

DR. Lamjed Mansour
lmansour@ksu.edu.sa



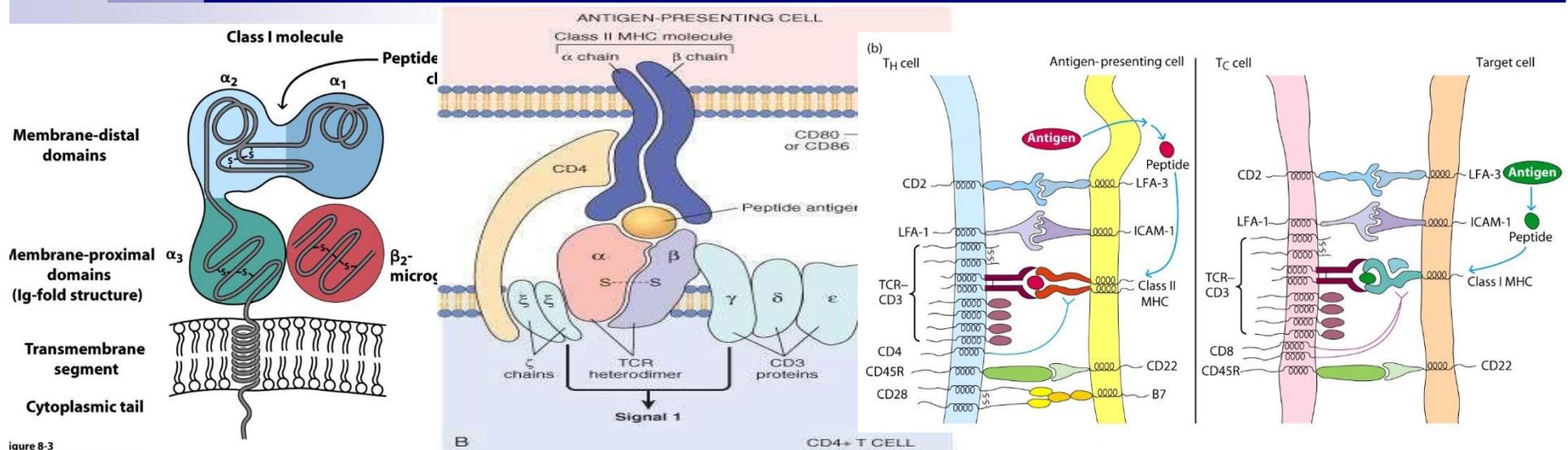
جامعة
الملك سعود
King Saud University

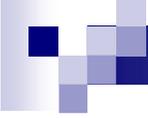


Adaptive immune response

Immunology
Zoo 563

Dr, Lamjed Mansour

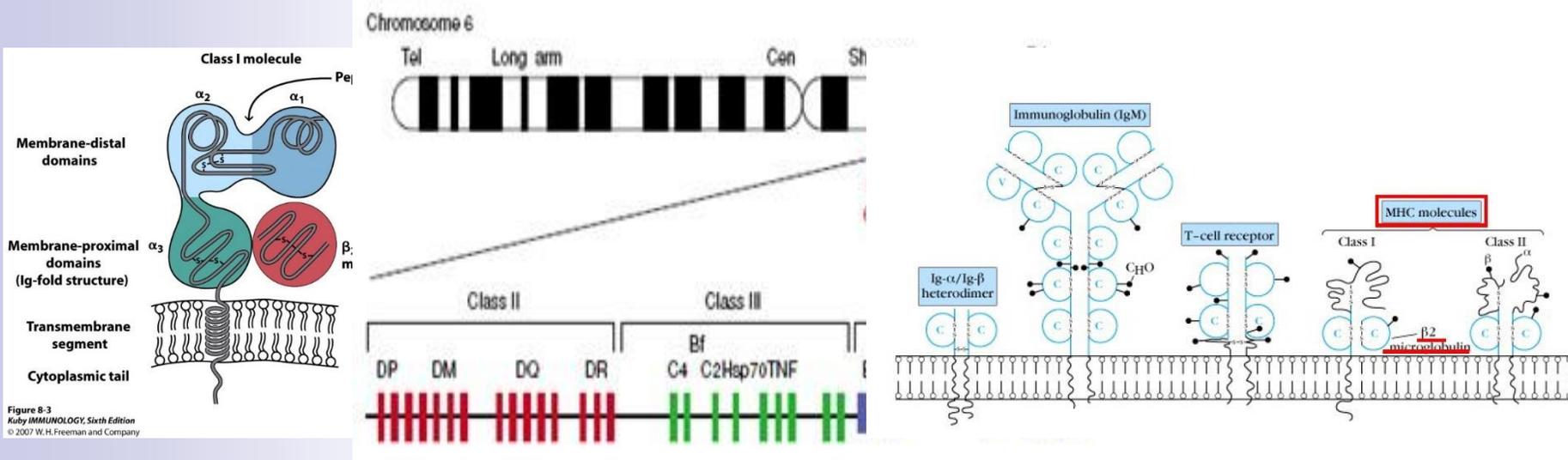




Teaching objectives

- *To give an overview of role of MHC in immune response*
- *To describe structure & function of MHC*
- *To describe structure & function of TCR*
- *To describe the nature of immunological synapse and requirements for T cell activation*
- *To give a short view of humoral and cellular immune response and their memory*

Major Histocompatibility Complex (MHC) Human Leukocyte Antigen (HLA)



Discovery of Human MHC

➤ Gorer (1930s):

- Rejection of foreign tissue is the result of an immune response to cell-surface molecules.
- Identification of I, II, III and IV groups of genes.

➤ Gorer and Snell (1940s & 1950s):

- Antigens encoded by the genes in the group II took part in the rejection of transplanted tumors and other tissues.
- 2. Snell called these genes “histocompatibility genes” (currently called H-2 genes)
- Snell was awarded the Nobel Prize in 1980.

جورر (ثلاثينيات القرن العشرين):

ينتج رفض الأنسجة الغريبة عن الاستجابة المناعية لجزيئات سطح الخلية.
تحديد مجموعات الجينات الأول والثاني والثالث والرابع.

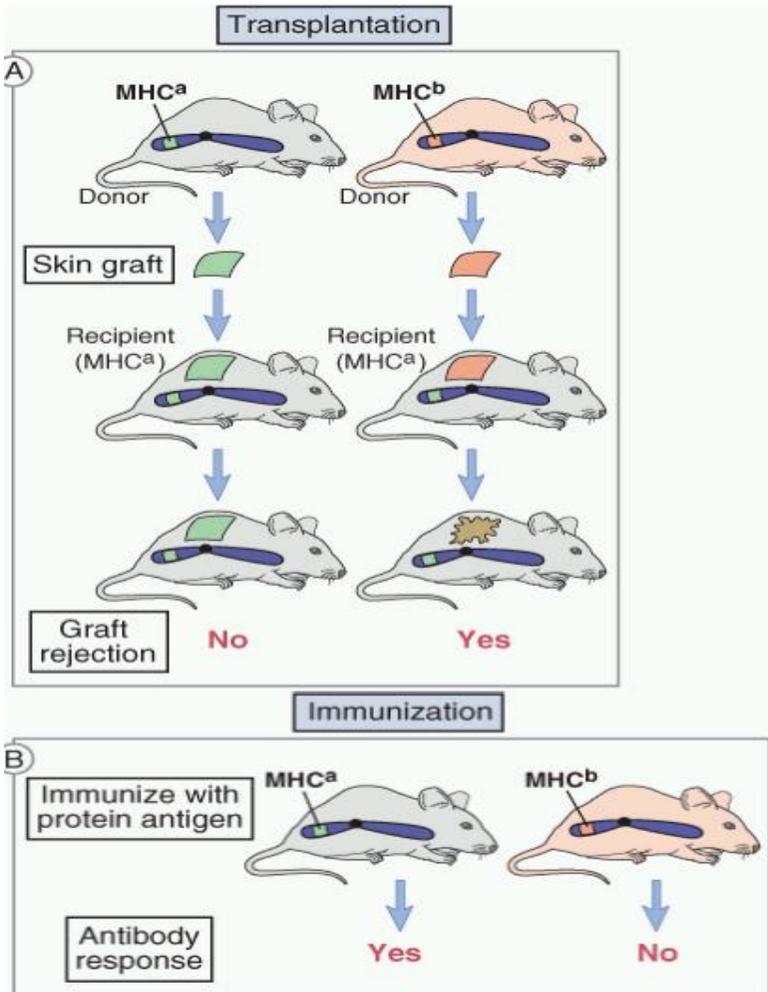
غورر وسنيل (أربعينيات وخمسينيات القرن الماضي):

شاركت المستضدات المشفرة بواسطة الجينات في المجموعة الثانية في رفض الأورام المزروعة والأنسجة الأخرى.

٢. أطلق سنيل على هذه الجينات "جينات التوافق النسيجي" (تسمى حاليًا جينات -٢H)

حصل سنيل على جائزة نوبل عام ١٩٨٠.

Discovery of Human MHC



- Recognition of a graft as self or foreign is an inherited trait
- histocompatibility genes: differences between self and foreign were attributed to their genetic polymorphisms
- Mouse study: identification of MHC locus

يعتبر التعرف على الكسب غير المشروع على أنه ذاتي أو أجنبي سمة موروثة جينات التوافق النسيجي: تُعزى الاختلافات بين الذات والأجنبية إلى تعدد الأشكال الجينية

دراسة الفأر: تحديد موقع MHC البشري

- In study with transplanted patients discovered „human leukocyte antigens“ HLAs
- HLA-A, HLA-B, HLA-C (class I MHC genes)
- In study of mixed leukocyte reaction identified HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ (class II MHC genes)

في الدراسة مع المرضى الذين تم زرعهم اكتشفوا "مستضدات الكريات البيض البشرية" HLAs

(جينات الفئة الأولى معقد التوافق النسيجي الكبير) HLA-C، HLA-B، HLA-A في دراسة تفاعل الكريات البيض المختلط، تم تحديد HLA-DR و HLA-DP و HLA-DQ (جينات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الثانية)

Classes of MHC

➤ Class I MHC:

- Expressed on the surface of nearly all nucleated cells; the major function of the class I gene products is presentation of peptide Ags to CD8+ T cells.

➤ Class II MHC:

- Expressed primarily on Ag-presenting cells (macrophages, dendritic cells, and B cells), where they present processed antigenic peptides to CD4+ T cells.

➤ Class III MHC:

- Generally encode various secreted proteins that have immune functions, including components of the complement system and molecules involved in inflammation.

الفئة الأولى MHC:

يتم التعبير عنها على سطح جميع الخلايا المنوأة تقريبًا ؛ تتمثل الوظيفة الرئيسية للمنتجات الجينية من الفئة الأولى في تقديم الببتيد Ags إلى خلايا CD 8 + T.

الفئة الثانية MHC:

يتم التعبير عنها بشكل أساسي على الخلايا التي تقدم Ag (الضامة والخلايا التغصنية والخلايا البائية) ، حيث تقدم الببتيدات المستضدية المعالجة لخلايا CD 4 + T.

الفئة الثالثة MHC:

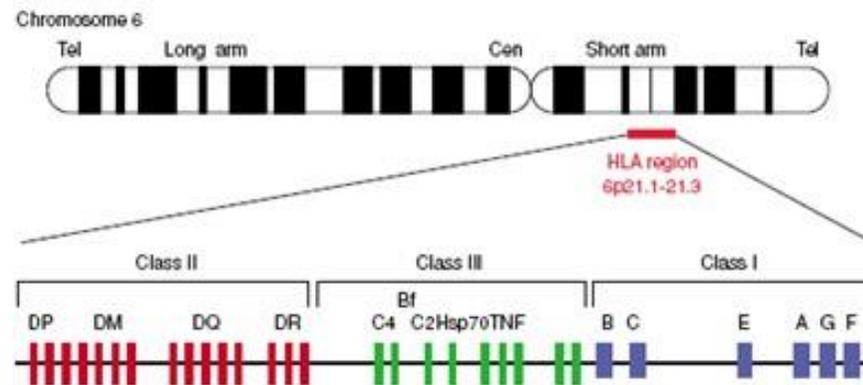
بشكل عام ، يشفر العديد من البروتينات المفرزة التي لها وظائف مناعية ، بما في ذلك مكونات النظام المتمم والجزيئات المشاركة في الالتهاب.

Major Histocompatibility Complex (MHC)

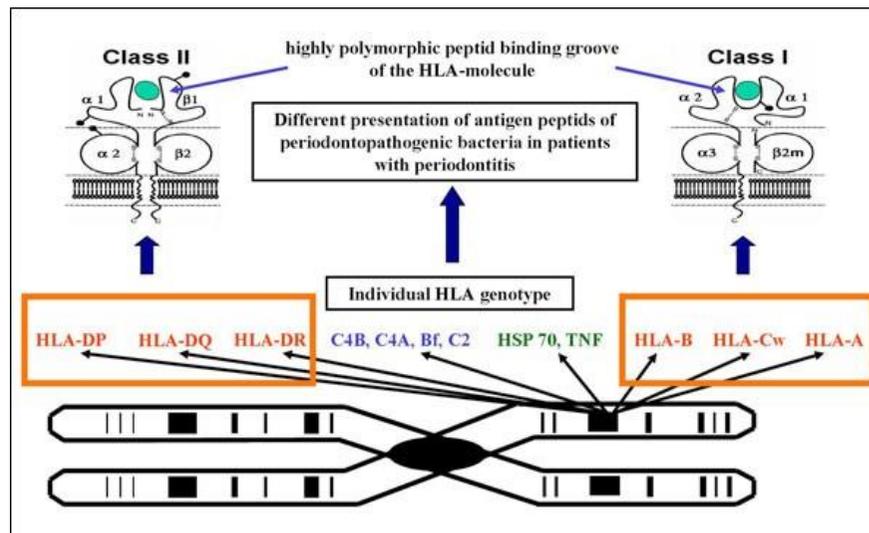
- The MHC is a closely linked complex of genes that govern production of the major histocompatibility
- In humans, MHC resides on the short arm of chromosome 6
- Three genes (HLA-A, HLA-B, HLA-C) code for the class I MHC proteins
- Several HLA-D loci determine the class II MHC proteins
i.e. DP, DQ and DR HLA-DP; HLA-DQ and HLA-DR
- HLA genes are very diverse (polymorphic) i.e. there are many alleles of the class I and II genes

إن معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) عبارة عن مركب وثيق الصلة من الجينات التي تتحكم في إنتاج التوافق النسيجي الرئيسي في البشر ، يوجد MHC على الذراع القصيرة للكروموسوم 6 كود ثلاثة جينات (HLA-A ، HLA-B ، HLA-C) لبروتينات الفئة I MHC تحدد العديد من مواقع HLA-D بروتينات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الثانية أي DP و DQ و DR HLA-DP ؛ HLA-DQ و HLA-DR جينات HLA متنوعة للغاية (متعددة الأشكال) أي أن هناك العديد من الأليلات من جينات الصنف الأول والثاني

Human MHC: human leukocyte antigen (HLA) Genetic map of the MHC regions.



Gene	Encoded protein
C2, C4A, C4B, Bf	Complement components
CYP21, CYP21P	Steroid 21-hydroxylases
G7a/b	Valyl-tRNA synthetase
HSP	Heat-shock protein
LMP2, LMP7	Proteasome-like subunits
TAP1, TAP2	Peptide-transporter subunits
TNF- α , TNF- β	Tumor necrosis factors α and β



200 genes on chromosome 6

3 clusters:

- MHC class I: HLA-A, HLA-B, HLA-C
- MHC class II: HLA-DP, HLA-Q, HLA-DR
- MHC class III: soluble components

٢٠٠ جين على الكروموسوم ٦

٣ مجموعات:

HLA-C ،HLA-B ،MHC class I: HLA-A
 MHC من الدرجة الثانية: HLA-DR ،HLA-Q ،HLA-DP
 MHC class III: مكونات قابلة للذوبان



Role of MHC in immune response

- *TCR recognizes Ag presented in MHC*
 - *Context is important*
 - *Binding of Ag peptides in non-covalent*
- *Two types of MHC (class I and class II) are recognized by different subsets of T cells*
 - *CTL recognizes Ag peptide in MHC class I*
 - *T-helper recognizes Ag peptide in MHC class II*

يتعرف TCR على Ag المقدم في MHC
السياق مهم

تجليد Ag الببتيدات في غير التساهمية

يتم التعرف على نوعين من MHC (الفئة الأولى والفئة الثانية) بواسطة مجموعات فرعية مختلفة من الخلايا التائية
يتعرف CTL على Ag الببتيد في الفئة الأولى من معقد التوافق النسيجي الكبير
يتعرف T-helper على Ag الببتيد في الفئة الثانية من معقد التوافق النسيجي الكبير



Major Histocompatibility Complex (MHC)

Between the class I and class II gene loci, there is a third locus (**Class III**)

This locus contains genes encoding tumor necrosis factor (**TNF**) **lymphotoxin** and two complement components (**C2 and C4**)

Class III antigens do not participate in MHC restriction or graft rejection

بين مواقع الجينات من الفئة الأولى والفئة الثانية ، يوجد موضع ثالث (الفئة الثالثة)

يحتوي هذا الموضع على جينات ترميز عامل نخر الورم (TNF) للسموم اللمفي ومكونين مكملين (C2 و C4)

لا تشارك مستضدات الفئة الثالثة في تقييد MHC أو رفض الكسب غير المشروع

MHC Molecules and Genes

Mouse H-2 complex (**chromosome 17**)

Complex	H-2						
MHC class	I	II		III		I	
Region	K	IA	IE	S		D	
Gene products	H-2K	IA $\alpha\beta$	IE $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	H-2D	H-2L

Human HLA complex (**chromosome 6**)

Complex	HLA								
MHC class	II			III			I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF			B	C	A
Gene products	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins	TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A	

TABLE 7-1

A Comparison of MHC Class I and Class II Structure

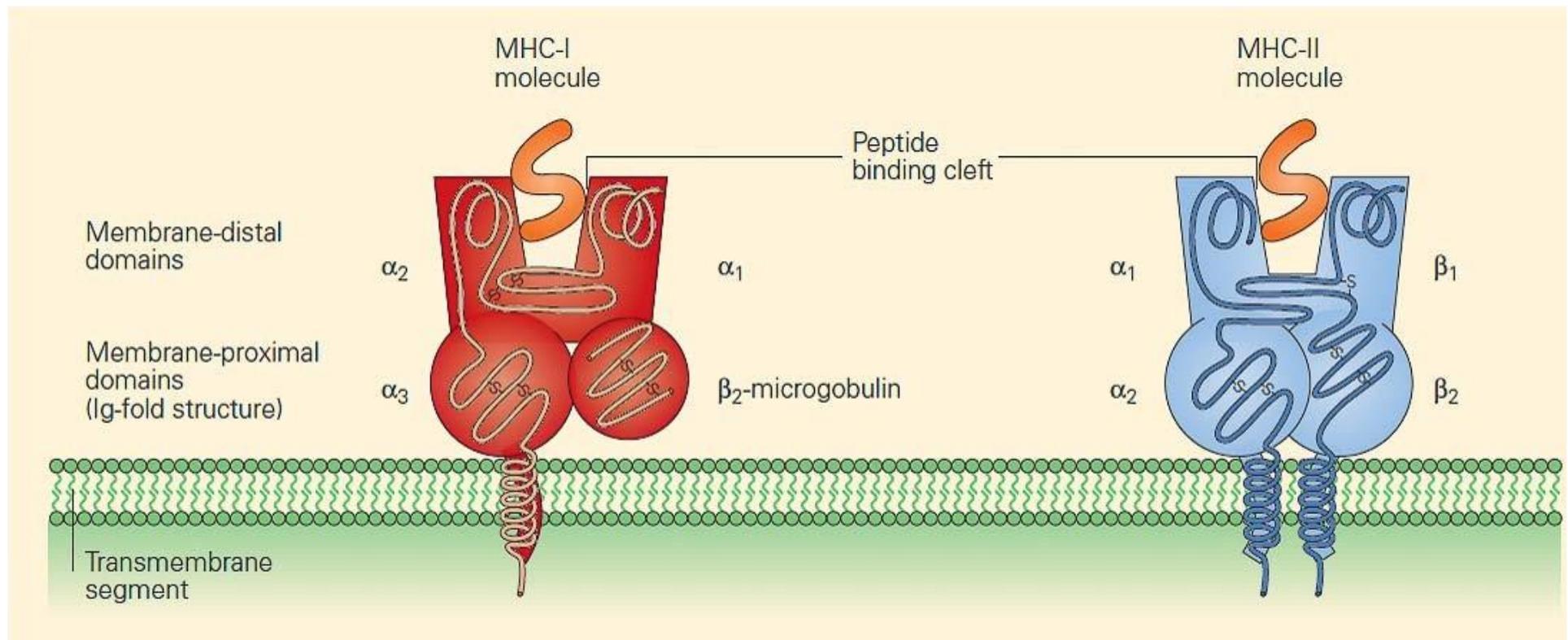
	Class I	Class II
Loci include	Typically A, B, and C	DP, DQ, and DR
Distribution	Most nucleated cells	B cells, macrophages, and dendritic cells
Function	Present antigen to cytotoxic T cells	Present antigen to T helper cells
Result	T-cell-mediated toxicity	T-cell-mediated help

MHC-I and MHC-II molecules

MHC-I and MHC-II molecules have a very similar structure

In each case, a cleft or groove is formed that cradles the peptide. The charge characteristics of the groove determine which peptides can be presented.

جزيئات MHC-I و MHC-II لها بنية متشابهة جدًا في كل حالة ، يتم تشكيل شق أو أخدود يمهد المد والجزر. تحدد خصائص شحن الأخدود الببتيدات التي يمكن تقديمها.





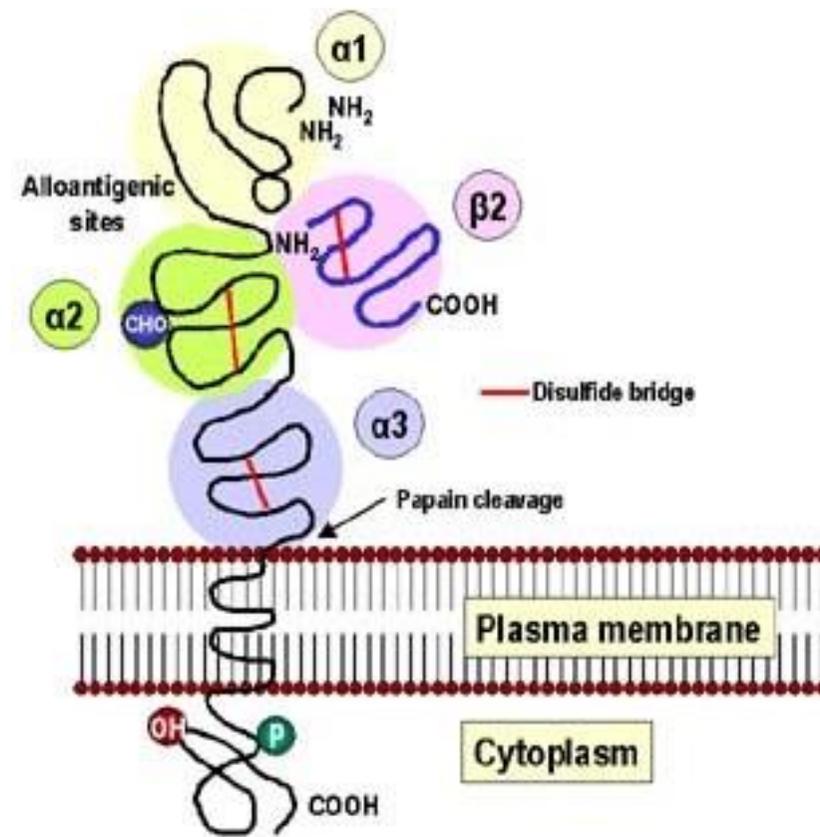
MHC Class I Antigens

- * Class I MHC antigens are : HLA-A, HLA-B and HLA-C
- * مستضدات الصنف I MHC هي: HLA-A و HLA-B و HLA-C
These antigens are glycoproteins found on surfaces of all nucleated human cells and on platelets
هذه المستضدات عبارة عن بروتينات سكرية توجد على أسطح جميع الخلايا البشرية المنواة وعلى الصفائح الدموية
- * HLA-A contains 24 different antigenic specificities, HLA-B contains 52 and HLA-C contains 11
يحتوي HLA-A على ٢٤ نوعًا مختلفًا من المستضدات ، ويحتوي HLA-B على ٥٢ و HLA-C يحتوي على ١١
- * Class I MHC antigens are involved of MHC restriction of cell mediated cytotoxicity
وتشارك مستضدات الفئة الأولى معقد التوافق النسيجي الكبير في تقييد معقد التوافق النسيجي الكبير للسمية الخلوية بواسطة الخلايا

Structure of MHC class I

- *Two polypeptide chains*
 - *Long α chain and short β*

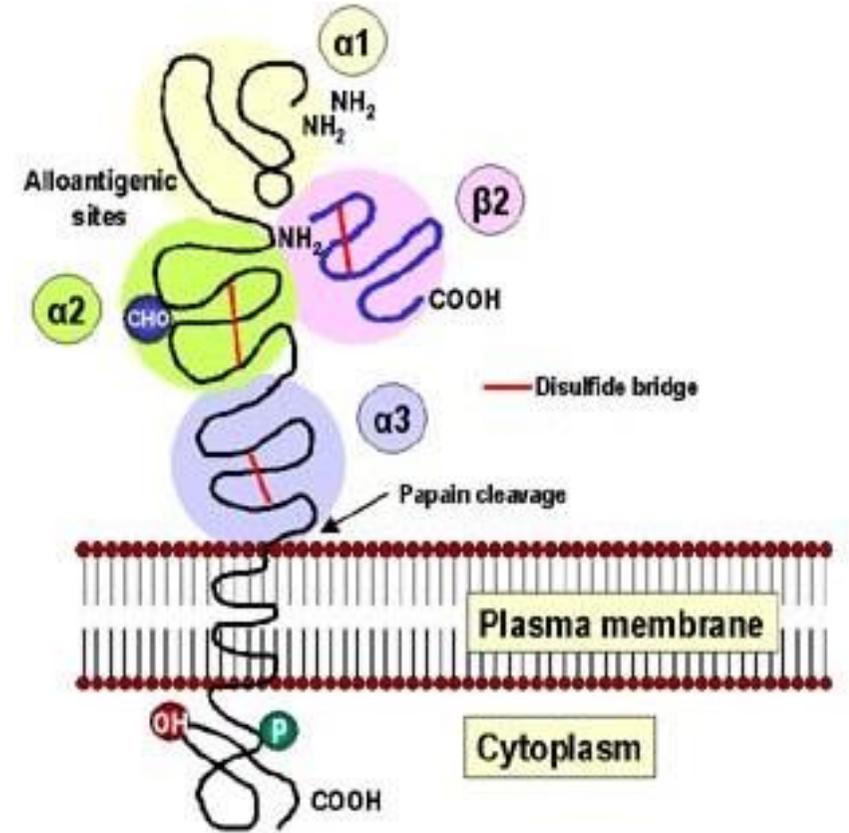
سلسلتان بولي ببتيد
 α سلسلة طويلة وقصيرة β



Structure of MHC class I

➤ Four regions

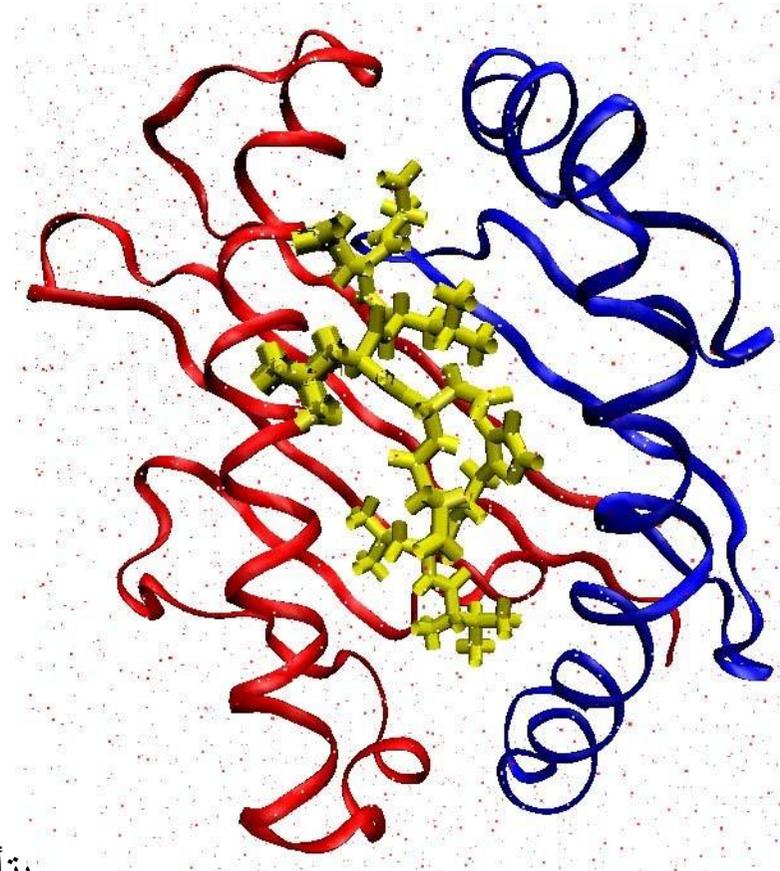
- Cytoplasmic contains sites for phosphorylation and binding to cytoskeleton
- Transmembrane contains hydrophobic AAs
- Highly conserved $\alpha 3$ domain binds CD8
- Highly polymorphic peptide binding region formed by $\alpha 1$ and $\alpha 2$



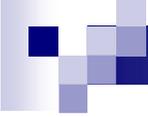
أربع مناطق
يحتوي السيتوبلازم على مواقع الفسفرة والارتباط بالهيكل الخلوي
يحتوي الغشاء العابر على AAs كارهة للماء
مجال $\alpha 3$ المحفوظ بدرجة عالية يربط CD8
منطقة ربط الببتيد متعددة الأشكال للغاية تكونت من $\alpha 1$ و $\alpha 2$

Structure of MHC class I Ag-binding groove

- *Groove composed of*
 - *α helix on 2 opposite walls*
 - *Eight β sheets as floor*
- *Residues lining floor are most polymorphic*
- *Groove binds peptides 8-10 AA long*



يتألف Groove من
حلزون α على جدارين متقابلين
ثمانى أوراق كأرضية
مخلفات تبطين الأرضية هي الأكثر تعدد الأشكال
الأخدود يربط الببتيدات بطول ٨-١٠ AA



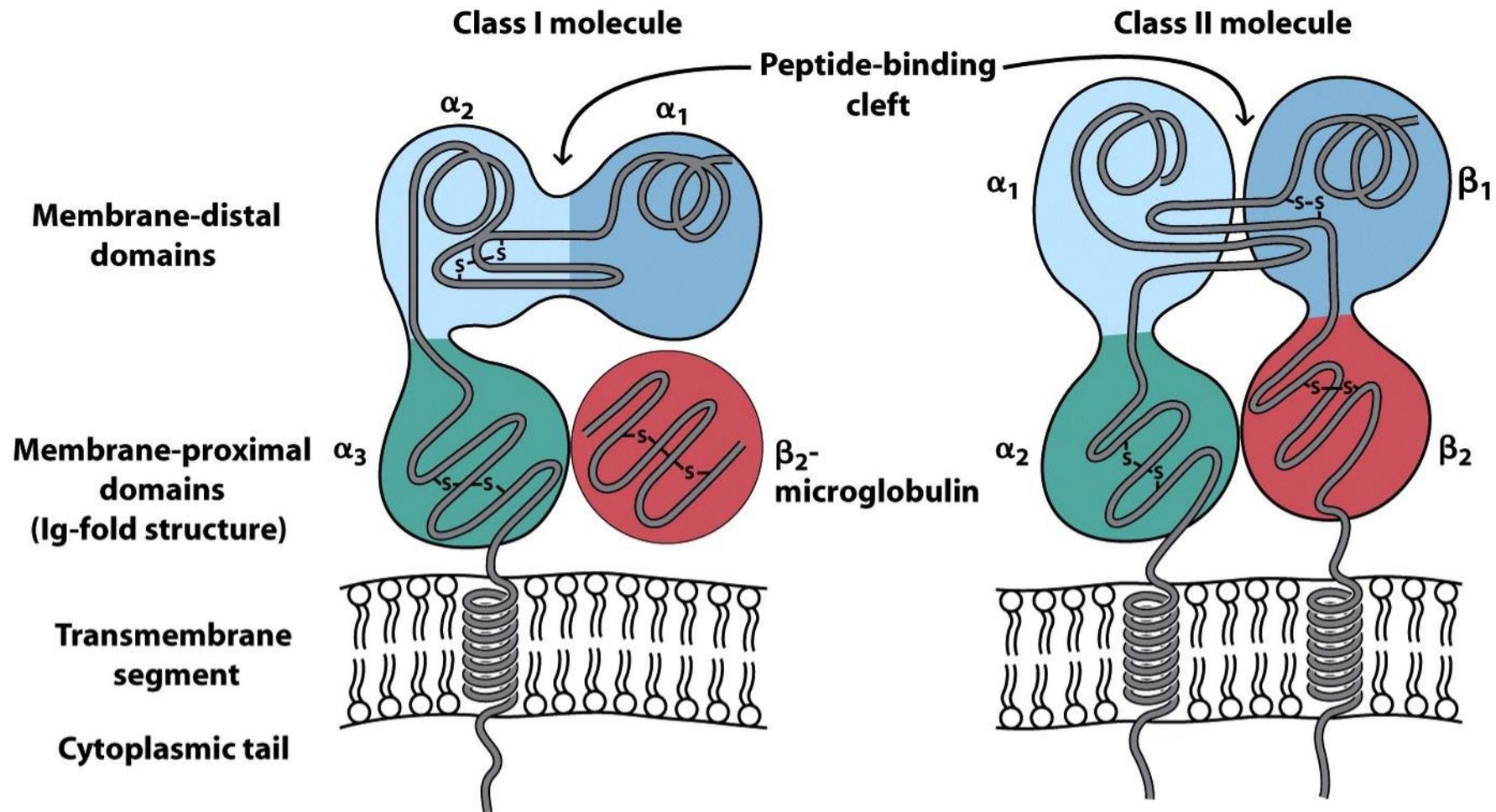
Structure of MHC class I

Ag-binding groove

- *Specific amino acids on peptide are required for “anchor site” in the groove*
 - *Many peptides can bind*
 - *Interactions at N and C-terminus are critical and “lock” peptide in groove*
 - *Center of peptide bulges out for presentation*
 - *Consideration in vaccine development*

الأحماض الأمينية المحددة على الببتيد مطلوبة من أجل "موقع التثبيت" في الأخدود
يمكن للعديد من الببتيدات الارتباط
تعتبر التفاعلات عند النهايتين N و C حرجة و "تحبس" الببتيد في البستان
مركز الببتيد ينتفخ للعرض
النظر في تطوير اللقاح

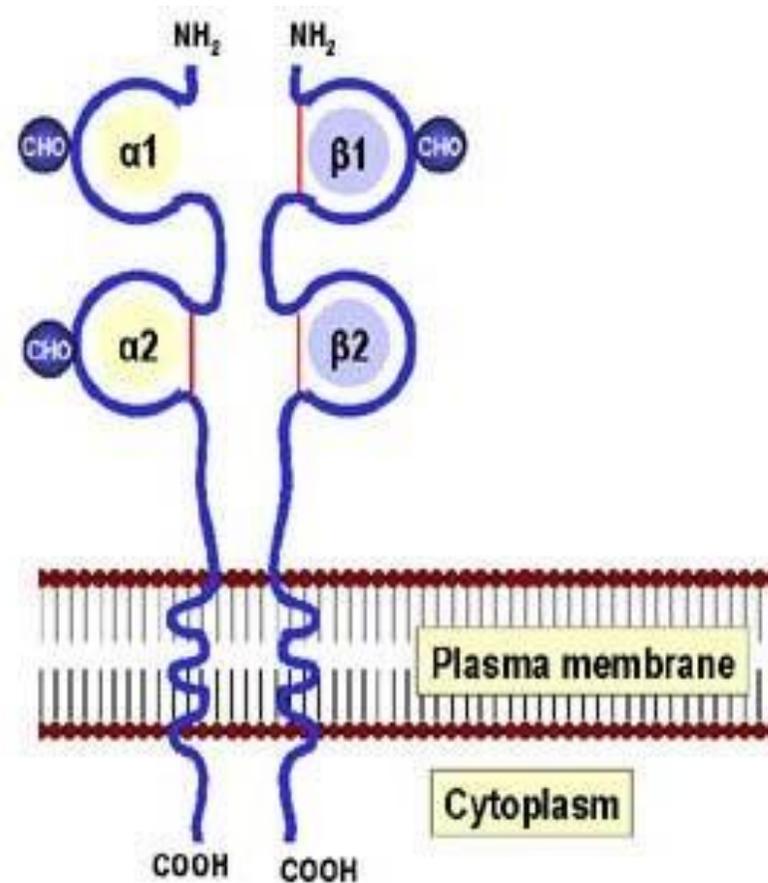
Structure of MHC class I Ag-binding groove



Structure of MHC class II

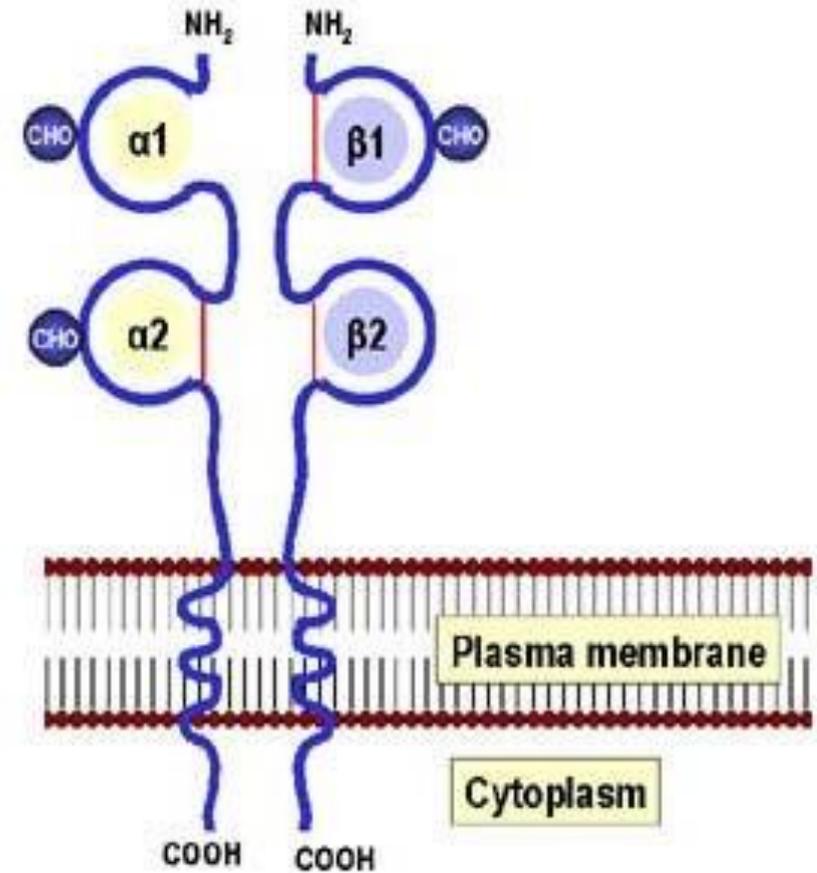
- *Two polypeptide chains*
 - α and β
 - *approximal equal length*

سلسلتان بولي بيتيد
 α و
الطول التقريبي المتساوي



Structure of MHC class II

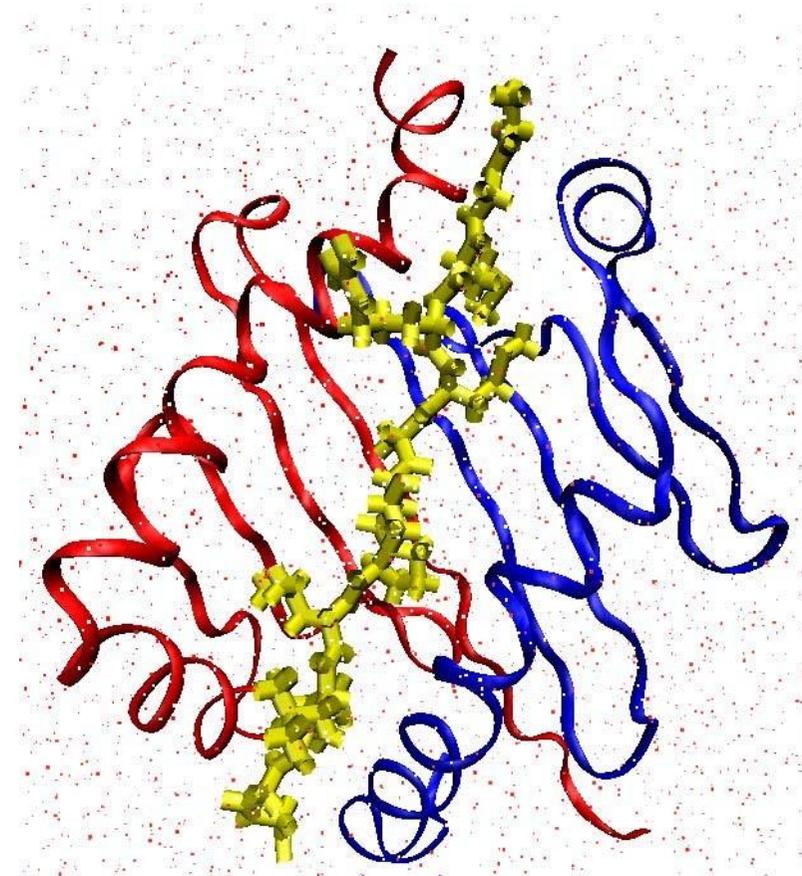
- *Four regions*
 - *Cytoplasmic contains sites for phosphorylation and binding to cytoskeleton*
 - *Transmembrane contains hydrophobic AAs*
 - *Highly conserved $\alpha 2$ and $\beta 2$ domains binds CD4*
 - *Highly polymorphic peptide binding region formed by $\alpha 1$ and $\beta 1$*



أربع مناطق
يحتوي السيتوبلازم على مواقع الفسفرة والارتباط بالهيكل الخلوي
يحتوي الغشاء العابر على AAs كارهة للماء
نطاقات $\alpha 2$ و $\beta 2$ المحفوظة للغاية تربط CD4
منطقة ربط الببتيد متعددة الأشكال للغاية تتكون من $\alpha 1$ و $\beta 1$

Structure of MHC class II Ag-binding groove

- *Groove composed of*
 - *α helix on 2 opposite walls*
 - *Eight β sheets as floor*
 - *Both $\alpha 1$ and $\beta 1$ make up groove*
- *Residues lining floor are most polymorphic*
- *Groove binds peptides 13-25 AA long (some outside groove)*



يتألف Groove من
حلزون α على جدارين متقابلين
ثمانى أوراق كأرضية
يشكل كل من $\alpha 1$ و $\beta 1$ الأخدود
مخلفات تبطين الأرضية هي الأكثر تعدد الأشكال
الأخدود يربط الببتيدات بطول 13-25 AA (بعض الأخدود الخارجي)

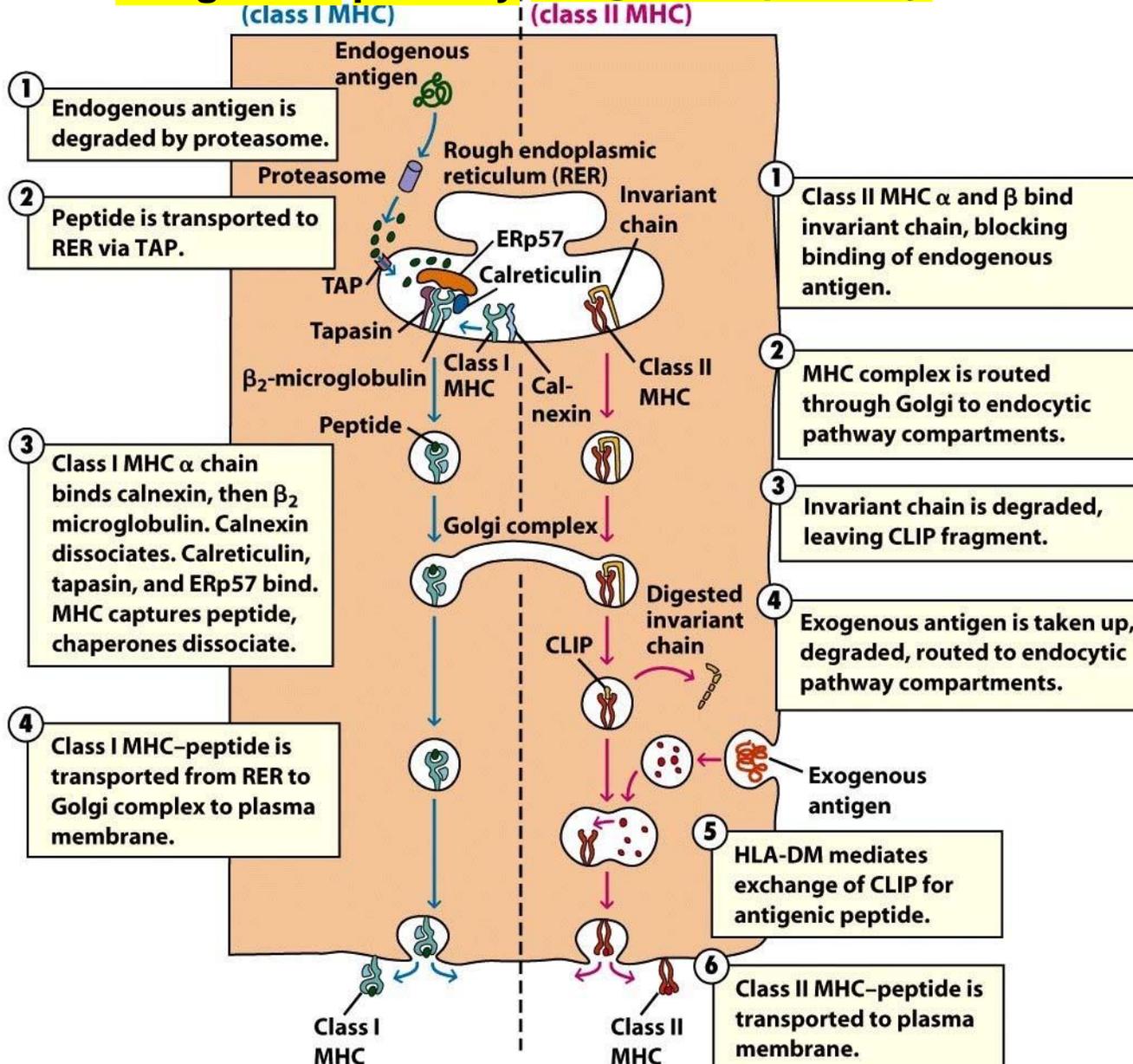
Important aspects of MHC

- *Individuals have a limited number of MHC alleles for each class*
- *High polymorphism in MHC for a species*
- *MHC polymorphism is determined in germline*
 - *NO recombination mechanisms for creating diversity in MHC*
- *Alleles for MHC genes are co-dominant*
 - *Each MHC gene product is expressed on surface of individual cell*

يمتلك الأفراد عددًا محدودًا من أليلات MHC لكل فئة ارتفاع تعدد الأشكال في معقد التوافق النسيجي الكبير للأنواع يتم تحديد تعدد الأشكال معقد التوافق النسيجي الكبير في السلالة الجرثومية لا توجد آليات إعادة تركيب لخلق التنوع في MHC الأليلات لجينات معقد التوافق النسيجي الكبير هي المسيطرة المشتركة يتم التعبير عن كل منتج جيني معقد التوافق النسيجي الكبير على سطح الخلية الفردية

Antigen Processing: How do epitope get into MHC groove ?

Endogenous pathway (class I MHC) Exogenous pathway (class II MHC)



Differential distribution of MHC molecules

يؤثر تنشيط الخلية على مستوى تعبير معقد التوافق النسيجي الكبير

Cell activation affects the level of MHC expression.

<i>Tissue</i>	<i>MHC class I</i>	<i>MHC class II</i>
<i>T cells</i>	<i>+++</i>	<i>+/-</i>
<i>B cells</i>	<i>+++</i>	<i>+++</i>
<i>Macrophages</i>	<i>+++</i>	<i>++</i>
<i>Other APC</i>	<i>+++</i>	<i>+++</i>
<i>Thymus epithelium</i>	<i>+</i>	<i>+++</i>
<i>Neutrophils</i>	<i>+++</i>	<i>-</i>
<i>Hepatocytes</i>	<i>+</i>	<i>-</i>
<i>Kidney</i>	<i>+</i>	<i>-</i>
<i>Brain</i>	<i>+</i>	<i>-</i>
<i>Erythrocytes</i>	<i>-</i>	<i>-</i>

The pattern of expression reflects the function of MHC molecules:

- **Class I is involved in the regulation of anti-viral immune responses**
- **Class II involved in regulation of the cells of the immune system**

يعكس نمط التعبير وظيفة جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير: تشارك الفئة الأولى في تنظيم الاستجابات المناعية المضادة للفيروسات الفئة الثانية تشارك في تنظيم خلايا جهاز المناعة

Anucleate erythrocytes can not support virus replication

- hence no MHC class I. Some pathogens exploit this - e.g. Plasmodium species.

لا تستطيع كريات الدم الحمراء أن تدعم تكاثر الفيروس وبالتالي لا توجد فئة معقد التوافق النسيجي الكبير ا. بعض مسببات الأمراض تستغل هذا -

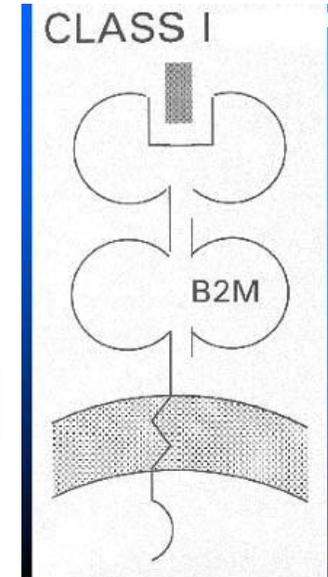
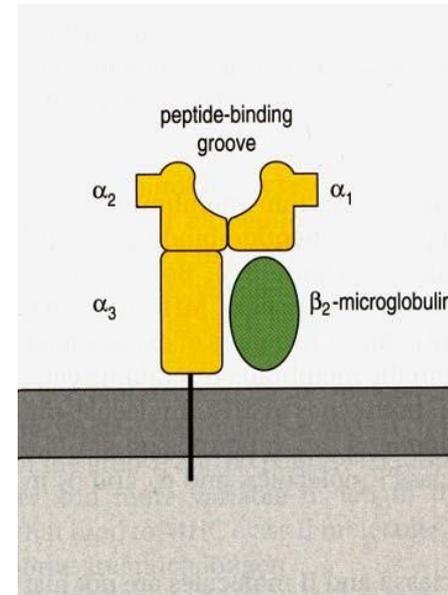
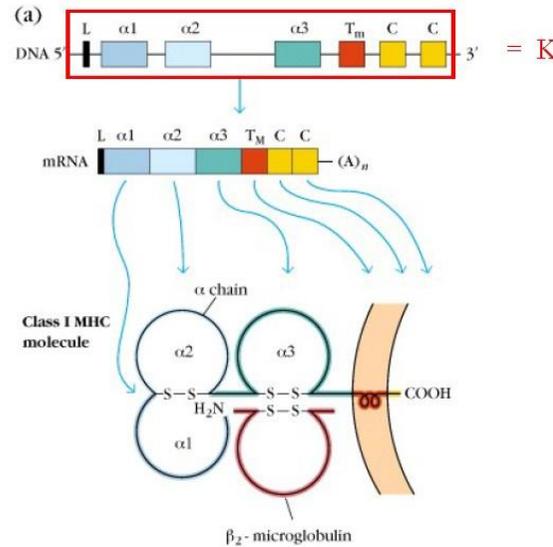
على سبيل المثال أنواع المتصورات.

Important aspects of MHC

- *MHC molecules are membrane-bound*
 - *Recognition by T requires cell-cell contact*
- *Mature T must have TCR that recognizes particular MHC*
- *Cytokines (especially IFN- γ) increase expression of MHC*

جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير مرتبطة بالغشاء
يتطلب التعرف بواسطة T اتصالاً بالخلية الخلوية
يجب أن يكون لدى Mature T TCR الذي يتعرف على MHC معين
تزيد السيتوكينات (خاصة IFN- γ) من التعبير عن معقد التوافق النسيجي الكبير

Organization of class I MHC gene



- Class I HLA molecules contain two separate polypeptide chains
- HLA-encoded alpha (or heavy) chain
- Non-HLA-encoded beta chain (beta2 microglobulin, $\beta 2m$)---15 hromosome
- Only alpha chain is trans-membrane
- Interacts with CD8 (TC) molecule

تحتوي جزيئات الفئة I ALH على سلسلتين منفصلتين متعدد الببتيد

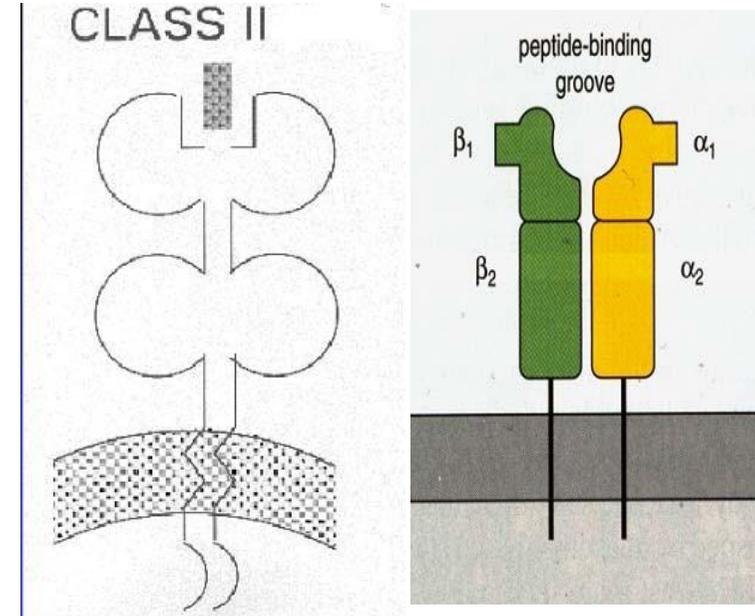
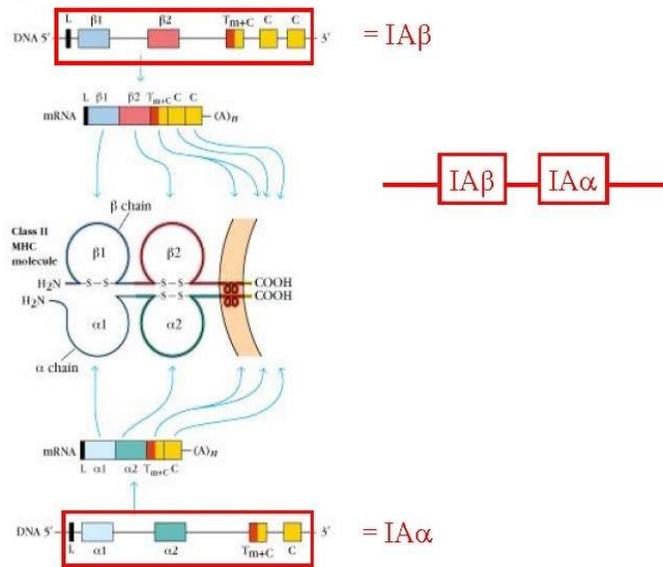
سلسلة ألفا (أو ثقيلة) بترميز HLA

سلسلة بيتا غير مشفرة بـ HLA (بيتا 2 ميكروغلوبولين ، $\beta 2$ م) - 15 كروموسوم

فقط سلسلة ألفا هي عبر الغشاء

يتفاعل مع جزيء CD⁸ (CT)

Organization of class II MHC gene



- Class II HLA molecules consist of a non-covalent complex of two chains: α and β
- Both α and β chain span the membrane.
- Both α and β chain are HLA-encoded
- Interacts with CD8 (TC) molecule

تتكون جزيئات الفئة II ALH من مركب غير تساهمي من سلسلتين: α و β

β

تمتد كلا السلسلة α و β على الغشاء.

كل من السلسلة و مشفرة HLA

يتفاعل مع جزيء CD 8 (CT)

Polymorphism in MHC genes

- *The diversity of the MHC within a species stems from polymorphism, the presence of multiple alleles at a given genetic locus within the species.*
- *The MHC possesses an extraordinarily large number of different alleles at each locus and is one of the most polymorphic genetic complexes known in higher vertebrates.*

ينبع تنوع MHC داخل الأنواع من تعدد الأشكال ، ووجود أليلات متعددة في موضع وراثي معين داخل الأنواع. يمتلك معقد التوافق النسيجي الكبير عددًا كبيرًا جدًا من الأليلات المختلفة في كل موضع وهو أحد أكثر المجمعات الجينية متعددة الأشكال المعروفة في الفقاريات العليا.

- *HLA-A 780 alleles H-2K 55 alleles*
- *HLA-B 1020 alleles H-2D 60 alleles*
- *HLA-C 650 alleles*

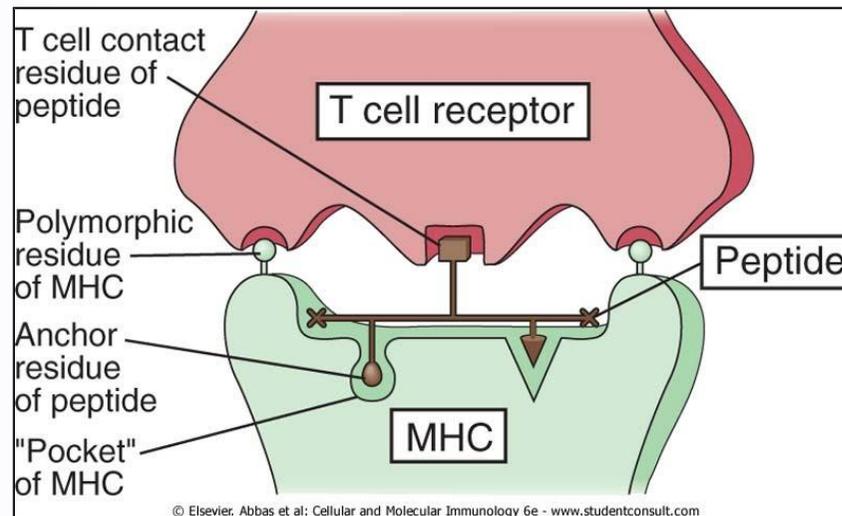
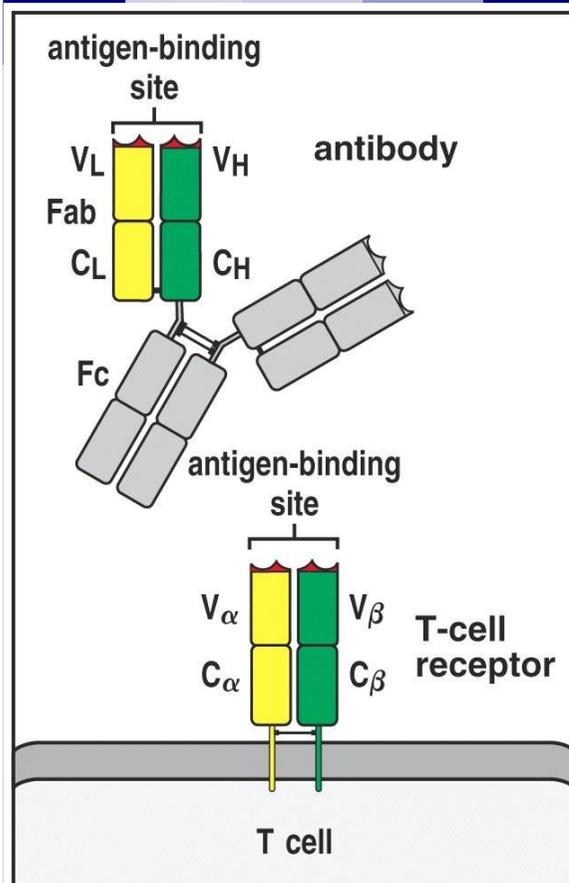
HLA-A 780 أليلات - H-2K 55 أليلات
HLA-B 1020 أليلات - H-2D 60 أليلات
HLA-C 650 أليلات

- *-The theoretical class I diversity possible for the human is*

- الصنف النظري الأول هو التنوع الممكن للإنسان
 $715140000 = 780 * 1020 * 650$

$$780 * 1020 * 650 = 715140000$$

T cell receptor (TCR)



Role of TCR in immune response

- Surface molecule on T cells surface is similar to the F(ab) of Ab but only located on the surface of T cells
- Recognize Ag presented in MHC context
- Two types of TCR
 - $\alpha\beta$: predominant in lymphoid tissues
 - $\gamma\delta$: enriched at mucosal surfaces
- Ag recognition by ab TCR requires Ag presented by Major Histocompatibility Complex (MHC).
 - => consider both Ag peptide & MHC
 - => Cell-Cell interaction

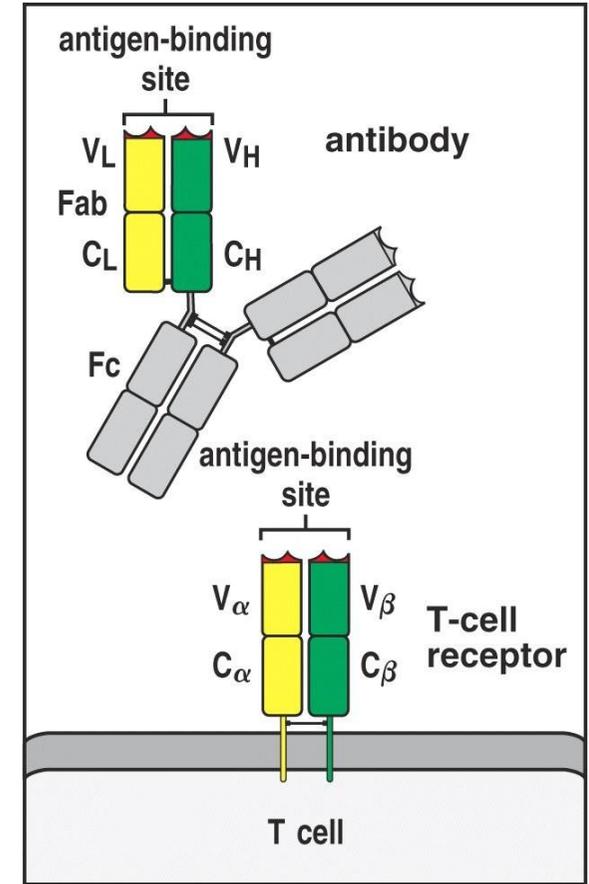


Figure 3-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

يشبه جزيء السطح الموجود على سطح الخلايا التائية (ab) من Ab ولكنه يقع فقط على سطح الخلايا التائية التعرف على حج المقدم في سياق MHC

نوعان من TCR

$\beta\alpha$: سائد في الأنسجة اللمفاوية

$\delta\gamma$: غني بالسطوح المخاطية

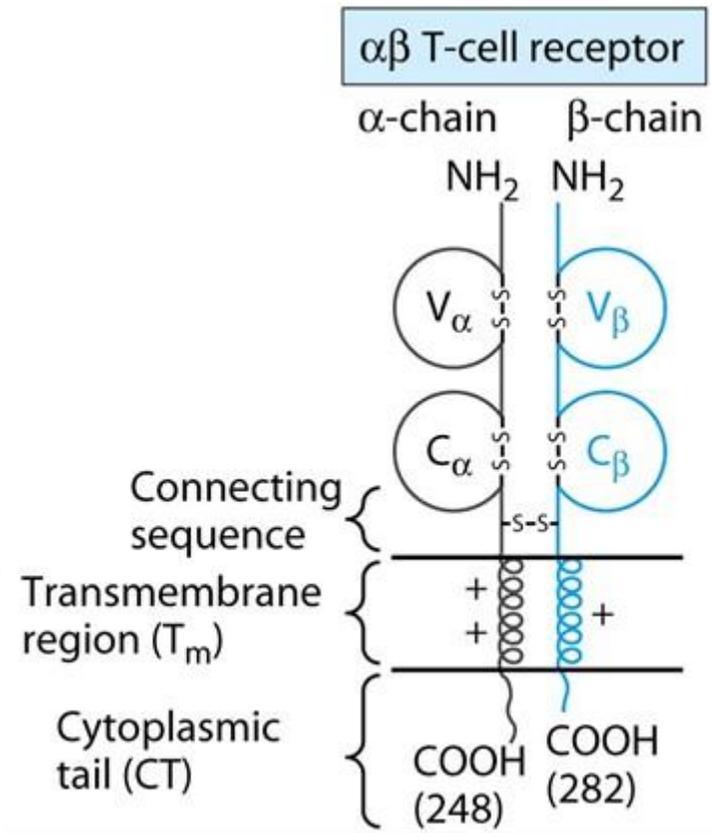
يتطلب التعرف على Ag بواسطة ab TCR Ag المقدم بواسطة مجمع التوافق النسيجي الرئيسي (MHC).

=> ضع في اعتبارك كل من Ag الببتيد و MHC

=> تفاعل الخلية الخلوية

Structure of the TCR ($\alpha\beta$)

- *Heterodimer with*
 - *one α and one β chain of roughly equal length*
 - *A short cytoplasmic tail not capable of transducing an activation signal*
 - *A transmembrane region with hydrophobic amino acids*



Heterodimer مع

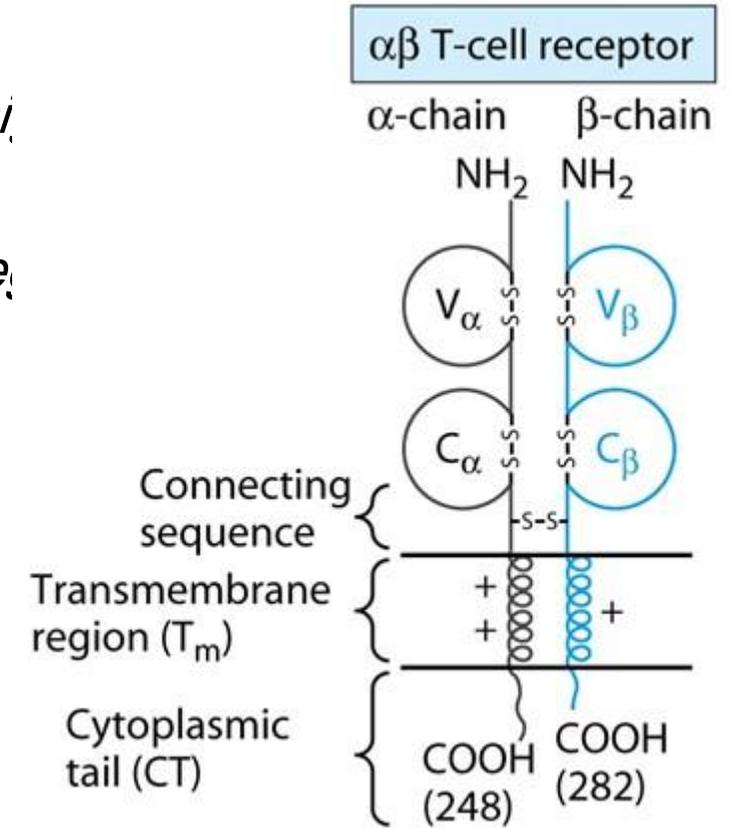
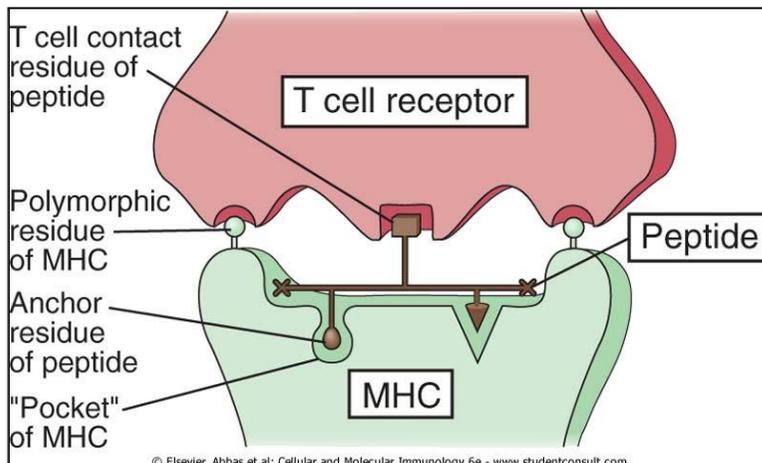
سلسلة α واحدة وسلسلة متساوية الطول تقريباً ذيل حشوي قصير غير قادر على تحويل إشارة تنشيط منطقة غشاء تحتوي على أحماض أمينية كارهة للماء

Structure of the TCR ($\alpha\beta$)

➤ Regions

- Short cytoplasmic tail- cannot transduce activation signal
- Transmembrane with hydrophobic AAs
- Both α and β have a variable (V) and constant (C) region
- V region is hypervariable, determines Ag specificity

المناطق
الذيل السيتوبلازمي القصير - لا يمكنه نقل إشارة التنشيط
الغشاء الانتقالي مع AAs مسعور
لكل من α و منطقة متغيرة (V) وثابتة (C)
المنطقة V متغيرة للغاية ، وتحدد خصوصية Ag



Important aspects of TCR

- *Each T cell has TCR of only ONE specificity*
 - *Allelic exclusion*
- *$\alpha\beta$ TCR recognizes Ag only in the context of cell-cell interaction and in correct MHC context: MHC restriction*
- *$\gamma\delta$ TCR recognizes Ag in MHC-independent manner*
 - *Response to certain viral and bacterial Ag*

كل خلية T لديها TCR لخاصية واحدة فقط

الاستبعاد الأليلي

يتعرف $\alpha\beta$ TCR على Ag فقط في سياق تفاعل الخلية الخلوية وفي سياق MHC الصحيح: تقييد

MHC

$\gamma\delta$ TCR يتعرف على Ag بطريقة مستقلة عن MHC

الاستجابة لبعض Ag الفيروسية والبكتيرية

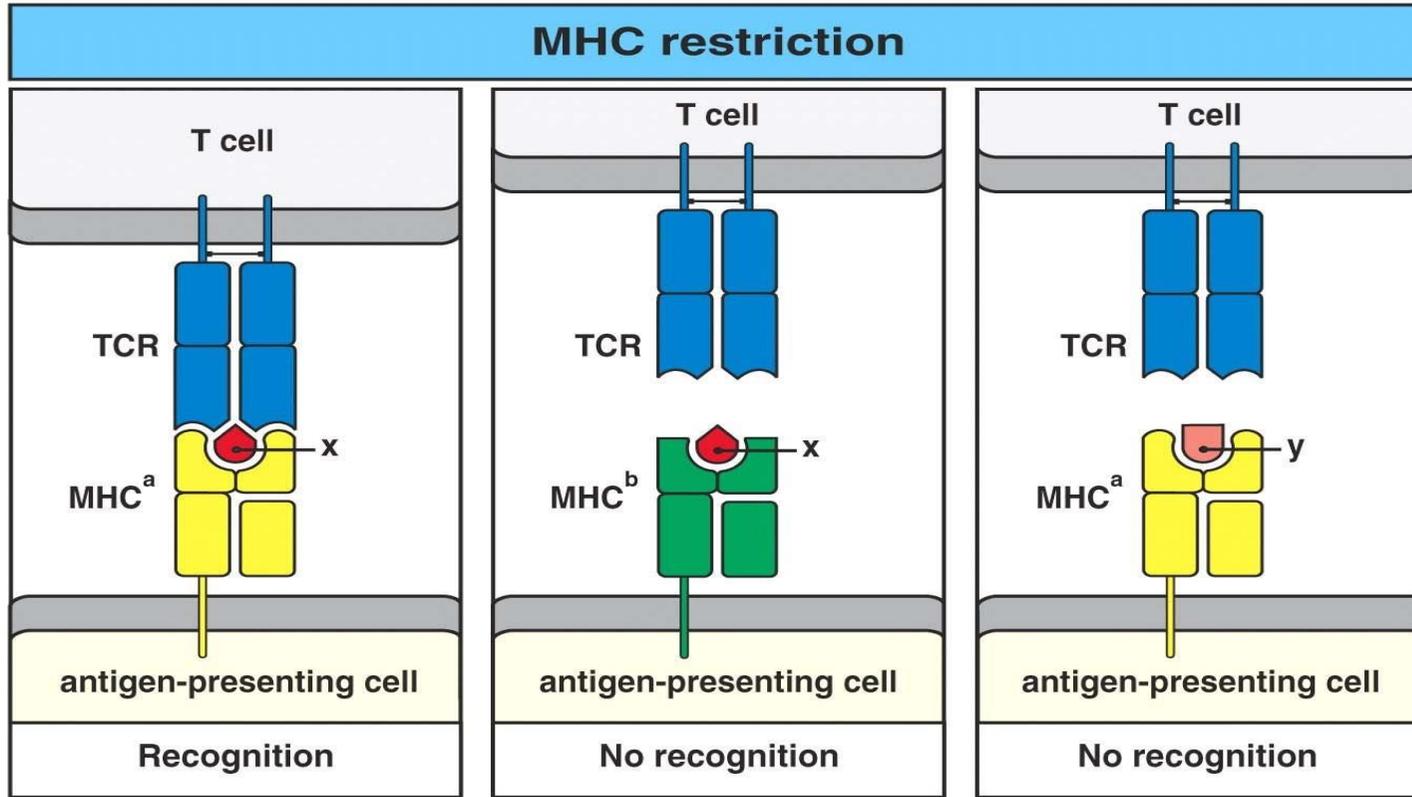
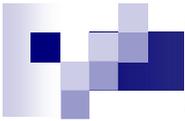
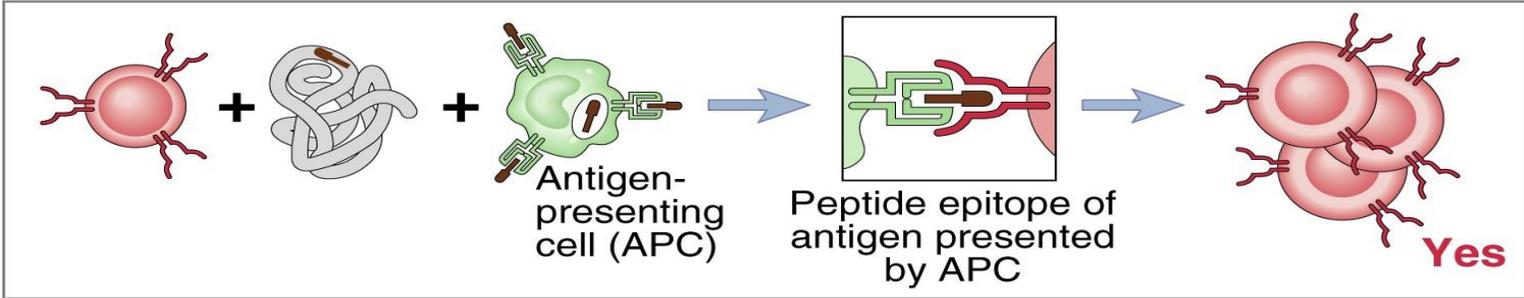


Figure 5-17 Immunobiology 6/e (© Garland Science 2005)

Antigen recognition

T cell response



TCR and CD3 complex

- *TCR is closely associated with CD3 complex*
 - *Group of 5 proteins*
 - *Commonly called "invariant" chains of TCR*
- *Role of CD3 complex*
 - *CD3 necessary for cell surface expression of TCR*
 - *transduces signal after Ag interaction with TCR*

يرتبط TCR ارتباطاً وثيقاً بمجمع CD3
مجموعة من ٥ بروتينات
تسمى السلاسل "الثابتة" من TCR
دور مجمع CD3

CD3 ضروري للتعبير عن سطح الخلية لـ TCR
يحول الإشارة بعد تفاعل Ag مع TCR

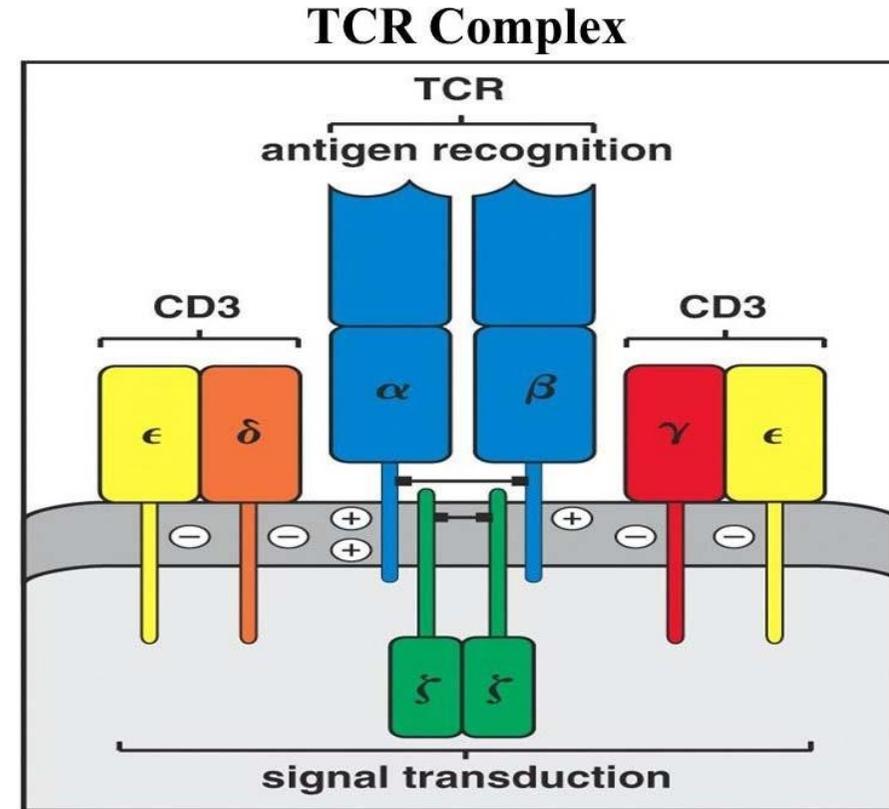


Figure 3-6 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

TCR Accessory Molecules:

➤ Accessory Molecules

- Help T cells in response to a specific Ag

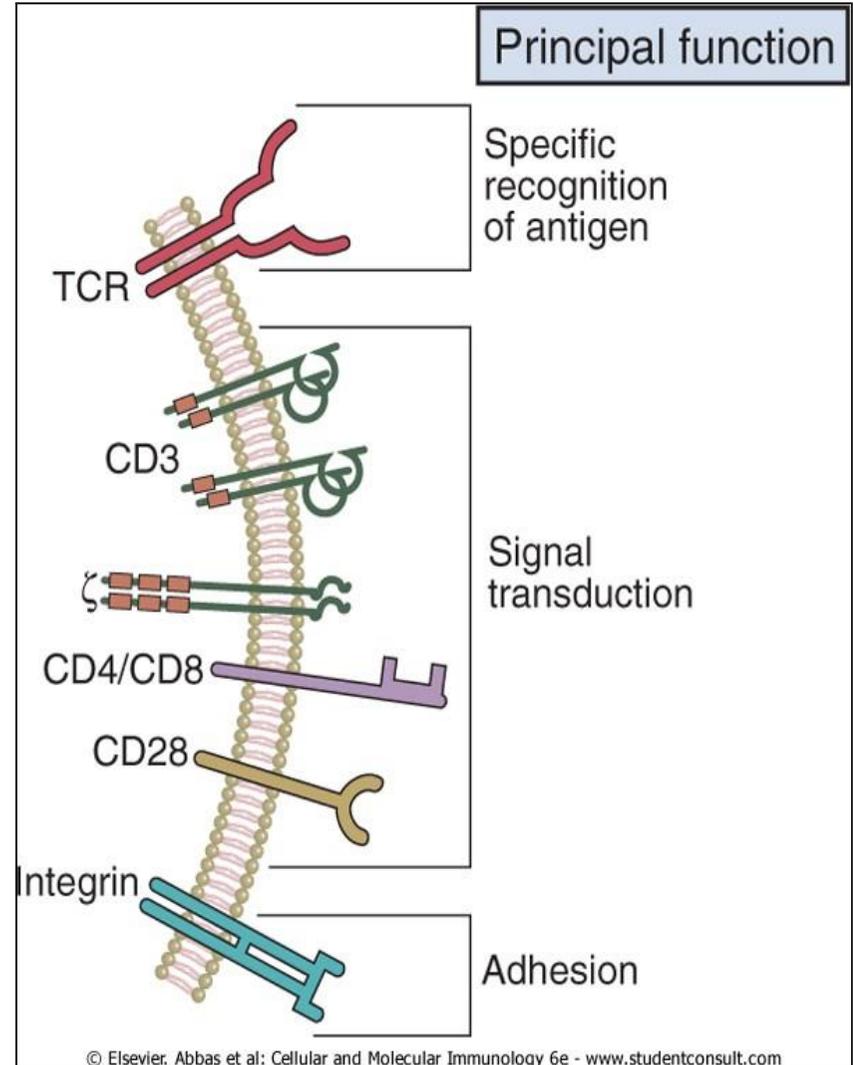
1. CD3 (ε, γ, δ) and ζ chains : associates with TCR => intracellular signaling transduction

2. CD4/CD8: CD4 ⇔ MHC-II
CD8 ⇔ MHC-I

جزيئات التبعية
- مساعدة الخلايا التائية استجابة لـ Ag معين
سلاسل CD ٣ (ε، γ، δ) و ζ: ترتبط بـ TCR => تحويل الإشارات داخل الخلايا
CD ٤ / DC : DC / ٤ CHM-II

3. CD28: a co-stimulatory receptor

4. Integrin: Adhesion & co-stimulation

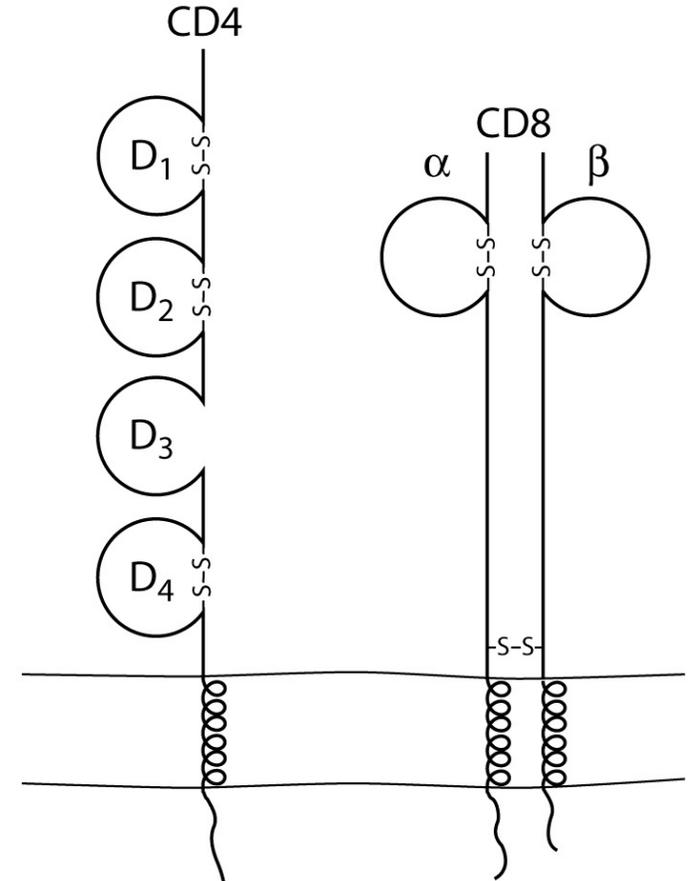


CD ٢٨: مستقبل تحفيز مشترك
إنتجرين: الالتصاق والتحفيز المشترك

TCR Accessory Molecules:

- Accessory molecules stabilize the interaction
- Act as co-receptors
 - CD4: Monomer; four domains
 - CD8: Heterodimer; one domain each

تعمل جزيئات الملحقات على استقرار التفاعل
العمل كمستقبلات مشتركة
CD 4: مونومر ؛ أربعة مجالات
CD 8: مغاير ؛ مجال واحد لكل منهما



Each accessory molecule reacts with a ligand on the APC or target cell

CD4/Class II MHC
CD8/Class I MHC
CD2/LFA-3
LFA-1/ICAM-1

يتفاعل كل جزيء ملحق مع يجند على APC أو الخلية المستهدفة
CD 4 / الفئة الثانية MHC CD 8 / الفئة الأولى MHC CD 2 / AFL-3

TCR Accessory Molecules:

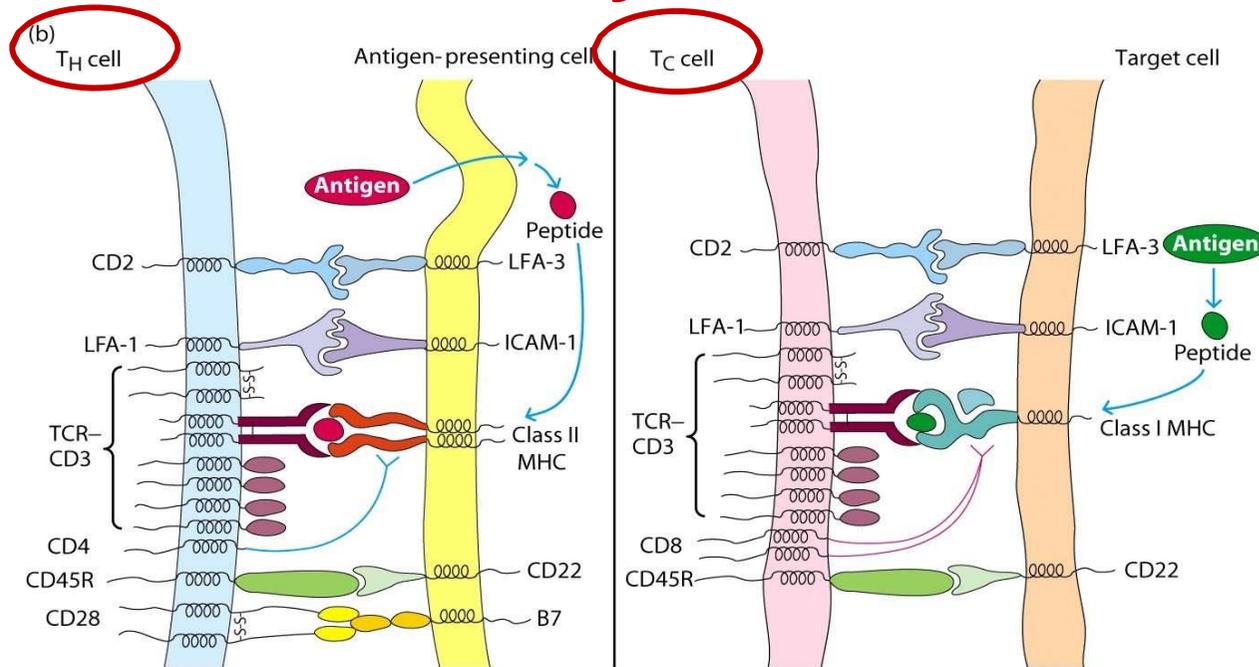
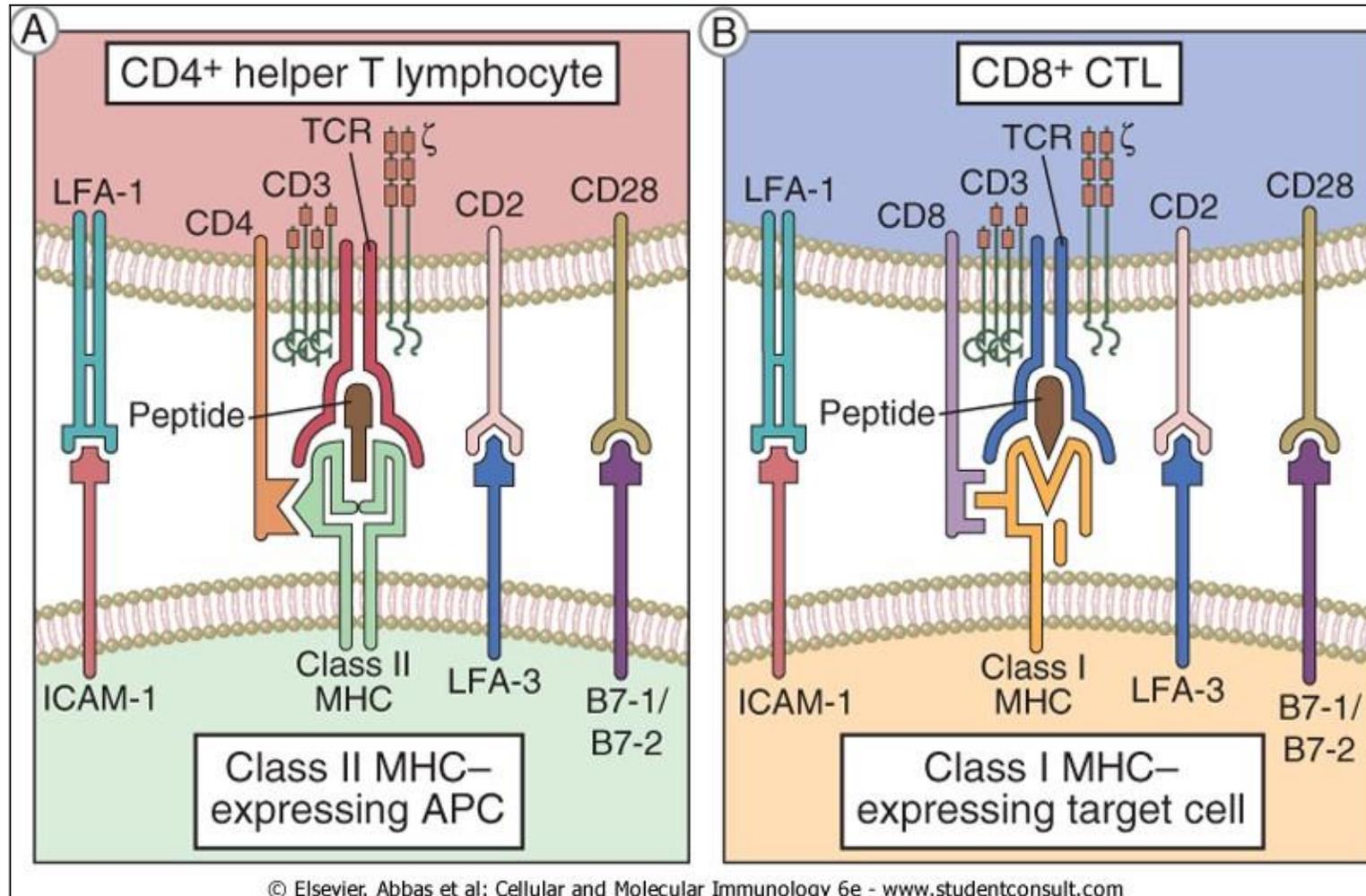


TABLE 9-4 Selected T-cell accessory molecules

Name	Ligand	FUNCTION		
		Adhesion	Signal transduction	Member of Ig superfamily
CD4	Class II MHC	+	+	+
CD8	Class I MHC	+	+	+
CD2 (LFA-2)	CD58 (LFA-3)	+	+	+
LFA-1 (CD11a/CD18)	ICAM-1 (CD54)	+	?	+ / (-)
CD28	B7	?	+	+
CTLA-4	B7	?	+	-
CD45R	CD22	+	+	+
CD5	CD72	?	+	-

Interactions of Accessory molecules between T cells & APCs: The “immunological synapse”



Key steps in T cell activation

- *APC must process and present peptides to Ts*
- *Ts must receive co-stimulatory signal*
- *Accessory adhesion molecules stabilize binding of TCR and MHC*
- *Signal from cell surface is transmitted to nucleus*
 - *Cell cycle*
 - *Proliferation*
 - *differentiation*
 - *Cytokine production*
 - *Immune response*

يجب أن تقوم APC بمعالجة وتقديم الببتيدات إلى Ts

يجب أن تتلقى Ts إشارة التحفيز المشترك

تعمل جزيئات الالتصاق الإضافية على تثبيت ارتباط TCR و MHC

تنتقل الإشارة من سطح الخلية إلى النواة

دورة الخلية

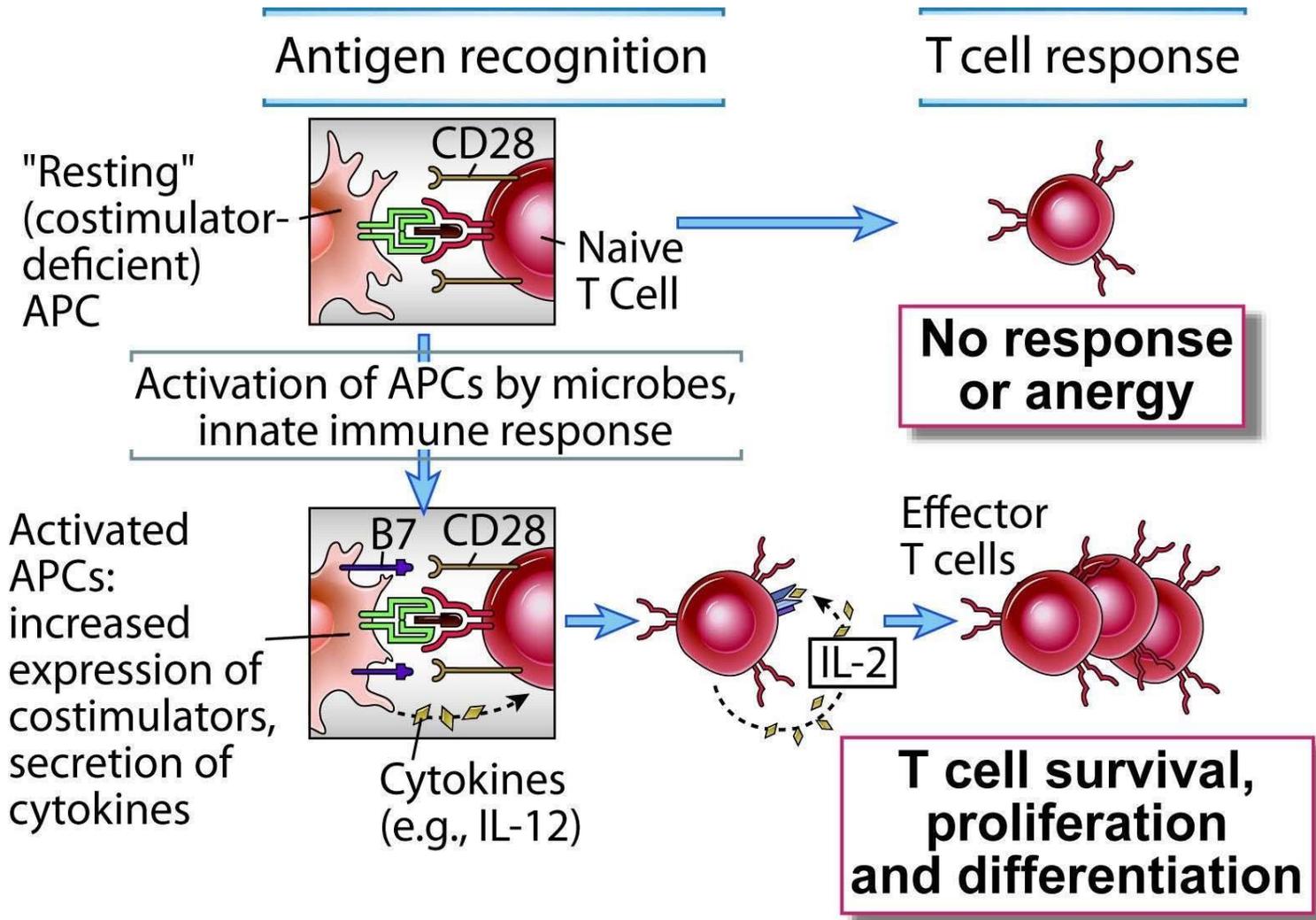
الانتشار

التفاضل

إنتاج السيتوكين

استجابة مناعية

T Cell Activation: Consequence of costimulation by cd28



Induction of antigen-specific T cell anergy



Adaptive immune response

Characteristics:

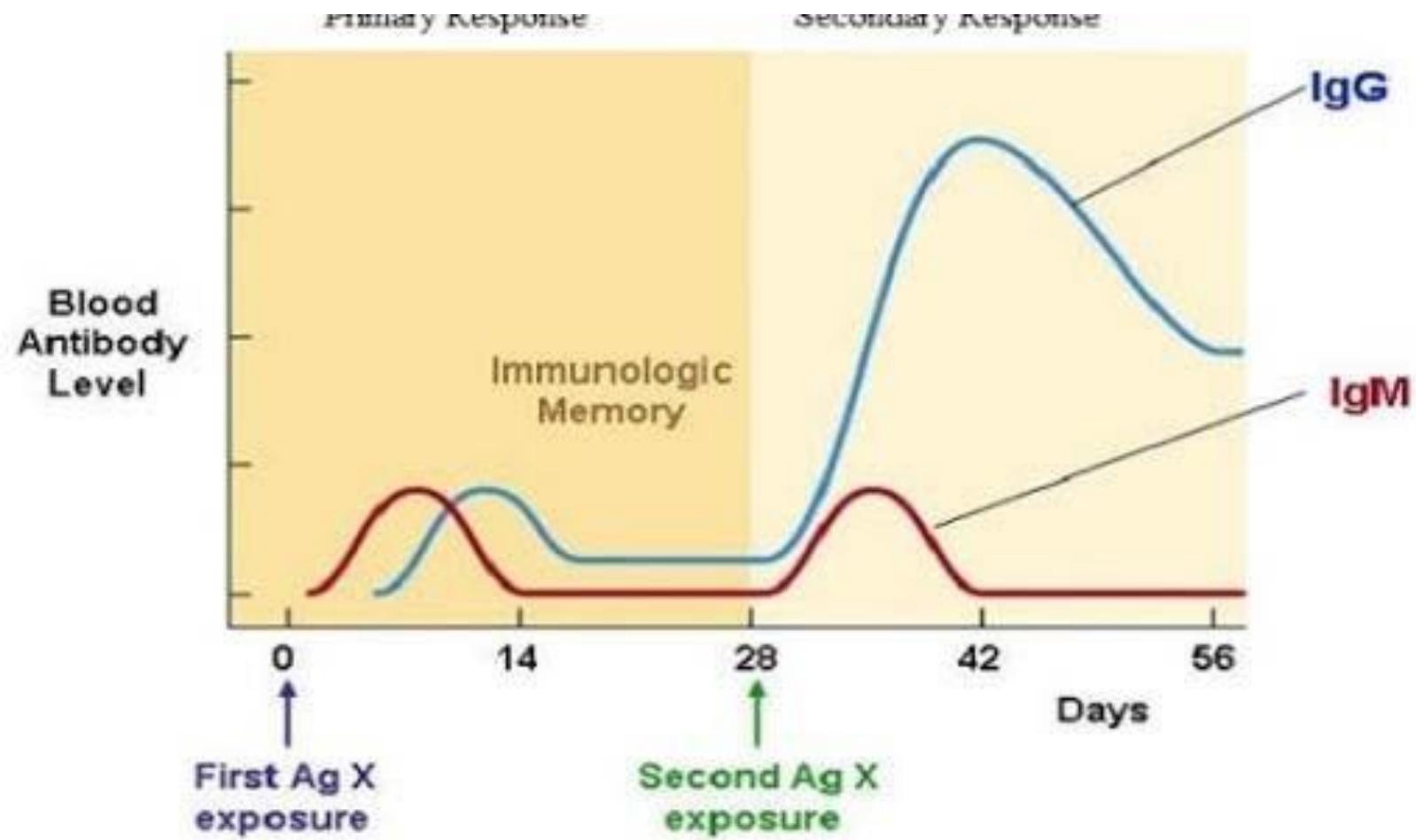
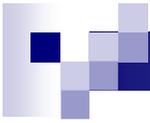
- *Not rapid*
- *does generate immunological memory*
- *The strength of the immune response increases with the second infection (same infection).*
- *The cells of adaptive immunity need an activation by other cells*

مميزات:

ليس سريعًا

يولد ذاكرة مناعية

تزداد قوة الاستجابة المناعية مع الإصابة الثانية (نفس العدوى).
تحتاج خلايا المناعة التكيفية إلى تنشيط بواسطة الخلايا الأخرى



Adaptive immune response

1 Cellular immune response

2 Humoral immune response

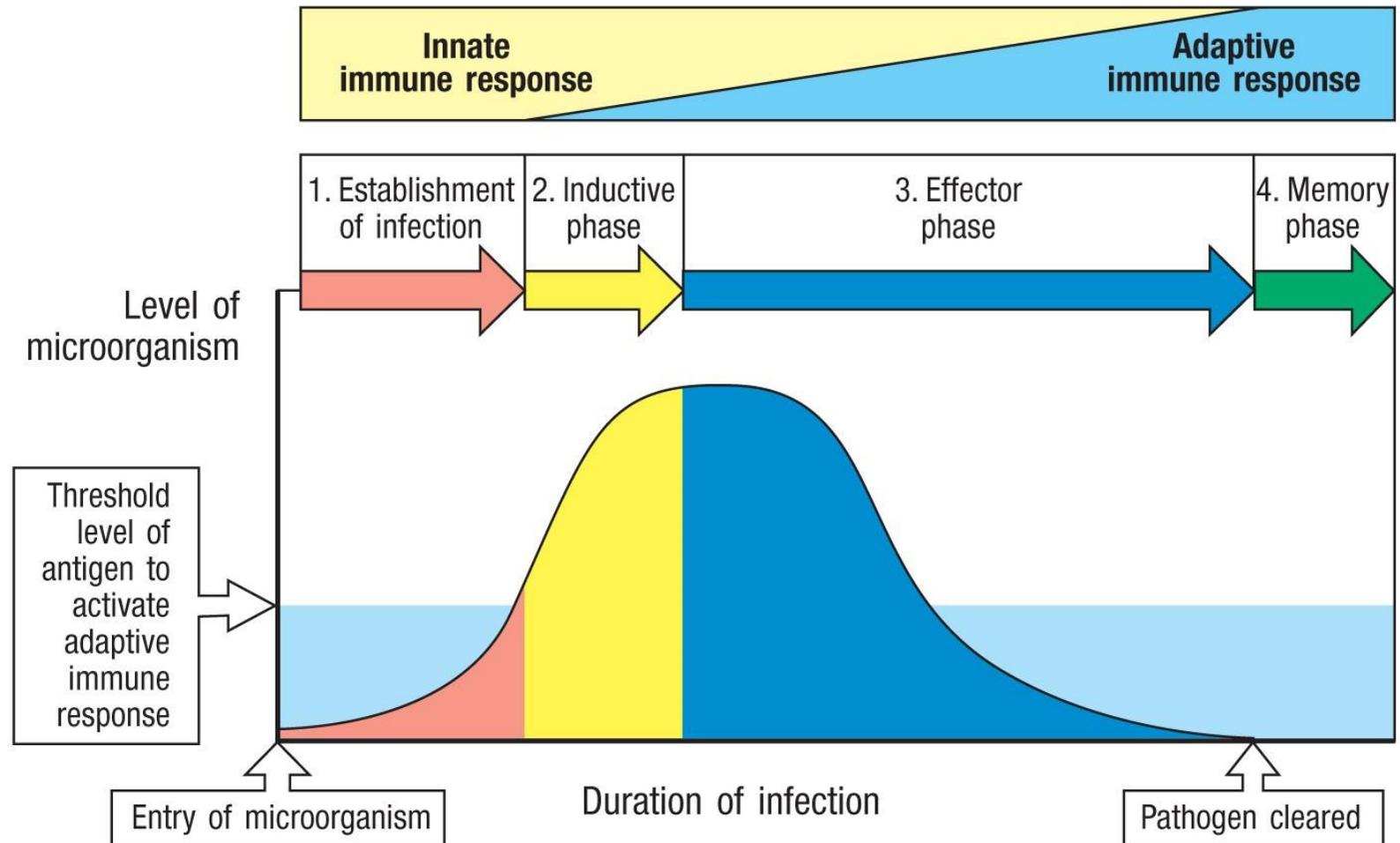


Figure 11.1 Janeway's Immunobiology, 9th ed. (© Garland Science 2017)



T lymphocyte

T-lymphocytes migrate from bone marrow to enter thymus

1) In the outer cortex of thymus:

- T-lymphocytes acquire specific receptors (TCRs)*
- They differentiate to express CD3, both CD4 and CD8 coreceptors (double positive cells)*

تهاجر الخلايا اللمفاوية التائية من نخاع العظم لتدخل الغدة الصعترية

في القشرة الخارجية من الغدة الصعترية:

تكتسب الخلايا اللمفاوية التائية مستقبلات محددة (TCRs)

يتمايزون للتعبير عن CD3 ، كلا من CD4 و CD8 (خلايا موجبة مزدوجة)



T lymphocyte

2) In the medulla of thymus:

- TCRs recognize MHC molecules, loaded with normal self-peptides (p-MHC)*
- TCRs capable of binding with low affinity to p-MHC will receive positive selection signals to divide and establish clones*
- TCRs that bind too strongly to p-MHC undergo (negative selection)*
- This selection process will eliminate the potentially most harmful self reactive T-cells (central self tolerance)*

(٢) في لب التوتة:

- تتعرف TCRs على جزيئات MHC المحملة بالببتيدات الذاتية العادية ((p-MHC)

سوف تتلقى TCRs القدرة على الارتباط بتقارب منخفض مع p-MHC إشارات اختيار إيجابية لتقسيم وتأسيس الحيوانات المستنسخة

تخضع TCRs التي ترتبط بشدة بـ p-MHC (اختيار سلبي)

ستؤدي عملية الاختيار هذه إلى القضاء على الخلايا التائية التفاعلية الأكثر ضررًا (التسامح الذاتي المركزي)



T lymphocyte

3) Immature T-cells express both CD4 and CD8 (DP)

As they mature

** T-cell with TCRs that have affinity to bind to MHC class II will become helper T-cells with CD4 molecule only*

** T-cell with TCRs that have affinity to bind with MHC class I will become cytotoxic T-cells with CD8 molecule only*

تعبّر الخلايا التائية غير الناضجة عن CD⁴ و CD⁸ (DP)

لأنها تنضج
ستصبح الخلية التائية التي تحتوي على TCRs التي لها صلة بالارتباط مع MHC من الفئة الثانية خلايا T مساعدة مع CD⁴
جزئي فقط

الخلايا التائية مع TCRs التي لها صلة بالارتباط مع MHC من الدرجة الأولى ستصبح خلايا T سامة للخلايا مع جزئي
CD⁸ فقط



T lymphocyte

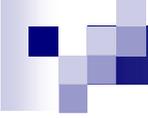
4) Mature positively selected T-cells are MHC restricted

- * CD4 T-cells are MHC II restricted and only recognize specific foreign peptide only when they are presented in association with specific MHC II molecules*
- * CD8 T-cells are MHC I restricted and recognize specific foreign peptidees only when they are presented in association with specific MHC I molecules*

يتم تقييد الخلايا التائية الناضجة المختارة بشكل إيجابي مع MHC

خلايا CD 4 T⁺ مقيدة بـ MHC II ولا تتعرف إلا على الببتيد الأجنبي المحدد فقط عندما يتم تقديمها بالاقتران مع جزيئات MHC II محددة

خلايا CD 8 T⁺ مقيدة بـ MHC I وتتعرف على ببتيدات أجنبية معينة فقط عندما يتم تقديمها بالاقتران مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الأولى المحددة



T-cell subpopulation

1) CD4 T helper lymphocytes (TH)

- TH lymphocytes recognize antigen on the surface of APC in association with class II MHC molecules*
- They are activated and secrete several cytokines*
- There are two main subsets of TH cells (TH1 and TH2)*
- The two subsets are differentiated on basis of the cytokine they produce*

الخلايا الليمفاوية المساعدة CD₄ (TH) T

تتعرف الخلايا الليمفاوية TH على مستضد على سطح APC بالاشتراك مع جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من الفئة الثانية

يتم تنشيطها وإفراز العديد من السيتوكينات

هناك مجموعتان فرعيتان رئيسيتان من خلايا TH (TH1 و TH2)

يتم التمييز بين المجموعتين الفرعيتين على أساس السيتوكين الذي ينتجانه

CD4 T helper lymphocytes Subsets

Th1 produce mainly :

- *Cytokines of CMI and inflammation*
e.g. IFN- γ , TNF- β , IL-3 and IL-2

Th2 produce mainly:

- *Cytokines that stimulate B-cells*
- *Suppressor cytokines*
e.g. IL-4, IL-5, IL-6 and IL-1

Th17

- *produce IL-17*

ينتج Th1 بشكل رئيسي:

- السيتوكينات CMI والالتهابات

على سبيل المثال IFN- γ و TNF- β و IL-3 و IL-2

ينتج Th2 بشكل رئيسي:

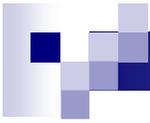
السيتوكينات التي تحفز الخلايا البائية

السيتوكينات القاتلة

على سبيل المثال IL-4 و IL-5 و IL-6 و IL-1

Th17

- إنتاج IL-17



Extracellular bacteria
Fungi
Autoimmunity

IL-21
IL-17a
IL-17f
IL-22
(IL-10)



Intracellular pathogens
Autoimmunity

IFN γ
IL-2
LT α
(IL-10)



Foxp3/Stat5

TGF β
IL-35
IL-10



GATA-3/Stat5

IL-4
IL-5
IL-13
IL-25
Amphiregulin
IL-10



Immune tolerance
Lymphocyte homeostasis
Regulation of immune responses

Extracellular parasites
Allergy and asthma



CD8 Cytotoxic T-lymphocytes (CTLs)

- *They constitute 35% of peripheral T-cells*
- *CTLs recognize antigen on surface of target cells (infected APC or other infected nucleated cell) in association with MHC-I*
- *They are activated and kill the virus infected cell or tumor cell*

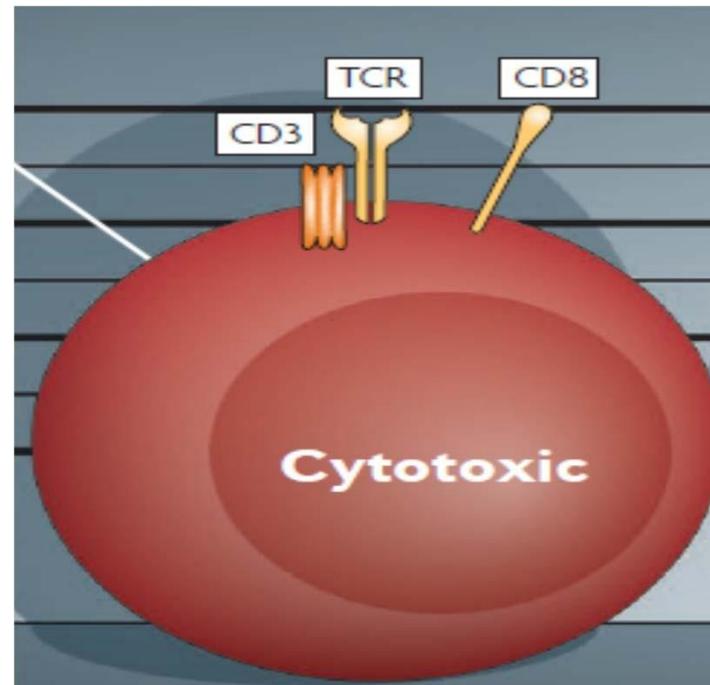
تشكل ٣٥٪ من الخلايا التائية المحيطة

تتعرف CTLs على المستضد على سطح الخلايا المستهدفة (APC المصابة أو خلية نواة مصابة أخرى) بالاشتراك مع MHC-I

يتم تنشيطها وتقتل الخلية المصابة بالفيروس أو الخلية السرطانية

CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTLs)

Cytotoxic T cell	
Surface phenotype	$\alpha\beta$ TCR, CD3, CD8
Transcription factors	EOMES, T-bet, BLIMP1
Effector molecules secreted	Perforin, granzyme, IFN γ
Function	Cytotoxic; kill infected and transformed cells and thereby protect the host from viral infections and cancer. Direct killing is mediated by secretion of perforin and granzymes, which cause apoptosis of target cells.
Other features	In humans, mainly CD45RO ⁺ . Some terminally differentiated CTLs in humans re-express CD45RA.



CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTLs)

The CTL-mediated immune system can be divided into two phases.

- *In the **first phase**, functional effector CTLs are generated from naive T_c cells through activation and differentiation.*
- *In the **second phase**, effector CTLs destroy target cells by recognizing the antigen-MHC class I complex.*

يمكن تقسيم الجهاز المناعي بوساطة CTL إلى مرحلتين.
في المرحلة الأولى ، يتم إنشاء CTL المستجيب الوظيفي من الخلايا Tc
الساخرة من خلال التنشيط والتمايز.
في المرحلة الثانية ، تدمر CTL المستجيب الخلايا المستهدفة من خلال
التعرف على مركب مستضد من الفئة الأولى معقد التوافق النسيجي
الكبير.

CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTLs)

Phase 1

There are three sequential signals that are required to complete this process.

First, there is TCR recognition of the peptide-MHC class I complex. This step allows the cell to become licensed to an antigen presenting cell.

Second, a costimulatory signal is transmitted by the interaction between CD28 and B7 of the precursor cell and the licensed antigen presenting cell.

Last, a signal is induced by the interaction between IL-2 and the high-affinity IL-2 receptor. This results in proliferation and differentiation of the antigen-activated precursor cell into a functional effector CTL.

المرحلة ١

هناك ثلاث إشارات متسلسلة مطلوبة لإكمال هذه العملية.

أولاً ، هناك اعتراف TCR بمركب الببتيد-MHC من الدرجة الأولى. تسمح هذه الخطوة للخلية بأن تصبح مرخصة لخلية تقديم مستضد.

ثانياً ، يتم إرسال إشارة التكلفة عن طريق التفاعل بين CD28 و B7 للخلية الأولية وخلية تقديم المستضد المرخصة.

أخيراً ، يتم إحداث إشارة عن طريق التفاعل بين IL-2 ومستقبل IL-2 عالي التقارب. ينتج عن هذا تكاثر وتمايز الخلية السليفة التي يتم تنشيطها بواسطة مستضد إلى مستجيب وظيفي CTL.

Mechanisms of CTL Action

Phase 2

In this phase two, the now functional effector CTLs destroy the target cells. This can be done in two ways:

- These pathways are the cytotoxic protein pathway
- and the Fas ligand pathway.

Apoptosis is the primary mechanism for both of these pathways.

Cytotoxic Protein Pathway. In this pathway perforins and granzymes are taken up by the target cell. In this pathway, the perforins facilitate the entry of granule contents into the cell. The granzymes then activate the endogenous apoptosis pathway, which induces cell death without necrosis. This leaves packages of fragmented DNA material from the target cell for the macrophages to dispose of.

Fas Ligand Pathway[edit]

The other pathway is the Fas ligand pathway. In this pathway, a Fas ligand (FasL) on the CTL binds to Fas receptor (FasR) on the target cell. This pathway is independent of granzymes. Instead it involves Interleukin-1 β converting enzyme (ICE; also known as Caspase 1) activation, which is similar to granzyme B. This ultimately leads to DNA

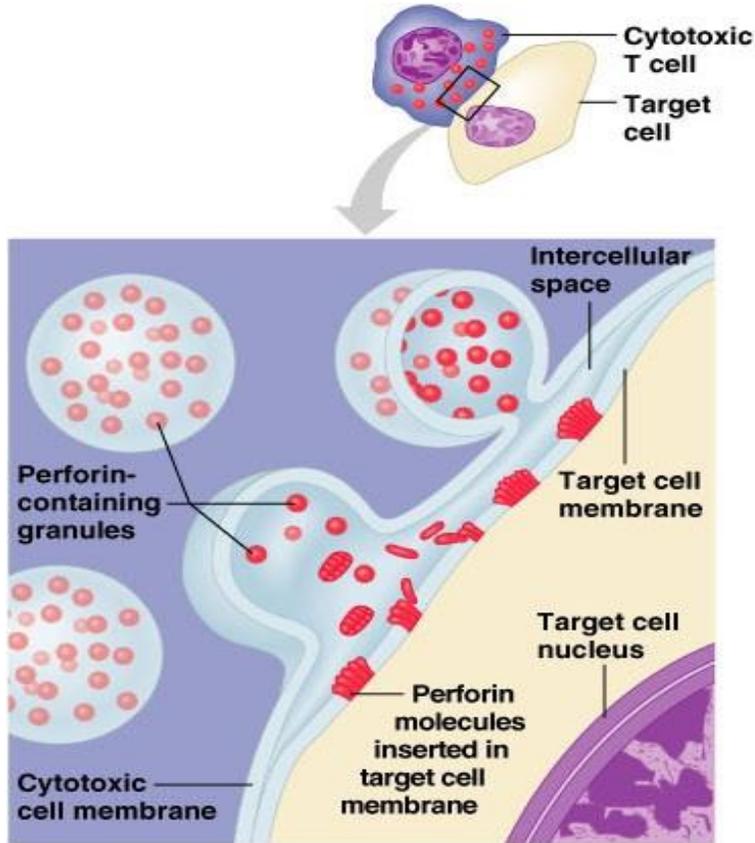
المرحلة الثانية
في هذه المرحلة الثانية ، تقوم CTLs الفعالة الآن بتدمير الخلايا المستهدفة. ويمكن أن يتم ذلك بطريقتين:
هذه المسارات هي مسار البروتين السام للخلايا
ومسار فاس يجند.
موت الخلايا المبرمج هو الآلية الأساسية لكل من هذين المسارين.

مسار البروتين السام للخلايا. في هذا المسار ، يتم امتصاص الثقوب والجرايز بواسطة الخلية المستهدفة. في هذا المسار ، تسهل الثقوب دخول محتويات الحبيبات إلى الخلية. ثم تقوم الجرايزيمات بتنشيط مسار الاستماتة الذاتية ، مما يؤدي إلى موت الخلايا دون نخر. هذا يترك حزم من مادة DNA مجزأة من الخلية المستهدفة للتخلص منها الضامة.

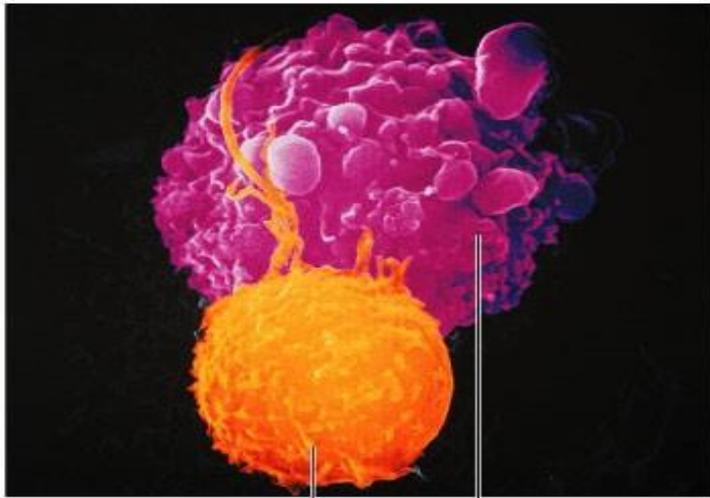
مسار Fas Ligand [عدل]

المسار الآخر هو مسار Fas ligand. في هذا المسار ، يرتبط رابط Fas (FasL) الموجود على CTL بمستقبل Fas (FasR) على الخلية المستهدفة. هذا المسار مستقل عن الجرايزيمات. بدلاً من ذلك ، يتضمن تنشيط الإنزيم المحول للإنترلوكين -1 (ICE ؛ المعروف أيضاً باسم Caspase 1) ، وهو مشابه للجرايزيم B. وهذا يؤدي في النهاية إلى الحمض النووي.

Mechanisms of CTL Action



(a)



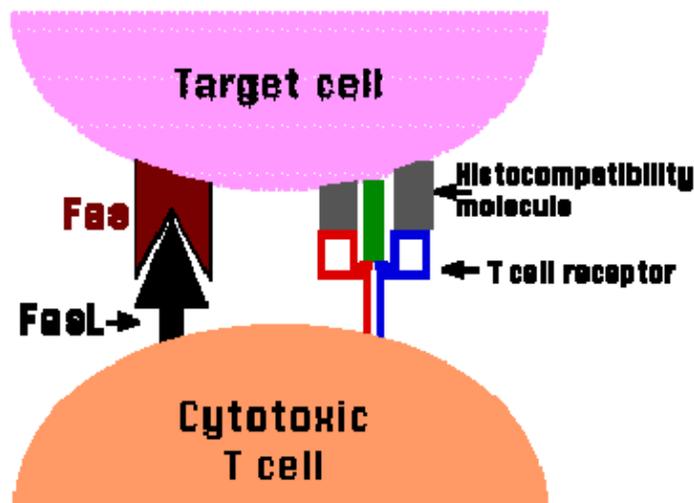
(b)

Cytotoxic T cell Cancer cell

Mechanisms of CTL Action

Phase 2

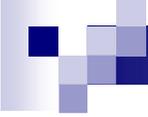
Fas Ligand Pathway: In this pathway, a Fas ligand (FasL) on the CTL binds to Fas receptor (FasR) on the target cell. This pathway is independent of granzymes. Instead it involves Interleukin-1 β converting enzyme (ICE; also known as Caspase 1) activation, which is similar to granzyme B. This ultimately leads to DNA fragmentation.



One method by which cytotoxic T cells induce their targets (e.g., virus-infected cells) to commit suicide (apoptosis)

المرحلة الثانية

مسار Fas Ligand: في هذا المسار ، يرتبط رابط Fas (FasL) الموجود على CTL بمستقبل Fas (FasR) على الخلية المستهدفة. هذا المسار مستقل عن الجرانزيمات. وبدلاً من ذلك ، فإنه ينطوي على تنشيط الإنزيم المحول لـ Interleukin-1 β (ICE) ؛ المعروف أيضاً باسم Caspase 1) ، وهو مشابه للجرانزيم B. وهذا يؤدي في النهاية إلى تجزئة الحمض النووي.



B lymphocyte

- *B lymphocytes are formed within the bone marrow and undergo their development there*
- *They have the following functions:*
 - *To interact with antigenic epitopes, using their immunoglobulin receptors*
 - *To subsequently develop into plasma cells, secreting large amounts of specific antibody, or*
 - *To circulate as memory cells*
 - *To present antigenic peptides to T cells, consequent upon interiorization and processing of the original antigen*

تتشكل الخلايا الليمفاوية B داخل نخاع العظام وتخضع لتطورها هناك

لديهم الوظائف التالية:

للتفاعل مع حواتم المستضدات ، باستخدام مستقبلات الغلوبولين المناعي
لتتطور بعد ذلك إلى خلايا بلازما ، تفرز كميات كبيرة من الأجسام المضادة المحددة ، أو
لتعميم كخلايا ذاكرة
لتقديم الببتيدات المستضدية إلى الخلايا التائية ، نتيجة لاستيعاب ومعالجة المستضد الأصلي

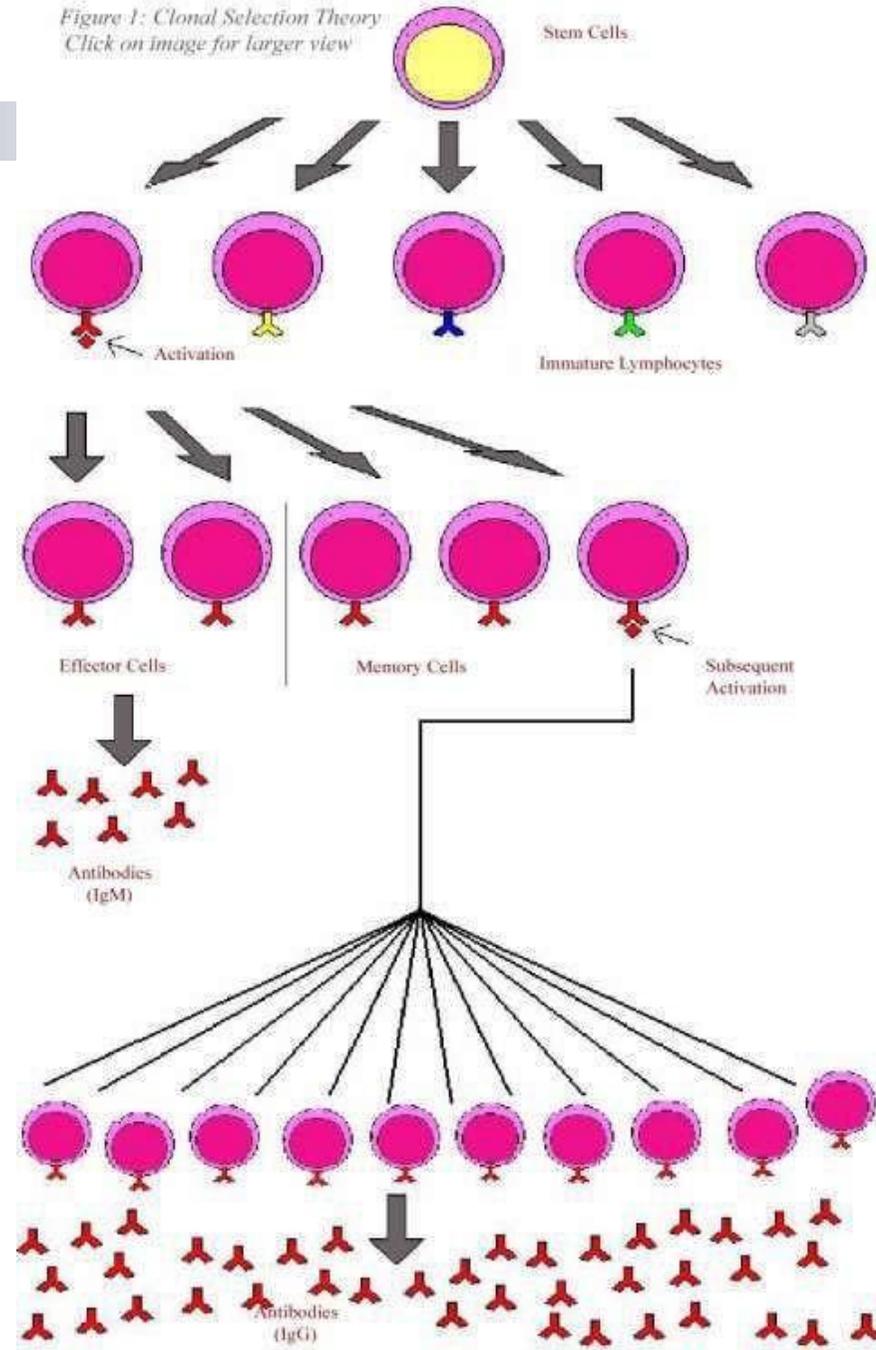
Clonal Selection

- *Stimulated B cell growth forms clones bearing the **same antigen-specific receptors***
- *A naive, immunocompetent B cell is activated when antigens bind to its surface receptors and cross-link adjacent receptors*
- *Antigen binding is followed by receptor-mediated endocytosis of the cross-linked antigen- receptor complexes*
- *These activating events, plus T cell interactions, trigger clonal selection*

يشكل نمو الخلايا البائية المحفزة مستنسخات تحمل نفس المستقبلات الخاصة بالمستضد يتم تنشيط الخلية البائية الساذجة ذات الكفاءة المناعية عندما ترتبط المستضدات بمستقبلات سطحها والمستقبلات المجاورة المتقاطعة يتبع الارتباط بالمستضد الانتقال الخلوي بواسطة مستقبلات لمجمعات مستقبلات المستضدات المتشابهة

تؤدي هذه الأحداث المنشطة ، بالإضافة إلى تفاعلات الخلايا التائية ، إلى اختيار نسيلي

Figure 1: Clonal Selection Theory
Click on image for larger view



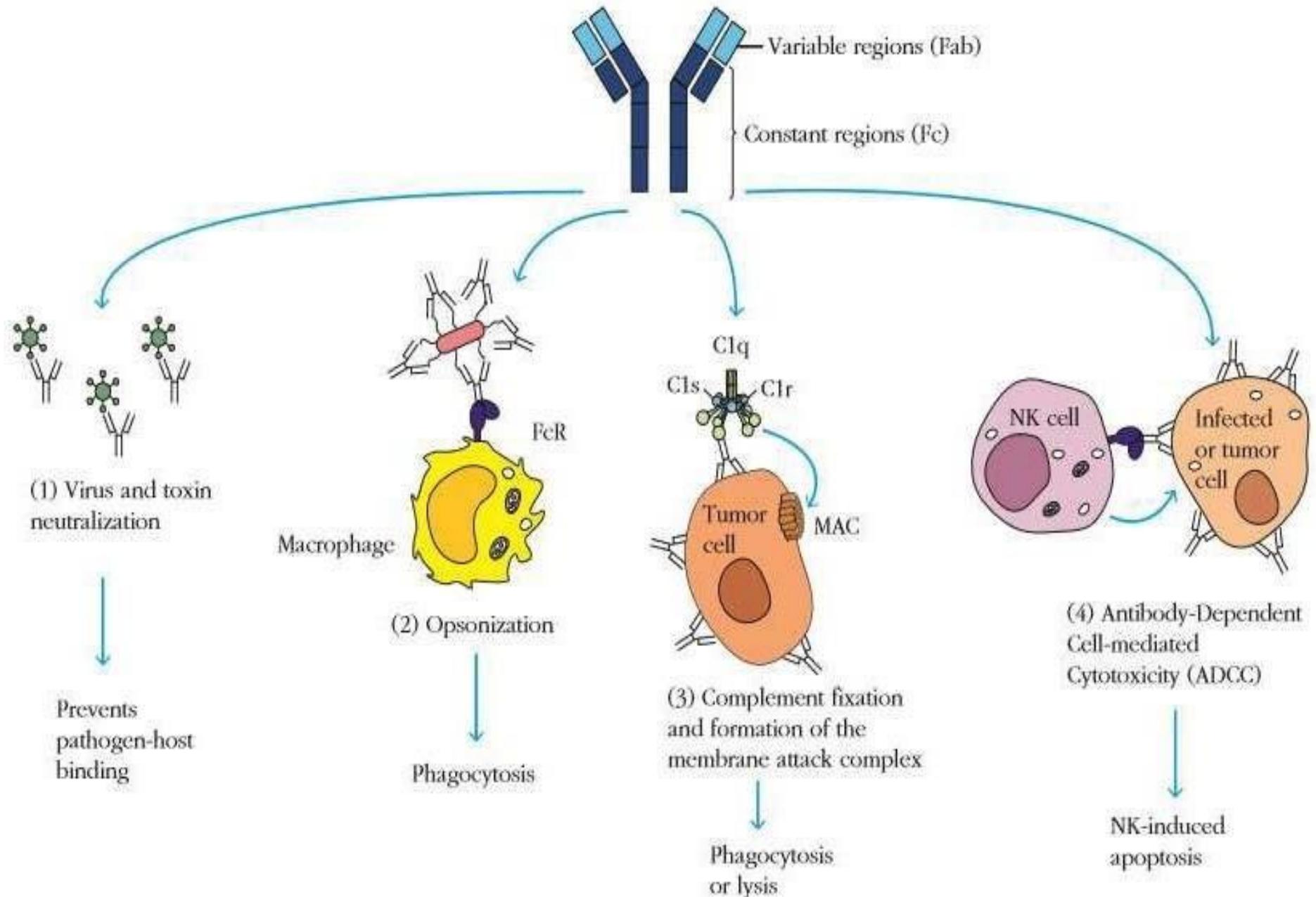


B lymphocyte

- *B cells become plasma cells, which produce **antibodies** when a foreign antigen triggers the immune response*
- *Plasma cells secrete specific antibody at the rate of 2000 molecules per second*

تصبح الخلايا البائية خلايا بلازما ، والتي تنتج أجسامًا مضادة عندما يقوم مستضد غريب بتحفيز الاستجابة المناعية
تفرز خلايا البلازما جسمًا مضادًا محددًا بمعدل ٢٠٠٠ جزيء في الثانية

Antibody effector functions



Immunological Memory

Primary immune response – cellular differentiation and proliferation, which occurs on the first exposure to a specific antigen

Lag period: 3 to 6 days after antigen challenge

Peak levels of plasma antibody are achieved in 10 days Antibody levels then decline

Secondary immune response – re-exposure to the same antigen

Sensitized memory cells respond within hours

Antibody levels peak in 2 to 3 days at much higher levels than in the primary response

الاستجابة المناعية الأولية - التمايز الخلوي والتكاثر ، والذي يحدث عند التعرض الأول لمستضد معين

فترة التأخير: من ٣ إلى ٦ أيام بعد تحدي المستضد

يتم الوصول إلى مستويات الذروة من الأجسام المضادة في البلازما في غضون ١٠ أيام ، ثم تنخفض مستويات الأجسام المضادة

الاستجابة المناعية الثانوية - إعادة التعرض لنفس المستضد

تستجيب خلايا الذاكرة المحسّسة في غضون ساعات

تبلغ مستويات الجسم المضاد ذروتها في ٢ إلى ٣ أيام عند مستويات أعلى بكثير من الاستجابة الأولية

Antibodies bind with greater affinity, and their levels in the blood can remain high for weeks to months

ترتبط الأجسام المضادة بتقارب أكبر ، ويمكن أن تظل مستوياتها في الدم مرتفعة لأسابيع إلى شهور

Primary and Secondary Humoral

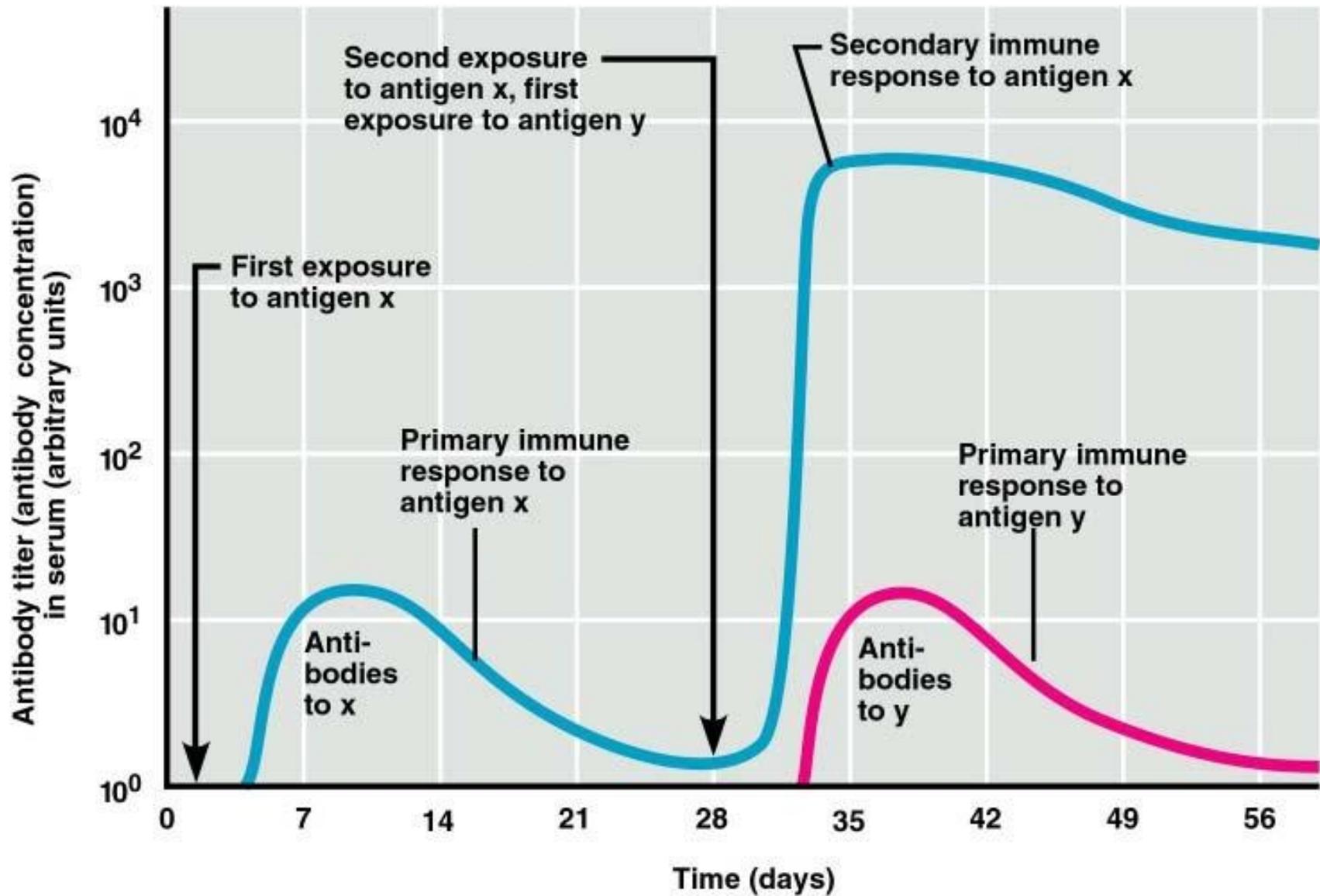


Figure 21.10

Importance of Adaptative immune Response

Importance of Humoral Response

➤ *Soluble antibodies*

- The simplest ammunition (tool) of the immune response
- Interact in **extracellular** environments such as body secretions, tissue fluid, blood, and lymph

Importance of Cellular Response

- *T cells recognize and **respond only** to processed **fragments of antigen** displayed on the surface of body cells*
- *T cells are best suited for cell-to-cell interactions, and target:*
 - Cells infected with **viruses, bacteria, or intracellular parasites**
 - **Abnormal or cancerous cells**
 - Cells of infused or **transplanted foreign tissue**

الأجسام المضادة القابلة للذوبان
أبسط ذخيرة (أداة) للاستجابة المناعية
تتفاعل في البيئات خارج الخلية مثل إفرازات الجسم وسوائل الأنسجة والدم واللمف
أهمية الاستجابة الخلوية

تعترف الخلايا التائية على الأجزاء المعالجة من المستضد المعروضة على سطح خلايا الجسم وتستجيب لها فقط
الخلايا التائية هي الأنسب للتفاعلات من خلية إلى أخرى ، وتستهدف:
الخلايا المصابة بالفيروسات أو البكتيريا أو الطفيليات داخل الخلايا
الخلايا غير الطبيعية أو السرطانية
خلايا الأنسجة الغريبة المحبوسة أو المزروعة

Decline of the Immune Response

- *Clonal expansion and differentiation occurs in peripheral lymphoid organs*
- *As infection is cleared and stimuli for lymph activation disappears and the response will decline*
- *Cells are deprived of survival factors – die by apoptosis; 1-2 wks after infection cleared*
- *only memory T-cells that remains*

يحدث التوسع النسيلى والتمايز في الأعضاء اللمفاوية المحيطة
عندما يتم إزالة العدوى وتختفي محفزات التنشيط اللمفاوي وتقل الاستجابة
الخلايا محرومة من عوامل البقاء - تموت بسبب موت الخلايا المبرمج. ١-٢ أسابيع بعد إزالة العدوى
فقط ذاكرة الخلايا التائية التي تبقى