

المناعة المتأصلة 1 (المستقبلات والخلايا)



11/03/2020

د. فيحاء أبو فخر 03

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

بعد أن تحدثنا في محاضرات سابقة عن المنظومة المناعية واللمفاوية بشكل عام، نعود إليكم زملاءنا الطلاب لنضع بين أيديكم المحاضرة الثالثة من مادتنا، حيث سنتناول فيها المنظومة المناعية بشقها المتأصل، وسنُفصل في خلاياه ومستقبلاته التي تساعده في إتمام وظائفه على أكمل وجه. نتمنى أن نوفق في إيصال المادة العلمية بكافة تفاصيلها وبشكلها الأمثل..

فهرس المحتويات

الصفحة	عنوان الفقرة
2	مقدّمة
4	المناعة المتأصلة
8	نظرية إشارة الخطر
15	بعض مستقبلات المناعة المتأصلة
23	بعض خلايا المناعة المتأصلة
30	Overview *_*



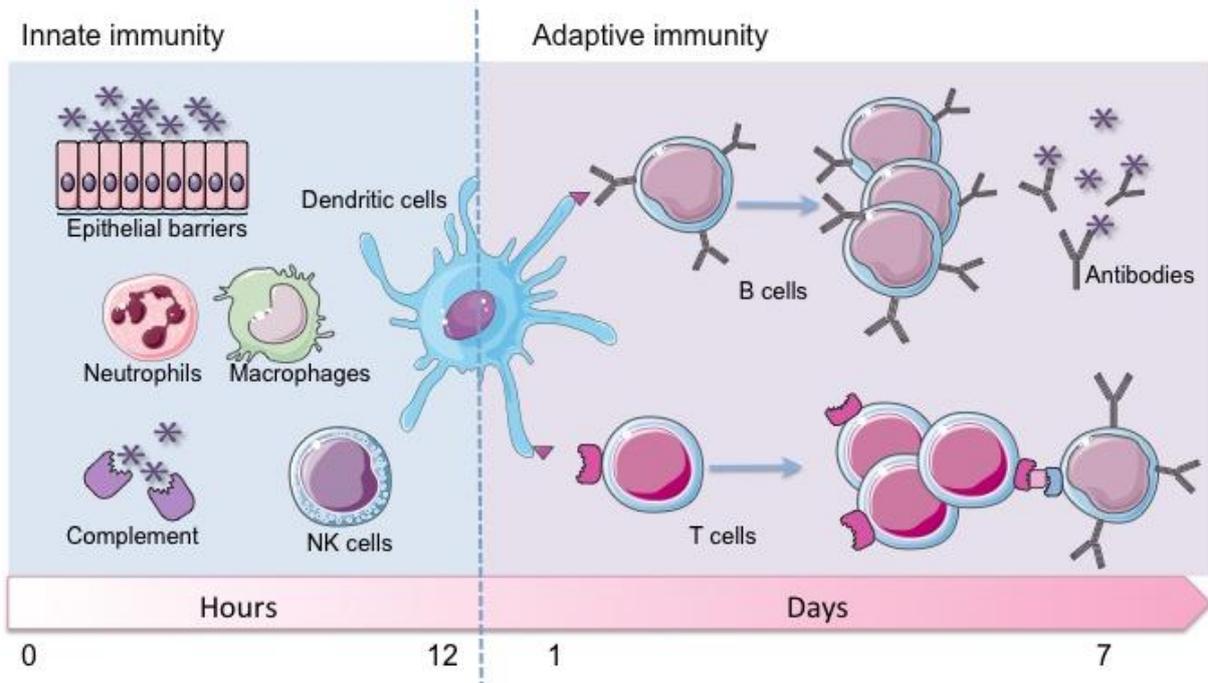
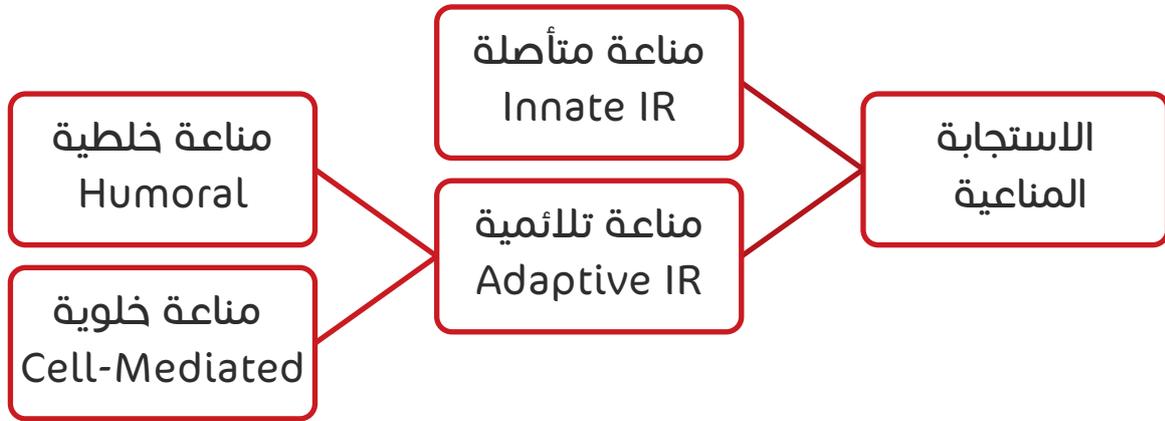
مقدّمة

ذكرنا سابقاً أن الاستجابة المناعية Immune Response تصنف إلى:

✓ استجابة مناعية متأصلة Innate IR.

✓ استجابة مناعية تلائمية Adaptive IR والتي تقسم إلى:

- مناعة خلوية Cell-Mediated: تتوسطها الخلايا التائية T Cell بشكل أساسي.
- مناعة خلطية Humoral: تتوسطها الخلايا البائية B Cell بشكل أساسي.



- ♥ صورة توضح الجواب المناعي المتأصل والتلاؤمي.
- ♥ تذكر أن الخلايا التغصنية تلعب دور صلة وصل بين مكوني المناعة.
- ♥ لاحظ سرعة استجابة المناعة المتأصلة مقارنة بالمناعة التلاؤمية.

خصائص المناعة المتأصلة والمناعة التلاؤمية

المناعة التلاؤمية	المناعة المتأصلة	
أكثر حداثة من المناعة المتأصلة (منذ 400 مليون سنة) فقد ترافق وجودها مع ظهور الفقاريات	منذ القدم (مليارات السنين) حيث أنها موجودة عند الحشرات والنباتات أيضاً	التطور
تنوعها واسع جداً، فهي ناتجة عن عمليات التأشيب الجسدي (إعادة الترتيب) Somatic Recombination والتعديل التي تجري على جينات الخلايا للمفاوية (البائية والتائية)، وتتم هذه العمليات قبل وبعد التعرف على العامل الممرض	تنوعها محدود ¹ ، كما أنها مبرمجة وراثياً Germline-Encoded	التنوع
<ul style="list-style-type: none"> ↪ مرمزة على شدة جينية عدة. ↪ تخضع مستقبلاتها إلى عمليات إعادة ترتيب وتأشيب ضرورية لحصول على تنوع في الخلايا للمفاوية. ↪ توجد لدى الخلايا للمفاوية B&T. 	<ul style="list-style-type: none"> ↪ جينات مستقبلاتها ثابتة. ↪ تخضع فوراً للانتساح والترجمة دون إجراء أي تعديل (حيث أن إعادة الترتيب هنا غير ضرورية). ↪ توجد لدى العديد من الخلايا. 	المستقبلات
قادرة على التمييز	قادرة على التمييز	تمييز الذات عن غير الذات
طويل، يمكن أن يستمر من أيام لعدة أسابيع حيث يحدث تأخير في التفعيل	قليل، حيث يكون حدوث الاستجابة سريع التفعيل (خلال ساعات)	الوقت اللازم للاستجابة
ذات نوعية عالية بالنسبة للمستضدات الميكروبية أو غير الميكروبية	غير نوعية نسبياً، مستقبلاتها تتعرف على عناصر مشتركة بين العوامل الممرضة (PAMPs) ²	النوعية
الذاكرة هي السمة الأهم للمناعة التلاؤمية	لا تملك ذاكرة	الذاكرة
لا يوجد		التفاعل الذاتي ³
العقد للمفاوية، الطحال، النسج للمفاوية المرتبطة بالمخاطية MALT	الجلد، المخاطية، الفلورا، الحرارة، ال PH، مضادات المكروبات، السيتوكينات	المكونات الفيزيولوجية والتشريحية
الأضداد	المتعمة	بروتينات الدم
الخلايا للمفاوية البائية والتائية	البالعات، الخلايا المحببة، خلايا NK، الخلايا التخصية	الخلايا

¹ حيث أنه يوجد عدد محدود من المستقبلات (PRR التي سنتحدث عنها لاحقاً في المحاضرة) في المناعة المتأصلة (حسب Kaplan).

² سنتحدث عنها لاحقاً في المحاضرة.

³ من هذا الصف وحتى آخر صف أرشيف.

المناعة المتأصلة والنوعية:

- المناعة المتأصلة غير نوعية نسبياً، واكتُشف مؤخراً أن لمستقبلاتها نوعية محدودة تجاه بعض العناصر المشتركة بين العوامل الممرضة (كما سنرى)، ولكن هذه النوعية لا تصل إلى مستوى نوعية مستقبلات المناعة التلاؤمية.
- يُقصد بأن المناعة المتأصلة غير نوعية أي أنها غير قادرة على تمييز عامل إمرضٍ عن آخر، على عكس المناعة التلاؤمية النوعية التي تستطيع التمييز بين العوامل الممرضة بدقة عالية.

بعد أن تحدثنا عن المناعة المتأصلة والتلاؤمية وخصائصهما، ننتقل لنخصّ بحديثنا عن المناعة المتأصلة..

المناعة المتأصلة Innate Immunity

◀ المناعة المتأصلة: وهي خط الدفاع الأول للجسم.

مكونات المناعة المتأصلة Components of Innate Immunity

- إن مكونات المناعة المتأصلة **غير نوعية** نسبياً كما ذكرنا.
- تتألف هذه المكونات من:
 - ✓ الحواجز البشرية (الجلد والأغشية المخاطية).
 - ✓ المكونات الخلوية.
 - ✓ الوسائط.
- تعمل هذه المكونات سوياً حتى تشكل خط دفاعي أول فعال ضد العوامل الغازية، حيث تؤدي إلى بلعمة و/أو القضاء على العامل الممرض.
- الهدف من هذه المناعة هو تقليل الخسائر وعدم استهلاك جميع العناصر المناعية دفعةً واحدة (عدم اللجوء إلى المكونات المناعية الأخرى إلا في حال الحاجة لها).
- والآن سوف نفضل في الحديث عن الحواجز البشرية الموزعة على مداخل الجسم...

الحواجز البشرية (الجلد والأغشية المخاطية):

- ✍ الجلد هو العضو الأكبر المغطي للجسم، ويتفوق مساحةً على أنبوب الهضم.
- ✍ يلعب هذا الحاجز دوراً أولياً بعملية منع العوامل الممرضة من دخول الجسم.

عند أذية هذا الحاجز (كالحروق والجروح)، تستطيع العوامل الممرضة دخول الجسم، ومن خلال ذلك نستدل على أهمية هذا المكوّن من الجهاز المناعي المتأصل.

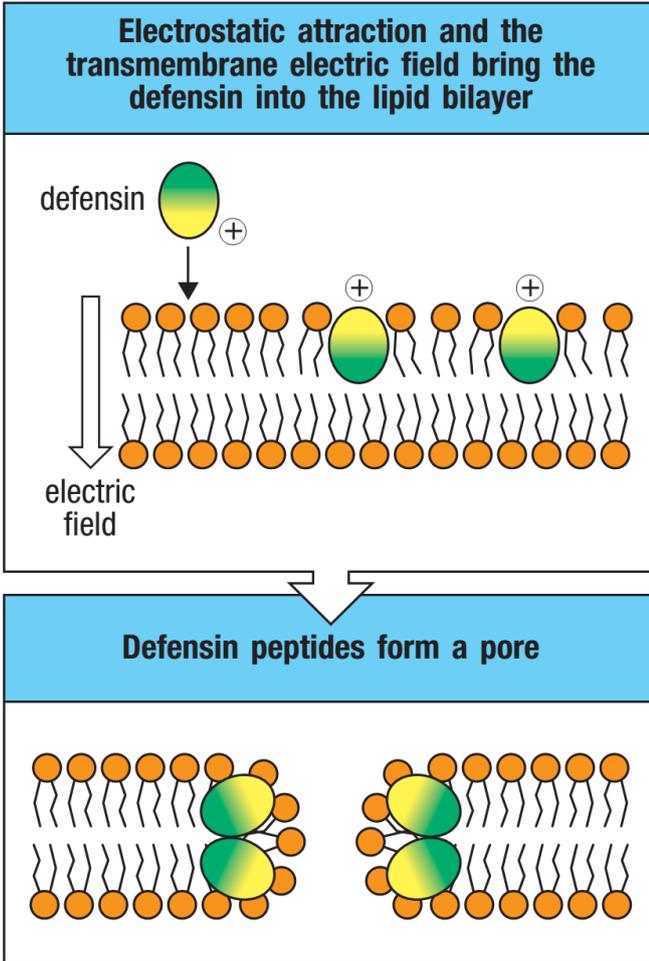
يوجد خلف هذا الحاجز التشريحي عناصر مناعية أخرى (خلايا، مكونات ذوّابة...) تستطيع إكمال مهمة مقاومة العوامل الممرضة عند تأذي البشرة.

يعرض الجدول أهم الحواجز البشرية التي تساهم في المناعة المتأصلة وآلياتها..

العينين	السبيل البولي التناسلي	السبيل التنفسي	السبيل الهضمي	الجلد	
<p>خلايا البشرة المخاطية المتراسة بجانب بعضها البعض بواسطة الاتصالات المحكمة Tight Junctions</p>					<p>الحاجز الميكانيكي</p>
تدفق الدمع والمفرزات	تدفق السوائل (البول، المخاط، السائل المنوي..)	<p>تدفق السوائل (المخاط، القشع..)</p> <p>دفع الأهداب للمواد.</p> <p>تدفق الهواء.</p>	تدفق السوائل (المخاط، الطعام، اللعاب..)	<p>تشكل الخلايا الكيراتينية المتراسة بجانب بعضها البعض حاجزاً بشروبياً هاماً لمنع دخول العوامل الممرضة.</p> <p>تدفق السوائل (التعرق...).</p> <p>توسف وانسلاخ البشرة.</p>	
الليزوزيمات في الدمع	<p>الحموضة في المهبل.</p> <p>الزنك والسبيرمين Spermine في السائل المنوي.</p>	الليزوزيمات في المفرزات الأنفية	<p>الحموضة في المعدة.</p> <p>الإنزيمات (البروتياز...).</p>	<p>الزهم والذبي يحوي على: الحموض الدهنية.</p> <p>حمض اللبن.</p> <p>الليزوزيمات.</p>	<p>الحاجز الكيميائي</p>
الببتيدات المضادة للمكروبات (كالديفنسين Defensins)					
الفلورا الطبيعية في كل السبل السابقة				الفلورا الطبيعية الجلدية البشرية	الحاجز البيولوجي

الفلورا الطبيعية والمناعة:

- تساهم الفلورا في حماية الجسم من خلال منافسة العوامل الممرضة على المكان (فهي شاغلة للحيز) والغذاء.
- كما يمكن أن تفرز مواداً تهاجم العوامل الممرضة.⁴
- قد يؤدي خلل المناعة وضعفها إلى تحوّل هذه الفلورا غير الممرضة إلى عوامل ممرضة.



صورة إثرائية توضح طريقة عمل
الديفينسين Defensin

المكونات الخلوية:

1. الخلايا البالعة Phagocytes: كالوحيدات Monocytes والبالعات الكبيرة Macrophages.
2. المحبّيات Granulocytes: العدلات، الحمضات، الأسسات والخلايا البدينة.
3. بالإضافة إلى الخلايا القاتلة الطبيعية NK Cells، والخلايا التغصنية Dendritic Cells.

الوسائط Mediators (العناصر المفرزة الذوابة):

سنتناول منها:

✓ المتممة Complement.

✓ السايٲوكينات الالتهابية Cytokines والجاذبات الكيميائية Chemokines والتي لها دور في جذب الخلايا المناعية إلى مكان الإصابة وحشدها⁵.✓ **الفيبرينوجين**: يُنتج في الكبد، ويعمل على تشكيل شبكة الفيبرين التي تلتقط العامل الممرض وتحصره لمنع انتشاره في الجسم، فهو يلعب دوراً في السيطرة على العوامل الممرضة.✓ **الصفائح**: والتي تعمل أيضاً على حصر العوامل الممرضة.

✓ الببتيدات الالتهابية المفرزة مثل الڤيفينسين Defensin وغيرها، فهي تمتلك فعالية مناعية قاتلة للجراثيم.

دور المناعة المتأصلة Role of Innate Immunity

● محاصرة ومنع دخول العوامل الممرضة وإقصاؤها والقضاء عليها.

● اتخاذ القرار بشأن الاستجابة لعامل ما (لجين أو مستقبل معين) من عدمها.

● **توجيه الاستجابة المناعية التلاؤمية لخمج ما:**

✍ في حال استجابة المناعة المتأصلة، تحدد أين يتوقف الجواب المناعي، فهل تستطيع التغلب على العنصر المهاجم وحدّها والتخلص منه.

✍ أم أنها بحاجة لأن تتواصل مع الخطوط الخلفية للدفاع المناعي وبالتالي تفعيل المناعة التلاؤمية (تفعيل الخلايا للمفاوية البائية والتائية) وتشكيل ذاكرة مناعية والتعرف على العامل الممرض من قبلها في حال دخوله مرة أخرى.

ويبقى السؤال كيف تعمل المناعة المتأصلة؟ وكيف يفسر الجواب المناعي؟ وما هي مثيراته؟؟ هذا ما سنتحدث عنه في الفقرة التالية التي تتناول نظرية العالم Janeway..

⁵ سنُدرس الحديثة الالتهابية في محاضرة لاحقة.

نظرية إشارة الخطر Danger Signals



● بدايةً، كانت الدراسات المناعية تتناول المناعة التلاؤمية؛ نظراً لوضوح عناصرها بشكل أكبر، أي تم دراسة المناعة التلاؤمية قبل المتأصلة، حيث أن اكتشاف البالعات ودورها قد جاء بعد دراسة الخلايا للمفاوية البائية والتائية.

● ومع الوقت وتطور الأبحاث، استطاع العلماء حل لغز الجواب المناعي المتأصل عبر نظرية تدعى نظرية إشارة الخطر Danger Signals.

● قدّم هذه النظرية عالم المناعة تشارلز جاينواي Charles A. Janeway، والتي كان مبدؤها أن هناك إشارات خطر تدخل أجسامنا، فكيف للمناعة المتأصلة أن تحدد هذه الإشارات؟

● كان الجواب على هذا السؤال من خلال نص نظرية الخطر:

✓ إن خط الدفاع الأول ضد العوامل الممرضة مُعتمد على عملية التعرف من قبل المضيف على محفزات⁶ ميكروبية مصانة.

"The First Line of Defense Against Pathogens is Based on The Recognition by The Host of Conserved Bacterial Motifs"

● يتطلب ذلك وجود **عنصرين أساسيين مهمين** أحدهما يتواجد لدى العامل الممرض والآخر لدى المضيف (الثوي):

1. Pathogen - Associated Molecular Patterns (PAMPs):

⊕ توجد على سطح العوامل الممرضة جزيئات تسمى "النماذج الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض".

2. Host Pathogen - Recognition Receptors (PRRs):

⊕ وهي مستقبلات تمتلكها خلايا المناعة المتأصلة لدى المضيف، تمتلك القدرة على التعرف على النماذج الجزيئية السابقة وتشكيل استجابة مناعية ضدها.

إن توافر هذين العاملين يمكن المناعة المتأصلة من تحقيق أحد أهم خصائصها، وهي تمييز الذات عن غير الذات.

⁶ هذه هي الترجمة الحرفية ومعناها تحفيز المناعة، ولكن تأتي أيضاً بمعنى أجزاء أو أنماط ميكروبية مصانة.

خصائص الـ PAMPs والـ PRRs

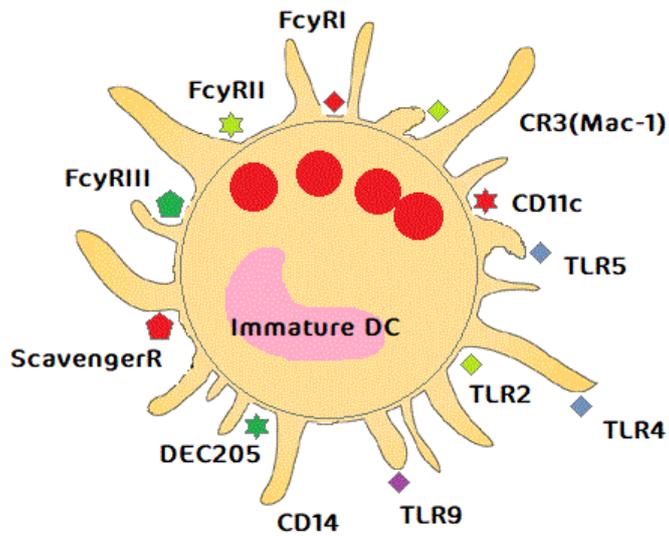
أولاً: النماذج الجزيئية المتعلقة بالعوامل الممرضة (PAMPs)

- جزيئات ميكروبية مُصانة Conserved Microbial Molecules، تُعتبر **شروطاً أساسياً** للجواب المناعي على أي عامل ممرض.
- توجد لدى **المكروبات** (العوامل الممرضة) فقط، ولا نجدها عند الثدي.
- العديد منها مشترك بين عوامل ممرضة مختلفة، وهذا ما يجعل المناعة المتأصلة غير نوعية نسبياً.
- **من أمثلتها**⁷: عديد السكاريد الشحمي (LPS) Lipopolysaccharide، الموجود على سطح الجراثيم سلبية الغرام، وبالتالي تستطيع المناعة المتأصلة التعرف عليه بغض النظر عن نوع الجرثوم الحامل له.

ثانياً: مستقبلات النماذج الجزيئية للعوامل الممرضة (PRRs)

- عند توافر الشرط الأول (الـ PAMPs)، لابد أن تملك العضوية مستقبلات خاصة للتعرف على هذا العنصر الغريب (وهذه المستقبلات هي الـ PRRs).
- قد تتواجد هذه المستقبلات على سطح الخلايا أو تكون ذوابة في سوائل الجسم أو في السيتوبلازما⁸.

خلية تخصصية لم تتم
عملية نضجها تحوي
مستقبلات كثيرة
وظيفتها التعرف على
PAMPs II



⁷ أرشيف، وستحدث عن بعض هذه الـ PAMPs لاحقاً في المحاضرة.

أمثلة أخرى من مرجع Immunology: السكاكر والبروتينات الشحمية الموجودة في جدار الجراثيم والفطور وغيرها..

⁸ كما سنرى لاحقاً.

تتعرف الخلايا المقدمة للمستضد APC على المستضد بواسطة عائلة واسعة الانتشار من المستقبلات PRRs التي ترتبط بأنواع عديدة من اللجائن (PAMPs (Ligands) كما في صورة الخلية المتغصنة الفتية السابقة).

أماكن تواجد مستقبلات النماذج الجزيئية للعوامل الممرضة (PRRs):⁹

1. في سوائل الجسم:

- ومثالها:
- بعض عناصر الجملة المتممة (اللكتين الرابط للمانوز MBL، C1q، C3).
- عائلة الـ Pentraxins: مثل CRP¹⁰ المنتج في الكبد تحت تأثير تحريض سايتوكينات معينة وغيرها.
- LPS Binding Protein: والذي له دور في عمل TLR4 (سندرسها لاحقاً).

2. على الأغشية¹¹:

- مثالها TLRs¹²، وأول اكتشاف لها كان عند الحشرات،
- ويوجد نوعان منها:
- ✓ نوع على سطح الخلايا Cell Membrane.
- ✓ وآخر بداخلها، في الجسيم الداخلي Endosome.

3. في سيتوبلازما الخلية:

- قد تكون جرثومية كـ NOD-Like Receptor.
- وقد تكون فيروسية كـ RIG1.

4. المستقبلات ذات المنشأ الداخلي Endogenous¹³:

- أهمها المستقبلات الكانسة Scavenger Receptors (SR)، والتي لها دور في التعرف على العوامل الممرضة، بالإضافة إلى تنظيف المنطقة المصابة من بعض نواتج الاستموات الخلوي.

⁹ راجع الجدول في الصفحة التالية.

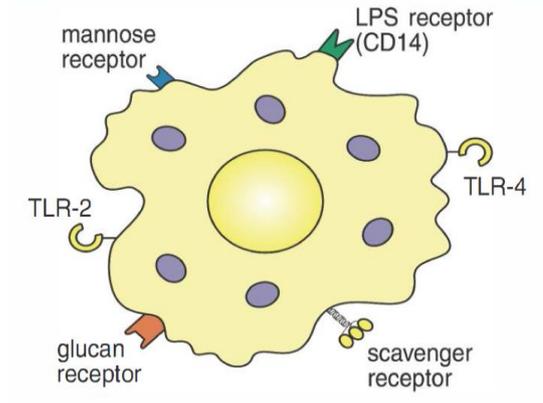
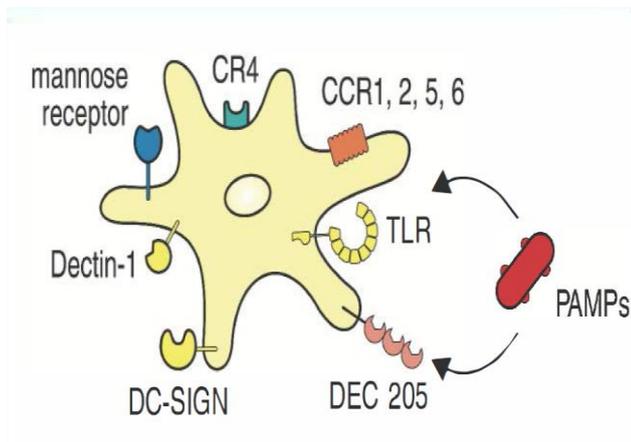
¹⁰ ينتمي لبروتينات الطور الحاد الذوابة والقادرة على الالتصاق بالعوامل الممرضة.

¹¹ المستقبلات الموجودة في الأغشية الخلوية والسيتوبلازما هي الأهم في الاستجابة.

¹² أرشيف: يمكن أن توجد هذه المستقبلات في خلايا أخرى ليس لها علاقة بالاستجابة المناعية.

¹³ لم يرد ذكر هذا التصنيف في المراجع، وذكرت الدكتوراة أن لهذه المستقبلات دور في الحفاظ على وظيفة الخلية والـ Housekeeping.

- تتنوع هذه المستقبلات وتوجد بأشكال وأماكن مختلفة في الجسم من أجل تغطية أكبر مساحة من الجسم مناعياً.
- يعد هذا التوزيع "تموضعاً وظيفياً" يعكس دور هذه المستقبلات، حيث أن المستقبلات التي توجد في داخل الخلية متخصصة بالتعرف على بعض العوامل الممرضة التي توجد داخل الخلية، كالحموض النووية الخاصة ببعض هذه العوامل الممرضة¹⁴.

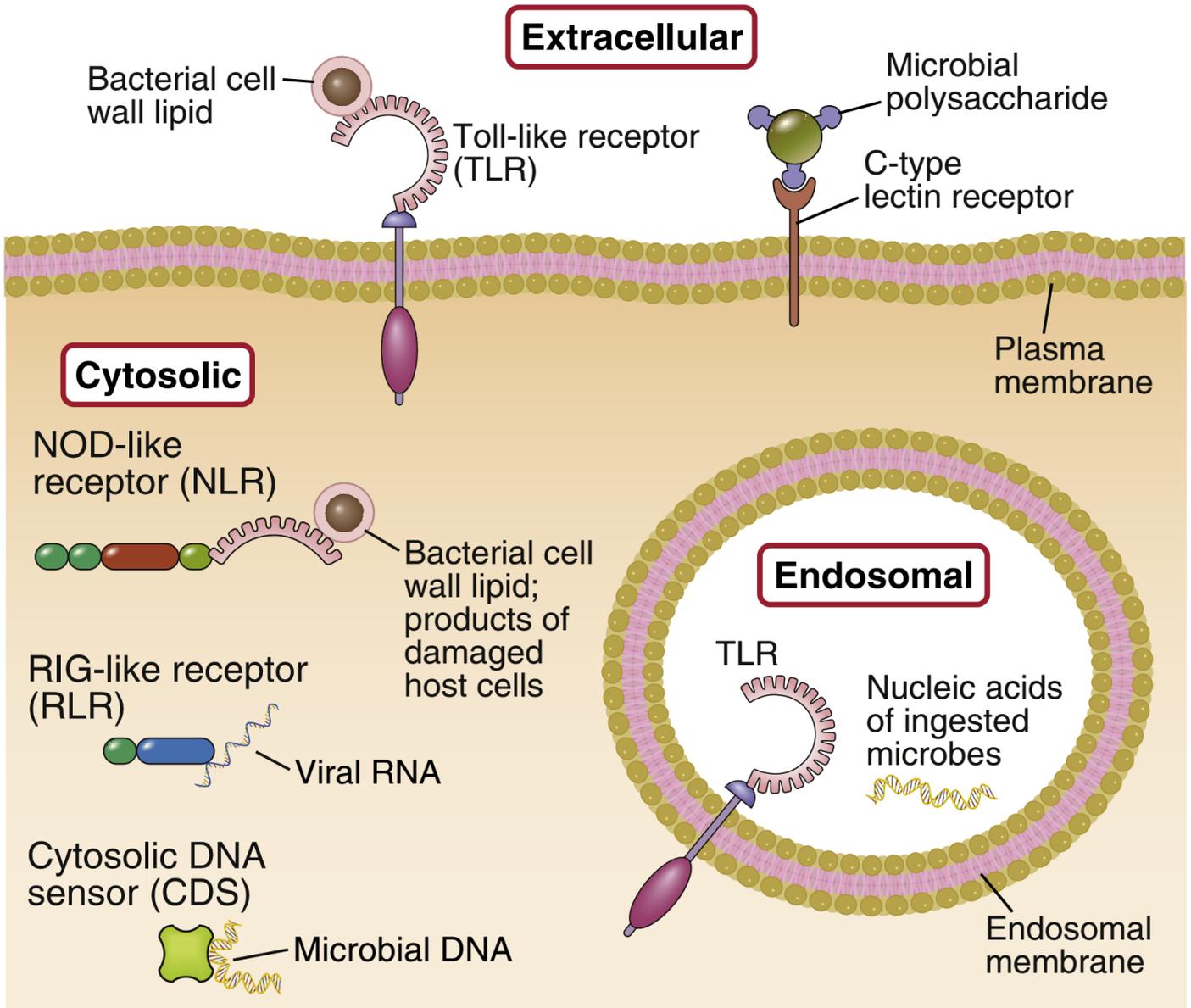


المستقبلات الموجودة على الخلايا المناعية

فيما يلي جدول عرضته الدكتورة يلخص ماسبق...

Body Fluids	Cell Membrane	Cytoplasm	Endogenous
<ul style="list-style-type: none"> • LBP • Pentraxin Family Members: SAP, CRP, PTX3 • MBL, C1q, C3 	Plasma Membrane: <ul style="list-style-type: none"> ■ TLR 1 ■ TLR 2 ■ TLR 4 ■ TLR 5 ■ TLR 6 	Antibacterial: <ul style="list-style-type: none"> • NOD-Like Receptor Antiviral: <ul style="list-style-type: none"> • RIG1 • MDA5 • PKR • OAS 	<ul style="list-style-type: none"> • SR • CD 36 • NALP 3
	Endosomes: <ul style="list-style-type: none"> ■ TLR 3 ■ TLR 7 ■ TLR 8 ■ TLR 9 		

¹⁴ حيث أنه بعد بلعمة العامل الممرض وهضمه في الـ Endosome، تتحرر هذه الحموض النووية وترتبط بمستقبلاتها المختصة.



شكل يوضح بعض أشكال المستقبلات الخاصة بالمناعة المتأصلة PRR، لاحظ بعض أنواعها:

- ✓ مستقبلات تتواجد على سطح الخلية مثل بعض TLRs.
- ✓ مستقبلات توجد في الـ Endosome مثل بعض TLRs أخرى.
- ✓ مستقبلات موجودة داخل السيتوبلازما مثل NOD-Like Receptor.

آلية التعرف والارتباط بين الـ PAMPs والـ PRRs

هناك آليتان رئيسيتان (لاحظ الصورة في الصفحة التالية):

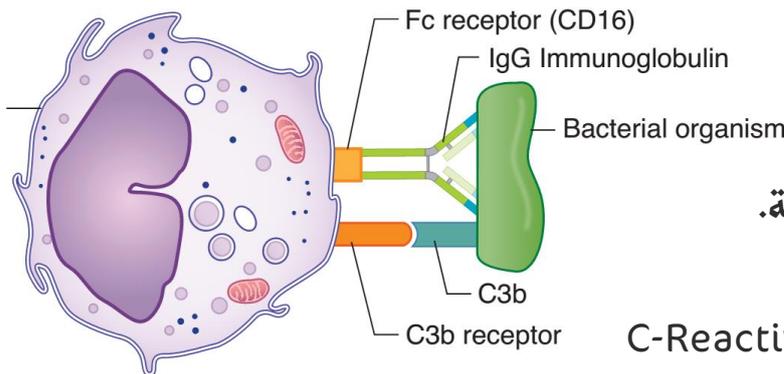
أولاً: التعرف المباشر Direct Recognition:

- يتم عن طريق المستقبلات PRRs التي ترتبط مباشرةً بالـ PAMPs، وذلك دون الارتباط بوسيط.
- من الأمثلة على هذه المستقبلات:
 - Lectin Receptors.
 - Toll-Like Receptors (TLRs).
 - Scavenger Receptors.

ثانياً: التعرف غير المباشر Indirect Recognition:

- تتعرف خلية المناعة المتأصلة على العامل الممرض بشكل غير مباشر عن طريق جزيئات بروتينية وسيطة (مساعدة)؛ "تسمى الطاهيات Opsonins".
- آلية العمل:

ترتبط الطاهيات بالعامل الممرض ارتباطاً بسيطاً في أغلب الأحيان (امتزاز).
ثم ترتبط هذه الطاهيات بمستقبلات خاصة بها موجودة على الخلايا المناعية المتأصلة، وهذا ما يهيئ عملية البلعمة.



- أهم الطاهيات:
 - ✓ C3b: الناتج عن تفعيل المتممة¹⁵.
 - ✓ الضد IgG: الناتج عن تفعيل الخلايا البائية.
 - ✓ Collectins, Ficolin
 - ✓ Pentraxins ومنها C-Reactive Protein (CRP)
- وهو أحد بروتينات الطور الحاد، ينتجه الكبد نتيجة وجود حديثة التهابية.

ومنه نستنتج أن الطاهيات هي عناصر تسهل عملية التعرف على الجراثيم وهضمه.

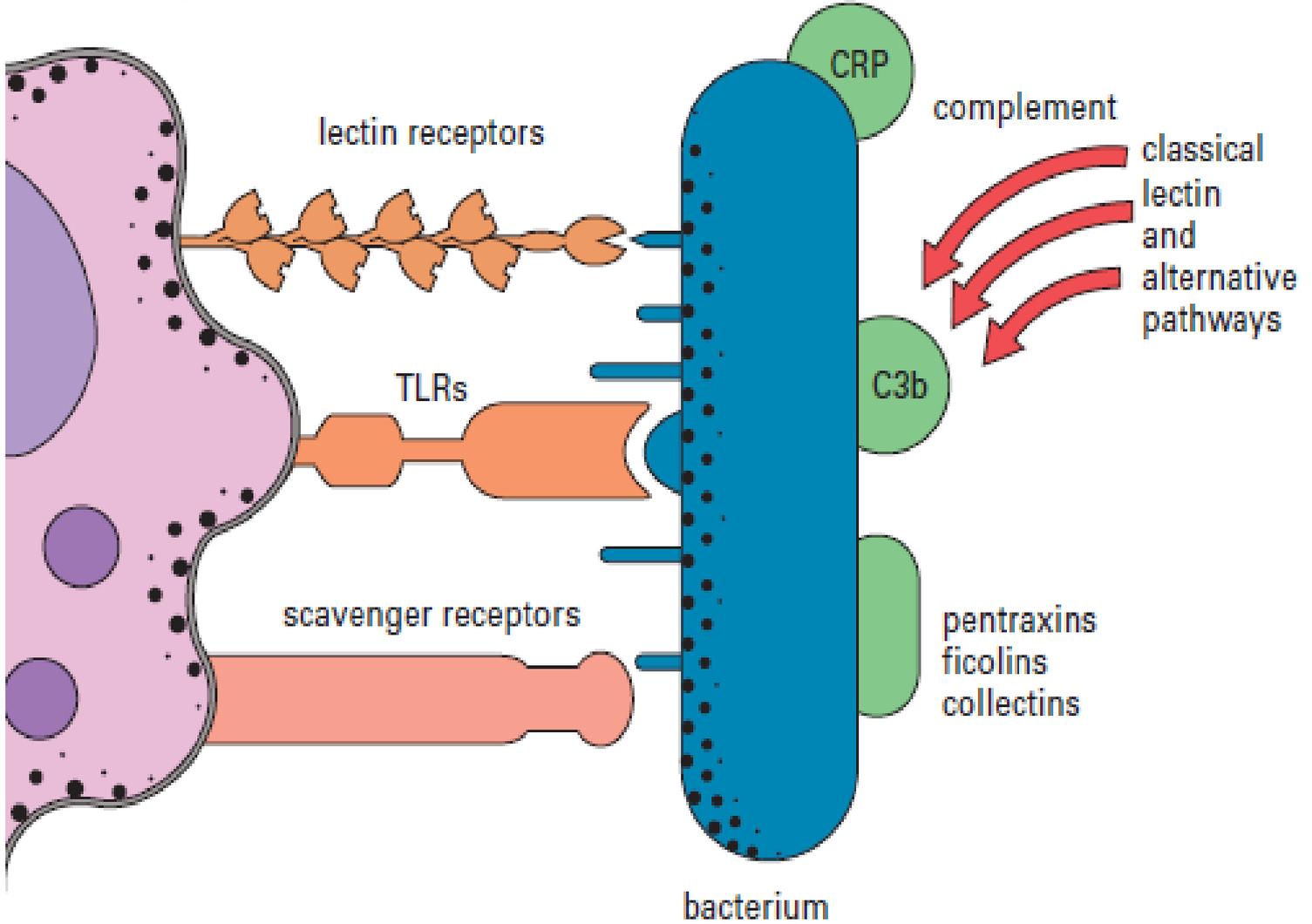
¹⁵ والتي سنتحدث عنها في محاضرات لاحقة.

إضافة من مرجع Immunology:

- يرتبط CRP مع فوسفوريل كولين Phosphorylcholine الموجود على سطح العديد من العوامل الممرضة كالعقديات الرئوية وتُحرض عملية البلعمة.
- الـ Collectins والـ Ficolins هي عوامل تعمل كطاهايات وتساعد في عملية البلعمة، أحد الـ Collectins هو الـ SP (Surfactant Proteins) A & SP D.

direct recognition

opsonization



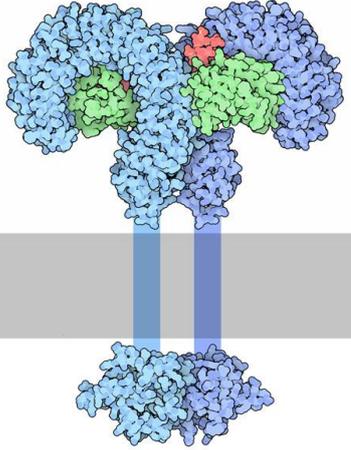
يوضح الشكل أعلاه عامل ممرض (البكتريا هنا Bacterium) وخلية مناعية متأصلة، ونلاحظ كلتا عمليتي التعرف:

- التعرف المباشر: الذي يتم بتفاعل مستقبلات الـ Lectin, Scavenger, TLRs مع الـ PAMPs الخاصة بالبكتيريا.
- التعرف غير المباشر: حيث تلتصق بروتينات من إنتاج الثوي (سميهاها بالطاهيات) وهي: CRP, C3b, Ficolin, Collectins وغيرها.. وهذه البروتينات بحد ذاتها ترتبط مع مستقبلات على خلايا المناعة المتأصلة وتساعد في عملية البلعمة.

وبعد أن تحدثنا عن نظرية الخطر، وال PAMPs وال PRRs وأهميتهما في إحداث الاستجابة المناعية المتأصلة، ننتقل لتحدث عن بعض ال PRR وآلية عملها..

بعض مستقبلات الخلايا المناعية المتأصلة

Toll-Like Receptors (TLRs)



🎵 هي مستقبلات هامة جداً بعملية تطور الجواب المناعي والحدثية الالتهابية، اكتشفت منذ زمن قريب (20-15 سنة)، وقد أدت اكتشافها إلى تغيير مفهوم الجواب المناعي المتأصل.

🎵 حيث إنه في السابق، كان يُعتقد أن المناعة المتأصلة هي مناعة غير نوعية تماماً؛ ولكن بعد اكتشاف مستقبلات TLRs (والتي تُعتبر من مستقبلات المناعة المتأصلة كما رأينا في الفقرة السابقة)، تبين أن هذه المستقبلات تتصف بشيء من النوعية؛ حيث أن كلاً منها يقوم بربط جزيئات (لجائن Ligands) معينة.

🎵 ولكن بما أن العديد من هذه الجزيئات مشتركة بين الكثير من العوامل المرضية (كما رأينا)، وُصفت نوعية المناعة المتأصلة بأنها محدودة، ولا تصل إلى مستوى نوعية المناعة التلاؤمية التي نتعرف على مستضدات معينة فقط.

🎵 وكما ذكرنا سابقاً؛ فإن مستقبلات المناعة المتأصلة موجودة في عدة أماكن ضمن الخلية. لاحظنا أنه يوجد للمستقبلات الشبيهة بالتول Toll - Like Receptors نوعان أساسيان حسب مكان التواجد ضمن الخلية:

1. مستقبلات توجد على سطح الخلية؛ ومنها (1-2-4-5-6) TLR.
2. مستقبلات توجد داخل الخلية في الجسيم الداخلي Endosome؛ ومنها (3-7-8-9) TLR.

تم ترقيمها TLR1, TLR2 ... وحتى TLR9 (وتم اكتشاف TLR 10\11\12\13 مؤخراً).

🎵 إن كل مستقبل من المستقبلات السابقة يتعرف على جزء من العوامل المرضية معين وبناءً عليه فإن العوامل المرضية التي تحوي على هذا الجزء تفعل هذه المستقبلات.

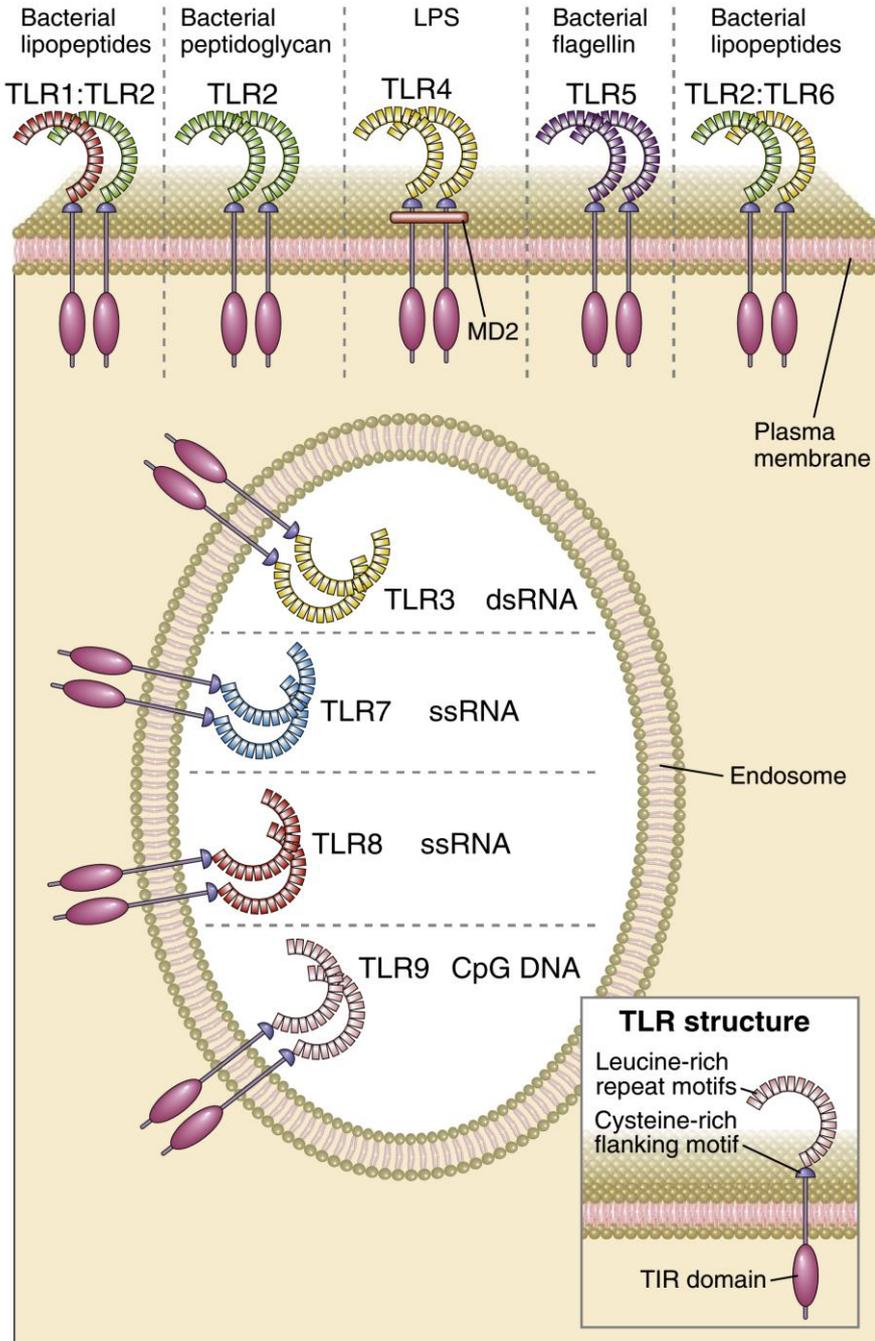
■ إذا المستقبلات الشبيهة بالتول TLRs نوعية لـ PAMP معين.

لجائن المستقبلات الشبيهة بالتول Ligands of TLRs

○ يقوم كل مستقبل من مستقبلات TLR بـ **التعرف** على عنصر معين من عناصر العامل الممرض، وهي المرحلة الأولى من الجواب المناعي (لاحظ الصورة أدناه).

○ تليها المرحلة الثانية وهي **الاستجابة** وإنتاج مراسيل ثانوية تؤدي في النهاية إلى تفعيل عوامل انتساخ معينة لإنتاج السايكوكينات الهامة في عملية الجواب المناعي (وهو ما سنتطرق له في

الفقرة التالية).

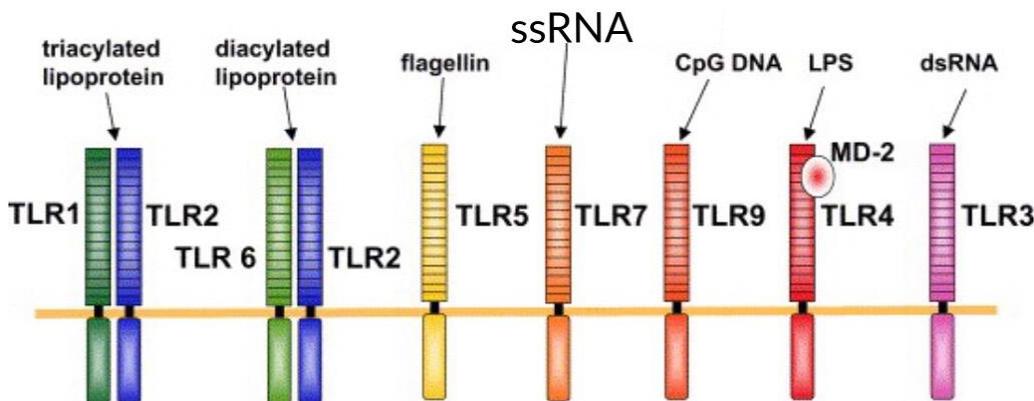


صورة تُوضح أنواع TLRs،
وأين يوجد كل منها في
الخلية المناعية المتأصلة،
تابع مع الجدول في
الصفحة التالية

يُلخّص الجدول التالي كلاً من مستقبلات TLRs واللجين الخاص بالعامل الممرض PAMPs الذي تتعرف عليه هذه المستقبلات وتربطه:

المستقبل	مكان التواجد	ال PAMPs التي يتعرّف عليها ال TLR الموافق
TLR 4	على سطح الخلية	<ul style="list-style-type: none"> يقوم بالتعرّف على Lipopolysaccharide LPS الموجود عند الجراثيم سلبية الغرام بشكل أساسي. لا يعمل لوحده، بل يتوسط هذا التعرّف (تعرّف TLR4 على LPS) عناصر مساعدة تساعد في عملية التعرّف وهي CD14, MD-2 و LBP (LPS Binding Protein).
TLRs 2-6		يتعرفان على الببتيدات الشحمية الثنائية Diacylated Lipopeptide
TLRs 2-1 ⁶		يتعرفان على الببتيدات الشحمية الثلاثية Triacylated Lipopeptide
TLR 5		يتعرف على الفلاجيلين Flagellin، وهو عبارة عن بروتين موجود على السياط والأهداب الخاصة ببعض الجراثيم والطفيليات
TLR 3	في Endosome	يتعرف على ال RNA ثنائي الطاق (dsRNA)
TLR 7		يتعرف على ال RNA وحيد الطاق (ssRNA) ¹⁷
TLR 9		يتعرف على ال DNA الجرثومي (CpG DNA)، أو ما نسميه بال DNA الغني بالأسس (C,G) ¹⁸

يؤدي تفعيل كل من TLR السابقة إلى تنشيط عامل الانتساخ NF-κB كما سنرى.



¹⁶ إثراء: يساهم TLR2 في ربط الببتيدوغليكان الجرثومي.

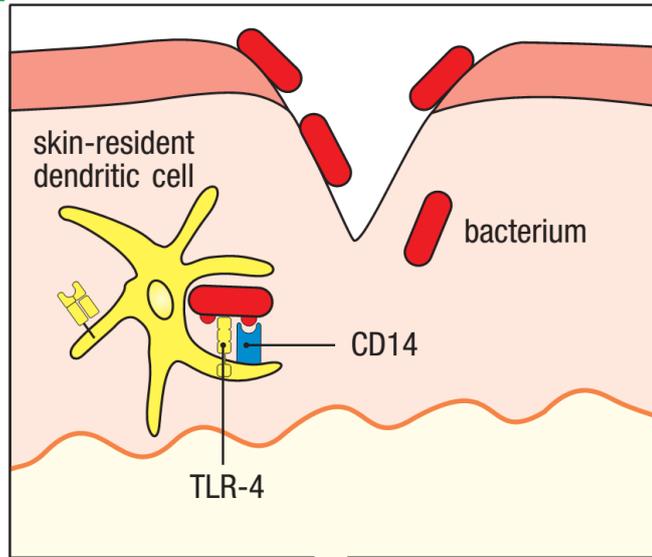
¹⁷ إضافة من Kaplan Step 1: TLR 8 يتعرف على ال RNA وحيد الطاق أيضاً.

¹⁸ إضافة أربيسيزية: وهو قطعة من الدنا وحيدة الطاق الحاوية على ترتيب معين من ال C و G، ويشترط أن تكون غير ممثلة لتقوم بدورها في تحريض الاستجابة المناعية.



فيديو يوضح كيفية التعرف على العامل الممرض عن طريق TLRs

مثال على استخدام الخلايا المتغصنة لـ TLR:



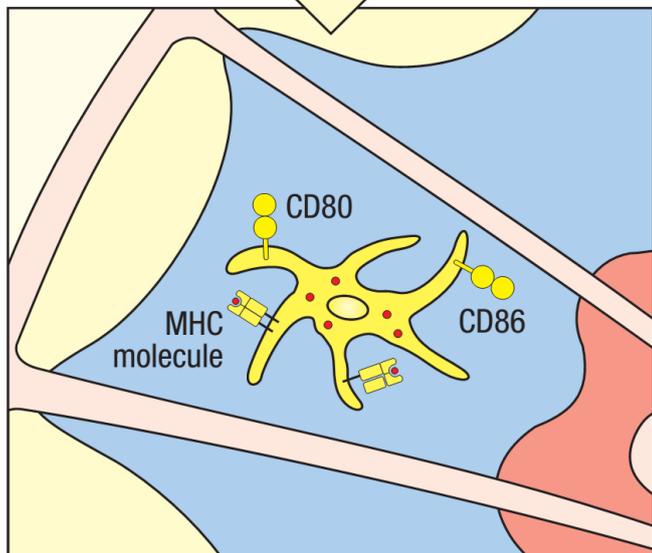
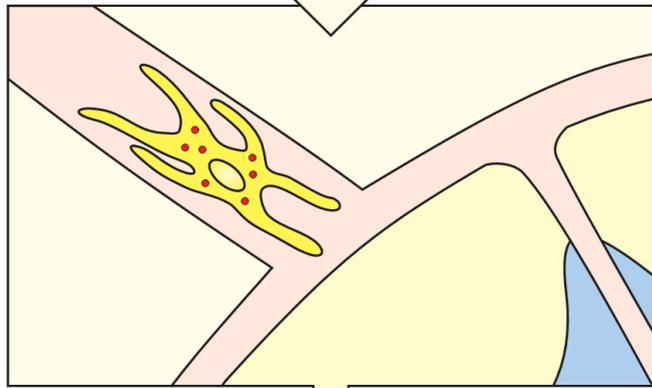
تدخل البكتريا التي تحوي LPS على سطحها

تفعل LPS مستقبل الشبيه بالتول الخاص بها (TLR4) بمساعدة عوامل أخرى هي LBP و CD14 و MD2

تتم بلعمة البكتريا وتنزح الخلية المتغصنة إلى اللمف

تتجه الخلية المتغصنة إلى العقدة اللمفاوية المجاورة وتدخلها عبر الأوعية اللمفية الواردة

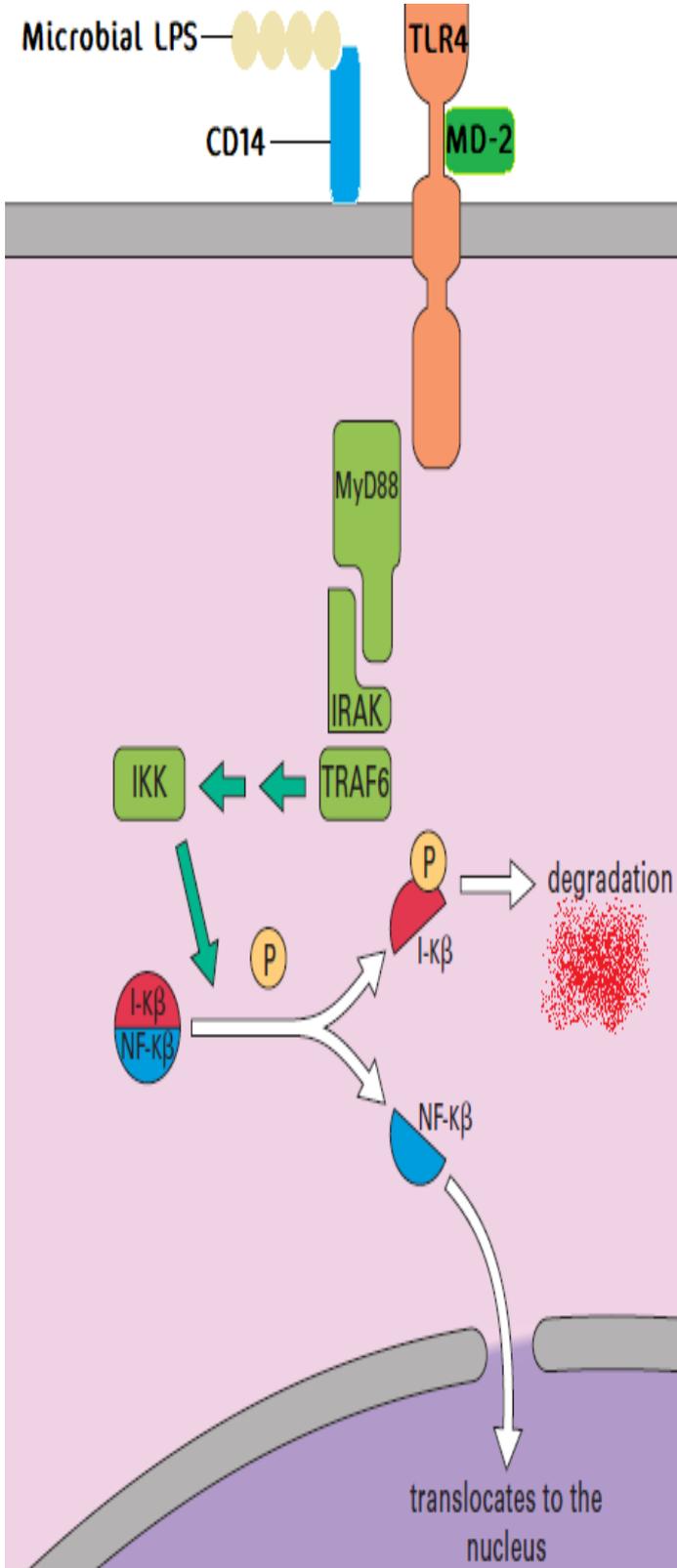
تتم عملية تقديم المستضد من خلال MHC (والذي سنتطرق له في محاضرات لاحقة)



مسلك إشارة المستقبلات الشبيهة بـ التول (TLR-4)

The Signaling Pathway of TLR (TLR-4)

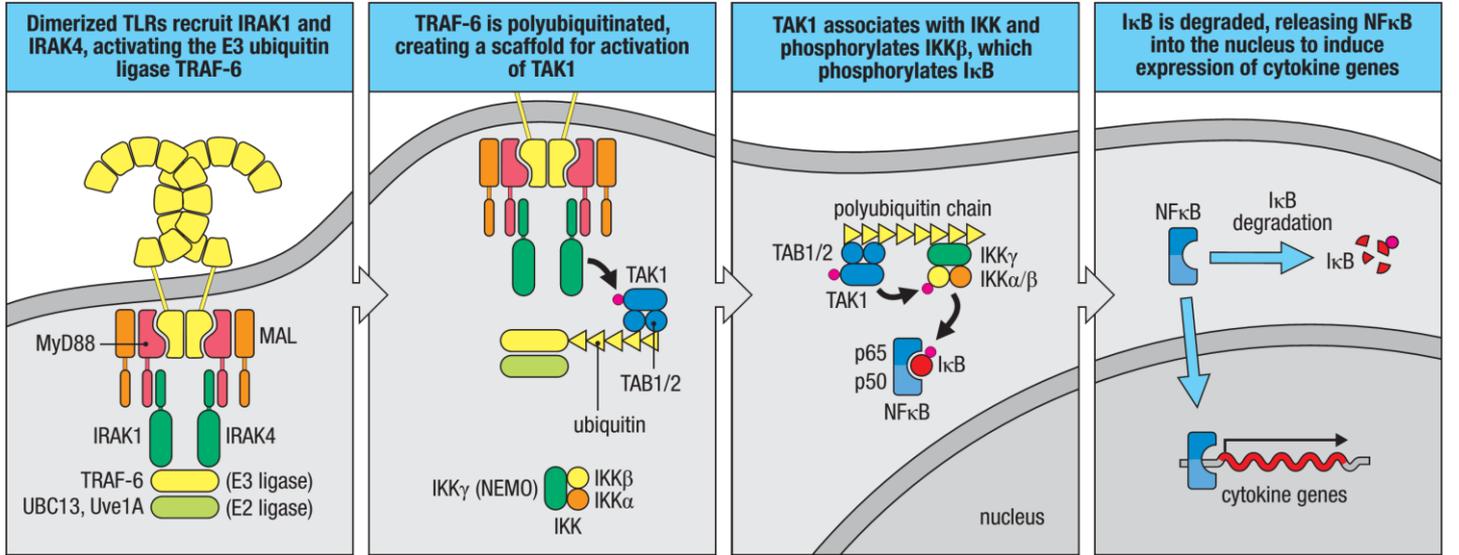
تحدث الخطوات التالية ضمن الخلية التغصنية (أو البالعة) بعد الارتباط والتعرف على الـ LPS:



١. بدايةً؛ يقوم LPS (وهو اللجين الخاص بـ TLR4) كما رأينا) بتفعيل المستقبل TLR4 وذلك بمساعدة CD14 و MD-2 (و LBP أيضاً).
٢. تنتقل الإشارة إلى السيتوبلازما مفعلة شلالاً Cascade من البروتينات الهيولية الذي يبدأ بتفعيل البروتينين MyD88.
٣. ينتهي شلال التفعيل المتتالي بتفعيل **NF-κB** (Nuclear Factor κB) وهو عامل انتساخ ينشط انتساخ جينات معينة):
 - A. يكون NF-κB بالحالة الطبيعية مقفولاً (مَثْبُطاً) بواسطة "Inhibitor κβ" **I-κβ**.
 - B. وعندما تصل الإشارة إلى I-κβ تتم عملية تفتيت هذا المثبُط (فكّ القفل)، الأمر الذي يسمح بتحرير عامل الاستنساخ NF-κB.
 - C. إن تحرر NF-κB يسمح بهجرته إلى داخل النواة وتفعيله؛ حيث يكون غير قادراً على الهجرة إلى النواة بوجود I-κβ.
 - D. بعد انتقال عامل الانتساخ NF-κB إلى النواة، فإنه يتثبّت على المادة الوراثية، ويحرّض انتساخ جينات السايكوكينات وبروتينات أخرى ضرورية في الجواب المناعي.

ملاحظة:

■ إن أيّ خلل في أحد بروتينات شلال التفعيل السابق سيؤدي إلى خلل في الاستجابة المناعية.



صورة وفيديو يوضحان عمل المستقبلات الشبيهة بالتول
TLRs
لاحظ البدء بتفعيل البروتين MyD88 ونهاية السيل
بتفعيل NF-κB وانتساخ جينات السايوتوكينات

تأثير تفعيل PRR على الخلايا البالعة والمقدمة للمستضد

✓ عند ارتباط الـ PAMP بالـ PRR¹⁹ تنتشر موجة تفعيل محرّضةً انتساخ جينات السايوتوكينات الالتهابيّة²⁰ (مثل IL1 و IL12 و IL15 و IL18)²¹، والتي تساهم في عملية الجواب المناعي كتفعيل الذات (Auto Activation) (Autocrine) وعمليات جذب وتفعيل خلايا مناعية أخرى.

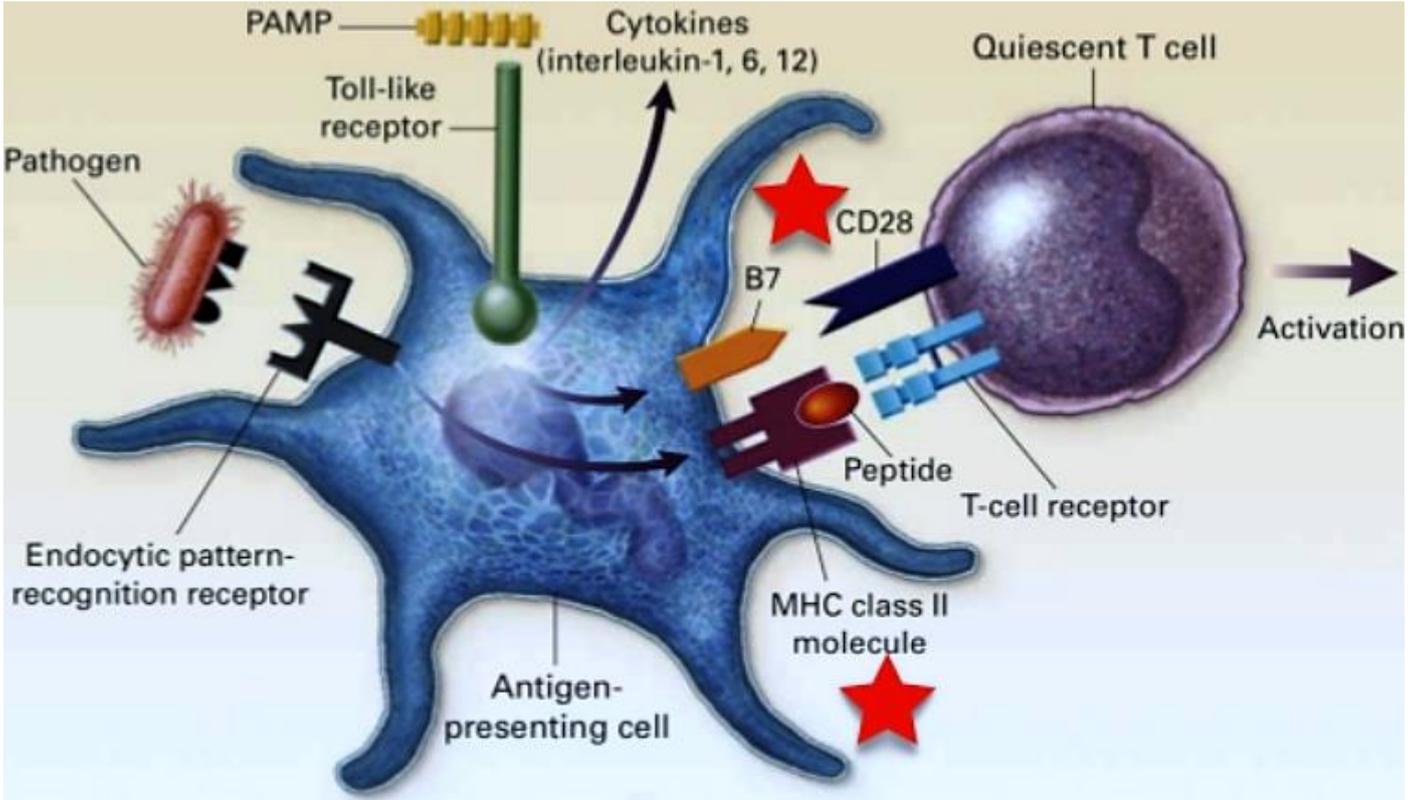
✓ كما يزداد التعبير عن بعض الجزيئات الضرورية في هذا الجواب المناعي على سطح الخلية.

¹⁹ وخاصةً TLR.

²⁰ كما رأينا أعلاه.

²¹ سنتطرق لوظائف السايوتوكينات في محاضرة لاحقة.

- ✓ عند التعرف على العامل الممرض تبدأ عملية **البلعمة Phagocytosis**، ودخول العامل الممرض إلى الخلية البالعة (والمقدمة للمستضد) وتجزئته وتحطيمه²².
- ✓ تكمن أهمية هذه العملية بأن الخلية المقدمة للمستضد (بعد تحطيمها العامل الممرض إلى أجزاء) فإنها تقوم بإظهار بعض هذه الأجزاء على سطحها²³، وذلك بربطها إلى الـ MHC²⁴ الموجود على سطحها، ومن ثم تقدمه إلى الخلايا اللمفاوية²⁵ وتفعّلها، مما يؤدي إلى بدء إثارة الجواب المناعي التلاؤمي.



الخلايا التغصنية والوظائف التي تقوم بها، لاحظ:

- ✓ تعرف الخلية على العامل الممرض من خلال مستقبلات خاصة.
- ✓ إنتاج الخلية للسايتوكينات الضرورية (مثل IL 1-6-12).
- ✓ زيادة تعبير الخلية عن جزيئات ضرورية على سطحها (مثل B7 في الصورة).
- ✓ تقديم الخلية للمستضد على جزيئات MHC-II للخلية التائية وتفعيلها.

²² وذلك عبر آليات معينة سندرسها في محاضرات لاحقة.

²³ إن لزم الأمر، ولا يطل الجواب المناعي لهذه الخطوة في كل الحالات.

²⁴ MHC-II بالتحديد كما سنرى لاحقاً في المقرر ^_^.

²⁵ التائية (غالباً) أو البائية، وذلك حسب نوع الخلية المقدمة للمستضد (من المحاضرة الأولى).

هل من الضروري دائماً إنتاج الساييتوكينات عند كل عملية بلعمة؟²⁶

- ✓ نعم، الساييتوكينات ضرورية وتنتج دائماً كاستجابة مناعية أولية بالمناعة المتأصلة كالإنترلوكينات التي لكل منها وظيفة معينة تقوم بها.
- ✓ ولكن ليس بالضرورة أن يتم تفعيل الخلايا البائية والتائية؛ بل لدينا عملية تسمى بالحدثية الالتهايبية قبل ذلك والتي من الممكن أن تتوقف الاستجابة عندها ونكتفي بالاستجابة الأولية.
- ✓ من الممكن للخلايا البالعة أن تتعلم العامل الممرض ومن ثم تنتج ساييتوكيناتها.

أنواع أخرى من المستقبلات²⁷

1. C-Type Lectin-Like Receptor (CLRs):

- هذا النمط من المستقبلات تحمله الوحيدات والبالعات والخلايا المتغصنة (الخلايا المقدمة للمستضد APCs) والعدلات والخلايا اللمفاوية البائية والتائية.
- كما أنه قادر على التعرف على السكاكر (Polysaccharides) الموجودة عند الفطريات والمتفطرات والفيروسات والأوالي، كما أنها قادرة على التعرف على بعض عوامل الحساسية.
- يوجد في جسم الإنسان 15 نوع منها تقريباً.

2. RIG-Like Receptors (RLRs)²⁸:

- يتميز هذا النمط من المستقبلات أنه منحل في العصارة الخلوية Cytosol.
- يعمل كحساس للفيروسات الخاملة في حال استطاعت الدخول للخلايا دون أن تصل للـEndosome.



²⁶ أرشيف.

²⁷ أرشيف.

²⁸ Retinoic Acid-Inducible Gene I-like Receptors

3. NOD-Like Receptors (NLRs):²⁹

- هي عائلة كبيرة من المستقبلات المنحلة (غير المرتبطة) ضمن الـ Cytosol.
- تكون قادرة على التعرف على بعض جزيئات الجراثيم (أو منتجات تقويضها) القادرة على اختراق الخلية وصولاً إلى الـ Cytosol، وخاصة Peptidoglycan.
- كما أن هذه المستقبلات تمتلك القدرة على الارتباط بمناطق ذات ترقيم محدد من نكليوتيدات الدنا.
- منها: NOD1, NOD2.

بعد أن فصلنا في المستقبلات الخاصة بالمناعة المتأصلة، ننتقل لتحدّث لنشرح وظائف بعض الخلايا المساهمة³⁰ في هذه المناعة..

بعض خلايا المناعة المتأصلة

كما ذكرنا سابقاً، تساهم العديد من الخلايا في الاستجابة المناعية المتأصلة، وأهمها البالعات والخلايا التغصنية، الخلايا المحببة والخلايا القاتلة الطبيعية NK (وهي موضوع حديثنا في الفقرة أدناه).

الخلايا القاتلة الطبيعية (NK Cells) Natural Killer Cells

الخلايا القاتلة الطبيعية هي جزء هام من المناعة المتأصلة والجواب المناعي ضد:

1. الإصابات الفيروسية.
2. الخلايا الورمية.



²⁹ Nucleotide Oligomerization Domain

³⁰ تحدّثنا عن الخلايا في المحاضرة الأولى، سنفضل الآن في بعض الوظائف المتعلقة بالمناعة المتأصلة.

خصائص الخلايا القاتلة الطبيعية

- ◀ تفرز بعض السيتوكينات ومنها $IFN-\gamma^{31}$ ، $TNF-\alpha^{32}$.
- ◀ تعبّر عن مستقبلات تتعرف على طيف واسع من البروتينات التي تظهر على سطح الخلايا المصابة بالفيروسات أو الأورام.
- ◀ تمتلك على سطحها جزيئات تدعم عملها في الجواب المناعي، وهما **CD16** و **CD56**.
- ◀ تتشابه مع الخلايا البائية والتائية في بعض الخصائص وتختلف في خصائص أخرى.

التشابه والاختلاف مع الخلايا اللمفاوية البائية والتائية:

- ☒ تشبه الخلايا اللمفاوية البائية والتائية شكلاً، إلا أنها أكثر تحبباً، كما أنها تتبع نفس خط التمايز الخلوي الخاص بالخلايا أنفة الذكر.
- ☒ **لا تملك مستقبلات الخلايا البائية والتائية** التي تمتاز بالنوعية العالية، بينما تمتلك مستقبلات مختلفة غير نوعية نسبياً، بعض هذه المستقبلات منشط للخلية NK وبعضها الآخر مثبط (كما سنلاحظ).
- ☒ تحتاج الخلايا التائية والبائية إلى تقديم المستضد إليها عبر معقدات التوافق النسيجي الأعظمي MHC لتفعيلها، أما في الخلايا القاتلة الطبيعية فإن وجود جزيئات MHC-I على سطح الخلية **يثبط عمل الخلية NK** (كما سنرى لاحقاً).
- ☒ الخلايا NK **غير قادرة على تشكيل خلايا ذاكرة**، وذلك على عكس الخلايا البائية والتائية.

T & B Cells	NK Cells	
نفس الشكل إلا أن الخلايا NK أكثر تحبباً	نفس الشكل	الشكل
نفس خط التمايز تقريباً	نفس خط التمايز	خط التمايز
مستقبلات خاصة نوعية	غير نوعية نسبياً، بعضها مثبط وبعضها منشط	المستقبلات
تحتاج الخلايا البائية والتائية إلى تقديم المستضدات إليها عبر MHC	وجود MHC-1 يثبط الخلايا القاتلة الطبيعية	العلاقة مع MHC
تشكل ذاكرة	لا تشكل ذاكرة	الذاكرة

³¹ صفة مشتركة مع الخلايا التائية.

³² مشترك بينها وبين البالعات.

مستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعية:³³

تملك الخلايا القاتلة الطبيعية مستقبلات عدة، أهمها:

1. مستقبلات مثبطة للخلايا القاتلة (KIR) Killer Inhibitory Receptors.
2. مستقبلات منشطة للخلايا القاتلة (KAR) Killer Activating Receptors.
3. CD 16 أو FcγRIII.

1. المستقبلات المثبطة للخلايا القاتلة KIR:

- ✓ ترتبط هذه المستقبلات بلجائن Ligands معينة وهي MHC-I³⁴ الموجود على كافة خلايا الجسم المنواة.
- ✓ هذا الارتباط (بين المستقبل والـ MHC-I) يرسل إشارة خلوية تثبط الخلية القاتلة الطبيعية وتمنعها من مهاجمة الخلية الأخرى (والتي تملك MHC-I).
- ☞ تفعيل KIR ← إشارة خلوية مثبطة (-).

2. المستقبلات المفعلة للخلايا القاتلة KAR:

- ✓ ترتبط هذه المستقبلات بجزئيات معينة تعبر عنها الخلية المتضررة على سطحها.
- ✓ هذا الارتباط يرسل إشارة خلوية تفعل الخلية NK وتحرضها على مهاجمة الخلية الأخرى.
- ✓ أهم هذه المستقبلات هو NKG2D.
- ☞ تفعيل KAR ← إشارة خلوية مفعلة (+).

توضيح أريسيزي³⁵:

- ترتبط المستقبلات المفعلة للخلايا القاتلة الطبيعية ببروتينات سطحية تظهر عندما تعاني الخلية من شدة استقلابية Metabolic Stress (كما عندما تعاني من خمج فيروسي أو خباثة).
- حيث أن بعض الأحداث الخلوية (مثل تضرر الدنا، إشارات خلوية محرضة للتكاثر الخلوي وغيرها) تحرض التعبير عن هذه البروتينات التي تفعل المستقبلات المفعلة للخلايا القاتلة الطبيعية.
- تدعى هذه البروتينات بـ اللجائن المفعلة المحرضة بالشدة Stress - Induced Activating Ligand.

³³ تمت الاستعانة بعدة مراجع في شرح الفقرة.

³⁴ وخصوصاً HLA-E حسب Kaplan.

³⁵ بالاستعانة بـ مرجع Janeway.

📌 **نتيجة:** إن محصلة الإشارات المفعلة والمثبطة التي تستقبلها الخلايا القاتلة الطبيعية (من المستقبلات KAR و KIR) من الخلية الأخرى هي ما يحدد تصرف الخلية NK تجاهها:
 ➔ فإذا كانت الغلبة للإشارات المثبطة، لا تقوم الخلية NK بمهاجمة الخلية الأخرى.
 ➔ أما إذا كانت الغلبة للإشارات المفعلة، فتقوم الخلية NK بمهاجمة الخلية الأخرى.

ملاحظة: إن سبب عدم مهاجمة الكريات الحمراء على الرغم من وجود MHC1 على سطحها هو عدم وجود لجائن تفعيل على سطحها أيضاً (حيث أنها لا تصاب بالفيروسات)، أي عدم وجود أي ارتباط بمستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعية.

3. CD16 أو FcγRIII:

✓ وهو مستقبل يرتبط مع القطعة Fc للـ IgG ويسمى بالـ **FcγRIII**، ويُقرأ: Fc Gamma Receptor 3.

✓ له دور بالية القتل السمية المعتمدة على الأضداد ADCC (والتي سنتحدث عنها بعد قليل).

إضافة أربيسيزية: يعتبر CD56 جزيئة التصاق خلوية CAM.

وظائف الخلايا القاتلة الطبيعية

1. الوظيفة الأساسية لخلايا NK هي مهاجمة الخلايا المصابة بالفيروسات³⁶ والخلايا الورمية.
 عند تفعيل الخلية NK، تحرر السايبتوكينات كالإنترفيرون غاما $\text{INF-}\gamma$ وحبيبات البيرفورين Perforin والگرانزيم Granzyme التي تعمل على إحداث ثقب في الغشاء الخلوي للخلية المصابة وقتل الخلية³⁷ (وظيفة سمية خلوية Cytotoxic مثل الخلايا التائية السمية).
 2. لها أهمية في تفعيل الخلايا البالعة وتعزيز الاستجابة المناعية المتأصلة³⁸.
 3. كما أن الخلايا NK تعزز عمل الخلايا التائية السمية القاتلة CTL³⁹ لتشابهها بنفس الوظيفة النهائية (مهاجمة الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا الورمية).

تتعرض وظيفة الخلايا القاتلة الطبيعية بتعرضها لبعض السايبتوكينات، وذلك مثل (IL-2 , IL-12 , $\text{INF-}\gamma$ ⁴⁰).

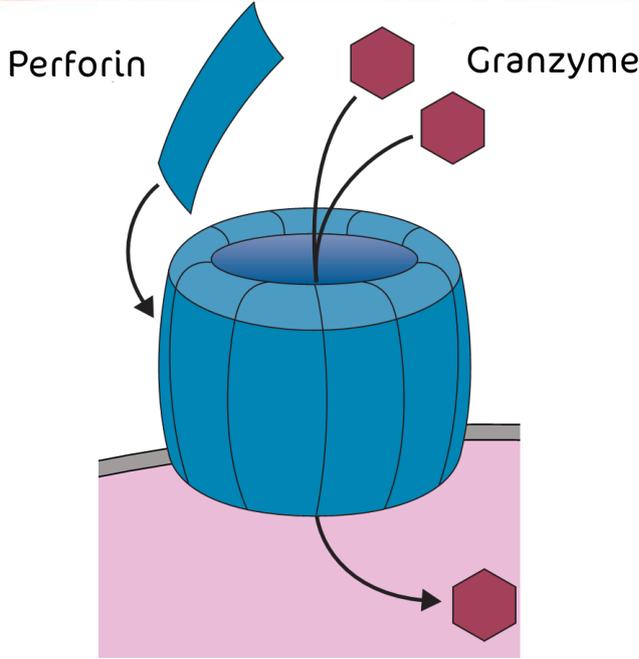
³⁶ اعتمدت الدكتورة مصطلح الخلايا الفيروسية.

³⁷ للدقة، يعمل البيرفورين على إحداث ثقب في غشاء الخلية تؤهب لدخول الغرانزيم الذي يحرض الاستموات (كما في الصورة في الصفحة التالية).

³⁸ ويتم ذلك أيضاً من خلال بعض السايبتوكينات التي تفرزها وأهمها $\text{INF-}\gamma$.

³⁹ Cytotoxic T Lymphocyte.

⁴⁰ المفرز من الخلايا الأخرى كالخلايا التائية، أو المفرز من نفس الخلية Autocrine.



صورة توضح عمل
البيرفورين والجرانزيم

نلاحظ من الكلام السابق وجود تعاون وتكامل فيما بين الخلايا NK والخلايا CTL، ولكن كيف يتجلى هذا التعاون؟

التكامل بين الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية السمية CD8:

✗ إن بعض الأورام والإنتانات الفيروسية تقوم بتقليل التعبير عن جزيئات الـ MHC على سطحها (الضرورية لعمل الخلايا للمفاوية التائية السمية) كأحد آليات التهرب المناعي من هذه الخلايا. ✗ فهنا تبرز أهمية هذا التكامل في كون هذه الخلايا الورمية أكثر عرضة للمهاجمة من قبل الخلايا NK.⁴¹

✗ وعلى العكس، عند إصابة الخلايا ببعض الإنتانات الفيروسية الأخرى، فإنها تقوم بزيادة التعبير عن MHC، وبالتالي تفعيل الخلايا التائية (وتثبيط القاتلة الطبيعية⁴²)، حيث تعمل جزيئات الـ CD8 الموجودة على سطح **الخلايا التائية القاتلة السمية** وتقوم بالتعرف على هذه المستضدات المرتبطة بالـ MHC1 وتفعيل الجواب المناعي.⁴³

آلية قتل الخلايا القاتلة الطبيعية للخلايا المصابة:

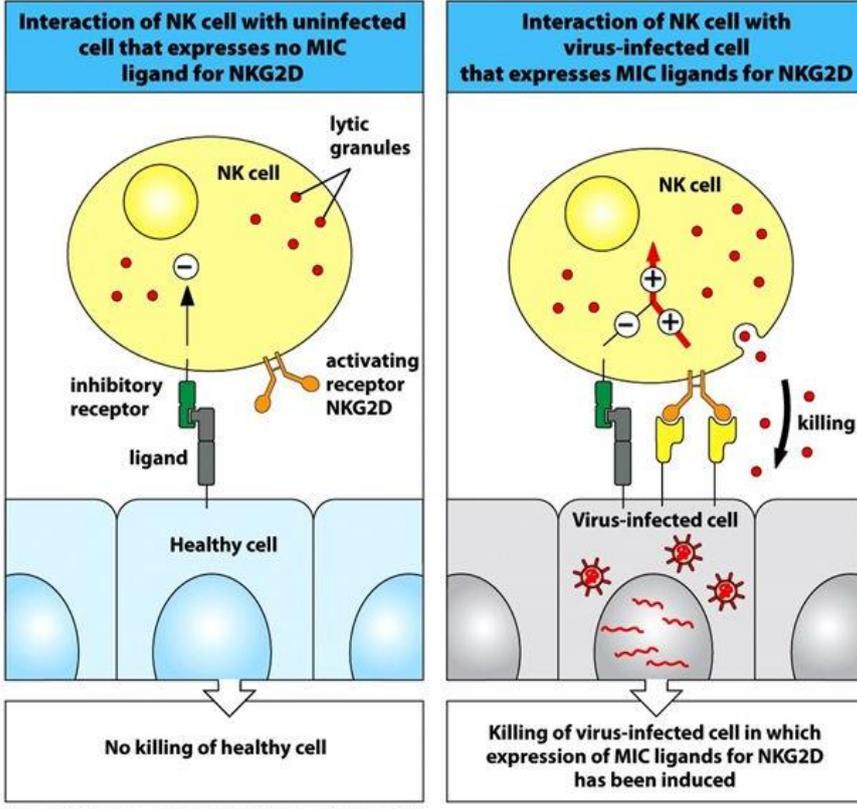
1. بالاعتماد على المستقبلات المفعلة والمثبطة:

✓ كما ذكرنا، فإن الخلايا القاتلة الطبيعية تتفعل وتهاجم الخلايا المصابة عندما تكون الإشارات المفعلة "القادمة من KAR" (+) أكثر من تلك المثبطة "القادمة من KIR" (-).

⁴¹ وذلك بسبب: نقصان MHC ← نقصان الإشارات التثبيطية في الخلايا القاتلة الطبيعية مقارنةً مع الإشارات المفعلة.

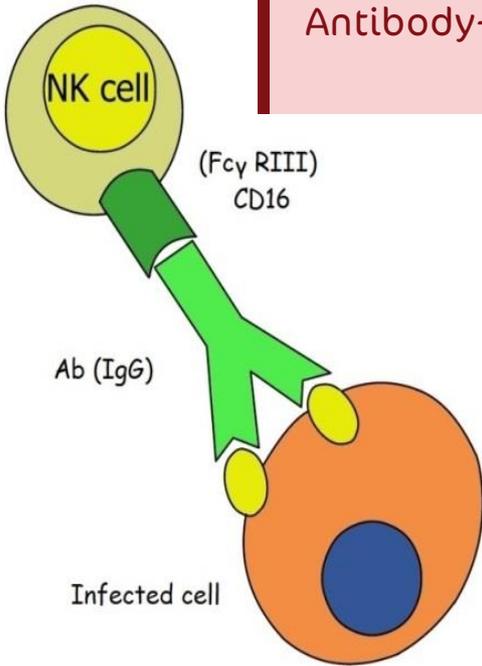
⁴² وذلك بسبب: زيادة MHC ← زيادة الإشارات التثبيطية في الخلايا القاتلة الطبيعية مقارنةً مع الإشارات المفعلة.

⁴³ حسب الأرشيف.



الصورة على اليمين: ترتبط جزيئات MHC بالمستقبلات المثبطة الخاصة بها على سطح الخلايا NK، مما يثبط الخلية القاتلة وبالتالي فلا تهاجم الخلية الأخرى. الصورة على اليسار: لاحظ ارتباط بروتينات معينة بالمستقبل NKG2D وإرسال إشارات مفعلة للخلايا القاتلة الطبيعية. إن استجابة الخلية القاتلة الطبيعية بتحرير حبيباتها تم نتيجة "طغيان" الإشارة المفعلة على الإشارة المثبطة.

2. آلية القتل السميّة المعتمدة على الأضداد (ADCC) Cell Cytotoxicity:



✓ هي إحدى الآليات التي تقوم من خلالها الخلايا القاتلة الطبيعية بقتل الخلايا المصابة.
✓ بدايةً، تتشكل أضداد نوعية (IgG) ترتبط مع المستضدات الموجودة على سطح الخلايا الهدف.
✓ وكما رأينا، فإن الخلايا القاتلة الطبيعية تحمل على سطحها مستقبلات الـ **CD16 (Fc γ RIII)⁴⁴**.
✓ ترتبط المستقبلات السابقة مع القطعة Fc من الأضداد (والتي ترتبط بدورها مع المستضدات الموجودة على الخلية الهدف).

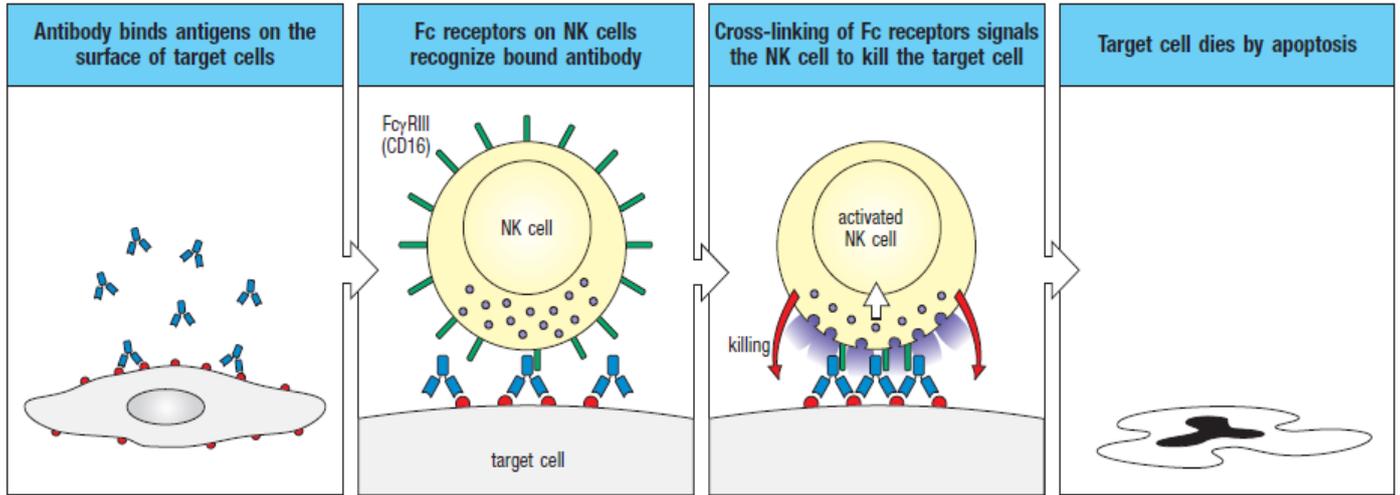
☞ أي أن الـ Fc γ RIII يربط الـ NK Cells مع الخلية الهدف بتواسط الأضداد.

تنتهي كل من الآليتين السابقتين بإفراز الخلية NK للبيرفورين والغرانزيم والإنترفيرون غاما، وهذا سيؤدي إلى قتل الخلية وما تحويه من عناصر ممرضة.

⁴⁴ كل الخلايا التي تملك Fc γ RIII أو CD16 كإبالات قادرة على القيام بهذه الآلية.

إضافة أربيسيزية⁴⁵:

- إن الآلية الثانية (ADCC) تحتاج فقط إلى إشارة واحدة من المستقبل FcγRIII، وذلك لأن تفعيل هذه المستقبلات يقتضي وجود الأضداد النوعية والتي تدل على وجود إصابة حتماً.



صورة تظهر الآلية السابقة ADCC:

1. ترتبط الأضداد النوعية بمستضدات سطحية على الخلية.
2. ترتبط الخلية القاتلة الطبيعية بالقطعة Fc من الضد عبر المستقبل CD16.
3. تتفعل الخلية القاتلة الطبيعية وتقتل الخلية الهدف.

الحمضات⁴⁶ Eosinophils

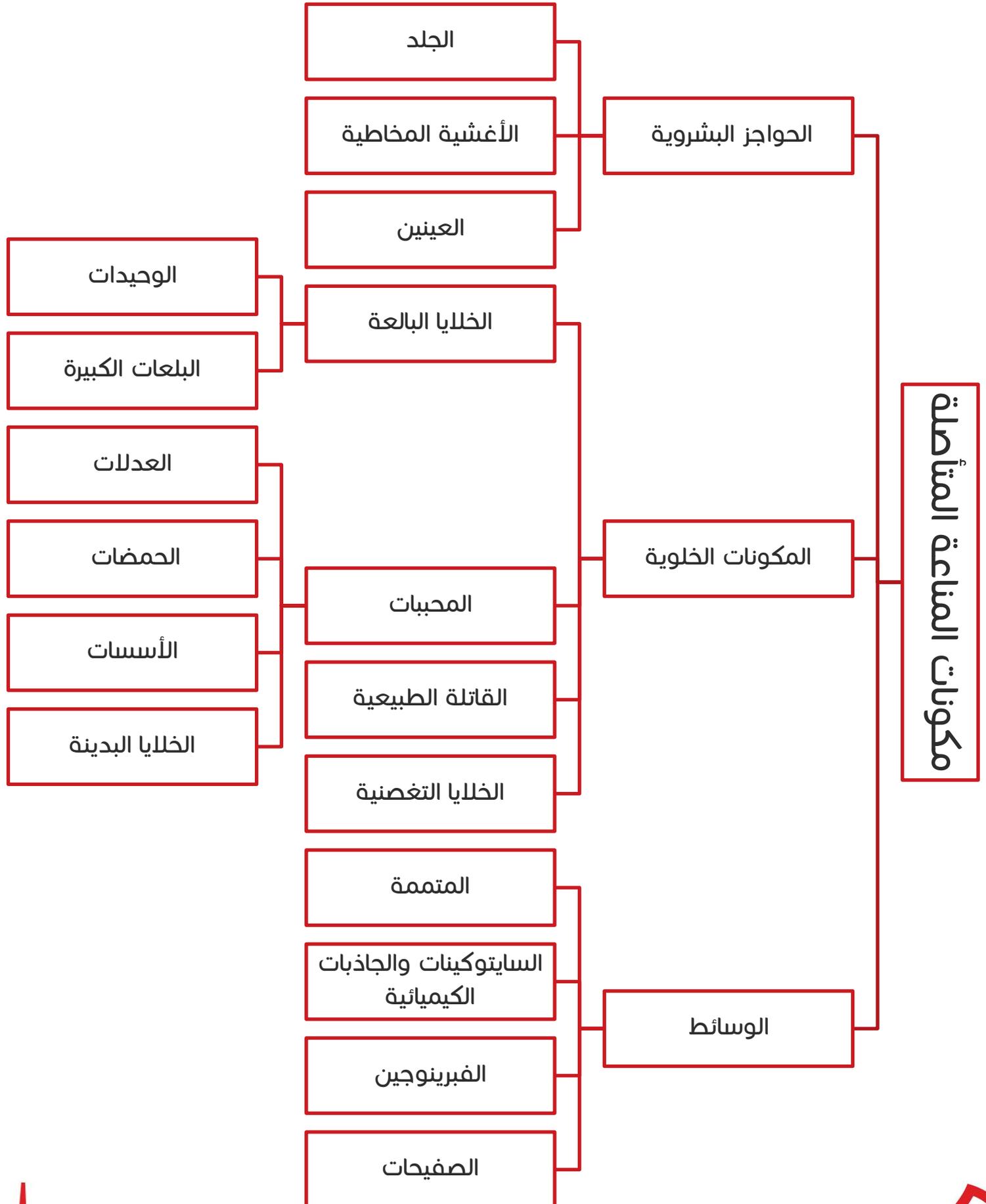
تزداد نسبتها في:

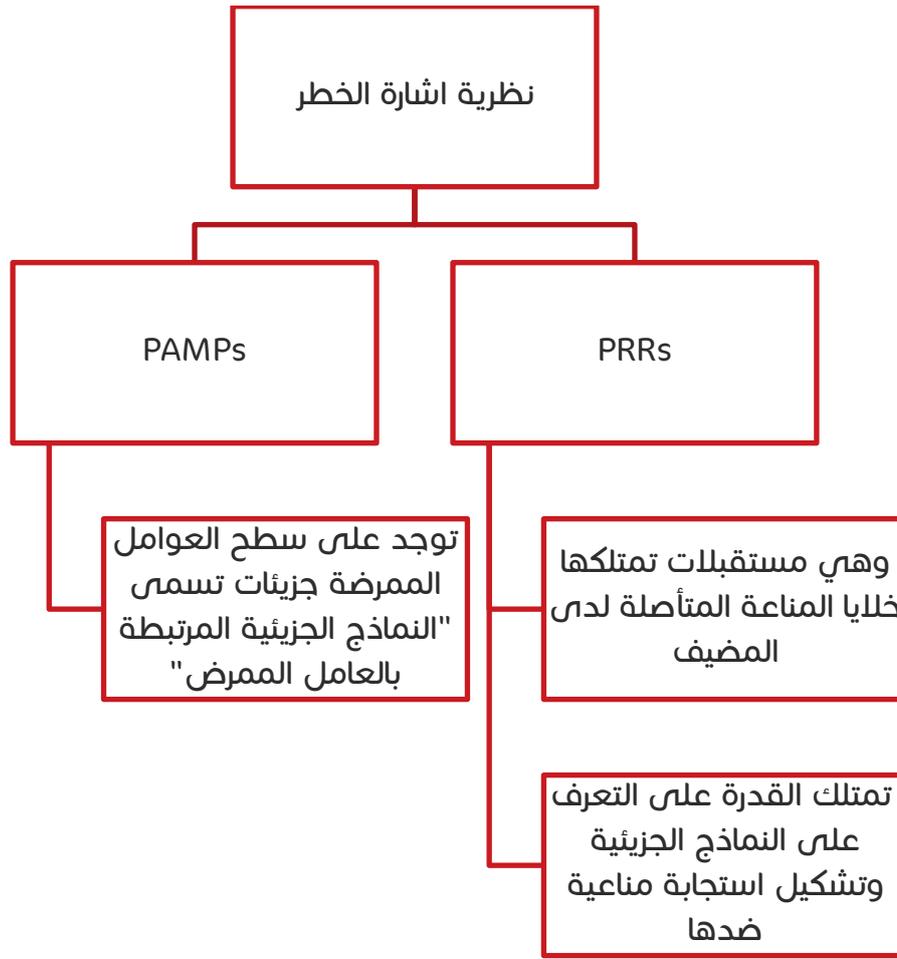
1. الإصابة بالطفيليات Parasite (الديدان الطفيلية Helminths) حيث أن الديدان تقاوم نسبياً التدمير من قبل العدلات والبالعات.
 2. حالات فرط التحسسية Hypersensitivity.
- تتطلب آلية عملها أجسام ضدية **Antibodies (IgE)**، حيث تمتلك الحمضات مستقبلات لهذه الأضداد، تتعرف من خلالها على الديدان والطفيليات بشكل غير مباشر Indirect.
- آلية عمل الحمضات:
- ✓ تمتلك هذه الخلايا مستقبل يدعى **FcεR (Fc Epsilon Receptor)** يرتبط بأضداد الـ IgE والتي تكون مرتبطة بالـ Epitopes الموجودة على الديدان الطفيلية.
 - ✓ تتم عملية التخلص من العوامل الممرضة بطرح محتوى حبيبات الحمضات:
- ⊖ ECP (Eosinophils Cationic Protein) & MBP (Major Basic Protein).

⁴⁵ من Kaplan.

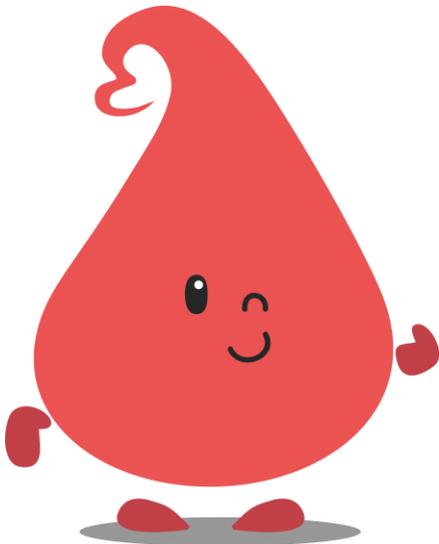
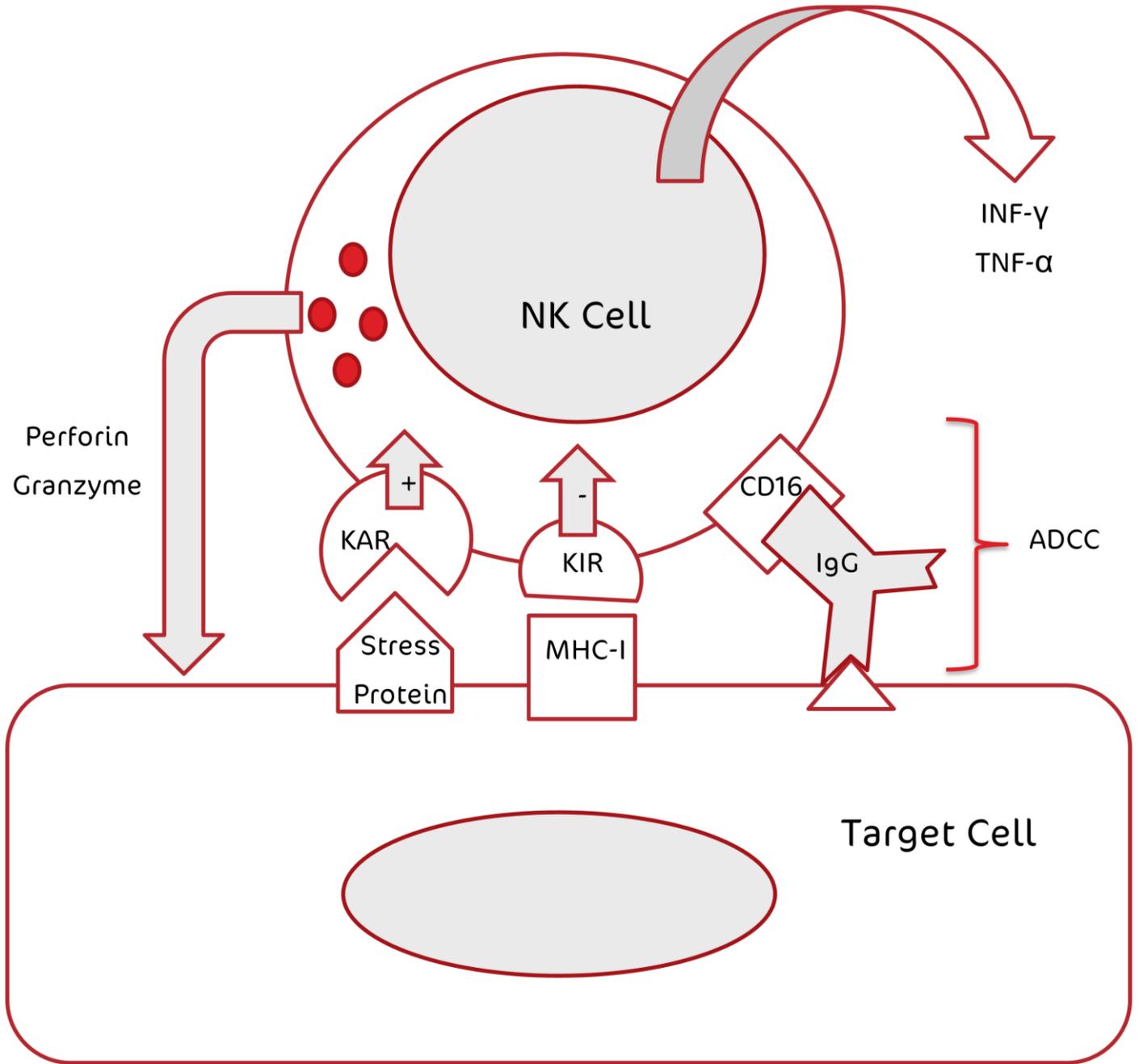
⁴⁶ أرشيف.

Overview * _ *





صورة تُلخص عمل الخلية القاتلة الطبيعية:



وهكذا نصل إلى ختام المحاضرة الثالثة من
مادتنا الجميلة..
نتمنى أن نكون قد وفّقنا في تقديم
المعلومات على أكمل وجه..
لا تنسونا من صالح دعائكم..