جامعة حماة
كلية الصيدلة

اِلْتِقَاط المُسْتَضِد وتَقْدِيمه إِلَى اللِّمْفاوِيَّات

مَاذا تَــرَى اللِّمْفاوِيَّات

Antigen Capture and Presentation to Lymphocytes

What Lymphocytes See

المحاضرة الرابعة

مُقَدِّمَة Introduction

- تَبْدَأُ الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِيَّة عند تَمْييز المُسْتَضِدَّات بوَسَاطة مُسْتَقْبِلاَت اللِّمْفاوِيَّات .
- تتباين اللِّمْفاوِيَّات T و B في أَنْواع المُسْتَضِدَّات التي تُميِّزها
- BCR (الأَضْدَاد المُرْتَبطة بالغشاء) تُميِّز تَشْكِيلَة من الجُزَيْئَات الكِبْرَوِيَّة (البرُوتينات، عَدِيْدَات السَّكَّاريد ، الشُحُوم، الحُمُوض النَوَوِيَّة) بالشَكْل الذوَّاب أو بالشَكْل المرتبط .
- TCR : تُميِّز الشُدَف البِبْتيدية للمُسْتَضِدَّات البرُوتينيَّة وفقط عندما تُقَدَّم هذه البِبْتيدَات بوَسَاطة جُزَيْئَات MHC

مُقَدِّمَة Introduction

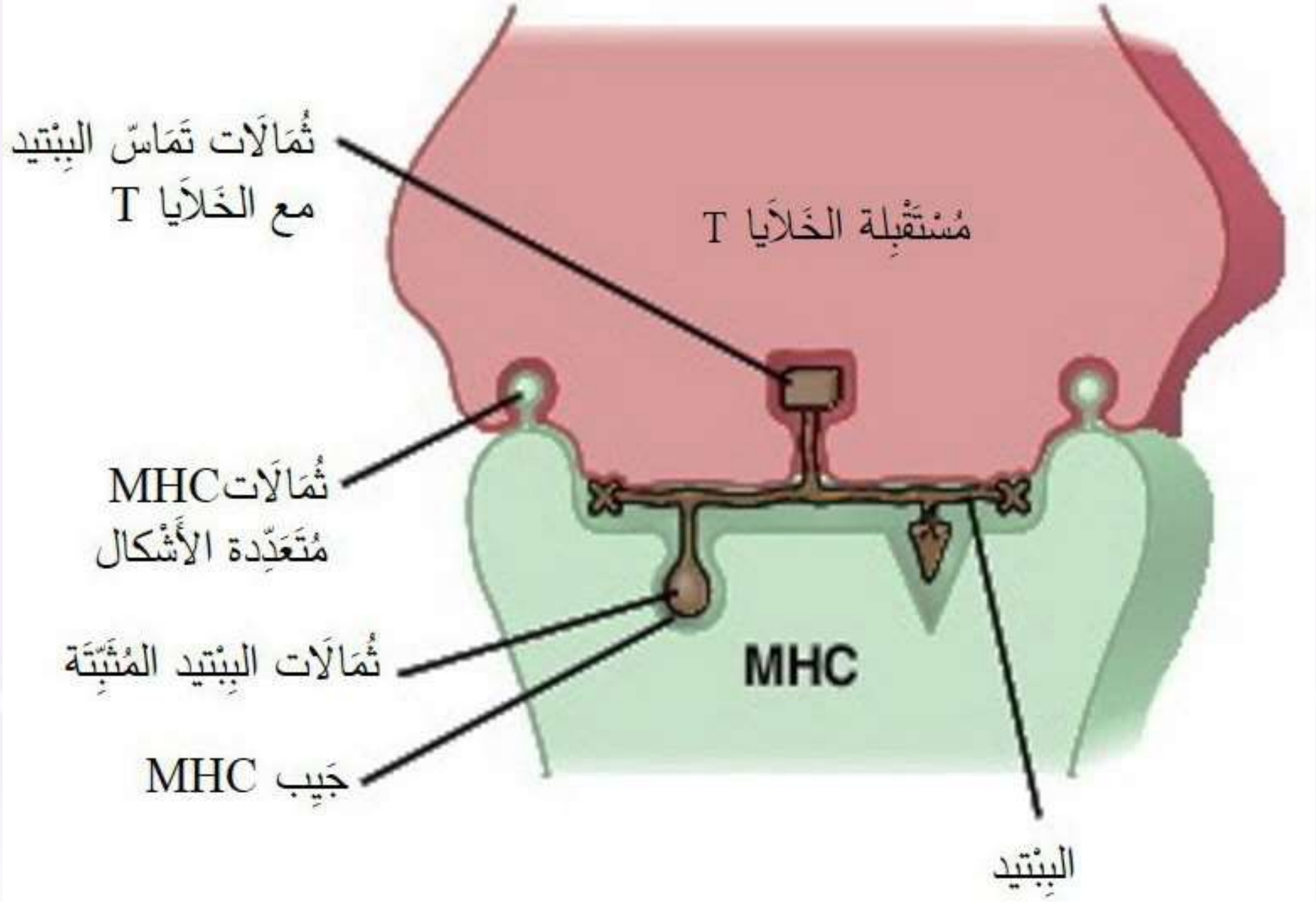
إنَّ تَحْرِيض الاسْتِجابَات المَناعِيَّة بوَسَاطة المُسْتَضِدَّات هو عملية جديرة بالاهتمام يجب أن يتم فيها التغلب على العديد من العَقَبَات:

- ✓ التَكْرار الضَعِيف للّمْفاوِيَّات السَاذَجَة النَوْعِيَّة لأي مُسْتَضِد مفرد .
- ✓ إنَّ الأَنْمَاط المُخْتَلِفة من الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِيَّة ضَرُورِيَّة للدفاع عن الجِسْم من أَنْواع المِكْروبَات المُخْتَلِفة .

المُسْتَضِدَّات التي تُميِّزها اللِّمْفاوِيَّات التائية

Antigens Recognized By T Lymphocytes

- تُميِّز أَغْلَبِيَّة اللِّمْفاوِيَّات T المُسْتَضِدَّات البِبْتيدية المُرْتَبطة والمقدمة بوساطة MHC .
- MHC هو مَوْضِع جِيني تعمل نَواتِجه البرُوتينيَّة الأَسَاسِيَّة كجُزَيْئات مقدمة للببتيد في الجِهَاز المَناعِي .
- في كل فَرْد توجد نَسَائِل مُخْتَلِفة من الخَلايَا CD4+ T و CD8+T يمكن أن ترى البِبْتيدَات فقط عندما يتم تَقْدِيم هذه البِبْتيدَات بوَسَاطة جُزَيْئَات MHC الفَرْدية . ، وتسمى هذه الخاصية في الخَلايَا T (تَقْيِيد MHC = MHC restriction)


ثُمَالَات تَمَاسّ البِبْتيد
مع الخَلاَيا T
مُسْتَقْبِلة الخَلاَيا T
ثُمَالَات MHC
مُتَعَدِّدة الأَشْكال
ثُمَالَات البِبْتيد المُثَبِّتَة
MHC
جَيب MHC
البِبْتيد

المُسْتَضِدَّات التي تُميِّزها اللِّمْفاوِيَّات التائية

Antigens Recognized By T Lymphocytes

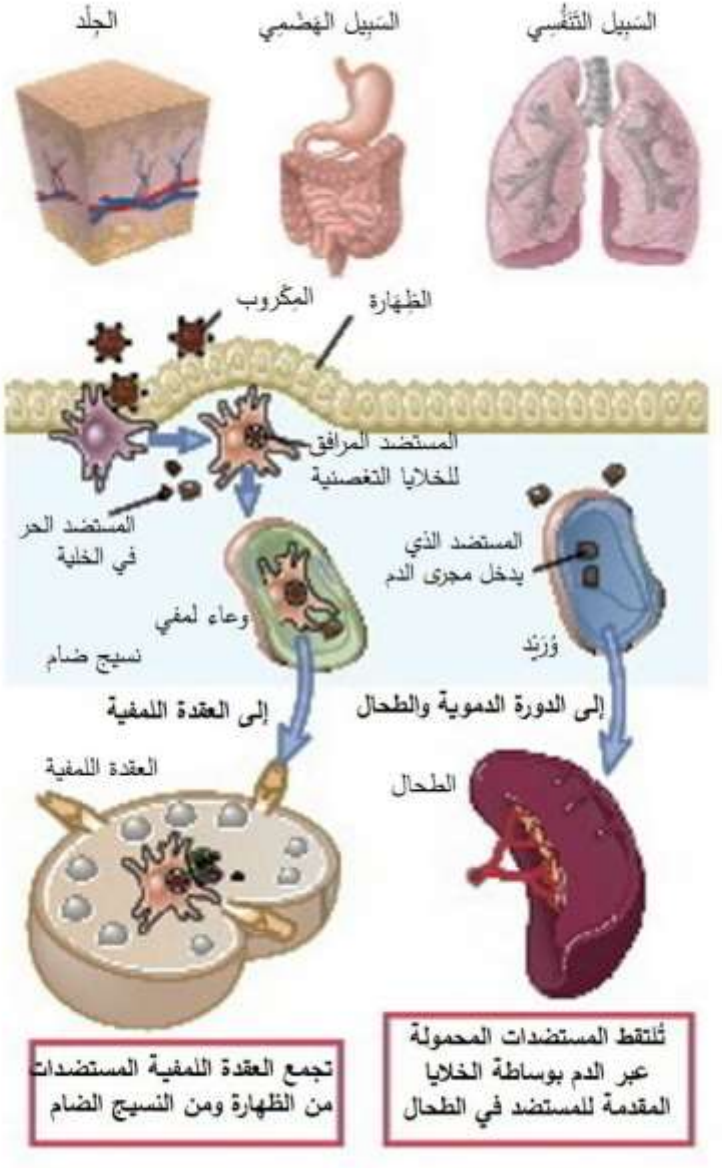
- إنَّ الخَلايَا التي تلتقط المُسْتَضِدَّات المِكْروبِيَّة وتُقَدّمها مِنْ أَجْلِ تَمْييزها بوَساطة اللِّمْفاوِيَّات تسمى الخَلايَا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد **Antigen-Presenting Cells (APCs)**

- وتحتاج اللمفاويات الساذجة التائية إلى رؤية المستضدات البروتينية معروضة من قبل الخلايا التغصنية بشكل أساسي لكي تتكاثر وتتوسع نسيليا وتتمايز إلى خلايا مؤثرة مستفعلة وخلايا ذاكرة .

- تحتاج **الخَلايَا T المُسْتَفْعِلَة** المتمايزة من جديد إلى اكتشاف المُسْتَضِدَّات التي يمكن أَنْ تُقَدِّم بوَساطة APCs مِنْ أَجْلِ تَنْشيط الوَظائِف المُسْتَفْعِلَة للخَلايَا T في الاسْتِجابَات الخِلْطِية والاسْتِجابَات المتواسطة بالخَلايَا .

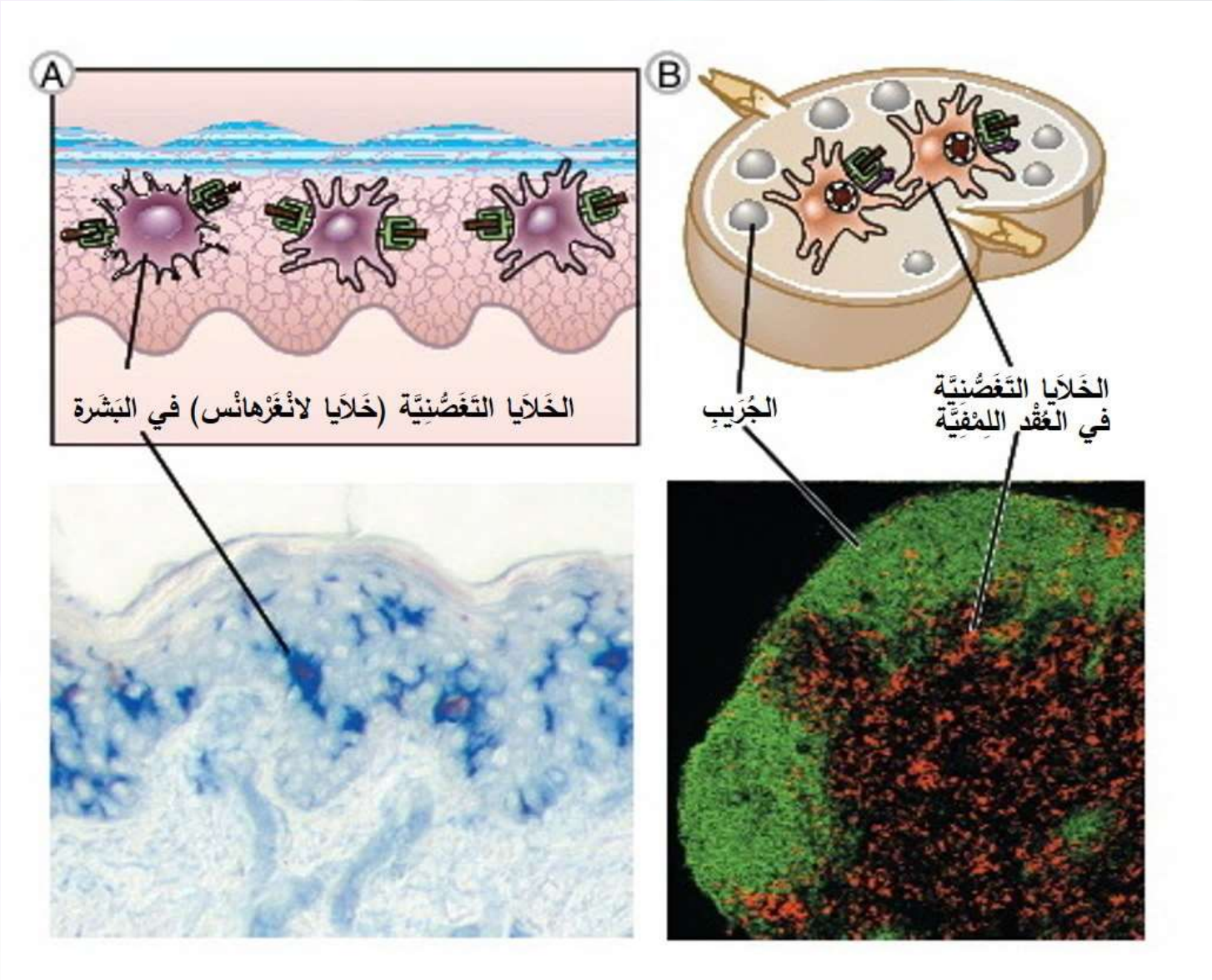
اِلْتِقَاط المُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة بِوَسَاطة الخَلاَيا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد

Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells



اِلْتِقَاط المُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة بِوَسَاطة الخَلاَيا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد

Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells



اِلْتِقَاط المُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة بِوَسَاطة الخَلاَيا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد

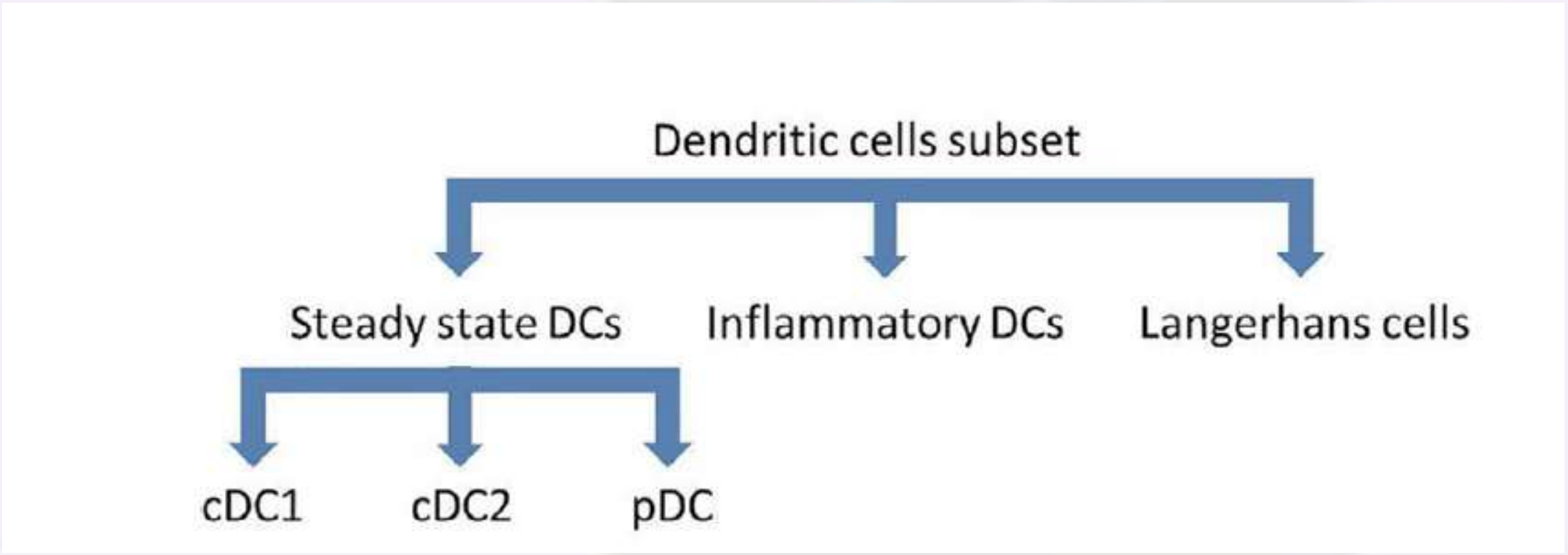
Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells

- يوجد مَجْمُوعَتان رئيستان من الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة هما :

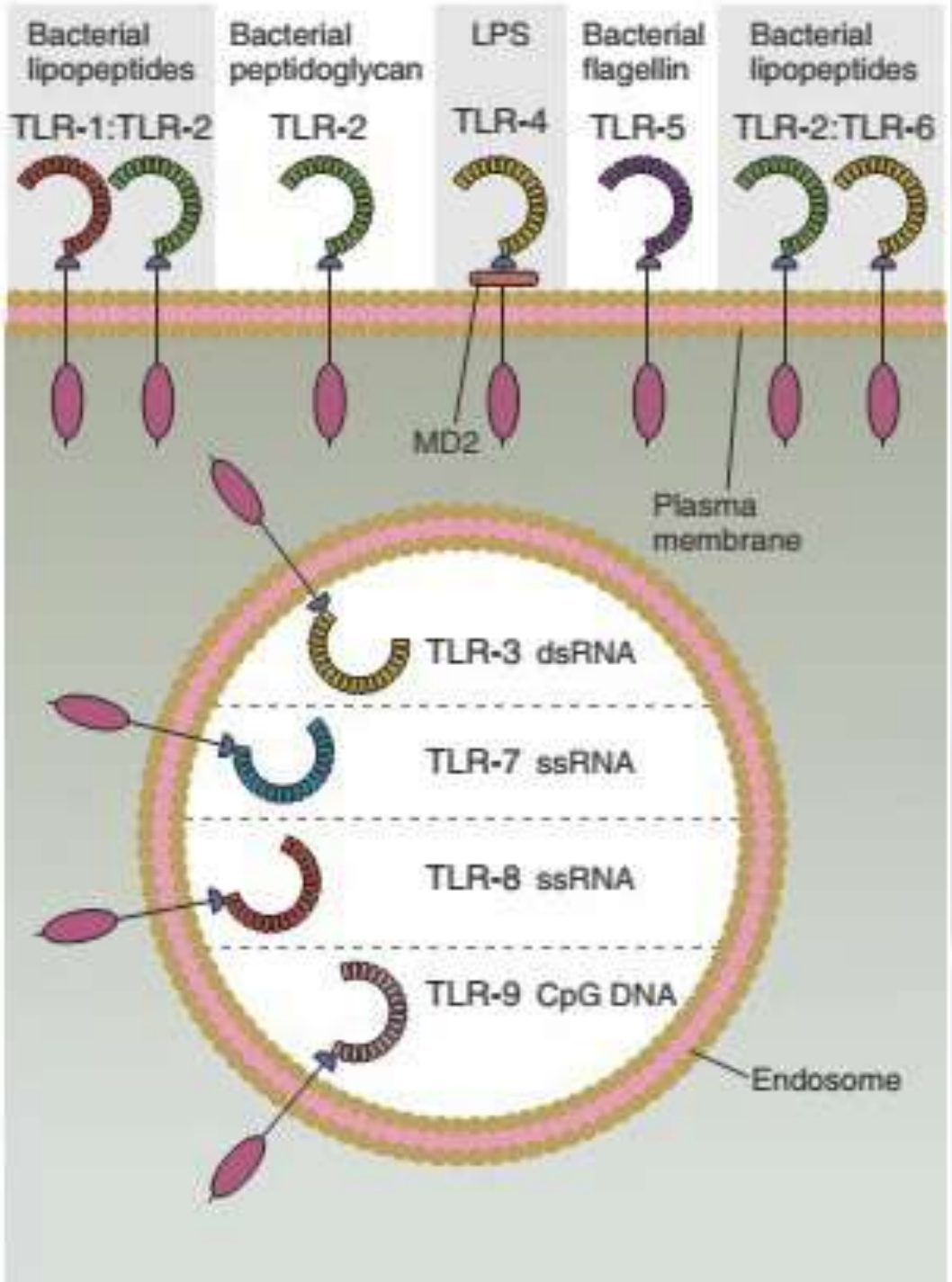
✓ **مَجْمُوعَة الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة التَقْلِيدِيَّة**: (تنتمي إليها أغلبية الخلايا التغصنية) .

✓ **مَجْمُوعَة الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة بلازماوِيَّة الشَكْل**: توجد في الدَّم والنُسُج، وتُعَدّ الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة بلازماوِيَّة الشَكْل المصدر الرَئيس لإِنْترفِيرُونَات النَمْط I (الأَجْسَام الفَيْرُوسِية)

✓ في الجِلْد فتسمى الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة البَشْرَوِيَّة (خَلاَيا لانْغَرْهانْس)


Dendritic cells subset
Steady state DCs
Inflammatory DCs
Langerhans cells
cDC1
cDC2
pDC

Feature	Classical dendritic cells	Plasmacytoid dendritic cells
Selected surface markers (human)	CD11c high BDCA1 (CD1c) Dectin	BDCA2 (CD303), others
Major location	Tissues	Blood and tissues
Expression of Toll-like receptors	TLRs 4, 5, 8 high	TLRs 7, 9 high
Major cytokines produced	TNF, IL-6, IL-12, IL-23	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


Bacterial lipopeptides
Bacterial peptidoglycan
LPS
Bacterial flagellin
Bacterial lipopeptides
TLR-1:TLR-2
TLR-2
TLR-4
TLR-5
TLR-2:TLR-6
MD2
Plasma membrane
TLR-3 dsRNA
TLR-7 ssRNA
TLR-8 ssRNA
TLR-9 CpG DNA
Endosome

اِلْتِقَاط المُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة بِوَسَاطة الخَلَايَا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد

Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells

تستعمل الخَلَايَا التَغَصُّنِيَّة مُسْتَقْبِلَات غِشَائِية متنوعة لرَبْط المِكْروبَات مثل :

- **مُسْتَقْبِلَات الليكتين** : تَرْبِط التَرَاكِيب السُّكَّرِيَّة النموذجية للمِكْروبَات ويتم إدخالها عَبْرَ **الالْتِقام المُتَوَاسَط بالمُسْتَقْبِلَات Receptor-Mediated Endocytosis** أما بعض المُسْتَضِدَّات الذوَّابَة عَبْرَ **الاحْتِسَاء Pinocytosis**
- **المُسْتَقْبِلَات شَبِيهة الـ Toll** : تُحَفِز نَوَاتِج المِكْروبَات التَفَاعُلَات المَنَاعِيَّة الطَبِيعِيَّة عندما ترتبط بتلك المستقبلات، إنتاج سِيتُوكِينَات التهابية TNF و IL-1، يُنْشِّط تآزُر إشَارَات TLRs والسِيتُوكِينَات الخَلَايَا التَغَصُّنِيَّة مما يؤدي إلى تَغَيُّرَات عديدة في نَمْطها الظَّاهِري وهجرتها ووظيفتها .

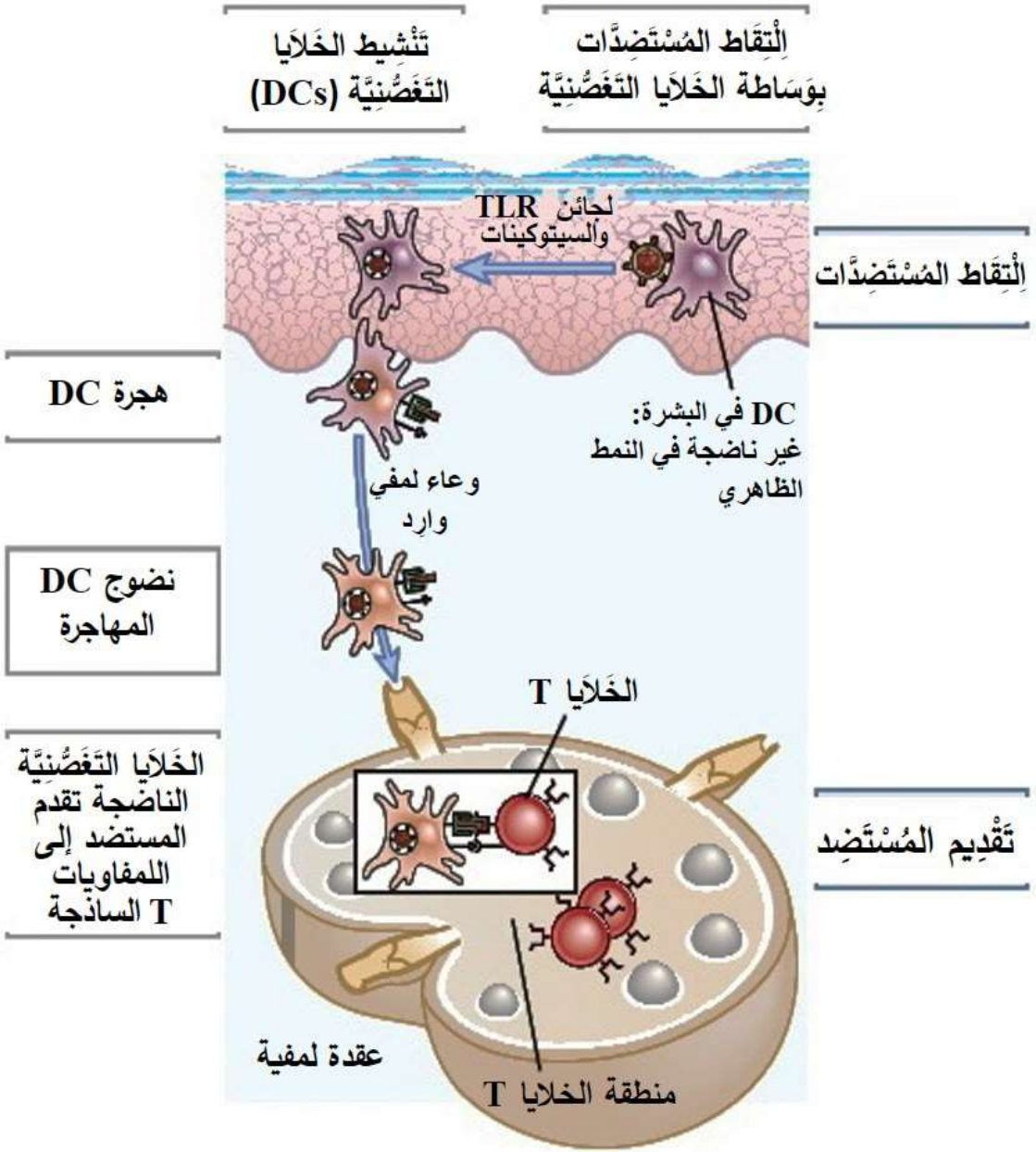
اِلْتِقَاط المُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة بِوَسَاطة الخَلاَيا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد

Capture of Protein Antigens By Antigen-Presenting Cells

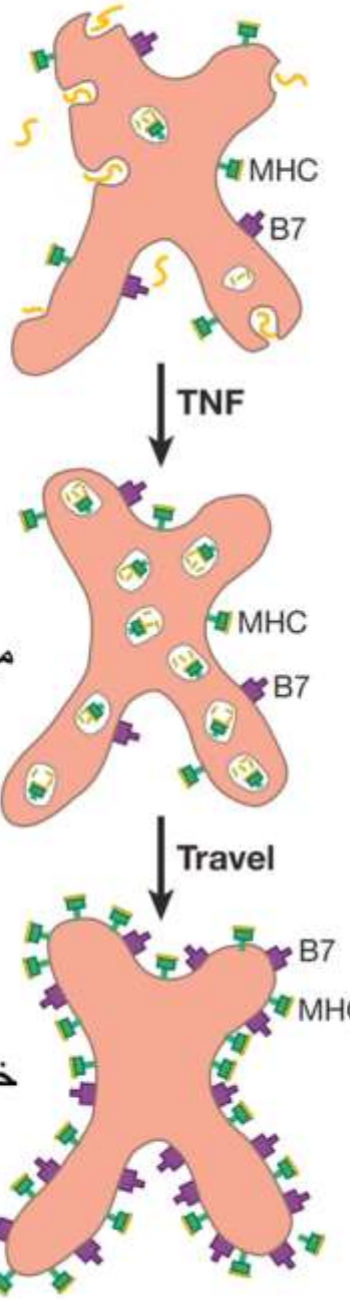
- تُنْشَّط الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة التقليدية عندما تُوَاجه المِكْروبَات عند الحَوَائل الظِهارِيَّة .
- تفقد لَصُوقِيَّتها بالظِهَارة وتبدأ بالتعبير عن مُسْتَقْبِلة الكيموكين CCR7
- تُوجّه هذه الكيموكينات الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة بالخروج من البطانة وتُهَاجر عَبْرَ الأوعية اللِمْفِيَّة إلى العُقْد اللِمْفِيَّة .
- ينعكس هذا النضوج من خلال الاصطناع المتزايد والتعبير المُتَوازن عن جُزَيئَات MHC وعن جُزَيئَات المُحْفِزَات المُشَارِكَة .
- تُلْتَقط المُسْتَضِدَّات الذوَّابَة في اللمف بوَسَاطة **الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة المُقِيمَة في العُقْد اللِمْفِيَّة**، وتُعامَل المُسْتَضِدَّات المحمولة عَبْرَ الدَّم بنفس الطريقة من قِبَل **الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة في الطِّحال** .

اِلْتِقَاط المُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة بِوَسَاطة الخَلاَيا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد

تحمِل المُسْتَضِدَّات المُلْتَقَطة إلى الخَلاَيا T السَاذَجَة لتَمْييز تلك المُسْتَضِدَّات الـتي تَتَوَافَـد إلى العُقْـد اللِمْفِيَّـة (خـلال ١٢ إلى ١٨ ساعة) .



الأطوار الثلاثة التي تمر بها الخلية التغصنية خلال حياتها



مستضد

مستريحة (تجمع عيناتٍ من محيطها)

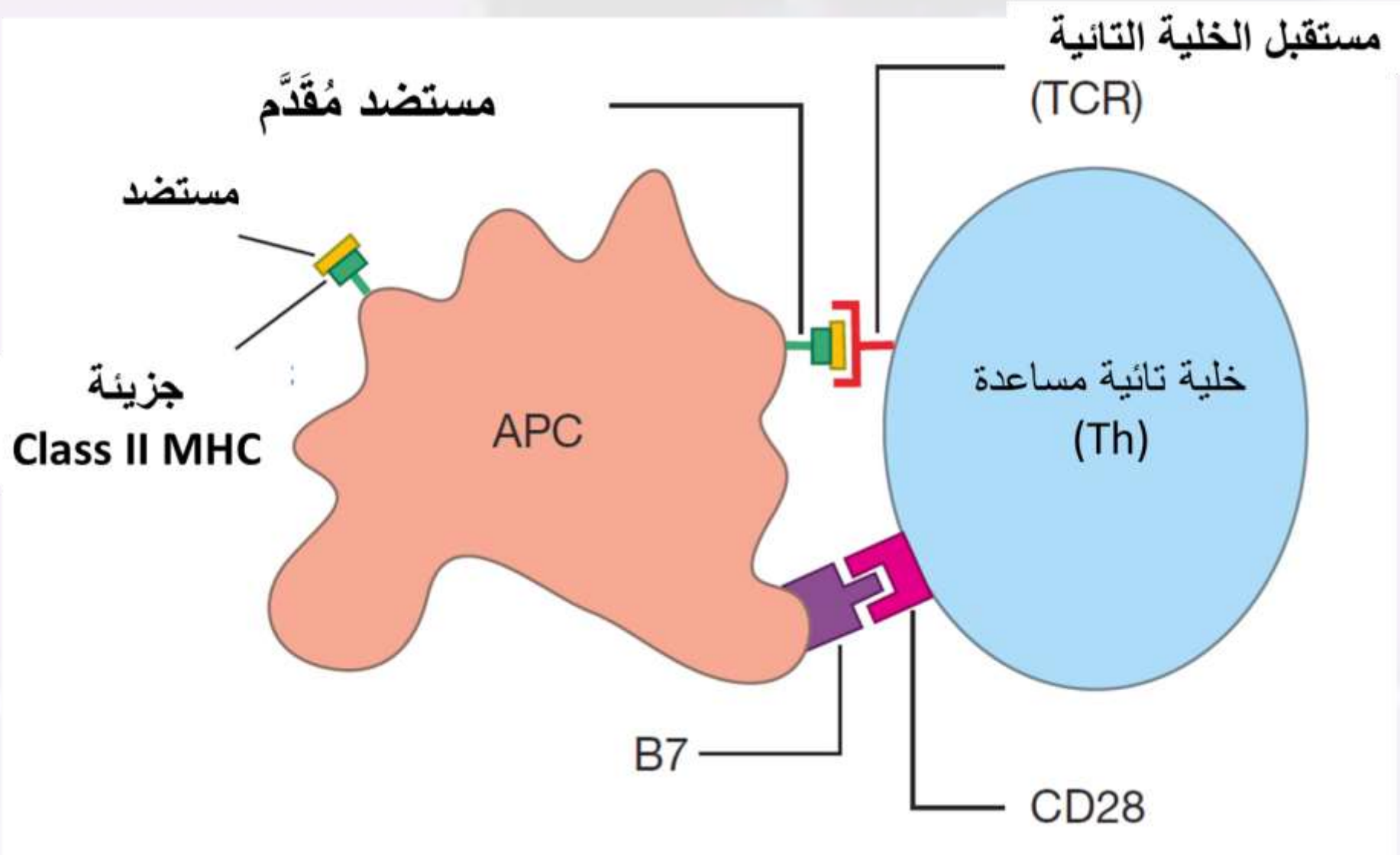
في النسيج (قبل الهجوم المكروبي)

مسافرة مع حمولة مستضدية

أثناء الاستجابة للهجوم

خلية مقدمة للمستضد

في العقدة اللمفية


مستقبل الخلية التائية
(TCR)
مستضد مُقَدَّم
مستضد
جزيئة
Class II MHC
APC
خلية تائية مساعدة
(Th)
B7
CD28

Cell type	Expression of		Principal function
	Class II MHC	Costimulators	
Dendritic cells	Constitutive; increases with maturation; increased by IFN-γ	Constitutive; increased with maturation; induced by TLR ligands, IFN-γ, and T cells (CD40-CD40L interactions)	Antigen presentation to naive T cells in the initiation of T cell responses to protein antigens (priming)
Macrophages	Low or negative; inducible by IFN-γ	Low; induced by TLR ligands, IFN-γ, and T cells (CD40-CD40L interactions)	Antigen presentation to $CD4^+$ effector T cells in the effector phase of cell-mediated immune responses
B lymphocytes	Constitutive; increased by cytokines (e.g., IL-4)	Induced by T cells (CD40-CD40L interactions), antigen receptor cross-linking	Antigen presentation to $CD4^+$ helper T cells in humoral immune responses (T cell–B cell interactions)

بِنْيَة ووَظِيْفَة جُزَيئَات مُعَقَّدُ التَّوافُقِ النَّسيجِيّ الكَبير

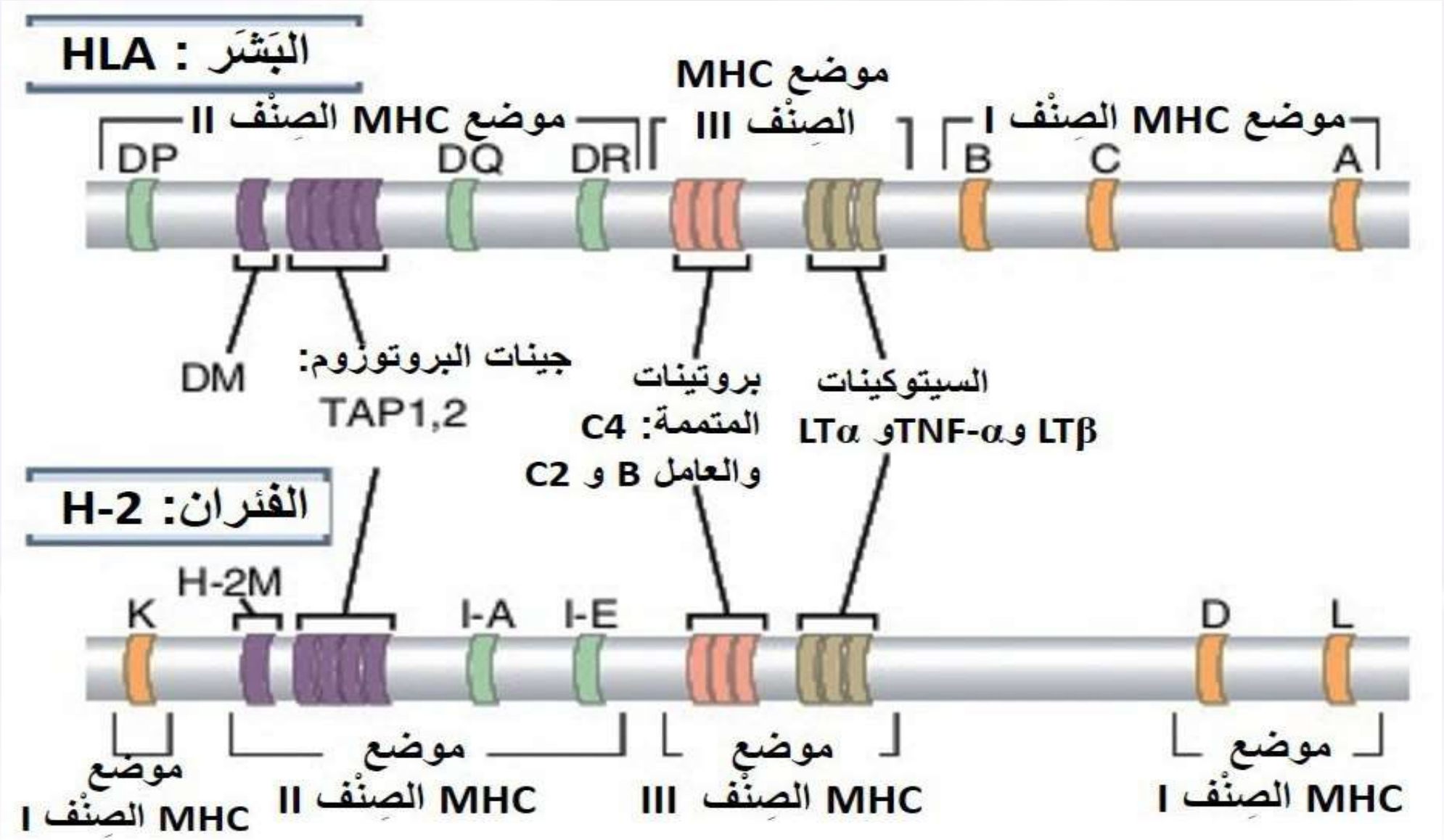
Structure and Function of Major Histocompatibility Complex Molecules

- إِنَّ جُزَيئَات MHC هي بروتينات غشائية على APCs تقدّم المُسْتَضِدّات البِبْتيدية مِنْ أَجْلِ تمْييزها بوَساطة اللَمْفاويّات T .
- اُكْتُشِفَت كمَوْضِع جِيني يكون كمُحَدّد أساسي لقبول أو رَفْض الطُّعُوم النَسيجيَّة المُتَبادَلة بين الأفراد

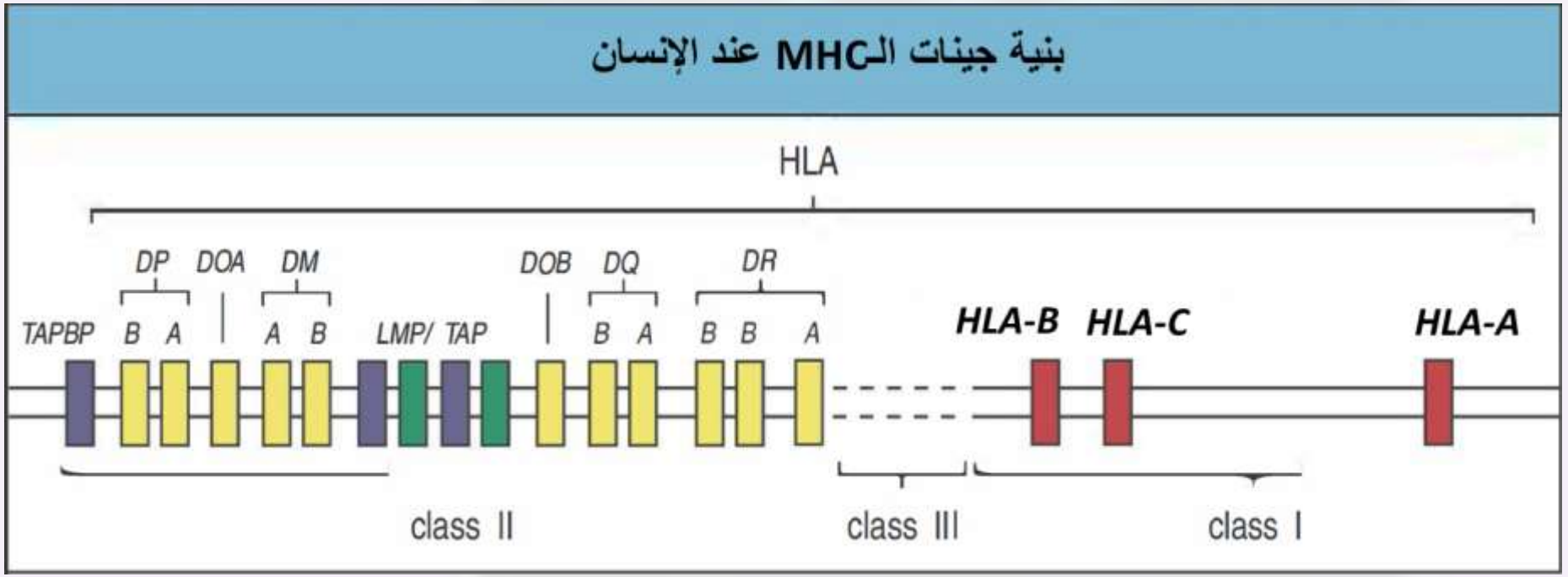
(tissue, or histo, compatibility)

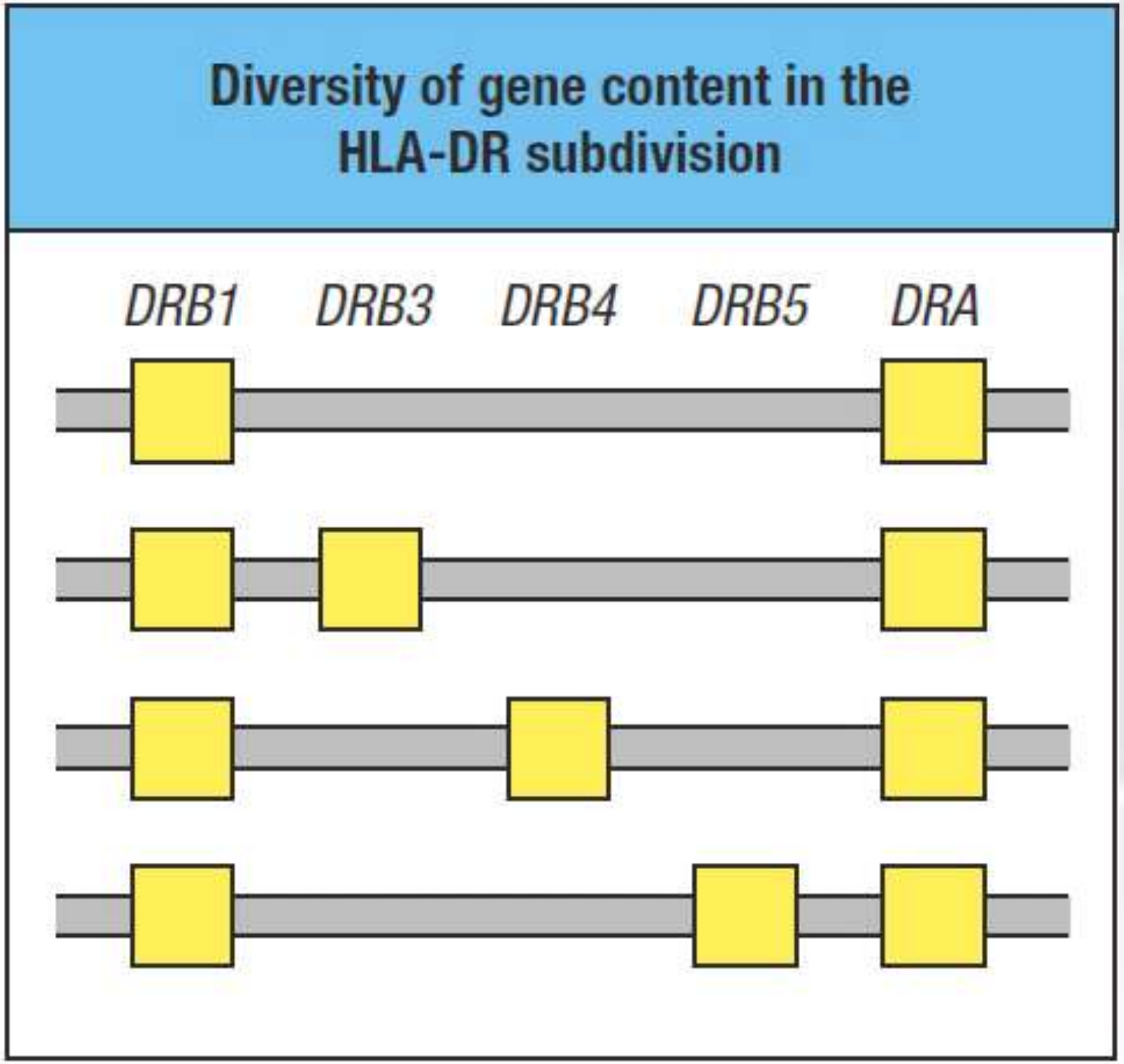
- إِنَّ مَجْمُوعَة الجِينَات التي يتشَكّل منها مَوْضِع MHC توجد في جميع الثَدْيِيَّات .
- تسمى بروتينات MHC عند البَشَر "مُسْتَضِدّات الكريات البيضاء البَشَرِيَّة" **Human Leukocyte Antigens (HLAs)**
- في كل الأنْواع يحتوي مَوْضِع **MHC** على مَجْمُوعَتين لجِينَات مُتَعَدّدة الأَشْكال إلى حَدٍّ كَبير تسمى جِينَات **MHC** الصِنْف **I** و **II**.
- تُرمِّز هذه الجِينَات جُزَيئَات **MHC** الصِنْف **I** و **II** التي تُقَدِّم البِبْتيدات للخلايا **T**

جِينَات مَوْضِع مُعَقَّدُ التَّوافُقِ النَّسيجِيّ الكَبير

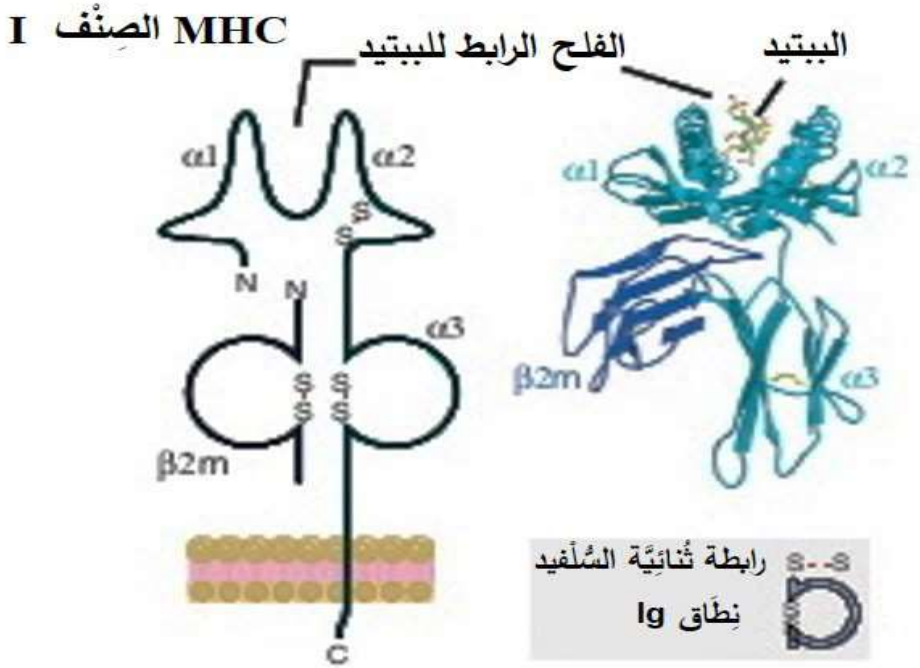


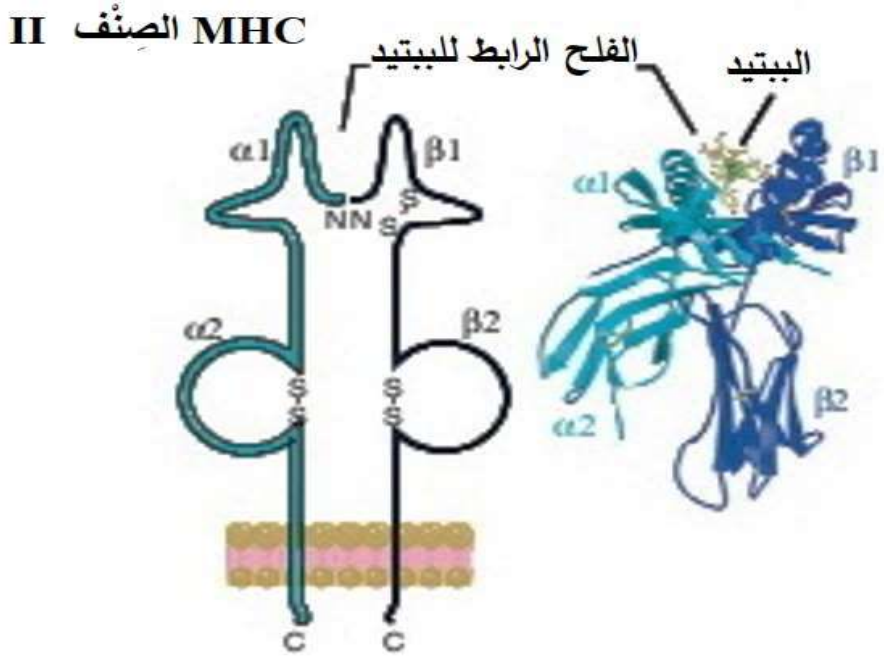
بنية جينات الـMHC عند الإنسان



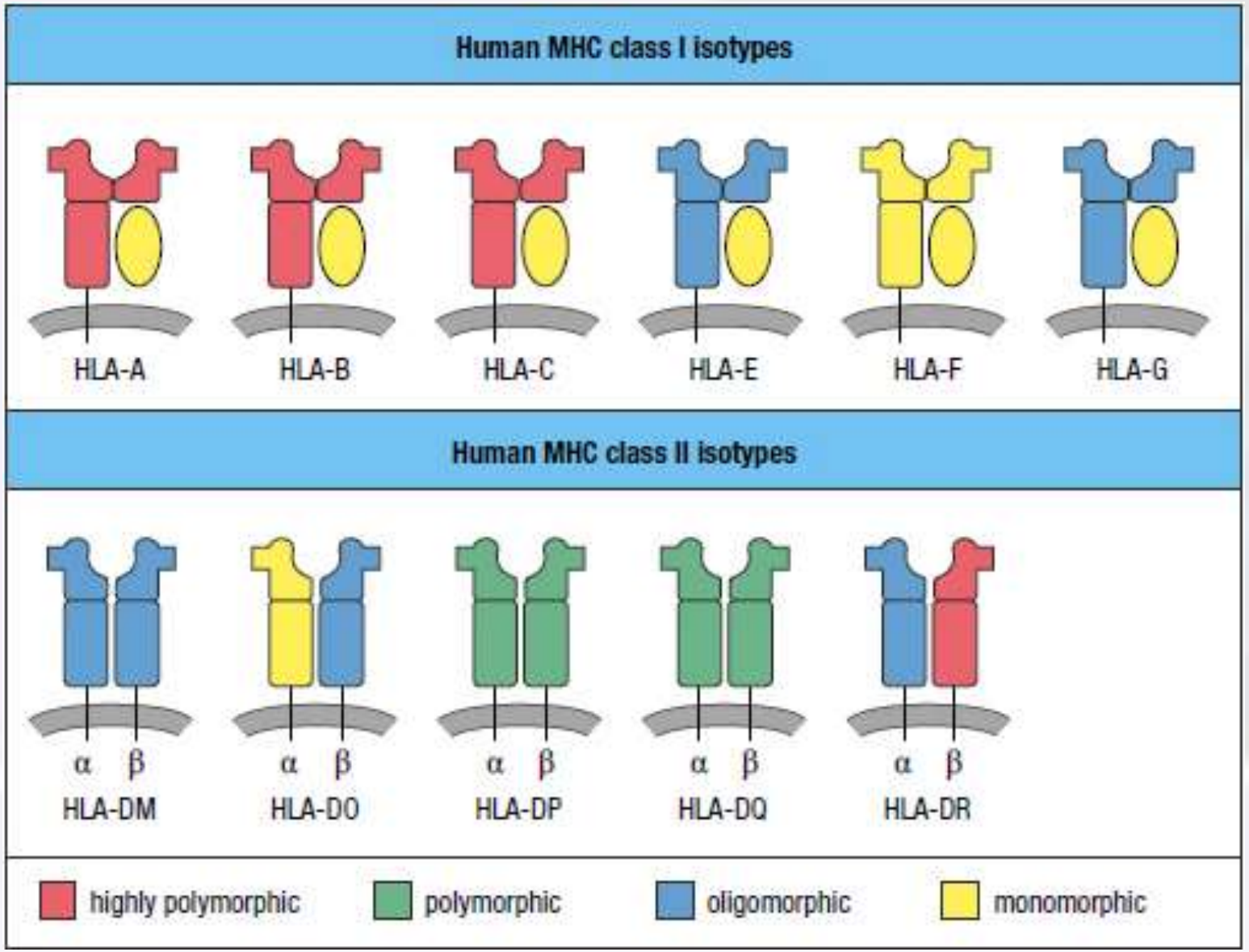

Diversity of gene content in the HLA-DR subdivision
DRB1
DRB3
DRB4
DRB5
DRA

بنية جُزَيئَات MHC الصِنْف I والصِنْف II





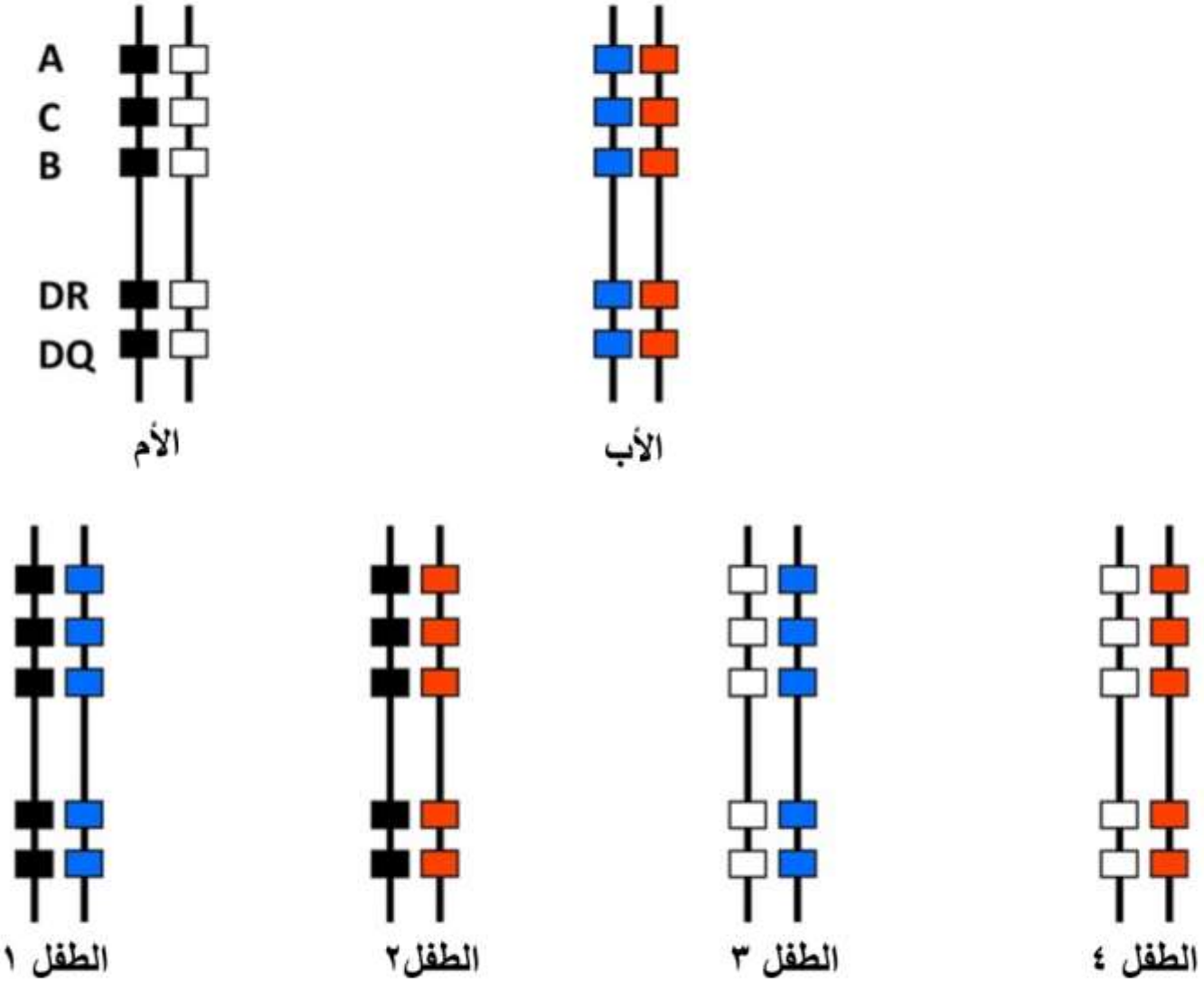
- إنَّ جُزَيئَات MHC الصِنْف I و IIهي برُوتِينات غشائية يحتوي كُلّ منها على فَلْح (شَقّ) رَابْط للبِبْتيد عند طَرَف النِّهايَة الأَمينِيَّة.
- ويُعَدّ قاع الفَلْح الرابط للبِبْتيد هو المنطقة التي ترتبط البِبْتيدَات فيها مِنْ أَجْلِ تَقْدِيمها لِلّمْفاوِيَّات Tوطَرَفي قمّة الفَلْح هي مَنَاطِق التَمَاسّ مع مُسْتَقْبِلة الخَلاَيا T
- الحُمُوض الأَمينِيَّة التي تتباين فيما بين جُزَيئَات MHC للأفراد المختلفين تتوضع في نِطَاق α1و α2 من السِلْسِلَة α
- تُسَاهِم بعض هذه الثُمَالَات مُتَعَدِّدة الأَشْكال في الإِخْتِلاَف في قاع الفَلْح الرابط للبِبْتيد وبالتالي في قدرة جُزَيئَات MHC المُخْتَلِفة على رَبْط البِبْتيدَات
- تساهم ثُمَالَات أُخْرَى مُتَعَدِّدة الأَشْكال في الإِخْتِلاَف في قمم الفُلُوح وبالتالي تؤثر على التَمْيِيز بِوَسَاطة الخَلاَيا T



HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class I	A	1939
	B	2577
	C	1595
	E	6
	F	4
	G	16
MHC class II	DMA	4
	DMB	7
	DOA	3
	DOB	5
	DPA1	17
	DPB1	286
	DQA1	32
	DQB1	399
	DRA	2
	DRB1	1158
	DRB3	46
	DRB4	8
	DRB5	17

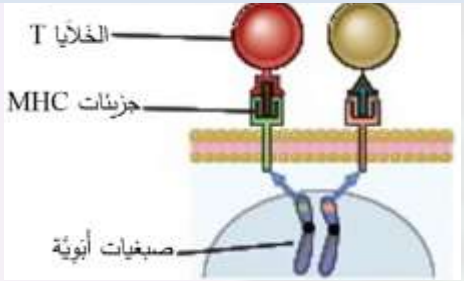
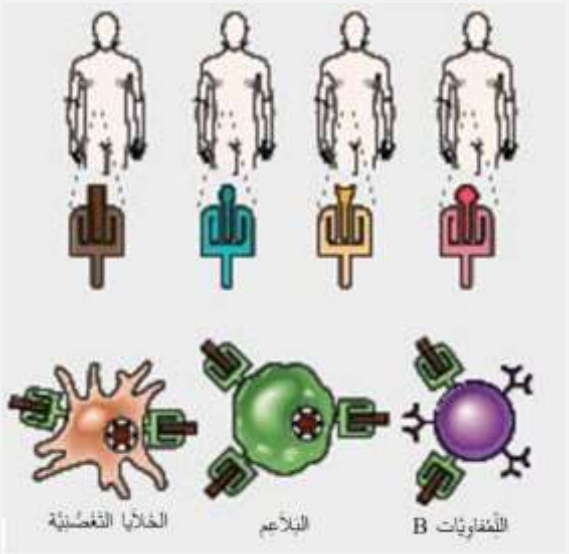
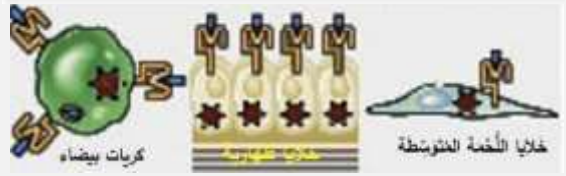
HLA inheritance

وراثة مستضدات الكريات البيضاء البشرية
(MHC or HLA)



احتمال أن يمتلك الشقيقين ذات مستضدات HLA
هو ٢٥%

الجَدْوَل 3-3 مِيزَات جِينَات وجُزَيئَات MHC.

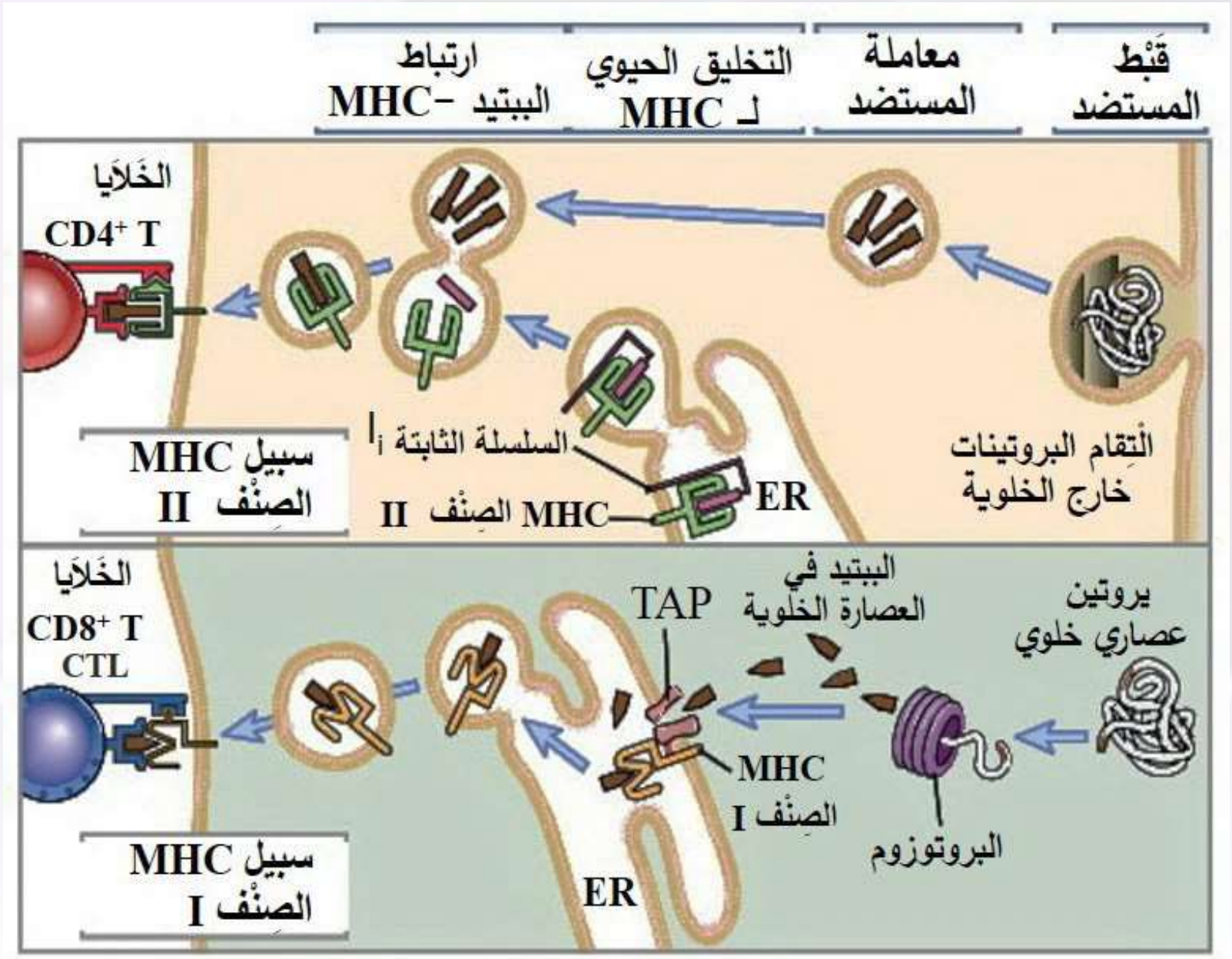
المِيزَة	الأَهَمِّيَّة	
التَعْبِير بِسِيَادَةٍ مُشْتَرَكَة : يُعبَّر عن كِلا **أَلائِل** الأبوين لكل جين MHC	زيادة عدد جُزَيئَات MHC المُخْتَلِفة التي يمكن أنْ تُقَدِّم المُسْتَضِد للخَلاَيا T	
الجِينَات مُتَعَدِّدة الأَشْكال : توجد في الجَمْهَرَة أَلائِل مُخْتَلِفة كثيرة	يضمن بأنَّ الأفراد المختلفين يكونوا قادرين على تَقْدِيم والاستجابة للبِبْتيدَات المِكْروبِيَّة المُخْتَلِفة	
أَنْوَاع الخَلاَيا المُعبِّرة عن MHC: **الصِنْف II:** الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة، البَلاَعِم، اللِّمْفاوِيَّات B	تتفاعل اللِّمْفاوِيَّات T المُسَاعِدة $CD4^+$ مع الخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة، البَلاَعِم، اللِّمْفاوِيَّات B	
الصِنْف I: جميع الخَلاَيا المُنَوَّاة	يمكن أنْ تقتل CTLs $CD8^+$ أي خَلِيَّة مُصَابة بالفَيْرُوس	

مِيزَات جُزَيئَات MHC الرَابِطَة للبِبْتيد

- إنَّ الفلـــوح الرابطـــة للببْتيـــدَات في جُزَيئـــات MHC تَربْط البِبْتيدَات المُشْتَقَة من المُسْتَضِدَّات البروتينية وتُقدّم هذه البِبْتيدَات مِنْ أَجْل تَمْيِيزها بوَسَاطة الخَلاَيا T .
- تركيب مستمر لهذه الجزيئات .
- ١,٠ % – ١% من جزيئات MHC كافية لرؤية المستضد من قبل الخلايا التائية .

الميزة	الأهَمِّيَّة
النَوْعِيَّة الوَاسِعة	بِبْتيدَات مُخْتَلِفة متعددة يمكن أنْ ترتبط بجُزَيئَات MHC
كل جُزَيء MHC يعرض بِبْتيد واحد في كُلّ مرة	كل خَلِيَّة T يمكن أن تستجيب لبِبْتيد وَاحِد مرتبط بجُزَيء MHC
جُزَيئَات MHC تَرْبِط البِبْتيدَات فقط	الخَلاَيا T المقيدة بـ MHC تستجيب فقط للمُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة وليس لمَوَّاد كيمْيائِيَّة أُخْرَى
تُكْتَسَب البِبْتيدَات أثناء تجميعها داخل الخَلاَيا	جُزَيئَات MHC الصِنْف I وII تَعْرِض البِبْتيدَات من أحياز خَلَوِيَّة مُخْتَلِفة
يتطلب التعبير السطحي الثابت عن جُزَيء MHC بِبْتيد مُرْتَبِط	جُزَيئَات MHC المُحَمَّل ة بالبِبْتيد يُعبَّر عنها على سُطُوح الخَلاَيا مِنْ أَجْل تَمْيِيزها بوَسَاطة الخَلاَيا T
مُعَدَّل تَبَاطُؤ جَيِّد	يَعْرِض جُزَيء MHC بِبْتيد مرتبط لفترة كافية لكي يتم اكتشافه بوَسَاطة الخَلاَيا T

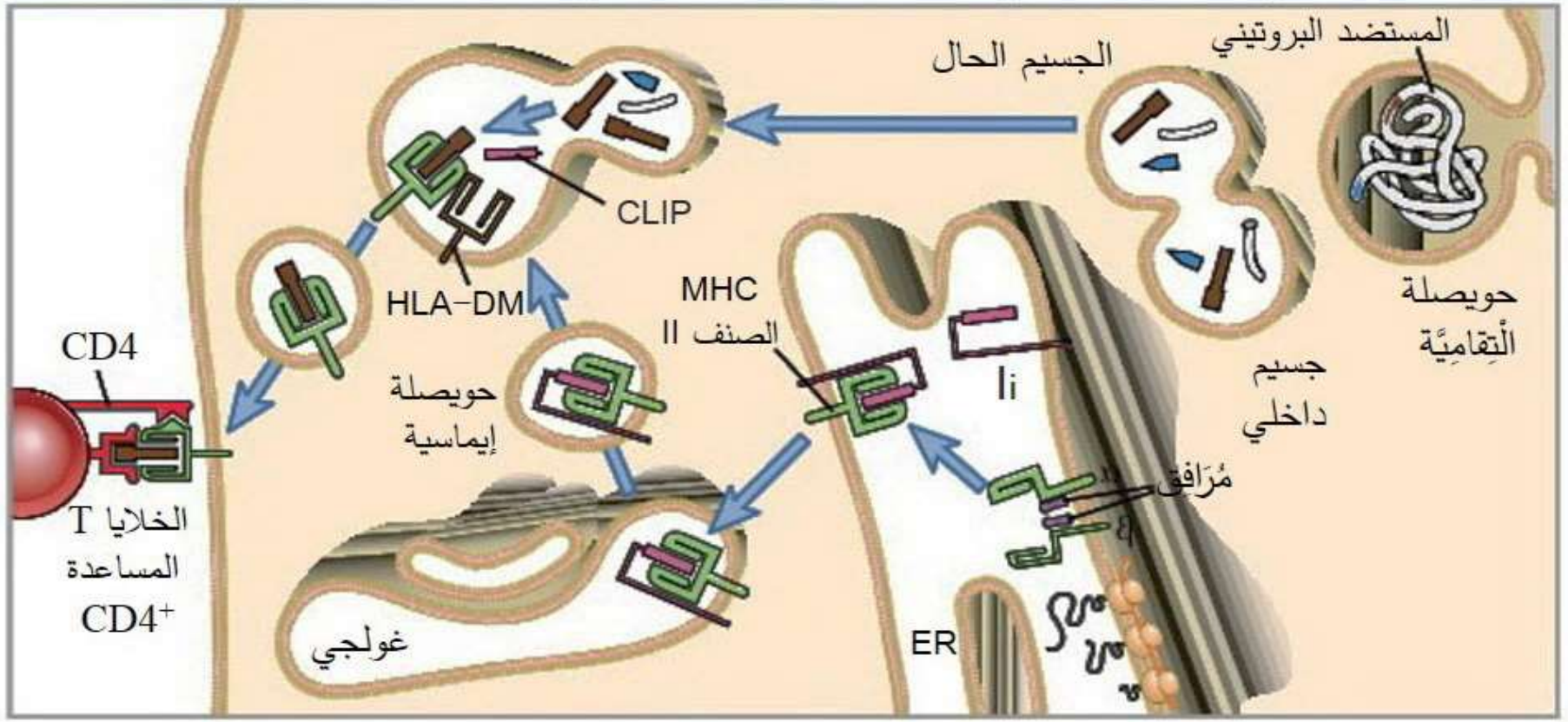
مُعَامَلة وتَقْدِيم المُسْتَضِدَّات البرُوتِينيَّة Processing and Presentation of Protein Antigens

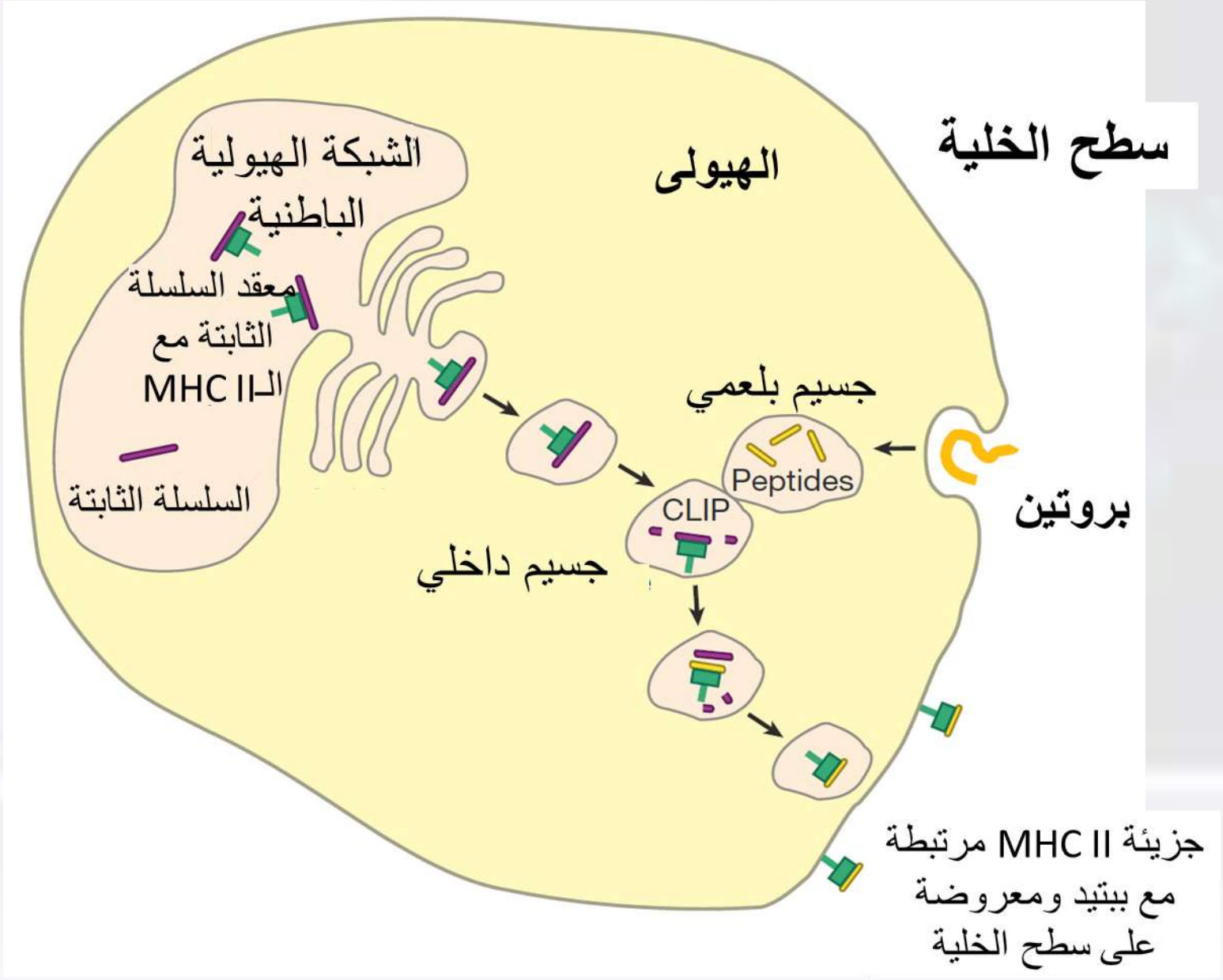


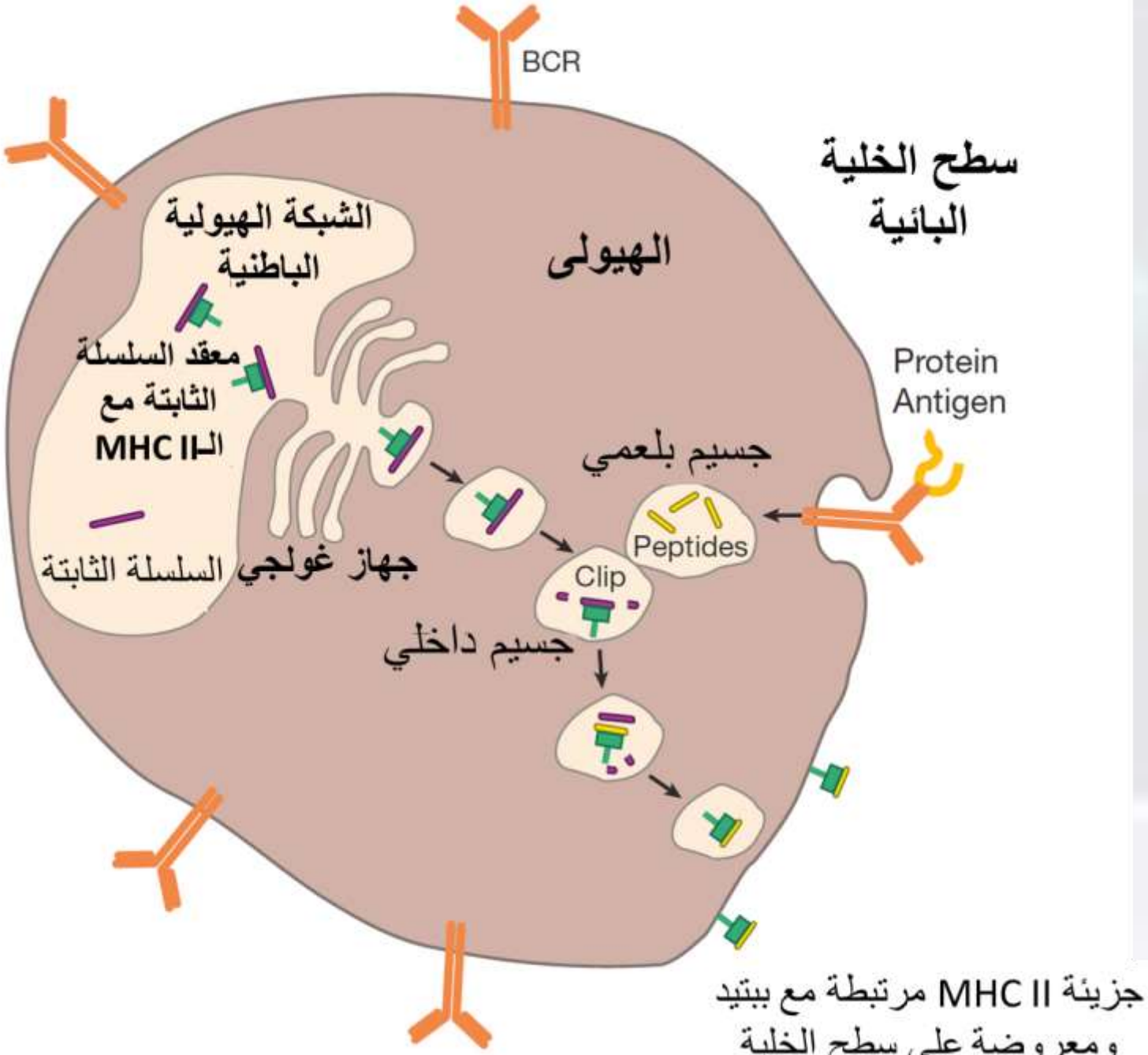
مُعَامَلة المُسْتَضِدَّات المُسْتَبطَنة مِنْ أَجْلِ عَرْضَها بِوَسَاطة جُزَيئَات MHC الصِنْف II

Processing of Internalized Antigens for Display by Class II MHC Molecules

قَبْط البروتينات خارج الخلوية في الحيز الحويصلي لـ APCs	معاملة البروتينات المُدْخَلة في الجسيمات الداخلية/ الجسيمات الحالة للحويصلات	التخليق البيولوجي لجزيئات MHC الصنف II ونقلها إلى الجسيمات الداخلية	ارتباط الببتيدات المُعَامَلة بجزيئات MHC الصنف II في الحويصلات	التعبير عن معقدات MHC–الببتيد على سطح الخلية



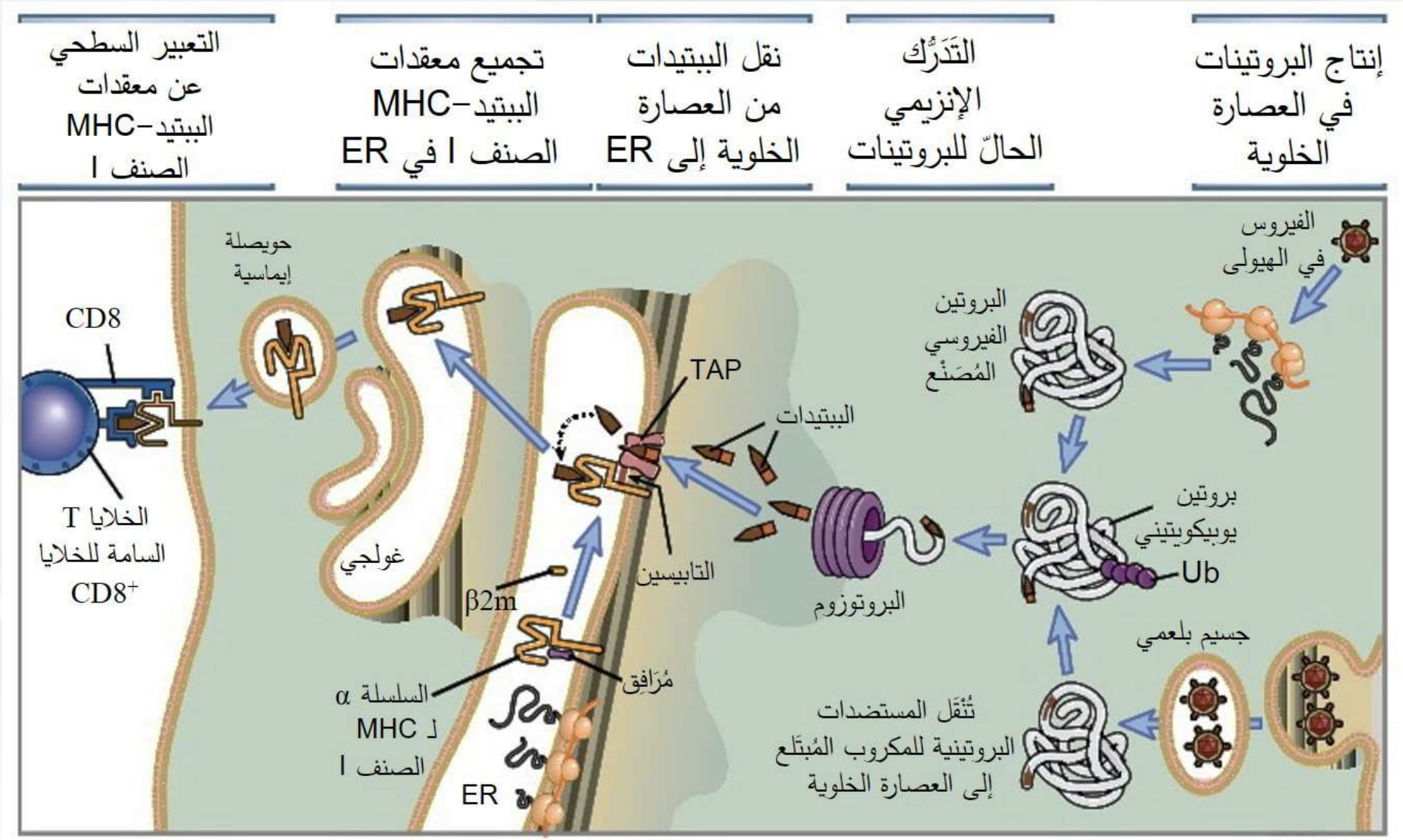

سطح الخلية
الهيولى
الشبكة الهيولية الباطنية
معقد السلسلة الثابتة مع الـMHC II
السلسلة الثابتة
جسيم بلعمي
Peptides
CLIP
بروتين
جسيم داخلي
جزيئة MHC II مرتبطة مع ببتيد ومعروضة على سطح الخلية

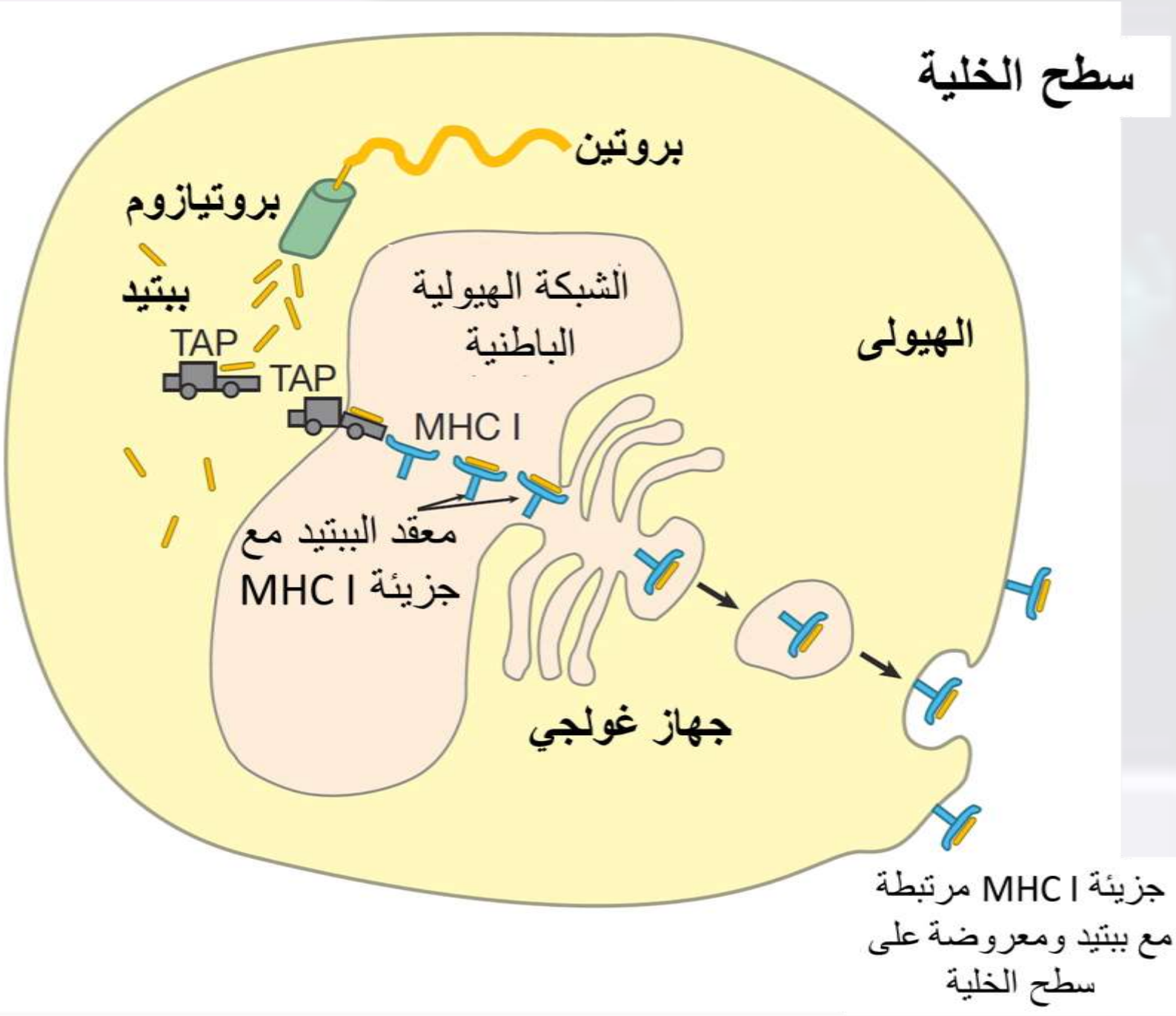


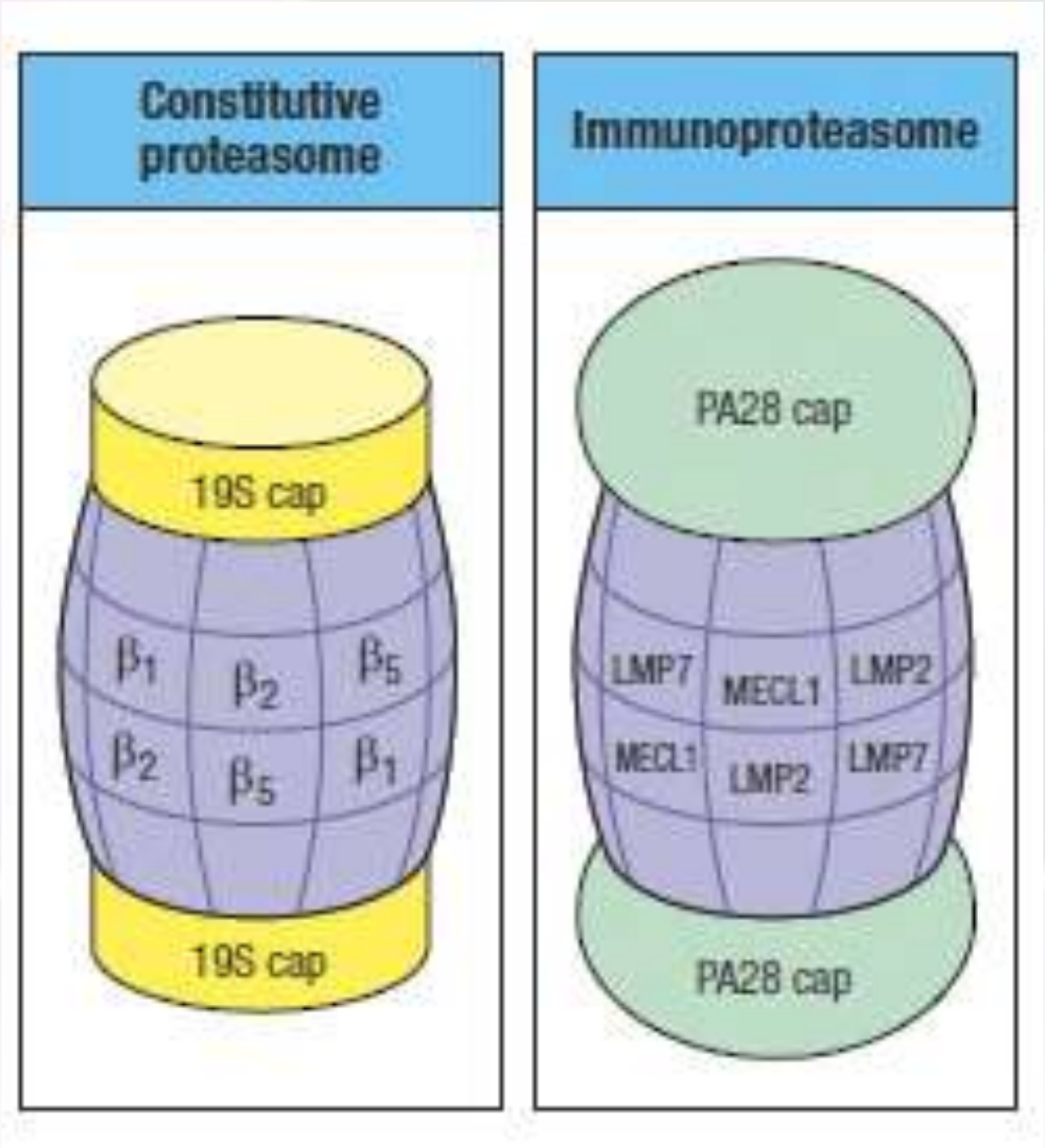
جزيئة MHC II مرتبطة مع ببتيد ومعروضة على سطح الخلية

مُعَامَلة مُسْتَضِدَّات العُصارَة الخَلَوِيَّة مِنْ أَجْلِ عَرْضِها بِوَساطة جُزَيئَات MHC الصِنْف I

Processing of Cytosolic Antigens for Display by Class I Molecules

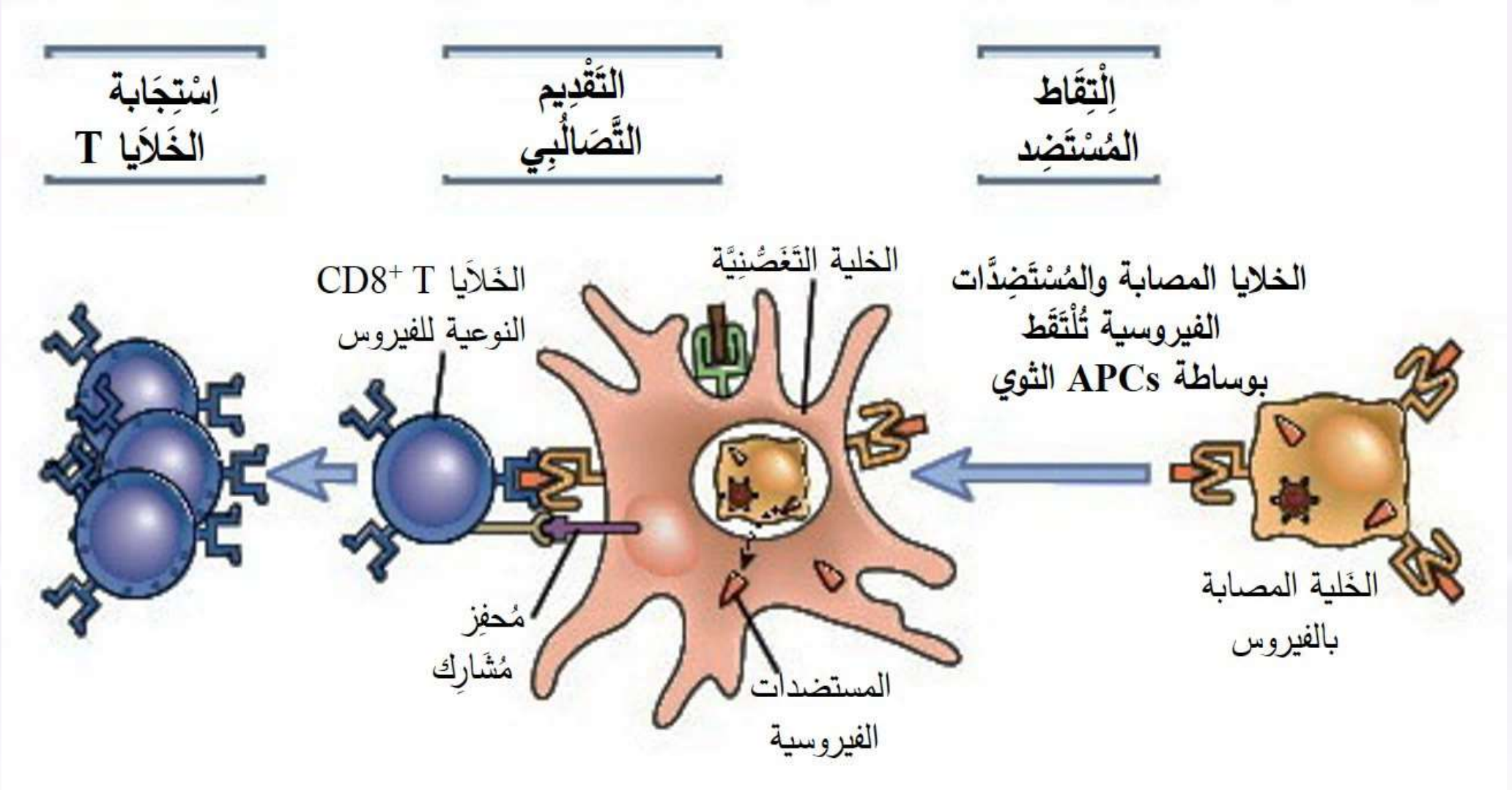



سطح الخلية
بروتين
بروتيازوم
ببتيد
TAP
TAP
الشبكة الهيولية الباطنية
الهيولى
MHC I
معقد الببتيد مع جزيئة MHC I
جهاز غولجي
جزيئة MHC I مرتبطة مع ببتيد ومعروضة على سطح الخلية


Constitutive proteasome
19S cap
β1
β2
β5
β2
β5
β1
19S cap
Immunoproteasome
PA28 cap
LMP7
MECL1
LMP2
MECL1
LMP2
LMP7
PA28 cap

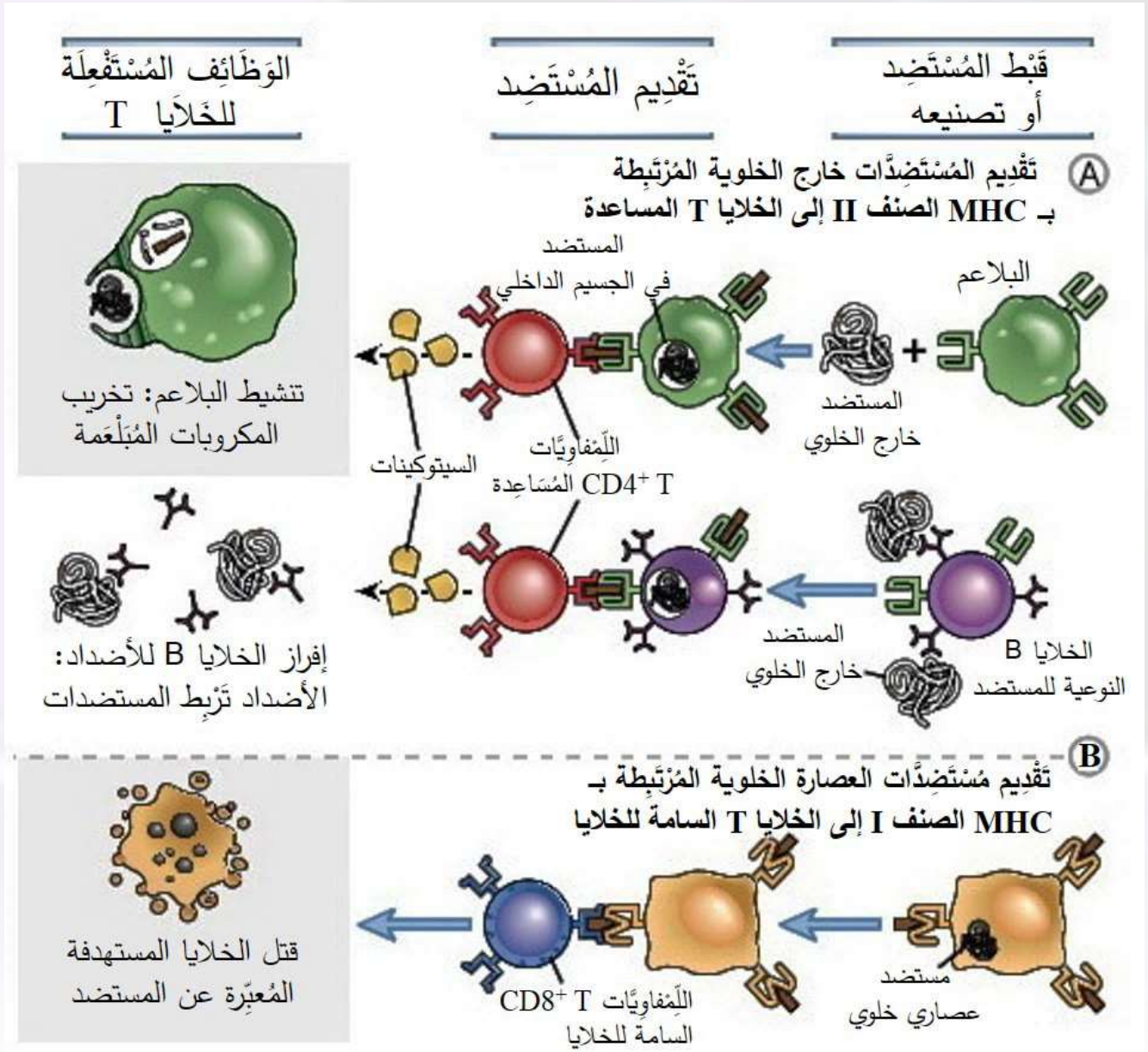
التَقْدِيم التَّصَالُبِي للمُسْتَضِدَّات المُسْتَبطَنة إلى الخَلاَيا $CD8^+$ T

Cross-Presentation of Internalized Antigens to $CD8^+$ T Cells



الأَهَمِّيَّة الفِيزْيُولُوجِيَّة لتَقْدِيم المُسْتَضِدَّات المُرْتَبِطة بـ MHC

Physiologic Significance of MHC-Associated Antigen Presentation



إنَّ القيود البنْيَوية عند ارتباط البِبْتيدَات بجُزَيئَات MHC المختلفة والتي تشمل:

- الطُول والثَمَالَات المُثبّتة.

- ✓ مسؤولة عن **السِيادَة المَناعِيَّة** لبعض البِبْتيدَات المُشْتَقَة من المُسْتَضِدّات البرُوتينيَّة المُرَكَّبَة.
- ✓ وعن عدم قدرة بعض الأفراد على الاستجابة نَحْوَ مُسْتَضِدّات برُوتينيَّة معينة.
- ✓ البِبْتيدَات التي تكون قادرة على الارتباط بجُزَيئَات MHC في الفرد هي التي يمكن أنْ تُقَدّم مِنْ أَجْل تَمْييزها بوَسَاطة الخَلايَا T، وهذه البِبْتيدَات المُرْتَبطة بـ MHC هي البِبْتيدَات السائِدة مَناعِيًّا **Immunodominant** في هذا المُسْتَضِد.