علم المناعة IMMUNOLOGY

جامعة حماة

كلية طب الأسنان

السنة الثالثة – الفصل الدراسي ١

٢٠١٨ - ٢٠١٩

أ.د. محمد فاضل

محاضرة :9 **03.12.2018**

المعقد الأعظمي للتوافق النسيجي - مركب التوافق النسيجي الرئيسي
Major Histocompatibility Complex

تقوم الخلايا اللمفاوية البائية الجائلة في العضوية بالارتباط إلى المستضدات المختلفة بشكل مباشر ، بينما لا تستطيع الخلايا التائية التعرف على المستضد بشكل مباشر، ولكنها تتعرف بدلاً من ذلك على قطع ببتيدية قصيرة من مستضدات البروتين الممرض ، والتي ترتبط بجزيئات بروتينية تدعى مستضدات التوافق النسيجي أو جزيئات الهلا HLA - Human Leukocyte Antigen ويكون هذا الارتباط على أسطح الخلايا.

تدعى المورثات التي تحمل الترميز الوراثي لاصطناع هذه البروتينات بالمعقد الأعظمي للتوافق النسيجي MHC،

يمثل هذا المعقد ١/١٠٠٠ من مجمل المادة الوراثية عند الإنسان.

تنتقل هذه المورثات من الآباء إلى الأبناء بشكل متكافئ codominant حيث يتم نسخ و ترجمة الشيفرة الوراثية التي تحملها مورثة منقولة من الأب و أخرى من الأم.

معقد مستضد الكريات البيض البشري

- معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) هو مجموعة من بروتينات على سطح الخلية في الفقاريات ضرورية لنظام المناعة المكتسبة للتعرف على الجزيئات الغريبة ، والتي بدورها تحدد التوافق النسجي. ... يسمى MHC البشري أيضا بمعقد مستضد الكريات البيض البشري .(HLA) Human Leukocyte Antigen Complex.
- تؤدي جزئيات الهلا دورا هاما في تنظيم عمل الجهاز المناعي إذ تقوم بإعلام الخلايا اللمفاوية التائية بوجود خطر يهدد سلامة العضوية، سواء كان هذا الخطر متمثلا بعامل ممرض أم بورم، أو حتى ببروتين ذاتي ذي بنية غير طبيعية كما تؤدي الدور الأكبر في ظاهرة رفض الأعضاء المغترسة.

- **مستضدات التوافق النسيجي histocompatibility antigens**
هي مستضدات موجودة على سطح الخلايا المنواة (ماعدا كريات الدم الحمر) ذات طبيعة بروتينية سكرية وهي تختلف من فرد لآخر.
- وتتمثل مهمتها الرئيسية في ربط الببتيدات الغريبة داخل الخلية أو خارجها من وعرضها (وضعها) على سطح الخلية لفحصها من قبل الخلايا التائية .
- هذه المستضدات هي جزء من مركب التوافق النسيجي الرئيسي MHC، والذي يوجد في معظم أنواع الفقاريات والتي لها وظيفة هامة بحيث تتحكم في رفض الأنسجة الغريبة المزروعة اضافة الى وظائف أخرى علاجية ووقائية (تصنيع لقاحات معنمدة على البيتيدات).
- في البشر وجد أن هناك أربع تجمعات جينية في منطقة من الـ DNA على الصبغي السادس و تعرف هذه التجمعات الجينية باسم Human Leukocyte Antigen Complex HLAC (مركب مستضد الكريات البيض البشري).

- **وظيفة مستضدات التوافق النسيجي:** تقوم بدور المرشد للجهاز المناعي للتمييز بين الذات و غيرالذات، حيث تتدخل جزيئاتها في الاستجابات المناعية فتسمح للمفاويات بأن تتعرف على المستضدات الغريبة. إن الجزء ألبروتيني من هذه المستضدات هو الذي يميز كل خلية بأنها غريبة أو بأنها ذاتية (self)
وهكذا تؤدي جزيئات الهلا HLA دوراً هاماً في في تنظيم عمل الجهاز المناعي إذ تقوم بإعلام الخلايا اللمفاوية التائية بوجود أي خطر يهدد سلامة العضوية، سواء كان هذا الخطر متمثلاً بعامل ممرض أو بورم، أو حتى ببروتين ذاتي ذي بنية غير طبيعية
- كما تؤدي الدور الأكبر في ظاهرة رفض الأعضاء المغترسة.
لذلك تعتبر مستضدات التوافق النسيجي HLA ذات أهمية حيوية في عمليات زرع الأنسجة transplantation حيث تقوم بالتمييز بين الذات self وغير الذات non self فإذا ما طعم عضو ما كالجلد مثلا من فرد لآخر فإن الخلايا T cell الجوالة في الدم ستتعرف على هذا الطعم فإذا كان التقارب بين مستضدات التوافق النسيجي MHC للفردين كافيا فإن الفرد المتلقي سيحتمل الزرع.

أصناف مستضدات الكريات البيض البشرية — HLA Classes

- تتواجد على أسطح الخلايا التائية مستقبلات خاصة، شبيهة جدا بالأجسام المضادة IgG لكن الخلايا التائية أكثر انتقائية و تخصصا من الخلايا البائية، إذ أنها لا تتعرف على المستضد ولا ترتبط به إلاعندما " يقدّم " بوساطة واحدة من مجموعة جزيئات سطحية تعرف باسم مركب التوافق النسيجي Major Histocompatibility Complex

- يوجد صنفان من جزيئات الهلا يختلفان قليلا من حيث البنية و الوظيفة و طريق الاصطناع و في التوزع النسيجي:

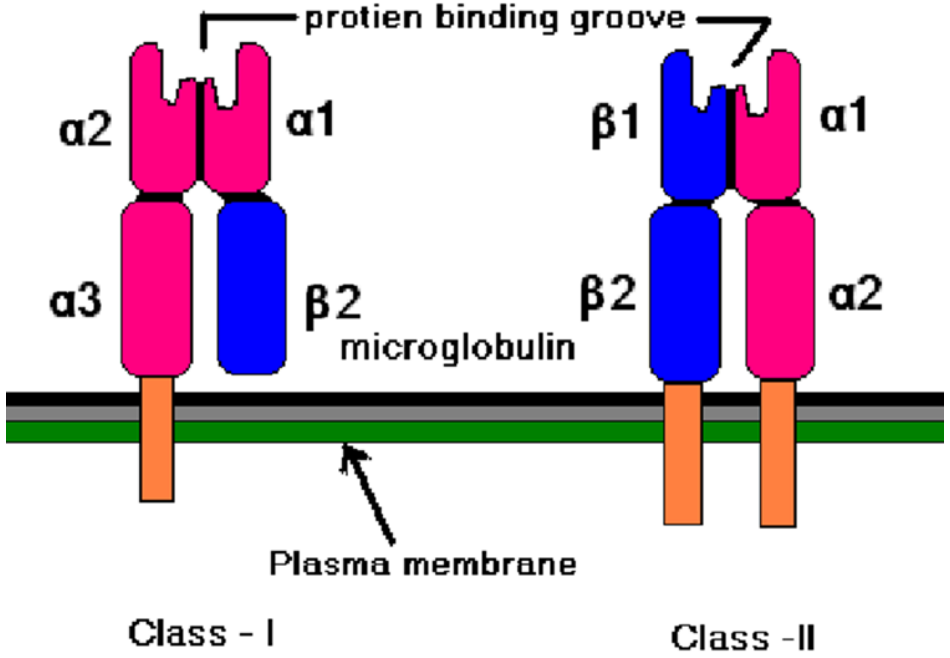
١.- مستضدات التوافق النسيجي HLA- I HLA-class I molecules
٢. - مستضدات التوافق النسيجي HLA- II HLA-class II molecules

إن جزيئات الهلا -١ تقدم ببتيدات ناتجة من هدم بروتينات داخل خلوية (فيروسية او ذاتية المنشأ) إلى الخلايا التائية من النمط CD8 بينما تقوم جزيئات الهلا من الصف الثاني بتقديم ببتيدات خارجية المنشأ (ناشئة من جراثيم ذات نمو خارج خلوي) إلى الخلايا التائية المساعدة من النمط CD4 .

وتضيف بعض المراجع نوعا ثالثا هو عبارة عن بروتينات تضم مكونات المتممة و توجد في المصل أكثر منه على سطح الخلية وهي بخلاف HLA- I، و HLA- II لا تتحكم في الاستجابة المناعية كما أنها لا تعمل كمستضدات إغتراس الأنسجة Transplantation antigen

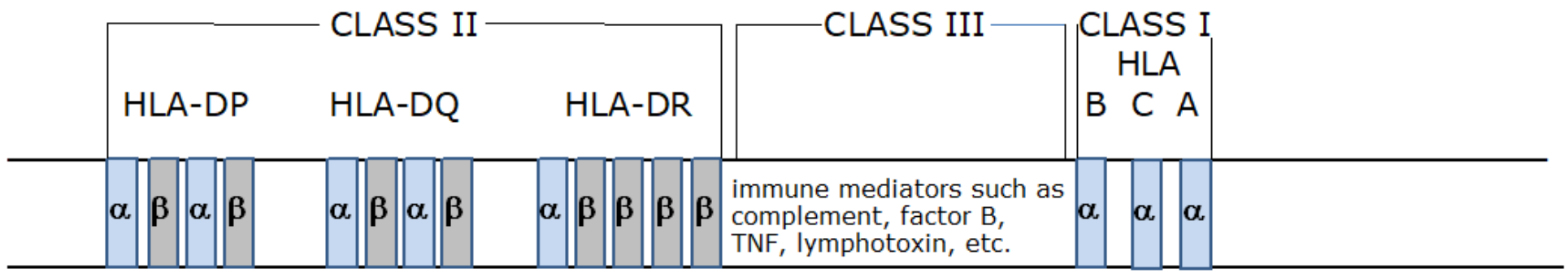
- **مستضدات التوافق النسيجي HLA-I**

يوجد في الإنسان ثلاثة مواقع جينية مستقلة ذات طبيعة سكرية بروتينية تدعى هذه المنطقة بالمواقع A, B, C وتتوضع في بعض أجزاء الصبغي السادس ضمن المركب HLA
تتألف جزيئات الهلا من الصنف الأول HLA-1 من سلسلتين بروتينيتين إحداهما خفيفة وثابتة هي السلسلة بيتا β2 microglobulin (β2 m) وسلسلة ألفا α الثقيلة وهذه تتضمن ثلاثة مجالات واقعة في الجزء خارج الخلوي هي المجالات α1,α2,α3
إضافة إلى جزء يقع داخل الخلية وجزء ضمن الغشاء السيتوبلاسمي.
يشكل المجالان α1,α2 أخدودا groove يدعى موقع تثبيت المستضد
تقوم HLA-1 بتقديم ببتيدات ناتجة من هدم بروتينات فيروسية أو ذاتية المنشأ إلى الخلايا التائية السمية من النمط CD8 وتحرضها على قتل هذه العوامل الغريبة



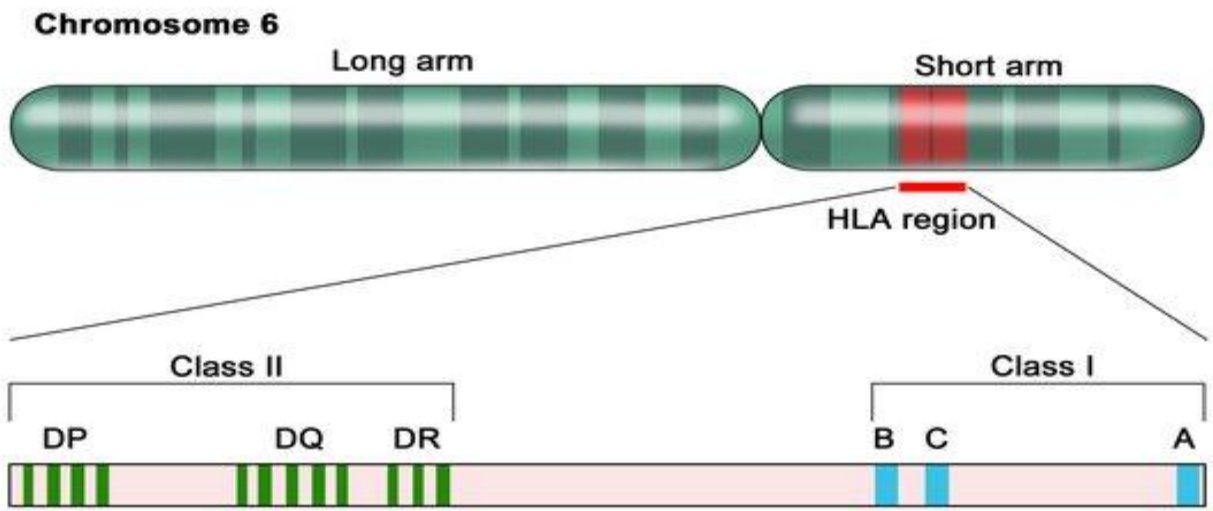
>

Major Histocompatibility Complex Structure



http://prohealthinsight.com

HLA Complex

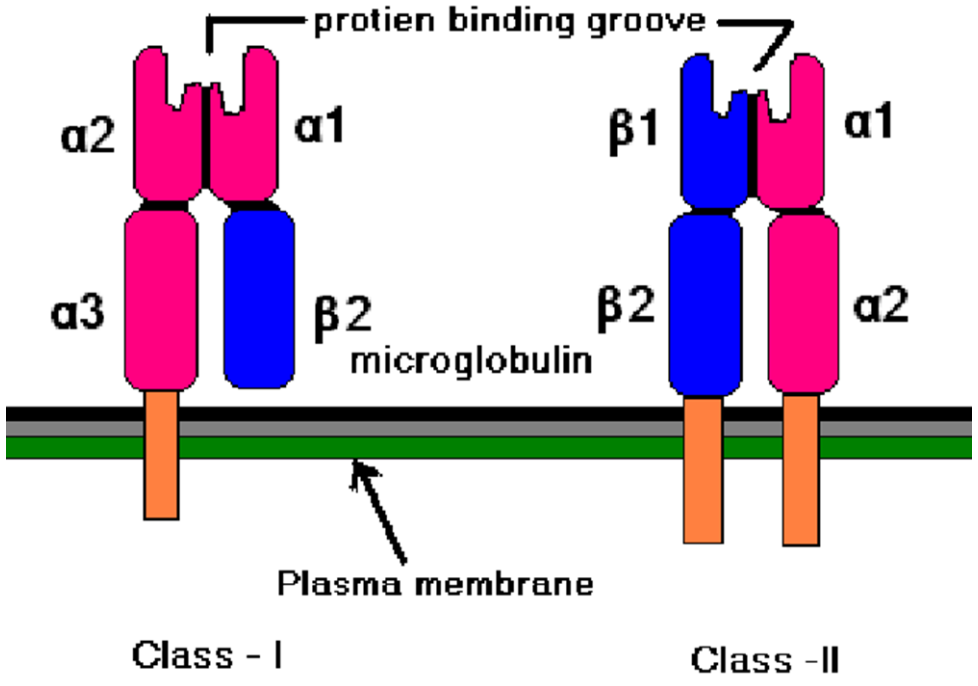


© 2012 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

- فيما عدا الجزيئات الكلاسيكية ، هناك جزيئات أخرى غير كلاسيكية : G-HLA التي توجد على خلايا المشيمة ، E-HLA التي توجد على الخلايا الأمنيوسية، أما نواتج المورثة F-HLA فتوجد في الخلايا البائية و التائية كما أن هناك جزيئات تشبه في بنيتها جزيئات الهلا-١ لكنها ثابتة ضمن النوع الواحد و تؤدي دوراً في المناعة الطبيعية هي الجزيئات CD1.
- **<u>الجزيئات CD1</u>**
- توجد على سطح الخلايا المقدمة للمستضد ولها مورثة ثابتة تتوضع خارج المنطقة الوراثية لمنظومة الهلا. هذه الجزيئات لها بنية تشبه بنية جزيئات الهلا حيث تتألف من سلسلة ألفا ثقيلة و ثابتة ومن بيتا-٢ ميكروغلوبيولين β2 microglobulin. تستطيع هذه الجزيئات أن تربط مختلف الليبيدات السكرية الجرثومية، ثم تقدمها إلى خلايا تائية من نوع خاص (الخلايا γ6).
- ويوجد ثلاثة أنماط من هذه الجزيئات: CD1c ، CD1b ، CD1a .

مستضدات التوافق النسيجي HLA-II

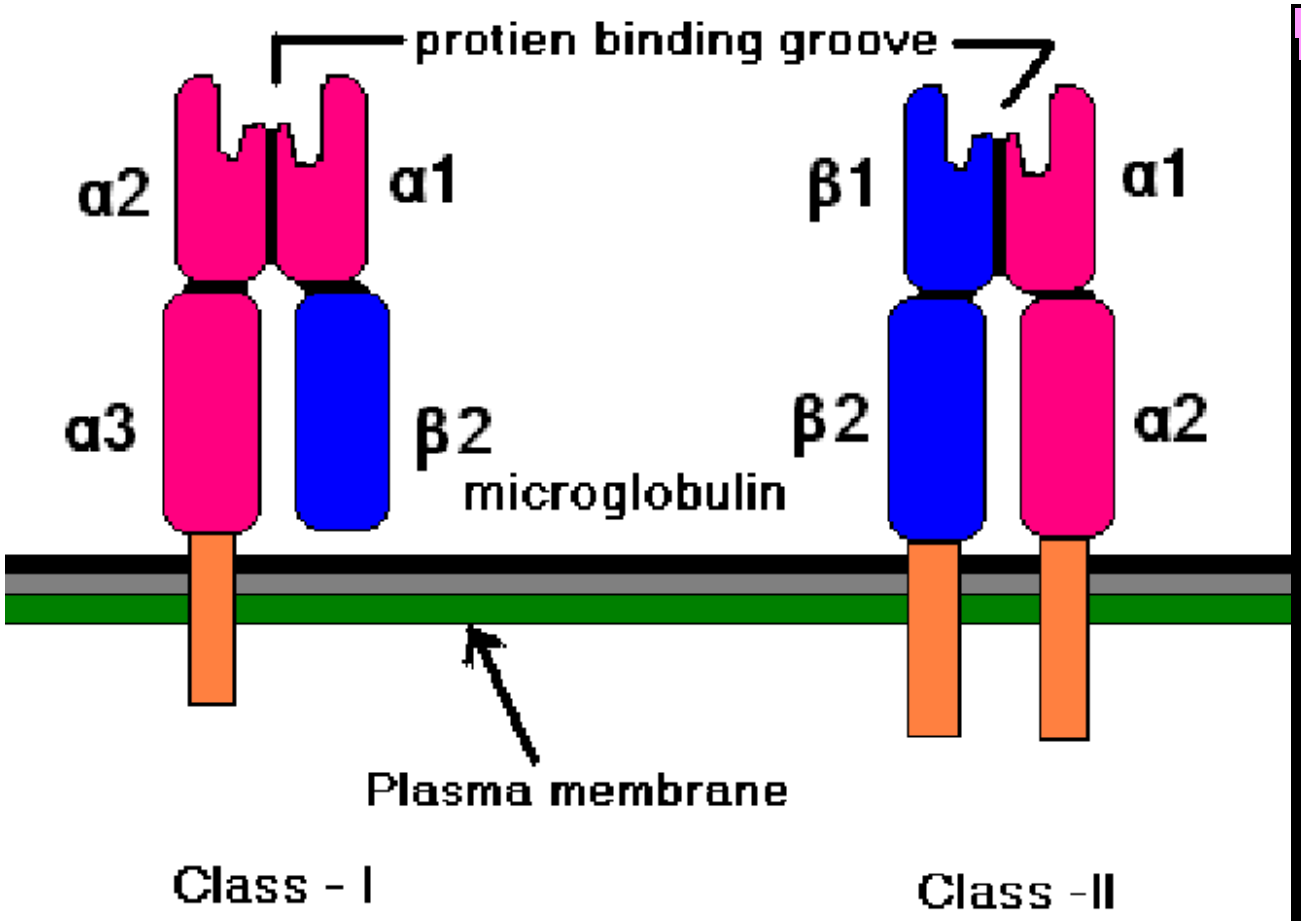
- تدعى المنطقة الجينية في هذا الجزيء في الإنسان بالمنطقة . D
وتقسم المنطقة D إلى تحت مناطق،:
- DP DQ DR

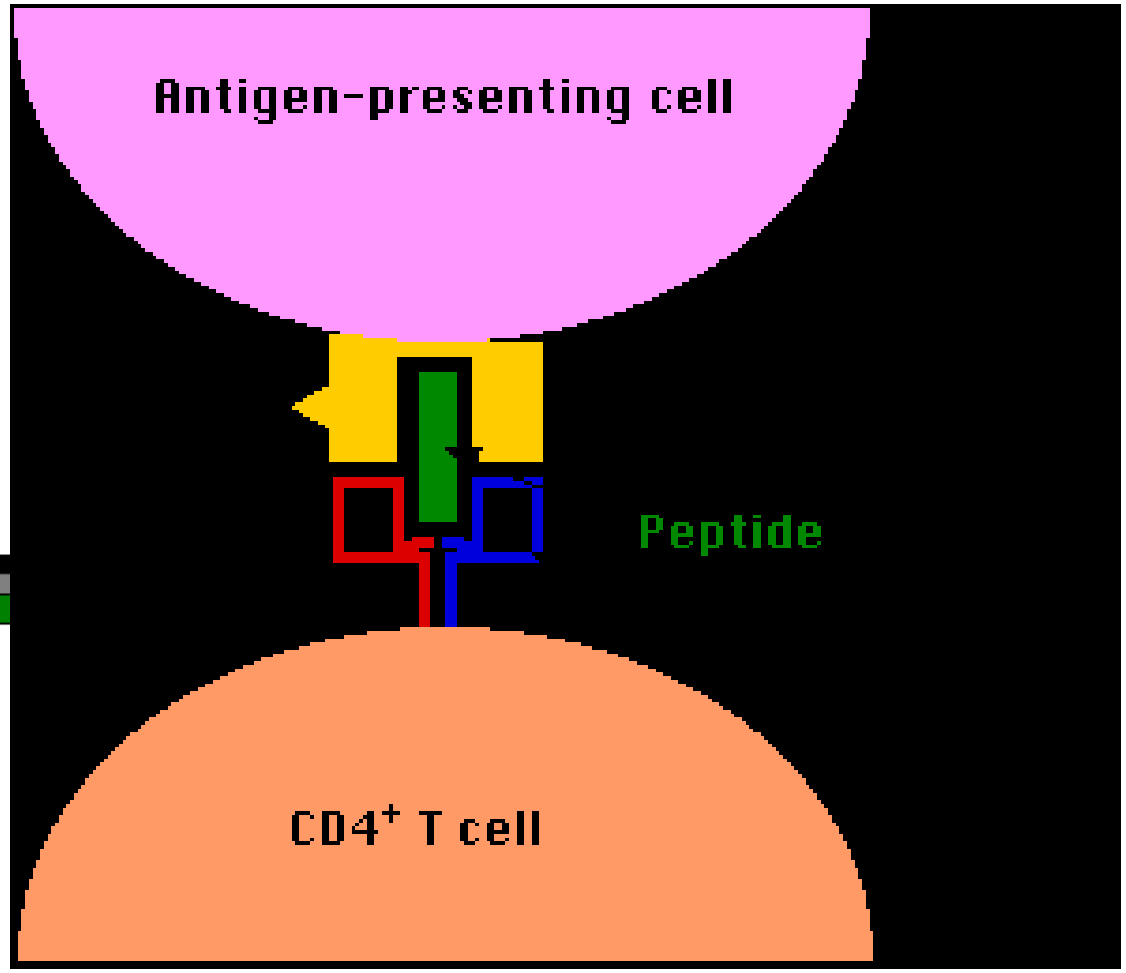


HLA- II تشبه في تنظيمها الفراغي جزيئات هلا من الصنف الأول. تتألف من سلسلتين بروتينيتين
ألفا α و بيتا β متبدلتين من شخص إلى آخر. تحوي كل من السلسلتين على منطقة خارج الخلية ذات مجالين β2 ,β1 و α1,α2 ومنطقة داخل الخلية وثابتة ضمن الغشاء السيتوبلاسمي .

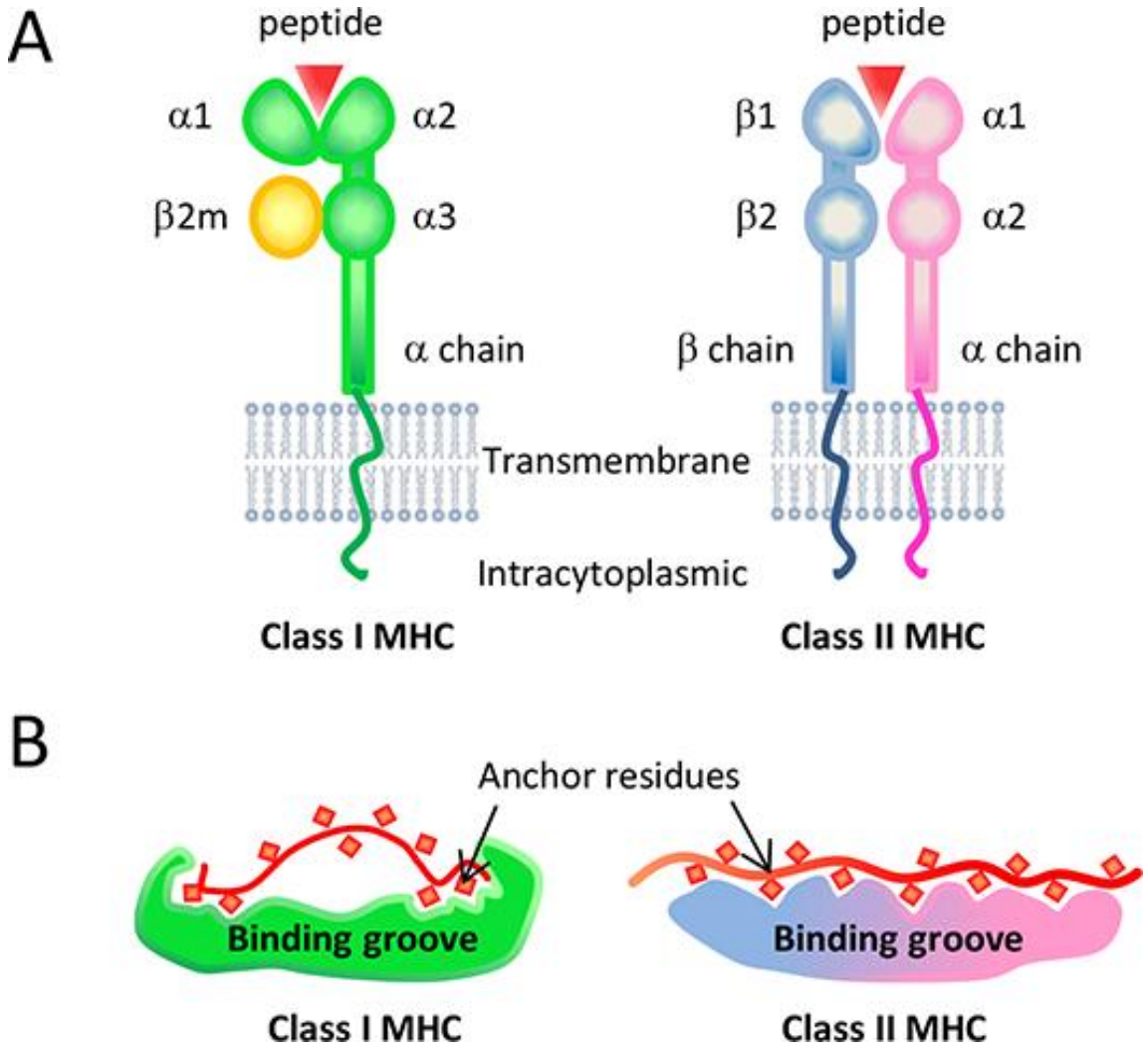
- يقع الأخدود الذي يثبت فيه المستضد بين المجالين α1, β1
لدى الإنسان ثلاث أنماط من جزيئات HLA-IIعلى سطح خلاياه هي:
DP α ß, DQ α ß, DR α ß
تقدم HLA-II ببتيدات خارجية المنشأ (ناشئة من جراثيم ذات نمو خارج خلوي) إلى الخلايا التائية المساعدة من النمط CD4
وتحرضها على ابتلاع المستضدات الخارجية exogenous antigens بواسطة عملية البلعمة phagocytosis

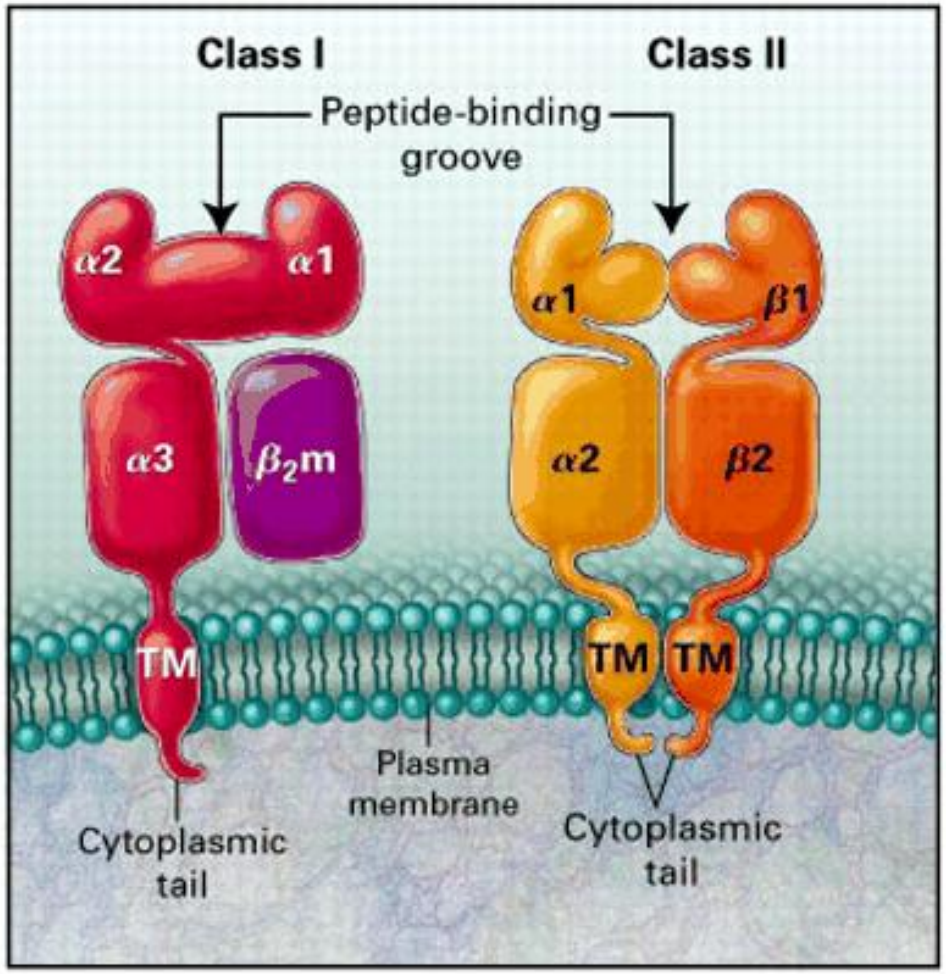
Structure of HLA Class I and Class II Molecules.





HLA I and II


A
peptide
α1
α2
β2m
α3
α chain
Transmembrane
Intracytoplasmic
Class I MHC
peptide
β1
α1
β2
α2
β chain
α chain
Class II MHC
B
Anchor residues
Binding groove
Class I MHC
Binding groove
Class II MHC


Class I
Class II
Peptide-binding groove
α2
α1
α3
β2m
α1
β1
α2
β2
TM
TM
TM
Plasma membrane
Cytoplasmic tail
Cytoplasmic tail

مستضد كريات الدم البيضاء البشرية ب ٢٧ HLA-B27 Antigen

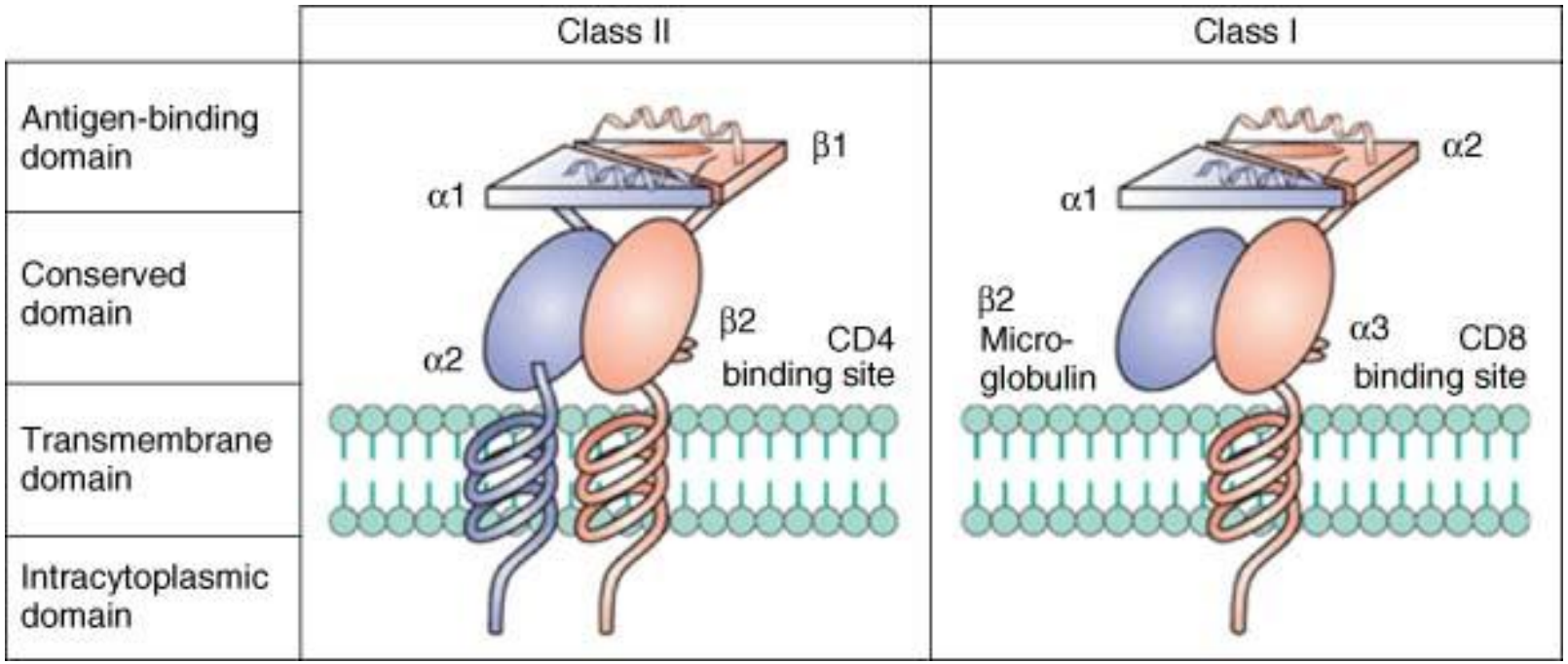
- مستضد كريات الدم البيضاء البشرية ب ٢٧ مستضدات خلايا الدم البيضاء A

هي بروتينات (مستضدات) توجد هذه على سطح خلايا الدم البيضاء التي تقاوم العدوى.

يوجد اختبار يكشف عن HLA-B27

- إذا كان الاختبار ايجابي لوجود HLA-B27، فقد يكون لدى الشخص مرض مناعي ذاتي. ومن أمراض المناعة الذاتية المرتبطة بهذا المستضد
- التهاب الفقار اللاصق Ankylosing spondylitis، وهو شكل من أشكال التهاب المفاصل التي تصيب العمود الفقري وهو أكثر شيوعا عند الرجال في مقتبل الثلاثنيات .
- التهاب المفاصل عند الأطفال Juvenile arthritis
- التهاب المفاصل التفاعلي ، Reactive arthritis وهو نوع من التهاب المفاصل ناتج عن عدوى جرثومية مثل اكلاميديا أو الترايكومونس أو عدوى معوية بالسلمونيلا أو الكمبيلوباكتر

- **لماذا نحتاج هذا الاختبار؟**
- قد تحتاج إلى هذا الاختبار إذا اعتقد الطبيب أن لديك التهاب الفقار اللاصق.
- قد تحتاج أيضًا إلى هذا الاختبار في حال نقل الأعضاء على سبيل المثال ، كلية أو نخاع العظم. فيجب أن تتطابق مستضدات HLA الخاصة بالجهة المانحة والمتلقية للحصول على فرصة للنجاح.
- قد يستخدم هذا الاختبار لاثبات الأبوة .


Class II
Class I
Antigen-binding domain
Conserved domain
Transmembrane domain
Intracytoplasmic domain
β1
α1
α2
β2
CD4 binding site
α2
α1
β2 Micro-globulin
α3
CD8 binding site