جامعة حماة
كلية الطب البشري

المَناعَة الطَبيعِيّة (الخِلْقِيَّة)

الدِفَاعـات المُبَكِّرة ضِدَّ الأَخْمَاج

Innate Immunity

The Early Defense against Infections

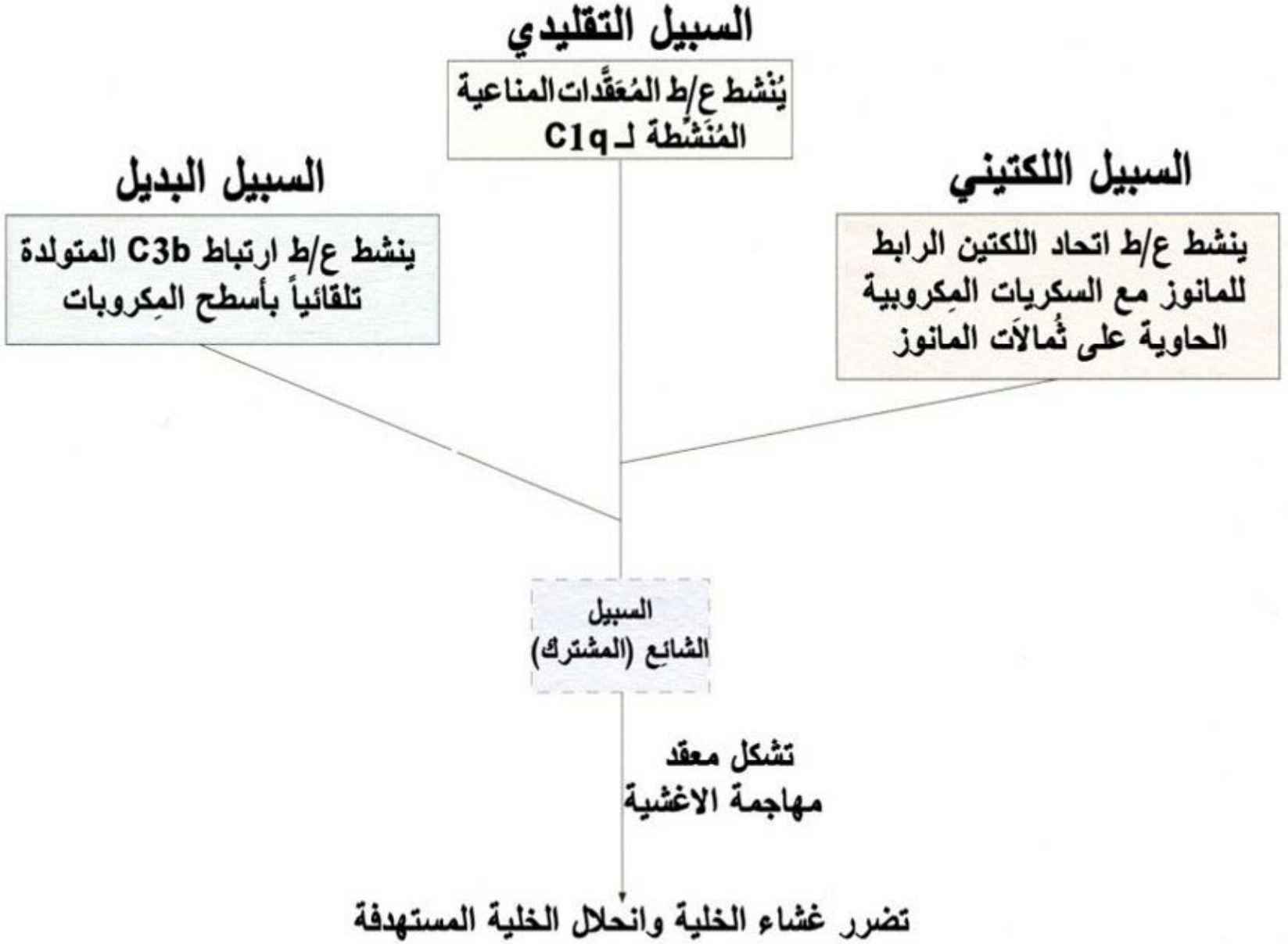
المحاضرة الثالثة – الجزء الثاني

مَنْظُومَة المُتَمِّمَة Complement System

- مَنْظُومَة المُتَمِّمَة هي مَجْمُوعَة من البرُوتِينَات الجَوَّالة والبرُوتِينَات المرتبطة بالغِشَاء:
  - لها دَوْرٌ هامٌ في الدِفَاع عن الجِسْم من المِكْروبَات.
- العديد من برُوتِينَات المُتَمِّمَة هي إنْزِيمَات حَالَّة للبرُوتِين.
- يؤدي تَنْشِيط المُتَمِّمَة إلى التَنْشِيط المُتَلاحِق لهذه الإنْزِيمَات والذي يسمى أحيانًا

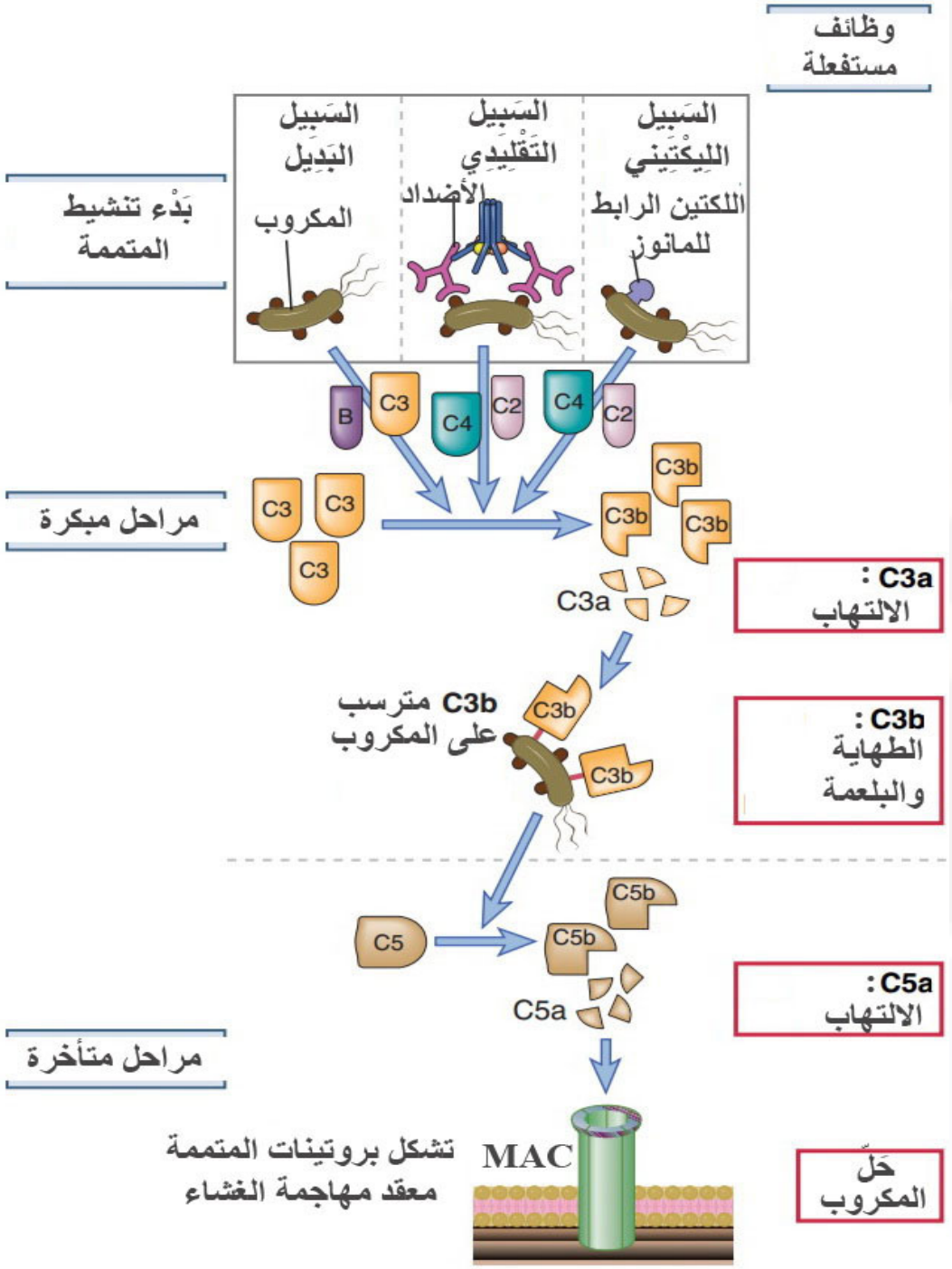
بالشَلَّال الإنْزِيمي Enzymatic Cascade

سُبُل تَنْشِّيط المُتَمِّمَة



تنشيط المتممة عبر السبيل التقليدي والبديل واللكتيني. تشكل معقدات مناعية (أضداد مرتبطة بالمستضدات) تنشط السبيل التقليدي. الأسطح المِكروبية تنشط السبيل البديل والسكريات المِكروبية يمكن أن تنشط سبيل اللكتين تبدأ طريقتي التنشيط الأخيرتين بدون الحاجة إلى الأضداد.

سُبُل تَنْشِّيط المُتَمِّمَة



وَظَائِف مَنْظُومَة المُتَمِّمَة

- تُغْلِف C3b المِكْروبَات وتُعْزز ربطها بالخَلايَا البَلْعَمِيَّة بوَسَاطة مُسْتَقْبلاَت C3b التي يُعبَّر عنها على الخَلايَا البَلْعَمِيَّة.
  - ✓ تغليف المِكْروبَات بجُزَيْئَات يتم تَمْييزها بوَسَاطة المُسْتَقْبلاَت على الخَلايَا البَلْعَمِيَّة

بـ "الطِهَاية" **Opsonization** (from the Greek word for “to make tasty”)

بعض شُدَف بروتينَات المُتَمِّمَة الحَالَّة للبروتين خاصة C5a و C3a هي جَوَاذِب كِيمْيائِيَّة للكُرَيَّات البَيضَاء

- ✓ تُعْزز **الالْتِهاب** عند مَقَرّ تَنْشِيط المُتَمِّمَة.

- يبلغ تَنْشِيط المُتَمِّمَة ذروته بتشكل مُعَقَّد بروتيني (**MAC**) **M**embrane **A**ttack **C**omplex
  - ✓ ينغرز في الغِشَاء الخَلَوي المِكْروبي مما يؤدي إلى حُدُوث خلل في نَفوذِيَّة الغِشَاء ويسبب إما اِنْحِلاَل تَناضُحِي أو اسْتِماتَة المِكْروب.

بروتينات بلازمية أخرى في المناعة الطبيعية Other Plasma Proteins of Innate Immunity

- الكوليكتينات Collectins بروتينات جوالة مسؤولة عن الدفاع عن الجسم ضد الأخماج من أهمها .

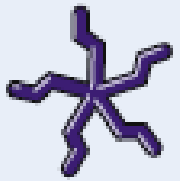
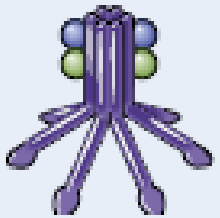
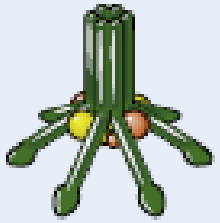
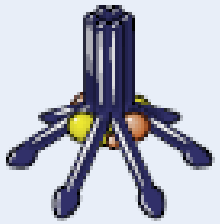
❁ الليكتين الرابط للمانوز MBL: يميز السكريات المكروبية ويغلف المكروبات من أجل البلعمة أو تنشيط شلال المتممة (السبيل الليكتيني) .

❁ البروتينات الفاعلة بالسطح Surfactant: تحمي المسالك الهوائية من الخمج .

- البروتين التفاعلي – C C-reactive protein (CRP): الطهاية و تنشيط سبيل المتممة التقليدي .

❁ تزداد مستوياتها بسرعة بعد الخمج .

✓ تسمى هذه الاستجابة الواقية بـ "استجابة الطور الحاد" **Acute-phase Response** نحو الخمج .

Soluble			
Pentraxins 	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine
Collectins 	Plasma	Mannose-binding lectin	Carbohydrates with terminal mannose and fructose
	Alveoli	Surfactant proteins SP-A and SP-D	Various microbial structures
Ficolins 	Plasma	Ficolin	*N*-Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria
Complement 	Plasma	Various complement proteins	Microbial surfaces

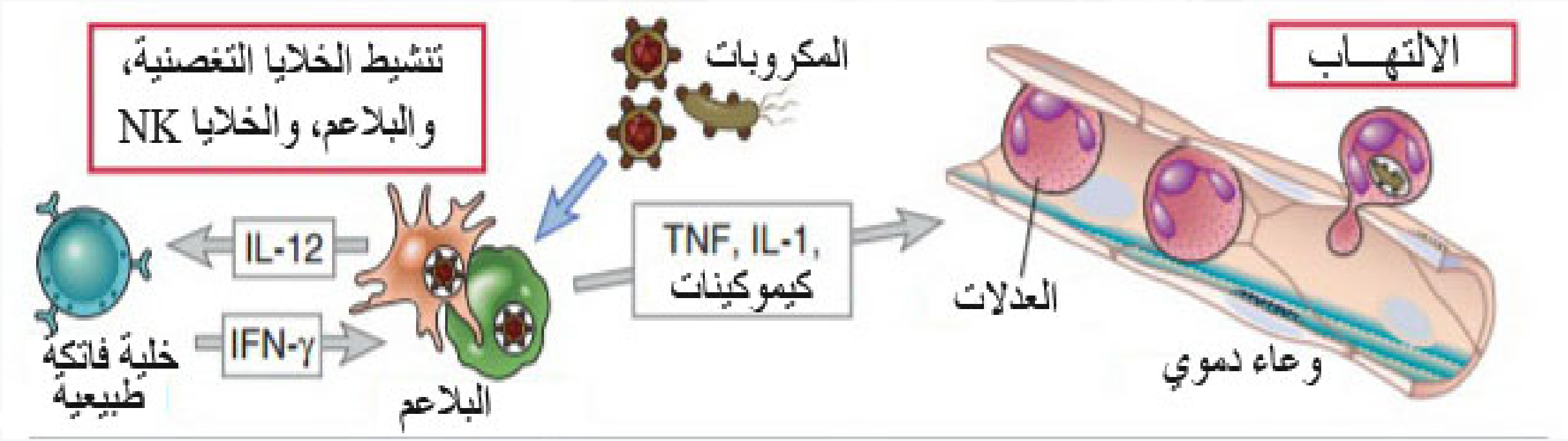
سِيتُوكِينَات المَنَاعَة الطَبيعِيَّة Cytokines of Innate Immunity

- اِسْتِجَابَةً للمِكْرُوبَات تُفْرِز «الخَلَايَا التَغَصُّنِيَّة والبَلَاعِم» وخَلَايَا أُخْرَى برُوتِينَات ذَوَّابَة «سِيتُوكِينَات»

أهم وظائفها:

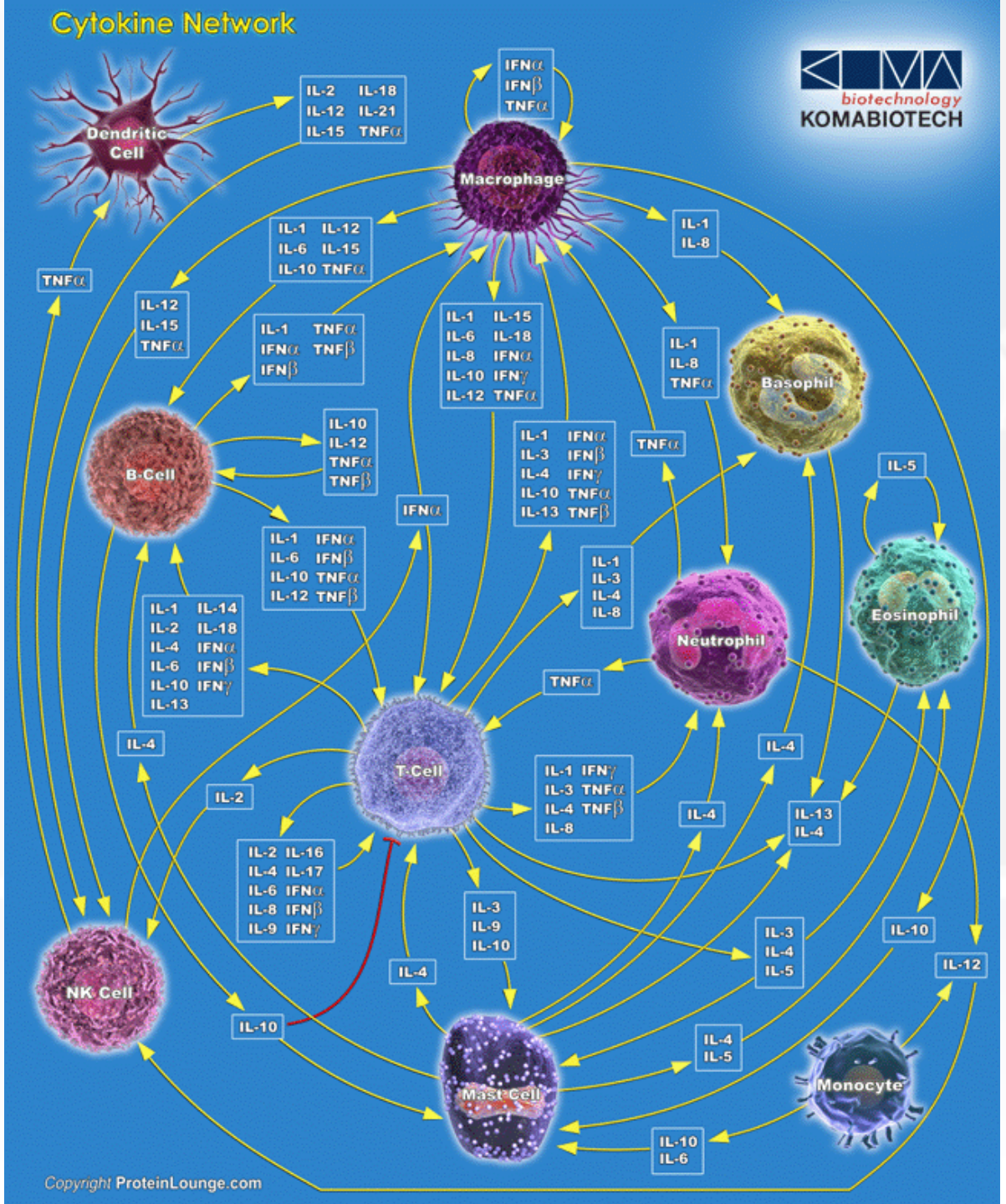
- تَتَوَاسط التَفَاعُلَات المناعية والالْتِهابيَّة.
- مَسْؤُولة عن الاتّصَالات (الإشْعَارَات) بين الكُرَيَّات البَيضَاء وبين الكُرَيَّات البَيضَاء والخَلَايَا الأُخْرَى.
- معظمها يسمى أيضًا بـ "الإِنْتَرلُوكِينات" Interleukins.
- المُنَبِّهَات المؤدية لإِفْرَاز السِيتُوكِين هي: تَمْيِيز المُكَوِّنَات الجُرْثُومِيَّة أو الجُزَيئَات الفَيْرُوسيَّة بوَسَاطة TLRs

سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة Cytokines of Innate Immunity



سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة Cytokines of Innate Immunity

- تُفْرَز السِيتُوكِينَات بكميات ضَئِيلة، وترتبط بالمُسْتَقْبِلاَت قوية الأُلْفَة على الخَلاَيا المُسْتَهْدَفة .
  - تَأْثِير ذاتِي الإِفْرَاز Autocrine:
  - تَأْثِير نَظِير صَمَّاوِي Paracrine:
  - تَأْثِير صَمَّاوِيّ [دَاخِلي الإِفْرَاز] Endocrine


Cytokine Network
biotechnology
KOMABIOTECH
Dendritic Cell
Macrophage
B-Cell
T-Cell
NK Cell
Mast Cell
Basophil
Eosinophil
Neutrophil
Monocyte
IL-2 IL-18 IL-12 IL-21 IL-15 TNFα
IFNα IFNβ TNFα
IL-1 IL-12 IL-6 IL-15 IL-10 TNFα
IL-1 IL-8
TNFα
IL-12 IL-15 TNFα
IL-1 TNFα IFNα TNFβ IFNβ
IL-1 IL-15 IL-6 IL-18 IL-8 IFNα IL-10 IFNγ IL-12 TNFα
IL-1 IL-8 TNFα
IL-10 IL-12 TNFα TNFβ
IL-1 IFNα IL-3 IFNβ IL-4 IFNγ IL-10 TNFα IL-13 TNFβ
IL-5
IFNα
IL-1 IFNα IL-6 IFNβ IL-10 TNFα IL-12 TNFβ
IL-1 IL-3 IL-4 IL-8
IL-1 IL-14 IL-2 IL-18 IL-4 IFNα IL-6 IFNβ IL-10 IFNγ IL-13
IL-4
IL-2
IL-1 IFNγ IL-3 TNFα IL-4 TNFβ IL-8
IL-13 IL-4
IL-2 IL-16 IL-4 IL-17 IL-6 IFNα IL-8 IFNβ IL-9 IFNγ
IL-3 IL-9 IL-10
IL-3 IL-4 IL-5
IL-10
IL-12
IL-10
IL-4
IL-4 IL-5
IL-10 IL-6
Copyright ProteinLounge.com

B

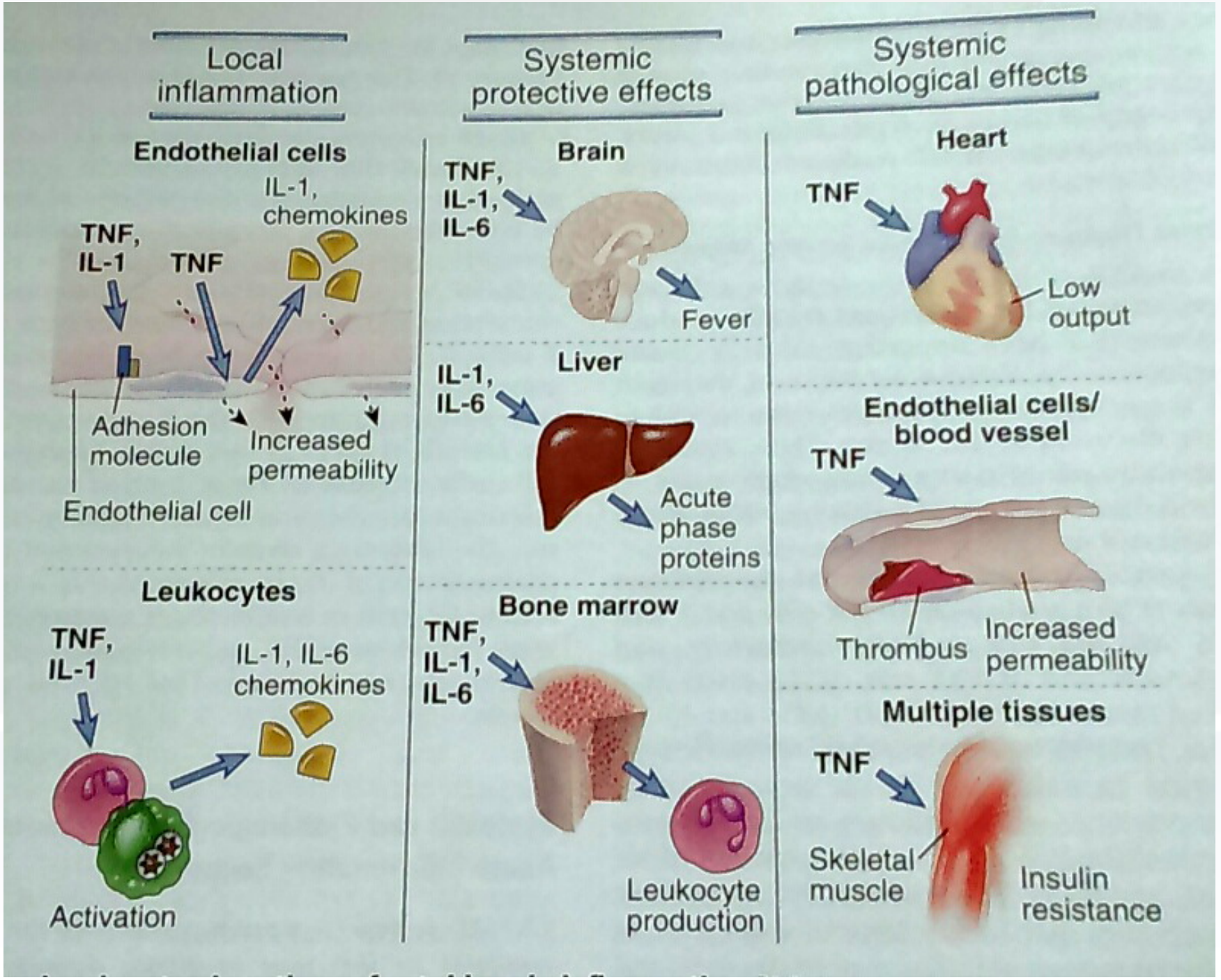
Cytokine	Principal cell source(s)	Principal cellular targets and biologic effects
Tumor necrosis factor (TNF)	Macrophages, T cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis
Interleukin-1 (IL-1)	Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins T cells: T_H17 differentiation
Chemokines	Macrophages, dendritic cells, endothelial cells, T lymphocytes, fibroblasts, platelets	Leukocytes: increased integrin affinity, chemotaxis, activation
Interleukin-12 (IL-12)	Dendritic cells, macrophages	NK cells and T cells: IFN-γ production, increased cytotoxic activity T cells: T_H1 differentiation
Interferon-γ (IFN-γ)	NK cells, T lymphocytes	Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses
Type I IFNs (IFN-α, IFN-β)	IFN-α: Dendritic cells, macrophages IFN-β: Fibroblasts	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, dendritic cells, T cells	Macrophages, dendritic cells: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, T cells	Liver: synthesis of acute-phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, others	NK cells: proliferation T cells: proliferation
Interleukin-18 (IL-18)	Macrophages	NK cells and T cells: IFN-γ synthesis
TGF-β	Many cell types	Inhibition of inflammation T cells: differentiation of T_H17, regulatory T cells

بَعْض وَظَائِف سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة

- تقوم سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة بوَظَائِف مُتَنَوّعة في حِمَاية الثَوِي.
  - عَامِل نَخر الوَرَم Tumor Necrosis Factor (TNF) والكِيمُوكِينَات:
    - ✓ اِسْتِقْدام العَدِلات والوَحِيدَات إلى مَقَرَّات الخَمَج
  - TNF و IL-1 بالإضافة إلى IL-6:
    - ✓ تُحَفِز خَلايَا الكَبِد على إِنْتَاج بروتِينَات الطَّوْر الحَاد مثل CRP والفبرينوجين التي تُسَاهِم في قَتْل المِكْرُوبَات.

أهم التَأْثِيْرات الجانِبِيَّة للسِيتُوكِينَات

- يُحدِث TNF و IL-1 تأثيرات جهازية تتضمن إحداث الحُمَّى بوَساطة التأثير على الوِطاء Hypothalamus .
- يُعزز TNF بالتراكيز العالية تشكُّل الخَثَرات على بِطانة الأَوعِية ويُخفِض ضغط الدَّم عن طريق :
  - ✓ تَناقُص قلوصِيَّة عَضلة القلب
  - ✓ والتَوسُّع الوعائي
  - ✓ والإرْتشاح.
- تسبب المُستَوَيات المرتفعة من TNF الذي يُنْتَج اِسْتِجابَةً للجَراثِيم متلازمة سَريرِيَّة من المُحْتَمَل أنْ تكون مُميتة هي **الصَدْمَة الإنْتانِيَّة** **Septic Shock** التي تتصف بـ:
  - ✓ اِنْخِفاض ضَغْط الدَّم
  - ✓ تخثُّر مُنْتَشِر داخِل الأَوعِية
  - ✓ اِضْطِراب اِسْتِقلابي


Local inflammation
Endothelial cells
TNF, IL-1
TNF
IL-1, chemokines
Adhesion molecule
Increased permeability
Endothelial cell
Leukocytes
TNF, IL-1
IL-1, IL-6 chemokines
Activation
Systemic protective effects
Brain
TNF, IL-1, IL-6
Fever
Liver
IL-1, IL-6
Acute phase proteins
Bone marrow
TNF, IL-1, IL-6
Leukocyte production
Systemic pathological effects
Heart
TNF
Low output
Endothelial cells/ blood vessel
TNF
Thrombus
Increased permeability
Multiple tissues
TNF
Skeletal muscle
Insulin resistance

تَفَاعُلاَت المَناعَة الطَبيعِيَّة Innate Immune Reactions

إنَّ التَفَاعُلاَت الأَسَاسِيَّة في الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي التي تعمل على التَخَلُّص من المِكْروبَات هي:

- **الإِسْتِجابَات الالْتِهابيَّة .**
- **الآلِيَّات الدِفَاعيَّة المُضَادَّة للفَيْرُوسَات.**

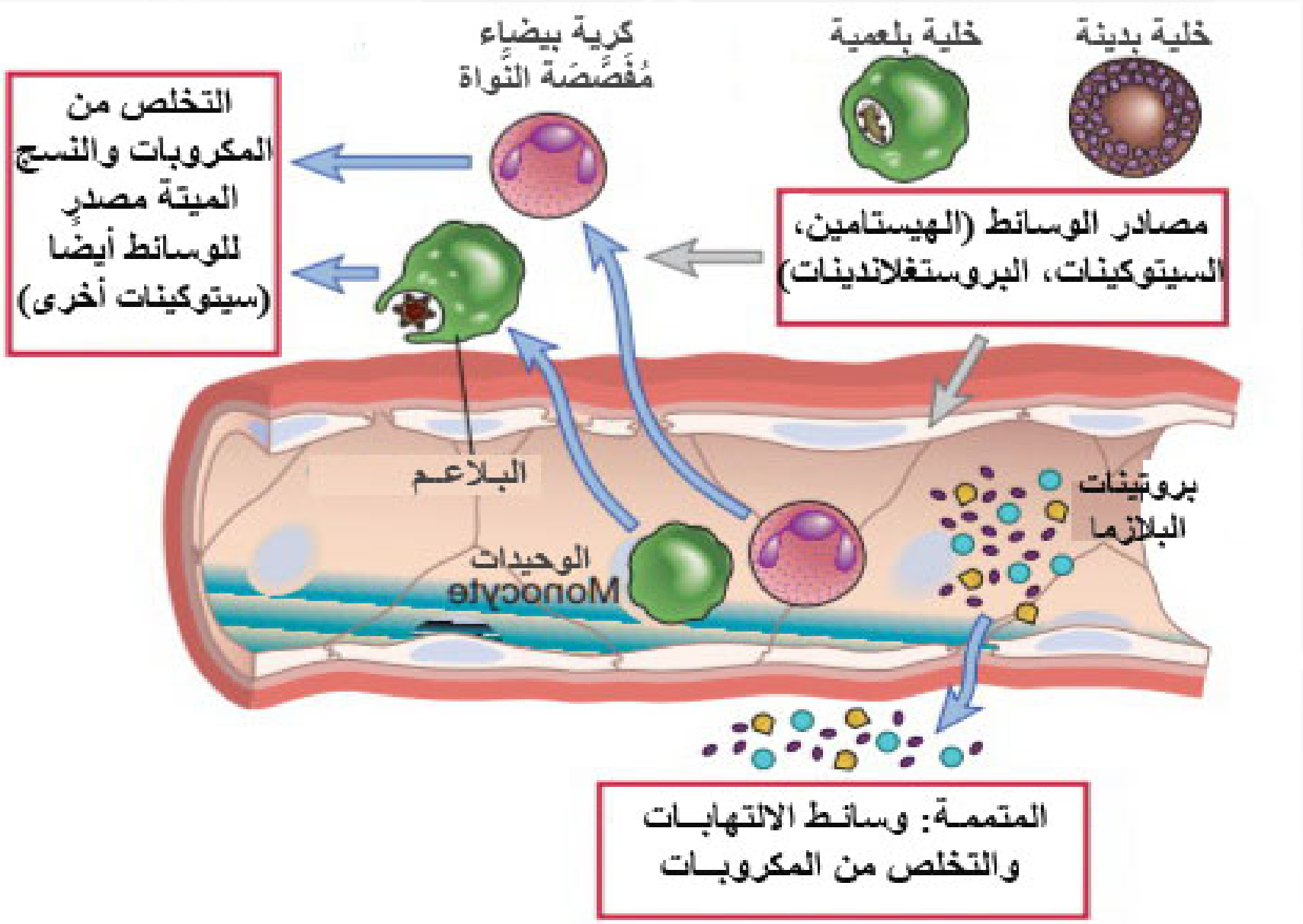
الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة الرَئيسَّة الوَاقِيَّة من أنماط المِكْروبَات المُخْتَلِفة هي كالتالي:

- تتم مُوَاجَهَة الجَرَاثِيْم خَارِج الخَلوِيَّة والفُطْرِيَّات بِشَكْلٍ رَئيس عن طريق الإِسْتِجابَة الالْتِهابيَّة، وعن طريق مَنْظُومَة المُتَمِّمَة .
- إنَّ الدِفَاع عن الجِسْم ضِد الجَرَاثِيْم دَاخِل الخَلوِيَّة والجَرَاثِيْم المُبَلْعَمة يكون متواسط بالبَلاَعِم .
- يتم الدِفَاع عن الجِسْم ضِد الفَيْرُوسات بِوَسَاطة IFNs النَمْط I والخَلاَيا الفَاتِكَة الطَبيعِيَّة NK.

الالْتِهاب Inflammation

- تَفَاعُل نَّسيجي يُحرّر بسرعة وَسَائِط لِحمَاية الثَوي –برُوتِينَات وخَلايَا جوَّالة– في المَوَاضِع الضرُورِيَّة ومَقرَّات الخَمَج والضرَر النَّسيجيّ .
- تتألف عَمَلِيَّة الالْتِهاب من مَرَاحِل مُتَعَدَّدة تشمل:
  - جَذْب الخَلايَا وتسرب برُوتِينَات البلازما عَبْرَ الأَوعِيَة الدَّمويَّة .
  - البَلْعَمة : ابْتِلاع المِكْروبَات والمَوَّاد الميتة.
  - تَخْرِيب المَوَّاد الضَارَّة بصورة فعَّالة.

الالتِهاب Inflammation



اسْتِقدام الخَلايَا البَلعَمِيَّة إلى مَقرّات الخَمَج والضرر النَّسيجي

- إنَّ هِجْرَة الكُرَيَّات البَيضاء من الدَّم إلى النُسُج هي عَمَلِيَّة مُتعَدّدة الخُطوات وتتألف من التَفاعُلات الأَوَّلِيّة الالْتِصاقية الضَعِيفة للكُرَيَّات البَيضاء بالخَلايَا البِطانِيَّة يَعقُبها الْتِصاقٍ قوي ومن ثم الانتقال عَبْرَ بطانة الأَوعِيَة .

- تُميّز البَلاعِم المُقيمَة وخَلايَا أُخْرَى المِكْروب وتَسْتَجيب بإنْتاج السيتوكينات TNF و IL-1 التي تُحفز الخَلايَا البِطانِيَّة لكي تُعبّر عن جُزَيئات الالْتِصاق السِلِكتِينَات

- تُعبّر العَدِلات والوَحِيدات الجَوّالة عن سُكَّرِيَّات سَطْحِيَّة ترتبط بشكل ضَعِيف بالسِلِكتِينَات (بالبطانة)

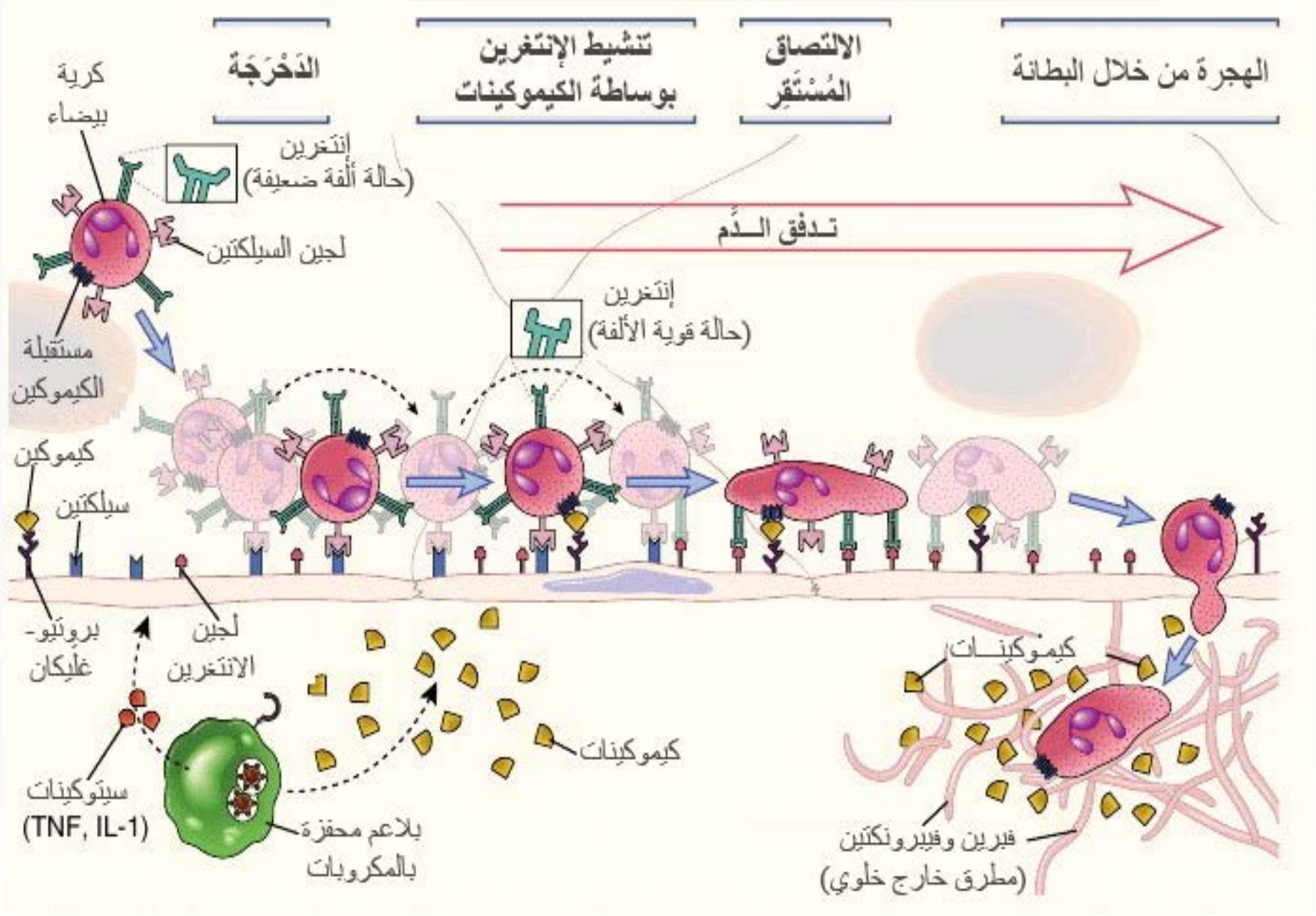
- تُعبّر الكُرَيَّات البَيضاء عن مَجْمُوعَة أُخْرَى من جُزَيئات الالْتِصاق تسمى **الإنْتغرِينَات** (حالة أُلْفَة ضَعِيفة في الكُرَيَّات البَيضاء غير المُنْشَّطة)

- تُنْتِج البَلاعِم النَّسيجيّة والخَلايَا البِطانِيَّة ضِمْن مَقرّ الخَمَج **الكِيمُوكِينَات** التي تحفز التَزَايُد السَرِيع في أُلْفَة إنْتغرِينَات الكُرَيَّات البَيضاء مع لَجائِنها على البطانة .

- بنفس الوقت يعمل TNF وَ IL-1 على تَحْفِيز الخلايا البطانية على التَعْبير عن لَجائِن الإنْتغرِينَات، ويَكْبَح الإرْتِباط الوثيق للإنْتغرِينَات بلَجائِنها دَحْرَجَة الكُرَيَّات البَيضاء على البطانة .

- تحفز الكِيمُوكِينَات أيضًا حَرَكَة الكُرَيَّات البَيضاء وبالنتيجة تبدأ الكُرَيَّات البَيضاء بالهِجْرَة بَيْن الخَلايَا البِطانِيَّة عَبْرَ جدار الوِعَاء الدَّموي بموازاة التَرَكُّز التَدْرِيجي لهذه الجَواذِب الكِيمْيائِيَّة في مَقرّ الخَمَج .

هِجْرَة كُرَيَّات الدَّم البَيضَاء إلى مَقَرَّات الخَمَج



البَلْعَمة وتَخْرِيب المِكْروبَات Phagocytosis and Destruction of Microbes

البَلْعَمة: عَمَلِيَّة ابْتِلاع الجُسَيْمَات التي يكون قطرها أكبر من 0.5 ميكرون، وتبدأ مع ارْتِبَاط المِكْروب بالمُسْتَقْبِلات الغشائية مثل مُسْتَقْبِلات المانوز والليكتينات الأُخْرَى ومُسْتَقْبِلات الأَضْدَاد والمُتَمِّمَة.

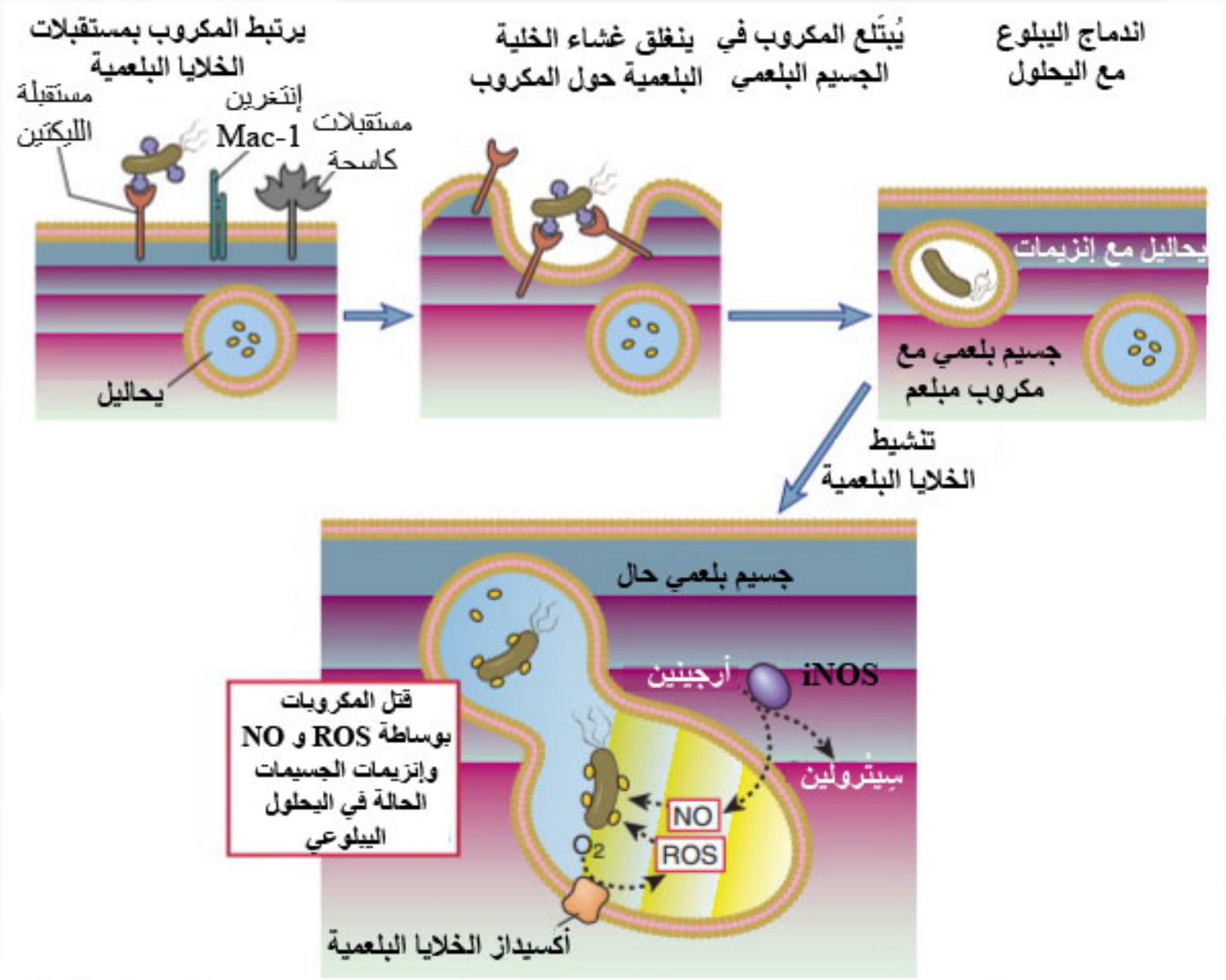
يَعْقُب ارْتِبَاط المِكْروبَات تشكل الجُسَيْم البَلْعَمِي "اليَبْلُوع" Phagosome.

تَنْدَمِج الجُسَيْمَات البَلْعَمِيَّة مع الجُسَيْمَات الحَالَّة "اليَحْلُول" Lysosomes فيتشكل اليَحْلُول اليَبْلُوعِي Phagolysosomes

تتلقى الخَلايَا البَلْعَمِيَّة إشَارَات من المُسْتَقْبِلات المُخْتَلِفة التي تُنَشِّط إنْزِيمَات عديدة في اليَحْلُول اليَبْلُوعِي:

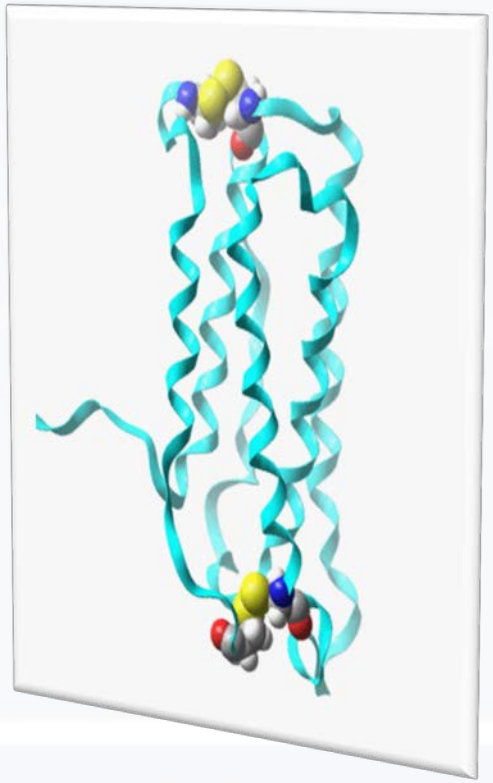
- ✓ أُكْسيداز الخَلايَا البَلْعَمِيَّة: يحول الأُكْسِيجين الجُزَيئي بسرعة إلى فوق أُكْسيد أَنْيونِي وجذور حرة "أنواع الأُكْسِيجين التَفَاعُلي" Reactive Oxygen Species (ROS) سببه عوزه الوراثي: داء الوَرَم الحُبَيبِي المُزْمِن Chronic Granulomatous Disease(CGD)
- ✓ سينثاز أُكْسيد النِّتْريك القَابِل للتَّحْرِيض inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)
- ✓ بروتياز الجُسَيْمَات الحَالَّة

البَلْعَمة وتَخْرِيب المِكْروبَات Phagocytosis and Destruction of Microbes

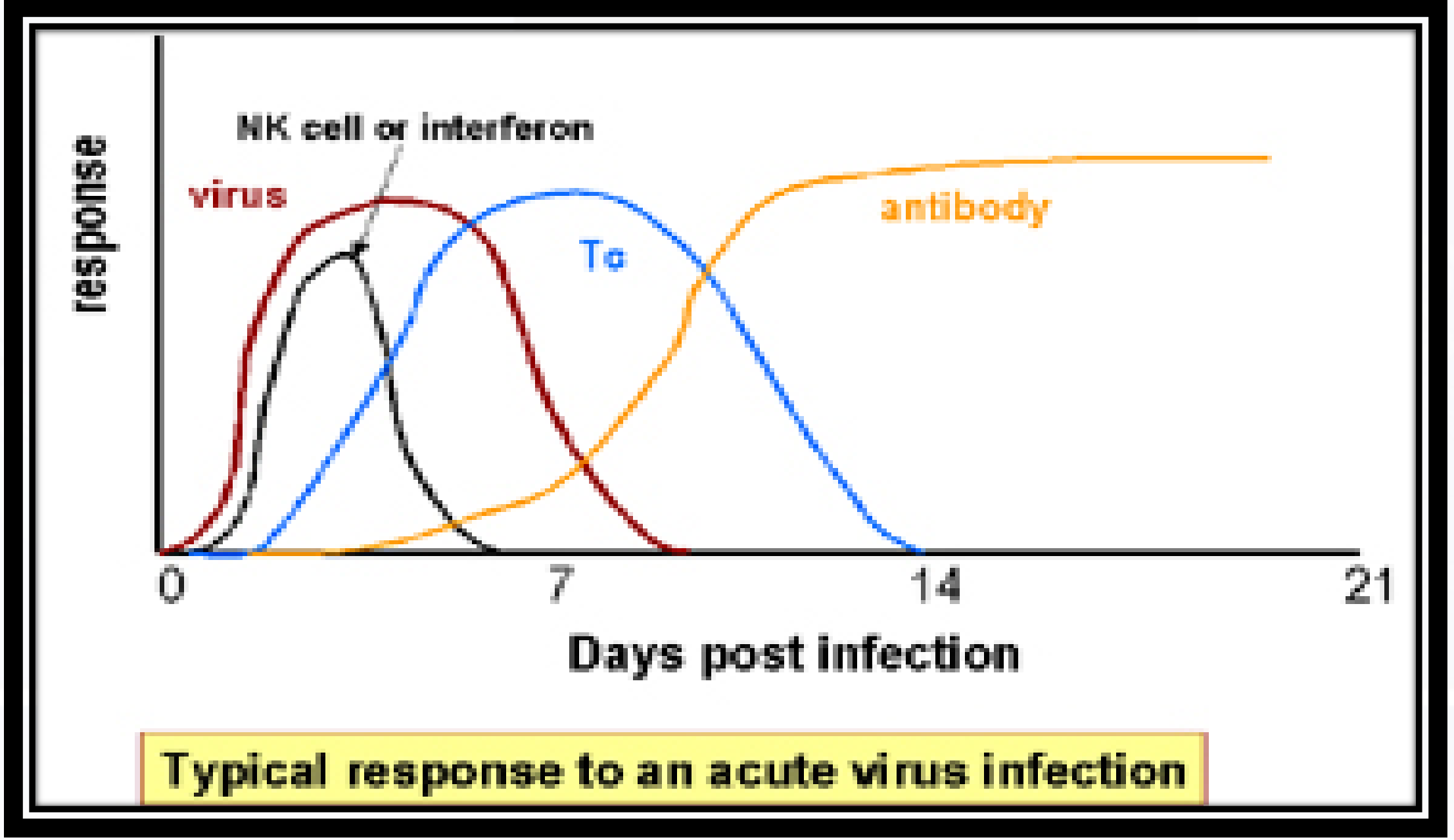


الدِفَاعـات المُضَادَّة للفَيْرُوسَات Antiviral Defense

تُحْدِث **إِنْتِرفِيرُونَات النَمْط I** مُقَاوَمَة ضد الخَمَج الفَيْرُوسي والتَنَسُّخ الفَيْرُوسي وتسمى الطَوْر المُضادّ للفَيْرُوسَات وتشمل:

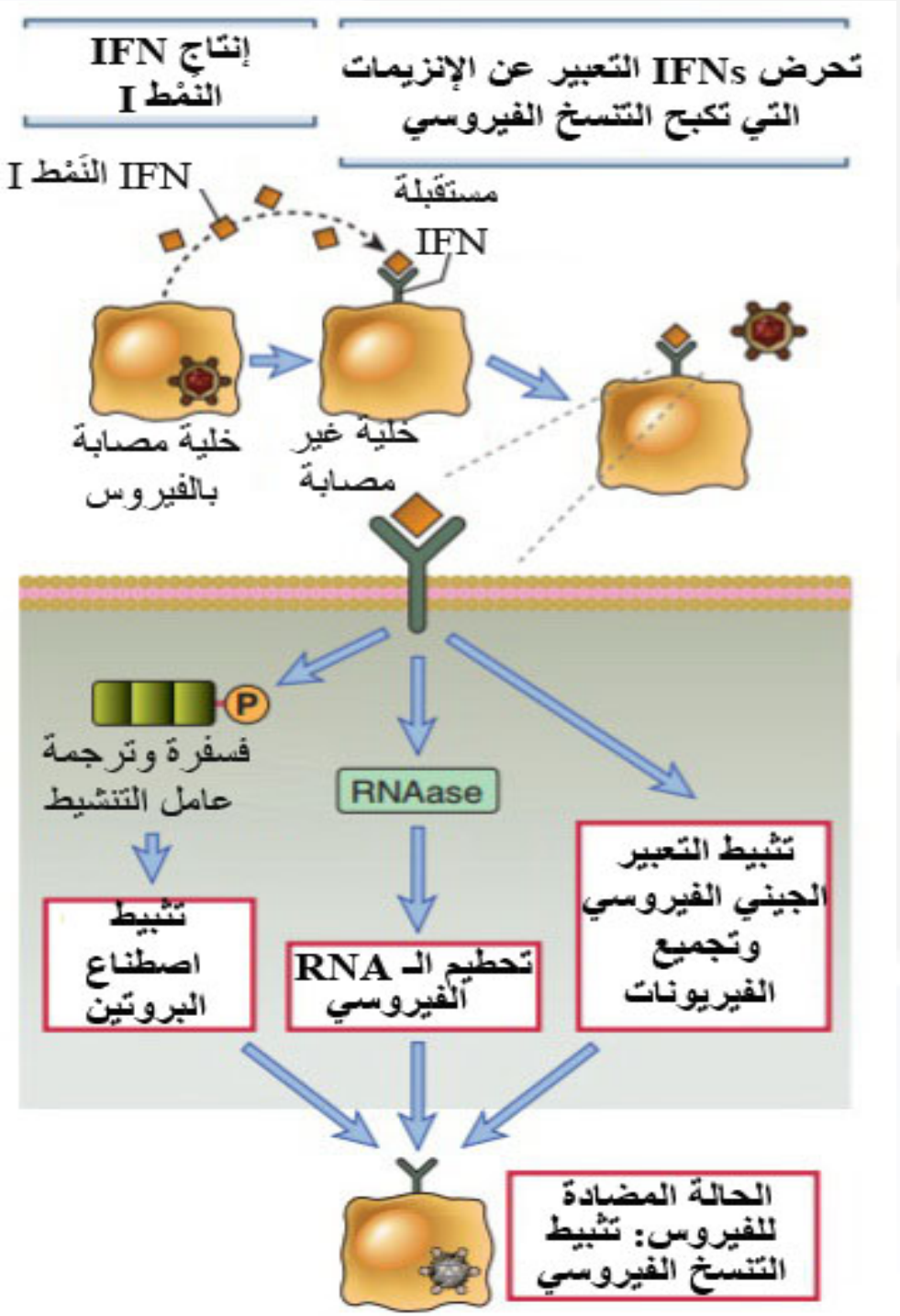


- IFN-α و IFN-β والتي تُفْرَز من قِبَل العديد من الأنماط الخَلَوِيَّة المُصَابة بالفَيْرُوسات .
- المَصْدَر الرَئيس لها **الخَلايَا التَغَصُّنِيَّة بلازماوِيَّة الشَكْل Plasmacytoid cells**
- عندما تُفْرَز **IFNs** النَمْط **I** من الخَلايَا التَغَصُّنِيَّة أو من الخَلايَا المُصَابة الأُخْرَى فإنَّها :
  - ✓ ترتبط بمُسْتَقْبِلات الإِنْتِرفِيرُون على الخَلايَا المُجَاورة غير المُصَابة .
  - ✓ يتم تَنْشِيط السُبُل الإِشْعَارِيَّة التي تثبط تَنَسُّخ الفَيْرُوس وتُدَمِّر المَجين الفَيْرُوسي .
  - ✓ هذا الفِعْل هو أَسَاس استعمال IFN-α في مُعَالَجَة بعض أَشْكَال الْتِهاب الكَبِد الفَيْرُوسي المُزْمِن .
- تُعْزِّز IFNs النَمْط اقدرة الخَلايَا NK على قتل الخَلايَا المُصَابة .

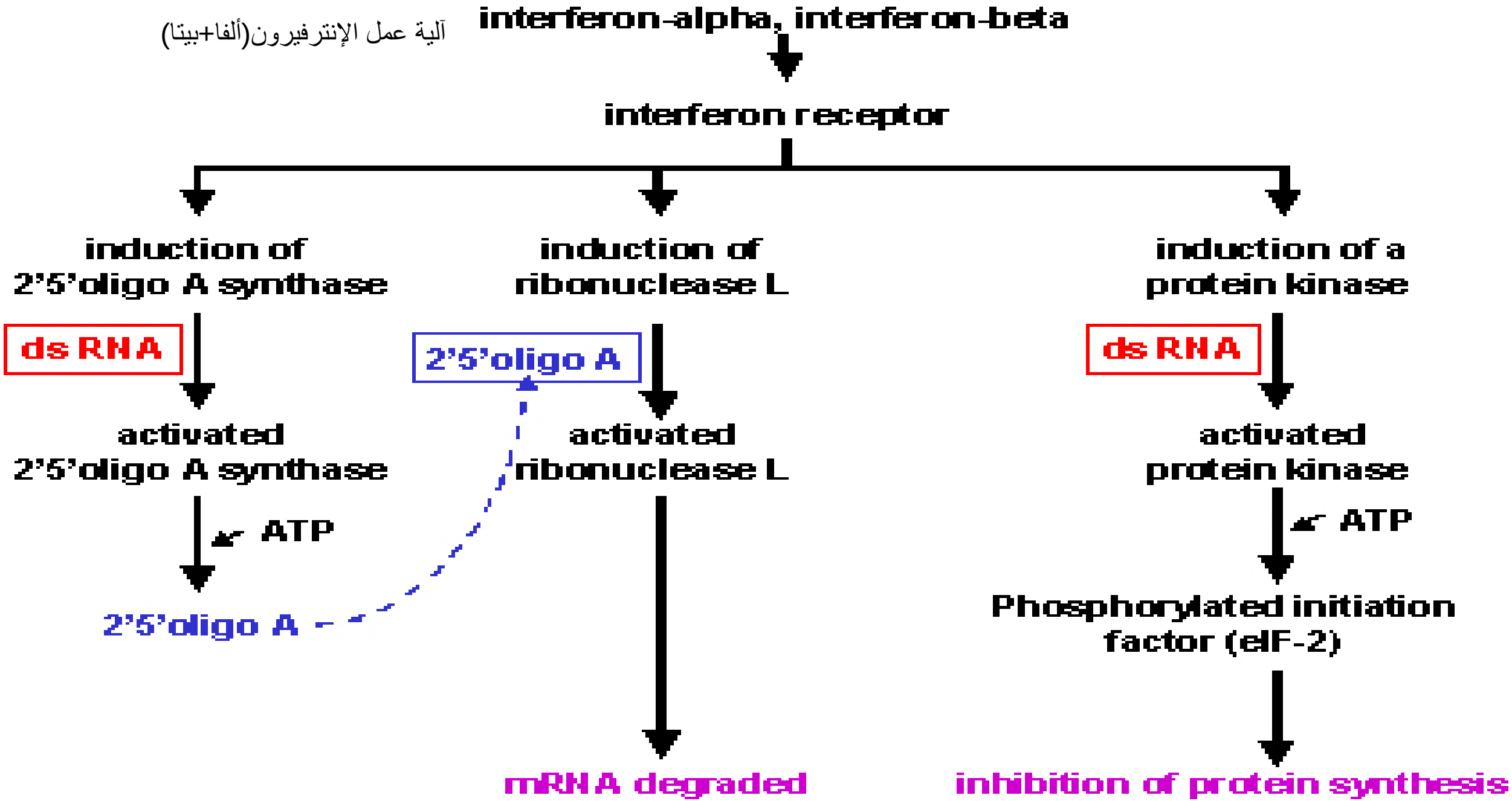


سرعة استجابة الجهاز المناعي للعدوى الفيروسية بآلياته المختلفة واستمراريتها.

الدِفَاعـات المُضَادَّة للفَيْرُوسَات
Antiviral Defense



آلية عمل الإنترفيرون(ألفا+بيتا)



تَنْظِيم الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة Regulation of Innate Immune Responses

- تُنَظَّم الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة بوَسَاطة مَجْمُوعَة مُتَنَوّعة من الآلِيَّات المُخَصَّصة لمَنْع الضَرَر النَّسيجِيّ المُفْرِط.
  - إنْتَاج سِيتُوكِينَات مُضَادَّة للالْتِهاب من قِبَل البَلاعِم والخَلايَا التَغَصُّنِيَّة تتضمن:
    - IL-10: يثبط وظائف البَلاعِم المعزّزة للالْتِهاب والمُبيدة للمِكْروبَات.
    - ضَادَّة مُسْتَقْبِلة الـ IL-1: التي تَعُوق تأثِير الـ IL-1.
  - آلِيَّات الارْتِجاع التي تُحرِض الإشَارَات على التَعْبِير عن مُثَبِّطَات إشَارَات السِيتُوكِين.

تَجَنُّب المِكْروبَات للمَناعَة الطَبيعِيَّة Microbial Evasion Of Innate Immunity

- تُطَوِّر المِكْروبَات ذاتها لمقاوَمة آلِيَّات المَناعَة الطَبيعِيَّة وبالتالي تصبح قَادِرة على الدُخُول إلى أنْويائها واسْتعمَارها .
  - تقاوم بعض الجَرَاثِيم دَاخِل الخَلَوِيَّة التَخْرِيب دَاخِل الخَلايَا البَلْعَمِيَّة .
    - تُنْتِج اللّيستَرِيَّة المُسْتَوحِدَة *Listeria monocytogenes* بروتين يُمكّنها من الهُرُوب من الحُوَيصِلات المُبلعِمَة والدُخُول إلى هَيولى الخَلايَا المُصَابة .
    - يحتوي جدار خَلايَا المُتَفَطِّرات *Mycobacteria* على الشَحْم الذي يَمْنَع انْدِماج الحُوَيصِلات الحاوية على الجَرَاثِيم المُبْتَلعَة مع الجُسَيْمَات الحَالَّة .
  - تمتلك مِكْروبَات أُخْرَى جُدْر خَلَوِيَّة مُقَاوِمَة لتَأْثِير بروتينات المُتَمِّمَة .

تَجَنُّب المِكْروبَات للمَناعَة الطَبيعِيَّة Microbial Evasion Of Innate Immunity

الجَدْوَل 2–2 تَجَنُّب المِكْروبَات للمَناعَة الطَبيعِيَّة

آلية تجنب المناعة	المِكْروب	الآلِيَّة
مُقَاوَمة البَلْعَمة	المُكَوَّراتُ الرِّئَوِيَّة Pneumococci	عَدِيْدُ السَّكَّاريد المِحْفَظِي يمنع البَلْعَمة
مُقَاوَمة الأُكْسِيجين التَفَاعُلي	العُنْقُودِيَّات Staphylococci	إِنْتَاج الكَاتالاَز الذي يُحَلِّل وسائط الأُكْسِيجين التَفَاعُلي
مُقَاوَمة تَنْشِيط المُتَمِّمَة (السَبِيل البَدِيل)	النَّيسَرِيَّةُ السِّحائِيَّة *Neisseria meningitidis*	التَعْبِير عن حَمْضُ السَّيَاليك يَمْنَع إنزيم كُونْفِيرْتاز C5 و C3
	العِقْدِيَّات Streptococci	يعيق البرُوتِين M اِرْتِبَاط C3 بالمكروب واِرْتِبَاط C3b بمُسْتَقْبِلة المُتَمِّمَة
مُقَاوَمة المُضادَّات الحَيَوِيَّة البِبْتيدِيَّة المُضَادَّة للمِكْروبَات	الزَّائِفَة *Pseudomonas*	اصطناع LPS المعدل الذي يقاوم تَأْثِير المُضادَّات الحَيَوِيَّة البِبْتيدِيَّة

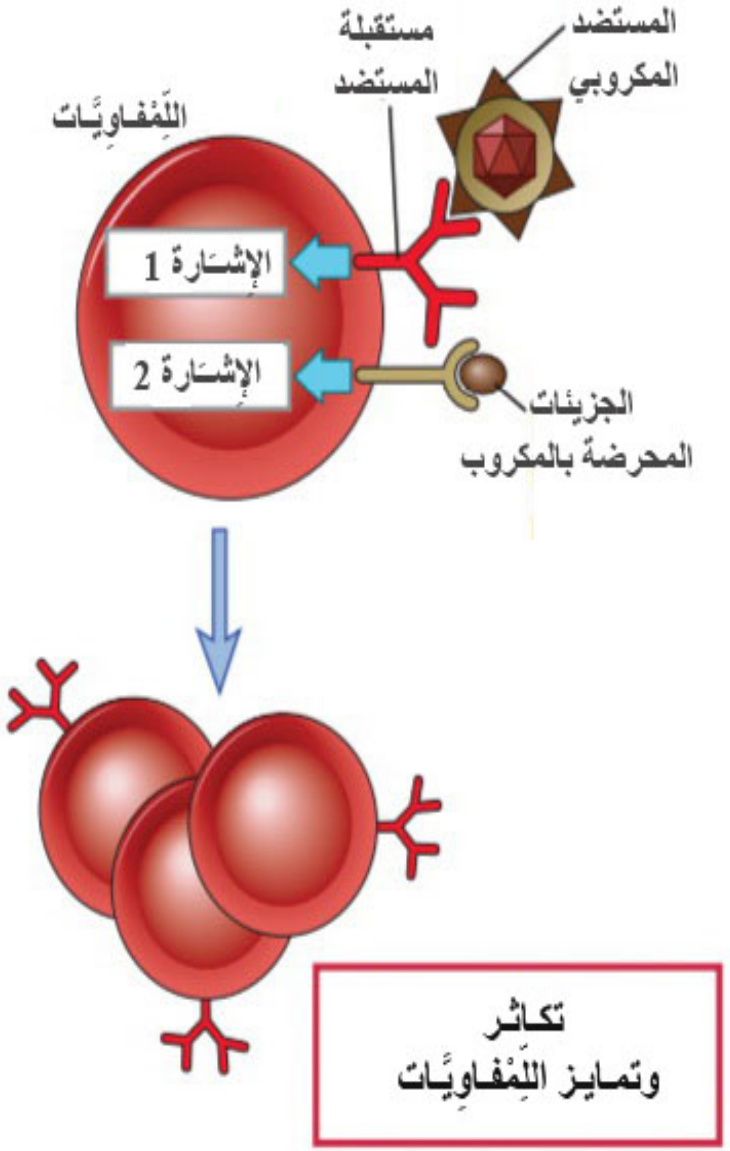
دَوْر المَناعَة الطَبيعِيَّة في تَحْفِيز الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِية

Role of Innate Immunity in Stimulating Adaptive Immune Responses

- هناك بعض الآلِيَّات التي بوساطتها تقوم الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة بتَحْفِيز الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِية .
- تُنْتِج الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة جُزَيْئات تُوفِر الإشَارَات –بالإضافة إلى المُسْتَضِدَّات–الضَرُورِيَّة لتَنْشِيط اللِّمْفاوِيَّات T و B السَاذِجَة .
- يتطلب التَنْشِيط الكامل للِّمْفاوِيَّات النَوْعِيَّة للمُسْتَضِد إشَارتان:
  - المُسْتَضِد بالإشَارَة 1 .
  - تُوفِر الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة ضِدَّ المِكْروبَات وضِدَّ خَلايَا الثَوِي المُتَضَرِّرة الإشَارَة 2 .

دَوْر المَناعَة الطَبيعِيَّة في تَحْفِيز الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِية

Role of Innate Immunity in Stimulating Adaptive Immune Responses



- هذه الحَاجَة **للإشارة 2** المُعْتَمِدَة على المِكْروب تضمن بأنَّ اللِّمْفاوِيَّات تَسْتَجيب ضِدَّ العَوامِل الخَامِجَة وليس ضِدَّ المَوَّاد غير الخَمَجِيَّة غير الضارة.
- في **التَطْعِيم** يمكن أن تُحرَض الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِية بوَساطة المُسْتَضِدَّات دون المِكْروبات، ففي هذه الحالات يجب أنْ يُعْطَى المُسْتَضِد مع مادة تسمى بـ "**المُسَانِدات**" **Adjuvants** التي تُحْدِث نفس التَفاعُلات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة التي يُحْدِثها المِكْروب.

من الأمثلة على الإشارة 2 التي تولد أثناء التفاعلات المناعية الطبيعية:

- إنّ المكروبات (أو IFN-γ الذي تنتجه الخلايا NK استجابةً للمكروبات) تحفز الخلايا التغصّنية والبلاعم على إنتاج نوعين من الإشارة 2 ينشّطان اللمفاويات T:
  - **الأولى**: تزيد الخلايا التغصّنية تعبيرها عن جزيئات سطحية تسمى **مُحفزات مُشاركة Costimulators** ترتبط بالمستقبلات على الخلايا T الساذجة وتعمل بالإضافة إلى تمييز المستضد على تنشيط الخلايا T
  - **الثانية**: تفرز الخلايا التغصّنية والبلاعم سيتوكينات مثل IL-12 و IL-1 و IL-6 تحفز تمايز الخلايا T الساذجة إلى خلايا مستفعلة خاصة بالمناعة التلاؤمية المتواسطة بالخلايا .
- عندما تميّز اللمفاويات B المستضدات المكروبية بوساطة مستقبلاتها المستضدية فإنها تميّز C3d المرتبط بالمكروب بوساطة مستقبلة C3d، وينتج عن تآزر تمييز المستضد وتمييز C3d إطلاق عملية تمايز الخلايا B إلى خلايا مفرزة للأضداد، وهكذا فإنّ نواتج المتممة تفيد كإشارة 2 للاستجابات المناعية الخلطية .