Lower case Greek letters are widely used in immunology to denote peptide chains or other molecules. Below is a list of Greek letters with examples of their usage.

EXAMPLES OF GREEK LETTERS IN IMMUNOLOGY

α alpha	α heavy chains (IgA)
β beta	β_2-microglobulin
γ gamma	γ globulin, γ interferon
δ delta	δ heavy chains (IgD)
ε epsilon	ε heavy chains (IgE)
ζ zeta	ζ chain of CD3
η eta	η chain of CD3
θ theta	θ antigen (a synonym for CD90)
κ kappa	κ light chains
λ lambda	λ light chains
μ mu	μ heavy chains (IgM)
υ upsilon	υ heavy chain (IgY)
ϕ phi	ϕX174, a bacteriophage
ψ psi	a notation for a pseudogene
τ tau	interferon-τ
ω omega	interferon-ω

جامعة حماة
كلية الطب البشري

المَناعَة الطَبيعِيّة (الخِلْقِيَّة)

الدِفَاعـات المُبَكِّرة ضِدَّ الأَخْمَاج

Innate Immunity

The Early Defense against Infections

المحاضرة الثانية – الجزء الأول

مُقَدِّمَة Introduction

- تُطَّوِر الكَائِنَات الحيَّة مُتَعَدَّدة الخَلاَيَا آلِيَّات مِنْ أَجْلِ :
  - الدِفَاع عن نفسها من الأَخْمَاج المِكْروبيَّة .
  - التَخَلُص من الخَلاَيَا المُتَضَرِّرة والمَنْخُورة .
- توجد هذه الآلِيَّات الدِفَاعيَّة التي تم تَطْوِيرها بَاكِرًا مع الكائن الحي وبِشَكْلٍ دَائِم .
- و تكون جَاهِزة لتَمْيِيز المِكْروبَات والخَلاَيَا المِيتَة والتَخَلُص منها
- يُعْرَف هذا النَمْط من دِفَاعات الثَوِي بـ "**المَناعَة الطَبِيعِيَّة**" أو المَناعَة الفِطْرِيَّة أو المَناعَة الخِلْقِيَّة .
- تُشكِّل الخَلاَيَا والجُزَيْئَات المَسْؤُولة عن المَناعَة الطَبِيعِيَّة "**الجِهَاز المَناعِي الطَبِيعِي**" .
- المَناعَة الطَبِيعِيَّة هي الخُطْوَة الأُوَّلى الحَاسِمة في الدِفَاع عن الثَوِي ضِد الأَخْمَاج .

في هذه المحاضرة سنركز على النقاط التالية:

- كيف يُميّز الجهاز المناعي الطبيعي المكروبات والخلايا المتضررة؟
- كيف تعمل مكوّنات المناعة الطبيعيّة المختلفة على مواجهة أنواع المكروبات المختلفة؟
- كيف تساهم تفاعلات المناعة الطبيعيّة في تحفيز الاستجابات المناعيّة التلاؤمية؟

General Features and Specificity of Innate Immune Responses النَوْعِيَّة والخَصَائِص العَّامَة للاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة

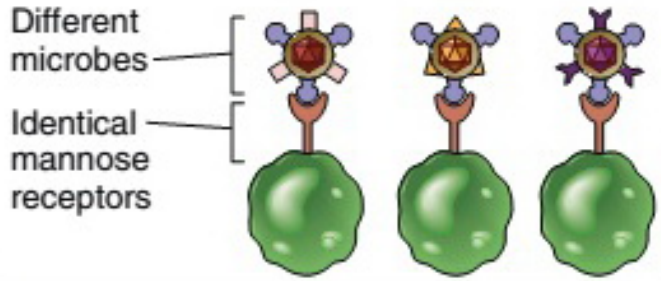
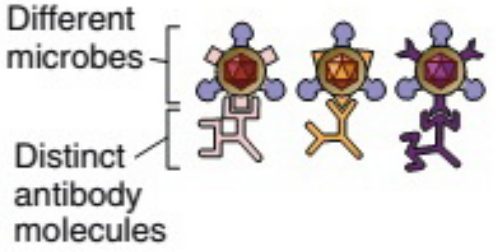
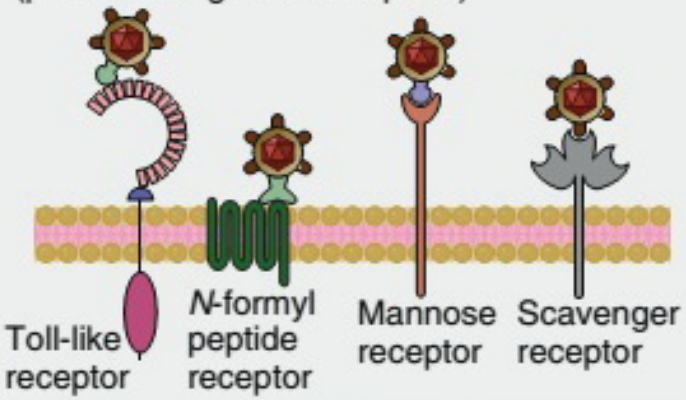
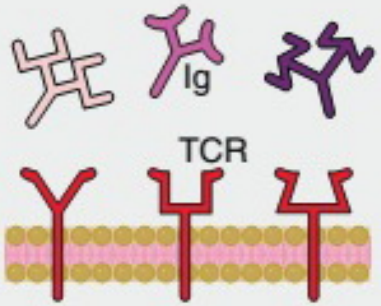
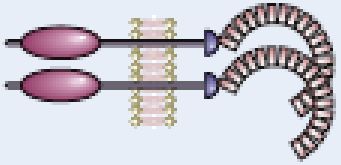
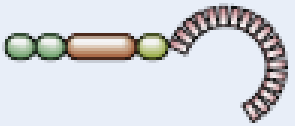
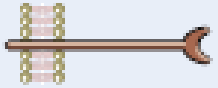
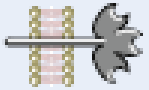
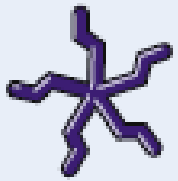
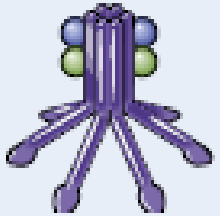
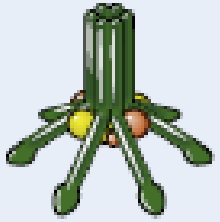
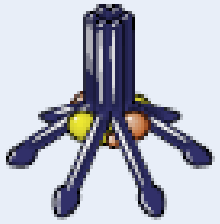
	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) or damaged cells (damage-associated molecular patterns) 	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens 
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors) 	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity 
Distribution of receptors	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Discrimination of normal self and nonself	Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on selection against self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

TABLE 4-3 Pattern Recognition Molecules of the Innate Immune System

Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	PAMP/DAMP Ligands
Cell-Associated			
Toll-like receptors (TLRs) 	Plasma membrane and endosomal membranes of dendritic cells, phagocytes, B cells, endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1-9	Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans, viral nucleic acids
NOD-like receptors (NLRs) 	Cytosol of phagocytes, epithelial cells, and other cells	NOD1/2 NLRP family (inflammasomes)	Bacterial cell wall peptidoglycans Intracellular crystals (urate, silica); changes in cytosolic ATP and ion concentrations; lysosomal damage
RIG-like receptors (RLRs)	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
Cytosolic DNA sensors (CDSs)	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSs	Bacterial and viral DNA
C-type lectin–like receptors (CLRs) 	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor Dectin	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal cell walls
Scavenger receptors 	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
N-Formyl met-leu-phe receptors	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing *N*-formylmethionyl residues

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

النَوْعِيَّة والخَصَائِص العَامَة للاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة General Features and Specificity of Innate Immune Responses

- إنَّ النَمْطان الرَئيسان لتَفَاعُلات الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي هما :
  - الالْتِهاب .
  - الدِفَاعات المُضَادَّة للفَيْرُوسَات . حيثُ تكون الدِفَاعات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة ضد الفَيْرُوسات في المرحلة داخل الخَلَوِيَّة مُتَواسَطَة بـ:
    1. الخَلايَا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة ((NK بشَكْلٍ رَئيس والتي تقتل الخَلايَا المُصَابة بالفَيْرُوس
    2. إنْترفِيرُونَات النَمْط I التي تَكْبَح تكَاثُر الفَيْرُوسات ضمن خَلايَا الثَوِي .
- يستجيب الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي عند تكرار الخَمَج بالمِكْروب بنفس الأسلوب عادةً، بينما يستجيب جِهَاز المَناعَة التَلاؤُمِية بفعَّالِيَّة أكبر عند كل مُقابَلة أو مُوَاجَهَة مُتَتَابعة مع المِكْروب .
- يُميِّز الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي التَرَاكِيب المُشْتَرَكة بين أَصْنَاف مُخْتَلِفة من المِكْروبَات والتي لاتكون موجودة على خَلايَا الثَوِي الطَبيعِيَّة

General Features and Specificity of Innate Immune Responses النَوْعِيَّة والخَصَائِص العَّامَة للاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة

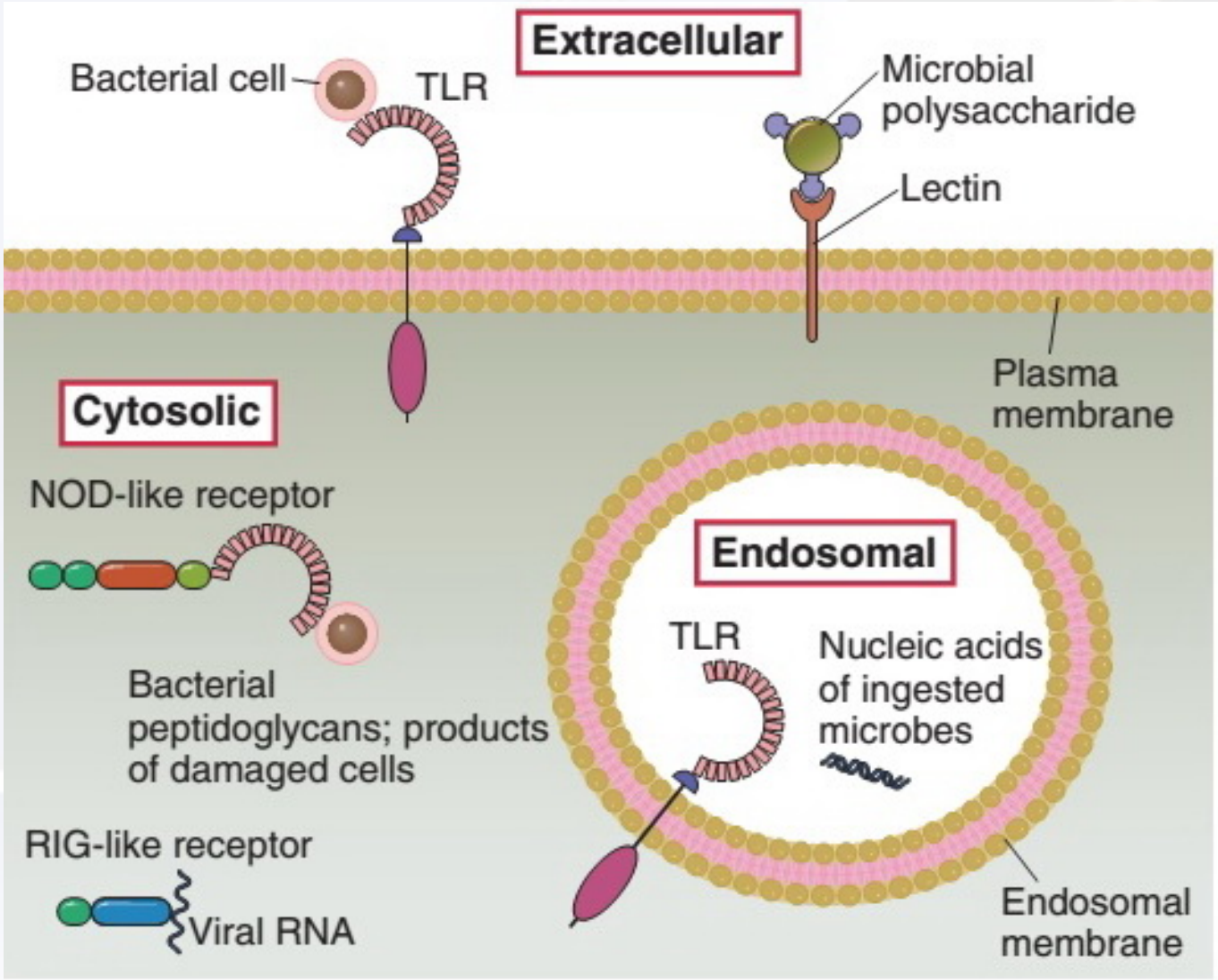
- تسمى الجُزَيئَات التي تُحفِز المَناعَة الطَبيعِيَّة بـ
  - الأَنْمَاط الجُزَيئِيَّة المُرَافِقة للعَامِل الممرض **Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)**
  - الأَنْمَاط الجُزَيئِيَّة المُرَافِقة للضرَر **Damage -Associated Molecular Patterns (DAMPs).**
- تسمى مُسْتَقْبِلات المَناعَة الطَبيعِيَّة التي تُميّز هذه التَرَاكِيب المُشْتَرَكة بـ:
  - "مُسْتَقْبِلات تَمْيِيز الأَنْمَاط" Pattern Recognition Receptors
- يُميّز الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي التَرَاكِيب المُشْتَرَكة بين أَصْنَاف مُخْتَلِفة من المِكْروبَات والتي لاتكون موجودة على خَلايَا الثَوِي الطَبيعِيَّة .
- إِنَّ الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي لا يتَفَاعُل ضِدَّ الثَوِي .

النَوْعِيَّة والخَصَائِص العَامَة للاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة General Features and Specificity of Innate Immune Responses

تكون الإسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة على شكل سِلْسِلَة من التَفَاعُلات التي توفّر الحِمَاية في المَرَاحِل التالية من الأَخْمَاج المِكْروبيَّة:

- **عند بوابات دُخُول المِكْروبَات**: تُعَدّ الظِهارَات حَوَائِل فِيزيائِيَّة والجُزَيئَات المُضَادَّة للمِكْروبَات والخَلايَا اللِّمْفاوِيَّة في هذه الظِهارَات.
- **في النُسُج**: عَبْرَ البَلاعِم المُقِيمَة، والخَلايَا التَغَصُّنِيَّة.
- **في الدَّم**: بروتينَات البلازما بما فيها جُمْلَة المُتَمِّمَة.
- إنْتَاج إنْترفيرُونَات من الخَلايَا المُصَابة بالفيروس، وقتل الخَلايَا المُصَابة بوَسَاطة الخَلايَا NK

المُسْتَقْبِلاَت الخَلَوِيَّة للمِكْروبَات والخَلاَيا المُتَضَرِّرة Cellular Receptors For Microbes and Damaged Cells

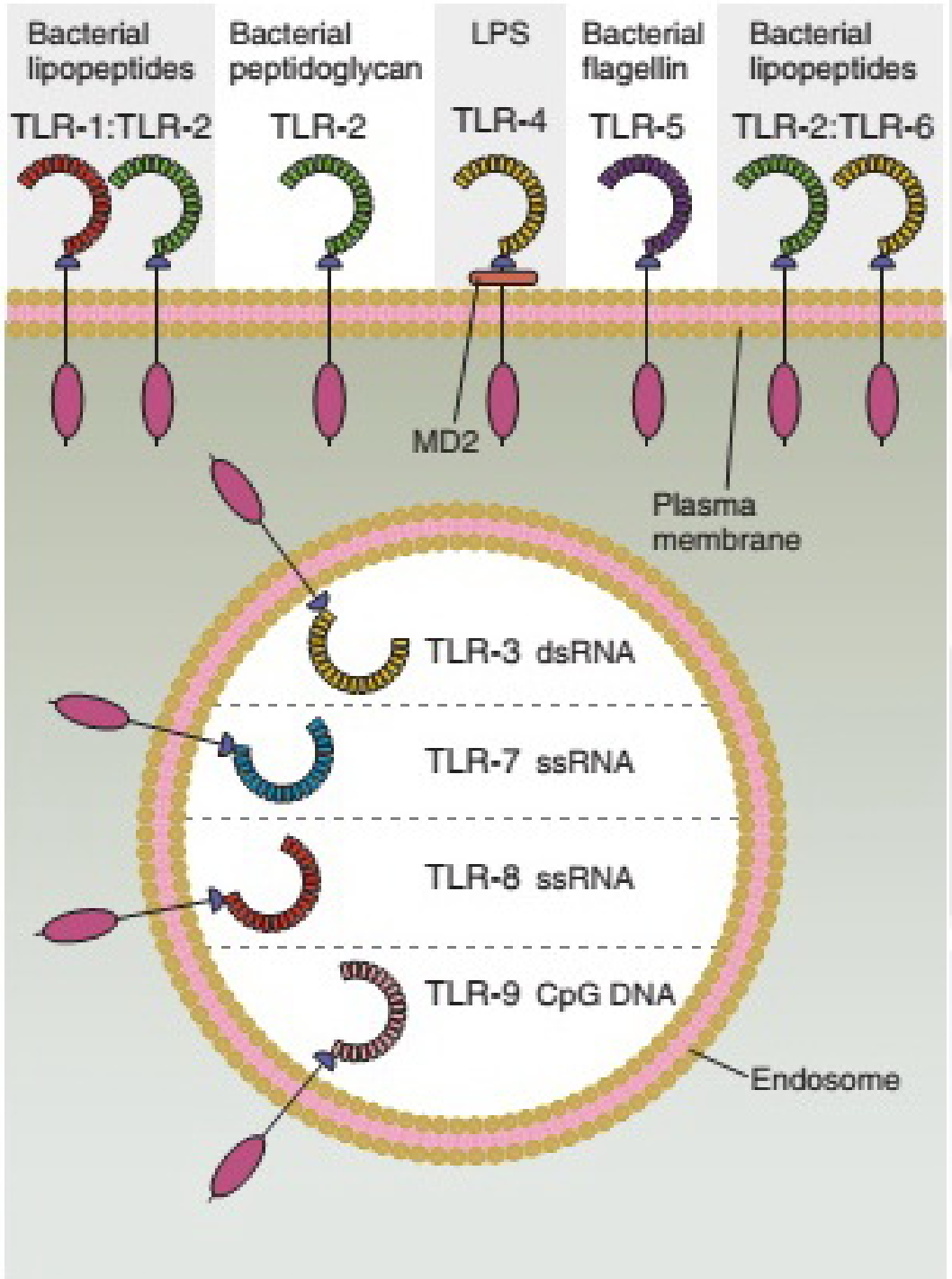


المَوَاضِع الخَلَوِيَّة لمُسْتَقْبِلاَت الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي

يُعَبَّر عنها على الخَلاَيا البَلْعَمِيَّة والخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة وأَنْواع أُخْرَى من الخَلاَيا بما فيها اللِّمْفاوِيَّات والخَلاَيا الظِهارِيَّة والخَلاَيا البِطانِيَّة .

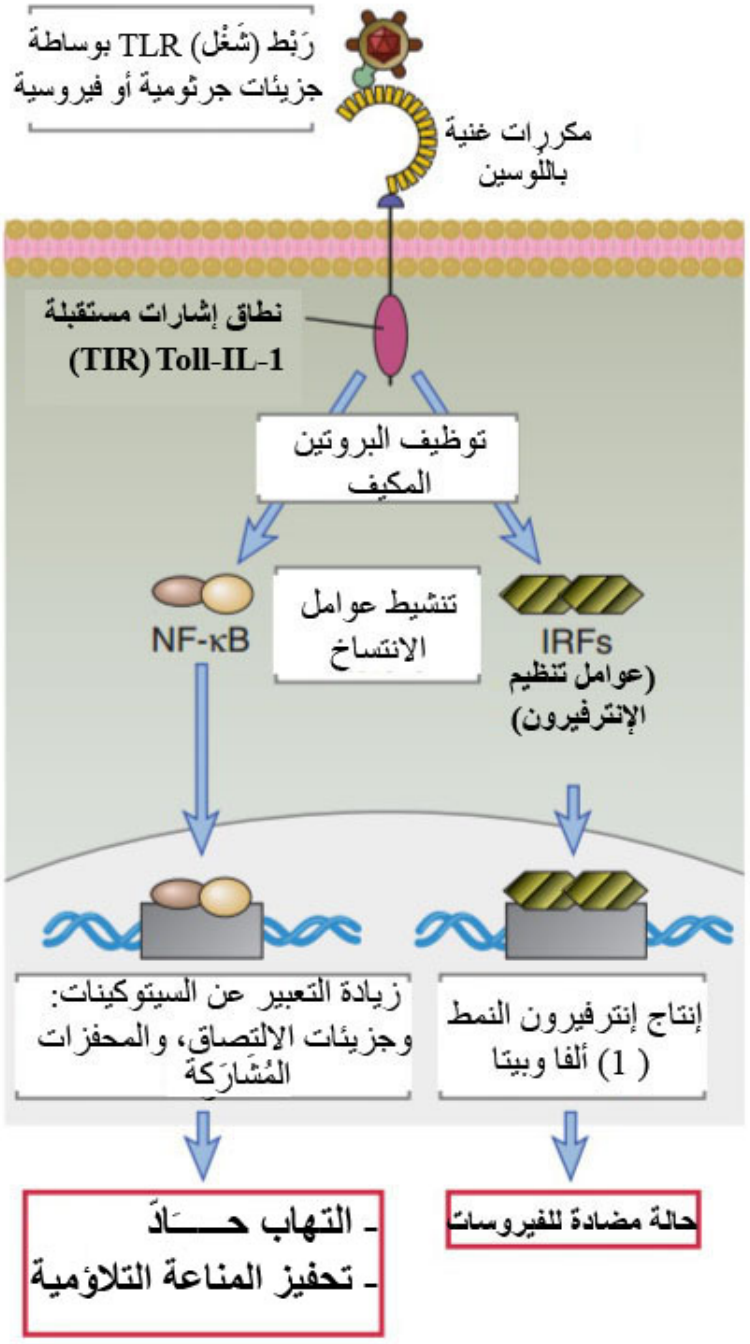
توجد بعض هذه المُسْتَقْبِلاَت على سُطُوح الخَلاَيا ، وبعضها الأخر يمكن أن يوجد في الشَبَكَة الهَيولِيَّة الباطِنَة في الحُوَيصِلات (الجُسَيْمات الداخِلِيَّة) التي تُبْتَلع ضمنها النَواتِج المِكْروبِيَّة، يبقى بعضها في العُصارَة الخَلَوِيَّة حَيْثُ تعمل كحاسَّات للمِكْروبَات الهَيولِيَّة Sensors .

بنية ونَوْعِيَّة المُسْتَقْبِلاَت شَبِيهة الـ Toll



الوَظَائِف الإِشْعَارِيَّة للمُسْتَقْبِلَات شَبِيهة الـ Toll

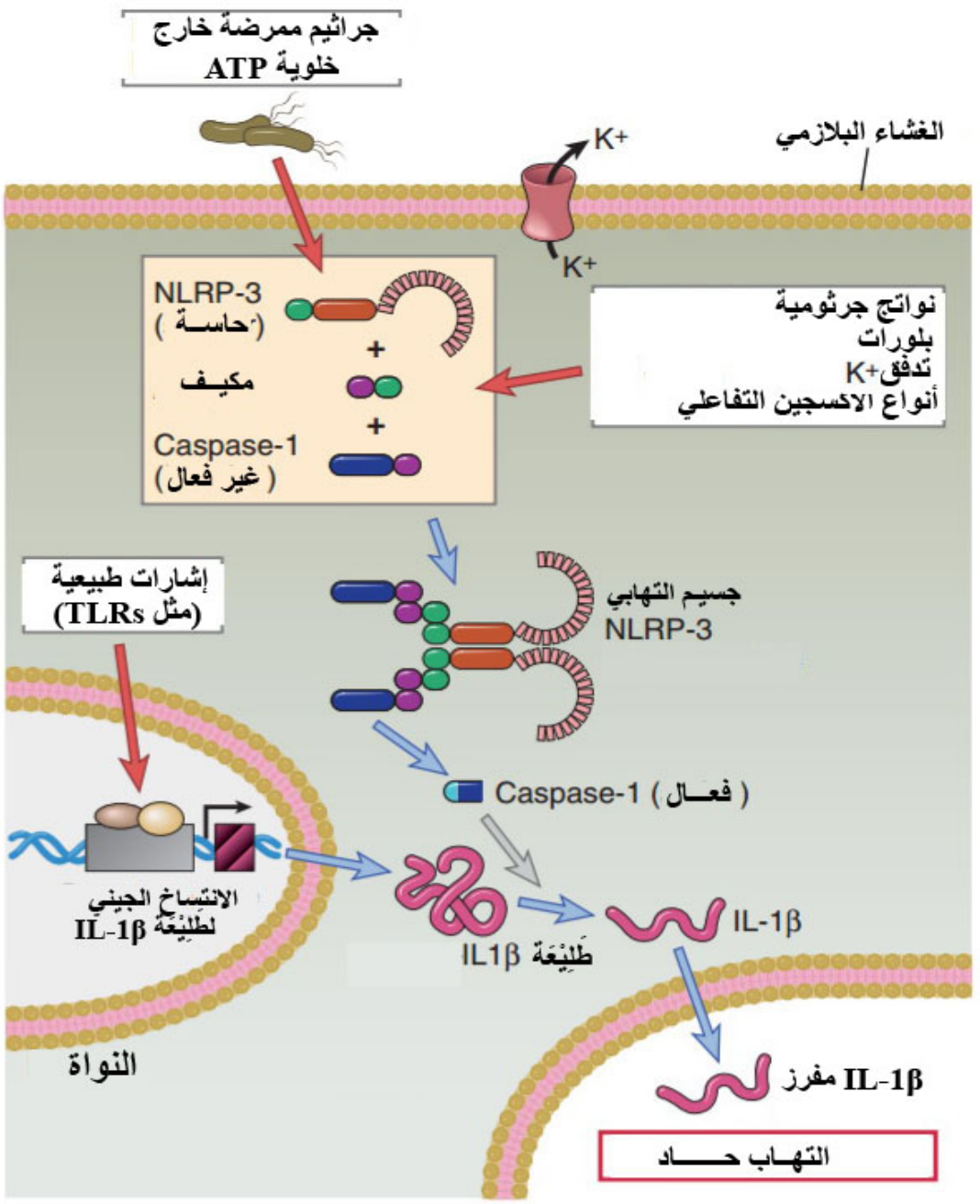
إنَّ الإِشَارَات النَاتِجة عن رَبْط (شَغْل) TLRs تُنَشّط عَوَامِل الاِنْتِساخ التي تحفز تَعْبير الجينَات المُرمّزَة للسيتوكينَات، والإنزيمَات، وبروتينَات أُخْرَى مَسْؤُولة عن الوَظَائِف المُضَادَّة للمِكْرُوبَات للخلايَا البَلْعَمِيَّة المُنْشَّطَة وخَلايَا أُخْرَى.



المُسْتَقْبِلَات شَبِيهة الـ NOD والجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة

NOD-Like Receptors and the Inflammasome

- عائلة كَبيرة من مُسْتَقْبِلات العُصارَة الخَلَوِيَّة التي تُميّز DAMPs وَ PAMPs في الهيولى .
- إحدى أَنْواع NLRs المُمَيَّزة والأُنْمُوذَجيَّة تسمى NLRP-3 والتي تسْتَشْعِر وجود النَواتِج المِكْروبيَّة . والمَوَّاد التي تَدُلّ على تَضَرُّر ومَوْت الخَلايا (ATP) وبلورات حَمْض البَول، والتغيرات في تركيز (K+) دَاخِل الخَلَوِيَّة، و بلورات الكوليسْتيرول، والحُمُوض الدهنية الحرة .
- حُدُوث الطفرات في مُكَوّنات الحَاسَّة للجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة تعد سببًا لأمراض نادرة لكنها شديدة تسمى المُتلازَمة الالْتِهابيَّة ذاتيَّة المَنْشَأ Autoinflammatory Syndrom التي تتصف بالْتِهابات تِلقائيّة وغير منضبطة .



الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة

دور الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة في بعض الأمراض

- حُدُوث الطفرات في مُكوّنات الحَاسَّة للجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة هي سببًا لأمراض نادرة لكنها شديدة تسمى المُتَلازِمَة الالْتِهابيَّة ذاتيَّة المنْشَأ Autoinflammatory Syndrom التي تتصف بالْتِهابات تِلقائِيّة وغير منضبطة .
- ينتج النّقرس –داءْ المفاصِل الشَائع–عن ترسُب بلّورات اليُورات ومن ثم حُدُوث الْتِهاب فيما بعد يُعْتَقَد أنّه يمكن أن يكون مُتَواسَط بتَمْييز الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة لليُورات وإنْتاج IL-1β
- يمكن أن تساهم الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة في:
  - التَصَلُّب العَصيدِي Atherosclerosis والذي يكون الالْتِهاب فيه ناتج عن بلّورات الكوليسْتيرول
  - والسُّكَّري النَمْط 2 المُتَرافِق مع السِمْنَة والذي يُنْتَج فيه /IL-1/عند تَمْييز الشُحُوم والذي يمكن أن يُساهِم في مُقاوَمة النُسُج للأنْسُولين .
- إنَّ *NOD-2* هي NLR نَوْعِيَّة للببْتيدات الجُرْثومِيَّة التي تدخل إلى العُصارَة الخَلَوِيَّة، وعَدَّد من جِينات *NOD2* مُتَعَدَّدة الأَشْكال تكون مُتَرافِقة مع داءْ الأَمْعاء الالْتِهابي .

مُسْتَقْبِلاَت خَلَوِيَّة أُخْرَى في المَناعَة الطَبيعِيَّة

Other Cellular Receptors of Innate Immunity

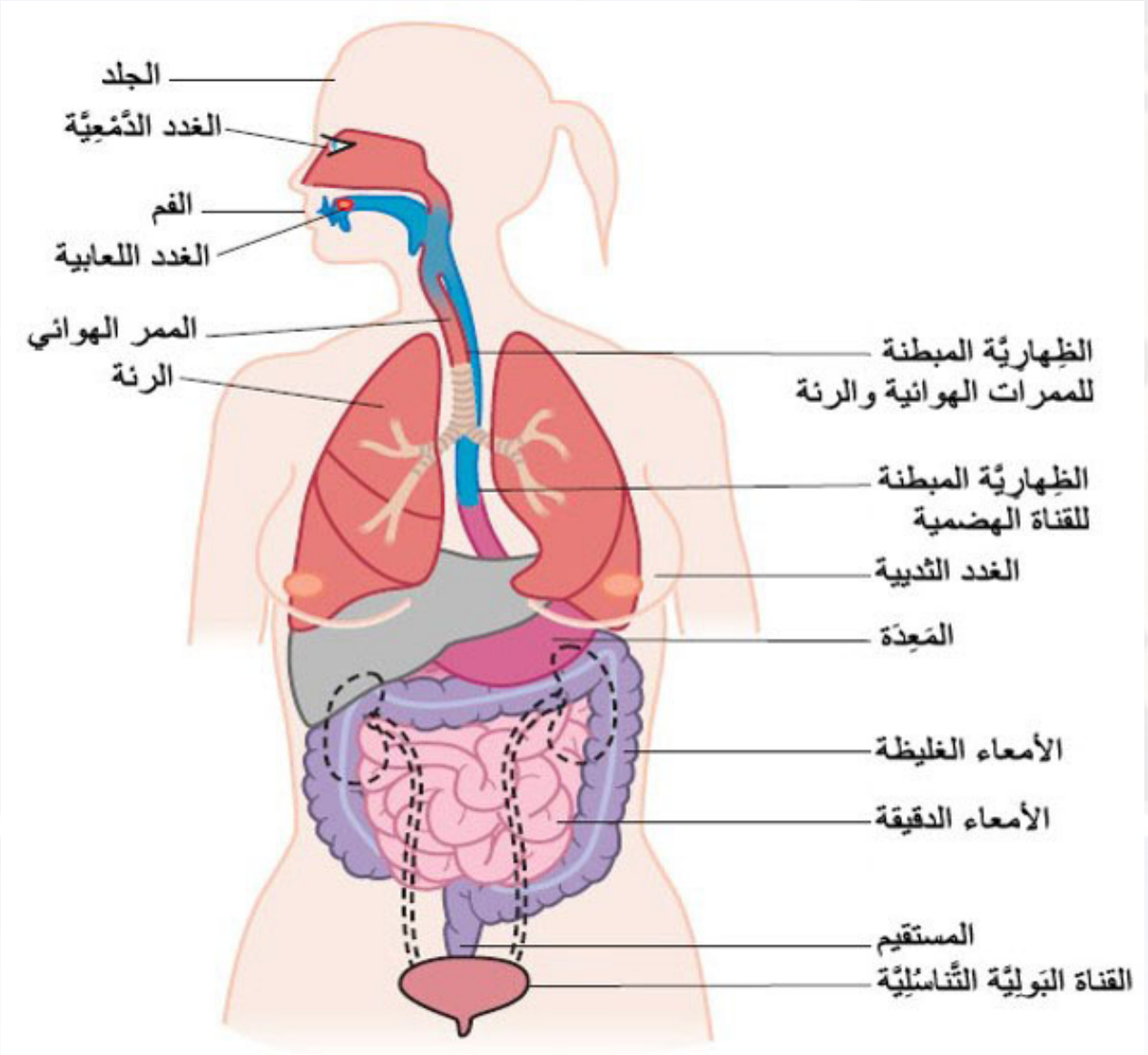
- تُميّز مُسْتَقْبلاَت هَيولِيَّة عديدة الحُمُوض النَوَوِيَّة الفَيْرُوسيَّة أو البِبْتيدات الجرثومية.
  - تُميّز عائلة المُسْتَقْبلاَت شَبيهة الـ RIG (RLR) (مُسْتَقْبلاَت هَيولِيَّة) الحَمْضُ النَّوَوِيّ الرّيبي RNA الفَيْرُوسي
  - المُسْتَقْبلاَت السَّطْحِيَّة الخَلَوِيَّة التي يُعبَّر عنها لدى الخَلاَيا البَلْعَمِيَّة تُميّز البِبْتيدات التي تبدأ بالفُورْمِيل مِثيونين–N النَوْعِيَّة للبرُوتينَات الجُرْثومِيَّة.
  - مُسْتَقْبلاَت الِليكْتين (المُميّزة للسُّكُرِيَّات) نوعية لـ:
    - للغليكان في الفُطْرِيَّات وتسمى هذه المُسْتَقْبلاَت دِيكتينات Dectins.
    - لثُمَالاَت المانُوَز الانْتِهائِيَّة (تسمى مُسْتَقْبلاَت المانُوَز)؛ وهي مَسْؤُولة عن بلعمة الفُطْرِيَّات والجَراثيم وعن الاِسْتِجابَة الالْتِهابيَّة نَحْوَ هذه العَوامِل المُمْرِضة.

مُكَوّنات المَناعَة الطَبيعِيَّة Components of Innate Immunity

مُكَوّنات الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي هي:

- الخَلايَا الظِهارِيَّة .
- الخَلايَا الخفيرة في النُسُج (البَلاعِم، والخَلايَا التَغَصُّنِيَّة، وخَلايَا أُخْرَى) .
- الخَلايَا NK.
- بروتينَات البلازما .

الحوائل التَشْريحِيّة ضِدّ الخَمَج Anatomical Barriers to Infection



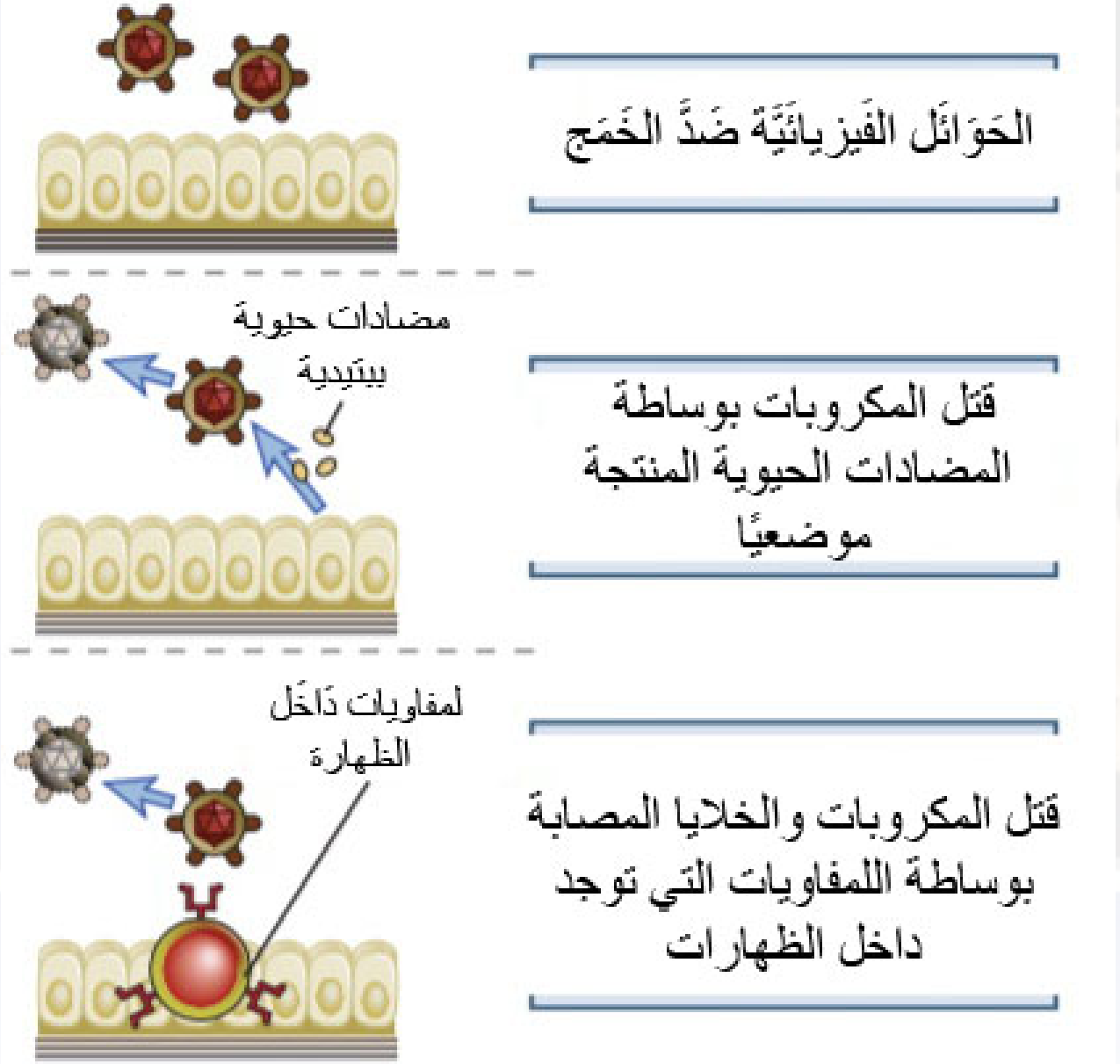
الشكل 2.3: الجلد والحوائل الظهارية الأخرى ضِدّ الخَمَج

الحوائل التَشْريحيّة ضِدّ الخَمَج Anatomical Barriers to Infection

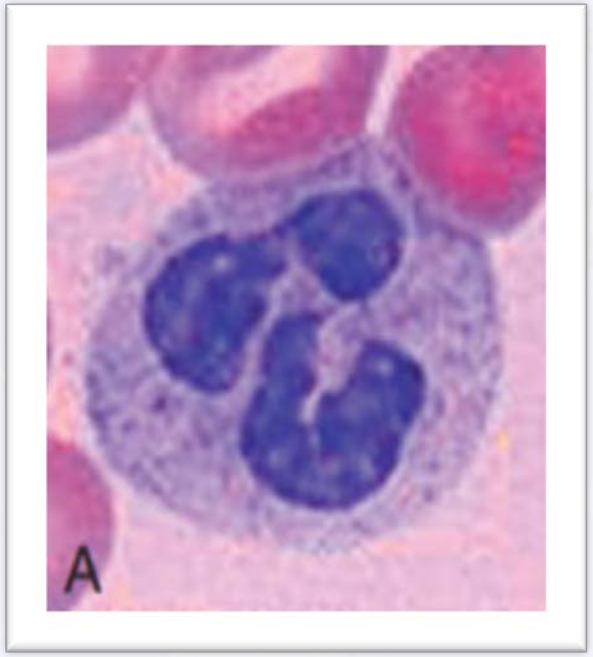
الجلد والحوائل التَشْريحيّة الأخرى ضِدّ الخَمَج	
العضو أو النسيج	الآليات الطبيعية الواقية للجلد/الظهارية
الجلد	البتيدات المضادة للمِكروبات، الحموض الدهنية في الإفرازات الدهنية
الفَم والقناة الهضمية العلوية	الإنزيمات، البتيدات المضادة للمِكروبات، كَنْس السطح بوساطة الانْسِياب التوجيهي للسوائل نحو المعدة
المَعِدَة	pH المنخفضة، الإنزيمات الهاضمة، البتيدات المضادة للمِكروبات، جريان السوائل نحو الأمعاء
الأمعاء الدقيقة	الإنزيمات الهاضمة، البتيدات المضادة للمِكروبات، جريان السوائل نحو الأمعاء الغليظة
الأمعاء الغليظة	يتنافس النبيت المعوي الطبيعي مع المِكروبات الغزوية، يتم طرد البرَاز/السوائل عبر المستقيم
الممرات الهوائية والرئتين	تقوم الأَهْداب بكَنْس المخاط إلى الخارج، السعال، العُطاس يطرد المخاط، البلاعم السنخية في الرئتين
القناة البولية التناسلية	الشَطْف بوساطة البول، التَجْمِيع بوساطة المُوسين البولي (المخاط)؛ انخفاض الـ pH، البتيدات والبروتينات المضادة للمِكروبات في الإفرازات المهبلية
الغدد اللعابية والدمعية والثَّدْيِيَّة	الشَطْف بوساطة المفرزات، البتيدات والبروتينات المضادة للمِكروبات في الإفرازات

وَظَائِف الظِهَارَات في المَناعَة الطَبيعِيَّة

- مُبَطنة بظِهارَات مُسْتَمِرَّة تُعَرقل فيزيائيًا دُخُول المِكْروبَات .
- تُنْتِج الخَلايَا الظِهارِيَّة أيضًا مُضادَّاتٌ حَيَوِيَّة ببْتيديَّة تَقْتُل المِكروبَات هي الديفينسينات Defensins والكاثيلسيدينات Cathelicidins .
- تحتوي لِمْفاوِيَّات تسمى اللِّمْفاوِيَّات T داخِل الظِهارَات Intraepithelial T lymphocytes

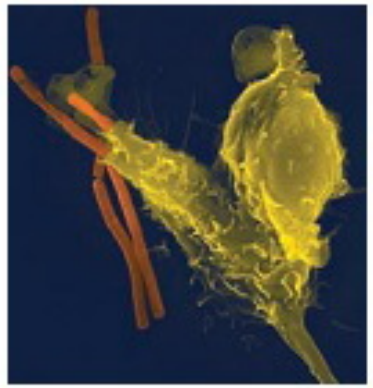


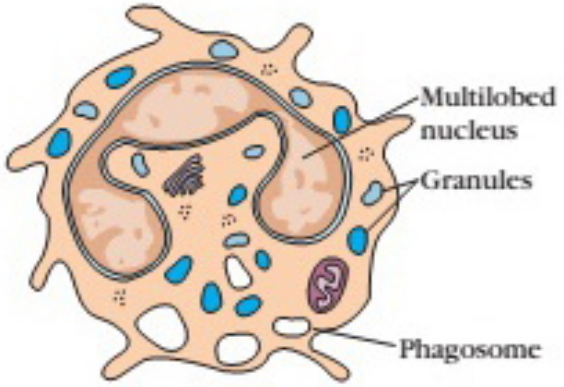
الخَلاَيا البَلْعَمِيَّة: العَدِلاَت والوَحِيدَات/البَلاَعِم Phagocytes Neutrophils and Monocytes/Macrophages



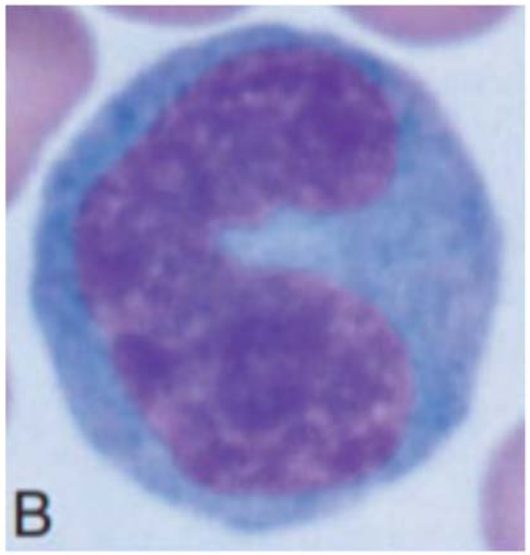
العَدِلاَت

- تسمى أيضًا بالكُرَيَّات البَيضَاء مُفَصَّصَةُ النَّواة
- حَيْثُ يبلغ عَدَّدها 4000 إلى 10,000 في كل ملم^3.
- أول أَنْوَاع الخَلاَيا التي تَسْتَجيب لمُعْظَم الأَخْمَاج وبذلك تكون هي الخَلاَيا السَائِدة في الالْتِهابات الحَادَّة
- تُنْشّط إِزَالة الحُطَام الخَلَوي

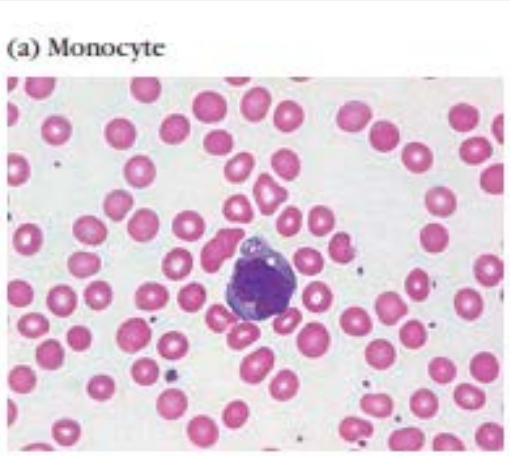


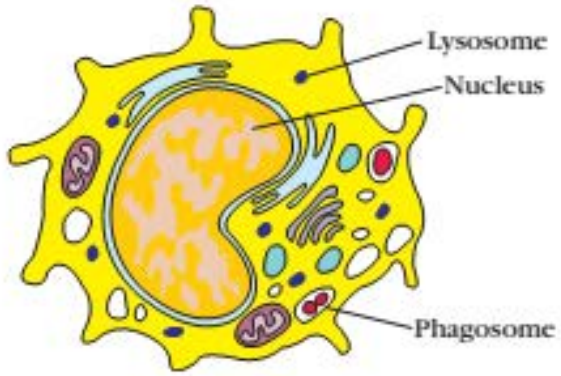


الوَحِيدَات Monocytes



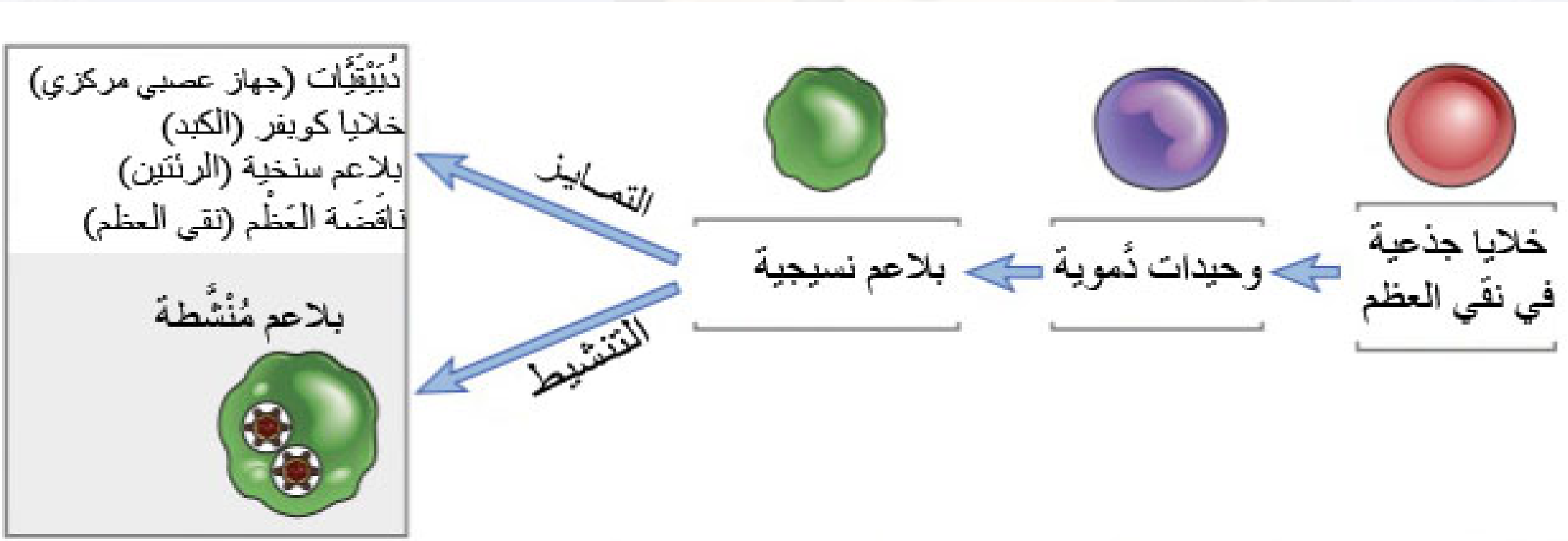
- إنَّ الوَحِيدَات أَقْل وفْرَةً من العَدِلَات، ويبلغ عَدَدَها 500 إلى 1000 في كل ملم^3 من الدَّم .
- تَبْتَلِع المِكْروبَات في الدَّم وفي النُسُج، والوَحِيدَات التي تدخل النُسُج خارِجَ الأَوعِيَة تتمايز إلى خَلايا تسمى "**البَلاَعِم**"



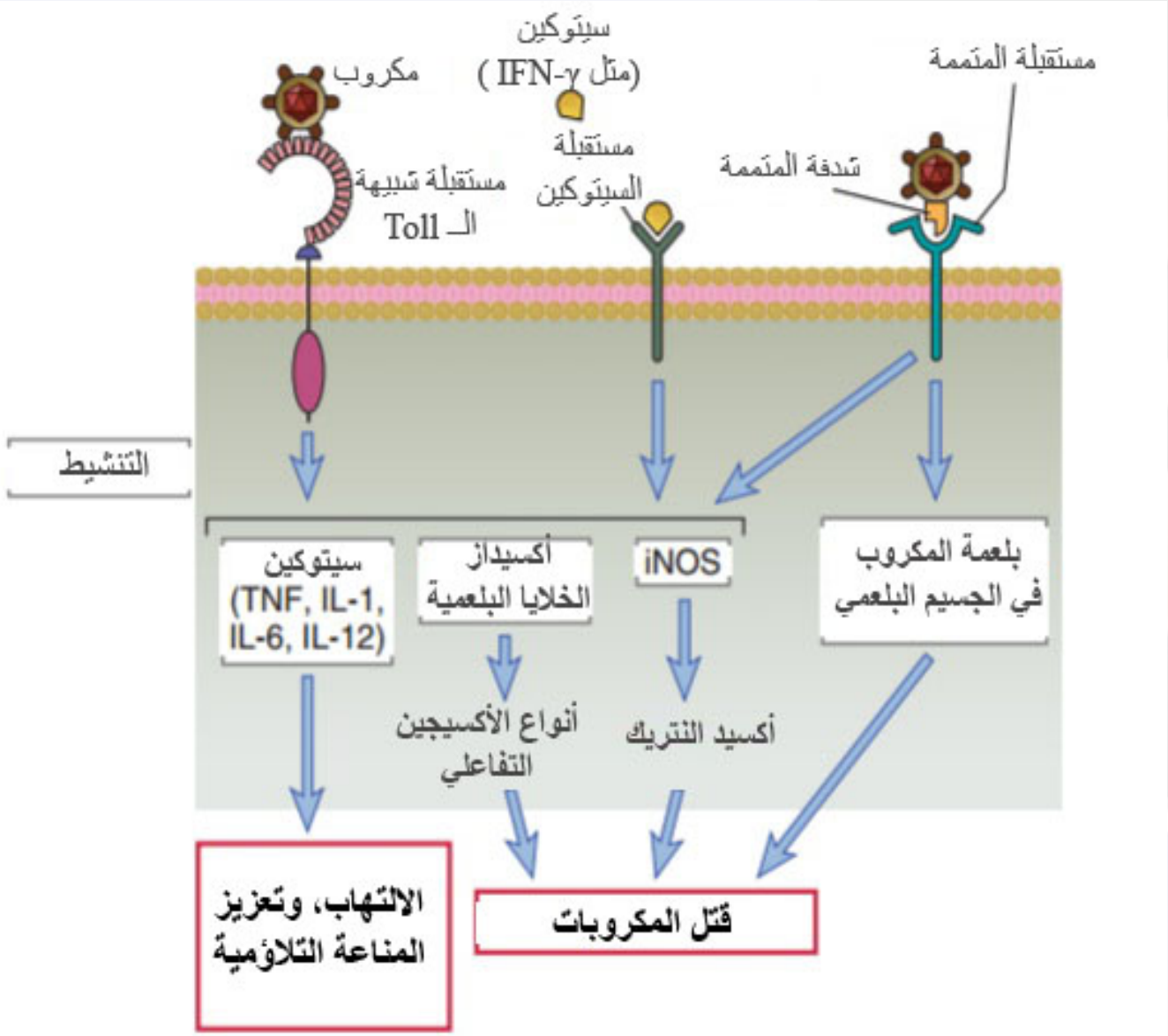


البَلاَعِم Macrophages

تؤدي البَلاَعِم عدة أَدْوَار هَامَّة في الدِفَاع عن الثَوِي، إذ تُنْتِج سِيتُوكِينَات تُنْشّط وتُنْظِم الالْتِهابات، وتَبْتَلع وتُخرِب المِكْروبَات، وتُزِيل النُسُج المِيتَة وتُنْشّط عَمَلِيَّة تَرْمِيم النُسُج .

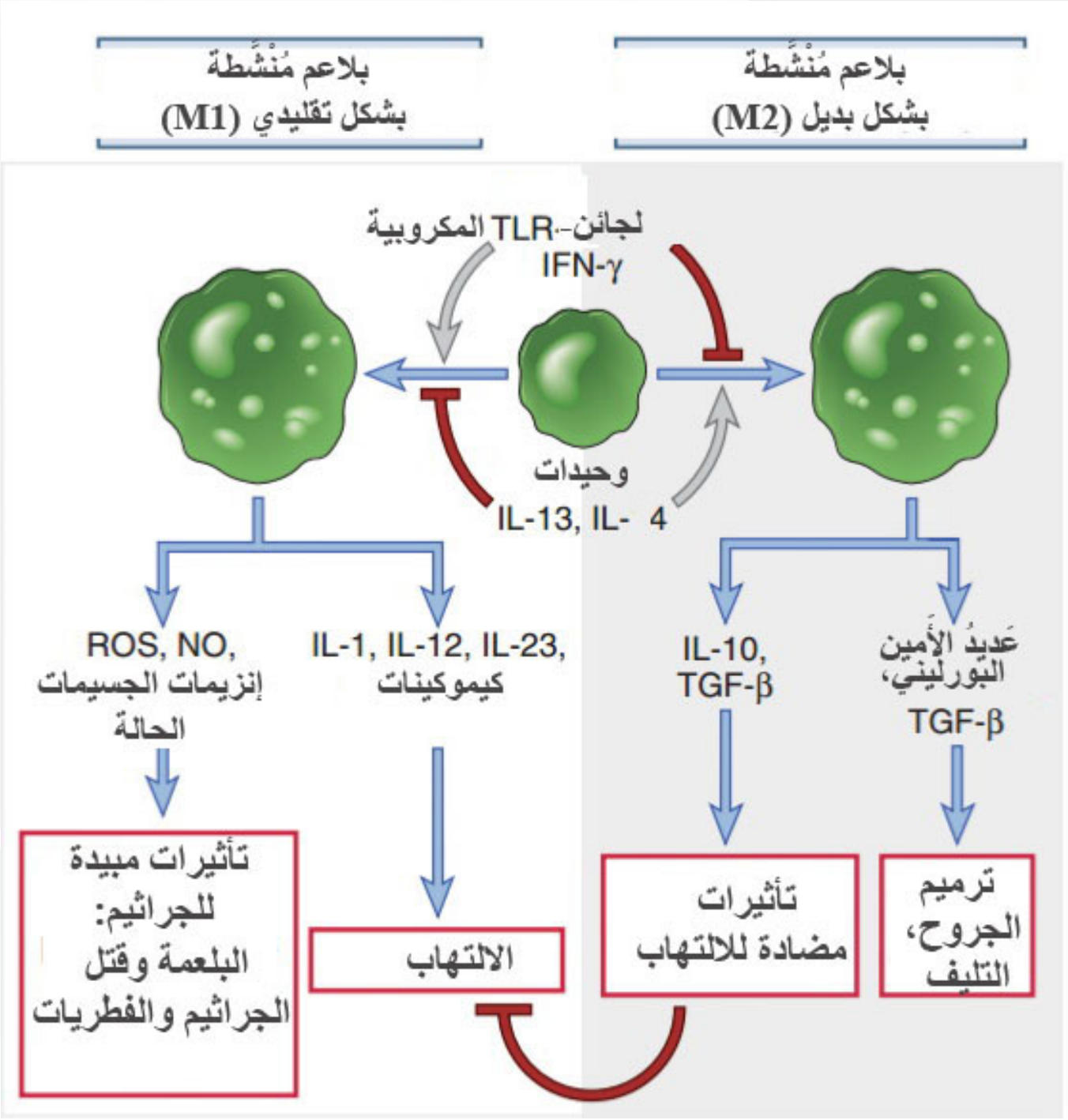


تَنْشِيط ووَظَائِف البَلاَعِم



- تُنْشَّط البَلاَعِم بوساطة ارتباط النواتج المكروبية بـ TLRs، وبوساطة السِيتوكِينَات مثل IFN-γ .
- تعزز مُسْتَقْبِلاَت المتممة السَّطْحِيَّة الخلوية بلعمة المِكْروبَات المغلفة بالمتممة بالإضافة إلى تَنْشِيط البَلاَعِم .

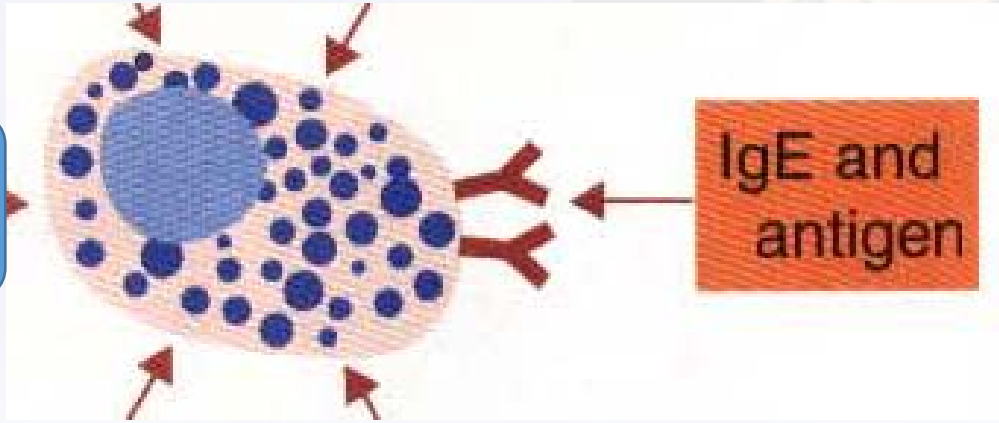
تَنْشِيط ووَظَائِف البَلاَعِم

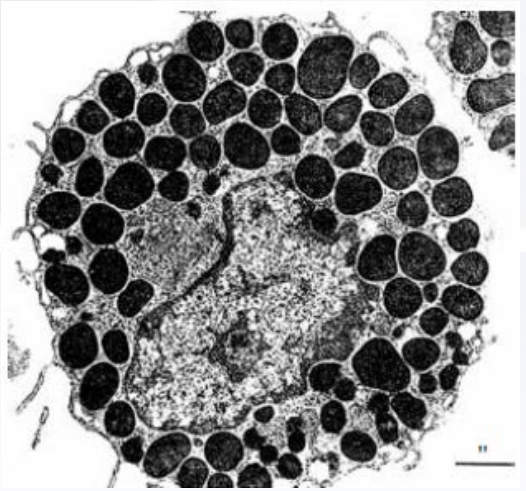


الخَلاَيا التغصنية: Dendritic Cells

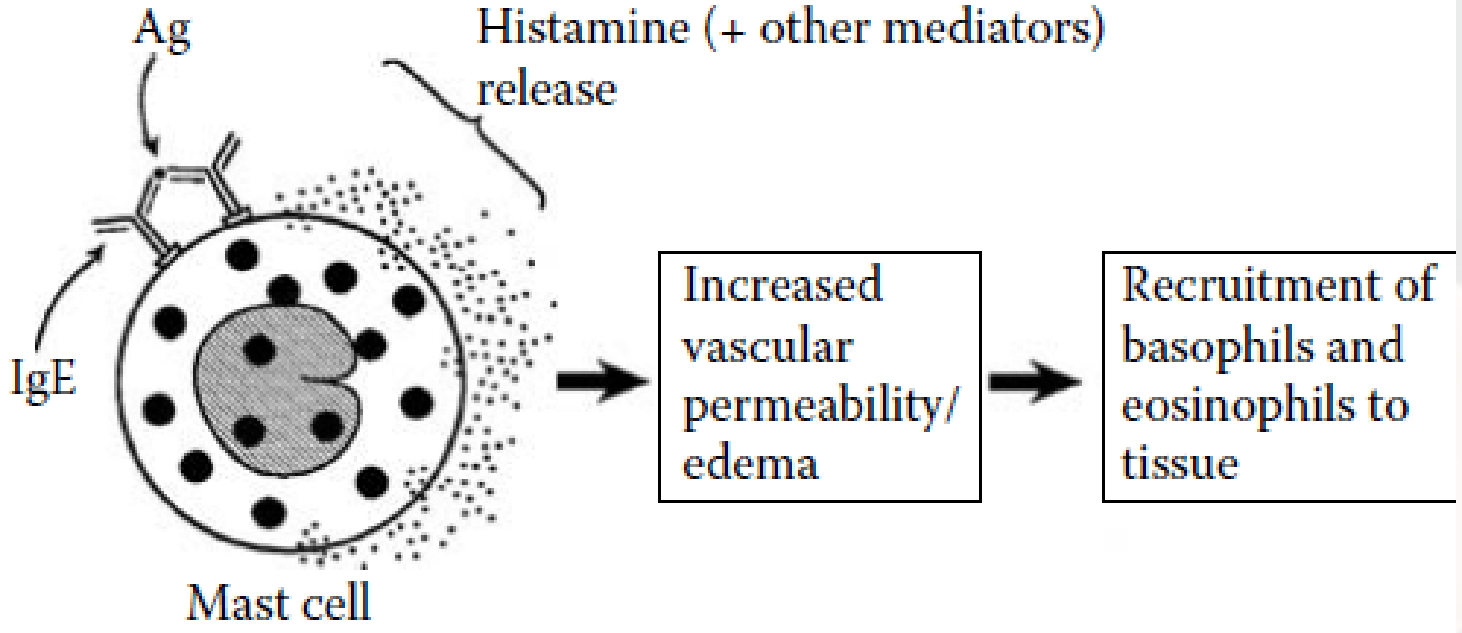
الخَلاَيا البدينة: Mast Cells

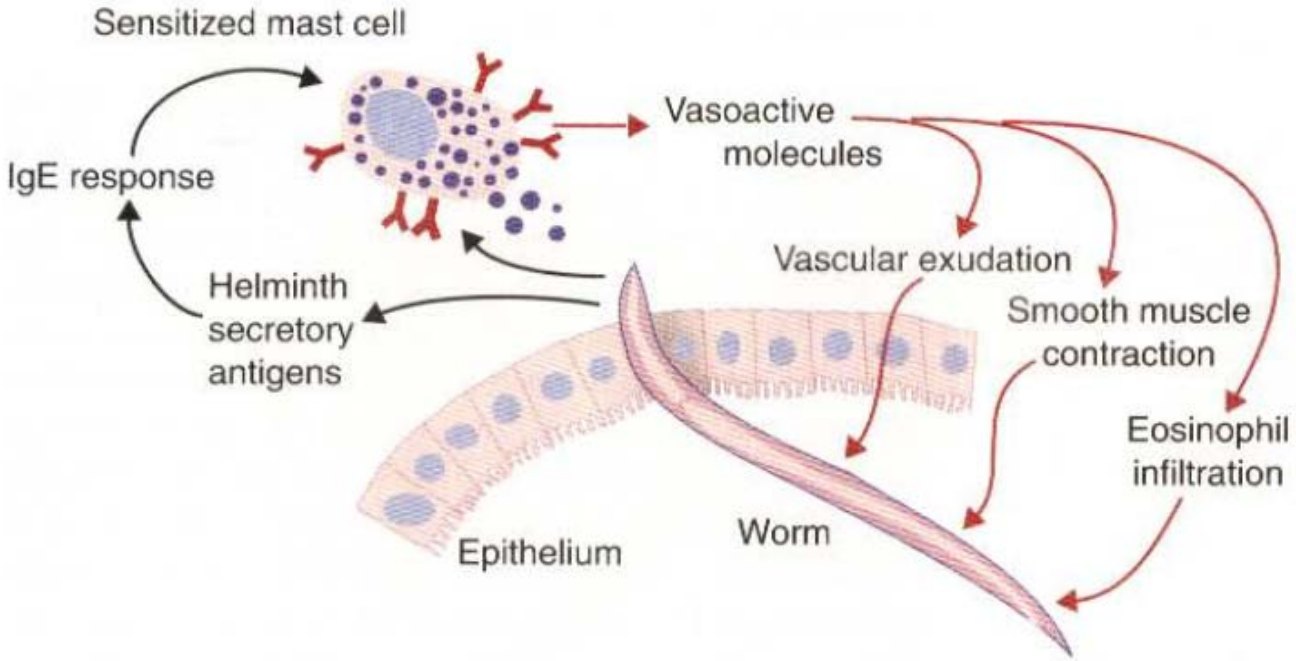
TLRs





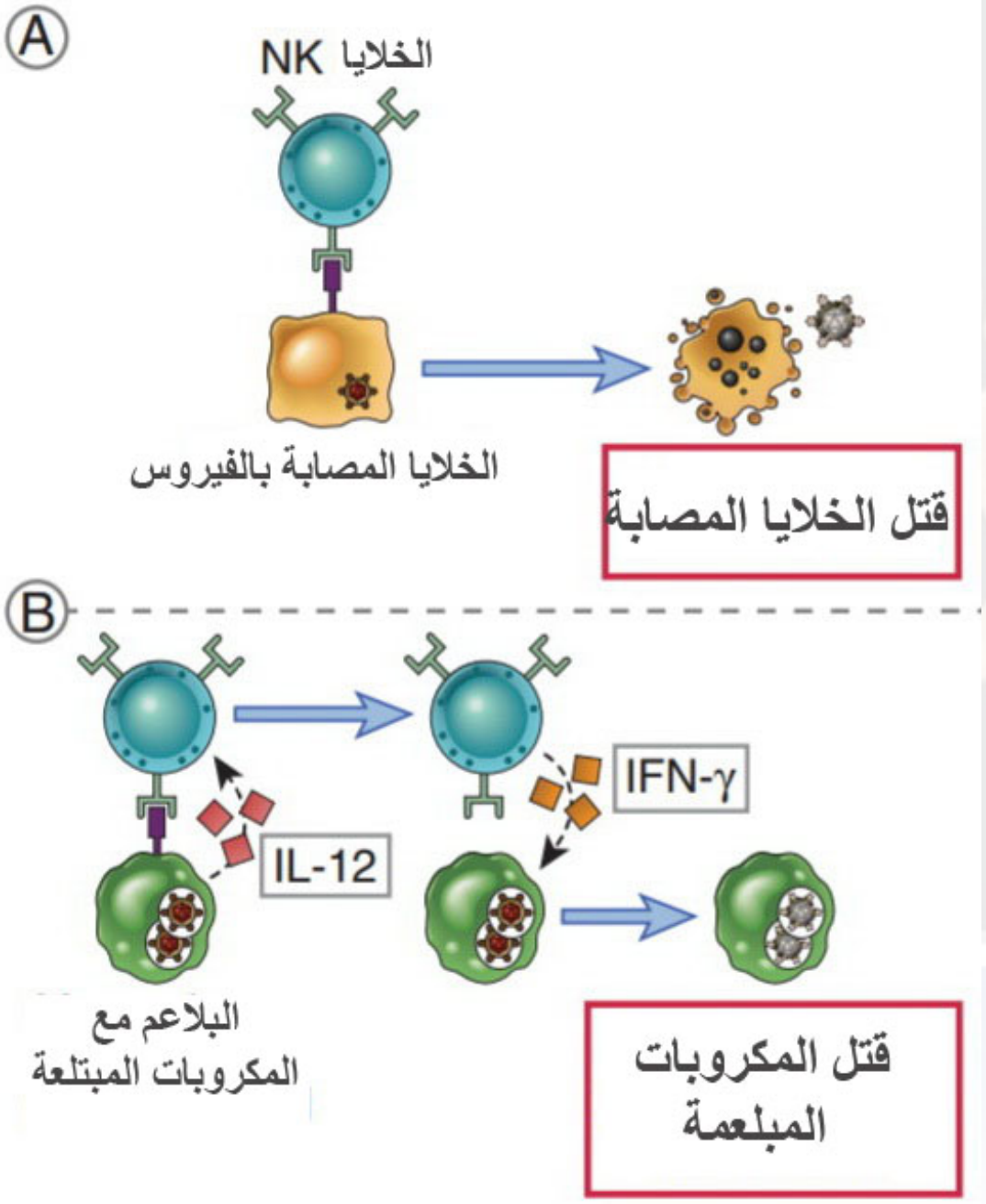
الخَلاَيا البدينة: Mast Cells





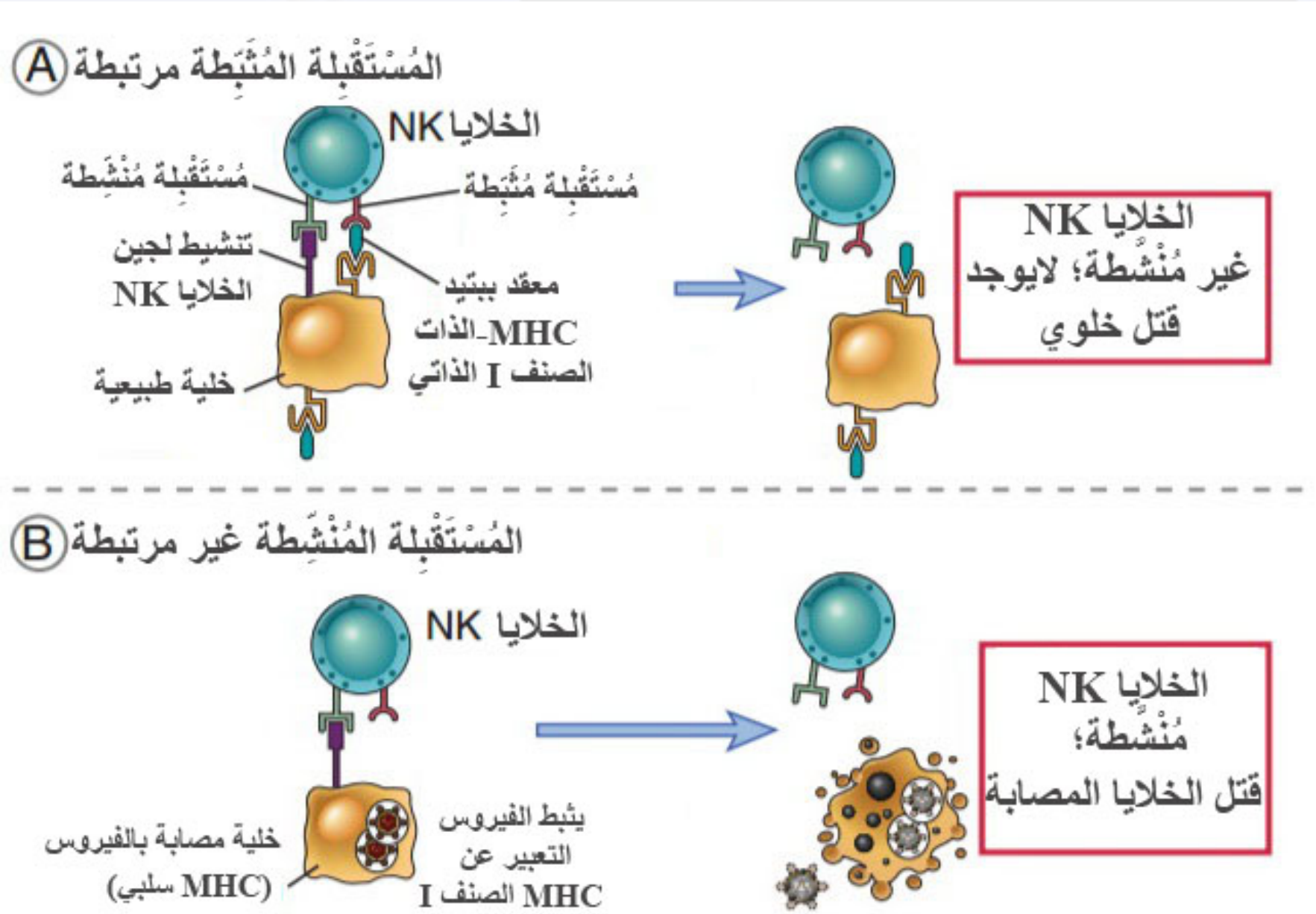
الخَلاَيا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة Natural Killer Cells

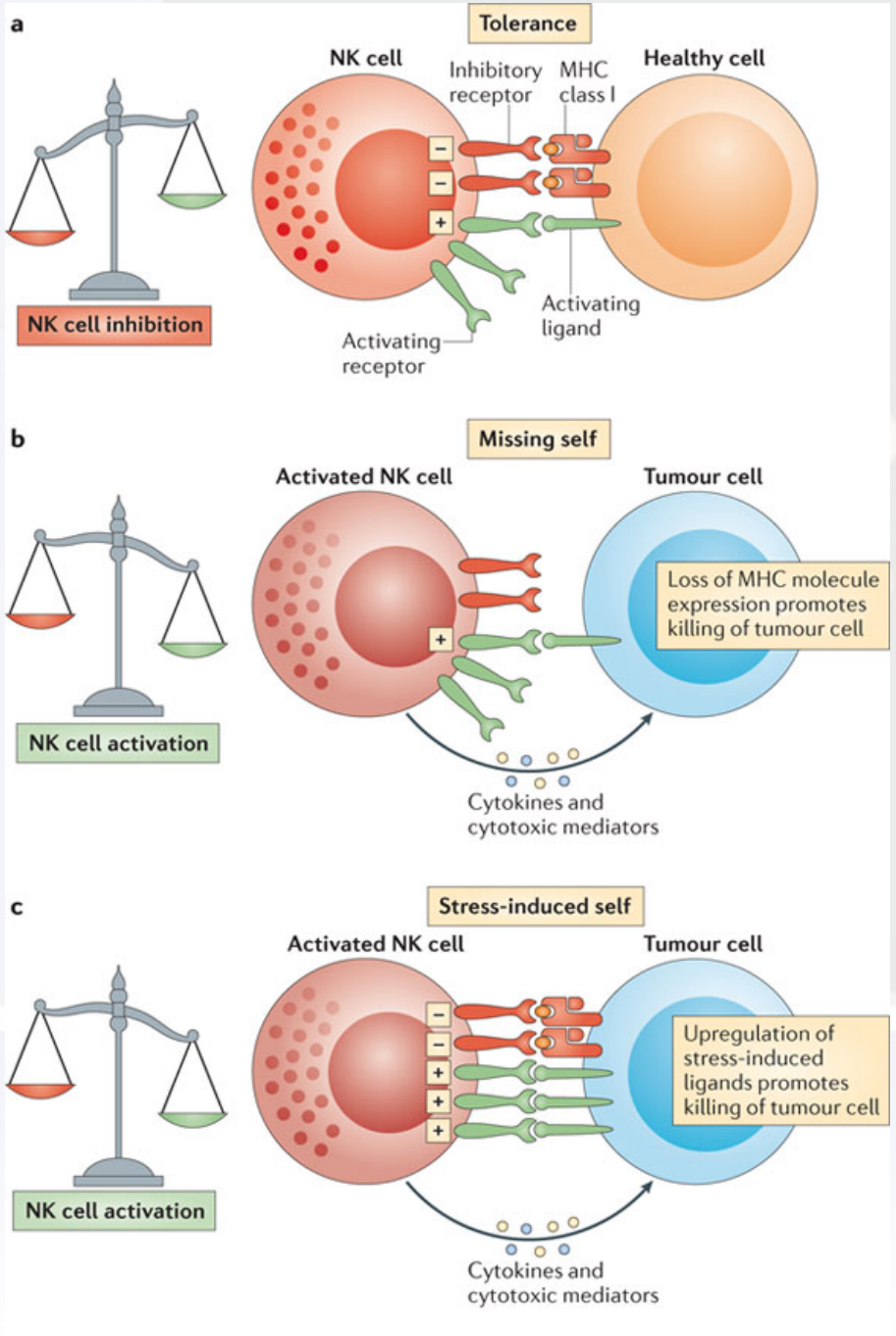
- صِنْف من اللّمْفاوِيّات التي تُميّز الخَلاَيا المُجْهَدَّة والمُصابة وتَسْتَجيب بقَتْل هذه الخَلاَيا وبإفْراز سِيتوكِين مُنَشّط للبَلاَعِم هو IFN-γ .
- تُشَكّل حوالي 10% من اللّمْفاوِيّات
- تُعبّر عن بضْعَة بروتينات سَطْحِيَّة فريدة .
- عند تَنْشيطها بوَساطة الخَلاَيا المُصابة فإنّها تُفْرِغ مُحْتَوى حُبَيْباتها الهَيولِيّة في الحَيز خارِج الخَلَوي عند نقطة التماس مع الخَلِيّة المُصابة، ثم تدخل بروتينات الحُبَيْبات إلى الخَلِيّة المُصابة وتُنَشّط الإنزيمات التي تُحْدِث الاسْتِماتة .
- تصنع الخَلاَيا NK المُنَشّطة وتُفْرز IFN-γ الذي يُنَشّط البَلاَعِم لتصبح أكثر فعّالِيّة في قَتْل المِكْروبات المبلعَمة .
- تُعزز السيتوكينات المُفْرَزة من قِبَل البَلاَعِم والخَلاَيا التَغَصُّنِيّة التي تُواجه المِكْروبات قُدْرَة الخَلاَيا NK على الدِفاع عن الجِسْم من الأَخْماج

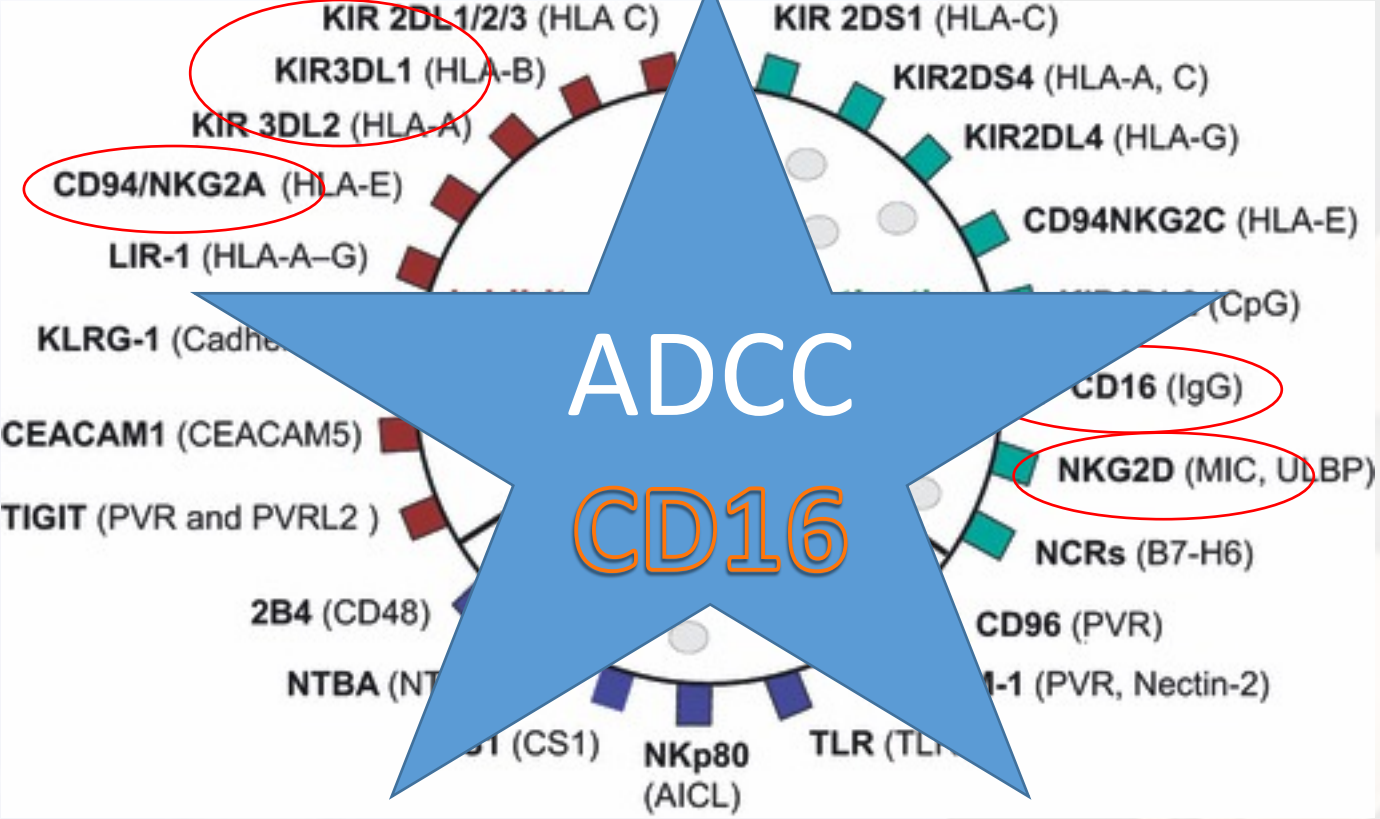


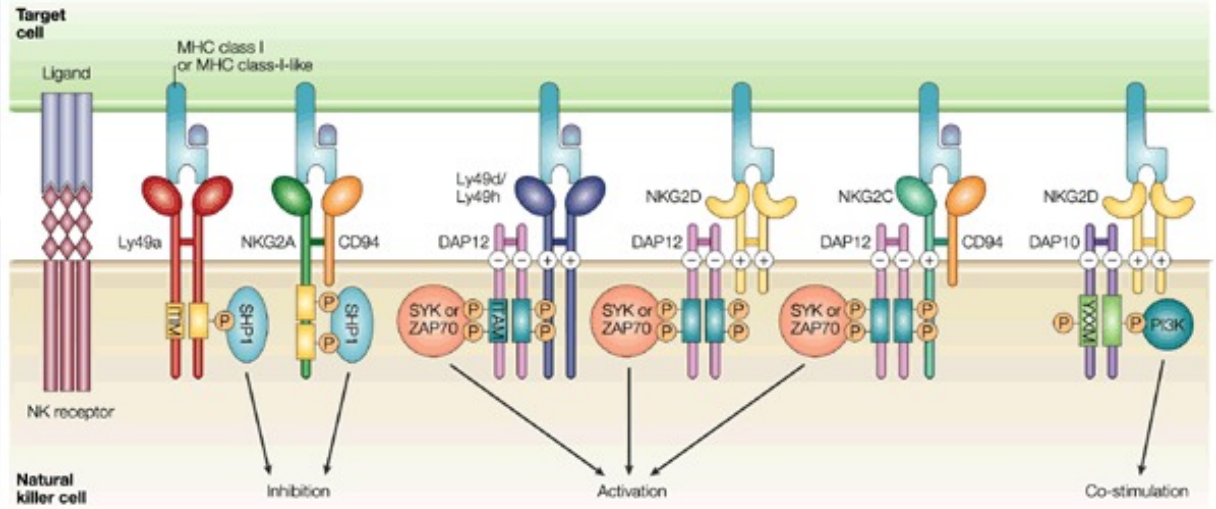
وظائف الخَلاَيا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة (NK)

الخَلاَيا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة Natural Killer Cells

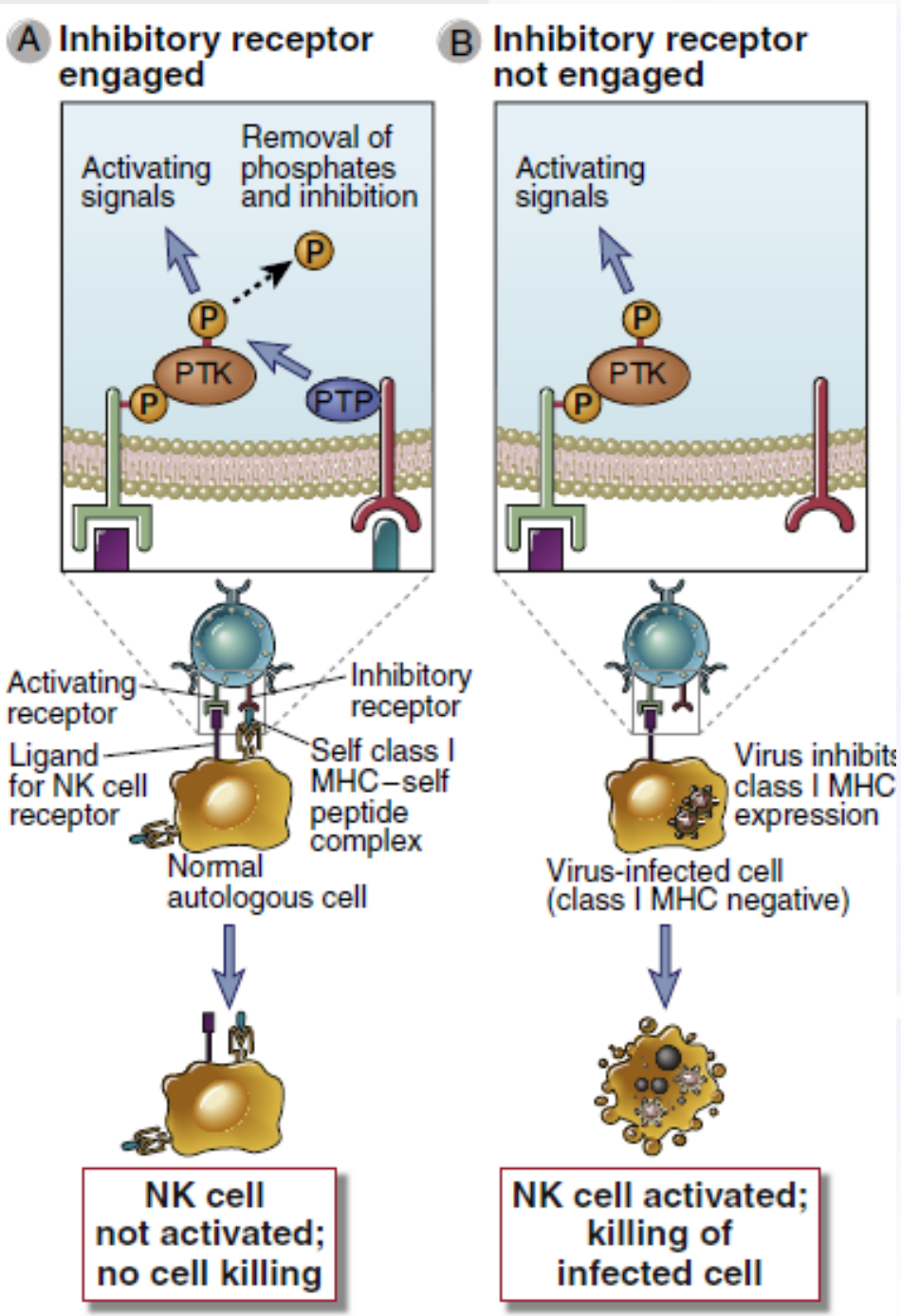



a
Tolerance
NK cell
Inhibitory receptor
MHC class I
Healthy cell
NK cell inhibition
Activating ligand
Activating receptor
b
Missing self
Activated NK cell
Tumour cell
Loss of MHC molecule expression promotes killing of tumour cell
NK cell activation
Cytokines and cytotoxic mediators
c
Stress-induced self
Activated NK cell
Tumour cell
Upregulation of stress-induced ligands promotes killing of tumour cell
NK cell activation
Cytokines and cytotoxic mediators





Nature Reviews | Immunology



أصناف أخرى من اللمفاويات Other Classes of Lymphocytes

- تمتلك بعض خصائص اللمفاريات T,B وتقوم بدور في الدفاع المبكر تجاه المكروبات .
- تعبر عن مستقبلات مستضدية يعاد انتظامها جسدياً somatically rearranged antigen receptors .
- ومن هذه اللمفاويات:
  - الخلايا **γδ T cells.**
  - **NK-T cells : توجد في الظهارات والأعضاء اللمفية، يعرض بعضها على سطحها جزيئات شبيهة بتلك التي تمتلكها الخلايا الفاتكة الطبيعية ، وتميز الشحوم المكروبية المرتبطة بجزيئات شبيهة بـ MHC I .**
  - **الخلايا B-1 : في الصفاق والنسج المخاطية وتنتج أضداداً تجاه المكروبات وذيفاناتها المجتازة لجدار الأمعاء، ومعظم Ig M الجوالة في الدم عند الأفراد السليمين هي التي تنتجها، وتكون ضد السكريات الموجودة في جدر الكثير من الجراثيم.**
  - **الخلايا B في المنطقة الهامشية marginal-zone B cells : حواف الجريبات اللمفية ومسؤولة عن استجابة الأضداد السريعة تجاه المكروبات المحمولة عبر الدم والغنية بعديدات السكريد.**