جامعة دمشق – كلية العلوم

امتحان مقرر علم المناعة لطلاب السنة الرابعة - أحياء دقيقة

الفصل الدراسي الأول لعام 2024-2025

س1: الميزات العامة ونوعية الاستجابات المناعية الفطرية

يستجيب الجهاز المناعي الفطري بشكل أساسي بنفس الطريقة لتكرار المواجهات مع ميكروب ، في حين أن نظام المناعة التكيفي يتصاعد بشكل أقوى وأسرع وبالتالي استجابات أكثر فعالية في المواجهات المتتالية مع ميكروب . بعبارة أخرى ، بالنسبة للجزء الأكبر ، لا يتذكر الجهاز المناعي الفطري المواجهات السابقة مع الميكروبات ويعيد ضبطه إلى خط الأساس بعد كل مواجهة من هذا القبيل ، في حين أن الذاكرة هي سمة أساسية للاستجابة المناعية التكيفية.

يتعرف الجهاز المناعي الفطري على البنى التي تشترك فيها فئات مختلفة من الميكروبات والتي لا توجد في الخلايا المضيفة الطبيعية .

تتعرف خلايا وجزيئات المناعة الفطرية على عدد محدود من البنى الميكروبية وتستجيب لها ، وهو عدد أقل بكثير من العدد غير المحدود تقريبًا من المستضدات الميكروبية وغير الميكروبية التي يمكن أن يتعرف عليها الجهاز المناعي التكيفي.

قد يتعرف كل مكون من مكونات المناعة الفطرية على العديد من البكتيريا أو الفيروسات أو الفطريات. على سبيل المثال ، تعبر الخلايا البلعمية عن مستقبلات للسموم الداخلية البكتيرية ، وتسمى أيضًا عديدات السكاريد الدهنية (LPS) ، ومستقبلات أخرى للببتيدوغليكان ، كل منها موجود في الأغشية الخارجية أو جدران الخلايا للعديد من الأنواع البكتيرية ولكن لا تنتجها خلايا الثدييات.

تتعرف مستقبلات الخلايا البلعمية الأخرى على بقايا المانوز الطرفية ، والتي تعتبر نموذجية للبكتيريا والفطريات ولكن ليست في الثدييات.

تتعرف المستقبلات في خلايا الثدييات على حمض الريبونوكليك مزدوج الشريطة (dsRNA) وتستجيب له ، والذي يتم إنتاجه أثناء تكاثر العديد من الفيروسات ولكن لا يتم إنتاجه في خلايا الثدييات ، وكذلك قليل النوكليوتيدات غير الممثل الغني بـ CG (CpG) ، وهو أمر شائع في الحمض النووي الميكروبي لكنها ليست وفيرة في الحمض النووي للثدييات.

غالبًا ما تسمى الجزيئات الميكروبية التي تحفز المناعة الفطرية بالأنماط الجزيئية المرتبطة بمسببات الأمراض (PAMPs) للإشارة إلى أنها موجودة في العوامل المعدية (مسببات الأمراض) وتتشاركها الميكروبات من نفس النوع (أي أنها أنماط جزيئية). تسمى مستقبلات المناعة الفطرية التي تتعرف على هذه البنى المشتركة مستقبلات التعرف على الأنماط .

يتعرف الجهاز المناعي الفطري أيضًا على الجزيئات التي يتم إطلاقها من الخلايا المضيفة التالفة أو النخرية . تسمى هذه الجزيئات بالأنماط الجزيئية المرتبطة بالتلف (DAMPs).

تتضمن الأمثلة بروتين صندوق المجموعة عالي الحركة 1 (HMGB 1) ، وهو بروتين هيستوني يتم إطلاقه من الخلايا ذات النوى التالفة ، و ATP خارج الخلية ، والذي يتم إطلاقه من الميتوكوندريا التالفة. تعمل الاستجابات اللاحقة لـ DAMPs على القضاء على الخلايا التالفة وبدء عملية إصلاح الأنسجة. وبالتالي ، تحدث الاستجابات الفطرية حتى بعد الاذية العقيمة ، مثل الاحتشاء ، وموت الأنسجة بسبب فقدان إمدادها بالدم.

يتم ترميز مستقبلات الجهاز المناعي الفطري بواسطة جينات موروثة متماثلة في جميع الخلايا. يتم توزيع مستقبلات التعرف على الأنماط للجهاز المناعي الفطري توزعا غير نسيلي؛ أي ، يتم التعبير عن المستقبلات المتماثلة في جميع الخلايا من نوع معين ، مثل البالعات الكبيرة . لذلك ، قد تتعرف العديد من خلايا المناعة الفطرية على نفس الميكروب وتستجيب له. هذا على النقيض من مستقبلات المستضدات في الجهاز المناعي التكيفي ، والتي يتم ترميزها بواسطة الجينات التي تشكلت عن طريق إعادة ترتيب الأجزاء الجينية أثناء تطور الخلايا الليمفاوية ، مما يؤدي إلى توليد العديد من النسائل من الخلايا الليمفاوية B و T ، كل منها يعبر عن مستقبل فريد. تشير التقديرات إلى أن هناك حوالي 100 نوع من المستقبلات المناعية الفطرية القادرة على التعرف على حوالي 1000 PAMPs و DAMPs. في تناقض صارخ ، هناك نوعان فقط من المستقبلات المحددة في الجهاز المناعي التكيفي (الغلوبولين المناعي [Ig] ومستقبلات الخلايا التائية [TCRs]) ، ولكن نظرًا لتنوعها ، فهي قادرة على التعرف على الملايين من المستضدات المختلفة.

لا يتفاعل الجهاز المناعي الفطري مع الخلايا السليمة . تفسر العديد من ميزات الجهاز المناعي الفطري عدم قدرته على التفاعل ضد خلايا الفرد الذاتية وجزيئاته.

أولاً ، تطورت مستقبلات المناعة الفطرية لتكون خاصة بالبنى الميكروبية (ومنتجات الخلايا التالفة) ولكن ليس للمواد الموجودة في الخلايا السليمة.

ثانيًا ، يمكن لبعض مستقبلات التعرف على الأنماط الميكروبية، التعرف على مواد مثل الأحماض النووية الموجودة في الخلايا الطبيعية ، ولكن هذه المستقبلات تقع في حجرات خلوية (مثل الإندوسومات ؛ انظر أدناه) حيث يتم استبعاد مكونات الخلايا السليمة.

ثالثًا ، تُظهر خلايا الثدييات الطبيعية على أسطحها جزيئات منظمة تمنع التفاعلات المناعية الفطرية ضد الذات. يميز الجهاز المناعي التكيفي بين الذات وغير الذات أيضا؛ في جهاز المناعة التكيفي ، يتم إنتاج الخلايا الليمفاوية القادرة على التعرف على المستضدات الذاتية ، ولكنها تموت أو يتم تعطيل نشاطها عند مواجهة المستضدات الذاتية.

س2: البالعات الكبيرة ومهامها وطرق تفعيلها.

تؤدي البالعات الكبيرة العديد من الأدوار المهمة في دفاع المضيف :

فهي تبتلع الميكروبات وتدمرها ، وتزيل الأنسجة الميتة وتبدأ عملية إصلاح الأنسجة ، وتفرز السيتوكينات التي تحفز الالتهاب وتنظمه.

يتم التعبير عن عدد من عائلات المستقبلات في البالعات الكبيرة وتشارك في تنشيط ووظائف هذه الخلايا.

NLRs و TLRsمستقبلات التعرف على الأنماط الميكروبية التي نوقشت سابقًا ، بما في ذلك المستقبلات تتعرف على منتجات الميكروبية والتي تتعرف على الخلايا التالفة وتنشط البالعات الكبيرة.

تتم عملية البلعمة بواسطة مستقبلات سطح الخلية ، مثل مستقبلات المانوز والمستقبلات الكاسة ، التي تربط الميكروبات مباشرة (والجزيئات الأخرى) ، ومستقبلات الأجسام المضادة أو منتجات تفعيل المتممة المرتبطة بالميكروبات.

يتم التعبير عن هذه المستقبلات ،الخاصة بالأجسام المضادة وبروتينات المتممة المغلفة للميكروبات ، أيضًا بواسطة العدلات.

تنشط بعض هذه المستقبلات البلعمية وظائف القتل الميكروبية للبلاعم أيضًا. بالإضافة إلى ذلك ، تستجيب البلاعم إلى السيتوكينات المختلفة.

يمكن تنشيط البالعات الكبيرة بواسطة مسارين مختلفين يخدمان وظائف مختلفة . تسمى سبل التنشيط هذه بالسبيل الكلاسيكي والسبيل البديل .

يتم تنشيط البالعات الكبيرة بالسبيل الكلاسيكي عن طريق الإشارات المناعية الفطرية ، عبر TLRs ، وعن طريق السيتوكين IFN-γ ، والذي يمكن إنتاجه في كل من الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية. البالعات الكبيرة التي يتم تنشيطها كلاسيكيًا ، والتي تسمى أيضًا M 1 ، تشارك في تدمير الميكروبات وفي إثارة الالتهاب.

يتم التنشيط البديل للبالعات الكبيرة في غياب إشارات TLR القوية ويحدث بواسطة السيتوكينات IL-4 and IL-13 ؛ يبدو أن هذه البالعات الكبيرة ، المسماة M 2 ، أكثر أهمية لإصلاح الأنسجة وإنهاء الالتهاب. قد تؤثر الوفرة النسبية لهذين الشكلين من البالعات الكبيرة المنشطة على نتيجة تفاعلات المضيف وتساهم في اضطرابات مختلفة.

على الرغم من أن مناقشتنا قد اقتصرت على دور الخلايا البلعمية في المناعة الفطرية ، إلا أن البالعات الكبيرة هي أيضًا خلايا فاعلة مهمة في كل من الذراع الخلوي والذراع الخلطي للمناعة التكيفية .

س3: بنية جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير.

جزيئات الصف الأول والثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير عبارة عن بروتينات غشائية تحتوي كل منها على ميزابة لربط الببتيد بالجزء الذي يقع خارج الخلية. على الرغم من اختلاف صفي الجزيئات في تكوين الوحدة الفرعية ، إلا أنهما متشابهان جدًا في التركيب الكلي .

جزيئات الصف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير :

يتكون كل جزيء من الصف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير من سلسلة ثقيلة عديدة الببتيد α مرتبطة بشكل غير تساهمي ببروتين يسمى β2 -ميكروغلوبولين، مشفر بواسطة جين يقع خارج معقد التوافق النسيجي الكبير.

تتكون السلسلة α من ثلاثة مجالات خارج الخلية تليها مجالين عابر للغشاء ومجال ضمن الهيولى.

• تشكل المجالات الأمينية الطرفية 1α و 2α للسلسلة α جدارين وبينهما ميزابة ربط الببتيد ، أو أخدود ، يمكن أن يستوعب الببتيدات المكونة بشكل نموذجي من 8 إلى 9 أحماض أمينية . تحتوي أرضية الميزابة الرابطة للببتيد على تمالات الأحماض الأمينية التي تربط الببتيدات لعرضها للخلايا اللمفاوية التائية ، وتتلامس

3

قسم الجذران 1α و 2α مع مستقبل الخلية الثانية (الذي يتحسل أيضًا بجزء منه مع البيتايد المعروض

توجد التمالات متعددة الأشكال لجزيئات الصف I ، أي الأحماض الأمينية التي تختلف بين جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير للأفراد ، في القطاعات 1α و 2α من السلسلة α. تساهم معظم هذه التمالات متعددة الأشكال في الاختلافات في أرضية الميزابة المرتبطة بالبيتايد ، وبالتالي تؤثر على قدرة جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير المختلفة على ربط مجموعات متنوعة من البيتايدات.

• المجال 3α ثابت ويحتوي على موقع يربط المستقبل المساعد لدى الخلية الثانية السامة وهو البروتين CD 8 وليس CD4. يتطلب تنشيط الخلايا الثانية التعرف على المستضد البيتايدي المرتبط بـ MHC بواسطة TCR والتعرف المتزامن على جزيء MHC بواسطة المستقبل المساعد CD 8.

لذلك ، لا يمكن لخلايا T CD 8 الاستجابة والتعرف إلا للبيتايدات التي تعرضها جزيئات الصف الأول من معقد التوافق النسيجي الكبير ، وهي جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير التي تشتمل على موقع يمكن أن يرتبط به المستقبل المساعد CD 8.

جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير الصف الثاني :

يتكون كل جزيء من الصف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير من سلسلتين عابرتين للغشاء ، تسمى α و β. يحتوي كل سلسلة على مجالين خارج الخلية ، متبوعين بمناطق عابرة الغشاء وسيتوبلاسمية.

• المناطق الأمينية الطرفية لكلا السلسلتين ، في المجالات 1α و 1β ، تحتوي على ثمالات متعددة الأشكال وتشكل شقًا كبيرًا او ميزابة بما يكفي لاستيعاب البيتايدات من 10 إلى 30 حمضا امينيا.

• تحتوي مجالات 2α و 2 β غير متعددة الأشكال على موقع لربط المستقبل المساعد لدى الخلية الثانية المساعدة CD4 . ولذلك يمكن للخلايا الثانية المساعدة CD4 الاستجابة فقط للبيتايدات التي تقدمها جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني .

س4: توليد التنوع في المستقبلات Ig و TCR

ينتج تنوع مستقبلات المستضد عن طريق استخدام مجموعات مختلفة من الشدف الجينية V و D و J في نسخ مختلفة من الخلايا الليمفاوية (تسمى التنوع التوافقي) وحتى أكثر من خلال التغييرات في تسلسل النيوكليوتيدات التي يتم إدخالها عند نقاط التأشيبV ، D ، والجين J (تسمى التنوع الوصلي).

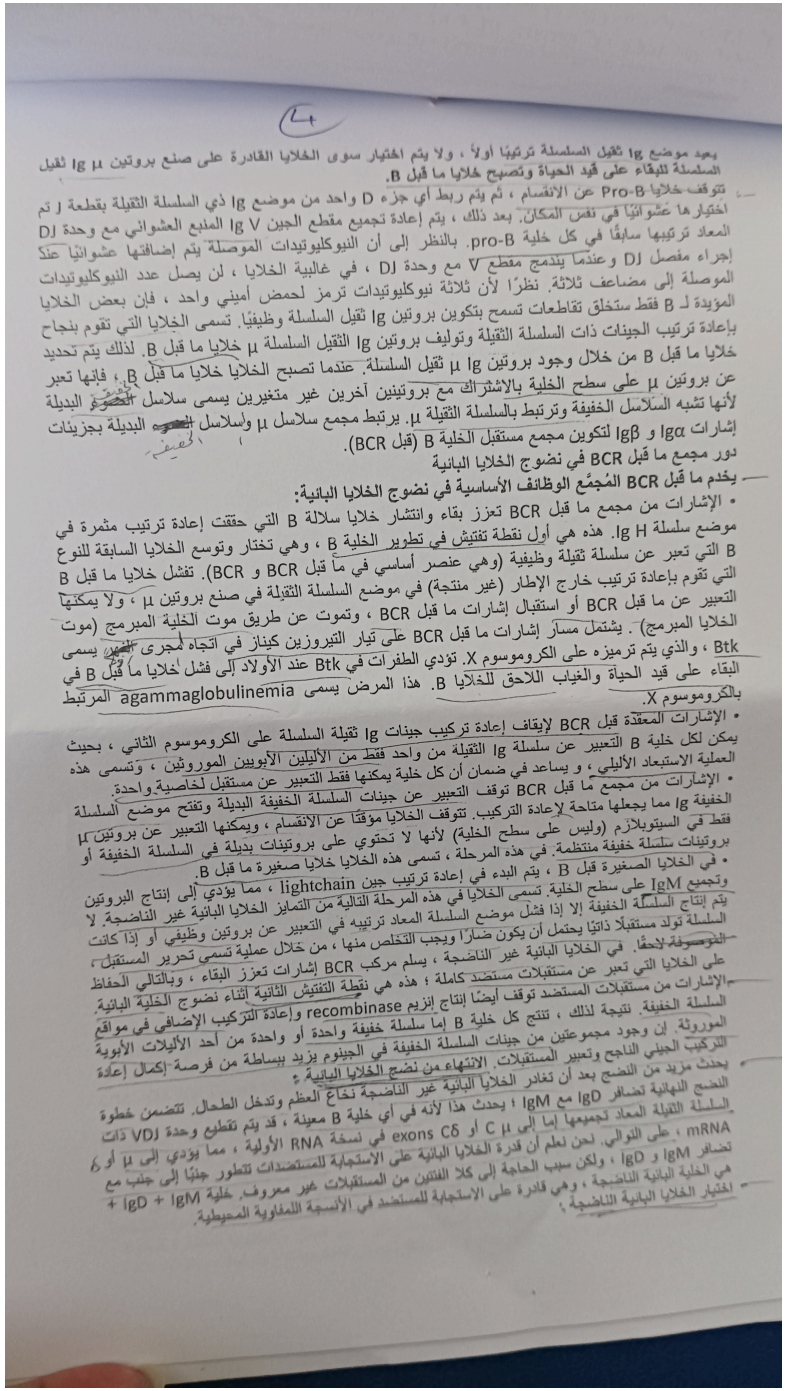
يقتصر التنوع التوافقي على عدد شدف الجينات V و D و J المتاحة ، لكن التنوع الوصلي يكاد يكون غير محدود. ينتج التنوع الوصلي من خلال ثلاث آليات ، والتي تولد متواليات أكثر مما هو موجود في جينات السلالة المنشئة:

• قد تزيل نوكليازات النيوكليوتيدات من الشدف الجينية V و D و J في مواقع إعادة التراتب والوصل.

• إنزيم خاص بالخلايا الليمفاوية يسمى ترانسفيراز ديوكسي ريبونوكليوتيديل طرفي (TdT) يحفز الإضافة العشوائية للنيوكليوتيدات التي ليست جزءًا من جينات السلالة المنشئة إلى الوصلات بين الشدف V و D و J ، مكونًا ما يسمى مناطق N. • خلال مرحلة وسيطة في عملية إعادة التراتب J (D) V ، يشكل الخيطان المكسوران من الحمض النووي في كل طرف من طرفي الحمض النووي المقطوع ما يشبه حلقات دبوس الشعر. كخطوة أولى في عملية الإصلاح ، يتم قطع الحلقات بشكل غير متماثل ، لتشكيل تسلسل الحمض النووي المتدلي. يجب ملء هذه التنوءات بالنيوكليوتيدات الجديدة ، والتي تسمى P-nucleotides ، مما يؤدي إلى مزيد من التباين في مواقع إعادة التراتب.

نتيجة لهذه الآليات ، يختلف تسلسل النوكليوتيدات في موقع إعادة التراتب J (D) V في الجسم المضاد أو جينات TCR في نسيلة واحدة من الخلايا الليمفاوية عن التسلسل في موقع J (D) V من الجسم المضاد أو جزيئات TCR المصنوعة بواسطة كل نسيلة أخرى. هذه المتواليات التوصيلية والمقاطع D و J التي ترمز الأحماض الأمينية لحزوة CDR3 ، باعتبارها أكثر CDRs متغيرًا والأكثر أهمية للتعرف على المستضد. وبالتالي ، يزيد التنوع الوصلي من التباين في أجزاء التعرف على مولد الضد من الأجسام المضادة و TCRs. في عملية إنشاء التنوع الوصلي ، قد يتم إنتاج العديد من الجينات بتسلسلات خارج الإطار لا يمكنها ترميز البروتينات وبالتالي فهي عديمة الفائدة. هذا هو الثمن الذي يدفعه الجهاز المناعي لتوليد تنوع هائل. كما أن خطر إنتاج الجينات غير الوظيفية هو السبب في أن عملية نضج الخلايا الليمفاوية تحتوي على نقاط تفتيش يتم فيها فقط اختيار الخلايا ذات المستقبلات المفيدة للبقاء على قيد الحياة.

س5: الخطوات المبكرة في نضوج الخلايا البائية



يعد موضع Ig ثقيل السلسلة ترتيبًا أولاً ، ولا يتم اختيار سوى الخلايا القادرة على صنع بروتين μ Ig ثقيل السلسلة للبقاء على قيد الحياة وتصبح خلايا ما قبل B.

تتوقف خلايا Pro-B عن الانقسام ، ثم يتم ربط أي جزء D واحد من موضع Ig ذي السلسلة الثقيلة بقطعة J ثم اختيارها عشوائيًا في نفس المكان. بعد ذلك ، يتم إعادة تجميع مقطع الجين Ig V المتبع العشوائي مع وحدة DJ المعاد ترتيبها سابقًا في كل خلية pro-B. بالنظر إلى أن النيوكليوتيدات الموصلة يتم إضافتها عشوائيًا عند إجراء مفصل DJ وعندما يندمج مقطع V مع وحدة DJ ، في غالبية الخلايا ، لن يصل عدد النيوكليوتيدات الموصلة إلى مضاعف ثلاثة. نظرًا لأن ثلاثة نيوكليوتيدات ترمز لحمض أميني واحد ، فإن بعض الخلايا المؤيدة لـ B فقط ستخلق تقاطعات تسمح بتكوين بروتين Ig ثقيل السلسلة وظيفيًا. تسمى الخلايا التي تقوم بنجاح بإعادة ترتيب الجينات ذات السلسلة الثقيلة وتوليف بروتين Ig الثقيل السلسلة μ خلايا ما قبل B. لذلك يتم تحديد خلايا ما قبل B من خلال وجود بروتين Ig μ ثقيل السلسلة. عندما تصبح الخلايا خلايا ما قبل B ، فإنها تعبر عن بروتين μ على سطح الخلية بالاشتراك مع بروتينين آخرين غير متغيرين يسمى سلاسل الصوغ البديلة لأنها تشبه السلاسل الخفيفة وترتبط بالسلسلة الثقيلة μ. يرتبط مجمع سلاسل μ وسلاسل الصوغ البديلة بجزيئات إشارات Igα و Igβ لتكوين مجمع مستقبل الخلية B (قبل BCR).

دور مجمع ما قبل BCR في نضوج الخلايا البانية

يخدم ما قبل BCR المُجمَّع الوظائف الأساسية في نضوج الخلايا البانية:

• الإشارات من مجمع ما قبل BCR تعزز بقاء وانتشار خلايا سلالة B التي حققت إعادة ترتيب مثمرة في موضع سلسلة Ig H. هذه هي أول نقطة تفتيش في تطوير الخلية B ، وهي تختار وتوسع الخلايا السابقة للنوع B التي تعبر عن سلسلة ثقيلة وظيفية (وهي عنصر أساسي في ما قبل BCR و BCR). تفشل خلايا ما قبل B التي تقوم بإعادة ترتيب خارج الإطار (غير منتجة) في موضع السلسلة الثقيلة في صنع بروتين μ ، ولا يمكنها التعبير عن ما قبل BCR أو استقبال إشارات ما قبل BCR ، وتموت عن طريق موت الخلية المبرمج (موت الخلايا المبرمج). يشتمل مسار إشارات ما قبل BCR على تيار التيروزين كيناز في اتجاه مجرى التيار يسمى Btk ، والذي يتم ترميزه على الكروموسوم X. تؤدي الطفرات في Btk عند الأولاد إلى فشل خلايا ما قبل B في البقاء على قيد الحياة والغياب اللاحق للخلايا B. هذا المرض يسمى agammaglobulinemia المرتبط بالكروموسوم X.

• الإشارات المعقدة قبل BCR لإيقاف إعادة تركيب جينات Ig ثقيلة السلسلة على الكروموسوم الثاني ، بحيث يمكن لكل خلية B التعبير عن سلسلة Ig الثقيلة من واحد فقط من الأليلين الأبوين الموروثين ، وتسمى هذه العملية الاستبعاد الأليلي ، و يساعد في ضمان أن كل خلية يمكنها فقط التعبير عن مستقبل لخاصية واحدة.

• الإشارات من مجمع ما قبل BCR توقف التعبير عن جينات السلسلة الخفيفة البديلة وتفتح موضع السلسلة الخفيفة Ig مما يجعلها متاحة لإعادة التركيب. تتوقف الخلايا مؤقتًا عن الانقسام ، ويمكنها التعبير عن بروتين μ فقط في السيتوبلازم (وليس على سطح الخلية) لأنها لا تحتوي على بروتينات بديلة في السلسلة الخفيفة أو بروتينات سلسلة خفيفة منتظمة. في هذه المرحلة ، تسمى هذه الخلايا خلايا صغيرة ما قبل B.

• في الخلايا الصغيرة قبل B ، يتم البدء في إعادة ترتيب جين lightchain ، مما يؤدي إلى إنتاج البروتين وتجميع IgM على سطح الخلية. تسمى الخلايا في هذه المرحلة التالية من التمايز الخلايا البانية غير الناضجة. لا يتم إنتاج السلسلة الخفيفة إلا إذا فشل موضع السلسلة المعاد ترتيبه في التعبير عن بروتين وظيفي أو إذا كانت السلسلة تولد مستقبلاً ذاتيًا يحتمل أن يكون ضارًا ويجب التخلص منها ، من خلال عملية تسمى تحرير المستقبل الموصوفة لاحقًا. في الخلايا البانية غير الناضجة ، يسلم مركب BCR إشارات تعزز البقاء ، وبالتالي الحفاظ على الخلايا التي تعبر عن مستقبلات مستضد كاملة ؛ هذه هي نقطة التفتيش الثانية أثناء نضوج الخلية البانية. الإشارات من مستقبلات المستضد توقف أيضًا إنتاج إنزيم recombinase وإعادة التركيب الإضافي في مواقع السلسلة الخفيفة. نتيجة لذلك ، تنتج كل خلية B إما سلسلة خفيفة واحدة أو واحدة من أحد الأليلات الأبوية الموروثة. إن وجود مجموعتين من جينات السلسلة الخفيفة في الجينوم يزيد ببساطة من فرصة إكمال إعادة التركيب الحيلي الناجح وتعبير المستقبلات. الانتهاء من نضج الخلايا البانية ؛

• يحدث مزيد من النضج بعد أن تغادر الخلايا البانية غير الناضجة نخاع العظم وتدخل الطحال. تتضمن خطوة النضج النهائية لتضافر IgD مع IgM ؛ يحدث هذا لأنه في أي خلية B معينة ، قد يتم تقطيع وحدة VDJ ذات السلسلة الثقيلة المعاد تجميعها إما إلى μ C أو exons Cδ في نسخة RNA الأولية ، مما يؤدي إلى μ أو δ mRNA ، على التوالي. نحن نعلم أن قدرة الخلايا البانية على الاستجابة للمستضدات تتطور جنبًا إلى جنب مع تضافر IgM و IgD ، ولكن سبب الحاجة إلى كلا الفئتين من المستقبلات غير معروف. خلية IgD + IgM + هي الخلية البانية الناضجة ، وهي قادرة على الاستجابة للمستضد في الأنسجة اللمفاوية المحيطية. اختيار الخلايا البانية الناضجة ؛

يتم اختيار الخلايا البائية النامية بشكل إيجابي بناءً على التعبير عن مستقبلات المستضد الكاملة وليس على خصوصية التعرف على هذه الخلايا. (هذا يختلف اختلافًا جوهريًا في نضوج الخلايا التائية ، كما نوقش لاحقًا) يتم تشكيل ذخيرة الخلايا البائية بشكل أكبر عن طريق الاختيار السلبي. في هذه العملية ، إذا كانت الخلية البائية غير الناضجة تربط مستضدًا في نخاع العظم بدرجة عالية من التقارب ، فقد تعيد التعبير عن إنزيم recombinase ، وتخضع لإعادة تركيب V.J خفيفة السلسلة إضافية ، وتولد سلسلة ضوئية مختلفة ، وبالتالي تغير خصوصية مستقبلات المستضد ، وهي عملية تسمى تحرير المستقبلات . قد تموت بعض الخلايا البائية VDJ التي تواجه مستضدات في نخاع العظم بسبب موت الخلايا المبرمج ، المعروف أيضًا باسم الحذف. المستضدات التي قد تتعرف عليها الخلايا البائية النامية في نخاع العظام هي في الغالب مستضدات ذاتية يتم التعبير عنها بكثرة في جميع أنحاء الجسم (أي موجودة في كل مكان) ، مثل بروتينات الدم وجزيئات الغشاء المشتركة لجميع الخلايا. وبالتالي ، فإن الانتقاء السلبي يقضي على الخلايا التي يحتمل أن تكون خطرة والتي يمكنها التعرف على المستضدات الذاتيّة في كل مكان والتفاعل معها. عملية إعادة التركيب الجيني Ig عشوائية ولا يمكن أن تكون منحازة بطبيعتها نحو التعرف على الميكروبات. ومع ذلك ، فإن المستقبلات المنتجة قادرة على التعرف على مستضدات العديد من الميكروبات المتنوعة التي يجب على الجهاز المناعي الدفاع عنها. يتم اختيار ذخيرة الخلايا الليمفاوية B بشكل إيجابي للتعبير عن المستقبلات الوظيفية ويتم اختيارها بشكل سلبي مقابل التعرف القوي على المستضدات الذاتية. ما تبقى بعد عمليات الانتقاء هذه هو مجموعة كبيرة من الخلايا البائية الناضجة ، والتي تتضمن بالصدفة خلايا قادرة على التعرف على أي مستضد ميكروبي يمكن مواجهته.

س6: اشرح أهمية ودور التحفيز المساعد في تفعيل الخلايا التائية.

التنشيط الكامل للخلايا التائية يعتمد على التعرف على المحفزات المساعدة على APCs بالإضافة إلى المستضد ~~[illegible]~~. لقد أشرنا سابقًا إلى أدوات التحفيز على أنها إشارات ثانية لتنشيط الخلايا التائية. يشتق اسم costimulator من حقيقة أن هذه الجزيئات توفر محفزات للخلايا التائية التي تعمل جنبًا إلى جنب مع التحفيز بواسطة المستضد. إن أفضل المحفزات المساعدة المحددة للخلايا التائية هما بروتينان متماثلان يسمى 1- B7 (CD80) و2 - B7 (CD86) ، وكلاهما يتم التعبير عنه في APCs ويزداد تعبيرهما عندما تواجه APCs الميكروبات. يتم التعرف على بروتينات B7 من خلال مستقبل يسمى28 CD ، والذي يتم التعبير عنه في معظم الخلايا التائية. يعمل أعضاء مختلفون من عائلات B7 و CD28 على تحفيز أو تثبيط الاستجابات المناعية (**الشكل 5.7**). يولد ارتباط CD28 على الخلايا التائية بـ B7 على APCs إشارات في الخلايا التائية التي تعمل جنبًا إلى جنب مع الإشارات الناتجة عن التعرف على المستضد، بوساطة TCR ، المقدم من بروتينات معقد التوافق النسيجي الكبير على نفس APCs. تعد الإشارات بوساطة CD28 ضرورية لاستجابات الخلايا التائية الساذجة ؛ في حالة عدم وجود تفاعلات B7 :CD28 ، فإن التعرف على المستضد بواسطة TCR غير كافٍ لبدء استجابات الخلايا التائية. يضمن مطلب وجود المحفز المساعد تنشيط الخلايا اللمفاوية التائية الساذجة إلى أقصى حد بواسطة مستضدات مكروبية وليس بواسطة مواد غريبة غير ضارة أو مستضدات ذاتية ، لأنه ، كما ذكر سابقًا ، تحفز الميكروبات التعبير عن محفزات B 7 على سطوح الخلايا APCs.

البروتين المسمى ICOS (المحفز المحرض) ، وهو متماثل مع CD28 ويعبر عنه أيضًا في الخلايا التائية ، دورًا مهمًا في تطوير ووظيفة الخلايا التائية المساعدة المسامية أثناء استجابات المركز الجرثومي (انظر الفصل 7).

مجموعة أخرى من الجزيئات التي تشارك في استجابات الخلايا التائية هي CD40 ligand (CD40L ، أو CD154) على الخلايا التائية المنشطة و CD40 على الخلايا APCs. لا تعزز هذه الجزيئات تنشيط الخلايا التائية بشكل مباشر. بدلاً من ذلك ، فإن CD40L المعبر عنه على خلية T محفزة بالمستضد ترتبط بـ CD40 على APCs وتنشط APCs للتعبير عن المزيد من محفزات التكلفة B7 وإفراز السيتوكينات (على سبيل المثال ، IL-12) التي تعزز تمايز الخلايا التائية. وبالتالي ، فإن تفاعل CD40L-CD40 يعزز تنشيط الخلايا التائية عن طريق جعل الخلايا المدرعة APCs أفضل في تحفيز الخلايا التائية. يعزز CD40L الموجود على خلايا CD4 T + المستجيب أيضًا تنشيط الخلايا البائية والضامة ، كما تمت مناقشته لاحقًا.

يشرح دور المحفزات المساعدة في تنشيط الخلايا التائية ملاحظة مذكورة في الفصول السابقة. المستضدات البروتينية ، مثل تلك المستخدمة في اللقاحات ، تفشل في إثارة استجابات مناعية تعتمد على الخلايا التائية ما لم يتم إعطاء هذه المستضدات بمواد تنشط الخلايا المضادة للالتهابات ، وخاصة الخلايا التغصنية. تسمى هذه المواد بالمواد المساعدة ، وهي تعمل بشكل أساسي عن طريق تحفيز التعبير عن محفزات مساعدة على الخلايا APCs وعن طريق تحفيز الخلايا APCs لإفراز السيتوكينات التي تنشط الخلايا التائية. معظم المواد المساعدة المستخدمة في علم المناعة التجريبي هي نتاج الميكروبات (على سبيل المثال ، البكتيريا المتقطرة المقتولة ، والتي غالبًا ما تستخدم في الدراسات التجريبية) أو المواد التي تحاكي الميكروبات ، وترتبط بمستقبلات التعرف

على الأنماط في الجهاز المناعي الفطري ، مثل المستقبلات الشبيهة بالتول و مستقبلات تشبه NOD [redacted]: المواد المساعدة المستخدمة في اللقاحات البشرية هي في الأساس أملاح الألمنيوم التي تحفز الالتهاب الموضعي ، والذي يؤدي بشكل ثانوي إلى التعبير المحفز للخلايا المتغصنة . وبالتالي ، فإن المواد المساعدة تخدع الجهاز المناعي للاستجابة لمضادات البروتين المنقى في اللقاح كما لو كانت هذه البروتينات أجزاء من الميكروبات المعدية.

أدى الفهم المتزايد لمحفزات التكلفة إلى استراتيجيات جديدة لتثبيط الاستجابات المناعية الضارة. العوامل التي تمنع B7: تُستخدم تفاعلات CD28 في علاج الاضطرابات التي يتسبب فيها تنشيط الخلايا التائية في خلل في وظائف الأعضاء ، مثل بعض أمراض المناعة الذاتية ورفض الكسب غير المشروع ، ويتم اختبار الأجسام المضادة التي تمنع CD40: CD40L في هذه الأمراض.

س7: تنامي الخلايا Th17 ووظائفها.

تتطور خلايا Th17 استجابةً للعدوى البكتيرية والفطرية خارج الخلية وتحفز التفاعلات الالتهابية التي تدمر هذه الكائنات . السيتوكينات الرئيسية التي تنتجها خلايا Th17 هي IL-17 و IL-22. تم اكتشاف هذه المجموعة الفرعية من الخلايا التائية أثناء دراسات الأمراض الالتهابية ، بعد سنوات عديدة من وصف المجموعتين الفرعيتين Th1 و Th2 ، وتم تحديد دورها في دفاع المضيف لاحقًا.

تتمثل الوظيفة الرئيسية لخلايا Th17 في تحفيز تجنيد العدلات ، وبدرجة أقل ، الخلايا الوحيدة ، وبالتالي إحداث الالتهاب الذي يصاحب العديد من الاستجابات المناعية التكيفية بوساطة الخلايا التائية. تذكر أن الالتهاب هو أيضًا أحد ردود الفعل الرئيسية للمناعة الفطرية. [redacted]. عادة ، عندما تحفز الخلايا التائية الالتهاب ، يكون رد الفعل أقوى وأطول فترة مما يحدث عند الاستجابات المناعية الفطرية فقط. يحفز IL-17 الذي تفرزه خلايا Th17 إنتاج الكيموكينات من الخلايا الأخرى ، وهذه الكيميانيات مسؤولة عن تجنيد الكريات البيض. تحفز خلايا Th17 أيضًا إنتاج المواد المضادة للميكروبات ، والتي تسمى defensins ، والتي تعمل مثل المضادات الحيوية المحلية المنتجة محليًا. يحفز IL-22 الذي تنتجه خلايا Th17 إنتاج الخلايا الظهارية defensin ، ويساعد في الحفاظ على سلامة الحواجز الظهارية وقد يعزز إصلاح الظهارة التالفة.

ردود الفعل هذه لخلايا Th17 ضرورية للدفاع ضد الالتهابات الفطرية والبكتيرية ، خاصة في أنسجة الحاجز الظهاري. يمكن لهذه الميكروبات البقاء على قيد الحياة خارج الخلايا ولكن يتم تدميرها بسرعة بمجرد البلعمة ، وخاصة عن طريق العدلات. الأفراد النادرون الذين ورثوا عيوبًا في استجابات Th17 هم عرضة للإصابة بداء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن والخراجات البكتيرية في الجلد. تتورط خلايا Th17 أيضًا في العديد من الأمراض الالتهابية ، وتعد مضادات IL-17 والسيتوكين IL-23 المحفز لـ Th17 علاجات فعالة للغاية لمرض الصدفية ، وهو مرض جلدي التهابي. المضاد الذي يحيد IL-12 و IL-23 (عن طريق الارتباط بالبروتين المشترك بواسطة هذه السيتوكينات ثنائية السلسلة) ، وبالتالي يمنع نمو كل من خلايا Th1 و Th17 ، يستخدم لعلاج مرض التهاب الأمعاء والصدفية. يتم تطوير خلايا Th17 من خلايا CD4 + الساذجة بواسطة السيتوكينات التي تفرزها الخلايا التغصنية (والبالعات الكبيرة) استجابةً للفطريات والبكتيريا خارج الخلية . إن التعرف على الجليكانات الفطرية والبتيدوغليكان البكتيرية والببتيدات الدهنية بواسطة المستقبلات المناعية الفطرية على الخلايا المتغصنة يحفز إفراز العديد من السيتوكينات الفطرية المسببة للالتهابات ، بما في ذلك IL-1 و IL-6 و IL-23. ينشط IL-6 و IL-23 عامل النسخ Stat3. الإشارات الناتجة عن هذه السيتوكينات الالتهابية الفطرية وسيتوكين آخر يسمى عامل النمو المحول (TGF-β) β ، بالاقتران مع إشارات TCR ، تحفز التعبير عن عامل النسخ RORγT . عوامل النسخ هذه مطلوبة للتمايز Th17. ومن المثير للاهتمام أن TGF-هو مثبط قوي للاستجابات المناعية ، ولكن عند وجوده مع IL-6 أو IL-1 ، فإنه يعزز نمو خلايا Th17.