

الإشارات الخلوية الداخلية للإن فورمايل ميثوناييل ليوسايل فينايل الأنين في خلايا دم الإنسان المتعادلة الأصباغ

حنان حامد مرزوق العويضي

المشرف الرئيسي : د. محمد فاروق الشال
المشرف المساعد : د. سوسن حسان محاسني

المستخلص

الخلايا المتعادلة الاصطباغ و الساييتوكينات تلعب دوراً هاماً في الدفاع عن الجسم ضد الكائنات الدقيقة الضارة. الخلايا المتعادلة الاصطباغ في حالة الاستجابة للمحفزات تشكل المصدر الرئيسي لأنواع الأكسجين التفاعلية الضرورية لقتل البكتيريا و من الممكن ان تؤدي إلى الأكدسة في محيط النسيج، و لذا فإن التنظيم الدقيق لنشاط الأكدسة يعد أمراً ضرورياً. الانفجار التنفسي هو أحد الاستجابات الهامة للخلايا المتعادلة الاصطباغ، لتحفيز مستقبلات الكيموكاينز من قبل الببتيد الكيميائي فورمايل ميثوناييل ليوسايل فينايل الأنين fMLP. الإشارات الناتجة من الخلايا الناشئة من مستقبلات fMLP تتوسط ببروتين هيتيروميتريك جي بروتين والفسفو اينوستايد 3-كايناز، مما يؤدي في النهاية إلى تنشيط نيكتونامايد ادنين داي نيوكليتايد فوسفات (NADPH) أوكسيديز. وذلك بسبب أن الانفجار التنفسي الذي يسببه fMLP المنشط مقترن بتنشيط فوسفواينوستايد 3-كايناز (PI3K).

في الدراسة الحالية التثبيط العلاجي لنشاط فوسفواينوستايد 3-كايناز جاما (PI3K γ) يقلل نشاط الانفجار التنفسي في الخلايا المتعادلة الاصطباغ المحفز بواسطة fMLP. الفوسفواينوستايد 3-كايناز جاما (PI3K γ) يلعب دوراً هاماً في نقل الإشارة في fMLP الذي يسبب الانفجار التنفسي في الخلايا المتعادلة الاصطباغ للإنسان.

هذه النتائج مهمة في تحديد PI3K γ كهدف مانع حيوي انتقائي والتي قد تكون مفيدة في الوقاية من التهابات الخلية في مختلف الأمراض مثل السرطان و التهاب المفاصل الروماتيدي. تهدف الدراسة الى تحديد تأثير المثبط (PI3K γ inhibitor II) على إنتاج انيونات فوق الأوكسيد المؤثر بواسطة fMLP في الخلايا المتعادلة الأصباغ و التي تم جمعها من أشخاص أصحاء. يستخدم التحليل الانفجاري التنفسي لإيجاد التركيز المثالي للـ fMLP مع (SOD) كمثبط لاختزال ferricytochrome C مع PI3K γ لمعرفة اذا كان fMLP يعمل على اطلاق superoxide anion من الخلايا المتعادلة الأصباغ مسار التفاعل لـ PI3K γ أو الاعتماد الجزئي لمسار آخر. أظهرت النتائج ان التركيز المثالي للـ fMLP المحفز على إنتاج superoxide anion كان 100 nM و التركيز المثالي للـ PI3K γ المثبط 1 nM. و يوصى بالقيام بتجارب مستقبلية باستخدام عدد اكبر من عينات الدم وتراكيز مختلفة للـ fMLP.

Intracellular Signaling of N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine in Human Peripheral Blood Neutrophils

**By,
Hanan Hamid Marzouk Al-Owaidhy**

**Supervised By
Dr. Mohamed Farouk Elshal (Supervisor)
Dr. Sawsan Hassan Mahassni (Co-supervisor)**

Abstract

Human polymorphonuclear neutrophils (PMN) play a critical role in host defences against invading microorganisms, and, in response to a variety of stimuli. They are a major source of reactive oxygen species (ROS) which are essential for bacterial killing and may induce oxidative stress in tissues. A precise regulation of the oxidase activity is therefore necessary. The respiratory burst is one of the marked responses of neutrophils for stimulation of their chemokine receptors by a chemotactic peptide, such as N-formylmethionylleucylphenylalanine (fMLP). The intracellular signals arising from the fMLP receptors have been proposed to be mediated by heterotrimeric G-protein and phosphoinositide 3-kinase (PI3K), eventually leading to NADPH oxidase activation. fMLP-induced respiratory burst is accompanied by PI3K activation. In the present study, pharmacologic inhibition of PI-3K γ activity blocks neutrophil respiratory burst activity stimulated by fMLP. PI3K γ was shown to play an important role in signal transduction in fMLP-induced respiratory burst in human neutrophils. The aim of this study was to determine the effect of a selective PI3K γ inhibitor (PI3K γ inhibitor II) on the superoxide anion production induced by fMLP in human peripheral blood neutrophils collected from healthy donors. The respiratory assay was used to find out the optimal concentration of fMLP with the superoxide dismutase (SOD) as an inhibitor to the reduction of ferricytochrome C with PI3K γ . By using the PI3K γ inhibitor II to find out if fMLP activates the release of superoxide anion from neutrophils via a PI3K γ pathway, or partially dependent on PI3K γ with another pathway. The results showed that the optimal concentration of fMLP that induced the greatest superoxide production was 100 nM and the optimal concentration of PI3K γ that inhibits superoxide anion was 1 nM. It is recommended that additional experiments be conducted using more blood samples and different concentrations of fMLP.