

## المستقبلات على سطح الخلايا الليمفاوية

أثناء تمايز الخلايا اللمفاوية وخاصة اللمفاوية التائية والبائية يتكون على سطوحها بعض المجموعات الكيميائية التي يمكن بواسطتها تمييز الخلايا عن بعضها، لذلك تعتبر هذه المجموعات الكيميائية لهذه الخلايا إضافة لما لها من دور هام جداً في تقسيم هذه الخلايا إلى مجموعات ذات وظائف خاصة ومميزة وهذه المستقبلات هي:-

➤ مجموعات عناقيد التمايز (CD) Clusters of differentiation

➤ معقدات التوافق النسيجي الكبير (MHC) Major Histocompatibility Complex

## عناقيد التمايز (CD) Cluster of Differentiation

تنشأ الخلايا اللمفاوية سواء اللمفاوية التائية أو البائية من خلية جذعية Stem cell وتمر بمراحل تطورية متعددة لتصل إلى الخلية البالغة Mature cell التي تقوم بوظائفها بشكل كامل. المراحل التطورية للخلايا التائية تتم في الغدة الصعترية Thymus Gland أما بالنسبة للخلايا البائية فتتم في نخاع العظام. تظهر على سطح الخلايا أثناء تطورها بعض المجاميع الكيميائية وأهمها مجموعة البروتينات السكرية على شكل تجمعات عنقودية Clusters أطلق عليها **عناقيد التمايز CD**.

واستطاع الباحثون معرفة التركيب الكيميائي لهذه العناقيد، ووجد منها أنواع مختلفة أعطيت أرقاماً منها CD2 و CD3 و CD4 و CD8 تعمل في الغالب كمستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية وأول هذه المجموعات اكتشافاً هو CD2 بسبب جذبه لكريات الخروف الحمراء إلى الخلايا اللمفاوية للإنسان مما يؤدي إلى ارتصاص Agglutination خلايا دم الخروف على بعض الخلايا اللمفاوية على شكل زهير (Rosette) ووجد أن الخلايا التي ترتص عليها هي الخلايا التائية ولا ترتص خلايا أخرى، أي لا ترتص مع الخلايا اللمفاوية البائية ويعود السبب في ذلك لوجود مستقبلات على هذه الخلايا أطلق عليها اسم مستقبلات الخلايا الحمراء للخروف Receptor of sheep RBCs SRBC (مجموعة كبيرة من البروتينات السكرية وأطلق عليها عناقيد التمايز CD وأعطيت الرقم CD2. ثم توالى اكتشاف وتمييز المجموعات الأخرى من مجاميع عناقيد التمايز CD وأهمها:

➤ CD2 وهي مكونة ضمن المستقبل للخلية T (تستعمل للكشف عنها بعمل الزهيرات خلايا الخروف).

➤ CD3 وهي مكونة ضمن المستقبل المستضدية العامة للخلايا T-T-Cell antigen receptor

➤ CD4 تعمل كمستقبل لمعقدات التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني (MHC II).

➤ CD8 تعمل كمستقبل لمعقدات التوافق النسيجي الكبير من الصف الأول (MHC I).

➤ CD28 تعمل كمستقبل للبروتين B7 الذي يعمل كإشارة التنبيه لتنشيط البائيات العارضة للمستضدات.

تقسم الخلايا التائية حسب مجموعة المستقبلات المسماة عناقيد التمايز CD إلى مجموعتين:-

1- الخلايا التائية المساعدة T-helper و يوجد على سطحها CD2 و CD3 و CD4.

2- الخلايا التائية السامة للخلايا (Tc) Cytotoxic و عليها المستقبلات CD2 و CD3 و CD8.

أما الخلايا البائية فتملك على سطحها بعد تمايزها في نقي العظام مستقبلات من CD19 و CD20 و CD21 إضافة إلى المستقبل الخاص لـ IgM . بجانب ذلك تملك أيضاً مستقبلات أخرى لعناصر المتممة C1 ، C3b ، C4b .

تم تمييز أكثر من 300 من عناقيد التمايز، وتكون ذات أهمية بايولوجية وتشخيصية. يمكن استخدامها وجودها على سطح الخلية لتحديد هوية الخلية. على سبيل المثال ، ثبت أن جزيء CD4 هو مستقبل سطح الخلية لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) Human Immunodeficiency Virus ، و CD34 هو مؤشر على سطح الخلية للخلايا الجذعية.

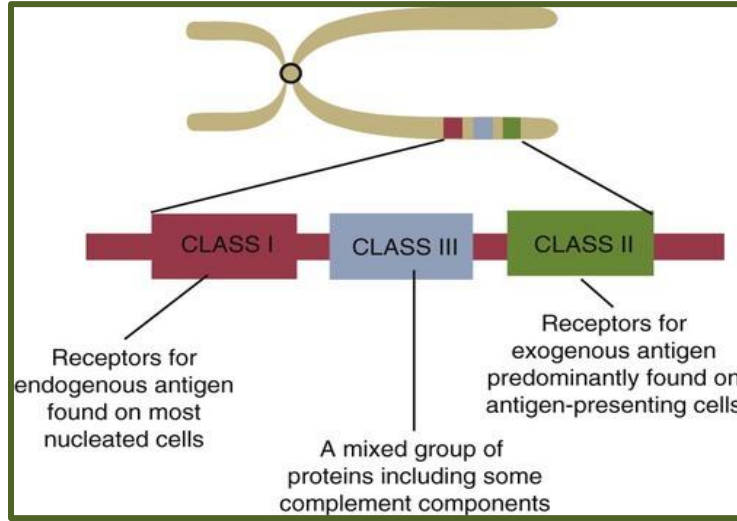
## 2- معقدات التوافق النسيجي الكبير (MHC) Major Histocompatibility Complex

يوجد على سطح خلايا أي إنسان مجموعة من المستضدات التي تميز هذا الإنسان عن غيره، حيث تختلف عن أعضاء النوع نفسه، ويطلق على هذه المستضدات اسم معقدات التوافق النسيجي الكبير (MHC) التي تسمى مستضدات الكريات البيضاء الإنسانية (HLA) Human Leukocytes Antigen. معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) عبارة عن مجموعة من الجينات الموجودة على الكروموسوم 6 في البشر والكروموسوم 17 في الفئران.

تستخدمه في عملية ربط الخلية المقدمة للمعقد معها وبالتالي التعرف على ما يحمله المعقد من الببتيدات. ولمعقدات التوافق النسيجي أهمية قصوى في العملية المناعية فالتعرف على المستضدات بواسطة اللمفاويات التائية ممكن فقط بوجود MHC.

تحتوي جميع الخلايا البشرية تقريباً على جزيئات HLA على أغشية البلازما الخاصة بها. يمكن تقسيم جزيئات HLA إلى ثلاث فئات:

- \* جزيئات الصنف الأول (MHC I) Major Histocompatibility Complex class I molecules توجد في جميع أنواع خلايا الجسم ذات النواة.
- \* جزيئات الصنف الثاني (MHC II) Major Histocompatibility Complex class II molecules تظهر فقط على الخلايا التي يمكنها معالجة المواد غير الذاتية وتقديم المستضدات للخلايا الأخرى (الخلايا المقدمة للمستضدات macrophages, dendritic cells, B cells).
- \* والجزيئات من الصنف الثالث (MHC III) Major Histocompatibility Complex class III molecules تشمل بروتينات مختلفة لها وظائف مناعية منها بروتينات المتمم C2, C4 من المسار الكلاسيكي properdin و عامل B factor للمسار البديل للمتمم والعديد من السايبتوكينات.

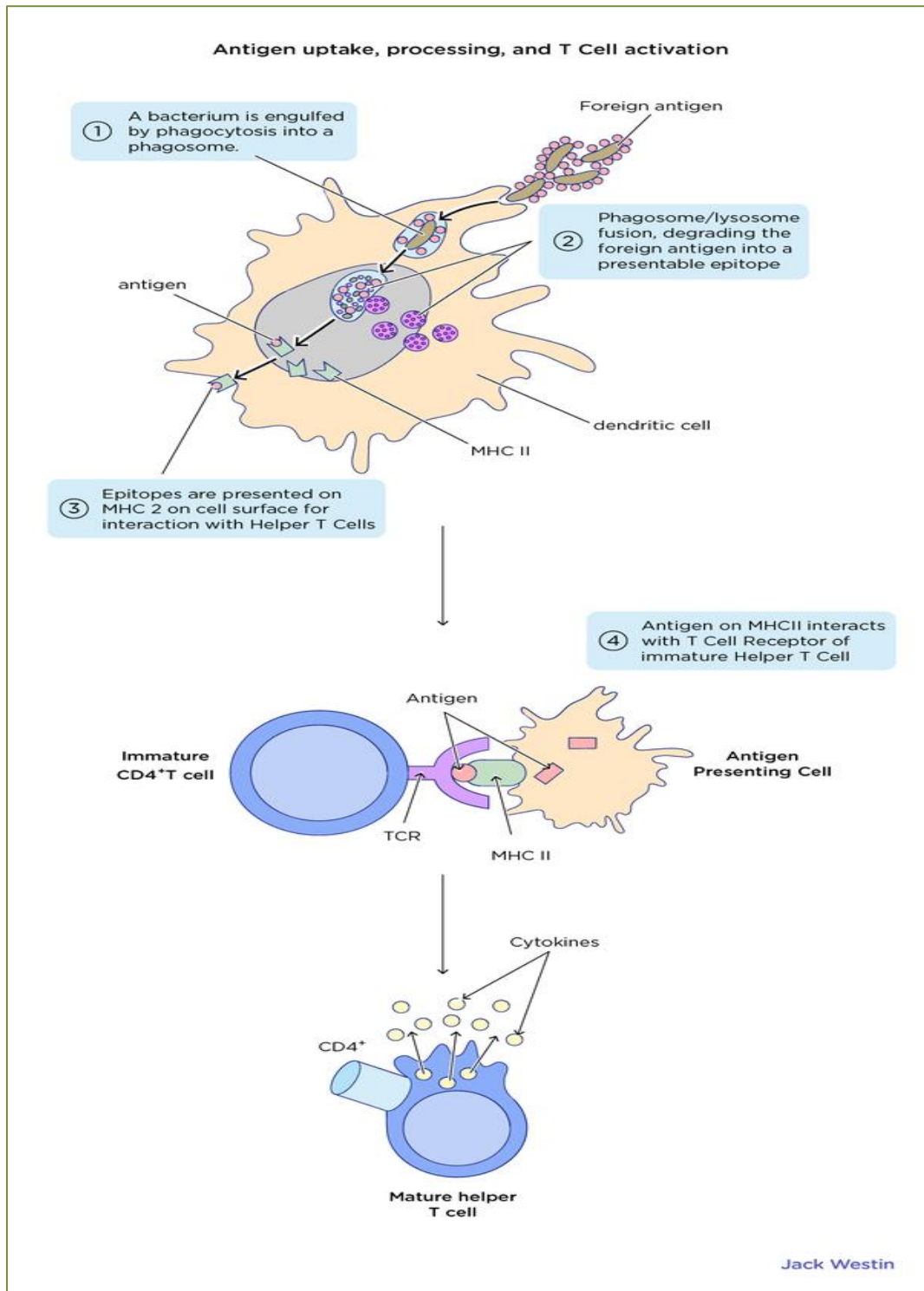


فئات معقدات التوافق النسيجي الكبير MHC

### الخلايا المقدمة للمستضدات (APC) Antigen cells presenting

الخلايا المقدمة للمستضدات هي الخلايا التي تقدم المُسْتَضِدَّ الغريب على شكل مركبات مرتبطة مع مركبات التوافق النسيجي الكبير MHC على السطح لتتعرف الخلية للمفاوية التائية على هذه المركبات المعقدة باستخدام مستقبلات الخلايا التائية الموجودة على سطحها (T- cell receptors)، وهي الخلايا المؤثرة الرئيسية في الجهاز المناعي. الأنواع الثلاثة الرئيسية للخلايا المقدمة للمستضد هي **الضامة Macrophage والخلايا الشجرية Dendritic cells**، **والخلايا البائية B cells** التي تعبر عن جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير الصنف الثانية Major Histocompatibility Complex II (MHC II)، على الرغم من ذلك يمكن أن تعمل خلايا أخرى كخلايا تقديم المستضد في بعض الحالات (على سبيل المثال ، الخلايا الظهارية الزعرية). ويمكن أيضاً اعتبار **الخلايا الشجرية الجريبية (Follicular dendritic cells)** نوعاً من الخلايا **APC الاحترافية** من المحتمل ليست مشتقة من نخاع العظم ولكن من خلايا شبكية الورم العضلي في مناطق الخلايا البائية للأنسجة للمفاوية وهي خلايا APC متخصصة لتحفيز خلايا الذاكرة للخلايا البائية B cells.

\*\*\*عملية تقديم المستضدات غالباً ما تتضمن عملية التعرف على الممرض ومن ثم عملية البلعمة للممرض او مكوناته ومن ثم معاملة المستضد وعرضه للخلايا التائية. **قدرة الجهاز المناعي التكيفي على محاربة العوامل الممرضة والقضاء على الإصابة تعتمد على عملية تقديم المستضد. مع ملاحظة أن مستقبلات الخلايا التائية لا تتعرف على المستضدات (ببتيدات) الا في حالة ارتباطها بمستضدات التوافق النسيجي على خلايا APC.** عدة انواع من الخلايا التائية يمكن ان تنشط بواسطة APC. وكل نوع من الخلايا التائية يتعامل مع عوامل ممرضة مختلفة سواء كان الممرض بكتيري او فيروس او سم . يعتمد نوع الخلية التائية على نوع الببتيد المرتبط بـ MHC complex. جزيئات MHC I تقدم المستضد للخلايا التائية السامة مما يؤدي الي قتل الخلايا الهدف (الخلايا التي تحمل المستضدات على سطحها ضمن MHC I) والتي اما تكون مصابة بالفيروس او بكتريا داخل خلوية intracytoplasmic bacterium، بينما MHC II تقدم المستضد للخلايا التائية المساعدة كما موضح في الشكل التالي.



عملية تقديم المستضد وتنشيط الخلايا التائية

بمجرد تحديد الاستجابة ، تنتج الخلايا البائية أجسامًا مضادة محددة، وكذلك يمكن إطلاق الخلايا الليمفاوية الفعالة بما في ذلك الخلايا التائية السامة cytotoxic T cells والعودة إلى مواقع العدوى. هنا ، يمكن الآن تقديم المستضدات مثل المستضدات الفيروسية المعبر عنها على أنسجة مختلفة في سياق جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الصنف الأول MHC I ، أو على جزيئات الصنف الثاني MHC II إلى الخلايا الليمفاوية المساعدة ، مما يجعل هذه الخلايا المقدمة تعمل كأهداف للتدخل من قبل الخلايا التائية السامة cytotoxic T cells أو إنتاج الساييتوكينات لتحفيز الاستجابة من قبل الخلايا المناعية.

أن الخلايا الشجرية كانت قادرة فقط على التأثير بشكل غير مباشر على استجابات الخلايا البائية عن طريق تحفيز الخلايا التائية المساعدة. تشكل الخلايا الشجرية DC تأثير على الخلايا إذ يمكن للإشارات منها أن تحفز تكاثر الخلايا البائية. ومن المثير للاهتمام أن DC قد تحتفظ أيضًا بمستضد أصلي لفترات طويلة من الوقت مما يجعله متاحًا للتعرف عليه بواسطة الخلايا البائية. نظرًا لأن التنشيط الأولي لكل من الخلايا التائية والبائية يحدث في "مناطق الخلايا التائية" للأنسجة اللمفاوية الثانوية، يمكن للخلايا الشجرية اختيار الخلايا البائية الخاصة بالمستضد بطريقة مماثلة لاختيار الخلايا التائية. من خلال القيام بذلك ، مجموعتين من الخلايا الليمفاوية الخاصة بالمستضد في تفاعل ثلاثي الاتجاهات T-B-DC في تعزيز استجابة الخلية B النامية بشكل مباشر وغير مباشر.

### آليات التقديم Mechanisms of Presentation

غالبًا ما تكون المستضدات الموجودة على سطح APC في شكل ببتيدات مشتقة من مستضدات البروتين المتحللة والمرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي؛ هذا المركب المتكون من الببتيد - معقد التوافق النسيجي الكبير يرتبط مع المستقبلات على الخلايا التائية. إذا نشأت مستضدات من داخل الخلايا (مستضدات داخلية المنشأ) Endogenous Pathway of MHC Loading ، نتيجة للعدوى الفيروسية على سبيل المثال ، فإنها تميل إلى الظهور في سياق جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الأولى MHC I التي يتم التعبير عنها على سطح معظم الخلايا التي تحتوي النواة (يتم التعبير عن مستضدات الصنف الأول في جميع الخلايا والصفائح الدموية ذات النواة باستثناء تلك الموجودة في الجهاز العصبي المركزي). تحفز المستضدات المعبر عنها بهذا الشكل مجموعة فرعية من الخلايا التائية وهي خلايا CD8 التي يمكن أن تتمايز وتصبح الخلايا الليمفاوية التائية القاتلة أو السامة للخلايا. يمكن تقديم المستضدات الخارجية Exogenous Pathway of MHC التي تكتسبها الخلايا من البيئة خارج الخلية في سياق مستضدات الصنف الثاني MHC II من معقد التوافق النسيجي الكبير)، وتحفز هذه المستضدات الخلايا التائية المساعدة (خلايا CD4) ، والتي يمكن أن تتعاون مع الخلايا الليمفاوية B التي تحفز إنتاج الأجسام المضادة ، وتنشط الخلايا الضامة ، أو تساعد في تطوير خلايا CD8 T.

هناك تقارير رائعة تفيد بأن الخلايا الشجرية يمكنها تنشيط الخلايا الليمفاوية التائية السامة للخلايا (CTL) CD8 مباشرة في غياب "المساعدة" التي توفرها خلايا CD4 ، ولكن في معظم الحالات من المحتمل أن تتفاعل الخلايا الشجرية مع كل من خلايا التائية CD4 و CD8 T (والتي ربما تحدث معًا) داخل مجموعات الخلايا.

بالإضافة إلى تقديم المستضدات عبر جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير الكلاسيكية ، فإن بعض الخلايا العارضة للمستضد تعبر أيضًا عن جزيئات مرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير ويشار إليها بجزيئات معقد التوافق

النسجي الكبير "غير الكلاسيكية" مثل CD1. قد تكون هذه الجزيئات مهمة في تقديم المستضدات غير الببتيدية المشتقة من البكتيريا مثل الدهون. يمكن لـ APCs أيضاً تقديم الدهون الغريبة والذاتية إلى الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية NK باستخدام عائلة البروتينات (عناقيد التمايز) Clusters of differentiation CD1، والتي تشبه هيكلياً عائلة MHC من الفئة الأولى (MHC I)

**التقديم (العرض) المتقاطع Cross-presentation** للمستضد هو قدرة بعض الخلايا المحترفة التي تقدم المستضد (الخلايا الشجرية DC في الغالب) على تناول ومعالجة وتقديم المستضدات خارج الخلية مع جزيئات معقد التوافق النسجي الكبير من الدرجة الأولى (MHC I) إلى خلايا CD8 T (الخلايا التائية السامة للخلايا). يصف التوليف المتقاطع، نتيجة هذه العملية، تحفيز خلايا CD8 + T السامة للخلايا إلى خلايا CD8 + T السامة للخلايا المنشطة. هذه العملية ضرورية للمناعة ضد معظم الأورام. وضد الفيروسات التي تصيب الخلايا الشجرية وتخرب عرضها لمستضدات الفيروس. التقديم المتقاطع مطلوب أيضاً لتحريض المناعة السامة للخلايا عن طريق التطعيم بمضادات البروتين على سبيل المثال لقاح الورم.

يعتبر العرض المتقاطع ذا أهمية خاصة لأنه يسمح بعرض المستضدات الخارجية والتي يتم تقديمها عادةً بواسطة MHC II على سطح الخلايا الشجرية، ليتم تقديمها أيضاً من خلال MHC I. عادةً ما يستخدم مسار MHC I لتقديم المستضدات الذاتية التي أصابت خلية معينة. ومع ذلك، فإن خلايا التقديم المتقاطعة قادرة على استخدام مسار MHC I لكي تظل غير مصابة، مع استمرار تحفيز استجابة مناعية تكيفية لخلايا CD8 + T السامة للخلايا المنشطة ضد خلايا الأنسجة الطرفية المصابة.

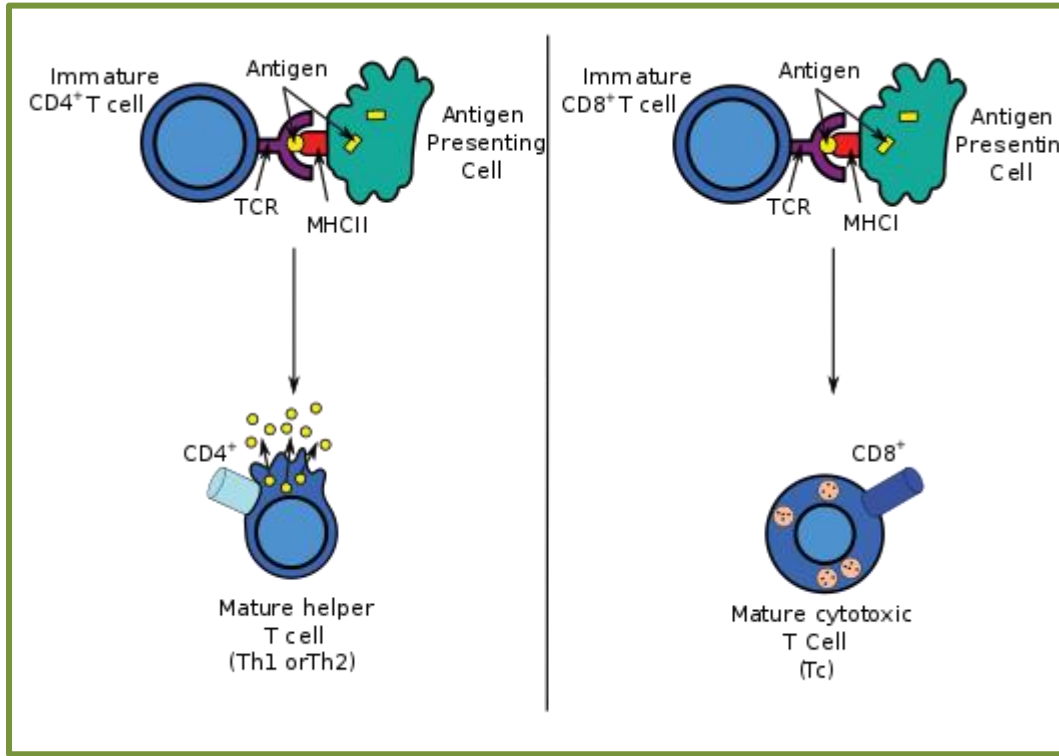
تشتمل الخلايا المقدمة للمستضدات على :-

الخلايا العارضة للمستضد في الاستجابات الأولية في الخلايا الليمفاوية وتتلقى إشارات من منتجات تنشيط الخلايا الليمفاوية. تؤدي هذه التفاعلات إلى توسع في كل من الذاكرة والكفاءة للخلايا T و B بالإضافة إلى عرض المستضد بواسطة الخلايا المتخصصة ويمكن لمعظم الأنسجة تطوير عناصر التعرف لتركيز الخلايا الليمفاوية المنشطة، والتي يمكن أن تؤدي إلى إزالة الخلايا الحاملة للمستضد.

- 1- الخلايا البائية: تعبر الخلايا البائية المستقرة بشكل أساسي عن مستويات عالية على سطح الخلايا من معقدات التوافق النسجي الكبير من الفئة الثانية Major Histocompatibility Complex II (MHC II) ولكنها لا تبدو قادرة على تحفيز استجابات الخلايا التائية الأولية. الخلايا البائية المنشطة هي أكثر فعالية في الخلايا البائية المضادة للفيروسات، حيث تعمل الأجسام المضادة الموجودة على الخلايا البائية في شكل كلوبولين مناعي IgG على سطح الخلية كمستقبلات محددة للمستضد. الخلايا البائية قادرة على العمل كـ APC في المراحل الأولى من الاستجابة المناعية. الخلايا البائية تقدم للمستضد لـ Th2 التي تنتج سايٲوكينات IL4,5,10 وتنشط الخلايا البائية وتمايزها وانقسامها وبالتالي تفعيل المناعة الخلوية وتنشيط المناعة الخلوية.
- 2- الخلايا البلعمية الكبيرة Macrophage ووحيدات النواة Monocytes وبعض خلايا الجهاز البطني مثل خلايا Kupffer cells في الكبد وخلايا الدبق الصغير Microglia cells في الجهاز العصبي.

3- الخلايا الشجرية Dendritic cells: تبتلع الخلايا الشجرية الموجودة في الجلد والأنسجة الأخرى المستضدات وتنقل المستضدات إلى الغدد الليمفاوية والطحال لاحتوائها على الكثير من الخلايا الليمفاوية.

\*\* تستطيع هذه الخلايا أن تحيد وتبلعم وتطهي الجسم الغريب في داخلها ثم تقدمه أو تقدم أجزاء منه على سطحها.



تقديم المستضدات الفايروسية بواسطة (MHC-I) للخلايا التائية السامة مما ينتج قتل الخلية المصابة و تقدم المستضدات البكتيرية بواسطة (MHC- II) للخلايا التائية المساعدة مما يؤدي لاطلاق سايتوكينات.