

# علم المناعة

## IMMUNOLOGY

المحاضرة الرابعة

د. أسامة مخزوم

### معقدات التوافق النسيجي MHC MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX

بروتينات على سطح جميع الخلايا المنوأة.

تدعى واسمات الذات (تحدد الخلايا الذاتية في الجسم).

سميت سابقا Human Leucocyte Antigen أو HLA، لأنها أول ما اكتشفت على سطح الكريات البيضاء.

بعدها اكتشفت على سطح كل الخلايا المنوأة وسميت بـ MHC.

## معقدات التوافق النسيجي MHC

### MAJOR HISTOCOMPATABILITY COMPLEX

تشفر هذه البروتينات الستة من قبل ٤ مورثات على الصبغي السادس وهي المورثات A,B,C,D وتقسم D إلى DR-DQ-DP.

يوجد تنوع في أنواع هذه البروتينات.

بروتين A : ٢٤ مستضد - بروتين B : 52 مستضد -  
بروتين C : 11 مستضد

وبروتين من الأب وبروتين من الأم.

A(12,20) – B(44-21)- C (9-6)

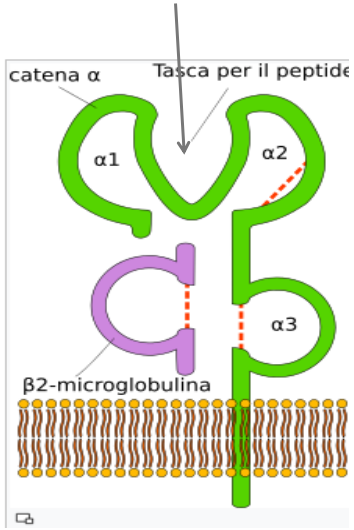
## معقدات التوافق النسيجي MHC

### MAJOR HISTOCOMPATABILITY COMPLEX

لكل إنسان نمط وراثي خاص فيه كبصمة الإصبع بناء على بروتينات صنفى الـ MHC.

يتم تحديدها من خلايا تحليل الكريات البيض الحاملة لها.

توافق ٤ من أصل ٦ مثلا مقبول لاجراء زرع أعضاء.



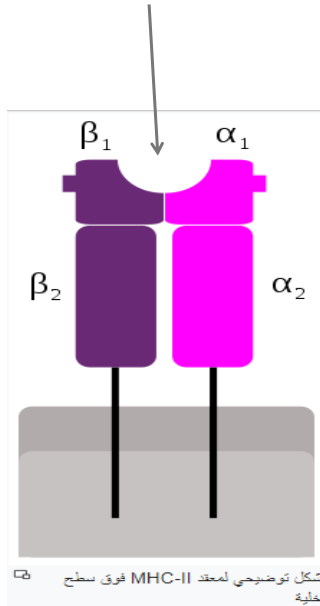
## MHC-I

يتحكم بتصنيع هذه البروتينات الثلاثة مورثات A,B,C.

تتواجد على سطح كل الخلايا المنواة.

تتكون هذه البروتينات من سلسلتين  $\alpha$  و  $\beta 2m$  (تشفر  $\beta 2m$  من قبل مورثة على الصبغي ١٥).

## MHC-II



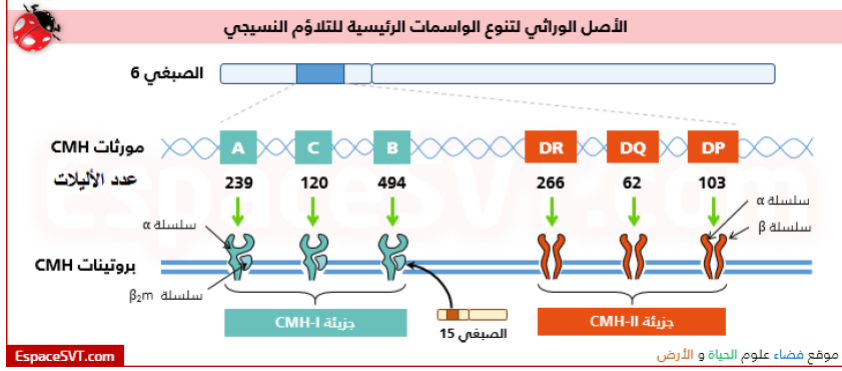
يتحكم بتصنيع هذه البروتينات الثلاثة المورثة D (DR-DQ-DP).

تتواجد على سطح الخلايا المناعية (بلاعم ولمفاويات).

تتكون هذه البروتينات من سلسلتين  $\alpha$  و  $\beta$ .

## معقدات التوافق النسيجي MHC

### MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX



## MHC-I

كل خلية تصنع بروتين يفترض أن تعرض عينه منه على سطحها.

حيث يتم تجزئة عينة من البروتين إلى ببتيدات والتي ترتبط مع جزيء MHC-I وتهاجر إلى سطح الخلية (بروتين منشأ داخلي).

هذا يؤمن عرض دائم لنشاط الخلية ومحتواها من البروتينات المصنعة على سطحها ليتم مراقبته من قبل الجهاز المناعي بشكل دائم.

## MHC-I

في حال كان الببتيد المعروض هو جزء من بروتينات الخلية الطبيعية لن تحصل أي استجابة مناعية.

أما في حال كان مشتق من بروتين غريب أو شاذ (بروتين شاذ خلوية سرطانية أو بروتين فيروسي) سيحصل ارتباط مع الخلايا المناعية وتحفيز استجابة مناعية عبر **التائية السامة للخلايا**.

أيضاً في حال زرع عضو غير متوافق ويمتلك MHC مغاير فإنه سيحصل ارتباط مع الخلايا المناعية وتحفيز استجابة مناعية وتدمير لهذا العضو ورفض الطعم، لذا سميت **معقدات التوافق النسيجي**.

لماذا فقط خلايا منواة؟؟ لو كانت الكريات الحمر تحوي على سطحها MHC كانت صعوبة نقل الدم مثل صعوبة نقل الكلية أو الكبد، حيث يجب إيجاد متبرع متوافق بالنسبة ل MHC !

## MHC-II

هنا يتم عرض عينة من الجسيم المبلعم من قبل البالعات مثلاً (بروتين منشأ **خارجي**) ضمن معقد MHC-II لكي تتعرف عليه الخلايا المناعية من قبل **التائية المساعدة**.

هذه الخلايا تدعى الخلايا المقدمة للمستضد APCs (Antigen presenting cells) وهي:

- البالعات Macrophages
- الخلايا للمفاوية البانية
- الخلايا المتغصنة Dendritic cells
- خلايا لانغرهانس Langerhans cells

## الخلايا التغصنية - خلايا لانغرهانس



## أنسجة الجهاز اللمفاوي

1. أعضاء لمفاوية أولية (مركزية) يتم فيها إنتاج أو نضوج اللمفاويات، مثل نخاع العظام marrow Bone وغدة التيموس Thymus gland.
2. أعضاء لمفاوية ثانوية (محيطية) تحصل فيها ردود الفعل المناعية وهي تتألف من: العقد اللمفاوية (Lymphatic Nodes)، الطحال Spleen، اللوزتين (Tonsils)، لطح باير (Payer's patches).

## الخلايا اللمفاوية

خلايا صغيرة مدورة لها نواة مدورة غير منقسمة كبيرة والسيتوبلازما فيها ضئيلة.

هي المسؤولة عن الاستجابة المناعية النوعية.

تشكل ٢٠ إلى ٤٥ % من مجموع الكريات البيض في الدم.

تقسم بناء على مستقبلاتها السطحية إلى بائية وتائية.

إما تحمل مستقبل BCR أو TCR موجه تجاه مستضد نوعي.

## الخلايا اللمفاوية

عند تعرض الخلايا اللمفاوية للتحفيز بالمستضد المناسب لها في الأعضاء اللمفاوية الثانوية فإنها تتكاثر و تنتج نوعين من الخلايا:

- خلايا لمفاوية ذاكرة Memory cells: حياتها طويلة.
- خلايا مؤثرة Effector cells فعالة وظيفيا: تقوم بفعاليتها الدفاعية النوعية ضد المستضدات الغريبة وحياتها قصيرة.

## اللمفاويات البائية LYMPHCYTES B

تشكل هذه الخلايا حوالي 15 إلى 20% من الخلايا اللمفاوية في الدم المحيطي، فيعد تعرضها للمستضد المناسب تكبير وتنقسم إلى:

- (a) خلايا بلازمية (مصورية) منتجة للأضداد (الغلوبولينات المناعية) والتي لها نفس نوعية الأضداد التي تحملها الخلية البائية الأم على غشائها تجاه المستضد.
- (b) خلايا ذاكرة (تساهم في حالة التعرض لنفس المستضد مرة أخرى إلى أحداث استجابة مناعية فورية وقوية من خلال التكاثر السريع للخلايا المصورية).

## مستقبلات اللمفاويات البائية

مستقبلات المستضدات BCRs: وهي عبارة عن غلوبولينات مناعية تتواجد على سطحها (بشكل رئيسي IgM و IgD)، تعمل كموضع يتعرف على المستضد و يرتبط بالإيبوتوب النوعي للمستضد فيؤدي هذا الارتباط الى تمايز اللمفاوية B الى خلية مصورية.

بعد التعرض للمستضد وتفعيلها ستعطي خلايا مصورية قادرة على إنتاج الأضداد بأنواعها الخمسة، **لكن تملك نفس نوعية الضد المثبت على سطح الخلية الأم (IgM,IgD)**

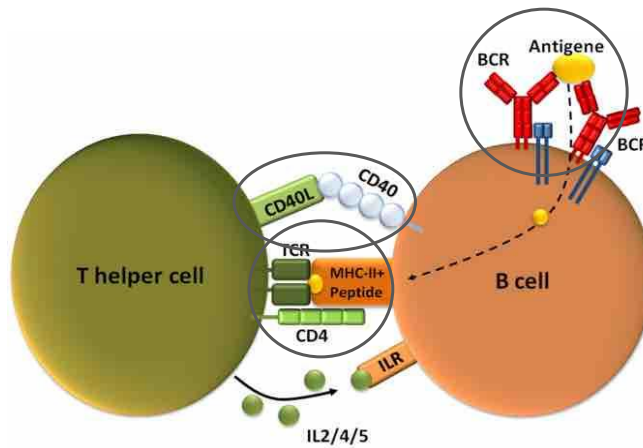
يرتبط بنفس المستضد النوعي مثلا تجاه الحصبة لكن تغير شكله فقط.  
يسمى هذا انقلاب ضدي



## مستقبلات اللمفاويات البائية

- علامات الـ CD (Cluster of differentiation) الموجودة على سطحها: وهي عبارة عن بروتينات سكرية (Glycoproteins) ومنها:
  - B7: يعمل كمستقبل لـ CD28 على سطح الخلايا Th.
  - CD40: يرتبط مع CD40L على سطح المفاويات Th المفعلة فيؤدي هذا الارتباط الى تكاثر نسيلي للخلايا B و انقلاب صنف الغلوبولين المناعي من IgM إلى IgG، IgA، IgE.

## مستقبلات اللمفاويات البائية



## الخلايا البلازمية

### PLASMA CELLS

تتشكل نتيجة تنشيط وتفعيل اللمفاويات البائية بالمستضد الغريب.

هي الخلايا الوحيدة التي تنتج الأضداد التي تكون جواله في المصل.

لا تحتوي على العلامات أو المستقبلات السطحية التي كانت تحويها الخلية اللمفاوية B الأم.

هي خلايا نهائية لا تتميز لأي نوع خلوي لاحق.

عمر هذه الخلايا بين عدة أيام وعدة أسابيع.

## خلايا الذاكرة MEMORY CELLS

خلايا مخزونة يتم الرجوع لها عند الحاجة أي عند التعرض لنفس المستضد الذي أدى لتشكلها من قبل الخلايا البائية الأم.

هي خلايا لمفاوية صغيرة تحوي نفس مستقبلات الخلية البائية الأم.

## اللمفاويات التائية LYMPHOCYTES T

تشكل ٨٠ إلى ٨٥% من إجمالي اللمفاويات بالدم.

تنحدر الخلايا التائية من نقي العظم ومن ثم تتمايز في التيموس (عضو لمفاوي بين الرئتين) وتكون بعدها قادرة على تمييز الذات عن غير الذات.

## مستقبلات اللمفاويات التائية

- مستقبلات الخلايا التائية TCRs: و هي مستقبلات تتوضع على سطح اللمفاويات التائية و لديها القدرة على الارتباط بالمستضد المعروض على سطح الخلايا ضمن MHC بشكل نوعي و توجيه الاستجابة المناعية.

استجابة مستقبل الخلايا التائية TCR مقيد بجزيء MHC أي أن البيبتيد الغريب يجب أن يتواجد ضمنه.

هل يتم الارتباط بـ

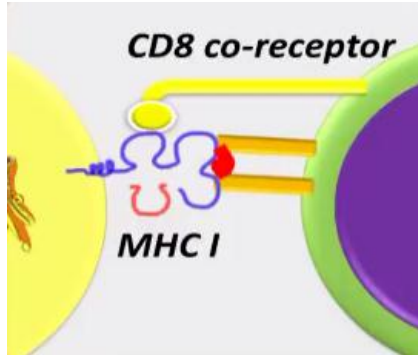
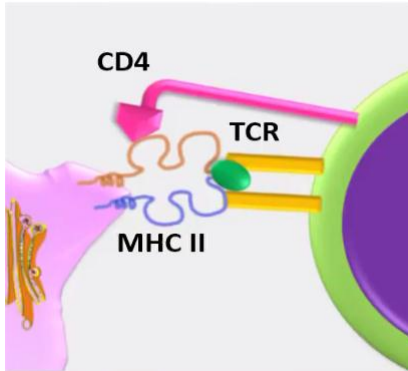
MHC1 Or MHC2??

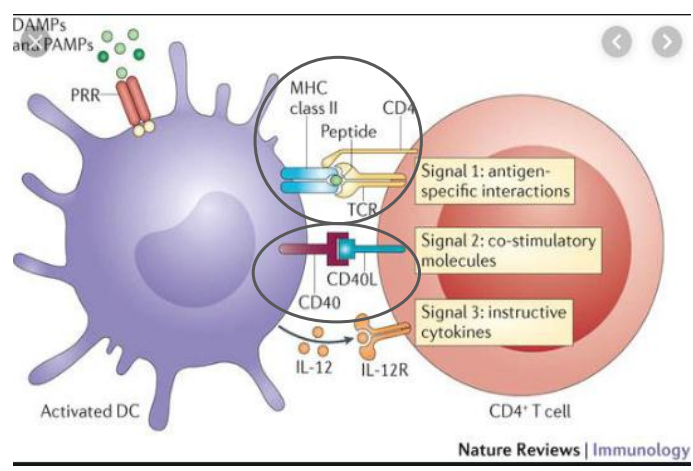
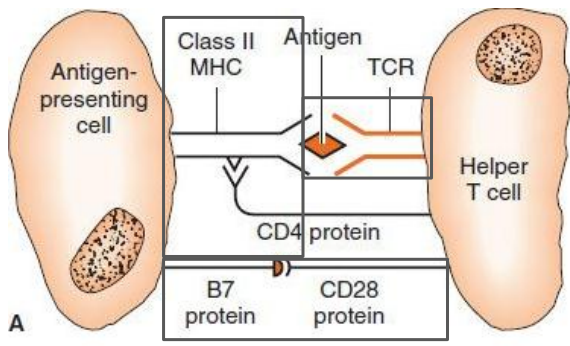
## مستقبلات اللمفاويات التائية

علامات ال-CD الموجودة على سطحها: وهي عبارة عن بروتينات سكرية (Glycoproteins) ومنها:

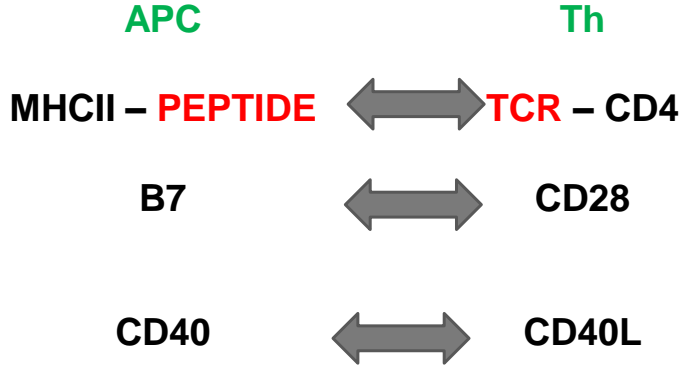
- **CD4**: هذا المستقبل يمثل مستقبل ل (MHC-II).
- **CD8**: هذا المستقبل يمثل مستقبل ل (MHC-I).
- **CD28**: واسم تفعيلي نوعي يوجد على سطح كل الخلايا التائية المساعدة المفعلة أثناء التعرف على المستضد يتفاعل مع B7 على سطح APCs.
- **CD40-L**: واسم تفعيلي نوعي يوجد على سطح كل الخلايا التائية المساعدة المفعلة حيث يتفاعل مع CD40 على سطح الخلية البائية.

## ارتباط مقيد بـ MHC





## ملخص



## التعليم التيموسي

اللمفاويات تحوي مستقبلات تجاه جميع المستضدات بالكون لذا يجب حذف اللمفاويات التي تملك مستقبلات تجاه خلايا الجسم الذاتية، وهذا يتم بالتعليم التيموسي بالنسبة للتائيات.

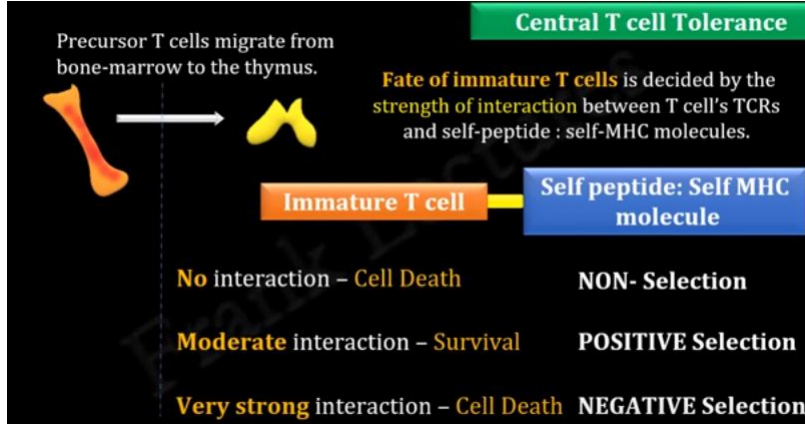
بالتيموس بعد التعليم يتم إجراء امتحان.

**ومن يفشل في الامتحان يتم قتله!!**

يتم عرض مختلف مستضدات الجسم الذاتية على MHC1 لخلايا ظهارة التيموس، لجميع مستضدات الجسم وليس فقط المستضدات الخاصة بخلايا التيموس.

تأتي خلايا تغصنية للتيموس لعرض المستضدات ضمن النمط الثاني MHC2

## التعليم التيموسي



## التعليم التيموسي

- عدم الارتباط أو الارتباط الضعيف جدا مع معقد (بيتيد - MHC) : هذا يعني أنها لا تتميز جزيئات الـ MHC الطبيعي أو TCR شاذ وستقتل : No Selection
- الارتباط المعتدل إلى القوي ستبقى : Positive Selection
- الارتباط القوي جدا مع معقد MHC-SELF PEPTIDE قد يولد استجابة لقتل الخلية وبالتالي قد تسبب أمراض مناعية ذاتية وستقتل : Negative Selection (قتلت على الرغم من نجاحها في التعرف)
- ميزت الـ MHC لكنها تحوي TCR موجه تجاه بيتيد ذاتي لذلك ارتبطت بقوة
- بعد الاصطفاء الإيجابي تتحول لـ CD4 أو CD8 حسب شدة ارتباطها بـ MHC2، ارتباط جيد تتحول لـ CD4 وإلا CD8.
- هذا يسمى اصطفاء مركزي.

## الاصطفاء المحيطي

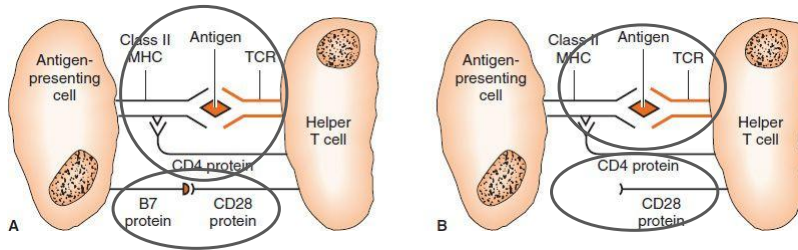
بعض اللمفاويات تستطيع التهرب من التيموس رغم أنها تحوي مستقبلات تجاه مستضد ذاتي، لذلك يوجد اختبار لاحق.

تقوم البالعات بالتعبير عن B7 فقط بفعل تفعيل مستقبلاتها (TLR) بالمستضد الغريب أي أن B7 يعتبر عنه بالالتهاب فقط وذلك عند وجود كائن غريب.

أما وجود بيتيد ضمن مقعد MHC على البالعات دون وجود B7 فإن هذا المستضد المعروف من قبل البالعات هو مستضد ذاتي وليس غريب، وقد تكون بقايا خلية طبيعية تالفة ويجب عدم توليد استجابة مناعية تجاهه.

إذا قامت الخلية التائية بالارتباط لكن بدون وجود B7 هذا يعني أنها ارتبطت بمستضد ذاتي أي ارتباط خاطئ ولا يوجد التهاب، لذا سوف يكف يدها عن العمل وتحول لخلية Angrey وهذا يسمى اصطفاء محيطي.

## الاصطفاء المحيطي





## أنواع الخلايا التائية

### (i) الخلايا التائية المساعدة T-Helper Cells :

تتميز الخلايا التائية المساعدة (Th) بوجود المستقبلات التالية على أسطحها CD2، CD3، CD4 (أي تكون موجبة لـ CD4 وسالبة لـ CD8). وهذه الخلايا مساعدة للخلايا المناعية الأخرى حيث تحرض على تكاثر و نضج أنماط خلوية أخرى وذلك بتأثير السيتوكينات التي تفرزها و بتماسها المباشر مع هذه الخلايا كالمفويات البائية و اللمفاويات التائية السامة. هذا النوع من الخلايا يشكل 70% من اللمفاويات التائية.

## أنواع الخلايا التائية

### (ii) الخلايا التائية السامة للخلايا T-Cytotoxic Cells :

تتميز هذه الخلايا (Tc) بوجود المستقبلات التالية على أسطحها CD2، CD3 و CD8 (أي تكون موجبة للعلامة السطحية CD8 وسالبة لـ CD4). تلعب هذه الخلايا دور مهم في التخلص من الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية وفي عملية رفض الأنسجة المغروسة الغريبة (أي أنها تقوم بوظيفة القتل الخلوي). هذا النوع من الخلايا يشكل 25% من اللمفاويات التائية.