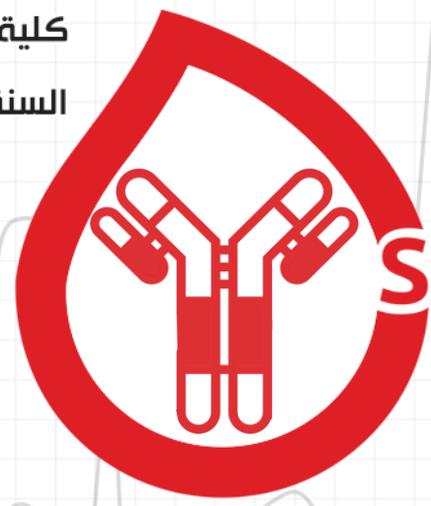


المناعة الخلطية

Humoral Immunity



16/06/2020

د. فيحاء أبو فخر

11

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

سنتحدث في محاضرتنا عن مساهمة الخلايا البائية في الشق الخلطي من المناعة التلاؤمية..
بسم الله نبدأ..

آلية الاستجابة المناعية التلاؤمية¹

- ❖ يتم التعرف على المستضد من قبل خلايا لمفاوية ذات مستقبلات نوعية له (بائية كانت أم تائية)، مما يؤدي إلى تفعيل هذه الخلايا للمفاوية بعد المرور بمراحل معينة.
- ❖ يؤدي التفعيل إلى تكاثر هذه الخلايا للمفاوية وتمايزها من خلايا ساذجة Naïve Cells إلى خلايا فاعلة (مستفعدة) Effector Cells، مما يؤدي إلى:
 - (1) القضاء على المستضد (العامل الممرض) بأليات معينة.
 - (2) عودة حالة التوازن Homeostasis بعد انتهاء الحديثة المناعية.
 - (3) تشكل خلايا الذاكرة Memory Cells، والتي تعد صفة أساسية للمناعة التلاؤمية.
- ❖ تكون خلايا الذاكرة خلايا متميزة ذات استجابة أسرع وأقوى في حال تكرار التعرض للعامل الممرض نفسه.

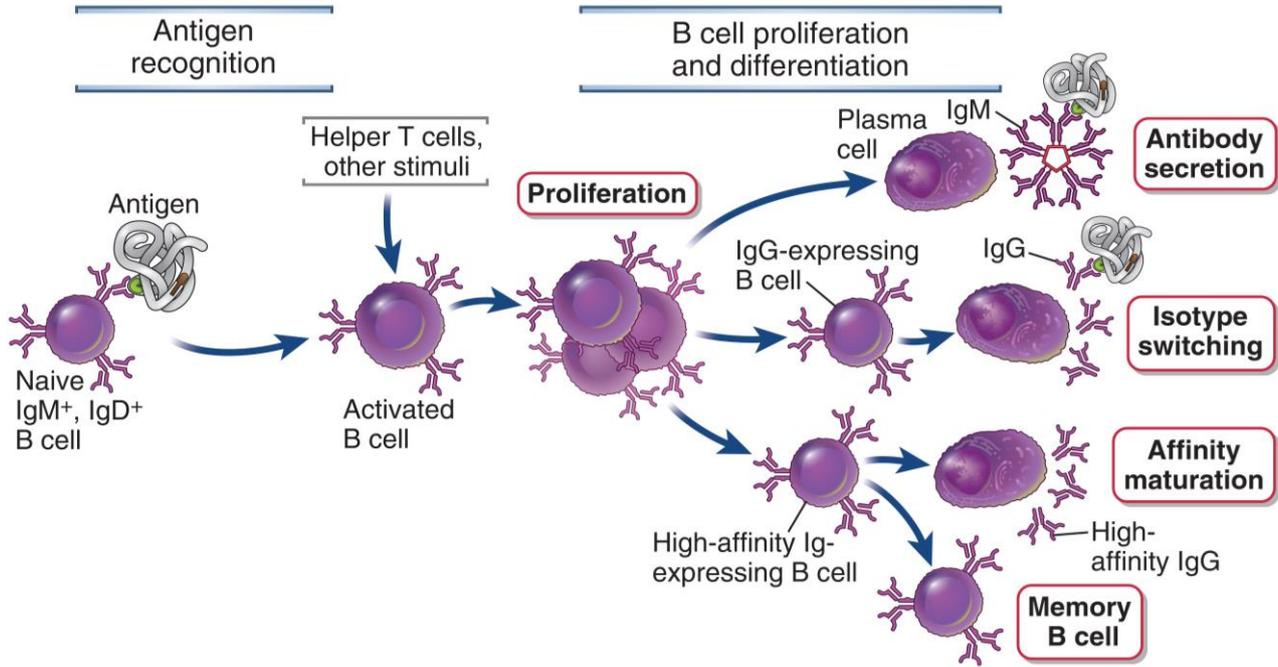
الآليات الدفاعية (التلاؤمية)	الآليات الدفاعية غير النوعية (المتأصلة)	
خط الدفاع الثالث	خط الدفاع الثاني	خط الدفاع الأول
<ul style="list-style-type: none"> ○ الخلايا للمفاوية ○ الأضداد 	<ul style="list-style-type: none"> ○ الكريات البيضاء ○ البروتينات المضادة للبكتيريا ○ الحديثة الالتهابية 	<ul style="list-style-type: none"> ○ الجلد ○ الأغشية المخاطية ○ مفرزات الجلد والأغشية المخاطية



المناعة الخلطية Humoral Immunity

- تُدعى أيضاً **الاستجابة/المناعة المتواسطة بالأضداد Antibody-Mediated Immunity**.
- هدف هذه الاستجابة إنتاج أضداد نوعية من قبل الخلايا البائية تجاه المستضدات الغريبة.

مراحل استجابة المناعة الخلطية Phases Of Humoral Immune Response



لنتابع معاً الصورة في الأعلى:

1. تحمل الخلايا اللمفاوية البائية عند خروجها من نقي العظم (وقبل التعرض للعامل الممرض) مستقبلات من النمط **IgM و IgD**، وتكون ساذجة²، وعندما تلتقي لأول مرة بالمستضدات تبدأ **بعملية التعرف** على هذه المستضدات.³
2. يتم هذا التعرف من قبل المستقبلات ويقود إلى إرسال إشارات إلى الخلايا البائية و**تفعيلها** (وفق خطوات معينة) لتصبح قادرةً على الرد المناعي تجاه هذه المستضدات، وهذا التفعيل يتم إما من قبل المستضد وحده (حيث يكون ذا بنية سكرية غالباً)، أو في أغلب الحالات بمساعدة **الخلايا التائية**.

² تذكر الخلية البائية الساذجة هي خلية ناضجة ولكنها لم تتعرف على المستضد بعد.

³ ربط أربيسيزي مع مفاهيم سابقة: كيف يمكن لمستقبل الخلية البائية أن يتعرف على مستضد معين؟ تذكر معنا من محاضرة الأضداد أنه وأثناء تطور الخلايا البائية يتم إعادة ترتيب عشوائي لمورثات مستقبلاتها، تتيح عملية إعادة الترتيب هذه خلق تنوع هائل جداً في المستقبلات وهذا ما يفيد في ملاءمة تنوع المستضدات، إذاً فيمكن لمستقبل خلية بائية معين أن يتعرف بشكل جيد على مستضد ما X، بينما قد لا يستطيع مستقبل خلية بائية أخرى التعرف على هذا المستضد (وذلك تبعاً لإلفة المستقبل تجاه هذا المستضد)، كما وتطبق هذه الفكرة على الخلايا التائية ومستقبلاتها.

3. تتكاثر الخلايا البائية وتتمايز ليصبح لها وظائف متخصصة، مما يؤدي إلى:

✎ إنتاج خلايا بلازمية منتجة للأضداد من النمط **IgM**.

✎ قد يطرأ على الخلايا البائية المُنْفَعلة انقلاب صفي Isotype Switching، حيث يتم التغيير من IgM إلى IgG (أو IgE أو IgA).

✎ حدوث تغيير على مستوى إلفة المستقبلات للمستضدات، فنحصل على أضداد عالية الألفة (من خلال عملية نضوج الألفة) وأي خلية لا تمتلك إلفة مناسبة للمستضد تخضع للموت المبرمج.

✎ كما يتم تشكيل خلايا ذاكرة.

لاحظ أن هذه الأحداث تحصل بعد التعرّف على المستضد، وسنتطرق لشرح الأحداث السابقة في المحاضرة.

تفعيل الخلايا البائية

✎ تذكر عزيزي الطالب من محاضرة المستضدات أن للمستضدات نوعين، ووفقاً لنوع هذا المستضد تختلف عملية تفعيل الخلية البائية، فنجد مستضدات تفعل الخلية البائية مباشرة، ومستضدات تحتاج إلى دعم من الخلايا التائية لتقوم بتفعيل الخلية البائية.

تفعيل الخلايا البائية المستقل عن الخلايا التائية

- ويتم عبر طريقتين يتواسطها عدد من المستقبلات على سطح الخلية البائية:
 1. مستقبل الخلية البائية BCR.
 2. مستقبلات TLRs.
 3. مستقبلات المتممة CR2.

7. الطريقة الأولى:

- ترتبط جزيئات مستضدية معينة **بمستقبلها النوعي** BCR⁴ الموجود على سطح الخلية البائية.
- يساهم في هذا الارتباط:
 - ◉ وجود $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ (CD79A، CD79B) اللذان ينقلان الإشارة المفعلة للخلية البائية.
- كما **تلعب المتممة** دوراً في تعرّف الخلايا البائية على مستضداتها، هذا ما يعكس **التعاون** بين المناعتين الفطرية والتلاؤمية.

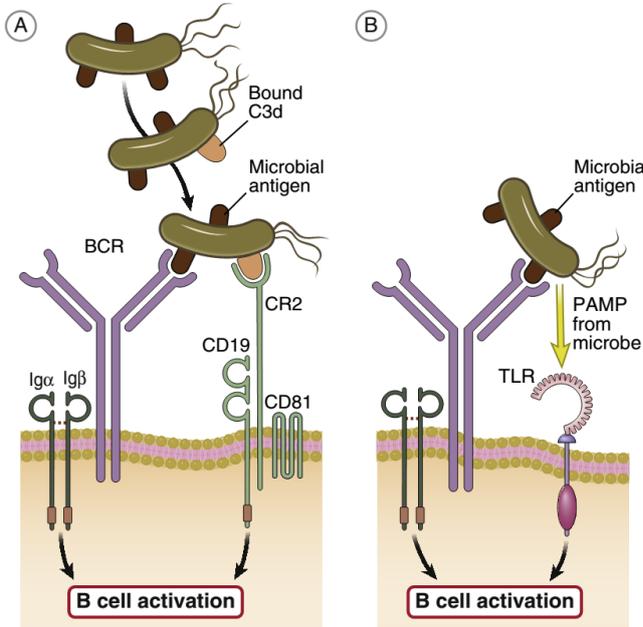
⁴ يكون IgM حسب الأرشيف، ولكن في الواقع يمكن أن يكون IgD أيضاً.

حيث يرتبط **C3d⁵** على سطوح الخلايا الممرضة بينما تكون مستقبلاته CR2 (Complement Receptor 2) على سطوح الخلايا البائية، ممّا يدعم تفعيل الخلية البائية.

كما توجد عوامل مساعدة أخرى مثل **CD19 + CD81** تساهم بتفعيل الخلايا البائية.

2. الطريقة الثانية:⁶

- يرتبط المستضد مع مستقبل الخلية البائية كما في الطريقة السابقة.
- ترتبط **PAMPs** معينة من سطح العامل الممرض (مثل LPS مع **TLRs** (Toll-Like Receptors) الخاصة بها والموجودة على سطح الخلية البائية، ممّا يدعم تفعيل الخلية البائية.



تعبر الصورة A عن الطريقة الأولى،
بينما تعبر الصورة B عن الطريقة الثانية

تفعيل الخلايا البائية المعتمد على الخلايا التائية المساعدة

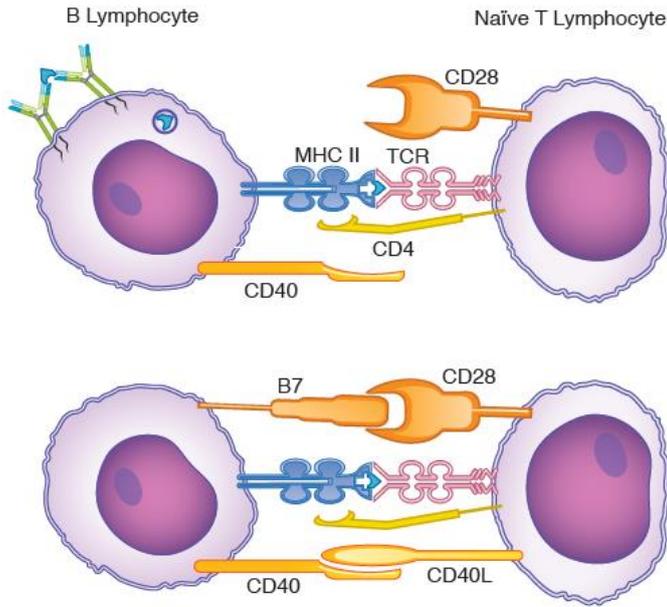
و يتم أيضاً من خلال إشارتين:

7. الإشارة الأولى:

- ❖ ترتبط مستضدات معينة بالخلية البائية عن طريق مستقبلاتها النوعية BCR على السطح.
- ❖ ولكن لا تستطيع هذه المستضدات لوحدها أن تقوم بتفعيل الخلية البائية، فتقوم الخلية البائية ببلعمة المستضد وتجزئته إلى ببتيدات.

⁵ من المنتجات المتأخرة من انقسام وانشطار المتعممة.

⁶ ملاحظة: وردت الفقرة في الأرشيف على أنّ الطريقة الأولى والثانية هي إشارة أولى وثانية لتفعيل الخلية البائية وهذا غير دقيق.

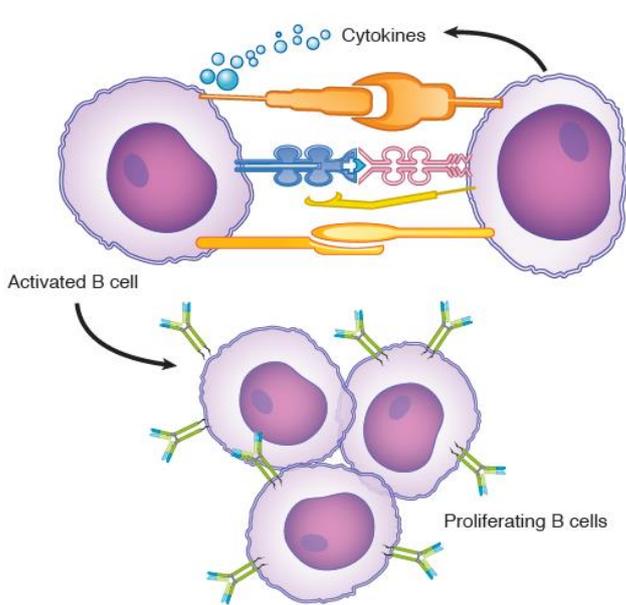


❖ بعدها تتحول B Cell إلى خلية مقدمة للمستضد APC حيث أنها تقوم بعرض هذه الببتيدات على جزيئات MHC II الموجود على سطوحها، مما يقود إلى إطلاق إشارة التفعيل الأولى.

❖ تقدم الخلية البائية الببتيدات إلى الخلية التائية المساعدة T Helper Cell وتتعرف عليها بواسطة مستقبلاتها، وتقوم بالتعبير عن CD40L (CD40 Ligand) (هو نفسه CD154) على سطح الخلايا التائية والذي يرتبط مع CD40 على سطح الخلية البائية.

❖ فيتشكل عندها المشكك البائي التائي المناعي، مما يؤدي إلى بدء إطلاق الإشارة الثانية.

2. الإشارة الثانية:



❖ بعد أن تتعرف الخلية التائية على الببتيد بواسطة مستقبلها (TCR) وتقوم بالتعبير عن CD40L، يتم إنتاج السيتوكينات من الخلايا التائية المساعدة التي تقوم بتفعيل الخلايا البائية وتحريضها على الانقسام والتكاثر وإنتاج الأضداد المناسبة للمستضد الذي تعرفت عليه.

إذاً نوع⁷ المستضد هو الذي يحدد فيما إذا كان التفعيل يتطلب مساعدة الخلايا التائية أم لا.

نتقل الآن للحديث عن الجواب المناعي الأولي ومراحله ومكان حدوثه..

⁷ أغلب المستضدات البروتينية تحتاج إلى تعاون بين T و B للحصول على جواب مناعي مناسب.

مراحل الجواب المناعي الأولي

يحدث الجواب المناعي في الأعضاء اللمفاوية الثانوية (طحال، عقدة لمفاوية، لويحات باير، النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطية MALT).

بنية الأعضاء اللمفاوية الثانوية

☒ نعلم أنه في كل عضو لمفاوي ثانوي هناك:

- منطقة تتواجد فيها الخلايا البائية بشكل رئيسي، وتدعى بالجريبات اللمفاوية الأولية Primary Lymphoid Follicles.

- منطقة أخرى تتواجد فيها الخلايا التائية بشكل رئيسي.

☒ تلزم كل خلية مكانها إلا في حال حدوث استجابة التهابية⁸.

☒ إن لهذا التوضع هدف وظيفي ينعكس على التعاون ما بين الخليتين البائية والتائية.

تذكرة ببعض المعلومات الهامة عن العقد اللمفاوية:

◆ توجد الخلايا البائية في المنطقة الجريبية في القشر Cortex الذي يحوي الجريبات الأولية (والتي تتحول إلى جريبات ثانوية نتيجة وجود جواب مناعي)، بينما تتوضع الخلايا التائية في منطقة ما تحت القشر Para-Cortex، كما يحوي اللب كل من الخلايا البائية والتائية الذي يشكل محطة لخروج الخلايا اللمفاوية المفعلة من العقد اللمفاوية بواسطة الوعاء اللمفاوي الصادر.

◆ ترد الخلايا اللمفاوية إلى العقدة عبر طريقان:

1. الأوعية الدموية (الشريان) الخاص بالعقدة بشكل أساسي من الدم.

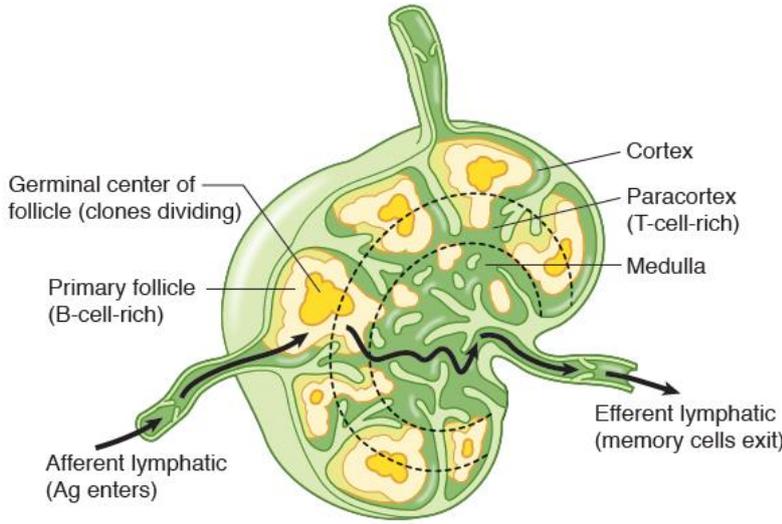
2. كما يمكن أن تدخل إلى العقدة عبر الأوعية اللمفية الواردة Afferent lymphatic من

العقد اللمفية المجاورة⁹ ومن الأنسجة.

◆ كما يرد للعقدة اللمفاوية عبر الأوعية اللمفية الواردة المستضدات والخلايا المقدمة للمستضد (التي تحمل معها المستضدات أيضاً).

⁸ أرشيف

⁹ هذا ما يسمح للخلايا اللمفاوية بالتنقل بين العقد فتستمر عملية التفعيل المناعي على مستوى أكثر من عقدة، كما أن هذا الوصل يساعد في ملاحظة انتقال الإبتان والأورام كانتقال أورام الثدي إلى العقد الأبطية.



صورة تبين بنية العقدة اللمفية

يحدث الجواب المناعي الأولي على مرحلتين:

1. المرحلة الأولى: تتم في الموقع الأولي Primary Focus.

2. المرحلة الثانية: تتم بهجرة الخلايا البائية إلى الجريب الأولي وتحويله إلى جريب ثانوي يحوي مركز إنتاشي.

سنتحدث الآن عن الجواب المناعي بالنسبة لمستضد معتمد على الخلايا التائية على مستوى العقد اللمفاوية من الأعضاء اللمفاوية الثانوية، علماً أن هذه العملية تتشابه بالمبدأ مع باقي الأعضاء اللمفاوية الثانوية.

المرحلة الأولى من الجواب المناعي الأولي

أولاً:

- تدخل المستضدات¹⁰ إلى العقدة اللمفاوية عبر الأوعية اللمفاوية الواردة¹¹ وتتجمع بشكل أساسي في منطقة الخلايا البائية.
- تتعرف الخلايا البائية الساذجة على المستضدات بمساعدة الخلايا التغصنية الجريبية¹².
- تنتج الخلية البائية التي تعرفت على المستضد والموجودة في الجريب الأولي جاذبات كيميائية وتعبّر على سطحها عن مستقبلات جاذبات كيميائية أهمها CCR7.
- تحت تأثير الجاذبات الكيميائية تنجذب الخلية البائية إلى حدود منطقة الخلايا التائية.

¹⁰ إضافة للفهم من مرجع Janeway: تكون هذه المستضدات الداخلة إلى العقد غير محمولة على الخلايا المقدمّة للمستضد، وتساهم عناصر المتممة المرتبطة لهذه المستضدات بحصر تجمع هذه المستضدات في جريبات الخلايا البائية وذلك عبر مستقبلات معينة موجودة على الخلايا التغصنية الجريبية.

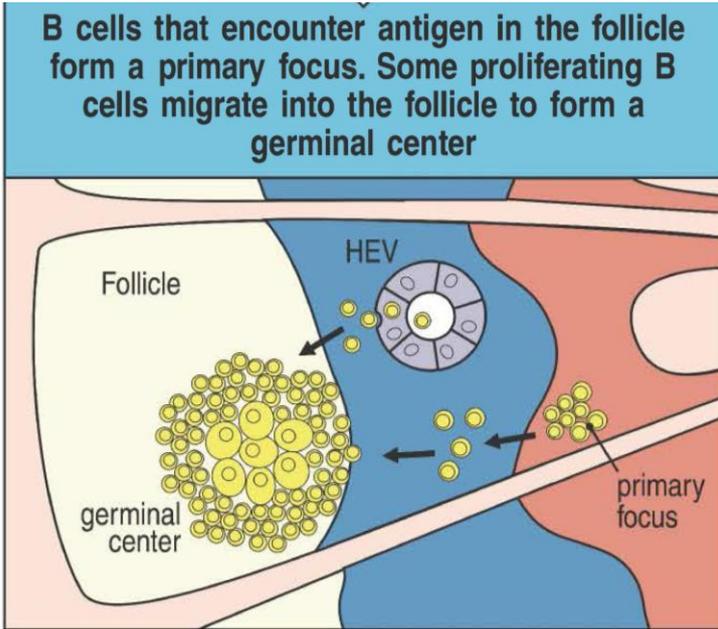
¹¹ عندما يكون العضو اللمفاوي الثانوي هو الطحال، يكون مكان الدخول هو الأوعية الدموية.

¹² أو تتعرف عليها بشكل مباشر (حسب أرشيف).

ذكرت الدكتور أن الخلايا التغصنية الجريبية تقدّم المستضدات للخلايا البائية إما بشكل مباشر أو بشكل معقدات مناعية.

ثانياً:

- تتعرّف الخلايا التائية المساعدة على المستضد الموجودة في منطقتها (تحت القشر) وتتفاعل¹³ عبر **تقديم المستضد** إليها بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد (الخلايا التغصنية غالباً)، فتعبر عن مستقبل للجاذبات الكيميائية هو **CXCR5**.
- تخضع الخلية التائية الفاعلة أيضاً لعملية الجذب الكيميائي إلى **المنطقة الحدودية**.
- يؤدي هذا الالتقاء بين الخليتين البائية والتائية في المنطقة إلى حدوث عملية **التعاون البائي التائي**.



ثالثاً:

- **تتفاعل** الخلايا البائية نتيجة تعاونها مع الخلايا التائية المساعدة الفاعلة.
- ثمّ تهاجر بعض الخلايا البائية المفعلة إلى مسافة معينة أخرى ضمن المنطقة الحدودية¹⁴ فتتكاثر وتتمايز لتشكل ما يسمى بـ **الموقع الأولي (البديهي) للجواب المناعي الخلطي Primary Focus**¹⁵.

- يتميز جزء من هذه الخلايا البائية إلى **أرومات بلازمية Plasmablast** منتجة لأضداد IgM¹⁶، وبعد فترة معينة يتوقف انقسامها ويموت معظمها، بينما يهاجر بعضها (ذات العمر الطويل) إلى نقي العظم حيث تتابع إنتاج الأضداد¹⁷.
- في حين أن جزءاً من الخلايا البائية المفعلة يعود مرة أخرى (مع الخلايا التائية المساعدة المرافقة) إلى **الجريبات الأولية** في القشر (منطقة الخلايا البائية).
- تدخل الخلايا التي هاجرت إلى الجريبات للمفاوية الأولية هناك في تفاعل **المركز الانتاشي Germinal Center**، حيث تتحول حينها الجريبات الأولية إلى جريبات لمفاوية **ثانوية**.

¹³ ممّا يؤدي إلى تكاثرها وتمايزها.

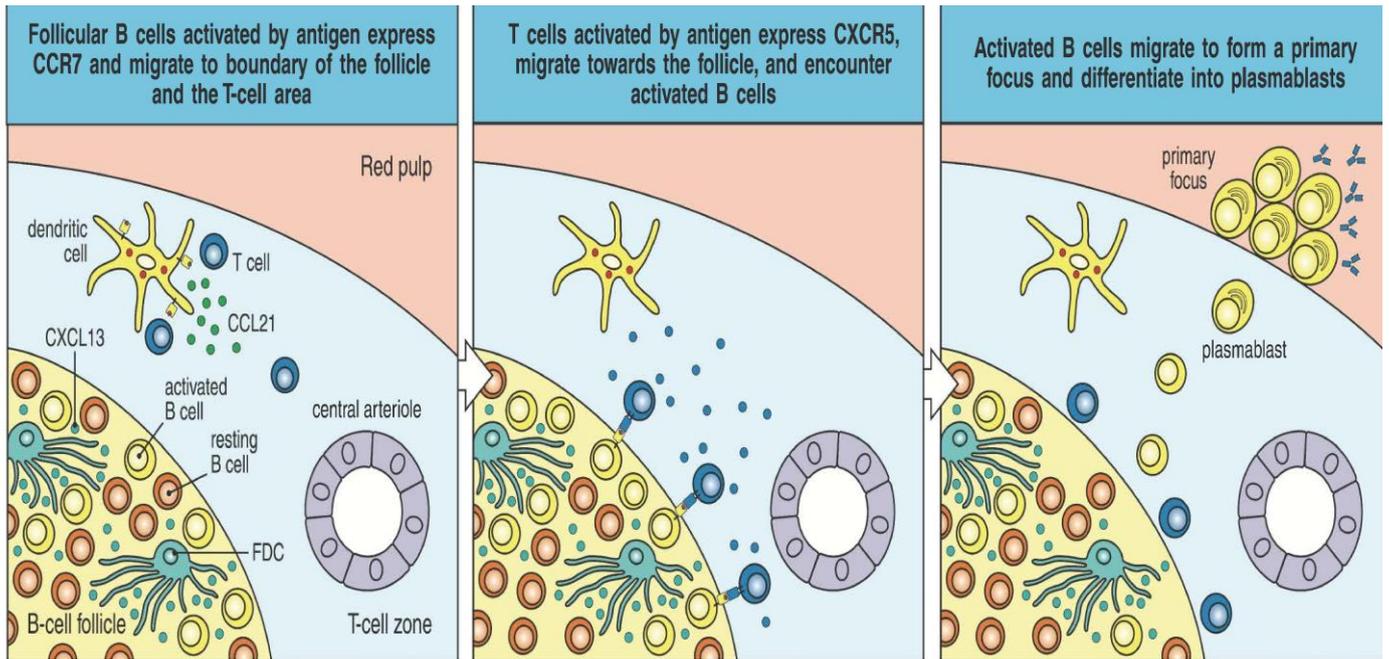
¹⁴ في الطحال تقع قرب اللب الأحمر في المنطقة بين الجريبية Interfollicular Zone **أما** في العقد للمفاوية فتقع في الحبال اللبية (أرشييف).

¹⁵ أسمته الدكتوروة الجريب اللمفاوي البديهي.

¹⁶ حيث لم تحدث عملية الانقلاب الصفي بعد، وستحدث لاحقاً في المركز الإنتاشي بالتعاون مع الخلايا التائية كما سرى.

¹⁷ لذلك قد نجد نقي العظم من الأعضاء اللمفاوية الثانوية.

إذًا في الاستجابة المناعية الأولية المنتج من الأضداد هو النمط M وA.



يوضح المخطط المرحلة الأولى من الجواب المناعي

المرحلة الثانية من الجواب المناعي الأولي

☒ كما ذكرنا، تهاجر خلايا بائية مفعلة عائدة إلى الجريبات الأولية، حيث تتكاثر هناك مشكلةً ما يدعى بالمركز الإنتاشي.

☒ تدعى الجريبات ذات المركز الإنتاشي بالجريبات اللمفاوية الثانوية Secondary Lymphoid Follicles.

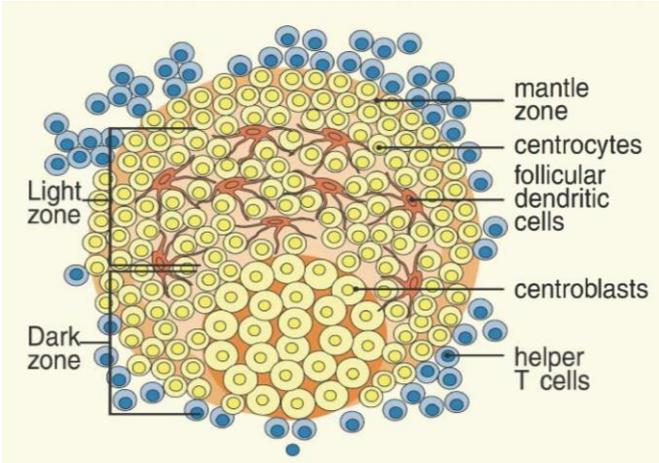
☒ تخضع الخلايا البائية في المركز الإنتاشي إلى تعديلات هامة تحدث بالترتيب، وهي:

1. الطفرات الجسمية Somatic Hypermutation.
2. الانقلاب الصفي Class Switching.

إذًا المراحل التي يمر بها الجريب اللمفاوي هي:

- جريب أولي Primary Follicle: تكون الخلايا البائية المشكلة له غير مفعلة (ساذجة) Naïve Cells، ولا يحوي على مركز إنتاشي.
- جريب ثانوي Secondary Follicle: تكون الخلايا البائية في المركز الإنتاشي Germinal Center فيه مفعلة.

المركز الإنتاشي Germinal Center



يتألف من ثلاث مناطق وهي:

- المنطقة الداكنة Dark Zone.
- المنطقة النيرة Light Zone.
- منطقة المعطف Mantle Zone¹⁸.

تظهر الصورة المجاورة المناطق الثلاث للمركز الإنتاشي

المنطقة الداكنة Dark Zone¹⁹:

- **تنقسم** وتتكاثر الخلايا البائية المفعلة الموجودة في المنطقة الداكنة **بسرعة وبشدة**، وتدعى عندها **الخلايا الأرومية المركزية Centroblast²⁰**.
- تخضع الخلايا هنا إلى **الطفرات الجسمية Somatic Hypermutation²¹** على مستوى المنطقة المتغيرة V من الضد فتزداد إلفته حتى يتمكن من ربط المستضد بقوة أكبر.

يعد المركز الإنتاشي (الذي يعكس حدوث الجواب المناعي) مسؤولاً عن تضخم العقد اللمفاوية عند حدوث الجواب المناعي.

المنطقة النيرة Light Zone:

- تقسم إلى:

1. المنطقة النيرة القاعدية Basal Light Zone:

✓ تحوي:

- **خلايا مركزية Centrocytes** (ناتجة عن تمايز الـ Centroblasts)، لا تنقسم.
- **خلايا تغصنية جريبية FDCs²²** خاصة بالأعضاء اللمفاوية، تساعد في حدوث عملية نضج الإلفة التي سنتطرق لها لاحقاً في المحاضرة.

¹⁸ حسب الأرشيف اعتبر المعطف جزءاً من المركز الإنتاشي، وهذا غير دقيق تماماً.

¹⁹ سُمي كذلك نتيجة تراكم الخلايا المتكاثرة بسرعة معطيةً منظرًا داكنًا.

²⁰ هذا التكاثر السريع والشديد للخلايا البائية المفعلة التي أنتت إلى الجريب اللمفاوي (الذي كان أولياً قبل قدومها) سوف يزيح الخلايا التي كانت موجودة فيه بالأصل (بحالة الراحة) نحو الأطراف (مشكلاً منطقة المعطف).

²¹ قد يحدث خلل على مستوى هذه الطفرات والانقسام مما يؤدي إلى تشكيل خلايا موجهة لمستضدات ذاتية (أرشيف).

²² ذكرت الدكتور أن هذه الخلايا تقدم المستضدات للخلايا البائية والتائية لتساهم بهذه العملية.

- ✓ تخضع الخلايا البائية (المركزية) في هذه المنطقة **لانتقاء الايجابي Positive Selection**، حيث يُعرض عليها المستضد ونرى قدرتها على التمسك به:
- ↪ الخلايا البائية التي لا تمتلك ألفة عالية تجاه المستضد النوعي (بعد خضوعها للطفرات الجسمية) سوف تخضع للموت الخلوي المبرمج.
- ↪ أما إذا امتلكت ألفة عالية تكمل طريقها إلى المنطقة التالية.

2. المنطقة النيرة القمية Apical Light Zone:

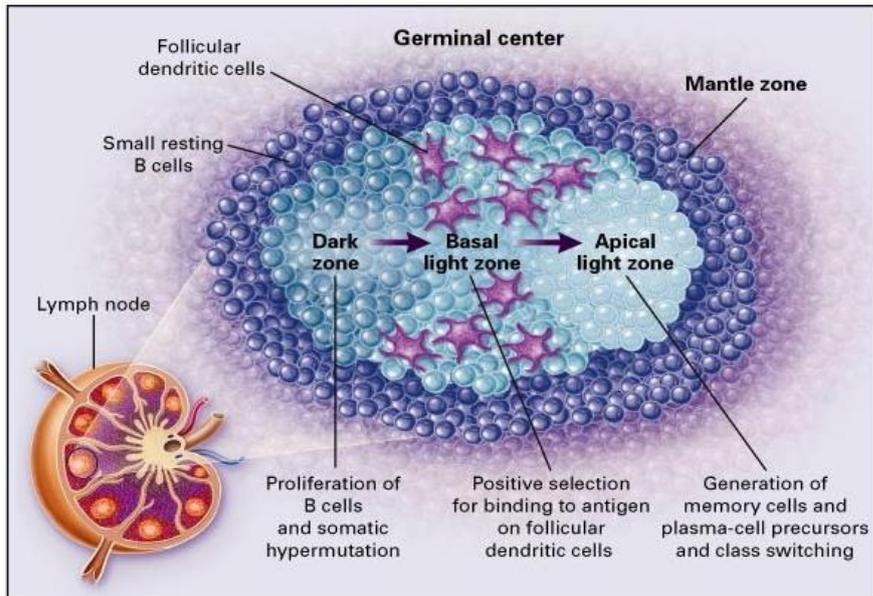
- ✓ يتم فيه تشكيل سلائف خلايا بلازمية وخلايا ذاكرة بائية.
- ✓ وتخضع فيه الخلايا **للانقلاب الصفي**²³ (وذلك بمساعدة الخلايا التائية والساييتوكينات التي تنتجها).

ملاحظة (أرشيف):

- أي أن الخلايا المركزية ستكمل ما تبقى لها من النضوج على مستوى الألفة وعلى مستوى الانقلاب الصفي بمساعدة الخلايا التغصنية الجرابية والخلايا التائية في المنطقة النيرة القمية.

منطقة المعطف Mantle Zone (أرشيف):

- ↪ تحوي الخلايا للمفاوية غير المفعلة (السادجة) / ليس لها علاقة بالمستضد الذي يحدث الجواب المناعي) محيطة بالمركز الإنتاشي، وذلك لأن تكاثر الخلايا البائية المفعلة (Centroblast) أزاح الخلايا البائية غير المفعلة إلى المحيط مشكلاً هذه المنطقة كما ذكرنا.



- (1) المنطقة الداكنة: تكاثر الخلايا البائية والطفرات الجسمية.
- (2) المنطقة النيرة القاعدية: الانتقاء الإيجابي للخلايا البائية القادرة على ربط المستضد المعروض على الخلايا التغصنية الجرابية.
- (3) المنطقة النيرة القمية: تشكيل سلائف خلايا الذاكرة والخلايا البلازمية، بالإضافة لحدوث الانقلاب الصفي.

²³ ذكرت الدكتورة أنه يحدث إعادة ترتيب للمورثات في كلا عمليتي الانقلاب الصفي ونضج الإلفة، ولكن تختلف عن تلك التي درسناها في محاضرة الأضداد ومستقبلات الخلايا التائية، ولكن في الواقع -وكما سنرى- أن عملية نضج الإلفة يحدث فيها طفرات فقط وليس إعادة ترتيب.

وننتقل لنفصل في كلتا العمليتان اللتان تحدثنا عنهما في الفقرة السابقة، حيث تحدثان في المركز الإنتاشي..

نضوج الألفة والانقلاب الصفي

نضج (زيادة) الألفة²⁴ Affinity Maturation

تعريف:

◆ هي عملية تطراً على الخلايا البائية فقط بعد تفعيلها، وتهدف إلى زيادة إلفة مستقبلاتها للمستضد، وذلك عبر إحداث طفرات في جينات محددة.

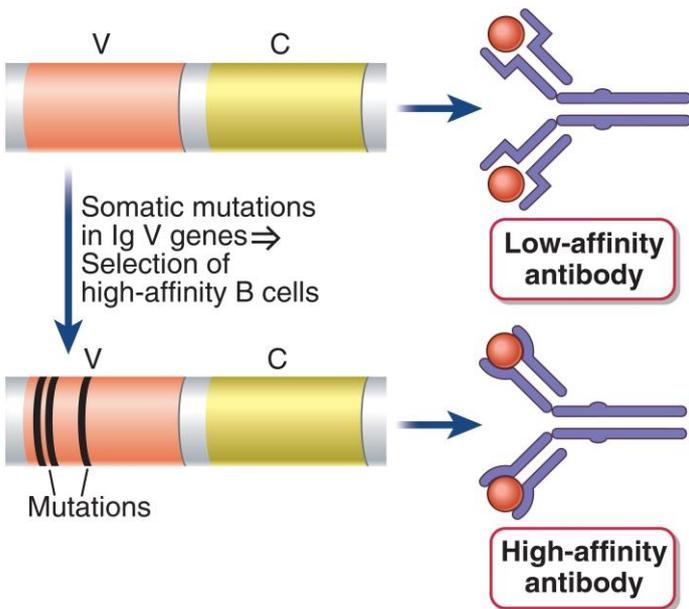
الآلية:²⁵

◆ بعد أن يتم تعرّف الخلية البائية على المستضد وتفعيلها من قبل الخلايا التائية المساعدة (وبالإضافة للأحداث التي ذُكرت سابقاً بالمحاضرة)، تتكاثر هذه الخلايا في المركز الانتاشي.

◆ وفي أثناء هذا التكاثر (في المنطقة العاتمة من المركز الانتاشي)، يطرأ على جينات المنطقة المتغيرة الأضداد في الخلايا البائية طفرات تدعى بالطفرات الجسمية Somatic

Hypermutation²⁶

تحدث هذه الطفرات على المنطقة المتغيرة V Region من مورثات الضّد تحديداً.



صورة توضح الطفرات الجسمية على المنطقة المتغيرة V، مما يؤدي لزيادة ألفة الخلايا البائية للمستضد.

²⁴ تمّت الاستعانة بمراجع في شرح بعض الأفكار في الفقرة.

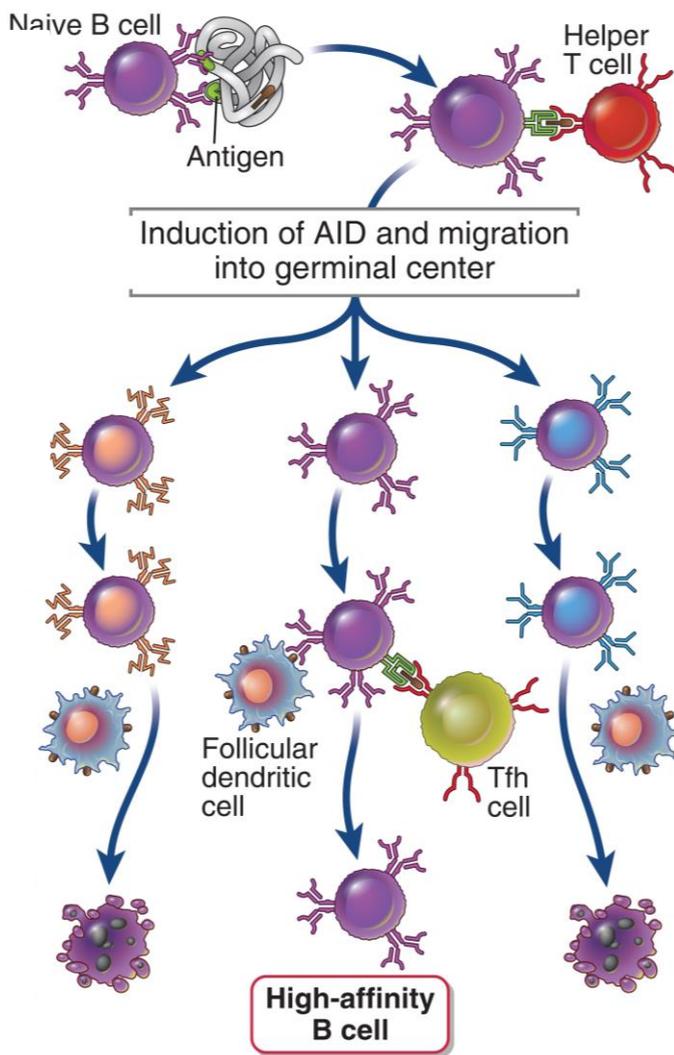
²⁵ تابع مع الصورة في نهاية الفقرة.

²⁶ من Janeway، يتم إحداث هذه الطفرات بواسطة إنزيم يدعى Activation-Induced Cytidine Deaminase، والذي يتم التعبير عنه فقط في الخلايا البائية في المركز الإنتاشي.

- ◆ تسبب هذه الطفرات تبدل عدد قليل من الحموض الأمينية في المنطقة المتغيرة V Region، مؤديةً إلى إنتاج نسائل متشابهة جداً من الخلايا البائية، ولكنها تختلف في ألفتها تجاه المستضد النوعي ذاته.

لا تتغير الفعالية البيولوجية للأضداد المنتجة، لأن الفعالية متعلقة بالقطعة الثابتة التي لا يطرأ عليها أي تغيير ضمن حدثية الطفرات الجسمية.

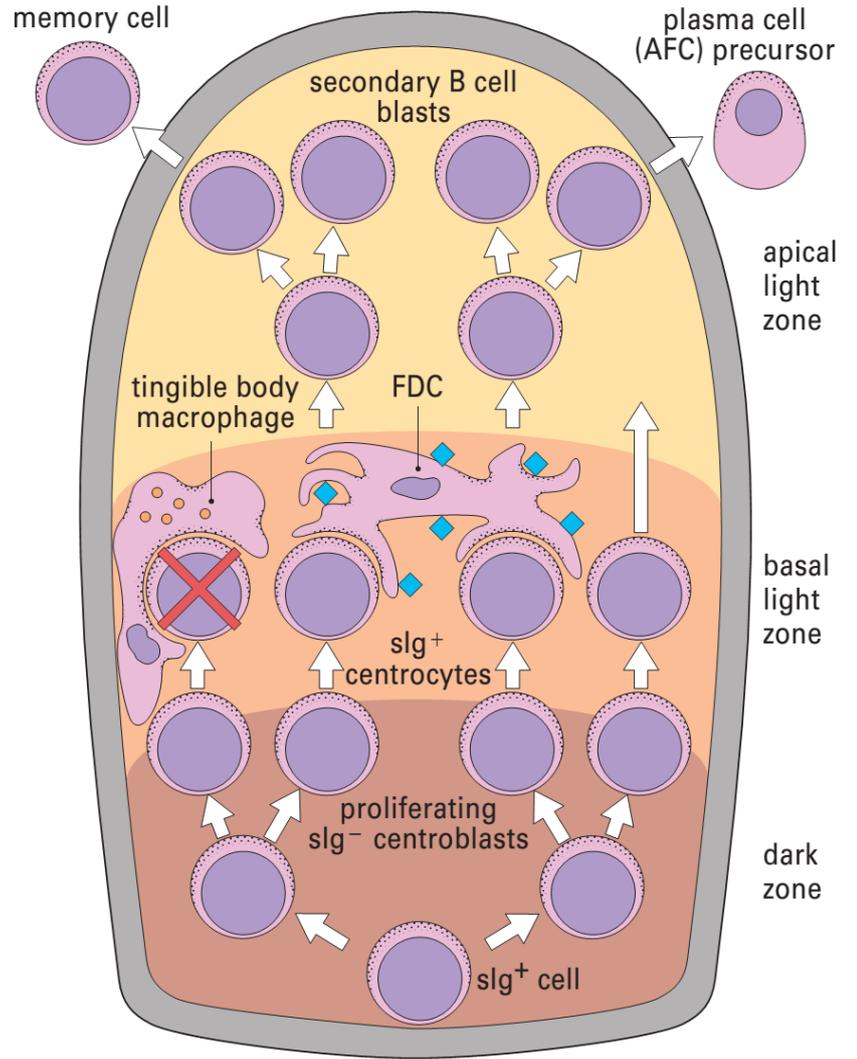
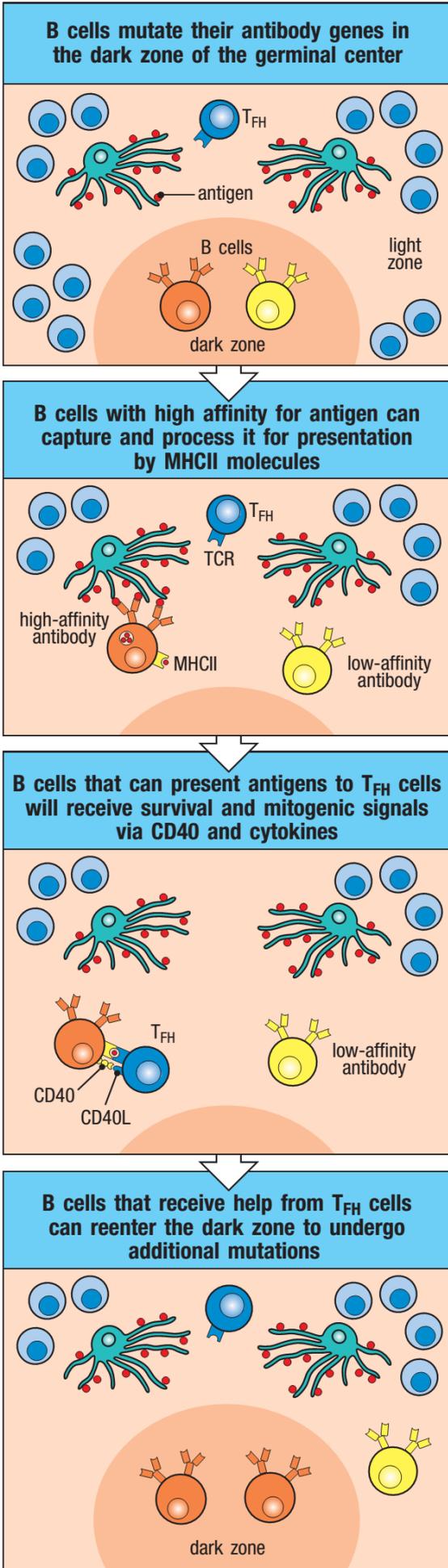
- ◆ تهاجر الخلية البائية إلى المنطقة القاعدية النيرة من المركز الانتاشي، ويحدث اتصال بين الخلايا البائية والخلايا المتغصنة الجريبية FDC (التي تحمل المستضدات على سطوحها):



- 27 فإذا كانت ألفة مستقبل الخلايا البائية للمستضد عالية، فإن هذه الخلايا ستتولي على المستضد لنفسها، وتقوم بمعالجته وعرضه على MHCII وتقديمه للخلايا التائية المساعدة الجريبية.
- ومن ثم تقوم الخلايا التائية المساعدة الجريبية بتقديم إشارات ضرورية لنجاة الخلايا البائية (انتقاء إيجابي).
- وتكمل الخلية البائية طريقها للمنطقة القمية النيرة حيث تتمايز إلى سلائف خلايا بلازمية وخلايا ذاكرة، وتخضع للانقلاب الصفي Class Switching (وهو موضوع حديثنا الفقرة التالية)²⁸.
- أما الخلايا البائية ذات الإلفة الضعيفة (أو إذا لم تتعرف على المستضد)، فإنها تخضع للموت الخلوي المبرمج.

²⁷ تمّ التّوسّع في شرح هذه الفكرة للفهم.

²⁸ إضافة: كما يمكن أن تعود الخلية البائية للمنطقة العاتمة لتخضع للمزيد من الطفرات الجسمية لزيادة الإلفة أكثر تجاه المستضد.



صور توضح عملية نضج الإلفة للخلايا البائية في المركز الإنتاشي، لاحظ ما يلي:

- ✓ انتقال الخلايا البائية بين مناطق المركز الإنتاشي.
- ✓ تفاعل الخلايا البائية مع الخلايا التغصنية الجريبية والخلايا التائية المساعدة الجريبية.
- ✓ نجاة الخلايا البائية ذات الإلفة العالية، واستموات تلك ذات الإلفة الضعيفة.

الانقلاب الصفّي²⁹ Class Switching

تمهيد:

✧ يوجد لدينا 5 صفوف من الأضداد هي: IgM، IgA، IgG، IgE، IgD.
 ✧ ولدينا نوعا استجابة للخلايا البائية وفقاً للمستضد ومشاركة الخلية التائية أو عدمها (كما رأينا):
 ✧ في استجابة الخلايا البائية بدون التائية (المساعدة) سيتم تمايز الخلية البائية الساذجة إلى خلايا بلازمية منتجة لـ IgM بشكل أساسي.
 ✧ أما بعد التعرف على المستضد وتفعيل الخلية البائية بمساعدة الخلية التائية المساعدة، ستطراً على الخلية البائية المفعّلة تحولات على مستوى المورثات، حيث يتم تغيير نوع السلسلة الثقيلة في الأضداد تحت تأثير السيتوكينات و CD40L المنتجين من قبل الخلايا التائية، وبذلك يتم إنتاج أضداد من أنواع مختلفة مثل IgA، IgG، IgE، وذلك حسب السايوتوكين المفرز.

⊖ تدعى عملية التحوّل من إنتاج IgM إلى إنتاج صفوف ضدية أخرى بالانقلاب الصفّي

للسلسلة الثقيلة للأضداد Immunoglobulin Heavy-Chain Isotype Switching.

نستنتج أن عملية الانقلاب الصفّي تحتاج لتدخّل الخلية التائية المساعدة.

الهدف من هذه العملية:

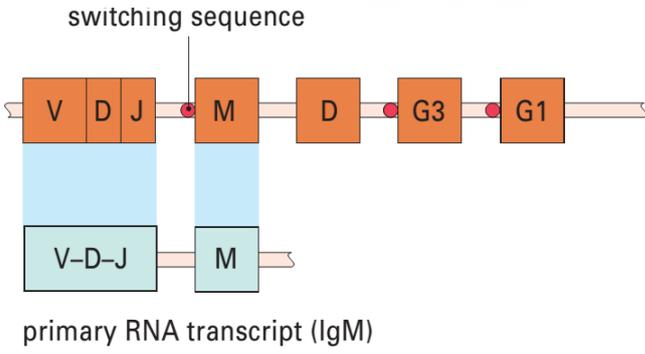
✧ تهدف عملية الانقلاب الصفّي إلى استبدال المنطقة الثابتة للضد (وبالتالي استفادة أوسع من الفعاليات البيولوجية المختلفة للصفوف الضدية) مع المحافظة على المنطقة المتغيرة للضد (وبالتالي ربط المستضد ذاته -وللدقة المحددة المستضدية ذاتها-)،

آلية حدوث الانقلاب الصفّي

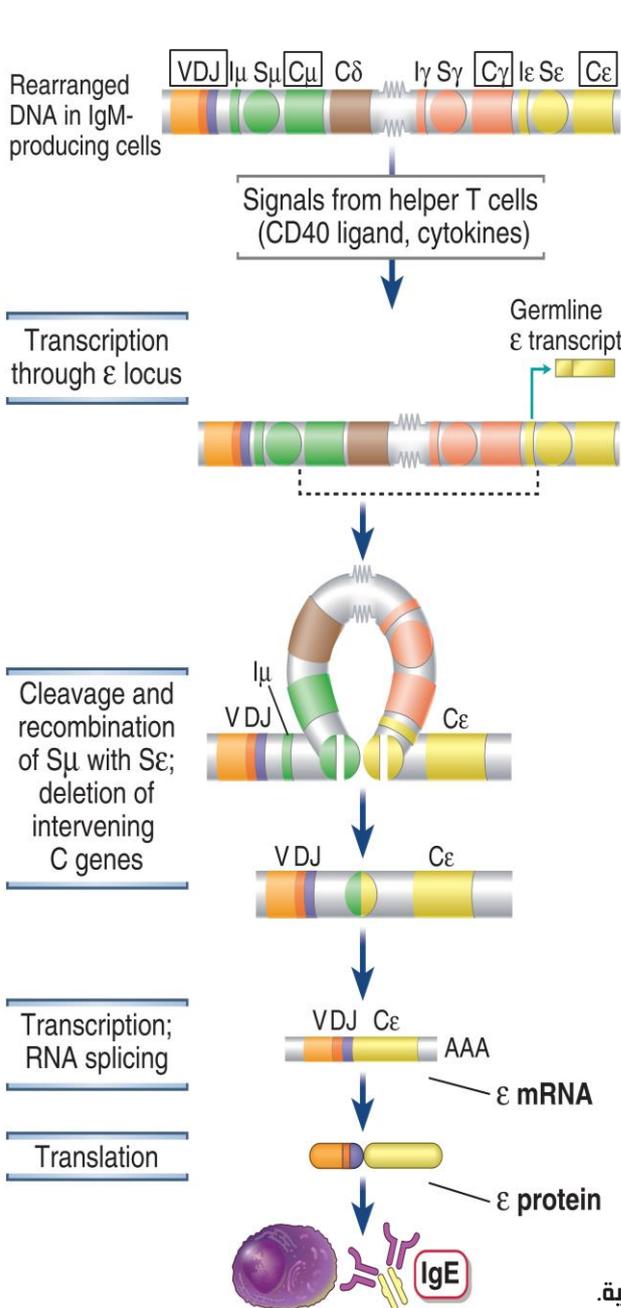
✧ سندرس آلية حدوث انقلاب صفّي هدفه الحصول على IgE بدلاً من IgM كمثال (تابع مع الصورة في الصفحة التالية):

▪ في حالة عدم وجود انقلاب صفّي، يبدأ الانتساخ من القطعة VDJ ونصل للقطعة C_μ وتنتسخ وترجم وبالتالي سنحصل على الضد IgM.

²⁹ من المهم أن تعود إلى المحاضرات السابقة وتذكر بنية الأضداد ومورثاتها.



صورة تُظهر حالة إنتاج IgM وقبل حدوث أي انقلاب صفي



- ذلك لأن القطعة $C\mu$ موجودة قبل قطع C الأخرى مثل $C\gamma$ أو $C\epsilon$ ، وبالتالي سيتم انتساح $C\mu$ وإنتاج IgM ما لم يحدث انقلاب صفي.
- وحتى نصل إلى $C\epsilon$ وتنتسخ (مثلاً) لنحصل على IgE، يجب أن نتجاوز المواقع لمورثية الموجودة قبله (أي بينه وبين القطعة VDJ) ومن ضمنها الـ $C\mu$.

- في الانقلاب الصفي، تساهم أنزيمات³⁰ مثل أنزيم³¹ **Activation Induced Deaminase (AID)** بالتعديل على منطقة تسمى منطقة الانقلاب³² Switch Region (S).

- توجد منطقة انقلاب قبل كل قطعة من القطع المورثية الصغيرة الثابتة (وفي مثالنا يهمننا منطقتين، إحداهما قبل $C\mu$ والأخرى قبل $C\epsilon$).
- يقوم AID بعمله على هاتين المنطقتين كي يتخلص من القطع (بين الـ $C\epsilon$ و VDJ).
- ومن ثم تصبح عملية الانتساح (التي تبدأ من عند القطعة VDJ) جاهزة لإنتاج IgE.
- يتجاوز الانتساح القطعة التي تم التخلص منها وتتم ترجمة القطعة $C\epsilon$ وينتج لدينا IgE في هذا المثال.

أما في حال تم التخلص من القطع (بين الـ $C\gamma$ و VDJ) تصبح عملية الانتساح (التي تبدأ من القطعة VDJ) جاهزة لإنتاج IgG وهكذا..

³⁰ لم تركز الدكتوراة على اسم الإنزيم.

³¹ لاحظ أن هذا الإنزيم يساهم في كل من العمليتين: الانقلاب الصفي والطفرات الجسمية.

³² أو تسلسل الانقلاب Switching Sequence.

تأثيرات السايكوكينات على الانقلاب الصفي

☆ تحدث عملية الانقلاب الصفي في المنطقة النيرة القمية، وسنورد بعض الأمثلة:

✓ إن IL-4 المنتج من قبل الخلايا التائية المفعلة يعمل على

توجيه الخلايا البائية نحو التمايز وإنتاج IgE بدلاً من IgM³³.

✓ عند الفئران، تتجه الخلايا البائية نحو التمايز

وإنتاج IgG (وخصوصاً IgG1 و IgG3) نتيجة

إفراز الخلايا التائية المساعدة للانترفيرون غاما

INF-γ بشكل أساسي، أما عند الإنسان فتتدخل

في عملية الانقلاب هذه عدة عوامل.

✓ يؤدي إفراز الخلايا التائية المساعدة لكل من

Transforming Growth Factor-β (TGF-β)

و (B-cell Activating Factor) BAFF

(وهو أحد أفراد عائلة TNF) وغيرها كعوامل انتساخ معيئة إلى تمايز الخلايا البائية وحدوث

انقلاب صفي في مستقبلاتها إلى IgA (الذي يفيد في مناعة المخاطيات).

ملاحظة: تتم عملية الانقلاب الصفي بعد عملية نضوج الإلفة، فلكي يتم التعديل على القطعة الثابتة للضد يجب الانتهاء من التعديل على المنطقة المتغيرة له.

آليات إنتاج الأضداد Dynamics of Antibodies Production

الاستجابة المناعية الأولية Primary Immune Response

☆ تحدث الاستجابة المناعية الخلطية الأولية نتيجة التعرض لأول مرة للمستضد.

أطوار الاستجابة الأولية:

☆ تأخذ الاستجابة الأولية فترة طويلة تدعى بِزمن الكمون Latent Period، حيث تحتاج من

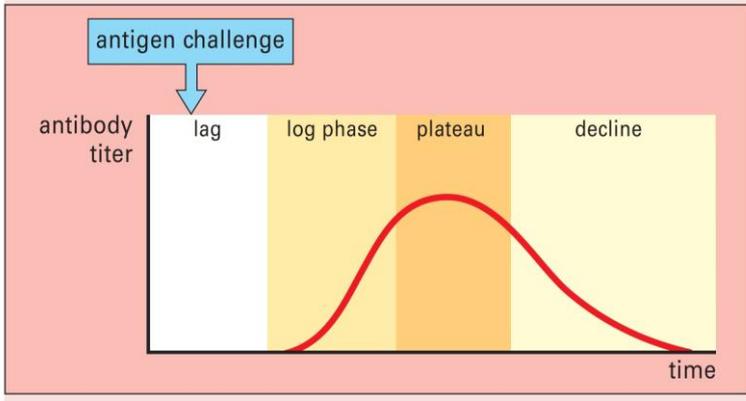
أسبوع إلى 10 أيام حتى تبدأ هذه الاستجابة (بإنتاج الأضداد)، وتكون استجابة ضعيفة.

☆ يرتفع عيار الأضداد بشكل تدرجي Gradual Rise (خلال أيام لأسابيع) حتى تصل لذروة معيئة

أو ما يدعى بـ الهضبة Plateau، ثم ينخفض عيار الأضداد بعد فترة ليختفي، وتتشكل خلايا

ذاكرة لهذا المستضد.

³³ هذه الآلية تفسر حالات فرط التحسسية من النمط الأول والربو (كما سنرى في محاضرة لاحقة).

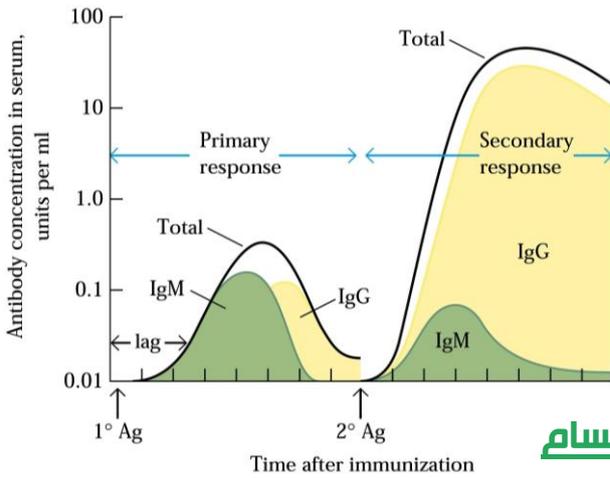


المراحل الأربع للاستجابة الأولية: مرحلة الكمون (Lag أو Latent)، ثم ارتفاع الأضداد بشكل تدريجي (Log Phase)، ثم الهضبة Plateau، وأخيراً هبوط تركيز الأضداد Decline.

الأضداد في الاستجابة الأولية:

- * الضد المنتج أولاً هو IgM^{34} (خلال 10 إلى 12 يوماً من بدء التعرض) والذي تنتجه خلايا الأرومات البلاسمية Plasmablast في **الموقع الأولي Primary Focus** (الذي شكلته الخلايا البائية بعد تعرفها على المستضد وتفعيلها من قبل الخلايا التائية كما رأينا).
- * يتلو ذلك إنتاج IgG (بعد 4-5 أيام من إنتاج IgM) بعد أن تعود بعض الخلايا البائية المفعلة إلى **المركز الانتاشي** وتخضع لكل من الطفرات الجسمية والانقلاب الصفي.
- * وفي حال القضاء على المستضد يختفي العامل المحرض لتشكيل الأضداد، فتبدأ مستويات الأضداد بالهبوط تدريجياً **Decline**.

الاستجابة المناعية الثانوية Secondary Immune Response



* تحصل في حال التعرض الثاني **لنفس العامل الممرض** (المستضد)، والذي تم تشكيل خلايا ذاكرة له سابقاً خلال الاستجابة الأولية.

* يكون التعرف على المستضد **بشكل فوري**، وتتصف

الاستجابة الثانية **بسرعتها** (ساعات لأيام) حيث تم التعرف على المستضد مسبقاً وذلك في الاستجابة الأولية.

* عندها يتم تفعيل الخلايا الذاكرة تلك وتبدأ **مباشرةً بالانقسام**

ويحدث إنتاج مباشر للأضداد الواقية وخصوصاً IgG ، ويمكن مشاهدة مستويات قليلة من IgM .

* قد يستمر IgG هنا لعدة سنوات ولا يختفي كما حدث في الاستجابة الأولية.

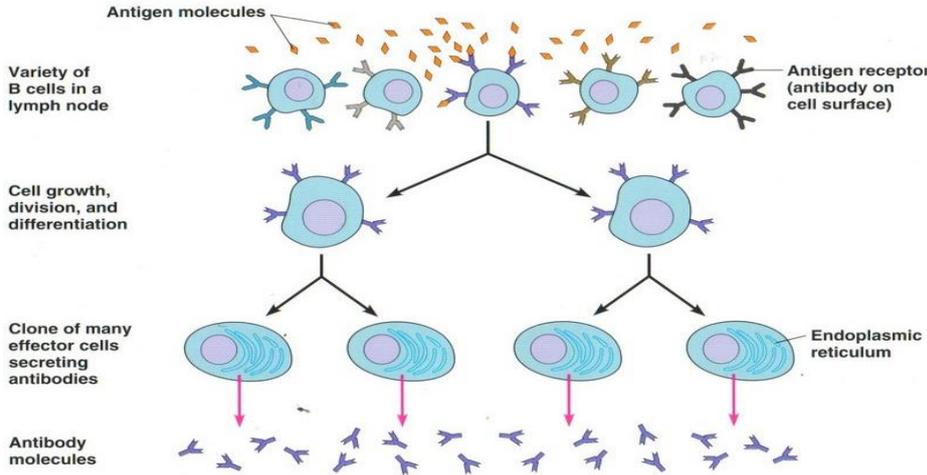
³⁴ يدعى IgM بضع الإجابة الحادة.

ملاحظات:

- يتأخر G و بالظهور بسبب الوقت اللازم لحدوث عملية الانقلاب الصفي اللازمة لإنتاجه.
- يستمر عمر الأضداد في الاستجابة المناعية الثانية فترة أطول، ومن هذا المبدأ يتم إعطاء عدة جرعات من اللقاحات على فترات، بغاية الوصول إلى تراكيز عالية من هذه الأضداد تحمي الشخص لفترة طويلة.
- نعلم أن ال G و هو الضد المسيطر في معظم الإستجابات المناعية ولكن في حال التعرض لعامل مُحسس (فرط التحسس) فإن ال E و يكون هو الضد السائد، لذلك يكون احد أساليب المعالجة من التحسس هو إعطاء مستضدات بتراكيز منخفضة وفي فترات زمنية طويلة لقلب الجواب المناعي من ال E و إلى ال G و (حسب الدكتور).

انتقاء النسائل Clonal Selection (حسب الأرشيف)

- ◆ انتقاء النسائل يعني أن الإنسان يملك العديد من الخلايا البائية (السانجة) التي تستطيع كل واحدة منها التعرف على محدد مستضدي نوعي يحرضها على الانقسام؛ مشكلة نسيطة تسمى بالخلايا البلازمية، والتي تقوم بإنتاج الأضداد الفعالة.
- ◆ فكل خلية بائية تنتج أضداد من نوع واحد تتعرف على محدد مستضدي واحد نوعي فقط، لكن المستضد الواحد قد تتشكل له أكثر من نسيطة (عدة استجابات ضدية).



انتقاء النسائل للخلايا البائية. لاحظ أنه في البداية فقط خلية واحدة (الثالثة) تعرفت على المستضد وتابعت تمايزها لتنتج أضداد ضده.

تنظيم المناعة الخلوية

يتم تنظيم المناعة الخلوية وإنتاج الأضداد من خلال:

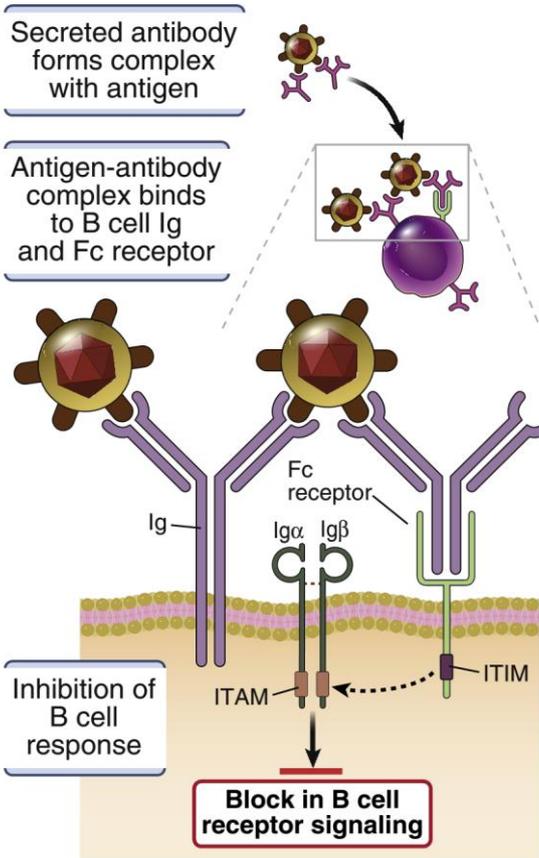
1. الموت الخلوي المبرمج (الاستموات) Apoptosis.
2. التغذية الراجعة السلبية للخلايا البائية عبر الأضداد Antibody Feedback.

الموت الخلوي المبرمج في المناعة الخلطية

- ✗ يشكل الجسم 100 مليون خلية لمفاوية كل يوم، فإذا لم يتم التخلص من الأعداد الزائدة من هذه الخلايا، يدخل الجسم في الأمراض التكاثرية للمفاوية، أي **الايبيضاضات Leukemia**³⁵.
- ✗ يخضع للاستموات كل من:
- 1) الخلايا البائية التي تعرفت على المستضد وتفعّلت، تخضع للاستموات بعد نهاية الجواب المناعي (عدا خلايا الذاكرة).
 - 2) **الخلايا البائية الساذجة** التي لم تلتق مع مستضد خلال فترة معيّنة، فتقوم بتفعيل **التدمير الذاتي Self-Destruction** وترسل إشارات إلى الخلايا البالعة لتقوم بالتخلص من بقاياها.
 - 3) الخلايا البائية **المخموجة بفيروسات** معيّنة، وذلك للمساعدة على منع انتشار الخمج.

التغذية الراجعة السلبية للخلايا البائية

- ✗ تفيد هذه الآلية في الحد من فرط استجابة الخلايا البائية للمستضدات عندما تكون الأضداد المنتجة عالية التركيز.



آلية التغذية الراجعة (تابع مع الصورة التالية):

- 1) ترتبط الأضداد مع المستضدات وتشكل **معقد ضد-مستضد** (معقد مناعي).
- 2) يرتبط معقد ضد-مستضد مع **مستقبل Fc γ** تحديداً مع المستقبل الثاني من Fc γ (**Fc γ RIIb**) الذي يتميز باحتوائه على **مئيبي** **للتفعيل ITIM**.
- 3) يقوم ITIM بإيقاف نقل الإشارة في مستقبل الخلايا البائية BCR، وبالتالي إيقاف تفعيل هذه الخلايا والحد من الاستجابة الزائدة للخلايا البائية تجاه المستضدات (بتقليل إفراز الأضداد).

وهكذا نصل إلى ختام محاضرتنا.. لا تنسونا من صالح دعائكم ^_^

³⁵ حيث أن العدد الطبيعي هو 4-11 ألف كرية بيضاء في الميكروليتر، و 20-40% منها فقط هي خلايا لمفاوية.