



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

مستضدات الكريات البيضاء البشرية
HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN
(HLA)

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة و الكيمياء الصيدلانية

إعداد

علا محمد تعمري

نور رمزي كلش

لين الياس زود

إشراف

الدكتور هيثم يازجي

العام الدراسي 2021/2020

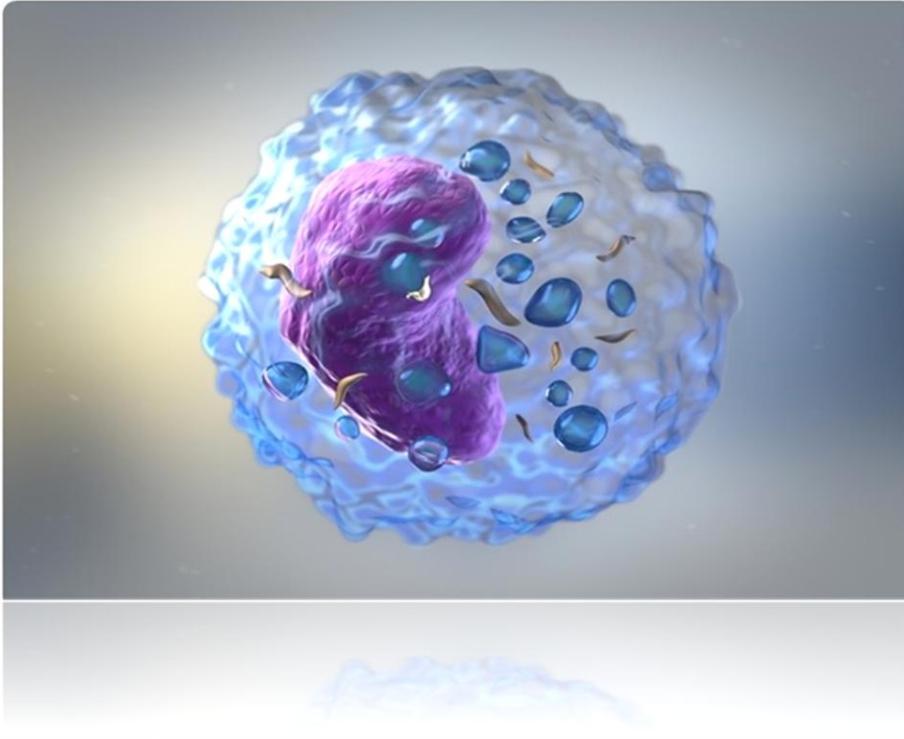


جامعة
المنارة

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

مستضدات الكريات البيضاء البشرية
**HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN
(HLA)**

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة و الكيمياء الصيدلانية



إعداد

علا محمد تعمري

نور رمزي كلشي

لين الياس زود

إشراف

الدكتور هيثم يازجي

كلمة شكر

نتقدم بجزيل الشكر إلى الأساتذة الكرام وكل من ساهم

في تعليمنا ونخص بالذكر عميد كليتنا الذي رافق

خطواتنا ..

د. محمد هارون

إلى من ساهم في تعليمنا ولو بحرف

إلى من ساهم في انجاز هذا البحث المتواضع

كل الشكر والامتنان الى دكتورنا الغالي ...

د. هيثم يازجي

الإهداء

إلى رفيقي الاول

إلى من احمل شبهه فخراً لي

إلى السند الذي اقوى به

إلى السعادة والامان

أبي الياس

إلى من قدمت لي حبا غير مشروط

إلى التي ضحت بالكثير

إلى من آمن بي حتى عندما فقدت الامل بنفسي

إلى مشجعتي الدائمة ومثلي الاعلى وأغلى ما املك

أمي مي

إلى التي انا بعض منها وهي بعض مني

إلى رفيقة الدرب الطويل وصاحبة العقل الكبير

أختي لور

إلى كتفي الثابت وشخصي المفضل

إلى الذي لم تخلو عيني بنظرات الاعجاب له

أخي نيكولا

للطفولة معناها حين اذكركم والعمر لا تحلو أيامه الا بوجودكم الي
اخوتي الذين لم تنجبهم امي

نور - كالين - ريم

لا يمكن للايام ان تحمل ذاكرة جميلة لولا وجودنا معا
كنتن الجزء الاجمل والاغلى دائما

أستير - سارة

إلى رفاق مقاعد الدراسة

إلى الذين يشغلون ركننا ثابتا من قلبي وذاكرتي

توفيق - ميشو - جيمي - يعقوب - فؤاد

نور - كارل - مجد - شاننتال - جيسي - أستير

إلى من وجدت معهم معنى الصداقة بالرغم من قلة السنوات

إلى الذين كانت أبوابهم مشرعة لي كلما واجهني عائق ما، كنتم

حاضرين دائما من أجلي وهذا يكفي

إلى منبهني الصباحي

اشكركم من أعماقي

منى - آية

إلى رفاق الخطوة الاولى و الخطوة ما قبل الاخيرة - الى من تشاركت

معهم سهر الليل و تعب السنين.

نور - علا

إلى اصدقاء الصباحات الباردة والدرب الذي حفظ خطواتنا وضحكاتنا
وقلقنا الى اصدقاء الرحلة التي لم تكن قصيرة

منى - آية - ريم - هيا - يارا - ماسى

علي - يزن - بشار - حمودة - يونس

إلى الكتاب المفتوح دائما

محمد نور

لين

إلى النور الذي انار دربي والسراج الذي لا ينطفئ نوره ابداً والذي بذل
جهد السنين من اجل ان اعتلي سلالم النجاح الى من علمني العطاء
دون انتظار ...

أبي الغالي

إلى من ساندتني في دعائها وصلاتها و غمرتني بالحب في لحظات
نجاحي وفشلي الى من كان دعائها سبب نجاحي ومن ضحت بالكثير
من اجل ان تكبر و نعلو الى من سهرت الليالي لتنير دربي ..

أمي الغالية

إلى توأم روحي و سندي في الحياة من تقاسمت معه الحياة بحلوها
ومرها من ظفرت به هدية من القدر الى اول من كان دعماً لي في
نجاحاتي ..

أخي الغالي أيوب

إلى من وضعه القدر في طريقي من امسك بيدي ووقف بجانبني
سنداً ودعماً لي في كل لحظاتي الى شريكي ورفيق دربي ...

خطيبي محمد

إلى اختي التي لم تنجبها امي الى من ساندتني في لحظات تعبني
وحزني و كانت كتفاً ثابتاً لا يميل ...

بتول

إلى رفاق الدرب الطويل الى من كنا يد واحدة ومن تشاركنا معاً تعب
السنين الى من اتمنى ان يديمنا الله لبعض طول الحياة..

ريان - هبة - ميرنا

إلى من وجدت معهم معنى الاخوة الى من كانوا سنداً ودعماً اعتمد
عليه في كل لحظاتي...

روهاما - مايا

إلى رفاق الخطوة الاولى و الخطوة ما قبل الاخيرة الى من تشاركت
معهم سهر الليل و تعب السنين ..

نور - لين

إلى كل من شاركني ايامي الى من كبرنا معاً و بدأنا بتحقيق احلامنا
سوية ..

جودي عبير رHF جويل بانا

نهلا هبة الاء لنا هنا كارلا دينا

إلى رفيقة ايام الدراسة والرحلة الدراسية الصعبة من تشاركنا أصعب
اللحظات

روبي

علا

إلى الذي احمل شبهه فخراً لي الى مثلي الاعلى الى سندي الذي
قويت في حضوره و غيابه من سكنت روحه في قلبي..

ابي رحم الله روحه

إلى من قدمت لي حباً غير مشروط الى من سهرت معي ليالي التعب
الى من كانت معي في أصعب لحظاتي من ضحت بالكثير وساندتني
في دعائها الى صاحبة القلب الحنون ...

أمي الغالية

إلى من تشاركني احزاني و افراحي الى صاحبة القلب الكبير ..

أختي ماريا

إلى من شاركوني تعب السنين ومن هونوا علي مرارة هذه الأيام
إلى اصدقاء الرحلة التي لم تكن قصيرة الى اصحاب المكان الثابت

فؤاد - بشارة

إلى رفاق الخطوة الاولى والخطوة ما قبل الاخيرة
إلى من تشاركت معهم سهر الليل وتعب السنين

لين - علا

إلى رفاق مقاعد الدراسة الى الذين يشغلون ركننا ثابتا من قلبي
وذاكرتي

ميشو نصور - توفيق - يعقوب - جيمي - روي

ميشيل مرعشلي - جورج شيخ حنا - مجد

إلى رفاق الدرب الى من تقاسمت معهم الكثير من الذكريات الجميلة
لين - علا - ميمي - شاننتال
مريان - استير - سارة - منى

نور

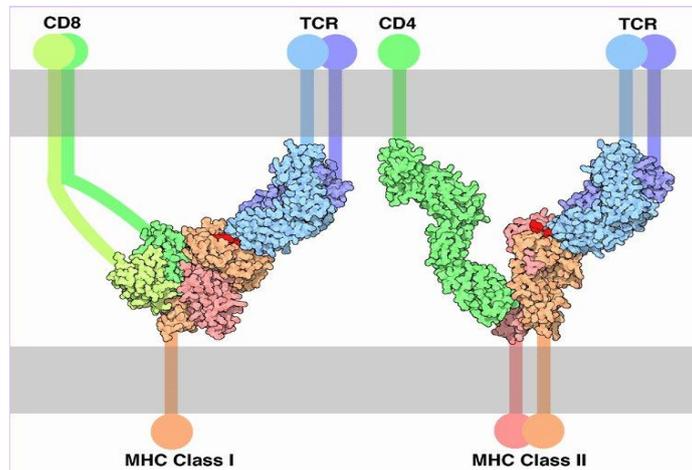
الفهرس

2	التصنيف [1].....
3	خصائص جزيئات MHC [2]:.....
6	البنية [1]:.....
9	وظيفة جزيئات MHC [1]:.....
10	التنظيم الجيني لنظام HLA [3]:.....
11	الأنماط الفردية لجزيئات HLA [3]:.....
13	التعبير عن جزيئات HLA [3]:.....
13	المستقبلات على سطح الخلايا الأخرى [4]:.....
13	التعدد الشكلي لنظام HLA [3]:.....
15	ارتباط الببتيد إلى جزيئات MHC [2]:.....
22	ارتباط جزيئات HLA بأمراض المناعة الذاتية [5]:.....
26	المراجع:.....

Human Leukocyte antigen (HLA)

مستضدات الكريات البيضاء البشرية

مستضد الكريات البيضاء البشرية HLA هو عبارة عن معقد من الجينات المرمزة لبروتينات معقد التوافق النسيجي MHC والمعروفة بكونها مستضدات تتوضع على غشاء الكريات البيضاء لدى البشر، وبذلك استمدت تسميتها. تمتلك هذه البروتينات السطحية العديد من الوظائف ومنها أنها مسؤولة عن تنظيم جهاز المناعة، سواء الخلوية أو الخلوية. تعتبر المنطقة الأكثر أهمية في جينوم الفقاريات بما يخص المناعة الذاتية والإنتانات، وهي أساسية في تنظيم المناعة الخلوية والمكتسبة. يتوضع معقد HLA الجيني على الذراع القصير للكروموزم 6 (6p21) ويبلغ طوله 3Mbp. يتم التعبير عن جينات HLA وتكون شديدة التعدد الشكلي، أي أنها تمتلك العديد من الأليلات والتي تعدل من جهاز المناعة المكتسبة وبالتالي يساعد الجسم على التمييز ما بين بروتيناته الذاتية والبروتينات الغازية مثل الفيروسات والبكتيريا وغيرها من العوامل الممرضة.



التصنيف [1]

يمكن تصنيف مستضدات HLA إلى ثلاثة صفوفٍ أساسية: الصف 1، الصف 2، الصف 3.

1. MHC class I: هناك ثلاثة جينات صغيرة من الصف I في معقد HLA، وثلاثة جينات كبيرة.

الجينات الكبيرة في الصف I: HLA-A, HLA-B, HLA-C.

الجينات الصغيرة في الصف I: HLA-E, HLA-F.

يرتبط HLA-G β_2 إلى الجينات الصغيرة الكبيرة ليشكل ديمير.

2. MHC class II: هناك ثلاثة بروتينات كبيرة واثنان صغيران مرمزان بـ HLA من الصف II.

MHC class II الكبيرة:

أولاً: HLA-DP:

- السلسلة α المرمزة بالموقع HLA-DPA1.

- السلسلة β المرمزة بالموقع HLA-DPB1.

ثانياً: HLA-DQ:

- السلسلة α المرمزة بالموقع HLA-DQA1.
- السلسلة β المرمزة بالموقع HLA-DQB1.

ثالثاً: HLA-DR:

- السلسلة α المرمزة بالموقع HLA-DRA.
- السلسلة β بالمواقع HLA-DRB1, HLA-DRB#, DRB4, DRB5.

MHC class II الصغيرة: DM, DO.

يرث الإنسان معقد HLA الخاص به من أبويه (50% من كل أب)، لذلك تكون فرص المطابقة ما بين الأشقاء أكبر من الفرص ما بين أشخاص مختلفين. يبلغ احتمال حدوث مطابقة ما بين شخصين من غير الأقرباء حوالي 1 في 100,000، ولذلك كلما زاد التطابق ما بين الشخصين (توأم) كلما قل احتمال مهاجمة جهاز المناعة للمستقبل لخلايا المعطي.

خصائص جزيئات MHC [2]:

- تظهر جزيئات MHC تنوعاً كبيراً في موقع ارتباطها بالمستضد، إلا أنها لا تمتلك نوعية المستقبلات BCR, TCR، حيث قد ترتبط بعض الببتيدات مع أكثر من جزيئة من MHC.

- تنتشر على عدد كبير من الخلايا، ولكن بنسبٍ متفاوتة، وتتركز على سطح الخلايا اللمفاوية.

- تتميز بظاهرة التّعدّد الشكلي polymorphism: تعني وجود عدة نظائر وراثية للمورثة الواحدة، وبالتالي تختلف هذه المورثة ما بين أفراد النوع الواحد.

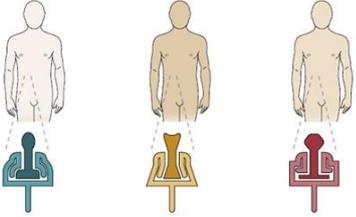
هناك العديد من الخصائص التي تتمتع بها جزيئات MHC وجيناتها والتي تلعب دوراً هاماً في وظيفتها (الجدول):

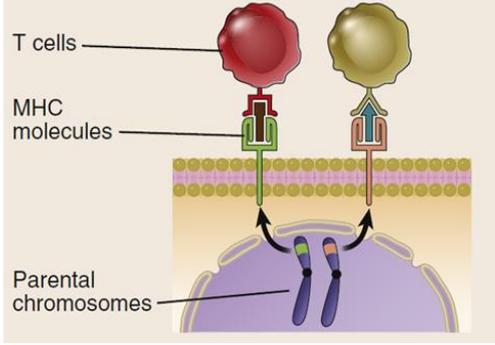
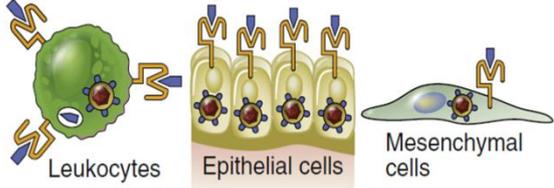
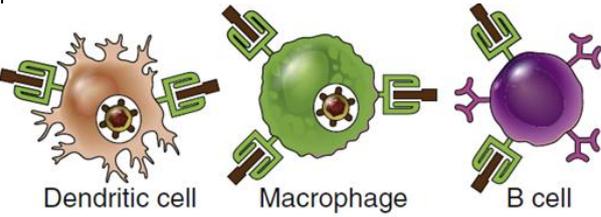
1. تكون جينات MHC شديدة التّعدّد الشكليّ، مما يعني وجود عدّة أليلات بين الأفراد المختلفين. يقدر عدد بروتينات HLA بأكثر من 1400، حيث هناك 10500 من الصّف الأول و 3500 من الصّف الثّاني، مما يجعل جزيئات MHC هي الأكثر تعدّداً شكلياً لدى الثدييات. تكون هذه الاختلافات موروثية و تنتج عن طفراتٍ جسميةٍ جديدةٍ. بسبب وجود بقايا متعدّدة شكلياً تحدّد الببتيدات التي يتمّ تقديمها على جزيئات MHC محدّدة، يضمن وجود الأليلات المتعدّدة أنّ الأفراد يمتلكون دوماً بببتيدات للعديد من المستضدات الميكروبية. وبذلك يضمن هذا التّعدّد الشكليّ قدرة الأفراد على التّعامل مع الميكروبات المتنوّعة، وتحريض استجابةٍ مناعيةٍ للمستضدات الببتيدية.

2. يتمّ التعبير عن جينات MHC الموروثة من الأبوين بشكلٍ متساوٍ. مما يجعل عدد بروتينات HLA المعبر عنها أعظمياً وبالتالي يمكن للفرد تقديم عددٍ كبيرٍ من الببتيدات.

3. يتمّ التعبير عن جزيئات الصّف الأول على سطح كافة الخلايا المنواة وجزيئات الصّف الثاني على سطح الخلايا التّغصنيّة واللمفاويات البائيّة والبالعات. كما يمكن أن يتمّ التعبير عن جزيئات الصّف الثاني على الخلايا الظّهاريّة وقد تحرّض أيضاً على خلايا أخرى بوجود الإنترفيرون ٧.

الجدول 1. خصائص معقدات التوافق النسيجيّ.

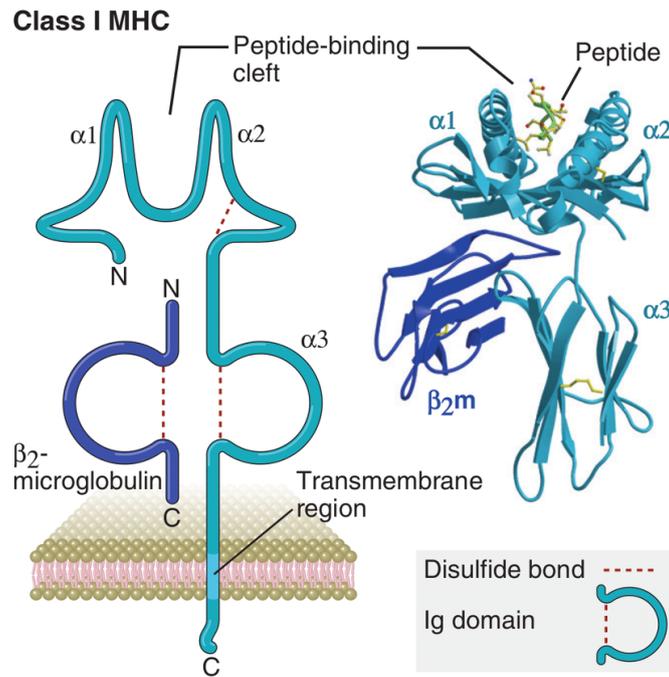
الأهميّة	الخاصيّة
	<p>الأفراد المختلفون</p> <p>قادرون على تقديم</p> <p>ببتيدات ميكروبية</p> <p>مختلفة والاستجابة</p> <p>لها.</p>
	<p>جينات ذات</p> <p>تعددٍ شكليّ:</p> <p>أليّلات مختلفة</p>

 <p>T cells</p> <p>MHC molecules</p> <p>Parental chromosomes</p>	<p>زيادة عدد جزيئات MHC المختلفة التي تقدّم الببتيدات للخلايا التائية</p>	<p>التعبير المتساوي: يتمّ التعبير عن كلّ من الأليلين الأبوين</p>
 <p>Leukocytes</p> <p>Epithelial cells</p> <p>Mesenchymal cells</p>	<p>CD8 CTL تقتل كل أنواع الخلايا المصابة بالفيروسات</p>	<p>الخلايا المعبرة عن MHC من الصف الأول</p>
 <p>Dendritic cell</p> <p>Macrophage</p> <p>B cell</p>	<p>تتداخل الخلايا التائية المساعدة مع CD4 مع التغنصية والبالعات والبائية</p>	<p>الخلايا المعبرة عن MHC من الصف الأول</p>

البنية [1]:

:MHC class I (a

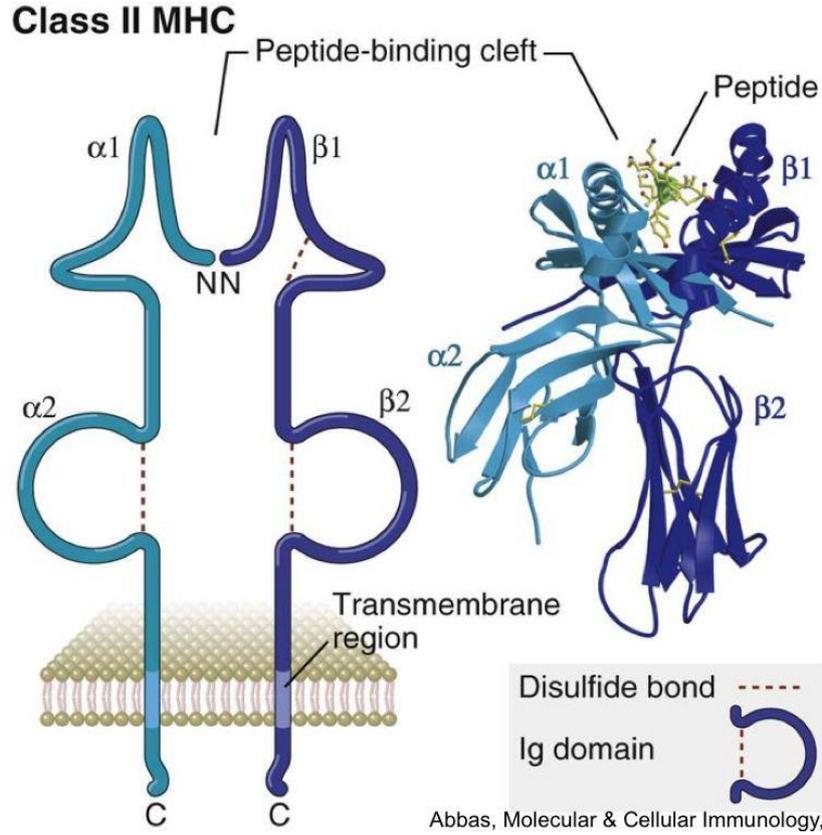
تتألف بنية جزيئات MHC من الصف الأول من سلسلتين ببتيديتين، السلسلة الثقيلة α و β_2 ميكروغلوبولين واللذان ترتبطان معاً بتداخل الميكروغلوبولين β_2 مع المنطقة α_3 من السلسلة α . ترمز السلسلة α بالعديد من الجينات التي تكون شديدة التعدد الشكلي، بينما لا تكون السلسلة β_2 متعددة شكلياً، وترمز بجينات تدعى جين الميكروغلوبولين β_2 . المنطقة الأخرى هي المنطقة α_3 العابرة للغشاء السيتوبلازمي التي تتداخل مع مستقبل CD8 للخلايا التائية السامة. يثبت معقد α_3 -CD8 جزيئة MHC1 ويربط مستقبل الخلايا التائية TCR على سطح الخلية التائية السامة الجزء α_1 - α_2 ويتحقق من قدرة المادة الغريبة على توليد المناعة. تطوي المنطقتان α_1 , α_2 لتشكلا جيبياً لكي تتوضع المستضدات الببتيدية والتي تتكون من 8-10 أحماض أمينية.



بنية جزيئات MHC من الصّف الأول.

:MHC class II (b)

تعتبر MHC من الصف II ديميرات متغايرة أيضاً، ولكنها تتكوّن من بيتيدين متماثلين، وهما السلسلتان الببتيديتان α, β وترمز كلّ منهما في MHC. تتكون السلسلة α من منطقتين α_1, α_2 . كما تتكون السلسلة β أيضاً من منطقتين β_1, β_2 . ترمز كل منطقةٍ بجينٍ مختلف، تشكّل المنطقتان α_1, β_1 منطقة رابطة لببتيد الغشاء بينما تشكل المنطقتان α_2, β_2 منطقة شبيهة بالغلوبولينات المناعية. يكون الجيب المتشكل في الجزيئة II مفتوحاً من نهايته وبينما يكون الجيب للصف I مغلقاً من نهايته مما يجعل من المستضدات التي ترتبط بالجزيئات MHC class II أطول بقرابة 15-24 حمض أميني من تلك المرتبطة بالصف I، كما تكون هذه المناطق شديدة التعدد الشكلي.



جزيئات MHC من الصّف الثّاني.

وظيفة جزيئات MHC [1]:

معقد التوافق النسيجيّ هو منطقة شديدة التعدد الشكليّ تقع على الذراع القصير للصبغي السادس وترتبط بجهاز المناعة بشكلٍ مباشر. يعود ذلك إلى التوازن ما بين الجينات (200) جين التي تقع في منطقة المعقد. يلعب المعقد دوراً هاماً في رفض الزروع. حيث يعتبر أحد أهم مضاعفات الزروعات تشكّل أضعاف نوعية للمعطي الزروعات. حيث يفسّر رفضاً للزروعات. والتي تسبّب رفضاً للزروعات. يؤدي تشكّل أضعاف ضد هذه المستضدات نتيجة للتمنيع بواسطة نقل الدم أو عند زرع الأعضاء إلى تعرف الخلايا اللمفاوية على المستضدات كعامل غريب وتقوم

بمهاجمة خلايا وحدة الدم المنقولة أو العضو المغترس وتسبب انحلال الدم أو رفض الطعم، لهذا لا يجوز القيام باغتراس الأعضاء دون التأكد من تطابق المعقد الأعظمي للتوافق النسيجي MHC.

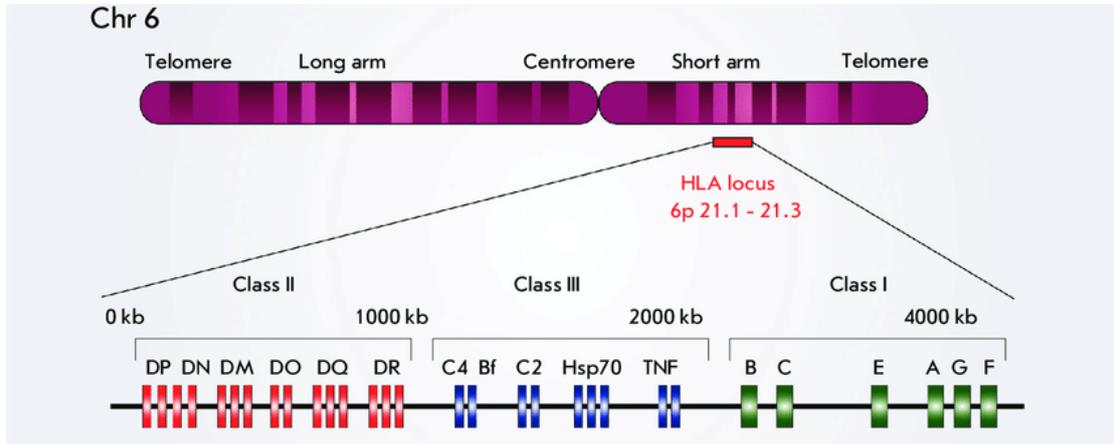
التنظيم الجيني لنظام HLA [3]:

تتوضع جينات MHC البشرية على الذراع القصير للصبغي السادس، وتستمر على حوالي 3600 كيلو زوج أساس من DNA. ينقسم MHC البشري على ثلاثة مناطق أساسية كما في الشكل ().

تحتوي منطقة الصّف الأول على جينات HLA-A, HLA-B, HLA-C التقليدية والتي ترمز للسلاسل الثقيلة لجزيئات الصّف الأول. بينما تتكوّن منطقة الصّف الثاني من سلسلة من تحت المناطق والتي تحتوي على جينات A, B المرمزة للسلاسل α, β على التوالي. تتألف عائلة الجينات DR من جين DRA وحيد إلى تسعة جينات DRB (من DRB1 إلى DRB9). يرمز جين DRA للسلسلة α غير المتغيرة ويرتبط مع سلاسل β متعدّدة مرمزة بجينات DRB. يتمّ تحديد مستضدات HLA-DR (من DR1 إلى DR18) بالسلاسل DR β 1 متعدّدة الشكل المرمزة بأليلات DRB1. يحتوي النمط الفردي لبعض أليلات DRB1 مواقع DRB3, DRB4, DRB5 مرتبطة بشكلٍ نوعيٍّ. تمتلك عائلات DP, DQ جيناً واحداً يتمّ التعبير عنه لكلّ من سلاسل α و β وجينات كاذبة أخرى غير معبر عنها. ترتبط

منتجات جينات *DQA1*, *DQB1* لكي تشكل جزيئات *DQ* ومنتجات *DPA1* و *DPB1* لتشكل جزيئات *DP*.

لا ترمز منطقة الصف الثالث جزيئات HLA ولكنها تحتوي جينات لبروتينات المتممة (*C2*، *C4*، والعامل B)، وهيدروكسيلاز-21 وعامل المنخر للورم TNFs وغيرها.



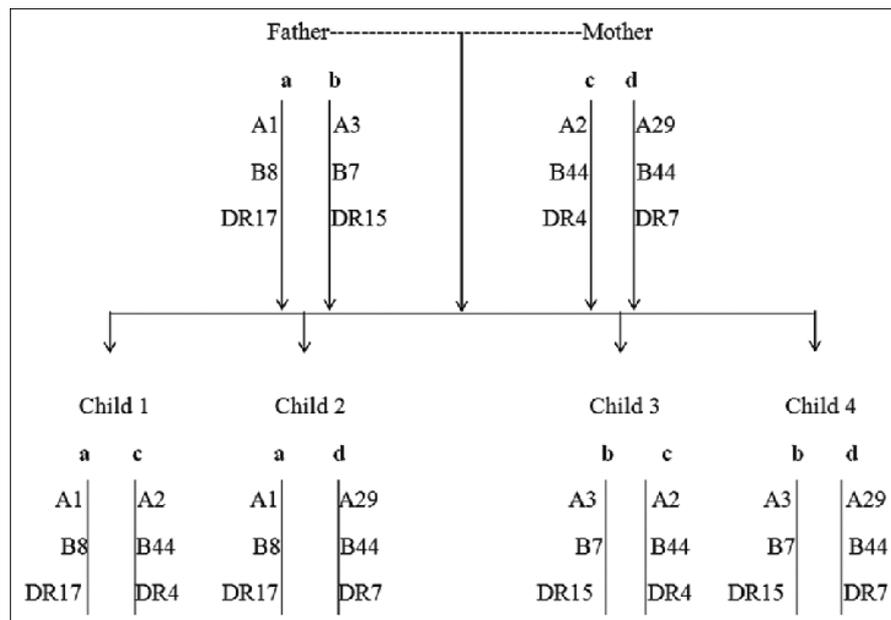
MHC البشري على الذراع القصير للصبغي السادس. تتكوّن مناطق HLA-DR, DP, DQ من جينات A,B.

الأنماط الفردية لجزيئات HLA [3]:

تدعى مجموعة جينات MHC التي تتوضع على كل صبغي بالتمط الفردي Haplotype. ترتبط جزيئات HLA ببعضها بشدة ويتم توريث نظام MHC بشكل كامل وفقاً لقوانين الوراثة المنديلية من كل أب. يمكن دراسة الفصل ما بين الأنماط الفردية لجزيئات HLA وفقاً للدراسات العائلية (الشكل). يمتلك شقيقان احتمالاً

بكونهما متطابقان جينياً من ناحية جزيئات HLA بنسبة 25%، ونسبة 50% لكي يكونا متماثلي النمط الفردي (يتشاركان بنمطٍ فرديٍّ واحدٍ) واحتمال 25% بأنهما لا يتشاركان بأيّ نمط HLA. لدى البشر، يعطى النمط الفردي لـ HLA رقماً معيناً، مثل HLA-A2, HLA-B5, DR3. قد تدعى الأليلات حديثاً وفقاً للتمييز الجيني لـ HLA-A*0201 وذلك يشير إلى تحت النمط 01 من HLA-A2، أو HLA-DRB1*0401 والذي يشير إلى تحت النمط 01 من الجين DR4B1.

يكون المزج المحتمل العشوائي للمستضدات من مواقع HLA مختلفة من نمط HLA الفردي، ولكن توجد أنماط HLA فردية بشكلٍ أكثر تكرار من غيرها لدى بعض المجموعات السكانية. تدعى هذه الظاهرة باختلال التوازن الارتباطي linkage disequilibrium. على سبيل المثال، تكون HLA-A1, B8, DR17 أكثر أنماط HLA الفردية شيوعاً بين القوقازيين بنسبة 5%.



الوراثة المنديّة لأنماط HLA الفرديّة والتي توضّحها دراسة عائليّة.

التعبير عن جزيئات HLA [3]:

يتمّ التعبير عن جزيئات HLA من الصّف الأول على سطح مختلف الخلايا المنواة. يتمّ التعبير عن جزيئات الصّف الثّاني على اللمفاويات البائيّة والخلايا المقدّمة للمستضدّ (الوحدات والبالعات والخلايا النّغصنيّة) والخلايا اللّمفاويّة الثّانيّة الفعّالة.

المستقبلات على سطح الخلايا الأخرى [4]:

تعتبر جزيئات الصّف الأول والثّاني حراساً للجهاز المناعيّ والتي تنبّه مستقبلات الخلايا النّائيّة. إضافةً إلى هذه المستقبلات، قد تمتلك البروتينات على سطح الخلايا القاتلة الطّبيعيّة Natural killers والسلسلة النّفويّة مستقبلات للصّف الأول. تتضمّن المستقبلات على سطح NK جزيئات مفعلة أو مثبّطة. تستطيع الخلايا القاتلة أن تميّز الأهداف التي تعبّر عن رباط الصّف الأول المختلفة. يثبّط ارتباط هذه المستقبلات مع جزيئات الصّف الأوّل الآثار التّالية، ولكن في حل غياب جزيئات الصّف الأوّل كما في حالة بعض الأمراض الفيروسيّة والأورام، سيحصل عندها التّفعل مما يقود إلى إنتاج السيّنوكينات وموت الخلايا الهدف في بعض الأحيان.

التعدّد الشكليّ لنظام HLA [3]:

يعرف بأنّ نظام HLA هو أكثر الأنظمة تعدداً شكلياً لدى البشر، حيث يعتبر الجين *HLA-b* هو الأكثر تعدداً شكلياً ويمتلك 2000 أليل. لا ينتشر التعدد الشكلي على طول جزيئة HLA ولكن ينحصر فقط على الأخدود الرابط للمستضد.

يغيّر التبدّل في الأحماض الأمينية في العديد من المناطق من شكل الأخدود وبذلك يعدّل من الارتباط النوعي للبيتيد مع جزيئات HLA. يتنوع توزيع وتكرار مستضدات HLA بشكل كبير ما بين المجموعات العرقية. يفترض أنّ هذه التنوعات في التعدد الشكلي لـ HLA قد تطورت تحت تأثير الضغط الانتقائي الفريد في المناطق الجغرافية المختلفة. قد يرتبط ذلك بدور جزيئات HLA في عرض العوامل الإنتانية في المناطق المختلفة من العالم.

وضّح Zinkernagel and Dougherty أنّه يجب أن تمتلك اللفاويات التائية نفس جزيئات MHC الخاصة بالجزيئات المقدّمة للمستضدّ لتحريض الاستجابة المناعية. تُعرف ظاهرة ارتباط الببتيدات إلى جزيئات MHC والتي تتعرّف عليها مستقبلات الخلايا التائية على سطح الخلية باسم تقييد MHC restriction.

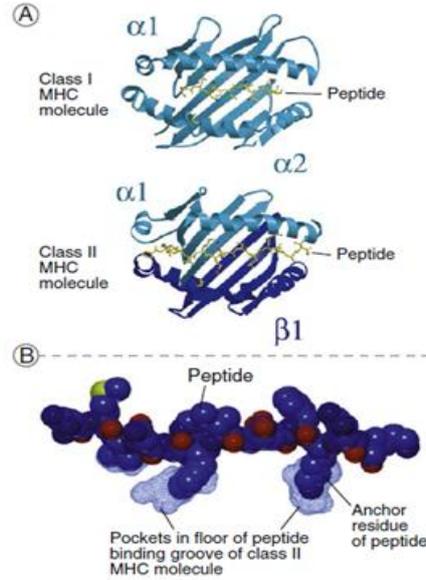
يتمّ تحديد الارتباط النوعي لجزيئات HLA بعددٍ محدودٍ من الأحماض الأمينية المتوضّعة في الجيب الرابط للبيتيد. تمتلك جزيئات HLA المختلفة أحماض أمينية خاصة بها في تتالي الببتيدات الرابط.

يختلف مصدر وطبيعة الببتيدات التي سترتبط إلى جزيئات HLA من الصف الأول والثاني. تتعرّف الخلايا التائية الحاملة للصف الأول على المستضدات الداخلية المصنّعة ضمن الخلايا الهدف (البروتينات الخلوية أو الفيروسية) بينما ترتبط الخلايا التائية الحاملة للصف الثاني بالمستضدات الخارجية. يتمّ التعرف على معقد بيتيد-جزيئات HLA من الصف الأول على سطح الخلايا من قبل مستقبلات الخلايا التائية على اللمفاويات CD8+. بينما تنتقل معقدات الببتيد-جزيئات HLA من الصف الثاني إلى سطح الخلية ويتمّ التعرف عليها بمستقبلات الخلايا التائية لللمفاويات CD4+.

هناك نوعان من مستقبلات الخلايا التائية: ديميرات مختلفة عديدة الببتيد مكوّنة من تحت وحدات مرتبطة بثنائي سلفيد إما $\alpha\beta$ أو $\gamma\delta$. يوجد $\alpha\beta$ TCR على سطح أكثر من 95% من الخلايا التائية في الدم المحيطي. تساهم الجزيئات الإضافية على اللمفاويات التائية بتحسين التداخل ما بين اللمفاويات التائية وجزيئات HLA خلال عملية التعرف بين TCR ومعقد HLA-بيتيد. تتداخل جزيئات CD4 مع الجزيئات من الصف الثاني على سطح الخلايا المقدّمة للمستضدّ وتتداخل جزيئات CD8 مع السلاسل الثقيلة لجزيئات الصف الأول على الخلايا الهدف.

ارتباط الببتيد إلى جزيئات MHC [2]:

ترتبط الأخابد الرابطة للبتيد في MHC مع الببتيدات المشتقة من المستضدات البروتينية وتعرض هذه الببتيدات للخلايا التائية (الشكل). هناك جيوب في قاعدة هذه الأخابد في معظم جزيئات MHC. تتوضع بعض الأحماض الأمينية من المستضدات الببتيدية في الأخدود، وتدعى هذه الأحماض الأمينية بالبقايا المركزة anchor residues. بينما تتجه بقية الأحماض الأمينية نحو الأعلى ويتم التعرف عليها من قبل الخلايا التائية.



ارتباط الببتيدات إلى معقد التوافق النسيجي الأعظمي.

تكون الخصائص العديدة للتداخلات ما بين المستضدات الببتيدية وجزيئات MHC ضرورية لفهم وظيفة عرض الببتيد على جزيئات MHC (الشكل):

- تستطيع كل جزيئة MHC عرض ببتيدي واحد في وقت واحد، وذلك لوجود أخدود رابط واحد فقط. تستطيع الجزيئات MHC عرض الببتيد طالما يمكن أن يتوضع ضمن

جيب بجزئية MHC. لذلك يقال أن جزيئات MHC تملك نوعياً واسعةً للارتباط بالبيتيدات؛ تستطيع كل جزيئة MHC أن تربط البيتيد طالما يملك الطول والتتالي الملائم. تكون هذه النوعية هامةً لوظيفة جزيئات MHC لأن الفرد يملك جزيئات MHC محدودة والتي يجب أن تقدم بيتيدات مشتقة من العديد من المستضدات البروتينية.

- تربط جزيئات MHC بيتيدات وليس غيرها من المستضدات. تمتلك البيتيدات فحسب البنية والشحنة الملائمة للارتباط مع أخدود جزيئات MHC. لذلك تتعرف الخلايا التائية CD4, CD8 على المستضدات البروتينية.
- يتطلب اصطناع جزيئات MHC نقل بيتيداتها، وترتيبها ضمن الخلية. ولذلك تعرض جزيئات MHC مستضدات بروتينية موجودة ضمن الخلايا. تتطلب جزيئات الصف الأول بيتيدات من البروتينات الخلوية وجزيئات الصف الثاني تتطلب بروتينات تم قبضها بالحوصلات ضمن الخلايا.
- تكون جزيئات MHC المحملة بالبيتيد هي الوحيدة الثابتة على سطح الخلية. يعود ذلك إلى أن جزيئات MHC يجب أن ترتب سلسلها والبيتيدات الرابطة لتحقيق البنية الثابتة، بينما تتدرك الجزيئات الفارغة ضمن الخلية. تضمن هذه الحالة وجود الجزيئات MHC الفعالة فحسب على سطح الخلية (حاملة لبيتيد) وذلك للتعرف عليها الخلايا التائية. حالما ترتبط البيتيدات على سطح الجزيئات MHC، ستبقى مرتبطة

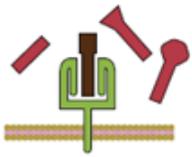
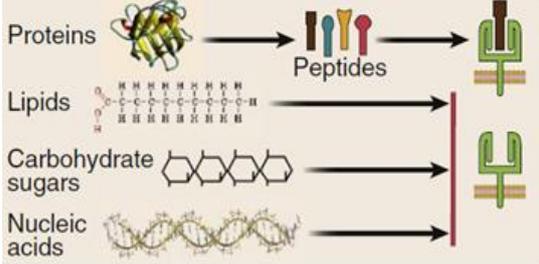
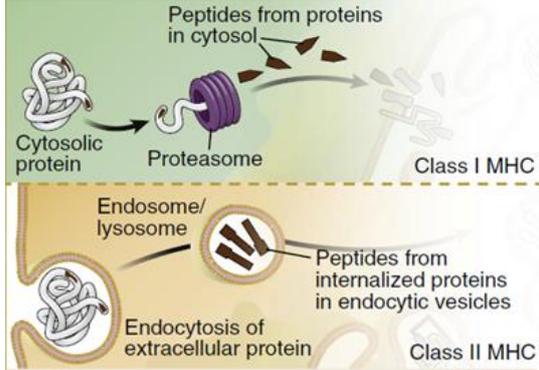
لفترة طويلة قد تصل لأيام. يضمن هذا التدرج البطيء الوقت الكافي للخلايا التائية لكي تتعرف على الببتيد وتبدأ بالاستجابة.

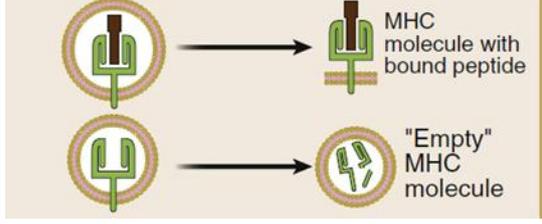
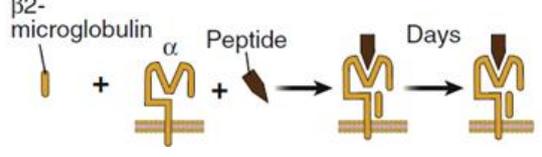
- لدى كل فرد، يمكن لجزيئات MHC أن تعرض ببتيئات خاصة بالفرد ذاته إضافة إلى الببتيئات الغريبة. تطرح عدم قدرة جزيئات MHC على التمييز ما بين المستضدات الذاتية والغريبة تساؤلين. يمكن أن تكون كمية البروتينات الذاتية التي يتم عرضها أكثر بكثير من البروتينات الغريبة. وبالتالي لماذا لا تكون جزيئات MHC مشغولة بالببتيئات الذاتية وغير قادرة على عرض الببتيئات الغريبة؟ السبب المرجح هو الاصطناع المستمر لجزيئات MHC جديدة والقادرة على استقبال ببتيئات. وأيضاً يكفي أن تتعرف الخلايا التائية على 1-0.1% من جزيئات MHC لتعرض استجابة مناعية. كما يكبح إنتاج البروتينات الذاتية أثناء الإلتانات الفيروسية وتسيطر البروتينات الفيروسية. المشكلة الثانية هي: لماذا لا تطور استجابة مناعية على البروتينات الذاتية؟ الجواب هو أن الخلايا التائية التي تتعرف على الببتيئات الذاتية تُقتل أو يتم تثبيطها.

تستطيع جزيئات MHC عرض ببتيئات وليس بروتينات كاملة، والتي تكون كبيرة لكي تتوضع ضمن الأخدود. ولذلك يجب توفر آليات لتحويل البروتينات الطبيعية إلى ببتيئات لترتبط إلى جزيئات MHC وهو ما يدعى بمعالجة المستضدات

.Antigen processing

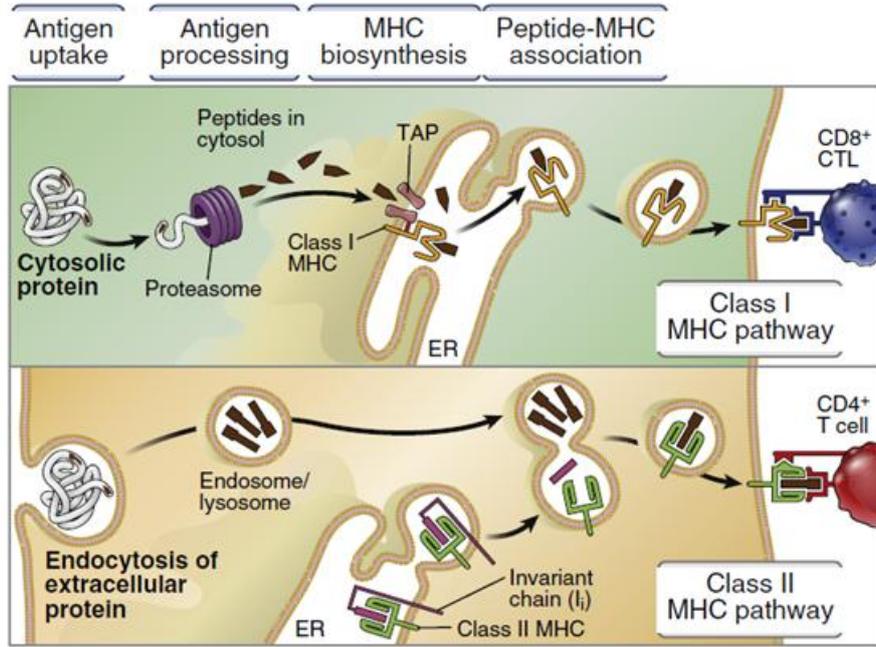
الجدول 2. خصائص ارتباط البروتينات إلى جزيئات MHC.

الأهمية	الخصائص	الخصائص
	<p>يمكن للعديد من الببتيدات أن ترتبط إلى جزيئة MHC</p>	<p>النوعية الواسعة</p>
	<p>تستجيب كل خلية تائيّة إلى ببتيّد واحد مرتبط</p>	<p>تعرض كل جزيئة MHC ببتيّد واحد</p>
	<p>تستجيب الخلايا التائيّة لمستضدات بروتينيّة فحسب</p>	<p>ترتبط جزيئات MHC ببتيّدات فقط</p>
	<p>تقدّم مناعةً ضد الفيروسات بمواقع مختلفة</p>	<p>تعرض جزيئات الصّف الأول والثّاني ببتيّدات من حجر خلويّة مختلفة</p>

	<p>يعبر عن جزيئات MHC المحملة بالببتيد فحسب على سطح الخلية</p>	<p>التعبير السطحي الثابت للجزيئات يتطلب ارتباطاً بالبروتين</p>
	<p>فترة كافية لتعرف الخلايا التائية</p>	<p>معدل تدرك بطيء</p>

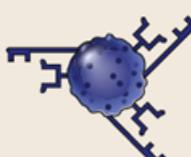
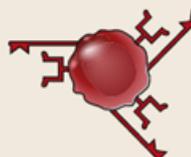
معالجة المستضدات البروتينية وعرضها [2]:

تُعالج البروتينات في سيتوبلازما الخلايا المنواة في المعقدات الحالة والتي تدعى البروتوزومات وتُعرض على جزيئات MHC من الصّف الأول، بينما تعالج البروتينات خارج الخلية في endosomes وليزومات وتعرض على جزيئات MHC من الصّف الثاني (الشكل). تتضمن هاتان العمليتان بروتينات خلوية مختلفة (الجدول). تُصمّم لكي تعالج كافة البروتينات الخارجية والداخلية.



سبل المعالجة داخل الخلية للمستضدات البروتينية.

يوضح الجدول (3) التالي خصائص سبل معالجة المستضدات:

الخصائص	سبيل MHC الصف الأول	سبيل MHC الصف الثاني
تشكيل معقد MHC- ببتيد الثابت	سلسلة α وميكروغلوبين β_2 ، وببتيد Peptide α β_2 -microglobulin	سلاسل α و β ، وببتيد Peptide α β
الخلايا التي تعبر عن MHC	كافة الخلايا المنوأة	الخلايا التغصنية، والبالعات والبائية والظهارية
الخلايا النائية المستجيبة	CD8+ T cells 	CD4+ T cells 

البروتينات الداخلية من الليزومات (تدخل من البيئة الخارجية)	البروتينات البلاسمية (مصنعة ضمن الخلية، وقد تدخل عبر الحوصلات)	مصدر المستضدات البروتينية
البروتياز الداخلية والحالة (كاتبسينات)	مكونات البروتياز في البروتوزومات	الأنزيمات المسؤولة عن توليد الببتيد
الجسيمات الحالة والداخلية	الشبكة البلاسمية الداخلية	موقع تحميل الببتيد على MHC
السلاسل الثابتة، DM	TAP (Transporter associated with antigen processing)	الجزئيات المشاركة في نقل الببتيد وتحميله على جزئيات MHC

ارتباط جزئيات HLA بأمراض المناعة الذاتية [5]:

يبدو أنّ خطر حدوث العديد من أمراض المناعة الذاتية يترافق بوجود جينات HLA معينة (الجدول). في بعض الحالات، يترافق جين HLA واحد (مثل HLA-B27 و HLA-DR3) مع خطر متزايدٍ لعدّة أمراض مناعة ذاتية. ما زالت الآلية الكامنة وراء هذه الارتباطات غير مؤكّدة ولكنّها قد تتضمن التأثير على معالجة وتقديم المستضدات الذاتية على الخلايا التائية الفعالة ذاتياً.

يعبر عن قوة الارتباط ما بين جين HLA معين وارتباطه بمرضٍ مناعيٍّ بالخطر النسبي. يقارن الخطر النسبي ما بين تكرر المرض المناعي الذاتي بين الحاملين لجين HLA معين وتكرره بين غير الحاملين (الشكل). على سبيل المثال، يعني الخطر النسبي 6 ما بين الذئبة الحمامية و HLA-DR3 أن تكرر حدوث الذئبة الحمامية يبلغ ثلاثة أضعاف ما بين الأفراد الحاملين لجين DR3+ مقارنةً بغير الحاملين لجين DR3-. قد تختلف نتائج الخطر النسبي ما بين المجموعات العرقية أو الجغرافية المختلفة.

	DR3+	DR3-
Graves' disease +	4	2
Graves' disease -	1996	3998
Total	2000	4000

Frequency of Graves' disease among DR3+ individuals
$\frac{4}{(4 + 1996)} = \frac{4}{2000} = 0.002$

Frequency of Graves' disease among DR3- individuals
$\frac{2}{(2 + 3998)} = \frac{2}{4000} = 0.0005$

Relative risk $\frac{0.002}{0.0005} = 4$

الشكل. الخطر النسبي. الارتباط الإحصائي ما بين الأمراض المناعية وجين HLA

معين. الخطر النسبي هو النسبة ما بين معدّل حدوث المرض بين حاملي الجين

ومعدّل حدوثه ما بين غير الحاملين للجين.

تكون معظم الأخطار النسبية ما بين 2-5 وذلك لأن العامل الجيني هو أحد العوامل المساهمة في خطر حدوث المرض المناعي الذاتي وليس العامل الوحيد فحسب. ولكن تظهر بعض جينات HLA ارتباطاً أعلى بكثير، حيث يمتلك HLA-B27 والتهاب الفقار القسطي ankylosing spondylitis خطراً نسبياً يبلغ 100، ويكون أكثر من 90% من مرضى التهاب الفقار القسطي إيجابياً B27⁺.

الجدول 4. الخطر النسبي لارتباط جينات HLA بالأمراض المناعية الذاتية.

المرض	جين HLA	الخطر النسبي
التهاب العنبيّة	B27	10
التهاب الفقار القسطي	B27	100
متلازمة Goodpasture	DR2	15
داء غريفز	DR3	4
داء هاشيموتو	DR5	3
داء السكري المعتمد على الإنسولين من النمط الأول	DR3/DR4 متخالف اللواقح	20-25
التصلب المتعدد	DR2	5
	DR3	10
الوهن العضلي الوبيل	DR3	3

3	B8	
15	DR4	الفقاع الشائع
5-13	Cw6	الصدفية الشائعة
35	B27	داء رايتز Reiter
4 6	DR4 DR3	التهاب المفاصل الروماتيزمي الذئبة الحمامية الجهازية

المراجع:

- .1 Mahdi, B.M., *Introductory chapter: concept of human leukocyte antigen (HLA)*. Human leukocyte antigen (HLA). IntechOpen, 2019: p. 1-8.
- .2 Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Basic Immunology E-Book: Functions and Disorders of the Immune System*. 2 :019 Elsevier Health Sciences.
- .3 Choo, S.Y., *The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications*. Yonsei medical journal, 2007. **48**(1): p. 11-23.
- .4 Trowsdale, J. and J.C. Knight, *Major histocompatibility complex genomics and human disease*. Annual review of genomics and human genetics, 2013. **14**: p. 301-323.
- .5 Doan, T., et al., *Immunology*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.