لتقديم المستضد إلى الخلايا التائية المساعدة.

2- العمر Age

يمكن أن يؤثر العمر أيضًا على القدرة على تحفيز استجابة مناعية، عادةً ما يكون لدى الصغار وكبار السن قدرة متناقصة على تكوين استجابة مناعية استجابةً لمُستَمنع.

ج- عوامل أدارة وأعطاء المستضد Administration

1- الجرعة The dose

تؤثر جرعة المستضد في إحداث رد الفعل المناعي، وهناك جرعات منخفضة وأخرى مرتفعة يتعلق ذلك بطبيعة المستضد ولا يوجد جرعة مفضلة لكافة المستضدات.

2- طريقة دخول المستضد للجسم Method of Administration

عادة **الحقن تحت الجلد** أفضل من الطريق الوريدي أو الطريق الهضمي ويتعلق ذلك أيضاً بطبيعة المستضد.

ولكي تكون المادة ممنعة يجب أن تدخل الجسم عن طريق الحقن أي عن طريق الوريد Interavenous أو عن طريق العضل Interamuscular أو الجلد Interacutaneous أو تحت الجلد Subcutaneous. أما إذا أدخلت عن طريق المريء أو الأمعاء فهي تتعرض لعمليات الهضم بالعصارات الهاضمة والخمائر. كما أن طريقة دخول الممنع للجسم قد تؤثر في كمية الأضداد المتكونة ومدة بقائها في الجسم وأن الاستجابة المناعية تكون أفضل عند إدخال الممنع بالحقن تحت الجلد منه عن طريق الوريد أوعن طريق العضل والسبب يعود لأن الممنع إذا دخل إلى الدورة الدموية مباشرة فإن الخلايا البلعمية الكبيرة وعوامل المتمم تقضي عليه مباشرة قبل أن يستثير استجابة مناعية.

3- المساعدات Adjuvants

هي مواد تحسن استمناع الجزيئات دون تغيير تركيبها الكيميائي، أي تعزز الاستجابة المناعية للمُمَنع وهي غير مرتبطة كيميائياً بالممنع ويمكن أن تعمل بأن تحث بشكل غير نوعي الخلايا ذات الارتكاس المناعي أو بأن تطلق الممنع ببطء . تحتوي بعض اللقاحات البشرية على مساعدات كهيدروكسيد الألمنيوم أو الليبيدات (الدهون).

أنماط المستضدات

اولاً: المستضدات غير المرتبطة بالخلايا التائية T-independent Antigens

وهي المستضدات التي تستطيع تحفيز الخلايا البائية B cells مباشرة لإنتاج الأضداد دون مساعدة الخلايا التائية T Cells، **تعتبر السكريات المتعددة Polysaccharides عادة مستضدات من هذا النوع** ويكون رد الفعل المناعي تجاهها مختلف.

خواص المستضدات غير المرتبطة بالتائيات Properties of T-independent antigens

أ- **البنية البوليميرية Polymeric structure**: أي أن المستضد يتميز بوجود مكررات لنفس المحددات المستضدة كما في الشكل (1- 6)

الشكل (1- 6) البنية البوليميرية المستضد

ب- **تنشيط متعدد النسائل للبائيات Polyclonal activation of B cells**

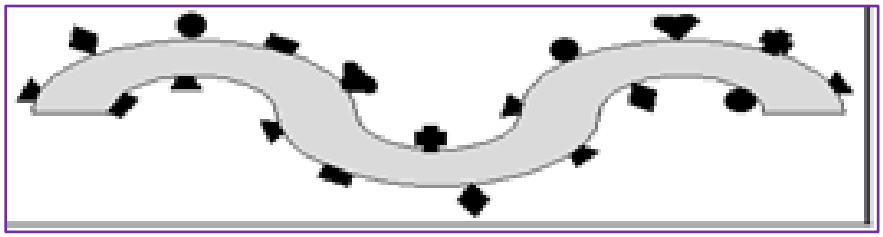
هذه المستضدات تستطيع تحفيز نسائل من البائيات **B cells** بشكل نوعي ضد مستضد آخر (مناعة تصالبية) وبحسب هذه الخاصية يمكن تقسيم المستضدات غير المرتبطة بالتائيات T Cells إلى النمط I (Type 1) الذي يستطيع تحفيز البائيات ضد مستضد آخر والنمط II (Type 2) الذي لا يملك هذه الخاصية ويحفز البائيات تجاهه فقط.

ج- **المقاومة للتحلل والتغير Resistance to degradation**

عادة تكون هذه المستضدات مقاومة للتحلل ولعوامل التغير وتبقى لفترات طويلة وتستمر بتحفيز الجهاز المناعي.

ثانياً: المستضدات المرتبطة بالتائيات T-dependent Antigens .

وهي المستضدات التي لا تستطيع تحفيز إنتاج أضداداً دون مساعدالخلايا التائية المساعدة T helper Cells **البروتينات عادة هي مستضدات مرتبطة بالتائيات** وتتميز باحتوائها على نسخ قليلة من المحددات المستضدية . كما في الشكل (2- 6).



الشكل (2- 6) المستضد T-dependent Antigen

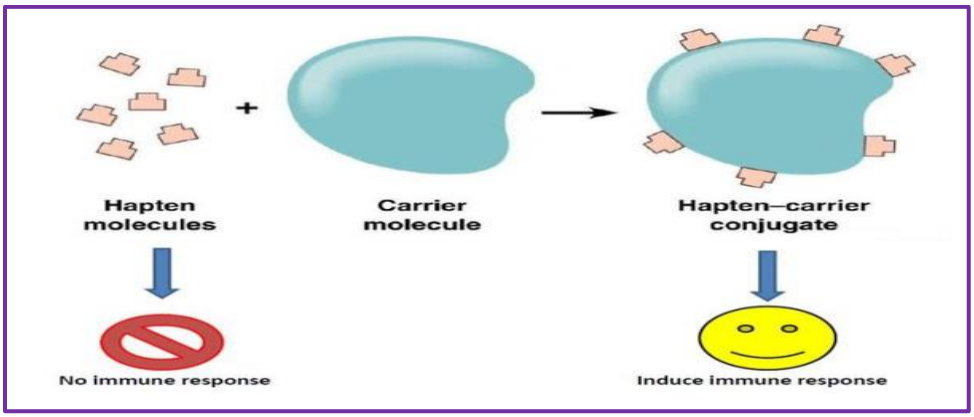
النواشب Haptens

وهي جزيئات صغيرة غير ممنعة non-immunogenic بذاتها (أي لا يستطيع الجسم أن يكون أضداد اً نوعية لها) ولكنها تتفاعل مع الضد النوعي إذا اقترنت مع جزء آخر أكبر منها (Haptens هي جزيئات صغيرة لا يمكنها أبدًا تحفيز استجابة مناعية عندما يتم إعطاؤها من تلقاء نفسها ولكنها يمكن أن تقترن بجزيئة ناقلة carrier molecule)، وعندئذٍ يستطيع الجسم أن يتعرف عليها ويكون لها الضد النوعي. وتستطيع النواشب أن ترتبط مع الأضداد التي تكونت مسبقاً لها.

** يمتلك Haptens الخاصية المستضدية Antigenicity ولكن ليس خاصية الاستمناع Immunogenicity .

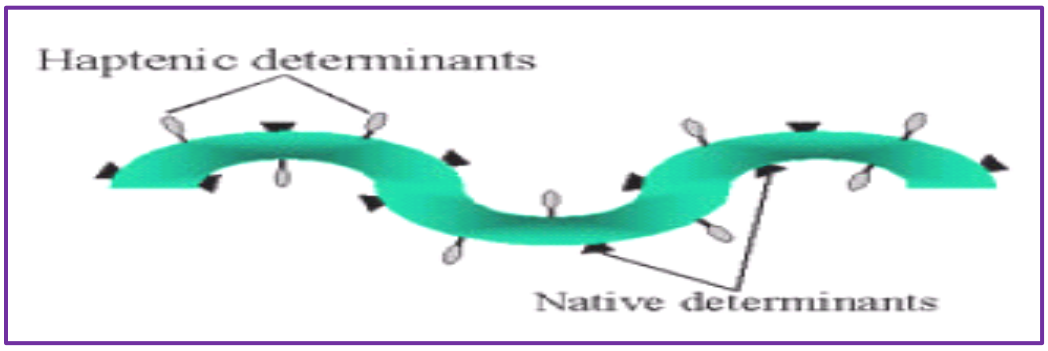
حاملات النواشب Haptens carrier conjugates

حاملات النواشب هي جزيئات ممنعة immunogenic molecules ترتبط بها النواشب لإحداث رد فعل مناعي كما في الشكل (3- 6).



الشكل (3- 6) تحفيز استجابة مناعية نتيجة Haptens carrier conjugates

بنية هذه الحوامل فتتصف بوجود محددات مستضدية أولية Native determinants للحامل ومحددات مستضدية جديدة مرتبطة بالنواشب Haptenic determinants. فالمحددات المستضدية الجديدة نشأت من ارتباط النواشب بالحامل وتكون هذه المستضدات إما مرتبطة أو غير مرتبطة بالتائيات كما في الشكل (4- 6).



الشكل (4- 6) المحددات مستضدية حاملات النواشب على المستضد.

المحددات المستضدية Antigenic Determinants or Epitopes

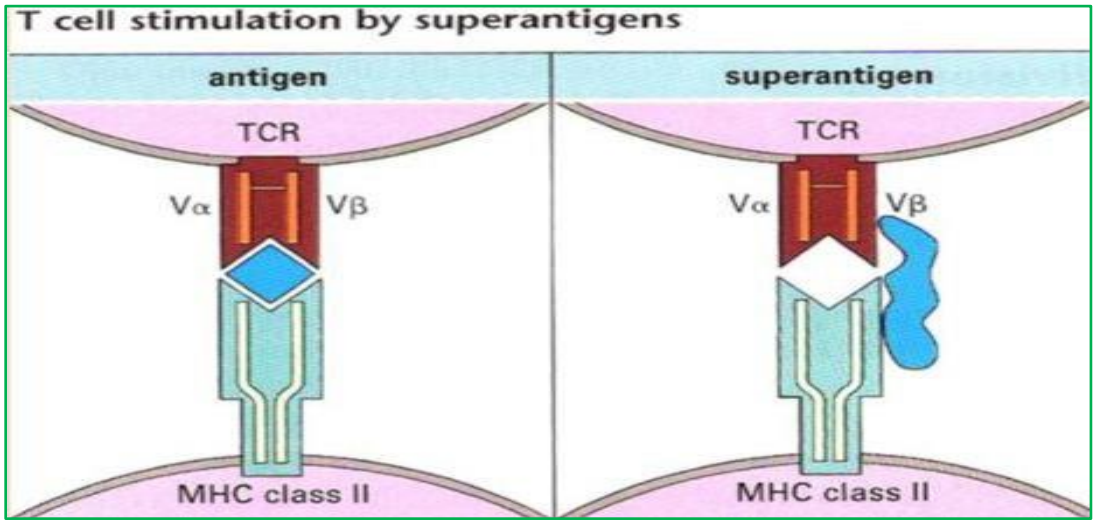
هي عبارة عن جزء صغير خاص ومحدد من المستضد والذي يتكون عادة من (4-6) الاحماض أمينية أو مجاميع سكرية يحدد التفاعل المناعي، **أي هو موقع ارتباط المستضد Ag مع الضد Ab الخاص به بشكل نوعي**، وقد يوجد على سطح المستضد عدد من المحددات المستضدية كل واحد منها يكون في الجسم ضده الخاص، فالمستضد له عدة جوانب مختلفة للارتباط مع الضد أما جوانب الضد فهي متشابهة أو متماثلة.

المستضدات الفائقة Superantigens

عندما يتعرف الجهاز المناعي على مستضد عادي مرتبط بالتائيات فإن عدد قليل من التائيات يتعرف عليه وتتنشط الاستجابة المناعية على شكل استجابة وحيدة النسيلةmonoclonal T-cell، ولكن هناك مستضدات تنشط قسما كبيراً من التائيات بشكل متعدد النسيلة polyclonal T-cell، وتدعى هذه المستضدات بالمستضدات الفائقة الشكل.

وكمثال على المستضدات الفائقة السموم المعوية Staphylococcal enterotoxins التي تسبب التسمم الغذائي وسموم الصدمة السمية Staphylococcal toxic shock toxin تسبب متلازمة الصدمة السمية toxic shock syndrome وكذلك سموم العنقوديات Staphylococcal exfoliating toxins المسببة للأعراض الجلدية والسموم المولدة للحرارة Streptococcal pyrogenic exotoxins والمسببة للصدمة الحرارية (ارتفاع الحرارة المفاجئ) وهي أكثر المستضدات الفائقة دراسة عند الجراثيم وترتبط بالفيروسات والأحياء الدقيقة الأخرى، أما الأمراض المرتبطة أو الناتجة عن المستضدات الفائقة فتنتج عن فرط في تنشيط الجهاز المناعي مما يؤثر في إفراز التائيات المنشطة للسيتوكينات بشكل غير منتظم.

المستضدات الفائقة هي مستضدات يمكنها تحفيز الخلايا التائية المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير الصنف الثاني Major Histocompatibility Complex class II (MHC class II) الموجودة على الخلايا المقدمة للمستضدات. يتم التعرف على المستضدات التقليدية بواسطة الخلية التائية داخل أخدود ارتباط المستضد Antigen-Binding cleft معقد التوافق النسيجي MHC class II. تختلف المستضدات الفائقة عن المستضدات التقليدية ترتبط بدرجة عالية من التقارب مع جزيئات معقد التوافق النسيجي MHC class II خارج أخدود ربط المستضد في غياب معالجة المستضد كما في الشكل (5- 6). يحفز المعقد MHC class II+ Superantigenالموجود على سطح الخلايا المقدمة للمستضدات تكاثر الخلايا التائية.



الشكل (5- 6) يوضح الاختلاف بين طريقة أرتباط Ag مع MHC class II، وأرتباط Superantigen مع MHC class II .