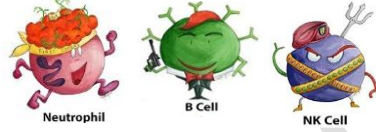


University of Baghdad
College of Education for Pure
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology
Fourth stage

2019/2020

علم المناعة IMMUNOLOGY



Lecture 1

Immunology علم المناعة

Immunity المناعة

تعني القدرة التي وهبها الله للجسم لمنع حدوث المرض، وذلك بمقاومته للميكروبات ومنع آليات العوامل المرضية كالبكتيريا والفايروسات والفطريات وغيرها من العوامل المرضية من احداث آثارها المرضية. وبذلك فالمناعة تعني تحصين الجسم ضد الكائنات الحية أو الجزيئات المرضية التي تغزو الجسم.

وعلم المناعة هو العلم الذي يعنى بدراسة الآلية الدفاعية التي يتميز بها الجسم ضد الكائنات الحية التي تغزوه أو الجزيئات المرضية. يعتبر علم المناعة من أحدث العلوم الطبية الأساسية وأسرعها تطوراً على الإطلاق.

ويقوم الجسم بهذا الدفاع من خلال الجهاز المناعي **Immune system**، ومن السمات المميزة لهذا الجهاز قدرته على تدمير الكائنات الداخلة للجسم دون أن يؤثر على بقية خلايا الجسم السليمة. ولكنه أحيانا يهاجم هذه الخلايا ويدمرها، وتسمى هذه الحالة بالاستجابة المناعية الذاتية أو المناعة الذاتية **Auto**

immunity. يوجد الجهاز المناعي في الكائنات الحية المتطورة، ويوجد نوعين من الاستجابة المناعية هي الخلوية والخلطية.

Introduction

- Immunology is the study of the organs, cells, and chemical components of the immune system.
- The immune system creates both innate and adaptive immune responses.
- The innate response exists in many lower species, all the way up the evolutionary ladder to human, and it acts against large classes of pathogens bacteria, viruses, fungi and parasites like protozoa & worms.
- The adaptive response is unique to vertebrates, reacting to foreign invaders with specificity and selectivity. On the other words the immune system is the Human Battle against the Microbe World.
- The immune system must maintain a delicate balance, with potent defensive responses capable of destroying large numbers of foreign cells and viruses and maintain host's body.
- When the immune system cannot mount a sufficient defense of the host, there is an immune deficiency; this is seen in (Human Immuno Deficiency Virus (HIV) infection. If, on the other hand, the immune system acts too vigorously and begins to attack the host, we have autoimmunity. This is a defiance of the integral immune system property of self/non-self recognition. That is, the immune system begins attacking or forming antibodies against the host's own body tissues. Examples of autoimmune diseases include Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis and type I diabetes mellitus.

Essential differences between the innate and adaptive immune systems

Innate immune system

- * Provides a rapid response.
- * It is not antigen specific.
- * The response does not improve with repeated exposure.

Adaptive immune system

- * The response takes time to develop, because:
- * It is specific for each different antigen
- * Initial exposure to an antigen leaves memory cells; subsequent infections with the same antigen are therefore dealt with more quickly.

تاريخ علم المناعة

كانت بدايات علم المناعة في أواخر القرن التاسع عشر، حيث عرف العرب الوقاية من الأمراض الوبائية بالتطعيم، إذ اشتهروا بالتطعيم ضد الجدري، حيث كانوا يطعمون الشخص السليم بمادة مستخرجة من بثرة الجدري ثم لاحظ الطبيب الانكليزي **Edward Jenner** بأن الاشخاص العاملين في صناعة الألبان غالبا ما يتعرضون للإصابة بجدري الأبقار Caw pox والذي تكون أعراضه قريبة الشبه بجدري الانسان، كما لاحظ ان هؤلاء الأشخاص لا يصابون بالجدري Small pox وفي عام 1796 قام بنقل مواد من بثرة جدري

الابقار Caw pox الى ذراع شخص شخص سليم وتركها لتتكون استجابة مناعية ضد جدري الانسان
.Small pox

كما قام العالم الفرنسي **Louis Pasteur** في (عام 1822-1895) بالعديد من التجارب واستطاع تطوير
العديد من اللقاحات وتوصل الى مفهوم اللقاح **Vaccine** وهو (السلالة المضعفة **Old strain**) وسميت
العملية بالتلقيح **Vaccination**، ولذلك سمي (أبو المناعة واللقاحات) وسمي معهد اللقاحات باسمه (معهد
باستور لللقاحات).

واكتشف العالم الروسي **Metchnikoff** المناعة الخلوية ووضح عملية البلعمة **Phagocytosis**.

وفي عام 1905 وصف العالم **Robert Koch** المناعة الخلوية لبكتريا السل

Cellular Immunity to tuberculosis

وفي عام 1919 شخص العالم **Bordet** التحلل البكتيري المتوسط بنظام المتمم

في 1930 درس العالم النمساوي **Landsteiner** كيفية استجابة الأجسام المضادة للمستضدات.

في 1960 درس كل من **Burnet & Medawar** آلية التحمل المناعي المكتسب.

في حين قام كل من **Edelman & Porter** في عام 1972 بتحديد التركيب الكيميائي لجزيئة الجسم
المضاد.

ثم تدرج التطور في علم المناعة بظهور العديد من العلماء وحصولهم على جائزة نوبل لاكتشافاتهم المستمرة

في هذا العلم، وظهرت الأبحاث والتجارب المتكررة في مجال الزراعة النسيجية **Tissue graft**

(Transplantation) وتم التوصل الى ضرورة توفر شرطين أساسيين لنجاح الزرع النسيجي من شخص

لآخر وهما: 1 - التطابق في مجاميع الدم **Blood group compatibility**

2- التطابق في معقد التوافق النسيجي

Major Histocompatibility Complex (MHC)

وتمت أول عملية زرع كلية ناجحة في عام 1954 بين توأمين متماثلين **Identical Twins**، وذلك لضمان التجانس في صنف الدم ومستقبلات الخلايا.

وقد حصل العالم الياباني **Tonegawa** على جائزة نوبل في العام 1987، لاثباته وجود جينان يشفران عن مناطق **V** و **C** في السلاسل الثقيلة والخفيفة الداخلة في تركيب جزيئة الجسم المضاد، وهذه الجينات تغير ترتيبها خلال فترة التمايز.

واستمرت التطورات في أبحاث علم المناعة وتم اكتشاف الخلايا اللمفاوية التائية والبائية ونتاج الأجسام

المضادة وحيدة النسيلة **Monoclonal antibodies** واكتشاف أنواع الخلايا التائية **Subset of T cells**

ودور كل خلية في الاستجابة المناعية الخلوية وتم اكتشاف مستقبلات الخلايا التائية **CD markers**

بالإضافة الى اكتشاف دور تلك الخلايا في افراز الوسائط الخلوية **Cytokines**، وكذلك تمكن علماء الوراثة

من التعرف على المورثات المسؤولة عن وظائف مناعية معينة، حيث تمكنوا من التعرف على المورثات

المسؤولة عن انتاج الكلوبولينات المناعية.

History of immunology:

- 1718 – **Lady Mary Wortley Montagu**: observed the positive effects of variolation on the native population and had the technique performed on her own children.
- 1796 – **Edward Jenner**: First demonstration of vaccination smallpox vaccination
- 1857-1870 – **Louis Pasteur**: Confirmation of the role of microbes in fermentation
- 1891 – **Robert Koch**: Demonstration of cutaneous (delayed type) hypersensitivity
- 1896 – **Jules Bordet**: An antibacterial, heat-labile serum component (complement) is described
- 1900 – **Paul Ehrlich**: Antibody formation theory
- 1901 – **Karl Landsteiner**: blood groups
- 1908 - **Metchnikoff** (Phagocytosis and cell-mediated immunity)
- 1949 – immunological tolerance hypothesis
- 1951 – vaccine against yellow fever
- 1953 – Graft-versus-host disease
- 1953 – immunological tolerance hypothesis
- 1957 – **Frank Macfarlane Burnet**: Clonal selection theory
- 1959–1962 – **Gerald Edelman** and **Rodney Porter**: Discovery of antibody structure
- 1963 - **Gell and Coombs**: classification of hypersensitivity

- 1971 – **Peter Perlmann and Eva Engvall** at Stockholm University invented ELISA
- 1972 – Structure of the antibody molecule
- 1975 – **Georges Köhler and César Milstein**: Generation of the first monoclonal antibodies
- 1975 - **Rolf Kiessling, Eva Klein and Hans Wigzell**: Discovery of Natural Killer cells
- 1976 – **Susumu Tonegawa**: Identification of somatic recombination of immunoglobulin genes
- 1980-1983 – **Kendall A. Smith**: Discovery and characterization of the first interleukins, 1 and 2 IL-1 IL-2
- 1981 – **Kendall A. Smith**: Discovery of the IL-2 receptor IL2R
- 1983 – **Ellis Reinherz Philippa, Marrack, John Kappler and James Allison**: Discovery of the T cell antigen receptor (TCR)
- 1983 – (**Luc Montagnier**): Discovery of HIV
- 1996-1998 – Identification of Toll-like receptors

Departments of Immunology

- **Serology:** deals with reactions between antigens (Ag.) and antibodies (Ab.).
- **Immunochemistry:** deals with the nature of (Ag.) and (Ab.) and their properties.
- **Immunobiology:** deals with allergy, theories of antibody, autoimmune diseases and transplantation.
- **Immunogenetics:** deals with genes that are responsible for immune response.
- **Oral immunology:** studying the role of microbes in oral diseases and its ability to caries.
- **Immunopathology:** deals with pathological processes and mechanisms.
- **Tumor immunology:** interested in studying the absence of natural ingredients on the tumor cells.
- **Transplantation immunology:** interested in body resistance syndrome by studying histocompatibility between donor and recipient.
- **Immunological disorders:** cares immunological therapeutic methods disorders.

لقد كان علم المناعة يدرس سابقا ضمن علم الأحياء المجهرية، الا انه اصبح علما مستقلا نتيجة للتسارع المعرفي والانجازات السريعة فيه مع بداية القرن العشرين، حيث اعتبر احد الفروع الحديثة لعلم الطب. وظهرت فروع علم المناعة والتي تشمل:

- علم المصول Serology

- علم بايولوجية المناعة Immunobiology

- علم المرضيات المناعية Immunopathology
- علم الكيمياء المناعية Immunohistochemistry
- علم الوراثة المناعية Immunogenetics
- علم مناعة الأورام Tumor Immunology
- علم الفسلجة المناعية Immunophysiology
- علم مناعة الفم Oral Immunology
- علم مناعة نقل الأعضاء Transplantation Immunology
- علم الاضطرابات المناعية Immunologic Disorders

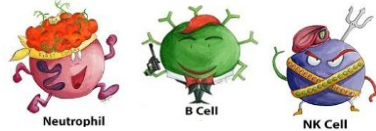


University of Baghdad
College of Education for Pure
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology
Fourth stage

2019/2020

علم المناعة IMMUNOLOGY



Lecture 2

Cellular components of immune system

Cells of immune system play an important role in the defense of body against foreign bodies; cells move in blood stream and lymph and can reside inside tissues. There is high heterogeneity in the cells of immune system, most of which originate from hematopoietic stem cells originated in bone marrow and then differentiate into several types of cells including lymphocytes, red blood cells, platelets and phagocytic cells. Hematopoietic stem cells can differentiate into the following two major cells: (Figure 1)

المكونات الخلوية للجهاز المناعي

تلعب خلايا الجهاز المناعي دوراً مهماً في الدفاع عن الجسم ضد الأجسام الغريبة ؛ الخلايا تتحرك في مجرى الدم واللمف ويمكن أن تتواجد داخل الأنسجة. هناك تجانس عالٍ في خلايا الجهاز المناعي ، معظمها ينشأ من الخلايا الجذعية المكونة للدم والتي نشأت في نخاع العظم ومن ثم تتميز إلى عدة أنواع من الخلايا بما في ذلك الخلايا اللمفاوية وكريات الدم الحمراء والصفائح الدموية والخلايا البلعمية. يمكن للخلايا الجذعية

المكونة للدم التمايز الخلايا الى الرئيسية التالية: (الشكل 1):

1- الخلايا المولدة للخلايا اللمفاوية: تنشأ منها الخلايا اللمفاوية التائية والبائية والخلايا القاتلة الطبيعية

2- الخلايا النخاعية: تنشأ عنها الخلايا العدلة، الحمضة، القاعدية والخلايا وحيدة النواة

A - Lymphoid progenitor (generate non- granulated cells)

- T-lymphocyte (70% of total lymphocytes) (adaptive immune response)
- B-lymphocyte (20% of total lymphocytes) (adaptive immune response)
- Natural killer (NK) cells (10% of total lymphocytes)

B- Myeloid progenitor (Myeloblast)

1- Granulocyte-Monocyte progenitor

- Neutrophil (polymorph nuclear neutrophils (PMNs))
- Eosinophil progenitor (generate eosinophil)
- Basophil progenitor (generate basophil)
- Monocyte (Macrophage)

2- Megakaryocytes: generates blood platelet (blood clotting and inflammations)

3- Erythroid progenitor: forms red blood cells (RBCs)

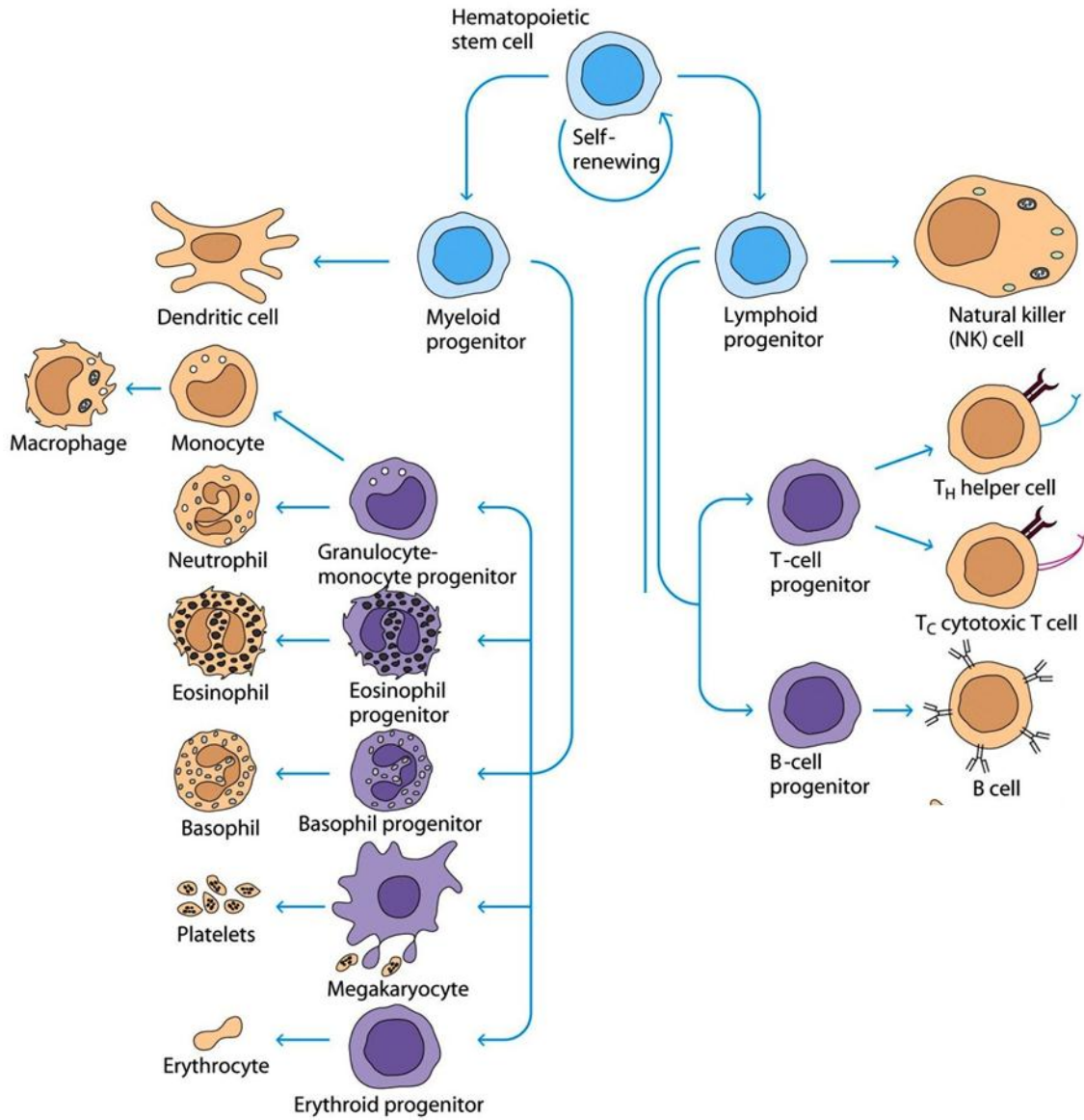


Figure 1: Hematopoietic stem cells differentiation. All lymphoid cells differentiated from lymphoid progenitor cells while all cells of myeloid lineage generates from myeloid progenitors.

Lymphoid progenitor (adaptive immunity)

A- Lymphocytes

Lymphocytes are the major cells responsible for adaptive immunity; constitute (around 20%) of leukocyte (white blood cells) in blood stream and recognize antigens through specific receptors. There two types of lymphocytes: T-lymphocytes and B-lymphocytes.

1- Small Lymphocytes

a- T-lymphocytes

- T cells are derive from bone marrow and mature in thymus
- T cells are the important cell of the immune system driven the formation of several type of immune cells including B cells; recognize antigens presented by antigen presenting cells (APCs).
- T cells recognize the antigens through T cell receptor (TCR).
- There are four types of T cell: T-helper (Th) (CD4+), T-cytotoxic (Tc) (CD8+), T-regulator (Treg) (CD4+, CD25, CTLA-4, FOXP3) and T-delayed type hypersensitivity (Tdth) (CD4+).

b- B-lymphocytes

- B cells derived and develop in bone marrow.
- B cells differentiate after activation into plasma cell which in turn forms specific immunoglobulins in the blood stream.
- Formation of memory cells.

الخلايا اللمفاوية: وتنقسم الى قسمين تضم الخلايا اللمفاوية الصغيرة الحجم والتي تضم الخلايا التائية

والباثية بينما الكبيرة الحجم تشمل الخلايا القاتلة الطبيعية.

1- الخلايا اللمفاوية التائية

- وتكون من الخلايا التي لها دور كبير في المناعة المكتسبة. تنشأ في نخاع العظم وتتمايز في غدة التوتة، ويمكن تمييزها من خلال المستقبل TCR الموجود على سطحها حيث يميز الجسم الغريب المقدم من قبل الخلية المقدمة للنتجين (APC) .antigen presenting cells. يمكن ان تنقسم الى اربعة انواع هي الخلايا المساعدة Th، السمية TC، المنظمة Treg و Tdth التي لها دور اساسي في تفاعلات فرط الحساسية النوع الرابع.

2- الخلايا اللمفاوية البائية B-cells

- وهي تنشأ وتتمايز في نخاع العظم وتعتبر الخلية التي تكون الاجسام المضادة بعد تمايزها الى الخلية البلازمية Plasma cell.



Lymphocytes

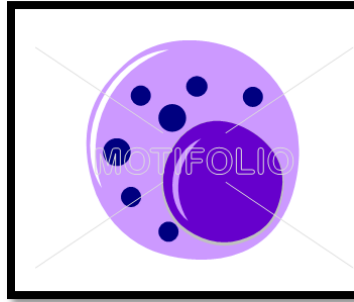
2- Large Lymphocytes

Natural killer (NK) cells (Innate immunity)

- NKs are granulated lymphocytes and critical to innate immunity with non-specific markers with (5-10%) in average of lymphocytes.
- They resemble large, granular lymphocytes morphologically related to T cells. They do have two types of surface receptors, including an "activating receptor" that recognizes carbohydrate ligands and an "inhibitory receptor" that recognizes MHC class I molecules.
- NKs play a role in antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and other intracellular pathogens. NKs functions including cytotoxic effect on virus-infected cells and respond to tumor formation because they are containing cytolysin and perforins (cytolytic proteins).

3- الخلايا القاتلة الطبيعية NKs

- NKs عبارة عن الخلايا الليمفاوية الحبيبية ، وهي حاسمة في المناعة الفطرية
- - يلعب NKs دوراً في السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) وغيرها من مسببات الأمراض داخل الخلايا. NKs وظائف بما في ذلك تأثير السامة للخلايا على الخلايا المصابة بالفيروس والاستجابة لتشكيل الورم لأنها تحتوي على البروتينات الخلوية القاتلة.



Natural killer (NK) cells

Myeloid progenitor (Innate immunity)

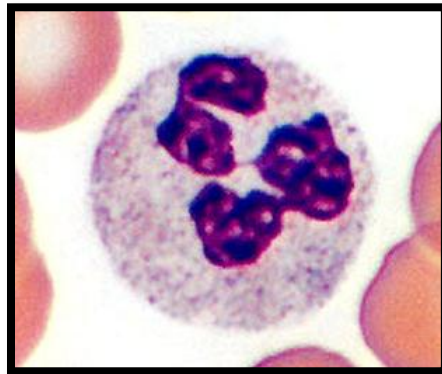
A- Neutrophils (PMNs)

- Neutrophils are the most numerous and constitute (around 60-70%) of granulated leukocyte in the blood stream.
- Neutrophils contain a nucleus consist of (3–5) lobes and able to pigment with basic and acidic dyes, thus appear with purple color.
- Neutrophils are the important cell of innate immune response because it is one of the first-responder inflammatory cells and migrate to the injury site and thus act as the first line of body defense against foreign invaders.

The main function of neutrophils is phagocytosis.

- Neutrophils have three types of cytoplasmic granules:

1. Primary granules (azurophilic) contains: lysozyme, protease and myeloperoxidase
2. Secondary granules contains collagenase
3. Gelatinase-containing granules.

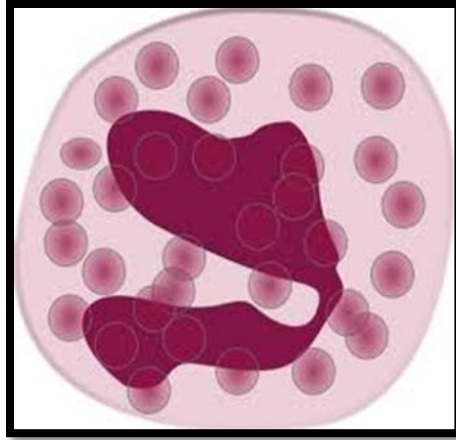


Neutrophil

B- Eosinophil

- Eosinophil containing nucleus with 2 lobes and sausage-shaped and its cytoplasmic granules stained with red colour because their ability to pigment with eosin dye. These cells constitute (2-3%) of leukocyte.

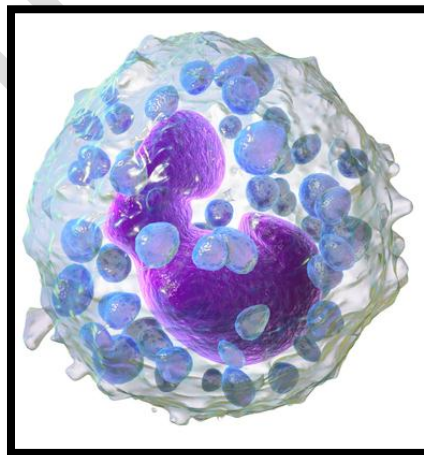
- Responsible for the immune response against parasitic worms such as *schistosoma* due to containing antiparasitic agents such as cathepsin, peroxidase and histaminase.



Eosinophil

D- Basophil

- Nucleus with S-shape and they are able to pigment with basic dyes and the cytoplasmic granules appear with blue colour.
- Constitute about (0.5-1%) of leukocyte.
- Release histamine and has Fc receptor for IgE, thus they are important in allergy symptoms and reactions.
- Basophile in tissues such as skin and connective tissues called mast cells.



Basophil

الخلايا المولدة النخاعية: والتي تنشأ منها الخلايا الالتهابية:

1- الخلايا العدلة Neutrophils

- تعد الخلايا العدلة الأكثر عدداً وتشكل (حوالي 60-70%) من خلايا الدم البيضاء المحيية في مجرى الدم.

- تحتوي الخلايا على نواة مفصصة (3-5) فص ولها القابلية على التصبغ بالاصباغ الحامضية والقاعدية وتضر باللون البنفسجي.

- لها دور في المناعة المتأصلة Innate immune response وتعتبر خط الدفاع الاول ضد الاجسام الغريبة.

2- الخلايا الحمضة Eosiniphils

- تحتوي نواة بها فصانان وحببياتها الخلوية تصطبغ بلون أحمر بسبب قدرتها على صبغ مع صبغة الإيوسين. هذه الخلايا تشكل (2-3%) من الكريات البيض.

- تكون هذه الخلايا مسؤولة عن الاستجابة المناعية ضد الديدان الطفيلية مثل *schistosoma* بسبب احتوائها على عوامل مضادة للطفيليات مثل cathepsin, peroxidase and histaminase.

3- الخلايا القعدة او الفاعدية Basophils

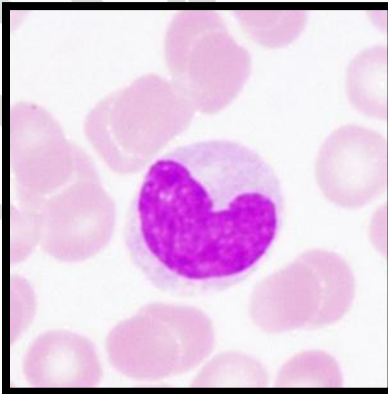
- نواة ذات شكل S وتكون قادرة على صبغ مع الأصباغ الأساسية وتظهر حببيات السيتوبلازم بلون أزرق

- تنتج الهستامين ويحتوي على مستقبلات IgE \downarrow Fc ، وبالتالي فهي مهمة في أعراض الحساسية. تسمى Mast cells في الانسجة

E- Monocyte-macrophage system

- Non- granulated cells with kidney-shaped nucleus.
- They are constitute (2-9%) of leukocyte.
- Part of innate immune response
- They have Fc receptor for IgG antibody and c3b receptor of complement system.
- Monocyte develop into macrophage in tissues; Macrophages have several functions including:
 - 1- Scavenger of cellular debris
 - 2- Phagocytosis
 - 3- Antigen presenting cell (APC)
 - 4- Initiation and regulation of immune response
 - 5- Cytokines production.
- Macrophage in tissues have different names depending on the tissues site as following:

Organ	Name of macrophage
Liver	Kupffer cell
Lung	Pulmonary macrophage or alveolar macrophage or dust cell
Kidney	Mesangial cell
Brain	Microglial cell
Bone	Osteoclasts
Connective tissues	Histocytes
Gut	Intestinal macrophages
Skin	Dendritic cell or Langerhans cells



Monocyte

4- الخلايا الوحيدة النواة والبلعمية Monocyte-macrophage system

- خلايا غير محببة ذات نواة على شكل الكلية. لديها مستقبل Fc للجسم المضاد لـ IgG ومستقبلات c3b لنظام المتمم.

- ازالة الحطام الخلوي والقيام بعملية البلعمة.

- تقديم الانتجين APC، تنظيم الاستجابة المناعية ونتاج الساييتوكينات.

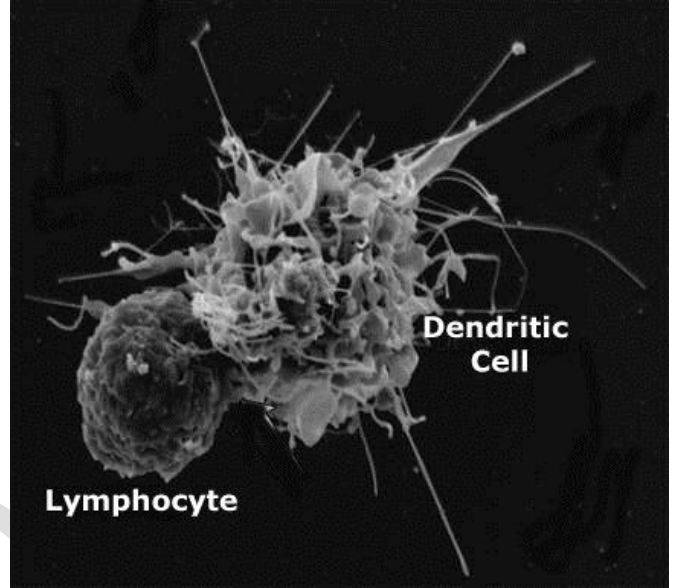
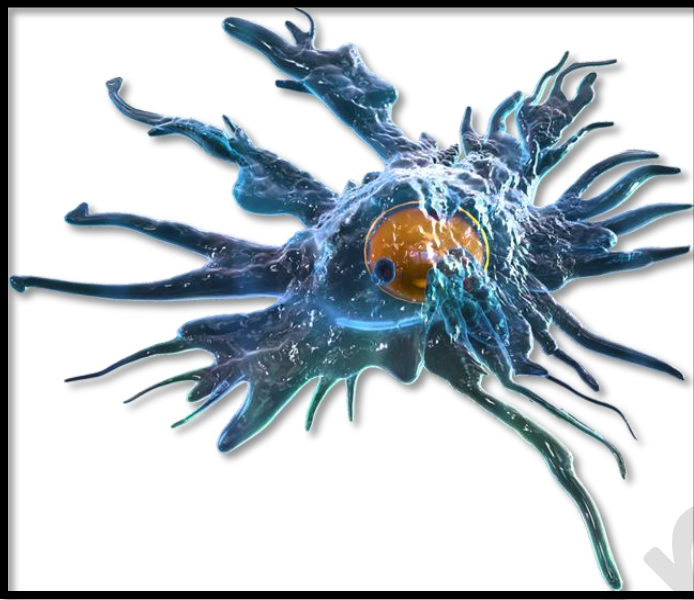
- تسمى باسمااء مختلفة وحسب العضو الموجودة فيه.

F- Dendritic cells

- Dendritic cells (DCs) are antigen-presenting cells (also known as accessory cells) of the mammalian immune system.

- Dendritic cells are present in those tissues that are in contact with the external environment, such as the skin (where there is a specialized dendritic cell type called the Langerhans cell) and the inner lining of the nose, lungs, stomach and intestines. They can also be found in an immature state in the blood. Once activated, they migrate to the lymph nodes where they interact with T cells and B cells to initiate and shape the adaptive immune response

- Their main function is to process antigen material and present it to the T cells of the immune system. They act as messengers between the innate and the adaptive immune system.



5- الخلايا الشجرية Dendritic cells

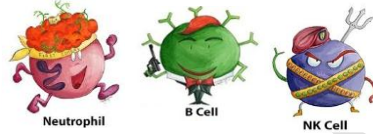
- تعتبر من الخلايا المقدمة للانتجين

- تتواجد الخلايا الشجرية في الأنسجة التي هي بتلامس مع البيئة الخارجية ، مثل الجلد والبطانة الداخلية للأنف والرئتين والمعدة والأمعاء.

- مهمتها الرئيسية في معالجة الانتجين وتقديمه إلى خلايا T في الجهاز المناعي. تمثل حلقة وصل بين المناعة الفطرية والمكتسبة.



علم المناعة IMMUNOLOGY



Lecture 3

Lymphoid System

- Tissues and organs of the immune system have been found to play an important role in the Immune response, maturation and development of lymphocytes as well as control the response to invaders.
- Specialized organs and collections of tissue where lymphocytes interact with non-lymphoid cells, which are important either to their maturation or to the initiation of adaptive immune responses.
- Lymphatic tissues are characterized by having numerous lymphocytes and significant numbers of reticular fibers.
- Lymphoid organs and tissues are either primary or secondary.

Lymph and Lymphoid Tissues

- The flow of lymph from the tissues into the lymphatic collecting system. Lymph is formed from the tissue fluid that fills the interstitial spaces of the body. It is collected into lymph capillaries, which carry the lymph to the

larger lymph vessels. It is then transported through larger lymphatic vessels to lymph nodes, where it is cleaned by lymphocytes.

- Lymph fluid is similar to plasma but with less proteins, no RBCs but contains WBCs and lymphocytes.
- Lymph may pick up bacteria and bring them to lymph nodes, where they are destroyed. Metastatic cancer cells can also be transported via lymph. Lymph also transports fats from the digestive system to the blood.
- Lymphoid tissues associated with the lymphatic system are concerned with immune functions in defending the body against the infections. It consists of connective tissue with various types of white blood cells, most numerous being lymphocytes.
- Lymphocytes constantly circulate between blood, lymph and tissues.
- The resting lymphoid tissue consists of three areas:

1. The cortex which contains B lymphocytes.
2. The paracortex contains T lymphocytes.
3. The medulla contains the connective tissue.

4. أعضاء الجهاز اللمفاوي

5. هي الأنسجة والأعضاء التي تقوم بدور مناعي ، إضافة إلى دورها في تشكل خلايا الجهاز المناعي

إلى خلايا مناعية ناضجة ، وكذلك توفير البيئة أو الوسط المناسب لتفاعل بين الخلايا الليمفاوية والمستضدات (أي الأجسام الغريبة) وخاصة في الاستجابة المناعية المكتسبة.

6. تحتوي الأنسجة اللمفاوية على الخلايا أكثرها الخلايا اللمفاوية وكذلك الألياف الشبكية. تقسم أنسجة

وأعضاء الجهاز المناعي اعتماداً على دورها في السيطرة على إنتاج الخلايا الليمفاوية وتوفير الوسط

المناسب لتفاعل بين المستضد والخلايا الليمفاوية إلى أعضاء ليمفاوية أساسية أو أولية وأعضاء

ليمفاوية ثانوية. تكون الاعضاء اللمفاوية من ثلاثة مناطق هي (القشرة التي تحتوي على الخلايا اللمفاوية البائية ، جنب القشرة التي تحتوي على الخلايا اللمفاوية التائية ومنطقة اللب التي تحتوي على الانسجة الرابطة).

7. **اللمف** هو السائل المترشح من الاوعية الدموية ويسمى بسائل الانسجة وينتقل في الاوعية اللمفاوية من والى العقد اللمفية ليتم ترشيح اللمف من البكتريا والاجسام الغريبة. سائل اللمف يشبه البلازما ولكنه قليل البروتينات ويحتوي على الخلايا اللمفاوية وخلايا الدم البيضاء (لايحتوي على كريات الدم الحمر). تقسم الاعضاء اللمفاوية الى الاعضاء الاولية والاعضاء الثانوية.

Organs of Immune System

Development of cells in organs of immune system include acquire specific molecules (lineage markers) that are important for their function and also to detect self and non-self-antigens. Lymphoid organs are composed of lymphoid cells and tissues.

They are classified as follows:

1- Primary (central) lymphoid organs

- Thymus
- Bone marrow

2- Secondary (peripheral) lymphoid organs

- Lymph node
- Spleen
- Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

1- Primary (central) Lymphoid Organs

- The main source of Lymphopoiesis (production of lymphocytes).
- Site of proliferation and maturation of lymphoid cells (B-cells and T-cells).
- Each organ contains one type of lymphocytes (T or B lymphocyte).

A- Thymus

- Site of T-cells maturation. T cells mature in cortex and migrate to medulla to enter blood via blood vessels.
- Bilobed gland located in thorax superior to heart and surrounded by capsule. Each lobe consists of follicles separated each other by thin connective tissue trabeculae. Each lobe contains an outer cortex and inner medulla.
- Thymus produces hormones thymosin & thymopoietin produced by epithelia cells in medulla; both hormones promote development and maturation of T-lymphocytes, and then migrate to the secondary lymphoid organs and tissues.
- Lacks lymph nodules
- Hassall's corpuscles are found in the medulla contain degenerating epithelial cells with non-identified function.
- Thymus most active in early childhood, atrophy with age.
- T cells could be mature to several types of cells as fallowing:
 1. T-helper (Th)
 2. T-regulator (Treg)
 3. T-cytotoxic (Tc)
 4. T-delayed type hepersensitivity (Tdth)

Histologically

1- Cortex

- 1- Cortex consists mainly of star shaped cells called epithelial reticular cells with lymphocytes found between of these cells.
- 2- Because it is loaded with lymphocytes it stains darkly compared to the medulla.
- 3- Epithelial reticular cells are connected by desmosomes maintain the structural integrity of the organ and help form the blood-thymus barrier.

2- Medulla

- 1- Medulla has fewer lymphocytes and thus stains lightly.
- 2- Some epithelial reticular cells in the medulla are larger and form thymic (Hassall's) corpuscles (Figure 1)

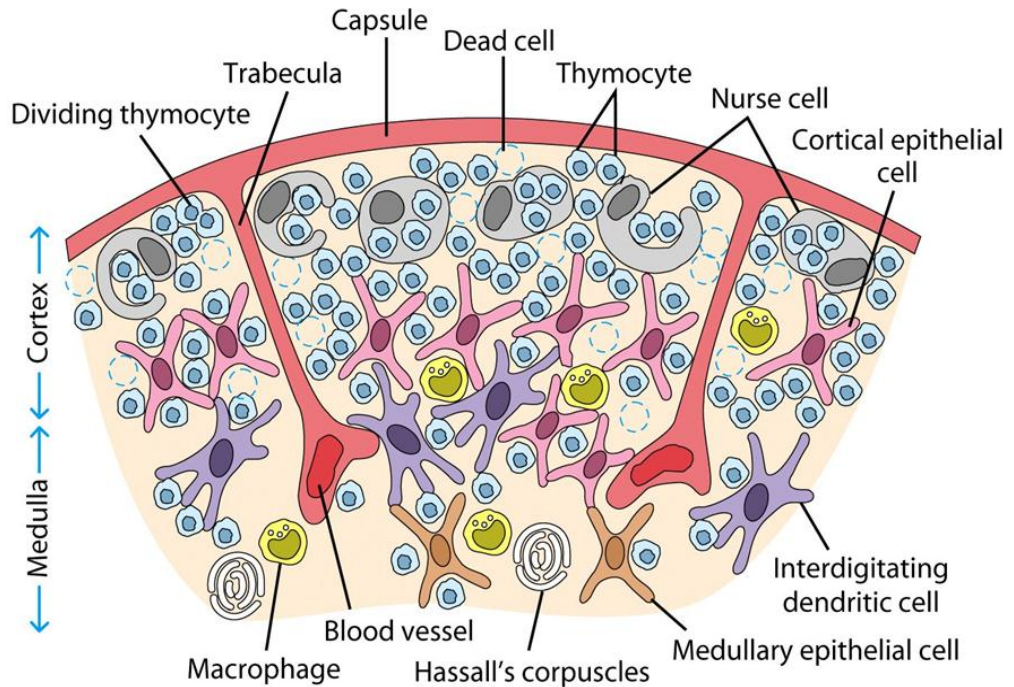


Figure 1. Cross section of a portion of the thymus showing several separated lobules by connective tissue.

B- Bone marrow

- Site of B-cell development and maturation (bursa fabricius in birds).
- Site of hematopoiesis (including red blood cells (RBCs) production).

1- الأعضاء الليمفاوية الأولية

تضم غدة التوتة ونخاع العظم وتعتبر المواقع الرئيسية لتنظيم إنتاج وتمايز الخلايا الليمفاوية، بينما الأعضاء الليمفاوية الثانوية تمثل المناطق التي تحدث فيها الاستجابة المناعية والتي تشمل الطحال ، العقد الليمفاوية والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالأمعاء التي تشمل : اللوزتين ، لطخات باير، الزائدة الدودية والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالقصبات الهوائية.

الاعضاء الليمفاوية الاولية

1- غدة التوتة Thymus

تمثل منطقة تمايز الخلايا الليمفاوية التائية التي تتميز الى انواع مختلفة تحت تأثير هرمونات التوتة مثل هرمون الثيموسين وهرمون الثايموبويتين وتقع في المنطقة الصدرية وتكون غدة ثنائية الفص محاطة بالمحفظة وكل فص يتكون من الحويصلات المفصولة بواسطة نسيج رابط. توجد في منطقة اللب جسيمات هاسل Hassall's corpuscles غير معروفة الوظيفة تحتوي على خلايا ثلاثية منحلة. تكون غدة التوتة كبيرة الحجم خلال المراحل ما بعد الجنينية وتبدأ بالضمور بعد البلوغ. تتكون التوتة من منطقتين منطقة القشرة الغنية بالخلايا الليمفاوية التائية ومنطقة اللب التي تحتوي على اعداد قليلة من هذه الخلايا.

2- نقي العظم

يعتبر الموقع نشوء وتمايز الخلايا الليمفاوية البائية من خلال استلامها لمستلمات خاصة وتصبح قادرة على القيام بالوظيفة المناعية حيث تتحول الى الخلايا البلازمية التي بدورها تنتج الاجسام المضادة.

2- Secondary (peripheral) Lymphoid Organs

- The sites of immune response where antigens presented to lymphocytes to stimulate adaptive immune response.
- Dependent on primary lymphoid organs.
- T & B cells are present in these organs.
- Include the spleen, lymph nodes (LN), mucosa-associated lymphatic tissues (MALTs) and skin associated lymphatic tissues (SALT).

A- Lymph node

- Oval-shaped or bean-shaped.
- Found in several sites such as neck, axilla, thorax and abdominal cavity.
- - Lymph nodes present along vessels.
- The lymph node is surrounded by a fibrous capsule. The substance of the lymph node is divided into the following areas (Figure 2):
 1. Cortex
 - The site where cells challenged with an antigen; it contains B-cells, Follicular DCs, MΦ, germinal centers
 2. Paracortex (deep cortex)
 - T-lymphocytes, , dendritic cells
 3. Medulla
 - Plasma Cells and macrophages
 - Lymph flows into the medullary sinuses from cortical sinuses, and leave the node into efferent lymphatic vessels
 - Rich In Abs and Lymphocytes (T &B)

Function of lymph node

- Filtration: lymph nodes act as filters for foreign particles and are important in immune response.
- Produce antibodies which then circulate in the body by efferent vessels.
- Germinal centers develop in response to antigen stimulation
- Formation of memory cells
- Antigens are transport to lymph nodes via lymphatic vessels and these can be divided into two types:
 - 1- Afferent vessels drain to nodes.
 - 2- Efferent vessels drain out of nodes.

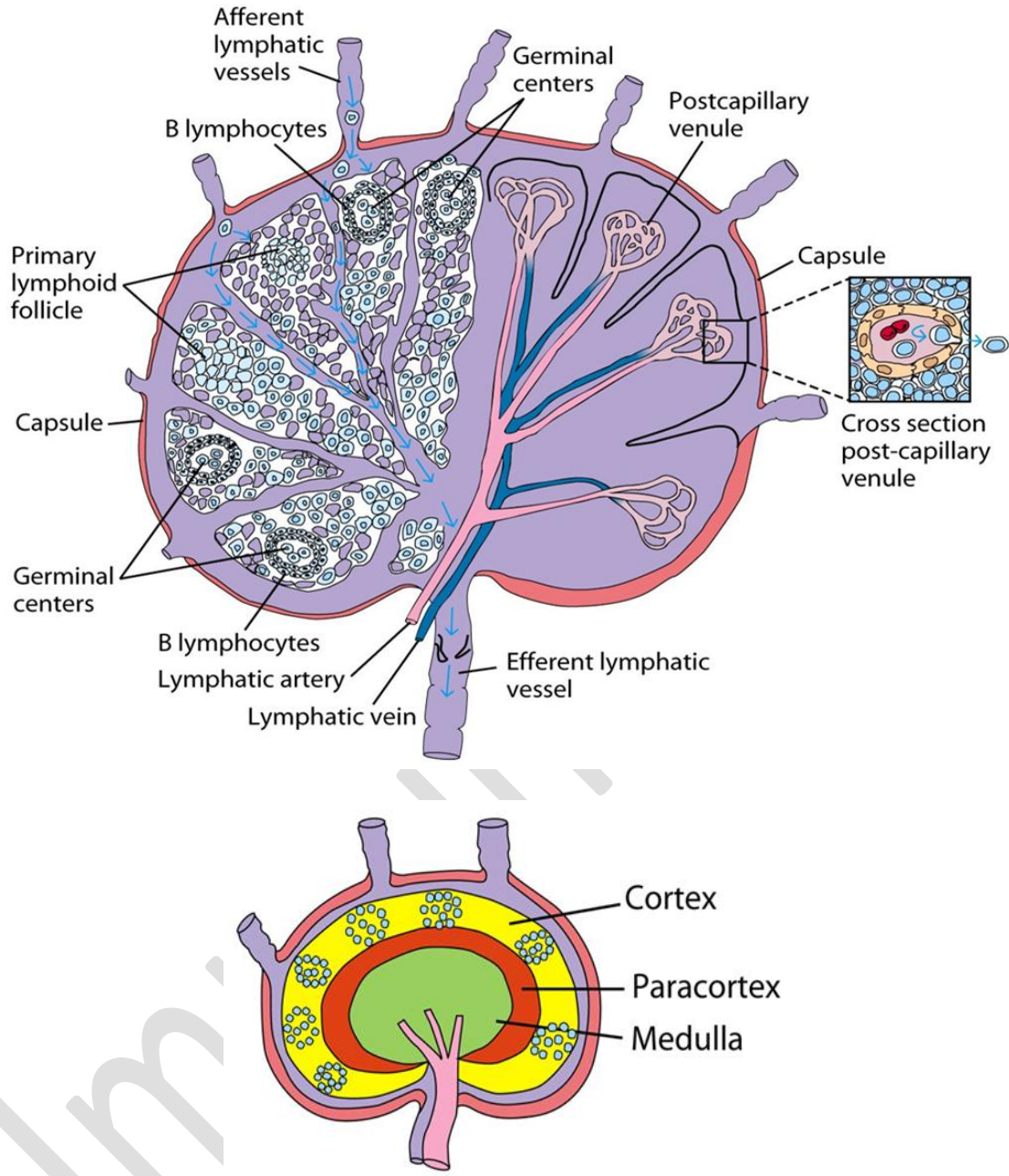


Figure 2. Structure of lymph node

ب- الاعضاء اللمفاوية الثانوية

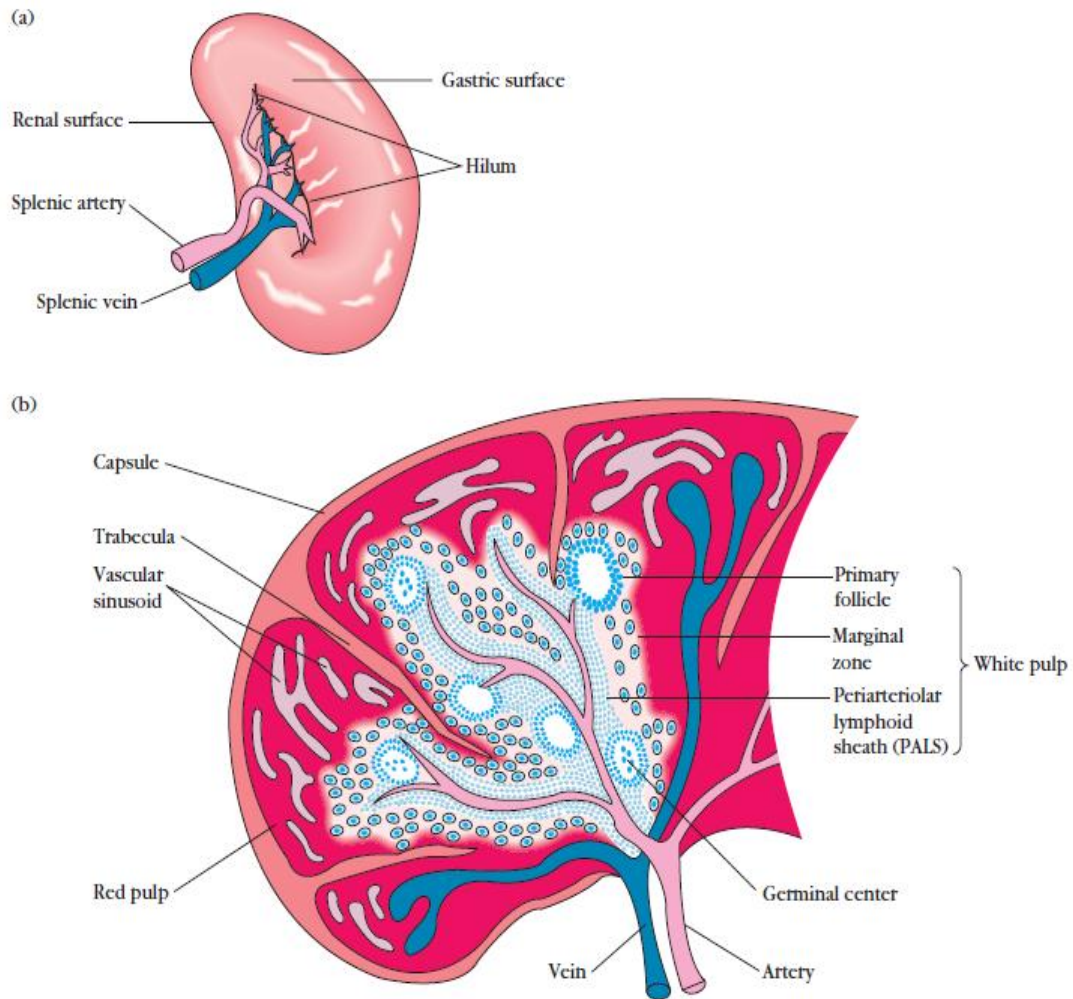
تكون هذه الاعضاء معتمدة على الاعضاء الثانوية ووظيفتها تهيئة الوسط التي تحدث فيه الاستجابة المناعية، كذلك تحتوي هذه الاعضاء على الخلايا التائية والبائية. وتشمل الاعضاء اللمفاوية الثانوية الطحال ، العقد اللمفاوية والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأمعاء التي تشمل : اللوزتين لخطات باير والزائدة الدودية ، والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالقصبات الهوائية

1- العقد اللمفاوية Lymph nodes

هي عبارة عن تراكيب بيضاوية علي شكل مجاميع وتتواجد علي طول الأوعية اللمفاوية في مناطق مختلفة من الجسم منها الإبطين والمرفق والعنق. تعمل العقد اللمفاوية كمرشحات للسوائل النسيجية في الأوعية اللمفية بالإضافة الى الاستجابة المناعية. تقسم مناطق العقدة اللمفية الى ثلاثة مناطق هي القشرة وجنب القشرة واللب وكل منطقة حاوية على نوع معين من الخلايا. تقوم العقد اللمفية بوظائف متعددة منها ترشيح اللمف ونتاج الاجسام المضادة. يتم دخول اللمف عن طريق الاوعية اللمفاوية الواردة ويغادرها بوساطة الاوعية اللمفاوية الصادرة. كذلك توجد في العقد اللمفاوية Germinal center التي تتضج عند الاستجابة المناعية للمستضدات الغريبة.

B- Spleen

- Located lateral to stomach and act as immune organ.
- The main source of antibodies (immuoglobulines) production.
- Remove abnormal blood cells and store iron from recycled RBCs for re-use
- Site of fetal erythrocyte production and store platelets
- Initiate immune response by B & T cells in response to antigens in blood
- Spleen structure: it is consist of two major regions (Figure 3):
 - 1- **White pulp**: lymphoid follicles containing lymphocytes that wait antigen to activate; populated with B and T cells but mainly with T-Lymphocytes.
 - 2- **Red pulp**: venous sinuses filled with RBCs, platelets, macrophages and plasma cells.
- T cells constitute 30-40% and B-cells around 50% of spleen cells.
- It is the site where old and defective RBCs are destroyed and removed.



**Figure 3. Structure of spleen.(a) the spleen which is about 5 inch long in adult.
(b) Diagrammatic cross section of the spleen.**

2- الطحال Spleen

يعتبر الطحال اكبر الاعضاء اللمفاوية الثانوية وهو عبارة عن عضو شبكي يتكون من منطقتين رئيسيتين هما اللب الأحمر واللب الأبيض . اللب الأحمر الذي يتم فيه تخزين الكريات الحمراء وحجز المستضدات (الأجسام الغريبة)، كما تعتبر منطقة اللب الأحمر غنية بالبلعميات. المنطقة الثانية هي منطقة اللب الأبيض الذي يحتوي على الخلايا اللمفاوية البائية والتائية. وتعرف منطقة اللب الأبيض باسم منطقة النشاط المناعي لأن في هذه المنطقة يتم حدوث الاستجابة المناعية وإنتاج الأجسام المضادة . يعتبر الطحال موقع لازالة الخلايا المحطمة والمعدقات المناعية وكذلك مخزن للحديد الناتج من تحلل كريات الدم الحمر.

C- Mucosa-associated lymphatic tissues (MALTs)

- (MALTs) are present in the gut, pharynx, bronchi, breast, genitourinary system, salivary and lacrimal glands.
- MALT aggregates of nodules commonly found in the sub epithelial connective tissue of mucous membranes associated with the female reproductive tract, respiratory tract, and urinary tract.
- These aggregates regions contain T- and also B-lymphocytes in lymphoid follicles. Classified according to its location in the body such as gut-associated lymphatic tissues (GALT), bronchus-associated lymphatic tissues (BALT), appendix and tonsils.
- GALT deep to intestinal epithelium, made up of individual nodules called Peyer's Patches (Figure 4). GALT especially rich with B-cells and it is responsible for localized immunity to pathogens such as bacteria, viruses, and parasites. Important for immunity of mucosa layer producing secretory IgA (Figure 5).

الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي (MALTs)

• (MALTs) موجودة في الأمعاء والبلعوم والشعب الهوائية والثدي والجهاز البولي التناسلي والغدد اللعابية والدمعية.

• توجد MALT متجمعة في العقيدات الموجودة عادة في النسيج الضام الظهاري للأغشية المخاطية المرتبطة بالجهاز التناسلي للأنثى ، والجهاز التنفسي ، والمسالك البولية.

. تحتوي هذه المناطق على الخلايا اللمفاوية التائية وكذلك في الحويصلات اللمفاوية. وتصنف وفقاً لموقعها في الجسم مثل الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأمعاء (GALT) والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالقصبات الهوائية (BALT) والزائدة الدودية واللوزتين.

• تتكون GALT من العقيدات الفردية تسمى بقع باير Peyer وتكون غنية بالخلايا البائية وهي مسؤولة عن المناعة ضد مسببات المرضية مثل البكتيريا والفيروسات والطفيليات.

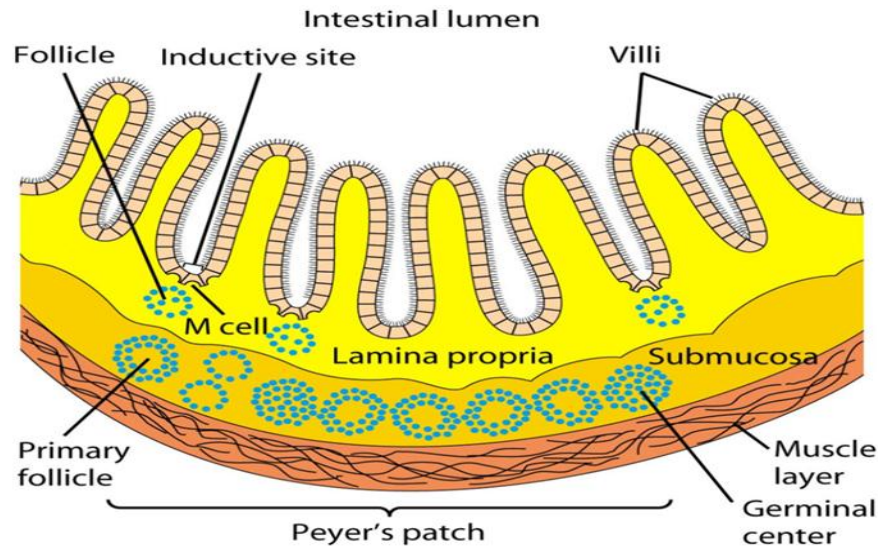


Figure 4. cross-sectional diagram of mucous membrane lining ingestine, showing Peyer's patch lymphoid nodule in the submucosa

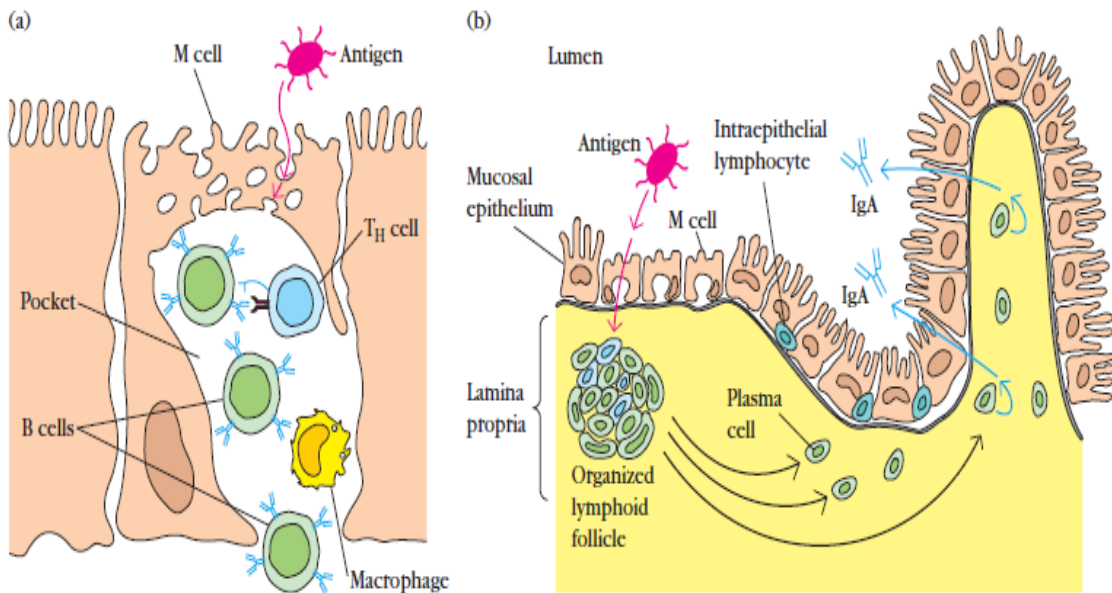


Figure 5. Structure of M cells and production of IgA at inductive sites. (a) M cells, located in mucous membranes. (b) Antigen transported across the epithelial layer by M cells at an inductive site activates B cells in the underlying lymphoid follicles. The activated B cells differentiate into IgA-producing plasma cells, which migrate along the submucosa.

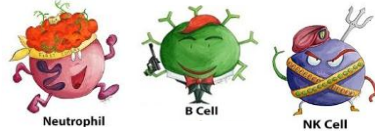


University of Baghdad
College of Education for Pure
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology
Fourth stage

2019/2020

علم المناعة IMMUNOLOGY



Lecture 4

Antigens and Immunogens

Antigen (Ag.)

Antigen is a substance/molecule has the ability to react with the products of immune response after activation such as the production of the antibodies by the immune system.

المستضد هو مادة /جزيئة لها القدرة على التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية بعد التنشيط مثل إنتاج الأجسام المضادة من قبل الجهاز المناعي.

Immunogen

Immunogen is a specific type of antigen; it is capable to induce an immune response and binds to the products of the immune response, while an antigen is able to combine with the products of the immune response once they are made.

Immunogen هو نوع معين من المستضدات وهي قادرة على حث الاستجابة المناعية والتفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية.

The foreign substances that induce an immune response possess two properties:-

1- Immunogenicity is the ability of a substance (immunogen) to induce a specific immune response, resulting in the formation of antibodies or cell-mediated immune response.

2- Antigenicity is the property of a substance (**antigen**) that causes it to react specifically with the final products of the immune response (i.e. secreted antibodies and/or surface receptors on T-cells).

ان الاجسام الغريبة التي تحت الاستجابة المناعية لها خاصيتان هما:

1- القدرة على حث الاستجابة المناعية

2- التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية

- Although, All immunogens are antigens but not all antigens are immunogens because all immunogens can stimulate and binds to the components of immune system but not all antigens can induce the immune response.

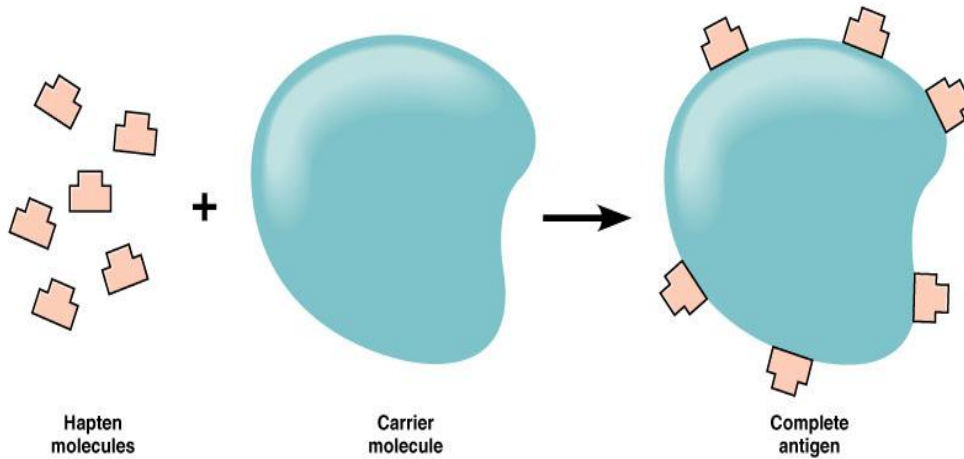
- All molecules that have the property of immunogenicity also have the property of antigenicity.

Hapten (Incomplete antigen)

- Hapten is a molecule or substance with low molecular weight (Non-immunogenic) that cannot induce an immune response on its own.
- However, if a hapten is combined with larger macromolecules (usually proteins) which serve as **carriers** then a response can be induced.

Hapten + carrier \longrightarrow complete antigen (immunogen)

- Examples of haptens are antibiotics, analgesics, penicillin and other low-molecular weight compounds
- The carrier molecules may be **albumins, globulins, or synthetic polypeptides.**



الهابتن (الانتجين الغير مكتمل)

- هابتن هو جزيء أو مادة ذات وزن جزيئي منخفض (غير مناعية) لا يمكن أن تحفز الاستجابة المناعية من تلقاء نفسها.

- ومع ذلك، إذا تم الارتباط بين الهابتن مع الجزيئات الكبيرة الأكبر (البروتينات عادة) التي تكون بمثابة ناقلات ثم يمكن أن يكون قادرا على حث الاستجابة المناعية.

Epitopes (antigenic determinants)

- Epitopes (also called **determinant groups or antigenic determinants**) are the sites either on or within the antigen with which antibodies react.
- Antibodies are specific for epitopes.
- A particular antigen molecule may have many different epitopes or determinant, each of which can be a target for antibody binding.
- The epitopes on an antigen can be linear or conformational (Figure 1).

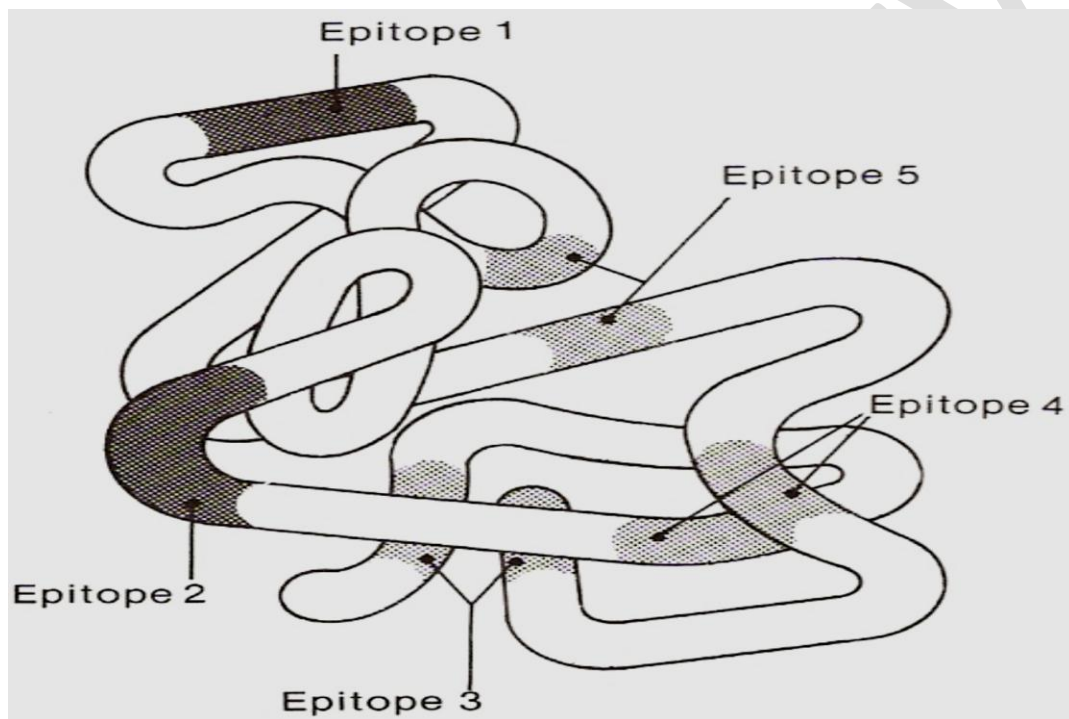


Figure 1. Model of epitopes on lysozyme, the shaded areas is the specific epitopes. They are composed of chain segments that are either linear (epitopes 1 and 2) or conformational (epitopes 3-5).

- Epitopes هي المواقع إما على أو داخل المستضد الذي تتفاعل معه الأجسام المضادة.
- الأجسام المضادة محددة لل epitopes
- يمكن أن تكون epitopes على مستضد خطي أو تشكيلي

Types of antigens

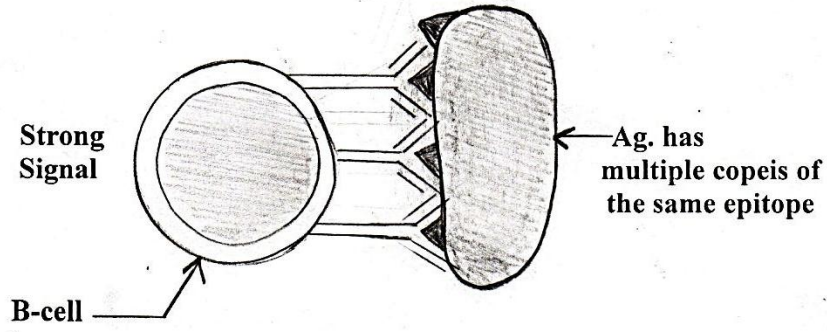
1- Thymus - Independent Antigens (TI)

T cell-independent activation occurs when antigens (that are expressed on the surface of pathogens with an organized and repetitive form) can activate specific B cells by the cross-linking of antigen receptors in a multivalent fashion. Many bacteria have repeating carbohydrate epitopes that stimulate B cells which in turn proliferate in a clonal expansion manner to produce the daughter cells and produce antibodies.

These antigens include **mitogenic antigens**, like: **lipopolysaccharides (LPS)**, **Dextrane** or **Tumor promoting agents**.

The characteristics of response to thymus independent antigens:

- 1- The type of antibodies produced is **IgM**.
- 2- There is **no class switching**.
- 3- **No memory cells**.



Thymus-independent antigens

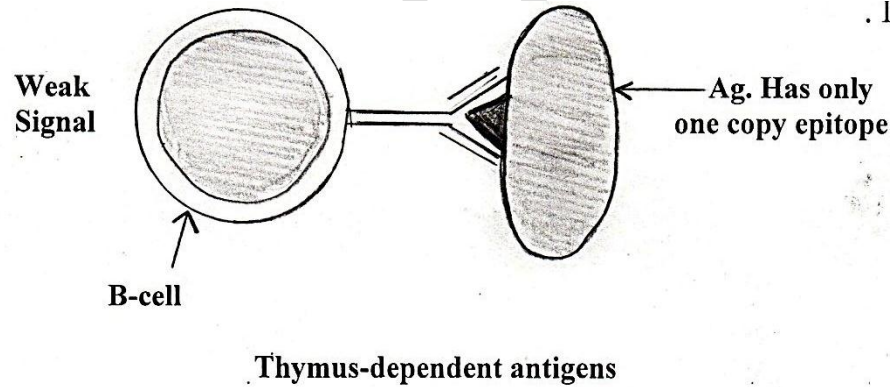
انواع الانتجينات

1- الانتجينات الغير معتمدة على خلايا T اللمفاوية

يحصل التنشيط (الغير معتمد على خلايا T) عندما تنتشط خلايا B النوعية بالمستضدات (المنتظمة والمتكررة) والموجودة على سطوح الممرضات، حيث ان تلك الممرضات تظهر صفا كبيرا من المحددات المستضدية المتماثلة الى خلية B النوعية للمستضد، وهذا يساعد على حصول ارتباط قوي بينها وبين جزيئات الكلوبيولين الغشائية (mIg)، وبذلك تحصل خلية B على الأشارة التنشيطية. ان هذا التنشيط يقود خلايا B الى انتاج الجسم المضاد IgM في غياب تحفيز خلايا T.

2- Thymus - Dependent Antigens (TD)

Most antigens are T-dependent, meaning T cell help is required for maximal antibody production. With a T-dependent antigen, the first signal comes from antigen cross linking the B cell receptor (BCR) and the second signal comes from co-stimulation provided by a T cell. T dependent antigens contain proteins that are presented on B cell with Class II MHC to a special subtype of T cell called a Th2 cell.



2- الانتجينات المعتمدة على خلايا T اللمفاوية

ان أغلب المستضدات هي من نوع المستضدات المعتمدة على خلايا T، وهذا يعني ان انتاج الأجسام المضادة يحتاج الى مساعدة خلايا T، حيث ان الإشارة الأولى تأتي من ارتباط المستضد مع مستلم خلية B (BCR)، أما الإشارة الثانية فهي تأتي من إشارة التحفيز المساعدة التي يتم تجهيزها من قبل خلايا T،

وتحتوي تلك المستضدات على بروتينات تقدم من قبل خلايا B (مقترنة من معقد التوافق النسيجي من الصنف الثاني) الى خلية T المساعدة Th2.

Super antigens (SAGs)

Superantigens (SAGs) are a class of antigens that cause non-specific activation of T-cells at the T cells receptor (TCR) resulting in polyclonal T cell activation and massive secretion of cytokine (e.g. IL-2, IL-1, IL-6, TNF- α), then resulting in toxic shock syndrome. SAGs are produced by some pathogenic viruses and bacteria most likely as a defense mechanism against the immune system. SAGs including retroviral protein and bacterial toxins (e.g. staphylococcal enterotoxins, toxic shock syndrome toxin).

السوبر انتجين

هو نوع من الانتجينات التي تحفز بصورة غير نوعية خلايا T اللمفاوية من خلال مستقبلها TCR وبالتالي انتاج الحركيات الخلوية (السايبتوكينات) مثل (IL-2, IL-1, IL-6, TNF- α) وحدوث ظاهرة الصدمة السمية. هذه الانواع من الانتجينات تنتج من البكتريا والفايروسات ومن امثلتها staphylococcal enterotoxins.

العوامل التي تؤثر في المحفزات المناعية Factors influencing Immunogenicity

1- Chemical complexity

1. **Proteins** are usually very good immunogens.
2. **Pure polysaccharides and lipopolysaccharides** are good immunogens.
3. **Nucleic acids** are usually poorly immunogenic.
4. **Lipids** are non-immunogenic, although they may be haptens.

2- Foreignness

- An antigen must be foreign to the host with which it makes contact to serve as an immunogen.
- The degree of immunogenicity is dependent upon the degree of foreignness.
- The greater the phylogenetic difference between species, the more foreign something becomes with high immunogenicity.

3- Molecular weight

- There is a correlation between molecular weight of substances and immunogenicity. High molecular weight increase immunogenicity that induces immune response.
- **The best immunogens are in the range more than 10000 Dalton (Da.)** and the most active immunogen is with 100000 Da., while **the small molecules with 5-10,000 Dalton (Da.)** are generally poor immunogens.

4- Degradability

- The molecules with the ability to biodegrade are the best immunogens to be presented by MHC molecules to activate T-cells (Ag processing by Ag-presenting cells (APC).
- Macromolecules that cannot be degraded and presented with MHC molecules are poor immunogens.
- Example such as polystyrene

5- Rout of immunization

The rout of antigen administration plays an important role in immunogenicity. According to high immunogenicity the routs divided as following:-

- a- Intravenous (iv): into a vein (non-favorite route because it is minimize the immune response)
- b- Intradermal (id): into the skin
- c- Subcutaneous (sc): beneath the skin (best route)
- d- Intramuscular (im): into a muscle (the best route because it is prolong the period of immune response)
- e- Intraperitoneal (ip): into the peritoneal cavity (best route)

6- Stability

- The rigid structure of Ag plays an important role in the antigenicity.
- Ag with high stability acts as immunogen due to its ability to activate the immune response while the opposite is not immunogens because they are haven't a rigid structure enough to be stably bound by antibodies such as lipids and gelatin.

7- Antigen dose

- Too high or low dose of Ag will fail to activate enough immune response and cause immunologic unresponsiveness state (Tolerance)
- Appropriate dose of Ag cause optimum antigenicity.

Adjuvants

- Adjuvant is from Latin *adjuvare*, to help.
- Adjuvants are the substances enhance the immunogenicity of molecules without altering their chemical composition. This leads to a higher titer and longer lasting immune response.
- Adjuvants are non-immunogenic alone but enhance the immunogenicity of other molecules

- Freund's adjuvant is the one of the most adjuvant widely used in animals but not in humans
- Aluminum potassium sulfate (alum) is the only approved adjuvant for human use.
- There are two types of Freund's adjuvant
 - a- Complete Freund's adjuvant: contains heat-killed *Mycobacteria* and oil (highly effective)
 - b- Incomplete Freund's adjuvant: contain oils only.

Adjuvant augments the immune response through several ways:-

- 1- Prolong exposure to Ag: Adjuvants can increase the time of exposure from a few days to a few weeks.
- 2- Adjuvants also increase the size of the Ag and enhance the efficiency of macrophage processing of antigens (phagocytosis).
- 3- Increase the proliferation of T, B lymphocytes and macrophages which leads to increase the immune response.
- 4- Compensate booster doses.

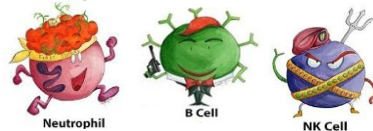


University of Baghdad
College of Education for Pure
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology
Fourth stage

2019/2020

علم المناعة IMMUNOLOGY



Lecture 5

Immunoglobulines (Ig.) or Antibodies (Abs)

- Immunoglobulins are glycoprotein molecules that are produced by B-cells in response to an immunogen. B-lymphocytes differentiate into plasma cells that secrete Abs
- Antibodies are important in adaptive immune response especially in humoral immune response
- Antibodies found in the serum and tissue fluids, thus antibodies can be found in two forms: membrane-bound and secreted antibodies
- Antibodies can differentiate into several classes as following: IgG, IgM, IgA, IgE and IgD
- IgM is the main antibody in the primary immune response while IgG is the main antibody in secondary immune response
- **There are two main properties of antibodies**
 1. Specificity
 2. Biological activity

Functions of immunoglobulines

1. Neutralization of microbes and toxins
2. Activation of complement system.
3. Opsonization: Fc portion of the antibody binds to an Fc receptor on Phagocytic cells, eosinophil, mast cells, and basophils facilitating phagocytosis. The efficiency of this process is markedly enhanced if the phagocyte can bind the particle with high affinity. This binding can activate the cells to perform some function
4. Agglutination with microbes and foreign bodies
5. Immobilization of microorganisms
6. Precipitation: Interaction of antibody with a soluble antigen forms a precipitate which phagocytoses and destroys by phagocytes.
7. Placental transfer: immunoglobuline (only IgG) has the ability to cross the placenta from mother to fetus.

ان احد وظائف الجهاز المناعي هو انتاج الاجسام المضادة التي هي عبارة عن بروتينات سكرية تنتجها الليمفاويات البائية المنشطة التي تتحول الى الخلايا البلازمية كاستجابة لتحفيز بواسطة ممنع (مستضد) وتكون لها القدرة العالية على التفاعل بصورة نوعية مع المستضد (الانتجين) الذي يحفز الجهاز المناعي. تتواجد الأجسام المضادة اما مرتبطة بالاعشوية او تكون مفرزة في المصل. هناك اربعة اصناف من الاجسام المضادة هي IgG, IgM, IgA, IgE and IgD. تتميز الاضداد بالخصوصية وبالفعاليات الحيوية. تتميز الاضداد بوظائف مختلفة تتمثل في معادلة الجراثيم والمواد السامة، تحفيز نظام المتمم، تسهيل عملية البلعمة

للجراثيم، الارتباط مع المستضدات (الأجسام الغريبة)، مثل حركة الاحياء المجهرية وايضا القدرة على عبور المشيمة وغيرها من الوظائف.

Structure of Immunoglobulin

The structure of immunoglobulin is illustrated in (Figure 1):

- The Ig monomer is a "Y"-shaped molecule that consists of four polypeptide chains linked covalently by disulfate bonds, 2 identical light (L) chains (22kDa) and 2 identical heavy (H) chains (55kDa)
- Each heavy chain is consist of 440 amino acid, while the light chain included 220 amino acid
- The light chain found with two forms: **kappa (K) and Lambda (λ)**. Each type of antibody contain one type of light chain either kappa or lambda
- Each light chain covalently attached to one heavy chain via disulfide bridge

The light and heavy chain are divided into two regions (Figure 1)

1- Variable region (V)

- In the light chain (VL) and (Vh) in the heavy chain
- The site of binding to specific Ag. finished with amine group (NH_3^+) due to containing complementary-determining region (CDR) that binds to epitopes.

2- Constant region (C)

- In the light chain (CL) and (Ch) in the heavy chain
- The light chain contain (1) constant region while the heavy chain contain (3-4) regions.
- Finished with carboxyl group (COO^-)

- There are five different constant regions, each constituting an class of antibody: gamma (IgG), meo (IgM), alpha (IgA), epsilon (IgE), delta (IgD)
- Antibody molecule act as **bifunctional molecule** due to its ability to combine with antigen (by amino terminal) and also combine with other immune cells, phagocytes and complement system (by carboxyle terminal).

تركيب الوحدة الأساسية للأجسام المضادة مشابه للحرف Y ويتكون الجلوبيولين المناعي من اتحاد تساهمي لأربع سلاسل متعددة الببتيد اثنتان منها متماثلتان ثقيلتان ويرمز لها بالرمز (H)، واثنان أخرتان متماثلتان خفيفتان (Light Chains) ويرمز لهما بالرمز (L). تقسم السلاسل الخفيفة الي نوعين هما: - كابا (K) ولمدا (λ) ويوجد فقط نوع واحد من السلاسل الخفيفة كابا أو لمدا مع السلاسل الثقيلة في الجلوبيولين المناعي الواحد. تتحد السلاسل الثقيلة والخفيفة اتحاد تساهمي بواسطة أواصر كيريتية ثنائية. كل سلسلة من السلاسل الأربعة الثقيلة والخفيفة تتألف من منطقتين مميزتين ، يطلق علي الأولى المجموعة ألي المنطقة الثابتة (Constant region) ويرمز لها بالرمز (C) والثانية يطلق عليها اسم المنطقة المتغيرة (Variable region)، ويرمز لها بالرمز (V)، المنطقة الثابتة تنتهي بمجموعة كربوكسيل (COO^-) والمنطقة المتغيرة تنتهي بمجموعة أمين (NH_3^+).

- There two main domain in antibody molecule

1- Fragment antigen binding (Fab): This region of the antibody is composed of one constant and one variable domain from each heavy and light chain. This domain including the site of antigen binding.

2- Fragment crystallizable (Fc): it is composed of two heavy chains that contribute two or three constant domains depending on the class of the antibody. This region plays a role in modulating immune cell activity by binding to a specific class of Fc receptors and other immune molecules, such as complement system and immune cells including phagocytic cells, eosinophil and basophil.

- Antibody molecule in heavy chain include **hinge region** with Y form. It is called the hinge region because there is some **flexibility** in the molecule at this point.

يتكون الجسم المضاد من منطقتين أساسيتين:

1- المنطقة التي تتحد مع الانتجين **Fragment antigen binding**

وهو الجزء الذي له المقدرة على الاتحاد مع المستضد، و يرمز له بالرمز Fab، تتضمن منطقة الاتحاد مع الانتجين وتتكون من منطقة واحدة ثابتة ومنطقة متغيرة.

2- الجزء القابل للتبلور **Fragment crystalizable**

هذه المنطقة يرمز لها بالرمز (Fc) وهي المنطقة التي توجه النشاط البيولوجي للجسم المضاد . واهم وظائف هذه المنطقة هي الاتحاد مع المتمم وتسمى أيضا بمنطقة تنشيط المتمم، الاتحاد أو الالتصاق مع الخلايا البلعمية لوجود مستلمات على سطح هذه الخلايا لهذه المنطقة من الجسم المضاد.

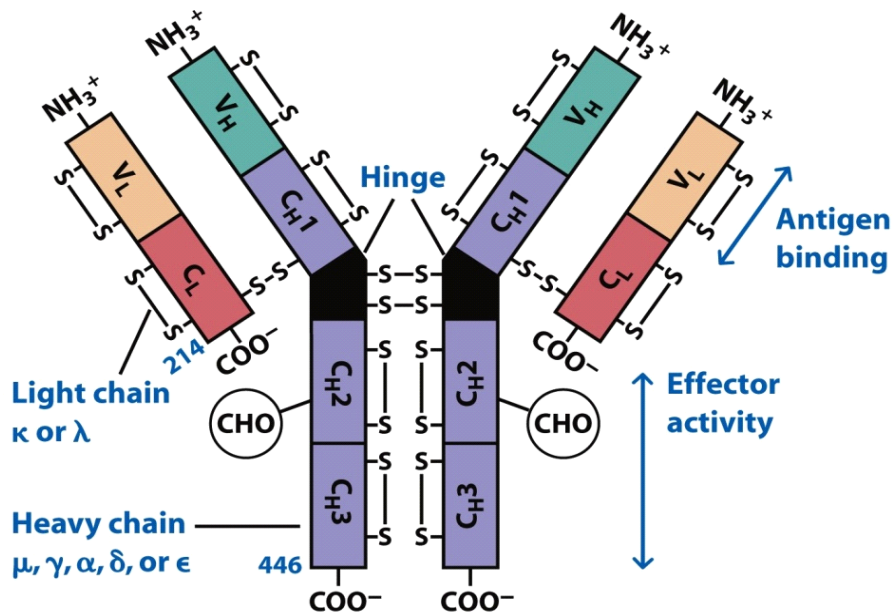
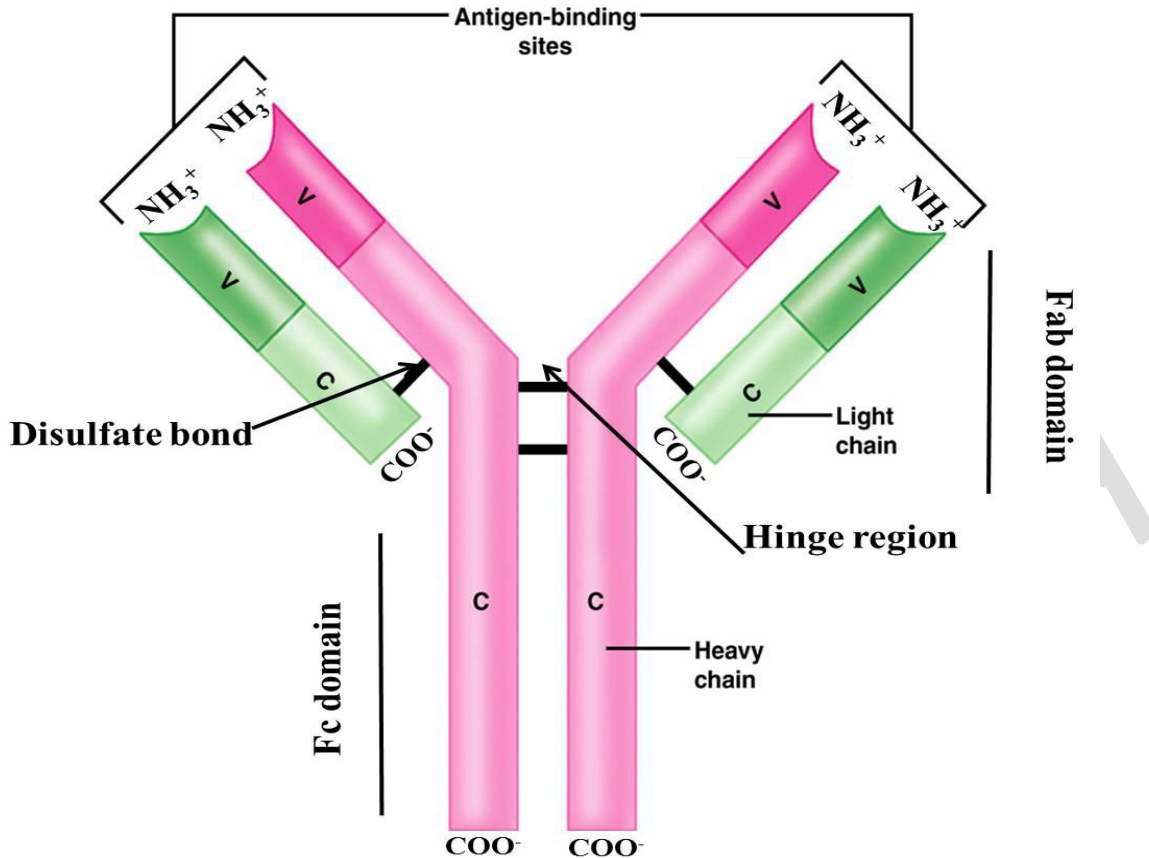


Figure 4-6
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Figure 1: The basic structure of immunoglobuline molecule derived from amino acid sequencing studies.

- By using enzymes, the basic antibody structure discovered by **Edelman and porter** which are awarded Nobel Prize (**1959**) for this. They are noticed that these enzymes cleavage rabbit IgG into different parts as following (**Figure 2**):

A- Papain enzyme cleavage antibody molecule into three fragments:

- 1- Doubled fragments of Fab: included one antigen-binding site
- 2- Single fragment of fragment crystallizable

B- Pepsin enzyme separated antibody molecule into two fragments:

- 1- Fragment antigen binding (Fab)₂ : consist of two parts of Fab coupled by disulfate bound including two of antigen binding site.
- 2- Single fragment of Fragment crystallizable (Fc)

تم التعرف علي التركيب العام للأجسام المضادة من قبل العالمان Edelman and Porter من خلال معالجة الجسم المضاد IgG والذي ببعض الأنزيمات الحالة للبروتين، حيث أنه إذا تمت معالجة الجلوبيولين المناعي بأنزيم (papain) للبروتين فإنه ينفصل الي ثلاثة أجزاء متساوية الحجم تقريبا ، اثنان من هذه الأجزاء تحتفظ بقدرتها علي الارتباط بالمستضد ولهذا يطلق عليها منطقة الارتباط بالمستضد تحتوي على مناطق CDR ، والجزء الثالث يتبلور، ولهذا يطلق عليه الجزء القابل للتبلور، أما إذا تمت معالجة الجلوبيولين المناعي بالببسين (pepsin) يتجزأ الجلوبيولين المناعي الي جزئين، الاول يمثل المنطقتين المتغيرتان والتي تبقى مرتبتان، وتحتفظان بقدرتهما على الارتباط بالمستضد، ويطلق عليها منطقة الارتباط بالمستضد F(ab)₂ اما الجزء الثاني فهي منطقة Fc.

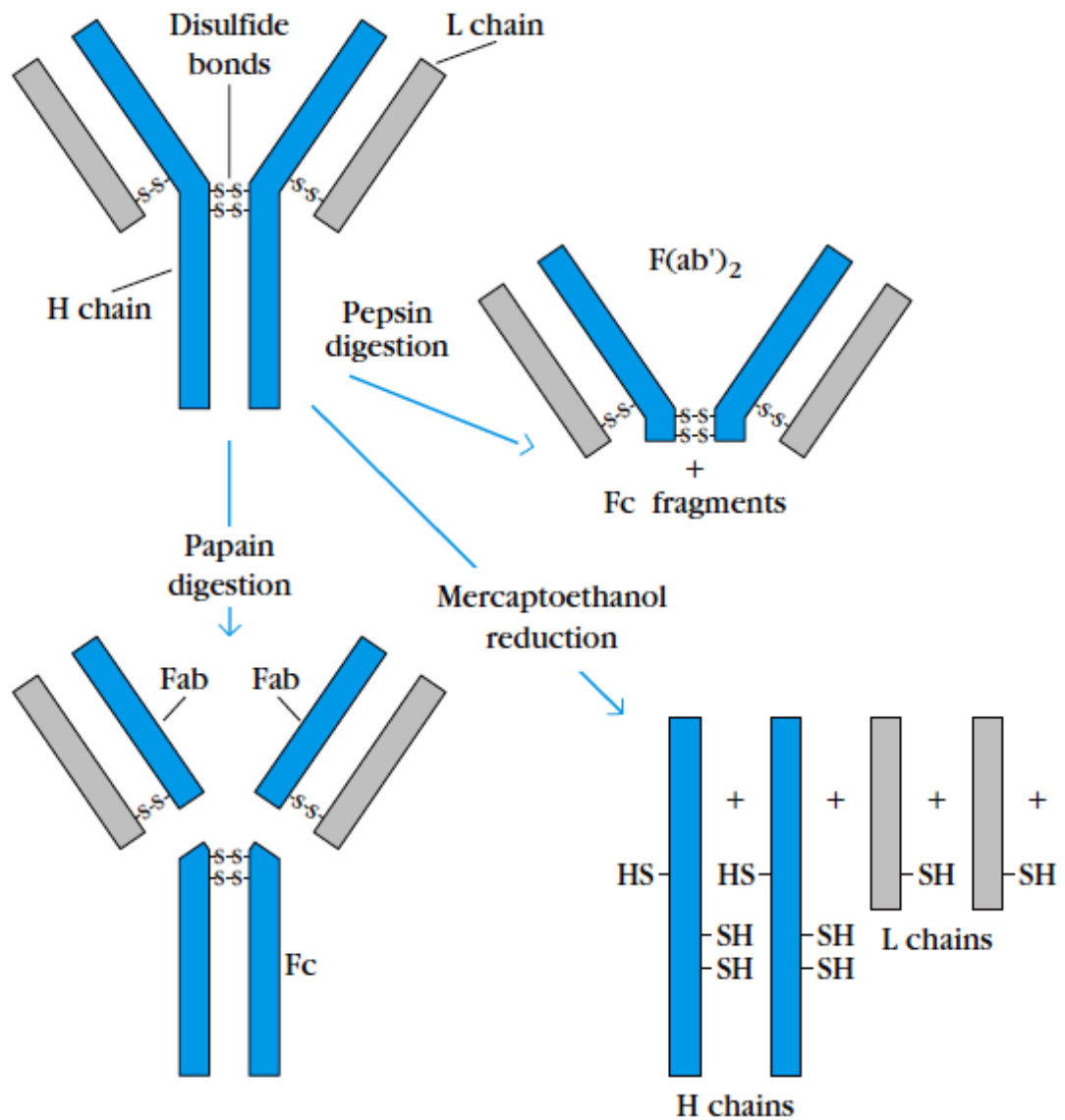


Figure2. Prototype structure of IgG, showing chain structure and interchain disulfide bonds. The fragments produced by various treatments are also indicated. Light (L) chains are in gray and heavy (H) chains in blue.

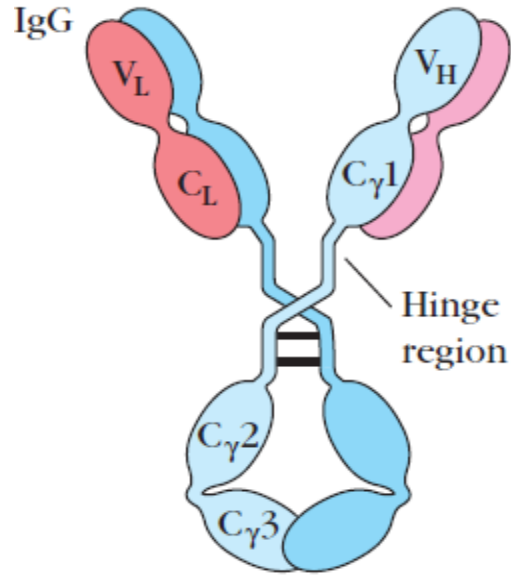
Classes of immunoglobulines

Five different antibody isotypes are known in mammals based on the amino acid sequences in the constant region of the heavy chains. These classes are IgG, IgM, IgA, IgD and IgE.

1. IgG

- The major antibody in the serum (70-80%).
- Placental transfer: IgG1 is the only class of Ig that crosses the placenta. IgG2 does not cross well.
- IgG is responsible for opsonization and activation of complement system (classical pathway). Macrophages, monocytes, PMNs and some lymphocytes have Fc receptors for the Fc region of IgG. Then, the antibody has prepared the antigen for eating by the phagocytic cells.
- Produce in the secondary immune response. . The concentration in the serum is 12.4 µg/ml
- Half-life of IgG is 23 days
- IgG is monomere and the heavy chain is with Gamma (γ) type.
- IgG molecular weight is with 160 kDa
- It is has four isotypes: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

يمثل هذا الجلوبيولين المناعي حوالي من 70 أي 80% من مجموع الجلوبيولينات المناعية ويكون بشكل جزيئة احادية ، له القابلية على عبور المشيمة والسلسلة الثقيلة فيه هي من نوع كما (γ). ايضا هذا الضد له القابلية على تحفيز نظام المتمم وينتج في الاستجابة المناعية الثانوية.



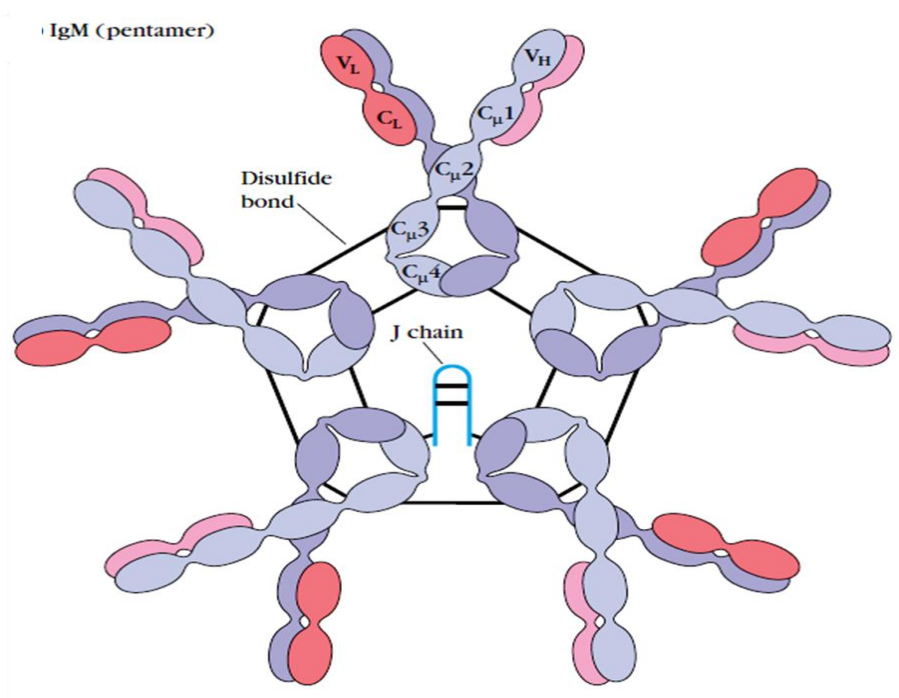
2- IgM

- IgM exists as a pentamer (consist of five parts binds together by J chain). the heavy chain is with Meo (μ) type
- Not opsonized factor
- Half-life of IgM is 5 days; the molecular weight with 900kDa
- The best active immunoglobulin in complement system fixation.
- Produce in the primary immune response
- IgM is exist in two forms: membrane-bound antibody on B cells and in a secreted form (pentamer)

يعتبر هذا النوع من الاضداد الاكبر حجما حيث يتكون من خمسة وحدات أساسية في ترتيب دائري (خماسي)

(pentamer) وترتبط هذه الوحدات مع بعضها البعض بسلسلة إضافية تسمى (J chain) والسلسلة الثقيلة فيه

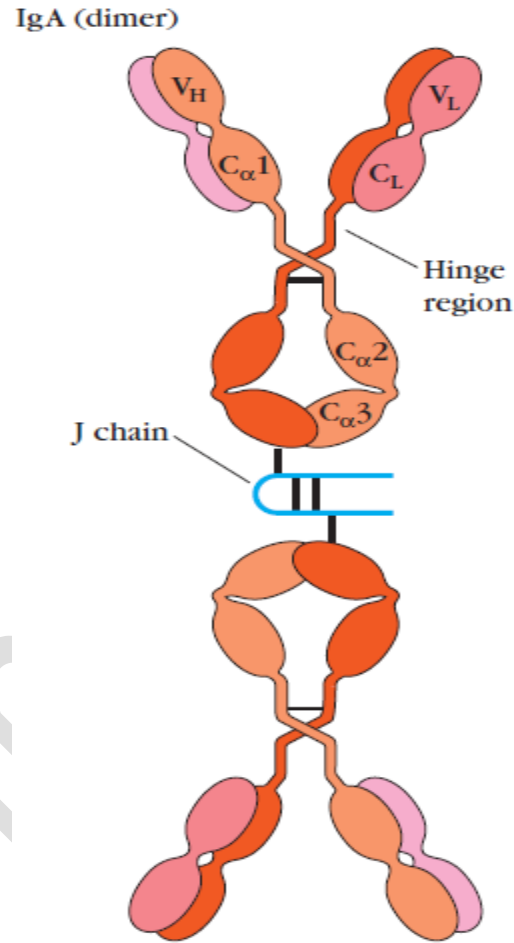
هي من نوع ميو (μ).



3- IgA

- IgA is exist in two forms:
 1. Serum IgA
 2. Secretory IgA (SIgA): found in fluids (Milk, saliva, mucous, tears).
- The function of IgA is neutralize bacteria and viruses and constitute (5-10%) of immunoglobulins. The concentration in the serum is 2.8 μg/ml
- Half-life of IgA is 6 days; molecular weight with 160kDa. The heavy chain is with Alpha (α) type.
- There are two types of IgA: IgA1, IgA2.
- It is exist as monomeric or dimeric (J chain is associated with it)

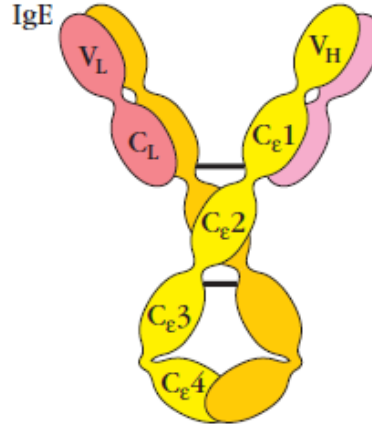
- يعتبر هذا النوع الضد الرئيسي في الإفرازات الخارجية مثل الحليب واللحاح ولذا يوجد نوعان من هذا الجلوبيولين المناعي الجلوبيولين المناعي المصلي (Serum IgA) والجلوبيولين المناعي الإفرازي (Secretory IgA). السلسلة الثقيلة فيه هي من نوع الفا (α).



4- IgE

- Involved in allergic reactions
- IgE also plays a role in parasitic helminthes diseases, asthma and anaphylaxis
- Eosinophils have Fc receptors for IgE and binding of eosinophils to IgE-coated helminths results in killing of the parasite
- Produce in lymphoid tissues especially in respiratory duct and intestinal.
- Binds to basophil and mast cells via Fc lead to degranulation of mast cells and release of histamine and chemotactic factors of eosinophil
- Half-life of IgE is 2 days and the molecular weight is 190kDa; the concentration in the serum is 1.8-20 µg/ml.
- It is exist as monomeric and the heavy chain is with Epsilon (ϵ) type.

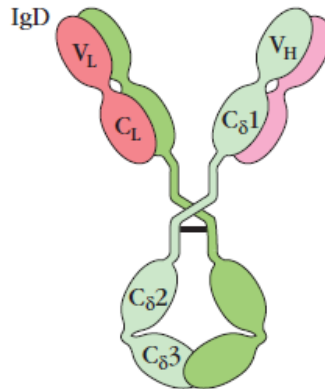
يعتبر الضد الاقل تركيزا مقارنة بالاصناف الاخرى من الاضداد ويكون بشكل جزيئة احادية والسلسلة الثقيلة فيه هي من نوع ايسلون (ϵ) ، كذلك ينتج هذا النوع من الاضداد في الانسجة للمفاوية خاصة في القناة التنفسية والامعاء. تظهر اهميته في اعراض الحساسية او الاصابة بالديدان الطفيلية. له القابلية على الاتحاد مع الخلايا القعدة والبدينة لوجود مستلمات على سطح هذه الخلايا لمنطقة Fc لهذا الجسم المضاد.

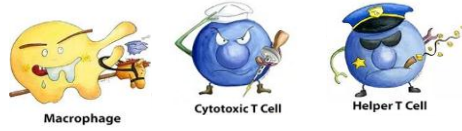


5- IgD

- Found on B cell surface where it functions as a receptor for antigen and constitute (1%) of immunoglobulins
- The concentration in serum is 3-300 µg/ml; the molecular weight is 150kDa. The heavy chain is with Delta (δ) type.
- Half-life of IgD is 5 days; did not transfer to placenta.
- Destroyed by heating and digestive enzymes

هذا النوع يكون بشكل جزيئة احادية والسلسلة الثقيلة فيه هي من نوع دلتا (δ) ويوجد على سطح الخلايا البائية. يتحطم هذا الجسم المضاد بالحرارة والانزيمات الهاضمة.



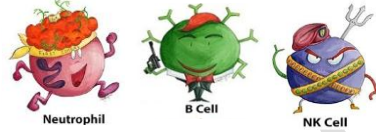


University of Baghdad
College of Education for Pure
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology
Fourth stage

2019/2020

علم المناعة IMMUNOLOGY



Lecture 6

Innate and Acquired Immune System

- There are two types of immunity in human body:

- 1- Innate or natural (non-specific).
- 2- Acquired or adaptive (specific)

الجهاز المناعي الفطري

يمثل الخط الدفاعي الأول في الجسم بعد حدوث الإصابة، ويتمثل باستجابات آنية وسريعة وتعتبر استجابات غير متخصصة أو غير نوعية للمستضد. تتكون من حواجز تشريحية تتضمن حواجز ميكانيكية وفيزيائية وكيميائية وبايولوجية. كذلك تتضمن حواجز خلوية وبروتينات البلازما، مثل نظام المتمم. وتعتبر تفاعلات الالتهاب والحمى أحد تلك الحواجز.

The Innate immune system

- 1- It is the first line of immune response after an infection happens.
- 2- Represents a timely and quickly responses.
- 3- Not antigen specific.
- 4- Composed of:-
 - a - Anatomical barriers to infection include: mechanical, physical, chemical and biological barriers.
 - b- Cellular components such as macrophages, neutrophils and natural killer cells.
 - c- Plasma proteins, which consist of group of proteins like complement system.
 - d- Inflammation.
 - e- Fever.

A- Mechanical and physical barriers include:

- **Skin** which consists of :-
 - Keratinized epidermis: The epidermis and keratinocyte of the skin are provide any environment that prevent bacterial growth
 - Continuously dividing keratinocytes and constant sloughing of the epidermal layer remove microbes attached to skin surface.
 - Dermis layer contains: Fatty and lactic acids, sweat glands and sebaceous glands which secret sebum. All of these glands are help to maintains pH of skin between 3-5 (acidic) that inhibits the growth of bacteria.
 - Sweat contains lysozyme and the evaporation of sweat creates a slightly salty environment that inhibits growth of bacteria.

- The lacrimal gland is found in the eye and it is small almond shaped structures that produce tears to protect eye from bacterial growth.
- Tight junctions between skin cells which form physical barriers to prevent the penetration of the body by microbes.

- طبقة الأدمة وما تحتويه من مواد مثل الاحماض الدهنية وحامض اللبنيك والغدد العرقية وكل تلك المواد تساعد في حفظ ال pH للجلد ما بين 3-5 (محيط حامضي) والذي يعتبر مثبط لنمو البكتيريا.

- العرق يحتوي على الليزوزيم وتبخر العرق يخلق بيئة مالحة قليلاً تمنع نمو البكتيريا

- الروابط القوية والتي تشكل حواجز فيزيائية تمنع اختراق الجسم من قبل المايكروبات.

- High oxygen tension in lungs.

- Body temperature.

Both inhibit bacterial growth and prevent bacteria from colonization.

كلاهما تثبطان نمو البكتيريا وتمنعها من تكوين المستعمرات.

-Mucus membranes which secreted by epithelial cells of gut , respiratory tract and genito-urinary tract and the digestive tract. It has the unusual properties of being sticky and slimy; it is able to entry microorganism so they can be expelled.

يلعب المخاط والأهداب دوراً فعالاً في اقتناص الكائنات الدقيقة وكنسها خارج الجسم عن طريق الحركة المتكررة للأهداب نحو الأعلى.

- **Cilia in the respiratory tract:** the respiratory track is lined with little hair-like structures that beat in such a way as to propel particles towards the throat where they may be expelled by coughing or swallow and excretion
- **Sneezing and coughing:** This expels dust and airborne organisms.

تعمل الكحة والعطاس على طرد الغبار والكائنات المحمولة بالهواء

B- Chemical barriers

- **Tears.**
- **Saliva.**
- **Urine.**
- **Breast milk.**
- **Fatty acids.**
- **Bile acids.**

All these contain different lysozymes (act on cell wall of bacteria) and phospholypase.

كل تلك الافرازات تحتوي على أنزيمات حالة مختلفة (تعمل على جدار الخلية البكتيرية) وتحتوي أيضا على أنزيم الـ phospholypase.

- **Acidic PH of stomach and vagina:** the acid that secreted in stomach and it is lethal to many bacteria, while in the vagina produce lactic and proprionic acid resulting in a low PH which inhibits the dividing of many bacteria.
- **Spermin** secreted from prostate gland in males, which has a defensive function against pathogens.
- **The presence of Zinc** in semen which is fatal to disease factors.

Other chemical barriers are:

- **Tumor Necrosis Factor (TNF)**
- **Interferons (IFNs)**

These two proteins work together to inhibit viral replication and as well as activate cellular immunity against viruses.

ويعمل هذان البروتينان معا على منع مضاعفة الفايروس، وكذلك تنشيط المناعة الخلوية ضد الفايروسات

- **Fibronectin:**
- It is a glycoprotein (like gum), has effective role in accelerating phagocytosis, act as an adhesive agent that encapsulate the bacteria or foreign bodies by the process of opsonization in order to facilitate the process of phagocytosis by phagocytes.

- يعتبر بروتين سكري يشبه الصمغ، يلعب دورا مهما في تسريع عملية البلعمة، حيث يعمل كمادة لاصقة تغلف البكتريا أو الجسم الغريب بعملية الأستساعة (الأبسنة)، وذلك لتسهيل عملية البلعمة بواسطة الخلايا البلعمية.

- **Lactoferrin and Transferrin:** these deprive organisms of the iron necessary for their metabolism.
- **Cathelicidin** which found in mucosal secretion and has antibacterial role.
- **Collectins** and G protein that bind with the sugar on the microbial surface and promote the elimination of microbes.

C- Biological barriers include:

1- **Normal flora** that present in gastric intestinal tract (GIT), in skin, in reproductive system, which act as barriers to infection because it compete with pathogens on the food and space.

وتتمثل بالبكتريا الطبيعية Normal flora والتي توجد في القناة الهضمية وفي الجلد وفي الجهاز التكاثري، وتعمل كحاجز للاصابة، لانها تتنافس مع الممرضات على الغذاء والمكان.

2- Cellular components which include:

- Neutrophils (PMNs).
- Macrophages (in tissues), which developed from monocytes (in blood) and have functions in phagocytosis and killing of microorganisms.
- Natural killer cells (NK) and Lymphokine Activated Killer Cell (LAK).

(LAK) it is non –specific killer cell, but they are targeting tumor and virus infected cells and can dramatically increase their effectiveness when exposed to some cytokines especially (IFN- α and IFN- β) or (IL-2), because it contains specific receptors of these two cytokines that will be activated and increased the ability of toxicity, so called lymphokine Activated Killer Cell (LAK) and become very effective in killing cancer cells and used as a medical treatment to eliminate tumors.

تعتبر الـ (LAK) خلية قاتلة غير متخصصة، لكنها تستهدف الخلايا السرطانية والخلايا المصابة بالفايروسات، ومن الممكن زيادة فعاليتها القاتلة، وذلك عن طريق تعريضها لبعض الوسائط الخلوية وخاصة

(IFN- α and IFN- β) أو (IL-2) ، وذلك بسبب امتلاكها للمستلمات النوعية لتلك الوسائط، مما يؤدي الى تنشيطها وزيادة قابليتها السمية، ولهذا تسمى بالخلية القاتلة المنشطة باللمفوكاين، وتصبح فعالة جدا في قتل في قتل الخلايا السرطانية وتستخدم كعلاج طبي للقضاء على الأورام.

- Eosinophils which are effective in killing parasites.
- Basophils (in blood) and mast cells (in tissue).

They are effective in hypersensitivity reactions (Allergy), because they possess receptors for FC region of IgE.

تعتبر كلا من الخلايا القعدة والخلايا البدينة فعالة في تفاعلات الحساسية، وذلك لأنها تحملان مستلمات للجزء البلوري من الجسم المضاد IgE.

3- Plasma proteins (humoral barriers) include:

1. Coagulation system
2. Fibrolytic system
3. Kinin system
4. Complement system

Which is a major humoral non-specific defense mechanism, when activated lead to cell lysis.

ويعتبر نظام المتمم من أهم الأنظمة الدفاعية (الغير متخصصة) في الجسم، وعندما يتنشط يقود الى تحلل الخلية.

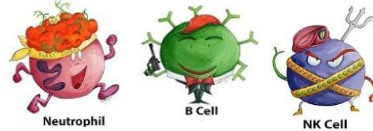


University of Baghdad
College of Education for Pure
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology
Fourth stage

2019/2020

علم المناعة IMMUNOLOGY



Lecture 7

The complement system

➤ The **complement system** or “complements” helps the ability of antibodies and phagocytic cells to clear pathogens from an organism. It is a part of innate and adaptive immune system.

سمي بنظام المتمم (المكمل) لأنه يكمل قابلية الاجسام المضادة وخلايا البلعمة في القضاء على الممرضات. ويعتبر جزء من النظام المناعي الفطري والمكتسب.

➤ The complement system consists of a number of small proteins (Over 25 proteins and protein fragments, make up the complement system) found in the blood.

➤ The proteins and glycoproteins that constitute the complement system are synthesized by hepatocytes and other cells such as tissue macrophages, blood monocytes, and epithelial cells of the genitourinal tract and gastrointestinal tract.

➤ The end-result of this activation cascade is massive amplification of the response and activation of the cell-killing membrane attack complex (MAC).

يتكون نظام المتمم من عدد من البروتينات الصغيرة (أكثر من 25 بروتين وأجزاء البروتينات المكونة لنظام المتمم). تبنى تلك البروتينات السكرية المكونة لنظام المتمم بواسطة الخلايا الكبدية ولكن كميات لا بأس بها تنتج أيضا بواسطة الخلايا البلعمية الموجودة في النسيج، والخلايا الوحيدة في الدم، والخلايا الطلائية في القناة البولية التناسلية والقناة الهضمية، ولكن عموما تبنى بروتينات المتمم بواسطة الكبد.

وتوجد تلك البروتينات بشكل طبيعي بحالتها الغير نشطة، وعندما تتحفز بدخول المستضد، فان الأنزيمات الموجودة في النظام تشطر البروتينات النوعية وتؤدي الى بداية سلسلة التضخيم وانشطارات اكثر. وان النتيجة النهائية لسلسلة التنشيط هي التنشيط الهائل للاستجابة وتنشيط معقد الهجوم على الغشاء الخلوي والذي يقتل الخلية .

➤ Three biochemical pathways activate the complement system: the classical complement pathway, the alternative complement pathway, and the lectin pathway.

➤ The classical complement pathway typically requires antigen-antibody complexes for activation (specific immune response), whereas the alternative and mannose-binding lectin pathways can be activated by C3 hydrolysis or antigens without the presence of antibodies (non-specific immune response).

لكي يتنشط مسار المتمم بالمسلك التقليدي، يتطلب معقدات المستضد والجسم المضاد (استجابة مناعية نوعية)، بينما يتنشط المسار البديل ومسار الليكتين المرتبط بالمانوز بواسطة التحلل المائي للجزء C3 أو بوجود المستضد بدون الجسم المضاد (استجابة مناعية غير نوعية).

➤ The following are the basic functions of complement:

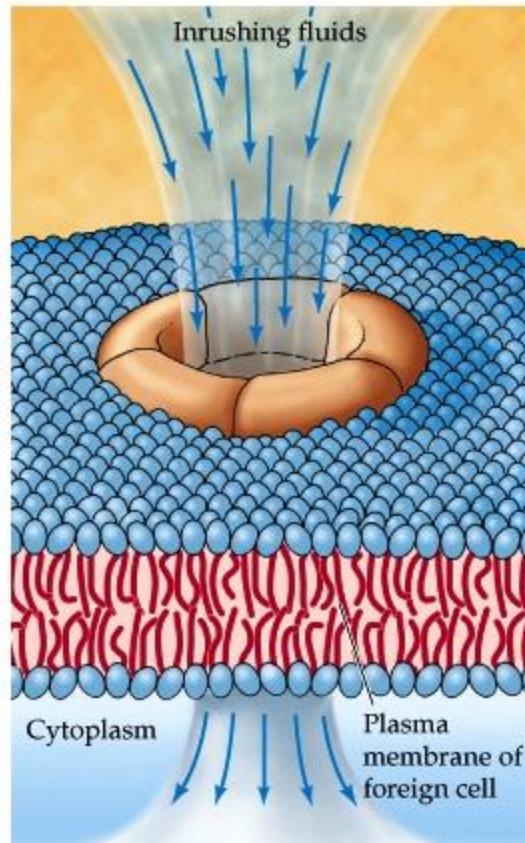
1- **Opsonization** - enhancing phagocytosis of antigens.

2- **Chemotaxis** - attracting macrophages and neutrophils.

3- **Clearance of immune complexes.**

4- **Clumping of antigen-bearing agents.**

5- **Cell Lysis** - rupturing membranes of foreign cells.



Membrane attack complex (MAC) causing cell lysis.

Classical pathway (Figure 1):

- The classical complement pathway is **one element of adaptive immunity.**
- The classical pathway is triggered by activation of the C1-complex.
- The C1-complex is composed of 1 molecule of C1q, 2 molecules of C1r and 2 molecules of C1s, or C1qrs.

➤ The classical pathway is triggered when C1q binds to IgM or IgG complexed with antigens.

➤ A single IgM can initiate the pathway, while multiple IgGs are needed.

➤ Such binding leads to conformational changes in the C1q molecule, which leads to the activation of two C1r molecules. C1r is a serine protease. They then cleave C1s (another serine protease).

يشغل المسار التقليدي لنظام المتمم، عندما يرتبط الجزء C1q مع الجسم المضاد IgM أو IgG المرتبط مع المستضد في المعقد المناعي. ويحتاج الى جزيئة واحدة من الـ IgM لبدء المسار ، بينما يحتاج الى جزيئتين من الجسم المضاد IgG لكي يتنشط ويبدأ.

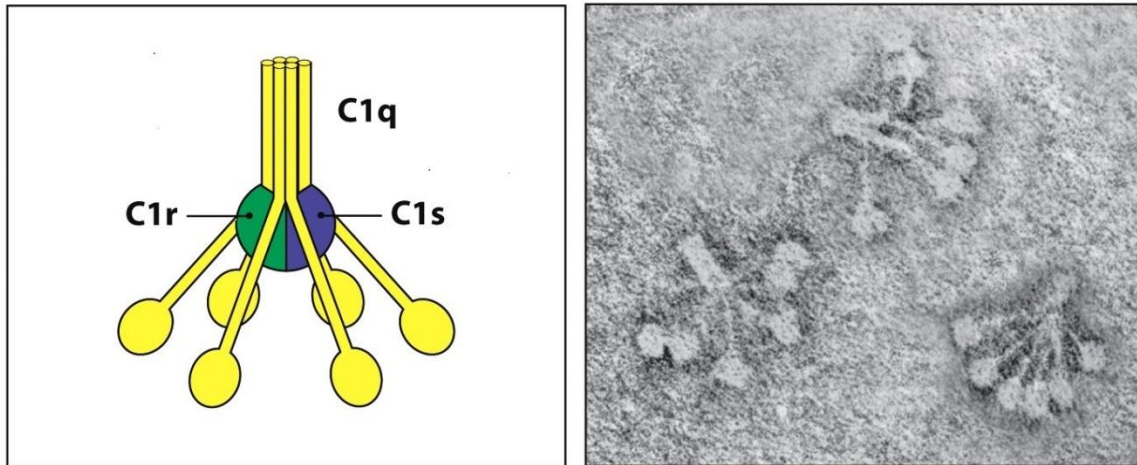


Figure 2.42 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

➤ The C1r₂S₂ component now splits C4 and then C2, producing C4a, C4b, C2a, and C2b.

➤ C4b and C2a bind to form the classical pathway C3-convertase (C4b2a complex), which promotes cleavage of C3 into C3a and C3b; C3b later joins with C4b2a (the C3 convertase) to make C5 convertase (C4b2a3b complex), and so on for the other components of classical pathway C6, C7, C8 and C9.

➤ C5b initiates the membrane attack pathway, which results in the **membrane attack complex (MAC)** that consisting of C5b, C6, C7, C8, and polymeric C9. **Membrane attack complex (MAC)** forms a transmembrane channel, which causes osmotic lysis of the target cell.

ان جزء المتمم الخامس C5 هو المسؤول عن بداية تكوين مسار الهجوم على الغشاء الخلوي، عن طريق تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي (MAC) والمكون من : C5b, C6, C7, C8 والمتعدد الأجزاء C9. وان (MAC) يكون قنوات عبر غشاء الخلية والتي تكبر بالحجم وتسبب بالنهاية التحلل الأزموزي للخلية المستهدفة.

➤ **C3b binds to the surface of pathogens, leading to greater internalization by phagocytic cells by opsonization.**

➤ **C5a is an important chemotactic protein, helping recruit inflammatory cells.**

➤ **Both C3a and C5a have anaphylatoxin activity,** directly triggering degranulation of mast cells as well as increasing vascular permeability and smooth muscle contraction.

يملك كلا من C3a و C5a فعالية سموم التأق، ولها القدرة بشكل مباشر على قدح عملية حل حبيبات الخلايا البدنية وكذلك زيادة نفاذية الأوعية الدموية وتقلص العضلات الملساء.

* تنتهي المسالك الثلاثة لنظام المتمم بنفس النهاية: تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي (MAC).

➤ **Classical pathway has three units to work:**

- 1- Recognition unit includes: C1q, C1r and C1s.
- 2- Activation or amplification unit includes: C4, C2 and C3.
- 3- Membrane Attack Complex (MAC): consists of C5b-C9.

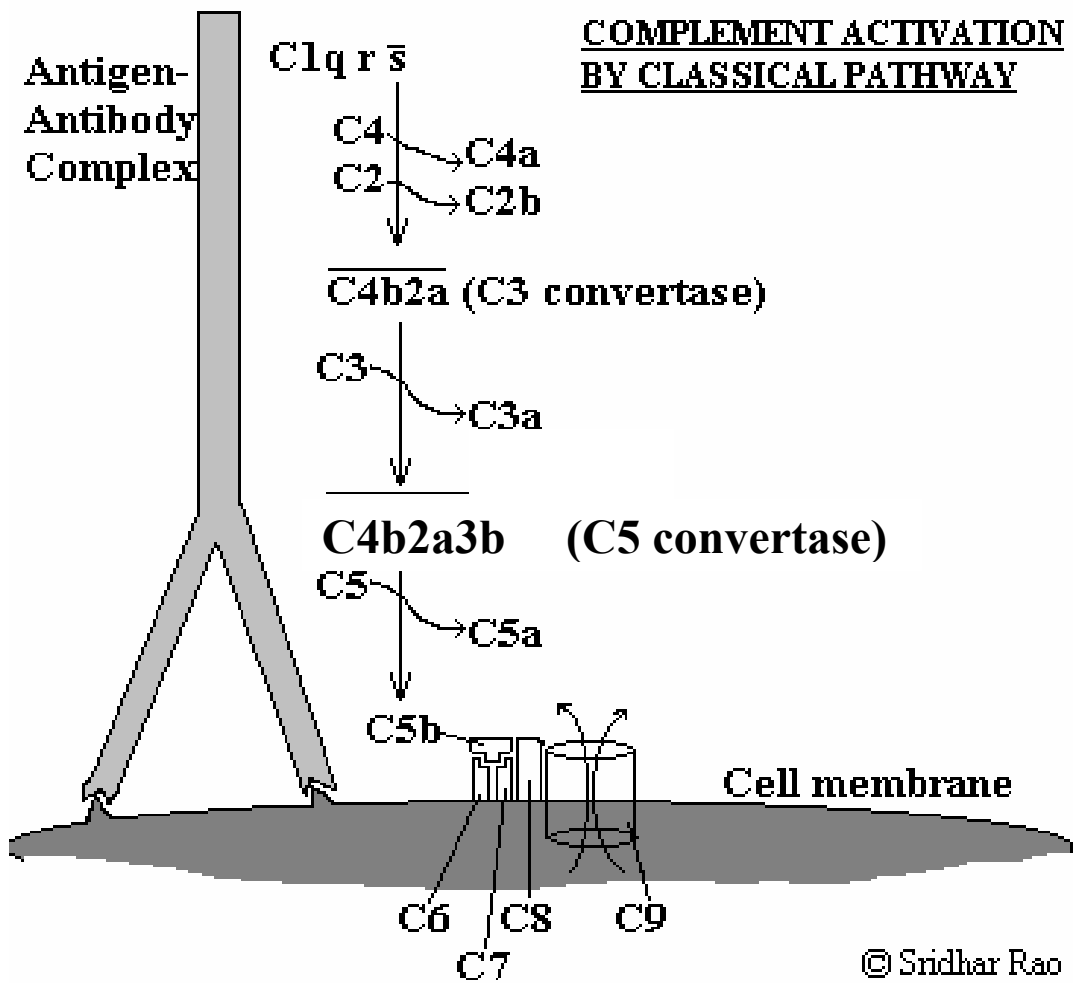


Figure 1. The classical pathway of the complement system

Alternative pathway (Figure 2):

- The alternative complement pathway is **one element of innate immunity**.
- This pathway doesn't depend on antibodies (antibody-independent).
- Triggering by cell wall components of bacteria, fungi, viruses and some parasites, like: lipopolysaccharides (LPS) in gram -ve bacteria and teichoic acid in gram +ve bacteria.

يعتبر مسار المتمم بالطريق البديل أحد عناصر المناعة الفطرية ويتنشط هذا المسار بواسطة مكونات جدار الخلية البكتيرية والفطرية والفايروسية وبعض الطفيليات/ مثل السكريات المتعددة الدهنية الموجودة في البكتريا السالبة لصبغة كرام وعن طريق حامض الـ teichoic في البكتريا الموجبة لصبغة كرام.

لا يحصل تراكم (الجزء المتمم الثالث C3 ولا لجزئه المتحلل iC3b) على سطوح خلايا المضيف، وذلك بسبب وجود البروتينات المنظمة للنظام والتي تمنع تراكمها، بينما تكون سطوح الخلايا الغريبة والممرضات مليئة وبكثافة بهذه الاجزاء، وبما ان هذا المسار يتنشط بفعل هذه الاجزاء، لذلك يعتبر هذا المسار قادرا على التمييز ما بين الخلايا الذاتية والخلايا الغير ذاتية (الغريبة) اعتمادا على تلك البروتينات المنظمة.

- The alternative pathway activated at a low level, as a result of spontaneous C3 hydrolysis due to the breakdown of the internal thioester bond (C3 is mildly unstable in aqueous environment).
- The alternative pathway does not rely on pathogen-binding antibodies like the other pathways.

*** C3b that is generated from C3 by a C3 convertase enzyme complex in the fluid phase is rapidly inactivated by factor H and factor I.**

- The surface-bound C3b may now bind factor B to form C3bB. This complex in the presence of factor D will be cleaved into Ba and Bb.
- Bb will remain associated with C3b to form C3bBb, which is the alternative pathway C3 convertase.
- The C3bBb complex is stabilized by binding factor P (properdin).
- The stabilized C3 convertase, C3bBbP, then acts enzymatically to cleave much more C3.
- The alternative complement pathway is able to distinguish self from non-self on the basis of the surface expression of complement regulatory proteins.
- Host cells don't accumulate cell surface C3b (and the proteolytic fragment of C3b called iC3b) because this is prevented by the complement regulatory proteins, while foreign cells, pathogens and abnormal surfaces may be heavily decorated with C3b and iC3b.
- Once the alternative C3 convertase enzyme is formed on a pathogen or cell surface, it may bind covalently with another C3b, to form C3bBbC3bP, the C5 convertase. This enzyme then cleaves C5 to C5a, a potent anaphylatoxin, and C5b. The C5b then recruits and assembles C6, C7, C8 and multiple C9 molecules to assemble the membrane attack complex. This creates a hole or pore in the membrane that can kill or damage the pathogen or cell.

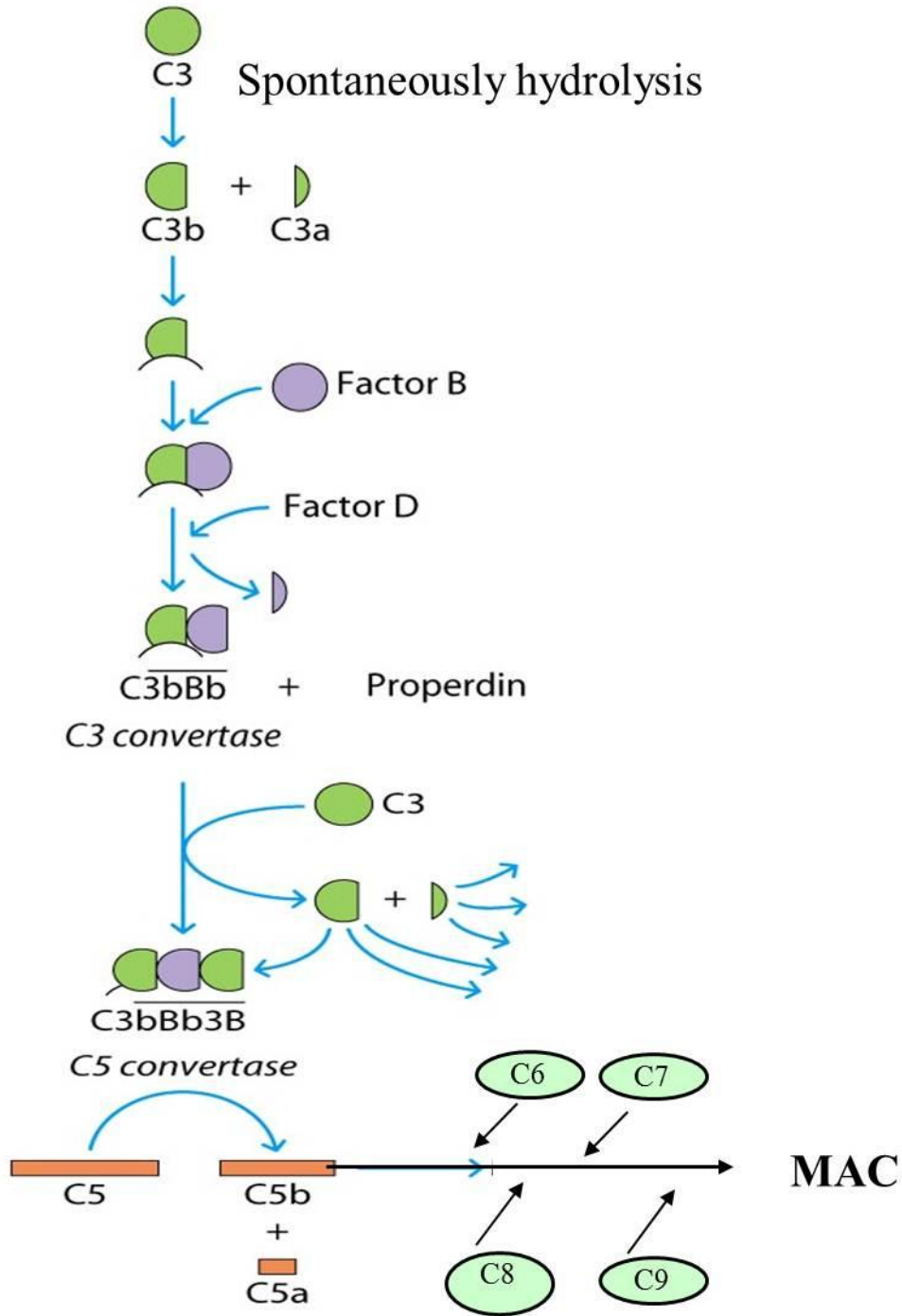


Figure 2. The alternative pathway of the complement system

Lectin pathway (Figure 3):

- The lectin pathway is homologous to the classical pathway, but with the opsonin, mannose-binding lectin (MBL), instead of C1q.
- This pathway is activated by binding of MBL to mannose residues on the pathogen surface, which activates the MBL-associated serine proteases, MASP-1, and MASP-2 (very similar to C1r and C1s, respectively), which can then split C4 into C4a and C4b and C2 into C2a and C2b.
- C4b and C2a then bind together to form the classical C3-convertase, as in the classical pathway.
- Represent the second pathway depending on bacterial, fungal, viruses and parasites carbohydrates in activation.
- It is the more important pathway in early infection especially in babies between (6-18) months (**in the period between decreases antibodies passively transferred from mother and full development of their adaptive immune system**).

يتنشط مسلك الليكتين باتحاد (الليكتين المرتبط بالمانوز MBL) مع بقايا المانوز على سطوح الممرضات، والذي يقود الى تنشيط المركبات (MASP-1 و MASP-2) والتي تكون شبيهة جدا بالـ (C1r و C1s)، ومن ثم ينشطر الجزء الرابع والثاني وهكذا

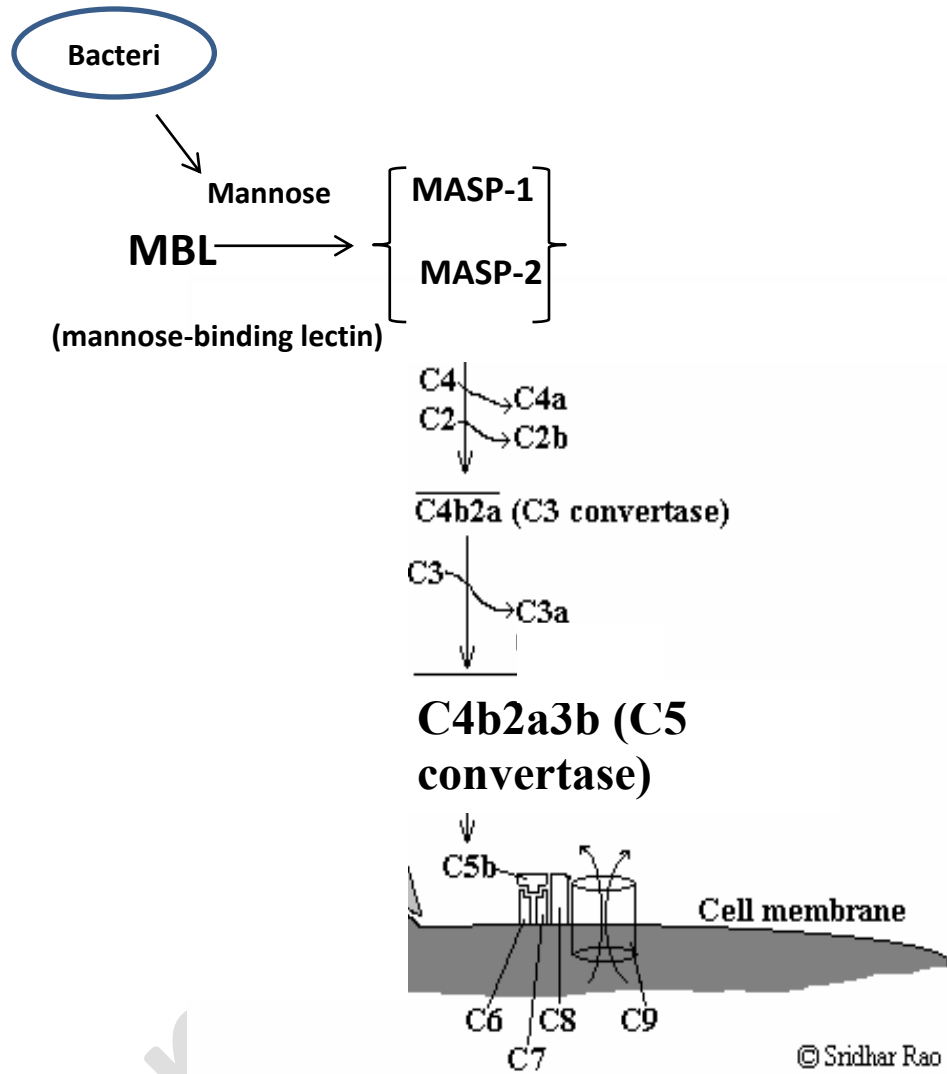


Figure 3. The lectin pathway of the complement system

Regulation of the complement system

- 1- One example is CD59, also known as protectin, which inhibits C9 polymerisation during the formation of the membrane attack complex.
- 2- The classical pathway is inhibited by C1-inhibitor, which binds to C1 to prevent its activation.
- 3- Properdin increases the stability of C3bBb in alternative pathway.

يعتبر الـ CD59 من البروتينات المنظمة لنظام المتمم ويسمى protectin ، يوجد على أغشية الخلايا الذاتية ويعمل على ابعاد تلك الخلايا الذاتية عن التحلل بواسطة نظام المتمم، حيث انه يثبط بلمرة (اي تجمع جزيئات) الجزء التاسع C9 خلال تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي.

Role of complement system in disease

- Mutations in the C1 inhibitor gene or deficiency can cause hereditary angioneurotic edema (HANE).
- Deficiency in C4 leads to Collagen Vascular disease,
- Deficiency in C2 leads to many diseases like Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Glumerulonephritis.
- Deficiency in C3 leads to increased susptibility to bacterial infections.
- Mutations in the MAC components of complement, especially C8, are often implicated in recurrent Neisserial infection.