



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

---

$\alpha$ alpha	$\alpha$ heavy chains (IgA)
$\beta$ beta	$\beta_2$ -microglobulin
$\gamma$ gamma	$\gamma$ globulin, $\gamma$ interferon
$\delta$ delta	$\delta$ heavy chains (IgD)

$\epsilon$ epsilon	$\epsilon$ heavy chains (IgE)
$\zeta$ zeta	$\zeta$ chain of CD3
$\eta$ eta	$\eta$ chain of CD3
$\theta$ theta	$\theta$ antigen (a synonym for CD90)
$\kappa$ kappa	$\kappa$ light chains
$\lambda$ lambda	$\lambda$ light chains
$\mu$ mu	$\mu$ heavy chains (IgM)
$\nu$ upsilon	$\nu$ heavy chain (IgY)
$\phi$ phi	$\phi$ X174, a bacteriophage
$\psi$ psi	a notation for a pseudogene
$\tau$ tau	interferon- $\tau$
$\omega$ omega	interferon- $\omega$



جامعة حماة  
كلية الطب البشري

# المَنَاعَةُ الطَّبِيعِيَّةُ (الْخَلْقِيَّةُ)

الدِّفَاعَاتُ الْمُبَكِّرَةُ ضِدَّ الْأَخْطَاكِ

## Innate Immunity

The Early Defense against Infections

المحاضرة الثانية - الجزء الأول

# مُقَدِّمَةٌ Introduction

- تُطَوِّرُ الكَائِنَاتُ الحَيَّةُ مُتَعَدِّدَةَ الخَلَايَا آليَّاتٍ مِنْ أَجْلِ :
  - الدِّفَاعِ عَنِ نَفْسِهَا مِنَ الأَخْمَاجِ المِكْرُوبِيَّةِ .
  - التَّخَلُّصِ مِنَ الخَلَايَا المُتَضَرِّرةِ وَالمُنْخَوْرَةِ .
- تُوجَدُ هَذِهِ الآليَّاتُ الدِّفَاعِيَّةُ الَّتِي تَمَّ تَطْوِيرُهَا بِأَكْرَمِ الكَائِنِ الحَيِّ وَبِشَكْلِ دَائِمٍ .
- وَ تَكُونُ جَاهِزَةً لَتَمْيِيزِ المِكْرُوبَاتِ وَ الخَلَايَا المِيْتَةَ وَ التَّخَلُّصِ مِنْهَا
- يُعْرَفُ هَذَا النَّمَطُ مِنْ دِفَاعَاتِ الثَّوْبِيِّ بِـ " **المَنَاعَةُ الطَّبِيعِيَّةُ** " أَوِ المَنَاعَةُ الفِطْرِيَّةُ أَوِ المَنَاعَةُ الخَلْقِيَّةُ .
- تُشَكِّلُ الخَلَايَا وَ الجُزْئِيَّاتُ المَسْؤُولَةُ عَنِ المَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ " **الجِهَازَ المَنَاعِيَّ الطَّبِيعِيَّ** " .
- المَنَاعَةُ الطَّبِيعِيَّةُ هِيَ الخُطْوَةُ الأُولَى الحَاسِمَةُ فِي الدِّفَاعِ عَنِ الثَّوْبِيِّ ضِدِّ الأَخْمَاجِ .

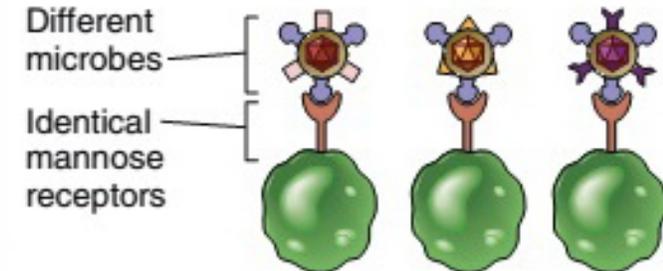
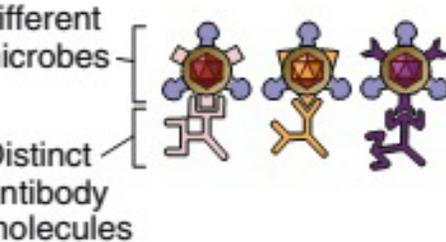
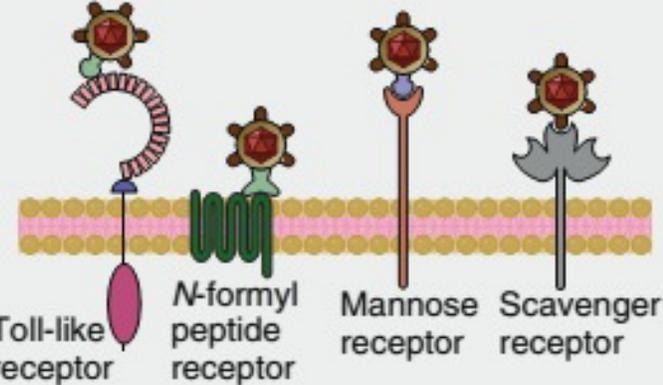
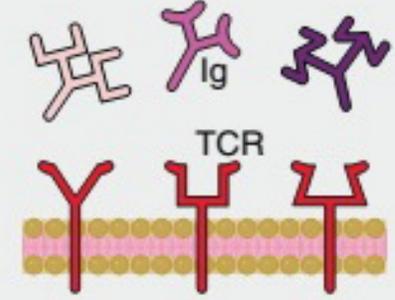
❖ في هذه المحاضرة سنركز على النقاط التالية:

❖ كيف يُميّز الجهاز المناعي الطبيعي المِكَرُوبَات والخَلَايَا المتضرّرة؟

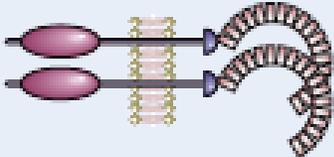
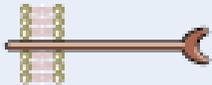
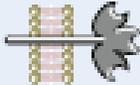
❖ كيف تعمل مُكوّنات المناعة الطبيعيّة المختلفة على مُواجهة أنواع المِكَرُوبَات المختلفة؟

❖ كيف تُساهم تفاعلات المناعة الطبيعيّة في تحفيز الاستجابات المناعيّة التلاؤمية؟

# النوعية والخصائص العامة للاستجابات المناعية الطبيعية General Features and Specificity of Innate Immune Responses

	Innate immunity	Adaptive immunity
<b>Specificity</b>	<p>For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) or damaged cells (damage-associated molecular patterns)</p> <p>Different microbes → Identical mannose receptors</p> 	<p>For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens</p> <p>Different microbes → Distinct antibody molecules</p> 
<b>Receptors</b>	<p>Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors)</p>  <p>Toll-like receptor    N-formyl peptide receptor    Mannose receptor    Scavenger receptor</p>	<p>Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity</p>  <p>Ig    TCR</p>
<b>Distribution of receptors</b>	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
<b>Discrimination of normal self and nonself</b>	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
<b>Cell-Associated</b>			
<b>Toll-like receptors (TLRs)</b> 	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
<b>NOD-like receptors (NLRs)</b> 	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
<b>RIG-like receptors (RLRs)</b> 	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
<b>Cytosolic DNA sensors (CDSs)</b> 	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSs	Bacterial and viral DNA
<b>C-type lectin-like receptors (CLRs)</b> 	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor Dectin	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal cell walls
<b>Scavenger receptors</b> 	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
<b><i>N</i>-Formyl met-leu-phe receptors</b> 	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing <i>N</i> -formylmethionyl residues

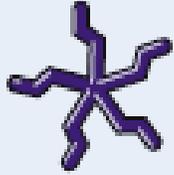
**Soluble**

Pentraxins

Plasma

C-reactive protein

Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine

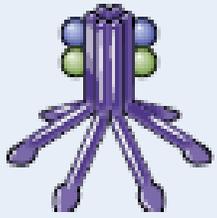


Collectins

Plasma

Mannose-binding lectin

Carbohydrates with terminal mannose and fructose



Alveoli

Surfactant proteins SP-A and SP-D

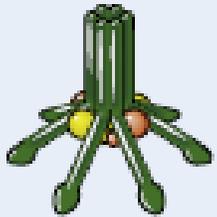
Various microbial structures

Ficolins

Plasma

Ficolin

*N*-Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria



Complement

Plasma

Various complement proteins

Microbial surfaces



## النوعية والخصائص العامة للاستجابات المناعية الطبيعية General Features and Specificity of Innate Immune Responses

✠ إنَّ النمطان الرئيسان لتفاعلات الجهاز المناعي الطبيعي هما:

✠ الألتهاب.

✠ الدفاعات المضادة للفيروسات. حيث تكون الدفاعات المناعية الطبيعية ضد الفيروسات في المرحلة داخل الخلية متواسطة بـ:

1. الخلايا الفاتكة الطبيعية (NK) بشكل رئيس والتي تقتل الخلايا المصابة بالفيروس

2. إنترفيرونات النمط التي تكبح تكاثر الفيروسات ضمن خلايا الثدي.

✠ يستجيب الجهاز المناعي الطبيعي عند تكرار الخمج بالمكروب بنفس الأسلوب عادةً، بينما يستجيب جهاز المناعة التلاؤمية بفعالية أكبر عند كل مقابلة أو مواجهة متتابة مع المكروب.

✠ يُميّز الجهاز المناعي الطبيعي التراكيب المشتركة بين أصناف مختلفة من المكروبات والتي لا تكون موجودة على خلايا الثدي الطبيعية

# النوعية والخصائص العامة للاستجابات المناعية الطبيعية General Features and Specificity of Innate Immune Responses

تسمى الجزيئات التي تحفز المناعة الطبيعية بـ ❀

❀ الأنماط الجزيئية المرافقة للعامل الممرض (PAMPs) Pathogen-Associated Molecular Patterns

❀ الأنماط الجزيئية المرافقة للضرر (DAMPs). Damage -Associated Molecular Patterns

❀ تسمى مستقبلات المناعة الطبيعية التي تميز هذه التراكيب المشتركة بـ:

❀ "مستقبلات تمييز الأنماط" Pattern Recognition Receptors

❀ يميز الجهاز المناعي الطبيعي التراكيب المشتركة بين أصناف مختلفة من الميكروبات والتي لا تكون موجودة على خلايا الثدي الطبيعية.

❀ إن الجهاز المناعي الطبيعي لا يتفاعل ضد الثدي.

## النوعية والخصائص العامة للاستجابات المناعية الطبيعية General Features and Specificity of Innate Immune Responses

تكون الاستجابات المناعية الطبيعية على شكل سلسلة من التفاعلات التي توفر الحماية في المراحل التالية من الأحماس الميكروبية:

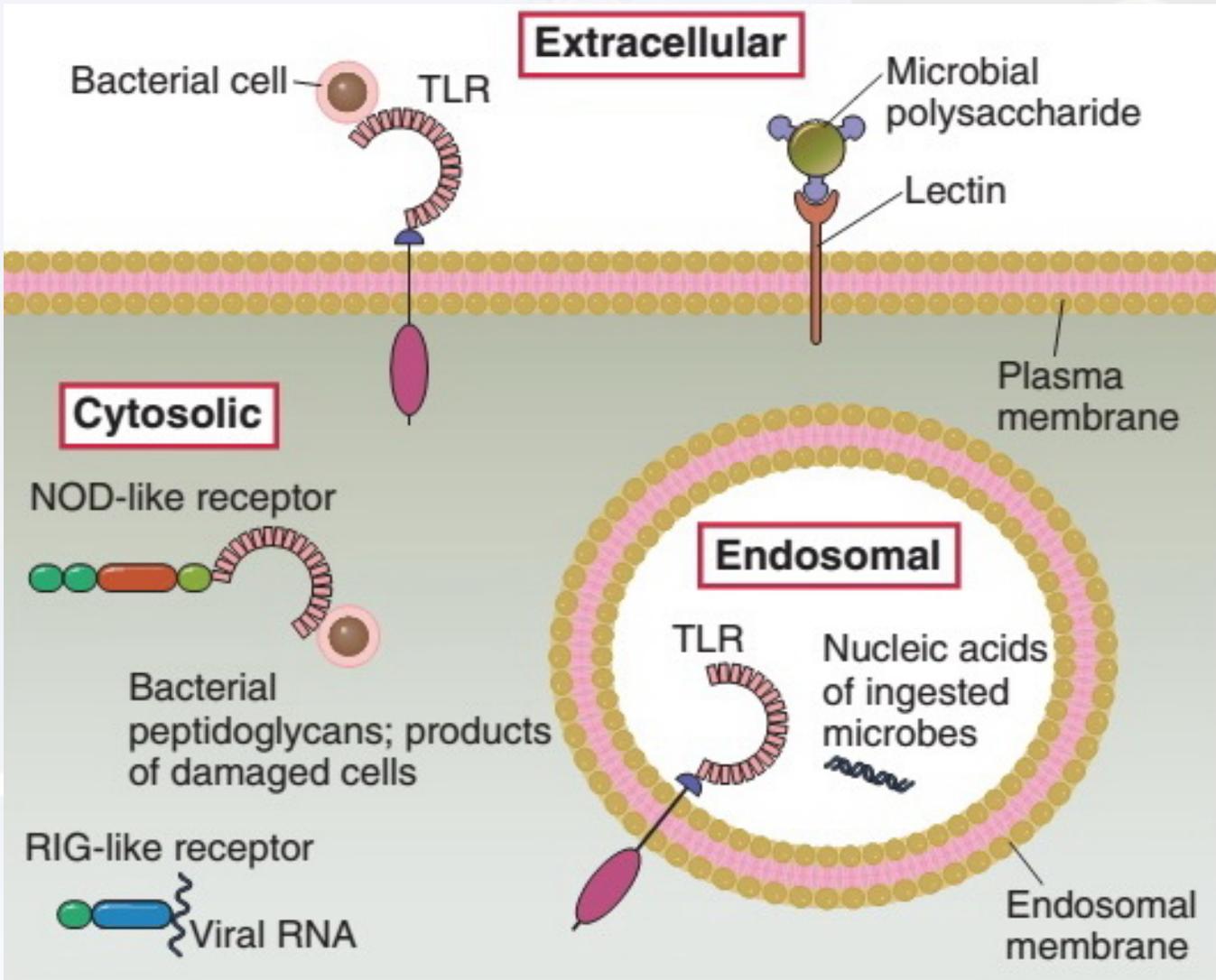
عند بوابات دخول الميكروبات: تعدّ الظهارات حوائل فيزيائية والجزيئات المضادة للميكروبات والخلايا اللمفاوية في هذه الظهارات.

في النسج: عبر البلاعم المقيمة، والخلايا التغصنية.

في الدم: بروتينات البلازما بما فيها جُملة المتممة.

إنتاج إنترفيرونات من الخلايا المصابة بالفيروس، وقتل الخلايا المصابة بوساطة الخلايا NK

# المُستَقْبَلَاتِ الخَلَوِيَّةِ لِلْمِكْرُوبَاتِ وَالخَلَايَا الْمُتَضَرِّرةِ Cellular Receptors For Microbes and Damaged Cells

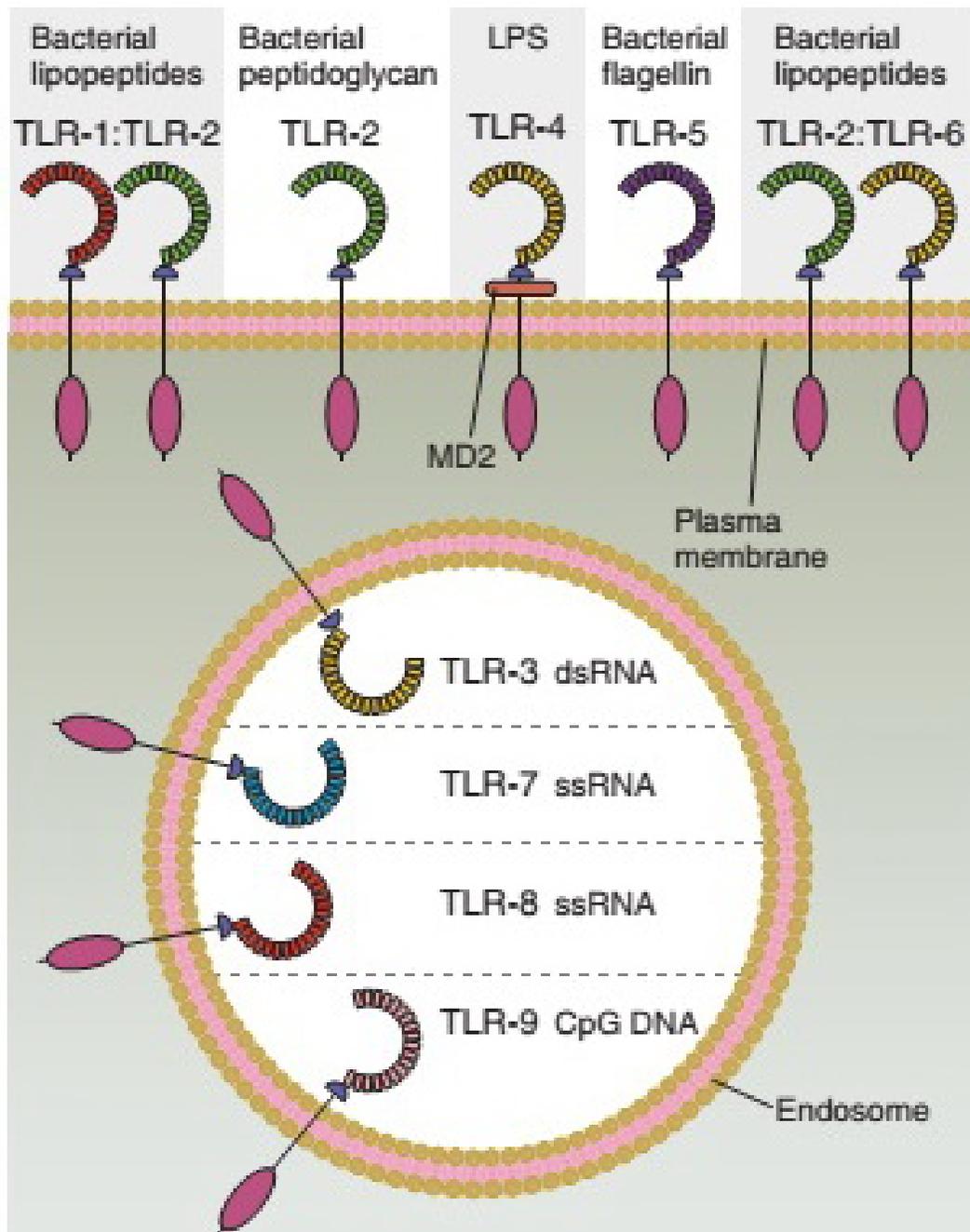


يُعبَّر عنها على الخَلَايَا البَلْعِمِيَّةِ والخَلَايَا التَغَصُّنِيَّةِ وأنواع أُخرى من الخَلَايَا بما فيها اللِّمفاوِيَّاتِ والخَلَايَا الظَّهَارِيَّةِ والخَلَايَا البِطَانِيَّةِ .

توجد بعض هذه المُستَقْبَلَاتِ على سَطُوحِ الخَلَايَا، وبعضها الأخر يمكن أن يوجد في الشَّبَكَةِ الهَيُولِيَّةِ الباطِنَةِ في الحَوِيصَاتِ (الجُسيمَاتِ الدَاخِلِيَّةِ) التي تُبتَلَعُ ضمنها النَوَاتِجِ المِكْرُوبِيَّةِ، يبقى بعضها في العُصَارَةِ الخَلَوِيَّةِ حَيْثُ تعملُ كحاسَّاتِ Sensors للمِكْرُوبَاتِ الهَيُولِيَّةِ .

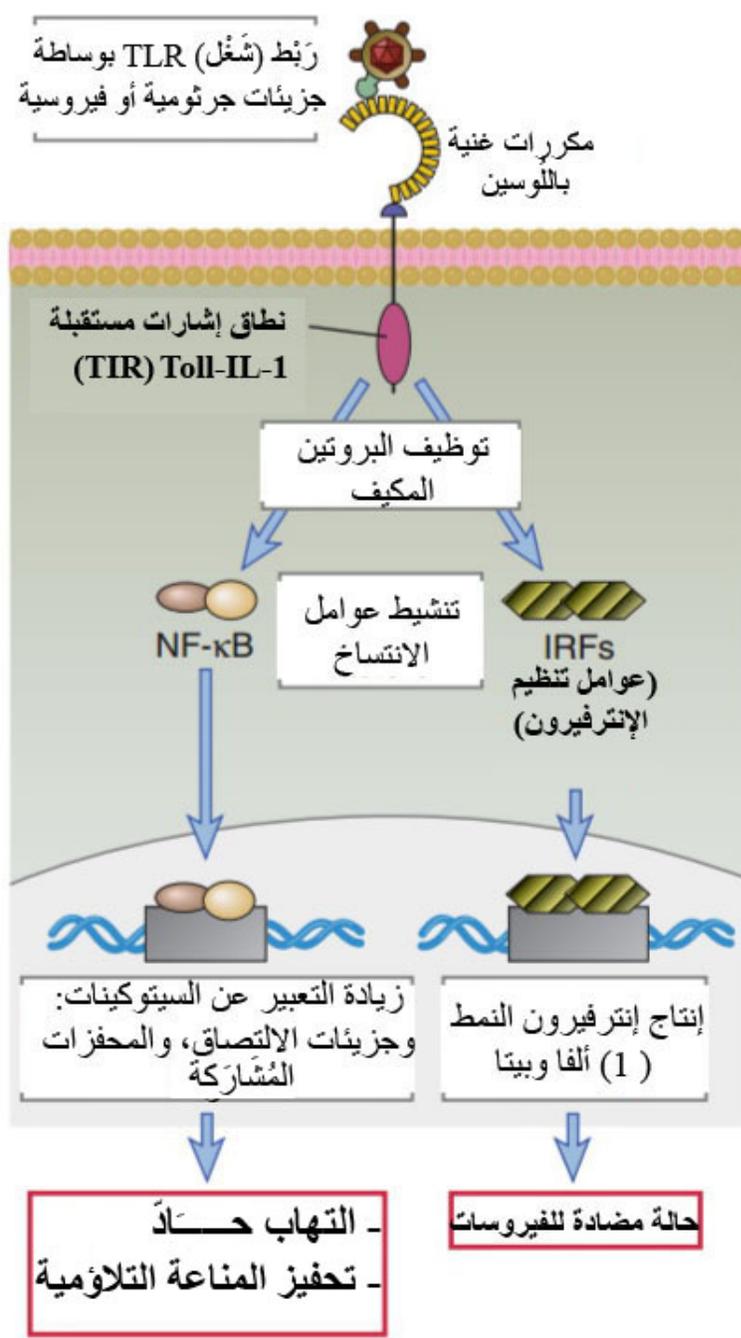
المَوَاضِعِ الخَلَوِيَّةِ لِمُستَقْبَلَاتِ الجِهَازِ المَنَاعِيِّ الطَّبِيعِيِّ

# بنية ونوعيّة المُستقبِلات شبيهة الـ Toll



# الوظائف الإشعاعية للمستقبلات شبيهة الـ Toll

إنَّ الإشارات الناتجة عن ربط (شغل) TLRs تُنشِّط عوامل الاتساح التي تحفز تعبير الجينات المرمنة للسيتوكينات، والإنزيمات، وبروتينات أخرى مسؤولة عن الوظائف المضادة للمكروبات للخلايا البلعمية المنشطة وخلايا أخرى.

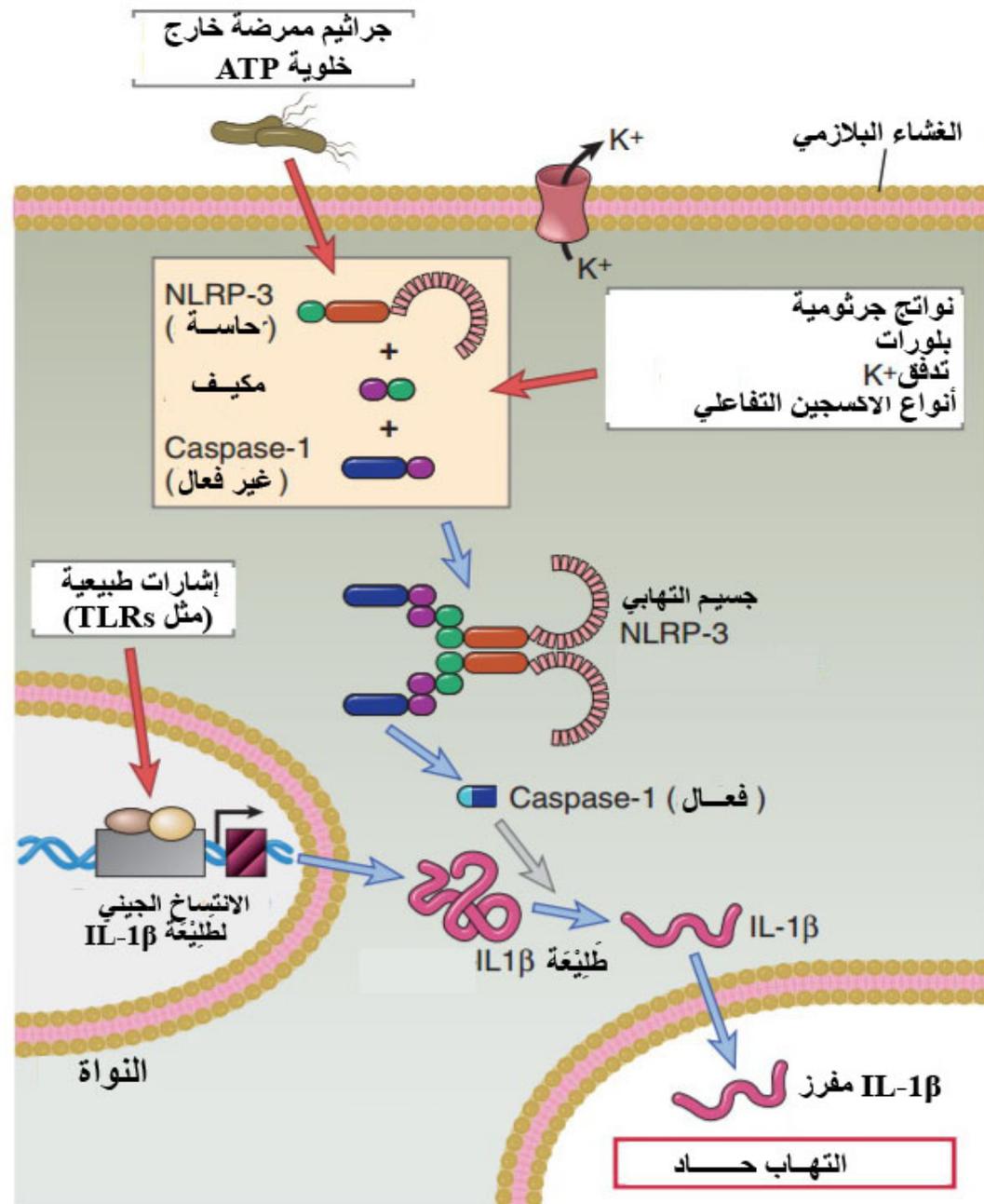


## المُستَقْبَلَاتُ شَبِيهَةٌ الـ NOD والجُسَيْمَاتُ الالْتِهَابِيَّةُ NOD-Like Receptors and the Inflammasome

عائلة كبيرة من مُستَقْبَلَاتِ العُصَارَةِ الخَلَوِيَّةِ التي تُمَيِّزُ DAMPs و PAMPs في الهَيُولَى .

إحدى أنواع NLRs المُمَيِّزَةُ والأنْمُوذَجِيَّةُ تسمى NLRP-3 والتي تَسْتَشْعِرُ وجودَ النَوَاجِحِ المِكَرُوبِيَّةِ . والمَوَادُّ التي تَدُلُّ على تَضَرُّرٍ ومَوْتِ الخَلَايَا (ATP) وبلورات حمض البول، والتغيرات في تركيز (K+) داخل الخلية، وبلورات الكوليستيرول، والحموض الدهنية الحرة.

حُدُوثُ الطَفَرَاتِ في مَكُونَاتِ الحَاسَّةِ للجُسَيْمَاتِ الالْتِهَابِيَّةِ تعد سببًا لأمراض نادرة لكنها شديدة تسمى المتلازمة الالتهابية ذاتية المنشأ Autoinflammatory Syndrom التي تتصف بالتهابات تلقائية وغير منضبطة.



# دور الجُسَيْمَاتِ الالْتِهَابِيَّةِ فِي بَعْضِ الْأَمْرَاضِ

✠ حَدُوثُ الطَّفْرَاتِ فِي مُكَوَّنَاتِ الحَاسَّةِ لِلجُسَيْمَاتِ الالْتِهَابِيَّةِ هِيَ سَبَبٌ لِأَمْرَاضِ نَادِرَةٍ لَكِنهَا شَدِيدَةٌ تُسَمَّى المِتَلَازِمَةَ الالْتِهَابِيَّةَ ذَاتِيَّةَ المُنشَأِ Autoinflammatory Syndrom الَّتِي تُتَصَفُ بِالْتِهَابَاتِ تَلْقَائِيَّةٍ وَغَيْرِ مُنضَبَطَةٍ .

✠ يَنْتِجُ النَّقْرَسُ - دَاءُ المِفَاصِلِ الشَّاعِ - عَن تَرَسُّبِ بِلُورَاتِ اليُورَاتِ وَمن ثَم حَدُوثِ الْتِهَابِ فِيهَا بَعْدَ يُعْتَقَدُ أَنَّهُ يُمْكِنُ أَنْ يَكُونَ مُتَوَاسِطٌ بِتَمْيِيزِ الجُسَيْمَاتِ الالْتِهَابِيَّةِ لِلْيُورَاتِ وَإِنتَاجِ IL-1 $\beta$

✠ يُمْكِنُ أَنْ تُسَاهِمَ الجُسَيْمَاتِ الالْتِهَابِيَّةِ فِي:

✠ التَّصَلُّبُ العَصِيدِي Atherosclerosis وَالَّذِي يَكُونُ الالْتِهَابِ فِيهِ نَاتِجٌ عَن بِلُورَاتِ الكُولِيسْتِيرُولِ

✠ وَالسُّكْرِي النَّمْطُ 2 المُرَافِقُ مَعَ السِّمْنَةِ وَالَّذِي يُنْتِجُ فِيهِ /IL-1/ عِنْدَ تَمْيِيزِ الشُّحُومِ وَالَّذِي يُمْكِنُ أَنْ يُسَاهِمَ فِي مُقَاوَمَةِ النُّسُجِ لِلأنْسُولِينِ .

✠ إِنَّ *NOD-2* هِيَ NLR نَوْعِيَّةٌ لِلْبَيْتِدَاتِ الجُرْثُومِيَّةِ الَّتِي تَدْخُلُ إِلَى العُصَارَةِ الخَلَوِيَّةِ، وَعَدَدٌ مِنْ جِينَاتِ *NOD2* مُتَعَدِّدَةٌ الأشْكَالِ تَكُونُ مُرَافِقَةً مَعَ دَاءِ الأمْعَاءِ الالْتِهَابِي .

# مُسْتَقْبَلَاتُ خَلَوِيَّةٍ أُخْرَى فِي الْمَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ

## Other Cellular Receptors of Innate Immunity

تُمَيِّزُ مُسْتَقْبَلَاتُ هَيُولِيَّةٍ عَدِيدَةٌ الْحُمُوضِ النَّوَوِيَّةِ الْفَيْرُوسِيَّةِ أَوْ الْبَيْتِيْدَاتِ الْجَرْتُومِيَّةِ.

تُمَيِّزُ عَائِلَةُ الْمُسْتَقْبَلَاتِ شَبِيهَةَ الـ RIG (RLR) (مُسْتَقْبَلَاتُ هَيُولِيَّةٍ) الْحَمْضِ النَّوَوِيِّ الرَّبِّي RNA الْفَيْرُوسِي

الْمُسْتَقْبَلَاتِ السُّطْحِيَّةِ الْخَلَوِيَّةِ الَّتِي يُعْبَّرُ عَنْهَا لَدَى الْخَلَايَا الْبَلْعَمِيَّةِ تُمَيِّزُ الْبَيْتِيْدَاتِ الَّتِي تَبْدَأُ بِالْفُورْمِيلِ مِثْوَنِينَ-N النُّوعِيَّةِ لِلْبُرُوتِيْنَاتِ الْجَرْتُومِيَّةِ.

مُسْتَقْبَلَاتُ الْإِلِيْكِيْنِ (الْمُمَيِّزَةُ لِلْسُّكْرِيَّاتِ) نَوْعِيَّةٌ لـ:

لِلْغَلِيْكَانِ فِي الْفَطْرِيَّاتِ وَتَسْمَى هَذِهِ الْمُسْتَقْبَلَاتُ دِيْكِيْنَاتِ Dectins.

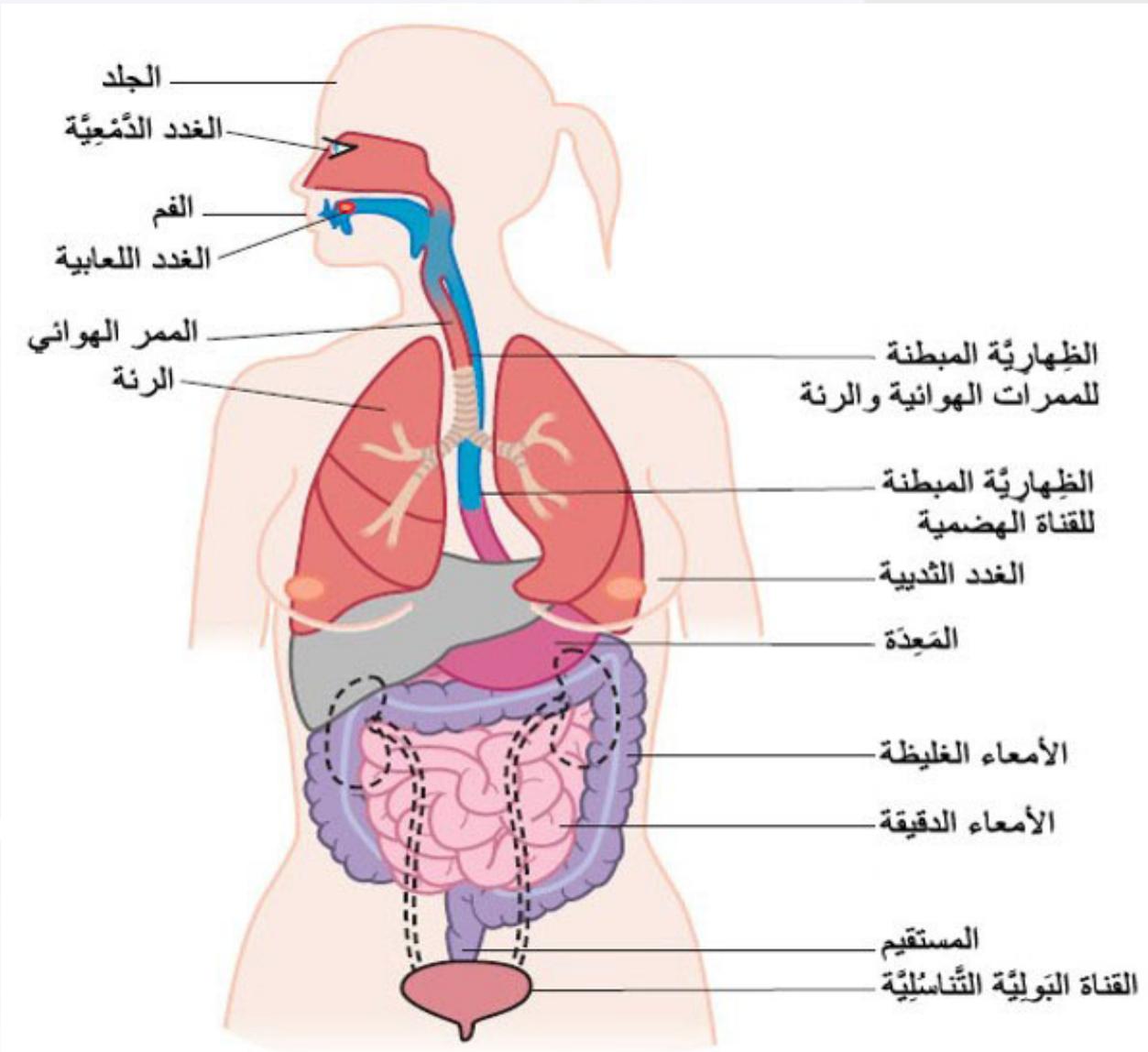
لِثَمَالَاتِ الْمَانُوزِ الْإِنْتِهَائِيَّةِ (تَسْمَى مُسْتَقْبَلَاتِ الْمَانُوزِ)؛ وَهِيَ مَسْؤُولَةٌ عَنِ بَلْعَمَةِ الْفَطْرِيَّاتِ وَالْجَرَاثِيمِ وَعَنِ الْإِسْتِجَابَةِ الْإِنْتِهَائِيَّةِ نَحْوَ هَذِهِ الْعَوَامِلِ الْمَرْضِيَّةِ.

# مُكوّنات المناعة الطّبيعيّة Components of Innate Immunity

مُكوّنات الجهاز المناعي الطبيعي هي:

- الخلايا الظهارية.
- الخلايا الحفيرة في النّسج (البلاعم، والخلايا التغصّنية، وخلايا أُخرى).
- الخلايا NK.
- بروتينات البلازما.

# الموائل التشريحية ضد الخمج Anatomical Barriers to Infection



الشكل 2.3: الجلد والحوائل الظهارية الأخرى ضد الخمج

الجلد والحوائل التشريحية الأخرى ضدّ الخمج	
العضو أو النسيج	الآليات الطبيعية الواقية للجلد/الظهارية
الجلد	الببتيدات المضادة للميكروبات، الحموض الدهنية في الإفرازات الدهنية
الفم والقناة الهضمية العلوية	الإنزيمات، الببتيدات المضادة للميكروبات، كُتس السطح بوساطة الانسياب التوجيهي للسوائل نحو المعدة
المعدة	pH المنخفضة، الإنزيمات الهاضمة، الببتيدات المضادة للميكروبات، جريان السوائل نحو الأمعاء
الأمعاء الدقيقة	الإنزيمات الهاضمة، الببتيدات المضادة للميكروبات، جريان السوائل نحو الأمعاء الغليظة
الأمعاء الغليظة	يتنافس النبيت المعوي الطبيعي مع الميكروبات الغزوية، يتم طرد البراز/السوائل عبر المستقيم
الممرات الهوائية والرئتين	تقوم الأهداب بكُتس المخاط إلى الخارج، السعال، العطاس يطرد المخاط، البلاعم السنخية في الرئتين
القناة البولية التناسلية	الشطف بوساطة البول، التجميع بوساطة الموسين البولي (المخاط)؛ انخفاض الـ pH، الببتيدات والبروتينات المضادة للميكروبات في الإفرازات المهبلية
الغدد اللعابية والدمعية والثديّة	الشطف بوساطة المفرزات، الببتيدات والبروتينات المضادة للميكروبات في الإفرازات

# وِظَائِفُ الظِّهَارَاتِ فِي المَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ

مُبطَّنةٌ بِظِهَارَاتٍ مُسْتَمِرَّةٍ تُعَرِّقِلُ فِيزِيَاءِيًا دُخُولَ المِكْرُوبَاتِ .

تُنْتِجُ الخَلَايَا الظِّهَارِيَّةُ أَيْضًا مُضَادَّاتٍ حَيَوِيَّةً بِيْتِيدِيَّةً تُقْتَلُ المِكْرُوبَاتُ هِيَ الدِيفِنْسِينَاتُ Defensins والكَاثِلِسِيدِينَاتُ Cathelicidins .

تُحْتَوِي لَمْفَاوِيَّاتٌ تُسَمَّى اللِّمْفَاوِيَّاتُ T دَاخِلَ الظِّهَارَاتِ Intraepithelial T lymphocytes

الخَوَائِلُ الفِيزِيَاءِيَّةُ ضِدَّ الخَمَجِ

قَتْلُ المِكْرُوبَاتِ بِوَسَاطَةِ المِضَادَّاتِ الحَيَوِيَّةِ المُنْتِجَةِ مَوْضِعِيًّا

قَتْلُ المِكْرُوبَاتِ وَالخَلَايَا المِصَابَةِ بِوَسَاطَةِ اللِّمْفَاوِيَّاتِ الَّتِي تُوجَدُ دَاخِلَ الظِّهَارَاتِ



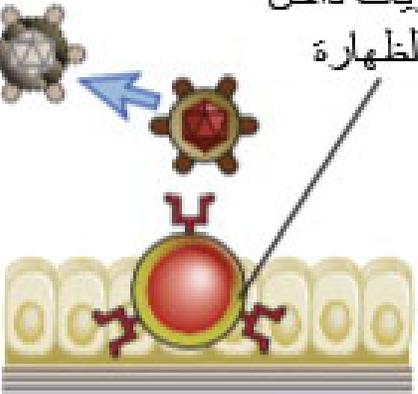
مِضَادَّاتٌ حَيَوِيَّةٌ

بِيْتِيدِيَّةٌ



لِمْفَاوِيَّاتٌ دَاخِلُ

الظِّهَارَةِ



# Phagocytes Neutrophils and Monocytes/Macrophages الخلايا البلعمية: العدلات والوحيدات/البلاعم

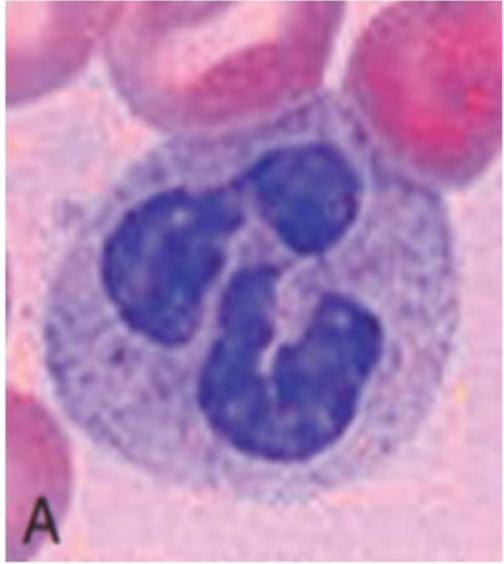
## العدلات

تسمى أيضا بالكريات البيضاء مُفَصَّصَةُ النَّوَاةِ ❖

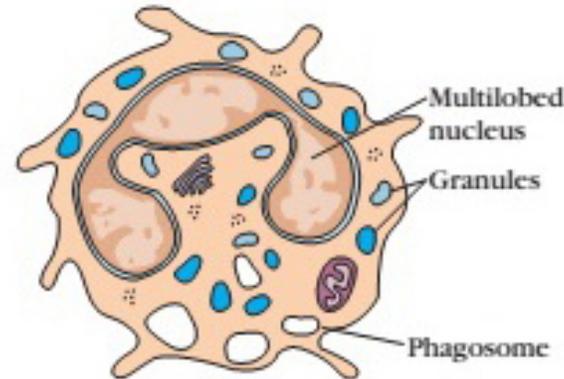
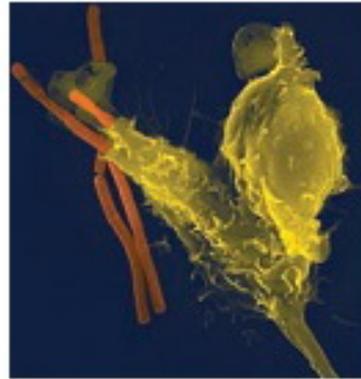
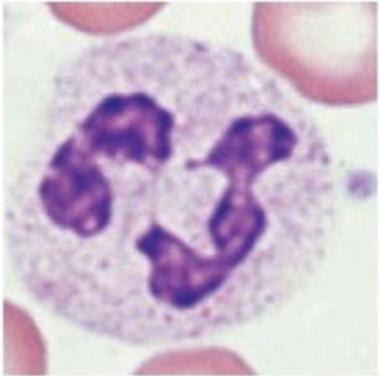
حيثُ يبلغُ عددها 4000 إلى 10,000 في كل ملم<sup>3</sup>. ❖

أول أنواع الخلايا التي تستجيب لمُعْظَمِ الأَخْمَاجِ وبذلك تكون هي الخلايا السائدة في الالتهابات الحادة ❖

تُنشِطُ إزالة الحطام الخلوي ❖



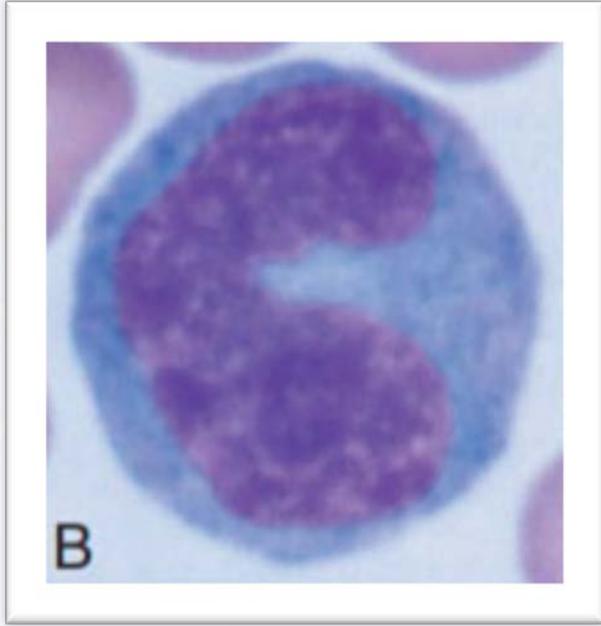
(a) Neutrophil



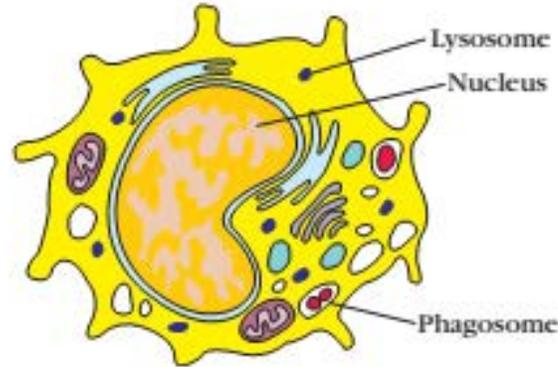
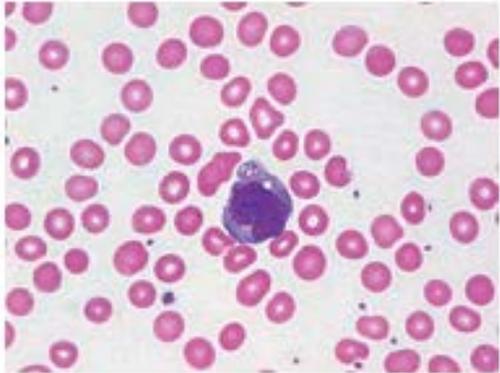
# الوَحِيدَات Monocytes

✿ إنَّ الوَحِيدَات أَقْلُ وَفَرَّةٌ مِنَ العَدَلَاتِ، وَيَبْلُغُ عَدَدُهَا 500 إِلَى 1000 فِي كُلِّ مِلْمٍ<sup>3</sup> مِنَ الدَّمِّ .

✿ تَبْتَلَعُ المِكَرُوبَاتِ فِي الدَّمِّ وَفِي النُّسُجِ، وَالوَحِيدَاتُ الَّتِي تَدْخُلُ النُّسُجَ خَارِجَ الأَوْعِيَةِ تَتَمَايَزُ إِلَى خَلَايَا تُسَمَّى "البَلَاعِمِ"

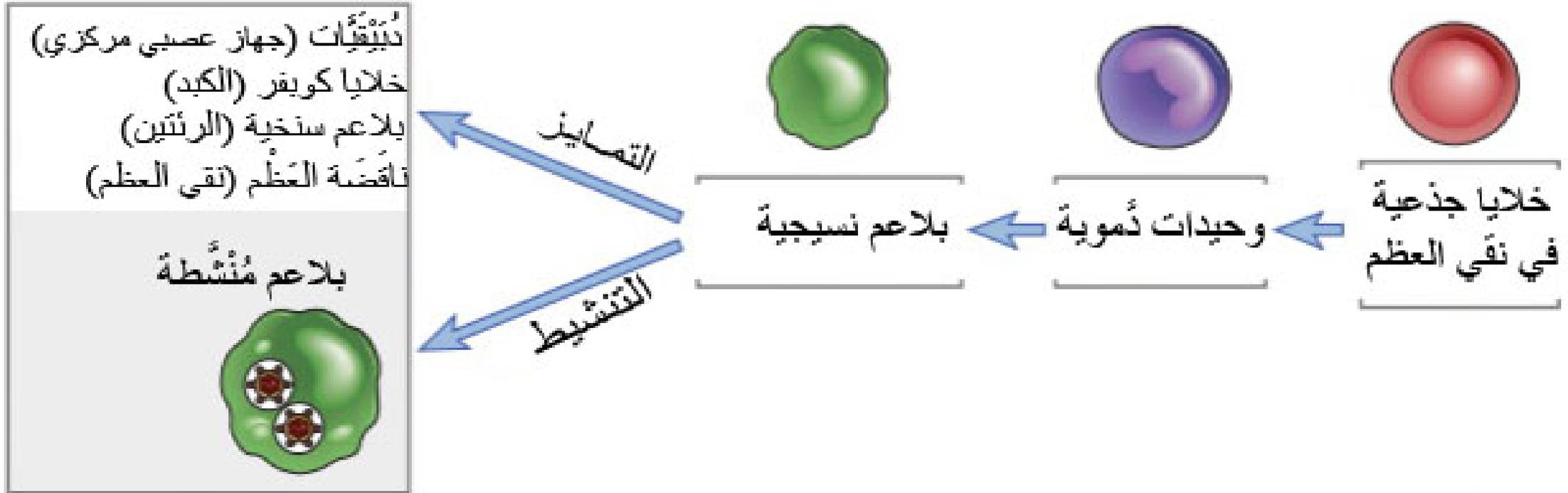


(a) Monocyte



# البلاعم Macrophages

تؤدي البلاعم عدة أدوار هامة في الدفاع عن الثدي، إذ تُنتج سيتوكينات تُنشّط وتنظم الالتهابات، وتبتلع وتُخرب المِكروبيات، وتزِيل النُسج الميتة وتُنشّط عملية ترميم النُسج.



# تَنْشِيطُ وَوِظَائِفِ الْبَلَّاعِمِ

تُنشِطُ الْبَلَّاعِمِ بِوَسَايَةِ اِرْتِبَاطِ الْوَاتِجِ

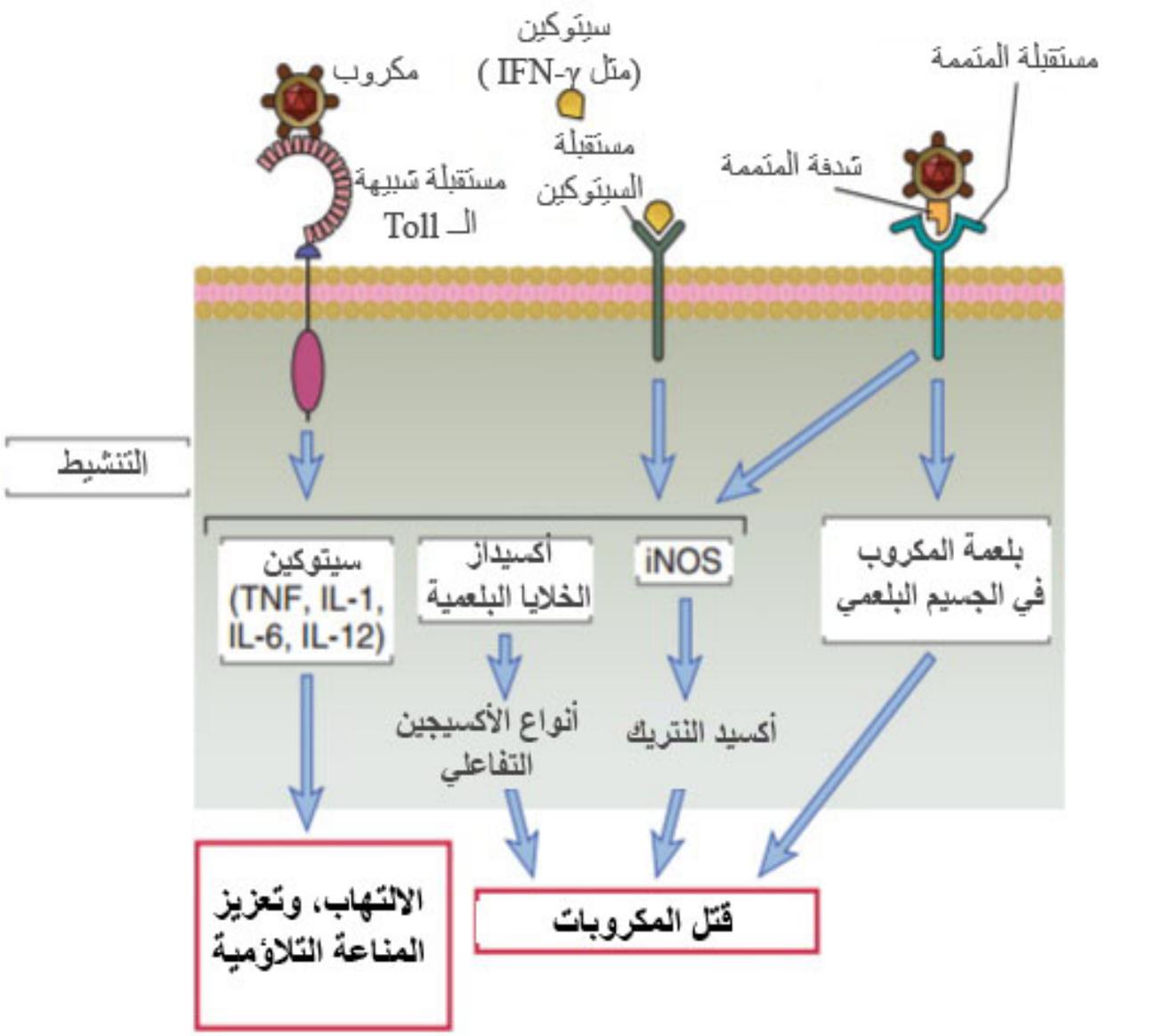
الْمَكْرُوبِيَّةِ بـ TLRs، وَبِوَسَايَةِ

السِّيْتُوْكِيْنَاتِ مِثْلِ IFN- $\gamma$ .

تُعْزِزُ مُسْتَقْبَلَاتِ الْمَتَمِّمَةِ السَّطْحِيَّةِ

الْخَلَوِيَّةِ بِلَعْمَةِ الْمِكْرُوبَاتِ الْمَغْلُفَةِ بِالْمَتَمِّمَةِ

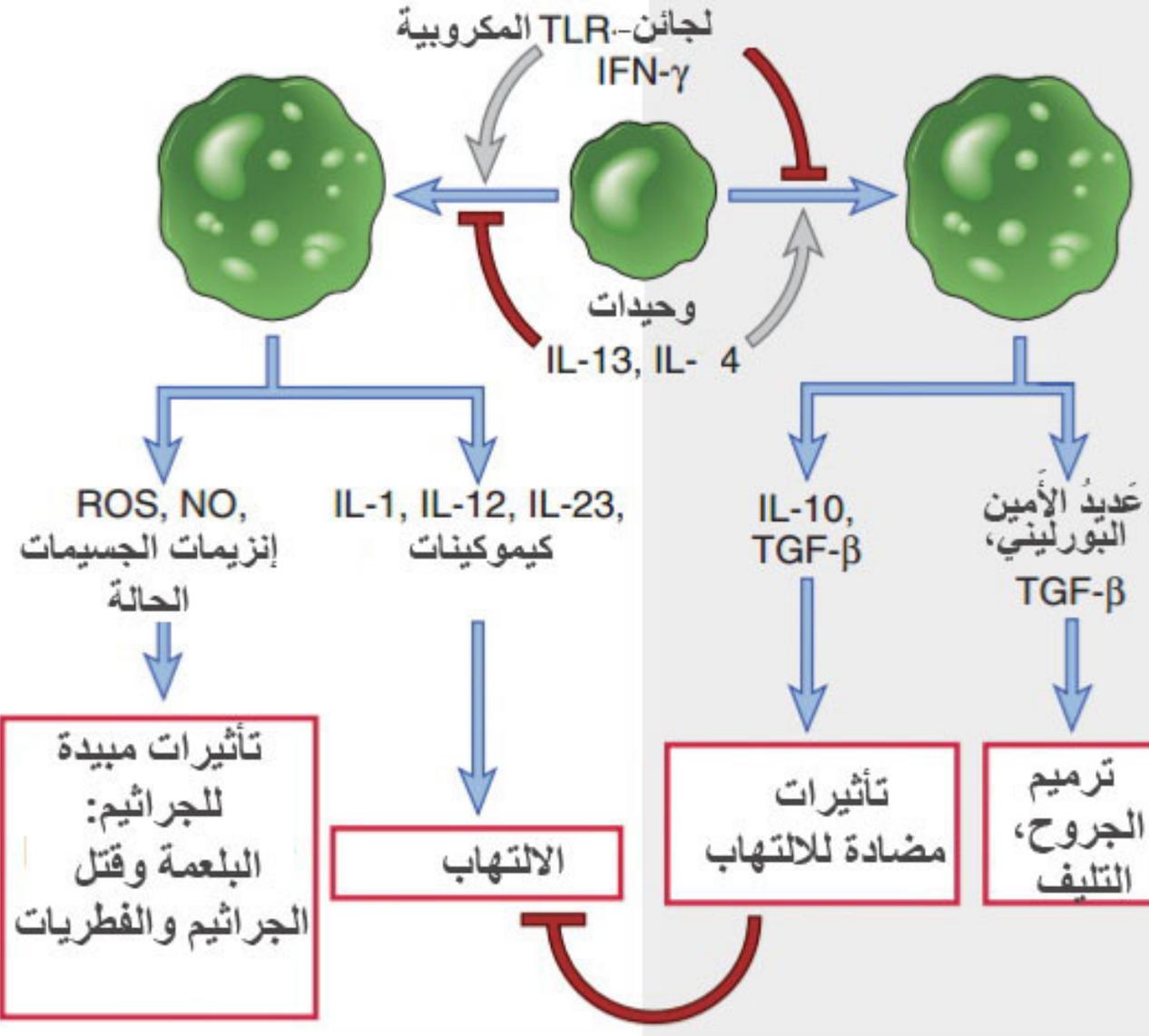
بِالْإِضَافَةِ إِلَى تَنْشِيطِ الْبَلَّاعِمِ.



# تَنْشِيطُ وَوِظَائِفِ الْبَلَاعِمِ

بلاعِمُ مُنَشَّطَةٌ  
بشكْلِ تَقْلِيدِي (M1)

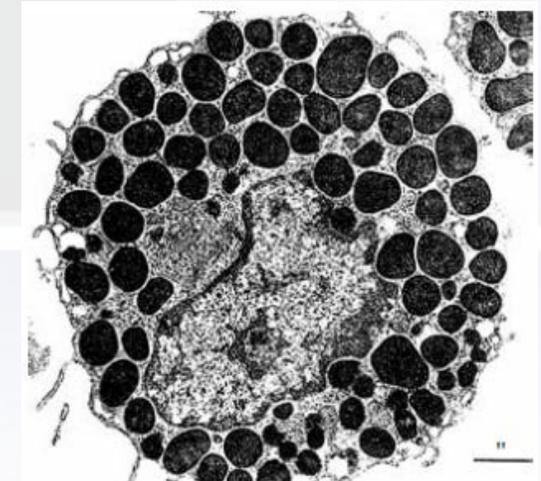
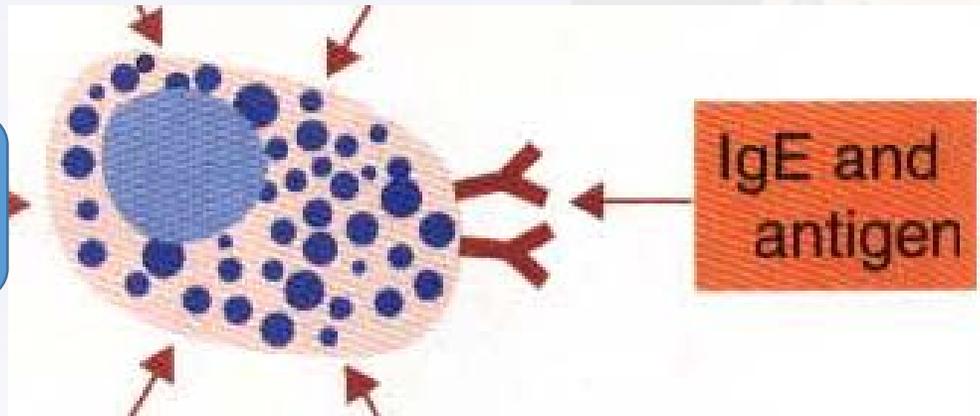
بلاعِمُ مُنَشَّطَةٌ  
بشكْلِ بَدِيلِي (M2)



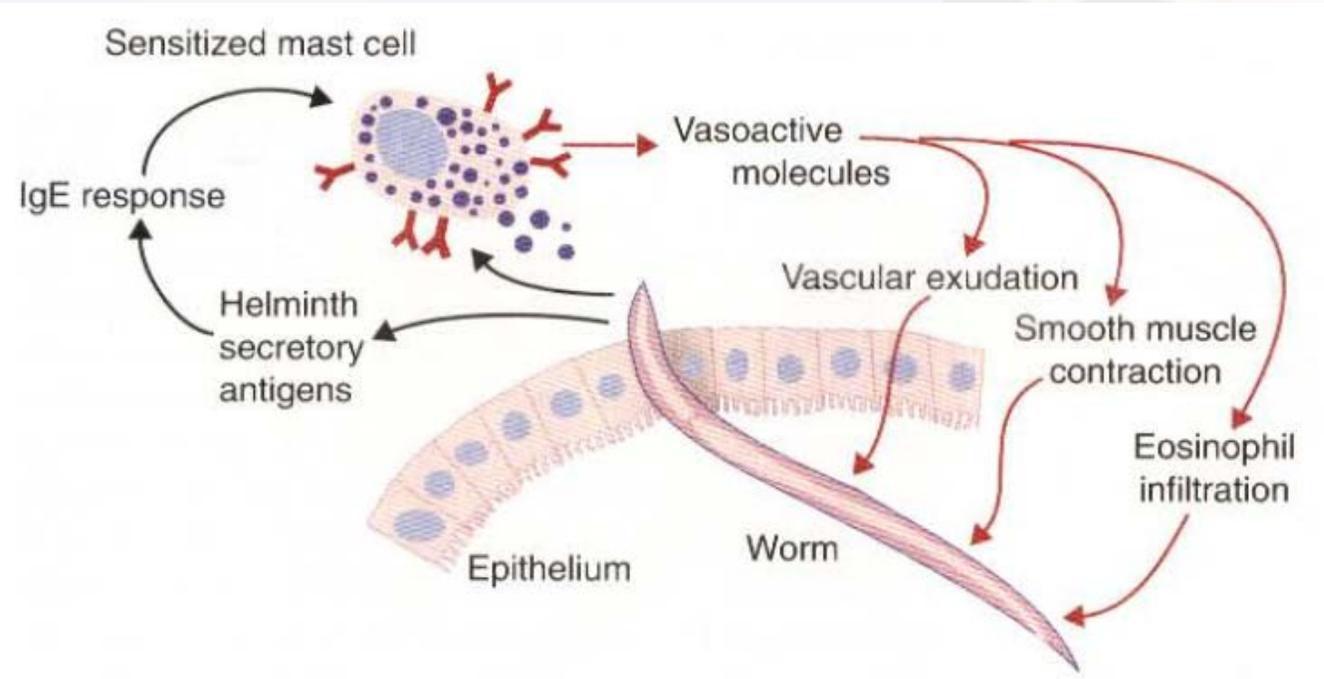
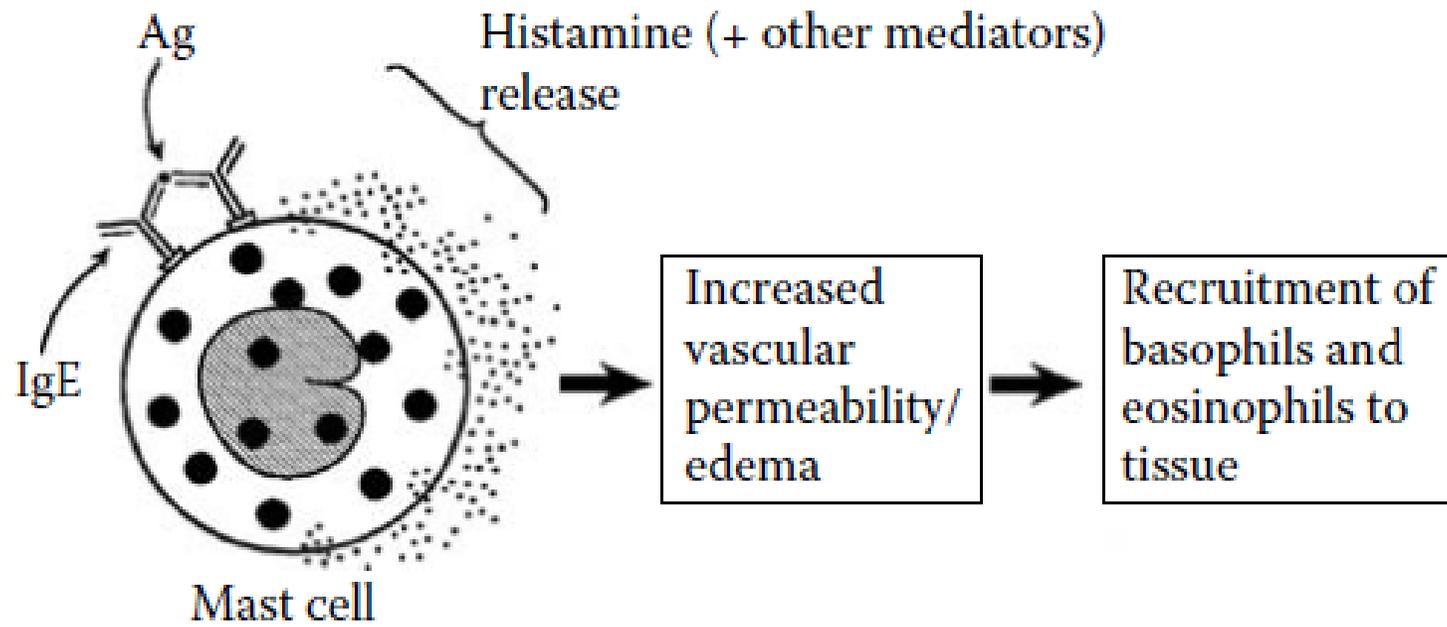
# الخلايا التغصنية: Dendritic Cells



# الخلايا البدينة: Mast Cells



# الخلايا البدينة: Mast Cells



# الخلايا الفاتكة الطبيعية Natural Killer Cells

❖ صنف من اللِّمفاويِّات التي تُميِّز الخلايا المُجهَّدة والمُصابة وتُسْتَجِيب بِقَتْل هذه الخلايا وإِفراز سِيْتوكِين مُنشِّط للبلاعم هو  $IFN-\gamma$ .

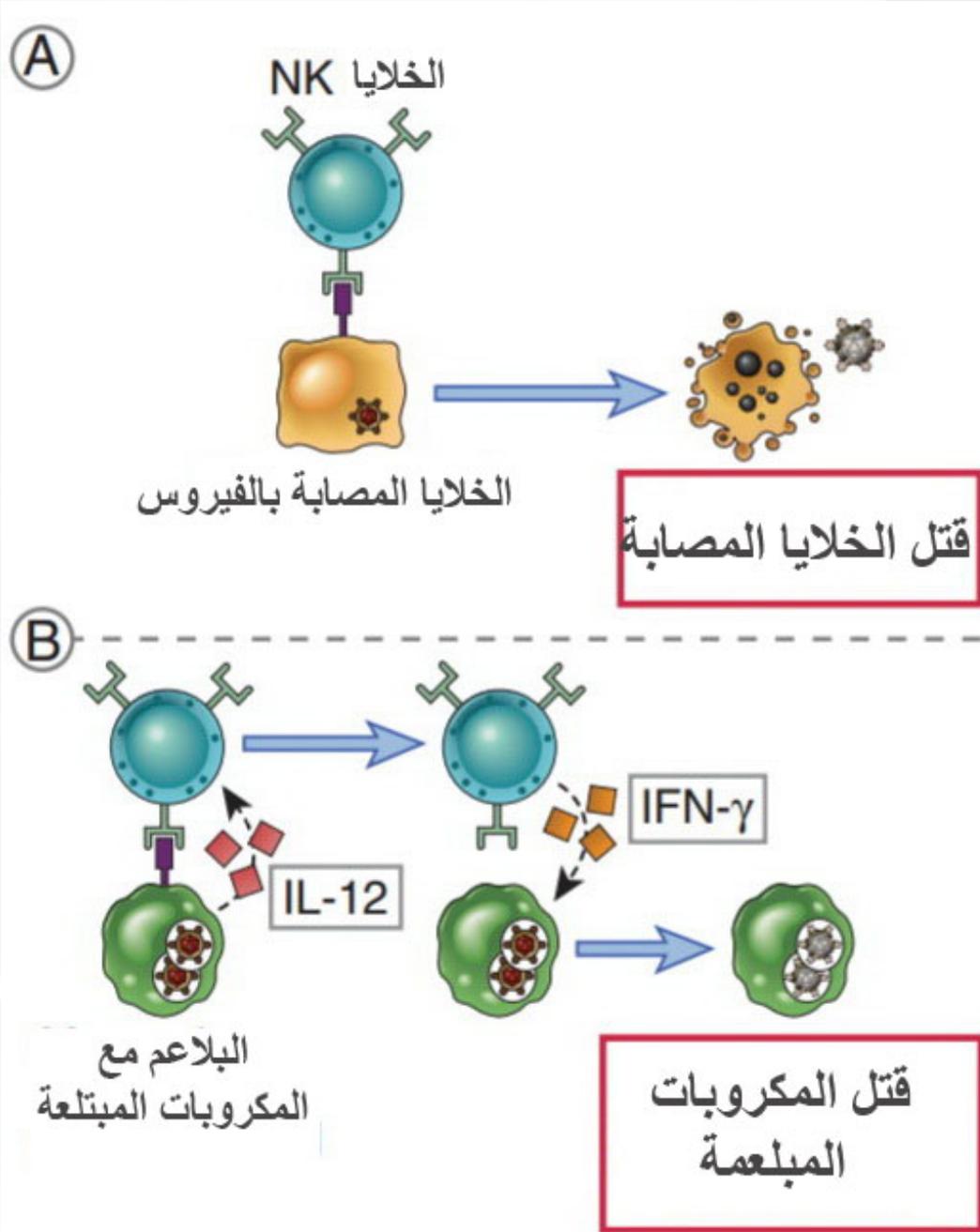
❖ تُشكِّل حوالي 10% من اللِّمفاويِّات

❖ تُعبر عن بضعة بروتينات سطحيَّة فريدة.

❖ عند تنشيطها بوساطة الخلايا المُصابة فإنها تُفرغ مُحتوى حبيباتها الهيوليَّة في الحيز خارج الخلوِي عند نقطة التماس مع الخلية المُصابة، ثم تدخل بروتينات الحبيبات إلى الخلية المُصابة وتُنشِّط الإنزيمات التي تُحدث الاستماتة.

❖ تصنع الخلايا NK المُنشَّطة وتُفرز  $IFN-\gamma$  الذي يُنشِّط البلاعم لتصبح أكثر فعالية في قتل المِكروبات المبلعمة.

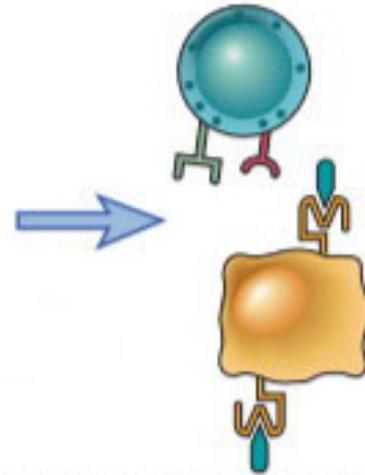
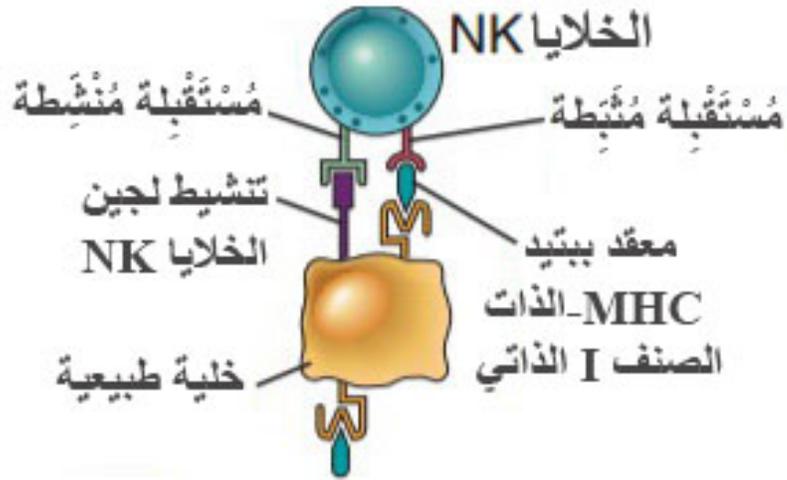
❖ تُعزز السِيْتوكِينات المُفرزة من قِبَل البلاعم والخلايا التَّعصُّنيَّة التي تُواجه المِكروبات قُدرة الخلايا NK على الدِّفاع عن الجِسْم من الأُخماج



وظائف الخلايا الفاتكة الطبيعيَّة (NK)

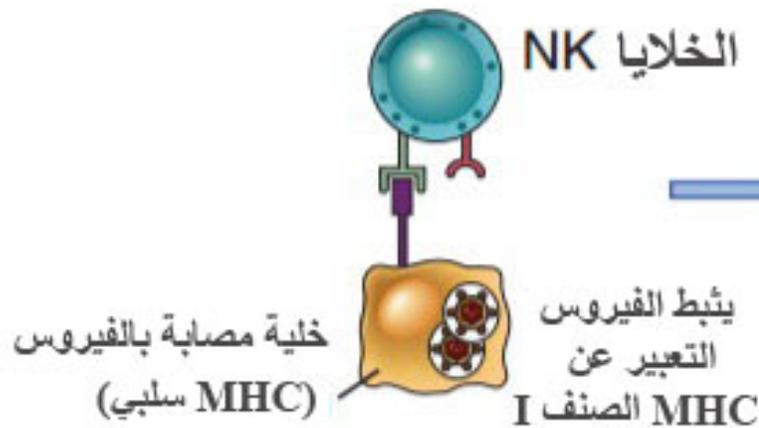
# الخلايا الفاتكة الطبيعية Natural Killer Cells

## أ) المُسْتَقْبِلَةُ الْمُثْبِتَةُ مُرْتَبِطَةٌ

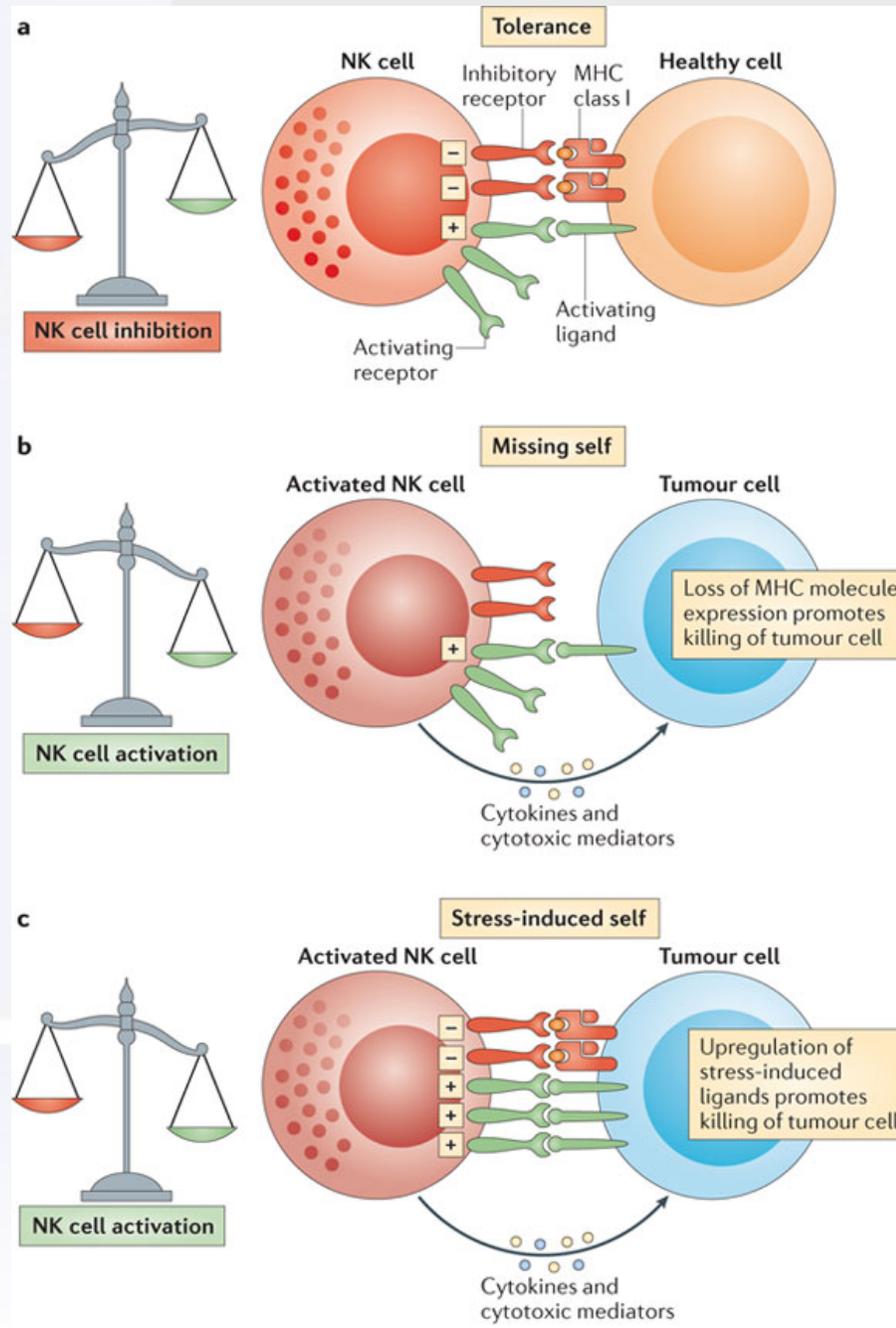


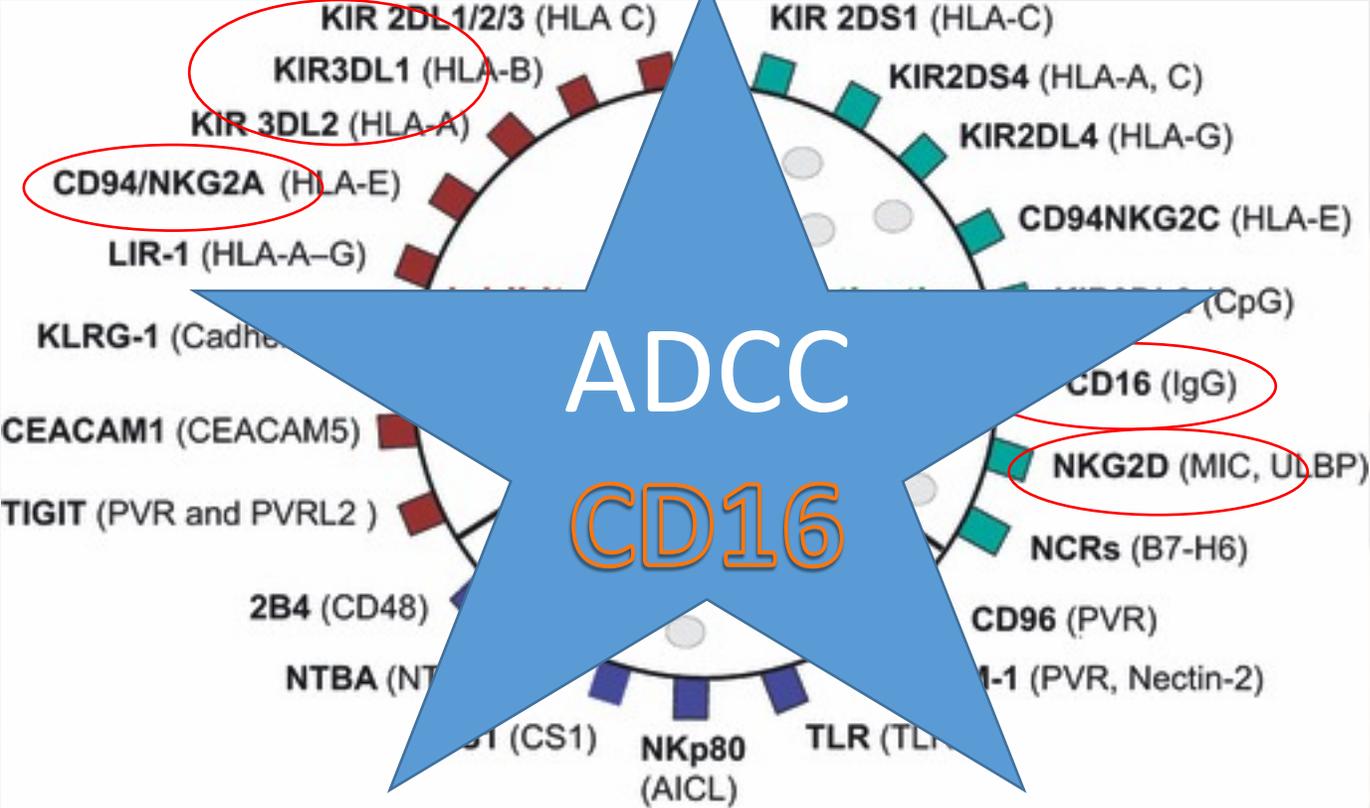
الخلايا NK  
غير مُنَشِّطَةٌ؛ لا يوجد  
قتل خلوي

## ب) المُسْتَقْبِلَةُ الْمُنَشِّطَةُ غَيْرُ مُرْتَبِطَةٌ

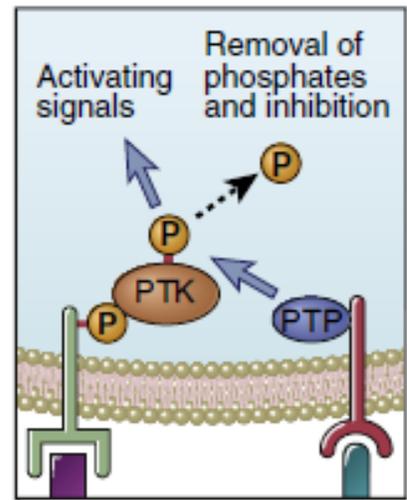


الخلايا NK  
مُنَشِّطَةٌ؛  
قتل الخلايا المصابة

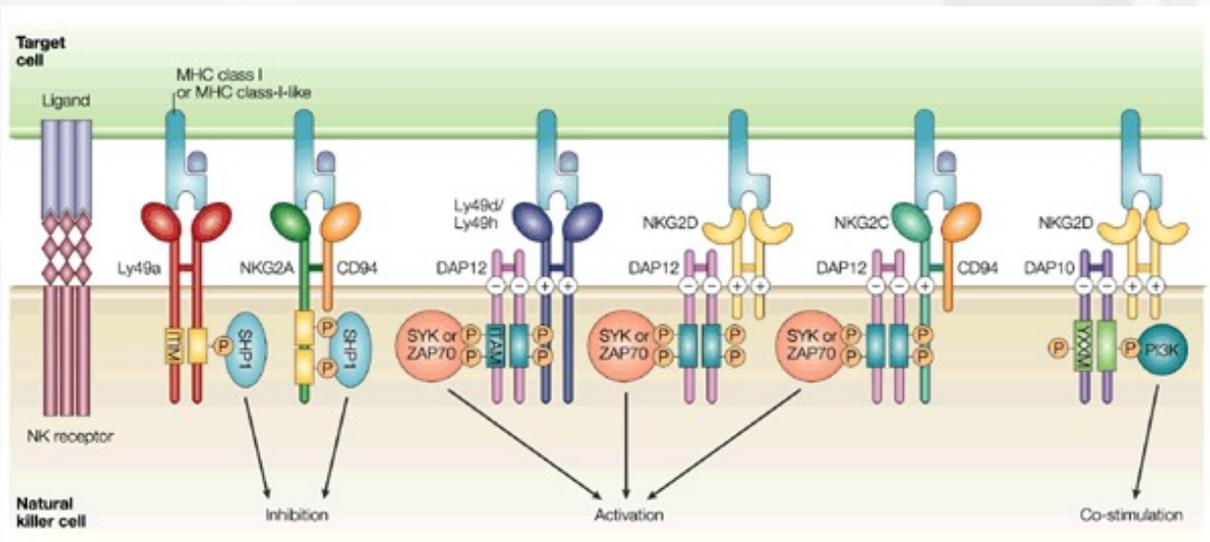
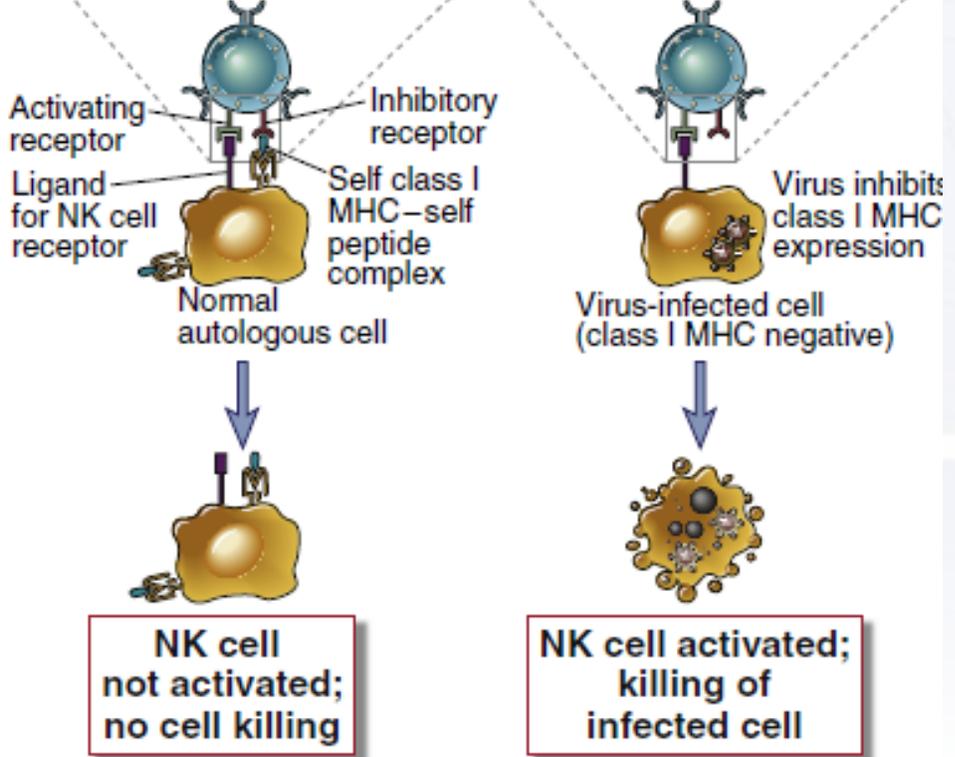
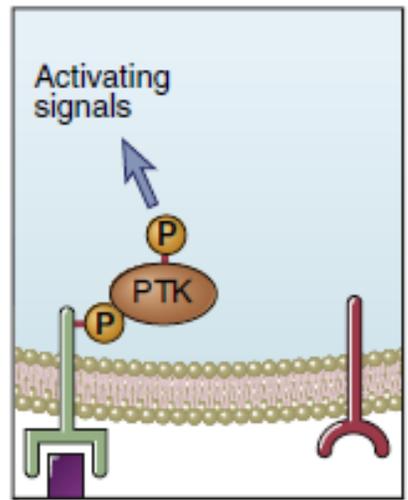




**A Inhibitory receptor engaged**



**B Inhibitory receptor not engaged**



# أصناف أخرى من اللمفاويات Other Classes of Lymphocytes

✿ تمتلك بعض خصائص اللمفاويات T, B وتقوم بدور في الدفاع المبكر تجاه المكروبات .

✿ تعبر عن مستقبلات مستضدية يعاد انتظامها جسدياً somatically rearranged antigen receptors .

✿ ومن هذه اللمفاويات:

✿ الخلايا  $\gamma\delta$  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 وظيفاتها 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.



# المَنَاعَةُ الطَّبِيعِيَّةُ (الْخَلْقِيَّةُ)

الدِّفَاعَاتُ الْمُبَكِّرَةُ ضِدَّ الْأَخْمَاجِ

## Innate Immunity

The Early Defense against Infections

المحاضرة الثالثة - الجزء الثاني

# مَنْظُومَةُ الْمُتَمِّمَةِ Complement System

مَنْظُومَةُ الْمُتَمِّمَةِ هِيَ مَجْمُوعَةٌ مِنَ الْبَرُوتِينَاتِ الْجَوَالَةِ وَالْبَرُوتِينَاتِ الْمُرْتَبِطَةِ بِالْغِشَاءِ:

لَهَا دَوْرٌ هَامٌ فِي الدِّفَاعِ عَنِ الْجِسْمِ مِنَ الْمِكْرُوبَاتِ.

العديد من بروتينات المتممة هي إنزيمات حالة للبروتين.

يؤدي تنشيط المتممة إلى التنشيط المتلاحق لهذه الإنزيمات والذي يسمى أحياناً

بالسَّلالِ الإنزيمي Enzymatic Cascade

# سُبُل تَنْشِيطِ الْمُتَمِّمَةِ

## السبيل التقليدي

يُنشِط ع/ط المَعْقَدَات المِنَاعِيَّة  
الْمُنشِطَة لـ C1q

## السبيل البديل

يُنشِط ع/ط ارتِبَاط C3b المَتولِدة  
تَلقَائِيًّا بِأَسْطِح المِكَروِبَات

## السبيل اللكتيني

يُنشِط ع/ط اتِحَاد اللِكتِين الرَابِط  
لِلْمَانُوز مَعَ السِكرِيَّات المِكَروِبِيَّة  
الْحَاوِيَّة عَلَى ثَمَالَات المَانُوز

السبيل  
الشائع (المشترك)

تَشكُل مَعقِد  
مِهَاجِمَة الاغْشِيَّة

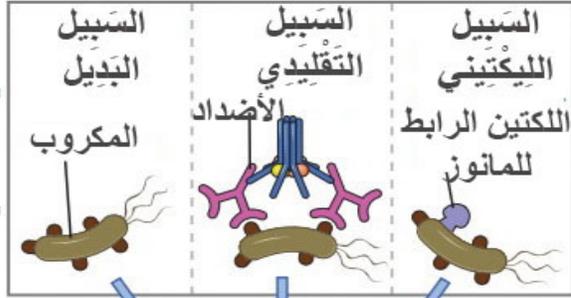
تَضُرر غِشَاء الخَلِيَّة وَاِنْحِلَال الخَلِيَّة المِستَهْدِفَة

تَنْشِيط المِتَمِّمَة عِبْر السبِيل التَقْلِيدِي والبَدِيل والِلِكتِينِي. تَشكُل مَعقَدَات مِنَاعِيَّة (أَضْدَاد مَرْتَبِطَة بِالمِستَضدَات) تَنْشِط السبِيل التَقْلِيدِي. الأَسْطِح المِكَروِبِيَّة تَنْشِط السبِيل البَدِيل والسِكرِيَّات المِكَروِبِيَّة يَمكِن أَنْ تَنْشِط سبِيل اللِكتِين تَبْدَأ طَرِيقَتِي التَنْشِيط الأَخِيرَتَيْن بِدُون الْحَاجَة إِلَى الأَضْدَاد.

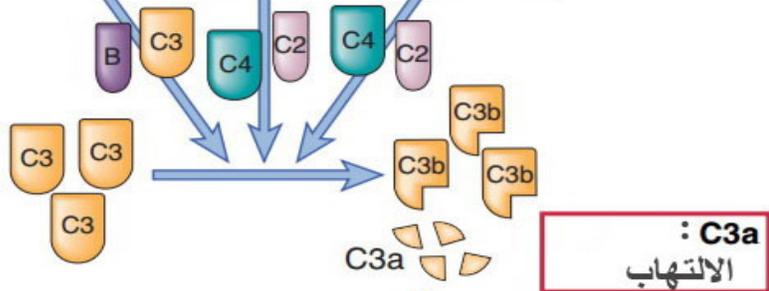
# سُبُلُ تَنْشِيطِ الْمُتَمِّمَةِ

وظائف  
مستفعدة

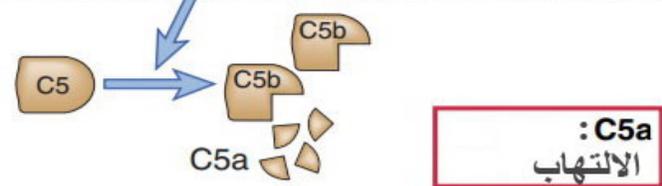
بَدْءُ تَنْشِيطِ  
الْمُتَمِّمَةِ



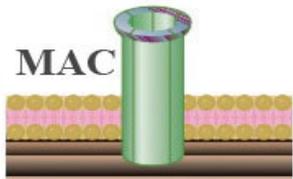
مراحل مبكرة



مراحل متأخرة



تشكل بروتينات المتتممة  
معقد مهاجمة الغشاء



حل  
المكروب



# وِظَائِفُ مَنْظُومَةِ الْمُتَمِّمَةِ

تُغَلِّفُ C3b المِكَرُوبَاتِ وَتُعْزِزُ رِبْطَهَا بِالْخَلَايَا الْبَلْعِمِيَّةِ بِوَسَاطَةِ مُسْتَقْبَلَاتِ C3b الَّتِي يُعْبَرُ عَنْهَا عَلَى الْخَلَايَا الْبَلْعِمِيَّةِ. ❖

✓ تَغْلِيفُ المِكَرُوبَاتِ بِجُزْئِيَّاتٍ يَتَم تَمْيِيزُهَا بِوَسَاطَةِ المُسْتَقْبَلَاتِ عَلَى الْخَلَايَا الْبَلْعِمِيَّةِ

بـ "الطهارة" **Opsonization** (from the Greek word for "to make tasty")

بَعْضُ شُدُفِ بَرُوتِينَاتِ الْمُتَمِّمَةِ الْحَالَّةِ لِلْبَرُوتِينِ خَاصَّةً C5a وَ C3a هِيَ جَوَازِبُ كِيمِيَائِيَّةٌ لِلْكَرِّيَّاتِ الْبَيْضَاءِ

✓ تُعْزِزُ **الْإِتِهَابَ** عِنْدَ مَقَرِّ تَنْشِيطِ الْمُتَمِّمَةِ.

يَبْلُغُ تَنْشِيطُ الْمُتَمِّمَةِ ذَرَوَتَهُ بِشَكْلِ مُعَقَّدِ بَرُوتِينِي (**MAC**) **Membrane Attack Complex** ❖

✓ يَنْغَرِزُ فِي الْغِشَاءِ الْخَلَوِيِّ الْمِكَرُوبِيِّ مِمَّا يُؤَدِّي إِلَى حُدُوثِ خَلَلٍ فِي نَقْوَذِيَّةِ الْغِشَاءِ وَيَسَبِّبُ إِمَّا انْحِلَالَ تَنَاضُحِيٍّ أَوْ اسْتِمَاتَةَ المِكَرُوبِ.

# بروتينات بلازمية أُخرى في المناعة الطبيعية Other Plasma Proteins of Innate Immunity

- الكوليكتينات Collectins بروتينات جوّالة مسؤولة عن الدفاع عن الجسم ضدّ الأحمّاج من أهمها .

✳️ الليكتين الرابطة للمانوز **MBL**: يميّز السكّريّات المِكرُويّة ويغلف المِكرُويّات من أجل البلعمة أو تنشيط شلال المتّمة (السبيل الليكتيني) .

✳️ البروتينات الفاعلة بالسطح **Surfactant**: تحمي المسالك الهوائيّة من الخمّج .

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

✳️ تزداد مُستوياتها بسرعة بعد الخمّج .

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

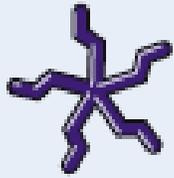
**Soluble**

Pentraxins

Plasma

C-reactive protein

Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine

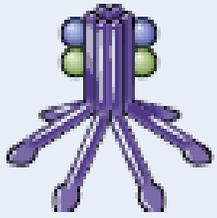


Collectins

Plasma

Mannose-binding lectin

Carbohydrates with terminal mannose and fructose



Alveoli

Surfactant proteins SP-A and SP-D

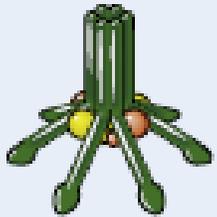
Various microbial structures

Ficolins

Plasma

Ficolin

*N*-Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria



Complement

Plasma

Various complement proteins

Microbial surfaces



# سيتوكينات المناعة الطبيعية Cytokines of Innate Immunity

✠ استجابة للمكروبات تفرز «الخلايا التغصنية والبلاعم» وخلايا أخرى بروتينات ذوابة «سيتوكينات»

أهم وظائفها:

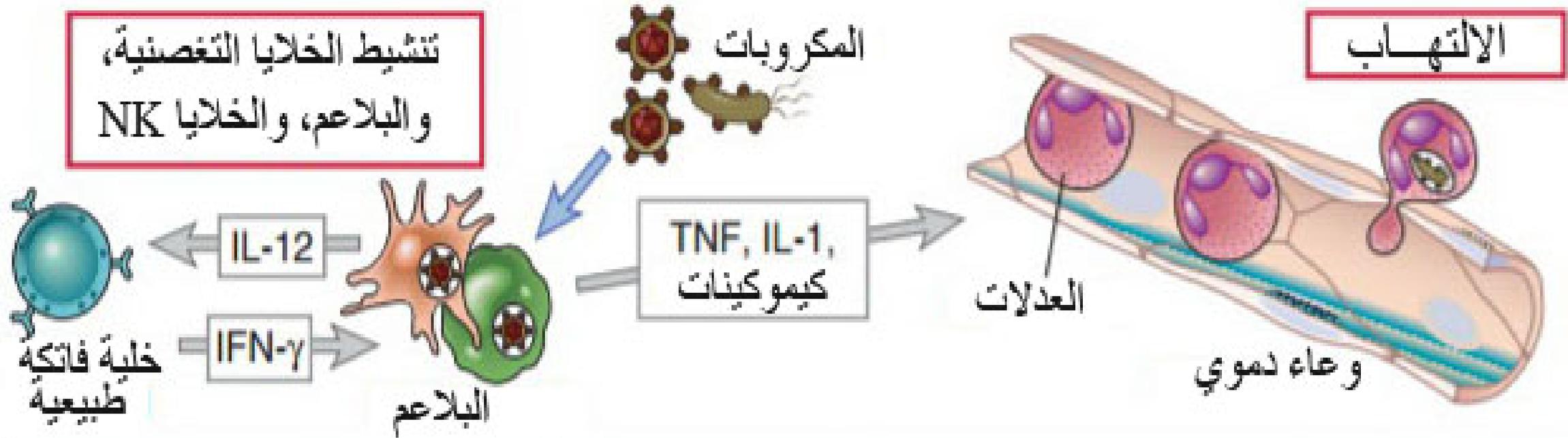
✠ تتواسط التفاعلات المناعية والالتهابية.

✠ مسؤولة عن الاتصالات (الإشعارات) بين الكريات البيضاء وبين الكريات البيضاء والخلايا الأخرى.

✠ معظمها يسمى أيضاً بـ "الإنترلوكينات" Interleukins.

✠ المنبهات المؤدية لإفراز السيتوكين هي: تمييز المكونات الجرثومية أو الجزيئات الفيروسية بواسطة TLRs

# Cytokines of Innate Immunity سَيْتُوكِينَاتِ الْمَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ



# سيتوكينات المناعة الطبيعية Cytokines of Innate Immunity

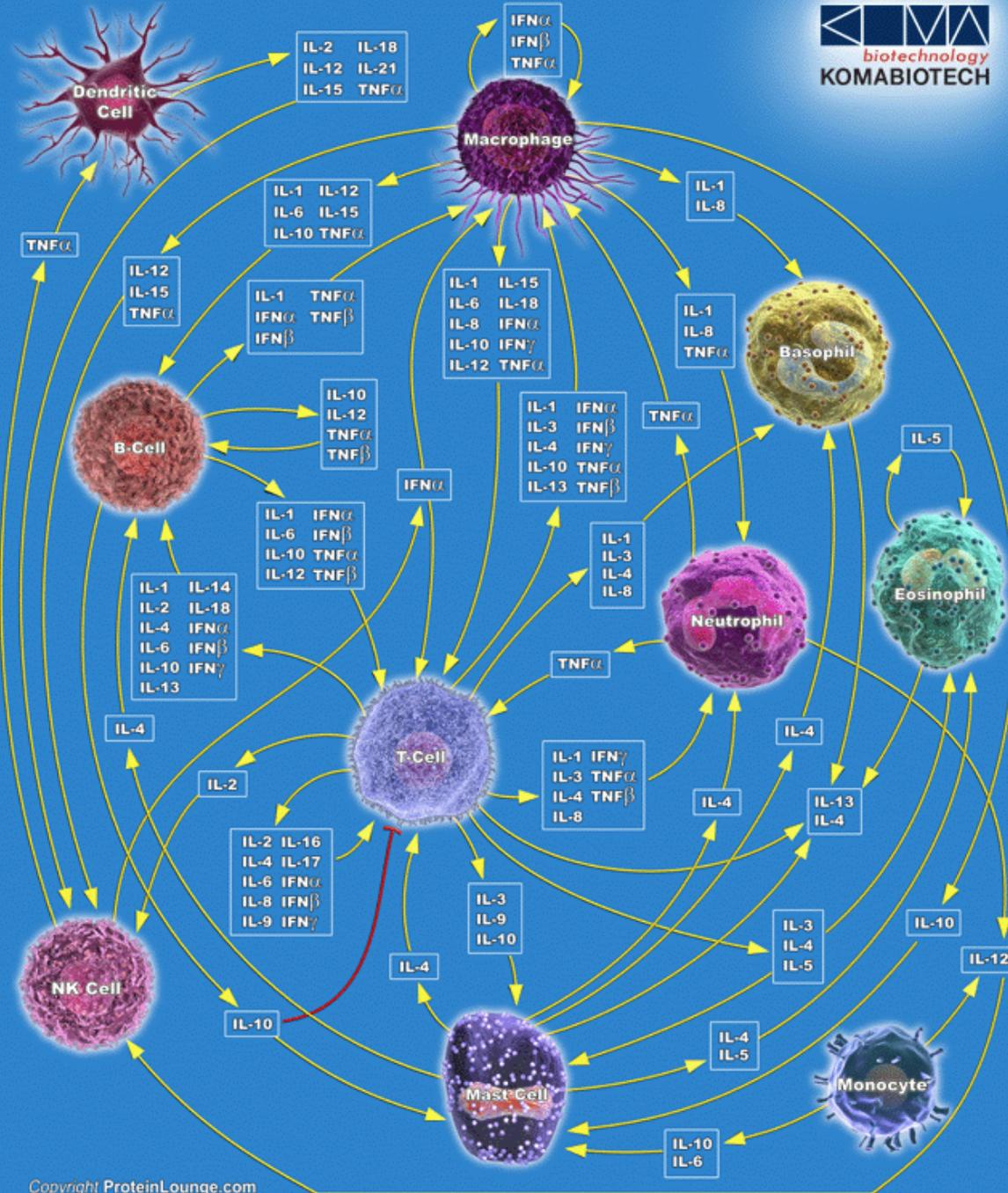
تفرز السيتوكينات بكميات ضئيلة، وترتبط بالمستقبلات قوية الألفة على الخلايا المستهدفة. ❄️

تأثير ذاتي الإفراز Autocrine: ❄️

تأثير نظير صمّاوي Paracrine: ❄️

تأثير صمّاوي [داخلي الإفراز] Endocrine: ❄️

# Cytokine Network



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 <sub>H</sub> 17 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- $\gamma$ production, increased cytotoxic activity T cells: T <sub>H</sub> 1 differentiation
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	NK cells, T lymphocytes	Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses
Type I IFNs (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )	IFN- $\alpha$ : Dendritic cells, macrophages IFN- $\beta$ : 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- $\gamma$ synthesis
TGF- $\beta$	Many cell types	Inhibition of inflammation T cells: differentiation of T <sub>H</sub> 17, regulatory T cells

# بَعْضُ وَظَائِفِ سَيْتُوكِينَاتِ الْمَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ

تقوم سَيْتُوكِينَاتُ الْمَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ بِوِظَائِفِ مُتَنَوِّعَةٍ فِي حِمَايَةِ الثَّوِيِّ. ❄️

عَامِلِ نَحْرِ الْوَرَمِ (Tumor Necrosis Factor (TNF) وَالْكِيمُوكِينَاتِ: ❄️

✓ اسْتِقْدَامِ الْعَدِلَاتِ وَالْوَحِيدَاتِ إِلَى مَقَرَّاتِ الْخَمَجِ

❄️ TNF و IL-1 بِالْإِضَافَةِ إِلَى IL-6:

✓ تُحْفِزُ خَلَايَا الْكَبِدِ عَلَى إِتْجَاعِ بَرُوتِينَاتِ الطُّورِ الْحَادِ مِثْلَ CRP وَالْفِيرِينُوجِينِ الَّتِي تُسَاهِمُ فِي قَتْلِ الْمِكْرُوبَاتِ.

# أهم التأثيرات الجانبية للسيتوكينات

يُحدث TNF و IL-1 تأثيرات جهازية تتضمن إحداث الحمى بواسطة التأثير على الوطاء Hypothalamus.

يُعزز TNF بالتراكيز العالية تشكل الخثرات على بطانة الأوعية ويُخفِض ضغط الدم عن طريق:

✓ تناقص قلوصلية عضلة القلب

✓ والتوسع الوعائي

✓ والارتشاح.

تسبب المستويات المرتفعة من TNF الذي يُنتج استجابةً للجراثيم متلازمة سريرية من المحتمل أن تكون مميتة هي **الصدمة**

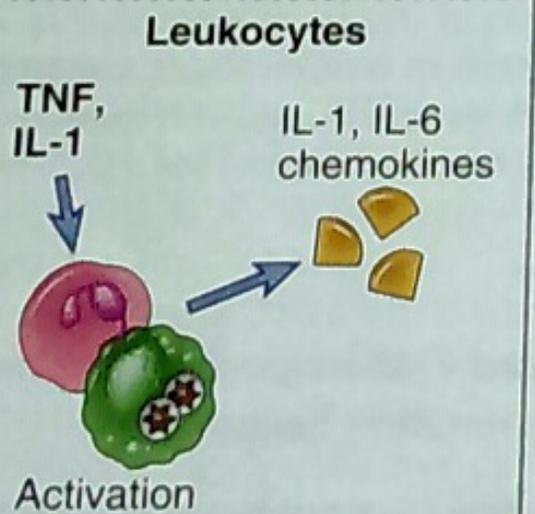
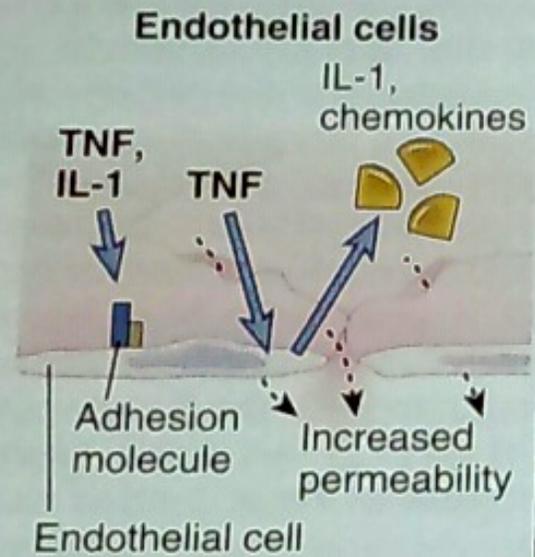
**الإتائية Septic Shock** التي تصف بـ:

✓ انخفاض ضغط الدم

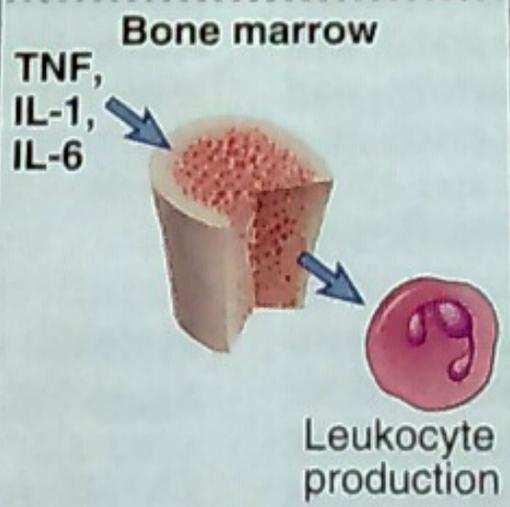
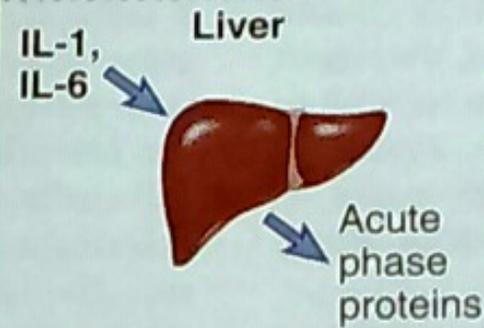
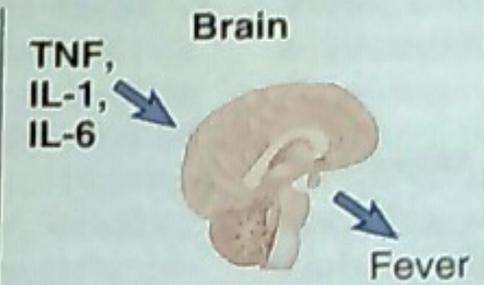
✓ تخثر منتشر داخل الأوعية

✓ اضطراب استقلابي

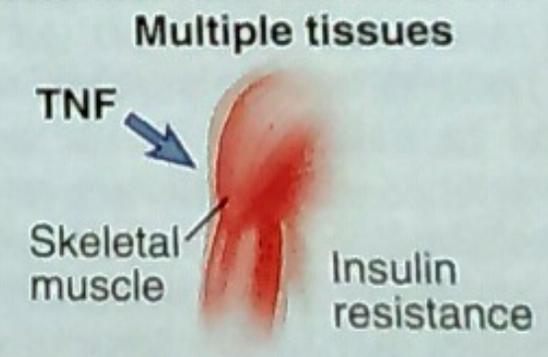
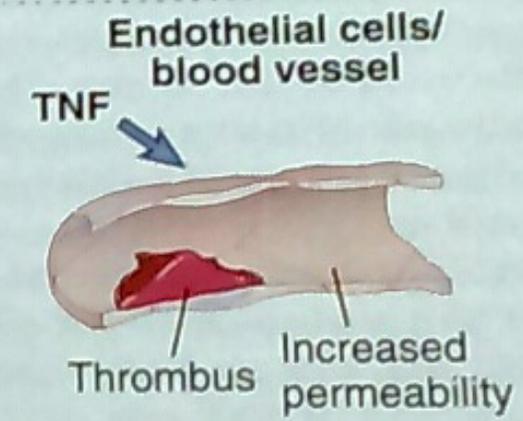
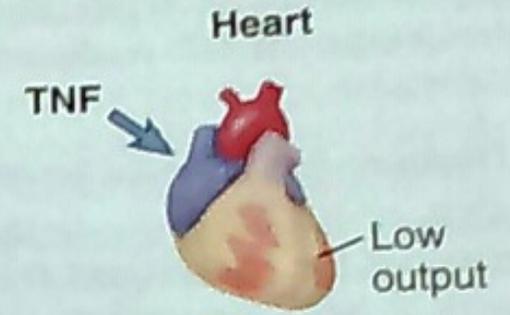
**Local inflammation**



**Systemic protective effects**



**Systemic pathological effects**



# تفاعلات المناعة الطبيعية Innate Immune Reactions

✠ إن التفاعلات الأساسية في الجهاز المناعي الطبيعي التي تعمل على التخلص من الميكروبات هي:

✠ الاستجابات الالتهابية .

✠ الآليات الدفاعية المضادة للفيروسات.

✠ الاستجابات المناعية الطبيعية الرئيسة الواقية من أنماط الميكروبات المختلفة هي كالتالي:

✠ تتم مواجهة الجراثيم خارج الخلية والفطريات بشكل رئيس عن طريق الاستجابة الالتهابية، وعن طريق منظومة المتممة .

✠ إن الدفاع عن الجسم ضد الجراثيم داخل الخلية والجراثيم المبلعمة يكون متواسط بالبلاعم .

✠ يتم الدفاع عن الجسم ضد الفيروسات بواسطة IFNs النمط I والخلايا الفاتكة الطبيعية NK.

# الالتهاب Inflammation

✿ تفاعل نسيجي يُحرر بسرعة وسائط لحماية الشوي-بروتينات وخلايا جِوالة-في المواضع الضرورية ومقرّات الخمج والضرر النسيجي.

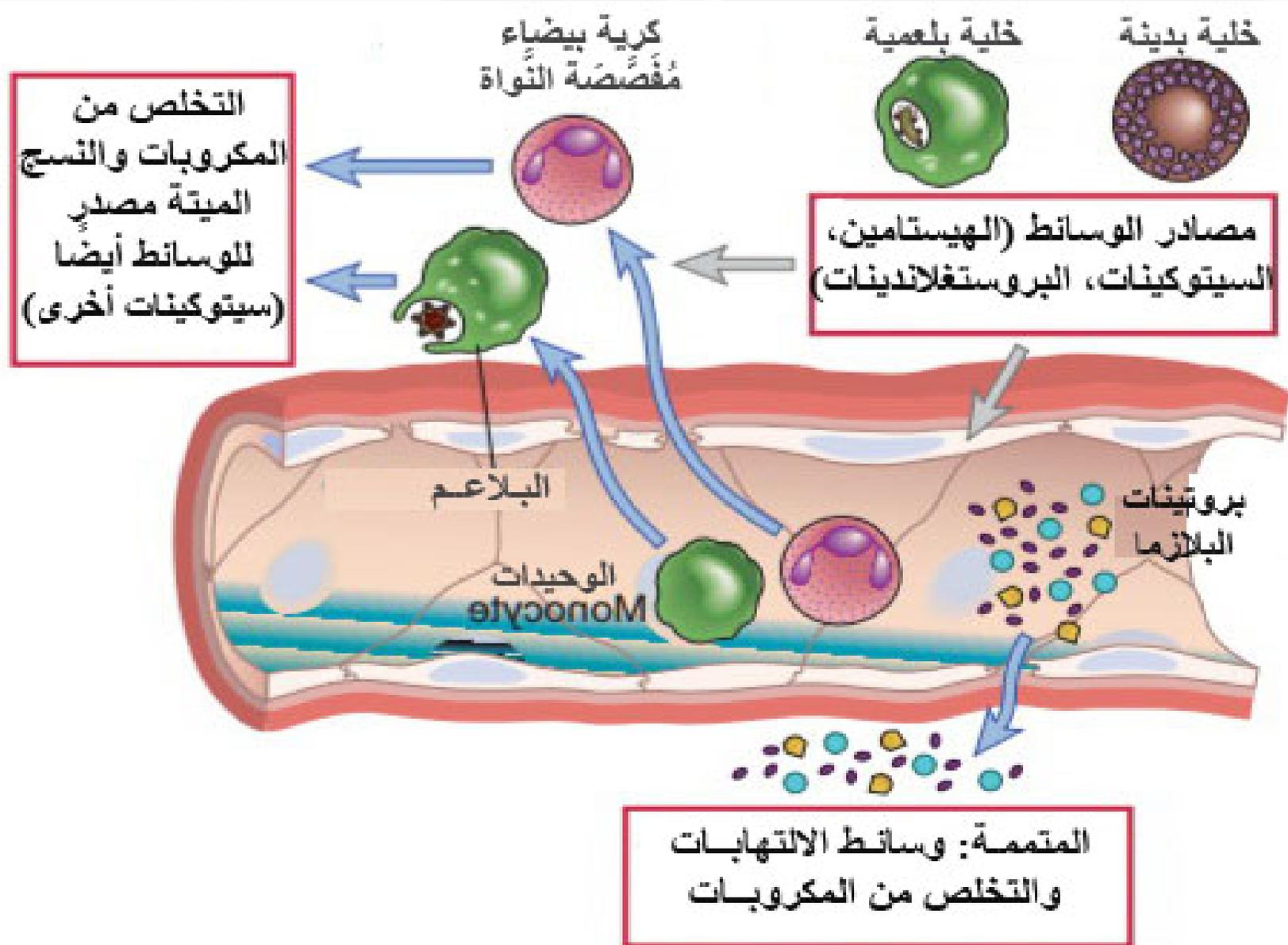
✿ تتألف عملية الالتهاب من مراحل متعدّدة تشمل:

✿ جذب الخلايا وتسرب بروتينات البلازما عبر الأوعية الدموية.

✿ البلعمة: ابتلاع المكروبات والمواد الميتة.

✿ تخريب المواد الضارة بصورة فعّالة.

# الالتهاب Inflammation



## استخدام الخلايا البلعمية إلى مقرّات الخمج والضرر النسيجي

✿ إن هجرة الكريات البيضاء من الدم إلى النسيج هي عملية مُتعدّدة الخطوات وتتألف من التفاعلات الأولى الالتصاقية الضعيفة للكريات البيضاء بالخلايا البطانية يعقبها التصاق قوي ومن ثم الانتقال عبر بطانة الأوعية .

✿ تُميّز البلاعم المقيمة وخلايا أخرى المكروب وتُستجيب بإنتاج السيتوكينات TNF و IL-1 التي تحفز الخلايا البطانية لكي تُعبر عن جزيئات الالتصاق

### السيلكينات

✿ تُعبر العدلات والوحيدات الجوّالة عن سُكريّات سطحيّة ترتبط بشكل ضعيف بالسيلكينات (بالبطانة)

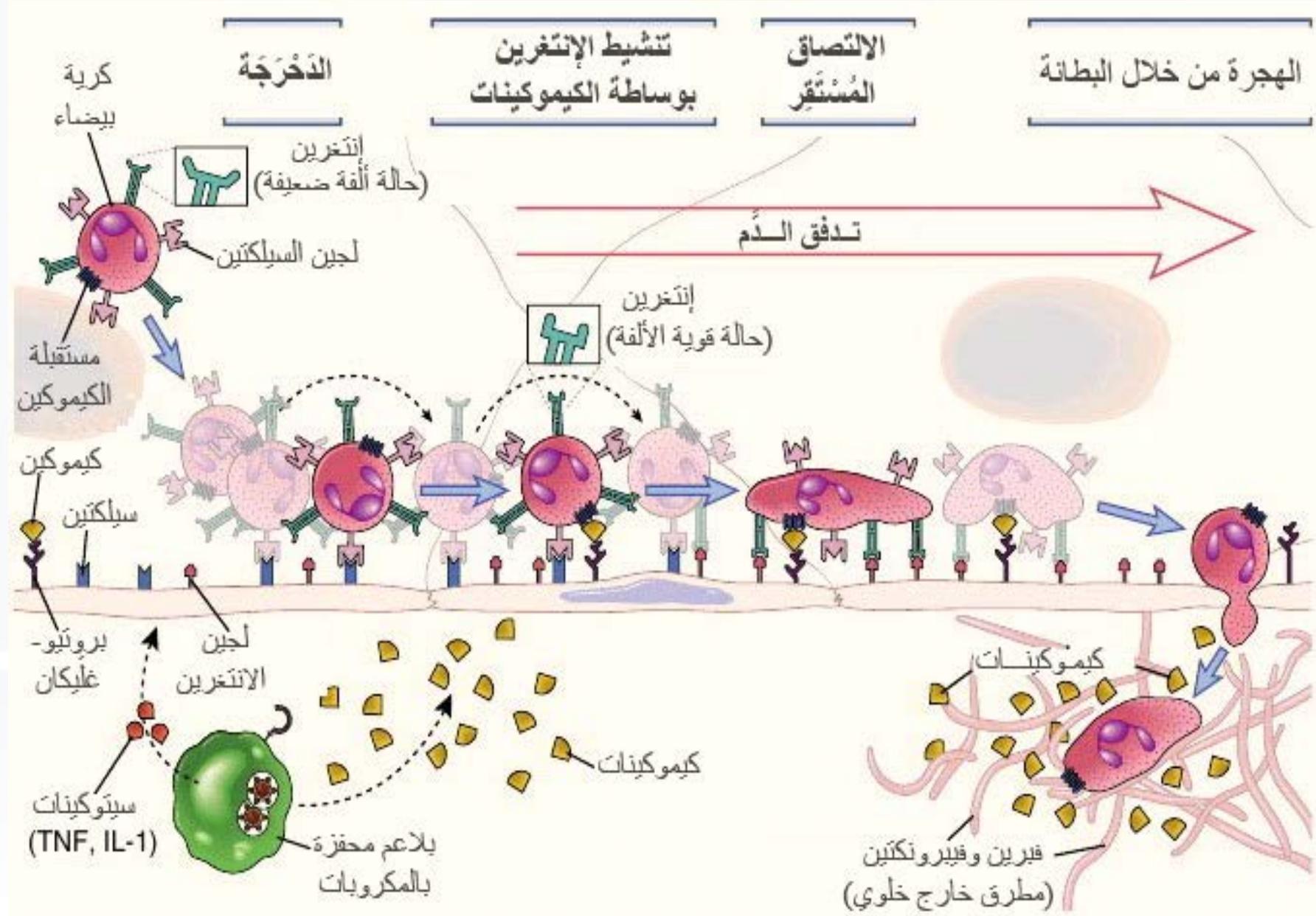
✿ تُعبر الكريات البيضاء عن مجموعة أُخرى من جزيئات الالتصاق تسمى **الإنتغرينات** (حالة ألفة ضعيفة في الكريات البيضاء غير المنشّطة)

✿ تُنتج البلاعم النسيجية والخلايا البطانية ضمن مقرّ الخمج **الكيموكينات** التي تحفز التزايد السريع في ألفة إنتغرينات الكريات البيضاء مع لجائنها على البطانة .

✿ بنفس الوقت يعمل TNF و IL-1 على تحفيز الخلايا البطانية على التعبير عن لجائن الإنتغرينات، ويكبح الارتباط الوثيق للإنتغرينات بلجائنها دحرّجة الكريات البيضاء على البطانة .

✿ تحفز الكيموكينات أيضاً حركة الكريات البيضاء وبالنتيجة تبدأ الكريات البيضاء بالهجرة بين الخلايا البطانية عبر جدار الوعاء الدموي بموازاة التركيز التدريجي لهذه الجوّاذب الكيمائية في مقرّ الخمج .

# هجرة كريات الدم البيضاء إلى مقرات الخمج



# البَلْعَمَة وَتَخْرِيب المِكَرُوبَات Phagocytosis and Destruction of Microbes

❖ **البَلْعَمَة:** عَمَلِيَّة أُبْتَلَاع الجُسَيْمَات التي يَكُون قَطْرهَا أَكْبَر مِن 0.5 مِكَرُون، وَتَبْدَأُ مَعَ اِرْتِبَاطِ المِكَرُوبِ بِالمُسْتَقْبَلَاتِ الغَشَائِيَّةِ مِثْلِ مُسْتَقْبَلَاتِ المَانُوزِ وَالمِلكِيتِنَاتِ الأُخْرَى وَمُسْتَقْبَلَاتِ الأَضْدَادِ وَالمِتَمَّةِ.

❖ يُعْتَبَرُ اِرْتِبَاطِ المِكَرُوبَاتِ تَشَكُّلَ الجُسَيْمِ البَلْعَمِيِّ "البَلُوعِ" Phagosome.

❖ تُدْمَجُ الجُسَيْمَاتُ البَلْعَمِيَّةُ مَعَ الجُسَيْمَاتِ الحَالَةِ "اليَحْلُولِ" Lysosomes فَيَتَشَكَّلُ اليَحْلُولُ البَلُوعِيِّ Phagolysosomes

❖ تَلْقَى الخَلَايَا البَلْعَمِيَّةُ إِشَارَاتٍ مِنَ المُسْتَقْبَلَاتِ المُخْتَلِفَةِ الَّتِي تُنَشِّطُ إنْزِيمَاتٍ عَدِيدَةً فِي اليَحْلُولِ البَلُوعِيِّ:

✓ **أَكْسِيدَازِ الخَلَايَا البَلْعَمِيَّةِ:** يَحْوِلُ الأَكْسِيجِينَ الجُزْئِيَّ بِسُرْعَةٍ إِلَى فَوْقِ أَكْسِيدِ أُيُونِي وَجذور حرة "أنواع الأوكسيجين التفاعلي"

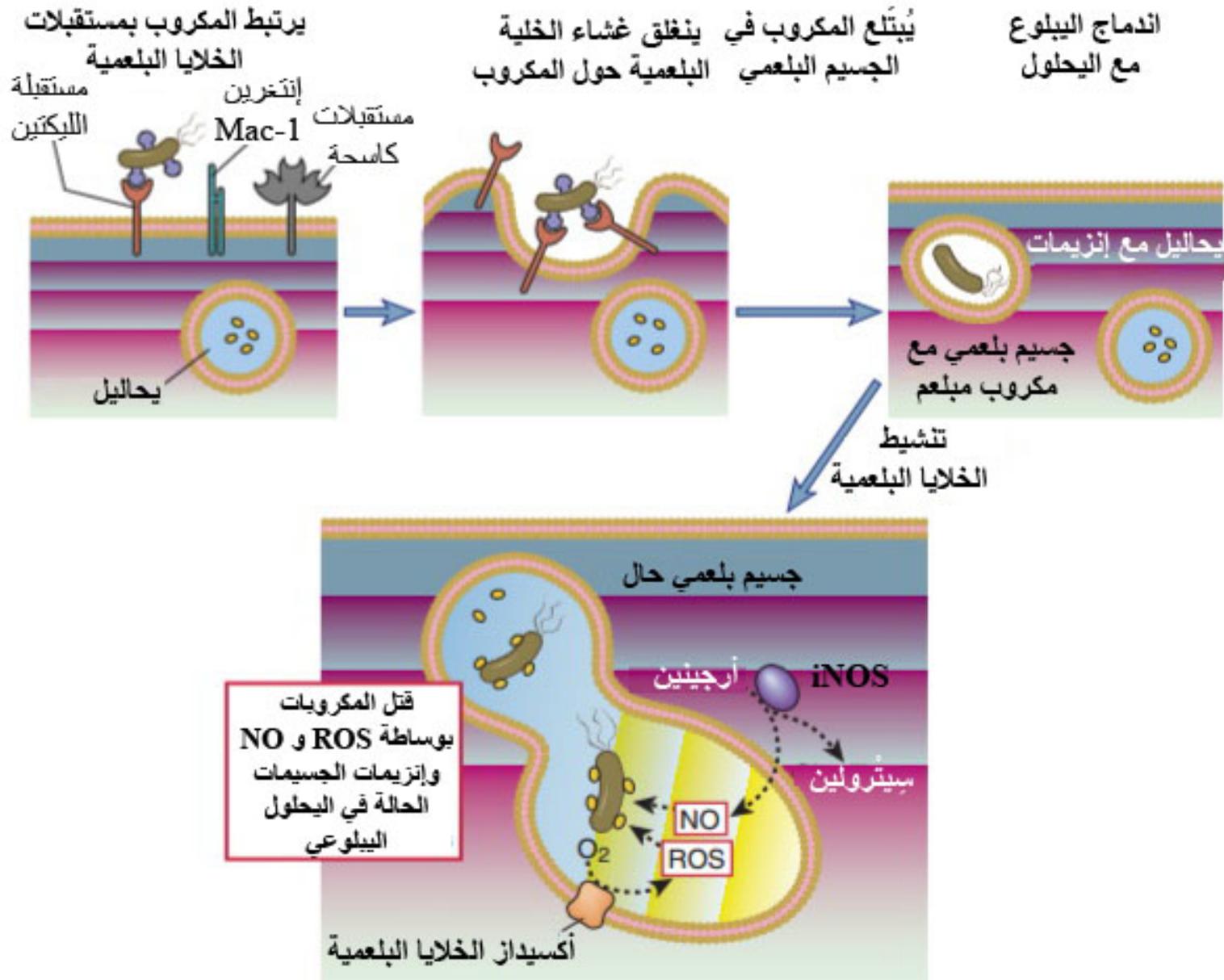
Reactive Oxygen Species (ROS) **داء الورم الحبيبي المزمن Chronic** سبب عوزه الوراثي:

**Granulomatous Disease (CGD)**

✓ سينثاز أكسيد النترريك القابل للتخريض inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)

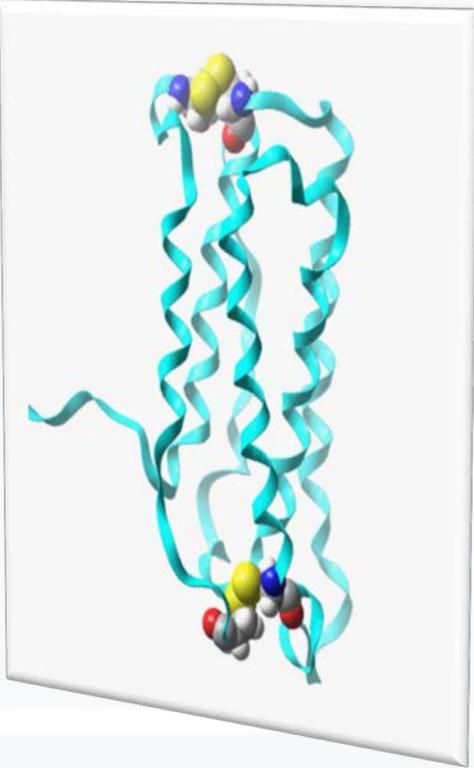
✓ بروتيياز الجسيمات الحاله

# Phagocytosis and Destruction of Microbes البَلْعَة وَتَخْرِيْب المِكْرُوْبَات



# الدفاعات المضادة للفيروسات Antiviral Defense

تحدث إنترفيرونات النمط I مقاومة ضد الحمج الفيروسي والتنسخ الفيروسي وتسمى الطور المضاد للفيروسات وتشمل:



IFN- $\alpha$  و IFN- $\beta$  والتي تفرز من قبل العديد من الأنماط الخلوية المصابة بالفيروسات.

المصدر الرئيس لها **Plasmacytoid cells** الخلايا التغصنية بلازماوية الشكل

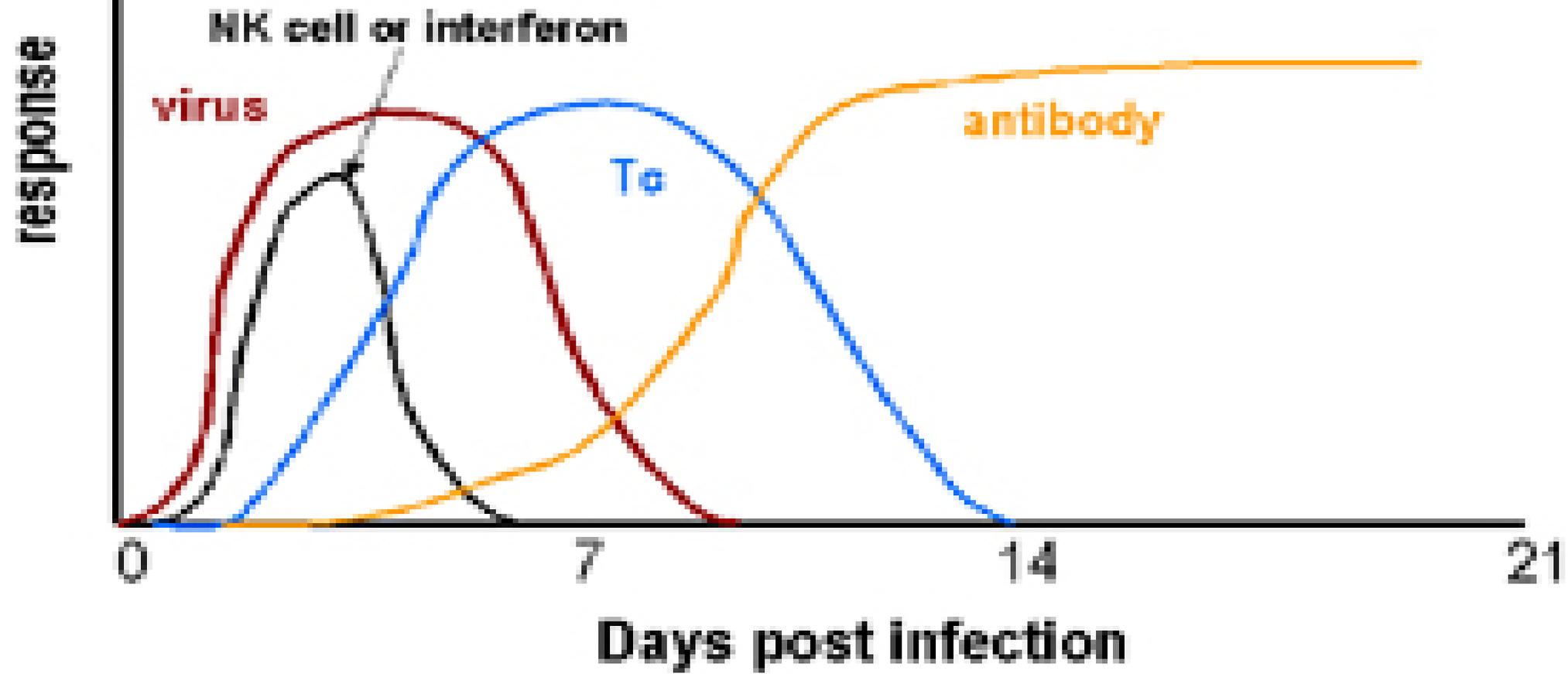
عندما تفرز IFNs النمط I من الخلايا التغصنية أو من الخلايا المصابة الأخرى فإنها:

✓ ترتبط بمستقبلات الإنترفيرون على الخلايا المجاورة غير المصابة.

✓ يتم تنشيط السبل الإشعاعية التي تثبط تنسخ الفيروس وتدمر المجرى الفيروسي.

✓ هذا الفعل هو أساس استعمال IFN- $\alpha$  في معالجة بعض أشكال التهاب الكبد الفيروسي المزمن.

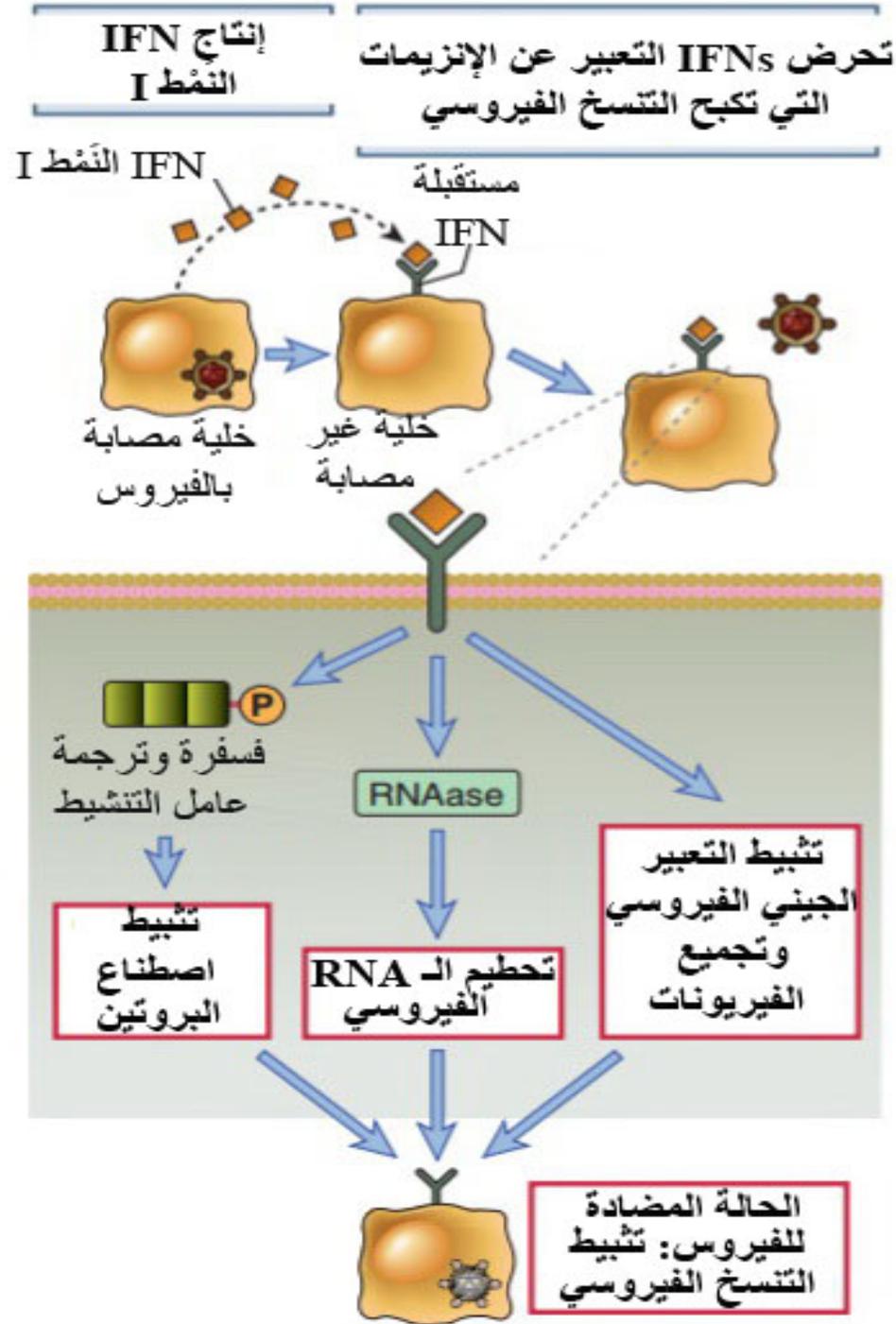
تعزيز IFNs النمط قدرة الخلايا NK على قتل الخلايا المصابة.



**Typical response to an acute virus infection**

سرعة استجابة الجهاز المناعي للعدوى الفيروسية بآلياته المختلفة واستمراريتها.

# الدفاعات المضادة للفيروسات Antiviral Defense



آلية عمل الإنترفيرون (ألفا+بيتا)

interferon-alpha, interferon-beta

interferon receptor

induction of  
2'5'oligo A synthase

ds RNA

activated  
2'5'oligo A synthase

ATP

2'5'oligo A

induction of  
ribonuclease L

2'5'oligo A

activated  
ribonuclease L

mRNA degraded

induction of a  
protein kinase

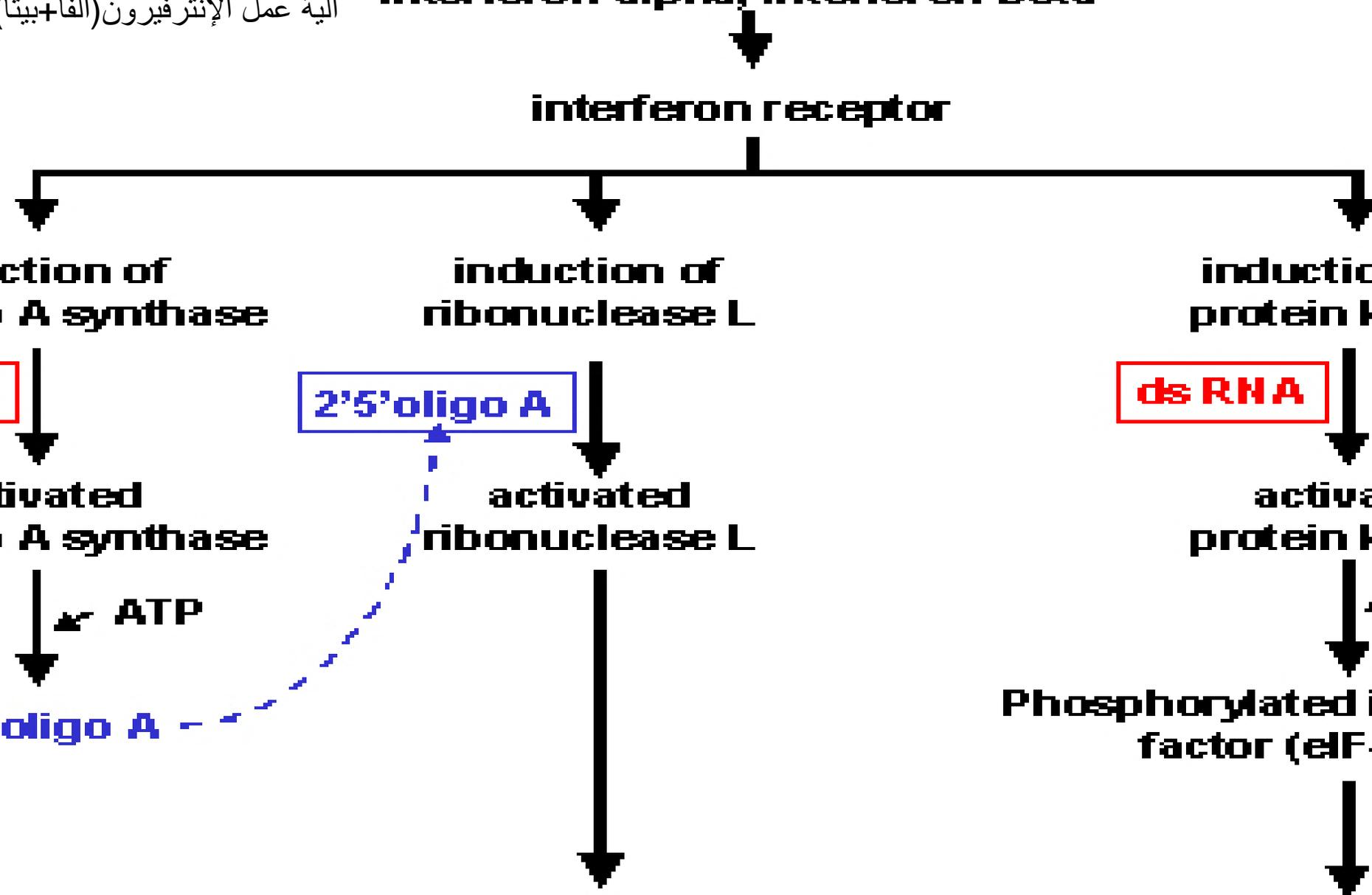
ds RNA

activated  
protein kinase

ATP

Phosphorylated initiation  
factor (eIF-2)

inhibition of protein synthesis



# تنظيم الاستجابات المناعية الطبيعية Regulation of Innate Immune Responses

تُنظَّم الاستجابات المناعية الطبيعية بواسطة مجموعة متنوعة من الآليات المخصصة لمنع الضرر النسيجي المفرط. 

✕ إنتاج سيتوكينات مضادة للالتهاب من قبل البلاعم والخلايا الغصنية تتضمن:

➤ **IL-10**: يثبط وظائف البلاعم المعززة للالتهاب والمبيدة للمكروبات.

➤ **ضادة مستقبلية ال-IL-1**: التي تعوق تأثير ال-IL-1.

✕ آليات الارتجاع التي تحرض الإشارات على التعبير عن مُبْطَّات إشارات السيتوكين.

# تَجَنُّبِ الْمِكْرُوبَاتِ لِلْمَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ Microbial Evasion Of Innate Immunity

تُطَوِّرُ الْمِكْرُوبَاتُ ذَاتَهَا لِمَقَاوِمَةِ آيَاتِ الْمَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ وَبِالتَّالِي تَصْبِحُ قَادِرَةً عَلَى الدُّخُولِ إِلَى أَثْوِيَانِهَا وَإِسْتِعْمَارِهَا .

تقاوم بعض الجراثيم داخل الخلية التخريب داخل الخلايا البلعمية .

تُنتِجُ اللَّيْسْتَرِيَّةُ الْمُسْتَوْحِدَةُ *Listeria monocytogenes* بروتين يُمكنها من الهروب من الحويصلات المبلعمة والدخول إلى هيولى الخلايا المصابة .

يحتوي جدار خلايا المتفطرات *Mycobacteria* على الشحم الذي يمنع اندماج الحويصلات الحاوية على الجراثيم المبتلعة مع الجسيمات الحالة .

تمتلك ميكروبات أخرى جدر خلوية مقاومة لتأثير بروتينات المتممة .

# تَجَنُّبُ المِكَرُوبَاتِ لِلْمَنَاةِ الطَّبِيعِيَّةِ Microbial Evasion Of Innate Immunity

الجَدُولُ 2-2 تَجَنُّبُ المِكَرُوبَاتِ لِلْمَنَاةِ الطَّبِيعِيَّةِ

آلية تجنب المناعة	المِكَرُوب	الآلية
مُقاومة البلعمة	المُكَورَاتُ الرِّئَوِيَّة Pneumococci	عَدِيدُ السَّكَّارِيدِ المِخْفَظِي يَمْنَعُ البَلْعَمَةَ
مُقاومة الأوكسجين التفاعلي	العُنُقُودِيَّات Staphylococci	إِنْتِاجُ الكَاتالَازِ الَّذِي يُحَلِّلُ وَسائِطَ الأوكسِجينِ التَّفاعُلي
مُقاومة تَنشِيطِ المُتَمِّمَةِ (السَّبِيلِ البَدِيلِ)	النَّيسَرِيَّةُ السَّحائِيَّة Neisseria meningitidis	التَّعْبِيرُ عَنِ حَمَاضِ السَّيَّالِيكِ يَمْنَعُ إنزِيمَ كُونْفِيرِتازِ C3 و C5
مُقاومة المُضادَّاتِ الحَيَوِيَّةِ البِبتِيدِيَّةِ المُضادَّةِ للمِكَرُوبَاتِ	العِقْدِيَّات Streptococci	يَعيقُ البرُوتينَ M إِرْتِباطَ C3 بالمِكَرُوبِ وإِرْتِباطَ C3b بِمُسْتَقْبَلَةِ المُتَمِّمَةِ
مُقاومة المُضادَّاتِ الحَيَوِيَّةِ البِبتِيدِيَّةِ المُضادَّةِ للمِكَرُوبَاتِ	الرَّائِفَةُ Pseudomonas	اصطِناعُ LPS المَعْدَلِ الَّذِي يَمُوقُ تَأثيرَ المُضادَّاتِ الحَيَوِيَّةِ البِبتِيدِيَّةِ

# دَوْرُ الْمَنَاعَةِ الطَّبِيعِيَّةِ فِي تَحْفِيزِ الاسْتِجَابَاتِ الْمَنَاعِيَّةِ التَّلَاوُمِيَّةِ

## Role of Innate Immunity in Stimulating Adaptive Immune Responses

✿ هناك بعض الآليات التي بوساطتها تقوم الاستجابات المناعية الطبيعية بتحفيز الاستجابات المناعية التلاؤمية .

✿ تُنتج الاستجابات المناعية الطبيعية جزيئات توفر الإشارات -بالإضافة إلى المستضدات- الضرورية لتنشيط اللِّمفاويَّات T و B الساذجة .

✿ يتطلب التنشيط الكامل للِّمفاويَّات النوعية للمستضد إشارتان:

✿ **المُستضد** بالإشارة 1 .

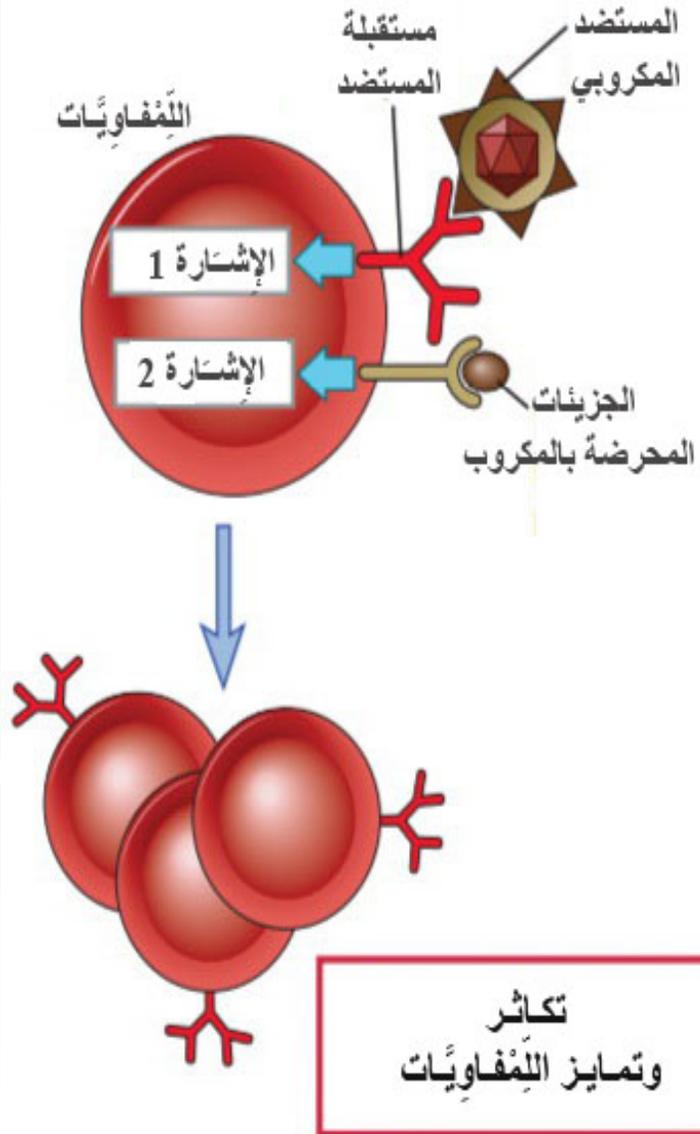
✿ توفر **الاستجابات المناعية الطبيعية** ضدَّ المِكروبيَّات وضدَّ خلايا التَّوَي المتضرِّرة الإشارة 2 .

# دور المناعة الطبيعية في تحفيز الاستجابات المناعية التلاؤمية

## Role of Innate Immunity in Stimulating Adaptive Immune Responses

❁ هذه الحاجة للإشارة 2 المعتمدة على المكروب تضمن بأن اللِّمفاويَّات تستجيب ضدَّ العوامل الخاملة وليس ضدَّ المواد غير الخمجيَّة غير الضارة.

❁ في التَّطعيم يمكن أن تُحرَّض الاستجابات المناعية التلاؤمية بوساطة المُستضدَّات دون المِكروبيَّات، ففي هذه الحالات يجب أن يُعطى المُستضد مع مادة تسمى بـ "المُساندات" **Adjuvants** التي تُحدث نفس التفاعلات المناعية الطبيعية التي يُحدثها المِكروب.



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



✦ إن المِكَروِبَات (أو  $IFN-\gamma$  الذي تنتجه الخَلايا NK استجابةً للمِكَروِبَات) تُحفِز الخَلايا التَّغصُّنيَّة والبَلاعم على إنتاج نوعين من الإشارة 2 يُنشِطان اللِّمفاويَّات T:

✦ **الأوَّلِي:** تزيد الخَلايا التَّغصُّنيَّة تعبيرها عن جُزِيَّات سَطْحِيَّة تسمى **مُحفِزات مُشارِكة Costimulators** ترتبط بالمُسْتقبِلات على الخَلايا T الساذِجة وتعمل بالإضافة إلى تمييز المُستضد على تنشيط الخَلايا T

✦ **الثانيَّة:** تفرِّز الخَلايا التَّغصُّنيَّة والبَلاعم سيِّتوكيِّنات مثل IL-12 و IL-1 و IL-6 تُحفِز تمايُز الخَلايا T الساذِجة إلى خَلايا مُستفِعة خاصة بالمناعة التلاوُمية المتواسِطة بالخَلايا .

✦ عندما تُميِّز اللِّمفاويَّات B المُستضدَّات المِكَروبيَّة بوساطة مُستقبِلاتها المُستضدية فإنها تُميِّز C3d المرتبط بالمِكَروب بوساطة مُستقبلة C3d، وينتج عن تآزر تمييز المُستضد وتمييز C3d إطلاق عمليَّة تمايُز الخَلايا B إلى خَلايا مُفرِّزة للأضداد، وهكذا فإن نواتج المُتممة تفيِد كإشارة 2 للاستِجابات المناعيَّة الخلطية .



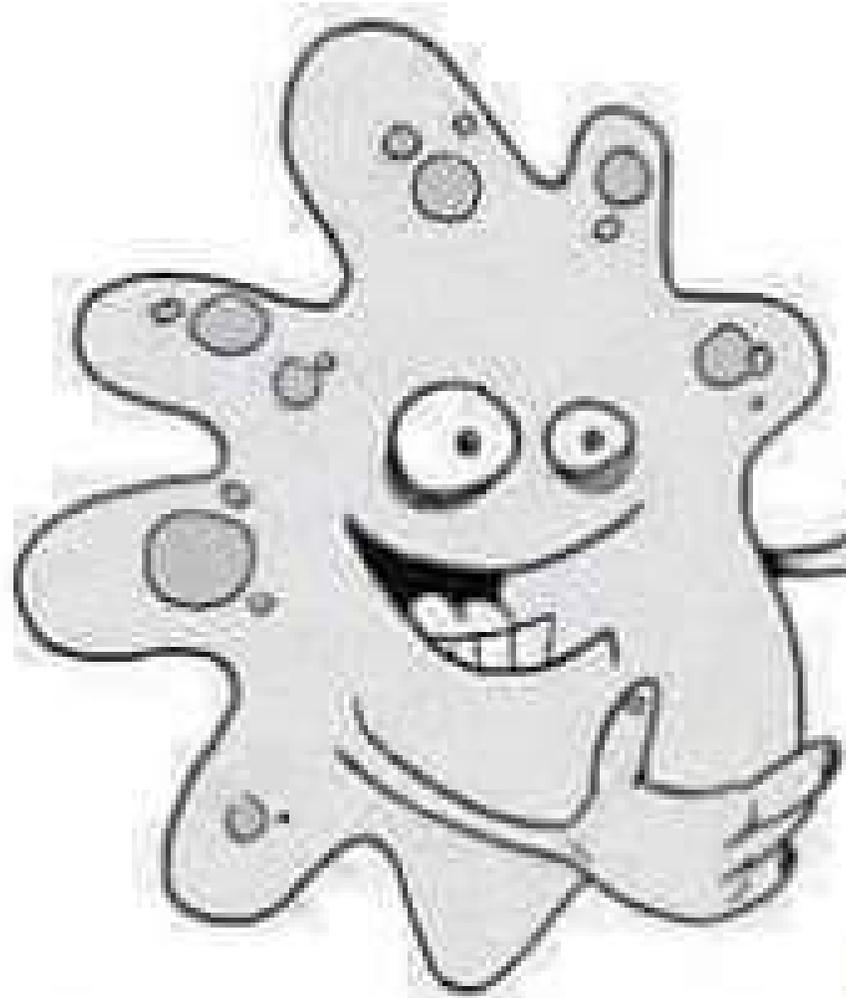
# الْتِقَاطُ الْمُسْتَضِدِّ وَتَقْدِيمُهُ إِلَى الِئْمْفَاوِيَّاتِ

## مَاذَا تَرَى الِئْمْفَاوِيَّاتِ

## Antigen Capture and Presentation to Lymphocytes

What Lymphocytes See

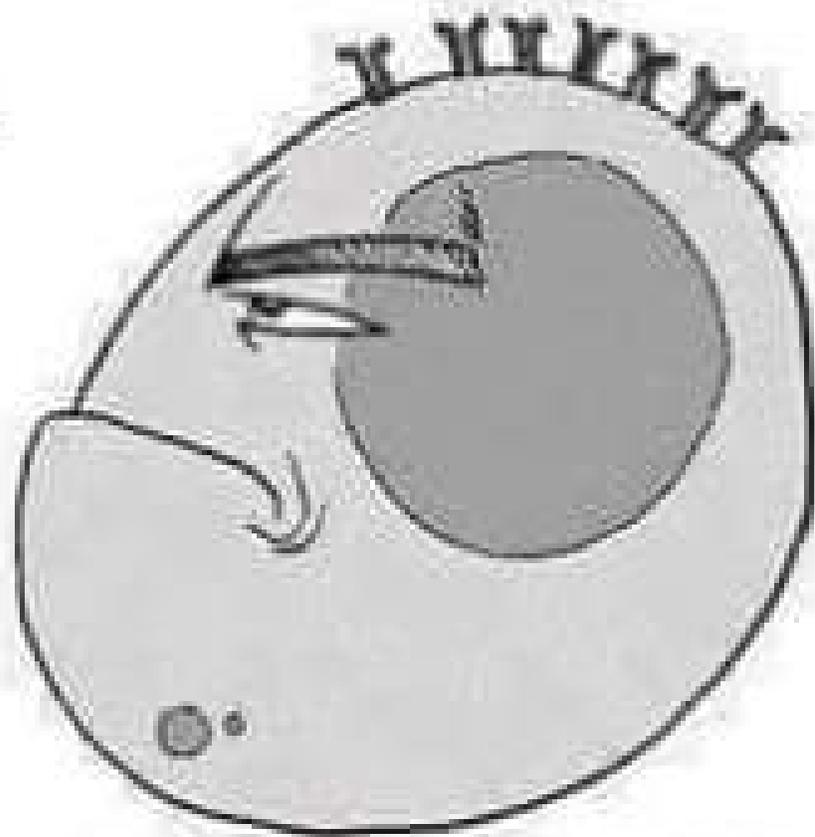
المحاضرة الرابعة



**Antigen Presenting  
cell**



**Antigen**



**Helper T Cell**

# مُقَدِّمَةٌ Introduction

تُبدَأُ الاستِجابَاتُ المُنَاعِيَّةُ التَّلَاوُمِيَّةُ عِنْدَ تُمَيِّزِ المُسْتَضِدَّاتِ بِوَسَاطَةِ مُسْتَقْبَلَاتِ اللِّمْفَاوِيَّاتِ .

تُبَايِنُ اللِّمْفَاوِيَّاتُ T وَ B فِي أَنْوَاعِ المُسْتَضِدَّاتِ الَّتِي تُمَيِّزُهَا

BCR (الأضداد المرتبطة بالغشاء) تُمَيِّزُ تَشَكِيلَةَ مِنَ الْجُزْئِيَّاتِ الكَبْرَوِيَّةِ (البروتينات،

عَدِيدَاتِ السَّكَّارِيدِ، الشُّحُومِ، الحَمُوضِ النَوَوِيَّةِ) بِالشَّكْلِ الذَوَّابِ أَوْ بِالشَّكْلِ المُرْتَبِطِ .

TCR : تُمَيِّزُ الشُّدْفَ البَيْتِيَّةَ لِلْمُسْتَضِدَّاتِ البروتينية فقط عندما تُقدِّمُ هَذِهِ البَيْتِيَّاتِ

بِوَسَاطَةِ جُزْئِيَّاتِ MHC

# مُقَدِّمَةٌ Introduction

إنَّ تحْرِيزَ الاسْتِجَابَاتِ المَنَاعِيَّةِ بِوَسَاطَةِ المُسْتَضِدَّاتِ هُوَ عَمَلِيَّةٌ جَدِيدَةٌ بِالاهْتِمَامِ بِمَجِبِ أَنْ يَتِمَّ 

فِيهَا التَّغْلِبُ عَلَى العَدِيدِ مِنَ العَقَبَاتِ:

✓ التَّكَرُّارُ الضَّعِيفُ لِلْمُفَاوِيَّاتِ السَّاذِجَةِ النُّوعِيَّةِ لِأَيِّ مُسْتَضِدِّ مَفْرَدٍ .

✓ إِنَّ الأَنْمَاطَ المُخْتَلِفَةَ مِنَ الاسْتِجَابَاتِ المَنَاعِيَّةِ التَّلَاوُمِيَّةِ ضَرُورِيَّةٌ لِلدِّفَاعِ عَنِ الجِسْمِ مِنْ أَنْوَاعِ المِكْرُوبَاتِ المُخْتَلِفَةِ .

في هذه المحاضرة سنركز على طبيعة المُسْتَضِدَّات التي تُمَيِّزها اللِّمْفَاوِيَّات وسنحاول الإجابة على السؤالين التاليين:

1. كيف تستطيع اللِّمْفَاوِيَّات النادرة والنوعِيَّة لمُسْتَضِدِّ مِكَروبي ما إِيجاد المِكَروب، خاصة إذا أخذنا بعين الاعتبار أنَّ المِكَروب يمكن أن يدخل في أيِّ مكان من الجِسم؟
2. كيف ينتج الجهاز المناعي الجُزِيَّات والخَلَايا المُسْتَفْعِلَة التي تكون قادرة بشكلٍ جيِّدٍ على اجْتِثَاتِ نَمَطٍ مُحدَّدٍ من الخَمَج، مثل الأَضْدَاد التي تُرَبِّط المِكَروبيَّات خَارِج الخَلَوِيَّة و CTLs التي تقتل الخَلَايا المُصَابَة التي تحتوي على المِكَروبيَّات في هيولائها؟



إِنَّ الإِجَابَةَ عَلَى هَذَيْنِ السُّؤَالَيْنِ تَدُلُّ عَلَى أَنَّ الْجِهَازَ الْمَنَاعِيَّ طَوَّرَ أَنْظِمَةً مُتَخَصِّصَةً  
جَدًّا مِنْ أَجْلِ التَّقَاطُطِ وَتَقْدِيمِ الْمُسْتَضِدَّاتِ لِلْمُفَاوِيَّاتِ، وَقَدْ أَفْضَتِ الأَبْحَاثُ الَّتِي قَامَ  
بِهَا إِخْصَاصُ الْمَنَاعِيَّاتِ وَالْبِيُولُوجِيَا وَالْكَيمِيَا الْحَيَوِيَّةِ إِلَى فَهْمِ آيَةِ التَّقَاطُطِ  
الْمُسْتَضِدَّاتِ البرُوتِينِيَّةِ وَتَحْطِيمِهَا وَعَرْضِهَا مِنْ أَجْلِ تَمْيِيزِهَا مِنْ قَبْلِ اللِّمْفَاوِيَّاتِ T

وهذا هو الموضوع الرئيس لهذه المحاضرة.

# المُسْتَضِدَّات التي تُمَيِّزها اللِّمْفَاوِيَّات التَّائِيَّة

## Antigens Recognized By T Lymphocytes

تُمَيِّزُ أَغْلَبِيَّةُ اللِّمْفَاوِيَّاتِ T المُسْتَضِدَّاتِ البَيْتِيَّةِ المُرْتَبِطَةِ والمُقَدِّمَةِ بِوَسَاطَةِ MHC .

MHC هو مَوْضِعٌ جِينِيٌّ يَعْمَلُ نَوَاجِهُ البرُوتِينِيَّةِ الأَسَاسِيَّةِ كجُزِيَّاتٍ مُقَدِّمَةِ للبَيْتِيَّةِ فِي الجِهَازِ المُنَاعِي .

فِي كُلِّ فَرْدٍ تَوْجَدُ نَسَائِلٌ مُخْتَلِفَةٌ مِنَ الخَلَائِيَا T CD4+ و CD8+T يُمْكِنُ أَنْ تَرَى البَيْتِيَّةَاتِ فَقَطْ

عِنْدَمَا يَتِمُّ تَقْدِيمُ هَذِهِ البَيْتِيَّةَاتِ بِوَسَاطَةِ جُزِيَّاتِ MHC الفَرْدِيَّةِ . ، وَتَسْمَى هَذِهِ الخَاصِيَّةُ فِي الخَلَائِيَا

T (تَقْيِيدُ MHC = MHC restriction)

ثُمَّالَات تَمَاسِّ البَيْتِيدِ  
مَعَ الخَلايَا T

مُسْتَقْبِلَةُ الخَلايَا T

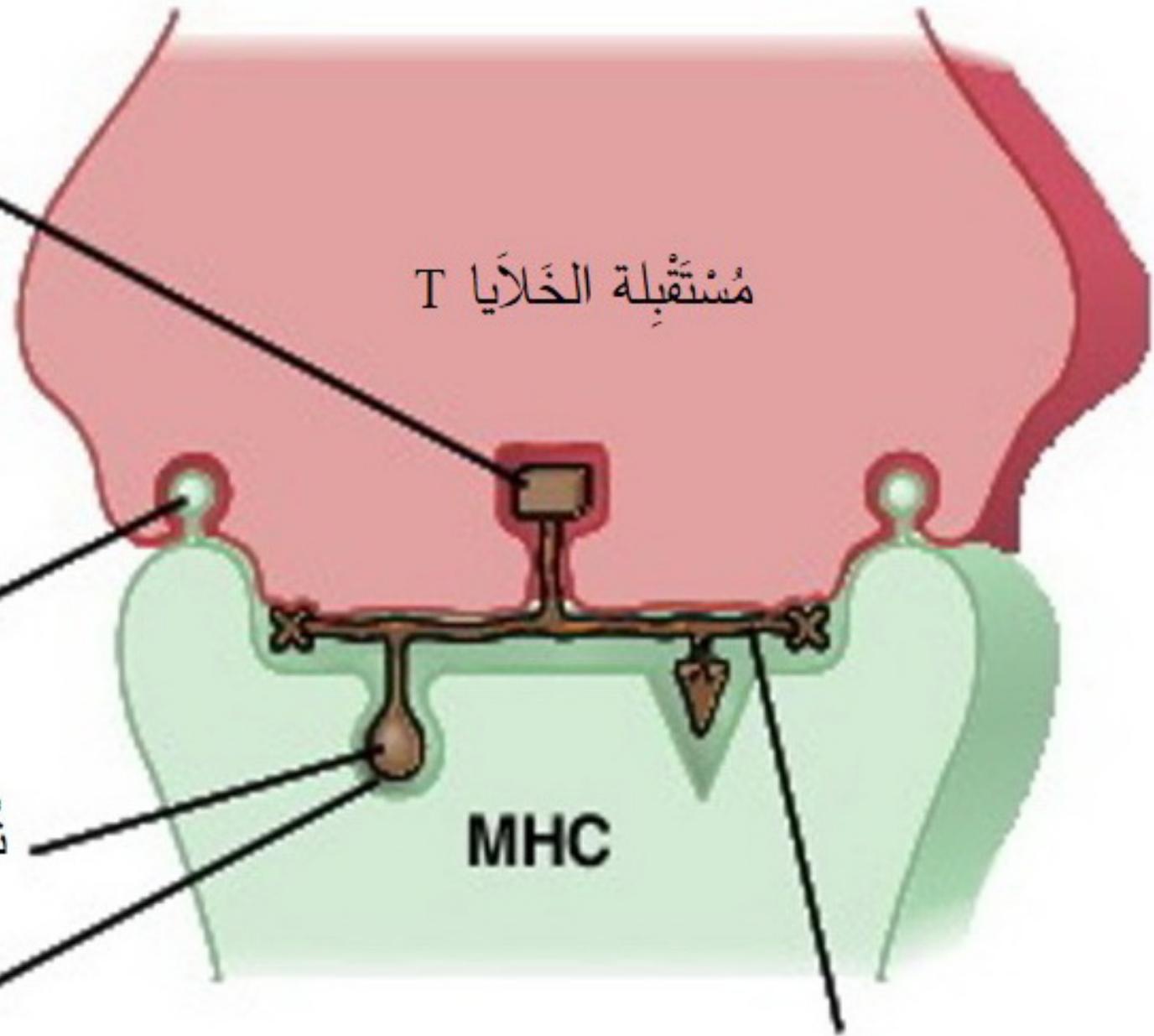
ثُمَّالَات MHC  
مُتَعَدِّدَةُ الأشْكَالِ

ثُمَّالَات البَيْتِيدِ المُثَبِّتَةِ

MHC جَيْبِ

MHC

البَيْتِيدِ



# المُسْتَضِدَّات التي تُمَيِّزُهَا اللِّمْفَاوِيَّات التَّائِيَّة

## Antigens Recognized By T Lymphocytes

إِنَّ الخَلَايَا التي تلتقط المُسْتَضِدَّات المِكَروبيَّة وتُقدِّمُهَا مِنْ أَجْلِ تَمييزِهَا بِوَسَاطَةِ اللِّمْفَاوِيَّات تسمى الخَلَايَا المُقدِّمَة

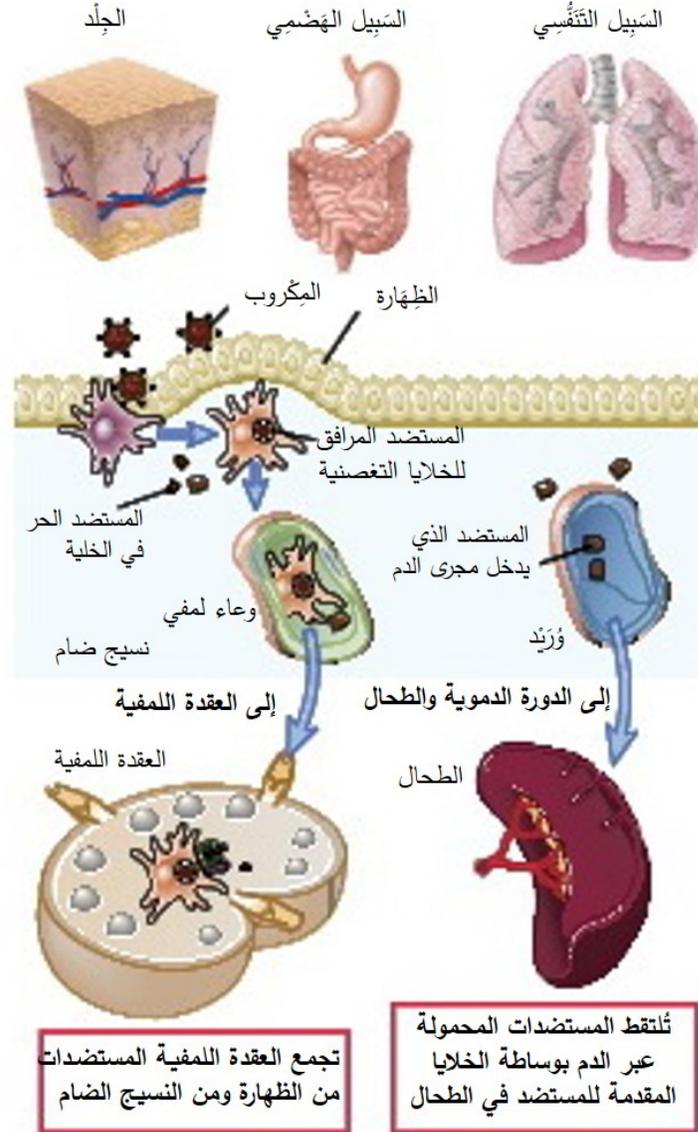
### للمُسْتَضِدِّ **Antigen-Presenting Cells (APCs)**

وتحتاج اللِّمْفَاوِيَّات الساذجة التَّائِيَّة إلى رُؤية المُسْتَضِدَّات البروتينية معروضة من قبل الخَلَايَا التَّغصينية بشكل أساسي لكي تكاثر وتتوسع نسلياً وتتمايز إلى خَلَايَا مؤثرة مستفَعلة وخَلَايَا ذَاكِرَة .

تحتاج الخَلَايَا **T المُستَفَعلة** المتميزة من جديد إلى اكتشاف المُسْتَضِدَّات التي يمكن أن تُقدِّمَ بِوَسَاطَةِ APCs مِنْ أَجْلِ نَشِيْطِ الوِظَائِفِ المُستَفَعلة للخَلَايَا T في الاستِجابات الخَلِطِيَّة والاستِجابات المتواسطة بالخَلَايَا .

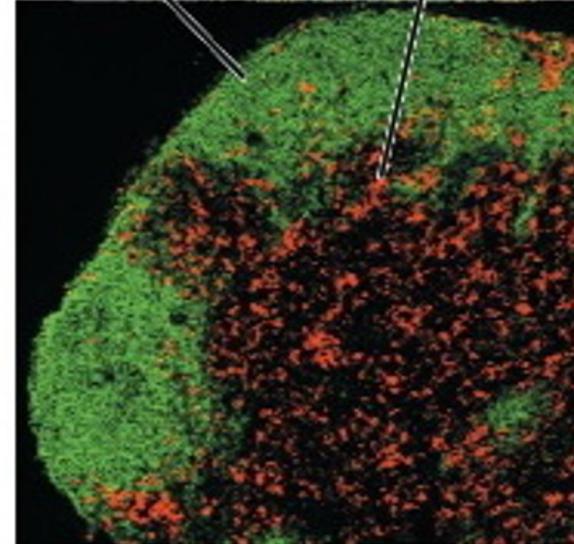
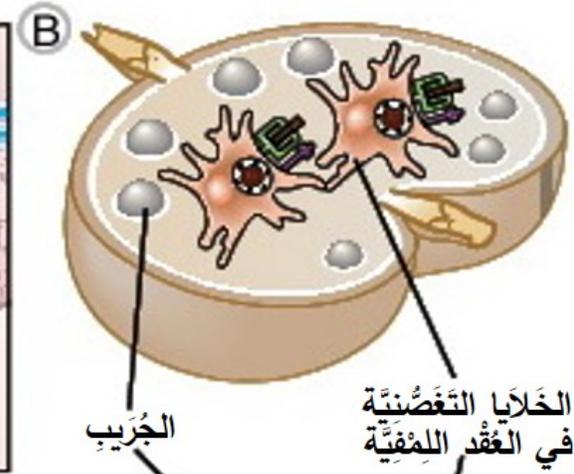
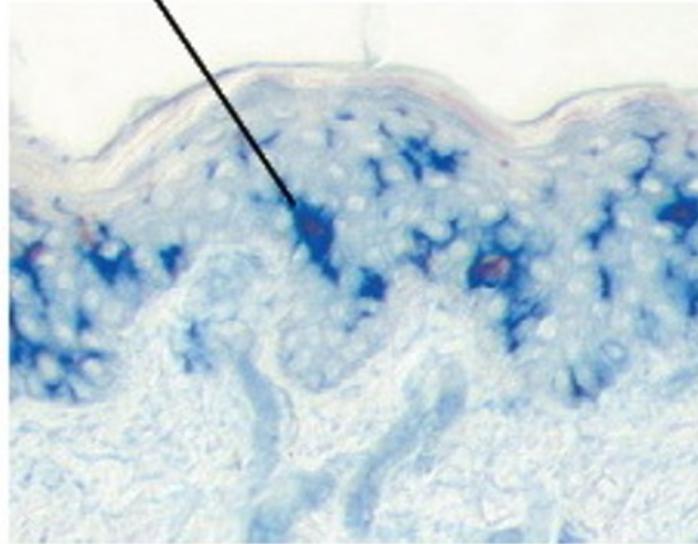
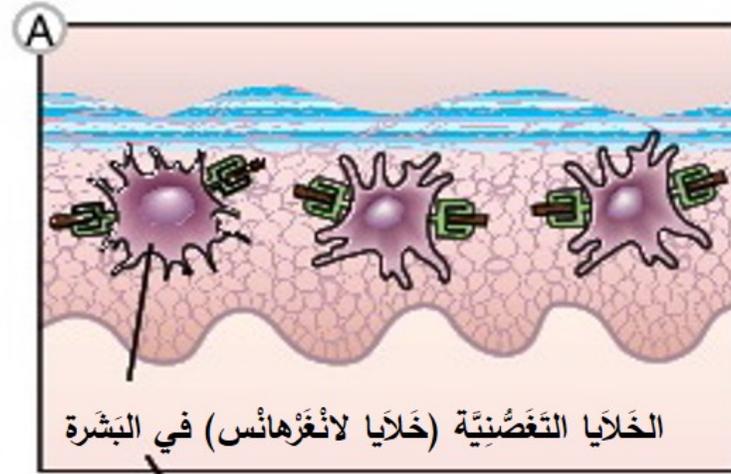
# التقاط المُستضدات البروتينية بوساطة الخلايا المُقدِّمة للمستضد

## Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells



# إلتقاط المُستضِدَّات البروتينيَّة بوساطة الخلايا المُقدِّمة للمُستضد

## Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells



إِتْقَاطُ الْمُسْتَضِدَّاتِ الْبُرُوتِينِيَّةِ بِوَسَاطَةِ الْخَلَائِيَا الْمُقَدِّمَةِ لِلْمُسْتَضِدِّ

## Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells

يُوجَدُ مَجْمُوعَتَانِ رَئِيسَتَانِ مِنَ الْخَلَائِيَا التَّغْصِينِيَّةِ هُمَا: 

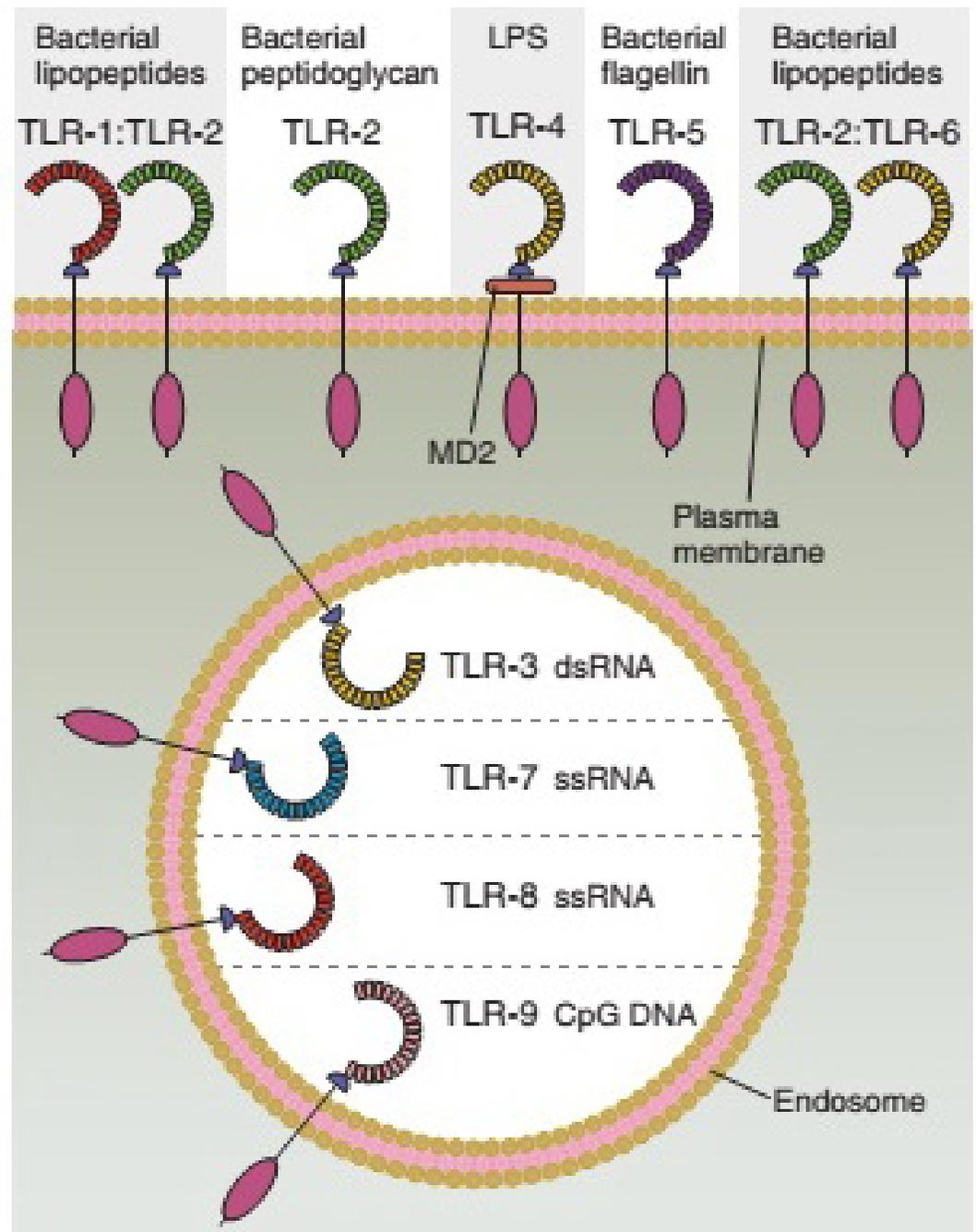
✓ مَجْمُوعَةُ الْخَلَائِيَا التَّغْصِينِيَّةِ التَّقْلِيدِيَّةِ: (تَنتمي إِلَيْهَا أَغْلَبِيَّةُ الْخَلَائِيَا التَّغْصِينِيَّةِ).

✓ مَجْمُوعَةُ الْخَلَائِيَا التَّغْصِينِيَّةِ بِبَلَازِمَاوِيَّةِ الشَّكْلِ: تُوجَدُ فِي الدَّمِّ وَالنَّسُجِ، وَتُعَدُّ الْخَلَائِيَا التَّغْصِينِيَّةَ بِبَلَازِمَاوِيَّةِ

الشَّكْلِ الْمَصْدَرِ الرَّئِيسِ لِإِنْتَرَفِيرُونَاتِ النَّمْطِ I (الْأَخْمَاجِ الْفَيْرُوسِيَّةِ)

✓ فِي الْجِلْدِ فَتَسْمَى الْخَلَائِيَا التَّغْصِينِيَّةَ الْبَشْرُويَّةِ (خَلَائِيَا لَانْتَرَهَانَسِ)

Feature	Conventional dendritic cells	Plasmacytoid dendritic cells
Surface markers	CD11c high CD11b high	CD11c low CD11b negative B220 high
Major location	Tissues	Blood and tissue
Expression of Toll-like receptors	TLRs 4, 5, 8 high	TLRs 7, 9 high
Major cytokines produced	TNF, IL-6, IL-12	Type I interferons
Postulated major functions	Induction of T cell responses against most antigens	Antiviral innate immunity and induction of T cell responses against viruses



# التقاط المُستضدّات البروتينية بوساطة الخلايا المُقدّمة للمُستضد

## Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells

تستعمل الخلايا التّغصّنية مُستقبلات غشائية متنوّعة لربط المُكروبيات مثل:

✓ **مُستقبلات الليكتين**: تربط التّراكيب السّكّريّة النموذجية للمُكروبيات ويتم إدخالها عبر **الالتقام المتواسط بالمُستقبلات**

**Receptor-Mediated Endocytosis** أما بعض المُستضدّات الذوّابة عبر **الاحتساء**

**Pinocytosis**

✓ **المُستقبلات شبيهة الـ Toll**: تُحفز نواتج المُكروبيات التفاعلات المناعيّة الطبيعيّة عندما ترتبط بتلك المُستقبلات،

إنتاج سيتوكينات التهابية TNF و IL-1، يُنشّط تازر إشارات TLRs والسيتوكينات الخلايا التّغصّنية مما يؤدي

إلى تغيّرات عديدة في نمطها الظاهري وهجرتها ووظيفتها.

# التقاط المستضدات البروتينية بواسطة الخلايا المُقدِّمة للمستضد

## Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells

تُنشَطُ الخَلايا التَّغصُّنِيَّةُ التَّقليديَّةُ عَندما تُواجه المِكرُوباتُ عَند الحَوائِلِ الظَّهاريَّةِ .

تُفقد لُصُوقِيتُها بِالظَّهارةِ وتُبدأ بِالتَّعبيرِ عَن مُسْتَقْبَلَةِ الكيموكين CCR7

تُوجَّهُ هَذه الكيموكينات الخَلايا التَّغصُّنِيَّةُ بِالخروجِ مِنَ البطانةِ وتُهاجِرُ عَبرَ الأوعِيَةِ اللِّمفيَّةِ إِلَى العُقَدِ اللِّمفيَّةِ .

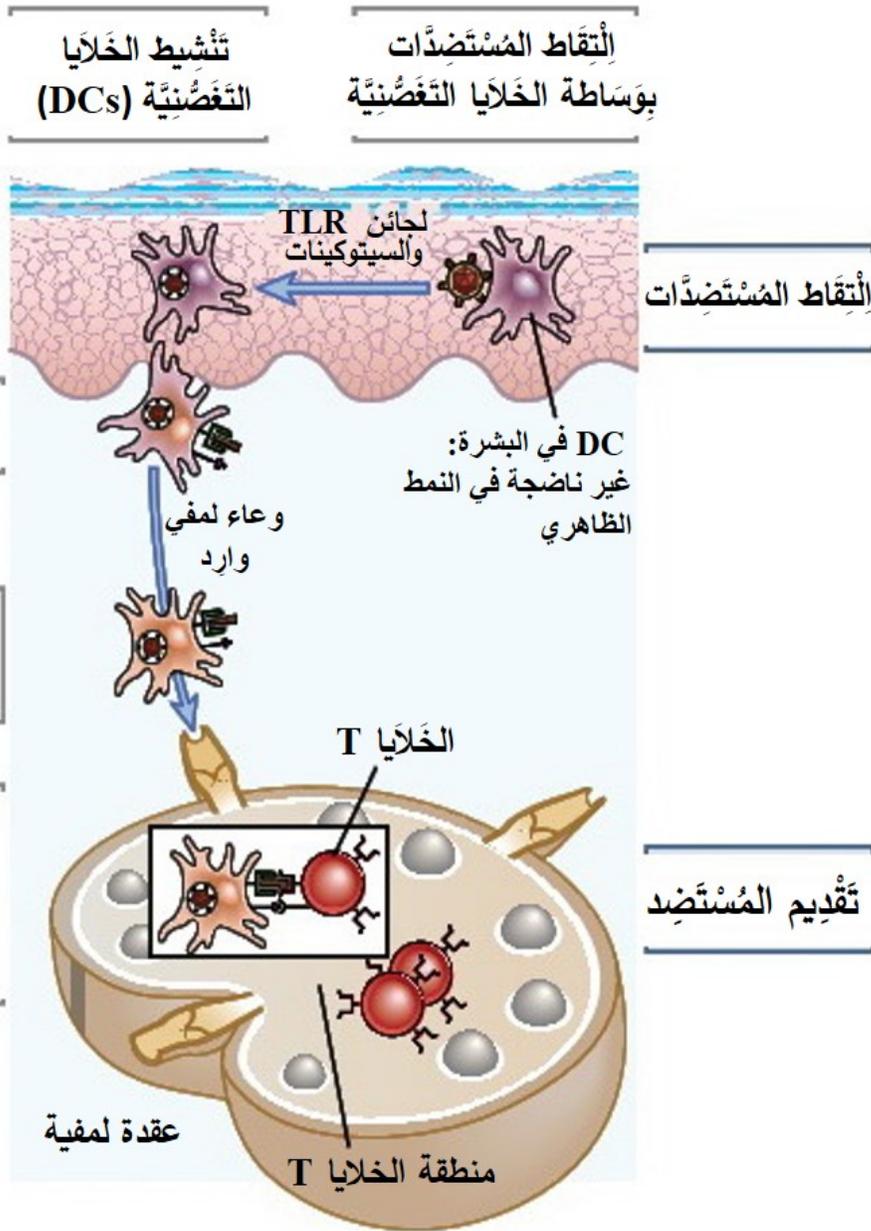
يَنعكسُ هَذا النُّضُوجُ مِنَ خِلالِ الاصطِناعِ المُتزايدِ وَالتَّعبيرِ المُتوازِنِ عَن جُزِيئاتِ MHC وَعَن جُزِيئاتِ المُحفِزاتِ المُشارِكَةِ .

تُلَقَطُ المُسْتَضِدَّاتُ الذَّوَابَةِ فِي اللِّمفِ بِوَساطَةِ الخَلايا التَّغصُّنِيَّةِ المُقيِّمَةِ فِي العُقَدِ اللِّمفيَّةِ، وَتُعَامَلُ المُسْتَضِدَّاتُ المَحْمُولَةُ عَبرَ

الدَّمِ بِنفسِ الطَّرِيقَةِ مِنَ قَبْلِ الخَلايا التَّغصُّنِيَّةِ فِي الطَّحالِ .

# التقاط المستضدات البروتينية بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد

تُحْمَلُ الْمُسْتَضِدَّاتُ الْمَلْتَقَطَةُ إِلَى الْخَلَايَا T السَّاذِجَةِ لِتُمَيِّزَ تِلْكَ الْمُسْتَضِدَّاتِ الَّتِي تَتَوَافَدُ إِلَى الْعُقْدِ الْمَلْفِيَّةِ (خِلَالِ 12 إِلَى 18 سَاعَةٍ).



هجرة DC

نضوج DC المهاجرة

الخلايا التغصنية الناضجة تقدم المستضد إلى اللمفاويات الساذجة T

تقديم المستضد

عقدة لمفية

منطقة الخلايا T

## الخلايا المُقدِّمة للمستضد الرئيسة

نوع الخلايا	التعبير عن		الوظائف الأساسية
	MHC الصنف II	المحفزات المشاركة	
الخلايا التغصنية	بنيوية؛ تزداد مع النضوج؛ تزداد مع النضوج؛ تزداد بوساطة IFN- $\gamma$	بنيوية؛ تزداد مع النضوج؛ قابلة للتخريض بوساطة لجائن TLR و IFN- $\gamma$ والخلايا T (تفاعلات CD40-CD40L)	تنشيط استجابات الخلايا T تجاه المستضدات البروتينية
البلاعم	منخفض أو سلبي؛ قابلة للتخريض بوساطة IFN- $\gamma$	منخفض؛ قابلة للتخريض بوساطة لجائن TLR و IFN- $\gamma$ والخلايا T	الطور المستفعل من الاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا
المفاويات B	بنيوية؛ تزداد بوساطة IL-4	تُحرض بوساطة الخلايا T والربط المتصالب للمستقبلات المستضدية	تقديم المستضد للخلايا T المساعدة CD4 <sup>+</sup> في الاستجابات المناعية الخلطية

# بِنْيَة وَوْظِيفَة جُزِيَّات مُعَقَّد التَّوَافُقِ النِّسِيجِيِّ الكَبِير

## Structure and Function of Major Histocompatibility Complex Molecules

إِنَّ جُزِيَّات MHC هِيَ بَرُوتِينات غِشَائِيَّة عَلَي APCs تَقَدِّمُ المُسْتَضِدَّاتِ البِيتِيدِيَّة مِنْ أَجْلِ تَمْيِيزِهَا بوساطة اللِّمْفَاوِيَّاتِ T .

اُكْشِفَتْ كَمَوْضِعِ جِينِي يَكُونُ كَمُحَدِّدِ أُسَاسِي لِقَبُولِ أَوْ رَفْضِ الطُّعُومِ النِّسِيجِيَّةِ المُتَبَادِلَةِ بَيْنِ الأَفْرَادِ  
(tissue, or histo, compatibility)

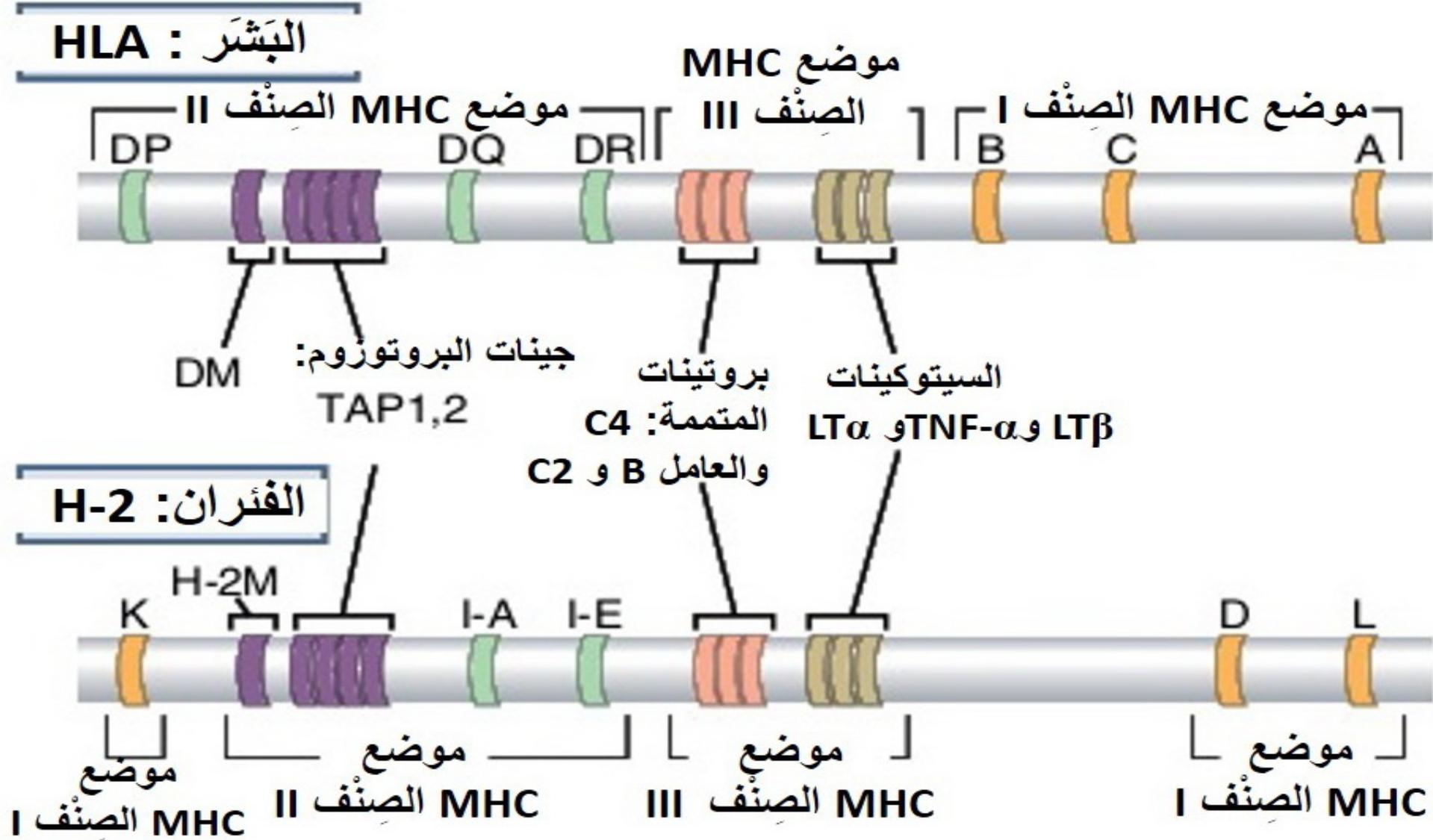
إِنَّ مَجْمُوعَةَ الجِيناتِ الَّتِي يَتَشَكَّلُ مِنْهَا مَوْضِعُ MHC تَوْجَدُ فِي جَمِيعِ الثَّدِيَّاتِ .

تَسْمَى بَرُوتِيناتِ MHC عِنْدَ البَشَرِ "مُسْتَضِدَّاتِ الكَرِيَّاتِ البِيضَاءِ البَشَرِيَّة" **Human Leukocyte Antigens (HLAs)**

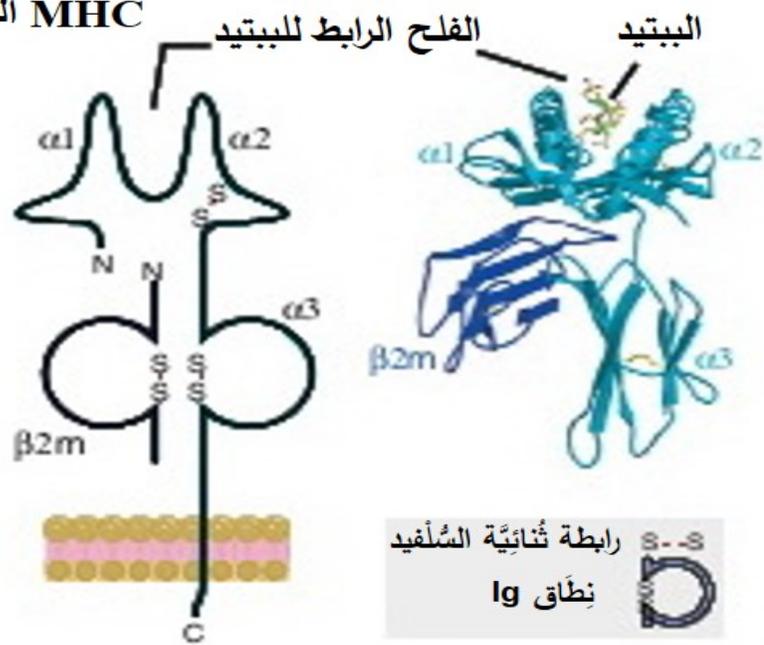
فِي كُلِّ الأَنْوَاعِ يَحْتَوِي مَوْضِعُ MHC عَلَي مَجْمُوعَتَيْنِ الجِيناتِ مُتَعَدِّدَةِ الأشْكَالِ إِلَى حَدِّ كَبِيرٍ تَسْمَى جِيناتِ MHC الصِّنْفِ **I** وَ **II**

تُرَمِّزُ هَذِهِ الجِيناتِ جُزِيَّاتِ MHC الصِّنْفِ **I** وَ **II** الَّتِي تَقَدِّمُ البِيتِيداتِ لِلخَلَايَا T

# جينات موقع مُعَدُّ التَّوَافُقِ النِّسِجِيِّ الكَبِيرِ



## I الصنف MHC

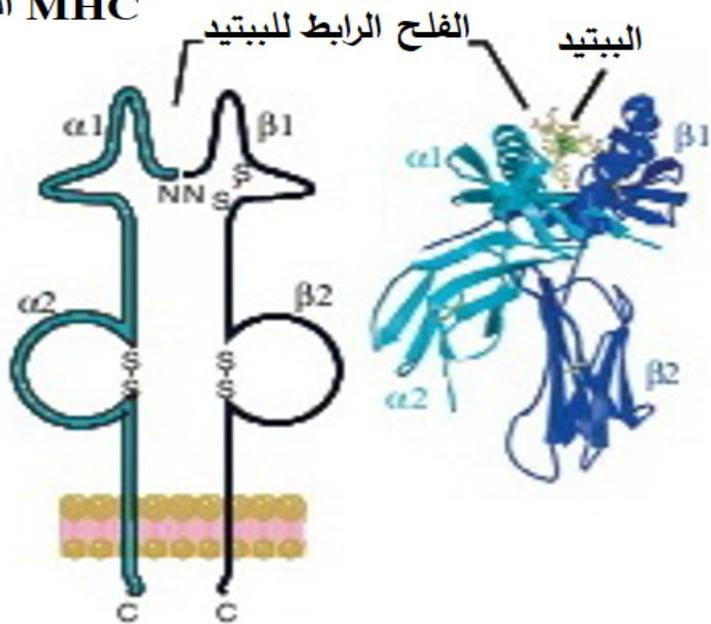


## بنية جزيئات MHC الصنف I والصنف II

إنَّ جُزَيَّات MHC الصِنْف I و II هي بروتينات غشائية تحتوي كلٌّ منها على فَلَح (شقّ) رَابِط للببتيد عند طَرَف النِّهائِيَّة الأَمِينِيَّة.

ويُعَدّ قاع الفَلَح الرابطة للببتيد هو المنطقة التي ترتبط الببتيدات فيها من أجل تقديمها للمفاويّات T وطَرَفِي قَمَّة الفَلَح هي مَنَاطِق التَّمَاسِّ مع مُسْتَقْبَلَة الخَلايا T

## II الصنف MHC



الحُمُوض الأَمِينِيَّة التي تتباين فيما بين جُزَيَّات MHC للأفراد المختلفين تتوضع في نطاق  $\alpha 1$  و  $\alpha 2$  من السلسلة  $\alpha$

تُساهِم بعض هذه الثَّمَالَات مُتَعَدِّدَة الأشكال في الإختلاف في قاع الفَلَح الرابطة للببتيد وبالتالي في قدرة جُزَيَّات MHC المُخْتَلِفَة على رَبْط الببتيدات

تساهِم ثَمَالَات أُخْرَى مُتَعَدِّدَة الأشكال في الإختلاف في قَمم الفُلُوح وبالتالي تؤثر على التَّمْيِيز بوساطة الخَلايا T

- Polymorphism exists within species
  - There are multiple alleles of each gene
- Each variant binds different peptides controlling antigen presentation to T cells

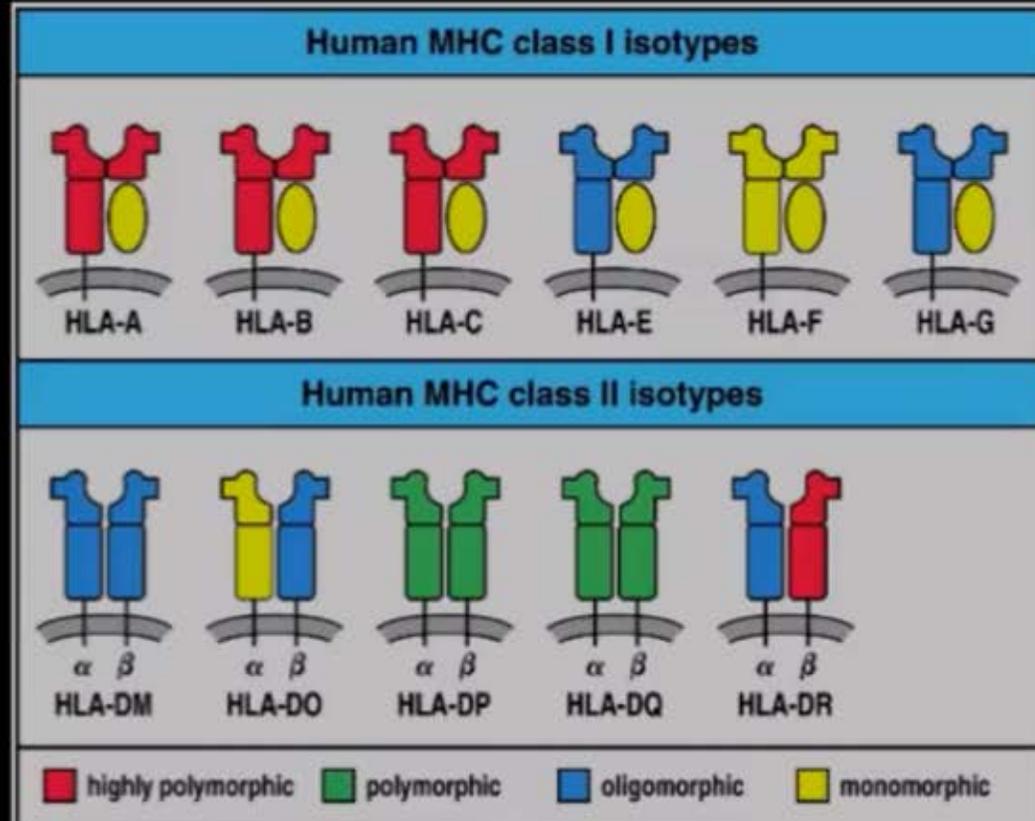


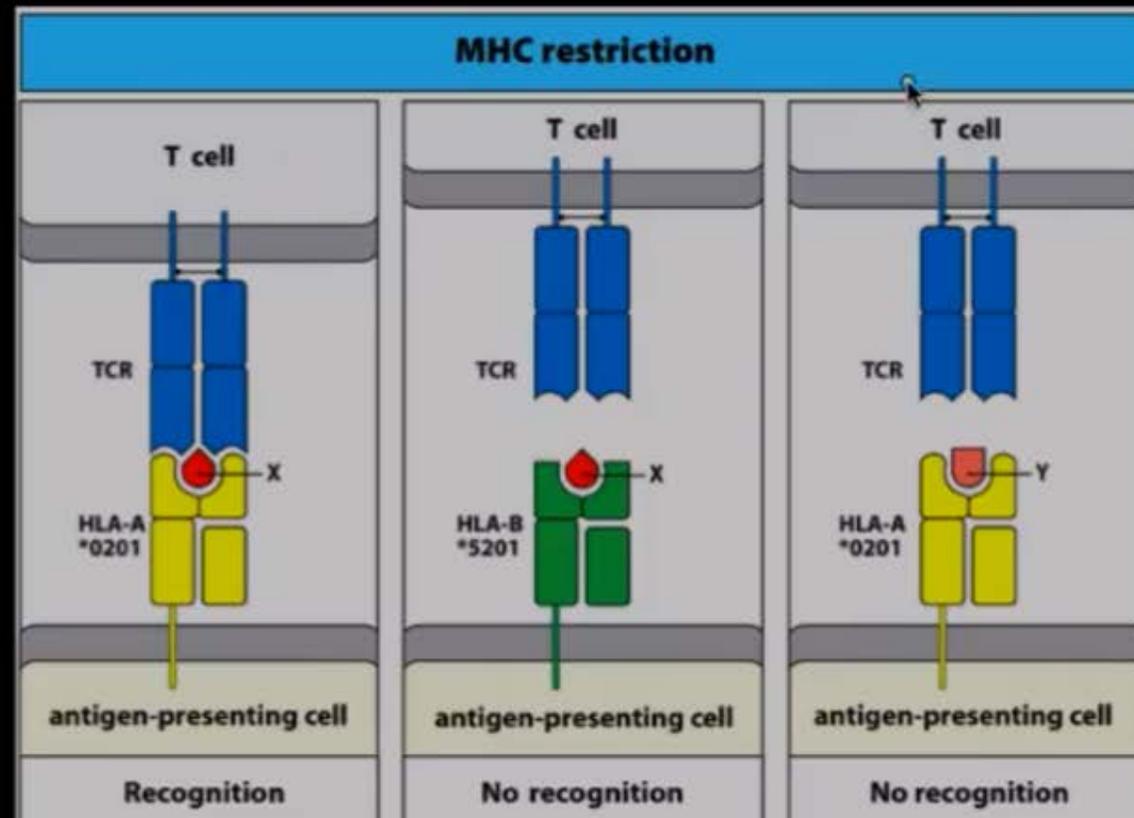
Figure 3-23 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class I	A	506
	B	872
	C	274
	E	3
	F	4
	G	10
	MHC class II	DMA
DMB		7
DOA		3
DOB		4
DPA1		15
DPB1		114
DQA1		25
DQB1		66
DRA		2
DRB1		466
DRB3		37
DRB4		7
DRB5		15

Figure 5.25 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

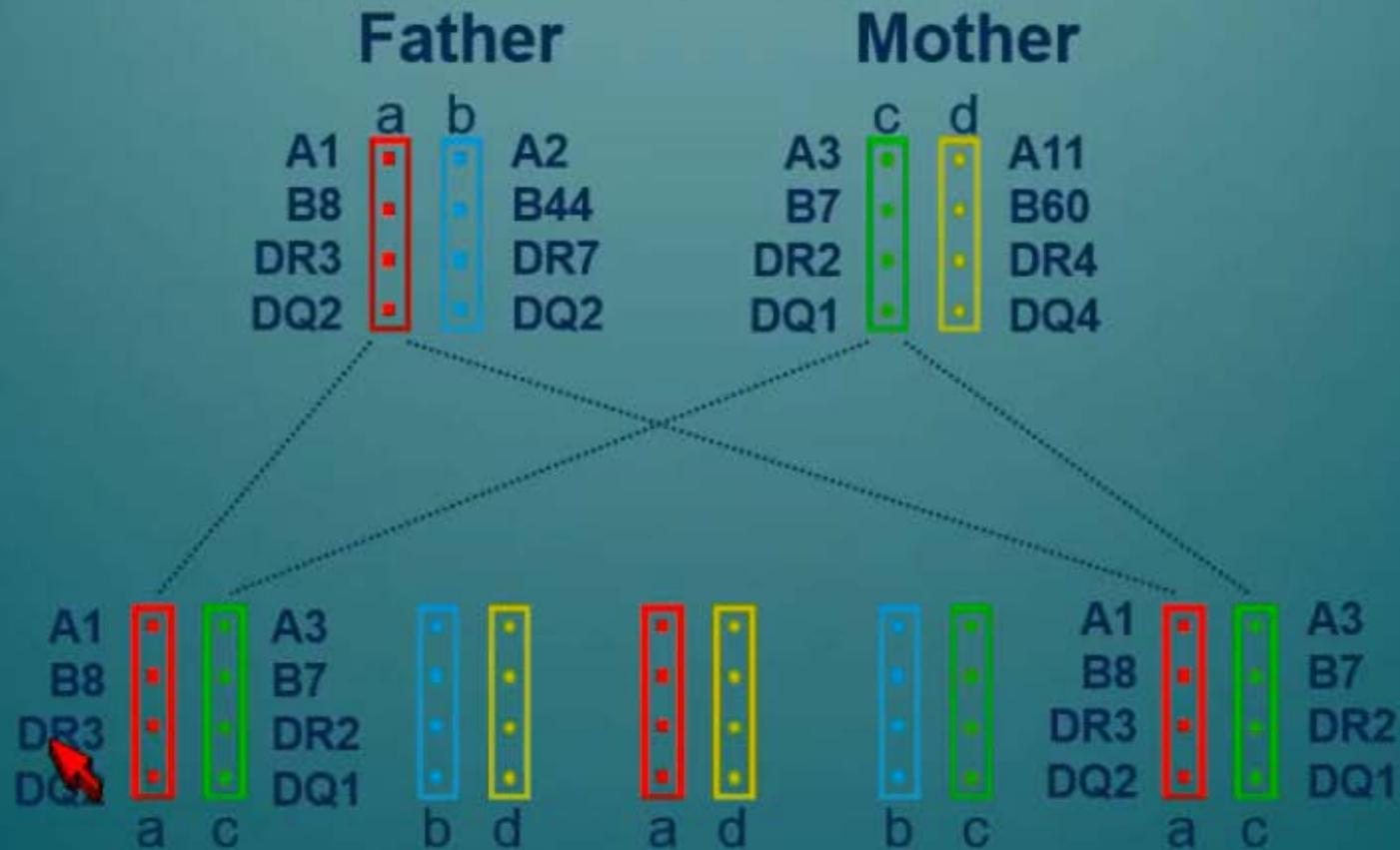
- A T cell recognizes the peptide antigen when bound by a particular MHC allelic variant and will not recognize the same peptide bound to another MHC molecule

- THIS IS MHC RESTRICTION



# Related Donors

## Segregation of Haplotypes in Families



Haplotypes inherited from parents

HLA-identical siblings- genetically identical alleles

Haploidentical- 1 genetically identical haplotype

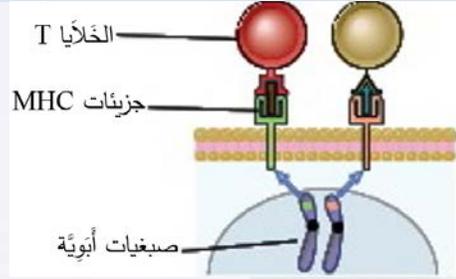
# HLA Matching for Hematopoietic Cell Transplant

## Alloreactivity Vector

	<u>Host vs Graft</u>		<u>Graft vs Host</u>	
	2	24	2	24
	44	44	44	44
			<b>*1201</b>	<b>*0103</b>
<b>A</b>	2	24	2	24
<b>B</b>	44	44	<b>60</b>	44
<b>DRB1</b> *0401	*0401	*0103	*0401	*0103
			2	<b>2</b>
			44	44
			*0401	*0103

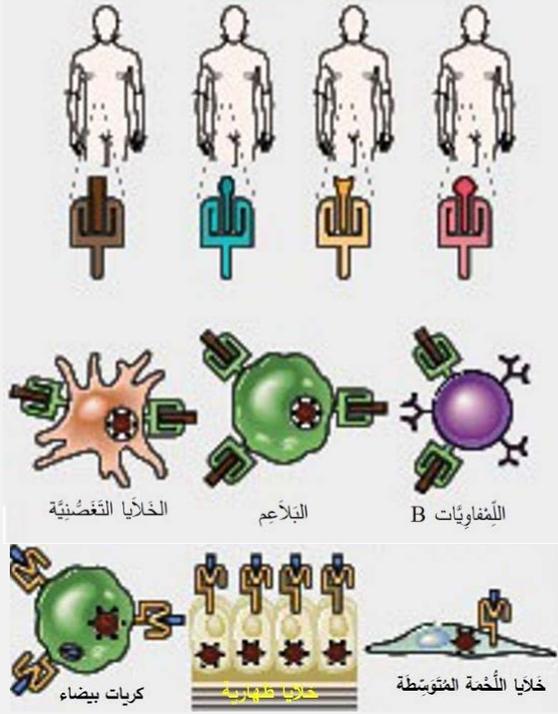
الميزة

الأهمية



زيادة عدد جزيئات MHC المختلفة التي يمكن أن تُقدّم المُستضد للخلايا T

التعبير بسيادة مشتركة : يُعبّر عن كلا الأليل الأبوبين لكل جين MHC



يضمن بأن الأفراد المختلفين يكونوا قادرين على تقديم والاستجابة للبيبتيدات الميكروبية المختلفة

الجينات متعددة الأشكال : توجد في الجمهرة الأليل مختلفة كثيرة

تتفاعل اللمفاويات T المساعدة CD4+ مع الخلايا العصبية، البلاعم، اللمفاويات B

أنواع الخلايا المعبرة عن MHC:

الصنف II:

الخلايا العصبية، البلاعم، اللمفاويات B

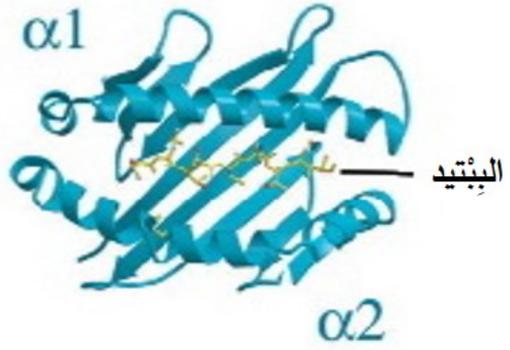
الصنف I:

يمكن أن تقتل CTLs CD8+ أي خلية مصابة بالفيروس

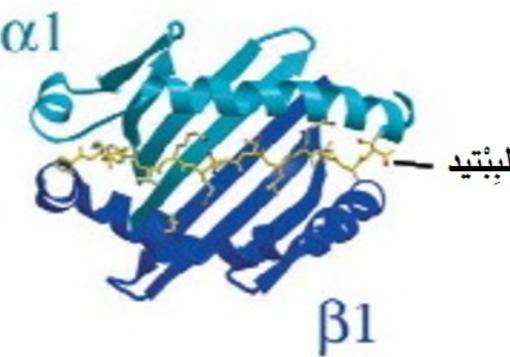
جميع الخلايا المنوأة

# رَبْطُ البَيْتِيَّاتِ بِجُزَيْئَاتِ MHC Peptide Binding to MHC Molecules

(A)

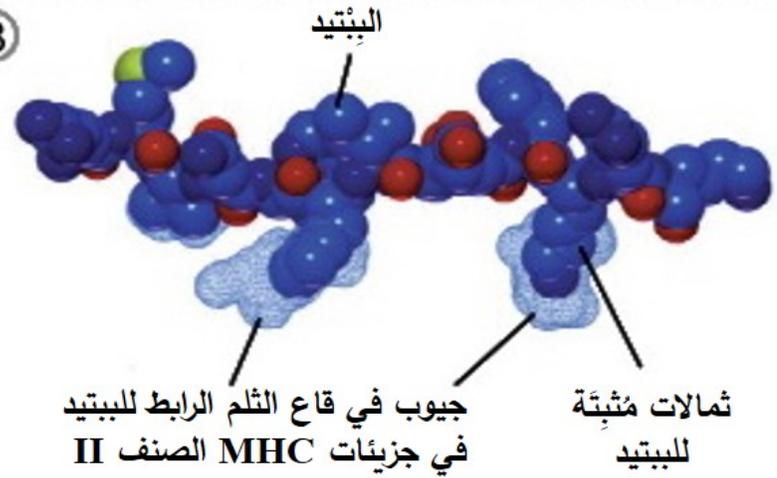


جُزَيْئَاتِ MHC  
الصِّفِّ I



جُزَيْئَاتِ MHC  
الصِّفِّ II

(B)



إنَّ الفلوحَ الرَّابِطَةَ للبَيْتِيَّاتِ فِي جُزَيْئَاتِ MHC تَرَبِّطُ البَيْتِيَّاتِ المُشْتَقَّةَ مِنَ المُسْتَضِدَّاتِ البروتينية وتقدِّمُ هذه البَيْتِيَّاتِ مِنْ أَجْلِ تَمْيِيزِهَا بِوَسَاطَةِ الخَلايَا T.

تتلاءمُ بعضُ الحموضِ الأَمِينِيَّةِ لِلْمُسْتَضِدَّاتِ البَيْتِيَّةِ فِي جُيُوبِ MHC وتثبَّتُ البَيْتِيَّاتِ فِي فِلحِ جُزَيْئَاتِ MHC وتسمى هذه الحموضُ الأَمِينِيَّةُ **الثمالاتُ المُثَبِّتَةُ**

## Anchor Residues

تُبرِزُ (تُتَّى) ثَمَالَاتُ أُخْرَى نَحْوِ الأَعْلَى وَيتم تَمْيِيزُهَا بِوَسَاطَةِ المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ فِي الخَلايَا T.

إنَّ كُلَّ جُزْيَةٍ MHC يَمكُنُ أَنْ يُقَدِّمَ بَيْتِيَّةً وَاحِدَةً فَقط فِي كُلِّ مَرَّةٍ لِأَنَّهُ يَوجَدُ فِلحُ رَابِطٍ وَاحِدٍ فَقط، لَكِنَّ كُلَّ جُزْيَةٍ MHC قَادِرٌ عَلَى تَقْدِيمِ بَيْتِيَّاتٍ مُخْتَلِفَةٍ كَثِيرَةٍ.

# مميزات جزيئات MHC الرابطة للبيتيد

إن الفلوح الرابطة للبيتيدات في جزيئات

MHC تربط الببتيدات المشتقة من المستضدات

البروتينية وتقدم هذه الببتيدات من أجل تمييزها

بوساطة الخلايا T.

تركيب مستمر لهذه الجزيئات.

0.1% - 1% من جزيئات MHC كافية لرؤية

المستضد من قبل الخلايا التائية.

الهيبة

النوعية الواسعة

كل جزيء MHC يعرض ببتيد واحد في كل مرة

جزيئات MHC تربط الببتيدات فقط

تكتسب الببتيدات أثناء تجميعها داخل الخلايا

يتطلب التعبير السطحي الثابت عن جزيء MHC ببتيد مرتبط

معدل تباطؤ جيد

الاهمية

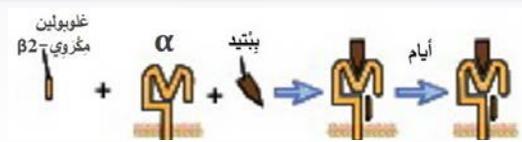
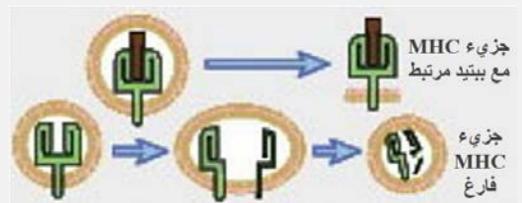
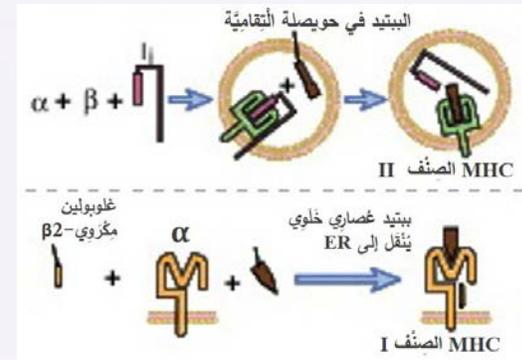
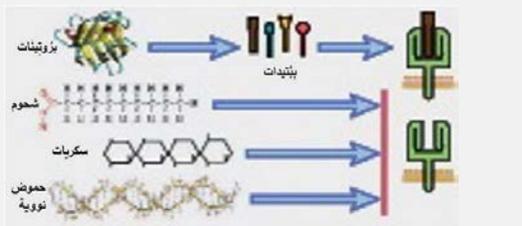
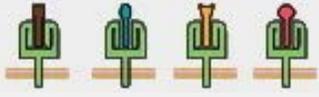
ببتيدات مختلفة متعددة يمكن أن ترتبط بجزيئات MHC كل خلية T يمكن أن تستجيب لببتيد واحد مرتبط بجزيء MHC

الخلايا T المقيدة بـ MHC تستجيب فقط للمستضدات البروتينية وليس لمواد كيميائية أخرى

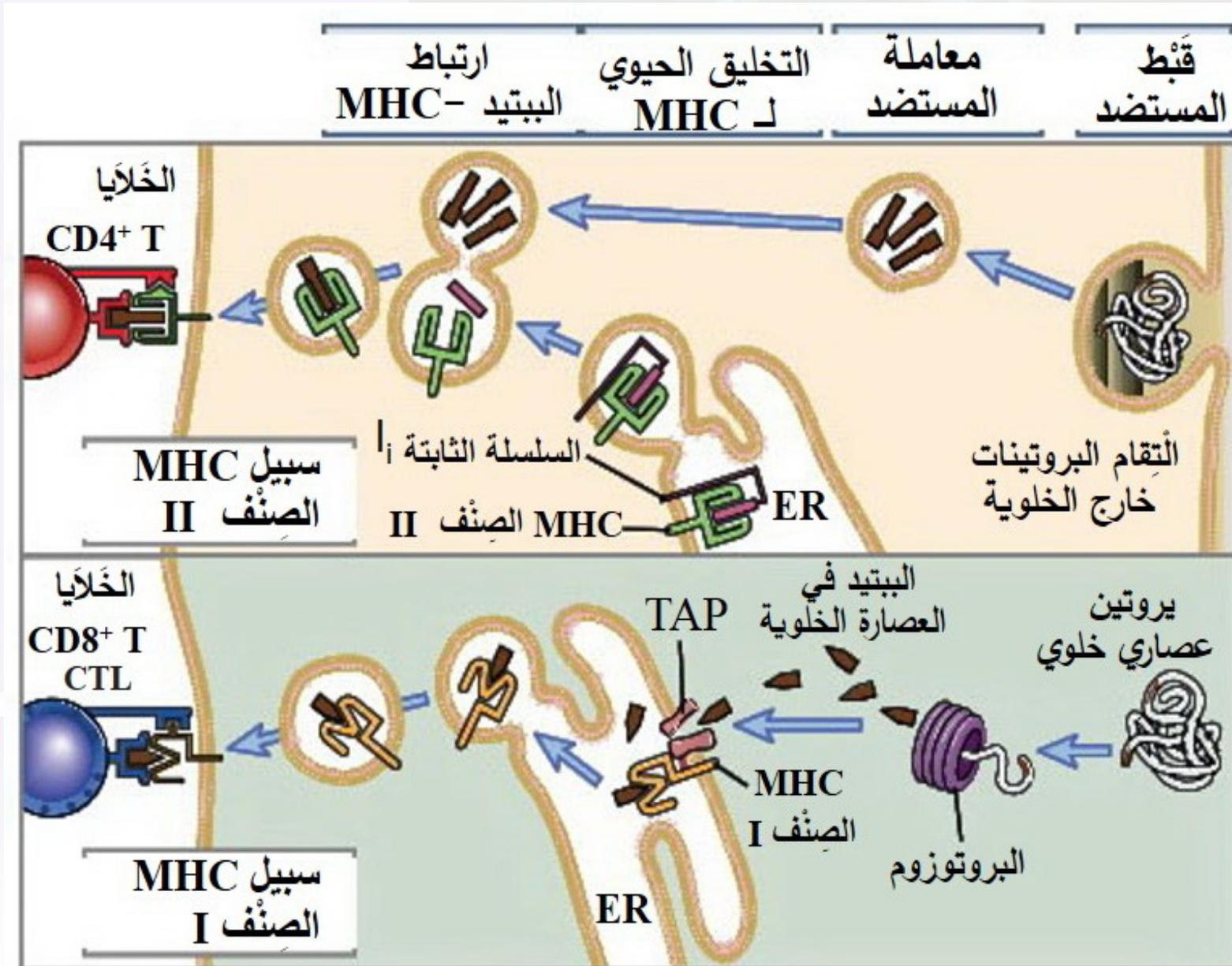
جزيئات MHC الصنف I و II تعرض الببتيدات من أحيار خلوية مختلفة

جزيئات MHC المحملة بالببتيد يُعبر عنها على سطح الخلايا من أجل تمييزها بوساطة الخلايا T

يعرض جزيء MHC ببتيد مرتبط لفترة كافية لكي يتم اكتشافه بوساطة الخلايا T



# مُعَامَلَة وَتَقْدِيم المُسْتَضِدَّات البرُوتِينِيَّة Processing and Presentation of Protein Antigens



# خصائص سُبُل مُعَامَلَة المُسْتَضِد .

سَبِيل MHC الصِّنْف I	سَبِيل MHC الصِّنْف II	الرِيزَة
سلاسل $\alpha$ و $\beta$ مُتَعَدِّدَة الأشْكَال ، والغلوبولين المِكَرُوي- $\beta_2$ ، والبِبتيد	سلاسل $\alpha$ و $\beta$ مُتَعَدِّدَة الأشْكَال، والبِبتيد	تركيب معقد البِبتيد الثابت
		
جَمِيع الخَلايا المُنَوَّاة	الخَلايا التَّعْصِيبِيَّة، الخَلايا البُلْعَمِيَّة وحيدة النُوءَة، اللِّمفاوِيَّات B، الخَلايا البِطَانِيَّة، ظَهارة التُّوتَة	الخَلايا التي تُعَبِّر عن MHC
 الخَلايا $CD8^+$ T	 الخَلايا $CD4^+$ T	الخَلايا T المُسْتَجِيبَة
بُرُوتِينات العُصَاة الخَلَوِيَّة (تُصَنَع غالِبًا في الخَلِيَّة؛ يمكن أَنْ تَدْخُل العُصَاة من الجُسيمات البُلْعَمِيَّة	بُرُوتِينات الجُسيمات الدَاخِلِيَّة الجُسيمات الحَالَّة (غالِبًا يتم إِدخالها من الوَسَط خَارِج الخَلَوِي)	مُصَدَّر المُسْتَضِدَّات البُرُوتِينِيَّة
البروتوزومات الهَيُولِيَّة /	إِنْزيمات بروتياز الجُسيمات الدَاخِلِيَّة الجُسيمات الحَالَّة (مثل الكَاتِيسِين)	الإِنْزِيمات المُسْؤُولَة عن تَشْكِيل البِبتِيدَات
الشَّبْكَة الهَيُولِيَّة البَاطِنَة	خُويَصِلَات مُنْخَصِّصَة	مكان تَحْمِيل البِبتِيد على MHC
TAP	السِّلْسِلَة الثَّابِتَة، DM	الجُزِيَّات المُسْؤُولَة عن نَقْل البِبتِيدَات وتَحْمِيلها على جُزِيَّات MHC

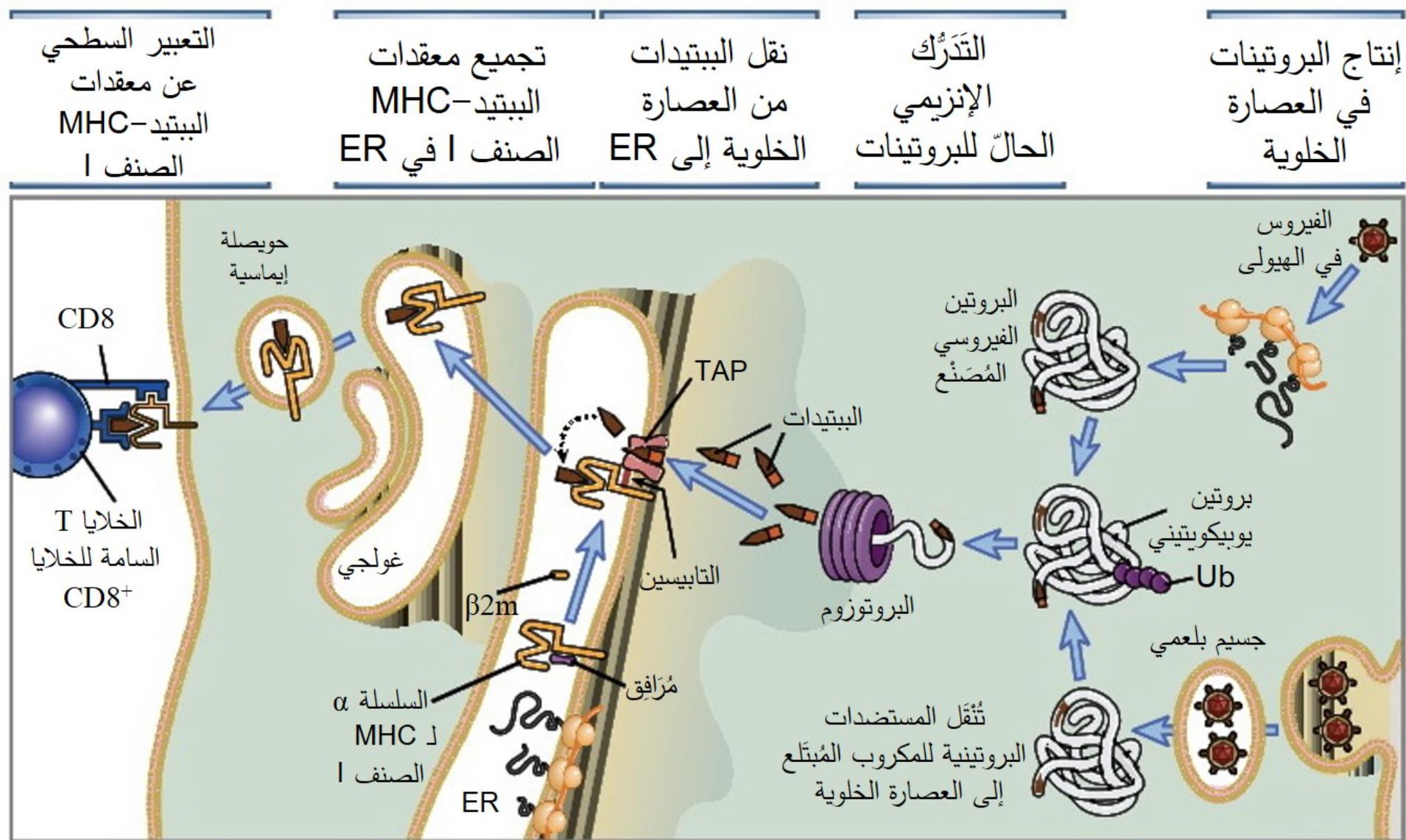
## مُعَامَلَةُ الْمُسْتَضِدَّاتِ الْمُسْتَبْطَنَةِ مِنْ أَجْلِ عَرَضِهَا بِوَسَاطَةِ جُزِيئَاتِ MHC الصِّنْفِ II

### Processing of Internalized Antigens for Display by Class II MHC Molecules



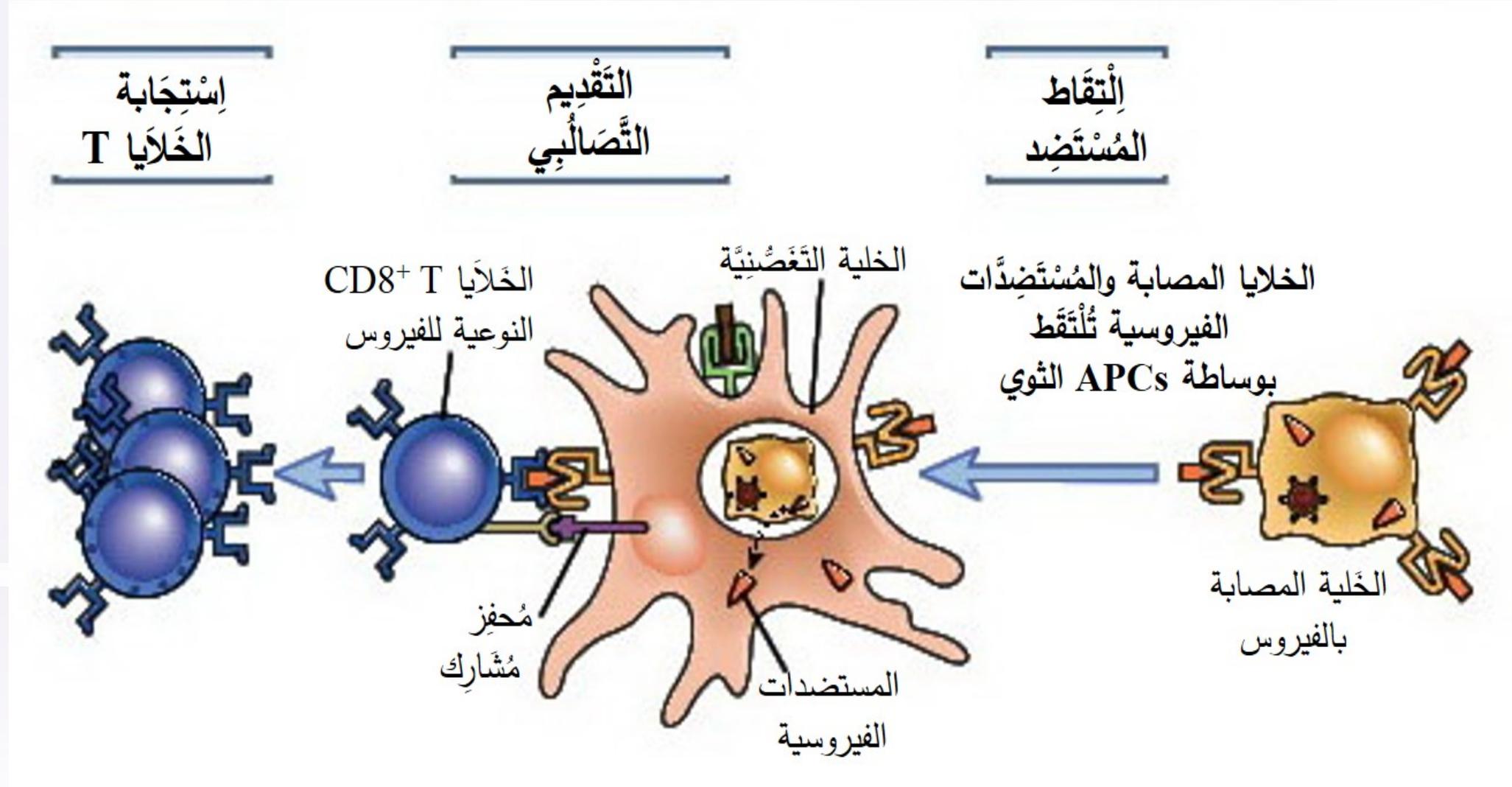
# مُعَامَلَة مُسْتَضِدَّاتِ الْعُصَارَةِ الْخَلَوِيَّةِ مِنْ أَجْلِ عَرَضِهَا بِوَسَاطَةِ جُزَيْئَاتِ MHC الصِّنْفِ I

## Processing of Cytosolic Antigens for Display by Class I Molecules



# التقديم التّصاليّ للمُستضدّات المُستَبطَنة إلى الخَليَا CD8<sup>+</sup> T

## Cross-Presentation of Internalized Antigens to CD8<sup>+</sup> T Cells



# الأهمية الفيزيولوجية لتقديم المستضدات المرتبطة بـ MHC

## Physiologic Significance of MHC-Associated Antigen Presentation

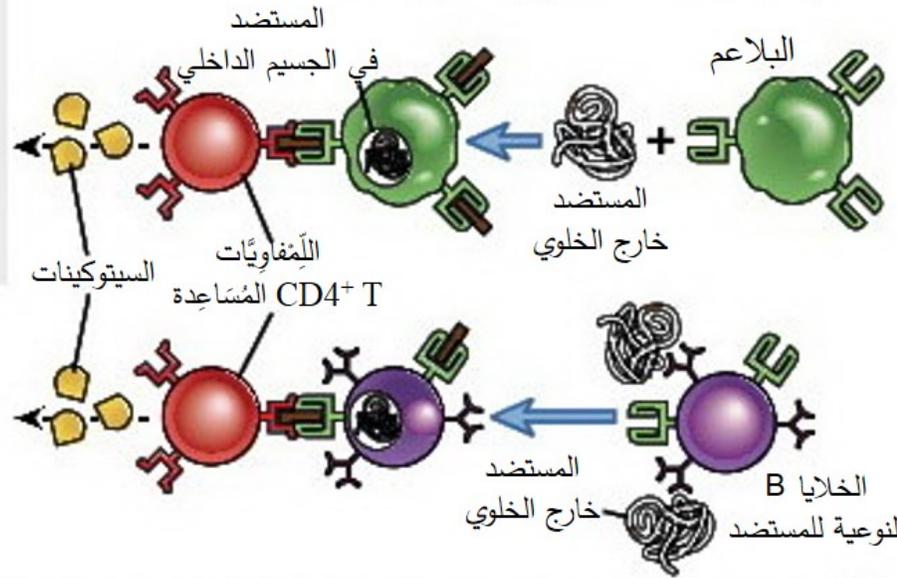
الوظائف المُستفَعلة  
للخلايا T



تقديم المُستضد

قَبْط المُستضد  
أو تصنيعه

(A) تقديم المُستضدات خارج الخلية المرتبطة  
بـ MHC الصنف II إلى الخلايا T المساعدة



(B) تقديم مُستضدات العصارة الخلية المرتبطة بـ  
MHC الصنف I إلى الخلايا T السامة للخلايا



قتل الخلايا المستهدفة  
المُعبرة عن المستضد

إنّ القيود البنيوية عند ارتباط الببتيدات بجزئيات MHC المختلفة والتي تشمل:



الطول والثمالات المثبتة.



✓ مسؤولة عن **السيادة المناعية** لبعض الببتيدات المشتقة من المستضدات البروتينية المركبة.

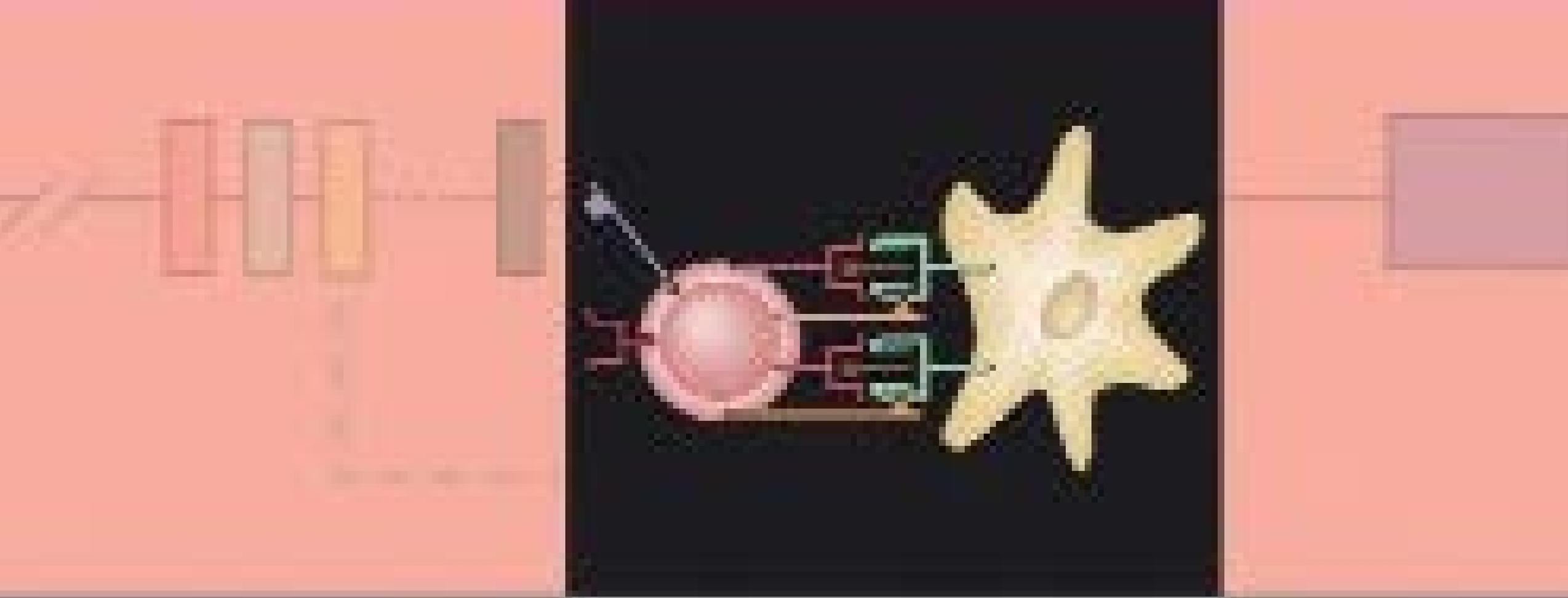
✓ وعن عدم قدرة بعض الأفراد على الاستجابة نحو مستضدات بروتينية معينة.

✓ الببتيدات التي تكون قادرة على الارتباط بجزئيات MHC في الفرد هي التي يمكن أن تقدم من أجل تمييزها بواسطة الخلايا T، وهذه الببتيدات المرتبطة بـ MHC هي الببتيدات السائدة مناعياً

**Immunodominant** في هذا المستضد.

المستضدات التي تميزها اللمفاويات البائية واللمفاويات الأخرى





# تَمْيِيزِ الْمُسْتَضِدَّاتِ فِي الْجِهَازِ الْمَنَاعِيِّ التَّلَاوُمِيِّ

بِنِيَّةِ الْمُسْتَقْبَلَاتِ الْمُسْتَضِدِّيَّةِ لِلْمُفَاوِيَّاتِ وَتَطَوُّرِ الْمَجْمُوعَاتِ الْمَنَاعِيَّةِ

## Antigen Recognition in the Adaptive Immune System

Structure of Lymphocyte Antigen Receptors and Development of  
Immune Repertoires

المحاضرة الخامسة

ثُمَّالَات تَمَاسِّ البَيْتِيدِ  
مَعَ الخَلايَا T

مُسْتَقْبِلَةُ الخَلايَا T

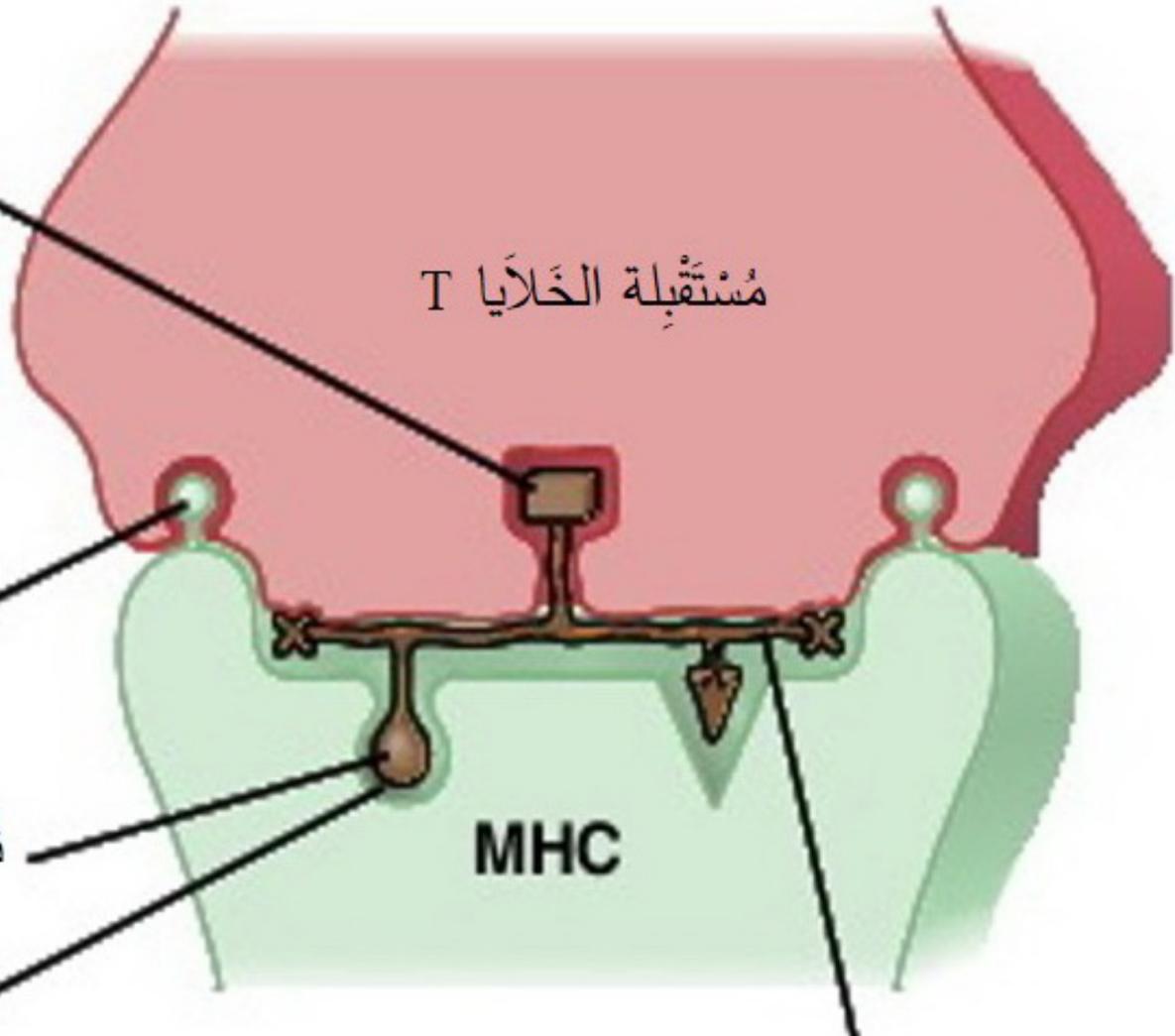
ثُمَّالَات MHC  
مُتَعَدِّدَةِ الأشْكَالِ

ثُمَّالَات البَيْتِيدِ المُنْبَتَّةِ

جَيْبِ MHC

MHC

البَيْتِيدِ



# مُقَدِّمَةٌ Introduction

➤ تُؤَدِّي مُسْتَقْبَلَاتُ الْمُسْتَضِدِّ أَدْوَرًا حَاسِمَةً فِي نَضُوحِ اللَّمْفَاوِيَّاتِ مِنْ سَلَائِفِهَا وَفِي الْاسْتِجَابَاتِ الْمَنَاعِيَّةِ التَّلَاؤُمِيَّةِ .

➤ وَمِنْ أَجْلِ بَدْءِ الْاسْتِجَابَاتِ فِي الْمَنَاعَةِ التَّلَاؤُمِيَّةِ يَجِبُ أَنْ تُمَيِّزَ اللَّمْفَاوِيَّاتِ السَّاذِجَةَ الْمُسْتَضِدَّاتِ .

➤ مِنْ أَجْلِ أَنْ تُنْجِزَ الْخَلَايَا T الْمُسْتَعْلَةَ وَالْأَضْدَادَ وَظَائِفَهَا يَجِبُ أَنْ تُمَيِّزَ الْمُسْتَضِدَّاتِ .

➤ تُعْبَرُ اللَّمْفَاوِيَّاتِ T وَ B عَنْ مُسْتَقْبَلَاتٍ مُخْتَلِفَةٍ تُمَيِّزُ الْمُسْتَضِدَّاتِ: أَضْدَادَ مُرْتَبِطَةً بِالْغِشَاءِ عَلَى الْخَلَايَا B وَمُسْتَقْبَلَاتِ

الْخَلَايَا T (TCRs) عَلَى اللَّمْفَاوِيَّاتِ T .

➤ إِنَّ الْوَضِيفَةَ الْأَسَاسِيَّةَ لِلْمُسْتَقْبَلَاتِ الْخَلَوِيَّةِ فِي الْجِهَازِ الْمَنَاعِيِّ - كَمَا فِي الْأَجْهَازَةِ الْبَيُولُوجِيَّةِ الْأُخْرَى - هِيَ كَشْفُ الْمُنْبَهَاتِ الْخَارِجِيَّةِ (الْمُسْتَضِدَّاتِ) بِالنِّسْبَةِ لِلْمُسْتَقْبَلَاتِ الْمُسْتَضِدِّيَّةِ فِي الْجِهَازِ الْمَنَاعِيِّ (التَّلَاؤُمِيِّ) وَإِطْلَاقِ اسْتِجَابَاتِ الْخَلَايَا الَّتِي تُعْبَرُ عَنْ تِلْكَ الْمُسْتَقْبَلَاتِ .

# مُقَدِّمَة Introduction

- من أجل تمييز تشكيلة كبيرة من المُستَضِدَّات المُخْتَلِفة فإنَّ المُسْتَقْبَلَات المُسْتَضِدِّيَّة على اللِّمْفَاوِيَّات يجب أن تكون قادرة على رِبْط والتمييز بين تَرَائِب كيميائيَّة كثيرة وذات قرابة وثيقة غالبًا .
- تكون المُسْتَقْبَلَات المُسْتَضِدِّيَّة مُوزَعَة بِشكْل نَسِيبِي، وهذا يعني بأنَّ كل نَسِيلَة لِمْفَاوِيَّة تكون نَوْعِيَّة لِمُسْتَضِد مُميِّز وتمتلك مُسْتَقْبَلَة وَحِيدَة ومُخْتَلِفة عن جميع مُسْتَقْبَلَات النَّسَائِل الأُخْرَى .
- يكون العدد الكلي من النَّسَائِل اللِّمْفَاوِيَّة كبير جدًا، وتُشكِّل هذه المَجْمُوعَات بِأَسْرَهَا الذَّخِيرَة Repertoire المَنَاعِيَّة .
- مع أنَّ كل نَسِيلَة من اللِّمْفَاوِيَّات B أو اللِّمْفَاوِيَّات T تُميِّز مُسْتَضِد مُخْتَلِف فإنَّ المُسْتَقْبَلَات المُسْتَضِدِّيَّة تُنْقَل إِشَارَات كيميائيَّة حيوية تكون بِشكْل أُسَاسِيٍّ نَفْسَهَا فِي جميع اللِّمْفَاوِيَّات وغير مُرْتَبِطَة بالنَّوْعِيَّة .

هذه السِمة بشأن تمييز اللِّمفاوِيَّاتِ والمُسْتَقْبَلاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ تُثير التساؤلات التالية: 

1. كيف تُميِّز المُسْتَقْبَلاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ لِلْمُفَاوِيَّاتِ المُسْتَضِدَّاتِ المُتَّوَعَة جِدًا وَتُنْقِلُ إِشَارَاتِ التَّنْشِيطِ إِلَى الخَلَايَا؟

2. ماهي الفروقات في خَاصِيَّةِ التَّمْيِيزِ فِي المُسْتَقْبَلاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ بَيْنَ اللِّمفاوِيَّاتِ B أَوِ اللِّمفاوِيَّاتِ T؟

3. كيف يَتَشَكَّلُ هَذَا التَّنَوُّعُ الكَبِيرُ لِتَرَكَيبِ المُسْتَقْبَلاتِ فِي مَجْمُوعَاتِ اللِّمفاوِيَّاتِ؟

في هذا المحاضرة سوف نركز على:



وصف بنية المُستقبَلات المُستضِدَّة للمُفاوِيَّات  $B$  و  $T$  وكيف تُميِّز هذه المُستقبَلات المُستضِدَّات.



مناقشة تنوع المُستقبَلات المُستضِدَّة الذي يتشكّل أثناء عمليّة تطوُّر اللِّمفاوِيَّات، وبالتالي كيف تنشأ مجموعات اللِّمفاوِيَّات الناصِجَة.



# المُسْتَقْبِلَاتُ الْمُسْتَضِدِّيَّةُ لِلْمُفَاوِيَّاتِ Antigen Receptors of Lymphocytes

➤ تتألف جزيئات المُسْتَقْبِلَاتِ الْمُسْتَضِدِّيَّةِ مِنْ مِنتَقَةِ مَسْؤُولَةٍ عَنِ **تَمْيِيزِ الْمُسْتَضِدِّ** تُسَمَّى «**الْمَنَاطِقُ الْمَتَغَيِّرَةُ**» Variable V

regions وأجزاء مَحْفُوظَةٌ هِيَ «**الْمَنَاطِقُ الثَّابِتَةُ**» Constant (C) regions

➤ ضَمْنَ كُلِّ مِنتَقَةِ V تَتَرَكِّزُ مَعْظَمُ تَغْيِيرَاتِ السِّلْسِلَةِ ضَمْنَ امْتِدَادَاتٍ قَصِيرَةٍ تُسَمَّى مَنَاطِقُ فَرُطِ التَّغْيِيرِ أَوْ مَنَاطِقُ التَّحْدِيدِ

التَّمْيِيزِيَّةُ Complementarity--Determining Regions (CDRs)

➤ تَكُونُ سَلَاسِلُ الْمُسْتَقْبِلَاتِ الْمُسْتَضِدِّيَّةِ مُتَرَاغِقَةً بِرُوتِينَاتٍ غِشَائِيَّةٍ ثَابِتَةٍ تَعْمَلُ عَلَى **إِصْطِلَاقِ الْإِشَارَاتِ** دَاخِلِ الْخَلْوِيَّةِ الَّتِي تَطْلُقُ عِنْدَ تَمْيِيزِ الْمُسْتَضِدِّ .

# المُسْتَقْبِلَاتُ الْمُسْتَضِدِّيَّةُ لِلْمُفَاوِيَّاتِ Antigen Receptors of Lymphocytes

□ تسمى المجموعة التي تضم المُسْتَقْبِلَاتِ الْمُسْتَضِدِّيَّةِ عَلَى الْغِشَاءِ الْبِلَازْمِي وَالْجُزِيَّاتِ الْإِشْعَارِيَّةِ :

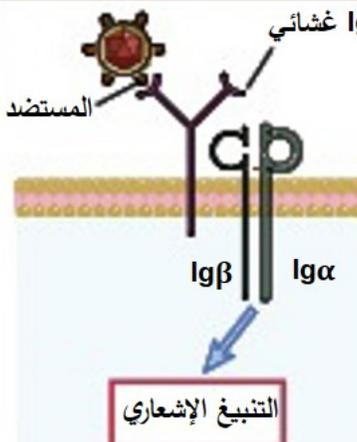
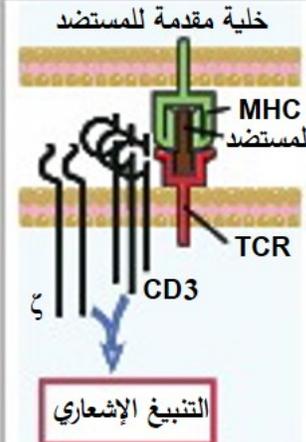
✓ فِي الْمُفَاوِيَّاتِ B مُعَقَّدُ مُسْتَقْبِلَاتِ الْخَلَايَا **B Cell Receptor (BCR) complex**

✓ فِي الْمُفَاوِيَّاتِ T تسمى "مُعَقَّدُ مُسْتَقْبِلَاتِ الْخَلَايَا" **T Cell Receptor (TCR) complex**

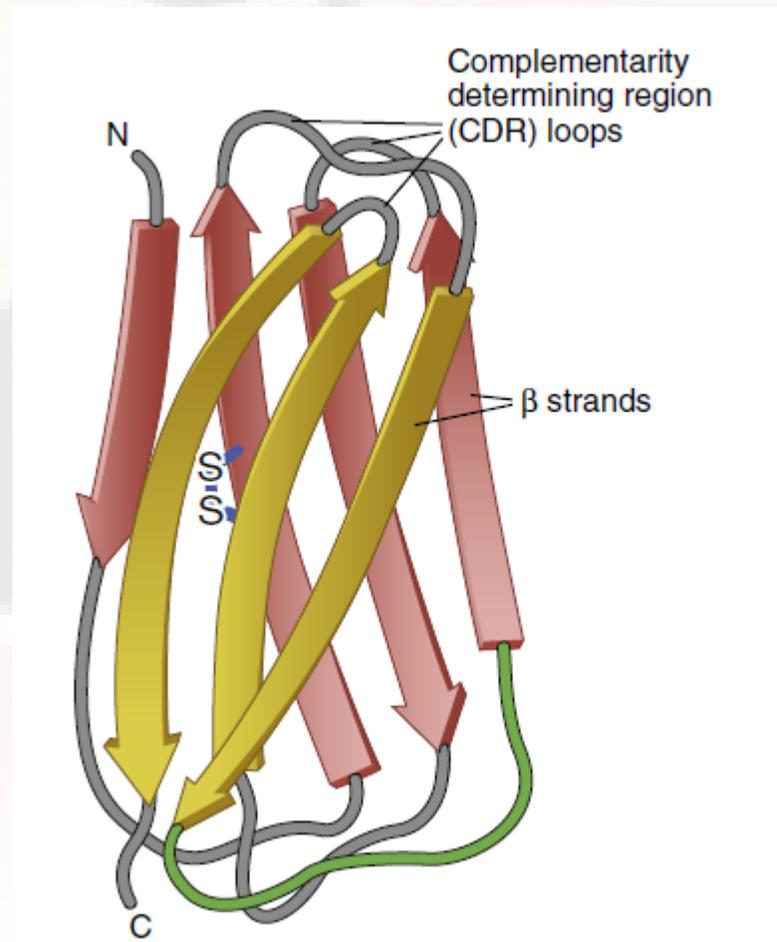
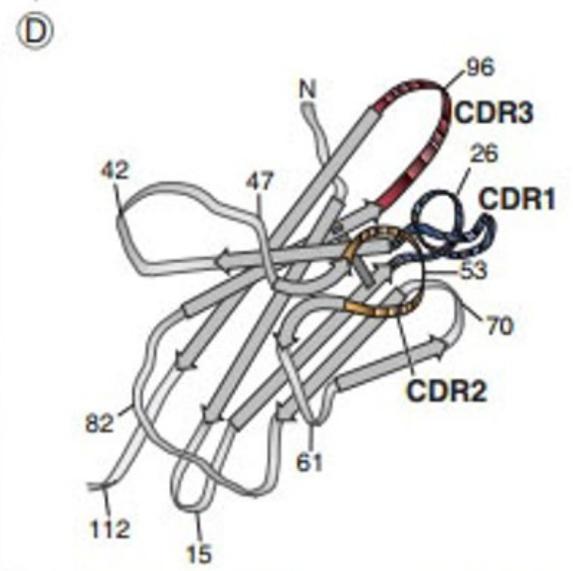
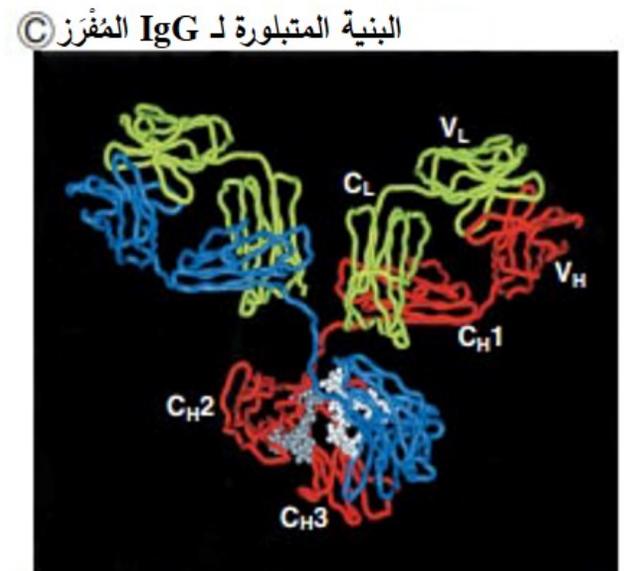
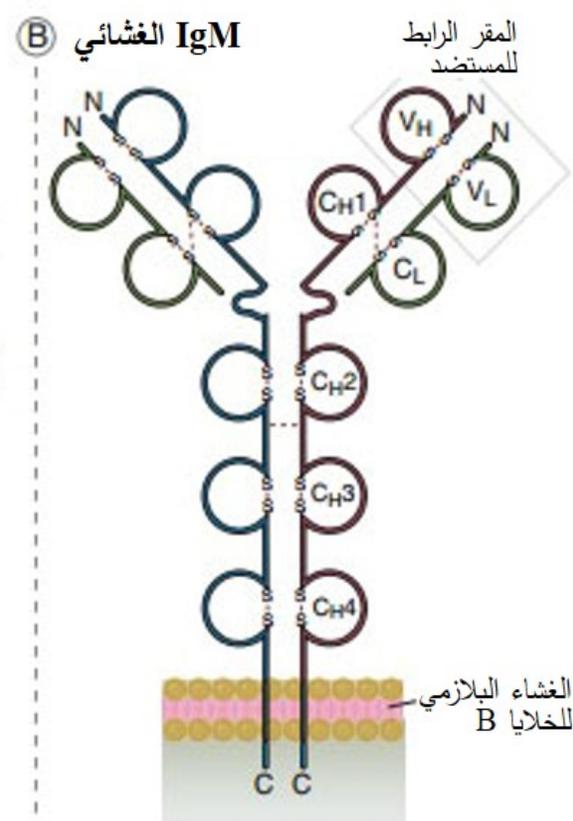
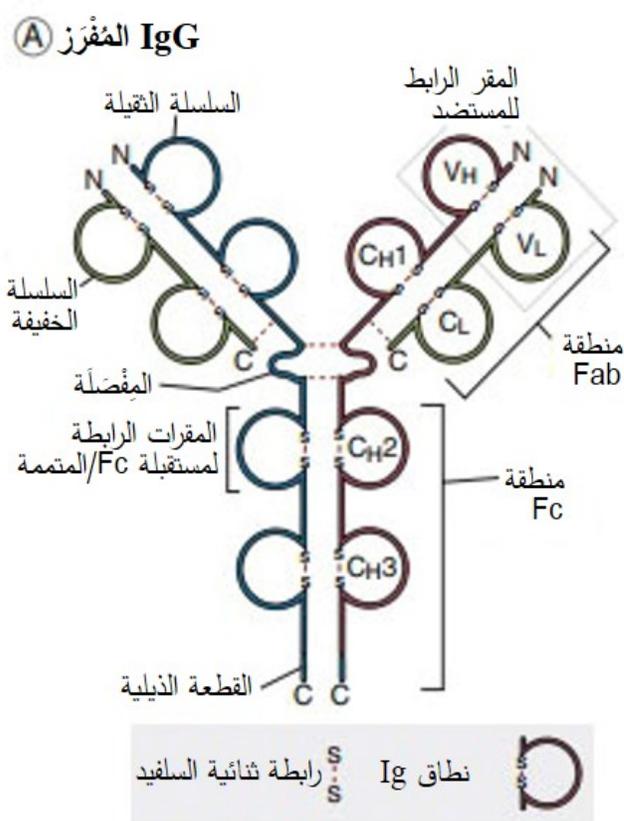
□ تَوْجِدُ الْأَضْدَادِ بِشَكْلَيْنِ - كَمُسْتَقْبِلَاتِ مُسْتَضِدِّيَّةٍ مُرْتَبِطَةٍ بِالْغِشَاءِ أَوْ كَبُرُوتِينَاتِ مُفْرَزَةٍ - لَكِنَّ تَوْجِدَ TCRs تَوْجِدَ فَقَطْ كَمُسْتَقْبِلَاتِ غِشَائِيَّةٍ لَدَى الْخَلَايَا T.

# المُستَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ لِلْمُفَاوِيَّاتِ

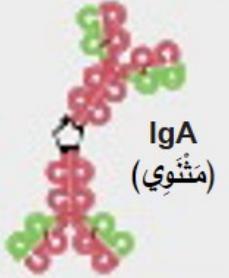
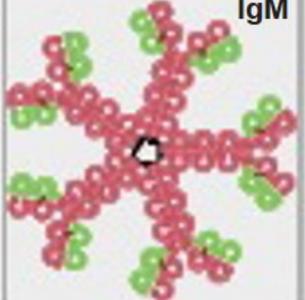
## Antigen Receptors of Lymphocytes

السِّمَّةُ أو الوظيفية	الضِّدَّ (الغلوبلين المناعي)	مستقبلة الخلايا T (TCR)
	 <p>التنبيغ الإشعاعي</p>	 <p>التنبيغ الإشعاعي</p>
	 <p>الأضداد المُفْرَزَة</p> <p>الوظائف المستقلة؛ تثبيت المتممة، والارتباط بالخلايا البلعمية</p>	
أشكال المستضدات التي يتم تمييزها	الجُزِيَّات الكَبْرُوِيَّة (البُرُوتِيَّات، عَدِيَّات السُّكَّارِيْد، الشُّحُوم، الحُمُوض النَّوَوِيَّة) مواد كيميائية صغيرة	الببتيدات المعروضة بواسطة جزيئات MHC على APCs
التنوع	حواتم متكيفة وحواتم خَطِيَّة	حواتم خَطِيَّة
تميز المستضد متواسط بـ :	تمتلك كل نسيلة نوعية فريدة؛ من المختل من النسبة < 10 <sup>9</sup> نوعية مميزة	تمتلك كل نسيلة نوعية فريدة؛ من المختل بالنسبة < 10 <sup>11</sup> نوعية مميزة
تمييز المستضد متواسط بـ :	المناطق (V) المتغيرة من السلاسل الثقيلة والخفيفة لـ Ig الغشائي	المناطق (V) المتغيرة من السلاسل $\alpha$ و $\beta$
الوظائف الإشعاعية متواسط بـ :	البروتينات (Ig $\beta$ و Ig $\alpha$ ) المرافقة لـ Ig الغشائي	البروتينات (CD3 و $\zeta$ ) المرافقة لـ TCR
الوظائف المستقلة متواسط بـ :	المناطق (C) من Ig المُفْرَز	لا تُنْجِز TCR أي وظائف مستقلة

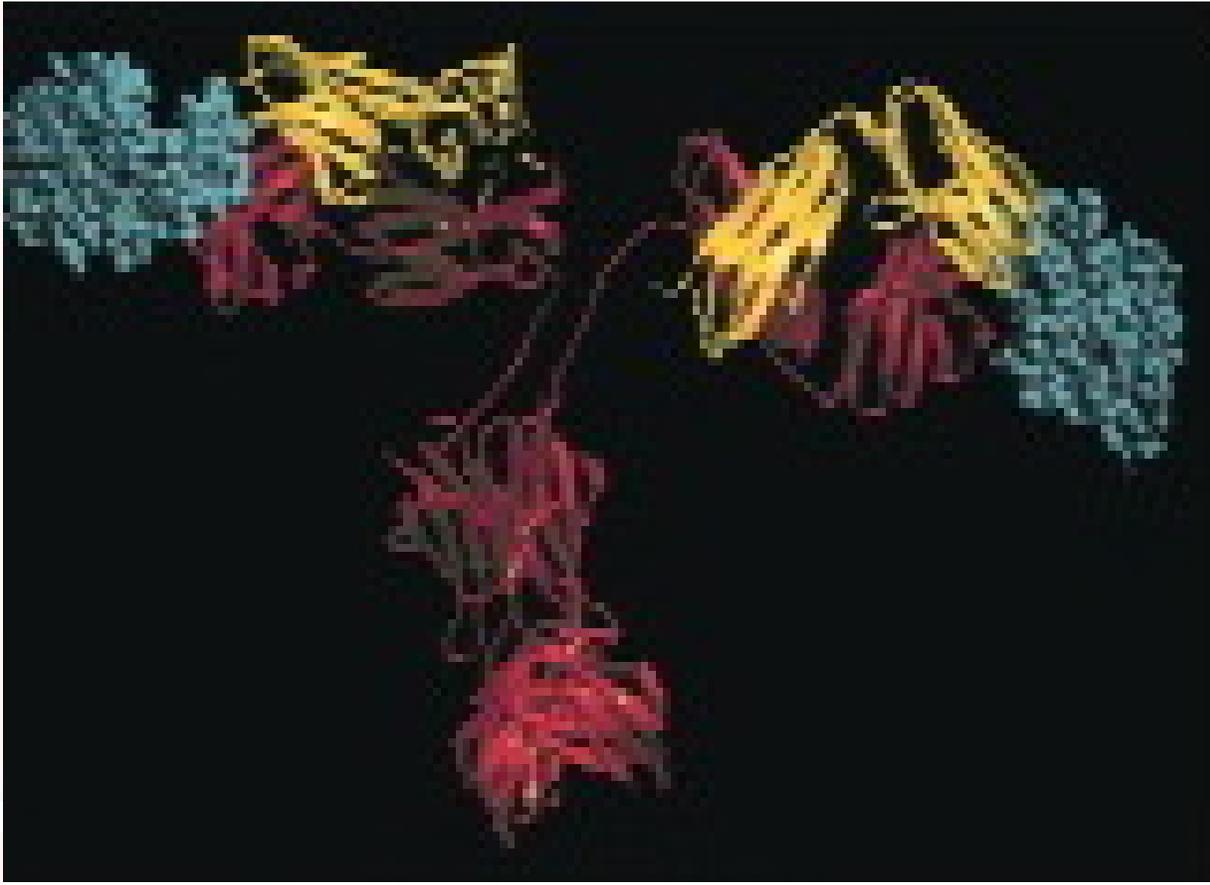
# الأضداد Antibodies



**FIGURE 5-2** Structure of an Ig domain. Each domain is composed

الوظائف	الشكل المُفَرَّز	نصف العمر الحيوي بالبلازما (بالأيام)	التركيز بالبلازما (مغ/مل)	السلسلة H	تحت الأنمَاط	النمط الإِسْوي للضِدَّة
المناعة في المُخاطِيَّة	مُؤخود، مثنوي  IgA (مثنوي)	6	3.5	$\alpha$ (1 أو 2)	IgA 1,2	IgA
مستقبلات مستضدية في الخلايا B الساذجة	لا يوجد		أثري	$\delta$	لا يوجد	IgD
تنشيط الخلايا البدينة (فرط التحسس العاجل)	مُؤخود  IgE	2	0.05	$\epsilon$	لا يوجد	IgE
الحماية من الديدان الطفيلية						
الطهاية، وتثبيت المتممة، وسمية الخلايا المتواسطة بالخلايا والمعتمدة على الأضداد، والمناعة عند المواليد، والتثبيط الارتجاعي للخلايا B	مُؤخود  IgG	23	13.5	$\gamma$ (1 أو 2 أو 3 أو 4)	IgG1-4	IgG
مستقبلات مستضدية في الخلايا B الساذجة، وتنشيط المتممة	مُخَمَّوس  IgM	23	1.5	$\mu$	لا يوجد	IgM

# الأضداد Antibodies



➤ إنَّ الأضدادَ قادرة على رِبْطِ تشكيلة واسعة من المُستضدَّات بما فيها الجُزيئات الكبرويَّة والمواد الكيميائيَّة الصغيرة. وسبب هذا بأنَّ عُرَى CRD في جُزيئات الضدِّ الرابطة للمُستضد يمكن أن تُجتمع مع بعضها إما لتُشكِّل فُلوح قادرة على التكيِّف الجُزيئات الصغيرة، أو لتُشكِّل سُطوح منبسطة قادرة على التكيِّف مع الجُزيئات الضخمة المتعدِّدة بما فيها أجزاء البروتينات.

➤ تسمى أجزاء المُستضدَّات التي يتم تمييزها بوساطة الأضداد بـ

"المُحوِّات" Epitopes أو "المحددات" Determinants

# الأضداد Antibodies

➤ إنَّ القوةَ التي تَربطُ سطحَ واحدٍ رابطةً للمُستضدِّ في جزيءِ الضدِّ بجائمةٍ مُستضدِّيةٍ واحدةٍ تسمى "ألفة" **Affinity** التفاعل.

➤ يتم التعبير غالبًا عن الألفة بـ "ثابت التفارق" **Dissociation Constant (Kd)** وهو التركيز المولي للمستضد اللازم لشغل نصف جزيئات الضد المتوفر في المحلول؛ أي أن  $K_d$  منخفض يعني ألفة مرتفعة.

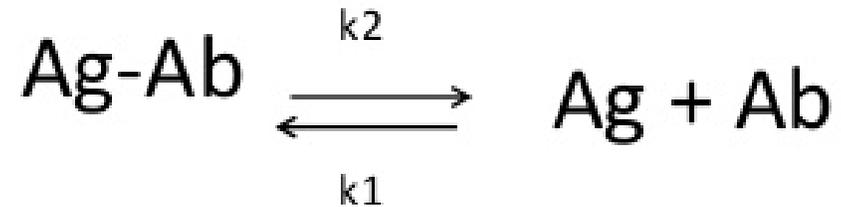
➤ معظم الأضداد التي تُنتج في الاستجابة المناعية الأولية تمتلك  $K_d$  يتراوح بين  $10^{-6}$  إلى  $10^{-9}$  /M، ولكن مع التحفيز المتكرر (أي في الاستجابة المناعية الثانوية) تزداد الألفة عندها يتراوح  $K_d$  بين  $10^{-8}$  إلى  $10^{-11}$  /M وهذا الازدياد في القوة الرابطة للمستضد يسمى "نضج الألفة".

## Affinity Maturation

➤ كل جزيء ضد يمكن أن يربط من 2 إلى 10 حواتم من المستضد الواحد أو حواتم اثنان أو أكثر من المستضدات المتجاورة، والقوة الإجمالية للربط أكبر بكثير من ألفة رابطة ضد - مستضد مفردة وتسمى بـ "رغابة" **Avidity** أو شراهة التفاعل.

➤ الأضداد المنتجة ضد مستضد واحد يمكن أن تربط مستضدات أخرى مشابهة له بنيويًا، ويسمى هذا الربط للحواتم المتشابهة "التفاعل المتصالب".

Sometimes binding strength is represented by  $K_d$   
(dissociation equilibrium constant) =  $1/K_a$



$$K_d = \frac{[\text{Ab}][\text{Ag}]}{[\text{Ab-Ag}]}$$

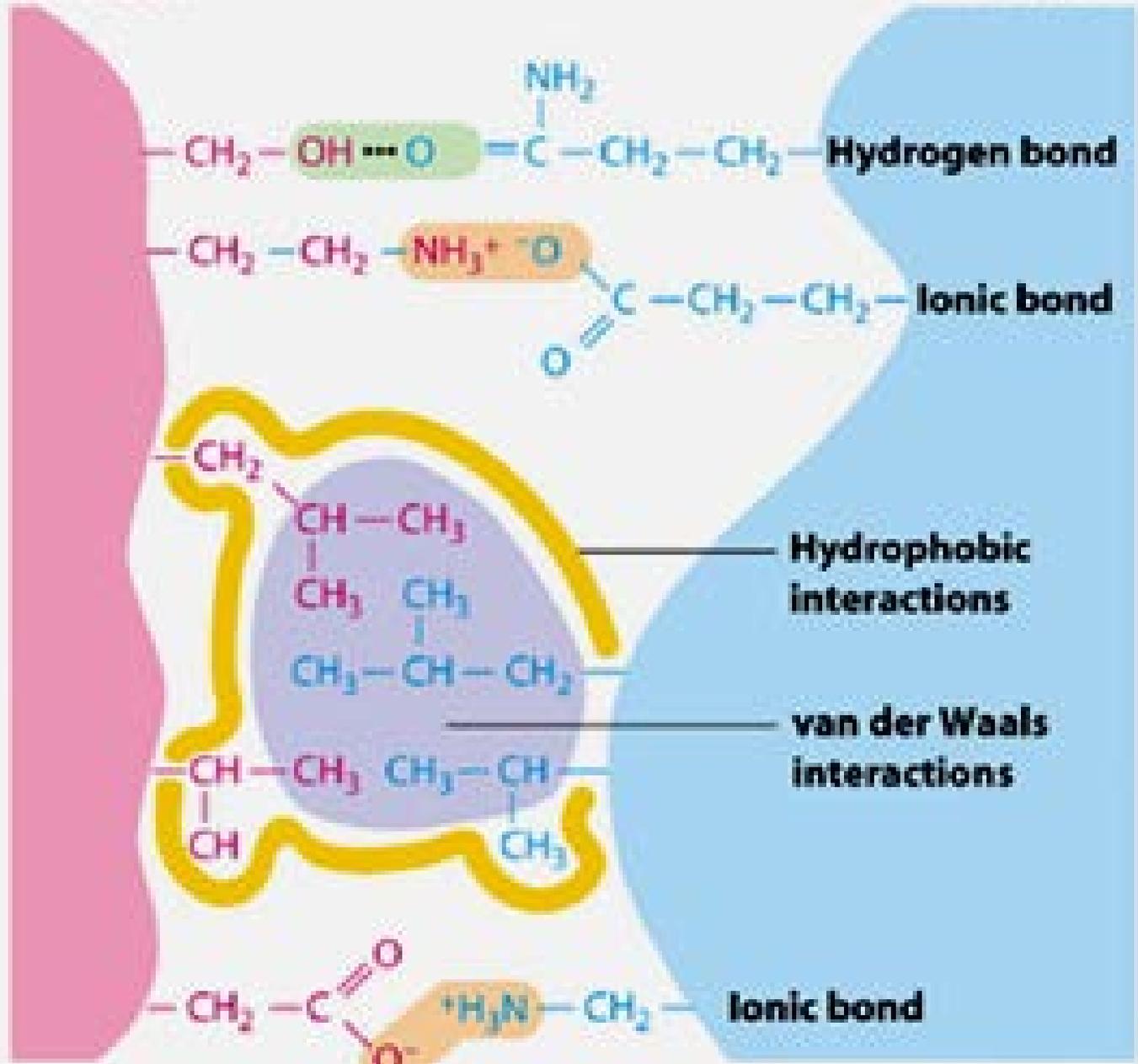
$K_d$  (dissociation equilibrium constant) =  $1/K_a$   
(units are moles/liter)

The ligand concentration at which 1/2 of the antibody  
is binding ligand at equilibrium, is close to the  $K_d$

Stronger binding corresponds to lower  $K_d$

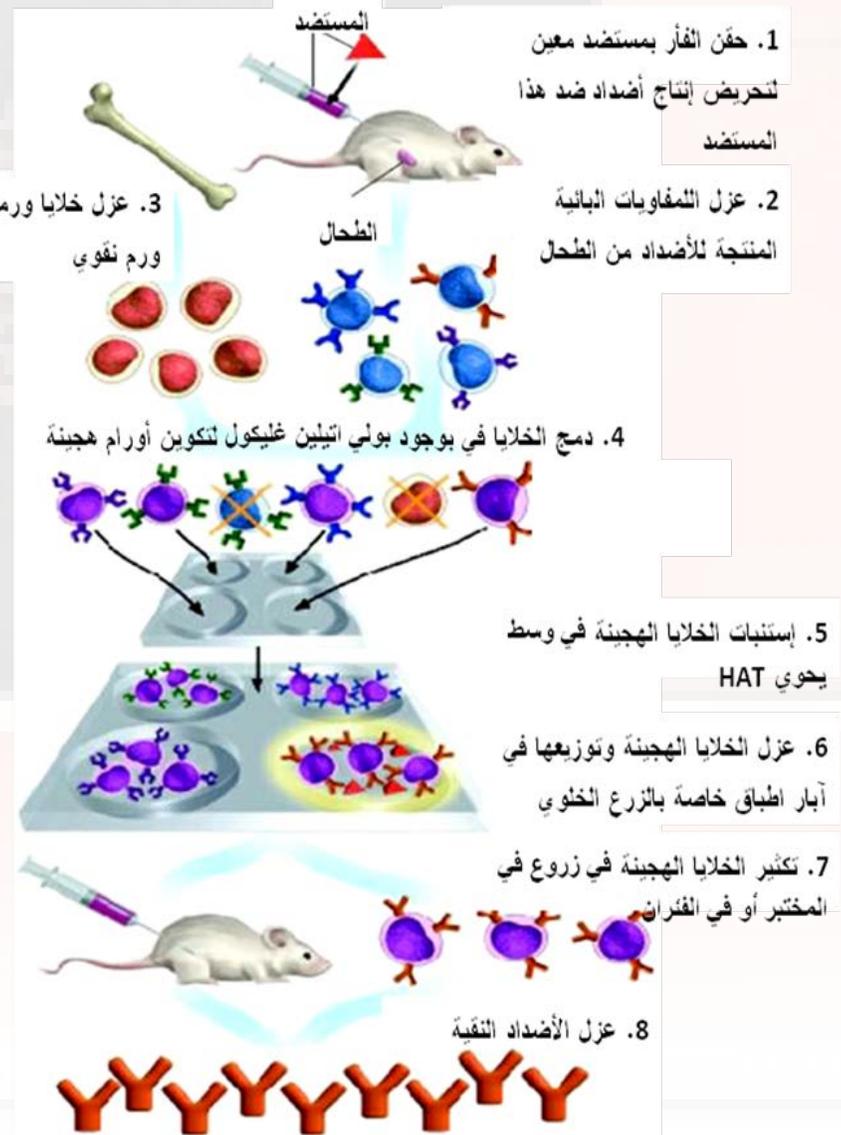
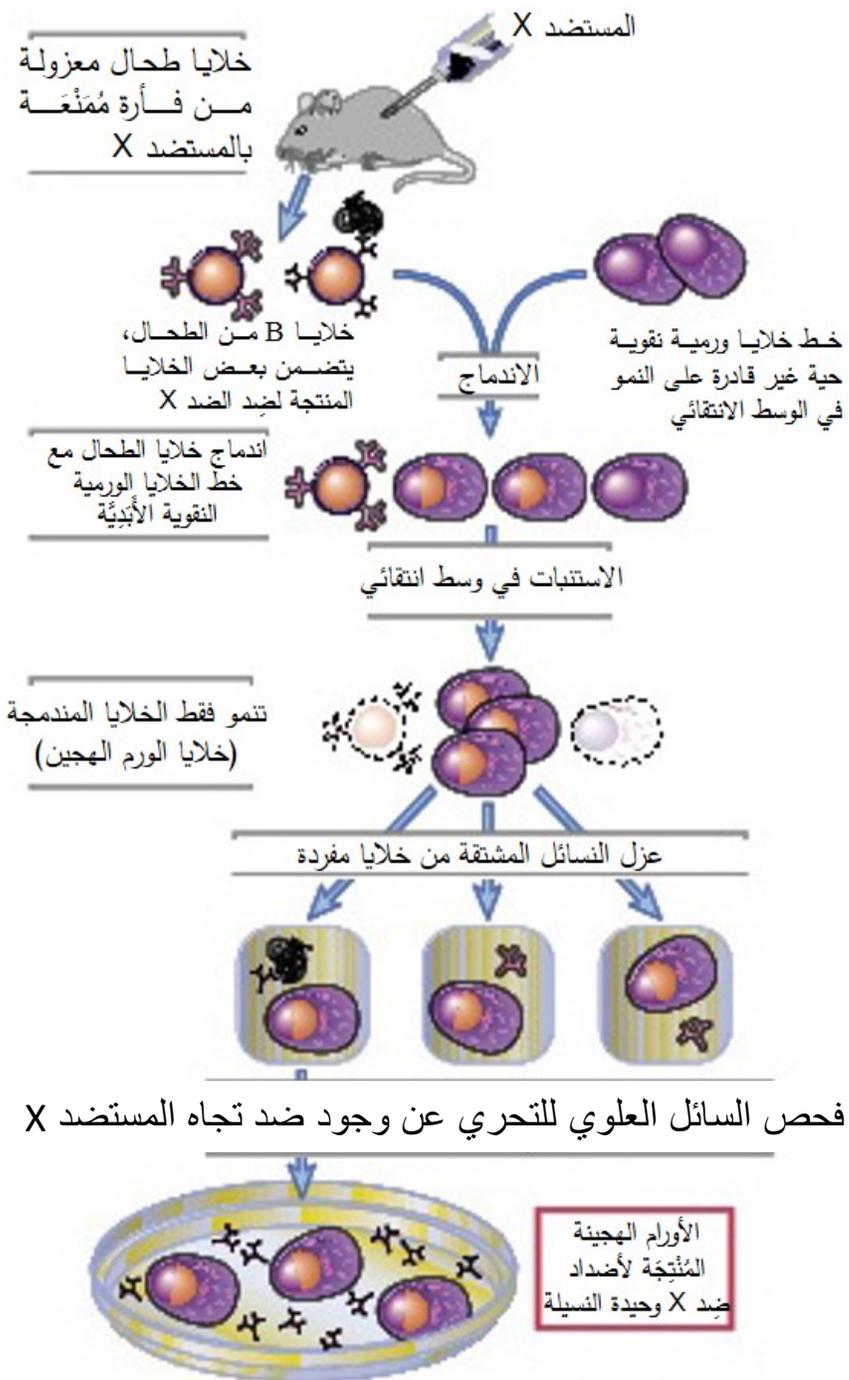
ANTIGEN

ANTIBODY

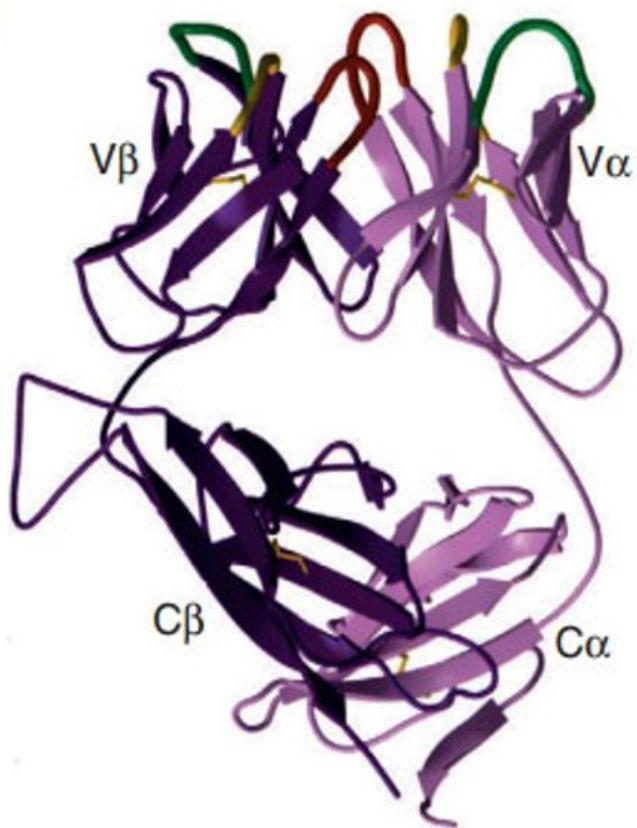
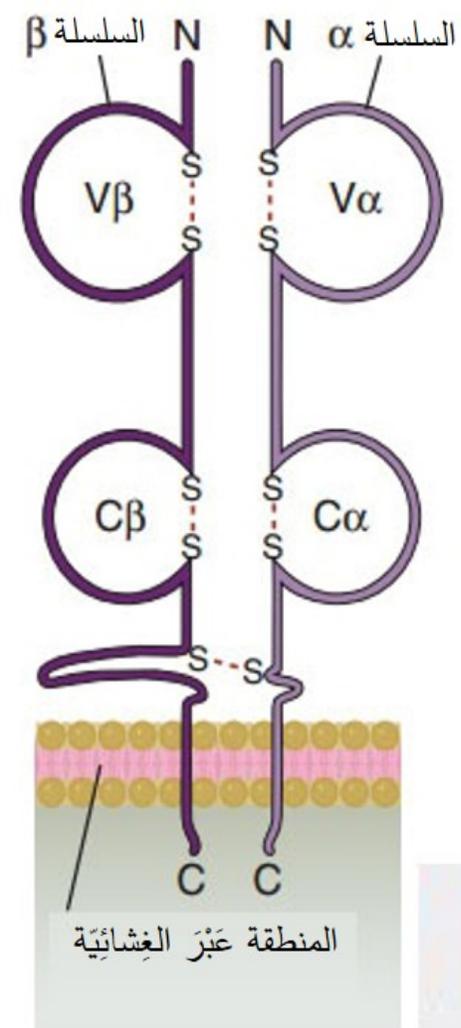


# الأضداد وَحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies

نسيلة واحدة من الخلايا B تنتج ضدّ ذو نوعيّة واحدة فقط.

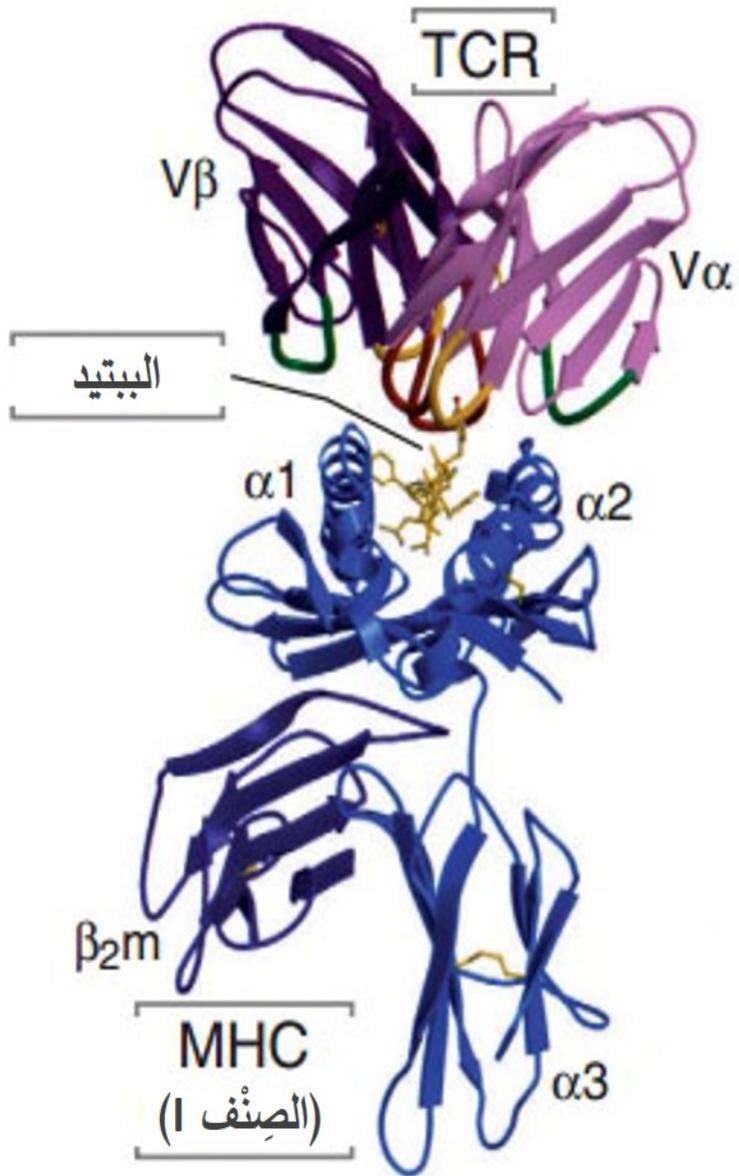


# مُسْتَقْبَلَاتِ الخَلايَا T لِلمُسْتَضِدَّاتِ T Cell Receptors for Antigens



إِنَّ **TCR** الَّتِي تُمَيِّزُ المُسْتَضِدَّاتِ البَيْتِيَّةِ  
المَعْرُوضَةَ بِوَساطَةِ جُزِيَّاتِ **MHC** تَكُونُ مَثْبُوتَةً  
مُتَغَايِرَةً مُرْتَبِطَةً بِالغِشَاءِ وَتَتَرَكَّبُ مِنْ سِلْسِلَةِ  $\alpha$   
وَسِلْسِلَةِ  $\beta$ ، وَكُلُّ سِلْسِلَةٍ تَحْتَوِي عَلَى مِنتَقَةِ  
مُتَغَيِّرَةٍ (**V**) وَاحِدَةٍ وَمِنتَقَةِ ثَابِتَةٍ (**C**) وَاحِدَةٍ.

# مُسْتَقْبَلَاتُ الخَلايَا T لِلمُسْتَضِدَّاتِ T Cell Receptors for Antigens



تُشَارِكُ كِلَا مِنَ السَّلْسَلَتَيْنِ  $\alpha$  وَ  $\beta$  مِنَ TCR فِي التَّمْيِيزِ النُّوعِيِّ لِجُزْئَاتِ MHC وَالْبَبْتِيدَاتِ المُرْتَبِطَةِ بِهَا .

كُلُّ TCR تُمَيِّزُ مِنْ 1 إِلَى 3 ثَمَالَاتٍ مِنَ البَبْتِيدِ المُرْتَبِطِ بِـ MHC .  
أَيُّ أَنَّ البَبْتِيدَاتِ وَالْحَوَاتِمَ **السَّائِدَةَ مَنَاعِيًّا** هِيَ الَّتِي يَتَم تَمْيِيزُهَا فِعْلِيًّا مِنْ قَبْلِ الجِهَازِ المَنَاعِيِّ .

# مُسْتَقْبَلَاتُ الخَلَايَا T لِلْمُسْتَضِدَّاتِ T Cell Receptors for Antigens

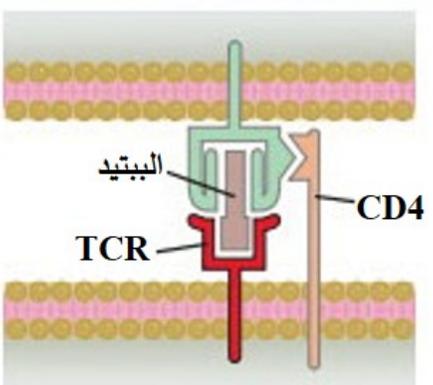
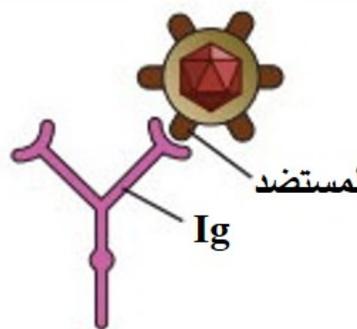
❁ حوالي 5-10% من الخَلَايَا T في الجسم تُعْبَرُ عن مُسْتَقْبَلَاتِ تُرَكَّبِ من سَلَّاسِلِ غَامَّأ (γ) وِدَلْتَا (δ)، وتكون تلك المُسْتَقْبَلَاتِ مُشَابِهَةً بِنْيَوِيًّا مع αβ TCR لكنها تملك نَوْعِيَّةً مُخْتَلِفَةً جَدًّا .

❁ أما γδ TCR يمكن أن تُمَيِّزَ تَشَكِيلَةَ من المُسْتَضِدَّاتِ البروتينية وغير البروتينية، والتي تكون عادةً غير مَعْرُوضَةٍ بوساطة جُزِيَّاتِ MHC التقليدية، وتكون الخَلَايَا T التي تُعْبَرُ عن γδ TCR غَزِيرَةً في الظِهَارَاتِ .

❁ تُمَيِّزُ TCR المُسْتَضِدَّاتِ، لكنها غير قادرة على نقل الإشارات إلى الخَلَايَا T نفسها ويرتبط بـ TCR مُعَقَّدٍ من البروتينات يسمى بروتينات CD3 والتي تُشكِّلُ مُعَقَّدَ TCR الإشارات التي تنطلق عندما تُمَيِّزُ TCR المُسْتَضِدَّ .

■ ترتبط الأضداد أنماط مختلفة من التراكيب الكيميائية وغالبًا بالفة قوية، وهذا يُفسر لماذا تستطيع الأضداد ربط ومعادلة الكثير من المِكرُوبات والذيفانات المختلفة التي يمكن أن توجد في الدورة الدموية بتراكيز منخفضة.

■ تُميز TCR فقط مُعقدات MHC- الببتيد وترتبط بها بالفة ضعيفة نسبيًا وهذا يُوضِّح لماذا يجب أن يُقوى ارتباط الخلايا T بـ APCs بوساطة جزيئات التصاق سطحية خلوية إضافية

السمة	الجزء الرابط للمستضد
	<p>مستقبلات الخلايا T (TCR)</p> 
	<p>الغلوبولين المناعي (Ig)</p> 
رباط المستضد	يتكون من ثلاث CDRs في $V_H$ ثلاث CDRs في $V_L$
التغيرات في المناطق الثابتة	تغيير صنف السلسلة الثقيلة تغير Ig من غشائي إلى مفرز
الألفة لربط المستضد	$10^{-7}$ K <sub>d</sub> إلى $10^{-11}$ M؛ يزداد معدل انجذاب Igs أثناء الاستجابة المناعية
الجزئيات الإشعاعية المرافقة	CD3 و $\zeta$
	Ig $\beta$ و Ig $\alpha$

# تَطَوُّرِ الْمَجْمُوعَاتِ الْمَنَاعِيَّةِ Development of Immune Repertoires

يوجد نَسَائِلُ كَثِيرَةٌ مِنَ الْمُنْفَاوِيَّاتِ ذَاتِ نَوْعِيَّةٍ مُتَمَيِّزَةٍ - رُبَّمَا أَكْثَرَ مِنْ  $10^9$  - وَهَذِهِ النِّسَائِلُ تُنْشَأُ قَبْلَ مَوَاجِهَةِ الْمُسْتَضِدِّ .

لَا يُوْجَدُ جِينَاتٌ كَافِيَةٌ فِي مَجْمَعِ الْبَشَرِ مِنْ أَجْلِ تَرْمِيزِ كُلِّ مُسْتَقْبَلَةٍ مُحْتَمَلَةٍ بِجِنِّ مَخْتَلَفٍ .

طَوَّرَ الْجِهَازُ الْمَنَاعِيَّ الْيَّاتِ مِنْ أَجْلِ إِتْيَاجِ مُسْتَقْبَلَاتٍ مُسْتَضِدِّيَّةٍ مُتَنَوِّعَةٍ جَدًّا مِنْ أَعْدَادٍ مَحْدُودَةٍ مِنَ الْجِينَاتِ

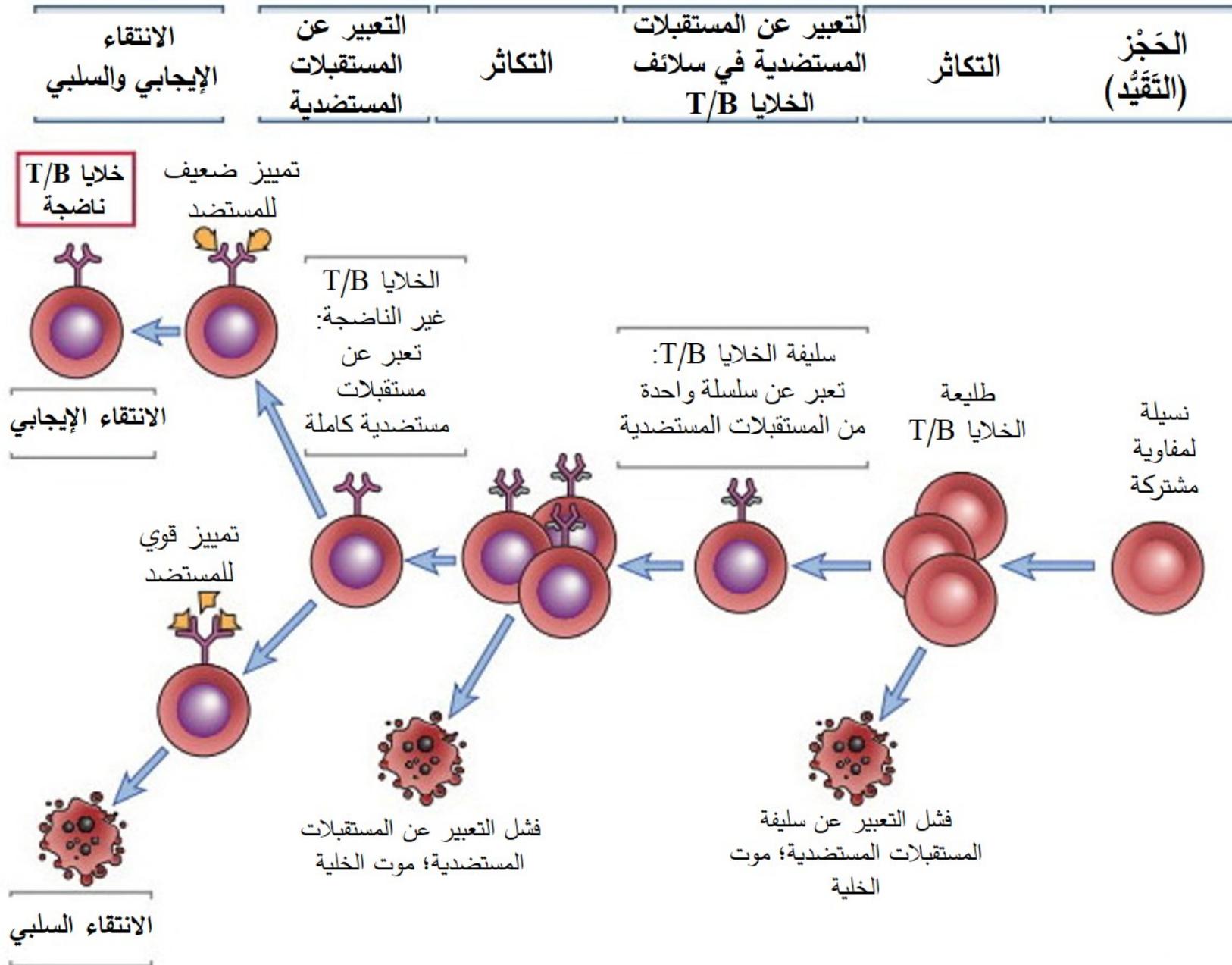
الْوَرِاثِيَّةِ، وَإِتْيَاجِ الْمُسْتَقْبَلَاتِ الْمَتَنَوِّعَةِ مُرْتَبِطٌ بِشَكْلِ وَثِيقٍ بِعَمَلِيَّةِ نَضُوجِ الْمُنْفَاوِيَّاتِ B وَ T .

# تَطَوُّر اللِّمْفَاوِيَّاتِ الْمُبَكِّر Early Lymphocyte Development

إنَّ تَطَوُّر اللِّمْفَاوِيَّاتِ مِنَ الْخَلَايَا الْجَذْعِيَّةِ الْمَوْجُودَةِ فِي نَقِي الْعِظْمِ يَتَضَمَّنُ:

- ✓ **التزام السلائف** المكوَّنة لسُلالات الخلايا T أو B (مرتبط بتغيرات في سلائف اللمفاويات المشتركة تتضمن تنشيط عوامل الانتساخ النوعية للسلسلة، وزيادة إمكانية وصول جينات Ig و TCR من أجل آليات التأشب الجيني)
- ✓ **تكاثر هذه السلائف** (ضروري لضمان توفير أعداد كافية من الخلايا تُعبّر عن مُستقبلات مُستضدية مفيدة وتنضج إلى لِمفاويَّات كُفُوَّة وظيفيًّا، ويحفز بواسطة **IL-7**).
- ✓ **إعادة التنظيم والتعبير** عن جينات المُستقبلات المُستضدية.
- ✓ **وأحداث الانتقاء** من أجل تحديد وتكاثر الخلايا التي تُعبّر عن المُستقبلات المُستضدية المفيدة بصورة فعّالة.

# تَطَوُّر اللِّمْفَاوِيَّات المُبَكِّر Early Lymphocyte Development



# إنتاج المُستَقْبَلَاتِ المُستَضِدِّيَّةِ المُتَنَوِّعَةِ Production of Diverse Antigen Receptors

إنَّ تَشَكُّلَ الجِيناتِ الوظيفيَّةِ التي تُرمِّزُ المُستَقْبَلَاتِ المُستَضِدِّيَّةِ لِلْمُفَاوِيَّاتِ B و T يُبْتَدِئُ بِالتَّأَشُّبِ الجِسَدِيِّ لِقِطْعِ الجِيناتِ التي تُرمِّزُ المَنَاطِقَ المُتَغَيِّرَةَ لِلْمُستَقْبَلَاتِ، وينتج التَّنَوُّعَ أثناءَ هذه العَمَلِيَّةِ.

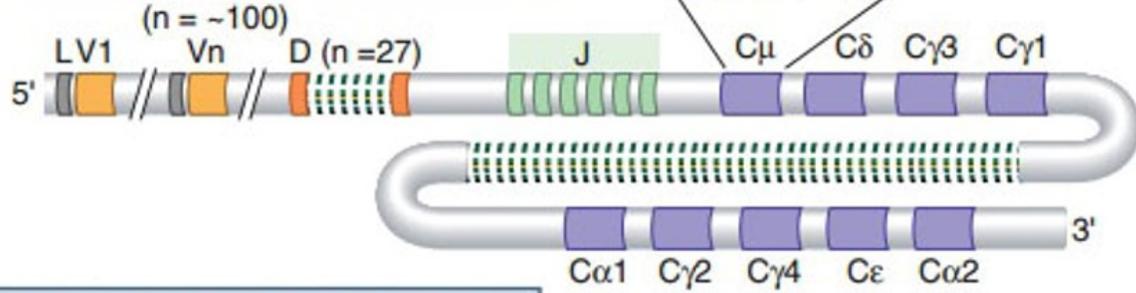
تحتوي الخَليَا الجذعيَّةُ المكونة للدمِّ في نقي العظمِ بالإضافة إلى سَلَائِفِ اللِّمُفَاوِيَّاتِ المُبَكِّرَةِ على جِيناتِ Ig و TCR في بنيتها الوراثيَّةِ.

بين جِيناتِ المِنطِقَةِ C و V يوجد مَجْمُوعَةٌ من السَلَاسِلِ القَصِيرَةِ المُرْمِزَةِ تسمى قِطْعِ جِيناتِ التَّنَوُّعِ D والوَصْلِ J

تحتوي جميع مَوَاضِعِ جِيناتِ المُستَقْبَلَاتِ المُستَضِدِّيَّةِ على الجِيناتِ V و J و C لكن فقط مَوَاضِعِ السِّلْسِلَةِ الثَّقِيلَةِ Ig والسِّلْسِلَةِ TCR  $\beta$  أيضًا يحتوي القِطْعِ الجِينيَّةِ D

النِّطَاقُ الهَيُولِي وَعَبْرُ الغِشَائِي  
النِّطَاقُ خَارِجِ الخَلْوِي

موضع السلسلة Ig H (الصبغي 14)



موضع السلسلة Ig κ (الصبغي 2)



موضع السلسلة TCR β (الصبغي 7)



موضع السلسلة TCR α (الصبغي 14)



# إنتاج المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ المُتَنَوِّعَةِ Production of Diverse Antigen Receptors

عند germline DNA  
موضع السلسلة H Ig

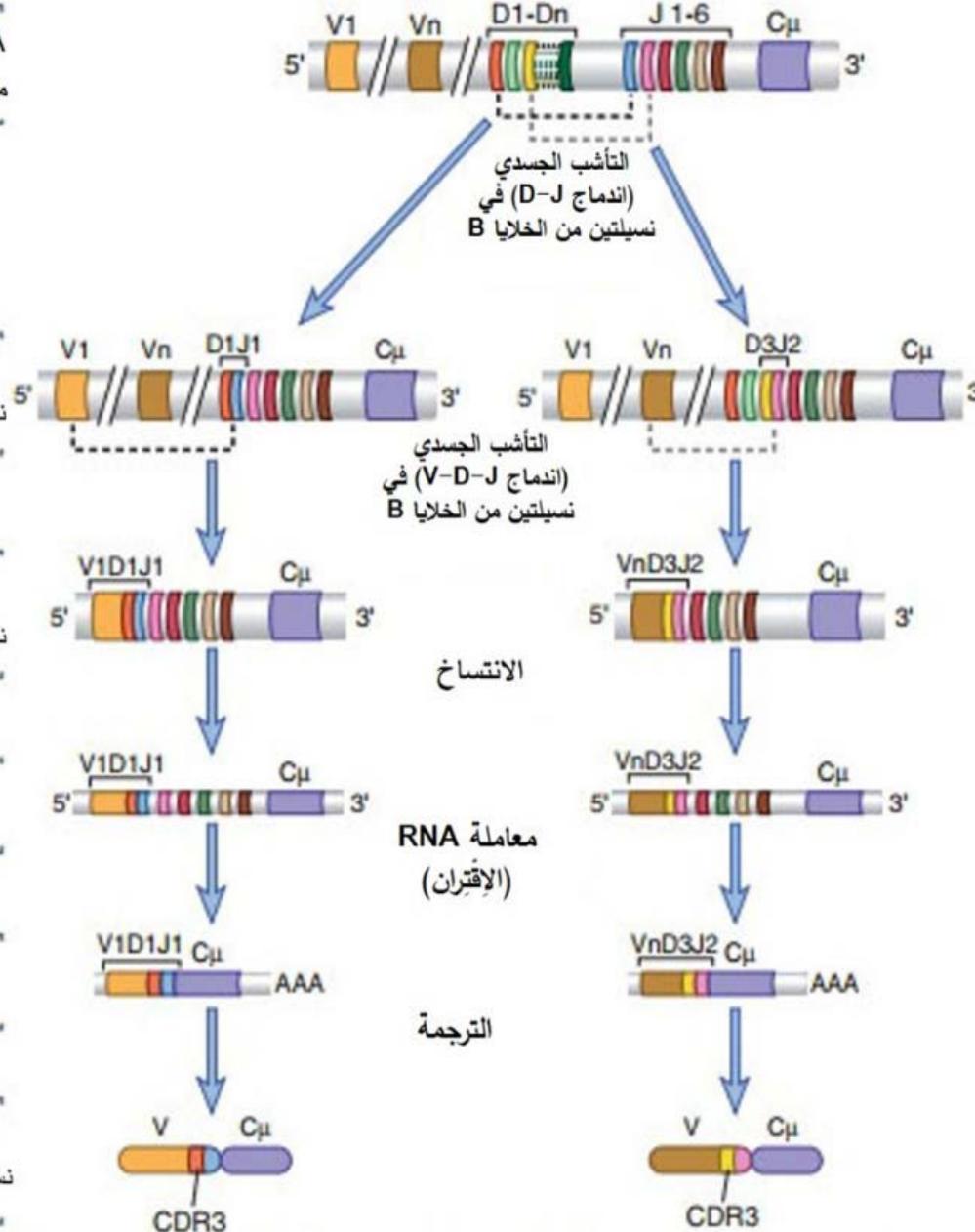
DNA مأشوب في  
نسيلتين من الخلايا B

DNA مأشوب في  
نسيلتين من الخلايا B

نسخة  
RNA أولية

RNA مزال  
(mRNA)

سلاسل  $\mu$  Ig في  
نسيلتين من الخلايا B



إِنَّ حَجَزَ سَلَائِفِ اللَّمْفَاوِيَّاتِ لِتَصْبِحَ لِمْفَاوِيَّاتِ B يَكُونُ مُرْتَبِطًا بِتَأَشُّبِ الْقِطْعِ الجِينِيِّ الْمُنْتَقَاةِ عَشْوَائِيًّا فِي مَوْضِعِ السِّلْسِلَةِ الثَّقِيلَةِ Ig، فِي الْبَدَايَةِ قِطْعَةَ جِينِيَّةٍ وَاحِدَةٍ D مَعَ قِطْعَةٍ وَاحِدَةٍ J وَيَتَّبِعُ ذَلِكَ إِعَادَةَ تَرْتِيبِ الْقِطْعَةِ V إِلَى الْعِنَصْرِ D-J الْمُنْدَمِجِ.

موضع السلسلة Ig H عند germline DNA

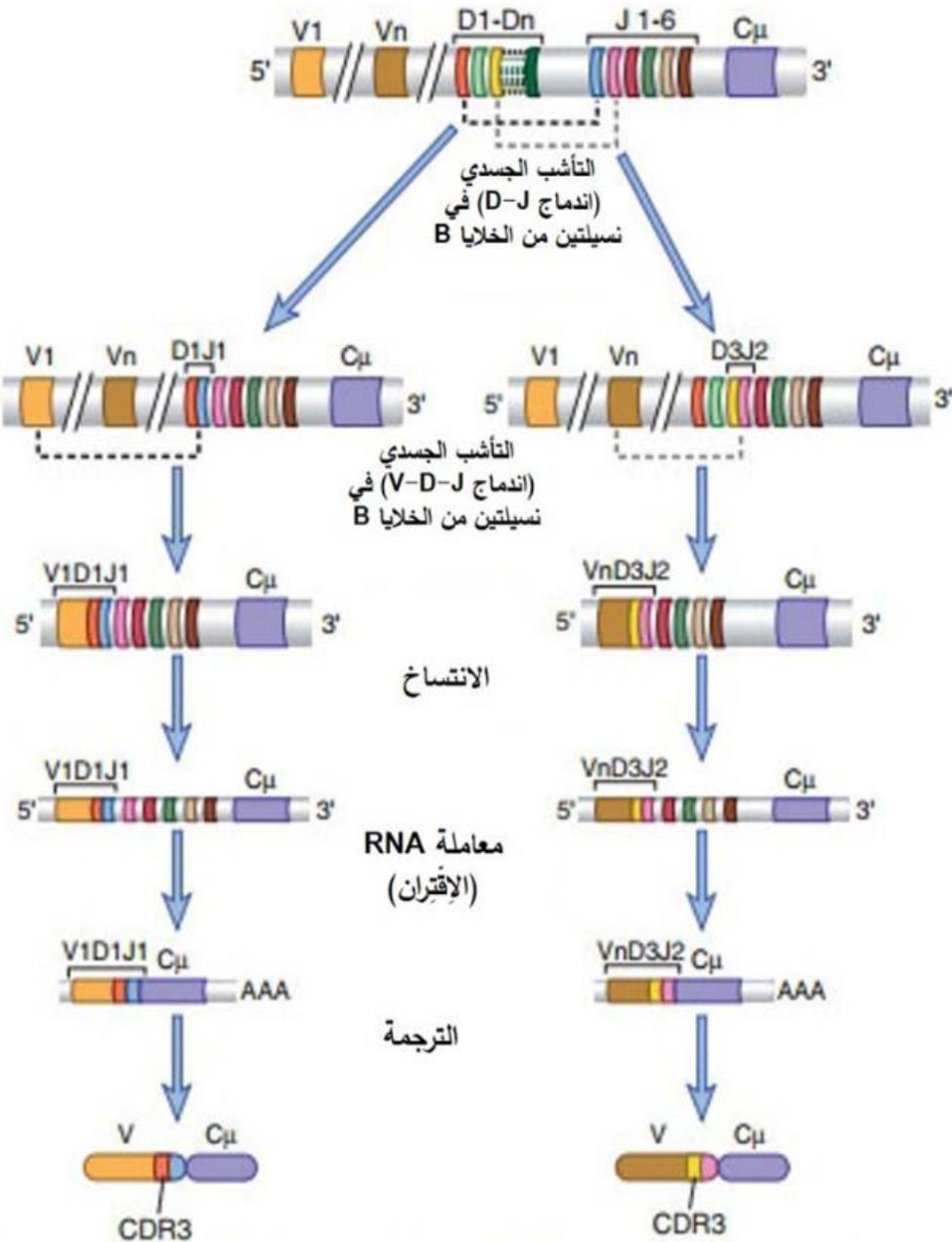
DNA مأشوب في نسيلتين من الخلايا B

DNA مأشوب في نسيلتين من الخلايا B

نسخة RNA أولية

RNA ميزال (mRNA)

سلاسل  $\mu$  Ig في نسيلتين من الخلايا B



التأشب والتغير عن جينات الغلوبولين المناعي (Ig). إن التغير عن السلسلة الثقيلة Ig يتضمن حدثي تأشب جيني (اندماج D-J يعقبه اندماج المنطقة V إلى المعقد DJ مع حذف وفقدان القطع الجينية المتداخلة). يتم نسخ الجين المأشوب، واقتران القطعة VDJ مع RNA السلسلة الثقيلة الأولى (الذي هو  $\mu$ ) ليتشكل  $\mu$  mRNA. تتم ترجمة  $\mu$  mRNA لإنتاج بروتين السلسلة الثقيلة  $\mu$ . تأشب جينات المستقبلات المضادة الأخرى -أي- السلسلة الخفيفة Ig والسلاسل  $\alpha$  و  $\beta$  لمستقبلات الخلايا T (TCR) يتم بالضرورة بنفس التسلسل باستثناء ما يحدث في المواضع التي تنقصها القطع D (السلسلة الخفيفة Ig و TCR  $\alpha$ ) فإن الجين V يتأشب مباشرة في مع القطعة الجينية J.

	Immunoglobulin		T cell receptor	
	Heavy chain	$\kappa$	$\alpha$	$\beta$
Number of V gene segments	~100	35	54	67
Number of diversity (D) gene segments	27	0	0	2
Number of joining (J) gene segments	6	5	61	4

### Mechanism

Combinatorial diversity:

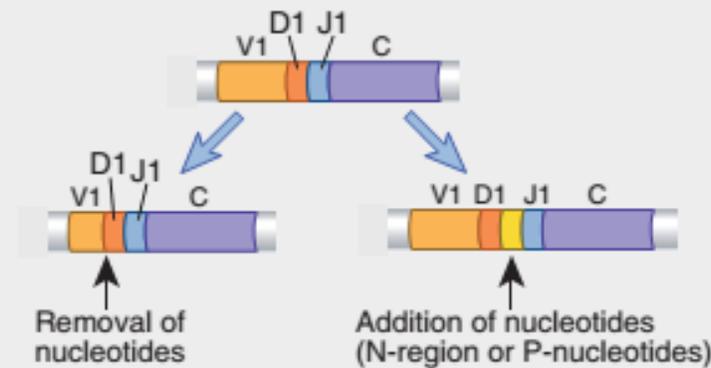


Number of possible V-(D)-J combinations

Ig:  $\sim 10^6$

TCR:  $\sim 3 \times 10^6$

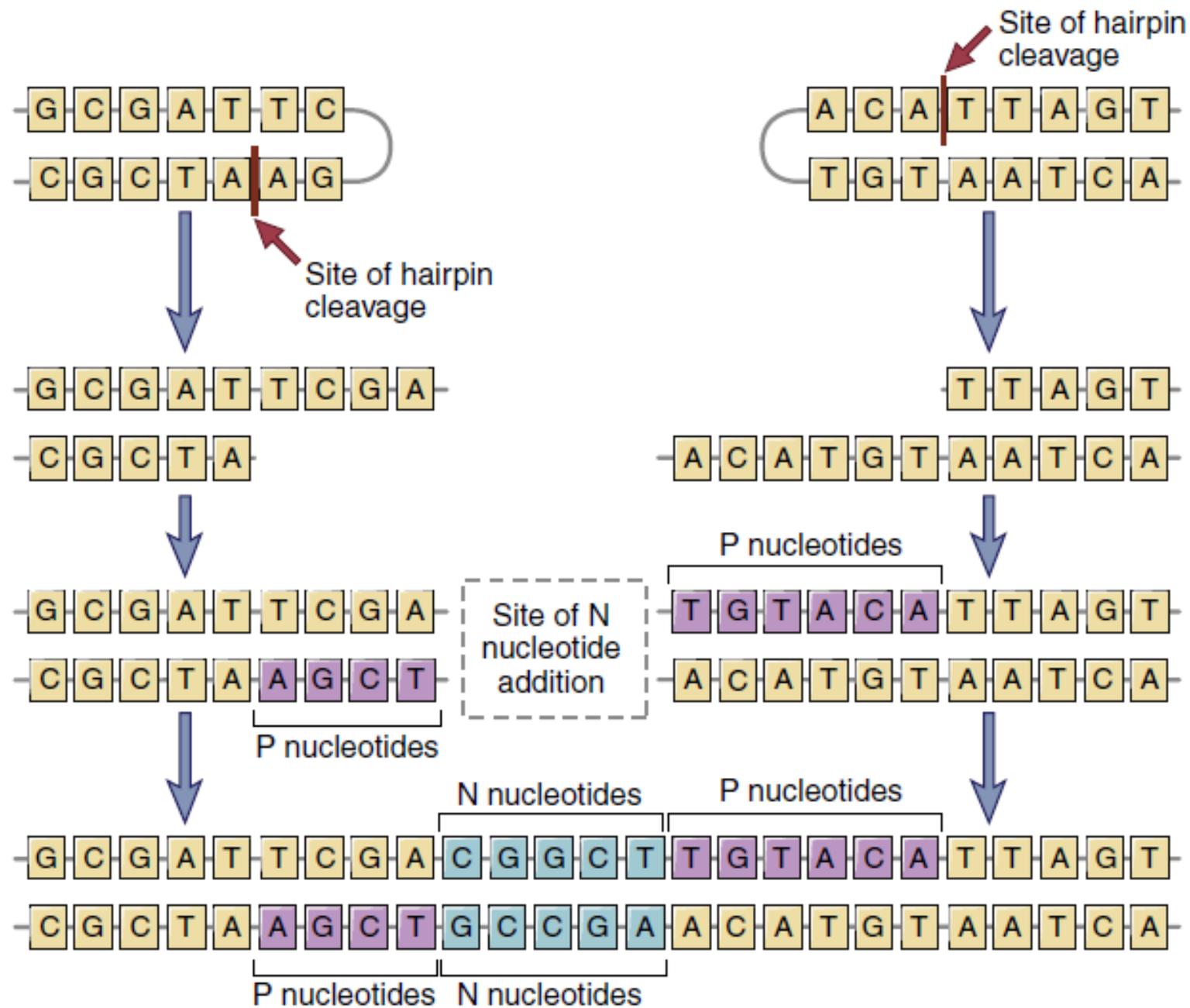
Junctional diversity:



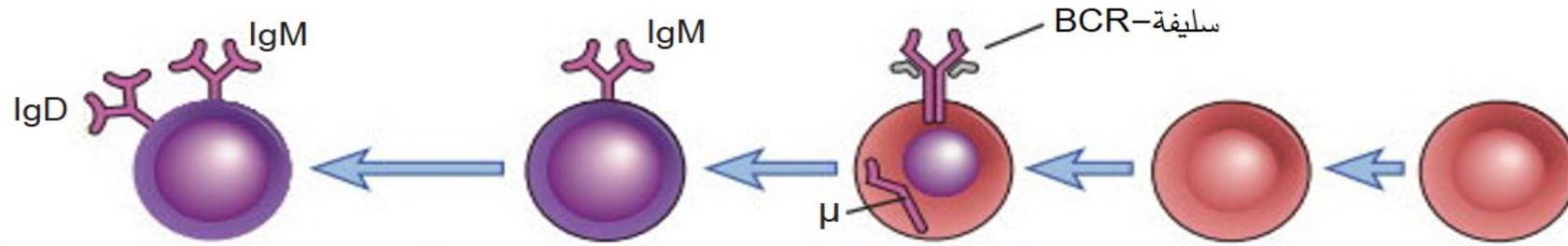
Total potential repertoire with junctional diversity

Ig:  $\sim 10^{11}$

TCR:  $\sim 10^{16}$



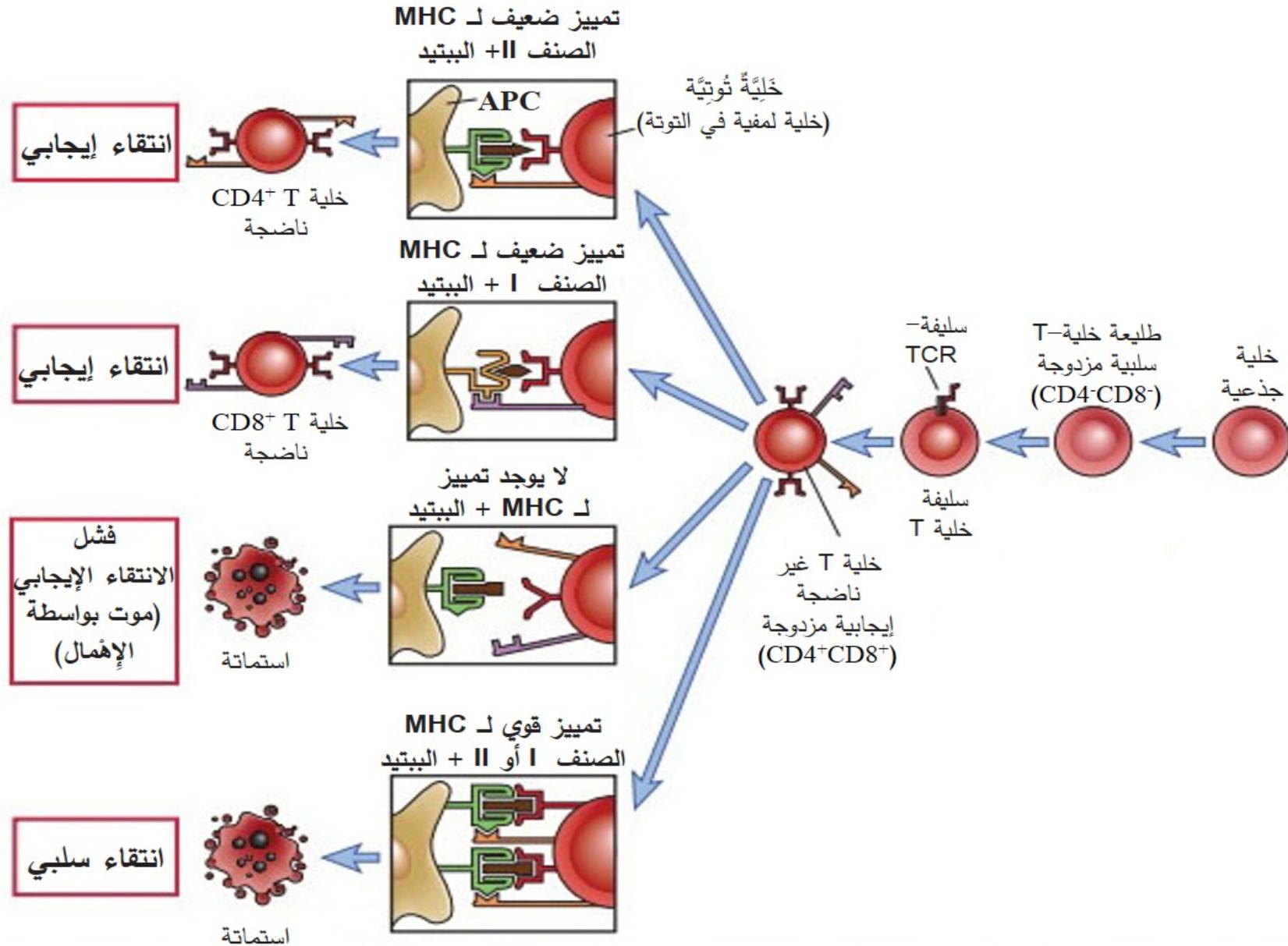
# مراحل نُضُوجِ وإنتقاء اللِّمفاويَّات B Steps in maturation and selection of B lymphocytes

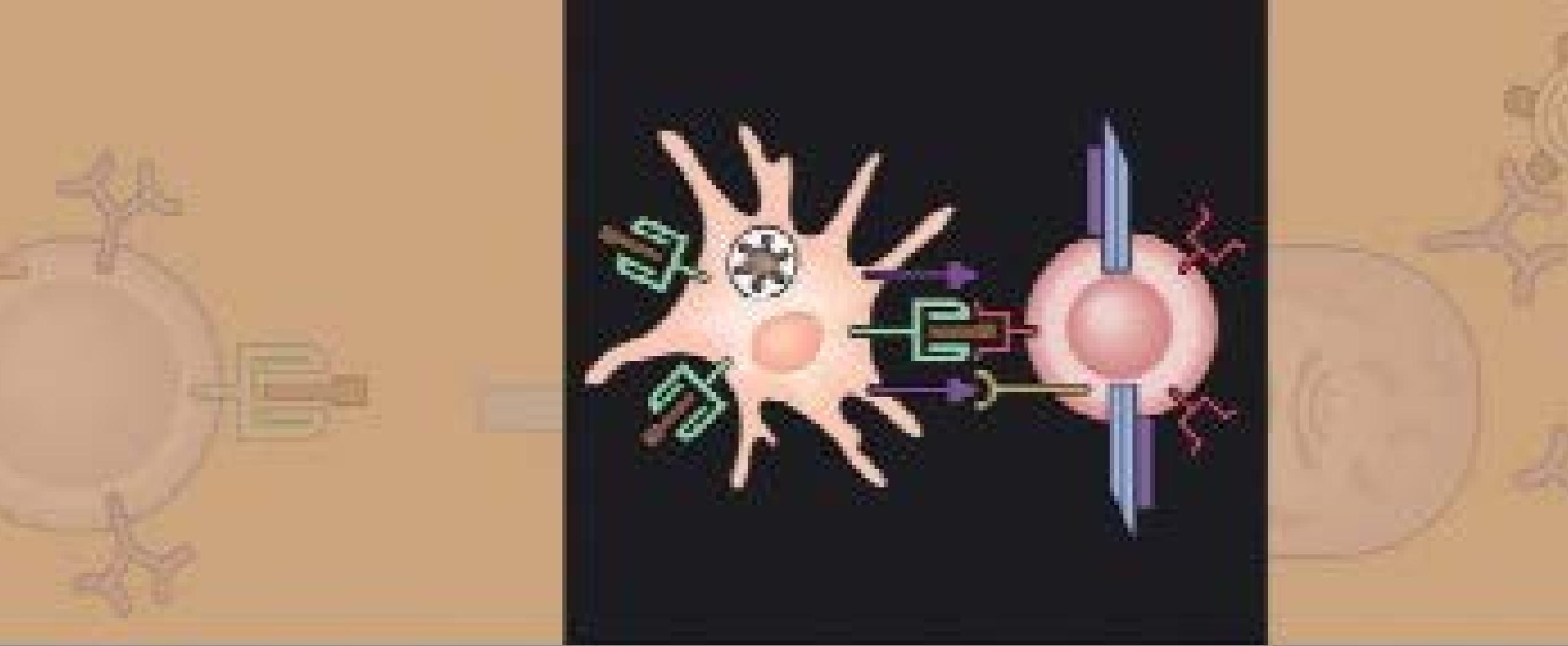


خلية جذعية	B-طليعة	سليفة-B	B غير ناضجة	B ناضجة
Germline DNA	Germline DNA	جين السلسلة H المأشوبة (VDJ)؛ μ mRNA	جين السلسلة H المأشوبة، وجينات κ أو λ؛ μ و κ أو λ mRNA	اقتران متناوب للسلسلة الأولية لتشكيل Cμ و Cδ mRNA
لا يوجد	لا يوجد	μ الهيولية، و μ المرتبطة بمستقبلة سليفة-B	IgM الغشائي (μ+κ أو السلسلة الخفيفة λ)	IgM و IgD الغشائي
التعبير عن Ig				

يحدث نُضُوجِ اللِّمفاويَّات B عبر مراحل متتالية، يتصف كل منها بتغيُّرات معينة في التَّعبير الجيني عن الغلوبولين المناعي (Ig) وفي أنماط التَّعبير عن البروتين Ig. في مرحلة طليعة الخلايا B وسليفة الخلايا B فإنَّ فشل التَّعبير عن المُستقبِّلات المُستضدِّية الوظيفيَّة (السلسلة الثَّقيلة Ig والسلسلة الخفيفة Ig على التتابع) يؤدي إلى موت هذه الخلايا للاستماتة. تتألف سليفة-BCR من بروتينين μ Ig مُرتبِّط بالغشاء ومُرتبِّط أيضاً ببروتينين آخرين هما السلاسل الخفيفة البديلة لأنها تأخذ مكان السلسلة الخفيفة في إكمال جزيء Ig. BCR: مُستقبِّلة الخلايا B.

# نُضُوج وانتِقاء اللِّمفاويَّات T Maturations and Selection of B Lymphocytes





# الإستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا التائية

تنشيط اللمفاويات T بواسطة المستضدات المترافقة مع الخلايا

## T-Cell Mediated Immune Responses

Activation of T Lymphocytes by Cell-Associated Antigens

## مُقَدِّمَةٌ Introduction

➤ تُنْجِزُ اللِّمْفَاوِيَّاتُ T وَظَائِفُ مُتَعَدِّدَةٌ فِي الدِّفَاعِ عَنِ الْجِسْمِ مِنَ الأَخْمَاجِ الَّتِي تُسَبِّبُهَا أَنْوَاعٌ مُخْتَلِفَةٌ مِنَ المِكْرُوبَاتِ.

➤ وَلِلخَلَايَا T دَوْرًا رَئِيسًا فِي المَنَاعَةِ المُتَوَاسِطَةِ بِالخَلَايَا **Cell-Mediated Immunity** الَّتِي تُقَدِّمُ الحِمَايَةَ مِنَ الأَخْمَاجِ الَّتِي تُسَبِّبُهَا المِكْرُوبَاتُ دَاخِلَ الخَلَوِيَّةِ. **(CMI)**

➤ اللِّمْفَاوِيَّاتُ T تَلْعَبُ أَيْضًا أَدْوَارًا مُهِمَّةً فِي الدِّفَاعِ عَنِ الْجِسْمِ مِنَ المِكْرُوبَاتِ الَّتِي لَا تُكَاثِرُ دَاخِلَ الخَلَايَا وَلَا تَبْقَى حَيَّةً فِي الخَلَايَا البَلْعَمِيَّةِ، وَالَّتِي تُتَضَمَّنُ أَنْمَاطٌ عَدِيدَةٌ مِنَ الجِرَاثِمِ وَالفُطْرِيَّاتِ وَالدَّيْدَانِ الطُّفَيْلِيَّةِ.

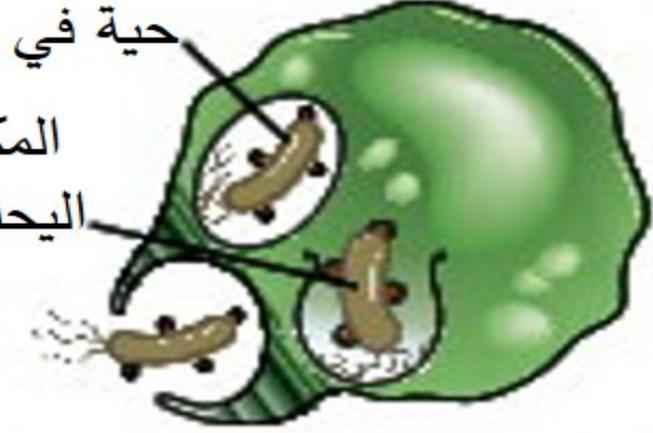
## المكروبات داخل الخلية

## الأمثلة

جراثيم داخل خلوية:  
المُتَفَطِّرات، اللِّسْتَرِيَّة المُسْتَوَجِدَّة  
الْقَيْلَقِيَّة المُسْتَرَوِحَة  
فُطْرِيَّات:  
المُسْتَخْفِيَّة المورِمَة  
أوالي:  
اللِّشْمَانِيَّة، المِثْقَبِيَّة الكروزِيَّة

(A) الخلية البلعمية المكروبات المُبلَعَمَة التي تبقى حية في اليحلول اليبلوعي

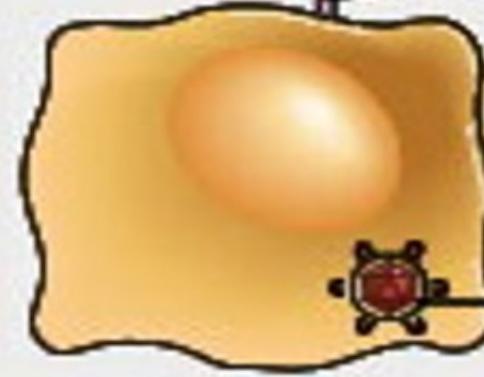
المكروبات التي تهرب من اليحلول اليبلوعي إلى الهيولى



(B) الخلية غير البلعمية (مثل الخلية الظهارية)

مستقبله خلوية للفيروس

الفيروس



المكروبات التي تخمج الخلايا غير البلعمية

الفيروسات:  
جميع الفيروسات  
الريكيتسيات:  
جميع الريكتسيات  
أوالي:  
المُتَصَوِّرة المِنْجَلِيَّة  
خَفِيَّة الأَبْوَاغ الصَّغِيرَة

• سوف نناقش في هذا المحاضرة الطريقة التي يتم تنشيط اللِّمفاوِيَّات T فيها بواسطة تَمييز المُستَضِدَّات المرافقة للخلايا، والمحرضات الأخرى. وسيتم التركيز على النقاط التالية:

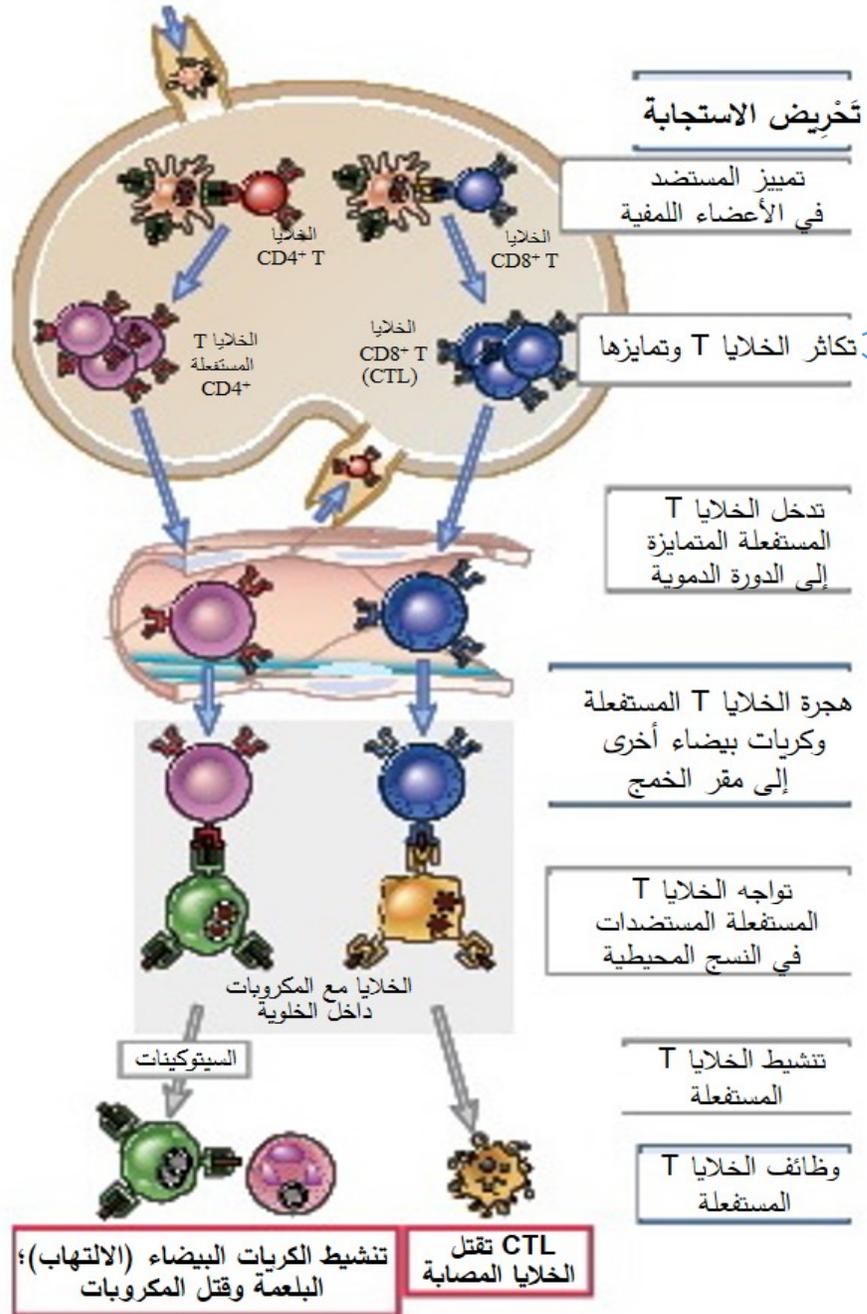
1. ماهي الإشارات اللازمة لتنشيط اللِّمفاوِيَّات T وماهي المُستَقْبَلَات الخلوية المستخدمة من أجل استشعار هذه الإشارات والاستجابة لها ؟

2. كيف تتحول الأعداد المحدودة من الخلايا T الساذجة النوعية لمكروب ما إلى أعداد كبيرة من الخلايا T المُستَفْعِلَة التي تمتلك وظائف متخصصة وتمتلك القدرة على التخلص من المِكْرُوبَات المتنوعة ؟

3. ماهي الجُزِيَّات المُنتَجَة بواسطة الخلايا T والتي تتواسط اتِّصَالَاتِهَا مع الخلايا الأخرى مثل البلاعم واللِّمفاوِيَّات B، والكريات البيضاء الأخرى ؟

# مراحل استجابات الخلايا

## Phases of T Cell Responses T



ذاكرة

مستقلة

# مراحل تَنْشِيطِ الِّمَّفَاوِيَّاتِ T

الوظائف  
المستفعدة

التمييز

التوسع  
النسيلي

التنشيط

تمييز  
المستضد

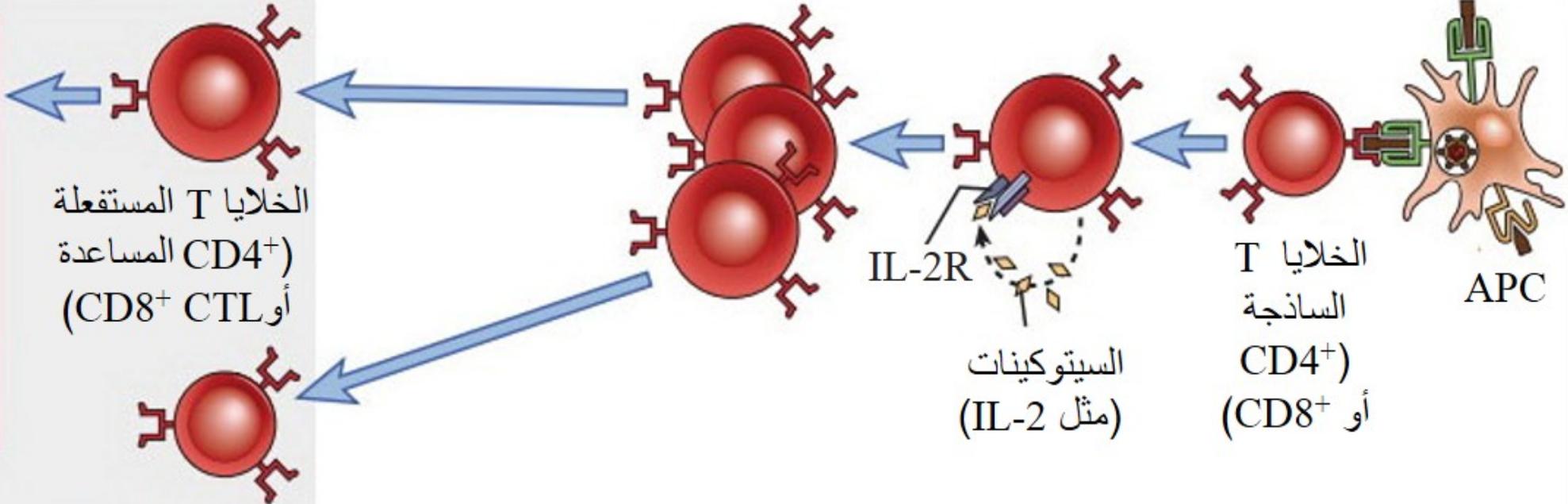
**CD4+** : تنشيط  
البلاعم والخلايا B  
و خلايا أخرى

**CD8+** : قتل الخلايا  
المصابة؛ تنشيط  
البلاعم

الخلايا T المستفعدة  
(CD4+ المساعدة  
أو CD8+ CTL)

الخلايا T الذاكرة  
(CD4+ أو CD8+)

النسج المحيطية



الأعضاء اللمفية

# مُحَفِّزَاتُ تَنْشِيطِ وَتَنْظِيمِ الْخَلَايَا T

➤ يوجد ثلاثة أنماط من المُحَفِّزَاتِ الَّتِي تَكُونُ حَاسِمَةً فِي التَّنَشِيطِ الْكَامِلِ لِلْخَلَايَا T وَهِيَ:

➤ **تَمْيِيزُ الْمُسْتَضِدِّ** Antigen Recognition

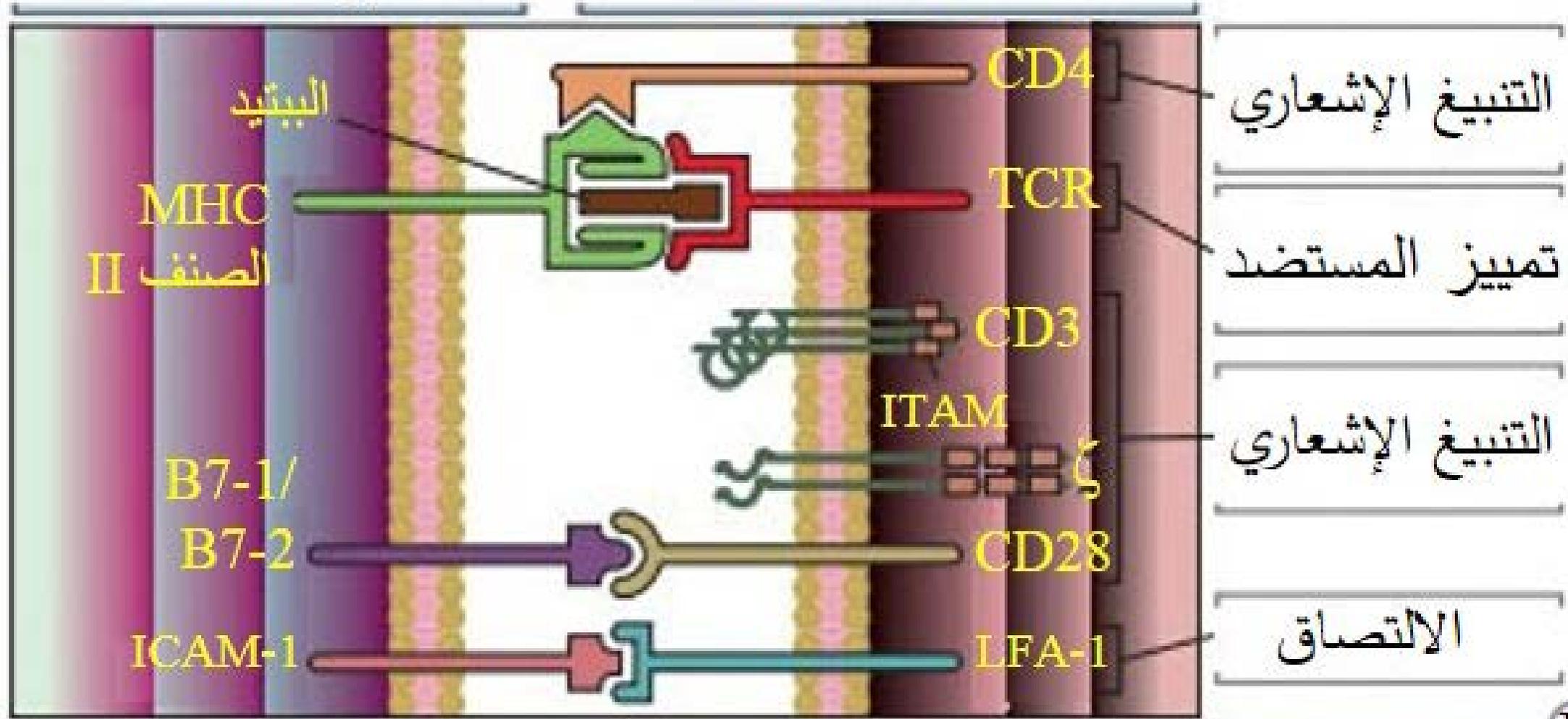
➤ **التَّحْفِيزُ الْمَشَارِكُ** Costimulation

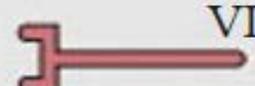
➤ **السِّيْتوكِينَاتُ** Cytokines

# تميز المستضد والتحفيز المشترك

لجائن MHC  
الصفن II التي تُعبّر  
عنها APC

المستقبلات  
والجزيئات الإشعاعية  
للمفاويات  $CD4^+$

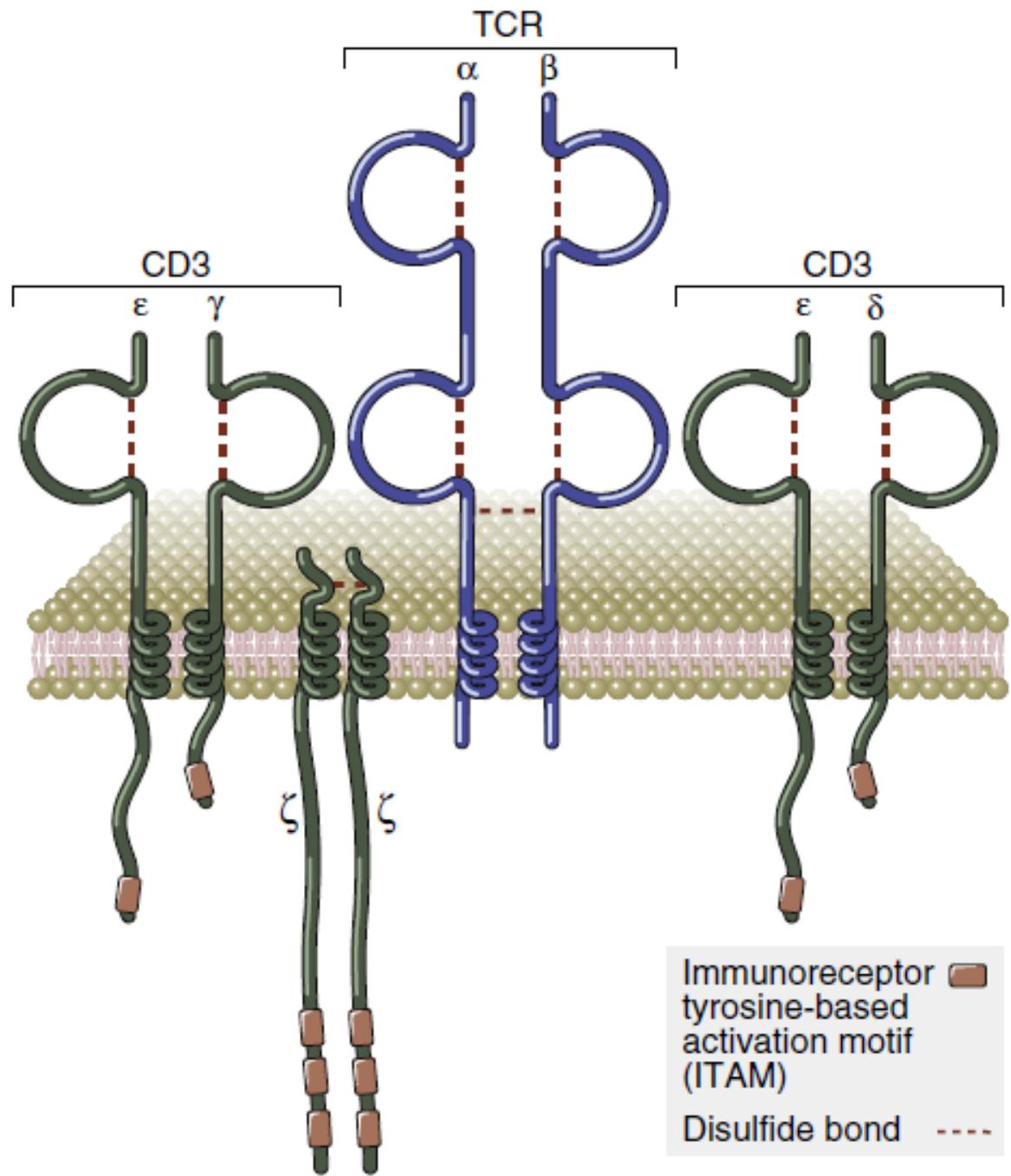


اللجين		الوظيفة	الجزئيات السطحية في اللمفاويات T
المُعَبَّر عنه	الاسم		
	لا يوجد	التنبيغ الإشعاري بوساطة معقد TCR	CD3 
	لا يوجد	التنبيغ الإشعاري بوساطة معقد TCR	ζ 
الخلايا المقدمة للمستضد	MHC الصنف II 	التنبيغ الإشعاري	CD4 
جميع الخلايا المنواة	MHC الصنف I 	التنبيغ الإشعاري	CD8 
الخلايا المقدمة للمستضد	B7-1/B7-2 	التنبيغ الإشعاري (التحفيز المشارك)	CD28 
الخلايا المقدمة للمستضد	B7-1/B7-2 	التنظيم السلبي	CTLA-4 
الخلايا المقدمة للمستضد، البطانة	ICAM-1 	الالتصاق، التنبيغ الإشعاري	LFA-1 
البطانة	VCAM-1 	الالتصاق، التنبيغ الإشعاري	VLA-4 

Extracellular space

Plasma membrane

Cytoplasm



## الوظائف المُستفَعلة للخلايا T



تنشيط البلاعم: تخريب  
المكروبات المُبلَّعة



إفراز الخلايا B للأضداد:  
الأضداد تُربط المستضدات

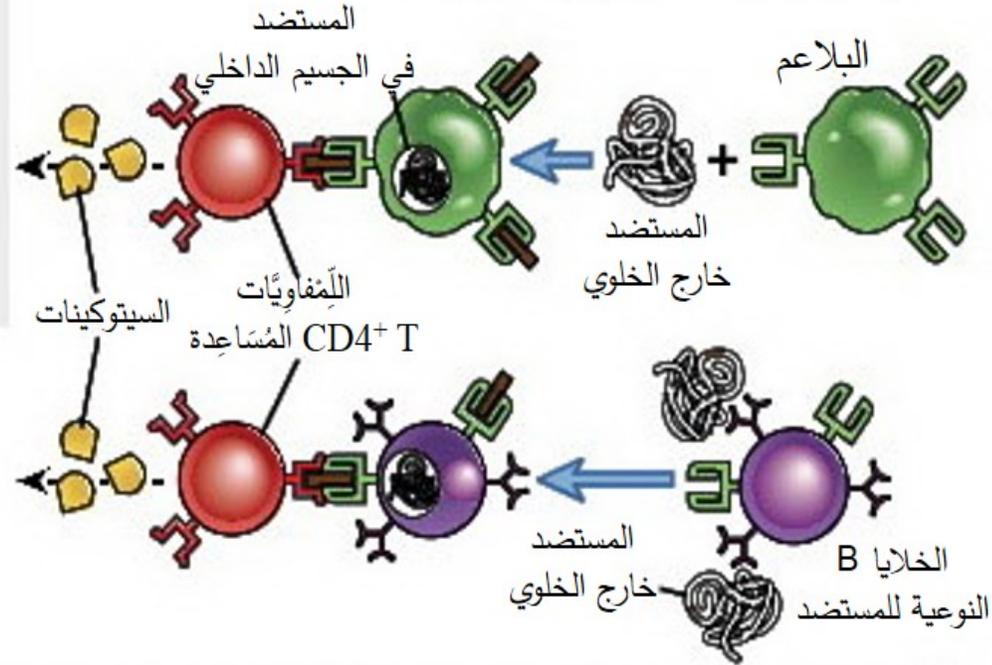


قتل الخلايا المستهدفة  
المُعبرة عن المستضد

## تقديم المُستضد

## قَبْط المُستضد أو تصنيعه

(A) تقديم المُستضدات خارج الخلية المُرتبطة بـ  
MHC الصنف II إلى الخلايا T المساعدة

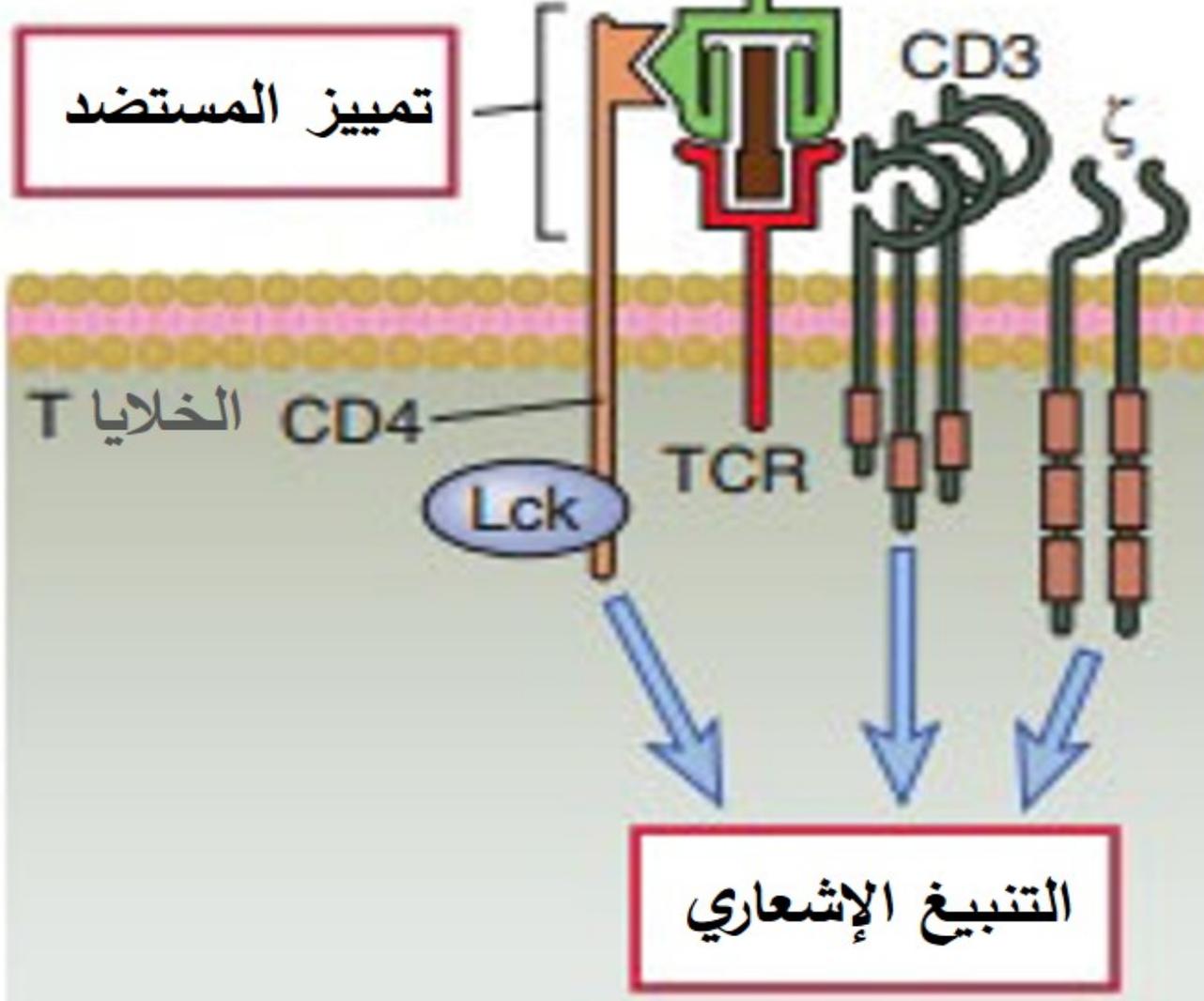


(B) تقديم مُستضدات العصارة الخلية المُرتبطة بـ  
MHC الصنف I إلى الخلايا T السامة للخلايا



APC

MHC الصنف II



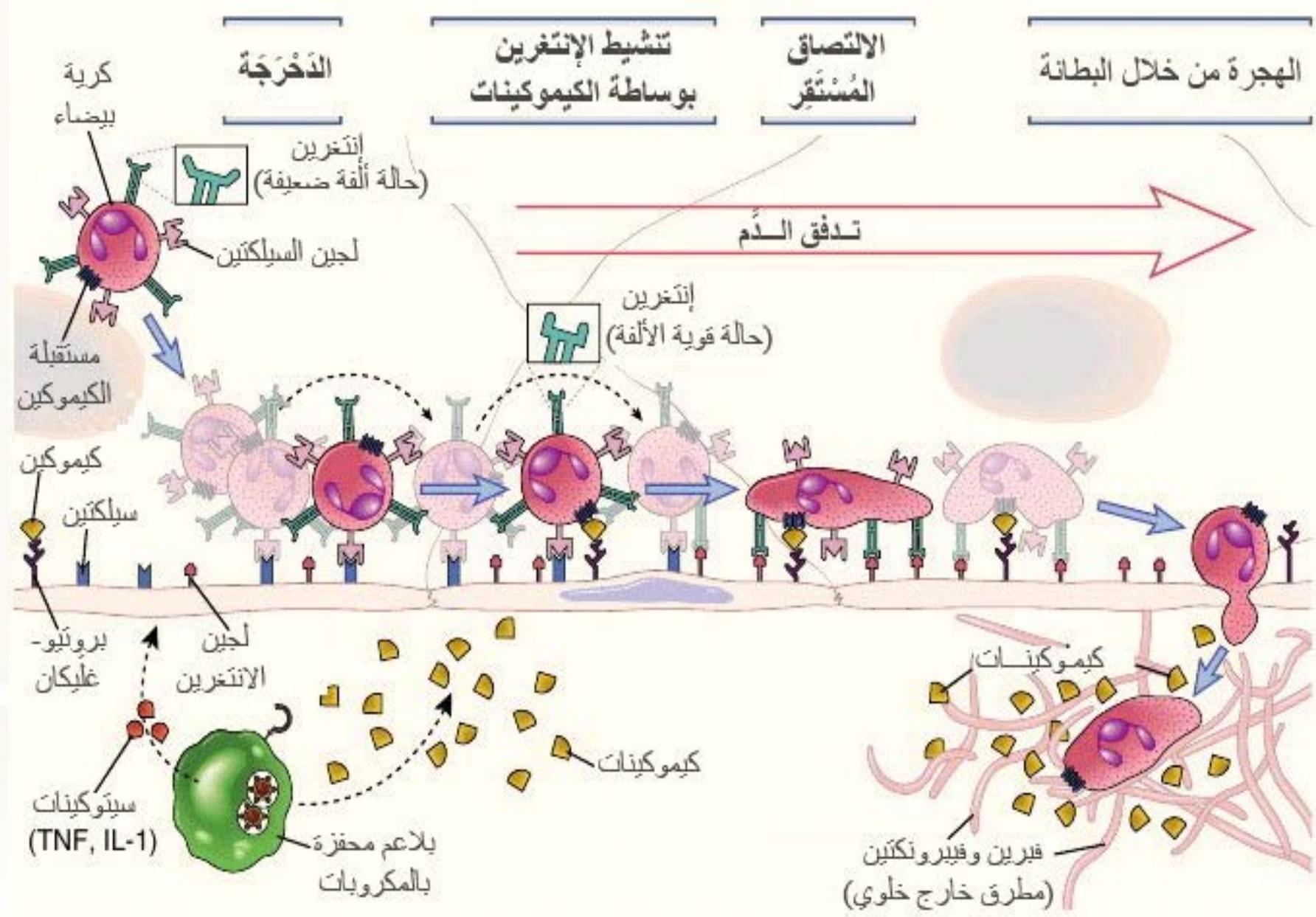
تمييز المُستضد والتنبغ (التحاس)

الإشعاري أثناء تنشيط الخلايا T

يمكن تنشيط الخلايا T تجريبياً أيضاً  
بوساطة الجزيئات التي ترتبط بـ  
TCRs للعديد أو لجميع نساءل الخلايا  
T بصرف النظر عن الببتيد - MHC  
النوعية لـ TCR ، ومنها:  
- أضداد نوعية للـ TCR ، أو CD3  
- الراصة الدموية النباتية PHA  
- Supersntigen

## دور جزيئات الالتصاق في استجابات الخلايا T

- ترتبط مستقبلات TCRs بمعدّات MHC – الببتيد بألفة ضعيفة، والسبب المحتمل لذا التمييز الضعيف هو بأن الخلايا T تتقى إيجابياً أثناء نضوجها عبر التمييز الضعيف لـ MHC الذاتية .
- يجب أن يكون ارتباط التائيات مع الخلايا المقدمة للمستضد ثابتاً لفترة كافية للوصول إلى عتبة إرسال الإشارات .
- يتم إنجاز وظيفة التثبيت بواسطة جزيئات الالتصاق، وهي بروتينات ثنائية السلسلة تسمى الانتغرينات، والانتغرين الأساس في الخلايا T هو المستضد-1 المرافق لوظيفة الكريات البيضاء LFA-1، ويسمى لجينه على APCs جزيئة الالتصاق-1 بين الخلية ICAM-1 .



## دور التحفيز المشترك

## في تنشيط الخلايا T:

CD28----B7-1/B7-2

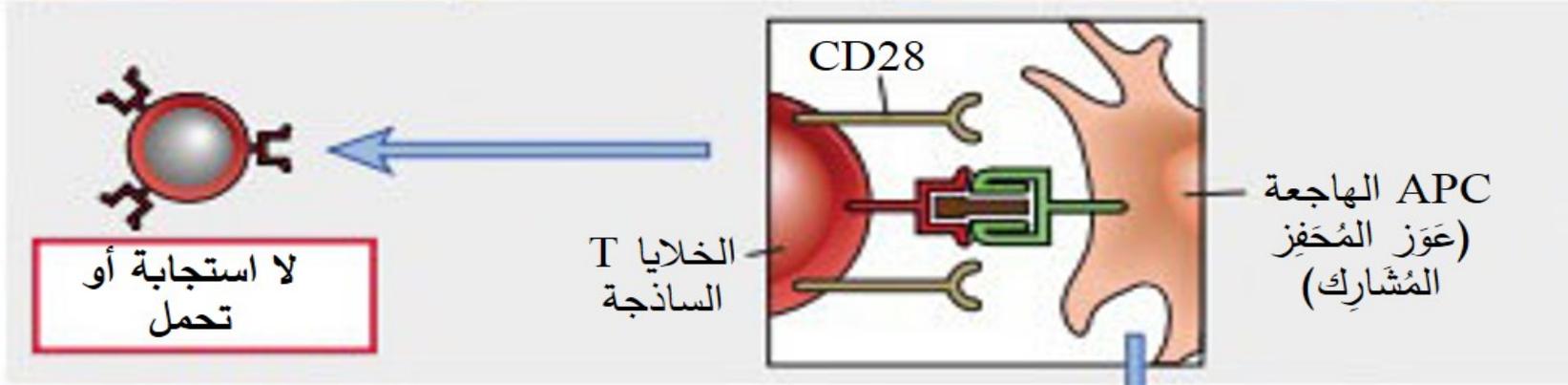
CD40L----CD40 يعزز التمايز وإفراز الإنترلوكين

12

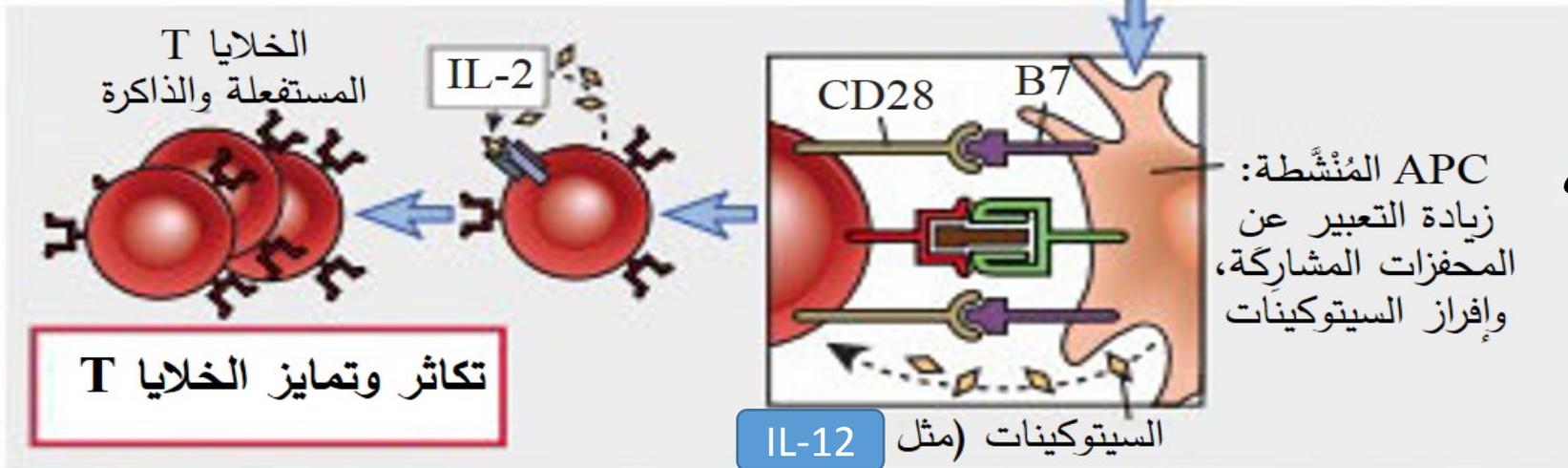
-استخدام المساندات في اللقاحات تحض APCs على التعبير عن المحفزات المشاركة

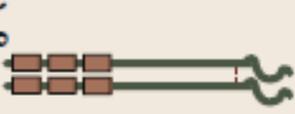
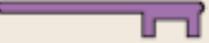
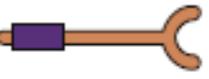
### استجابة الخلايا T

### تمييز المستضد

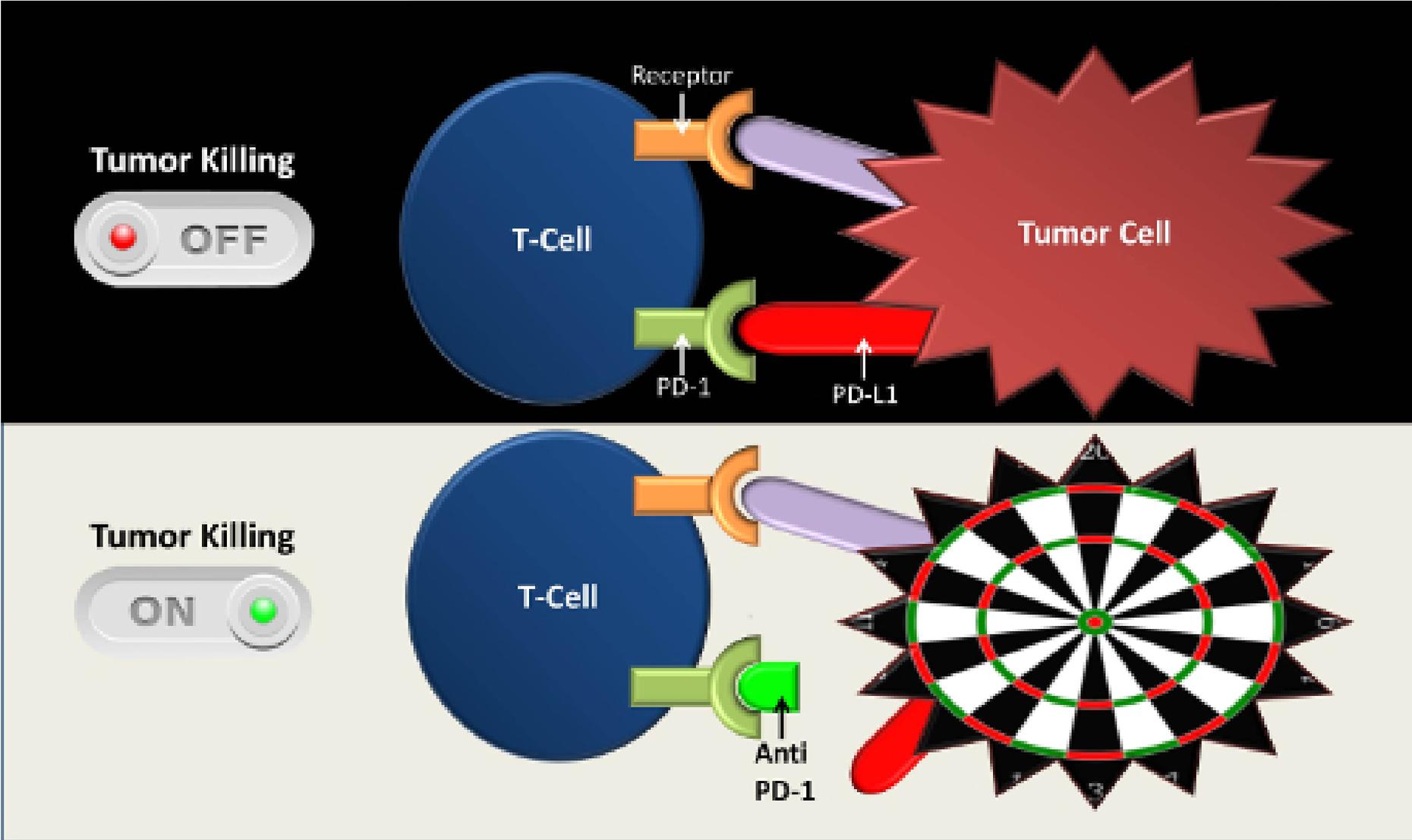


تنشيط APC بواسطة المكروبات، واستجابة مناعية طبيعية

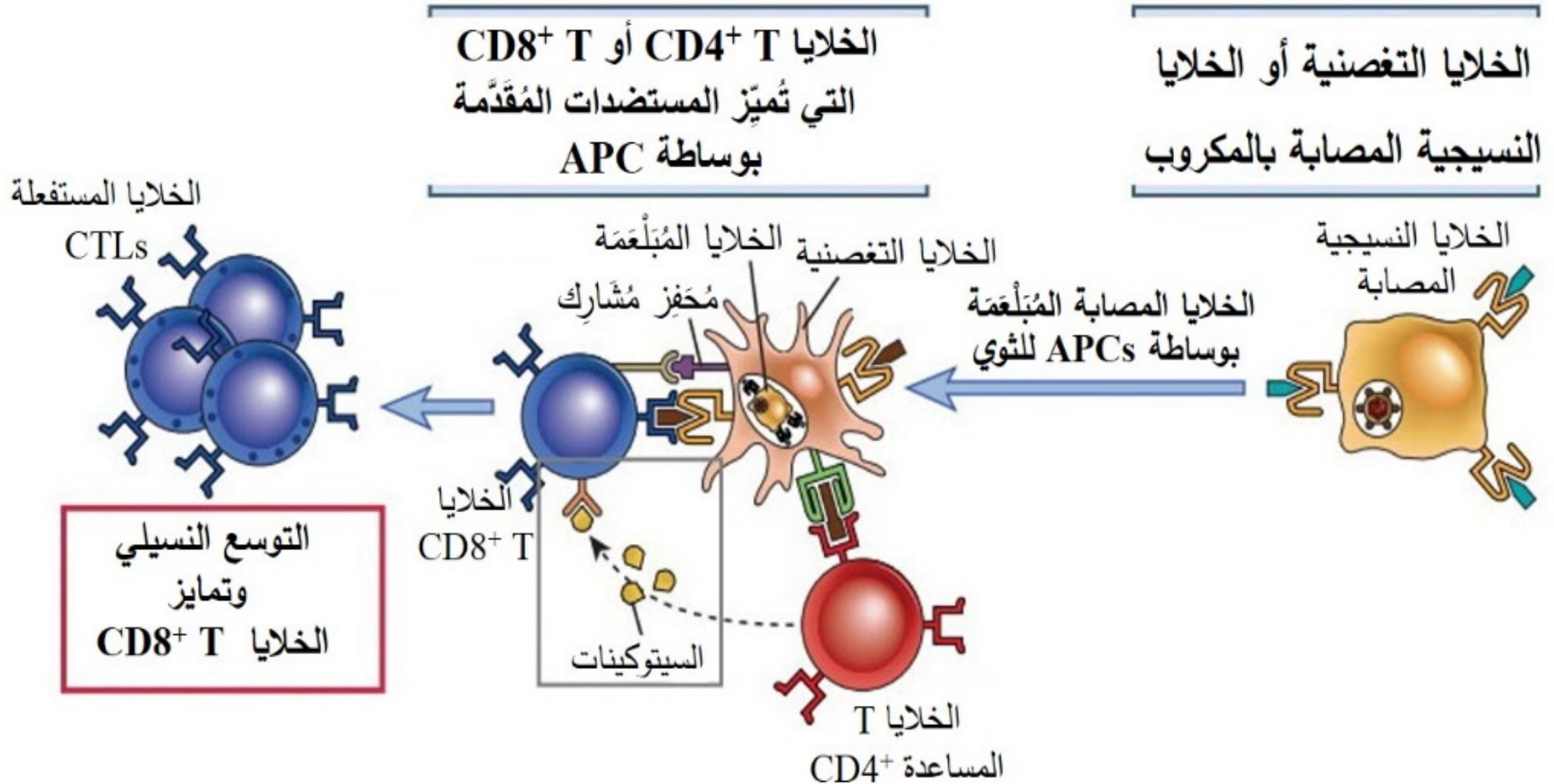


Surface molecules of T lymphocytes	Function	Ligand	
		Name	Expressed on
CD3 	Signal transduction by TCR complex	None	
$\zeta$ 	Signal transduction by TCR complex	None	
CD4 	Signal transduction	Class II MHC 	Antigen presenting cells
CD8 	Signal transduction	Class I MHC 	All nucleated cells
CD28 	Signal transduction (costimulation)	B7-1/B7-2 	Antigen presenting cells
CTLA-4 	Inhibition	B7-1/B7-2 	Antigen presenting cells
PD-1 	Inhibition	PD-L1/PD-L2 	Antigen presenting cells, tissue cells, tumor cells
LFA-1 	Adhesion, signal transduction	ICAM-1 	Antigen presenting cells, endothelium

استخدام الأضداد المثبطة لهذه المستقبلات يستخدم في تحفيز المناعة تجاه بعض الأورام



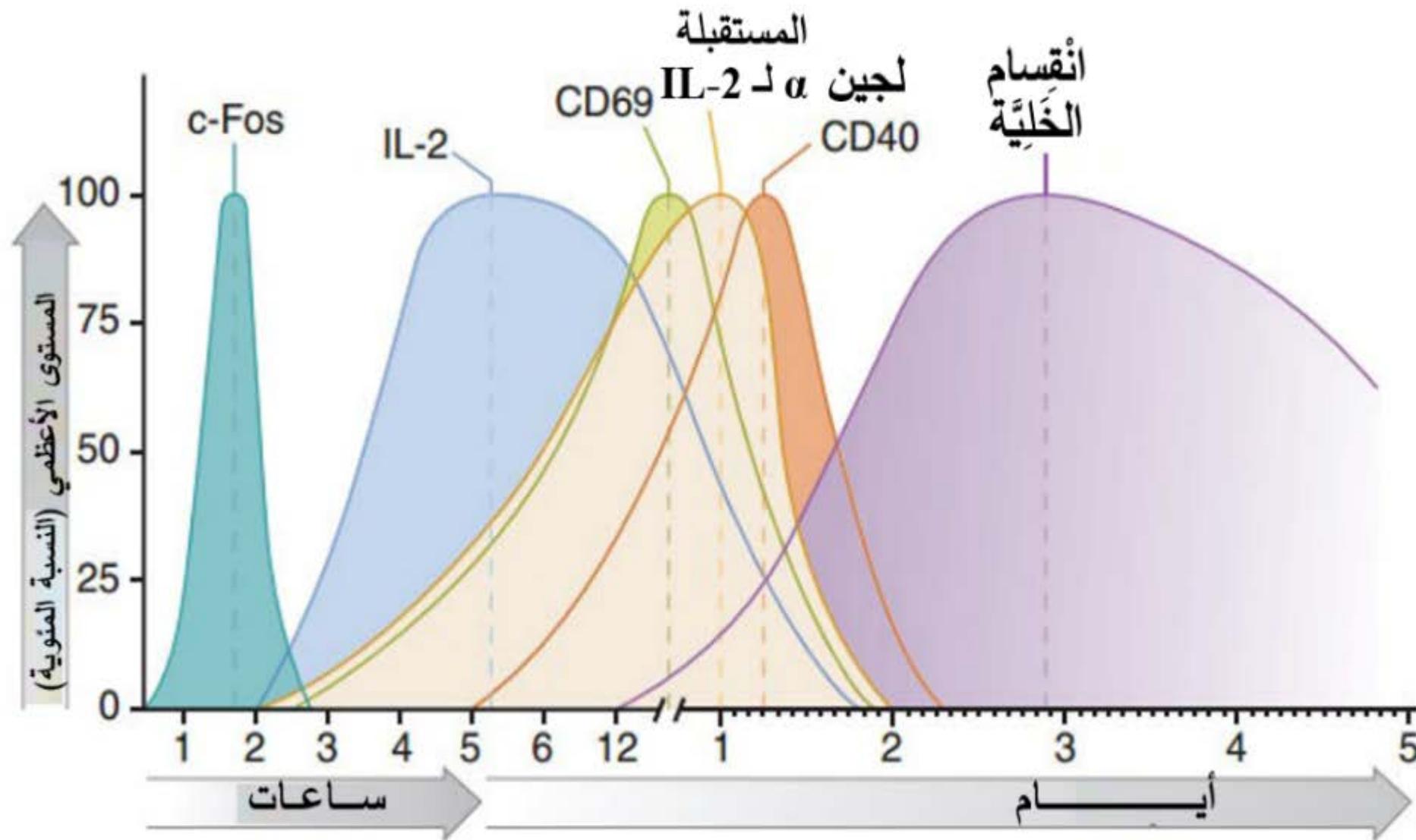
# مُحَفِّزَات تَنْشِيط الخَلايا CD8+ T



# السُّبُل الكِيمِيائِيَّة الحَيَوِيَّة لِتَنْشِيط الخَلايَا T

لدى تمييز المُسْتَضِدَّات والمُحَفِّزَات المُشَارِكَة فَإِنَّ الخَلايَا T تُعَبِّرُ عَن بَرُوتِينَات تُكون مُسْؤُولَة عَن التكاثر والتمايز والوظائف

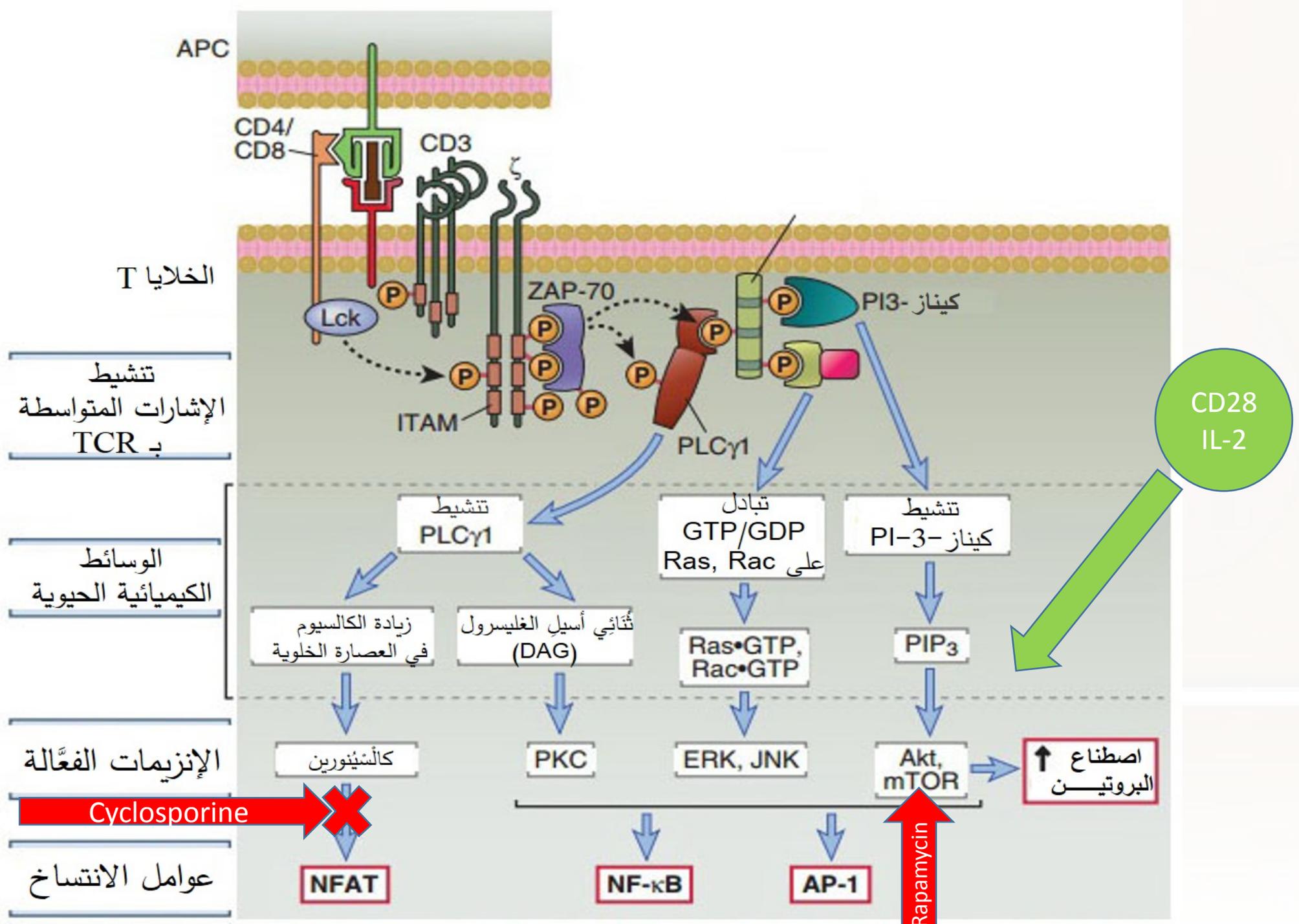
المُسْتَعْلَة للخَلايَا T



# السُّبُلُ الكِيمِيائيَّةُ الحَيَوِيَّةُ لِتَنْشِيطِ الخَلايَا T Biochemical Pathways of T Cell Activation

➤ إِنَّ السُّبُلَ الكِيمِيائيَّةَ الحَيَوِيَّةَ الَّتِي تُرْبِطُ تَمييزَ المُسْتَضِدِّ بِاسْتِجاباتِ الخَلايَا T تُتَأَلَّفُ مِنْ تَنْشِيطِ الإنزيماتِ، وَاسْتِخدامِ البروتيناتِ المُكَيِّفَةِ، وإنتاجِ عواملِ الانتساخِ الفعالةِ.

➤ إِنَّ عواملَ الانتساخِ المتنوعةِ بما فيها NFAT (العامل النووي للخلايا T المنشَّطة) وَ AP-1 (بروتين التنشيط -1) وَ NF-κB تُحفِزُ الانتساخَ والإنتاجَ اللاحقَ للسيتوكيناتِ ومُستقبَلاتِ السيتوكيناتِ ومُحرِّضاتِ الدَوَرةِ الخَلَوِيَّةِ والجُزيئاتِ المُستَفعلةِ مثلَ CD40L



# الاستجابات الوظيفية للمفاويات T تجاه المستضدات والتحفيز المشارك:

✓ إفراز السيتوكينات والتعبير عن مستقبلاتها.

✓ التوسع النسيلى.

✓ تمايز الخلايا T إلى خلايا مستفحلة.

# إفراز السيتوكينات والتغير عن مُستقبلاتها

- استجابة للمستضد والمحفزات المشاركة فإنّ اللمفاويات T وخاصةً الخلايا CD4+ T تُفرز بسرعة سيتوكينات عديدة مُختلفة ذات تأثيرات مُتنوعة.
- السيتوكينات هي مجموعة كبيرة من البروتينات التي تعمل كوسائط في المناعة والالتهاب.
- في المناعة التلاؤمية فإنّ السيتوكينات تُفرز من قِبَل الخلايا T وبشكل رئيس الخلايا CD4+ وتشارك هذه البروتينات ببعض الخصائص المهمة

# إفراز السيتوكينات والتعبير عن مستقبلاتها

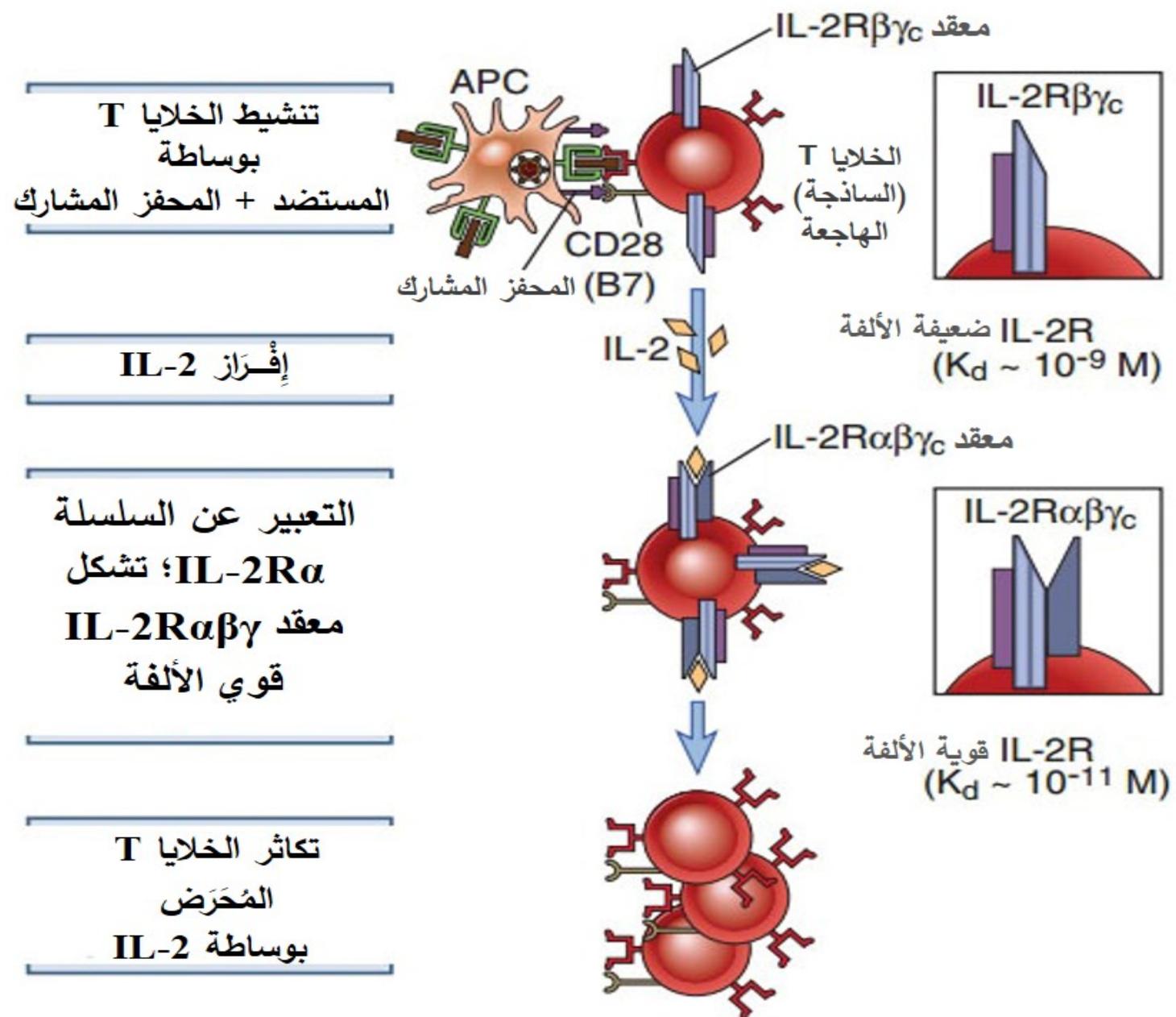
الخصائص العامة لسيتوكينات الخلايا T	
الأهمية	الخاصية
توفير السيتوكين عند الحاجة	تنتج بشكل مؤقت استجابةً للمستضدات
تنعكس التأثيرات الجهازية للسيتوكينات على شكل أخماج شديدة أو أمراض مناعة ذاتية	تؤثر عادة على نفس الخلايا التي تنتج السيتوكين (ذاتي الإفراز) أو الخلايا المجاورة (نظير صماوي)
يوفر تأثيرات متنوعة، لكنه يحد من الاستخدامات الإكلينيكية للسيتوكينات بسبب التأثيرات غير المرغوبة	تعدُّ النَّمط الظاهري: كل سيتوكين له تأثيرات بيولوجية متعددة
يمكن أن يؤدي إحصار أي سيتوكين واحد وتأثيرات مَرَجُوة	الوفرة: يمكن أن تشترك سيتوكينات متعددة بنفس الفعالية البيولوجية أو تشترك بفعاليات بيولوجية متماثلة

الفعالية البيولوجية لبعض سيتوكينات الخلايا T		
المصادر الخلوية	التأثير الرئيس	السيتوكين
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T و CD8 <sup>+</sup> T	بقاء وتمايز وتكاثر الخلايا T المستقلة والمنظمة	الإنترلوكين-2 (IL-2)
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T والخلايا البدئية	تغيير الخلايا B إلى IgE	IL-4
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T والخلايا البدئية	تنشيط الحمضات	IL-5
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T و CD8 <sup>+</sup> T والخلايا الفاتكة الطبيعية	تنشيط البلاعم	الإنترفيرون غامًا (IFN-γ)
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T وخلايا أخرى	تحفيز الالتهاب الحاد	IL-17
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T وأنواع أخرى متعددة من الخلايا أخرى	كبح تنشيط الخلايا T ؛ تمايز الخلايا T المنظمة	TGF-β

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: catabolism (cachexia) Apoptosis
Interleukin-1 (IL-1)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation (inflammation, coagulation) Liver: synthesis of acute-phase proteins
Chemokines	Macrophages, T cells	Leukocytes: chemotaxis, adhesion, activation, proliferation
Interleukin-12 (IL-12)	Macrophages, T cells	Th1 cells: proliferation, differentiation, IFN-γ synthesis
Interferon-γ (IFN-γ)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation, increased antigen presentation, responses to other cytokines T cells: increased class II expression
Type I IFNs (IFN-α, IFN-β)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation, increased antigen presentation, responses to other cytokines T cells: increased class II expression
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells	Macrophages: inhibition of antigen presentation, reduced expression of class II MHC molecules T cells: inhibition of proliferation, differentiation
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 <sub>H</sub> 17, regulatory T cells



# دور الإنترلوكين-2 ومُستقبلة IL-2 في تكاثر اللِّمفاويّات T



## التوسّع النسيلي Clonal Expansion

✦ قبل الخَمَج يكون تَكَرُّر الخَلايَا T CD8+ النوعية لأي مُسْتَضِد بروتيني مِكَروبي واحد حوالي 1 في  $10^5$  إلى  $10^6$  من اللِّمَفَاوِيَّات في الجسم. في ذِرْوَة بعض الأَخْمَاج الفيروسيّة-من المحتمل خلال أسبوع من الخَمَج- تقريبًا حوالي 10% إلى 20% من جميع اللِّمَفَاوِيَّات في الأعضاء اللمفية يمكن أن يكون نوعية للفيروس. وهذا يعني بأنّ النسائل النوعية للمُسْتَضِد تزداد بأكثر من 10.000 ضعف بزمن تَضَاعُفِي يقدر بحوالي 6 ساعات

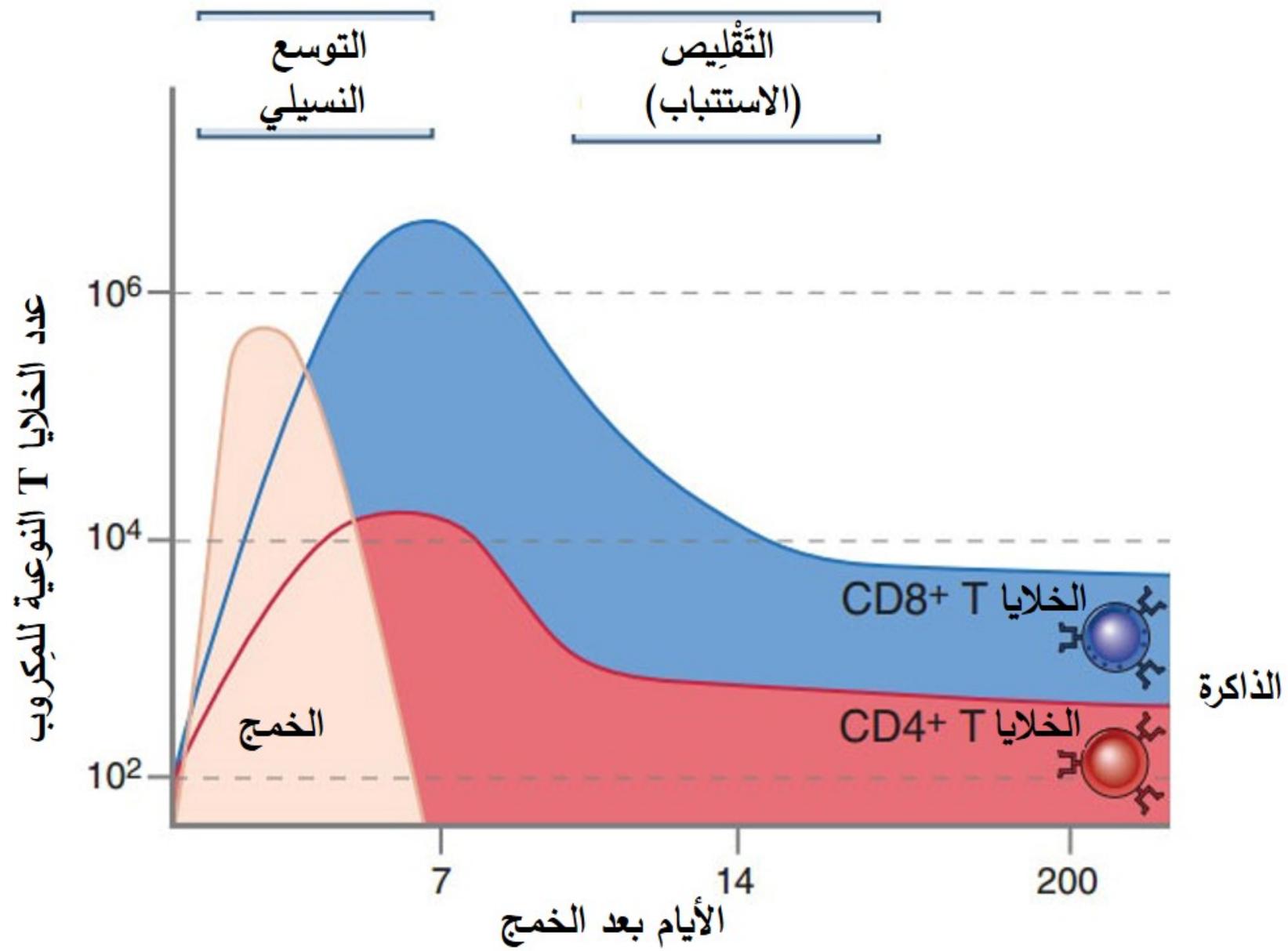
## التوسُّع النَسِيلِي Clonal Expansion

هناك العديد من الخواص المذهلة لهذا التوسع النسيلى.

**الأولى:** هذا التوسع المَهُول من الخَلايا T النوعية للمكروب غير مصحوب بزيادة قابلة للكشف من الخَلايا المُتَفَرِّجة Bystander (غير المُشَارِكَة) التي لا تُمَيِّز المِكْرُوبَات.

**الثانية:** حتى في الأَخْمَاج بالمِكْرُوبَات المعقدة التي تحتوي عدة مُسْتَضِدَّات بروتينية، فإنَّ أغلبية النسائل المتوسعة تكون نوعية فقط لعدة ببتيدات-غالبًا أقل من خمسة-هي الببتيدات المِكْرُوبِيَّة السائدة مَنَاعِيًا.

# التوسع النسيلي Clonal Expansion



# تَمَازُ الخَلايَا T السَادِجَةِ إِلَى خَلايَا مُسْتَفْعِلَةٍ

تقوم الخلايا المُسْتَفْعِلَة من سلالة

الخلايا T المُسَاعِدَة CD4<sup>+</sup> بِتَنْشِيطِ

الخلايا البلعمية واللمفاويات B من

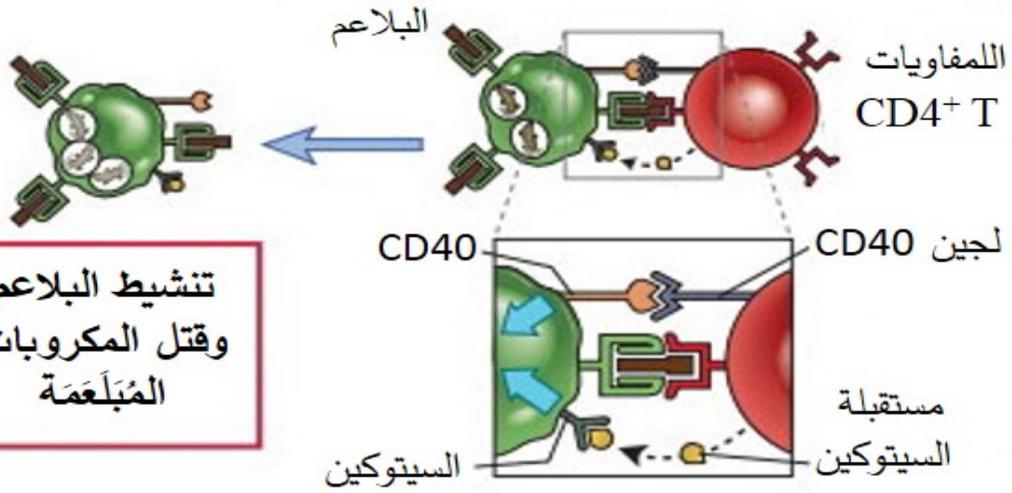
خلال التَغْيِيرِ عن جُزَيَّاتِ سطحية

متنوعة وإفراز السيتوكينات

الوظائف  
المستفعدة للبلاعم  
واللمفاويات B المُنَشَّطَة

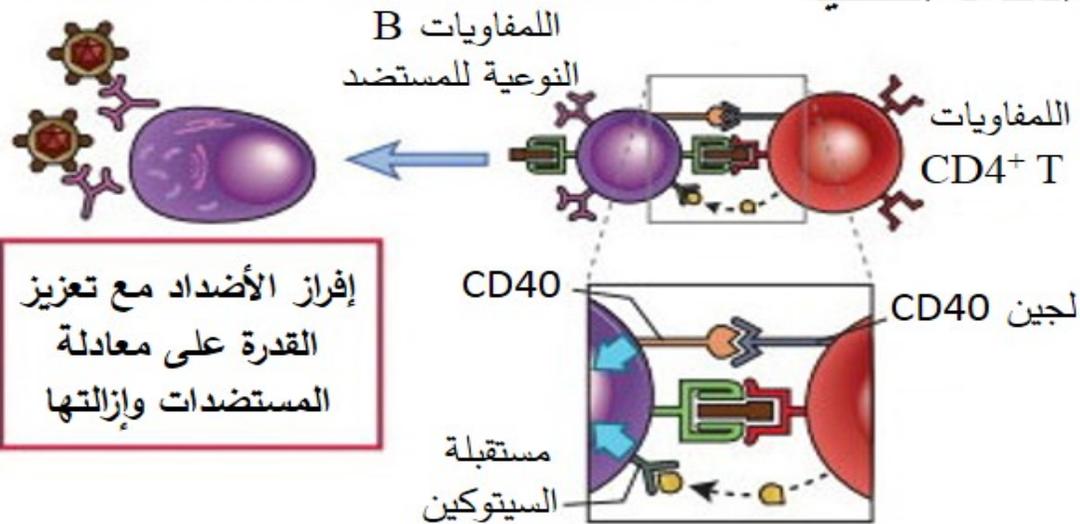
تُنَشِّطُ  
الخلايا CD4<sup>+</sup> T  
البلاعم واللمفاويات B

(A) المناعة المتواسطة بالخلايا



تنشيط البلاعم  
وقتل المكروبات  
المُبلَعَة

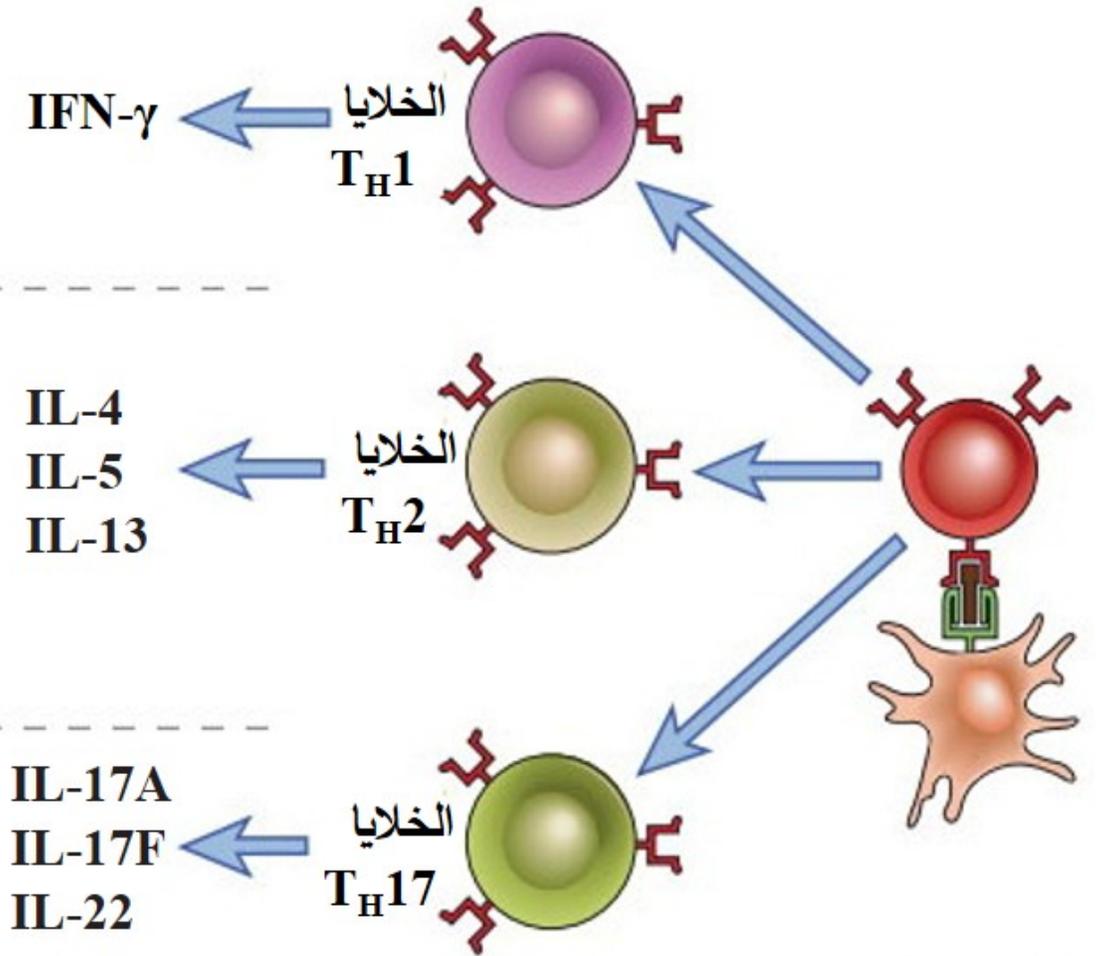
(B) المناعة الخلوية

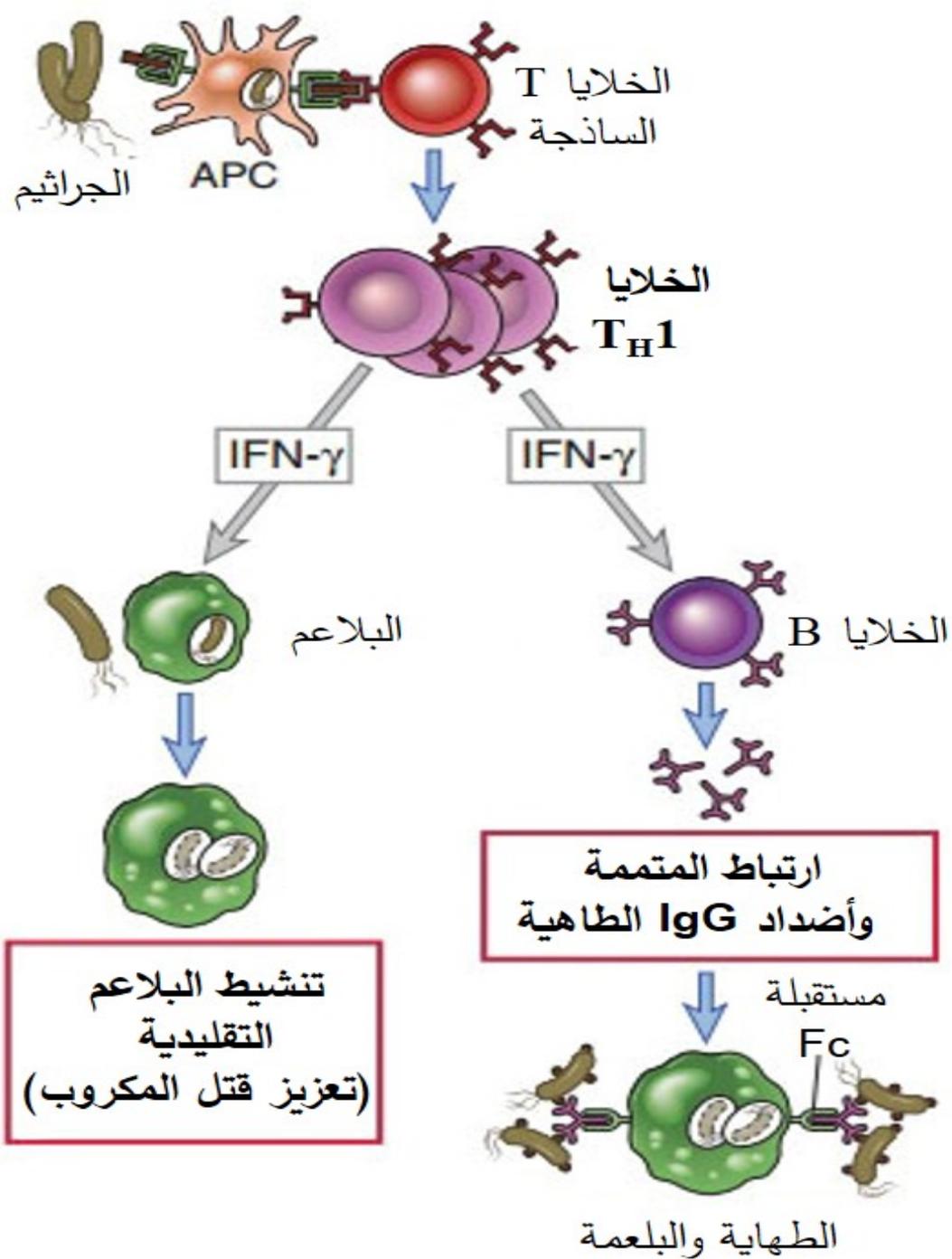


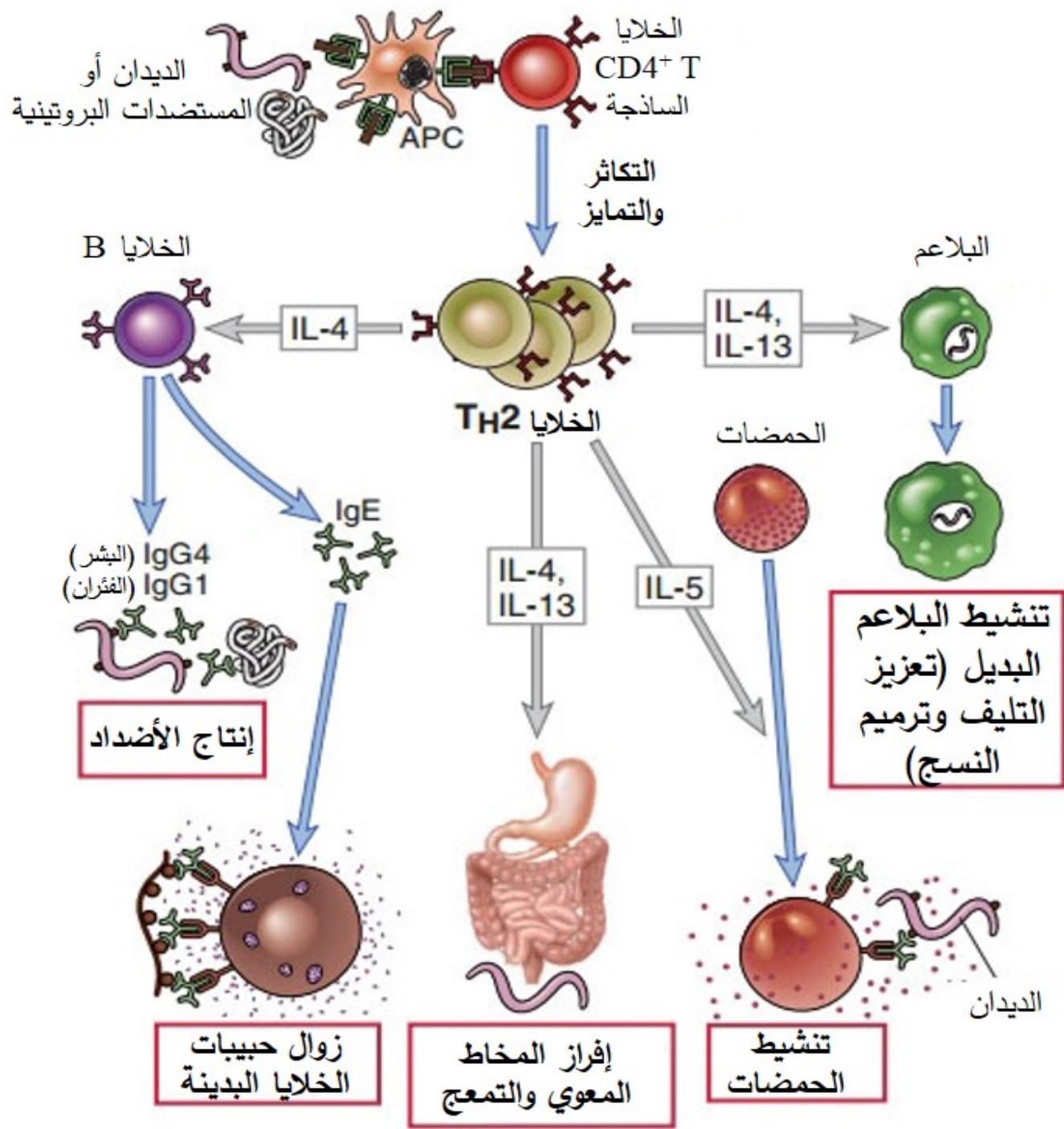
إفراز الأضداد مع تعزيز  
القدرة على معادلة  
المستضدات وإزالتها

# المجموعات الفرعية للخلايا T المُسَاعِدَة CD4+ المُمَيَّزة بوساطة شَوَاكِلِ السيتوكين.

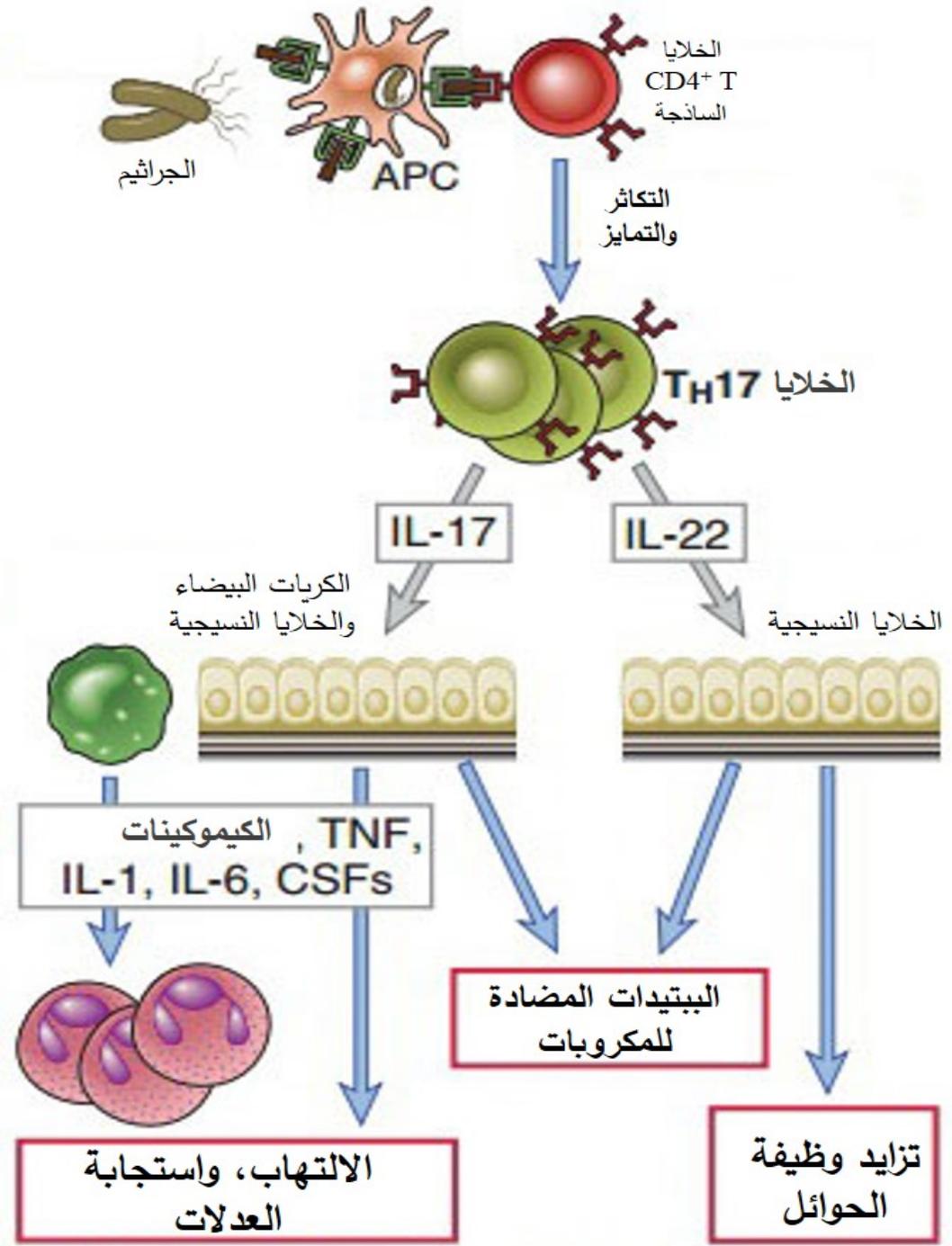
دورها في الأمراض	الدفاع عن الثوي	التفاعلات المناعية	بصمة السيتوكين
أمراض المناعة الذاتية؛ تضرر الأنسجة المرافق للأخماج المزمنة	المكروبات داخل الخلوية	تنشيط البلاعم؛ إنتاج IgG	IFN- $\gamma$ الخلايا T <sub>H</sub> 1
أمراض الأرجية	الطفيليات الديدانية	تنشيط الخلايا البدينة والحمضات؛ إنتاج IgE؛ تنشيط البلاعم البديلة	IL-4 IL-5 IL-13 الخلايا T <sub>H</sub> 2
أمراض المناعة الذاتية، والأمراض الالتهابية	الجراثيم خارج الخلوية، والفطريات	التهاب بالعدلات والوحيدات	IL-17A IL-17F IL-22 الخلايا T <sub>H</sub> 17







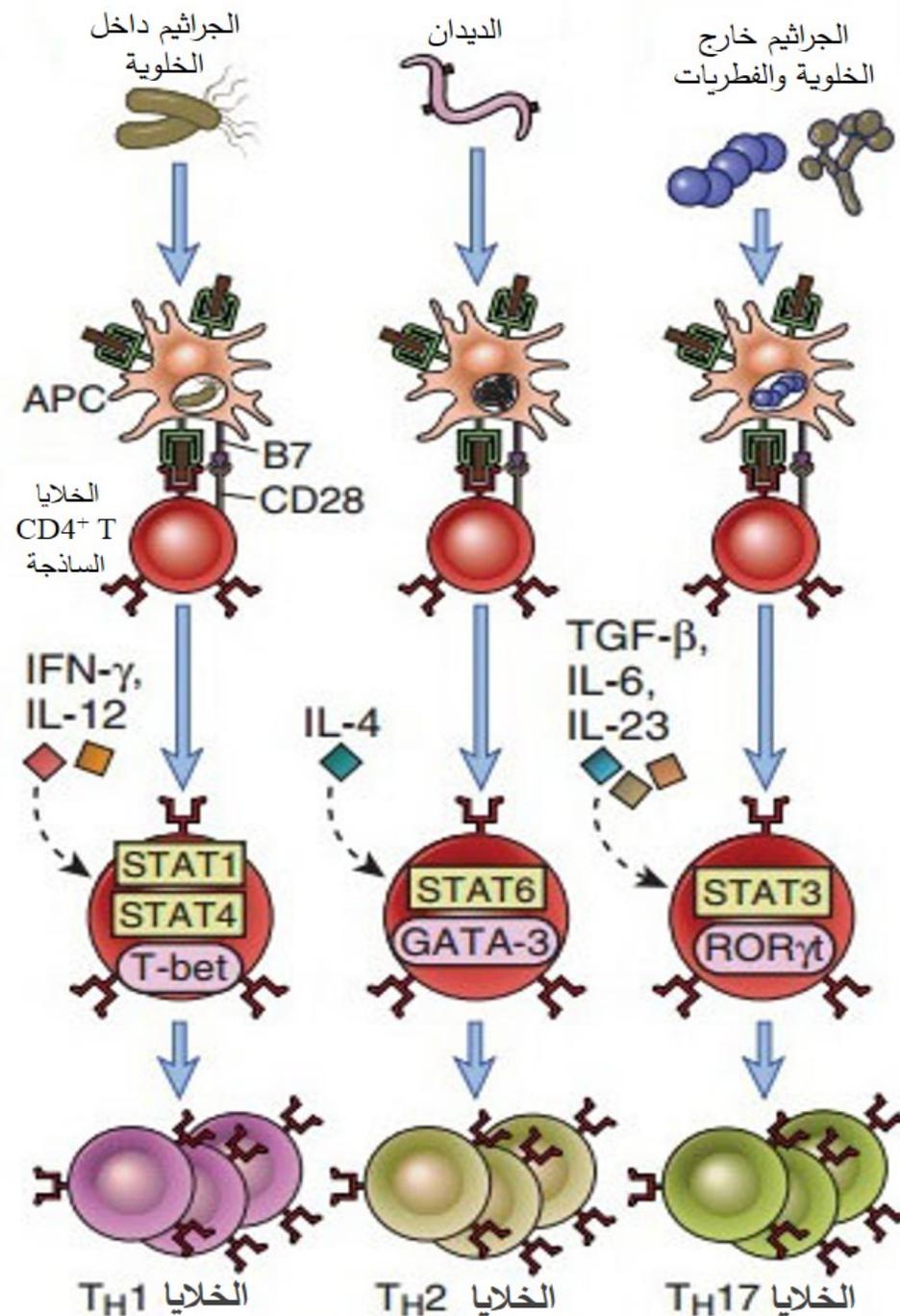
This subset, which secretes IL-17 and IL-22, was discovered because of its role in animal models of immunologic diseases (multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis) and is increasingly being implicated in these diseases in humans.



extracellular bacterial and fungal infections

The most important transcription factors for the three subsets are T-bet, GATA-3, and ROR  $\gamma$ T for TH1, TH2, and TH17, respectively.

These work in concert with transcription factors called signal transducers and activators of transcription (STATs) induced by cytokines.



المبادئ الأساسية الأربعة التي تشكل الأساس لهذه السبل من التمايز:

1- كل مجموعة متخصصة لأنماط من المكروبات.

2- إشارات التمايز الأهم هي سيتوكينات مفرزة من قبل APCs وخلايا أخرى في فترة التحفيز المستضدي، وهذه الإشارات تتباين اعتماداً على أنماط المكروبات.

3- كل مجموعة فرعية تنتج السيتوكينات التي تضخمها وتثبط المجموعات الفرعية الأخرى.

4- التمايز مرتبط بتنشيط عوامل الانتساخ والتي تحفز إنتاج السيتوكينات المتنوعة، وتؤدي التغيرات المتعلقة بال Epigenetic دوراً في ذلك.

# Decline of the Immune Response تراجع الاستجابة المناعية

