شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

HOSSAM MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

HOSSAM MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها

علي هذه الأقراص المدمجة قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأقراص المدمجة بعيدا عن الغبار

HOSSAM MAGHRABY

بعض الوثائق الأصلية تالفة

HOSSAM MAGHRABY

شبكة المعلومات الجامعية

بالرسالة صفحات

لم ترد بالأصل

HOSSAM MAGHRABY

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

٦١٦٫٥٠٦٢
ت -

علاقة مرض الصدفية الشائعة مع النمط HLA- CW6(CW*0602)

دراسة على مرضى مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية بجامعة دمشق

إعداد

د . سراب يوسف عاصي

رئاسة

أ. د .عماد أبو عسلي

إشراف

أ. د. وديعة الريحاوي

الدراسة النظرية

أولاً: لمحة عامة:

يعتمد الوجود البشري على قدرة الجهاز المناعي على تمييز المواد الغريبة والاستجابة لها. وبالرغم من أن هذه الآلية الدفاعية أساسية لبقاء الإنسان في عالم مليء بالمتعضيات الغازية، فإن الجهاز المناعي يملك تأثيراً سلبياً عند زرع الأنسجة من فرد لآخر أو عند حدوث اضطراب في قدرة الجهاز المناعي على تمييز الذات مما يفعّل الارتكاسات المناعية الذاتية.

ترمّز جينات معقد التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex (MHC) بروتينات هامة جداً في عملية التعرف المناعي. تصنّف هذه البروتينات أو الجزيئات إلى بروتينات الصف الأول وبروتينات الصف الثاني التي تختلف عن بعضها من الناحية البنيوية و الوظيفية.

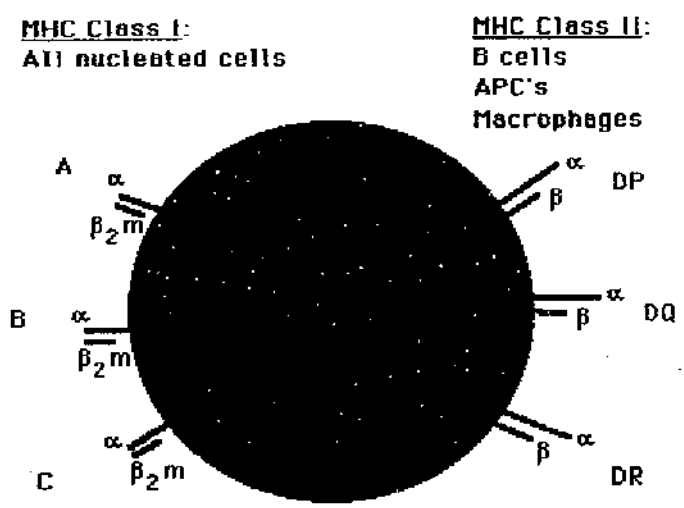
* تضم جزيئات الصف الأول (Class I) كل من HLA-C, HLA-B, HLA-A .

* تضم جزيئات الصف الثاني (ClassII) كل من HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR .

* و هناك جزيئات الصف الثالث (ClassIII) التي تضم مكونات المتممة المتعلقة بـ MHC وهي (BF- C4- C2)، 21-hydroxylase، عامل تنخر الأورام (TNF)، بروتين الصدمة الحرارية (hsp70).

تتواجد جزيئات الـ HLA على سطح جميع خلايا الجسم باستثناء الكريات الحمر. وقد تم اكتشافها بداية على سطح الكريات البيضاء.

يوضح الشكل-1 توضع جزيئات الـ HLA على سطح الخلية:



شكل-1

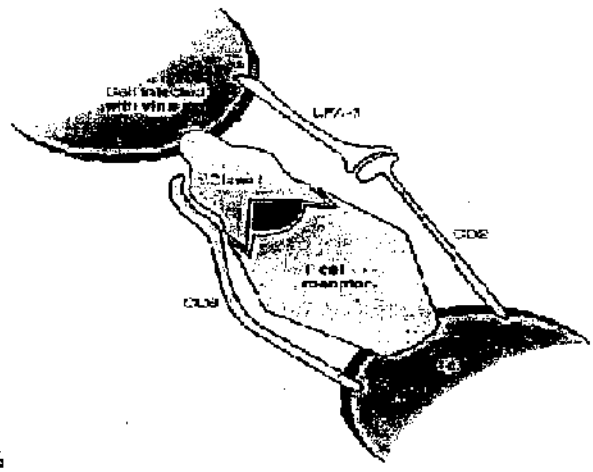
يوضح الجدول-1 كيفية التعبير عن بروتينات كل من الصف الأول والصف الثاني على سطح خلايا الجسم:

Cell Type	*MHC I*	*MHC II*
T cells	+++	Varies, inducible in some species
B cells	+++	++
Macrophages	+++	+
Dendritic cells	+++ x10	+++ x10
Granulocytes	++	-
Endothelium	++	- (inducible)
Hepatocytes	+	-
Neurons	-	-

عند حدوث الخمج، تقوم المتعضية الغازية بخمج الخلايا أو يمكن أن يتم تغليفها ضمن خلايا الجهاز المناعي كالوحيدات. وضمن الخلية تعمل جزيئات الصف الأول والثاني من HLA كمستقبلات للشدف المستضدية التي تملكها المتعضية الغازية.

وبعد أن يحدث هذا الارتباط بين الشدف المستضدية وبروتينات الـ HLA ضمن الخلية يتم نقل المركب الناتج إلى سطح الخلية حيث يتفاعل هذا المعقد مع مستقبلات معينة على الخلايا اللمفاوية التائية (حيث تعمل جزيئات CD4, CD8 على تقوية وتدعيم هذا الارتباط الخلوي ونقل إشارات التفعيل) وهذا ما يحرّض الاستجابة المناعية الخلوية والخلطية.

يوضح الشكل-2 نمط الارتباطات الجزيئية خلال عملية إظهار المستضد.



شكل-2

يحدث نفس هذا النمط من التفاعلات عند التعرف على جزيئات معقد التوافق النسيجي الغريبة الموجودة على الغرائس المخايفة وعند خلل تمييز مستضدات الذات في الأمراض المناعية الذاتية.

ففي البدء لوحظ تأثير جزيئات الMHC سريرياً بعد اغتراس الأنسجة و هو ما أعطى مركب التوافق النسيجي الكبير اسمه. لأن جزيئات الMHC الغريبة يتم التعرف عليها كمستضدات من قبل متلقي الغريسة، لذا يجب على المتلقي و المعطي أن يملكان نفس ألائل الMHC ..

ثانياً: وراثة معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC):

1- أساسيات في علم الوراثة:

يعتمد قانون ماندل الأول على أن الصفات الوراثية تتحدد عن طريق عوامل معينة تنتقل إلى الذراري. تتواجد هذه العوامل والتي تدعى المورثات على صبغيات الفرد. ويمكن أن تملك كل مورثة أشكال متعددة تسمى الحلائل.

ولأن الكائن البشري مزدوج الصبغيات فإنه تتواجد مورثتين في كل زوج من الصبغيات المتناظرة، و يتم افتراق الصبغيات و انتقالها عشوائياً خلال تشكيل الأعراس، وعند التقاء الأعراس الذكرية و الأنثوية تجتمع الصبغيات لتشكيل الصيغة الصبغية المزدوجة. لذلك، هناك أربع احتمالات للأنماط الوراثية لكل صفة تتحدد من خلال مورثة معينة، وتكون هذه الاحتمالات متساوية من حيث الحدوث.

تنطبق هذه القوانين على جينات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) من حيث طريقة افتراق الصبغيات ثم التقائها العشوائي.

2- تركيب MHC :

تتوضع جينات معقد التوافق النسيجي الكبير على الذراع القصير للصبغي السادس (6p21)، وتمتد على مسافة 3600 كيلوباز و تتضمن 224 موقع جيني محدد والتي يتم التعبير عن 128 موقع منها. تملك 40% من الجينات المُعبَّر عنها وظيفة مناعية.

تتوضع جينات الـ HLA لمعقد التوافق النسيجي الكبير في ستة مواقع ثانوية:

HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-C, HLA-B, HLA-A

يرمِّز كل موقع ثانوي بروتين سكري واحد على الأقل على سطح الخلية.

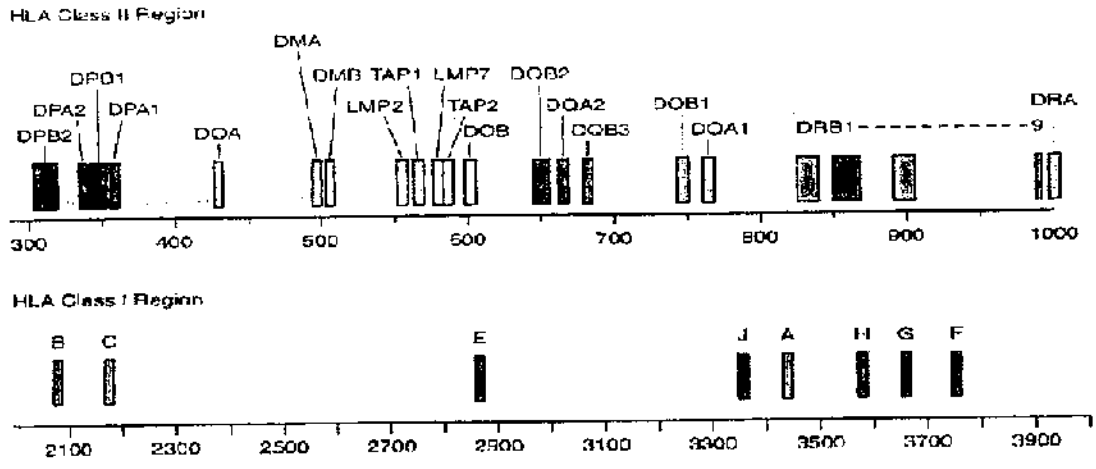
مع العلم أن، جزيئات الـ HLA والتي تشكل جزءاً مكملاً لغشاء الخلية، متعددة الأشكال لدرجة كبيرة، وهذا بسبب التعددية الشكلية للمورثات المرمزة لها، أي أن كل مورثة تملك بدائل متعددة (ألائل Alleles) في المجموعات البشرية.

Gene	Number		
	Alleles	Proteins	Null Alleles
HLA-A	649	506	45
HLA-B	1029	872	35
HLA-C	350	274	7
HLA-E	9	3	0
HLA-F	21	4	0
HLA-G	31	10	1
HLA-H	12	-	-
HLA-J	9	-	-
HLA-K	6	-	-
HLA-L	5	-	-
HLA-P	4	-	-
HLA-V	3	-	-

Gene	Number		
	Alleles	Proteins	Null Alleles
HLA-DRA	3	2	0
HLA-DRB	640	525	8
HLA-DQA1	34	25	1
HLA-DQB1	91	66	1
HLA-DPA1	26	15	0
HLA-DPB1	128	114	2
HLA-DMA	4	4	0
HLA-DMB	7	7	0
HLA-DOA	12	3	1
HLA-DOB	9	4	0
TAP1	7	5	1
TAP2	4	4	0
MICA	64	54	0
MICB	30	19	2

جدول-2 يوضح عدد ألائل الـ HLA و البروتينات المعبر عنها.

تُستخدم هذه التعددية الشكلية من قبل خلايا الجهاز المناعي لتمييز الذات عن غير الذات، و هي الخاصة التي تميز هذه الجينات عن غيرها في الجسم الإنساني.



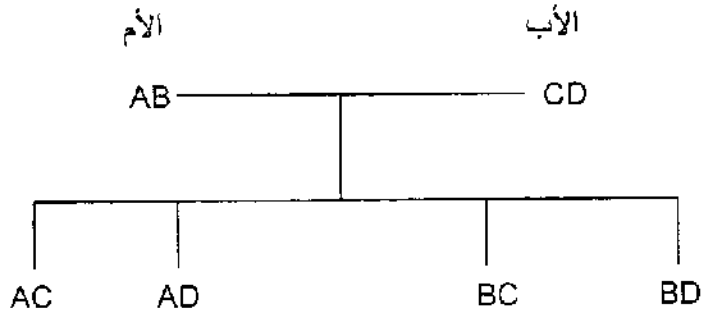
شكل-3: خريطة مورثات معقد التوافق النسيجي على الصبغي السادس.

3- وراثة MHC :

إن جينات الـ MHC وثيقة الصلة ببعضها البعض، لذلك فإنها تنتقل كتلة واحدةً (en bloc) إلى الذرية.

تدعى مجموعة هذه الجينات الوثيقة الصلة ببعضها والموجودة على أحد الصبغيين المتماثلين بالنمط الفرداني (Haplotype) وكل شخص يرث نمطين فردانيين، يأخذ أحدهما من الأب والآخر من الأم، ولذلك يملك أليلتين لكل مورثة.

هذه الجينات متساوية السيطرة في التعبير عن نفسها، وهكذا يكون هناك أربع احتمالات للنمط الوراثي MHC واحتمال حدوث كل نمط هو 1/4. ففي عائلة تملك خمسة أولاد، يوجد على الأقل ولدين متماثلي الـ HLA (HLA identical) وذلك بفرض عدم حدوث تصالب.



شكل-4: توزع الألائل لموقع واحد.

بالرغم من أن جينات معقد الـ MHC وثيقة الارتباط ببعضها، فقد لوحظ حدوث التصالب عند بعض العائلات وذلك يعتمد على المسافة بين مواضع الـ HLA ، والتغيرات الطارئة على الـ DNA والتي تزيد أو تنقص احتمال حدوث التأشيب خلال الانقسام المنصف.

4- خلل الارتباط Linkage Disequilibrium:

تميل بعض الألائل في مواقع جينية مختلفة للحدوث لدى بعض الشعوب وعلى نفس النمط الفرداني (haplotype) بشكل أكثر تكراراً من المتوقع، مع العلم أن الاحتمال المتوقع لحدوث أليلين (f1,f2) معاً هو [f (expected)= f1×f2].

هذا الخلل في الارتباط هو ميزة الـ MHC البشري ويمتد من HLA-A وحتى HLA-DQ. وأفضل مثال على هذه الظاهرة هو النمط الفرداني التالي عند القوقازيين: A1,CW7,B8,DR17(3),DR52,DQ2 والذي يحدث أكثر بأربع مرات مما هو متوقع.

ثالثاً: جزيئات الصف الأول HLA-A,-B,-C:

في البدء تم وصف جزيئات MHC من نمط HLA-A, HLA-B لدى البشر. وبما أن التعرف على هذه الجزيئات قد تم عن طريق استجابة أضداد معينة للكريات البيض فقد دعيت بمستضدات الكريات البيض. ولقد تمت ملاحظة أضداد الكريات البيض منذ بداية العشرينات ولكنها لم تدرس حتى الخمسينات عندما أثبت العالم جان دوسيه وجود أضداد للكريات البيض (راصات البيض). وبما أن هذه الأضداد لا تتفاعل مع الكريات البيض للشخص المنتج لها ولكنها تتفاعل مع نسبة من الكريات البيض لأفراد زمرتهم الدموية O ولا قرابة بينهم، لذلك اقترح بأن هذه الراصات هي أضداد غيرية (مخايفة). في 1958 وصف دوسيه أول مستضد غيري لـ HLA و هو"MAC " ويسمى الآن HLA-A28+HLA-A2 و أثبت انتقالها بشكل وراثي.

وقد افترض وجود موقع ثالث في عام 1970 ولم يتم إثبات وجوده حتى عام 1975 عندما درست عائلة لديها ترافق بين الـ HLA-B وموقع جديد. دعي هذا الموقع الثالث HLA-C. منح دوسيه جائزة نوبل للعلوم الطبية في عام 1980 لعمله الأساسي في مجال الـ HLA الإنساني.

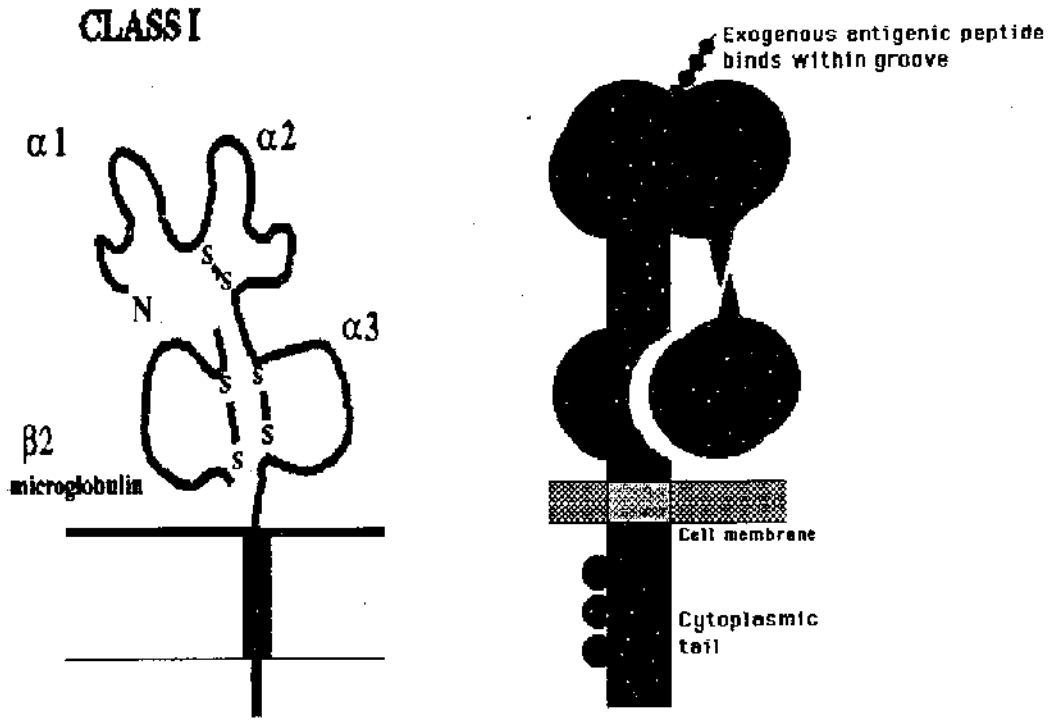
1- بنية جزيئات الصف الأول:

جزيئات الصف الأول هي عبارة عن مثنويات متغايرة مؤلفة من غليكوبروتين عابر للغشاء الخلوي يؤلف سلسلة ثقيلة وزنها الجزيئي 44 كيلودالتون ترتبط بشكل غير تكافؤي مع جزيء β2-ميكروغلوبولين (12 كيلودالتون). تمتد السلسة الثقيلة لجزيئات الصف الأول عبر غشاء الخلية بينما تكون نهايتها الأمينية خارج الخلية. يرافق β2-ميكروغلوبولين المنطقة خارج الخلوية من السلسة الثقيلة و هو ضروري لظهورها على سطح الخلية. تقسم هذه المنطقة خارج الخلوية من السلسلة الثقيلة إلى ثلاثة حقول Domains هي α1, α2, α3 وكل حقل يشمل حوالي 90 ثمالة

حمض أميني. يحتوي الحقل α1 ذو النهاية الأمينية على موضع غليكوزيلي عند ثمالة الأسبارجين في الموقع 86. بينما يحتوي الحقلان α2, α3 عرى ثنائية الكبريت في الموقع 63,86 .

تتكون القطعة العابرة للغشاء من حوالي 24 حمض أميني و تكوّن كارهة للماء، بينما تتكون القطعة الكربوكسيلية الانتهائية للجزيء من ثمالات أليفة للماء، حيث تتعنقد (Cluster) الثمالات المجاورة للسطح السيتوبلاسمي من الغشاء الخلوي وهذا ما يثبّت الجزيء ضمن الغشاء وذلك بتداخل الشحنات مع شحنات الغشاء السلبية. قد يتعرض القسم السيتوبلاسمي من الجزيء للفسفرة عند ثمالة الحمض الأميني السيرين مما يمكّن نظرياً من نقل الإشارات خلال الاستجابة المناعية.

تعود التعددية الشكلية لجزيئات الصف الأول غالباً إلى اختلاف تتالي الحموض الأمينية في الحقلين α1, α2 من السلسلة الثقيلة. بينما تكون ثابتة بين جزيئات الصف الأول.



شكل-5 يوضح بنية جزيئات الصف الأول.

يتألف الجزيء من زوجين من الحقول المتشابهة تركيبياً: α1 والتي تملك نفس البنية الثالثية لـ α2، و يكون لـ α3 و β2 نفس البنية الثالثية.

يتكون كل من الحقلين α3 و β2-ميكروغلوبولين من صفيحتين مطويتين (β-pleated) غير متوازيتين، أحدهما ذات أربع طبقات (stands) والأخرى ذات ثلاث طبقات، ترتبطان برابطة ثنائية الكبريت.