

# تفعيل اللمفاويات التائية وكيفية عملها

المحاضرة الرابعة

## مُقَدِّمَةٌ Introduction

➤ تُنْجِزُ اللَّمْفَاوِيَّاتُ T وَظَائِفُ مُتَعَدِّدَةٌ فِي الدِّفَاعِ عَنِ الْجِسْمِ مِنَ الْأَخْمَاجِ الَّتِي تُسَبِّبُهَا أَنْوَاعٌ مُخْتَلِفَةٌ مِنَ الْمِكْرُوبَاتِ.

➤ وَلِلْخَلَايَا T دَوْرٌ رَئِيسٌ فِي الْمَنَاعَةِ الْمُتَوَاسِطَةِ بِالْخَلَايَا **Cell-Mediated Immunity** الَّتِي تُقَدِّمُ الْحِمَايَةَ مِنَ الْأَخْمَاجِ الَّتِي تُسَبِّبُهَا الْمِكْرُوبَاتُ دَاخِلَ الْخَلَوِيَّةِ. (CMI)

➤ اللَّمْفَاوِيَّاتُ T تَلْعَبُ أَيْضًا أَدْوَارًا مُهِمَّةً فِي الدِّفَاعِ عَنِ الْجِسْمِ مِنَ الْمِكْرُوبَاتِ الَّتِي لَا تُتَكَاثَرُ دَاخِلَ الْخَلَايَا وَلَا تَبْقَى حَيَّةً فِي الْخَلَايَا الْبَلْعِمِيَّةِ، وَالَّتِي تُتَضَمَّنُ أَنْمَاطٌ عَدِيدَةٌ مِنَ الْجَرَائِمِ وَالْفُطْرِيَّاتِ وَالذِّيدَانِ الطُّفِيلِيَّةِ.

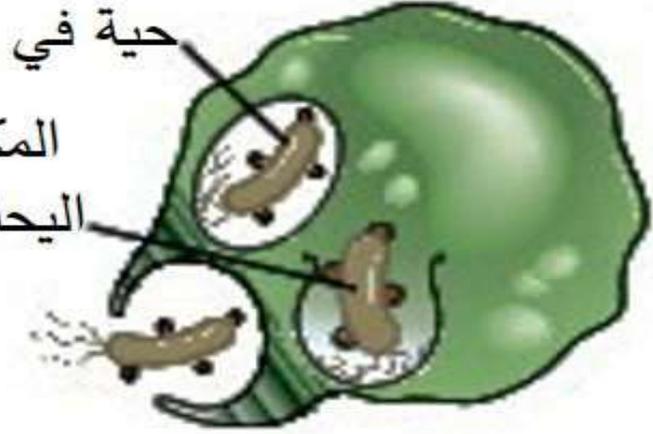
## المكروبات داخل الخلية

## الأمثلة

جراثيم داخل خلوية:  
المُتَقَطِّرات، اللِّسْتَرِيَّة المُسْتَوْجِدَّة  
الفَيْلَقِيَّة المُسْتَرْوِحَة  
فُطْرِيَّات:  
المُسْتَخْفِيَّة المورِمَة  
أوالي:  
اللِّشْمَانِيَّة، المِثْقَبِيَّة الكروزِيَّة

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

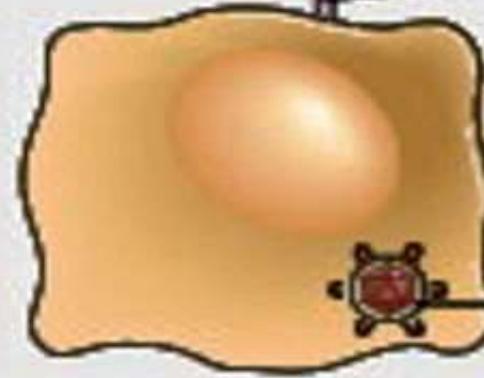
المكروبات التي تهرب من اليحلول اليبلوعي إلى الهيولى



(B) الخلية غير البلعمية (مثل الخلية الظهارية)

مستقبلة خلوية للفيروس

الفيروس

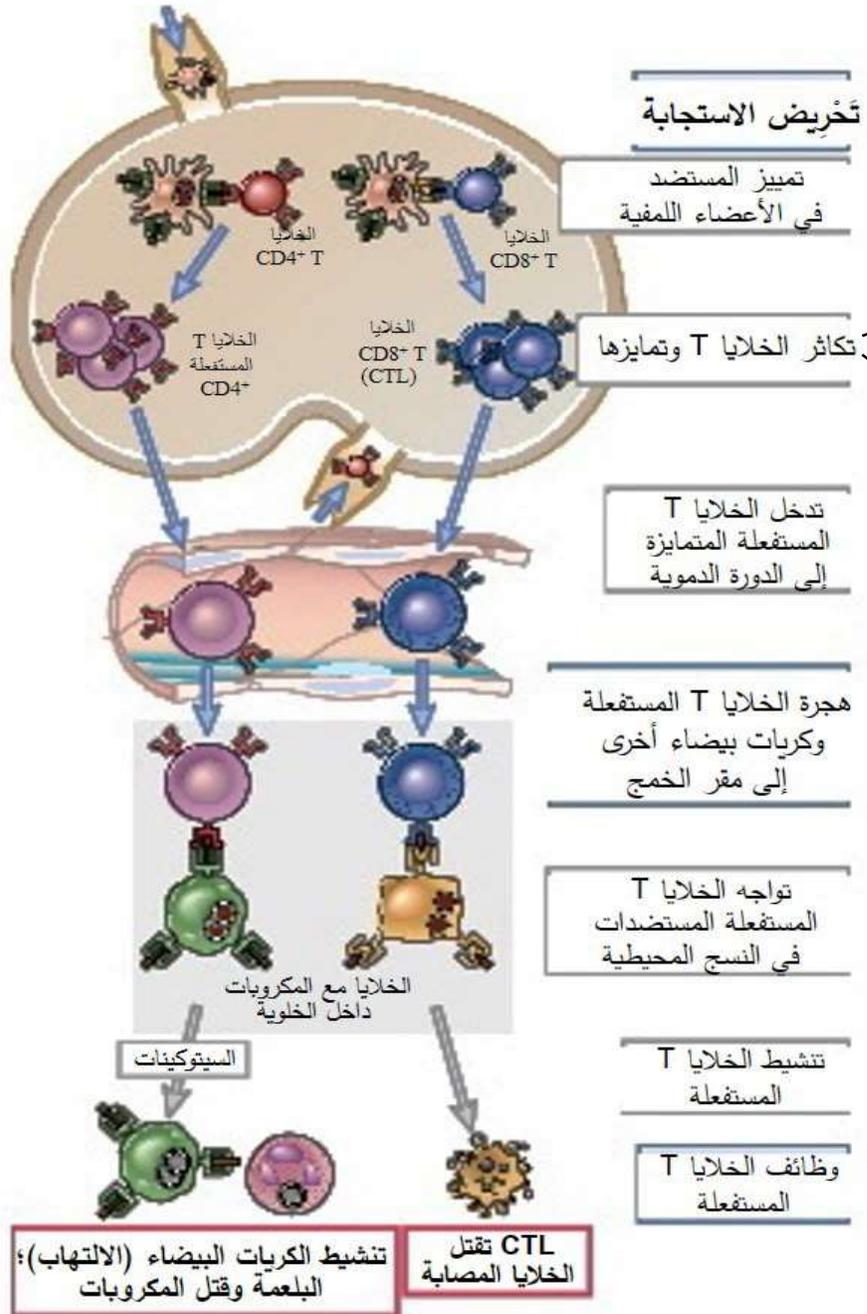


المكروبات التي تخمج الخلايا غير البلعمية

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

# مراحل استجابات الخلايا

## Phases of T Cell Responses T



ذاكرة

مستفحلة

# مراحل تَنْشِيطِ الِّمَّفَاوِيَّاتِ T

الوظائف  
المستفعدة

التمييز

التوسع  
النسيلي

التنشيط

تمييز  
المستضد

**CD4<sup>+</sup> : تنشيط**  
البلاعم والخلايا B  
وخلايا أخرى

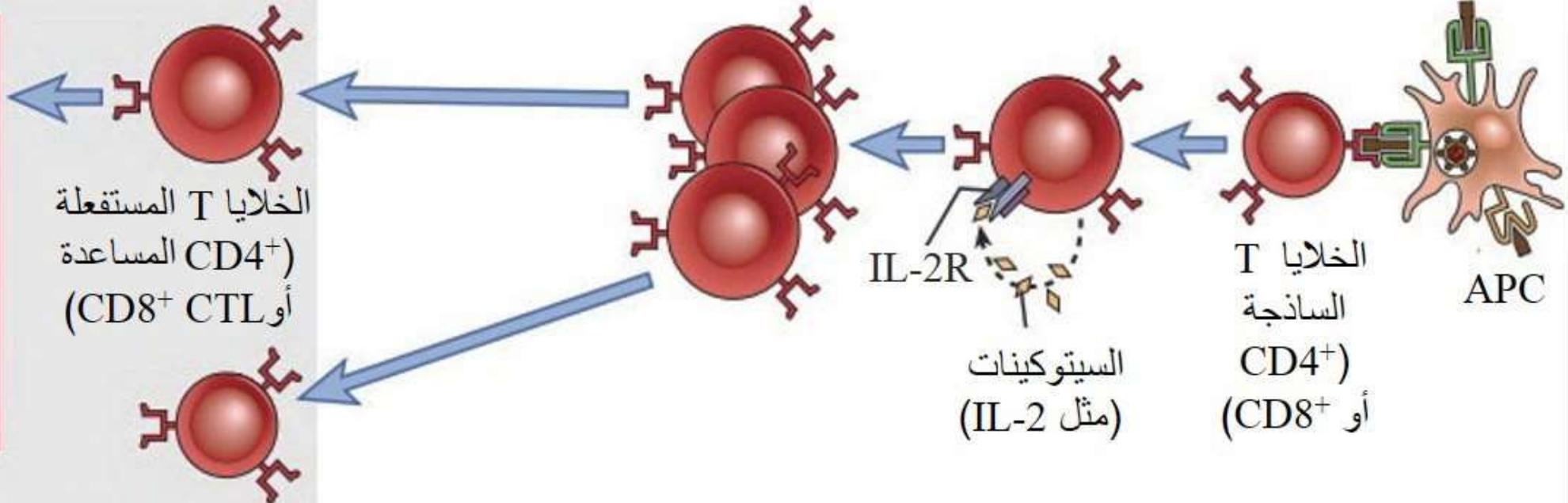
**CD8<sup>+</sup> : قتل الخلايا**  
المصابة؛ تنشيط  
البلاعم

الخلايا T المستفعدة  
(CD4<sup>+</sup> المساعدة  
أو CD8<sup>+</sup> CTL)

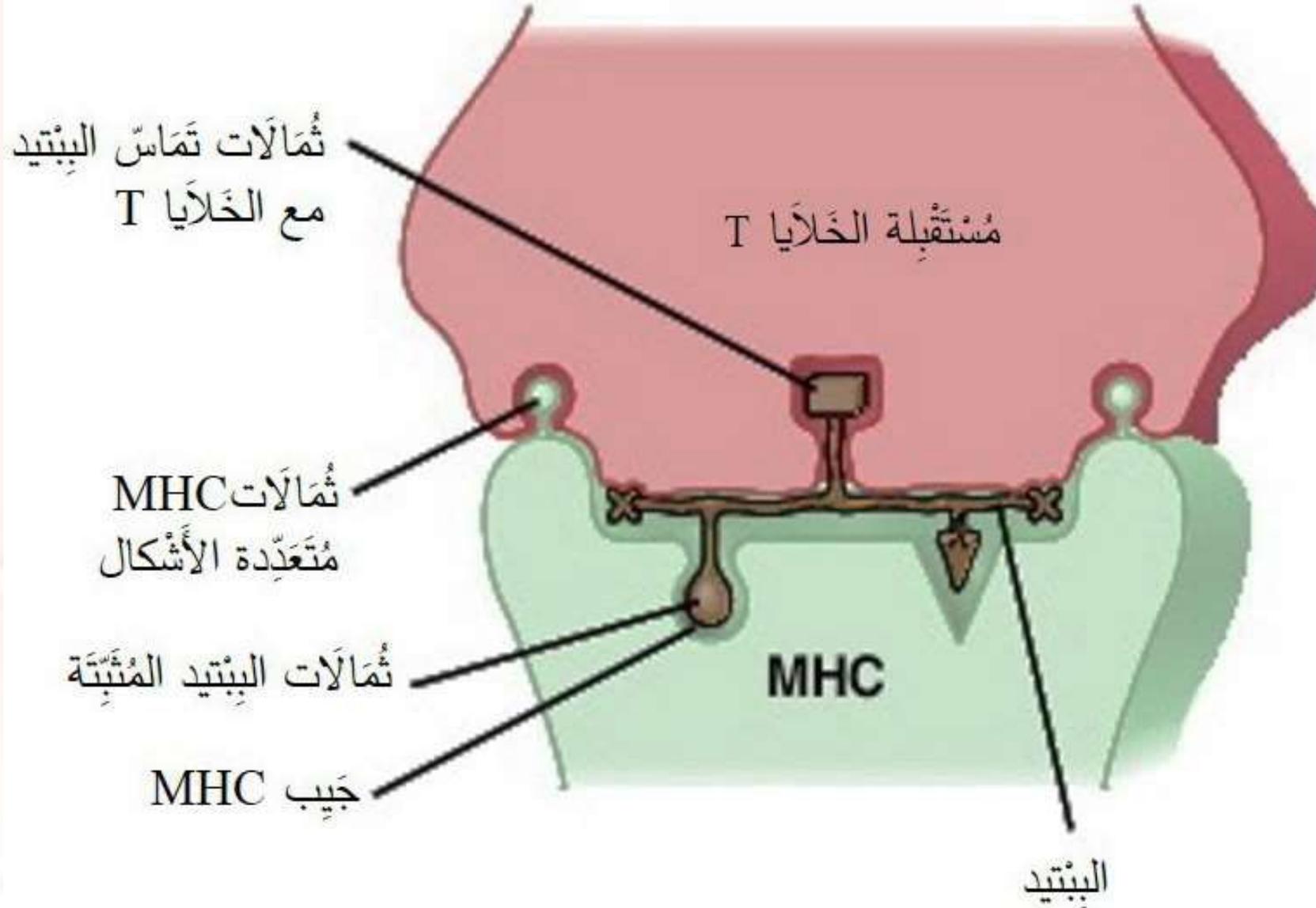
الخلايا T الذاكرة  
(CD4<sup>+</sup> أو CD8<sup>+</sup>)

النسج المحيطية

الأعضاء اللمفية



# مستقبلات الخلايا T



➤ تؤدي مُسْتَقْبَلَاتُ الْمُسْتَضِدِّ أَدْوَرًا حَاسِمَةً فِي نَضُوحِ اللَّمْفَاوِيَّاتِ مِنْ سَلَائِفِهَا وَفِي الْاسْتِجَابَاتِ الْمَنَاعِيَّةِ التَّلَاوُمِيَّةِ .

➤ وَمِنْ أَجْلِ بَدْءِ الْاسْتِجَابَاتِ فِي الْمَنَاعَةِ التَّلَاوُمِيَّةِ يَجِبُ أَنْ تُمَيِّزَ اللَّمْفَاوِيَّاتُ السَّاذِجَةَ الْمُسْتَضِدَّاتِ .

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

➤ تُعْبَرُ اللَّمْفَاوِيَّاتُ 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 التَّلَاوُمِيِّ) وَإِطْلَاقِ اسْتِجَابَاتِ الْخَلَايَا الَّتِي تُعْبَرُ عَنْ تِلْكَ

الْمُسْتَقْبَلَاتِ .

➤ من أجل تمييز تشكيلة كبيرة من المُستَضِدَّاتِ المُخْتَلِفةِ فَإِنَّ المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ عَلَى اللِّمْفَاوِيَّاتِ يَجِبُ أَنْ تُكُونَ قَادِرَةً عَلَى رِبْطِ وَالتَّمْيِيزِ بَيْنَ تَرَآكِبِ كِيمِيَائِيَّةٍ كَثِيرَةٍ وَذَاتِ قَرَابَةٍ وَثِيقَةٍ غَالِبًا .

➤ تُكُونَ المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ مُوزَعَةً بِشَكْلِ نَسِيلِي، وَهَذَا يَعْنِي بَأَنَّ كُلَّ نَسِيلَةٍ لِمُفَاوِيَّةٍ تُكُونُ نَوْعِيَّةً لِمُسْتَضِدٍّ مُمَيَّزٍ وَتَمْتَلِكُ مُسْتَقْبَلَةً وَحِيدَةً وَمُخْتَلِفةً عَنِ جَمِيعِ مُسْتَقْبَلَاتِ النَّسَائِلِ الأُخْرَى .

➤ يَكُونُ العَدَدُ الكُلِّيُّ مِنَ النَّسَائِلِ اللِّمْفَاوِيَّةِ كَبِيرًا جَدًّا، وَتُشَكِّلُ هَذِهِ المَجْمُوعَاتُ بِأَسْرَهَا الذَّخِيرَةَ Repertoire المَنَاعِيَّةِ .

➤ مَعَ أَنَّ كُلَّ نَسِيلَةٍ مِنَ اللِّمْفَاوِيَّاتِ B أَوِ اللِّمْفَاوِيَّاتِ T تُمَيِّزُ مُسْتَضِدًّا مُخْتَلِفًا فَإِنَّ المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ تُنْقَلُ إِشَارَاتُ كِيمِيَائِيَّةٍ حَيَوِيَّةٍ تُكُونُ بِشَكْلِ أُسَاسِيٍّ نَفْسَهَا فِي جَمِيعِ اللِّمْفَاوِيَّاتِ وَغَيْرِ مُرْتَبِطَةً بِالنَّوْعِيَّةِ .

# المُسْتَقْبِلَاتُ الْمُسْتَضِدِّيَّةُ لِلْمَفَاوِيَّاتِ Antigen Receptors of Lymphocytes

➤ تتألف جُزَيَّاتُ الْمُسْتَقْبِلَاتِ الْمُسْتَضِدِّيَّةِ مِنْ مِْنطَقَةٍ مَسْؤُولَةٌ عَنِ **تَمْيِيزِ الْمُسْتَضِدِّ** تَسْمَى «**الْمَنَاطِقُ الْمَتَغَيِّرَةُ**» Variable V

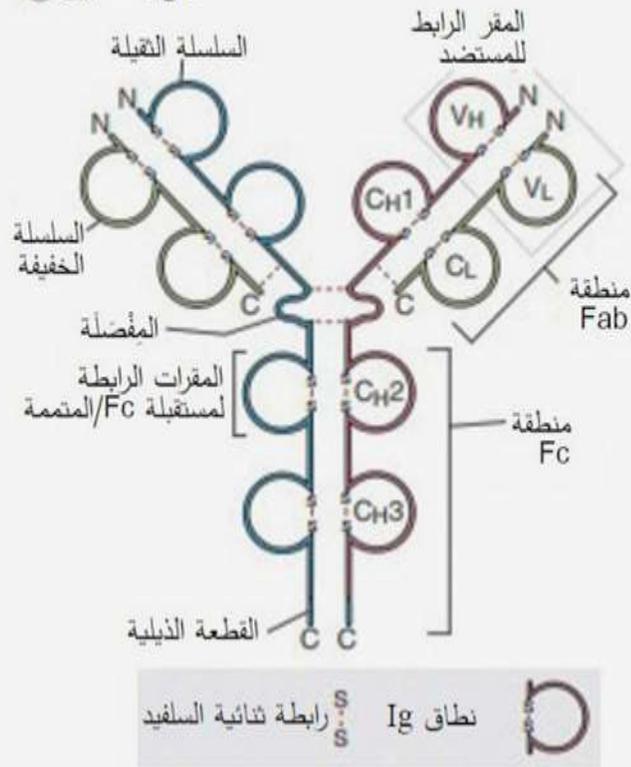
regions وأجزاء المحفوظة هي «**الْمَنَاطِقُ الثَّابِتَةُ**» Constant (C) regions

➤ ضمن كل منطقتي V تتركز معظم تغيّرات السلسلة ضمن امتدادات قصيرة تسمى مناطق فرط التغير أو مناطق التحديد

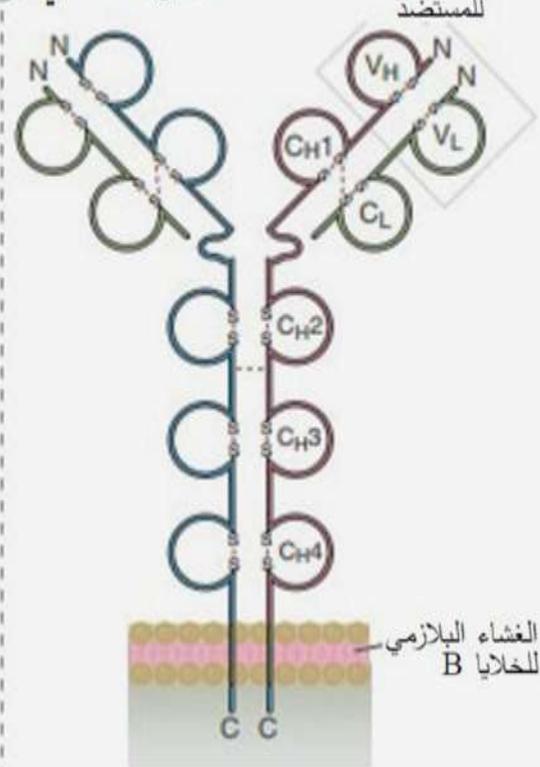
التَّيْمِيَّةُ Complementarity-Determining Regions (CDRs)

➤ تكون سلاسل المستقبلات المستضدية مرتبطة بروتينات غشائية ثابتة تعمل على **إيصال الإشارات** داخل الخلية التي تطلق عند تمييز المستضد .

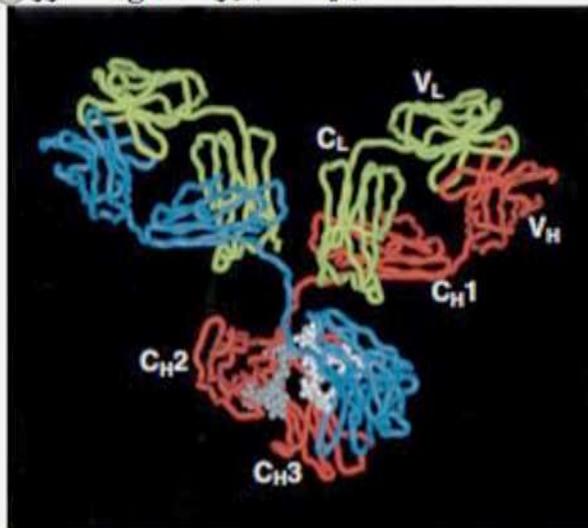
**A** المَفْرَز IgG



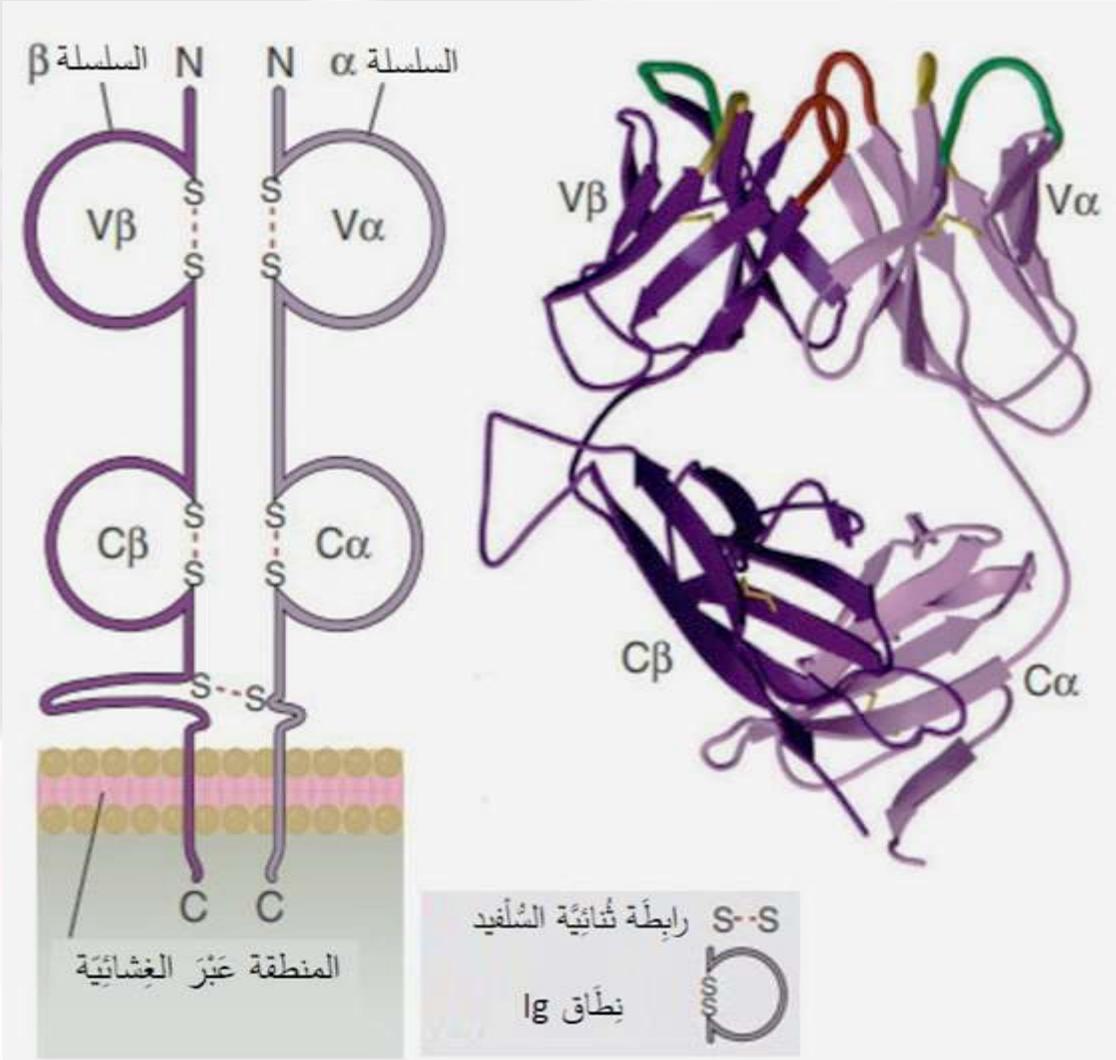
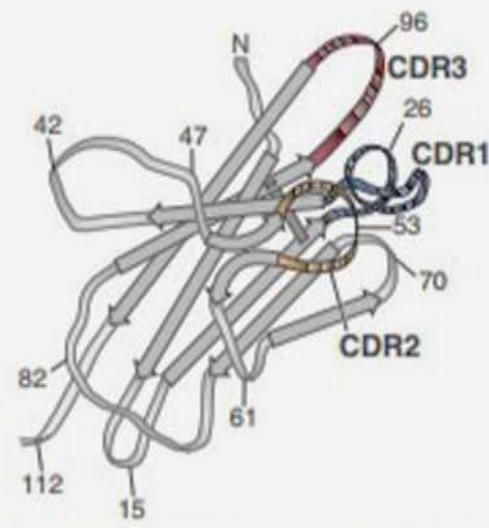
**B** الغشائي IgM



**C** البنية المتبلورة لـ IgG المَفْرَز



**D**



# المُسْتَقْبِلَاتُ الْمُسْتَضِدِّيَّةُ لِلْمُفَاوِيَّاتِ Antigen Receptors of Lymphocytes

□ تسمى المجموعة المرتبطة بالمُسْتَقْبِلَاتِ الْمُسْتَضِدِّيَّةِ عَلَى الْغِشَاءِ الْبِلَازْمِيِّ 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 الْأَضْدَادُ بِشَكْلَيْنِ - كَمُسْتَقْبِلَاتِ مُسْتَضِدِّيَّةٍ مُرْتَبِطَةٍ بِالْغِشَاءِ أَوْ كَبُرُوتِينَاتٍ مُفْرَزَةٍ - لَكِنَّ تَوْجِدَ TCRs تَوْجِدُ فَحَقًا كَمُسْتَقْبِلَاتِ غِشَائِيَّةٍ لَدَى الْخَلَايَا T.

# المُستَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ لِلْمُفَاوِيَّاتِ

## Antigen Receptors of Lymphocytes

السِّمَة أو الوظيفة	الضِّدّ (الغلوبلين المناعي)	مستقبله الخلية T (TCR)
	<p>غشائي Ig المستضد Igβ Igα</p> <p>التنبيغ الإشعاري</p>	<p>خلية مقدمة للمستضد MHC المستضد TCR CD3 ζ</p> <p>التنبيغ الإشعاري</p>
	<p>الوظائف المستقلة؛ تثبيت المتممة، والارتباط بالخلايا البلعمية</p> <p>الأضداد المفرزة</p>	
أشكال المستضدات التي يتم تمييزها	الجزيئات الكربوهيدراتية (البروتينات، غلبيات السكر، الشحوم، الحموض النووية) مواد كيميائية صغيرة	البروتينات المعروضة بواسطة جزيئات MHC على APCs
التنوع	حواتم متكيفة وحواتم خطئية	حواتم خطئية
تميز المستضد متواسط بـ :	تمتلك كل نسيلة نوعية فريدة؛ من المختل بالنسبة <math>10^9</math> نوعية مميزة	تمتلك كل نسيلة نوعية فريدة؛ من المختل بالنسبة <math>10^{11}</math> نوعية مميزة
تمييز المستضد متواسط بـ :	المناطق (V) المتغيرة من السلاسل الثقيلة والخفيفة لـ Ig الغشائي	المناطق (V) المتغيرة من السلاسل α و β
الوظائف الإشعارية متواسط بـ :	البروتينات (Igβ و Igα) المرافقة لـ Ig الغشائي	البروتينات (CD3 و ζ) المرافقة لـ TCR
الوظائف المستقلة متواسط بـ :	المناطق (C) من Ig المفرز	لا تُتَّجَز TCR أي وظائف مستقلة

# الأضداد Antibodies

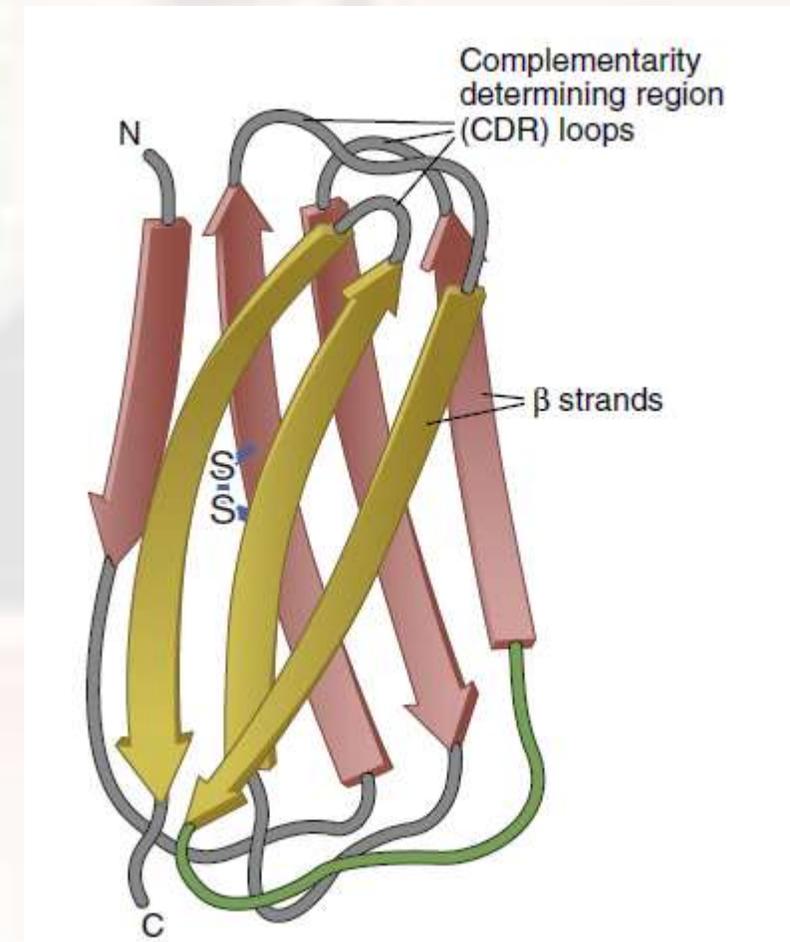
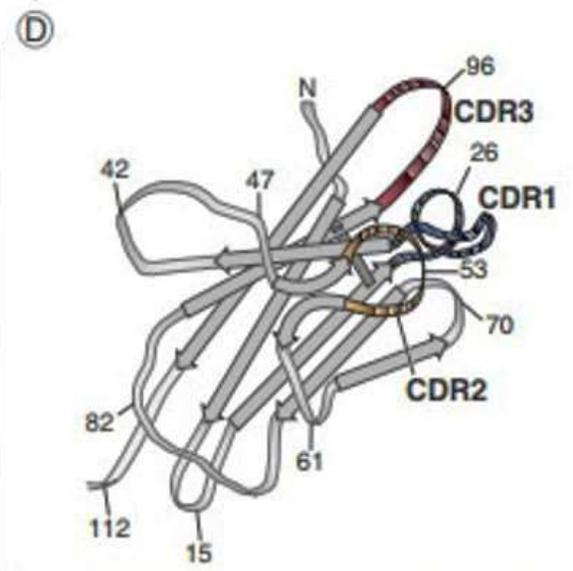
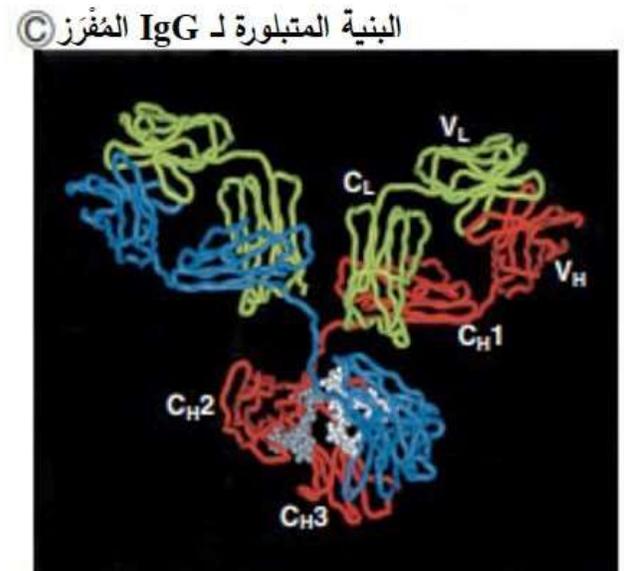
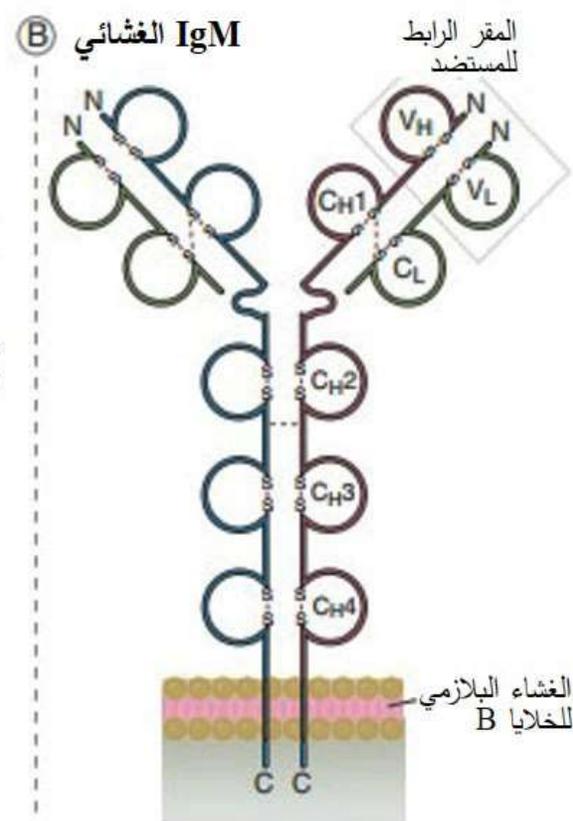
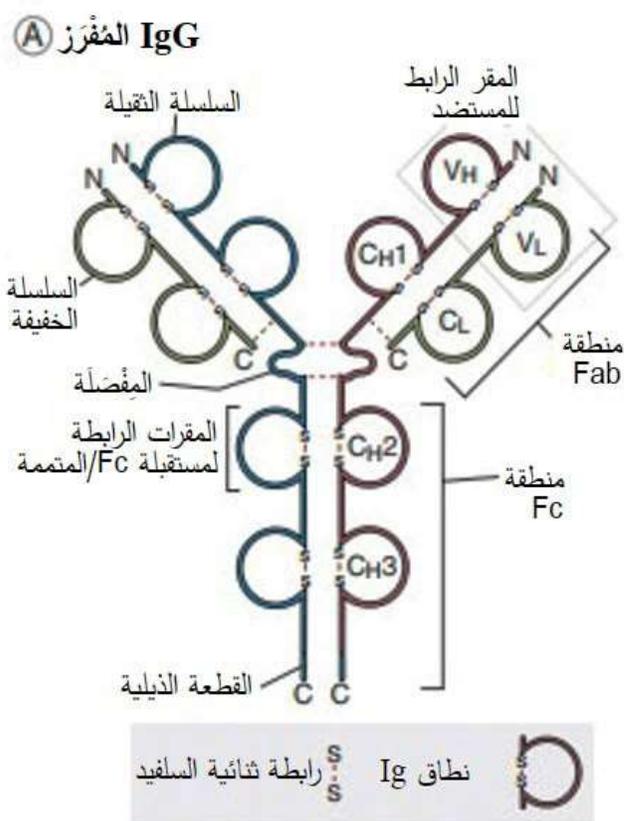
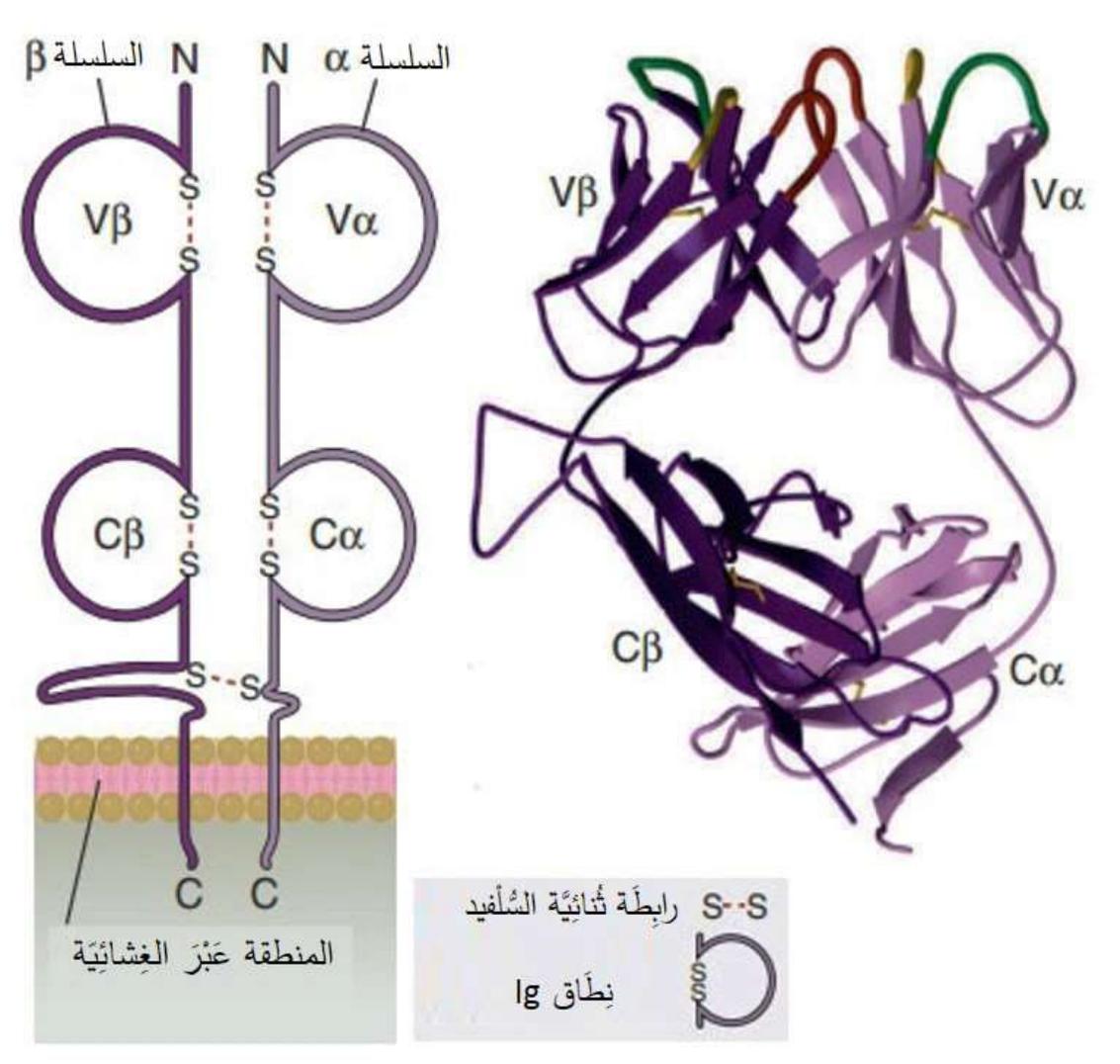


FIGURE 5-2 Structure of an Ig domain. Each domain is composed

# مُسْتَقْبَلَاتِ الخَلايَا T لِلمُسْتَضِدَّاتِ T Cell Receptors for Antigens



❁ إنَّ **TCR** الَّتِي تُمَيِّز المُسْتَضِدَّاتِ البَيْتِيَّةِ المَعْرُوضَةَ بِوَساطة جُزِيَّاتِ **MHC** تَكُونُ مَثْبُوتَةً مُتَغَايِرَةً مُرْتَبِطَةً بِالغِشَاءِ وَتَتَرَكَّبُ مِنْ سِلْسِلَةِ  $\alpha$  وَسِلْسِلَةِ  $\beta$ ، وَكُلُّ سِلْسِلَةٍ تَحْتَوِي عَلَى مِنتَقَةٍ مُتَغَايِرَةٍ (**V**) وَوَأَحَدَةٍ وَمِنتَقَةٍ ثَابِتَةٍ (**C**) وَاحِدَةً.

# مُسْتَقْبَلَاتِ الخَلَايَا T لِلْمُسْتَضِدَّاتِ T Cell Receptors for Antigens

❁ حوالي ٥-١٠% من الخَلَايَا T في الجسم تُعْبَرُ عن مُسْتَقْبَلَاتِ تُرَكَّبُ 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 البرُوتِينِيَّةِ وغير البرُوتِينِيَّةِ، 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 الإِشَارَاتِ إلى الخَلَايَا T نفسها ويرتبط بـ TCR مُعَقَّدٍ من البرُوتِينَاتِ يسمَّى بَرُوتِينَاتِ CD3 والتي تُشَكِّلُ مُعَقَّدَ TCR الإِشَارَاتِ التي تنطلق عندما تُمَيِّزُ TCR المُسْتَضِدَّ.

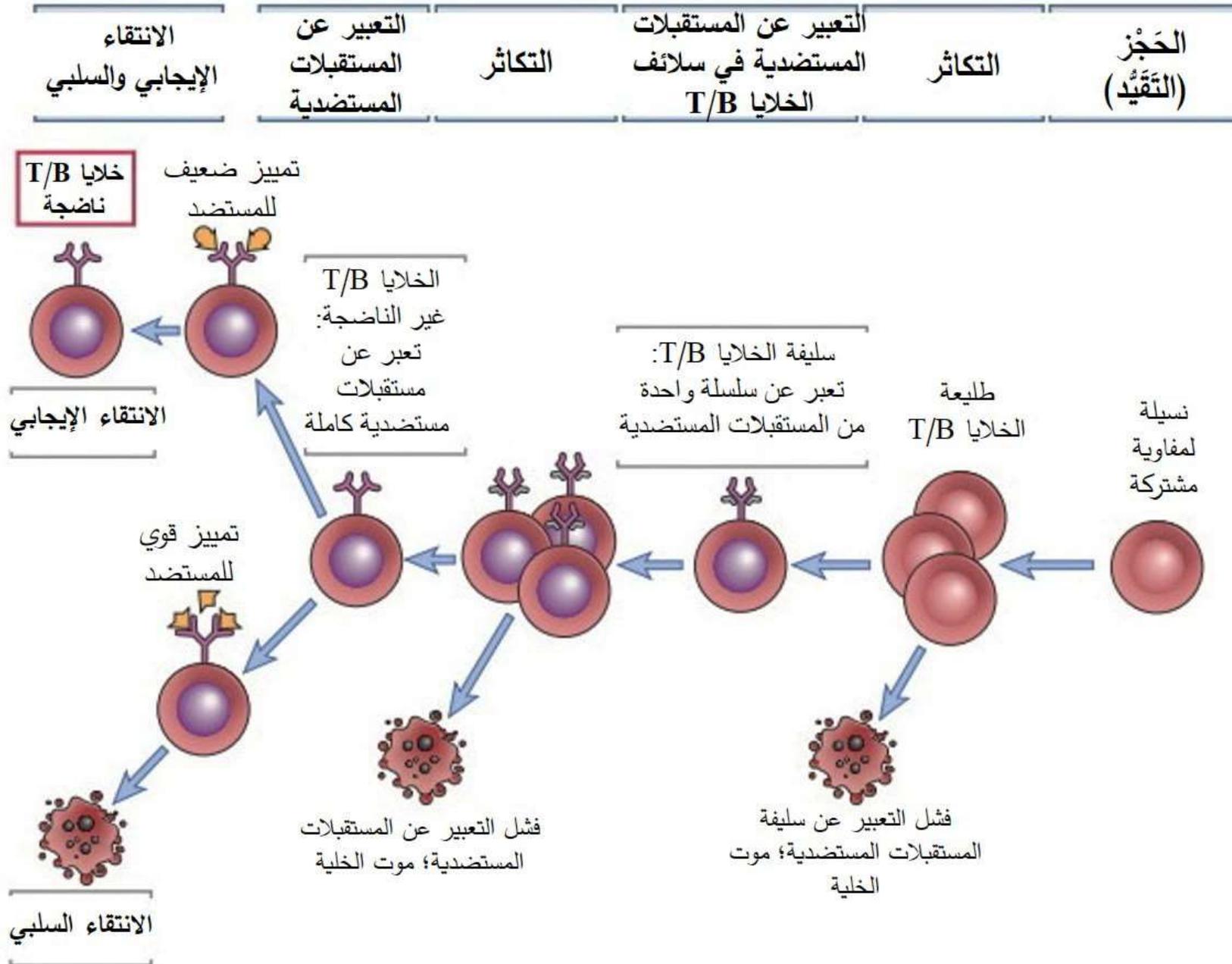
# Development of Immune Repertoires **تَطَوُّرِ الْمَجْمُوعَاتِ الْمَنَاعِيَّةِ**

يوجد نَسَائِلُ كَثِيرَةٌ مِنَ اللَّمْفَاوِيَّاتِ ذَاتِ نَوْعِيَّةٍ مُتَمَيِّزَةٍ - رُبَّمَا أَكْثَرَ مِنْ  $10^9$  - وَهَذِهِ النَّسَائِلُ تُنْشَأُ قَبْلَ مَوَاجَهَةِ 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 الْمُتَنَوِّعَةِ مُرْتَبِطٌ بِشَكْلِ وَثِيقٍ بِعَمَلِيَّةِ نَضُوجِ اللَّمْفَاوِيَّاتِ B وَ T .

# تَطَوُّر اللِّمْفَاوِيَّات المُبَكِّر Early Lymphocyte Development

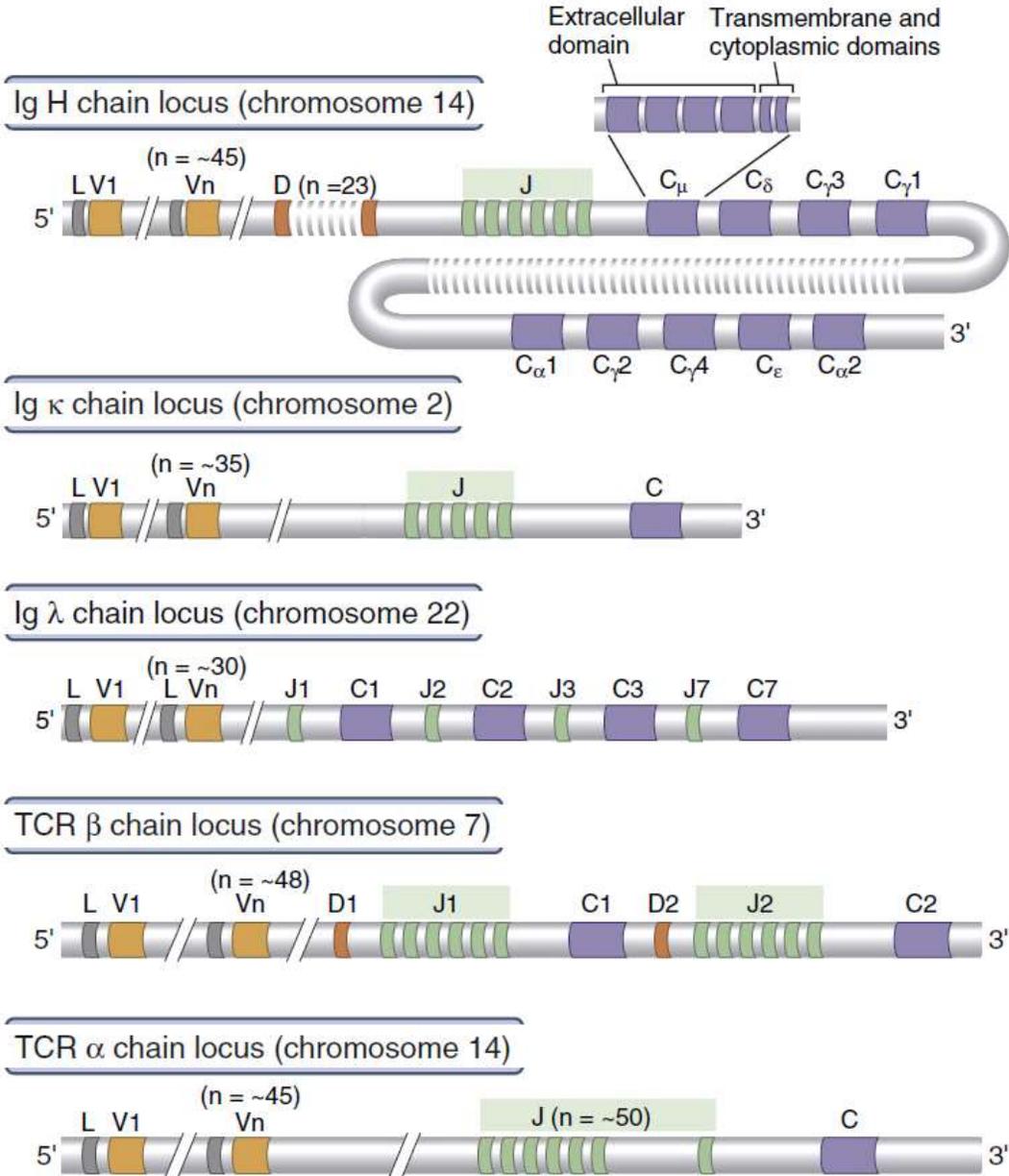


# إنتاج المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ المُتَنَوِّعَةِ Production of Diverse Antigen Receptors

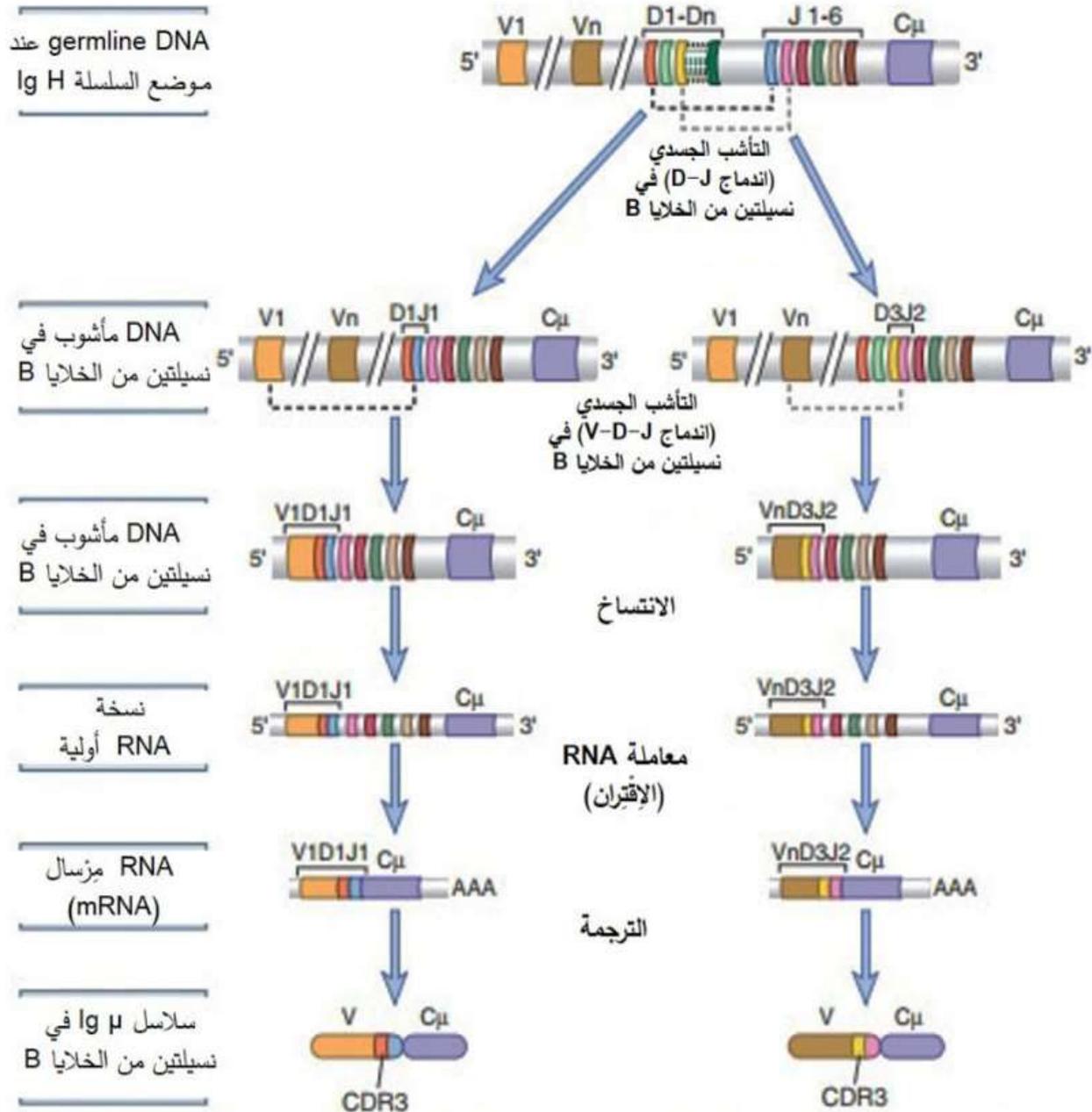
إِنَّ تَشَكُّلَ الجِيناتِ الوَظيفيَّةِ التي تُرَمِّزُ المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ لِلْمُفَاوِيَّاتِ B و T يُبْتَدِئُ بِالتَّأَشُّبِ الجِسَدِيِّ لِقِطْعِ الجِيناتِ التي تُرَمِّزُ المَنَاطِقَ المُتَغَيِّرَةَ لِلْمُسْتَقْبَلَاتِ، وَيُنْتِجُ التَّنَوُّعَ أَثناءَ هذِهِ العَمَلِيَّةِ.

تحتوي الخَليَا الجِذعيَّةُ المكوَّنةُ لِلدَّمِ في نقي العَظْمِ بِالإِضافةِ إلى سَلايِفِ اللِّمُفَاوِيَّاتِ المُبَكِّرَةِ على جِيناتِ Ig و TCR في بنيتها الوراثية.

بين جِيناتِ المِنطِقَةِ C و V يوجد مَجْمُوعَةٌ من السَلاسلِ القَصيرةِ المُرمِّزةِ تسمى قِطْعِ جِيناتِ التَّنوعِ D والوَصَلِ J تحتوي جميعَ مَوَاضِعِ جِيناتِ المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ على الجِيناتِ V و J و C لكن فقط مَوَاضِعَ السَلسِلَةِ الثَقِيلَةِ Ig والسَلسِلَةِ-TCR  $\beta$  أيضًا يحتوي القِطْعِ الجِينيَّةِ D



# إنتاج المُسْتَقْبَلَاتِ المُسْتَضِدِّيَّةِ المُتَنَوِّعَةِ Production of Diverse Antigen Receptors



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

	Immunoglobulin		T cell receptor	
	Heavy chain	κ	α	β
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	<p>Ig: <math>\sim 10^6</math>                      TCR: <math>\sim 3 \times 10^6</math></p>
Junctional diversity:	
Total potential repertoire with junctional diversity	<p>Ig: <math>\sim 10^{11}</math>                      TCR: <math>\sim 10^{16}</math></p>

## مُحَفِّزَاتُ تَنْشِيطٍ وَتَنْظِيمِ الْخَلَايَا T

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

➤ **تَمْيِيزُ الْمُسْتَضِدِّ وَالْمُسْتَقْبَلِ الْمَشَارِكِ** **Antigen Recognition and Co-receptor**

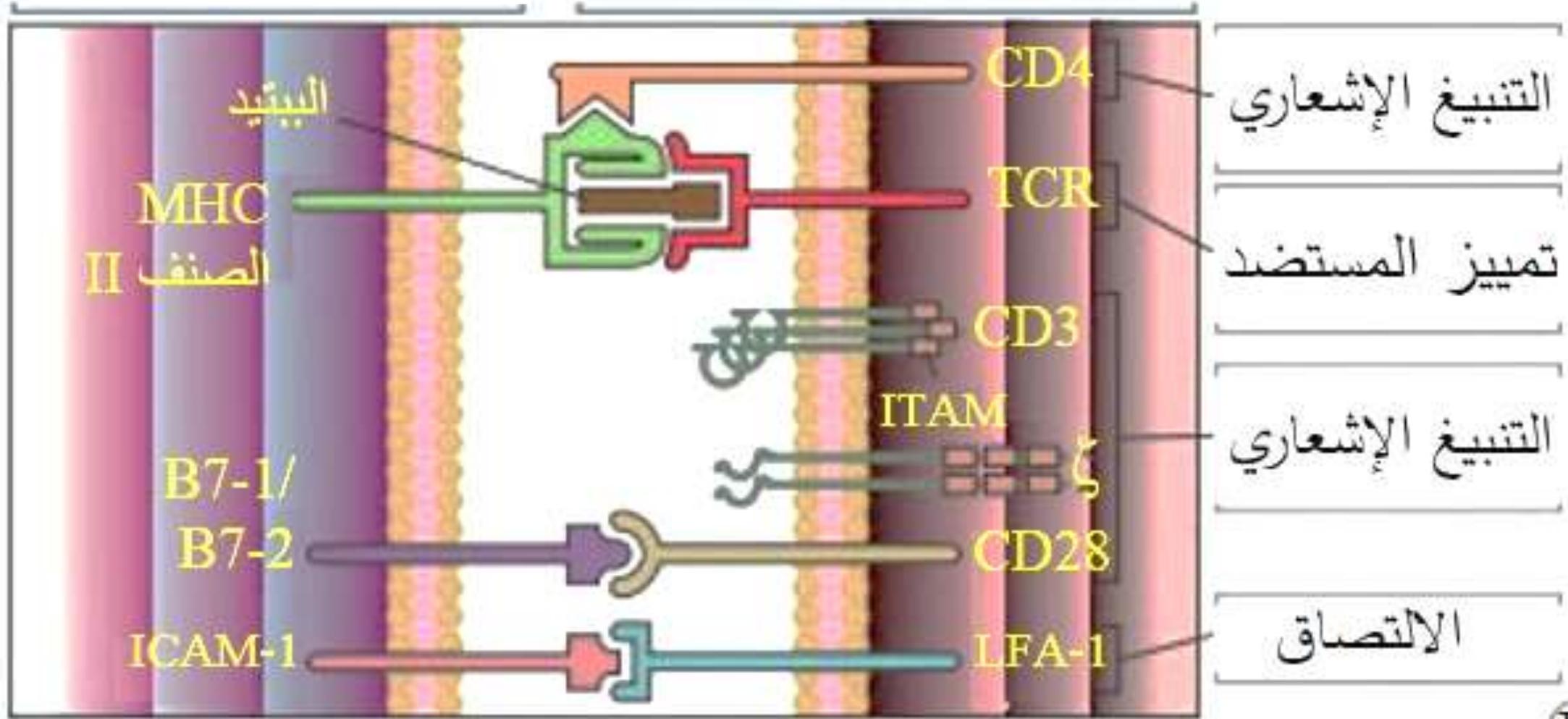
➤ **التَّحْفِيزُ الْمَشَارِكُ** **Costimulation**

➤ **السِّيْتوكِينَاتِ** **Cytokines**

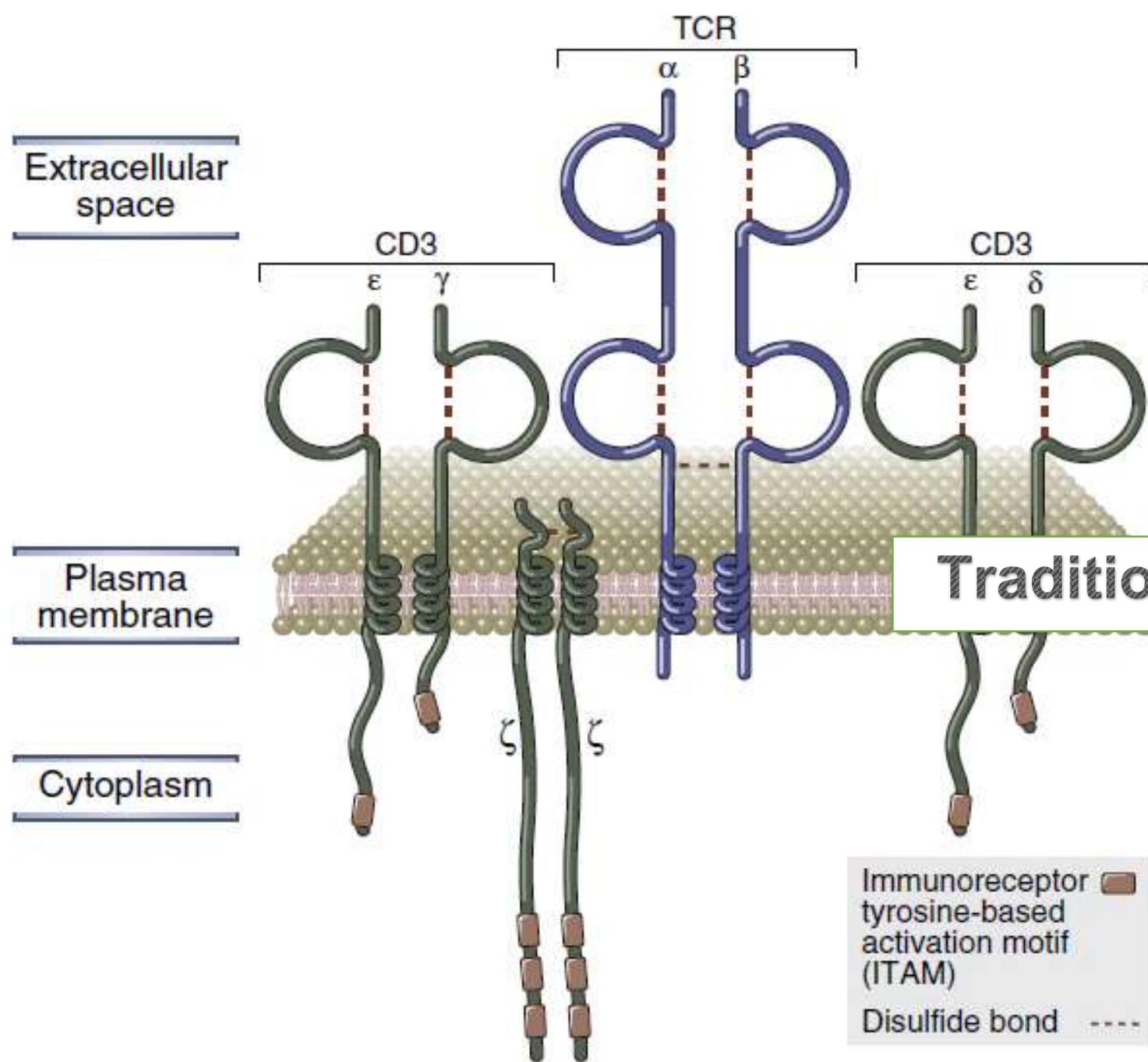
# تميز المستضد والتحفيز المشترك

اللجان عند الخلايا  
المقدمة للمستضد APCs  
التي تعبر عن MHC II

المستقبلات  
والجزيئات الإشعاعية  
للمفاويات CD4<sup>+</sup>

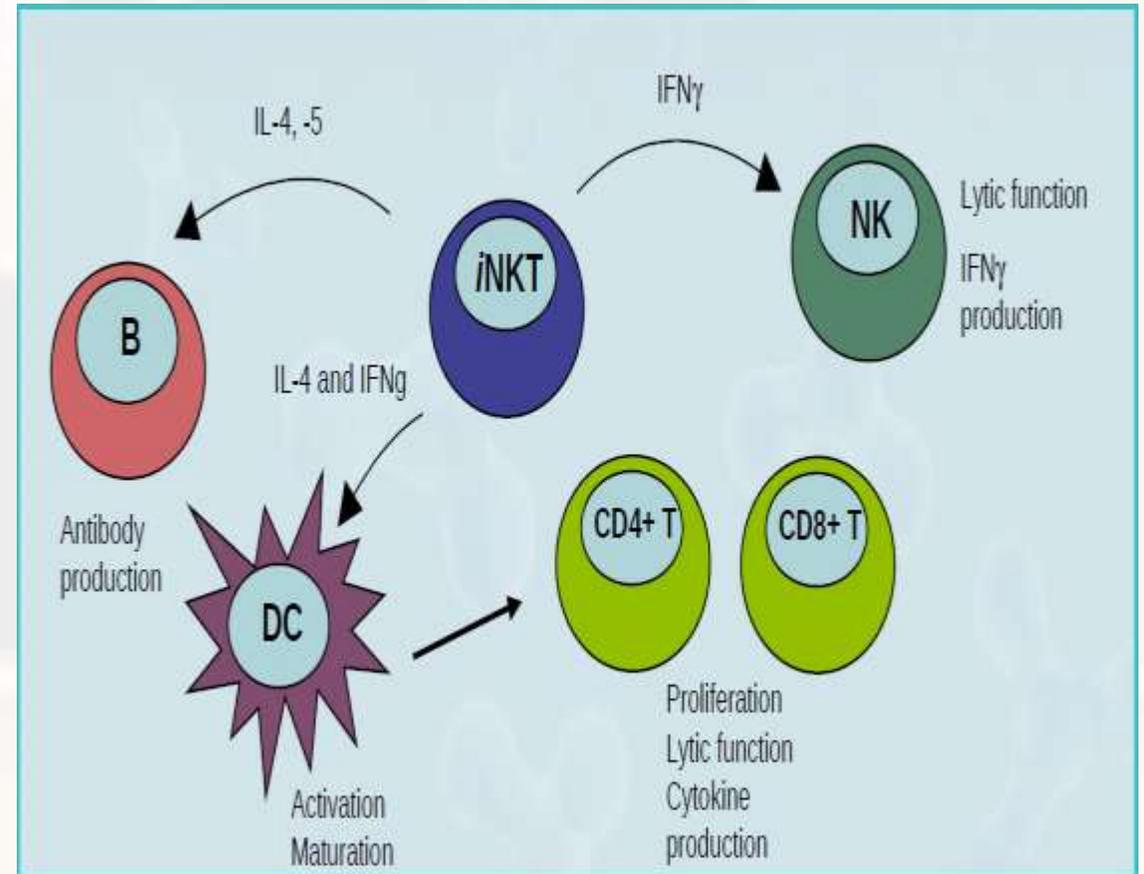
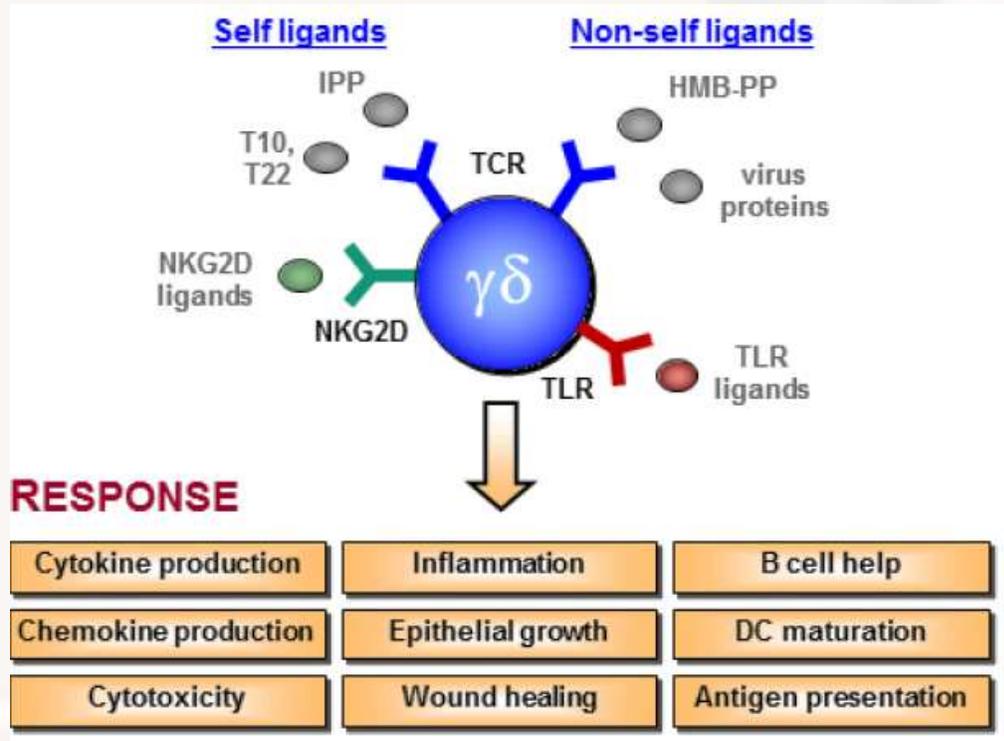


اللجين		الوظيفة	الجزئيات السطحية في المفاويات T
المُعَبَّر عنه	الاسم		
	لا يوجد	التنبيغ الإشعاري بوساطة معقد TCR	CD3 
	لا يوجد	التنبيغ الإشعاري بوساطة معقد TCR	ζ 
الخلايا المقدمة للمستضد	MHC الصنف II	التنبيغ الإشعاري	CD4 
جميع الخلايا المنواة	MHC الصنف I	التنبيغ الإشعاري	CD8 
الخلايا المقدمة للمستضد	B7-1/B7-2	التنبيغ الإشعاري (التحفيز المشترك)	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 

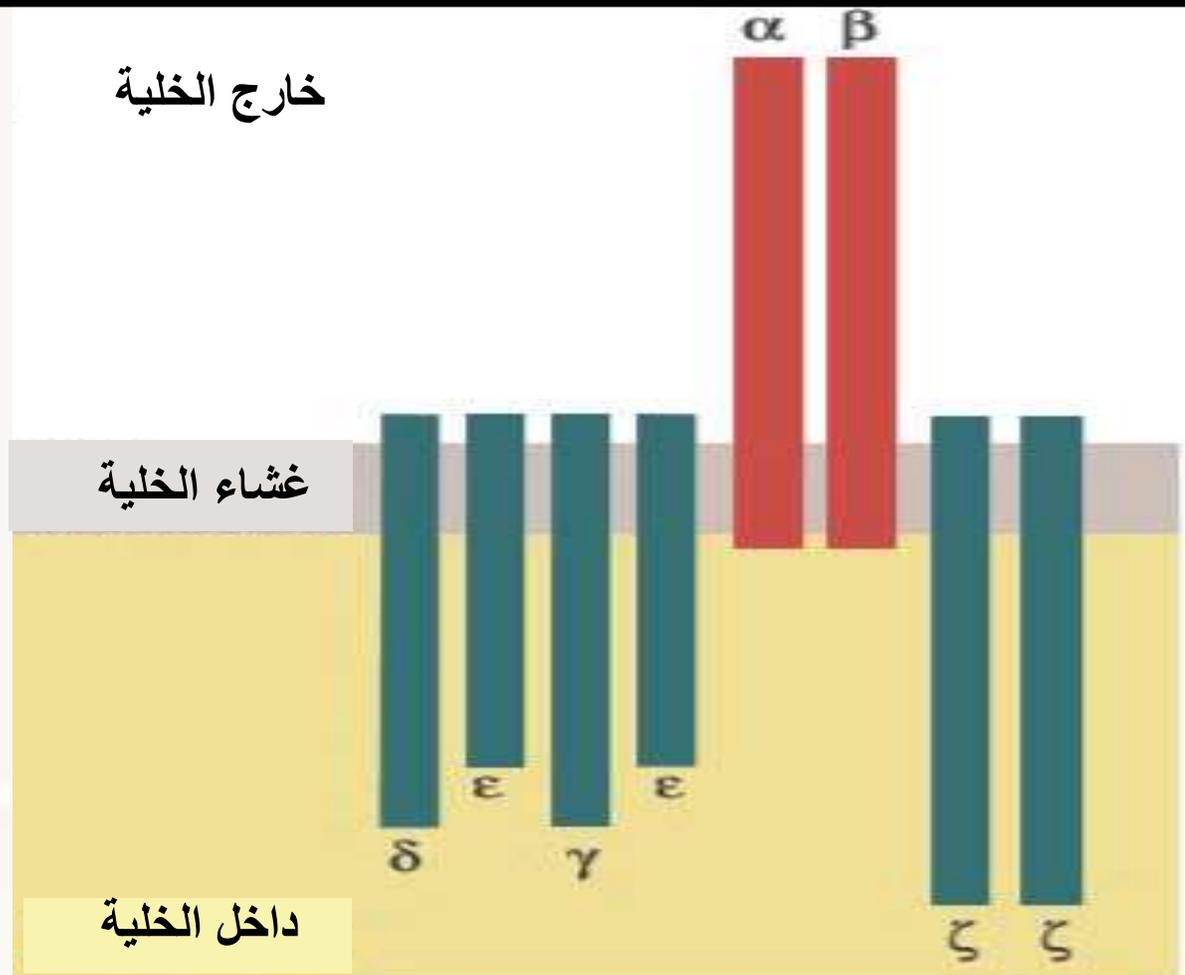


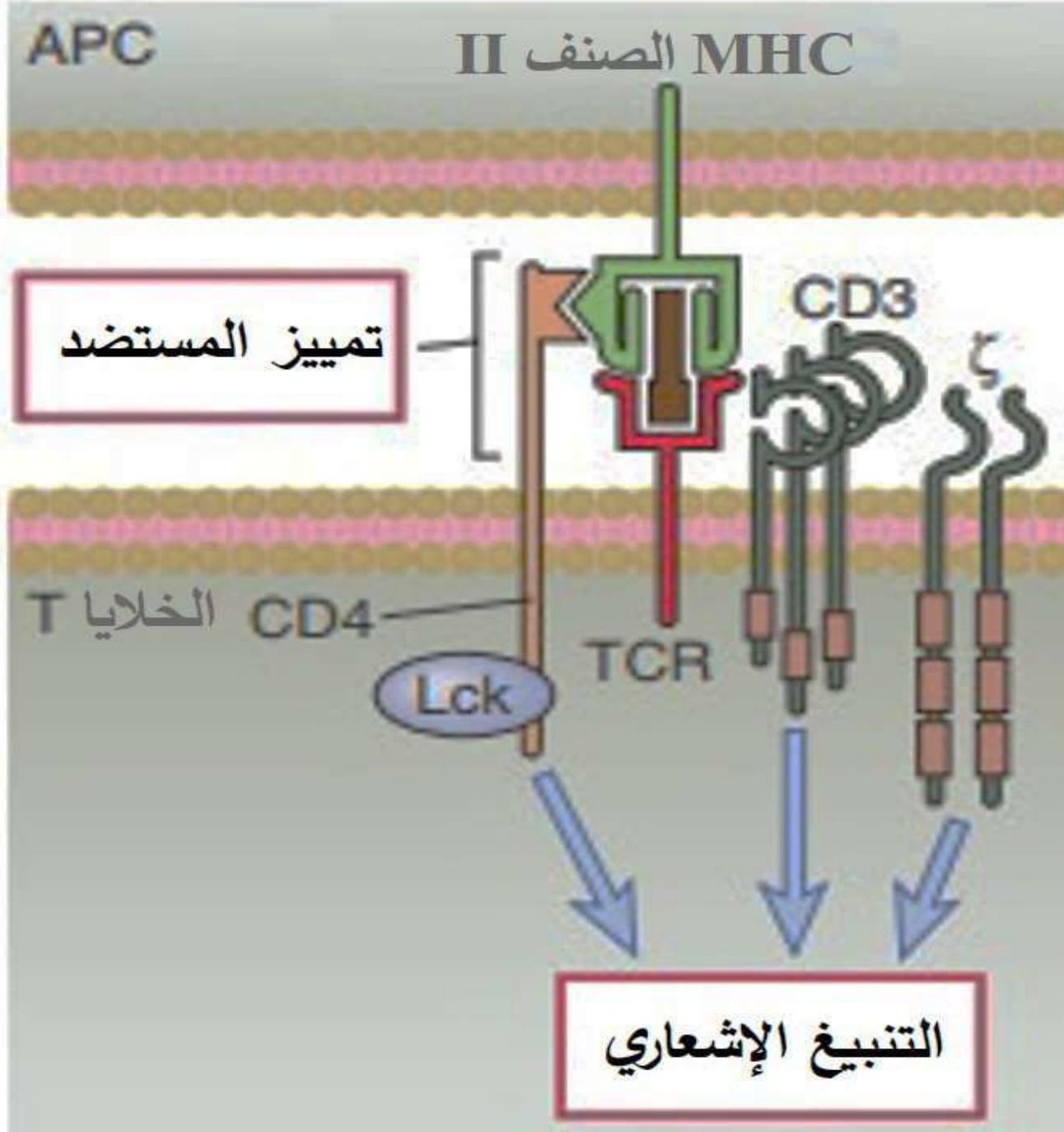
**Traditional T Cells**

# Non-Traditional T Cells



مستقبل TCR متنوع القدرات، بإمكانه إرسال إشارات ينتج عنها نتائج مختلفة، وذلك بالاعتماد على كيف ومتى وأين تم تحريضه.

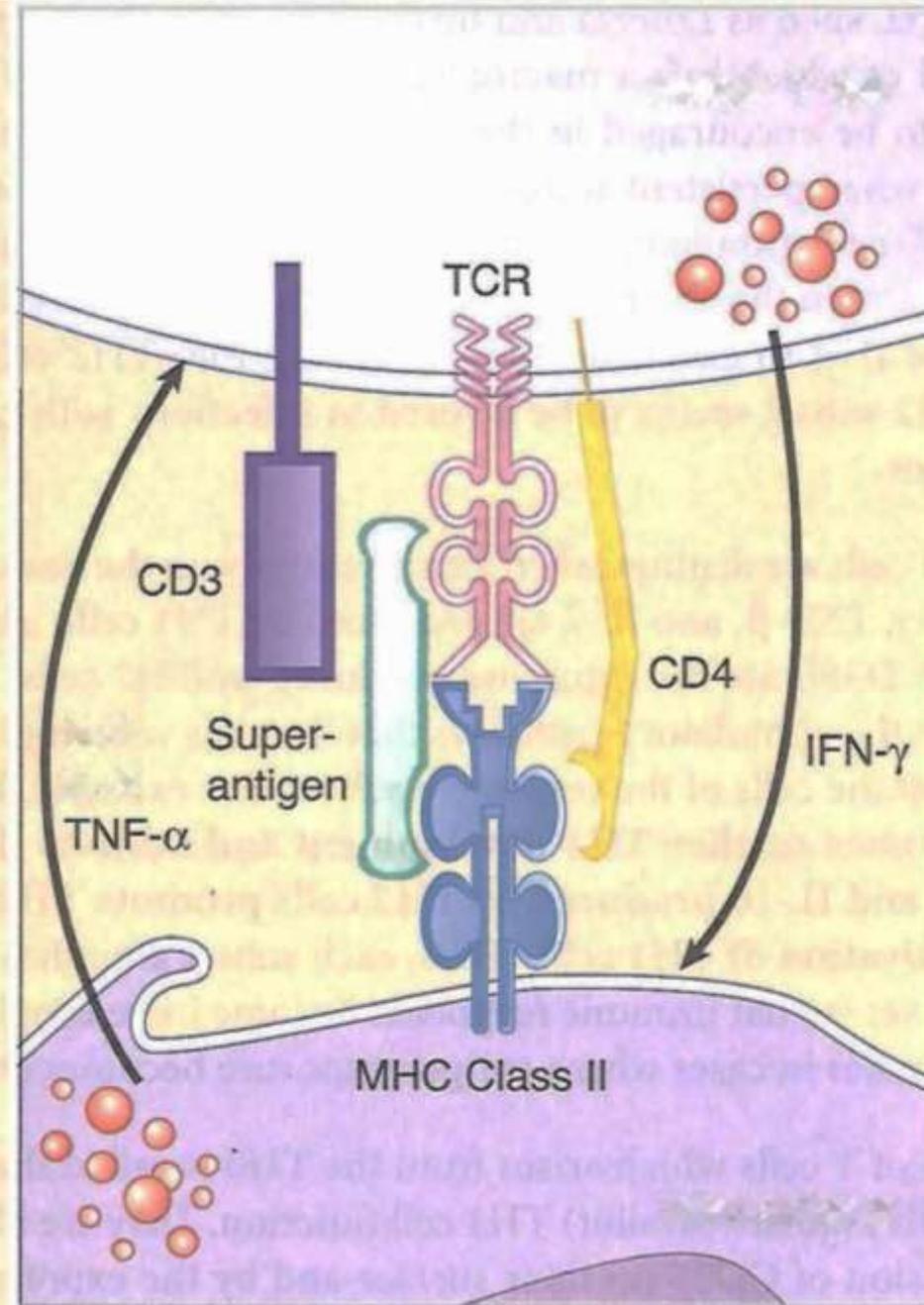




تمييز المُستضد والتنبغ (التحاس)

الإشعاعي أثناء تَنشيط الخَليَا T

يمكن تَنشيط الخَليَا T تجريبياً أيضاً  
 بواسطة الجُزيئات التي ترتبط بـ  
 TCRs للعديد أو لجميع نساءل الخَليَا  
 T بصرف النظر عن البيتيد - MHC  
 النوعية لـ TCR ، ومنها:  
 - أضداد نوعية للـ TCR ، أو CD3  
 - الراصة الدموية النباتية PHA  
 - Superantigen



نذكر من الجزيئات التي يتم إنتاجها أثناء الأخماج والمعروفة بأنها تعمل كمستضدات فوقية السموم المعوية للمكورات العنقودية، وذييفان متلازمة الصدمة-1 (TSST-1)، والذييفانات الخارجية المولدة للحمى للمكورات العقدية.

## دور جزيئات الالتصاق في استجابات الخلايا T

➤ ترتبط مستقبلات TCRs بمعقدات MHC – الببتيد بألفة ضعيفة، والسبب المحتمل لذا التمييز الضعيف

هو بأن الخلايا T تنتقى 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 .

➤ immunological synapse

# دور التحفيز المشترك

## في تنشيط الخلايا T:

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

يعزز CD40L----CD40

التمايز والتعبير عن MHC

II وإفراز الإنترلوكين 1 2

-استخدام المساندات في

اللقاءات تحض APCs على

التعبير عن المحفزات

المشاركة

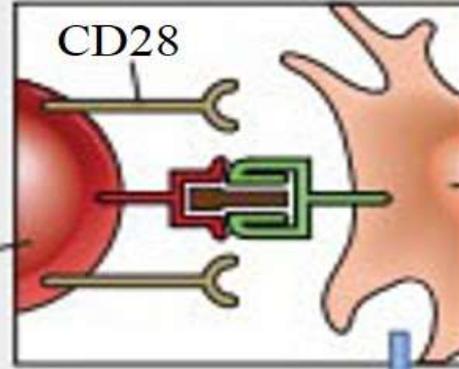
### استجابة الخلايا T

### تمييز المستضد



لا استجابة أو تحمل

الخلايا T الساذجة

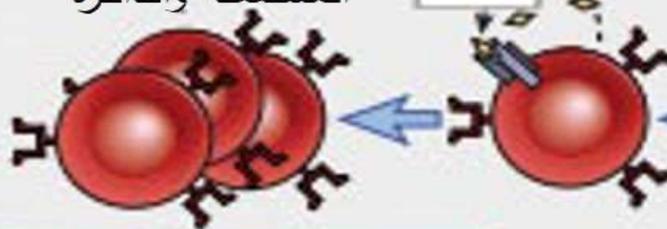


APC الهاجعة (عَوَز المَحْفِز المَشَارِك)

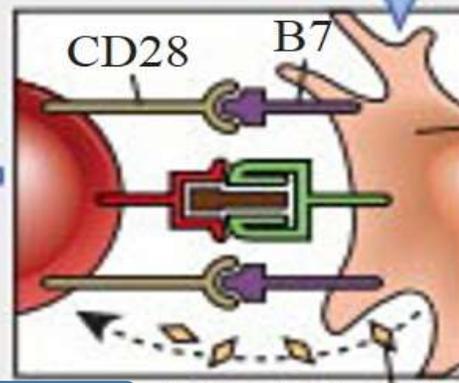
تنشيط APC بواسطة المكروبات، واستجابة مناعية طبيعية

الخلايا T المستفعدة والذاكرة

IL-2

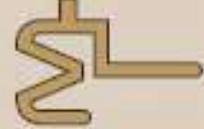
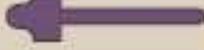


تكاثر وتمايز الخلايا T

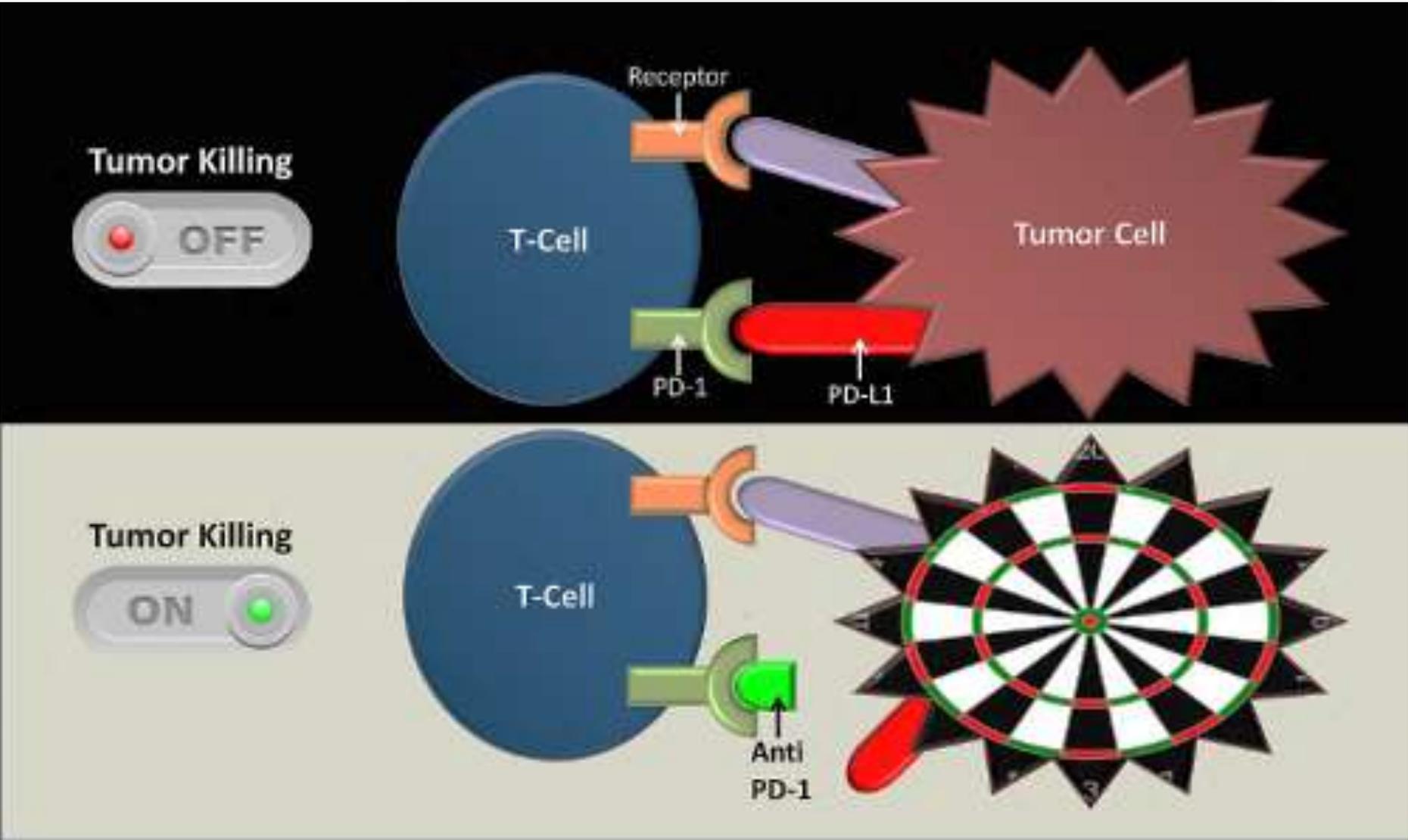


APC المُنشَّطة: زيادة التعبير عن المحفزات المشاركة، وإفراز السيتوكينات

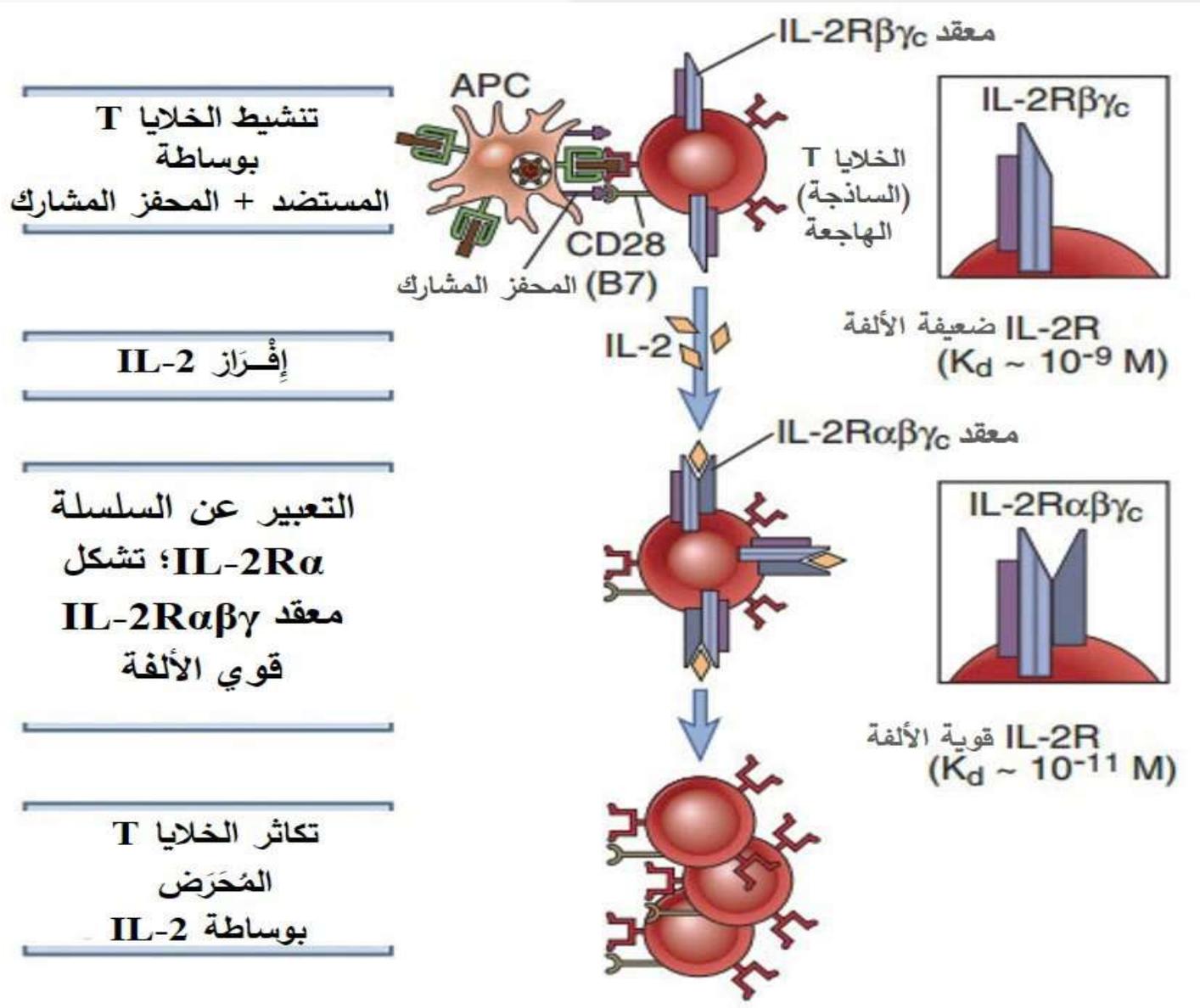
السيتوكينات (مثل IL-12)

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

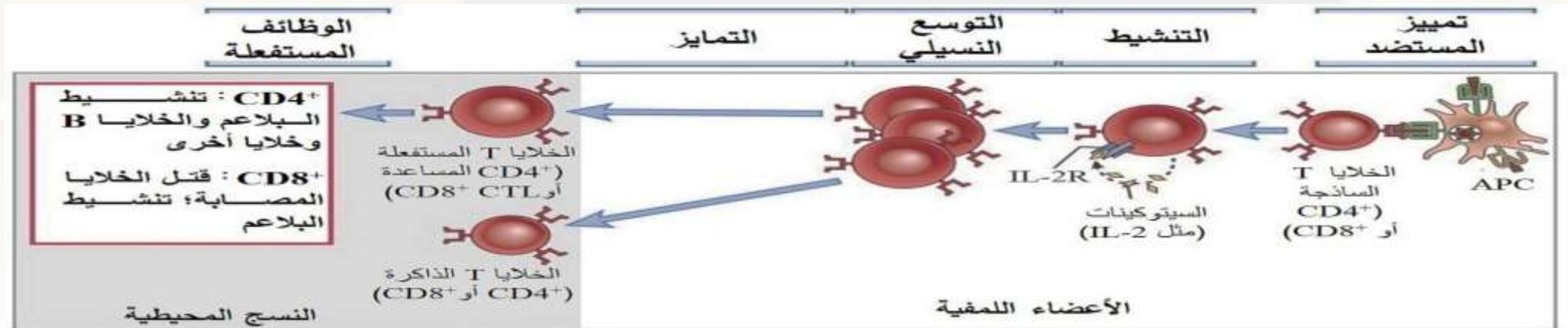


# دور الإنترلوكين-٢ ومُستقبلة IL-2 في تكاثر اللِّمفاويّات T

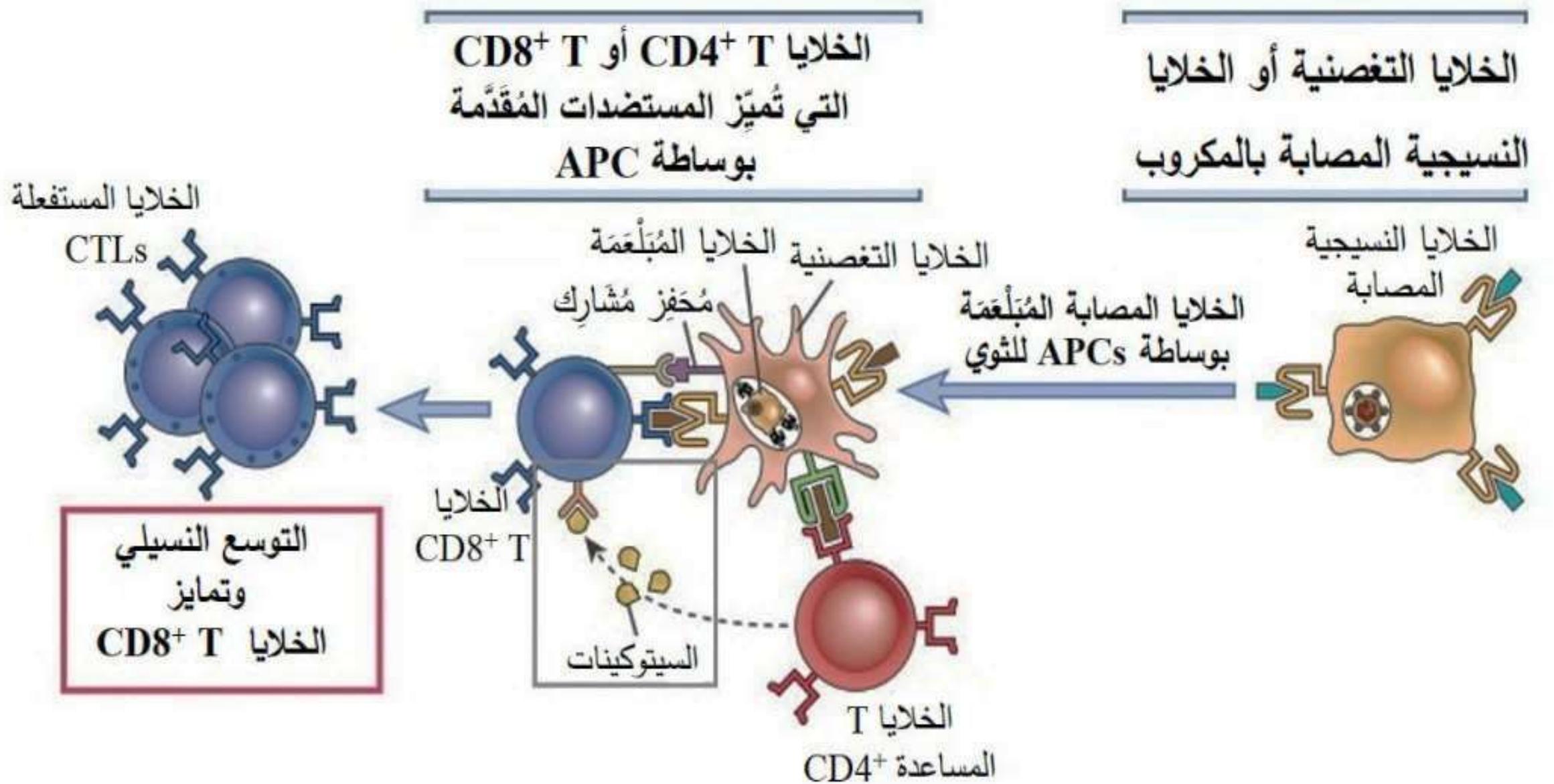


إن اقتران تفعيل الخلايا التائية المساعدة بزيادة التعبير عن مستقبلات عوامل النمو هو الأساس في الإنتقاء النسيلى selection clonal. هذه الخلايا تم انتقائها لأن مستقبلاتها TCRs تعرفت على العدو المطابق وبعد ذلك زادت من تعبير مستقبلات عوامل النمو، وتكاثرت لتعطي نسل جديد.

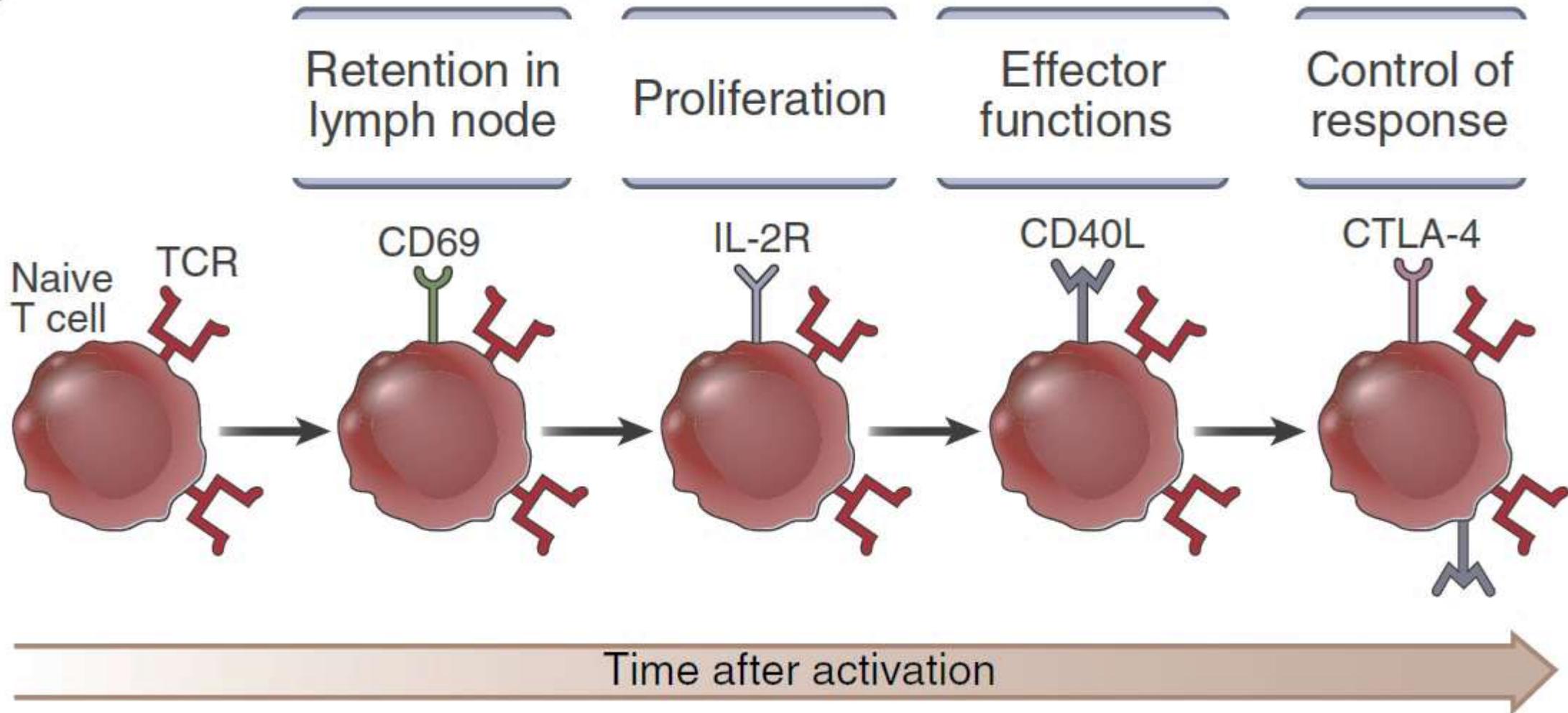
إن تسلسل أحداث تفعيل الخلية التائية المساعدة هو كالتالي: جزيئات الالتصاق تعمل على ارتباطات قوية بين الخلية المساعدة Th والخلية المقدمة للمستضد APC خلال ارتباط مستقبلات الخلايا التائية مع المستضد المطابق المقدم من خلايا APC. ارتباط المستقبلات يعزز قوة الالتصاق بين الخليتين، ويزيد معدل التعبير عن CD40L على الخلية التائية المساعدة، بعدها يرتبط بال CD40 على سطح خلية APC ويحفز تعبير جزيئات التحفيز المشترك على سطح الخلية المقدمة للمستضد APC. يساهم التحفيز المشترك المقدم من خلايا APC في تضخيم إشارة "TCRs المرتبط"، مما يجعل تفعيل الخلية التائية المساعدة أكثر فاعلية. عندما يكتمل التفعيل، تفرق الخلايا، وتتكاثر الخلايا التائية المساعدة، والذي يقود تكاثرها إلى تحرر عوامل النمو وترتبط بمستقبلاتها على سطح الخلية التائية نفسها التي حررت عوامل بآلية تدعى التأشير الذاتي autocrine signaling، كنتيجة للتفعيل. هذا التكاثر ينتج عنه نسل من الخلايا التائية تستطيع التعرف على العدو المعلن عنه عبر خلايا APC.



# مُحَفِّزَات تَنْشِيط الخَلايا CD8+ T



B



# الاستجابات الوظيفية للمفاويات T تجاه المستضدات والتحفيز المشارك:

بعد أن يتم تنشيط Th و CTL، تصبح على استعداد للذهاب إلى العمل لتصبح ما يسميه علماء المناعة خلايا مؤثرة أو فاعلة Effector cells. المهمة الرئيسية لأي خلية CTL مُفعلة هو قتل الخلايا التي أصيبت بالفيروسات. بينما الخلايا Th الفاعلة فلها وظيفتان رئيسيتان، المهمة الأولى: أن تبقى في الدم والدورة اللمفاوية وتنتقل من عقدة لمفاوية إلى أخرى، حيث تقوم بمد يد العون للخلايا البائية أو للخلايا CTL. المهمة الثانية: يمكن للخلايا الفاعلة أن تخرج من الأوعية الدموية في المواقع التي تحصل فيها المعركة لتقديم يد العون لجنود منظومة المناعة المتأصلة والتلاؤمية.

✓ إفراز السيتوكينات والتعبير عن مستقبلاتها.

✓ التوسع النسيلي.

✓ تمايز الخلايا T إلى خلايا مستفحلة.

# إفراز السيتوكينات والتغير عن مستقبلاتها

- استجابة للمستضد والمحفزات المشاركة فإن اللمفاويات T وخاصة الخلايا CD4+ T تُفرز بسرعة سيتوكينات عديدة مختلفة ذات تأثيرات متنوعة.
- السيتوكينات هي مجموعة كبيرة من البروتينات التي تعمل كوسائط في المناعة والالتهاب.
- في المناعة التلاؤمية فإن السيتوكينات تُفرز من قبل الخلايا T وبشكل رئيس الخلايا CD4+ وتشارك هذه البروتينات ببعض الخصائص المهمة

## إفراز السيتوكينات والتعبير عن مستقبلاتها

A الخصائص العامة لسيتوكينات الخلايا T	
الأهمية	الخاصية
توفير السيتوكين عند الحاجة	تنتج بشكل مؤقت استجابة 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)
يؤفر تأثيرات متنوعة، لكنه يحد من الاستخدامات الإكلينيكية للسيتوكينات بسبب التأثيرات غير المرغوبة	تعدد الوجهة: كل سيتوكين له تأثيرات بيولوجية متعددة
يمكن أن لا يؤدي إحصار أي سيتوكين واحد تأثيرات مَرجوة	الوفرة: يمكن أن تشترك سيتوكينات متعددة بنفس الفعالية البيولوجية أو تشترك بفعاليات بيولوجية متماثلة

B 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 البدنية	تغيير الخلايا B إلى IgE	IL-4
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T والخلايا البدنية	تنشيط الحمضات	IL-5
الخلايا CD4 <sup>+</sup> T و CD8 <sup>+</sup> T والخلايا الفاتكة الطبيعية	تنشيط البلاعم	الإنترفيرون غاما (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) Thrombocytes: activation T cells: proliferation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins Muscle: catabolism (cachexia) Apoptosis
Chemokines	Macrophages, T cells	Leukocytes: chemotaxis, adhesion, activation, proliferation
Interleukin-12 (IL-12)	Macrophages, T cells	Th1 cells: proliferation, differentiation Th17 cells: proliferation, differentiation Natural killer cells: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins Muscle: catabolism (cachexia) Apoptosis
Interferon-γ (IFN-γ)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation T cells: proliferation, differentiation Natural killer cells: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins Muscle: catabolism (cachexia) Apoptosis
Type I IFNs (IFN-α, IFN-β)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation T cells: proliferation, differentiation Natural killer cells: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins Muscle: catabolism (cachexia) Apoptosis
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells	Macrophages: inhibition of activation T cells: inhibition of proliferation, differentiation Natural killer cells: inhibition of activation Hypothalamus: inhibition of fever Liver: inhibition of synthesis of acute-phase proteins Muscle: inhibition of catabolism (cachexia) Apoptosis: inhibition
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 TH17, regulatory T cells



## التوسُّع النَسِيلِي Clonal Expansion

❖ قبل الخَمَج يكون تَكَرُّر الخَلايَا T CD8+ النوعية لأي مُسْتَضِد بروتيني مِكَرُوبِي واحد حوالي ١ في  $10^5$  إلى  $10^6$  من اللِّمِّفَاوِيَّات في الجسم. في ذُرُوة بعض الأَخْمَاج الفيروسيَّة-من المحتمل خلال أسبوع من الخَمَج- تقريبًا حوالي ١٠% إلى ٢٠% من جميع اللِّمِّفَاوِيَّات في الأعضاء اللمفية يمكن أن يكون نوعية للفيروس. وهذا يعني بأنَّ النسائل النوعية للمُسْتَضِد تزداد بأكثر من ١٠,٠٠٠ ضعف بزمن تَضَاعُفِي يقدر بحوالي ٦ ساعات

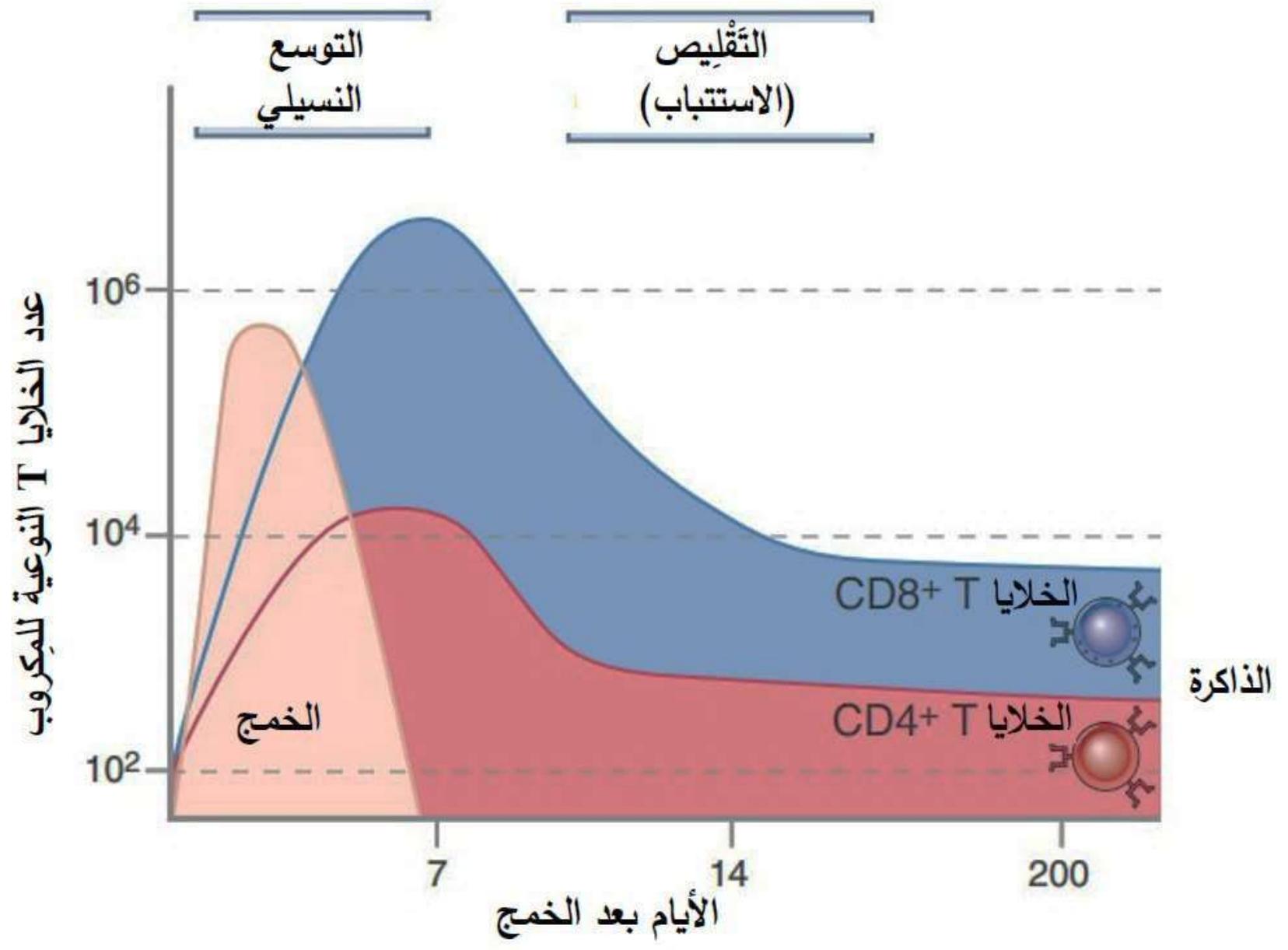
## التوسُّع النَسِيلِي Clonal Expansion

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 مَناعِيًا.

# التوسع النسيلي Clonal Expansion



# تَمَازُجُ الخَلايَا T السَادِجَةِ إِلَى خَلايَا مُسْتَفْعِلَةٍ

تقوم الخلايا المُسْتَفْعِلَةُ من سلالة

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

الخلايا البلعمية والمُفَاوِيَّاتِ B من

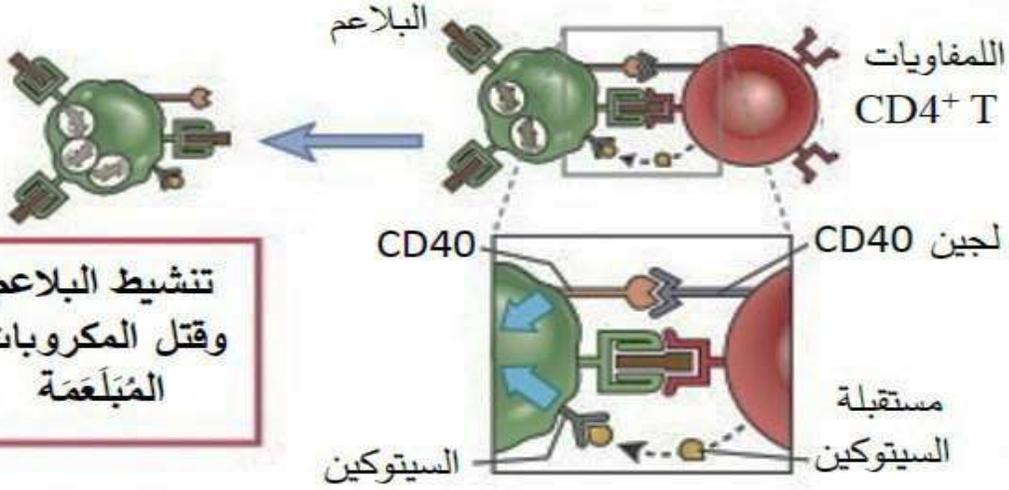
خلال التَغْيِيرِ عن جُزَيَّاتِ سطحية

متنوعة وإفراز السيتوكينات

الوظائف  
المستفعدة للبلاعم  
والمفاويات B المُنَشَّطَة

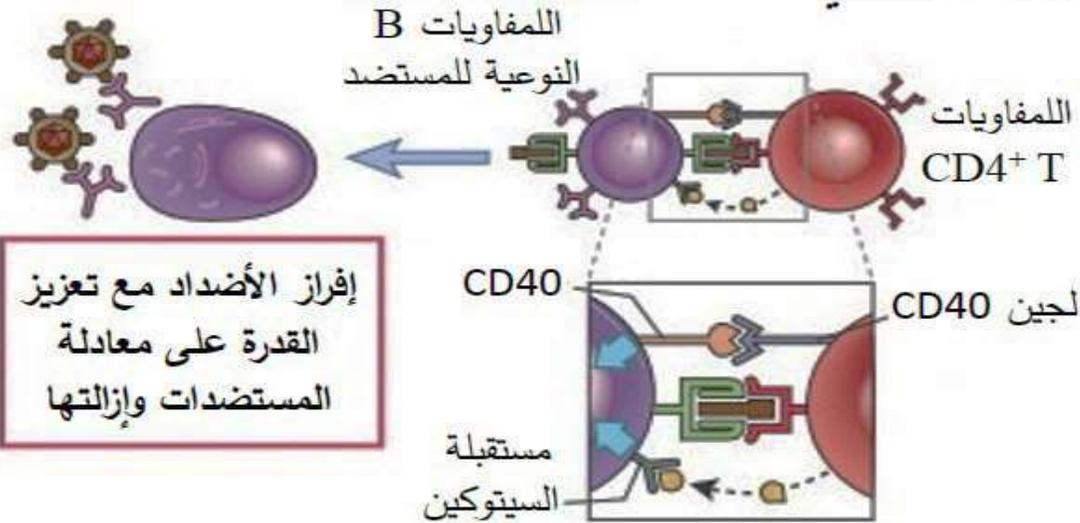
تُنَشِّطُ  
الخلايا CD4<sup>+</sup> T  
البلاعم والمفاويات B

Ⓐ المناعة المتواسطة بالخلايا



تنشيط البلاعم  
وقتل المكروبات  
المُبلَعَة

Ⓑ المناعة الخلوية

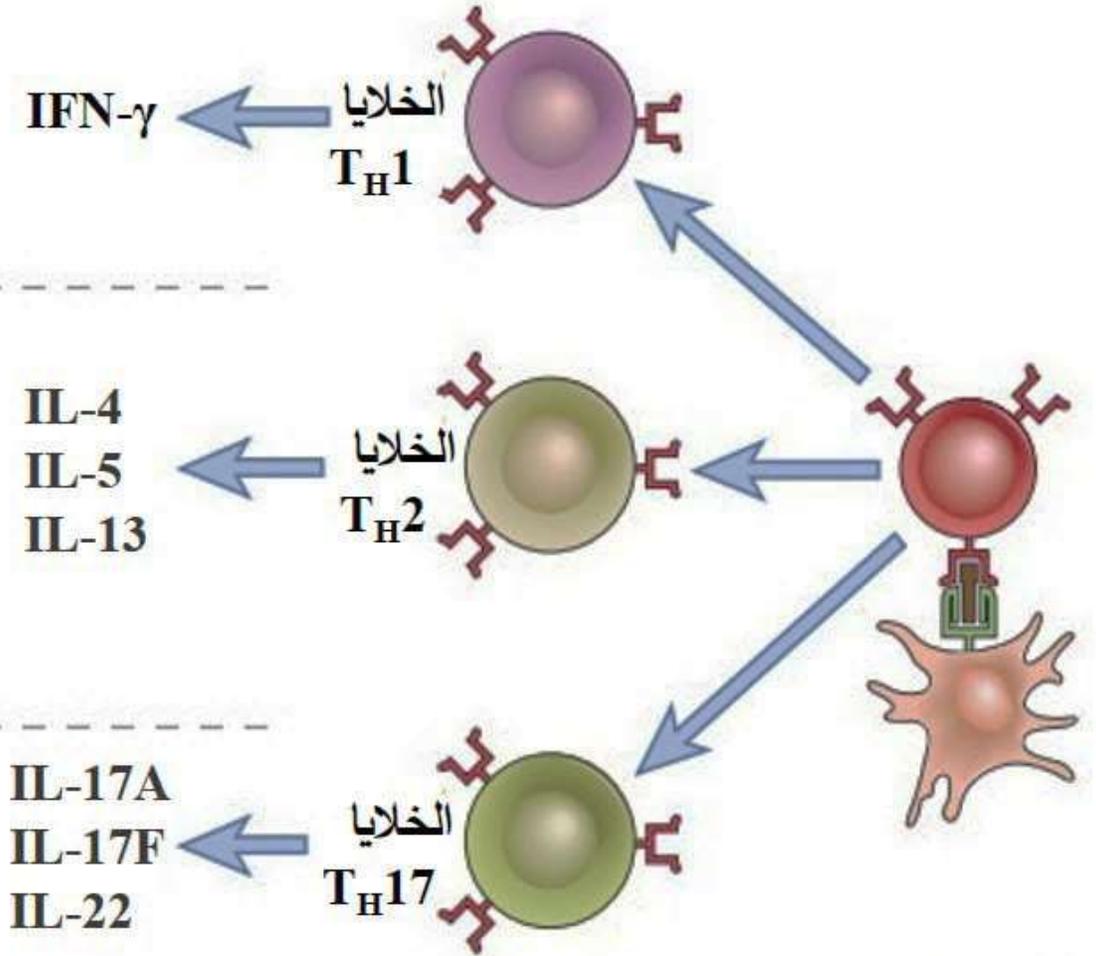


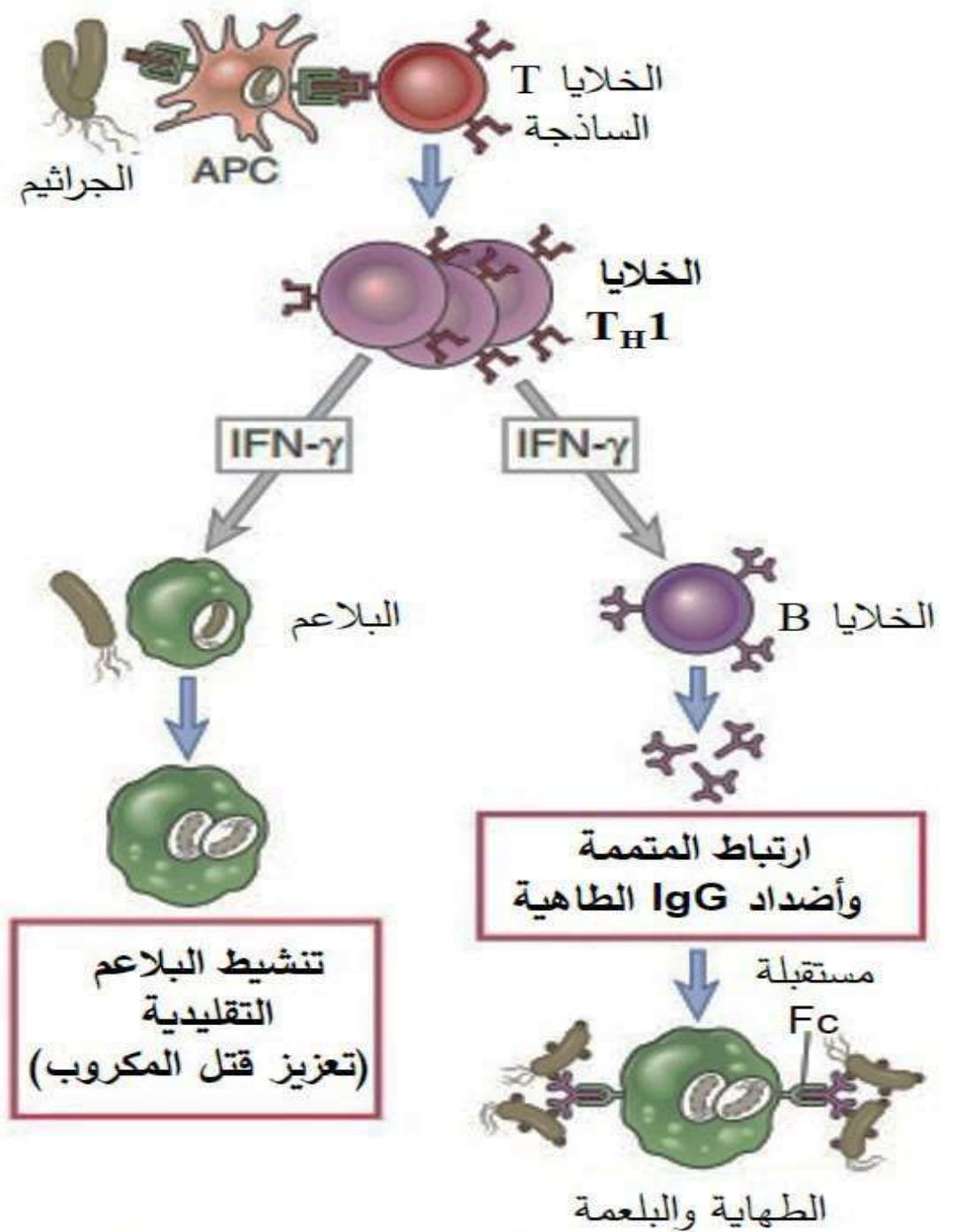
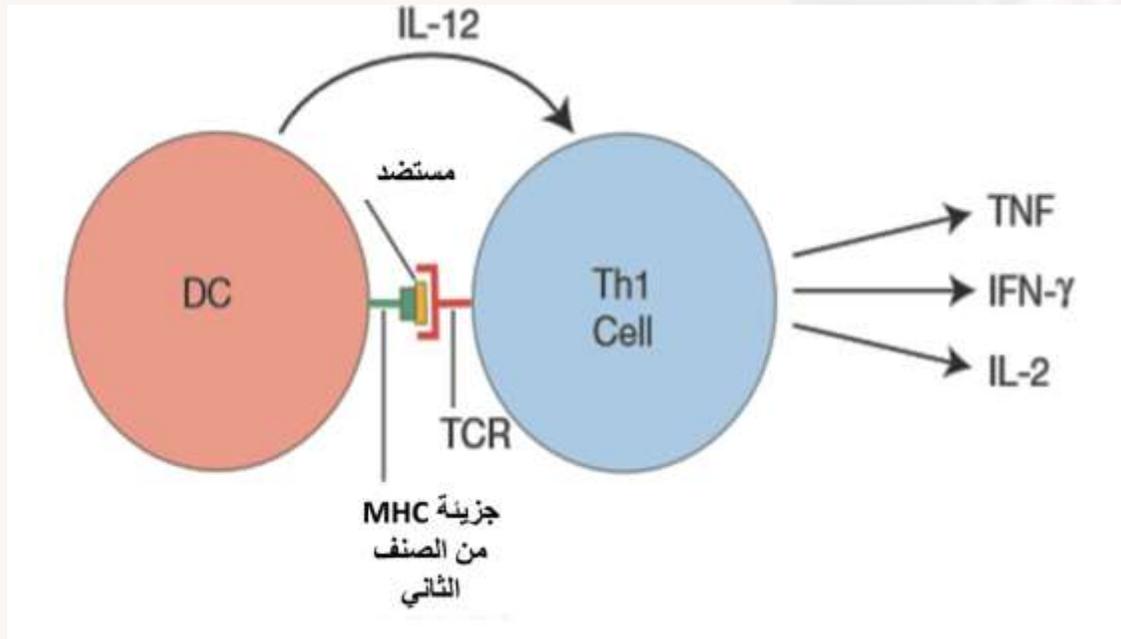
إفراز الأضداد مع تعزيز  
القدرة على معادلة  
المستضدات وإزالتها

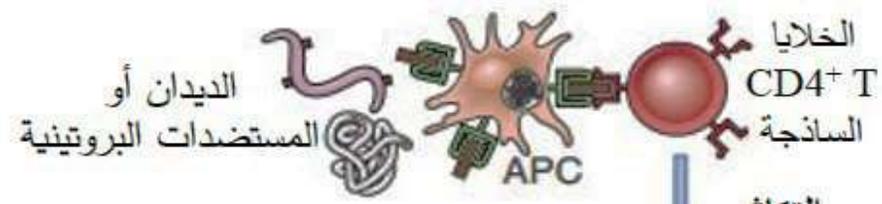


# المجموعات الفرعية للخلايا T المُسَاعِدَة CD4+ المُمَيَّزة بوساطة شَوَاكِلِ السيتوكين.

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







التكاثر والتمايز

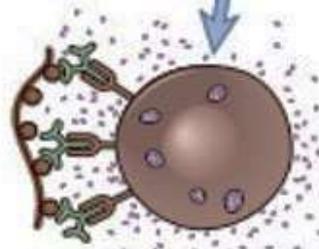
B الخلايا



IgG4 (البشر)  
IgG1 (الفئران)



إنتاج الأضداد



زوال حبيبات الخلايا البدينة



الخلايا  $Th2$

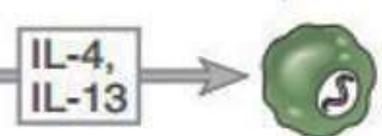


IL-4, IL-13



إفراز المخاط المعوي والتمتعج

البلاعم



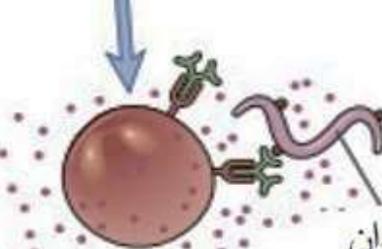
IL-4, IL-13



IL-5

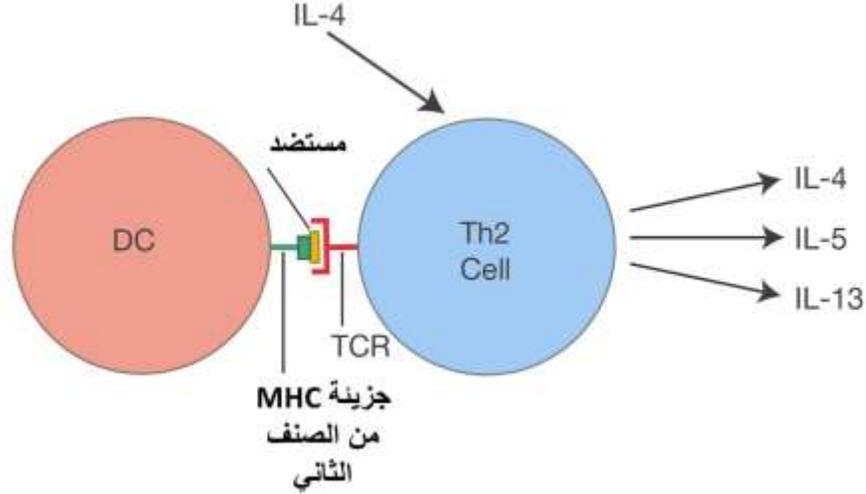


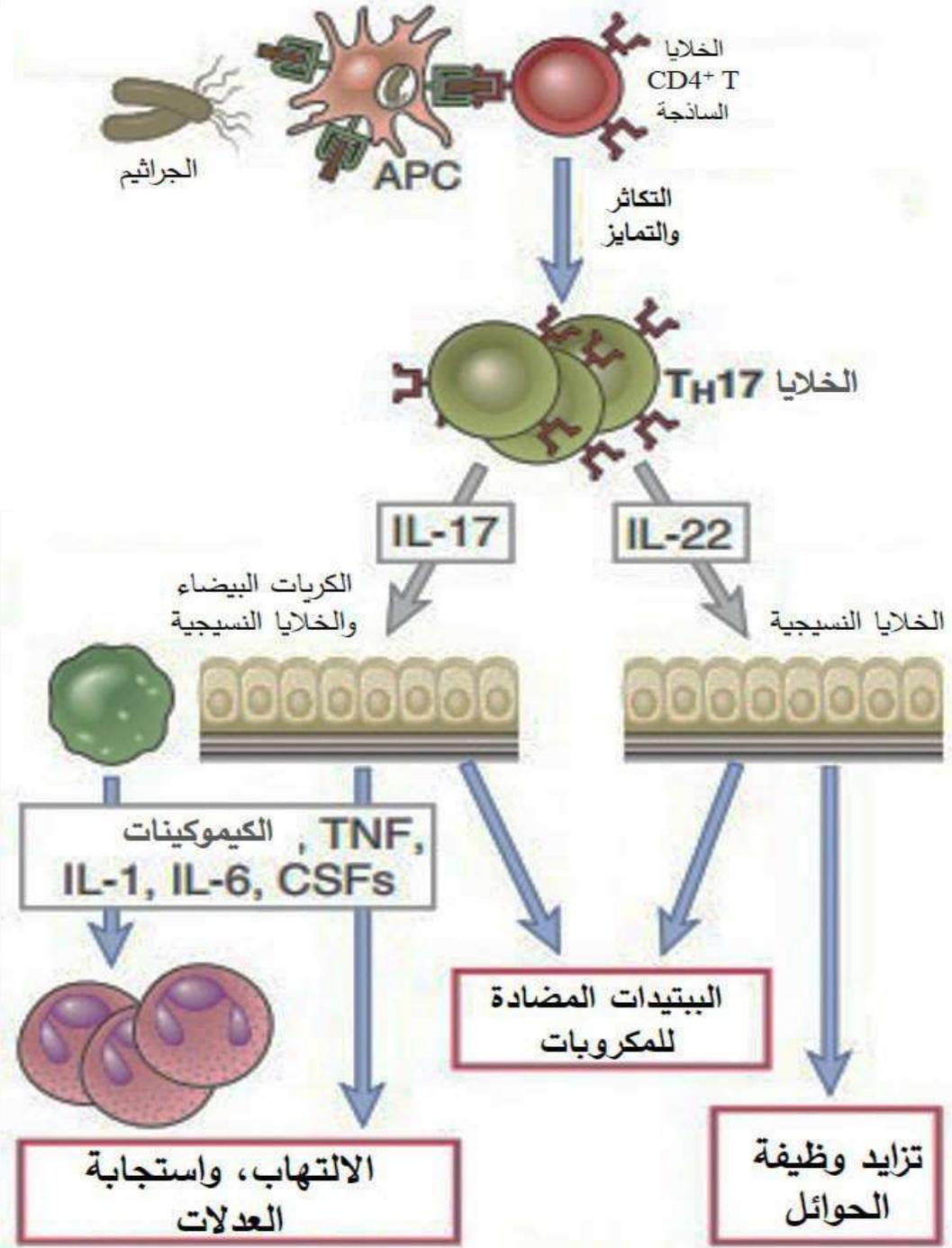
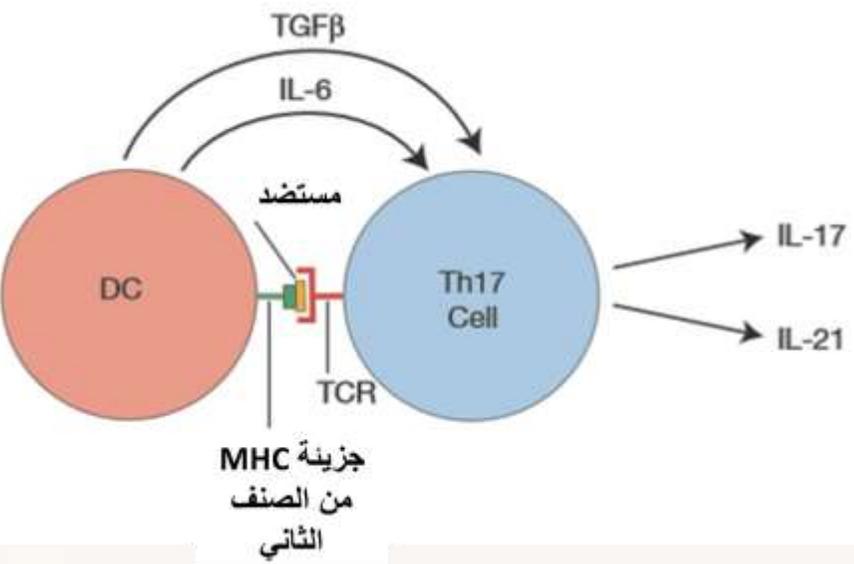
تنشيط البلاعم البديل (تعزيز التليف وترميم النسيج)



تنشيط الحمضات

الديدان

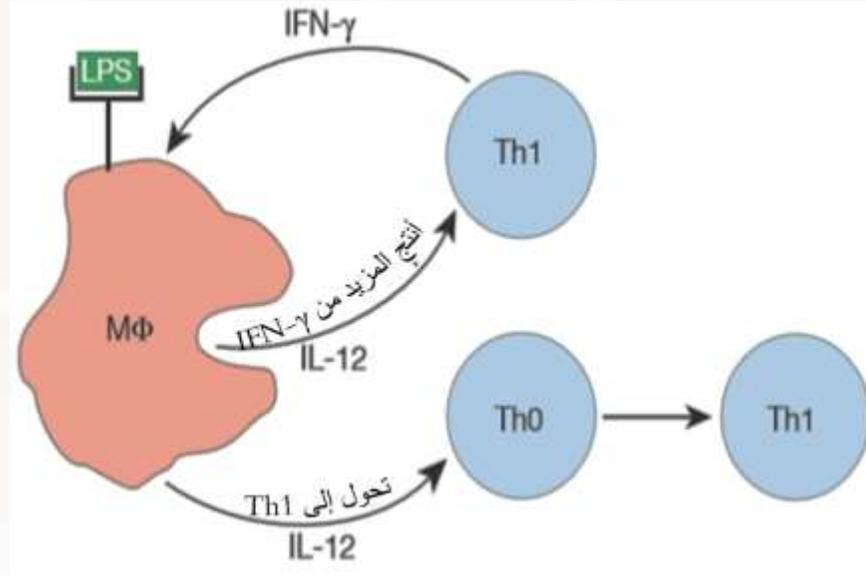




extracellular  
 bacterial and  
 fungal infections

## الخلايا التائية المساعدة Th0 : 0

بعض الخلايا التائية المساعدة (خلايا Th0) تبقى "غير متحيزة" عند تفعيلها، محتفظةً بقدرتها على إنتاج مجال واسع من السيتوكينات. ويبدو أن DCs يوجه هذه الخلايا إلى المكان الواجب عليها التواجد فيه، ولكن لا يخبرها بما يجب عليها فعله. ولكن، حالما تصل خلايا Th0 إلى ساحة المعركة، البيئة الغنية بالسيتوكينات التي توصلت معها تجعلها تلتزم بإنتاج السيتوكين المناسب للدفاع. فعلى سبيل المثال، عندما تخرج Th0 من مجرى الدم لقتال عدوى جرثومية في النسيج، فإنها تتفاعل مع بيئة غنية بالـ IL-12. وذلك لأن خلايا Th1 التي تقاتل في ذات الوقت البكتيريا تفرز IFN- $\gamma$ . هذا السيتوكين مع إشارات الخطر القادمة من الجرثومة كجزئية LPS في البكتيريا، تقوم بتفعيل البلاعم، والتي تفرز كمية كبيرة من IL-12. إذاً، **الخلايا غير الملتزمة سابقاً يمكن أن "تتحول" عبر البيئة الغنية بالسيتوكينات المحيطة في ساحة المعركة لتصبح خلايا Th1, Th2 أو Th17.**



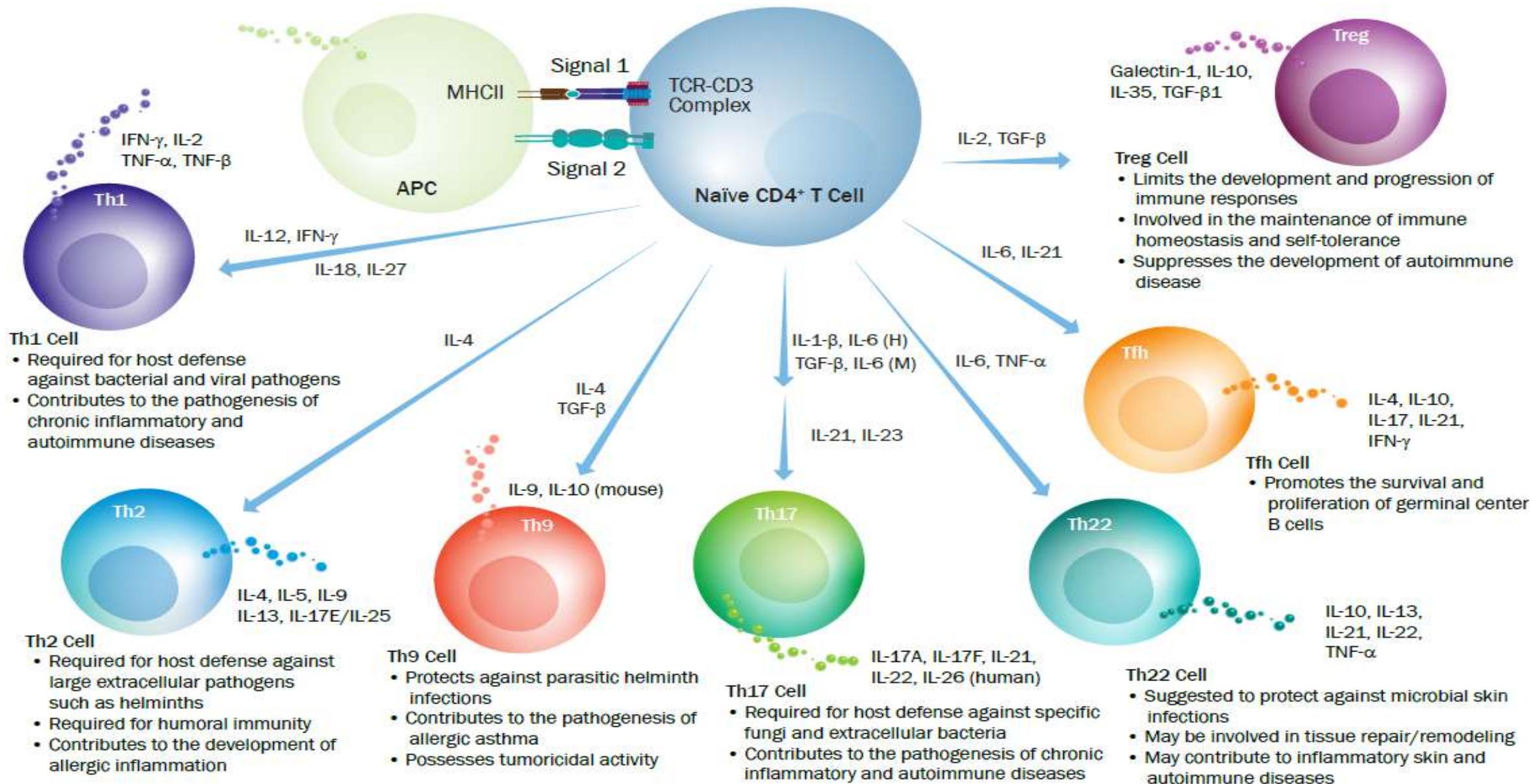
## الخلايا التائية المساعدة الجريبية: T Follicular Helper

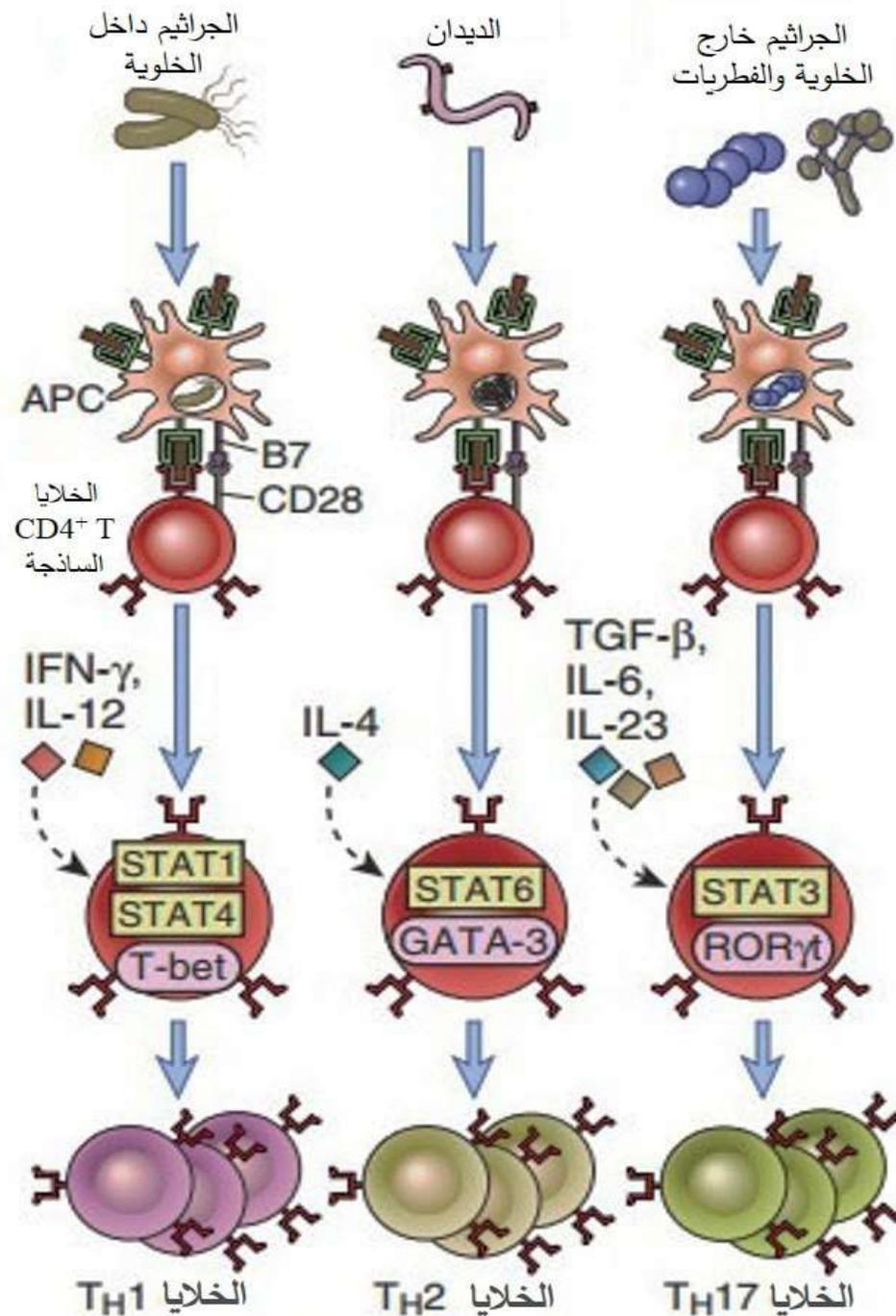
وتعبر عن واسم على سطحها يدعى CXCR5 . وأيضاً تعبر عن CD40L وتفرز IL-21 و IL-4 .  
أحد الأنماط الفرعية لـ Th1 و Th2 إلا أن آلية تمايزها غير مفهومة. هناك أدلة تشير إلى أنها نمط مستقل  
مختلف عن الأنماط المساعدة الأخرى. وتتحول إلى النمط الجريبى تحت تأثير IL-6 وبعد تعرفها على  
المستضد المطابق وتدخل إلى الجريبات المليئة بالخلايا البائية .

هناك مقالات حديثة أشارت إلى وجود أنماط هجينة من الخلايا المساعدة الجريبية تمتلك بعض صفات  
المجموعات الفرعية التقليدية كـ Tfh1, Tfh2, Tfh17، حيث توجه الخلايا البائية على تبديل النمط  
الضدي وفرط التطفر والتكاثر السريع لتتشكل مراكز إنتاجه.

بالخلاصة تقدم الخلايا Tfh يد العون للخلايا البائية كي تتحول إلى خلايا بلازمية تنتج أضداد عالية  
الألفة (الانجذاب) للمستضدات وخلايا ذاكرة ذات عمر مديد.

# الوظائف الفاعلة للمجموعات الفرعية للخلايا T المُسَاعِدَة CD4+





## المبادئ الأساسية الأربعة التي تشكل الأساس لهذه السبل من التمايز:

١- كل مجموعة متخصصة لأنماط من المكروبات.

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

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

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