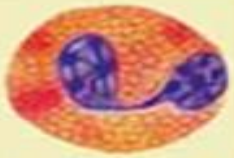
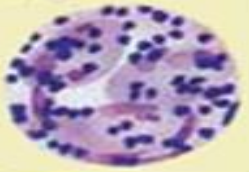
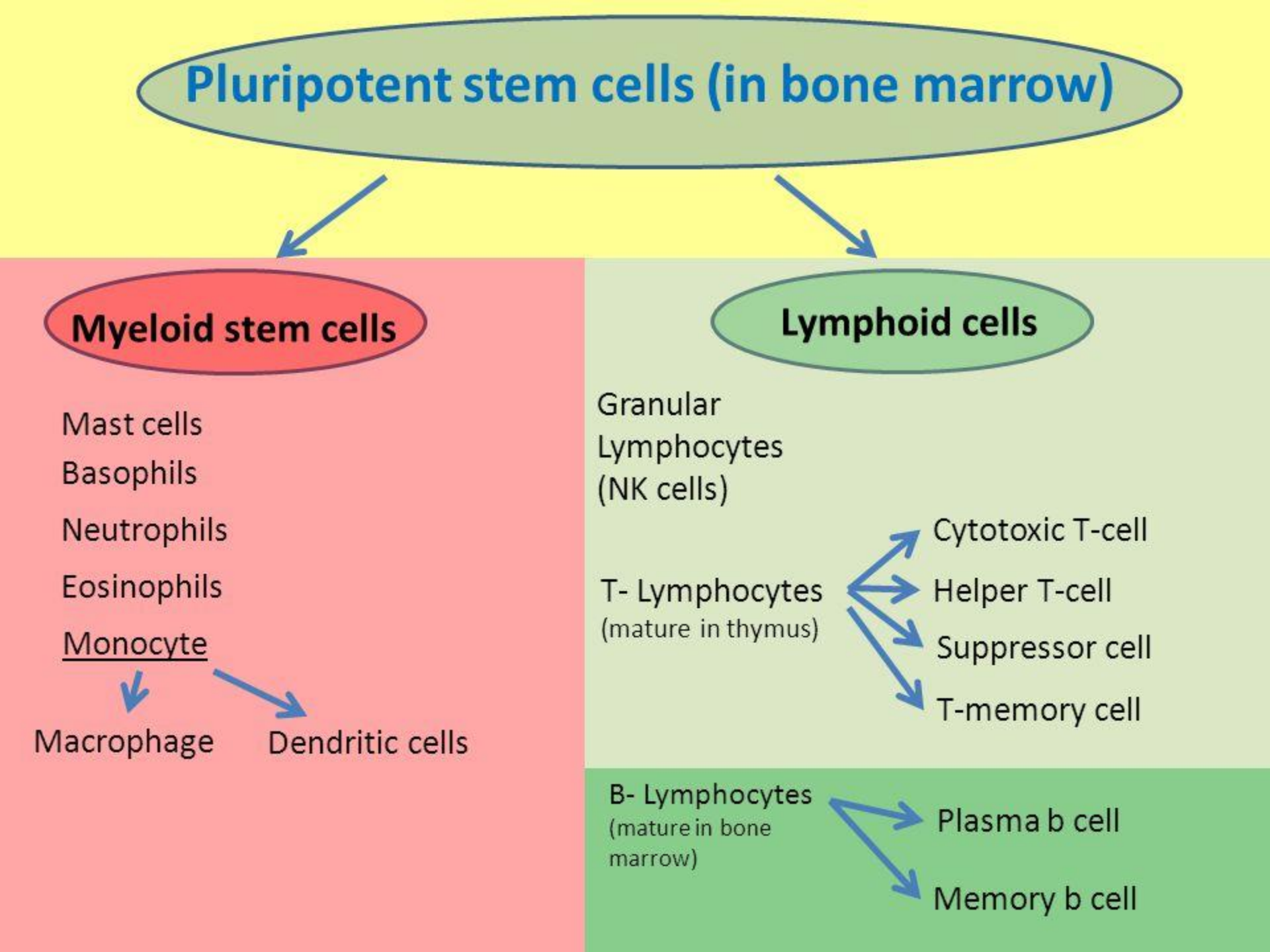
	A Blood cell type	B Lifespan in blood	C Function
1	Neutrophil	7 hours	Immune defenses
2	Eosinophil 	8 to 12 days	Defense against parasites
3	Basophil 	a few hours to a few days	Inflammatory response
4	Monocyte	3 days	Immune surveillance
5	B-lymphocyte	memory cells may live for years	Antibody production
6	T-lymphocyte	memory cells may live for years	Cellular immune response


Pluripotent stem cells (in bone marrow)
Myeloid stem cells
Mast cells
Basophils
Neutrophils
Eosinophils
Monocyte
Macrophage
Dendritic cells
Lymphoid cells
Granular Lymphocytes (NK cells)
T- Lymphocytes (mature in thymus)
Cytotoxic T-cell
Helper T-cell
Suppressor cell
T-memory cell
B- Lymphocytes (mature in bone marrow)
Plasma b cell
Memory b cell

The immune system

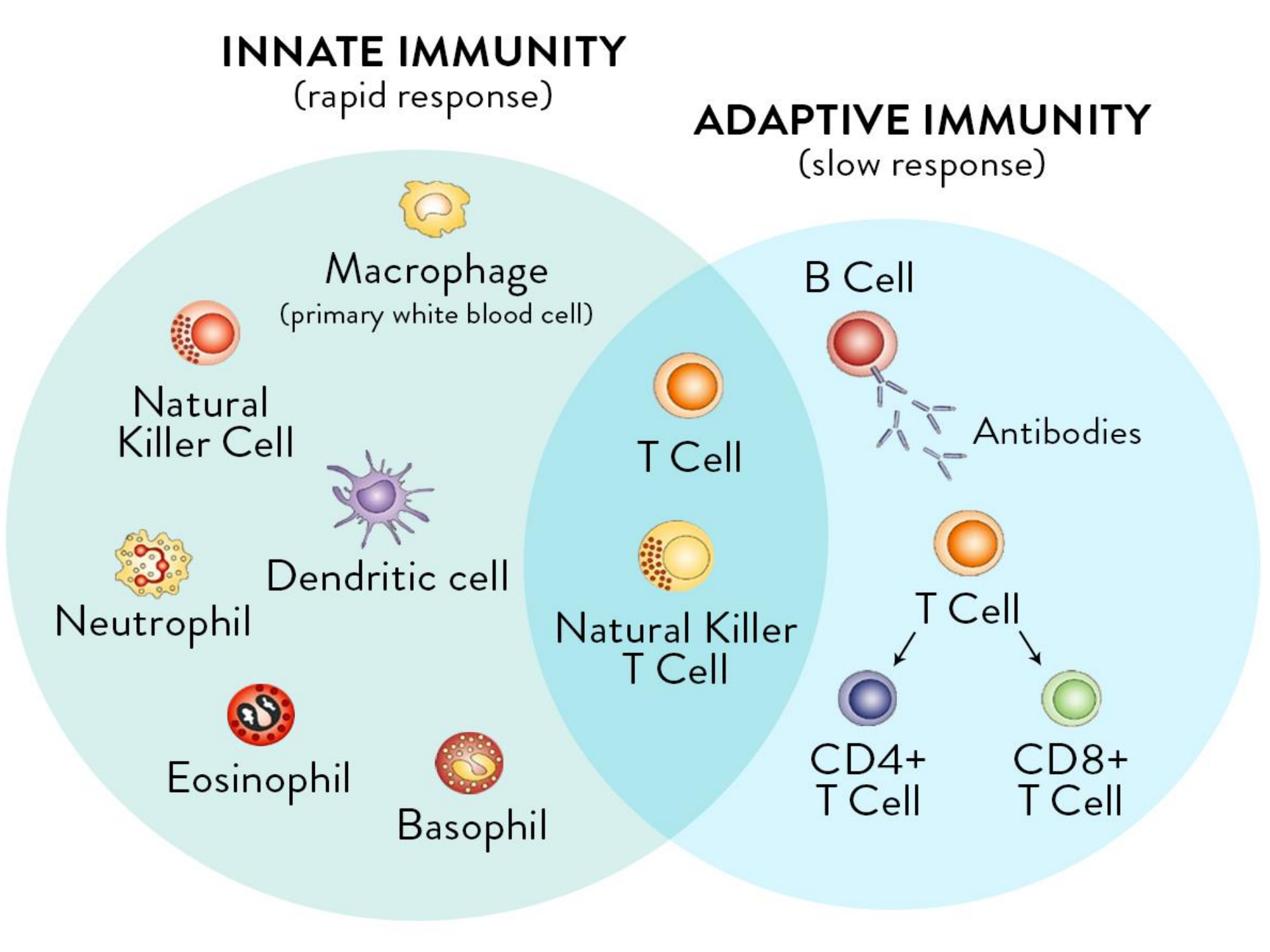
Immune system

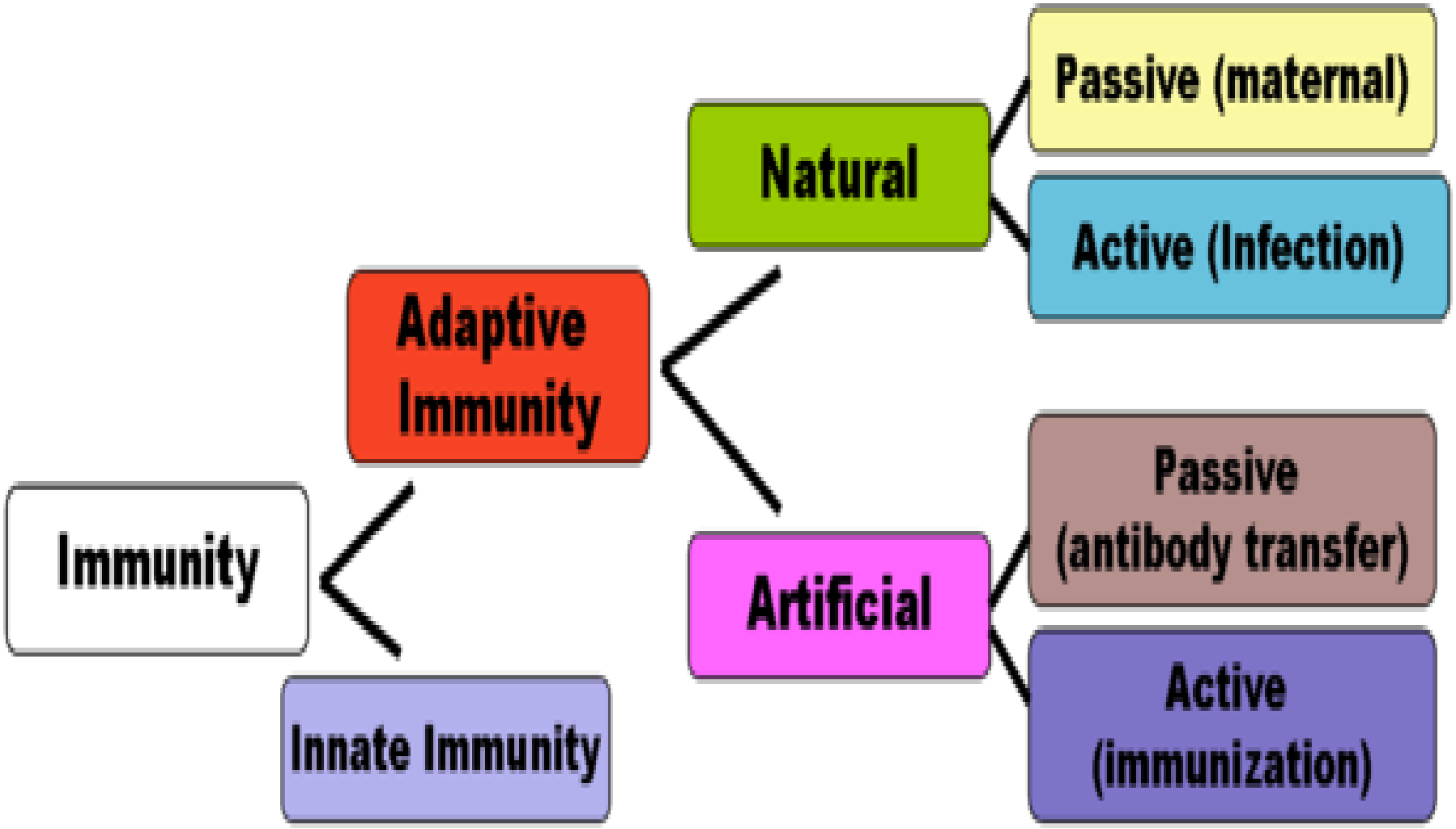
Innate (non-specific) immunity

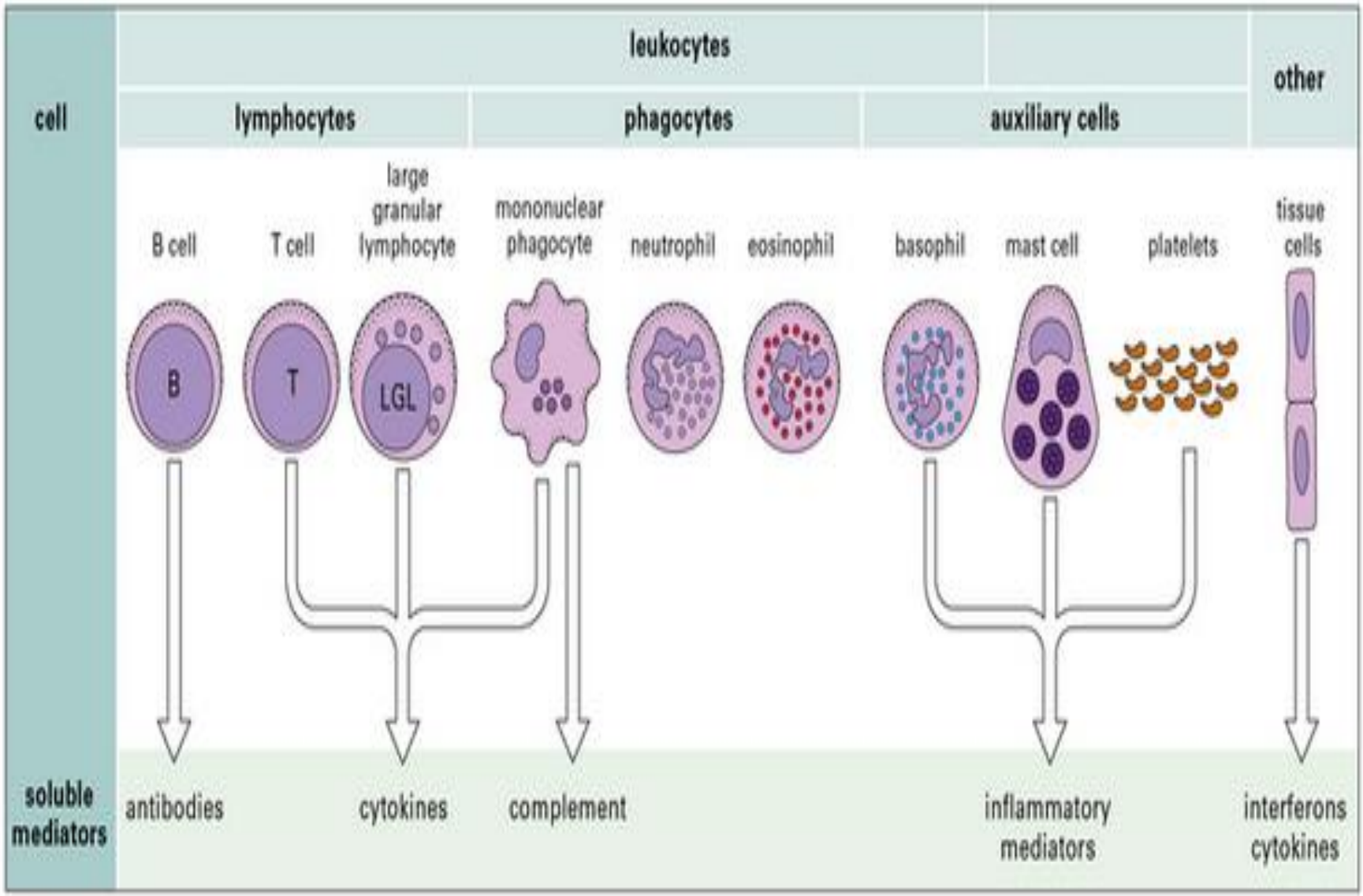
- Anatomic barriers (Skin, mucous membranes)
- Physiological barriers (temperature, pH)
- Phagocytic Barriers (cells that eat invaders)
- Inflammatory barriers (redness, swelling, heat and pain)

Adaptive (specific) immunity

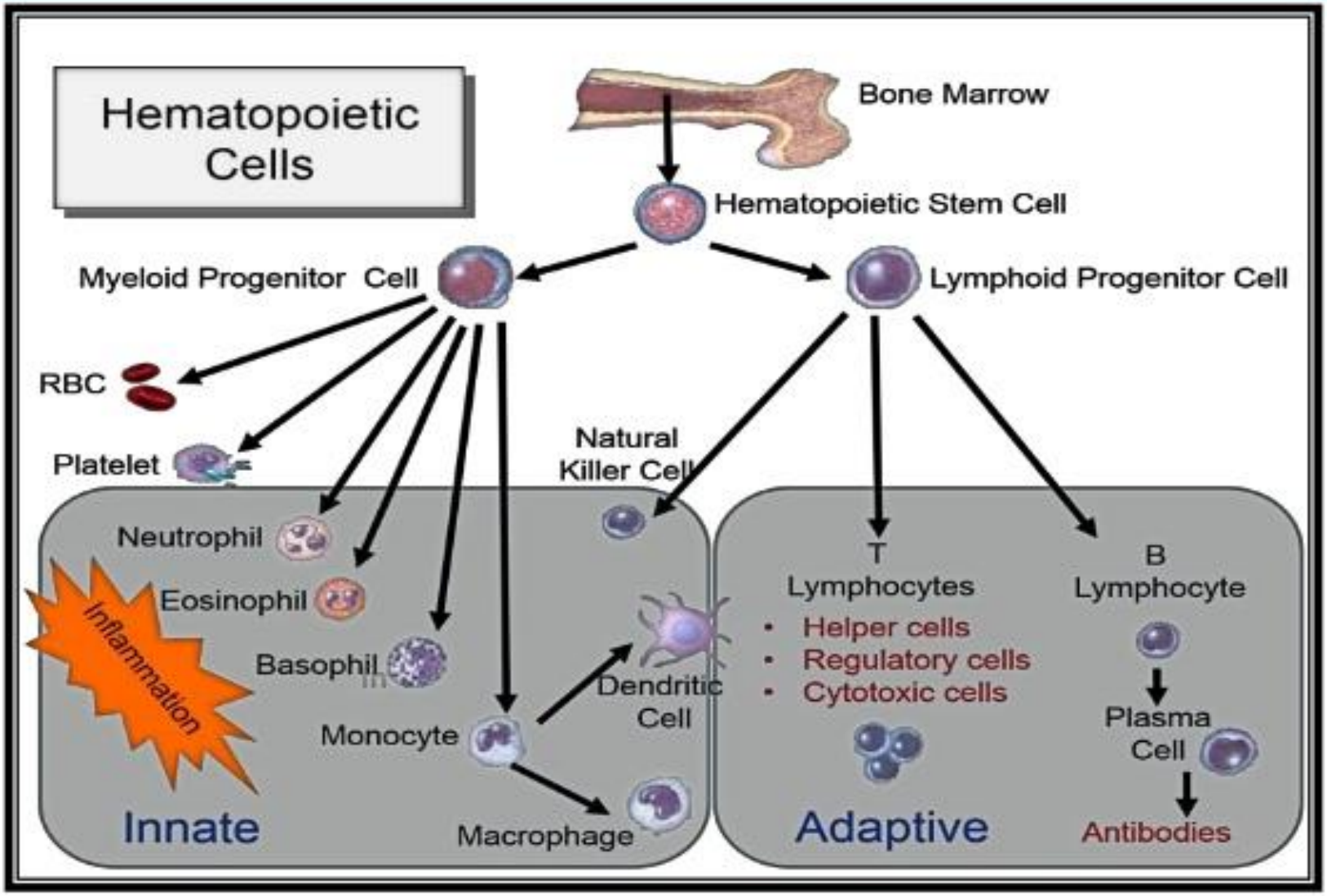
- Antigen specificity
- Diversity
- Immunological memory
- Self/nonself recognition


INNATE IMMUNITY
(rapid response)
ADAPTIVE IMMUNITY
(slow response)
Macrophage
(primary white blood cell)
Natural
Killer Cell
Dendritic cell
Neutrophil
Eosinophil
Basophil
T Cell
Natural Killer
T Cell
B Cell
Antibodies
T Cell
CD4+
T Cell
CD8+
T Cell


Immunity
Innate Immunity
Adaptive Immunity
Natural
Passive (maternal)
Active (Infection)
Artificial
Passive (antibody transfer)
Active (immunization)

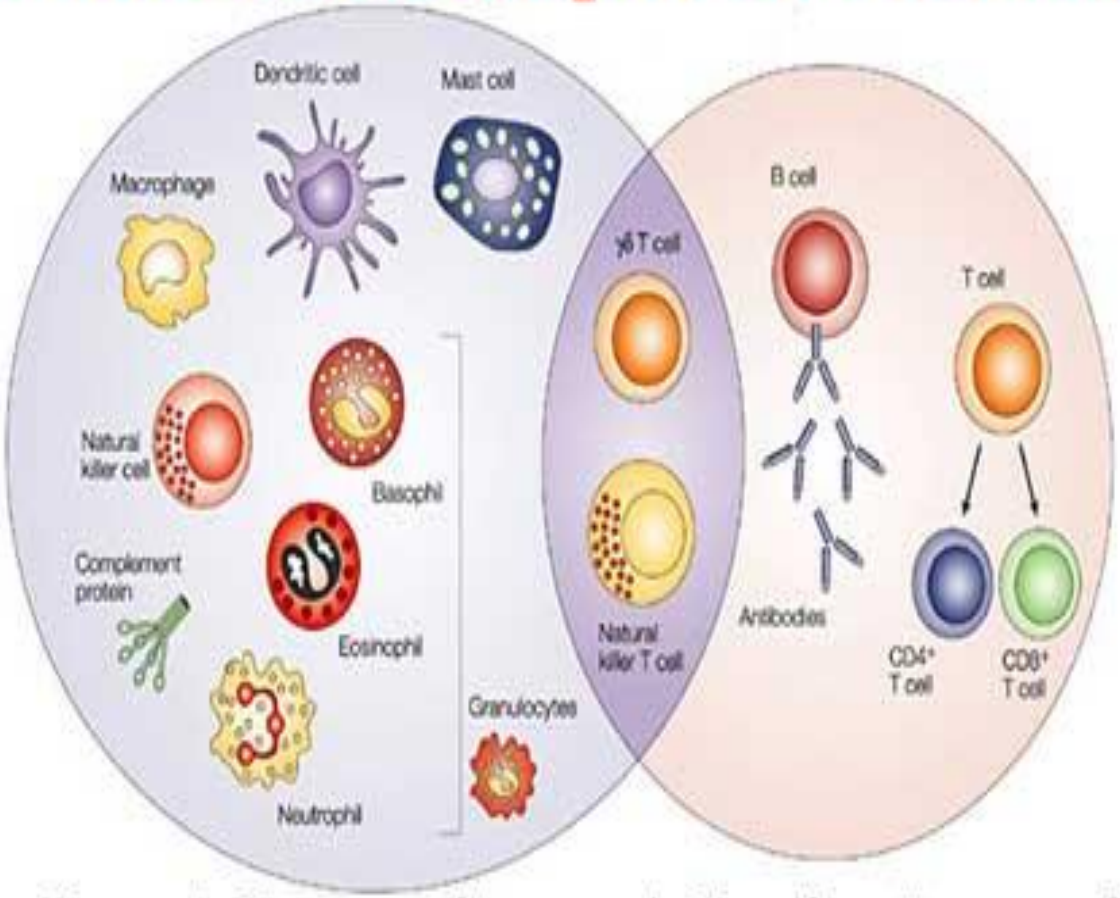

cell
leukocytes
other
lymphocytes
phagocytes
auxiliary cells
B cell
T cell
large granular lymphocyte
mononuclear phagocyte
neutrophil
eosinophil
basophil
mast cell
platelets
tissue cells
B
T
LGL
soluble mediators
antibodies
cytokines
complement
inflammatory mediators
interferons cytokines

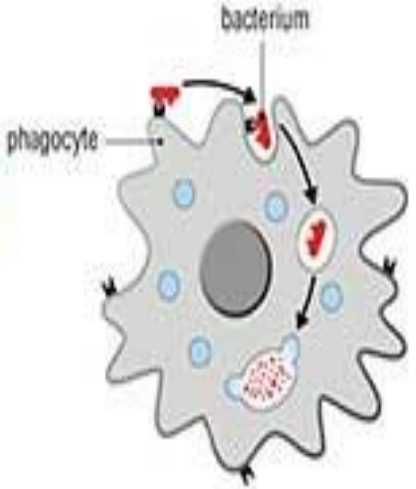
CELLS OF IMMUNE SYSTEM



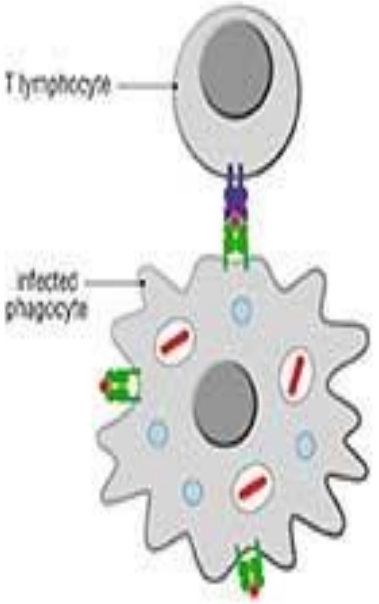
Difference between

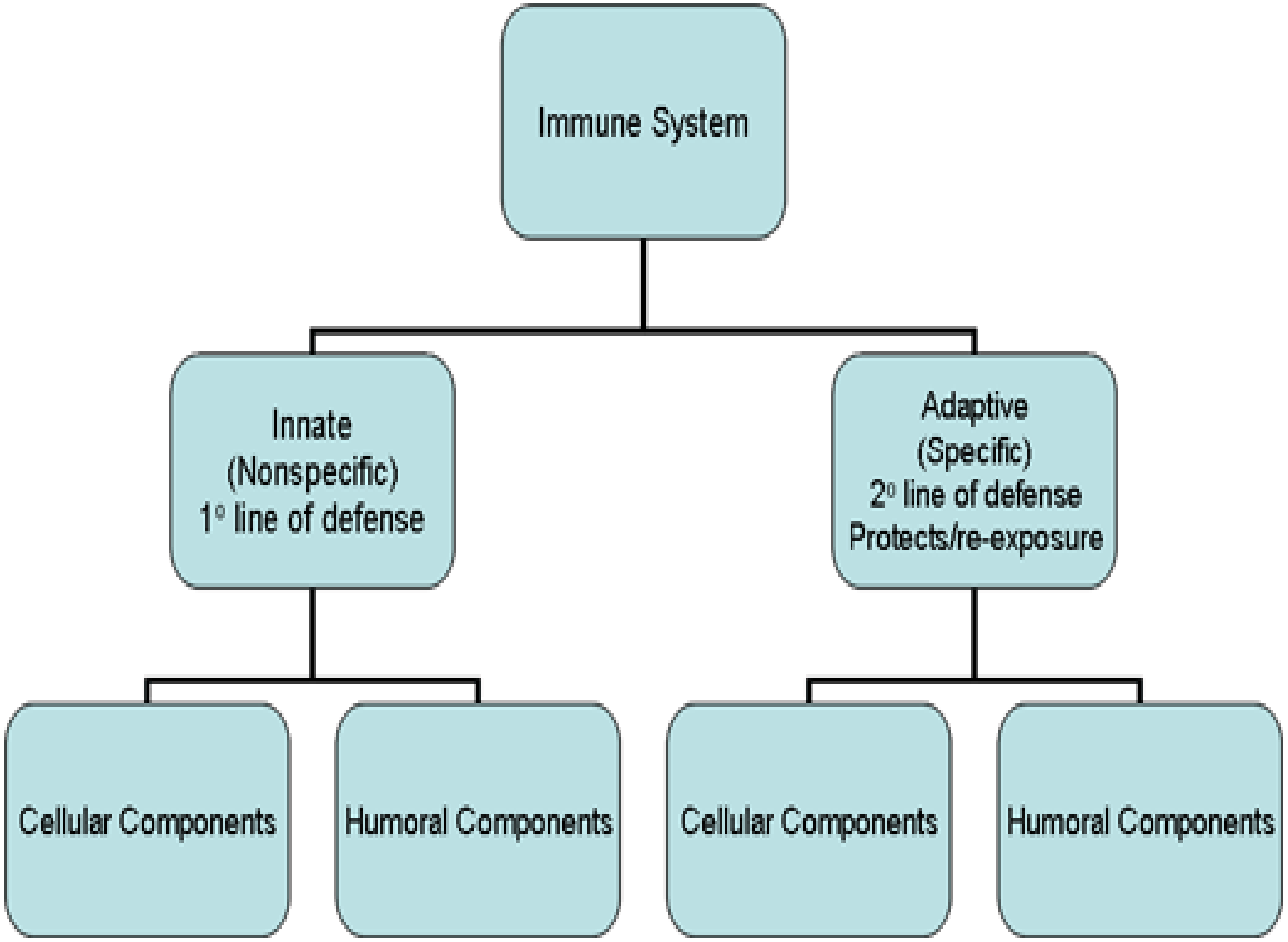
Innate and Adaptive Immunity

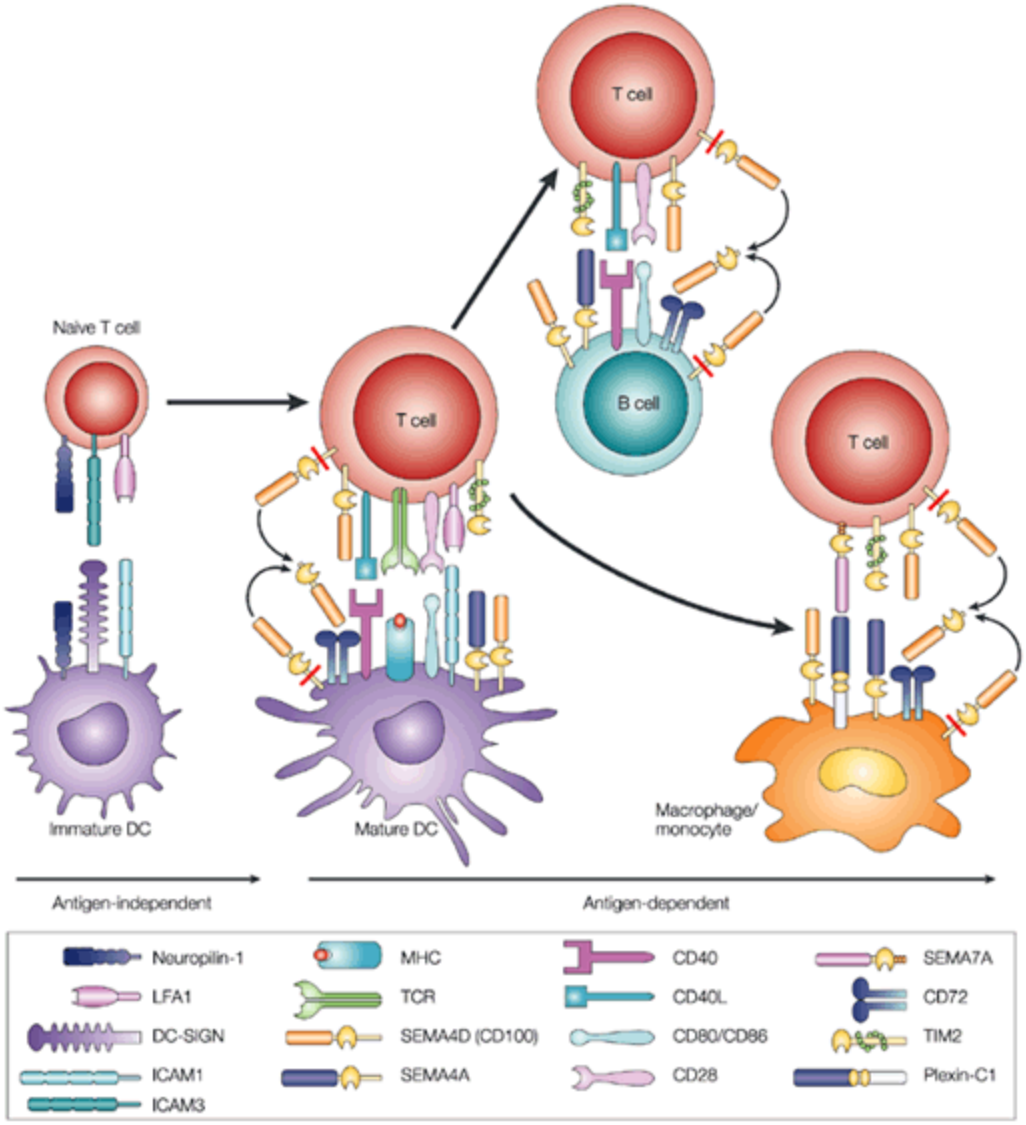




VS




Immune System
Innate
(Nonspecific)
1° line of defense
Adaptive
(Specific)
2° line of defense
Protects/re-exposure
Cellular Components
Humoral Components
Cellular Components
Humoral Components


Naive T cell
T cell
B cell
T cell
T cell
Immature DC
Mature DC
Macrophage/
monocyte
Antigen-independent
Antigen-dependent
Neuropilin-1
LFA1
DC-SIGN
ICAM1
ICAM3
MHC
TCR
SEMA4D (CD100)
SEMA4A
CD40
CD40L
CD80/CD86
CD28
SEMA7A
CD72
TIM2
Plexin-C1

المحاضرة الثانية

مفهوم المستضدات

مقدمة

- **المفهوم المناعي للذات :**

- **التعرف: Recognition على الاختلاف بين الذات وغير الذات**

التعرف على الذات :

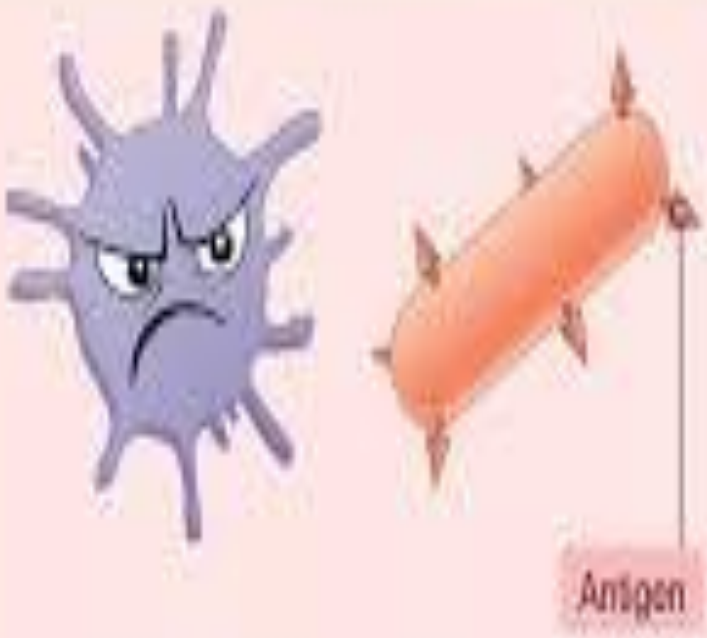
- يعتمد على ان المكونات البنيوية للثوي تكون غائبة **بشكل طبيعي** من العوامل الممرضة الغازية ،
- ويمكن ان تغيب من **الخلايا غير الطبيعية** في الثوي .

التعرف على غياب مكونات الذات :من خلال معقد التوافق النسيجي والخلايا القاتلة الطبيعية .

IDENTIFYING SELF

A **self marker** (MHC) labels the body's cells as a 'friend' and are tolerated by the immune system

IDENTIFYING NON-SELF



An **antigen** is a molecule that the immune system recognises as foreign (non-self) and treats as a 'foe'

- **التعرف على غير الذات :**

يتم من خلال مستقبلات خاصة عند الثوي:

- **مستقبلات خاصة بالمناعة المتاصلة :**
- PRRs Pattern Recognition Receptors

والتي تتعرف على **المكونات الخاصة بالعضويات الممرضة وغير الموجودة عند الثوي** وتسمى :

- PAMPs Pathogen-Associated Molecular Patternes

➢والمستقبلات الخاصة بالمناعة المتكيفة :

وهي مستقبلات الخلايا BوT والتي تسمى
Antigen Recognition Receptors
المنتجة عبر عملية اعادة الترتيب للقطع الوراثية والتي تتعرف بشكل نوعي على البنى التي تسمى **المستضدات** .

يبدا الجواب المناعي دائما من التفاعل بين مستقبل ورابط له بعملية التعرف (recognition)،الذي يؤدي الى مرحلة ثانية من الجواب المناعي هي المرحلة الفاعلة (effector phase) يحدث فيها تفعيل خلايا الجهاز المناعي .

ان البنى التي تتعرف عليها خلايا الجهاز المناعي المتكيفة

Bو T

بشكل نوعي هي موضوع المحاضرة وتدعى **بالمستضدات** .

مفهوم المستضدات Antigens
والأضداد Antibodies

- مقدمة وتعاريف:
- يقوم عمل الجهاز المناعي على أساس اختلاف مكونات الكائنات الدقيقة الوافدة الى الثوي عن مكونات الثوي وعلى قدرة الجهاز المناعي على تمييز هذا الاختلاف ، وذلك بظاهرة التعرف **(recognition).**
- تعرف المكونات العضوية التي يستطيع الجهاز المناعي النوعي أن يتعرف عليها بالمستضدات .
- ظاهرة التعرف لاتقتصر على المركبات الغريبة عن الثوي فقد يتعرف الجهاز المناعي في ظروف غير طبيعية على خلايا الثوي نفسه على أنها غريبة مؤديا الى اطلاق جواب مناعي موجه ضد الذات (المناعة الذاتية)

المستضدات

- ومن ذلك نصل الى تعريف

المستضد:(antigen)

هو كل بنية جزيئية يستطيع الجهاز المناعي ان يتعرف عليها بصورة نوعية . هذا التعرف ينجم عن الارتباط بشكل نوعي مع الاضداد أو مع خلية لمفاوية متحسسة.

(ولا يشترط بهذا التعرف أن يؤدي الى تفعيل مناعي).

DEFINITION AND TYPES OF ANTIGENS

Any chemical structure

Soluble or corpuscle

Simple or complex

Originated from the body or comes from outside

Genetically self or non-self

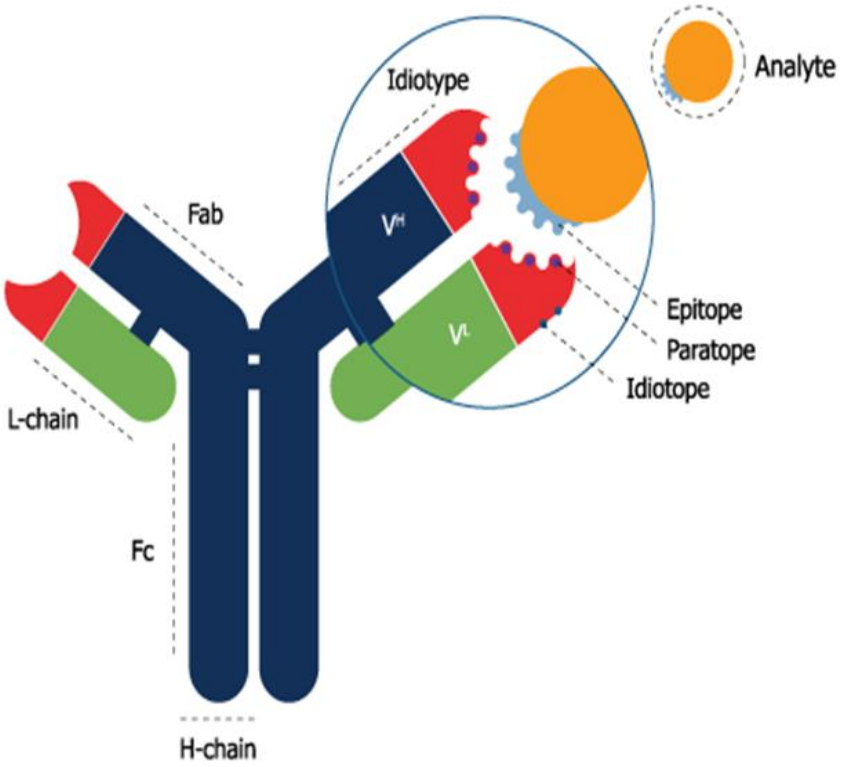
Natural or artificial…

…that binds specifically to an immunoglobulin or that can be presented on MHC complex molecules to TCR

المستضدات

عندما يحدث جواب مناعي ناجم عن التعرف على المستضد فانه يكون موجها بشكل محدد الى جزيئات دقيقة من المستضد تسمى **المحددات المستضدية:epitope**

وهي الجزء من المستضد الذي يتفاعل مع موقع الارتباط على مستقبلات المستضد البائية والتائية (BCR ,TCR).

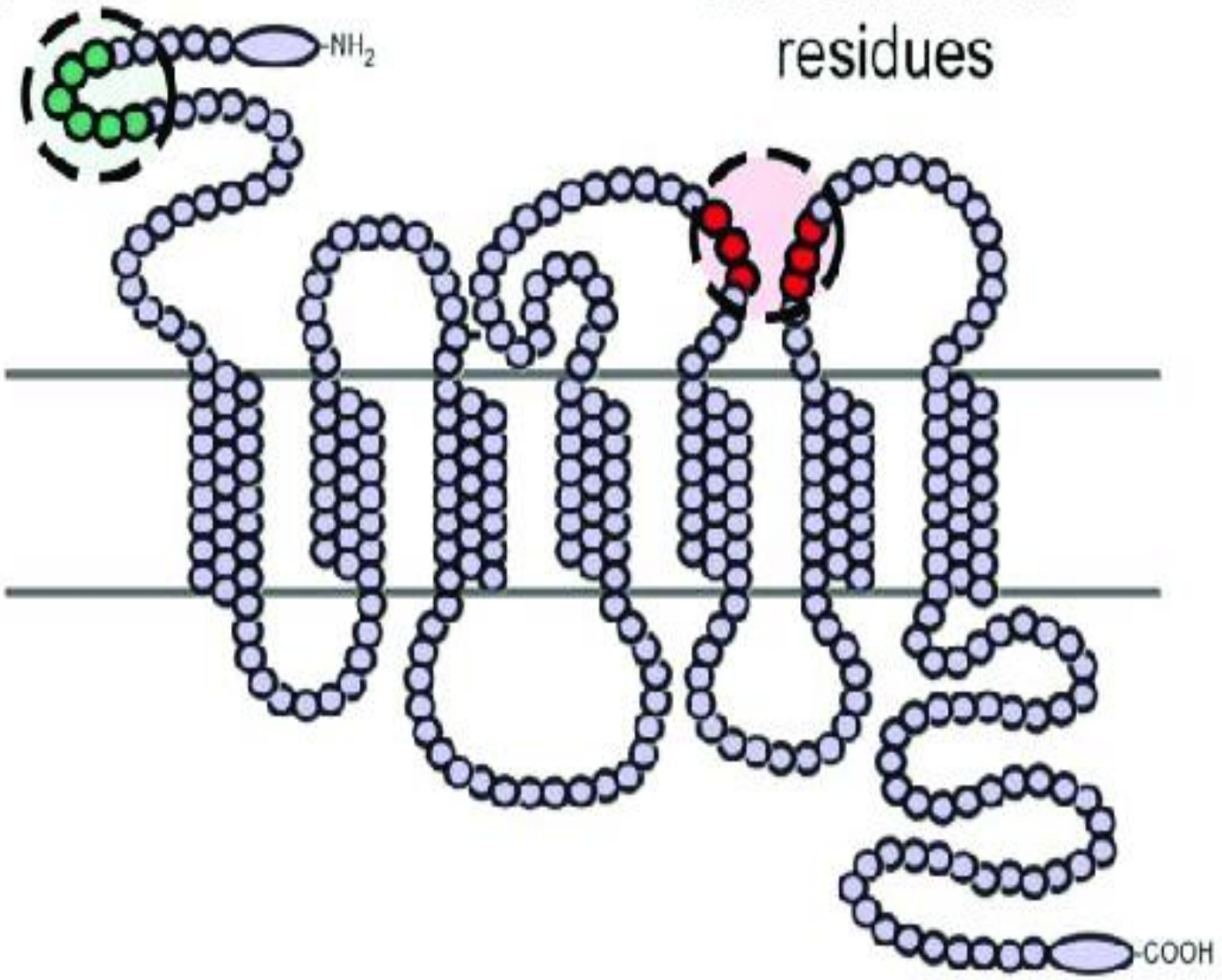


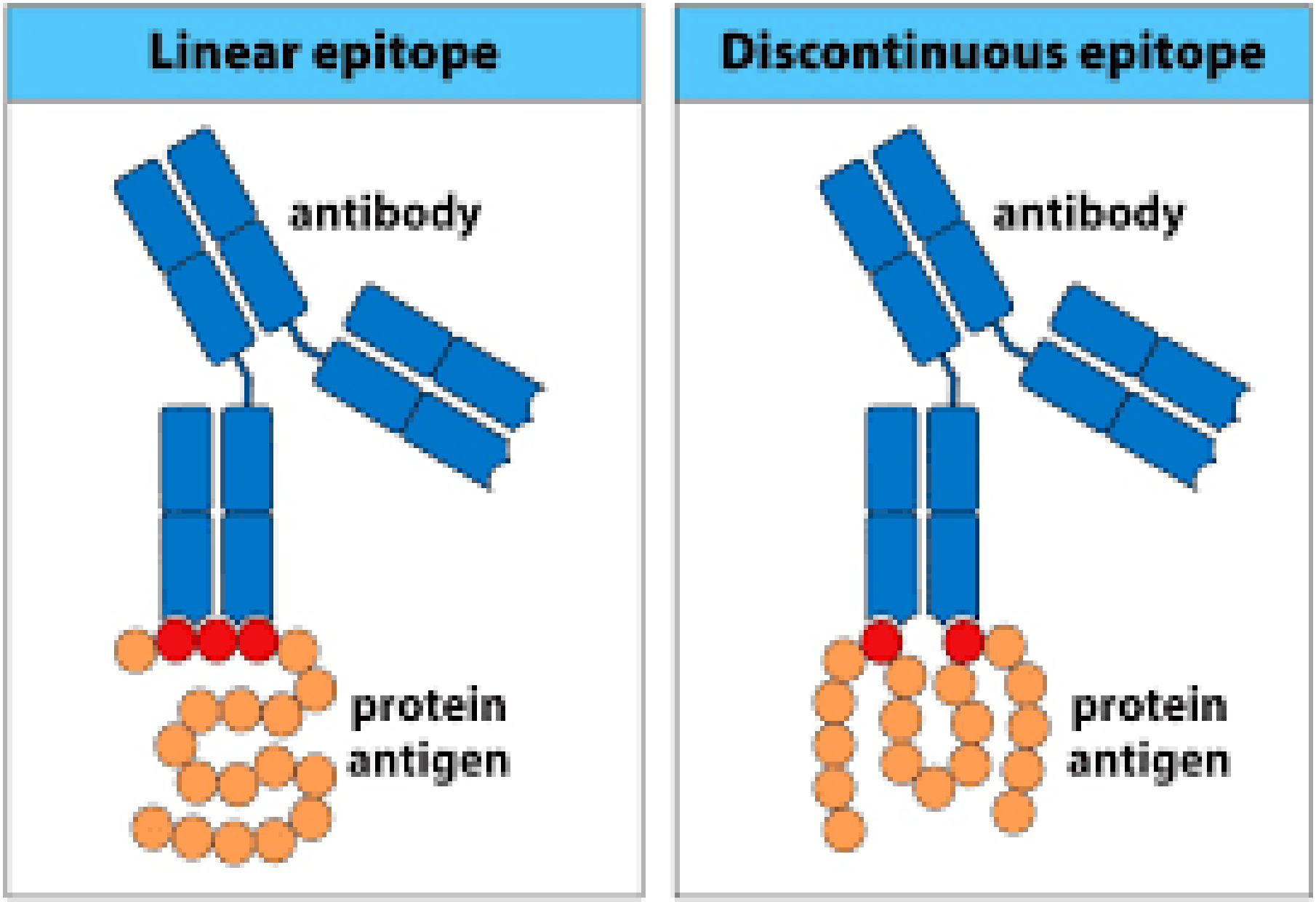
Linear Epitope

Continuous residues

Conformational Epitope

Discontinuous residues




Linear epitope
antibody
protein
antigen
Discontinuous epitope
antibody
protein
antigen

Types of Epitopes

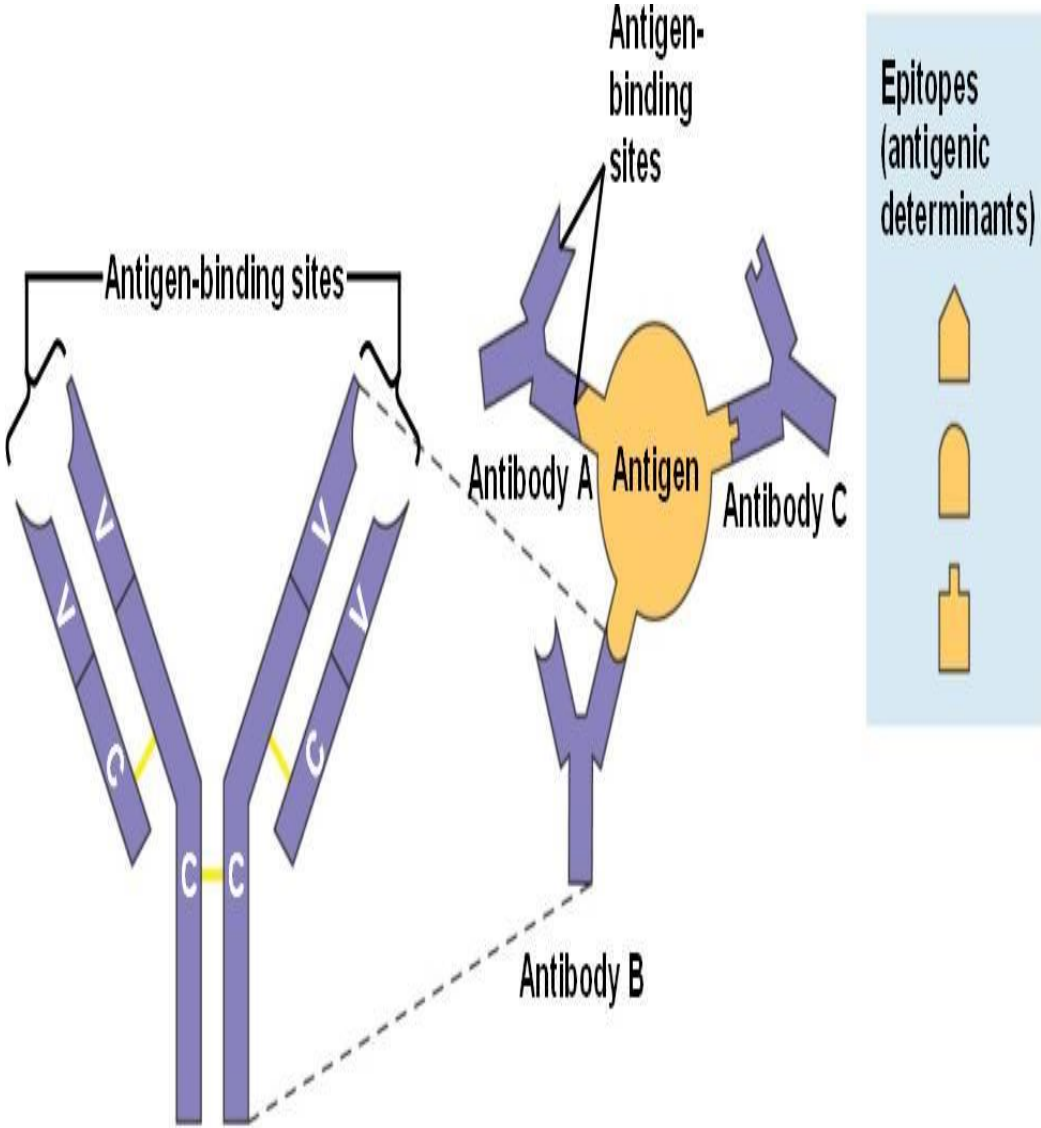
- **Conformational / Discontinuous epitopes:**
  - recognized by B cells
  - non-linear discrete amino acid sequences, come together due to folding.
- **Sequential / Continuous epitopes:**
- recognized by T cells & B cells
  - linear peptide fragments

المستضدات

تحوي الجزيئات الضخمة على العديد من المحددات المستضدية المختلفة او المتماثلة .

- **المحددة المسيطرة مناعيا immunodominant : epitope**

هي المحددة التي تستطيع احداث جواب خلطي او خلوي اكثر سرعة من المحددات الاخرى الواقعة في المستضد نفسه .



المستضدات

- **الخاصة المستضدية : antigenicity**

هي قدرة المحددة المستضدية على الارتباط بمستقبلة المستضد على موقع الارتباط .

- **الخاصة الممنعة : immunogenicity**

هي قدرة المحددة المستضدية على تحريض جواب مناعي نوعي .

الجسم الممنع :immunogen

هو مستضد يحدث جوايا مناعيا نوعيا .يتمثل بانتاج اضداد نوعية له اوتفعيل خلايا لمفاوية نوعية .

اذا كل immunogenهو antigenوليس العكس .

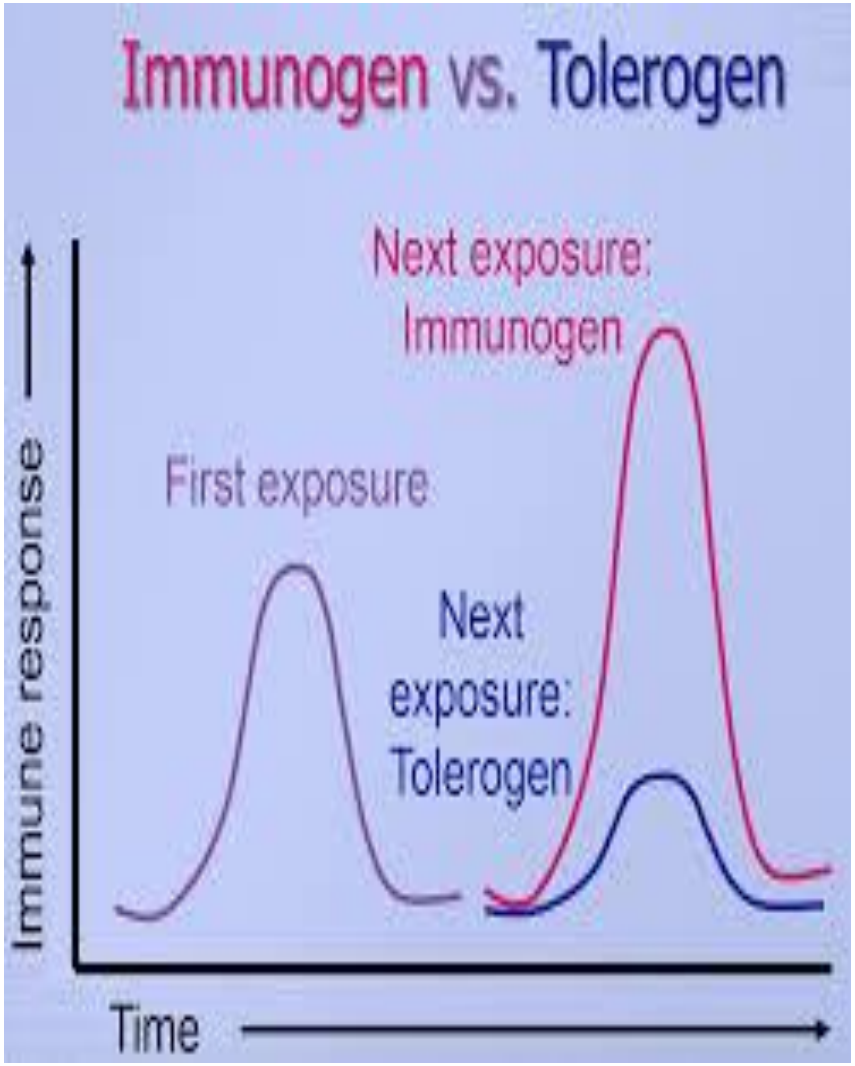
المستضدات

الجسم المؤدي الى التحمل المناعي tolerogen

هو مستضد يؤدي الى ظاهرة التحمل المناعي (اي غياب الجواب المناعي النوعي).

كما يحدث في المستضدات المقدمة فمويا .

.

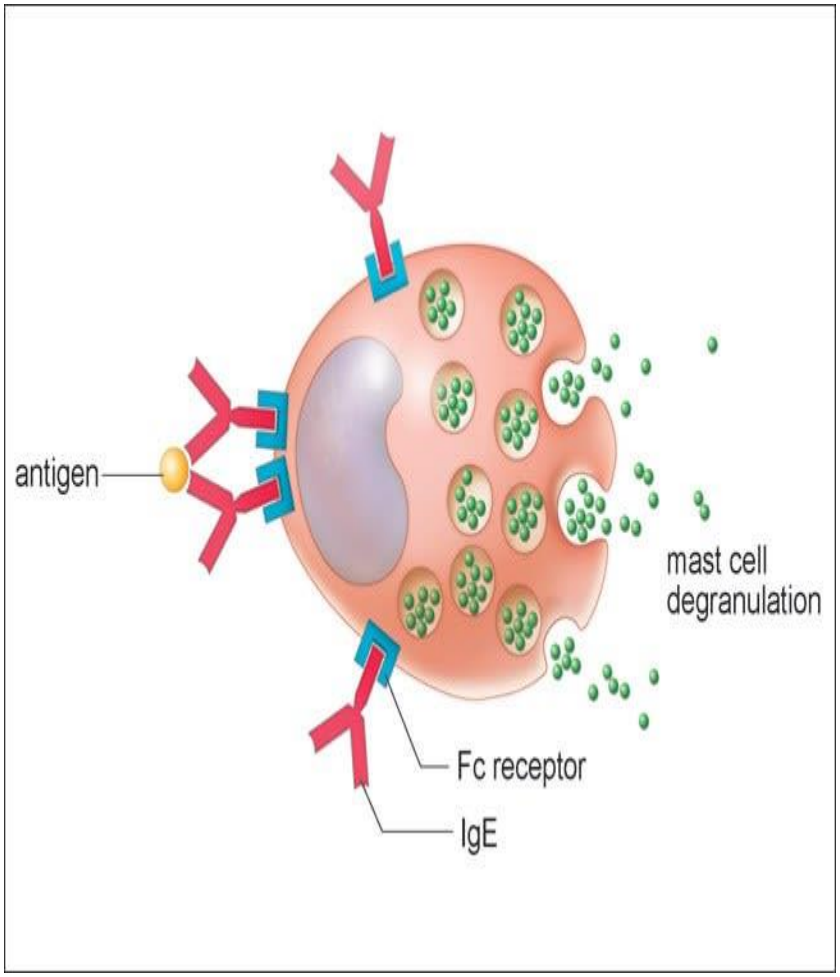


المستضدات

Allergenالجسم المؤرج

هوالجسم الذي يرتكس الثوي تجاهه برد فعل مبالغ به رغم انه غير ضار ،

بانتاج IgE



المستضدات

العوامل المؤثرة في الخاصية الممنعة :

- **الاستغراب foreignness**

كلما استطاع الجهاز المناعي تمييز المستضد على انه غريب عنه بدرجة اكبر كان الجواب المناعي اقوى.

- **الجرعة dose**

للمستضد جرعة مثيرة للجواب المناعي ، اذا زادت الى مستويات عالية بشكل متدرج أو نقصت كثيرا تحدث التحمل المناعي .(اي غياب الجواب المناعي).

المستضدات

- **Complexityتعقيد تركيب الجزيئة**

كلما ازداد التعقيد ازدادت اثارة الجواب المناعي .

- **الحجم size**

بزيادته تزداد اثارة الجواب المناعي

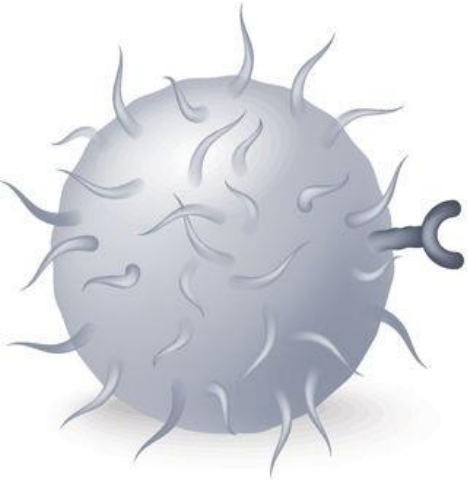
- **طريق الادخال الى الثوي**

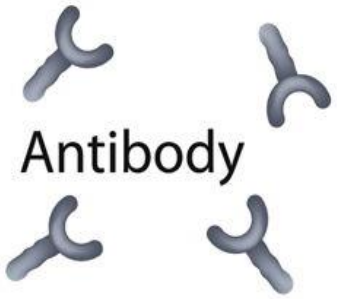
الطريق الوريدي اسرع اثارة للجواب المناعي من الفموي

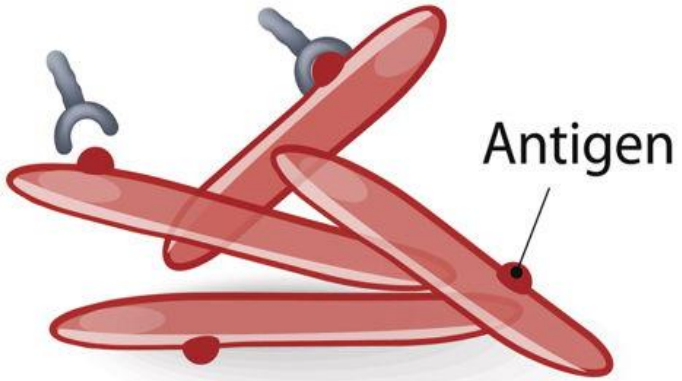
- **اختلاف مورثات الثوي: host genetics**

البعض يستجيب ضد مستضد معين واخرون لا يستطيعون ذلك

HUMORAL IMMUNITY

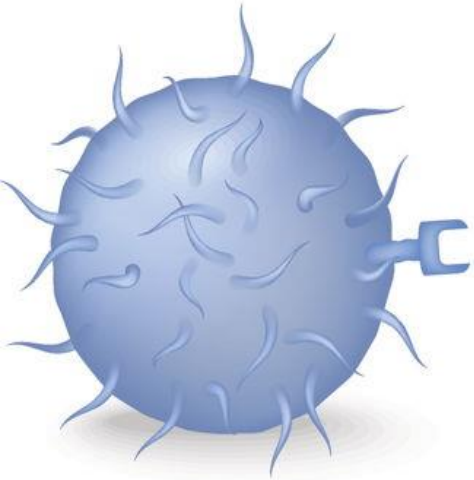


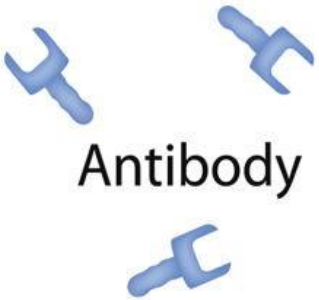


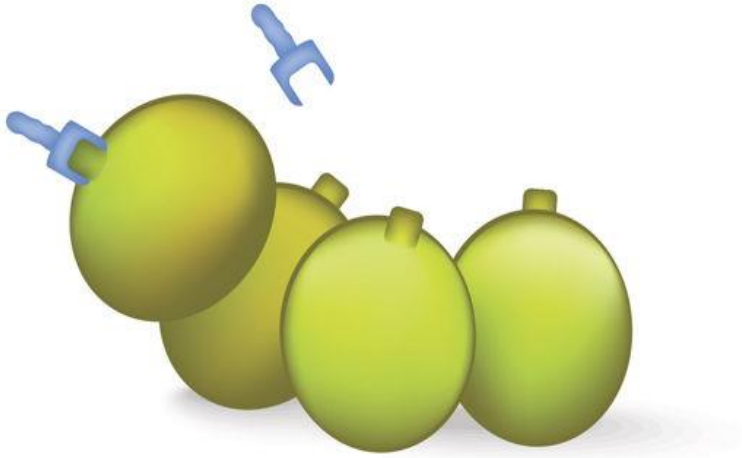


Lymphocyte

Bacteria







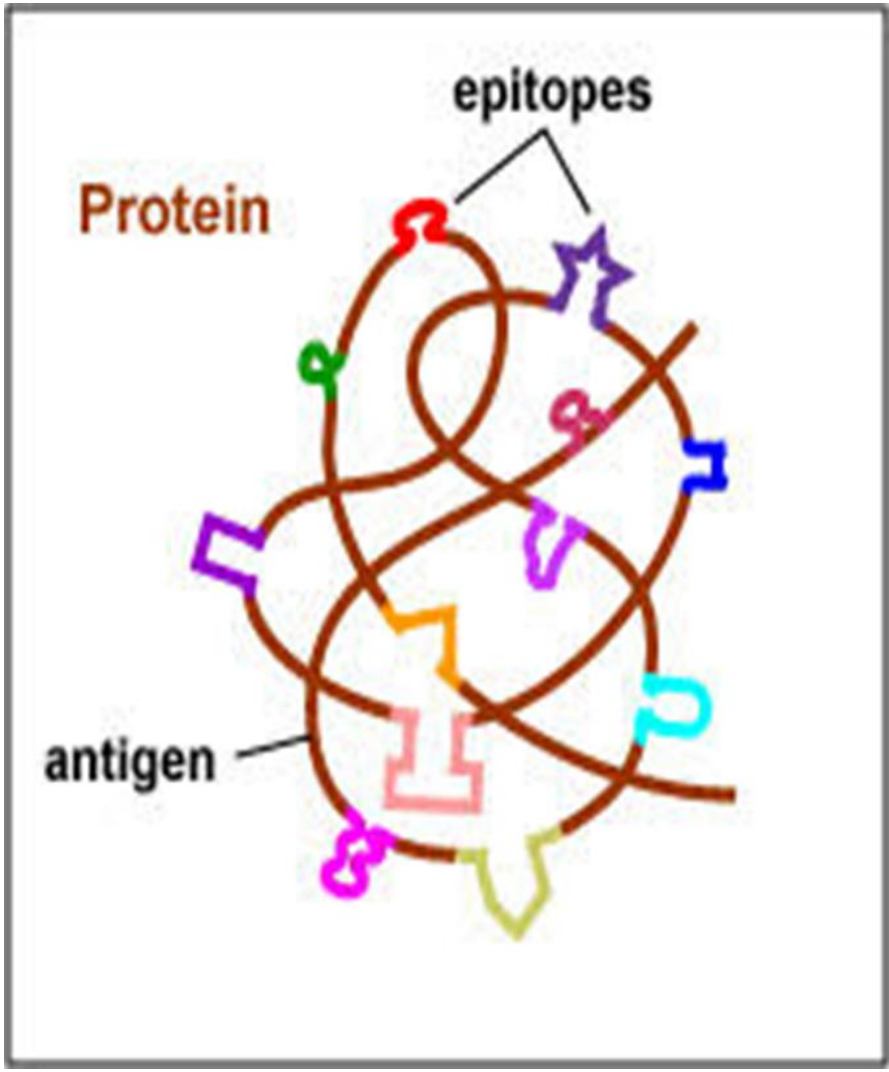
المستضدات

بنية المستضدات :

تتالف من مواد عضوية منها :

البروتينات :

ذات قدرة تمنيعية عالية بسبب الاختلافات بين الانواع والتنوع الشكلي ضمن النوع الواحد .وكل جزيئة بروتينية تحوي عددا من المحددات المستضدية المختلفة كما في بروتينات السوط الجرثومي..



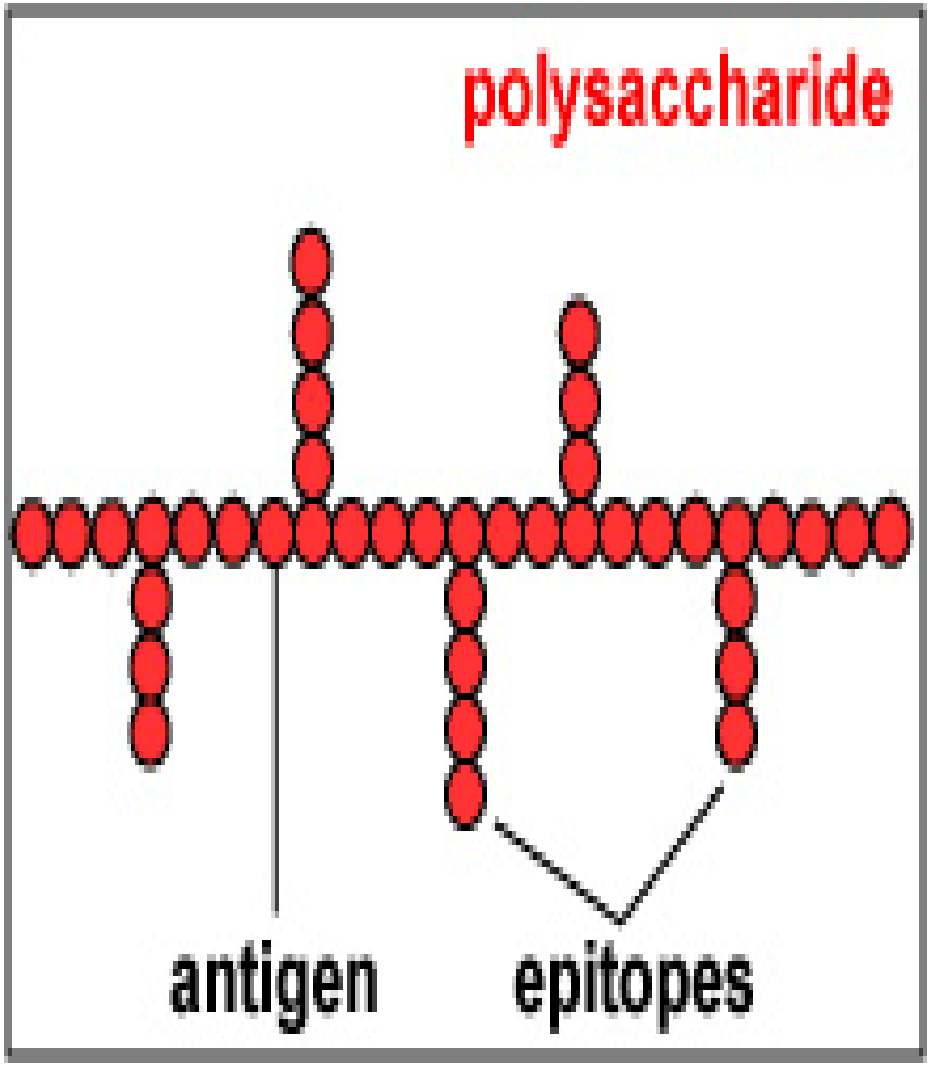
المستضدات

عديدات السكاريد :

تمثل بنى جزيئية عالية التنوع وتاتي بعد البروتينات من حيث القدرة التمنيعية . هناك العديد من عديدات السكاكر الجرثومية او النباتية التي تكون على شكل سلاسل خطية او متشعبة .

هذه المستضدات تتألف من محددة مستضدية واحدة مكررة او عدد صغير من المحددات المستضدية المحتلفة.

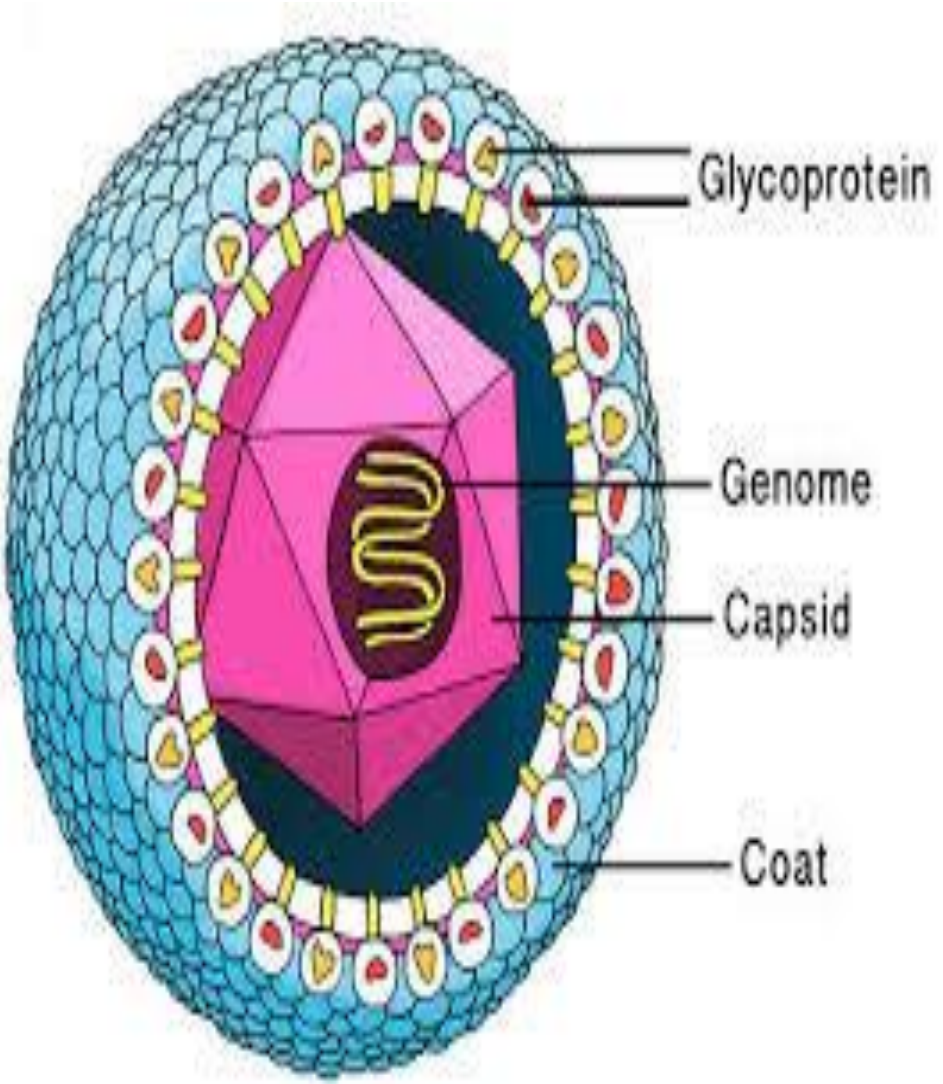
مثال عديدات السكاريد في محفظة الرئويات .



المستضدات

يمكن ان تكون المستضدات بروتينات او عديدات سكاريد كبيرة من عضوية غريبة :

- العوامل الممرضة microbs كمكونات المحفظة ،والجدار الخلوي ،والذيفانات ،والسياط الجرثومية . والكابسيد الفيروسي .
- العوامل غير الممرضة nonmicrobsكغبار الطلع ،بياض البيض ، جزيئات الكريات الحمر السطحية ، البروتينات المصلية . مستضدات التوافق النسيجي .



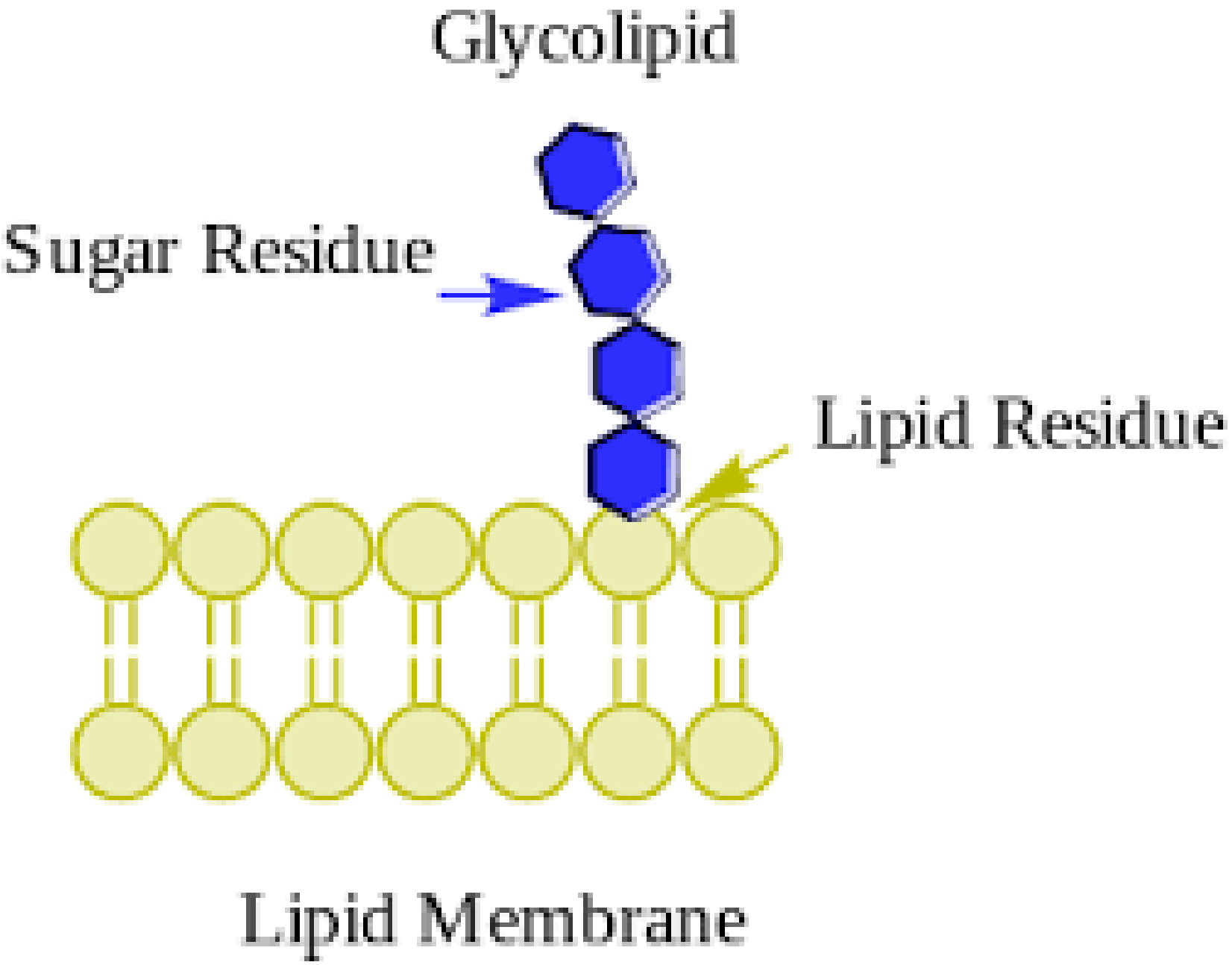
المستضدات

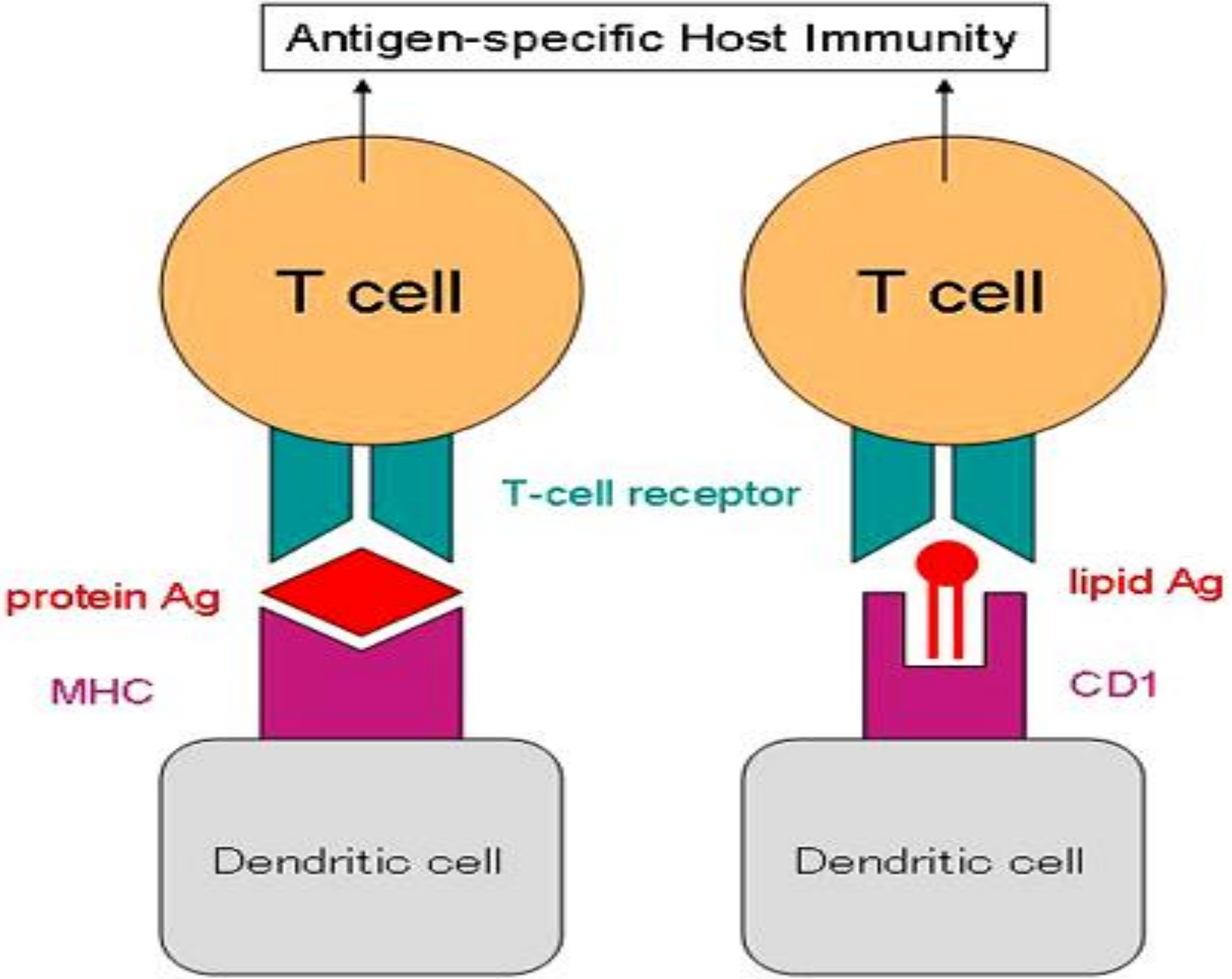
الليبيدات :

تتماثل بنية الليبيدات في عدد كبير من الانواع الحيوانية ولذلك فهي ذات مستضدية ضعيفة ، اما الليبيدات السكرية فتاتي مستضديتها بسبب جزيئها السكري .

الاحماض النووية(RNA , DNA)

ذات قدرة مستضدية ضعيفة الا اذا ارتبطت بجزيئات بروتينية او عديدة السكاريد.


Glycolipid
Sugar Residue
Lipid Residue
Lipid Membrane


Antigen-specific Host Immunity
T cell
T cell
T-cell receptor
protein Ag
MHC
lipid Ag
CD1
Dendritic cell
Dendritic cell

المستضدات

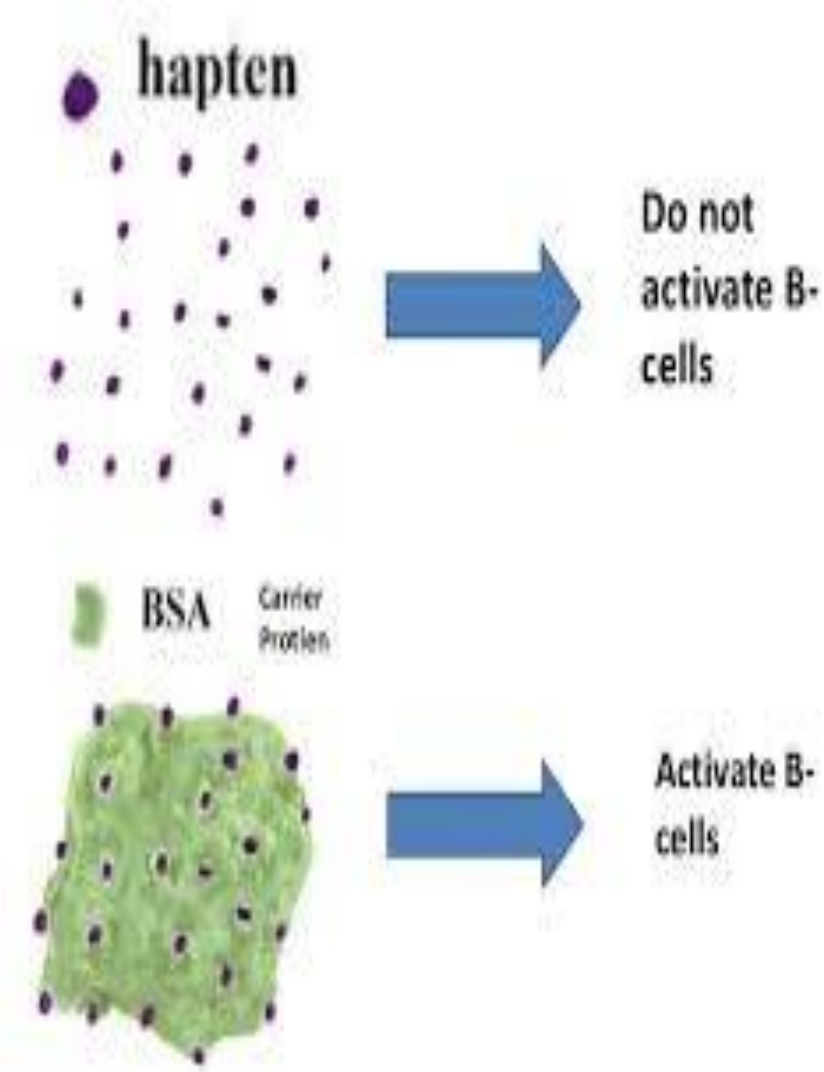
النواشب haptens:

ان المواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض اقل من ١٠٠٠ دالتون والتي لاتمثل مركبا طبيعيا للعضوية يمكن لها أن تحدث جوابا مناعيا في بعض الحالات وعندها ندعوها بالناشبة .

وهذا الجواب يحدث عندما ترتبط الناشبة بجزيئة كبيرة بروتينية او عديدة سكاريد تدعى بالحامل carrier.

والجواب المناعي يؤدي الى انتاج الاضداد لهذه الناشبة

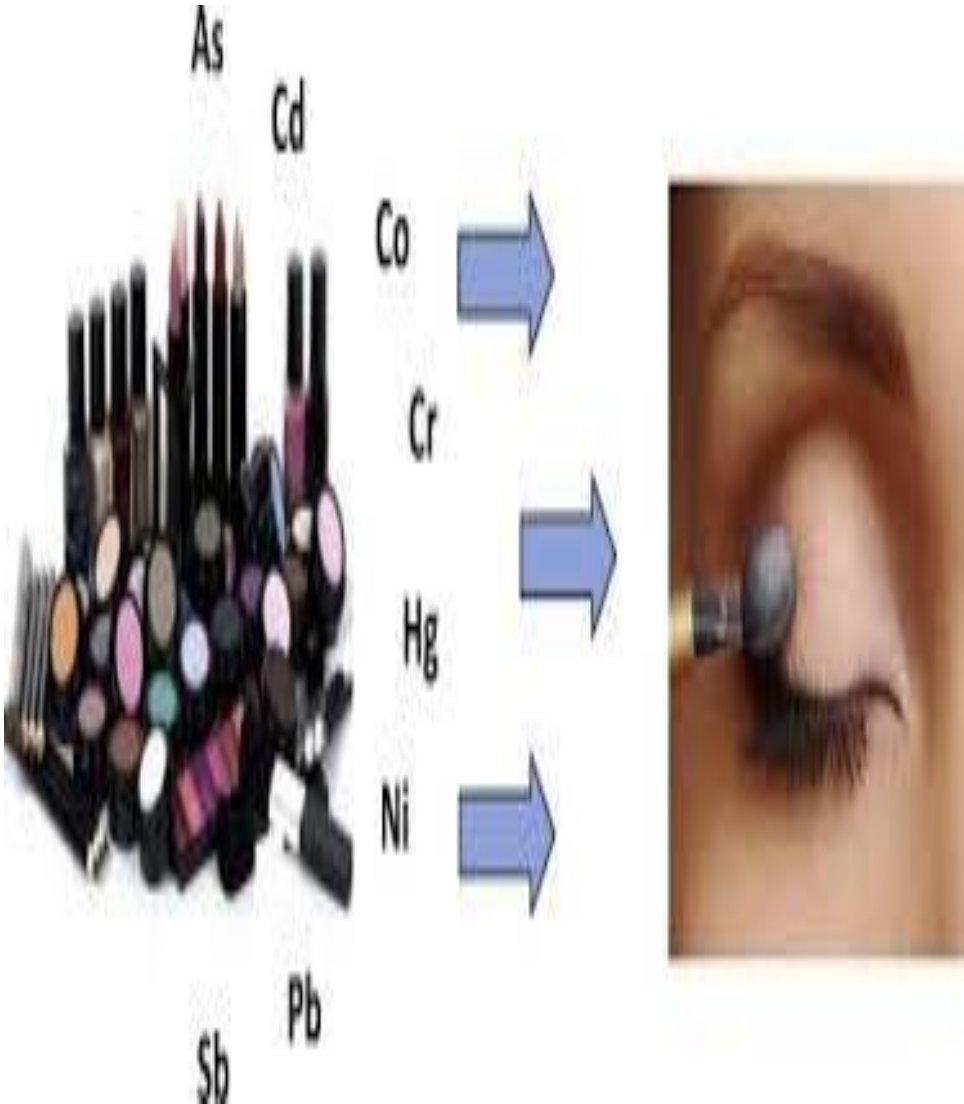
bovine serum albumin (BSA).



المستضدات

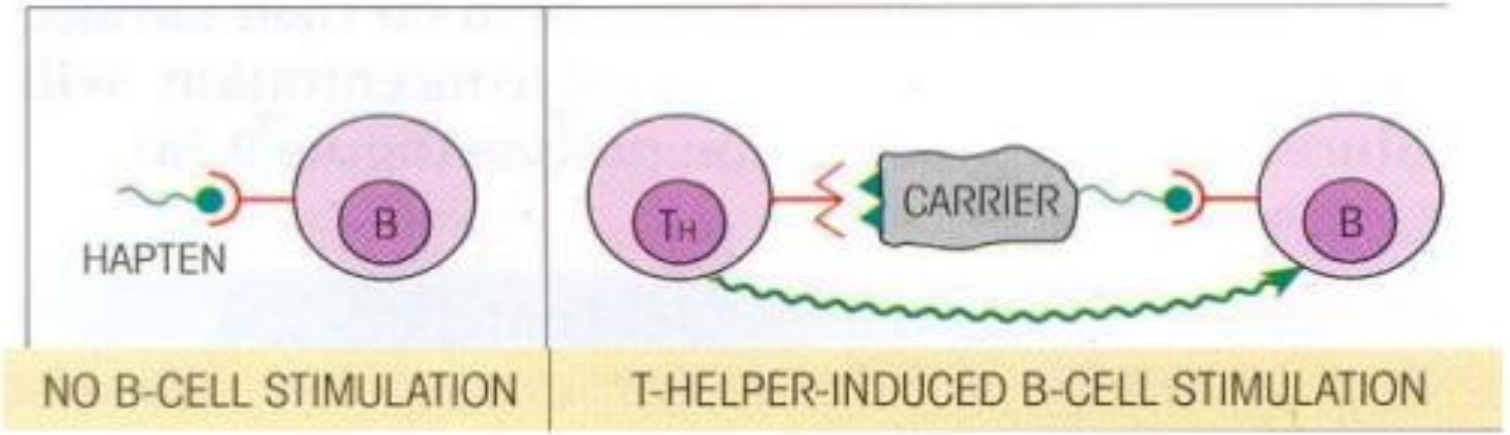
- حينما تتثبت الناشبة على جدار خلية من العضوية فإنها تؤدي الى جواب خلوي نوعي (في الجلد مثلا التهاب الجلد بالتماس) .

- نذكر على سبيل المثال النواشب المتمثلة بالمعادن الثقيلة كالكروم والنيكل وبعض المواد النباتية وعدد كبير من المستحضرات الصنعية كالأدوية (البنسلين والسلفا والاسبرين)والملونات .



- Haptens can induce immune response when covalently bound to a large protein called a **'carrier protein'** forming **Immunogenic Hapten-Carrier Conjugate**.

- Carrier protein molecule are antigenic as well as immunogenic.



A peptide of the carrier protein is presented in association with class II MHC protein to the helper T cells. The activated helper T cells then produce interleukins, which stimulates the B cells

المستضدات

محرضات الانقسام mitogenes

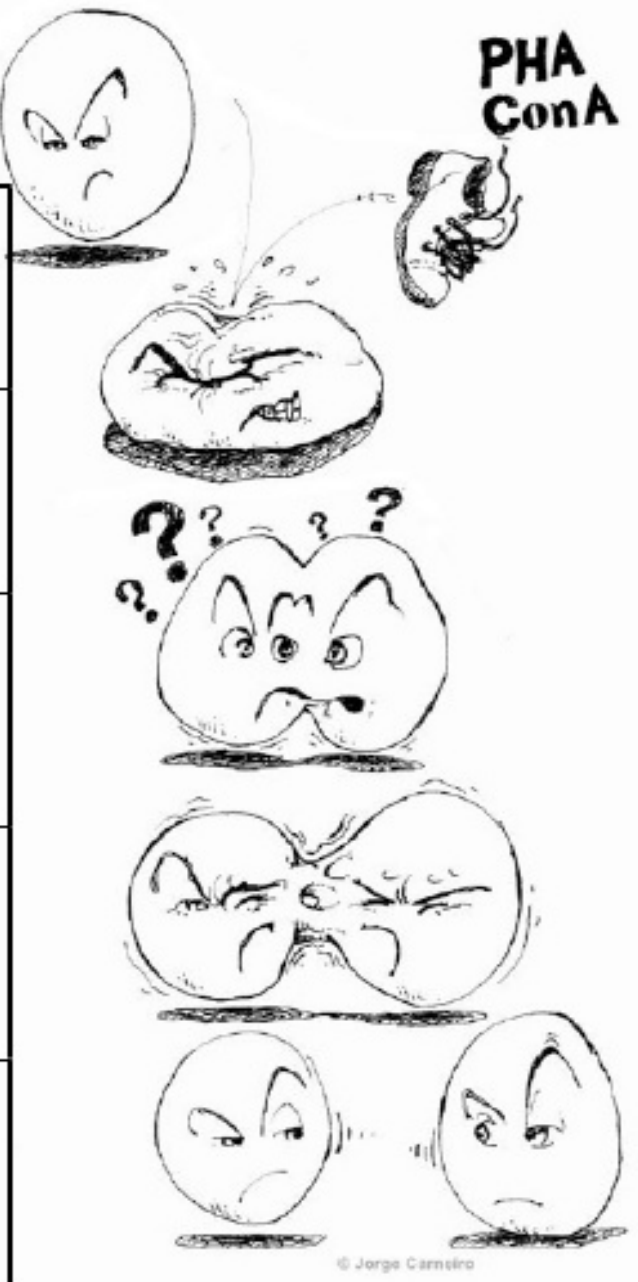
هي مواد قادرة على ان تفعل الخلايا التائية والبائية او الاثنين معا ولكنه تفعيل غير نوعي ينجم عن مشتقات نباتية أو حيوانية.

يستفاد من هذه المواد في الابحاث السرطانية والمناعية .

.

Mitogens

Characteristic	Concanavalin A (Con A)	Phytohemagglutinin (PHA)	Pokeweed mitogen (PWM)
Source	Jack beans	Kidney beans	Pokeweed
Molecular Structure	Tetramer	Tetramer	Polymeric
Ligand	A-D-mannose & a-D-glucose	*N*-acetylgalactosamine	Di-*N*-acetylchitobiose
Target cell/s	T cells	T cells	T cells and B cells

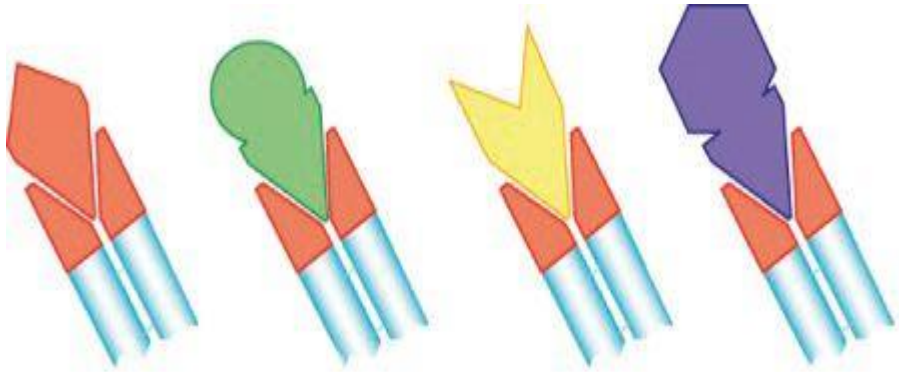


المستضدات

- **التفاعلات المتصالبة cross reactivity**
- يمكن لمحددة مستضدية ما ان تكون موجودة على جزيئتي مستضدين مختلفين .
- يمكن لضد واحد ان يرتبط مع اكثر من محددة مستضدية.(محددات متشابهة)
- يمكن لمجموعة من الاضداد المتماثلة ان ترتبط مع مستضدات محتلفة.

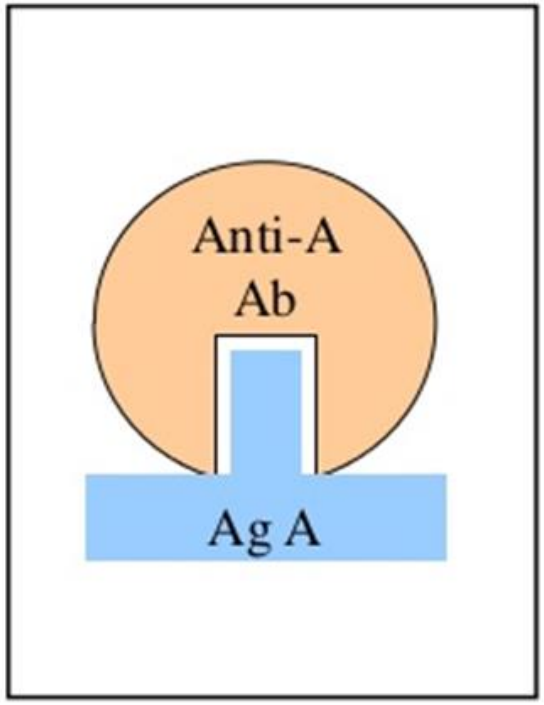
- تؤدي ظاهرة التفاعلات المستضدية المتصالبة بين مستضد ذاتي ومستضد ناشئ من عامل انتاني دورا هاما في اليات احداث المناعة الذاتية ،وتعرف بظاهرة التقليد الجزيئي

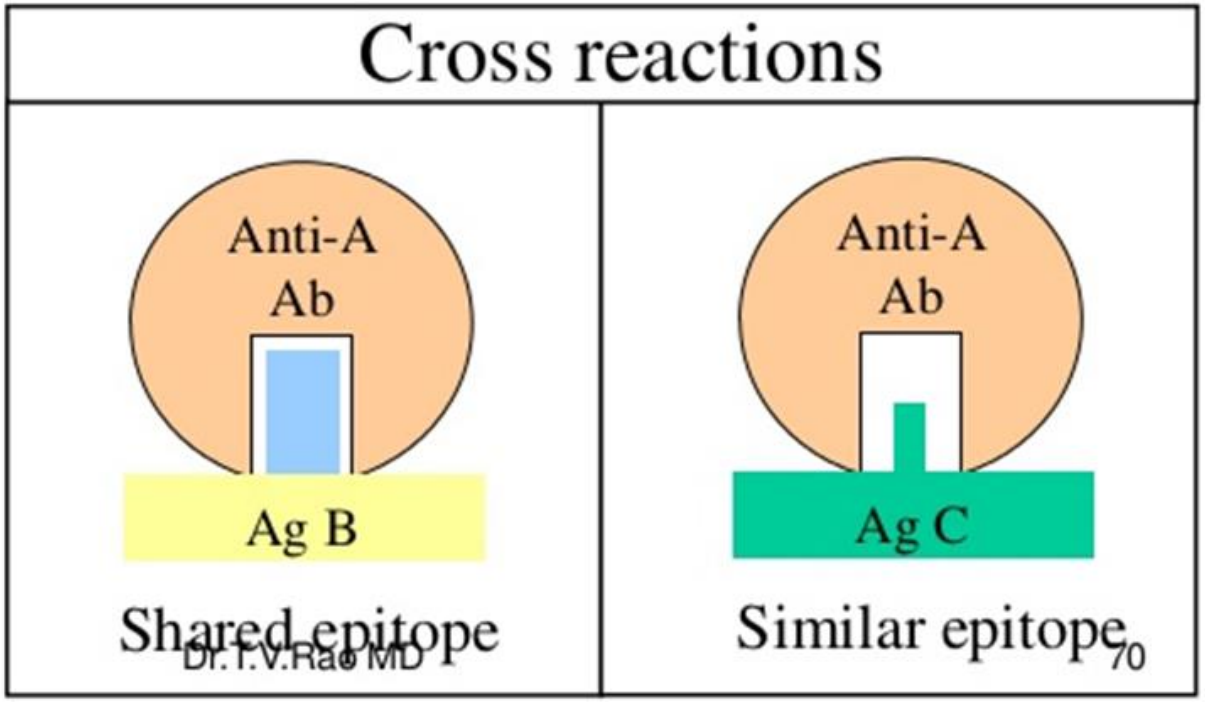
Molecular mimicry



Cross Reactivity

- The ability of an individual Ab combining site to react with more than one antigenic determinant.
- The ability of a population of Ab molecules to react with more than one Ag



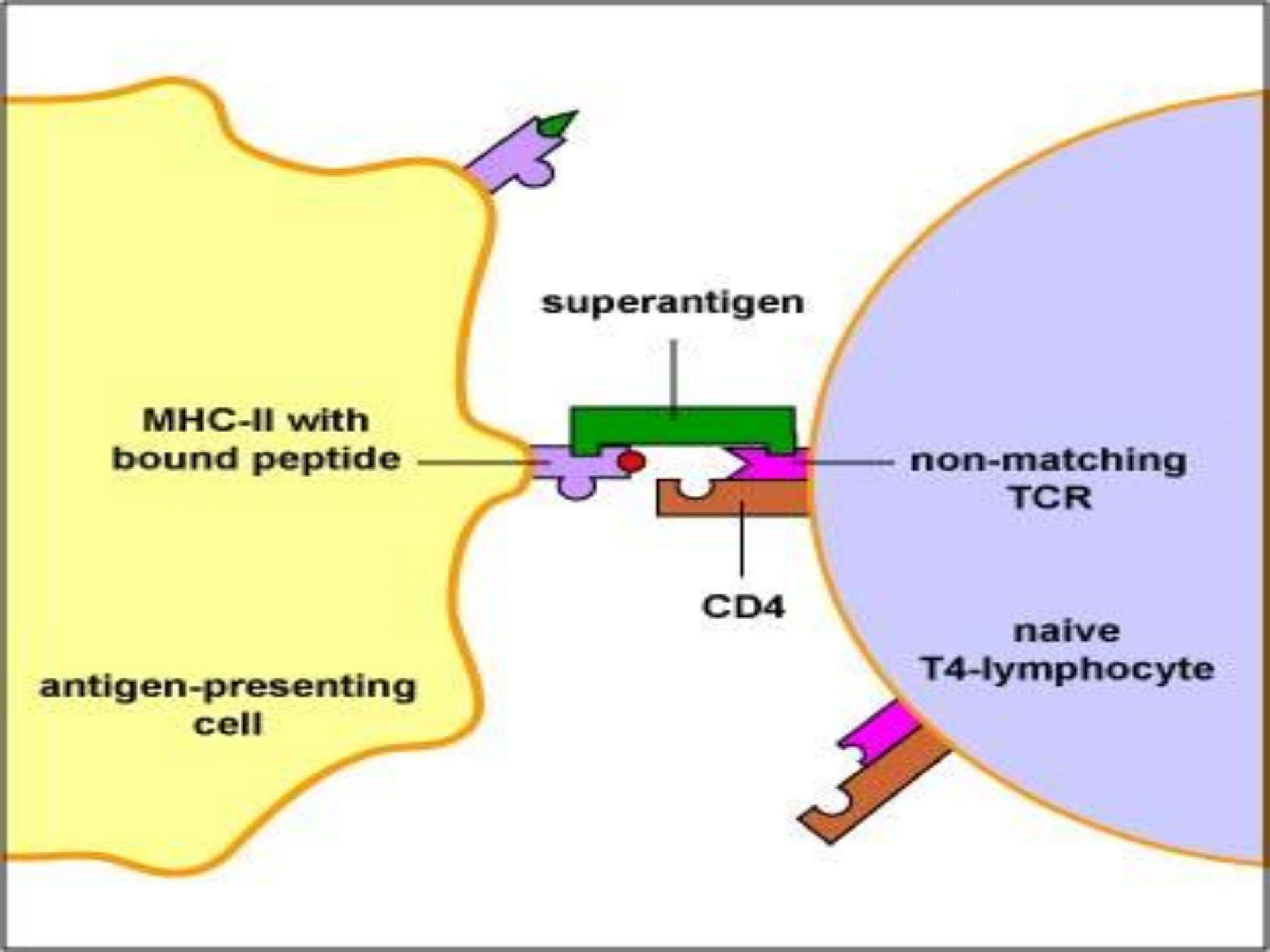


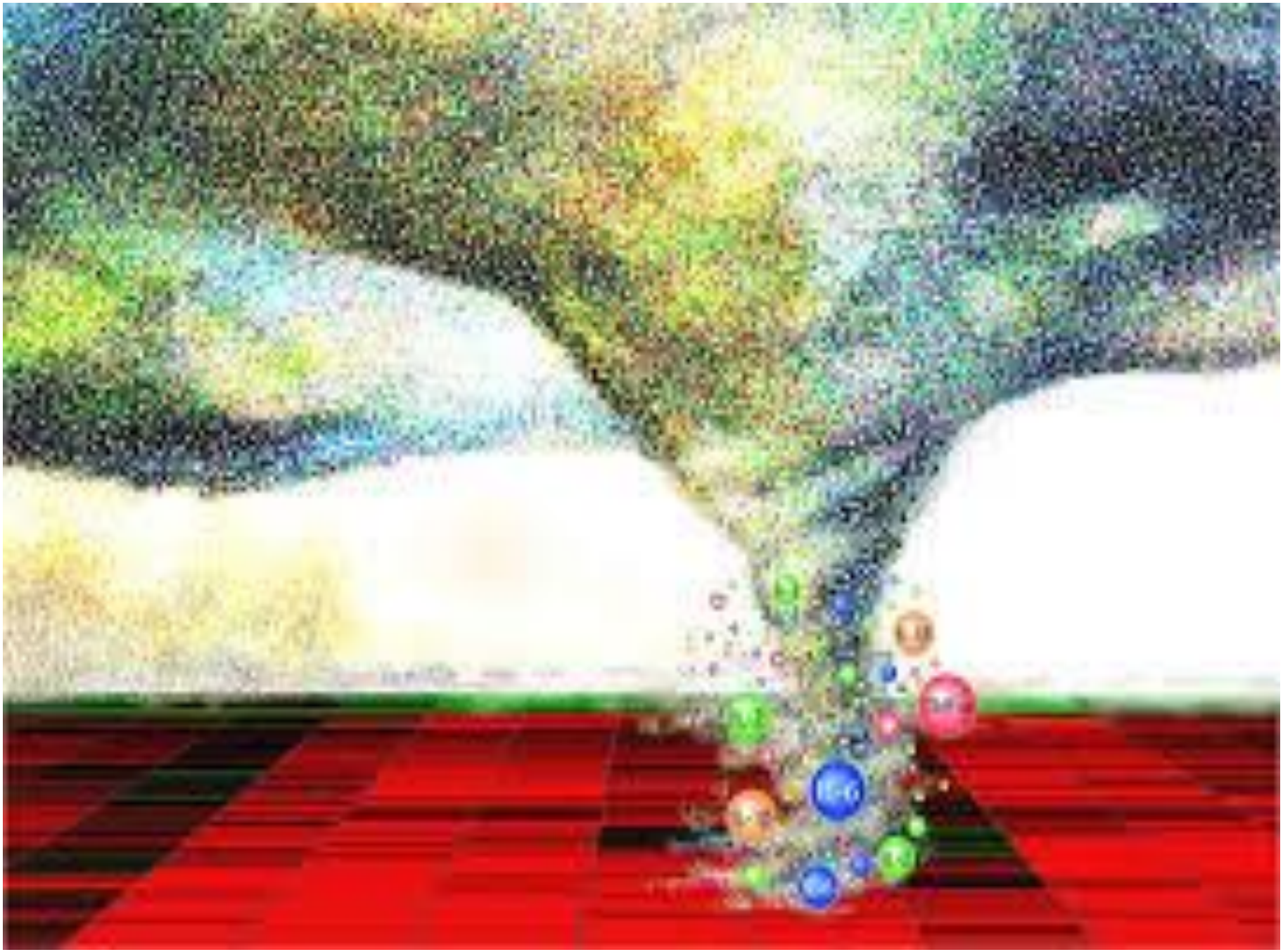
المستضدات

- **المستضدات الفائقة super antigens**

هي مستضدات قادرة على الارتباط بمستقبلات المستضد التائية بشكل غير اعتيادي ،فهي تتثبت خارج منطقة المحددة المستضدية من جهة ومن جهة اخرى تتثبت على جزيئات ال MHCمن النمط الثاني بمنطقة خارجة عن موقع تثبيت المستضد العادية .

هذا التثبيت غير العادي يؤدي الى تفعيل غير نوعي لعدد كبير من النسائل التائية التي تفرز كميات كبيرة من السيتوكينات CYTOKINES STORM،

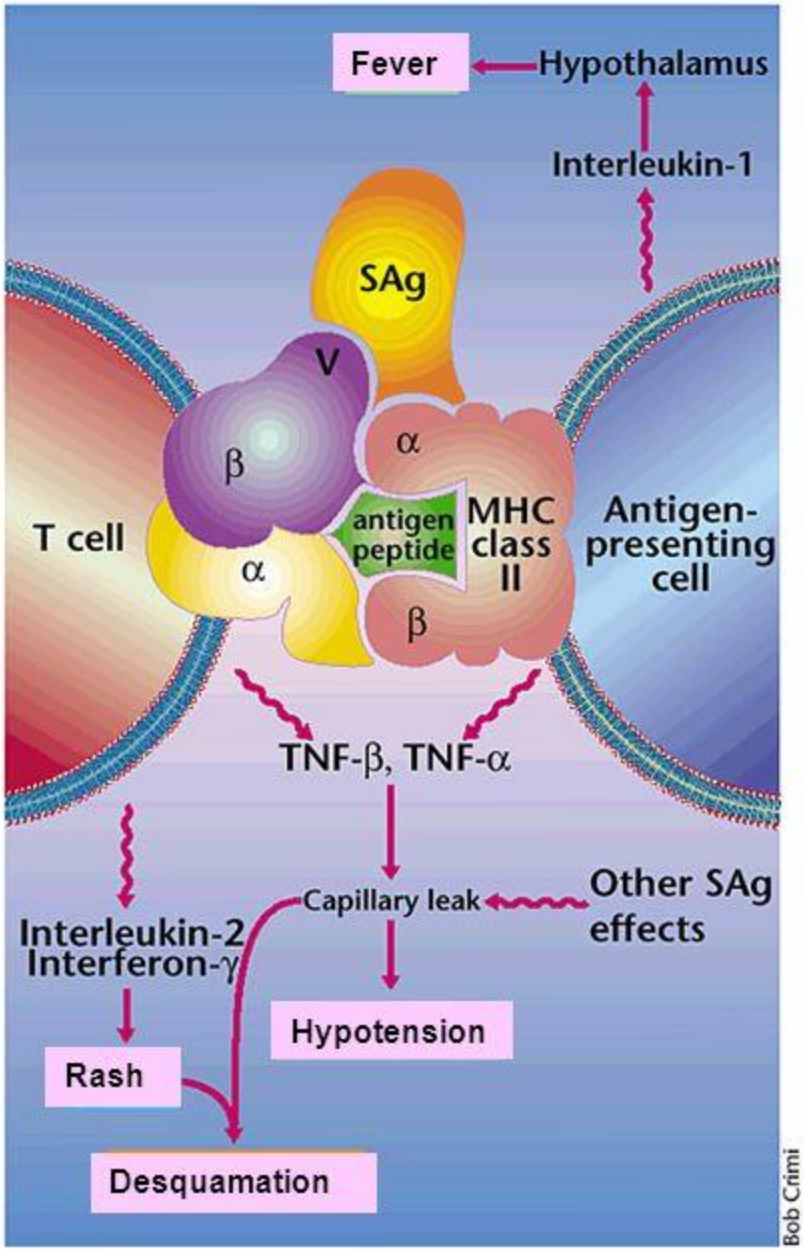

superantigen
MHC-II with
bound peptide
non-matching
TCR
CD4
naive
T4-lymphocyte
antigen-presenting
cell



SUPERANTIGENS

Microbial proteins that bind to and activate **all the T cells that express a particular set or family of TCR molecules** resulting in a polyclonal activation.

Interaction is not via the peptide binding cleft of MHC molecule.

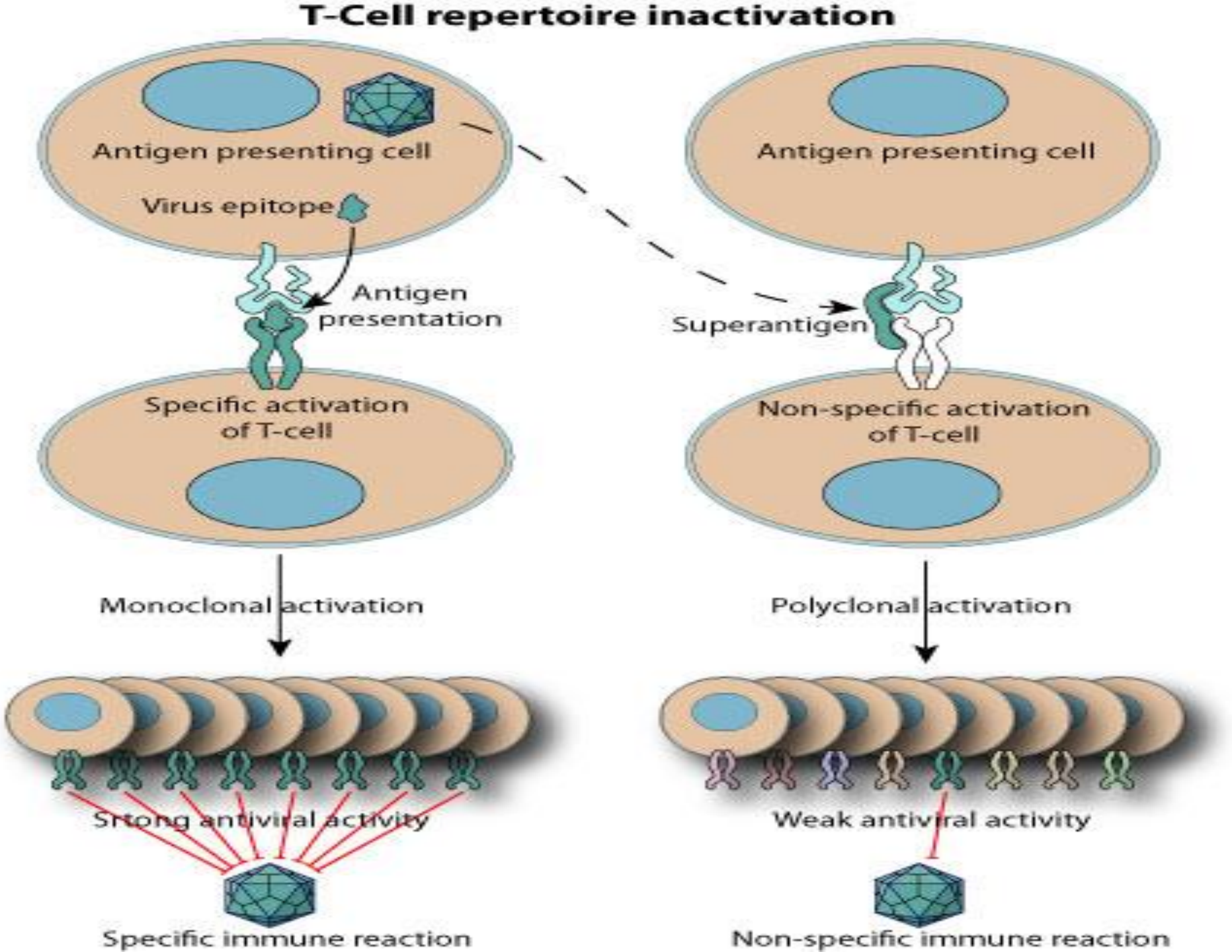


المستضدات

- امثلة على المستضدات الفائقة:
  - الذيفانات المعوية للمكورات العنقودية .
  - ذيفان متلازمة الصدمة السمية TSST.
  - الذيفان المقشر الجلدي exfoliative dermatitis toxin

المسبب لمتلازمة الجلد المسموط وتفرزه العنقوديات.

- ان المستضدات الفائقة لاتؤدي أي دور في الاليات الدفاعية لكنها تحدث ارتكاسات مناعية مرضية بسبب اثارة جزء كبير من الخلايا اللمفاوية.

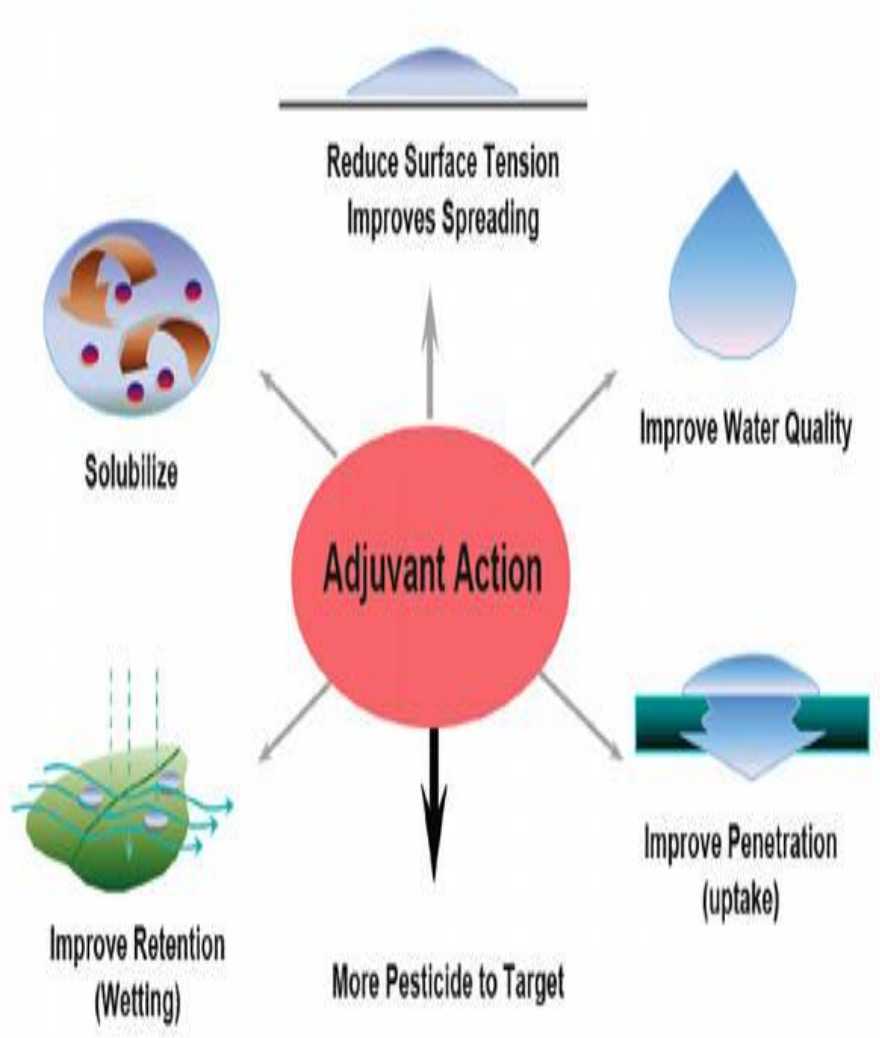

T-Cell repertoire inactivation
Antigen presenting cell
Virus epitope
Antigen presentation
Specific activation of T-cell
Monoclonal activation
Strong antiviral activity
Specific immune reaction
Antigen presenting cell
Superantigen
Non-specific activation of T-cell
Polyclonal activation
Weak antiviral activity
Non-specific immune reaction

المستضدات

- العوامل المساعدة على التمنيع adjuvant :

هي مواد تزيد القدرة التمنيعية للمستضد وذلك باحداث ارتكاس التهابي يؤخر من طرح المستضد ويساعد على اطالة فترة تقديمه للخلايا اللمفاوية .

يستفاد من هذه الخاصية في صناعة اللقاحات .



المستضدات

- المواد الاكثر استخداما في صناعة هذه العوامل هو هيدروكسيل الالمنيوم ، او المواد ذات الاصل الجرثومي ، وحديثا بمساعدة التقنيات الحديثة في البيولوجيا الجزيئية يمكن زيادة القدرة التمنيعية لمستضد بحقنه على شكل جزيئات مرتبطة ببعض السيتوكينات .

Use of Cytokines in Adjuvant to Steer the Immune Response to Vaccines

Cyto-kine	CTL	Prolif-eration	IL-2	IL-4	IFN-γ	Cyto-kine mRNA	Ab Isotype	Neutral-izing Ab
GM-CSF	↑	↑	↑	↑	→		IgG1, 2b	↑
IL-1β	↓	→	→	→	→		IgG1	↑
IL-2	→	↑	→	→	sl. ↑		IgG2a	↑
IL-4	↓	→	→	↑	→		IgG1, 2b	↑
IL-7	→	↑	↑	↑	→		IgG1	→
IL-12	↑	↑/→	→	sl. ↓	↑		IgG1, 2a, 2b	↑
TNFα	↓/→	→	→	↑	→		ND	ND
IFN-γ	→	↑	→	→	↑		IgG2a, 2b	↑

Two peptide vaccine candidates: PCLUS 3-18MN, PCLUS6.1-18-MN
Two mouse genetic backgrounds: BALB/c, B10 congenics

المستضدات

- **انواع المستضدات من حيث درجة اختلافها مع الثوي**

المستضدات الخارجية :

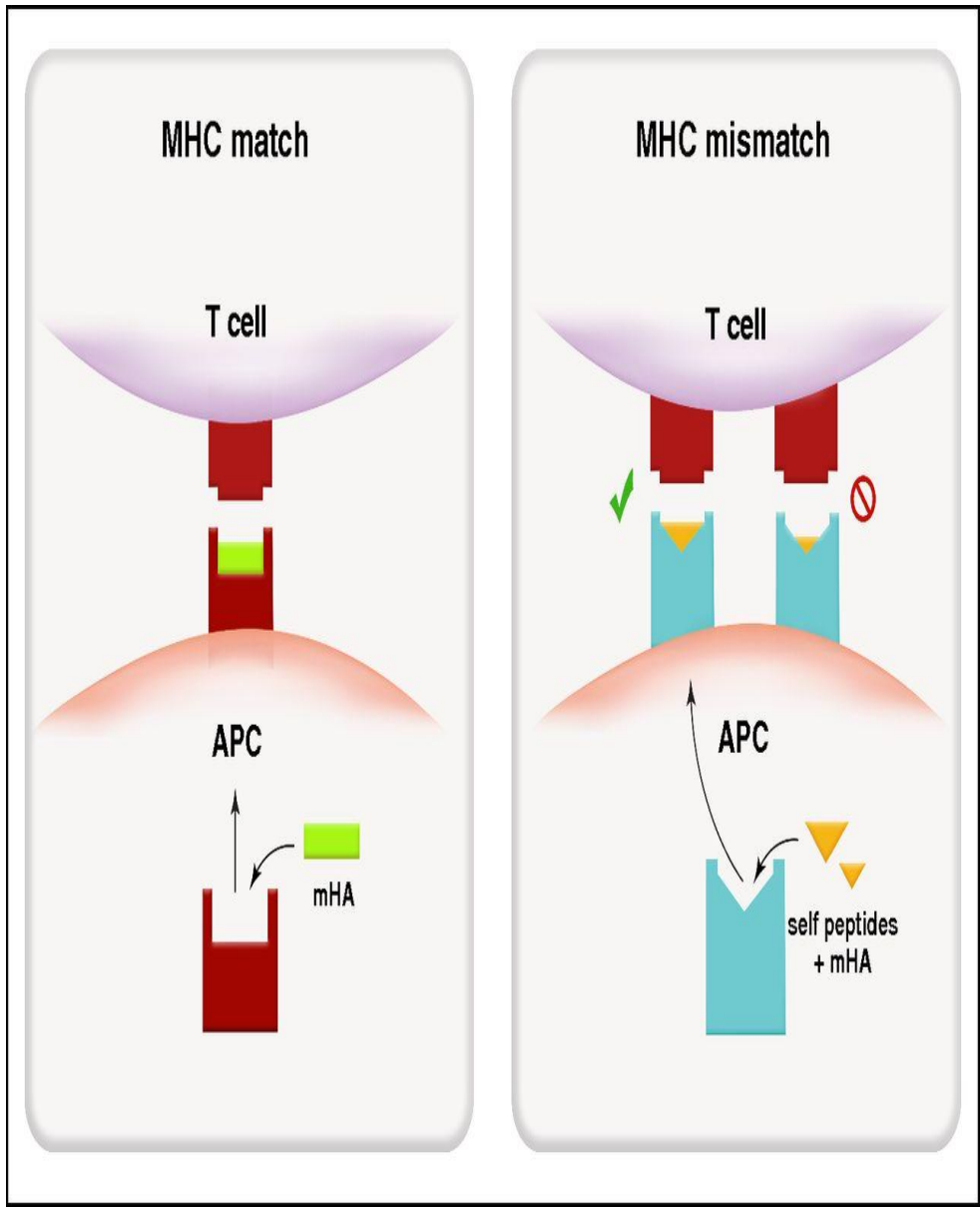
- ***الغيرية xeno antigene***

هي المستضدات التي تكون لدى افراد النوع الواحد وتختلف عنها في الانواع الاخرى.

- ***الخيفية alloantigen***

هي المستضدات التي تبدي اختلافا بين افراد النوع الواحد

مثل مستضدات ال HLA ومستضدات الزمر الدموية التي تبدي تنوعا شكليا كبيرا بين شخص واخر او بمسمى اخر وجود allelsنظائر شكلية بين افراد النوع الواحد .



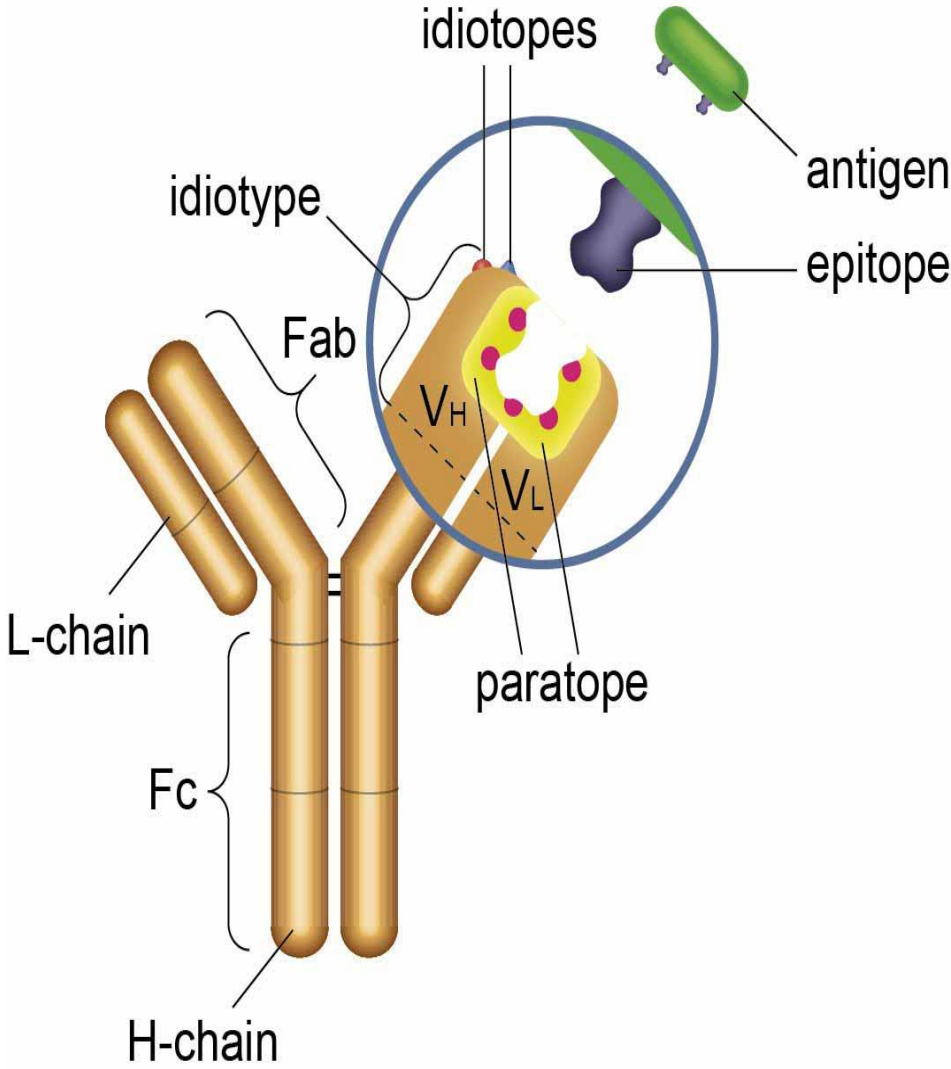
المستضدات

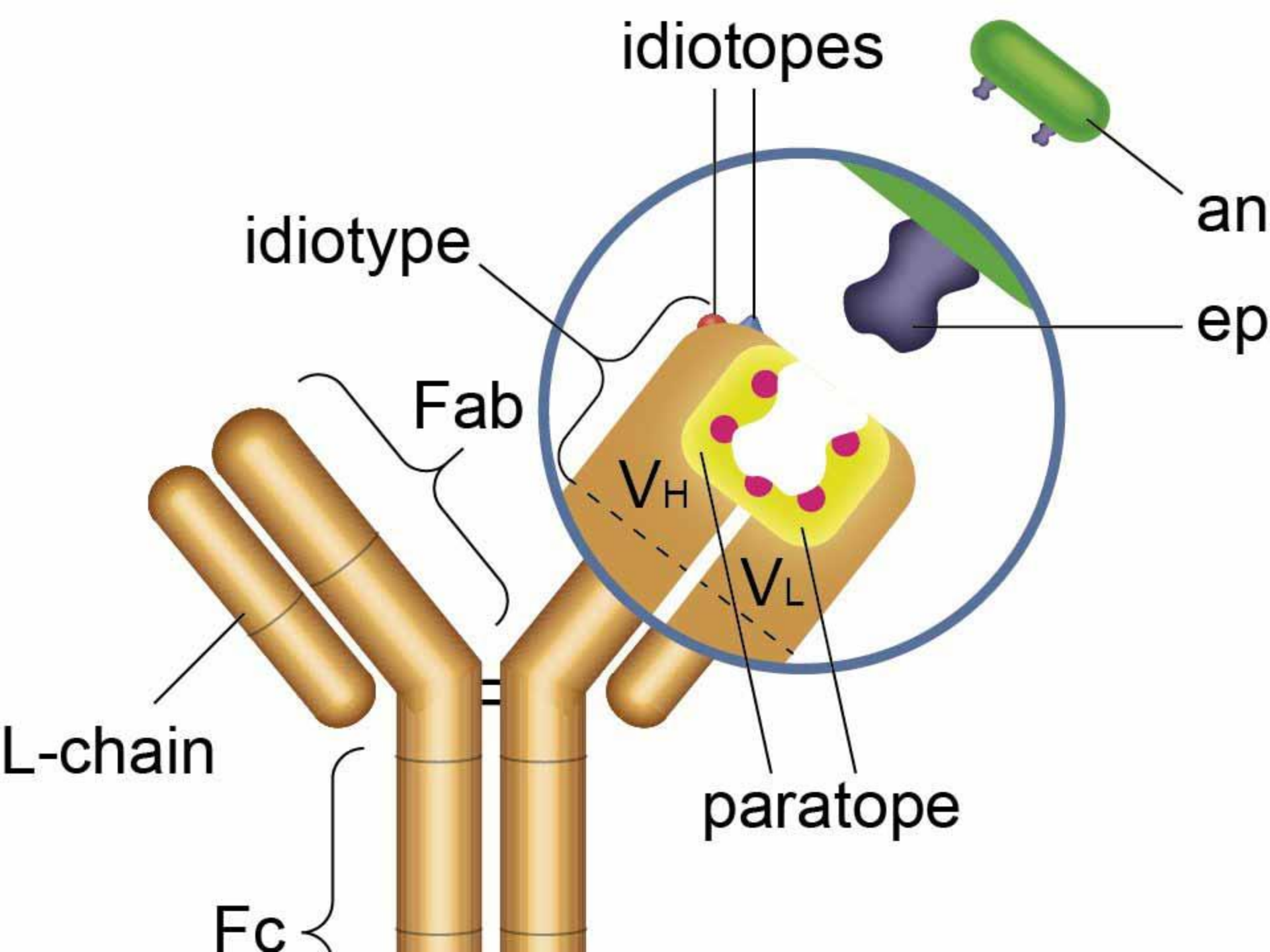
المستضدات الداخلية او الذاتية autoantigen

هي المستضدات التي يتم التعرف عليها بواسطة الاضداد الذاتية ،وغالبا ماتملك بنية جزيئية مشتركة ثابتة بين الانواع وغير متبدلة بين افراد النوع الواحد . مثل التيروغلوبيولين والحمض النووي.

المستضدات الايديوتوبيه idiotopic antigen

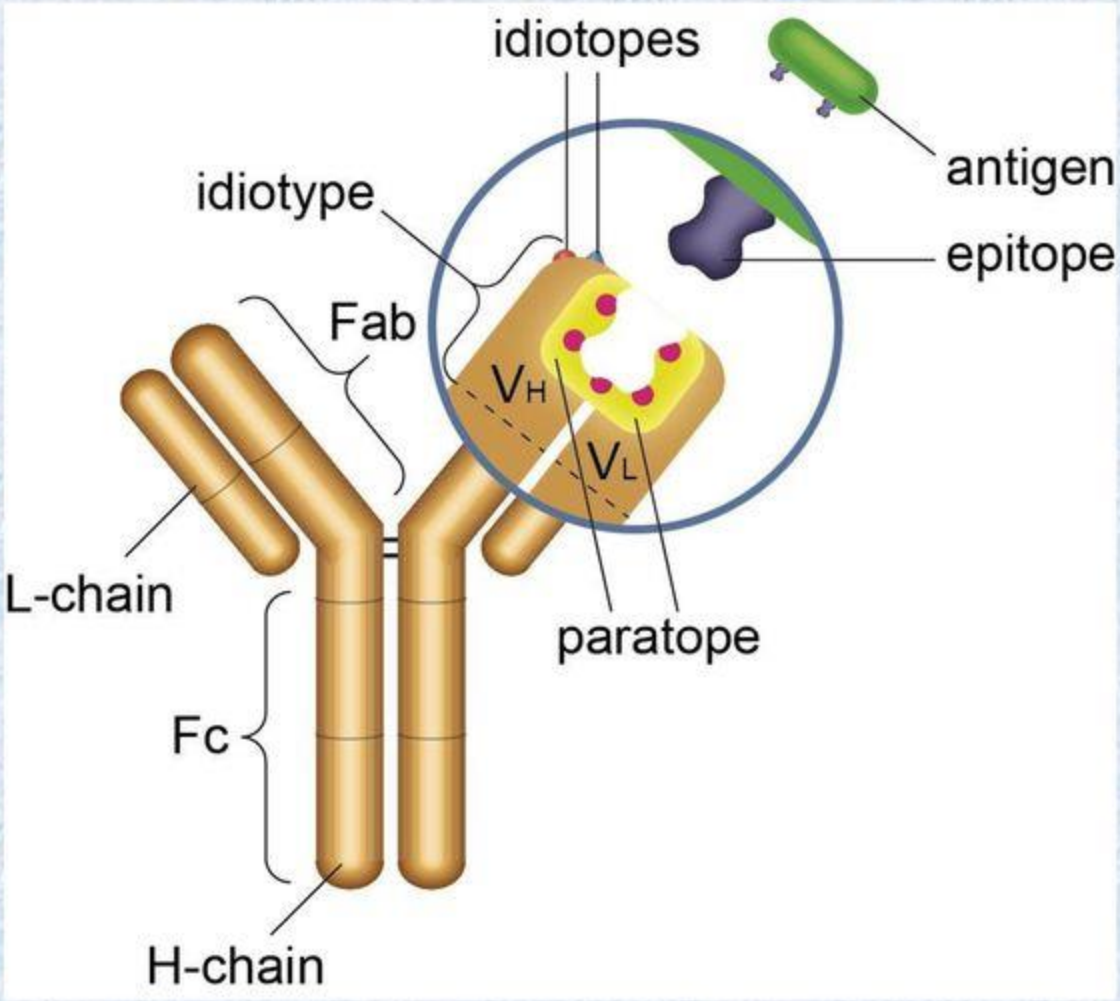
تحمل المناطق المتغيرة في المستقبلات المستضدية محددات مستضدية تدعى idiotopeوتمثل جملة المحددات الايديوتوبية لنفس المستقبلة مايعرف بالنمط الايديوي idiotype.

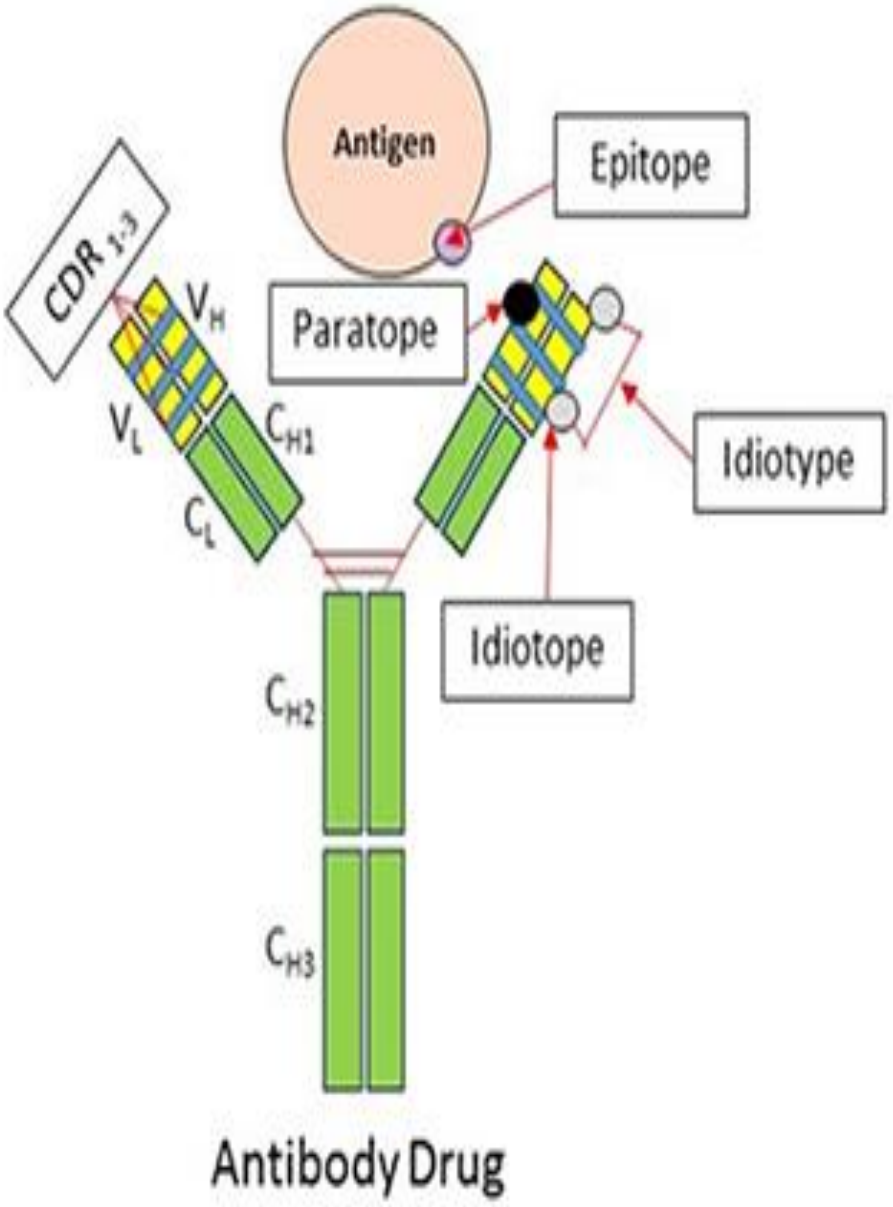


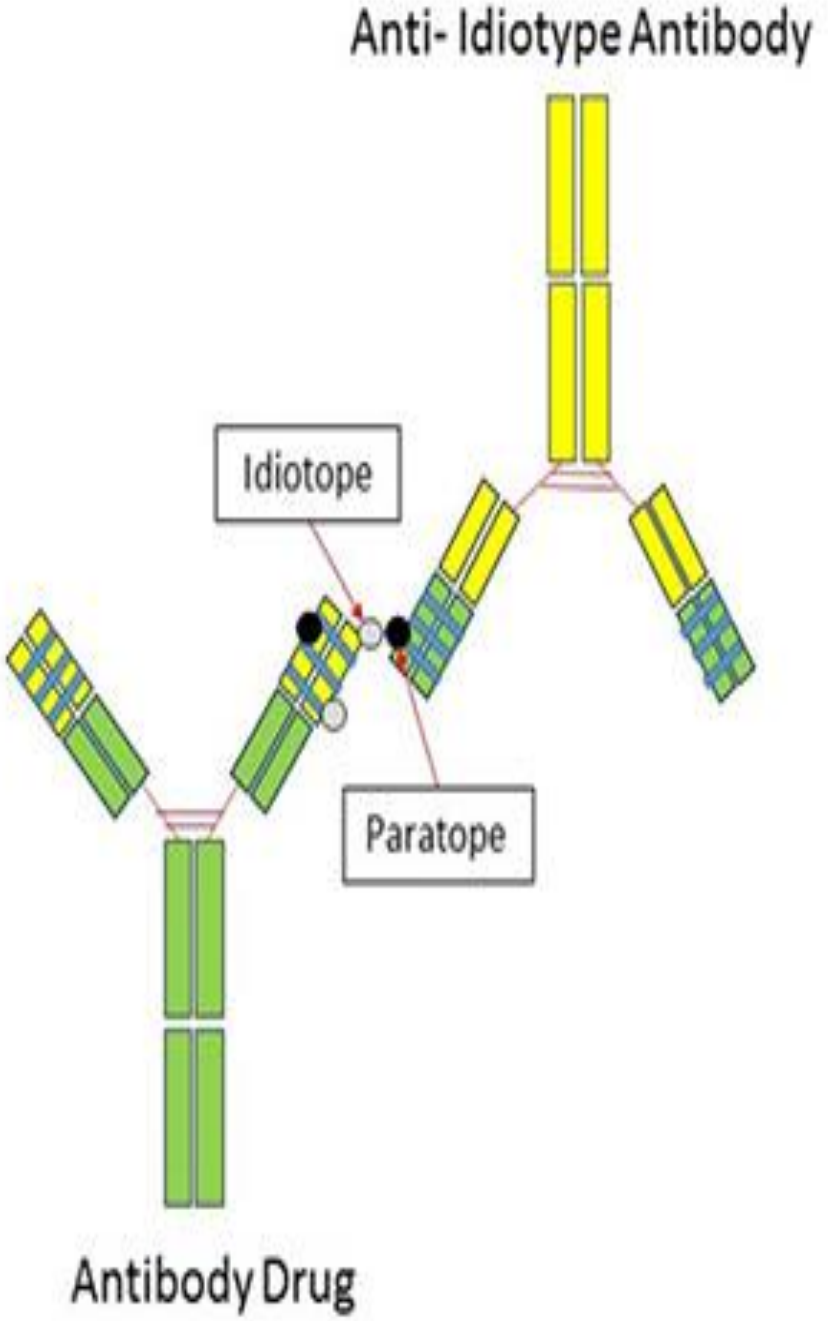

idiotopes
an
idiotype
ep
Fab
V_H
V_L
L-chain
paratope
Fc

Anti-idiotypic antibodies

- **IDIOTYP** = group of idiotops which are on the variable part of antibody




Antigen
Epitope
CDR 1-3
V_H
Paratope
V_L
C_{H1}
C_L
Idiotype
Idiotope
C_{H2}
C_{H3}
Antibody Drug


Anti- Idiotype Antibody
Idiotope
Paratope
Antibody Drug

المستضدات

- المستضدات غير المعتمدة على الخلايا T
- T-INDEPENDENT ANTIGENS

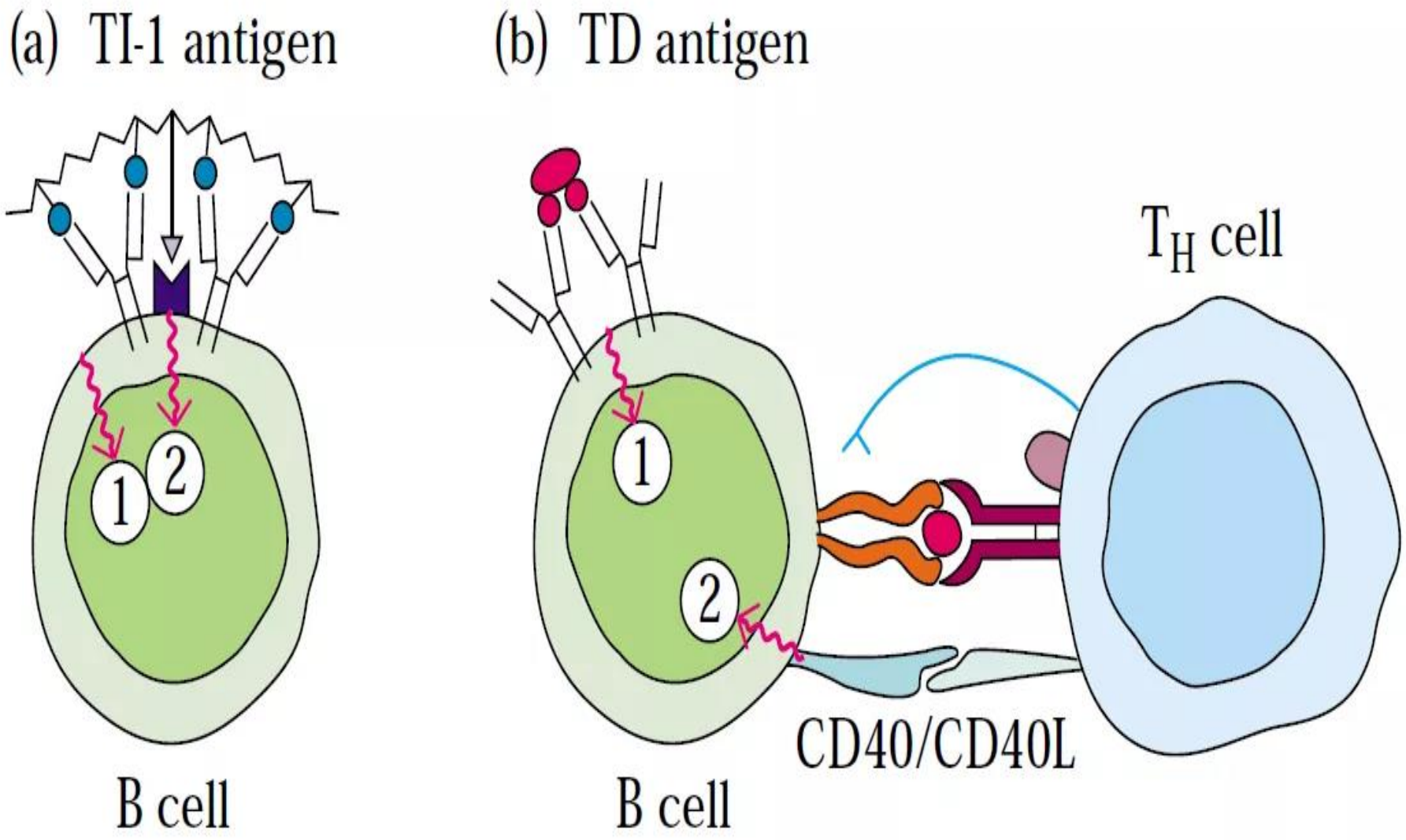
هي المستضدات التي تفعل الخلايا Bبدون مساعدة الخلايا T، ذات بنية بسيطة

مثل عديدات السكاكر المحفظية الجرثومية.وعديدات السكاكر الشحمية

المستضدات المعتمدة على الخلايا T

T-DEPENDANT ANTIGENS

وهنا تتم بلعمة المستضد من قبل الخلايا البالعة او اللمفاوية البائية لتقدمه الى الخلية T.هذه المستضدات ذات بنية معقدة كالبروتينات والبروتينات السكرية والشحمية.


(a) TI-1 antigen
(b) TD antigen
1
2
B cell
1
2
B cell
T_H cell
CD40/CD40L

Types of Antigens

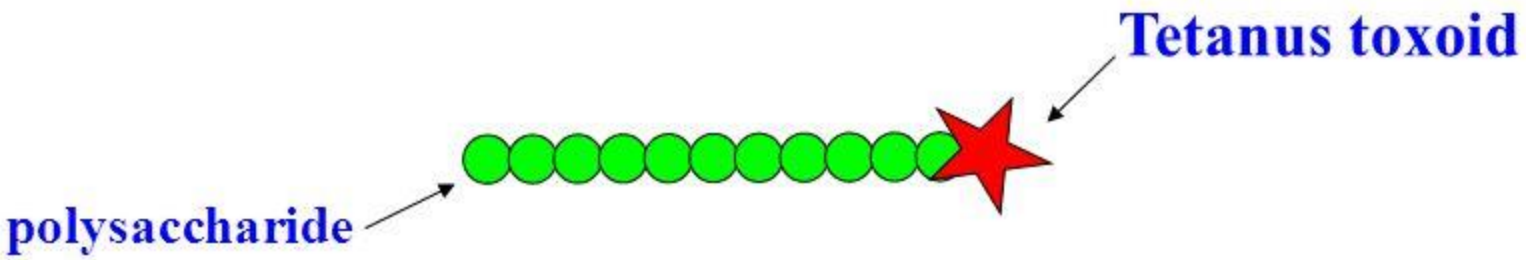
1)T-independent Antigens

(directly stimulates B cells to produce antibodies without help of T cells)

- **POLYSACCHARIDES**
  - **Examples**
    - Pneumococcal polysaccharide
    - lipopolysaccharide
    - Flagella

Making PS Ag T-cell dependent - conjugate vaccines

- PS conjugated to a carrier protein to create a "T cell antigen"



- T-cells recognise the protein (eg. TT) and activated
- Activated T cells provide signals (eg cytokines) to 'help' B-cells to produce antibodies

T-cell dependent and T-cell independent Antigens:

	T-cell dependent antigen	T-cell independent Antigen
Structural properties	Complex	Simple
Chemical nature	Proteins, glycoprotein, and lipoproteins	Polysaccharide ; bacterial Lipopolysaccharide.
Antibody - class induced	IgG, IgM, IgA, IgD, and IgE	Only IgM
Immunological Memory response	yes	No
Present in most Pathogenic microbes.	yes	No

ANTIGEN VERSUS PATHOGEN

ANTIGEN	PATHOGEN
An antigen is a molecule capable of inducing an immune response in the host organism	A pathogen is an agent that can cause diseases or illnesses in the host
Can be a molecule on the surface of the pathogen, triggering an immune response	Can cause diseases
Can be proteins, polysaccharides, lipids or nucleic acids	Are organisms
Can be exogenous antigens, endogenous antigens, autoantigens, or neoantigens	Can be bacteria, virus, fungi, protozoa, or parasites

Visit www.pediaa.com

THANK YOU