

أبحاث

أبناء وآراء

علم المناخ محاكاة تدفق ثاني أكسيد الكربون داخل المحيط تبيّن حُجَب التنوعات المناخية الطبيعية له ص. 58

فيزياء الكمّ قد تعمل المتذبذبات الميكانيكية بمثابة أدوات ربط بين الفوتونات، والأنظمة الكمية الأخرى ص. 60

التطوّر ربما يكون ظهور المبتوكونديرا قد حدث في مراحل متأخرة من تطور الخلايا المعقدة ص. 62

المناعة الذاتية

علاج مناعي نوعي يهدف مستضدًا محددًا

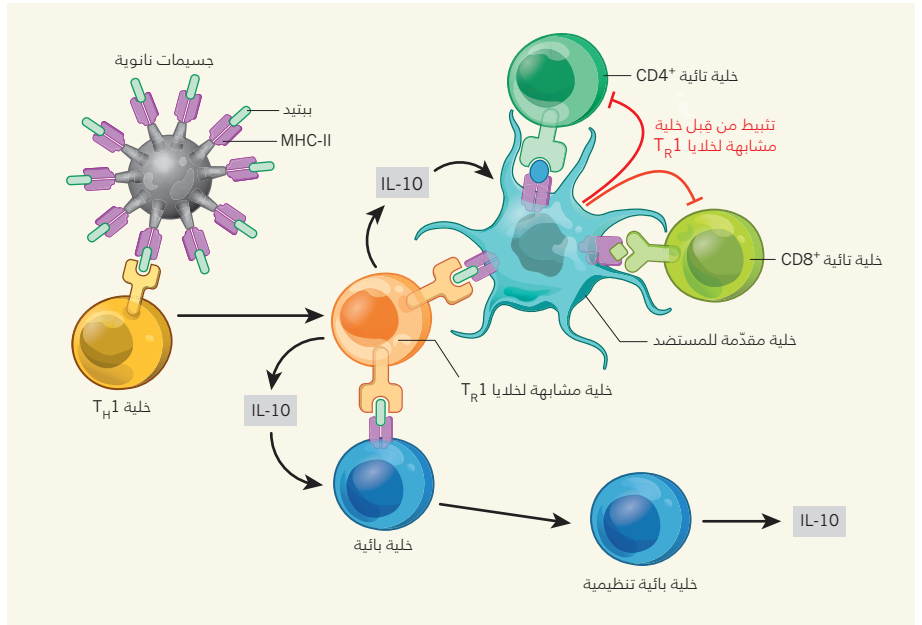
تُظهر الأبحاث أن الجسيمات النانوية المغلفة بأجزاء من بروتينات الجسم نفسه تحرّض الخلايا التائية في الجهاز المناعي على اكتساب وظائف تنظيمية، من شأنها أن توقف التفاعلات المناعية الذاتية التي تتضمن هذه المستضدات الذاتية.

في إتمام هذا التحول، عن طريق الارتباط بمستقبلات على الخلايا التائية المحتمل أن تكون ذاتية التفاعل.

يمكن اعتبار النهج الذي اتبعه الباحثون أحد أنواع العلاج المناعي النوعي الذي يستهدف مستضدًا محددًا من بين المستضدات، وهي الببتيد الجزئية المحفزة لعملية تفعيل الخلايا التائية، أو البائية. وعادة ما تكون مستضدات الخلايا التائية بمثابة قطع صغيرة من البروتينات (تسمى الببتيدات)؛ ويمكن لكل خلية تائية أن تعبر عن مستقبل سطحي مختلف، ما يتيح لنظامنا المناعي الاستجابة لمستضدات متنوعة، لا تُعدّ ولا تُحصى، بما في ذلك المستضدات الذاتية. وقد تم تصميم العلاج المناعي النوعي الذي يستهدف مستضدًا محددًا؛ لإخماد الاستجابة المناعية نحو مستضد ما، أو مجموعة من المستضدات المترابطة بشكل وثيق. وقد استخدم هذا المفهوم لعلاج الحساسية على مدار أكثر من قرن من الزمان²، إلا أن العلاج المناعي النوعي لأمراض المناعة الذاتية قد تأخر، حتى اكتشاف أن الخلايا التائية المساعدة يتم تفعيلها من قِبَل ببتيدات مقيدة بروتينات المركب الرئيس؛ للتلاؤم النسيجي من النوع الثاني (MHC-II). وقد أدّى هذا إلى تصميم ببتيدات نوعية تستهدف الخلايا التائية المساعدة، دون المخاطرة بتفعيل الخلايا التائية السامة ذاتية التفاعل أو الخلايا البائية³.

إذّن، كيف يمكن أن يؤدي التعرّض لببتيد معروف بتحفيزه للخلايا التائية المساعدة ذاتية التفاعل إلى وقف المرض الذي تسببه في الأساس؟ يأتي أفضل تفسير لذلك من خلال قاعدة "الإشارة المزدوجة" لتنشيط الخلية التائية⁴. فجميع المستضدات، سواء أكانت ذاتية، أم غريبة، يجب أن تتفكك إلى ببتيدات، يجب أن ترتبط فيما بعد ببروتينات MHC-II، وأن تظهر على سطح الخلايا المقدمة للمستضد (APCs)؛ كي تفعّل الخلايا التائية المساعدة؛ وتُعتبر تلك هي الإشارة الأولى. كما يتعين على الخلايا المقدمة للمستضد أيضًا أن تزيد من إنتاجية الجزيئات المحفزة المشاركة، مثل CD80، وCD86، لتقدم الإشارة الثانية المطلوبة من أجل بقاء الخلايا التائية المساعدة، وتكاثرها.

فما الذي يحدث عندما تتلقى الخلايا التائية المساعدة الإشارة الأولى فقط؟ كان يُعتقد قديمًا أن ذلك يحفز حالة عدم تجاوب⁶. والآن، أظهر كليمنتي كاساريس وزملاؤه أن معالجة الخلايا التائية المساعدة بجسيمات نانوية مغلفة بنوع من الببتيد المقيد ببروتينات MHC-II (ما يُسمى بمركب pMHC-NP) تحفز الإشارة الأولى فقط أيضًا، لكن بدلًا من



الشكل 1 | الجسيمات النانوية المغلفة تحرّض تمايز الخلايا التائية التنظيمية. قام كليمنتي كاساريس وزملاؤه¹ بإنتاج جسيمات نانوية مغلفة بأجزاء من بروتينات الجسم (ببتيدات) ذات صلة بأمراض المناعة الذاتية، ترتبط ببروتينات MHC-II. وقد أظهرنا أن علاج الفئران بهذه الجسيمات النانوية يعدّل وظيفة خلايا T_H1، التي تحتوي على مستقبلات محددة لهذا الببتيد المعين؛ فبدلًا من إحداث استجابة مناعية ضد البروتين الذاتي، تمايز خلايا T_H1 إلى خلايا تائية تنظيمية - مشابهة لخليا T_H1 - تفرز البروتين المضاد للالتهاب إنترلوكين 10 (IL-10)، الذي يحفّز تمايز الخلايا البائية إلى خلايا بائية تنظيمية، مفرزة البروتين نفسه (إنترلوكين 10)، كما يعدّل أيضًا قدرة الخلايا المقدمة للمستضد (APCs)؛ لتقديم الببتيد المعين للخلايا المناعية. وإضافةً إلى ذلك.. يمكن للخلايا المشابهة لخليا T_H1 أن تثبّت تفعيل الخلايا التائية المساعدة (CD⁴⁺)، والسامة (CD⁸⁺) المعنية بببتيدات أخرى مقدّمة من قِبَل الخلية نفسها المقدمة للمستضد؛ وهكذا تتواسط التنشيط الهامشي. بهذه الطريقة، يمكن للخلايا المشابهة لخليا T_H1 أن تستهدف الخلايا المقدمة للمستضدات في الأنسجة المتأثرة بالتفاعلات المناعية الذاتية، وبالتالي توقف الالتهاب المصاحب للمرض.

ديفيد ريث

والخلايا التائية السامة، والخلايا البلعمية. وتميل العلاجات المتوفرة حاليًا إلى وقف عمل الجهاز المناعي ككل، أو - في أفضل الأحوال - تثبيط حركة الخلايا التائية، أو وظيفتها؛ ما يؤدي حتمًا إلى زيادة إمكانية الإصابة بالعدوى والسرطان. أما العلاج المثالي، فهو أن يتم تحويل وظيفة الخلايا التائية المساعدة من كونها مسببة للمرض إلى أن تصبح منظمّة له، دون التأثير على بقية الجهاز المناعي. ومن ثم، يصف كليمنتي كاساريس وزملاؤه¹ في بحثهم جسيمات نانوية مغلفة، تساعد

تنشأ أمراض المناعة الذاتية عندما يهاجم نظام المناعة لدينا أنسجتنا الخاصة، إذ تفشل الخلايا المناعية الخاصة بالمصابين في التعرف على بروتينات معينة خاصة بالجسم، وتهاجمها كما لو كانت غريبة، تلعب الخلايا التائية المساعدة (T_H) دورًا محوريًا في أمراض المناعة الذاتية تلك، إذ تسق وظائف خلايا أخرى في الجهاز المناعي، بما في ذلك الخلايا البائية،

إحداث عدم التجاوب فقط، يدفع هذا العلاج الخلايا التائية المساعدة للتمايز؛ فتتحول إلى خلايا تمتلك خصائص الخلايا التائية التنظيمية، التي تعمل على وقف الاستجابات المناعية. ومن ثم، تمارس تلك الخلايا التنظيمية وظيفتها، عن طريق إفراز البروتينات المضادة للالتهابات، إنترلوكين 10 (IL-10) وعامل النمو المحوّل بيتا (TGF- β)؛ كما تعبّر عن عامل النسخ T-bet، وتنتج جزيء السيتوكين ناقل الإشارة (IFN- γ) أثناء تمايزها. وتعني هذه السمات أن تلك الخلايا مستمدة من المجموعة الفرعية الأولى (TH1) من الخلايا التائية المساعدة (الشكل 1). ويعدّ تمايز الخلايا التائية المفرزة لإنترلوكين 10 - وهي المشار إليها هنا باسم الخلايا المشابهة للنوع الأول من الخلايا التائية التنظيمية (T_H1) - من خلايا T_H1، هو بمثابة آلية تنظيم مناعي، تُعرف بوقفها للاستجابات المناعية المفرطة في أنواع مختلفة من العدوى^{9,7}. وتتوسط هذه الخلايا آلية ارتجاع سلبي، تتضمن تثبيط الجزيئات التحفيزية المشاركة، الموجودة على الخلايا المقدّمة للمستضد، وإنقاص بروتينات الالتهاب التي تفرزها الخلايا المقدّمة للمستضد أيضًا¹⁰.

فما هي تبايعات تحفيز تلك الخلايا المشابهة لخلايا T_H1 من قبل العلاج باستخدام مركّب pMHC-NP؟ أظهر كليميني كاساريس وزملاؤه أن تلك الخلايا تثبط عمل الخلايا المقدّمة للمستضد، وتدعم التنظيم المناعي، عن طريق تعزيز إنتاج إنترلوكين 10 من قِبَل الخلايا البائية (الشكل 1). كما أثبتوا انتقائية نهجهم باستخدام نماذج تجريبية مختلفة للأمراض المناعية الذاتية؛ فمركّبات pMHC-NP الحاملة لببتيدات من الكولاجين - وهو مستضد مشتق من المفاصل - أوقفت المرض في نموذج فأري لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، لكن ليس في الفئران المصابة بالتهاب النخاعي الدماغي التجريبي ذاتي المناعة (EAE)، وهو نموذج للتصلب المتعدد. أما مركّبات pMHC-NP الحاملة لببتيدات مستضدات من الجهاز العصبي المركزي، فقد سيطرت على الالتهاب النخاعي الدماغي التجريبي ذاتي المناعة، لكنها لم تسيطر على التهاب المفاصل المحفّر بالكولاجين. ويؤكد ذلك على أن التنظيم المناعي الذي يحفّزه العلاج باستخدام مركّب pMHC-NP يُعدّ علاجًا انتقائيًا للمستضد المحدد والأنسجة المعنية، وبالتالي المرض المراد علاجه.

إضافةً إلى ذلك.. لم تحفّج مركّبات pMHC-NP أن تستهدف الخلايا التائية الخاصة بكل الببتيدات في العضو المصاب. فحتى ببتيدات المستضدات الأضعف، التي لا تحفز ظهور المرض في المقام الأول، كانت قادرة على تحفيز الخلايا المشابهة لخلايا T_H1، التي أوقفت عمل الخلايا التائية المساعدة والسامة، ذات الفعالية المضادة للمستضدات الأخرى (الشكل 1). وهكذا، وعلى الرغم من أن هذا العلاج شديد الانتقائية للمستضد في مرحلة التحريض الأولية، إلا أنه يستطيع التأثير محليًا على أذرع الاستجابة المناعية الأخرى، عن طريق تحفيز نشاط الخلايا البائية التنظيمية، وإخماد الخلايا التائية المساعدة والسامة المختصّة بمستضدات مختلفة. ويتطلب ذلك أن يكون جزء الببتيد من المستضد المحفّر والمستضدات الأخرى مقدّمًا من الخلايا نفسها المقدّمة للمستضد.

فهل من الممكن أن يؤدي هذا التثبيط الهامشي إلى تثبيط مناعي جهازي، عن طريق وقف نشاط الخلايا غير المشاركة في الاستجابة المناعية الذاتية، مؤديًا إلى زيادة إمكانية الإصابة بالعدوى أو السرطان؟ الإجابة هي: لا، إذ يقتصر التثبيط الهامشي على الغدد الليمفاوية المرتبطة بالعضو المصاب، وسيؤثر فقط على الخلايا المقدّمة للمستضد الذاتي المناسب. وقد قام كليميني كاساريس وزملاؤه باستعراض هذه الانتقائية بوضوح؛ فالفئران التي عولجت بمركّبات pMHC-NP محميّة من

أمراض المناعة الذاتية المتصلة بالأمر، إلا أنها تبدي استجابات كاملة للعدوى والمستضدات الغريبة.

تُستخدم العلاجات التجريبية في هذه الدراسة نماذج عالية التميّز لأمراض المناعة الذاتية، لكن هل يمكن اعتبار هذا العمل مجرد نهج علاجي آخر ناجح في الفئران، لكنه لن ينجح أبدًا في البشر؟ يبدو أن ذلك ليس صحيحًا؛ فالباحثون يُظهِرون أن العلاج بمركّبات pMHC-NP يؤدي إلى تمايز وتكاثر الخلايا البشرية المشابهة لخلايا T_H1 في الفئران المصابة بالعوز المناعي التي زُرعت فيها خلايا تائية وبائية بشرية، مما يدل على أن هذا النهج العلاجي يعمل على الخلايا البشرية. كما يشير عمل الفريق أيضًا إلى أن هذا النهج أكثر فاعلية من العلاج باستخدام مونومرات الببتيدات المرتبطة بالمركّب الرئيس

"يدفع هذا العلاج الخلايا التائية المساعدة للتمايز إلى خلايا تمتلك خصائص الخلايا التائية التنظيمية، التي تعمل على وقف الاستجابات المناعية".

للتلاؤم النسيجي، إذا أُعطى بجرعات ماثلة. كما يبدو أكثر تثبيطًا من تطبيق الببتيد وحده؛ إلا أن الجرعات وطرق الإعطاء في هذه الاختبارات لم تكن متشابهة.

هناك أدلة دامغة على أن مستضدات الببتيد يمكنها تحفيز الخلايا المشابهة لخلايا T_H1، ووقف أمراض المناعة الذاتية في الفئران والبشر. وبما أن العلاج بمركّبات pMHC-NP يحفّز الخلايا المشابهة لخلايا T_H1، المماثلة لتلك التي تظهر بعد إعطاء الببتيد وحده، إذًا تحاكي تلك المركّبات الخلايا المقدّمة للمستضدات، التي ترتبط بها الببتيدات العلاجية في الجسم

علم المناخ

أنماط متخفية في انحدار مستوى الكربون المحيطي

تبين تجارب محاكاة تدفق ثاني أكسيد الكربون الجوي إلى داخل المحيط أن تغيّراته التي ترتبط بالأنشطة البشرية تحجبها التنوعات المناخية الطبيعية في الوقت الحالي، إلا أنها ستظهر جليّة في المستقبل القريب.

تاتيانا لينينا

قامت المحيطات بالفعل بامتصاص حوالي ثلث الكربون الذي يصدر من البشر؛ ولذا.. فهو يلعب دورًا محوريًا في مسألة اعتدال التغيرات المناخية. تؤكد عمليات استكشاف² باطن المحيط أن الزيادات الملاحظة في انبعاثات غاز ثاني أكسيد الكربون - نتيجة لحرق الوقود الأحفوري - يصاحبها ارتفاع في المحتوى الكربوني في الجزء العلوي من المحيط. تشير مكينلي وزملاؤها³ في بحثهم إلى أنه في مناطق عديدة من المحيط لا يمكن التمييز بين تغيرات امتصاص المحيط لثاني أكسيد الكربون بفعل الأنشطة البشرية، والتغيرات التي تحدث بفعل التنوع المناخي الطبيعي. فهل يعمل التنوع الأرضي على إخفاء أنماط انحدار مستوى الكربون المحيطي، التي تسببها الأنشطة البشرية؟

مع ارتفاع مستويات ثاني أكسيد الكربون، يقوم المحيط بامتصاصه بمعدل يتناسب مع الفرق بين معدل الضغط

الجزيئي لثاني أكسيد الكربون في الهواء ومعدله في البحر² (وهو مقياس يعبر عن تركيز ثاني أكسيد الكربون وسط خليط من الغازات الأخرى). وتحدد قوة انحدار مستوى الكربون المحيطي بالتفاعلات الكيميائية التي تحدث في مياه البحر، والعمليات البيولوجية، مثل التمثيل الضوئي والتنفس، وكذلك العمليات الفيزيائية، كدوران مياه المحيط، وعمليات الخلط الرأسية التي تحدث في المياه⁴. وعلى الرغم من أن هذه الآليات الأساسية معروفة، هناك الكثير مما لا نعرفه عن التغيرات التي تحدث فيها من عام إلى آخر، وتلك التي تحدث عبر عقد من الزمان⁵. ترتبط تلك التغيرات ارتباطًا وثيقًا بأنماط التنوع الداخلي في النظام المناخي "التذبذب الجنوبي-إل نينيو" ENSO، على سبيل المثال، ذات التأثيرات الإقليمية والدولية على الطقس والمناخ؛ وبالتالي، فهي تنظم عملية تنقل ثاني أكسيد الكربون ما بين الهواء والماء، كما تنظم الدورات الجيوكيميائية الحيوية في المحيط.