

## السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

بعد حديثنا عن مستقبلات الخلايا البائية، نتابع معكم زملاءنا الأعزاء في محاضرةٍ جديدةٍ من محاضرات علم المناعة..  
فلنبداً..

## مقدّمة

- ❖ تلعب الخلايا التائية دوراً محورياً في الاستجابة المناعية التلاؤمية، وذلك من خلال:
  - (1) تقديم الدعم للبالعات.
  - (2) التعاون مع الخلايا القاتلة الطبيعية NK.
  - (3) إفراز السيتوكينات التي تعد وسائط خلوية هامة جداً في الجواب المناعي.
- ❖ ولتقوم الخلايا التائية بعملها فهي تحتاج إلى مستقبلات خاصة تمكنها من الاستجابة وتأدية وظيفتها، تدعى مستقبلات الخلايا التائية (T-Cell Receptor (TCR).
- ❖ إن مستقبل الخلايا التائية TCR هو مستقبل مثنوي متباين Heterodimers؛ أي يتكون من قُسيمين Dimer، القسيم الأول يختلف عن القسيم الثاني بالسلاسل الببتيدية المشكلة له، ويوجد 4 أنواع لهذه السلاسل:  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$ ،  $\delta$ .
- ❖ أنواع المستقبلات:
  1.  $TCR\alpha\beta$ : يتكوّن من سلسلتين من النمط  $\alpha$  و  $\beta$ .
  2.  $TCR\gamma\delta$ : يتكوّن من سلسلتين من النمط  $\gamma$  و  $\delta$ .

لا يمكن أن تمتلك الخلية التائية كلا نمطي المستقبلات في نفس الوقت، (أي أن الخلية التائية إما أن تمتلك المستقبل  $TCR\alpha\beta$  فقط أو المستقبل  $TCR\gamma\delta$  فقط) فالخلايا من النمط  $\gamma\delta$  لا يمكنها التعبير عن المستقبلات من النمط  $\alpha\beta$ .

## بنية السلاسل المشكّلة لمستقبلات الخلايا التائية TCR

- تتكون السلسلة الواحدة أياً كانت ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ) من:

1. نهاية أمينية تشكل الجزء المتغير (*Variable Region (V)*):

- ✓ توجد في المنطقة خارج الخلية من السلسلة، أي على السطح الخلوي.
- ✓ تشبه المنطقة المتغيرة في الـ Immunoglobulin، وهو المسؤول عن التعرف على المستضدات.

2. نهاية كربوكسيلية (حامضية) تشكل الجزء الثابت (*Constant Region (C)*):

- ✓ تشبه المنطقة الثابتة في الـ Immunoglobulin.

3. موقع رابط (*Hinge (H)*):

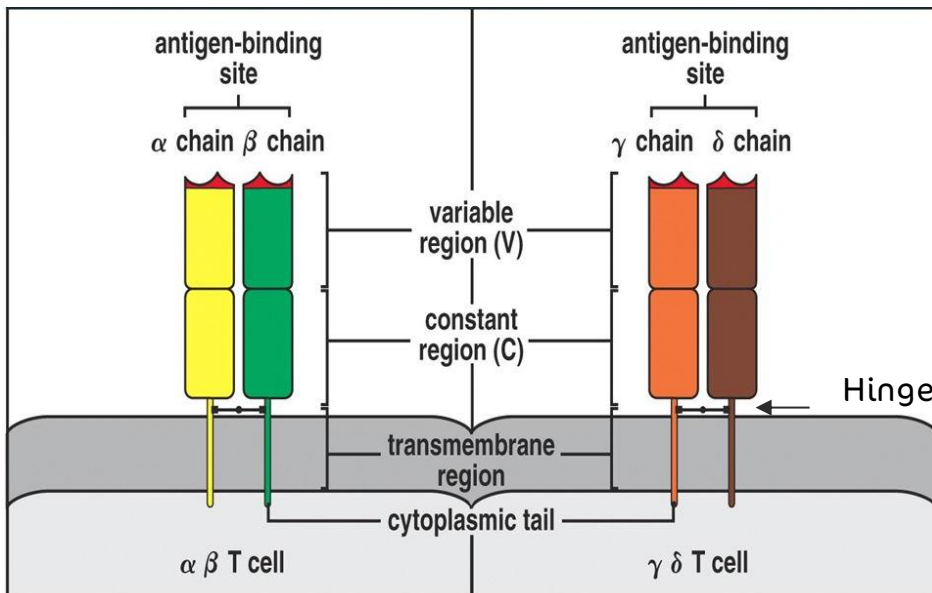
- ✓ يدعى أيضاً "منطقة الوصل" وهي التي تعطي مرونة لحركة المستقبل.

4. جزء عابر للغشاء (*Hydrophobic Transmembrane Region*):

- ✓ يحوي الحموض الأمينية الكارهة للماء.
- ✓ يعد المسؤول عن تثبيت المستقبل على سطح الخلية التائية.
- ✓ لا يظهر في الأضداد، و لا الحرة (بينما يتواجد هذا المكون في مستقبلات الخلايا البائية).

5. جزء داخل سيتوبلازمي (*Short Cytoplasmic Region*):

- ✓ قصير جداً، لا يكفي لتمرير الإشارة إلى داخل الخلايا التائية.



توضح الصورة نوعي  
المستقبلات التائية  
وتركيبهما

ما هي أوجه الاختلاف والتشابه ما بين TCR والجزئية الضدية (مستقبل الخلية البائية BCR أو الغلوبولين المناعي و)؟

- **التشابه:** كلاً من TCR و BCR يتكوّنان من سلسلتين ببتيديتين.
- كلاً منهما يملكان جزء متغيّر وجزء ثابت.
- إنّ الجزء خارج الخلوي من  $TCR\alpha\beta$  يشبه في بنيته القطعة Fab في BCR.
- **الاختلاف:** تبقى TCRs مرتبطة بالغشاء الخلوي عند تفعيلها، على عكس BCRs، حيث تستطيع الخلايا البائية بعد تفعيلها إنتاج أضداد حرة بينما لا تنتج الخلايا التائية TCRs حرة.
- تحتوي TCRs على موقع واحد لربط مولّد الضد، بينما تحتوي BCRs موقعين.

### TCR-CD3 Complex

- لا يمكن التعبير عن المستقبل TCR (سواءً كان  $TCR\alpha\beta$  أو  $TCR\gamma\delta$ ) على سطح الخلية التائية دون وجود مساعدات له تدعى CD3.

### جزئية CD3

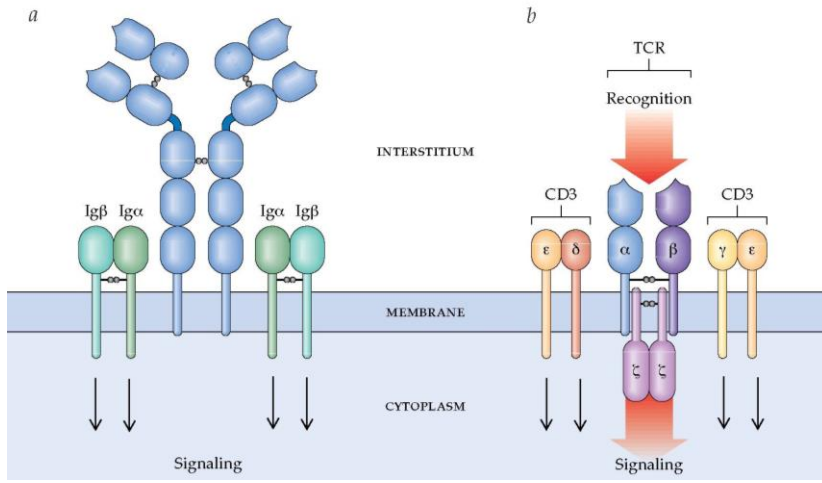
- ★ تتألف من السلاسل التالية: - إبسيلون  $\epsilon$ . - غاما  $\gamma$ .
- دلتا  $\delta$ . - زيتا  $\zeta$  (الأهم).

★ تشكل هذه السلاسل ثلاثة أزواج Three Dimers وهي:

1. زوج دلتا - إبسيلون  $\delta\epsilon$  Pair.
2. زوج غاما - إبسيلون  $\gamma\epsilon$  Pair.
3. زوج زيتا - زيتا  $\zeta\zeta$  Pair.

### وظيفة CD3:

1. التعبير عن TCR على سطح الخلية التائية Cell Surface Expression.
2. لمّا كان الجزء داخل السيتوبلازمي من بنية المستقبل TCR قصير جداً، فكان لا بدّ من مساعدة CD3 له في عملية نقل الإشارة إلى داخل الخلية التائية ويتم ذلك عبر سلاسل  $\zeta$ .



يوضح الشكل  
أهمية المعقد  
CD3 في عمل  
الخلية التائية

## أنواع المستقبلات التائية (هام \*\_\*)

❖ يتشابه كلا نوعي المستقبلات التائية في البنية كما ذكرنا سابقاً، ولكنهما يختلفان في:  
(1) آلية العمل. (2) أماكن توزعهما في الجسم.

### النوع الأول: $TCR\alpha\beta$

★ تتواجد خلاياه في:

- (1) الدوران المحيطي، إذ تشكل أكثر من 90% من الخلايا التائية المحيطية.
- (2) التيموس، إذ تشكل معظم الخلايا التيموسية.

★ تتعرف الخلايا التائية على المستضد عبر ربط ببتيد معالج ومقدم من قبل جزيئة MHC، وبالتالي فإن طبيعة اللجين المرتبط بها هو MHC-Peptide.

### النوع الثاني: $TCR\gamma\delta$

★ تشكل خلاياه أقل من 10% من الخلايا التائية الناضجة.

★ تتواجد بشكل أساسي على السطوح البشرية (الجلد، ظهارة الجهازين البولي التناسلي والمعوي، والزغابات المعوية "لويحات باير"<sup>1</sup>)، وتسمى الخلايا اللمفية ما بين البشرية "Intraepithelial Lymphocytes "IELs".

★ بينما تتواجد بشكل نادر في: الطحال – العقد اللمفاوية – الدوران المحيطي.

<sup>1</sup> حسب الدكتوراة، ولكنها في الواقع تتواجد بين الخلايا الظهارية.

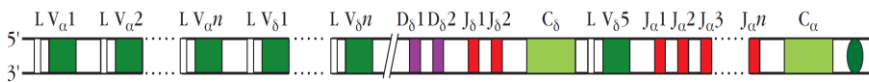
- ★ إن المستضدات التي تتعرف عليها هذه الخلايا ليس بالضرورة أن تكون عبارة عن ببتيدات، فبعضها يتعرف على الجزيئات البروتينية مباشرةً بمعزل عن MHC، أي دون الحاجة لخضوعه لعملية تجزئة المستضد أو طهيه وتقديمه على سطوح MHC.
- إذ وُجد من خلال التجارب أن الفئران الفاقدة لـ MHC (Class I, Class II) يوجد لديها الخلايا  $T\delta\gamma$  بأعداد طبيعية.
- يمكن للخلايا  $T\delta\gamma$  التعرف على جزيئة MHC كمستضد<sup>2</sup>، مما يجعل لها دور في آليات المناعة الذاتية.

## التنوع في الجينات المعبرة عن TCR

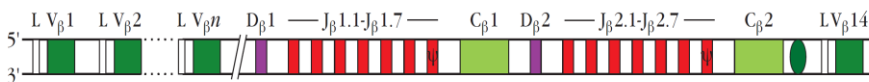
- ☒ إن التنوع الذي درسناه في الخلايا البائية يشاهد نفسه في الخلايا التائية حيث تملك السلاسل ألفا  $\alpha$  وبيتا  $\beta$  وغاما  $\gamma$  ودلتا  $\delta$  مواقع خاصة على الـ DNA لترميز كل من:
  - الجزء المتغير (V) Variable.
  - الجزء الرابط (J) Joining.
  - الجزء الثابت (C) Constant.
- ☒ يُضاف للسلسلتين بيتا  $\beta$  ودلتا  $\delta$  فقط مورثات التنوع (D) Diversity.
- ☒ إن القطع (V, J, D) تلعب دوراً هاماً في تنوع المستقبل، سواءً كان المستقبل BCR أو TCR.
- ☒ يتم تجميع المورثات لتنتسخ وترجم لاحقاً (نفس آلية تعبير مستقبلات الخلايا البائية).

بالنسبة إلى  $TCR\alpha\beta$ ، يحدث التنوع على مستوى السلسلة بيتا  $\beta$ ، أما بالنسبة إلى  $TCR\gamma\delta$ ، فيحدث على مستوى السلسلة دلتا  $\delta$ .<sup>3</sup>

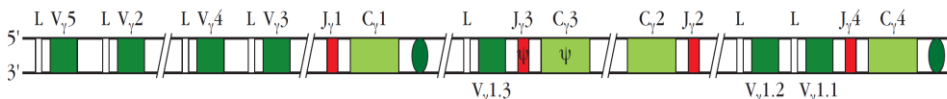
Mouse TCR  $\alpha$ -chain and  $\delta$ -chain DNA



Mouse TCR  $\beta$ -chain DNA



Mouse TCR  $\gamma$ -chain DNA



نلاحظ وجود مورثة التنوع D في كل من  $\delta, \beta$

<sup>2</sup> أرشيف

<sup>3</sup> فعلياً، يحصل التنوع على جميع المورثات V D J لكن الدكتور خضت بالذكر المورثة D الموجودة في السلسلتين بيتا ودلتا.

## التأشيب الجسمي (إعادة الترتيب) Somatic Recombination (Rearrangement)

❖ هو إعادة ترتيب الـ DNA بحيث يتم إنتاج جينات وظيفية لترميز المناطق المتغيرة من المستقبلات، وتحدث هذه العملية خلال مراحل نضج الخلايا التائية والبائية وتساهم في خاصية التنوع<sup>4</sup>.

### 7. إعادة ترتيب الجين المسؤولة عن انتساخ (السلسلة بيتا $\beta$ ):

- تلتحم في البداية القطعة D والقطعة J، ثم يتم إضافة القطعة V وبعدها تضاف القطعة C.
- فنحصل على المورثة المسؤولة عن السلسلة بيتا من المستقبل، والتي سيتم انتساخها إلى mRNA ومن ثم ترجمتها إلى بروتين.
- يشبه ذلك تركيب السلسلة الثقيلة من الأضداد.

### 2. إعادة ترتيب الجين (المسؤولة عن انتساخ (السلسلة ألفا $\alpha$ ):

- تلتحم بدايةً القطعة V مع القطعة J، ثم تتم إضافة القطعة C.
- وهذا يشابه تركيب السلسلة الخفيفة من الأضداد.

### توضيح:

- تقع القطع المورثية المسؤولة عن ترميز السلسلة دلتا ما بين  $V\alpha$  و  $J\alpha$ ، لكن انتساخ السلسلة ألفا مثلاً سوف يثبط انتساخ السلسلة دلتا (بالإضافة لتثبيط انتساخ بيتا مؤقتاً وغاماً) على الرغم من وقوع القطع المورثية المُرْمَزة للسلسلة دلتا ما بين القطع المورثية المُرْمَزة للسلسلة ألفا، أي أنه من غير الممكن انتساخ سلسلتين في آنٍ واحد.

### خطوات عملية إعادة الترتيب<sup>5</sup> (تابع مع الشكل في الصفحة التالية)

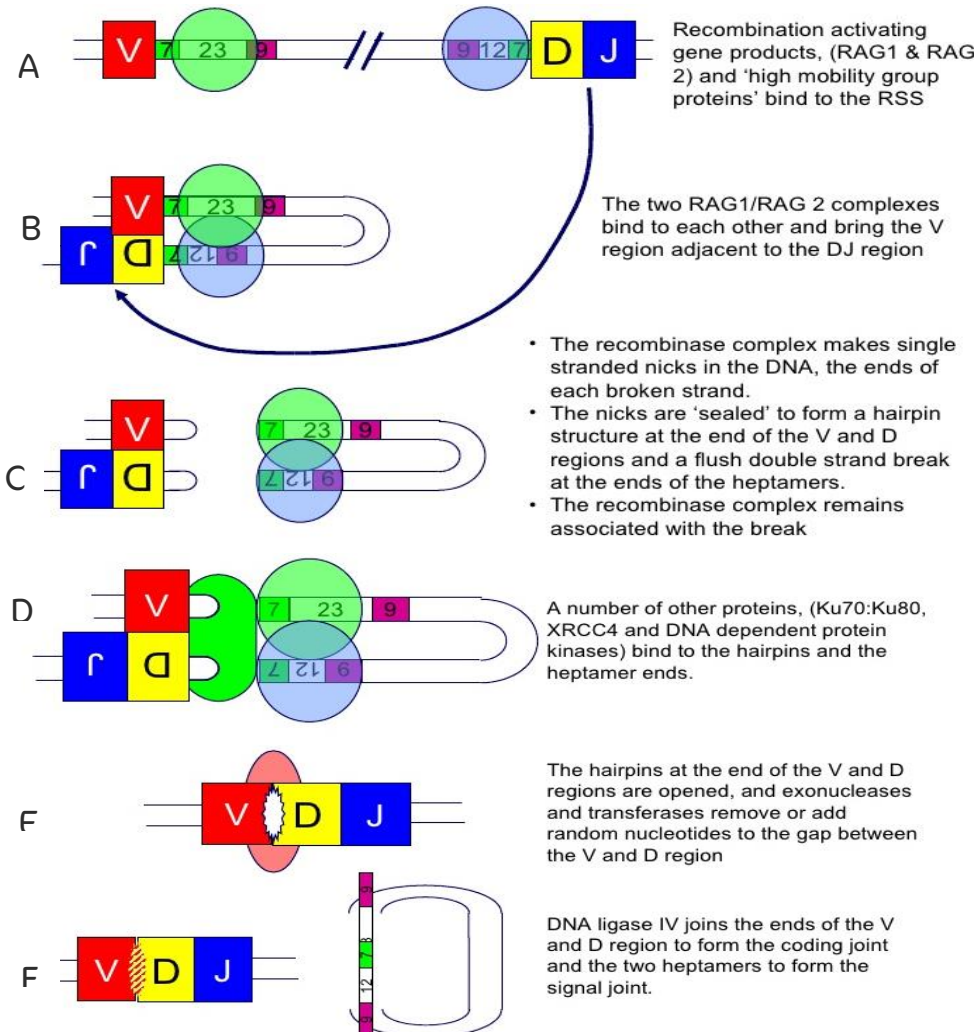
1. يوجد بجانب كل قطعة مورثية تسلسل خاص يحدد المكان الذي ستبدأ فيه عملية الترجمة وإعادة الترتيب ويدعى: **Recombination Signal Sequence (RSS)**.
2. تتوسط هذه العملية أنزيمات بروتينية تدعى Recombination-Activating Genes (RAG1/RAG2) تتعرف على RSS وترتبط بها.

<sup>4</sup> التعريف من مرجع Atlas of Immunology وهو للفهم فقط.

<sup>5</sup> تتشابه معظم هذه العملية مع عملية إعادة الترتيب الحاصلة في الخلايا البائية.

3. يرتبط معقد RAG مع بعضهما، فيتم تقريب القطعة المورثية V من القطع DJ بحيث تتجمع مشكلةً معقدًا جديدًا، ويتم طي السلسلة المورثية حسب قاعدة 12-23.<sup>6</sup>
4. ينفصل التسلسل RSS عن المعقد المتشكل لأن أهميته اقتضت فقط على إعطاء الإشارة.
5. تنفصل القطعة غير الفعالة (بين القطعتين المورثيتين) ويتم إغلاقها ونفيها.
6. تترك نهايات القطع المورثية (المنطقة بين D و V) مفتوحة وتسمى Gap Region، ثم يتشكل ما يسمى "الدبوس" أو "ملقط الشعر" Hairpin ويتم هذا بوجود أنزيمات أخرى (الشكل C).
7. يتطلب إغلاق الفراغ حذف أو إضافة نوكلئوتيدات عشوائية بواسطة إنزيمات خاصة مثل Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT) و Exonucleases (الشكل E, F).
8. تتشكل قطعة مورثية تحمل التسلسل الإشاري الجديد الناتج عن كل من عملية إعادة الترتيب وعملية الوصل بواسطة أنزيم DNA Ligase ليتم انتساخها وترجمتها لاحقاً إلى بروتين جديد يُمثل المنطقة المتغيرة من المستقبل.

إن عوز بروتينات RAG سوف يؤدي إلى خلل في عملية تصنيع مستقبلات الخلايا التائية.



شكل يوضح  
خطوات عملية  
إعادة الترتيب

<sup>6</sup> لم تطالب الدكتوراة بالقاعدة، والشرح

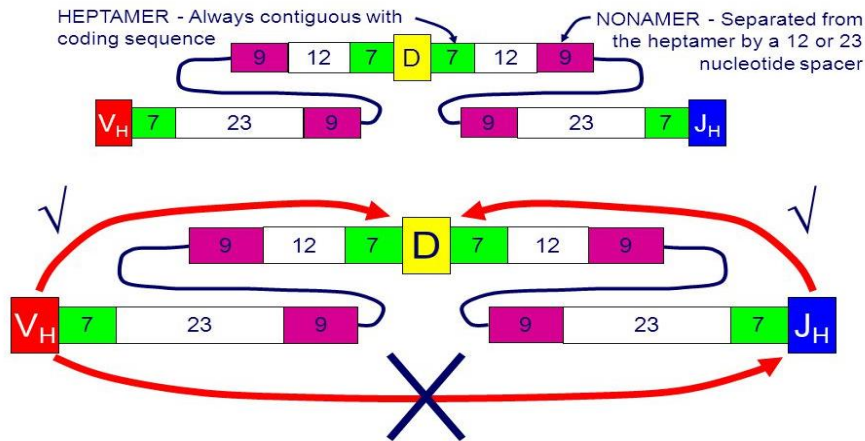
سنورده للفهم فقط.

## قاعدة 12-23<sup>7</sup>

- ✓ كما ذكرنا، لوحظ عند سلسلة الدنا وجود تسلسلات واضحة وثابتة من النكليوتيدات في بداية ونهاية جينات التأشيب J, D, V وهي الـ RSS.
- ✓ يتألف RSS من:
  - سباعي قسيم Heptamer ثابت ملاصق للجين.
  - تسلسل فاصل متغير يتألف إما من 12 نكليوتيد أو 23 نكليوتيد.
  - تساعي قسيم Nonamer ثابت بعيد عن الجين.
- ✓ تنص قاعدة 12-23 على أنه من غير الممكن ارتباط المتشابهان (7-23-9) و(9-23-7)، أي لا يمكن حدوث ارتباط مباشر ما بين مورثة تملك RSS ذو تسلسل فاصل 23 نكليوتيد مع مورثة تملك RSS ذو تسلسل فاصل 23 نكليوتيد أيضاً (وكذلك الأمر بالنسبة لارتباط 9-12-7 مع 9-12-7).
- ✓ هذا يفسر حاجة السلسلة بيتا للقطعة D، حيث إن كل من القطعتين V و J في السلسلة بيتا تملكان تسلسل فاصل ذو الـ 23 نكليوتيد، فتأتي القطعة D التي تملك تسلسل فاصل ذو 12 نكليوتيد قبلها وآخر بعدها لتتوسط الارتباط بين V و J.

### لماذا 12 و 23 نكليوتيد حصراً وليس أي عدد آخر من النكليوتيدات؟

- نعلم أن اللفة الواحدة في حلزون الـ DNA يتألف من 12 نكليوتيد، ولفتان معاً تتألفان من 23 نكليوتيد.
- الأمر الذي يسمح بارتباط الجينات المتواجدة على نفس الجانب من الحلزون بمعقد RAG1/RAG2.



<sup>7</sup> قامت الدكتورة بحذف هذه الفقرة.



## أهمية القاعدة 12-23:

- ضمان سير عملية التأشير بالشكل المناسب، وإحداث الشطر والالتحام في الأماكن المخصصة لذلك دون حدوث أي طفرات غير مرغوبة.
- كما تضمن هذه القاعدة ترتيب القطع المورثية بالترتيب الصحيح للحصول على التسلسل الببتيدي المطلوب.

في السلسلة بيتا من TCR، لماذا لا يرتبط V مع J أولاً وبعدها يلتحمان مع D؟ (هام)<sup>8</sup>

- الجواب: بسبب قاعدة 12-23 التي تحرص على تشكيل السلسلة بالترتيب المناسب: V وبعدها D وبعدها J (لتضاف بعدها القطعة C) وتحدث الترجمة ونحصل على سلسلة بيتا سوية وطبيعية وقادرة على القيام بوظائفها.

## آليات التنوع على مستوى TCR

- تمتلك الخلايا التائية آليات معينة لإضفاء صفة التنوع على مستقبلاتها تشبه الآليات الموجودة لدى الخلايا البائية، وسنتحدث عن كل آلية بشيء من التفصيل:

1. وجود عدة قطع مورثية في الخط الإنتاشي Multiple Germline Segments:

- يكون هناك عدة أنماط من المورثات، أي تملك كل خلية أكثر من خيار للقطعة V، وأكثر من خيار للقطعة J (وأكثر من خيار للقطعة D في سلسلتي  $\beta$  و  $\delta$ ) وتستطيع اختيار أي منها ليتم نسخها.

2. إعادة ترتيب القطع المورثية:

- كما رأينا سابقاً، نستطيع في كل خلية اختيار تشكيلة مختلفة من القطع V, D, J, C.
- فمثلاً السلسلة ألفا المكوّنة من القطع  $V_{\alpha 1} J_{\alpha 1} C_{\alpha}$  تختلف عن  $V_{\alpha 2} J_{\alpha 1} C_{\alpha}$ .

3. وجود تنوع في ربط السلاسل من النمط ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) أو من النمط ( $\delta$ ,  $\gamma$ ):

- إنّ الحاجة لقرن وربط السلاسل مع بعضها يزيد من التنوع على مستوى المستقبلات.
- فإنّ أي سلسلة بيتا ترتبط مع أي سلسلة ألفا وأي سلسلة غاما ترتبط مع أي سلسلة دلتا.

<sup>8</sup> هذا السؤال هام امتحانياً ولا يندرج مع الحذف.

4. التنوع من حيث الارتباط (التنوع الوصلي) Junctional Diversity<sup>9</sup>:

- يتم أثناء تشكل المستقبلات إحداث طفرات طبيعية بإضافة أو حذف نكليوتيدات بطريقة عشوائية كما رأينا بإنزيم TdT، مما يسمح بالحفاظ على سلسلة DNA مغلقة وبحالتها الفعالة لترجم لاحقاً معطيةً منتج بروتيني جديد.

## الفرق بين آليات التنوع عند BCR و TCR

على الرغم من امتلاك الخلايا التائية آليات التنوع ذاتها الموجودة عند الخلايا البائية، إلا أن BCR تفوق TCR تنوعاً وذلك يعود للأسباب التالية:

1. الطفرات الجسمية<sup>10</sup> Somatic Hypermutations:

- ✓ تحدث الطفرات الجسمية فقط على المواقع المتغيرة في مستقبلات الخلايا البائية.
- ✓ بينما لا تخضع TCR لطفرات جسمية، فحدوث ذلك يعتبر مشكلةً لأنه إذا طرأ تغيير في بنية TCR، قد طرأ طفرة على الأحماض الأمينية المسؤولة عن الارتباط بمستقبلات MHC فيفقد قدرته على التعرف على المستضدات الذاتية وبالتالي قد تحدث أمراض مناعية.

يتواصل TCR كمستقبل مع كامل السطح القمي لمعقد مستضد-MHC، فحدوث خلل وظيفي على مستوى TCR قد يذهب لعدم تمييز معقدات MHC.

## 2. الانقلاب الصفي Class Switching:

- ✓ لا تخضع TCR للانقلاب الصفي إنما يقتصر ذلك على BCR.

## 3. الإفراز Secretion:

- ✓ لا تتواجد TCR إلا على سطح الخلايا وبالتالي تعد غير مفرزة.



فيديو مفيد جداً من Osmosis يشرح عملية إعادة ترتيب الجينات التي تحدث في الخلايا التائية والبائية

<sup>9</sup> التنوع الوصلي Junctional Diversity موجود أيضاً في BCR لكنه أوضح في ال TCR.

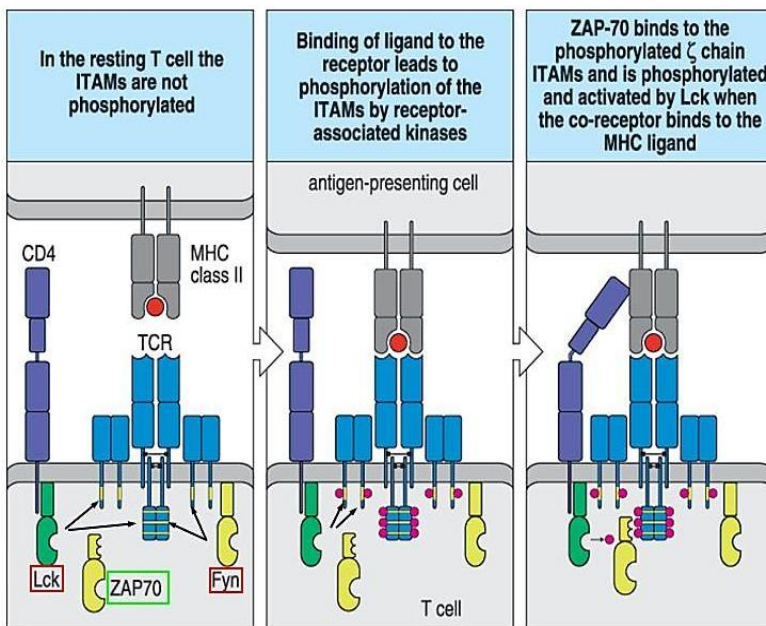
<sup>10</sup> سوف نتوسع في شرح الطفرات الجسمية في محاضرات لاحقة.

## ما هو الفرق بين الطفرات الجسمية لدى BCR والتنوع الوصلي لدى TCR؟

- تحدث طفرات طبيعية في جينات TCR أثناء تشكل المستقبلات (عبر إدخال نكليوتيدات جديدة) في الخلايا التائية التي تمر بمراحل النضوج.
- بينما يكون الضد في الخلية البائية متشكلاً ومتوضعاً على سطح الخلية البائية الساذجة الناضجة وبعد التقائه مع المستضد تحدث الطفرات الجسمية على المستقبلات البائية في المركز الإنتاشي وذلك لتزيد من الجذب بين الضد والمستضد المقابل له.

## نقل الإشارة عبر مستقبلات الخلايا التائية

- تبدأ عملية نقل الإشارة عبر الخلية التائية بتعرف مستقبلات الخلية التائية TCR على معقدات MHC-Peptide الموجودة على سطح الخلية المقدمة للمستضد APC، ومن ثم تجمع مستقبلات الخلية التائية TCR.
- تعتمد مستقبلات الخلايا التائية في التنفيع على ITAMs<sup>11</sup>، تماماً كما مر معنا في BCRs.
- توجد جزيئات ITAMs في الجزء السيتوبلازمي من معقد TCR-CD3، وهي مهمة في عملية نقل الإشارة وتنفيع الخلية التائية نظراً لخضوعها للفسفرة بعد ارتباط TCR بالمستضد، وتساعد في ذلك جزيئات CD4 و CD8 و CD28<sup>12</sup>.
- إن أي طفرة تطراً على هذه الجزيئة أو على هذه السلاسل تؤدي إلى إيقاف تنفيع الخلايا التائية.
- إذاً تقوم ITAMs بعملية إكمال نقل الإشارة والتنفيع في كل من الخلايا التائية والبائية، حيث توجد في سلاسل CD3 بالنسبة للخلايا التائية، و سلسلتي  $I\alpha$  و  $I\beta$  بالنسبة للخلايا البائية.



يوضح الشكل  
نقل الإشارة  
في مستقبلات  
الخلية التائية  
بمساعدة  
ITAMs

Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif 11

12 ستوسع بها في محاضرات قادمة.

وختاماً، نتناول لمحة سريعة عن عمل TCR، والذي سنتوسع به في محاضرة قادمة:

## تعرف TCR على المستضد المتوضع على MHC<sup>13</sup>

❖ كما نعلم هناك نوعان مختلفان من الخلايا التائية:

✎ الخلايا التائية المساعدة T-Helper Cells: واسمها النوعي CD4.

✎ الخلايا التائية القاتلة السمية Cytotoxic T Cells: واسمها النوعي CD8.

❖ إن الارتباط بين TCR ومعقد MHC/Peptide لا يكفي وحده لتفعيل الخلايا التائية، بل يحتاج

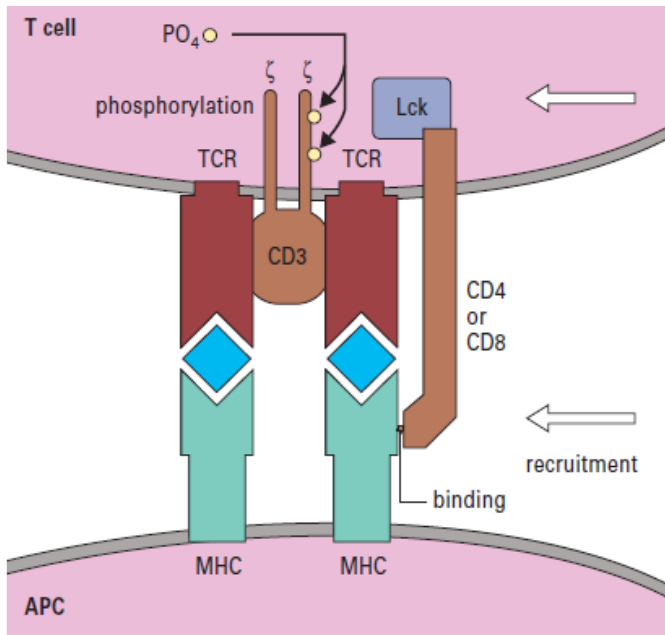
لأن يرتبط CD8 أيضاً مع MHC I من **أجل تفعيل إنزيم LCK** الذي يقوم بـ **فسفرة ونقل**

**الإشارة إلى داخل الخلية**، ولاسيما أنه **يفسفر السلسلة زيتا** (من سلاسل CD3).

❖ يحدث الأمر ذاته بالنسبة للخلية التائية المساعدة، حيث يجب أن يرتبط جزيء CD4 بـ MHC

Class II من أجل تفعيل الإنزيم LCK المرتبط بالجزء داخل الخلية من CD4 وفسفرة سلسلة

زيتا من CD3، مما يؤدي إلى **تعزيز ارتباط الخلية التائية بالببتيد النوعي لها وتفعيلها**.



- نلاحظ جزيء MHC Class I يحمل الببتيد المستضدي على سطح الخلية المقدمة للمستضد
- وجزيء CD3 و TCR على سطح الخلية التائية القاتلة السمية، إضافةً لجزيء CD8 الذي يتكون من سلسلتين  $\alpha$  و  $\beta$ ، ويرتبط به إنزيم LCK (تيروزين كيناز) في القسم داخل الخلية منه

لجزيئي CD4 و CD8 دوران هامان هما:

- واصمان Markers لنوعي الخلايا التائية (Helper/ Cytotoxic).
- دور وظيفي مهم في تفعيل الخلية التائية.

وهكذا نكون قد وصلنا إلى ختام محاضرتنا..

نراكم في محاضراتٍ قادمة \* \_ \*

<sup>13</sup> أرشيف