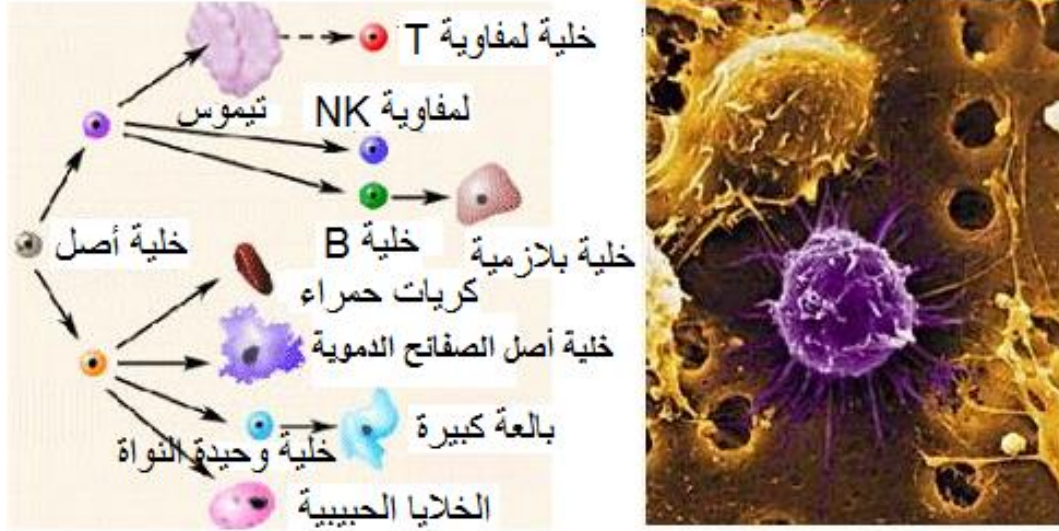


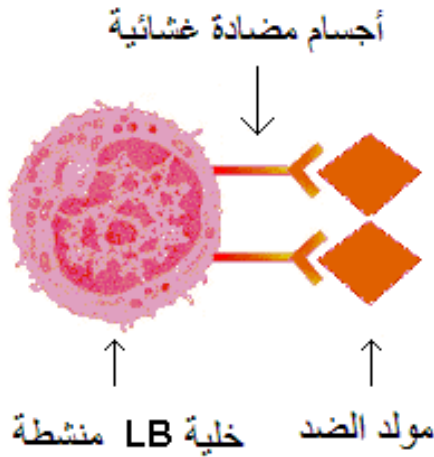
## إنتاج و نضج الخلايا اللمفاوية المتخصصة :

### إنتاج و نضج اللمفاويات البائية ( B ) :

يتم إنتاج و نضج اللمفاويات البائية ( B ) على مستوى نخاع العظم Bone marrow ، و يتجلى نضجها في تركيبها لمستقبلات نوعية تتموضع على سطحها ، و بعد النضج ، تنتقل عبر الدم و اللمف إلى المراكز المحيطة التي تعتبر مراكز عبور و تراكم و تكاثر للخلايا اللمفاوية .

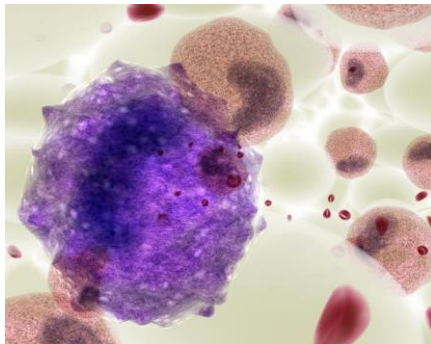


صورة بالمجهر الإلكتروني لخلية لمفاوية B و هي تغادر نخاع العظام



### بنية اللمفاويات ( B ) :

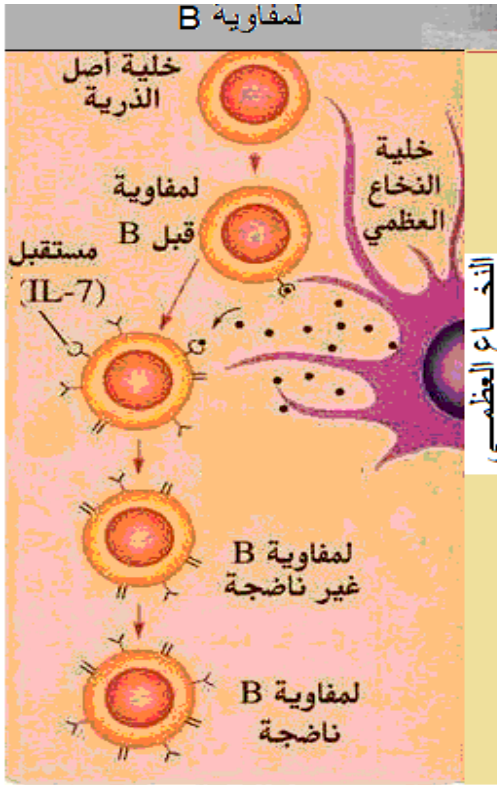
تتوفر لمفاويات B على عدة آلاف من الأجسام المضادة الغشائية IgM المتطابقة فوق غشائها الهيولي ، تتنوع اللمفاويات حسب تنوع المنطقة المتغيرة للأجسام المضادة الغشائية ، حيث تتعرف الخلايا اللمفاوية B مباشرة على مولد الضد بواسطة الأجسام المضادة الغشائية



خلية بلازمية ( بلاستوسيت )



صورة لخلية لمفاوية B في حالة تماس تعرف مع بكتيريا



تركيب المستقبلات الغشائية

## الانتقاء النسيلى للمفاويات LB و اكتسابها الكفاءة المناعية L immunocompétence :

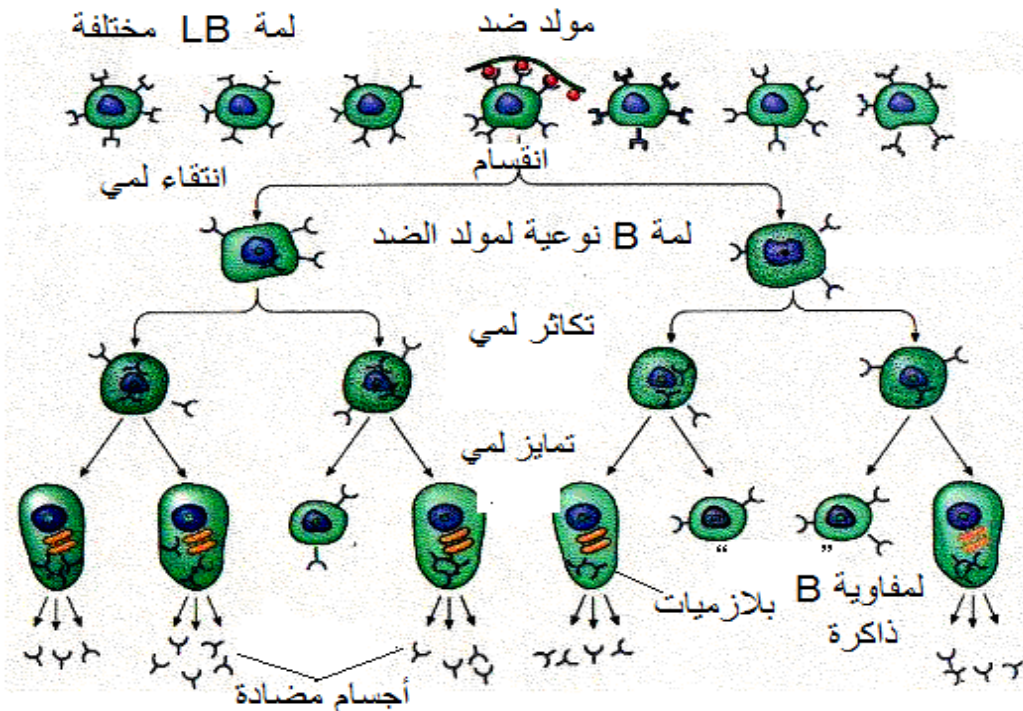
تخضع لمفاويات ( B ) للتربية على مستوى نخاع العظام الأحمر بحيث تتعلم التعرف على الذات و تمييزها عن ما هو غير ذاتي بتركيب مستقبلات غشائية نوعية تتمثل في أجسام مضادة غشائية سطحية من نوع IgD و IgM و واسمات CMHII تحت تأثير وسائط مفرزة من طرف النخاع العظام الأحمر ، و بعد تركيب المستقبلات الغشائية تخضع الخلايا ( B ) للانتقاء على مستوى نخاع العظم بواسطة التماس مع عدة خلايا من محيطها المباشر ، و باستقبالها لعدة إشارات جزيئية .

(أ)- الانتقاء على مستوى نخاع العظام : يتمثل في :

– حذف اللمفاويات ( B ) الحاملة لمستقبلات ترتبط بببتيدات الذات (مولدات الضد الذاتية) المحمولة من قبل خلايا النخاع العظم .  
– الاحتفاظ باللمفاويات ( B ) الحاملة لمستقبلات لا ترتبط بببتيدات الذات (مولدات الضد الذاتية) . و بذلك تصبح اللمفاويات ( B ) ذات كفاية مناعية قادرة على حمل الذات .

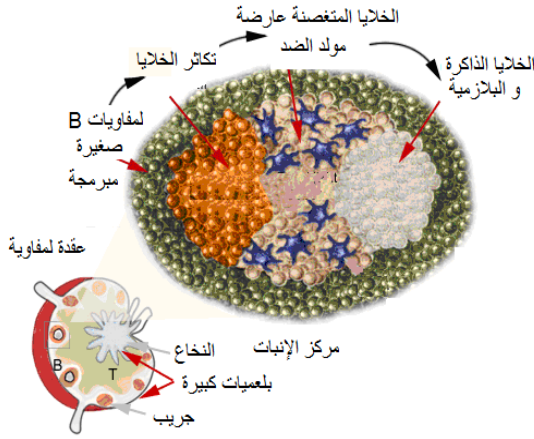
## (ب)- الانتقاء اللمى على مستوى الأعضاء المحيطية :

يؤدي تعرف الخلايا للمفاوية LB النسييلية على أجزاء من مولدات الضد الحرة في الدم إلى انتخاب لمة من الخلايا للمفاوية LB تمتلك مستقبلات غشائية متكاملة بنيويا مع محددات مولد الضد (المستضد) الذي تسبب في تنشيطها (انتقائها) .

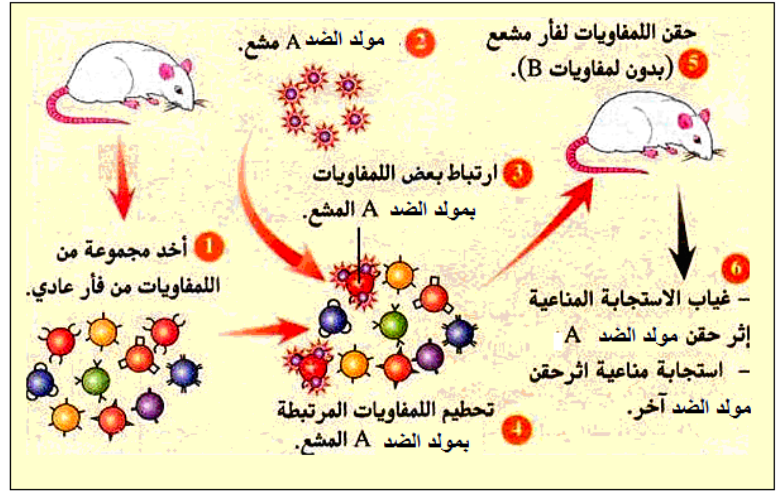


الانتقاء اللمى و التمايز للخلايا LB بعد تعرضها لمولد ضد نوعي .





انتقاء اللمفاويات B على مستوى العقدة اللمفاوية ، بعد تعرضها لمولد ضد .

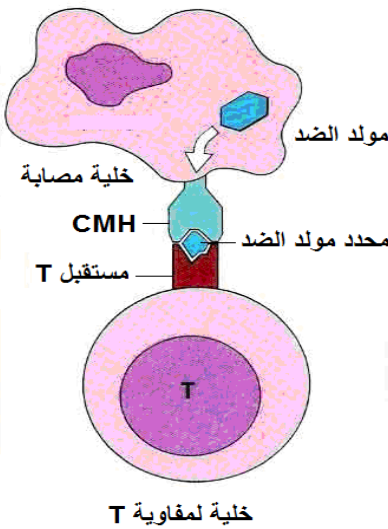


تجربة تكشف عن الانتقاء المي لللمفاويات B

## إنتاج و نضج اللمفاويات التائية (T) :

تنشأ الخلايا LT في نخاع العظام كخلايا غير كاملة النمو ، ثم تنتقل إلى الغدة السعترية Thymus ليتم استكمال نموها و نضجها ، و يظهر نضجها في تركيبها لمستقبلات نوعية تتموضع على سطحها ، عند الإنسان تبدأ هجرة الخلايا T غير الناضجة إلى الغدة السعترية خلال المرحلة الجنينية ابتداء من الأسبوع الثامن والتاسع من الحمل ، بينما عند الفأر فتبدأ في الهجرة ابتداء من اليوم العاشر من الحياة الجنينية. أما عند بعض الحيوانات الأخرى لا تبدأ الهجرة إلا بعد الولادة .

تعرف الخلايا التائية على مولد الضد



## بنية الخلايا اللمفاوية T

تتوفر اللمفاويات T على عدة آلاف من المستقبلات T الغشائية ( TCR ) لمولد الضد .

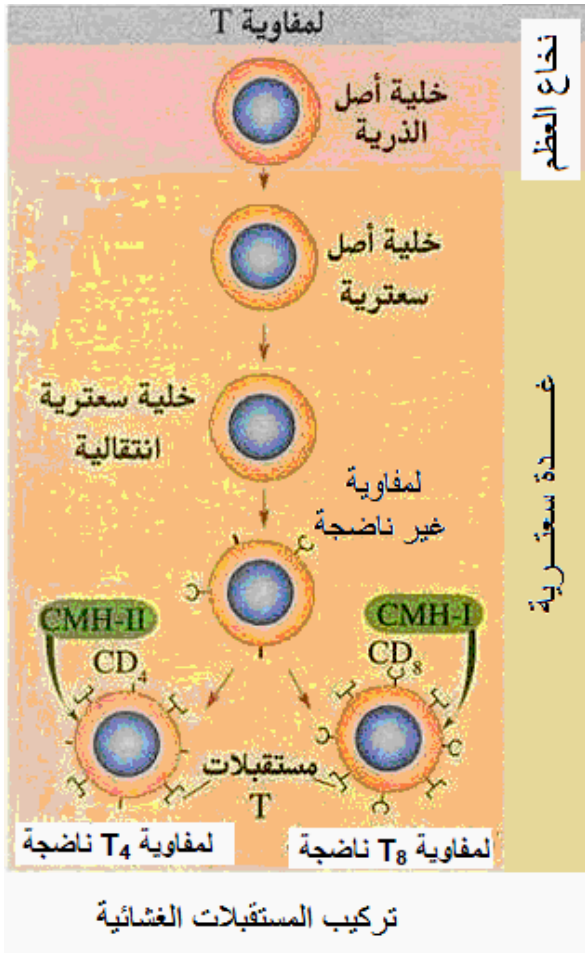
تتنوع اللمفاويات T حسب تنوع المنطقة المتغيرة للمستقبل T . لا تتعرف اللمفاويات T مباشرة على مولد الضد بل تتعرف على جزء ببتيدي منه يعرف بمحدد المستضد تعرضه الخلية العارضة لمولد الضد ( CPA ) .

## الانتقاء النسيلى لللمفاويات LT و اكتسابها الكفاءة المناعية :

تمر الخلايا LT طوال حياتها بنوعين من الانتقاء :

**الأول:** في غياب المستضد و هدفه اكتساب كفاءة مناعية و تشكل خلايا LT ناضجة ويتم هذا النوع من الانتقاء في التيموس.

**الثاني:** في وجود المستضد وهدفه انتخاب لمة من LT الخاصة بهذا المستضد ويتم هذا النوع من الانتقاء ( الانتخاب) أساسا في الأعضاء المحيطة للجهاز المناعي.



## أ- انتقاء الخلايا LT في التيموس:

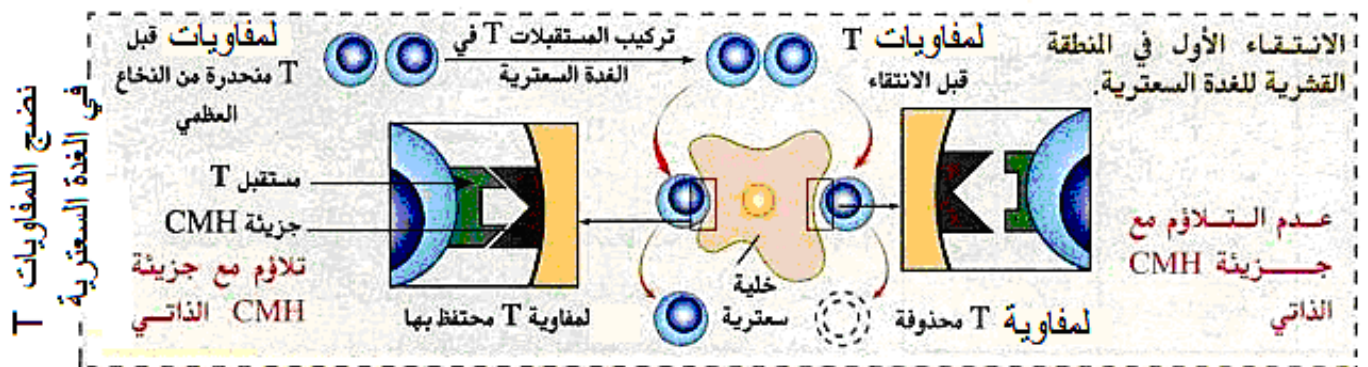
تكتسب اللمفاويات T كفاءتها المناعية في الغدة السعترية بتركيب مستقبلات غشائية عديدة تتمثل في CD1 ، CD8 ، CD4 ، CD3 ، CD2 ، TCR و بعد تركيبها للمستقبلات ، تخضع اللمفاويات T إلى الانتقاء من خلال تربيتها (تدريبها) Education على التعرف على بروتينات CMH التي تحدد الذات و ذلك بمساعدة مجموعة من الأنزيمات و خلايا الغدة السعترية كخلايا التغصنية Cellules dendritiques الغنية ببروتينات CMH من الصنف الأول و الثاني .

\* إذا اكتسبت اللمفاويات T الجزيئات CD8 و TCR فإنها تسمى اللمفاويات T8 .

\* إذا اكتسبت اللمفاويات T الجزيئات CD4 و TCR فإنها تسمى اللمفاويات T4 .

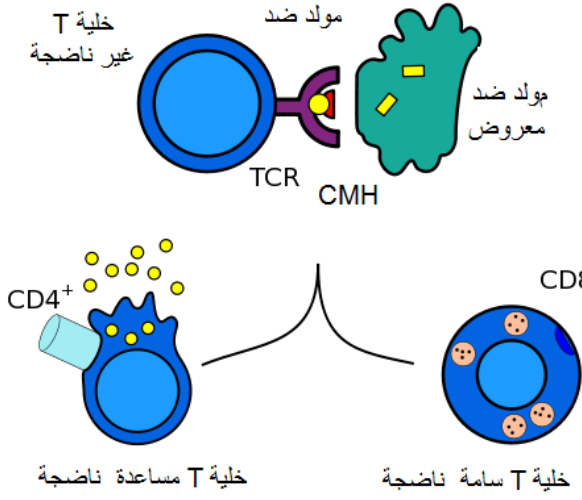
و يتم هذا التدريب بفضل الإقصاء المستمر لللمفاويات T التي لا تتعرف على CMHII الذاتي و تلك التي تبدي ارتباط مع بروتينات الذات و هذا ما يسمى بظاهرة الانتقاء : Phénomène de sélection و تتمثل هذه الظاهرة في حذف اللمفاويات T التي تهاجم خلايا الذات بعد تركيب مستقبلات T و يتم الانتقاء في مرحلتين :

**الانتقاء الأول (الانتقاء الإيجابي sélection positive) :** يتم على مستوى المنطقة القشرية للغدة السعترية ، حيث تعمل الخلايا التغصنية للغدة السعترية على تقديم بروتينات CMH لللمفاويات T فيتم الاحتفاظ باللمفاويات T التي تتوفر على مستقبلات T تتفاعل و ترتبط بجزيئات CMH المميز للذات و تحذف اللمفاويات الأخرى التي لم تتعرف على CMH المميز للذات . يسمى هذا الانتقاء بالإيجابي لأن الذي يتفاعل مع الذات يحتفظ به ، و الذي لا يتفاعل مع الذات يحذف (يموت) .



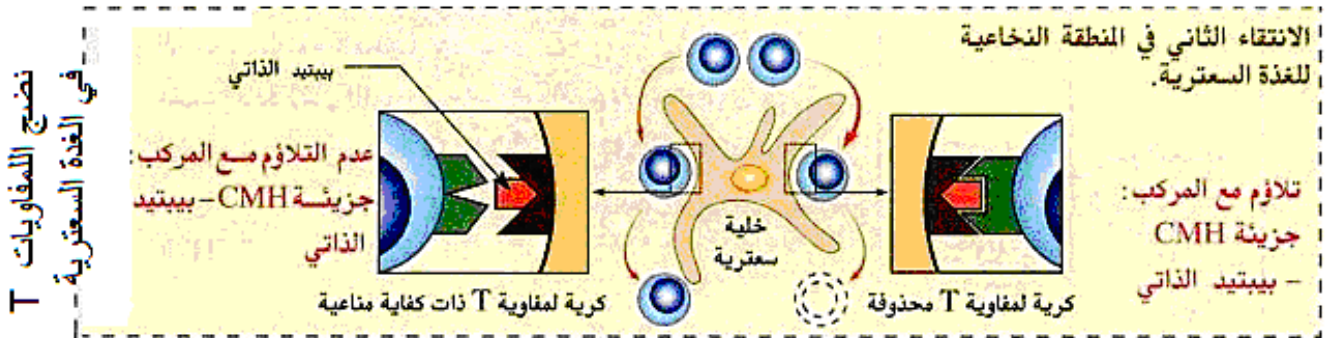
الانتقاء النسيلي الإيجابي لللمفاويات LT و اكتسابها الكفاءة المناعية على مستوى الغدة التيموسية

**الانتقاء الثاني (أو الانتقاء السلبي (sélection négative):** يتم على مستوى الغدة النخاعية للغدة السعترية ، و خلالها تعمل الخلايا التغصنية للغدة السعترية على تقديم ببتيدات الذات محمولة على بروتينات CMH للمفاويات T التي تم انتقائها إيجابيا فيتم منع تطور للمفاويات T التي تتوفر على مستقبلات T قادرة على الارتباط مع ببتيدات الذات المعروضة على جزيئة CMH ، بينما يحتفظ بالمفاويات T التي لم تتفاعل مع ببتيدات الذات .



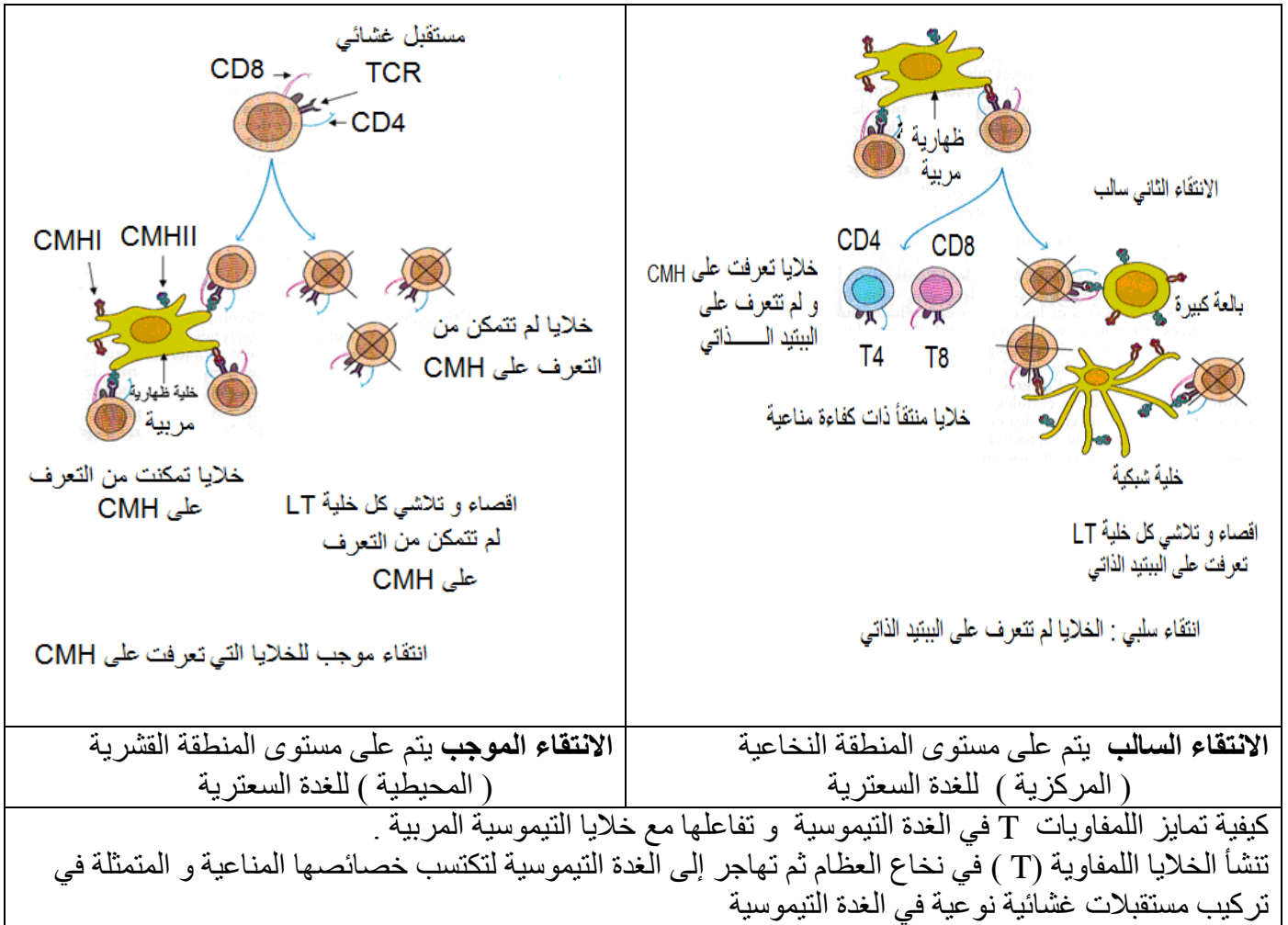
تقديم مولد الضد يحفز الخلايا التائية لتصبح إما خلايا CD8 سامة أو خلايا CD4 مساعدة

أما للمفاويات التي لا تتعرف بواسطة مستقبلاتها T على ببتيدات الذات ، لكنها ستتعرف على ببتيدات اللذات ، يحتفظ بها و تصبح لمفاوية ناضجة ، يسمى هذا الانتقاء بالسلبي لان الذي يتفاعل مع الذات يحذف و الذي لا يتفاعل مع الذات يحتفظ به . و بذلك تصبح للمفاويات T ذات كفاءة مناعية قادرة على تحمل الذات ، إذا تم عرض ببتيدات الذات بواسطة CMHI فإن للمفاويات T لا تتركب إلا جزيئات CD8 و تصبح لمفاويات T8 . و إذا تم عرض ببتيدات الذات بواسطة CMHII فإن للمفاويات T لا تتركب إلا جزيئات CD4 و تصبح لمفاويات T4

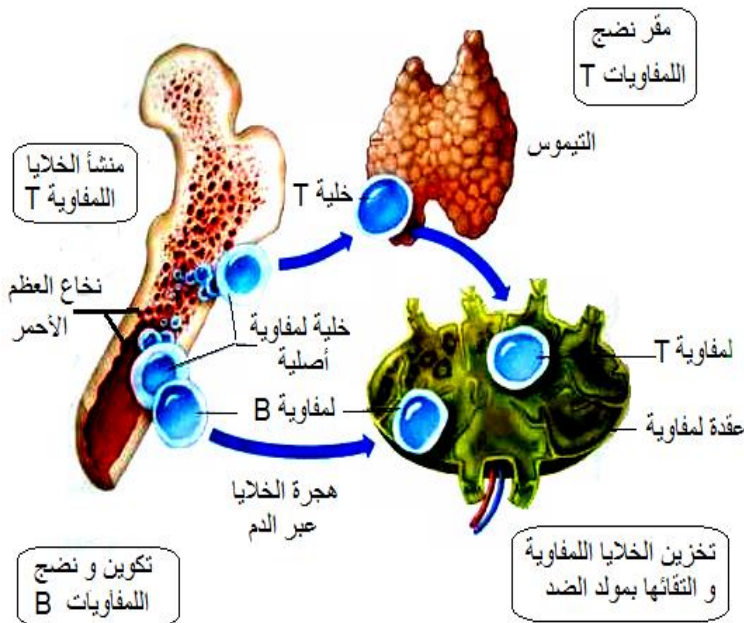


الانتقاء النسيلي السلبي للمفاويات LT و اكتسابها الكفاءة المناعية على مستوى الغدة التيموسية



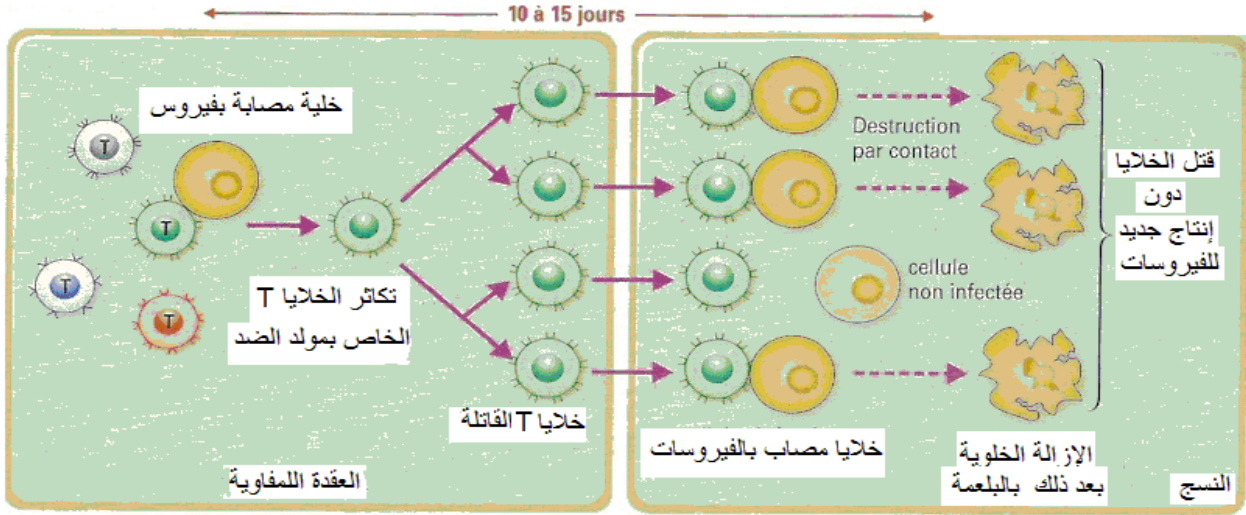


## (ب)- انتقاء الخلايا LT على مستوى الأعضاء المحيطية :



مقر منشأ و نضج و تجمع الخلايا اللمفاوية

يتم الانتقاء اللمفي لللمفاويات T على مستوى الأعضاء المحيطية في وجود مولد الضد (المستضد) ، هدفه انتخاب لمة من LT ذات كفاءة مناعية متخصصة في نوع مولد الضد الذي تسبب في انتقائها . و يتم الانتقاء اللمفي بعرض الخلايا العارضة CPA بعض أجزاء مولد الضد (محددات) بواسطة CMHII ، تتعرف T4 على مولد الضد المعروف من طرف CMHII عن طريق التماس المباشر (تعرف مزدوج) تفرز CPA الأنترلوكين IL1 ينشط T4 لتكاثر و التمايز إلى لمفاويات مساعدة منشطة (Th) تفرز مجموعة من اللمفوكينات تنشط كل من T8 و B النوعية من هنا يتم انتخاب لمة من اللمفاويات T النوعية لمولد الضد المحس لها .



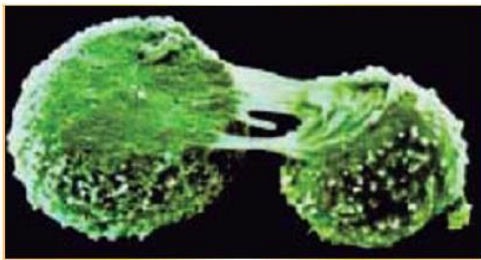
لمفاوية T مستقبلات التعرف

تبعاً لدخول مولد الضد إلى العضوية ، يتم انتخاب الخلايا للمفاوية المتخصصة ضد مولد ضد عند تماس هذه الأخيرة مع الخلايا العارضة له (الخلايا المصابة بمولد الضد) - تتكاثر الخلايا المنتخبة وتُشكل لمة من الخلايا للمفاوية التائية السامة LTC تمتلك نفس المستقبل T الغشائي .

## آلية الاستجابة الخلوية

إن انتخاب لمة من خلايا لمفاوية وتنشيطها يؤدي إلى إنتاج الأجسام المضادة تتم العملية وفق عدة مراحل التي تسبق إنتاج الأجسام المضادة وهي :

- 1- التعرف على مولد الضد وانتخاب لمة من الخلايا (الانتقاء النسيلي) :  
- تتعرف LB مباشرة على مولد الضد بواسطة المستقبلات الغشائية المتواجدة على سطح اللمفاوية LB ( أجسام مضادة من نوع IgM أو IgD ) وذلك بحدوث تكامل بنيوي بين مولد الضد و المستقبلات الغشائية . تعتبر LB خلية عارضة تقوم ببلعمة مولد الضد ثم هضمه و عرض محدداته المستضدية بواسطة CMH إلى المفاويات T4 و التي تتعرف عليه بدورها ، و تقوم بتنشيط LB .  
للعضوية القدرة على التعرف على الملايين من المحرضات وبالتالي فهناك العديد من اللمات المختلفة ، فتتنشط لمة من الخلايا للمفاوية (B) النوعية لمولد الضد الذي نشطها .



خلية لمفاوية B أثناء الانقسام

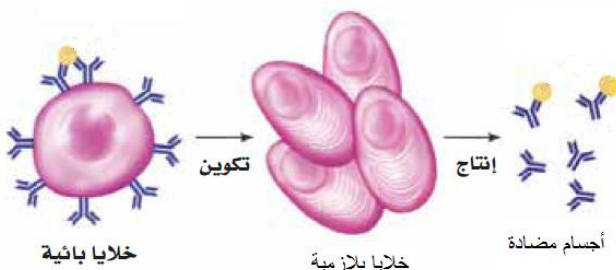
## 2- تكاثر لمة الخلايا المنشطة:

- تنقسم الخلايا للمفاوية البائية المنشطة وتتضاعف عن طريق انقسامات خيطية متساوية فيزداد عددها و تتم تحت تأثير وسائط مناعية (انترلوكينات) تفرز من قبل LT4 .

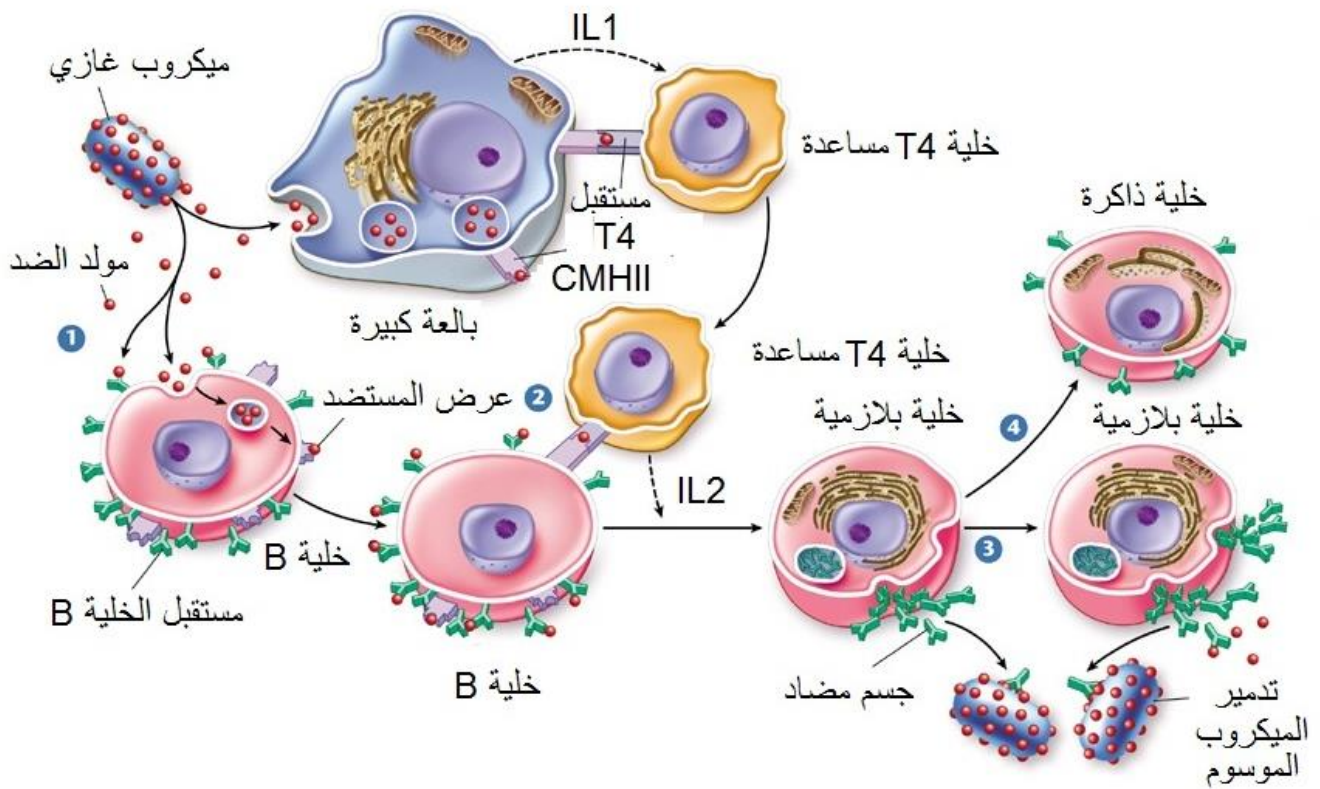
## 3- تمايز الخلايا للمفاوية B:

- تحدث عملية التمايز بحدوث تغيرات بنيوية على مستوى الخلايا للمفاوية B حيث يتميز البعض منها إلى خلايا بلازمية

منتجة الأجسام المضادة. تفرز الخلية البلازمية الواحدة أكثر من 10 ملايين جسم مضاد .  
- أما المجموعة المتبقية فلا يحدث لها عملية تمايز وتبقى لمدة زمنية طويلة في العضوية وهي نوعية للمحرضات التي نشطت من أجله



وتسمى بالخلايا اللمفاوية البائية ذات ذاكرة ( BM ) وهي تحمل مستقبلات غشائية خاصة بمولد الضد الذي انتخبت من اجله.



### آلية إنتاج الأجسام المضادة

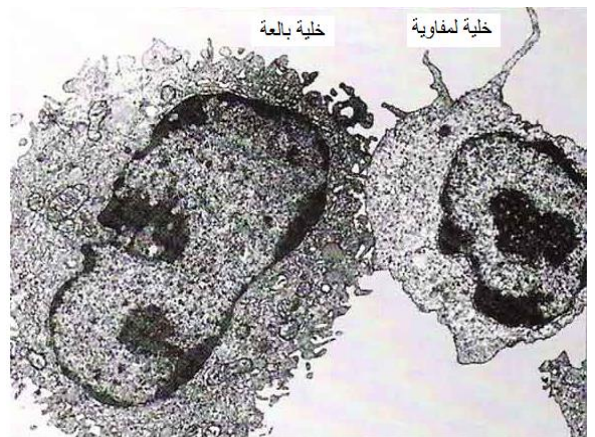
حيث يلاحظ ابتلاع البالعة للجرثوم و عرضه على بروتينات CMHII ، ارتباط المستقبلات T بمولد الضد الجرثومي يحفز البالعة على إفراز انترلوكين 1- و الذي ينشط الخلايا T4 المساعدة ، فتفرز هي بدورها إنترلوكين 2- الذي يعمل على تنشيط الخلايا B فتبدأ بالانقسام و التمايز ، يتحول جزء منها إلى خلايا ذاكرة و و الجزء الباقي إلى خلايا بلازمية مفرزة للأجسام المضادة ، التي ترتبط بمولد الضد فتبطل مفعوله .

### مراحل حدوث الاستجابة المناعية الخلوية :

تسهيلاً لدراسة الاستجابة المناعية تقسم إلى أربع مراحل:  
تحدث الاستجابة المناعية الخلوية عند وصول مولد الضد إلى داخل أنسجة الجسم ، و تتم بعدة مراحل .

#### 1-مرحلة التعرف على مولد الضد ( الحث ) :

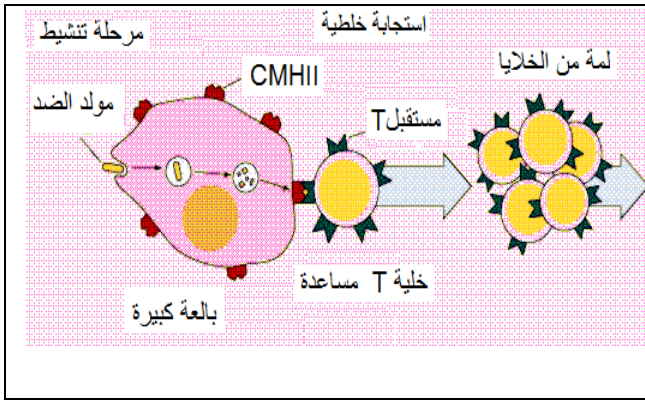
- عندما تتجح مولدات الضد في اختراق خطوط الدفاع الأولى للجسم (كالجلد والأغشية المخاطية وغيرها) تستقر هذه المولدات الضد في الغدد اللمفاوية والطحال لتنتشر في باقي أنسجة الجسم .



صورة بالمجهر الإلكتروني لخلية بالعة مع خلية لمفاوية متلاصقتين  
معا لنقل المعلومات الخاصة عن مولد الضد المهاجم للجسم

- البلعميات هي أول من تواجه مولدات الضد الغريبة. وهي تسبح في مجرى الدم واللمف والغدد الليمفاوية والطحال فتتعرف عليها وتقوم ببلعها وهضمها جزئياً إلى محددات .





– تعرض البلعميات أجزاء (محددات) من مولد الضد على سطح غشائها مرفوقاً بـ CMH ، لذا تدعى بعارضات لمحددات الضد ( CP. Ag ) ، تعمل الخلية العارضة على تنبيه كل من اللمفاوية B و اللمفاوية T4 بإفرازها الأنترلوكين ( IL1 ) . تستجيب اللمفاوية التائية المساعدة ( LT4 ) المنبه أو ( المنشطة ) وترتبط بالبلعمية متعرفة تعرفاً نوعياً مزدوجاً على محدد مولد الضد المرفوق بـ CMH II

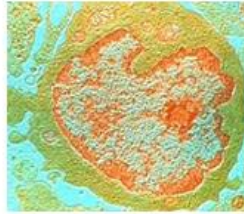
( التعرف على المحدد و على CMH II ) بواسطة مستقبلاتها الغشائية ( TCR ) الموافقة ، و يتم فتصبح خلية منشطة ( متحسسة ) Activée . بالنسبة للمفاوية B يمكنها أن ترتبط مباشرة بمحددات مولد الضد بواسطة مستقبلاتها النوعية ، او ترتبط بالمحددات المعروضة على CMHII للبلعمية الكبيرة . – تتميز مرحلة التعرف بوجود تنسيق خلوي بين مختلف أنواع اللمفاويات و البلعمية الكبيرة ، التي تنقل النبأ إلي هذه اللمفاويات عن طريق الأنترلوكينات .

## (2)- مرحلة تنشيط و تمايز اللمفاوية :

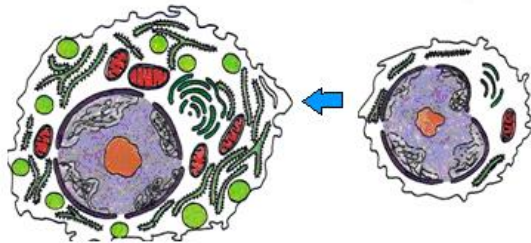
– ينتج عن الارتباط قيام الخلية LT4 المنشطة ضد المستضد بإفراز مجموعة من اللمفوكينات Lymphokines التي تعمل على تنظيم النشاط المناعي ومن أهم ما تقوم به : تنشيط تكاثر الخلايا البائية ( LB ) ونموها وتكون نسائل منها وكذلك تحفيز هذه الخلايا على التمايز و إنتاج الأجسام المضادة وإفرازها ، حيث تنقسم الخلايا ( LB ) المنشطة ، و تتمايز تحت تأثير عامل النمو BCGF و عامل التمايز BCDF المفرزة من خلايا ( LT4 ) متحولة إلى نوعين من الخلايا **خلايا بلازمية** : مفرزة للأجسام المضادة النوعية موجهة للقضاء على مولد الضد الذي تسبب في تحسيسها .



خلية بلازمية



خلية لمفاوية B



تمايز الخلية اللمفاوية B إلى بلازمية منتجة للأجسام المضادة

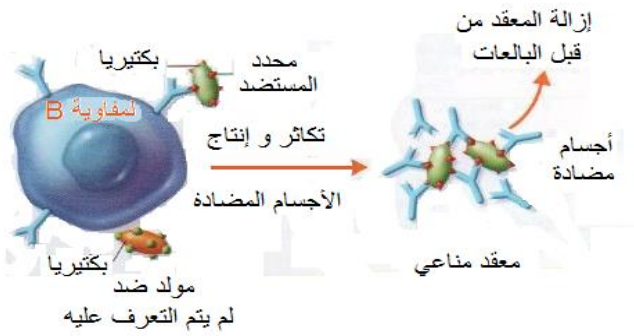
**خلايا ( LB ) ذاكرة ( LBm )** تحمل ذاكرة مناعية لمولد الضد الذي سمح بإنتاجها ، ( تمتلك أغشيتها أجسام مضادة خاصة بمولد الضد الذي تسبب في تحسيسها ) ، و بذلك فهي تثير استجابة ثانوية سريعة و قوية ، عند دخول مولد الضد نفسه إلى الجسم مرة أخرى . تتميز مرحلة التكاثر و التمايز بوجود تنسيق و تعاون خلوي يتمثل في مختلف اللمفاويات ، إذا لا يمكنها أن تتكاثر أو أن تتمايز إلا بواسطة اللمفوكينات التي تفرزها LT4 .

## (3)- مرحلة الاستجابة الفاعلة (التنفيذ) :

(6)- تهاجم الأجسام المضادة مولد الضد ، و ترتبط به مشكلة معقد مناعي ، يتم إقصائه بواسطة البلعميات الكبيرة ، أو بتنشيط بروتينات المتممة .

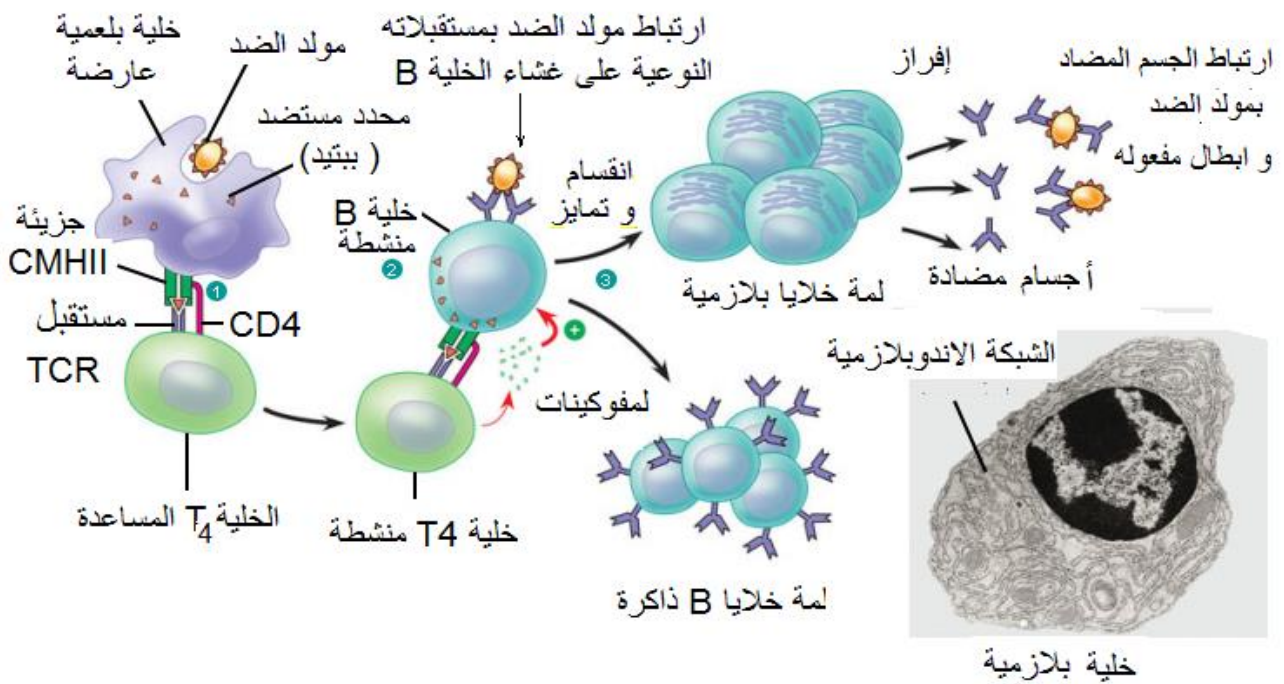
( تتآزر جميع مكونات جهاز المناعة في القضاء على مولد الضد ثم تقوم البلاعم باحتواء نواتج المعركة مع الدخيل من خلايا ميتة أو أنسجة مدمرة

أو سموم متعادلة والتخلص منها ) .



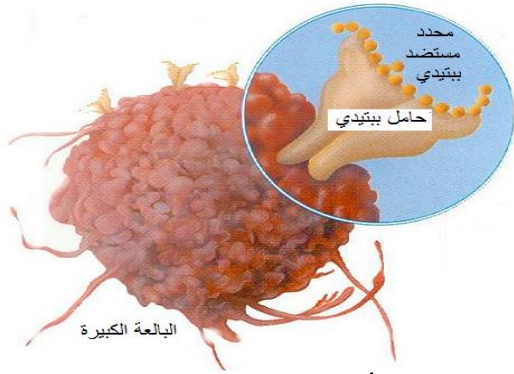
**4- العودة إلى الحالة الطبيعية بعد تكوين الذاكرة :**  
عندما يتم احتواء الهجوم والقضاء على مولدات الضد الغريبة تقوم الخلايا التائية الكابتة ( المثبطة ) بإيقاف المعركة، فتوقف عمل الخلايا التائية القاتلة والخلايا البائية وتبطل تحركات جهاز المناعة في الجسم لكي لا يتمرّد على السيطرة، وتبقى خلايا الذاكرة التائية والبائية والأجسام المضادة في الدم والجهاز اللمفاوي على استعداد لمهاجمة مولد الضد إذا عاود غزو الجسم مرة أخرى.

هناك حالات يتم فيها تنشيط خلايا B مباشرة دون تنشيط من قبل T4 ، و إنما من خلال تعرفها على مولد الضد ( تسمى مستضدات غير المعتمدة على خلايا T ) مثل بعض أنواع البكتيريا ذات المحافظ متعددة السكريات ، أو بروتينات بعض أسواطها و التي ترتبط مباشرة مع مستقبلات B ، فتتنشط و تنتج أجسام مضادة ، مع عدم إنتاج خلايا ذاكرة . و تكون الاستجابة أضعف من الاستجابة في حالة تنشيطها من الخلايا T4 .



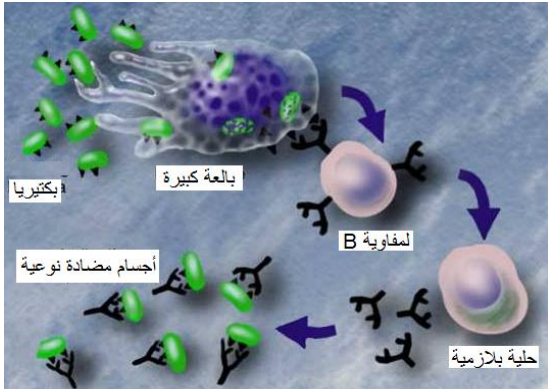
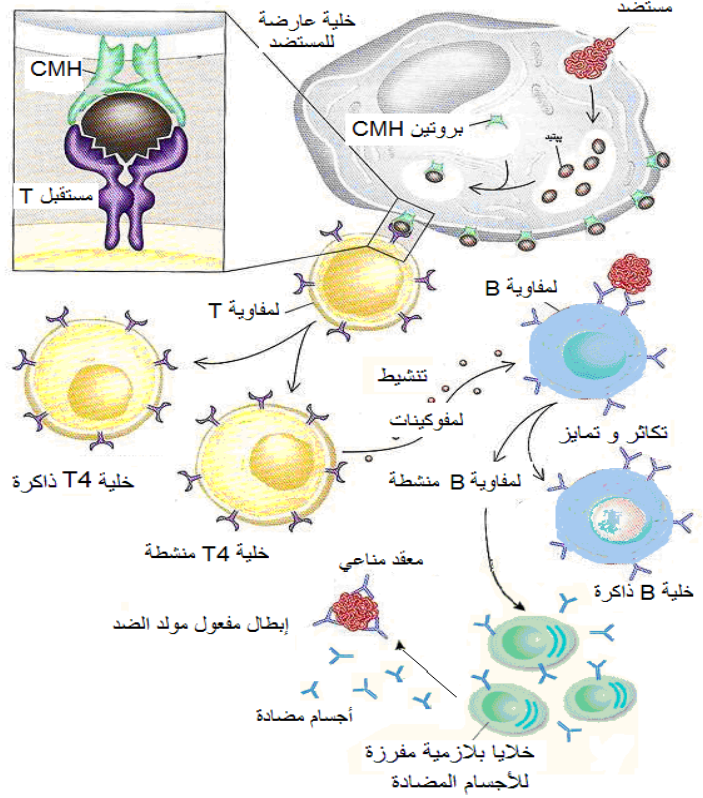
آلية عمل خلايا B : حيث يلاحظ ارتباط مولد الضد بمستقبل B و انقسامها إلى خلايا بلازمية منتجة لأجسام مضادة ، و خلايا ذاكرة ، تتعرف على مولد الضد إذا دخل مرة ثانية ، كما يظهر دور كل من البالعة و المفاوية T4 المساعدة في تنشيط الخلايا B .





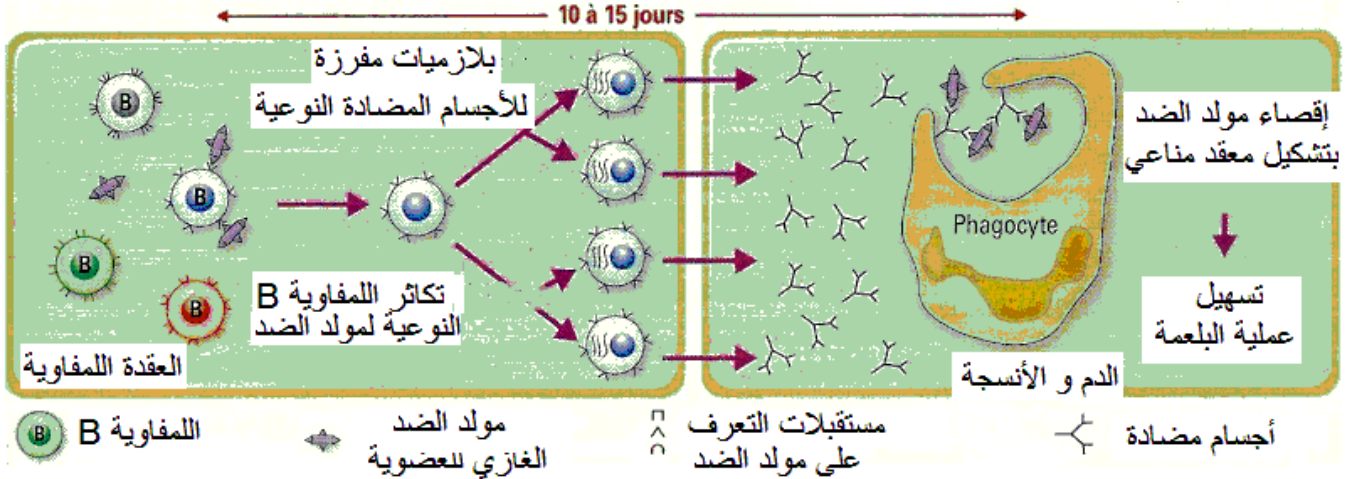
تعرض البالعات أجزاء (محددات) من مولد  
الضد

على سطح غشائها بواسطة بروتين CMH



التعرف على مولد الضد من قبل الخلية B  
و تنشيطها مباشرة دون الحاجة لتنشيطها من قبل  
الخلايا T4 .

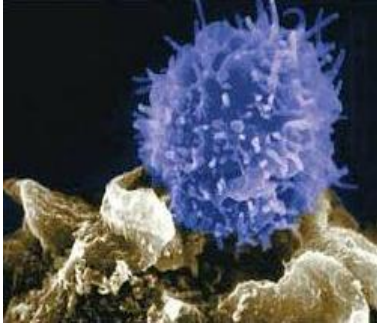
ترتبط الخلية البلعمية بمولد الضد أو جزء منه وتعرضه على  
سطحها ثم تقدم الخلية البلعمية محدد الضد على سطحها لتتعرف  
عليه الخلية التائية المساعدة T4 ، تقوم الخلايا التائية المنشطة  
بإفراز الانترلوكينات تعمل على تنشيط - الخلايا البائية لتتكاثر و  
تتمايز على بلازميات تنتج وتكوين الأجسام المضادة النوعية  
لمولد الضد الذي نشطها .



اللمفاويات B قادرة على التعرف المباشر على مولد الضد بواسطة الأجسام المضادة الغشائية النوعية



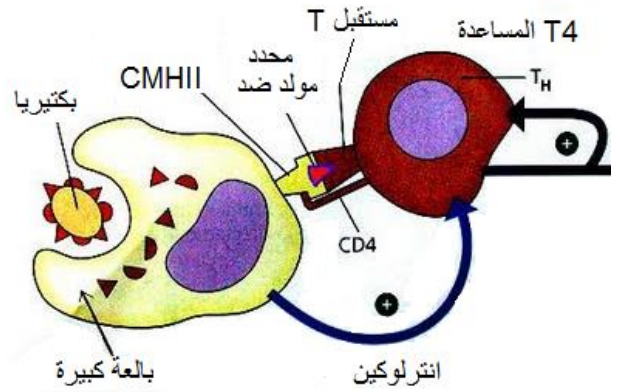
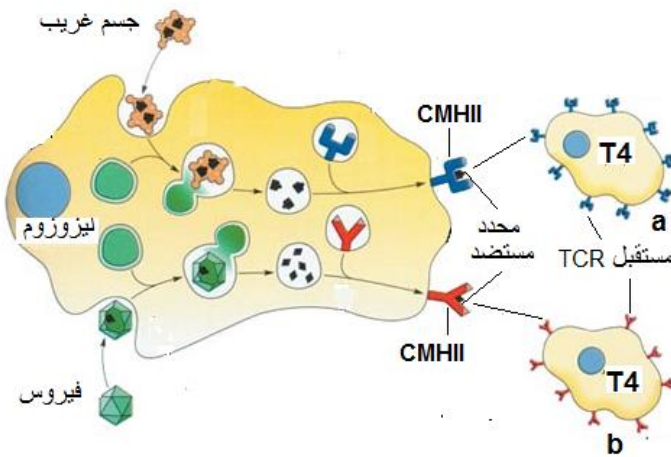
## الاستجابة المناعية الخلوية :



خلية لمفاوية نوع T، كما تظهر بالمجهر الإلكتروني

يوجد في الدم و اللف و الأعضاء اللمفاوية المحيطة آلاف النسائل من الخلايا اللمفاوية T و التي تحتوي على سطح غشائها عدة آلاف من المستقبلات الغشائية T ، كل نسيلة منها تحمل على سطح غشائها مستقبلات T لمولد ضد واحد أو لعدد محدد جدا من المستضدات التي يحتمل أن تصادفها .

تتحقق الاستجابة الخلوية عن طريق خلايا لمفاوية قاتلة LTC و التي تتدخل أساسا في إبادة الخلايا المصابة بالفيروسات أو البكتيريا ( كبكتيريا السل ) ، الخلايا السرطانية ، خلايا الزرع الغير متوافقة ( مولدات الضد ضمن خلوية ) دون بلعها . و هذا يستلزم تعاون بين البلعميات الكبيرة ، و اللمفاويات T8 و T4 .

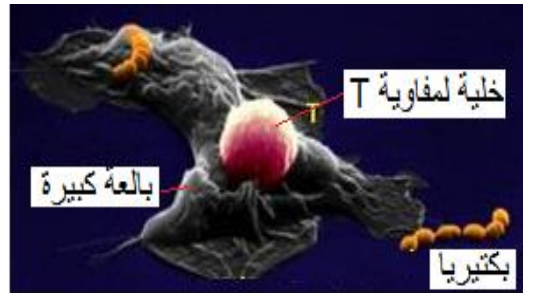


خلية عارضة لمحددات مولد الضد بواسطة CMH<sub>II</sub> التعرف النوعي للخلايا T4 المساعدة .

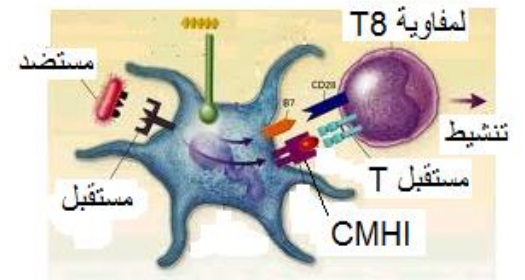
تنشيط الخلية T4 من خلال التعرف على محددات مولد الضد المعروض من طرف البلعمية على CMH<sub>II</sub> .

تحدث الاستجابة المناعية الخلوية عند دخول مولد الضد إلى داخل أنسجة الجسم ، و تتم بعدة مراحل .

### 1-مرحلة التعرف (الحث) Phase d induction



التعارف بين البالعة و الخلية المفاوية

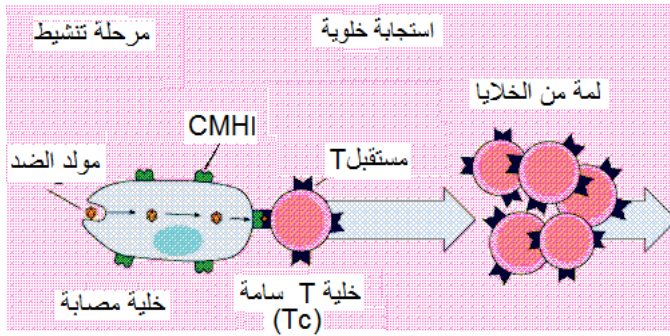


- تتعرف البلعميات الكبيرة (الخلايا العارضة CPA) على مولد الضد و تعينه كعنصر من اللاذات ، ثم تقوم ببلعه و هضمه جزئيا .  
- تعرض البلعميات أجزاء (محددات) من مولد الضد على سطح غشائها مرفوقا بـ CMH .

- على مستوى العقد اللمفاوية ، يتم الانتقاء اللمي للخلايا اللمفاوية T النوعية لمحددات مولد الضد المعروض حيث :

تتعرف اللمفاوية T8 على محددات مولد الضد المعروضة على CMH<sub>I</sub> .

تتعرف اللمفاوية T4 على محددات مولد الضد المعروضة على CMH<sub>II</sub> .



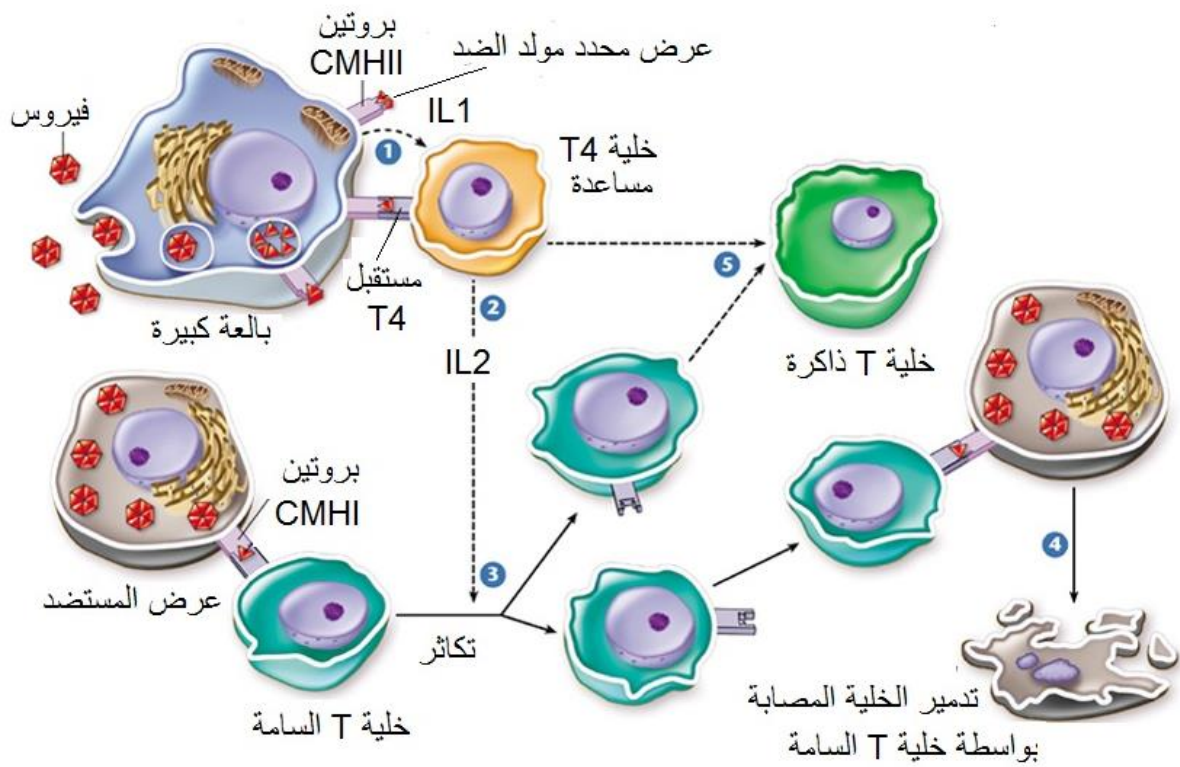
تفرز الخلايا العارضة بعد ارتباطها بالخلايا T مادة الانترلوكين 1 (IL1) والتي تؤدي على تنشيط للمفاوية T4 و T8 النوعية لمولد الضد الذي نشطها .  
 — يؤدي تنشيط T4 إلى تكاثرها وإفرازها للانترلوكين 2 (IL2) .  
 — يؤدي تنشيط T8 إلى تركيبها لمستقبلات غشائية خاصة بالانترلوكين 2 (IL2) .

### مرحلة التكاثر : Période de multiplication

يتم خلالها تنشيط خلايا T8 الحاملة لمستقبلات الغشائية الخاصة بالانترلوكين 2 (IL2) ، و بواسطته (الانترلوكين 2) تتكاثر مكونة لمة Clones ، كل لمة ناتجة عن خلية واحدة .

### مرحلة التمايز ( التفریق ) : Période différenciation

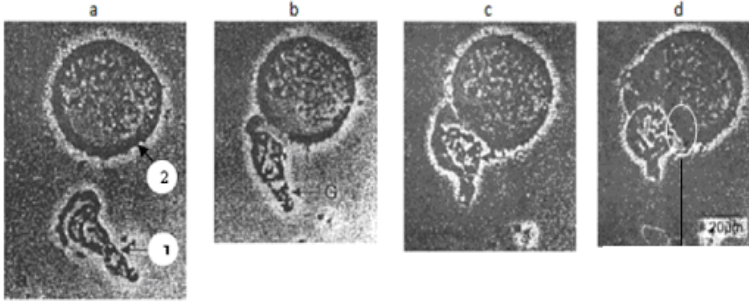
يتم تحول للمفاويات T8 إلى لمفاويات قاتلة (LTC) تحتوي على حويصلات كولجية غنية بالبرفورين (Perforin) (جزيئات بروتينية) ، و إلى خلايا لمفاوية ذاكرة (LTCm) ذاكرة **طور التنفيذ (الاستجابة الفعلية)** : تغادر الخلايا LTC العقد للمفاوية و تنتشر في الجسم بحثا عن خلايا عارضة لمحددات مولد الضد الدخيل بواسطة CMH<sub>I</sub> و مهاجمة للخلايا المصابة ( المعفنة ) .



### آلية تدخل الخلية Tc في تدمير الخلايا المصابة

حيث يلاحظ ابتلاع البالعة للجراثيم و عرضه على بروتينات CMH I و CMH II ارتباط المستقبلات T بمولد الضد الجرثومي يحفز البالعة على إفراز انترلوكين 1- و الذي ينشط الخلايا T4 المساعدة ، فتفرز هي بدورها إنترلوكين 2- الذي يعمل على تنشيط الخلايا Tc فتبدأ بالانقسام و التمايز ، يتحول جزء منها إلى خلايا ذاكرة و البعض الآخر إلى خلايا Tc سامة ، تتدخل الخلايا السامة في تحطيم الخلايا المصابة .

## آلية تأثير LTc

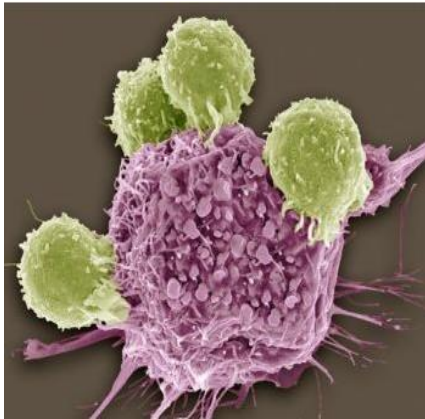


صورة مأخوذة بالمجهر الإلكتروني لمراحل عمل LTc في أزمنة مختلفة

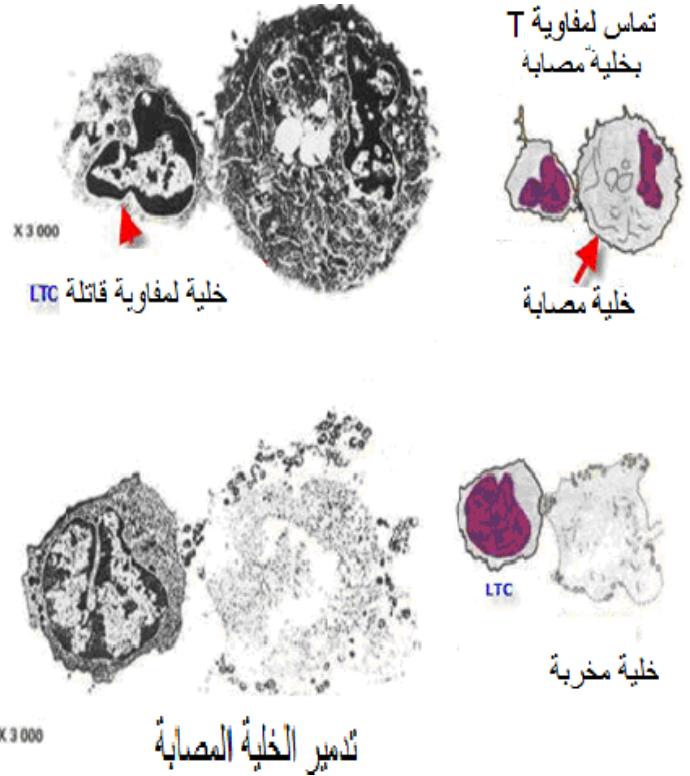
عند إصابة خلية بفيروس فإن ذخيرته الوراثة تدمج مع ADN الخلية المصابة فتصبح عندئذ هذه الذخيرة قادرة على تركيب جزيئات بروتينية نوعية للفيروس ، بعض هذه الجزيئات تتوضع على سطح الغشاء الهولي لهذه الخلايا المصابة ، يتم هدم هذه الخلايا المصابة من طرف اللمفاوية

LTc عبر عدة مراحل:

- تحسس الخلية LT8 من طرف مولد ضد المعروض من قبل الخلية العارضة مرفوق  $CMH_{II}$ .
- تنشيط الخلايا اللمفاوية LT8 .
- انقسامها و تكاثرها .
- تمايزها إلى لمفاويات T8 ذكرة ، ولمفاويات Tc قاتلة السامة (T. cytotoxic)



خلية قاتلة تهاجم خلايا سرطانية

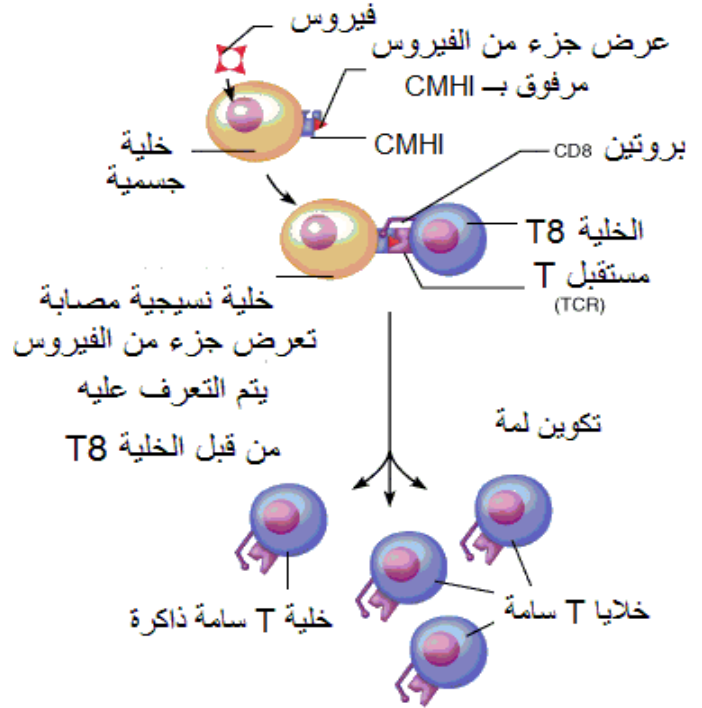


ملاحظة مجهرية لعملية تعرف لمفاوية TC سامة لخلية مصابة

- تلتحم الخلية LTc بالخلية المستهدفة ( المصابة أو السرطانية) ، و بواسطة التعرف المزدوج (التعرف على محدد مولد ضد المعروض بواسطة  $CMH_{II}$  على سطح غشاء الخلية المصابة ، يؤدي إلى نفاذية  $Ca^{++}$  إلى هولي الخلية LTc . تعمل على هجرة حويصلات البرفورين نحو منطقة التماس ، تتحرر جزيئات البرفورين في الفراغ البيخلوي .



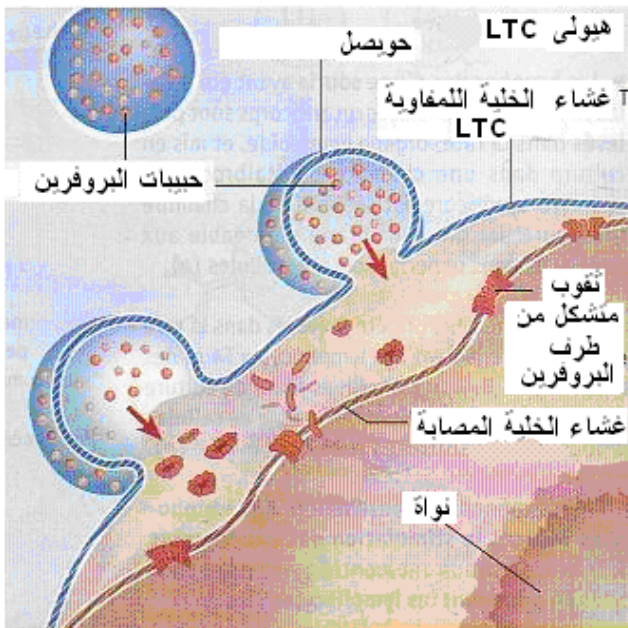
- تغيير شكل جزيئات البرفورين و اندماجها في غشاء الخلية المستهدفة مشكلة قنوات ، تتدفق عبرها السوائل الخلوية ( الماء و الأملاح ) مما يسبب انفجار الخلية المستهدفة ، وفضل للمفاويات T8 الذاكرة يكون رد فعل الجهاز المناعي في المرات اللاحقة مع نفس مولد الضد أسرع وأقوى لأنه سبق له أن تعرف عليه .



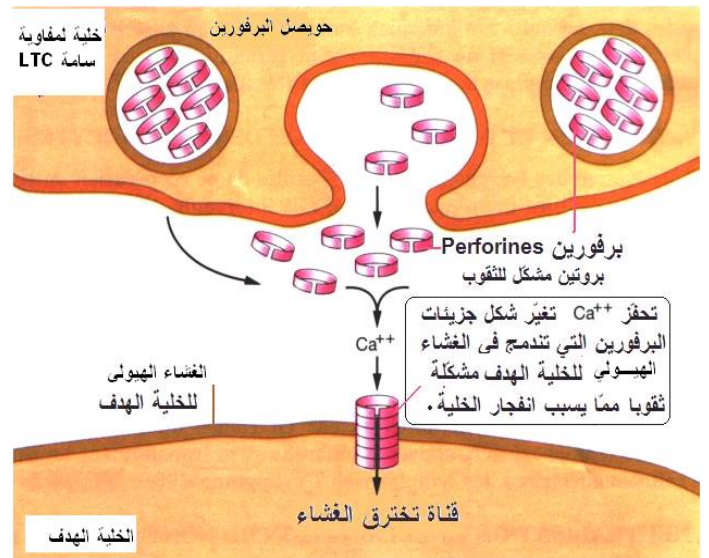
### آلية التعرف المزدوج

تتوفر الخلية T على مستقبلات غشائية تتميز بموقعين للتعريف : موقع لتثبيت محدد مولد الضد ، و موقع لتثبيت CMH الخاص بالخلية العارضة لمولد الضد .

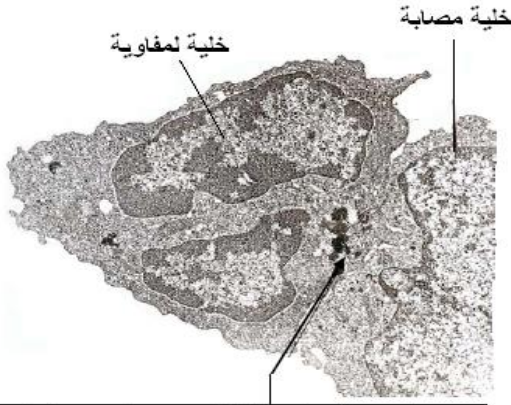
للمفاويات T قدرة التعرف النوعي على الخلايا المصابة بالفيروس ، هذه المرحلة تؤدي إلى التكاثر و التمايز ثم انطلق آلية تخريب الخلايا المصابة



رسم تخطيطي يوضح آلية تخريب الخلية المصابة



تخريب الخلية المصابة نتيجة تشكل قنوات تسمح بدخول الماء و الشوارد

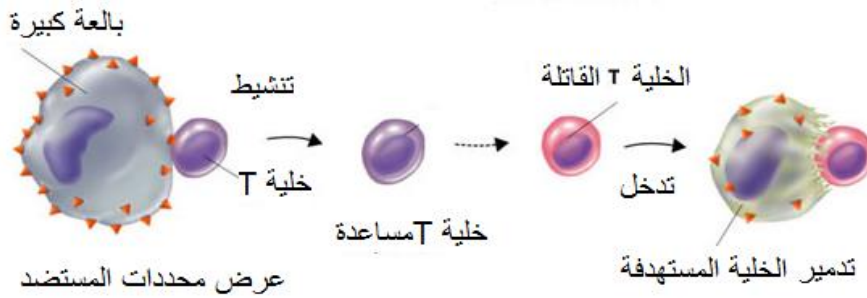


حويصلات بها أجسام مضادة موسومة موجبة ضد إنزيم البروتياز ( إنزيم يهضم البروتينات الغشائية )

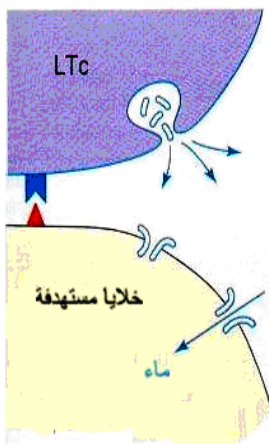


صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح للخلية LTC تهاجم خلية مصابة محدثنا ثقب على مستوى الغشاء الهولي للخلية المصابة.

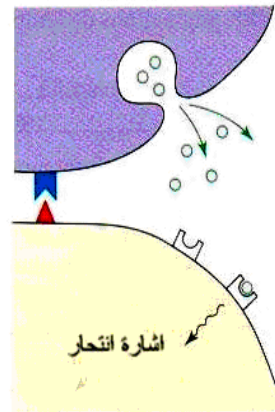
- 1- تتعرف الخلايا للمفاوية السامة LTC على الخلية المستهدفة بواسطة مستقبلات غشائية نوعية مكملة لمحددات المستضد. ( أجزاء ببتيدية للجسم الغريب) و ذلك بالاقتراب منها ثم التثبيت عليها .
  - 2- يثير تماس الخلايا للمفاوية LTC مع المستضد إفراز بروتين البرفورين مع بعض الإنزيمات الحالة ( إنزيم البروتياز ) . القدرة على إحداث فتحات ( ثقوب ) على مستوى الغشاء الهولي للخلية المصابة. مما يؤدي إلى انحلالها (تدميرها) نتيجة لدخول الماء و الأملاح المعدنية. مما يسبب خلا في التوازن الداخلي للخلية المصابة فتتفجر بالصدمة الحلولية .
- تحرير مواد سامة lymphotoxines تثبت على مستقبلات الخلية المصابة مسببة موتها



آليتان يؤديان إلى موت الخلايا المستهدفة

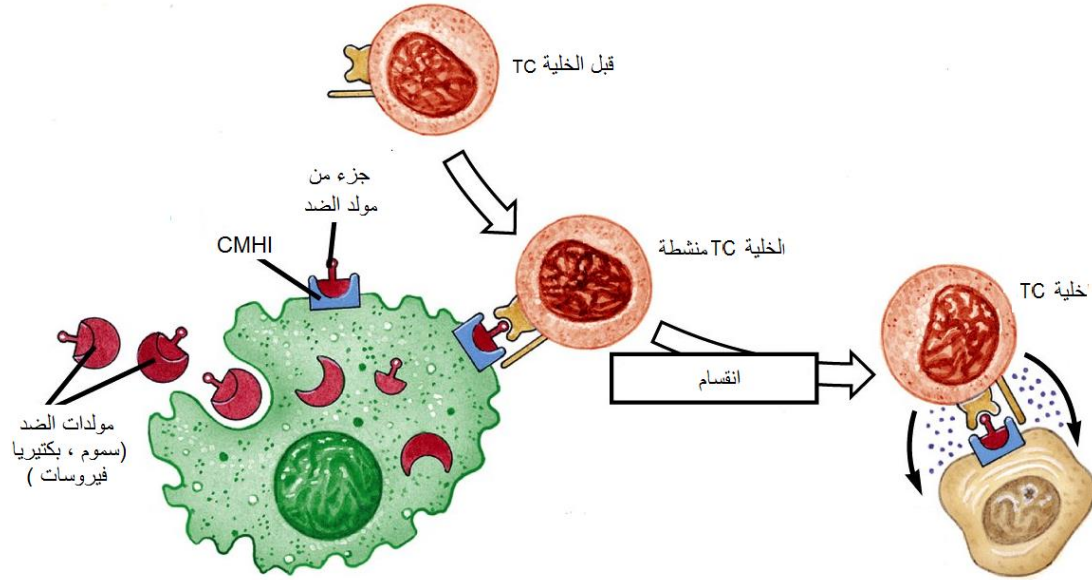


- التعرف على الخلايا المستهدفة
- تحرر البروتينات القادرة على تشكيل قنوات في غشاء الخلية المستهدفة
- دخول الماء الى الخلايا و موتها بانفجار خلوي



- التعرف على الخلايا المستهدفة
- تحرر اشارات كيميوية قادرة على التثبيت على مستقبلات الخلايا المستهدفة
- تؤدي الى موت الخلايا المستهدفة

طريقة تأثير الخلايا LTC على الخلية المصابة تظهر الوثيقة آليتين تقوم بهما الخلايا القاتلة لتدمير الخلايا المصابة .



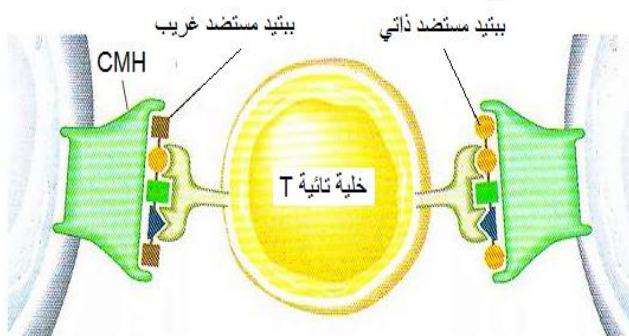
للمفاويات TC قدرة التعرف النوعي على الخلايا المستهدفة (الخلايا المصابة) وإفرازها للإنزيمات (كرانزيم granzyme) يرسل إشارات الموت (Apoptose) إلى الخلايا المستهدفة

**طريقة عمل الخلايا T القاتلة :** تعمل خلايا T القاتلة بعد أن يتم عرض الخلايا المصابة جزءا من مولد الضد الغريب ، فتتعرف عليه و ترتبط به ، و نتيجة لذلك تفرز خلايا T القاتلة مادة اليرفورين perforin (مادة كيميائية) تحدث ثقوبا في الغشاء الهولي للخلية المصابة بالمرض ، مما يؤدي على دخول سوائل الجسم إليها و انفجارها ، كما تفرز خلايا T القاتلة إنزيمات خاصة محللة تدخل إلى الخلايا المصابة و تحلل نواتها . ثم تنطلق خلايا T القاتلة للتخلص من خلايا أخرى مصابة .

**بالنسبة للخلايا السرطانية :** الخلايا السرطانية هي خلية جسمية ذاتية أصيبت بطفرة فتغير برنامجها الوراثي و أصبحت خلية غريبة تتكاثر بسرعة و تركيب بروتينات لا تنتمي إلى الذات ، و أن استظهار هذه البروتينات على CMHI تعتبره LTC محددات ضد غريبة فتهاجمها .

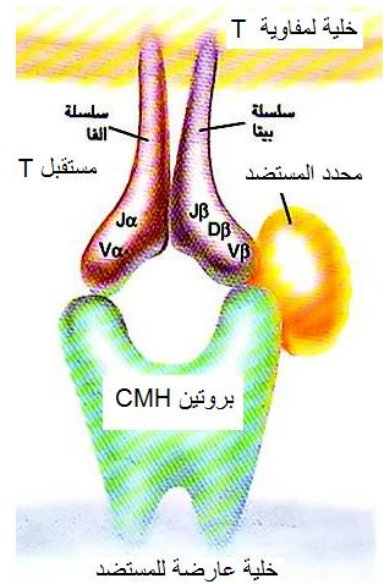
**حالة خلية الطعم :** هي خلية جسمية منقولة من جسم معطي إلى جسم مستقبل ، تحمل بروتينات ذات مرتبطة بـ CMH خلية الطعم ، و تعتبر هذه البروتينات الذاتية محددات مولد ضد بالنسبة للجسم المستقبل ، فتحلها .

**حالة الخلية المصابة :** هي خلية جسمية ذاتية أصيبت بفيروس أو بكتيريا ، و عرضت محدداتها على CMH ، و أصبحت خلية عارضة ، تتعرف LTC على هذه المحددات ، و تقوم بمهاجمة الخلية المصابة و تحليلها .

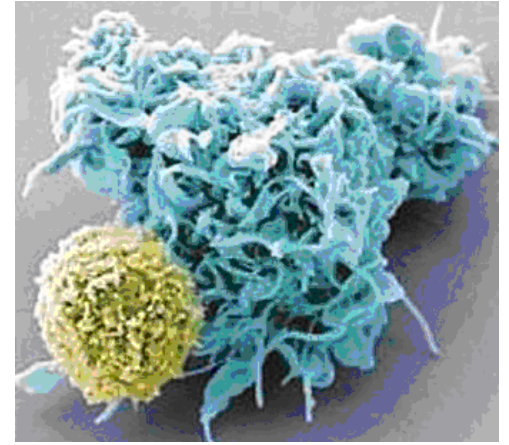
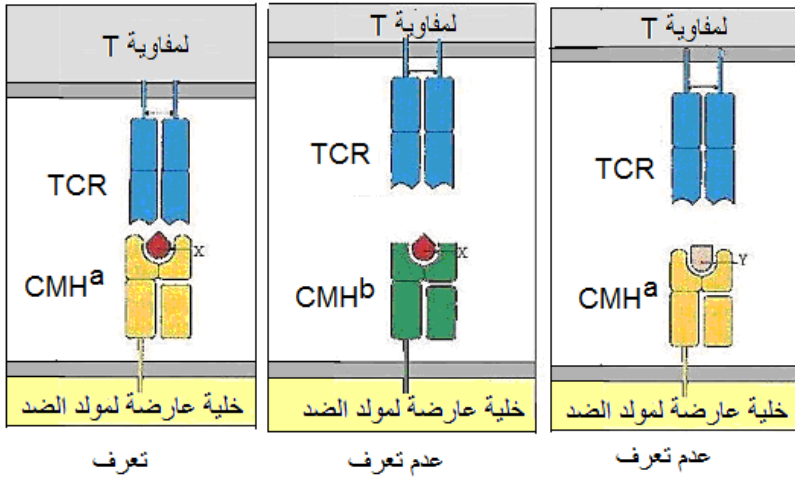


التعرف المزدوج اتجاه الخلية الهدف الحاملة لمولد الضد و اتجاه مولد الضد نفسه يتميز المستقبل الغشائي للمفاويات T بموقعين للثبيث :

موقع تثبيث محدد مولد الضد و الآخر لثبيث CMH الخاص بالخلية العارضة لمولد الضد



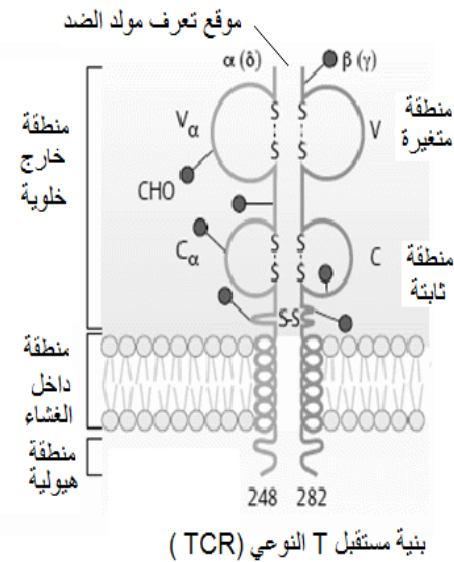




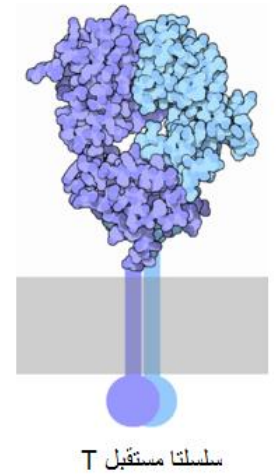
لمفاوية T في تماس مباشر ( انلقاء و تعرف ) مع خلية عارضة لمولد الضد .

يستلزم التعرف المزدوج توفر شرطين لحدوثه  
تتعرف LTC بواسطة مستقبل T ( TCR ) على الخلية المستهدفة  
و ذلك بتعرف محدد مولد الضد المعروض بواسطة CMHI

### مستقبل الخلية التائية T أو TCR :



هو جزيء يوجد على سطح الخلايا التائية مسؤول عن التعرف على مولدات الضد المرتبطة بجزيئات CMH يتكون الـ TCR من سلسلتي ببتيديتين ، تحتوي كل واحدة منهما على جزء ثابت ( منطقة C ) مدمج داخل الغشاء الهولي للخلية T . و جزء متغير (منطقة V ) متجه نحو الخارج و مسؤول عن التعرف المزدوج على بروتين CMH و محدد مولد الضد .



سلسلتا مستقبل T

### نمط الاستجابة المناعية المناسبة :

يكون نمط الاستجابة المناعية خلطيا أو خلويا ، يتوقف ذلك على نوع مولد الضد الغازي .

### استجابة مناعية خلوية :

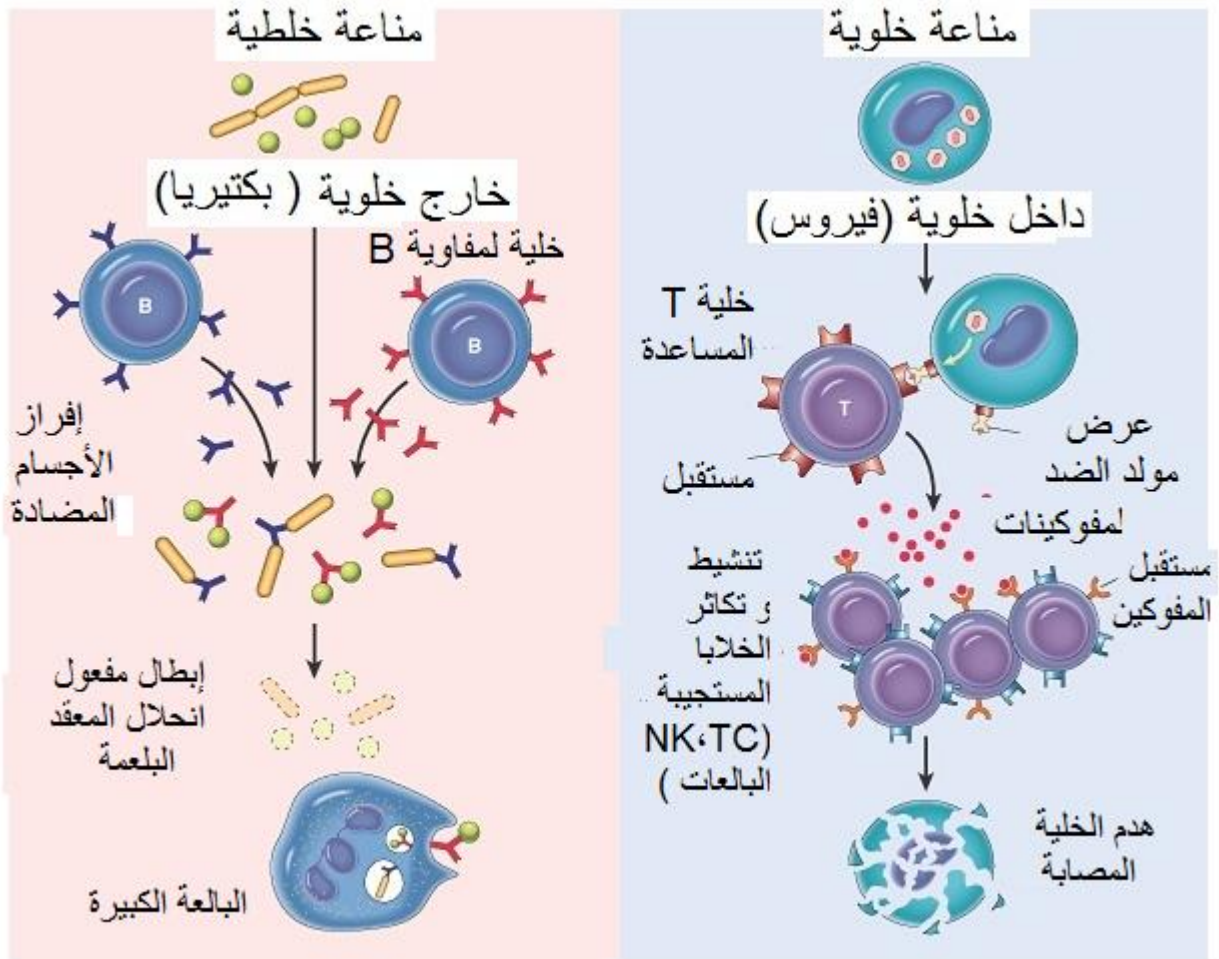
- \* إذا كانت الببتيدات الناتجة عن البروتينات داخلية المنشأ (بروتينات فيروسية ، بروتينات الخلايا السرطانية، عصيات كوخ ...) تقدم على سطح أغشية الخلايا العارضة مرتبطة بجزيئات الـ CMH<sub>I</sub> إلى الخلايا التائية من الصنف T8
- يكون تنشيط هذه الخلايا مضاعف:
- تنشيط أولا من طرف الخلايا العارضة عن طريق الانترلوكين (IL1) 1 .
- تنشيط في مرحلة ثانية من طرف الخلايا التائية المساعدة T4 النوعية لهذا المستضد) عن طريق الانترلوكين (IL2)
- تكون هذه الاستجابة خلوية بتدخل لمفاويات السامة LTC .

## استجابة مناعية خلطية :

\* إذا كانت الببتيدات الناتجة عن البروتينات خارجية المنشأ ( كتوكسين الكزاز ... ) تُقدم مرتبطة أساسا بجزيئات الـ  $CMH_{II}$  إلى الخلايا المساعدة التي تحمل مؤشرات من النوع  $CD4$  .  
-الخلايا التائية المساعدة T4 المُنشطة عن طريق الانترلوكين (IL1) ، تُنشِط بدورها الخلايا البائية LB النوعية لنفس المستضد.

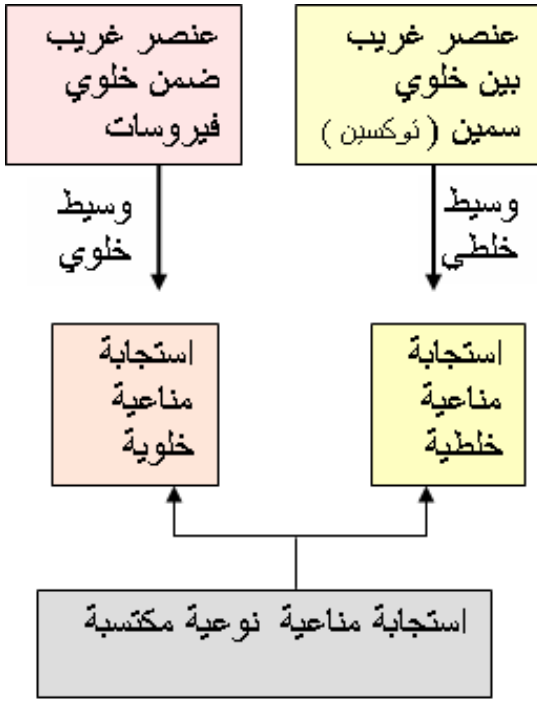
## استجابة خلطية و خلوية :

إذا كانت الببتيدات داخلية المنشأ و خارجية المنشأ ( كفيروس الأنفلونزا ) ، حيث تعمل الأجسام المضادة على كبح تكاثره و تقوم LTC بتدميره و القضاء عليه



### نمط الاستجابة المناعية للمسبب البكتيري ( خارج خلوي ) و الفيروسي ( داخل خلوي )

حيث يلاحظ دخول مولد الضد الجسم يؤدي إلى ابتلاعه و هضمه من قبل الخلايا البالعة ، ثم عرض أجزاء منه ( محددات مولد الضد) على سطحها . تميز كل من الخلية البائية و التائية مولد الضد ، تمييز الخلية التائية المساعدة للمستضد الظاهر على سطح البالعة ، فتنشط ثم تنشط الخلايا البائية و التائية السامة بإفرازها إنترلوكين 2 - لتتقسم و تتمايز كل منها إلى خلايا ذاكرة و خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة و خلايا سامة تدمر الخلايا المصابة .



مخطط يوضح نمطي الاستجابة  
المناعية النوعية

## التعاون الخلوي بين الخلايا المناعية النوعية :

إن حدوث الاستجابة المناعية يتطلب تعاوناً بين البلعميات واللمفاويات B و T. ويهدف هذا التعاون إلى التعرف على مولدات الضد من طرف **البلعميات الكبيرة** وتقديمها إلى **الخلايا اللمفاوية T المساعدة (T4)** التي تقوم بتنشيط الخلايا اللمفاوية B لتنتج أجسام مضادة (مسلك خلطي)، أو بتنشيط الخلايا اللمفاوية T القاتلة (مسلك خلوي) للقضاء على مولدات الضد.

## آلية التعاون بين الخلايا :

تعتبر العقد اللمفاوية ملتقى المسلكين الدموي واللمفاوي، و مكان اتصال الخلايا اللمفاوية، و هكذا تلتقي الخلايا اللمفاوية و الخلايا العارضة لمولد الضد في أقرب عقد لمفاوية لمكان الإصابة، لتتم عملية الانتقاء اللمي للخلايا اللمفاوية النوعية لمولد الضد. و لحدوث الاستجابة المناعية يتطلب تعاوناً بين البلعميات و اللمفاويات B و T و يهدف هذا التعاون إلى التعرف على مولدات الضد من طرف البلعميات الكبيرة و عرض جزء منها ( محدد بيتيدي) مرفوق بـ CMHII على سطحها تتعرف LT4

على هذا المركب ( بيتيد - CMHII) تعرف مزدوج، تفرز CPA الانترلوكين 1 (IL1) يعمل على تنشيط LT4 لتتمايز إلى لمفاويات مساعدة نشطة، تفرز هذه الأخيرة مجموعة من اللمفوكينات تنشط CPA و LB و LT8 النوعية.

## التكامل بين الاستجابتين المناعيتين الطبيعية و النوعية :

- المناعة الطبيعية و النوعية (المكتسبة) تمنعان تسرب مولدات الضد إلى الوسط الداخلي. ثم بعد وصوله إلى الوسط تعملان على إقصاء هذا العنصر غير الذاتي (مولد الضد).
- يعمل الجلد والأغشية المخاطية وبدعم من الحواجز الكيميائية على منع تسرب مولد الضد إلى الوسط الداخلي.
- إذا انهزمت هذه الحواجز (التشريحية والكيميائية) تتدخل البالعات على مستوى الالتهاب (منطقة الإصابة) لإقصاء مولد الضد.
- إذا تطور التعفن الجرثومي تصل مولدات الضد إلى العقد اللمفاوية والأعضاء اللمفاوية المحيطة.
- فتتدخل البالعات الكبيرة (تقوم بالبلعمة) ثم تقدم مولد الضد للخلايا اللمفاوية T8 و T4، فتتنشط T4 خلايا اللمفاوية T8 و B.
- تتكاثر الخلايا اللمفاوية T و B ثم تخصص كل منهما :

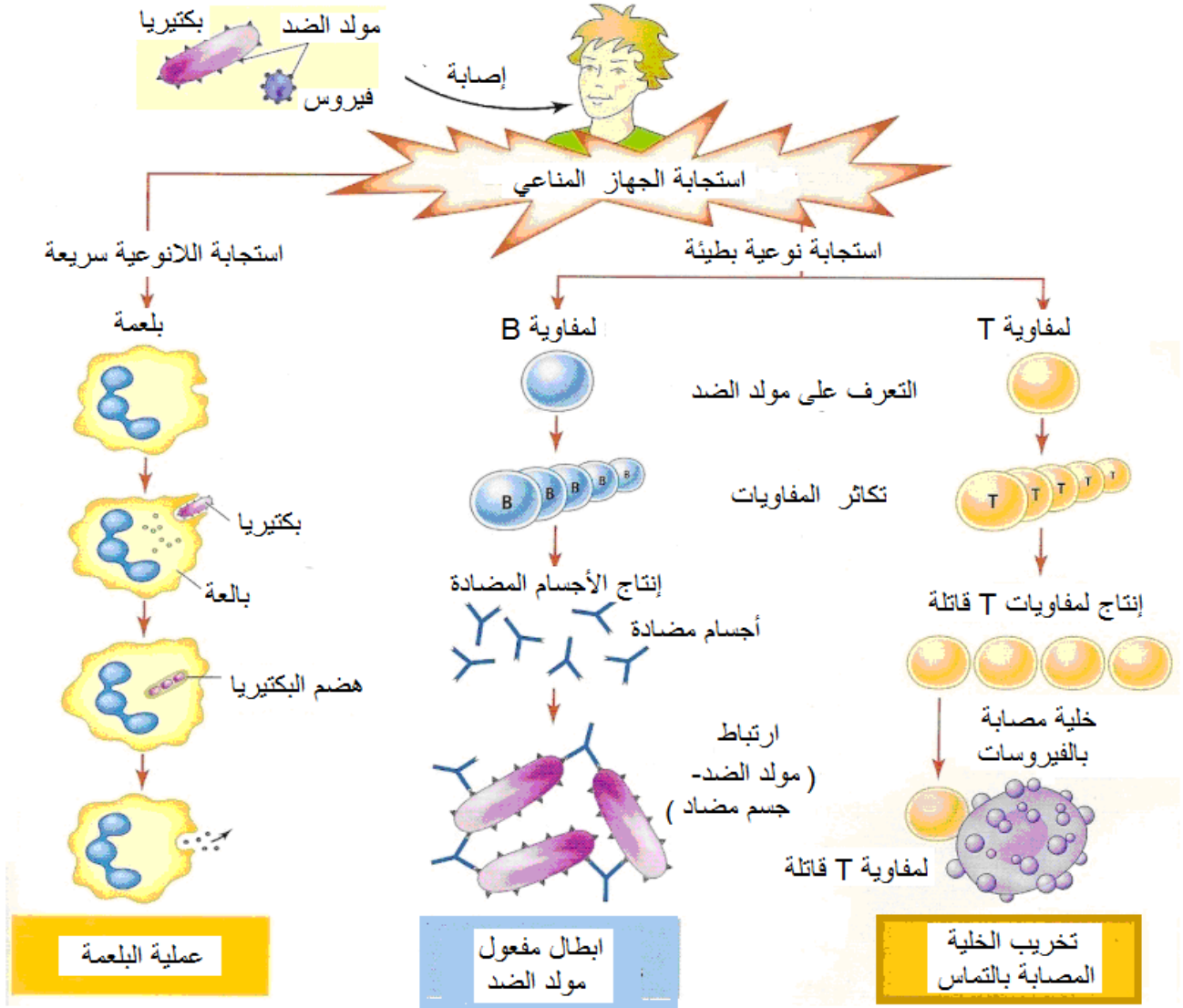


## الخلايا اللمفاوية T تتميز إلى :

- خلايا لمفاوية T قاتلة : تلتصق بالخلايا الهدف فتفجرها .
- خلايا لمفاوية T ذاكرة ستتعرف على نفس مولد الضد بسرعة وبسهولة إذا دخل من جديد .

## الخلايا اللمفاوية B تتميز إلى :

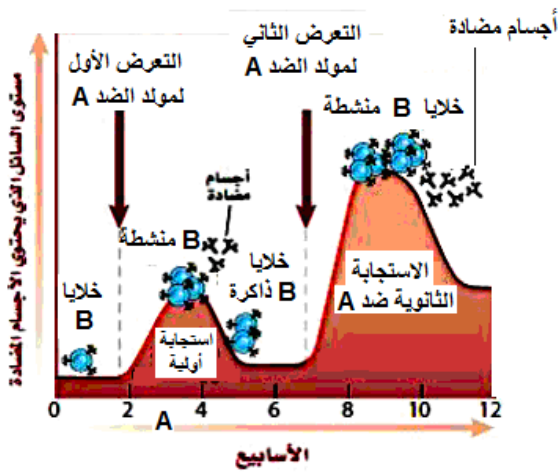
- بلازميات تنتج أجسام مضادة ترتبط بمولد الضد مشكلة معقد مناعي يبطل مفعول مولد الضد
- خلايا لمفاوية B ذاكرة ستتعرف على نفس مولد الضد إذا دخل مرة ثانية للجسم .
- وفي النهاية تأتي البالعات فتهمضم المعقد المناعي ( Ag -Ac ) وبقايا الخلايا الميتة



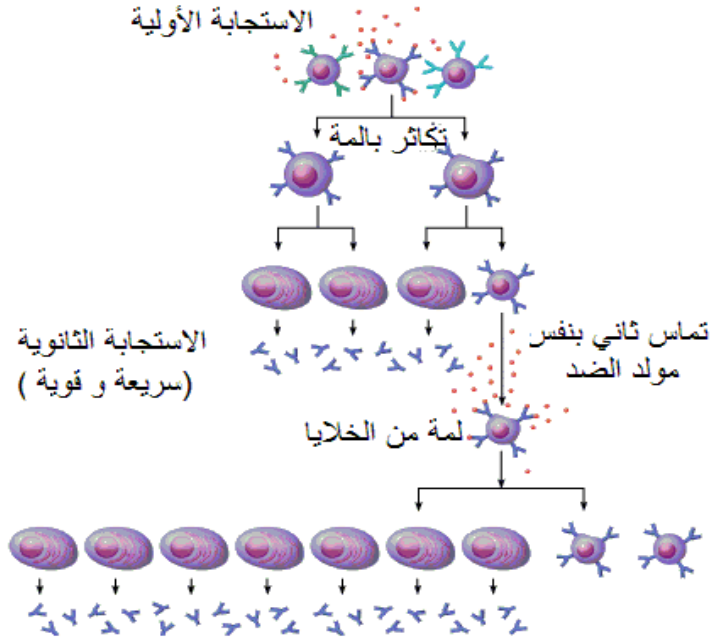
رسم تفسيري يوضح سير الاستجابة النوعية و اللانوعية في إقصاء مولد الضد

## خاصية الذاكرة المناعية وأهميتها

يتوفر الجهاز المناعي على ذاكرة تمكنه من التعرف وبسرعة على مولد الضد الذي سبق له أن قاومه فيكون رد الفعل في المرات اللاحقة مع اتصاله بنفس مولد الضد سريعا أما كمية الأجسام المضادة التي تنتجها للمفاويات البائية LB فمرتفعة الشيء الذي يوفر للجسم مناعة قد تطول .



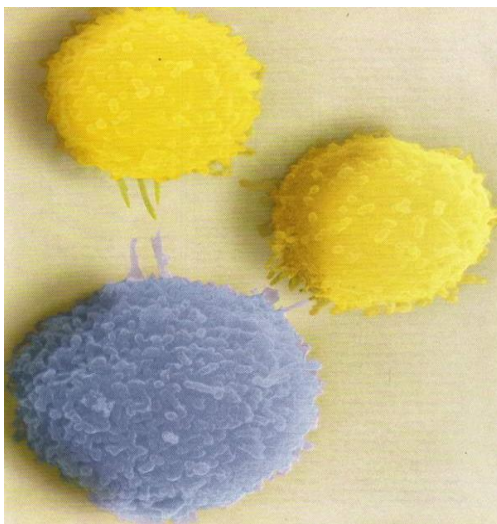
تطور نسبة الأجسام المضادة النوعية في الدم على اثر اتصالات مع نفس مولد الضد ( الاستجابة الأولية و الثانوية ).



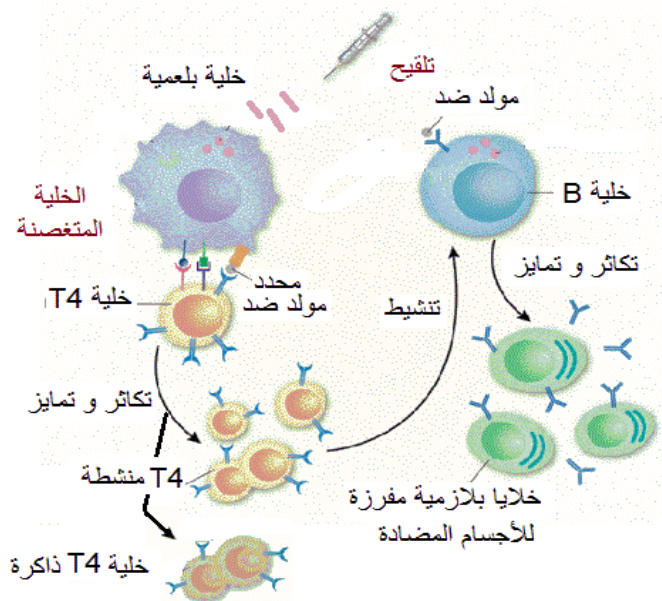
من عدة شهور إلى عدة سنوات . ويرتكز مبدأ التلقيح على هذه الخاصية يدفع بالجسم إلى إنتاج الأجسام المضادة ويوفر للجسم مناعة قد تطول من عدة شهور إلى عدة سنوات . تتميز هذه الخلايا للمفاوية من نوع B بذاكرة (قدرتها التعرف على مولد ضد سبق لها أن تعرفت عليه).

الخلايا للمفاوية B الذاكرة تتعرف بسهولة وبسرعة على مولد الضد الذي سبب وجودها . فيتم إنتاج أجسام مضادة بكثرة وبسرعة ولمدة طويلة.

- لا بد أن تقدم البلعميات الكبيرة مولد الضد للكريات للمفاوية T .



تستخدم الخلايا التائية (الأصفر)، مستقبلة خاصة على سطوحها لتكشف خلية بلعمية مصابة (الأزرق).



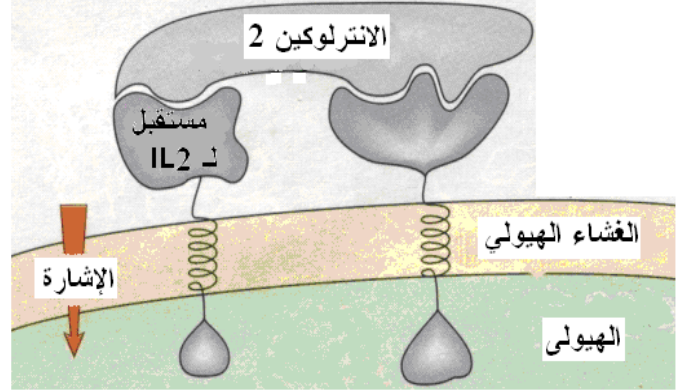
أهمية التلقيح في تنشيط الاستجابة المناعية للجسم

## محفزات الخلايا (اللمفوكينات أو سيتوكينات) :

هي عبارة عن مواد بروتينية تفرزها البالعات الكبيرة و الخلايا للمفاوية المساعد LT4 المنشطة من طرف مولد الضد خاصة تعمل على تنشيط تكاثر و تمايز الخلايا للمفاوية ( T-B ). تتمثل في :  
في عوامل النمو و التمايز و الأنترلوكينات (بروتينات سكرية) .



تمثيل تخطيطي ثلاثي الأبعاد لجزيئة الأنترلوكين 2 (IL2)



الخلية LB أو LT

لا تؤثر الأنترلوكينات إلا على اللمفاويات الحاملة للمستقبلات الغشائية الخاصة بهذه الأنترلوكينات و التي تفرز بعد الاتصال بالمستضد .

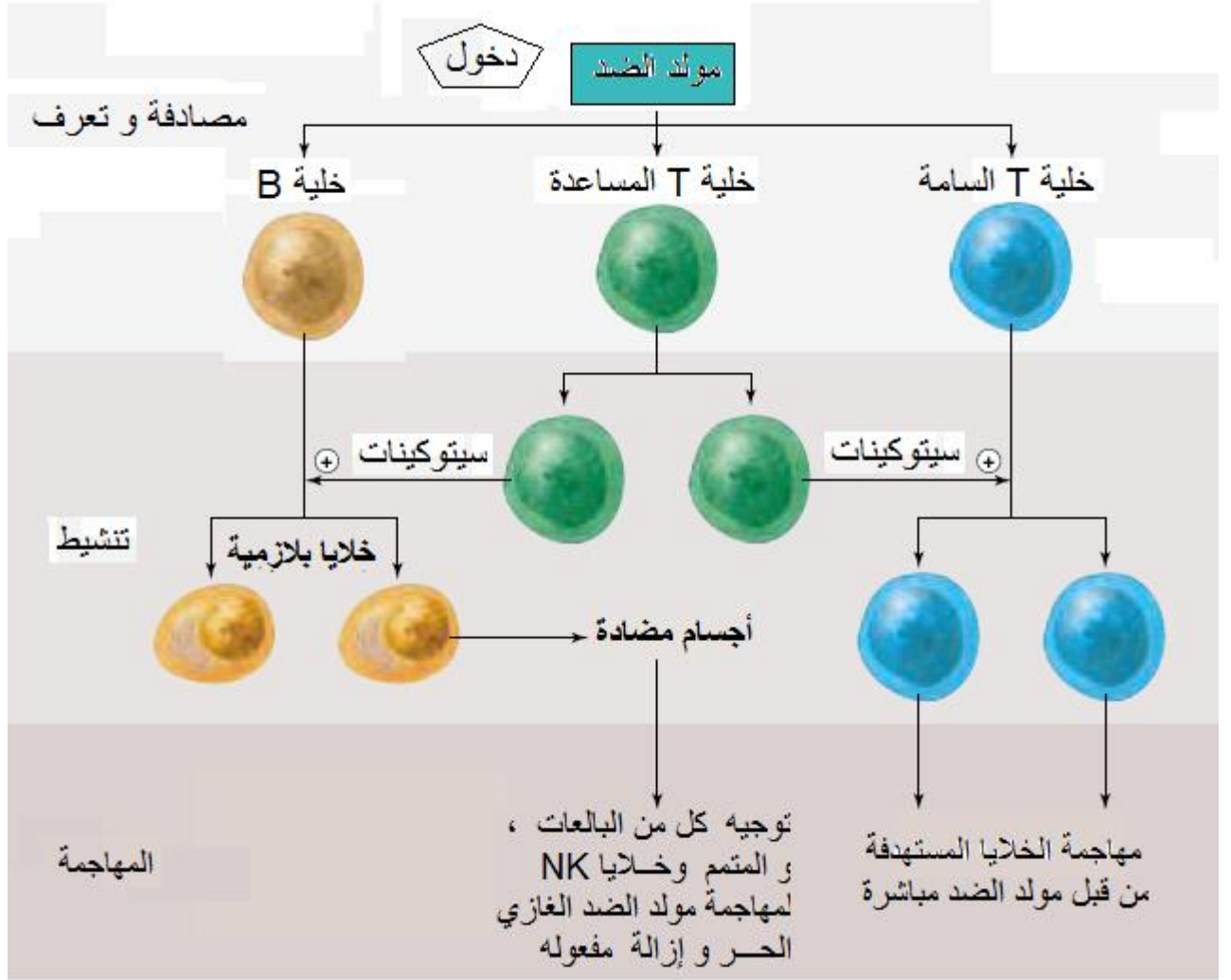
## آلية تحفيز الخلايا للمفاوية (LB و LT) :

التعرف على مولد الضد لا يكفي لإثارة تكاثر الخلايا للمفاوية المجندة لأجله مما يستوجب تعاون مختلف الخلايا ، و هذا يتطلب وجود وسائط اتصال فيما بينها ، تتمثل في اللمفوكينات ( السيتوكينات ) - تفرز اللمفوكينات مثل الأنترلوكين و الإنترفيرون و عامل النمو BCGF و عامل التمايز BCDF من قبل اللمفاويات ( T4 ) المنشطة و ( TS ) الكابتة ، كما يفرز MAF و أنواع من الأنترلوكين (من طرف البالعات بوجود المستضد) .

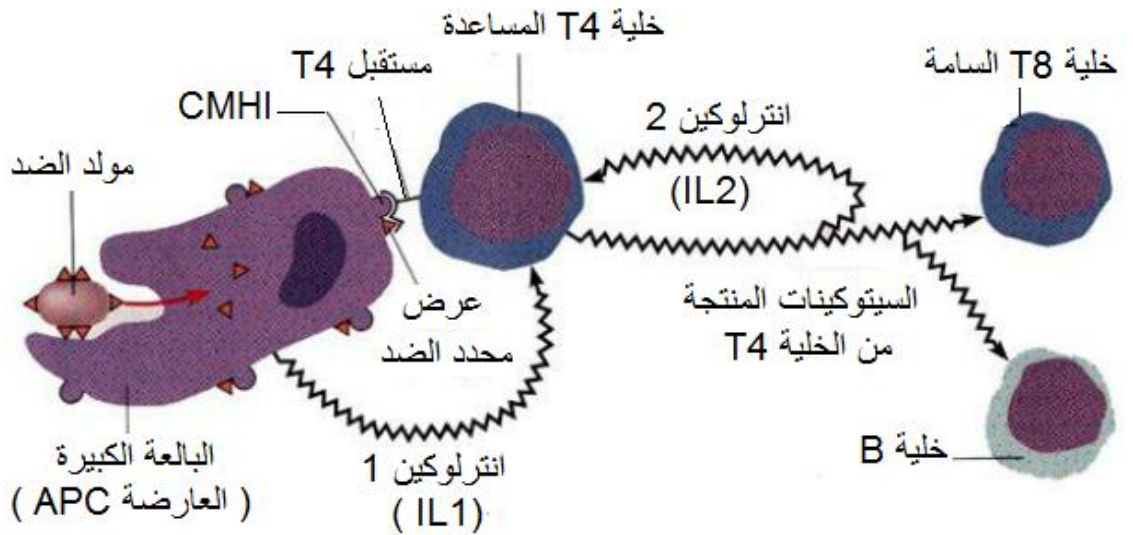
و تعمل على ما يلي :

- 1- تنشيط تكاثر و تمايز الخلايا للمفاوية B ، T ذات الكفاءة المناعية إلى أنواعها المختلفة .
  - 2- تنشيط و جلب و حصر الخلايا البالعة في مكان الاستجابة ( الالتهاب ) و كذا تنشيط عمل مختلف الخلايا المناعية الأخرى .
  - 3- تنظيم أو توقيف إفرازات اللمفوكينات التي تفرزها خلايا LT4 و الأجسام المضادة التي تفرزها خلايا B بالتأثير على هذه الخلايا وبالتالي توقف التأثير المنشط للخلايا المناعية .
  - 4- قتل الخلايا المستهدفة بزيادة نشاط الخلايا القاتلة .
  - 5- تسرع تمايز خلايا نخاع الأحمر للعظام إلى خلايا متعددة النوى و أحادية النواة .
- \* لا تؤثر الأنترلوكينات إلا على اللمفاويات المنشطة أي اللمفاويات الحاملة للمستقبلات الغشائية الخاصة بهذه الأنترلوكينات و التي تظهر بعد الاتصال بالمستضد .





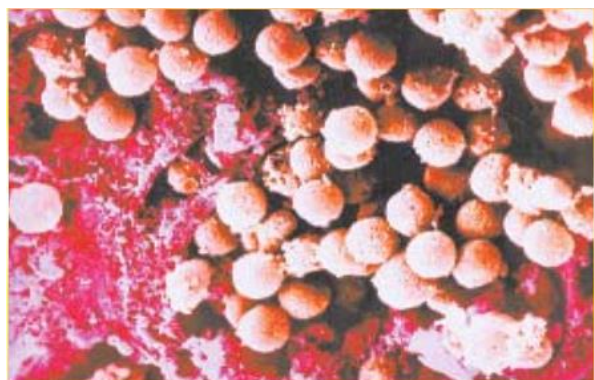
دور الخلايا (  $LT_4 = LTh$  ) في تحفيز الخلايا البائية و التائية المختصة بمولد الضد المتدخل بإفرازها لوسائط كيميائية تعرف بالانترلوكينات .



دور السيتوكينات = الانترلوكينات في تحفيز و تنشيط الخلايا المناعية  
الانترلوكينات هي إشارات تشفر من قبل الخلايا اللمفاوية المنشطة و ذلك بارتباطها بمستقبلات تتواجد على سطحها

## الجدول الآتي يبين بعض اللمفوكينات و مصادرها و تأثيرها .

أنواع اللمفوكينات	خلايا المصدر	تأثيرها على الخلايا
MAF Factor Macrophage Activating (عامل تنشيط البلعميات الكبيرة)	T <sub>4</sub>	تنشيط البلعميات الكبيرة
IL <sub>1</sub> (أنترلوكين 1)	البلعمية الكبيرة	ينشط T <sub>4</sub> و يحث على إفراز مستقبلات IL <sub>2</sub> على سطح T <sub>4</sub>
IL <sub>2</sub>	T <sub>4</sub>	ينشط T <sub>4</sub> , Tc, B.
IL <sub>4</sub> (BCGF)	T <sub>4</sub>	يحث على تكاثر B
IL <sub>6</sub> (BCDF)	T <sub>4</sub>	يحث على تمايز B
أنترفيرون	خلايا مصابة بفيروس	ينبه بقية الخلايا كما ينبه الخلايا القاتلة الطبيعية NK
لمفوتوكسينات	NK ، K ، LTC	إنزيمات سامة (حالة) ( الخلايا المستهدفة )

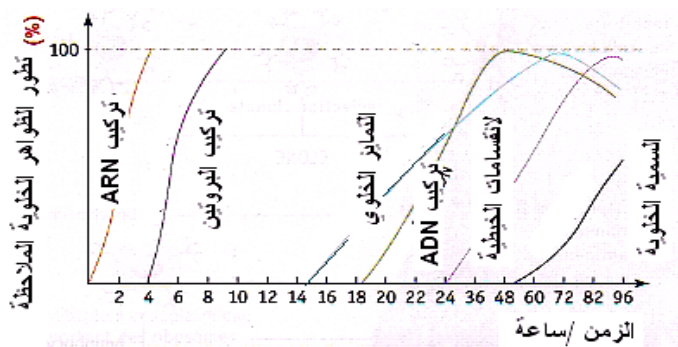


خلايا اللمفاوية T تتدرب في الغدة التيموسية ( السعترية )

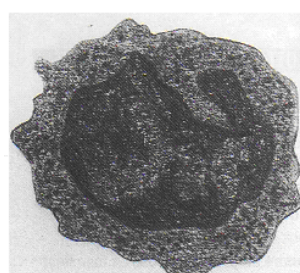
## مصدر الخلايا LTc و تمايزها

- تتشكل الخلايا اللمفاوية التائية LT8 في نخاع العظام و تكتسب كفاءتها المناعية النوعية في الغدة التيموسية .

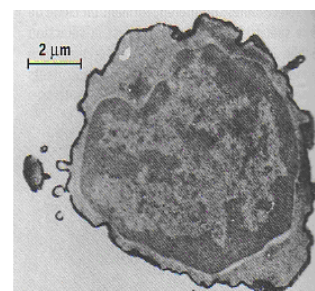
- تنتج الخلايا اللمفاوية السامة ( TC ) من تمايز صنف من الخلايا اللمفاوية التائية تسمى LT8 حاملة لمؤشر CD8 .



مراحل تشكل اللمفاويات T السامة



صورة بالمجهر الإلكتروني النافذ  
لخلية لمفاوية سامة ( Lc )

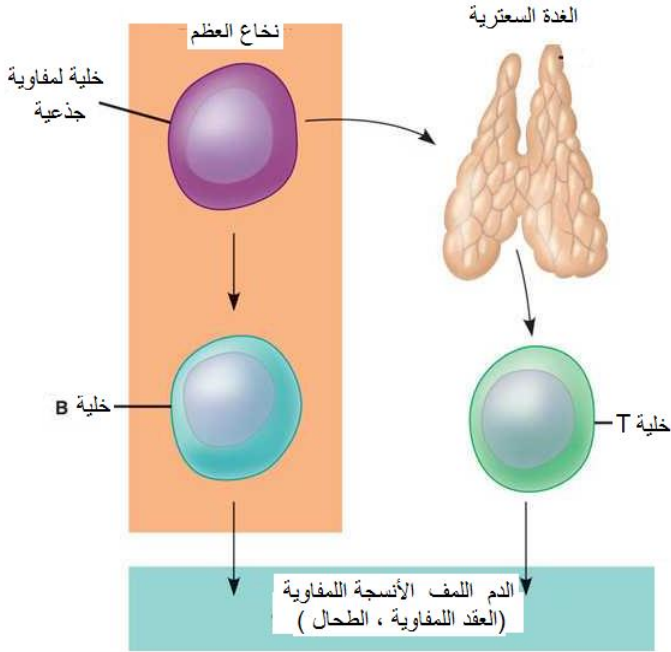


صورة بالمجهر الإلكتروني النافذ  
لخلية لمفاوية T8

مختلف الظواهر الخلوية التي تطرأ على الخلايا اللمفاوية T8 لتتمايز إلى خلايا لمفاوية TC السامة

تمايز الخلية لمفاوية T8 إلى خلايا لمفاوية قاتلة TC

## أماكن التعرف على مولدات الضد ومواجهتها



يحدث التعرف على مولدات الضد ومواجهتها على مستوى الأعضاء اللمفاوية مثل العقد اللمفاوية، اللوزتين، والطحال، حيث تتكون الخلايا العارضة لمولدات الضد، لذا تعتبر هذه الأعضاء مواقع تحدث بها عملية التعرف على الأجسام الغريبة، التي تغزو الجسم ومن ثم مواجهتها من قبل الخلايا اللمفاوية (خلايا B و T).

## أصل الخلايا المناعية :

يمكن إلغاء جميع الاستجابات المناعية بعد تعريض الجسم لجرعة قوية من الإشعاعات المأينة Rayons ionisants، يلاحظ انخفاض في عدد الخلايا اللمفاوية في العقد اللمفاوية وتوقف الانقسامات غير المباشرة في نخاع العظمي moelle osseuse، من نتائج هذه التجربة، يتبين أن أصل الخلايا اللمفاوية المتدخلة في الاستجابات المناعية هو نخاع العظم الأحمر، حيث نميز نوعين من الخلايا اللمفاوية حسب المستقبلات البروتينية الموجودة على غشائها الهولي لمفاويات B: يتم إنتاجها ونضجها في نخاع العظم، ثم تنتقل لتستقر في العقد اللمفاوية Ganglions lymphatiques و الطحال Rate، حيث تمتلك مستقبلات نوعية، تسمى المستقبلات B أو BCR (B cellule Récepteur)

النتائج	التجارب
عدم إنتاج اللمفاويات T و B	تشعيع
إنتاج اللمفاويات T و B	تشعيع تطعيم النخاع العظمي
إنتاج اللمفاويات فقط B	تشعيع تطعيم النخاع العظمي استئصال الغدة السعترية
عدم إنتاج اللمفاويات T و B	تشعيع تطعيم الغدة السعترية استئصال الغدة السعترية

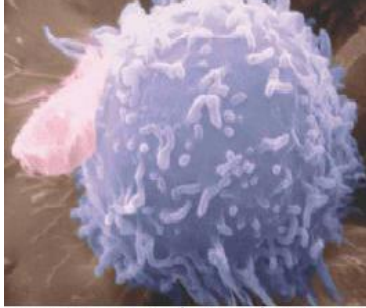
تجارب تكشف أصل الخلايا اللمفاويات B و T

لمفاويات T: يتم إنتاجها في نخاع العظم وتنتقل بعد ذلك إلى الغدة السعترية Thymus، حيث تنضج وتتحول إلى لمفاويات T ناضجة، تملك مستقبلات تتعرف على محددات مولد الضد، تسمى مستقبلات T أو TCR، ثم تنتقل لتستقر في العقد اللمفاوية و الطحال حيث يتم تخزينها.



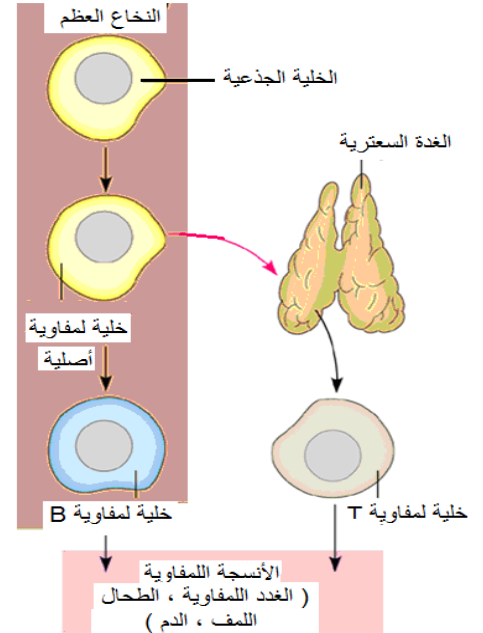
في البداية تكون كل الخلايا اللمفاوية متشابهة ، ثم تتمايز إلى خلايا متخصصة من نوع B و T ، يعتمد هذا أساسا على العضو الذي تنضج فيه هذه الخلايا

الخلايا اللمفاوية التي تهاجر من نخاع العظم إلى الغدة السعترية تتمايز إلى لمفاويات من نوع T.



صورة للخلية اللمفاوية بالمجهر الإلكتروني

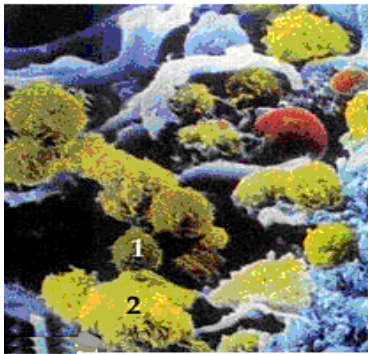
الخلايا اللمفاوية التي تنضج في نخاع العظم تتمايز إلى لمفاويات من نوع B .



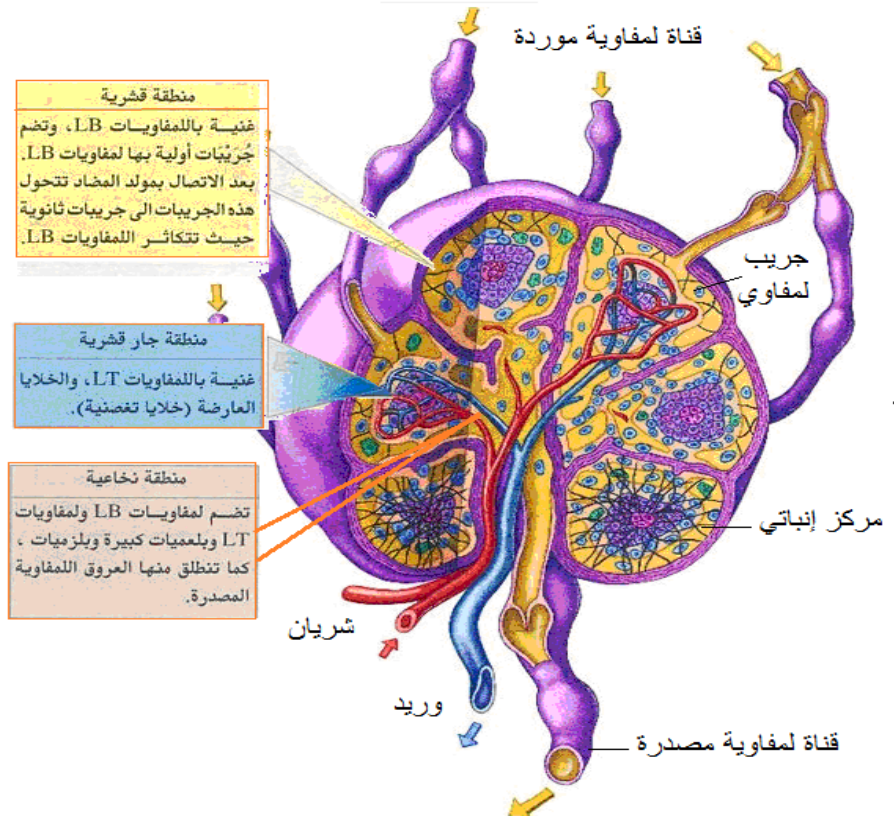
منشأ و نضج الخلايا اللمفاوية المتخصصة

## العقدة اللمفاوية Node lymph

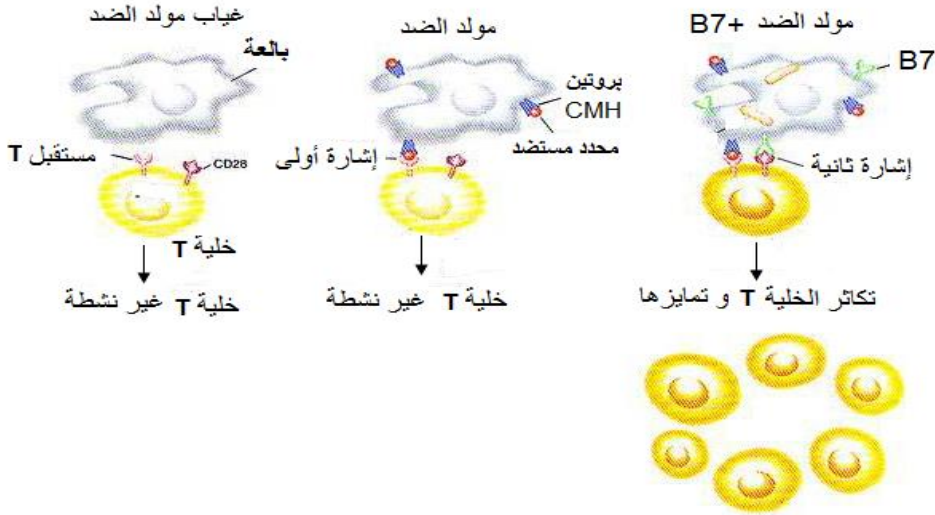
تعتبر العقد اللمفاوية ملتقى المسلكين الدموي و اللمفاوي و أماكن التقاء الخلايا اللمفاوية ( B و T الناضجة ) بمولدات الضد ، و التي تقوم بالتعرف عليها و التقاطها وتخلص الجسم من شرورها بوسائلها الدفاعية المتنوعة .



مقطع مجهري لعقدة لمفاوية  
1- لمفاوية 2- بلعمية كبيرة

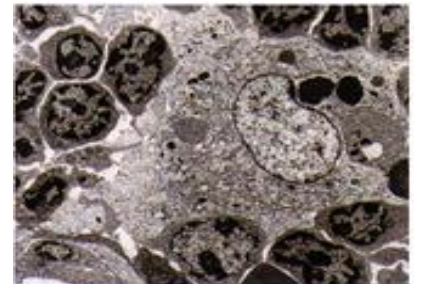
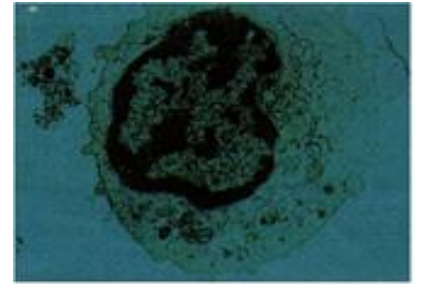
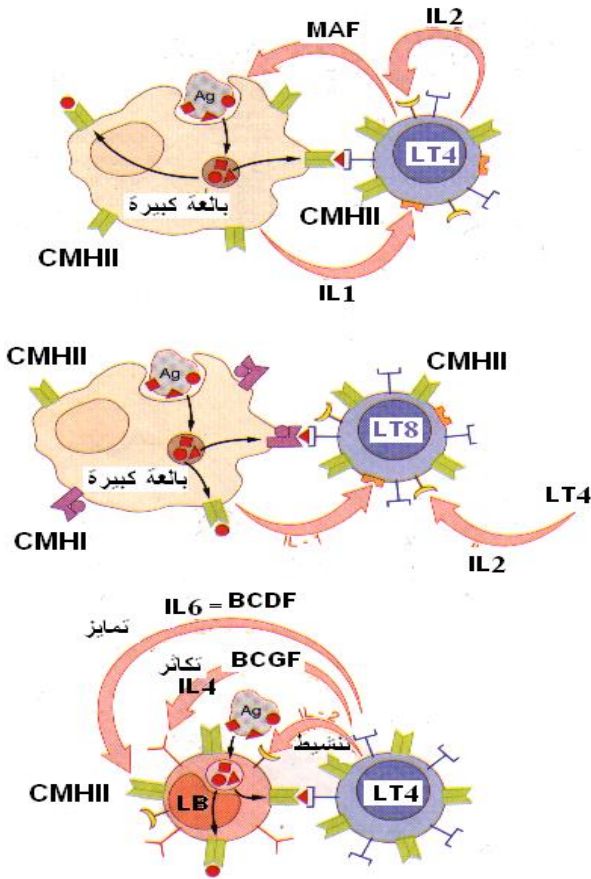


## إيصال إشارة التعرف على مولد الضد



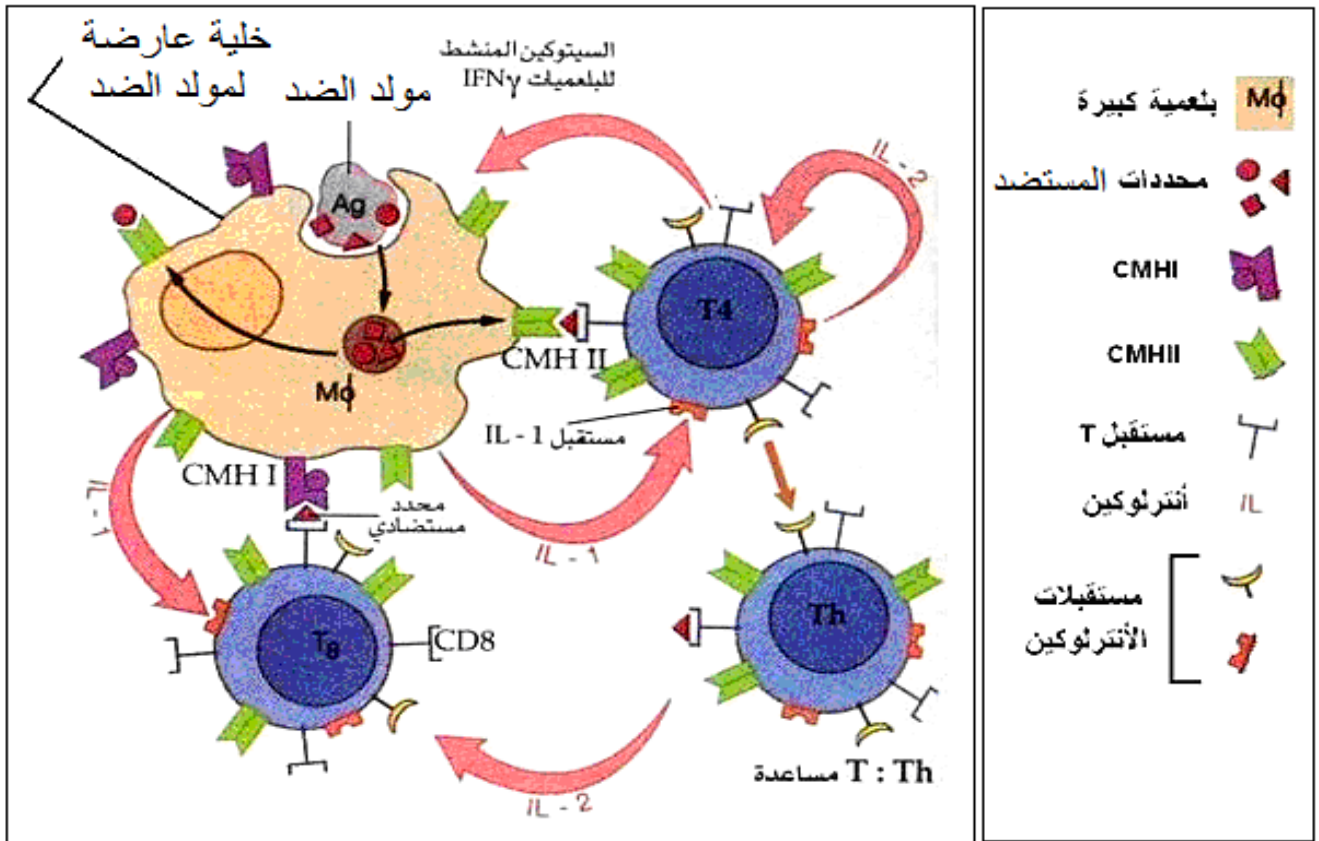
يحتاج تنشيط اللمفاويات إلى التنبيه بجزيئين. وتمثل هذه الأشكال خلية تائية T4 وبلعمية. ففي حال غياب المستضد، تكون الخلية التائية خاملة، المستضد وحده لا يستطيع أن يحث الخلية التائية على تأدية وظيفتها

(في الوسط)، وبذلك لا تحدث استجابة ضد مستضدات الجسم ذاته. عند إصابة بلعمية، فإنها تنتج عندئذ جزيئاً يسمى B7، الذي يؤثر في البروتين CD28 السطحي للخلية التائية (في اليمين) ولا تتكاثر الخلية التائية إلا إذا توافر في آن واحد وعلى سطح الخلية المصابة نفسها كل من المستضد وجزيء B7.

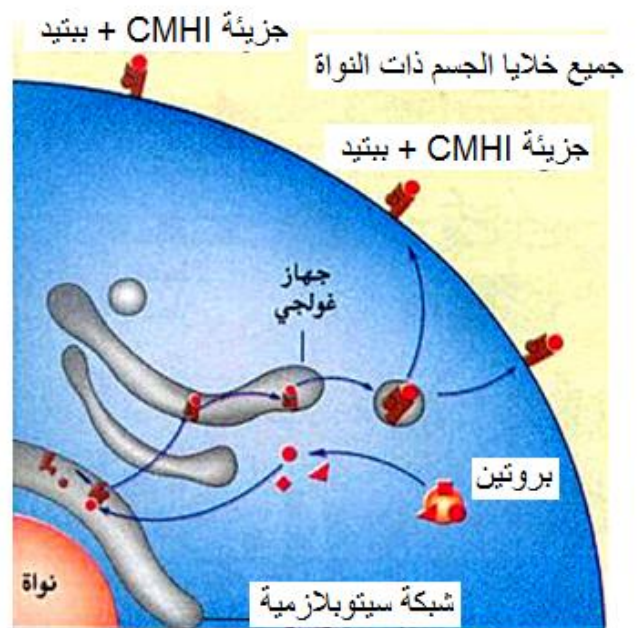
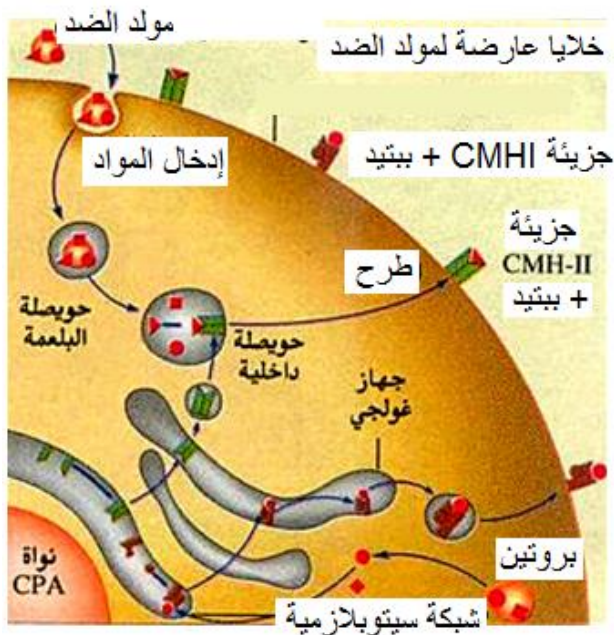


طرق التعرف على مولد الضد و آلية تحسس الخلايا اللمفاوية و تحفيزها .



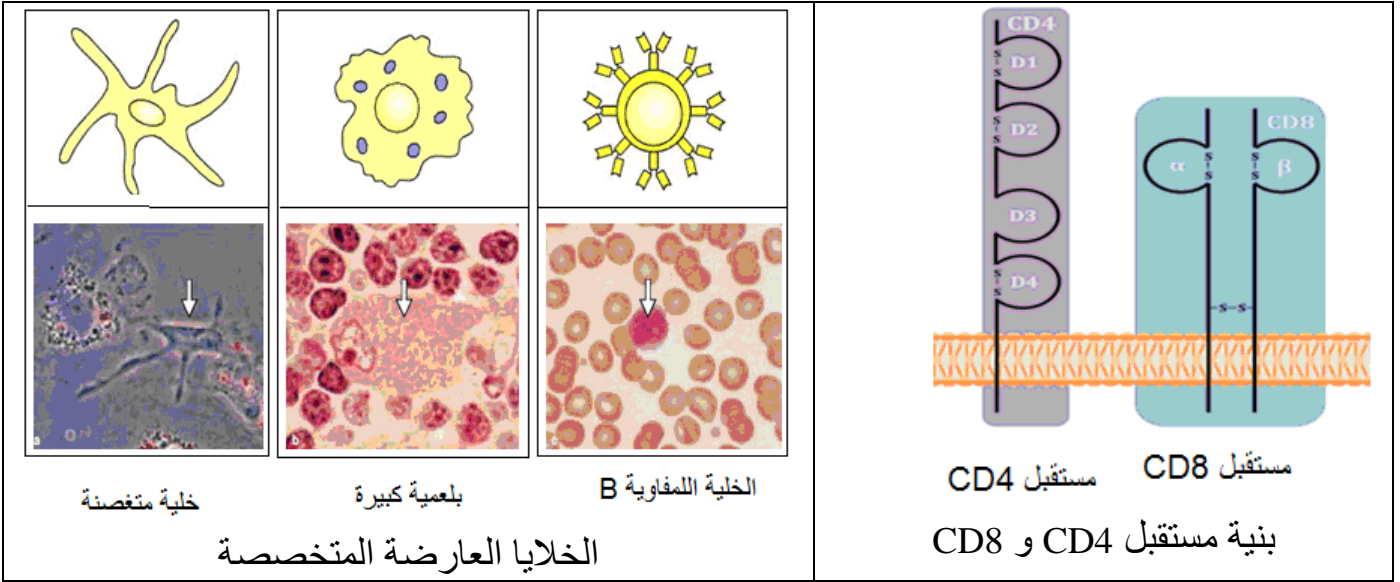


تنشيط اللمفاويات T للدخول في مرحلة التكاثر و التمايز



رسم تخطيطي يوضح دور جزيئات CMH في عرض بروتينات الذات و غير الذات

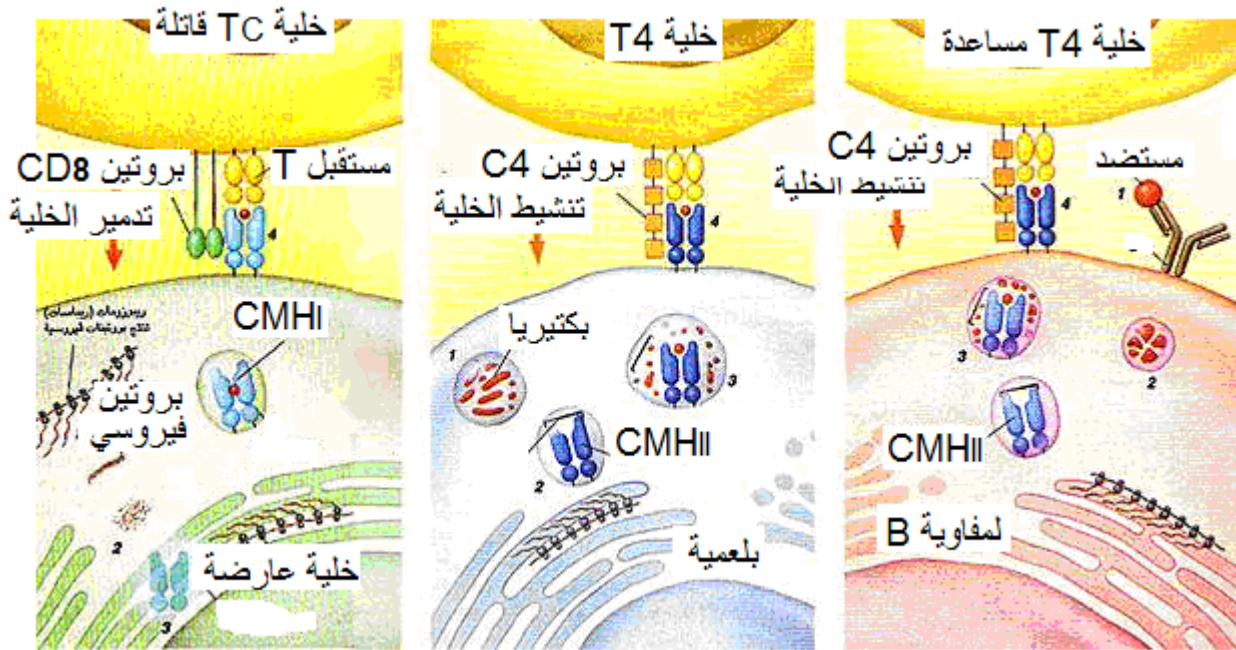




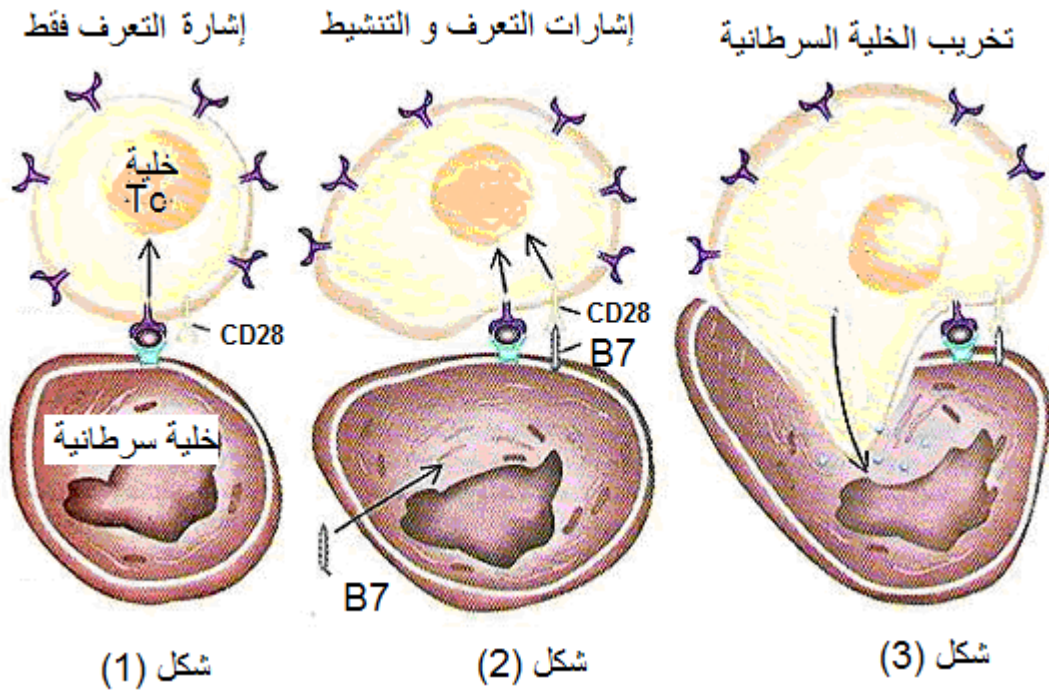
### الخلايا العارضة المتخصصة

## إيصال الببتيدات إلى سطح الخلية :

تستخدم الخلية البائية مستقبلاتها ، و عند مصادفتها لمولد ضد غريب في الدم، يرتبط بمستقبلاتها (1) ، يتم إدخاله إلى داخل الخلية في حويصل ، ثم يهدم المستضد إلى ببتيدات (2)، يهاجر أحد جزيئات المعقد CMHII - الذي أنتج داخل الشبكة الداخلية الفعالة إلى الحويصلة، حيث يمسك بأحد الببتيدات (3) ، ويقوم بنقله إلى سطح الخلية (4). ترتبط خلية تائية CD4 مساعدة بالمستضد المرفوق CMHII ، ثم تفرز الانترلوكينات لتنشيط الخلية البائية على تكاثر و التمايز و إنتاج الأجسام المضادة.



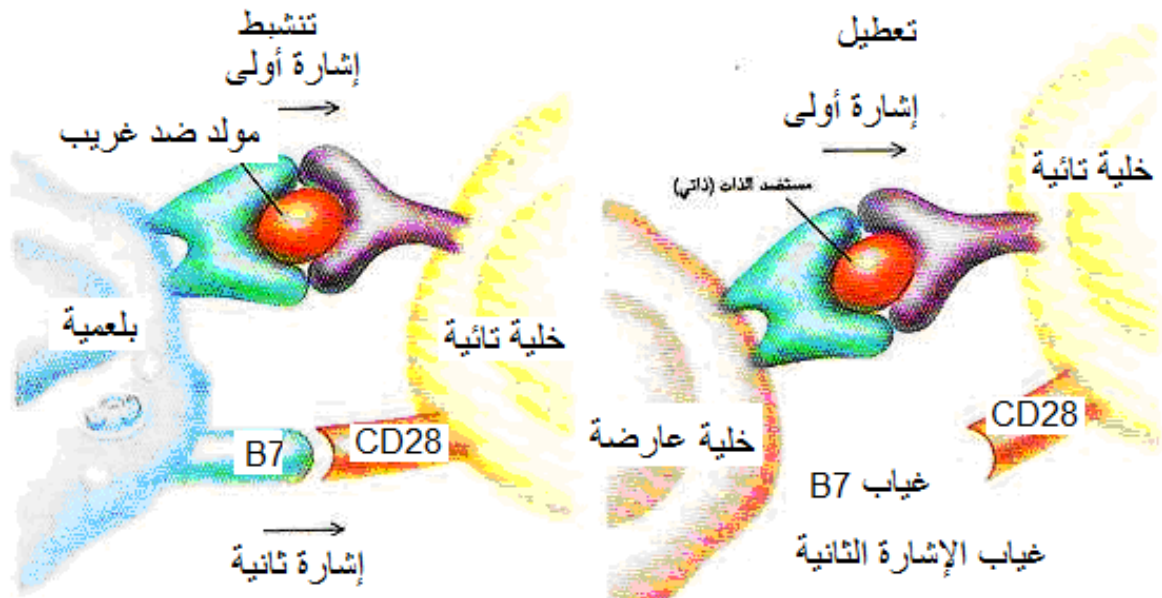
تستطيع الخلايا السرطانية مراوغة هجوم اللمفاويات حتى لو كانت تحمل مستضدات متميزة. وقد يحدث ذلك الغياب للاستجابة المناعية بسبب افتقار الخلايا السرطانية للجزيئات التنشيطية المناسبة (شكل 1). ويحاول الباحثون تحريض الجسم على محاربة الأورام عن طريق إدخالهم الجزيء (B7) في عمق الخلايا السرطانية (شكل 2). وعندما تلتحم (B7) مع (CD28) التي هي جزيء متمم على سطح الخلايا التائية، فإنها تولد إشارة تثير هجوما على الخلايا السرطانية (شكل 3)



كيفية تولد إشارة التعرف و التنشيط لإثارة الهجوم على الخلايا السرطانية من قبل الخلايا للمفاوية السامة

### آلية سلامة الجهاز المناعي

للجهاز المناعي آلية للسلامة تمنع خلية تائية ناضجة قاتلة من أن تشن هجمة مناعية ضد عائلها. فقبل أن تتمكن الخلية التائية من المهاجمة لا بد لها من أن تتلقى إشارتين: إحداهما هي ارتباط المستضد المرفوق بجزيئة CMHI بمستقبل الخلية التائية، والأخرى - على سبيل المثال وبصورتها النموذجية - هي إفراز البروتينين B7، والارتباط به. أما إذا تعرضت خلية تائية لأحد بروتينات الذات التي تعرض عليها من قبل خلية غير منشطة، فإن الخلية التائية تموت أو تُبطل فاعليتها.





## كيف يمكن للجهاز المناعي التمييز بين الذات وغير الذات ؟

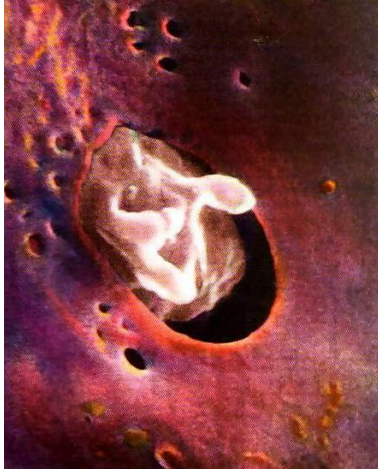
– يتم تكوين و نضج الخلايا اللمفاوية في نخاع العظم والغدة السعترية وتتكون لها مستقبلات لا تتعرف إلا على غير الذات.  
– إذا تكونت خلايا لمفاوية بمستقبلات لمهاجمة الذات فإن هذه الخلايا تدمر مباشرة في نخاع العظم أو في الغدة السعترية قبل اكتمال نموها وتحركها في الدم .

– عادة ما يدمر ما بين 90 إلى 95% من الخلايا التي يمكن أن تهاجم الجسم قبل اكتمال نموها في نخاع العظم والغدة السعترية . مع ذلك فإن نسبة ضئيلة من هذه الخلايا تنجح في المرور وتسبب أمراض تعرف بأمراض المناعة الذاتية (ويحدث ذلك لأسباب وراثية بحتة) ومنها:

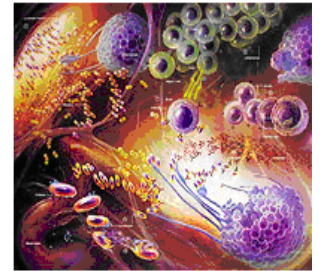
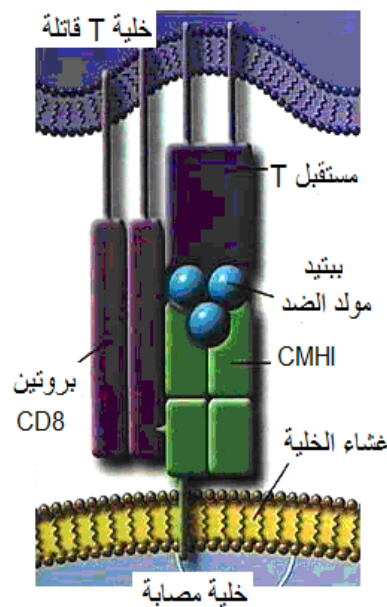
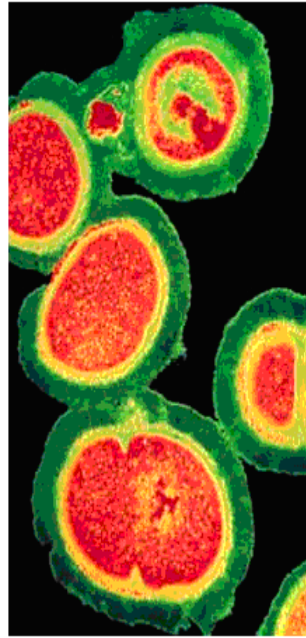
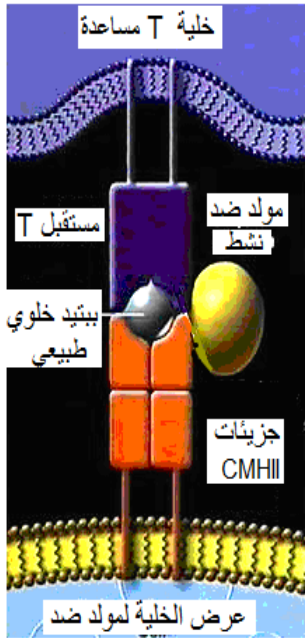
\* أمراض تلف الخلايا العصبية Multiple Sclerosis

\* روماتيزم المفاصل Rheumatoid arthritis

\* النوع الأول من مرض السكر Type 1 diabetes mellitus



خلية لمفاوية بائية تتأهب لمغادرة مكان إنتاجها في نخاع العظام و دخول الوعاء الدموي



التعرف المزدوج بين الخلية العارضة و الخلايا اللمفاوية T

تتمايز LT8 إلى نوعين من الخلايا :

LTC السامة : تتدخل في الاستجابة الخلوية الأولى .

LTCm سامة ذاكرة : تحمل ذاكرة مناعية لمولد الضد الذي تسبب في إنتاجها ، تتدخل في المناعة الثانوية

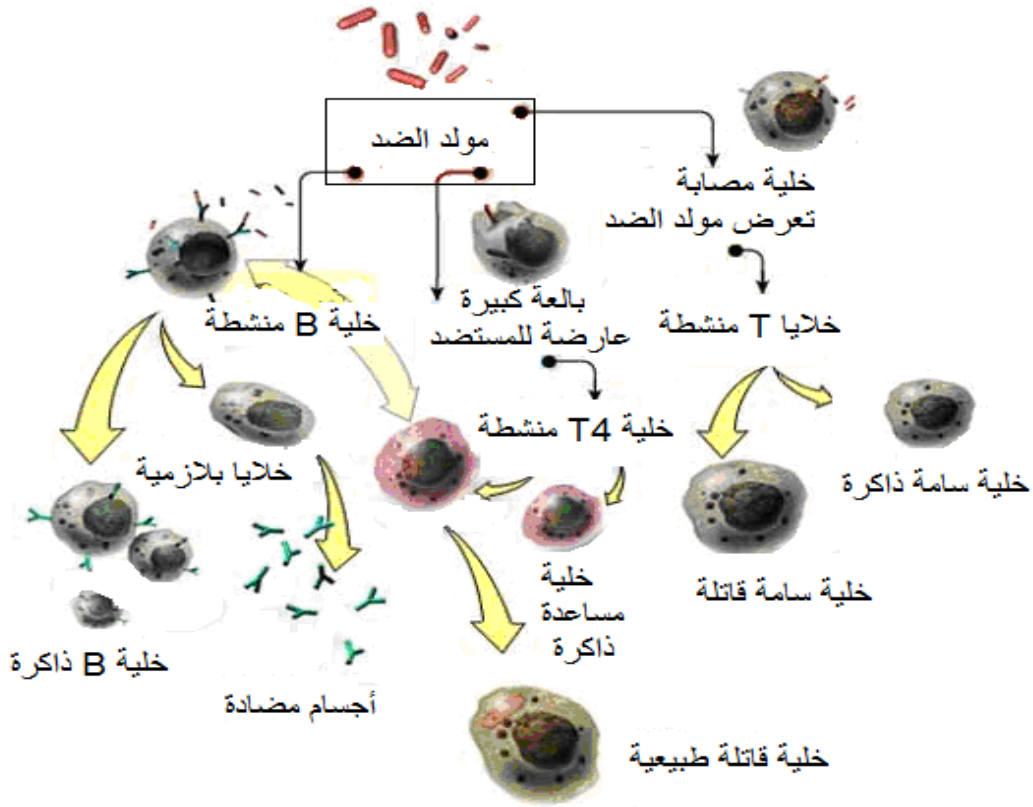
LT4 : إلى ثلاثة أنواع هي

LTh المساعدة helper : تعمل على تنشيط الاستجابات المناعية ، كما تحافظ على السلالة .

LTm ذاكرة mémoire : تحمل ذاكرة مناعية تتدخل في الاستجابة المناعية الثانوية

LTs مثبثة supresseur : تتدخل في كبح و توقيف لاستجابة المناعية بعد القضاء على مولد الضد ، و ذلك بإفرازها للمفوكينات مثبثة ، تثبط تكاثر و تمايز مختلف أنواع اللمفاويات ، كما توقف إفراز الأجسام المضادة ، و تكبح عمل LTC السامة .





مرحلتي التعرف و التكاثر و التمايز للخلايا للمفاوية المناعية في وجود مولد الضد النوعي

## أهمية خلايا الذاكرة :

يتم تخزين الخلايا الذاكرة في العقد اللمفاوية ، و الطحال و اللوزتين ، و الوظيفة الأساسية لهذه الخلايا أنها تملك القدرة على التعرف على مولد الضد الغريب بسرعة و كفاءة عالية لدى دخوله للجسم مرة أخرى ، مشكلة ما يعرف باسم الاستجابة المناعية الثانوية . و اعتمادا على نوع مولد الضد و ثبات تركيبه ، يتم إنتاج نوعين من خلايا الذاكرة :

(1)- خلايا ذاكرة طويلة الأمد : تكون قادرة على البقاء في الجسم فترة زمنية طويلة قد تمتد طوال الحياة كخلايا الذاكرة التي يتم إنتاجها في حالة الإصابة بفيروس الجدري chicken box ، أو الحصبة measles ، لكون التركيب الكيميائي و الجزيئي لهذه الفيروسات ثابت ، و نادرا ما تحدث الطفرات mutations في تركيبها الوراثي ، و بالتالي لا يتغير شكل أو نوع محددات مولدات الضد التي تحملها و عند دخول مولد الضد مرة أخرى إلى الجسم يتم التعرف عليه و إبادته بسرعة كبيرة جدا ، دون ظهور أي أعراض لذلك غالبا .

(2)- خلايا ذاكرة قصيرة الأمد : و تبقى هذه الخلايا في الجسم لفترة قصيرة جدا قد لا تتجاوز بضعة أشهر . و لا تكون هذه الخلايا بكفاءة سابقتها بسبب التغير المستمر في التركيب الوراثي و الجزيئي لمولدات الضد ، مما يؤدي إلى تغيير شكل و تركيب محددات مولدات الضد فيها باستمرار ، و يجعل قدرة الخلايا المناعية على التعرف عليها و مقاومتها محدودة جدا ، كما في فيروس الأنفلونزا .

## هل تعلم؟

- تعيش الخلايا البلازمية من 4 إلى 5 أيام ، و تفرز الأجسام المضادة الخاصة بمولد الضد النوعي - كل خلية قادرة على إنتاج 2000 من الأجسام المضادة في الثانية الواحدة .  
- تعيش الخلايا B الذاكرة طويلا ( 20 سنة إلى 30 سنة ) ، و تكون قادرة على تعرف نوع مولد الضد الذي تسبب في إنتاجها إذا دخل للجسم مرة ثانية ، حيث تنقسم و تنمايز إلى خلايا بلازمية مفرزة للأجسام المضادة له ، و تكون استجابة سريعة و قوية .

- تحمل الخلية للمفاوية الواحدة من B أو T حوالي 100000 مستقبل لمولد الضد الواحد بشكل متخصص ، و التي تحدد جنيا خلال تطور الخلايا للمفاوية في المرحلة الجنينية ، و التي تحدث قبل التعرض لأي مولد ضد ( أنتجين ) .

- ينتج في أجسامنا ملايين الأنواع من الخلايا البائية B يحمل كل منها نوعا خاصا من الأجسام المضادة ( مستقبلات غشائية ) ، تستطيع الارتباط بأكثر من نوع من مولدات الضد المتشابهة ، بارتباطها بالمستقبل ، تتغير المورثات المسببة لإنتاج الأجسام المضادة في خلية B أثناء عملية النضج بمساعدة خلايا T4 ، ثم تنقسم لتعطي سلالة من الخلايا البلازمية تنتج المزيد من الأنواع الجديدة من الأجسام المضادة .

- تظهر الخلايا السرطانية في أجسامنا طوال حياتنا ، و لكن أغشيتها تحتوي مستضدات خاصة تسمى بمستضدات الورم ، تتعرف عليها الخلايا القاتلة فنقضي عليها ، و لكن بعض الخلايا السرطانية تخفي نفسها فيما يعرف بالهروب المناعي ، و بمجرد أن يتم ذلك ، تنقسم الخلايا السرطانية مسببة المرض .

## تدعيم الاستجابة المناعية :

تدعم الاستجابة المناعية بالوقاية أو العلاج :

**1- الوقاية la prévention**: تتجلى الوقاية في المساهمة في منع تسرب مولد المضاد إلى الوسط الداخلي ويتم ذلك

- **التطهير Antiseptie** : هو إقصاء للجراثيم على مستوى الجرح باستعمال **مطهر** مثل ( بيبيادين - ماء كحولي - ماء أكسيجينيني - ماء جافيل مخفف ... )

- **الإنقاء Asepsie**: هو منع تسرب الجراثيم إلى الوسط الداخلي وذلك باستعمال ضمادة معقمة ونظيفة على الجرح ، وإجراء عمليات جراحية في أماكن خاصة ومعقمة ...

**التلقيح la vaccination**: هو دفع الجسم ليكتسب (ينتج) مناعة ضد مولد ضد . وذلك بحقنه بذوفان أي لقاح وهو مولد ضد غير ممرض ( فقد فعليته الممرضة ) .

## 2- العلاج la thérapie

في العلاج ، مولد المضاد يوجد داخل الوسط الداخلي ، فيتم توقيف تكاثره أو قتله بإتباع إحدى الوسائل الآتية :  
- أخذ **مضادات حيوية la sérothérapie** وتعمل على توقيف أو قتل الجراثيم . وتؤخذ على عدة أشكال (حقن ، أقراص ، مشروب ، مرهفات .... )

**السولفاميدات sulfamides**: وهي مواد مصنعة لها القدرة على قتل الجراثيم ولها استعمال خارجي غالبا  
- **الاستئصال la sérothérapie**: هو نقل الأجسام المضادة جاهزة من شخص محصن إلى شخص آخر. ويستعمل في العلاج ضد التسممات .

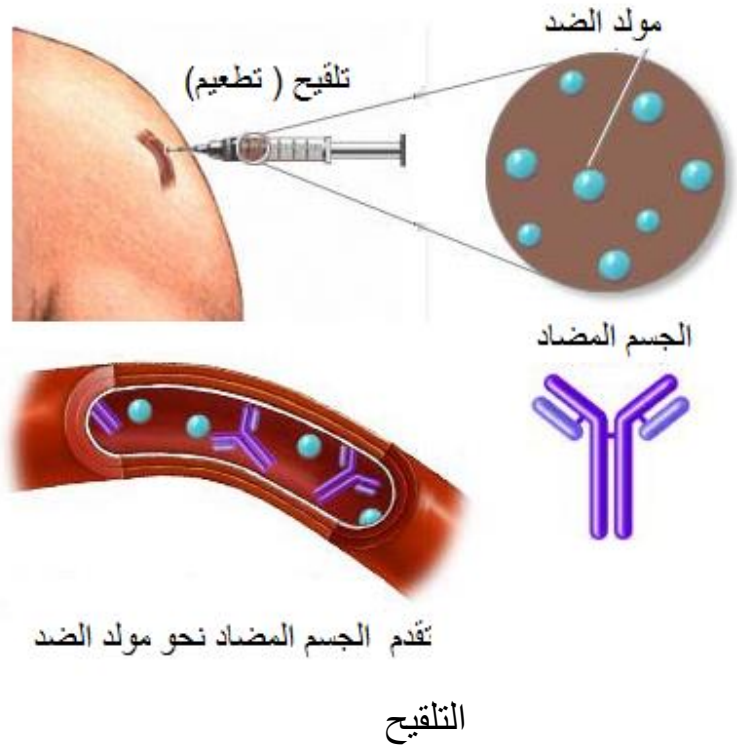
يمكن نقل المناعة إلى شخص بحقنه كريات لمفاوية Tc موجودة عند شخص آخر ممنوع

### 3 – مقارنة بين التلقيح والاستمصال :

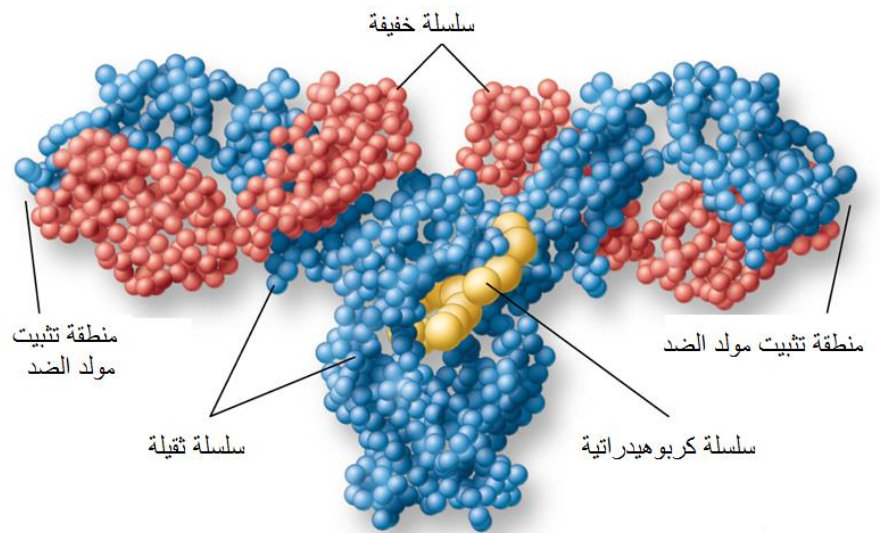
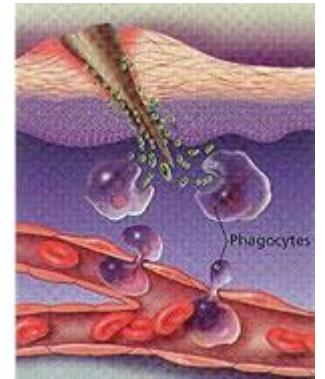
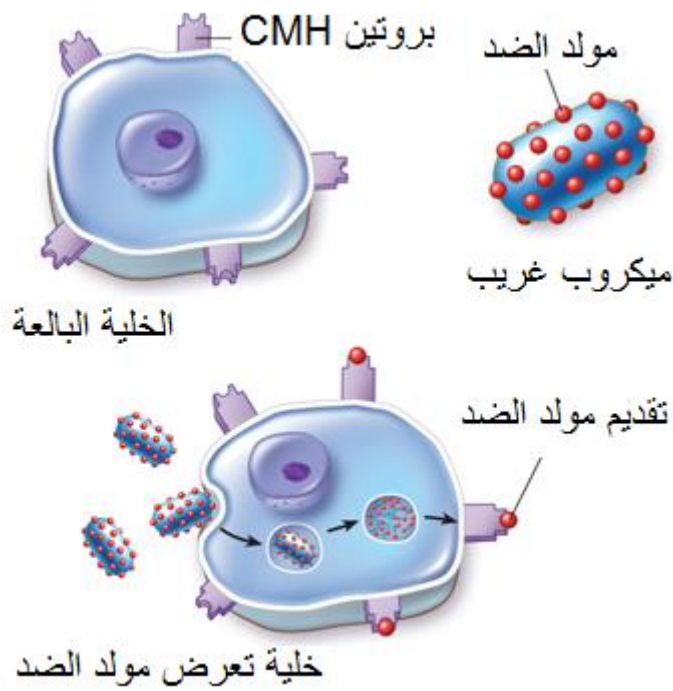
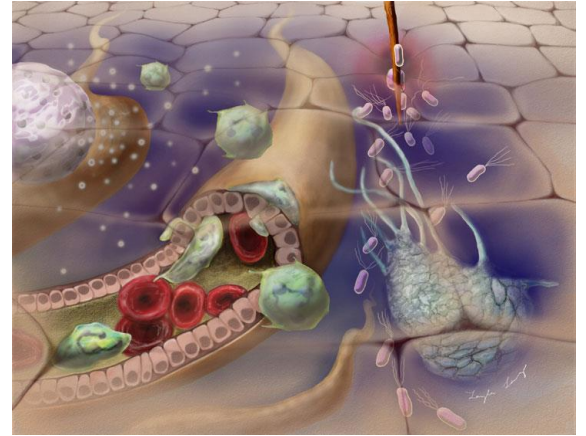
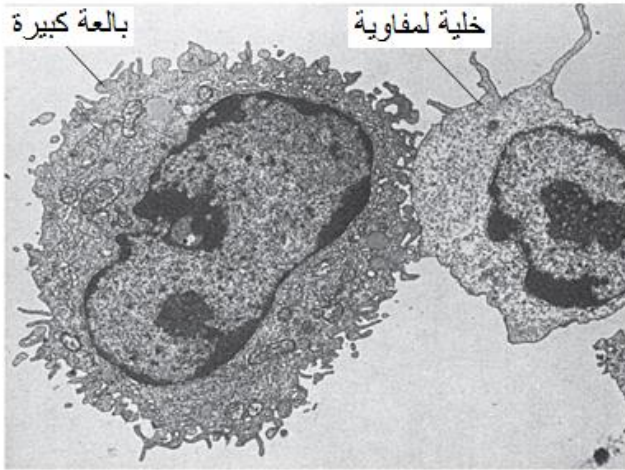
الاسم	التلقيح	الاستمصال
	هو دفع الجسم ليكتسب مناعة ضد مولد ضد معين ، أي انتهاج وسيلة للدفاع ضد مولد ضد	هو نقل أجسام مضادة من شخص ممنوع إلى شخص مصاب
المادة المستعملة	ذوفان:مولد ضد غير ممرض	مصل شخص ممنوع
تحضير المادة	تختلف طرق تحضير المادة	حقن شخص (حصان) بمولد ضد وهن ثم استخراج المصل
وقت ظهور المناعة	بعد أيام أو أسابيع من الحقن ( بطيئة )	مباشرة بعد الحقن ( فورية )

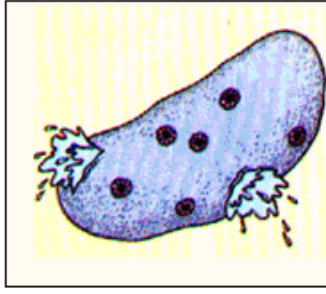


المصل سائل فيزيولوجي يستخلص من الدم و يحتوي على كميات كبيرة من الأجسام المضادة النوعية ، تستعمل في المجال الطبي لمعالجة بعض حالات التسمم الناتجة عن الإصابة الجرثومية أو سمين ( توكسين ) البكتيريا أو سموم الأفاعي أو العقارب .

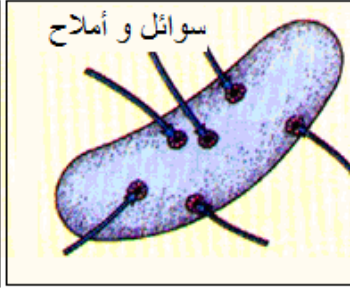




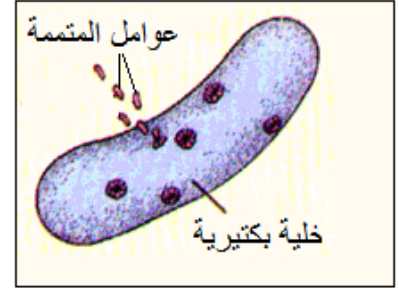




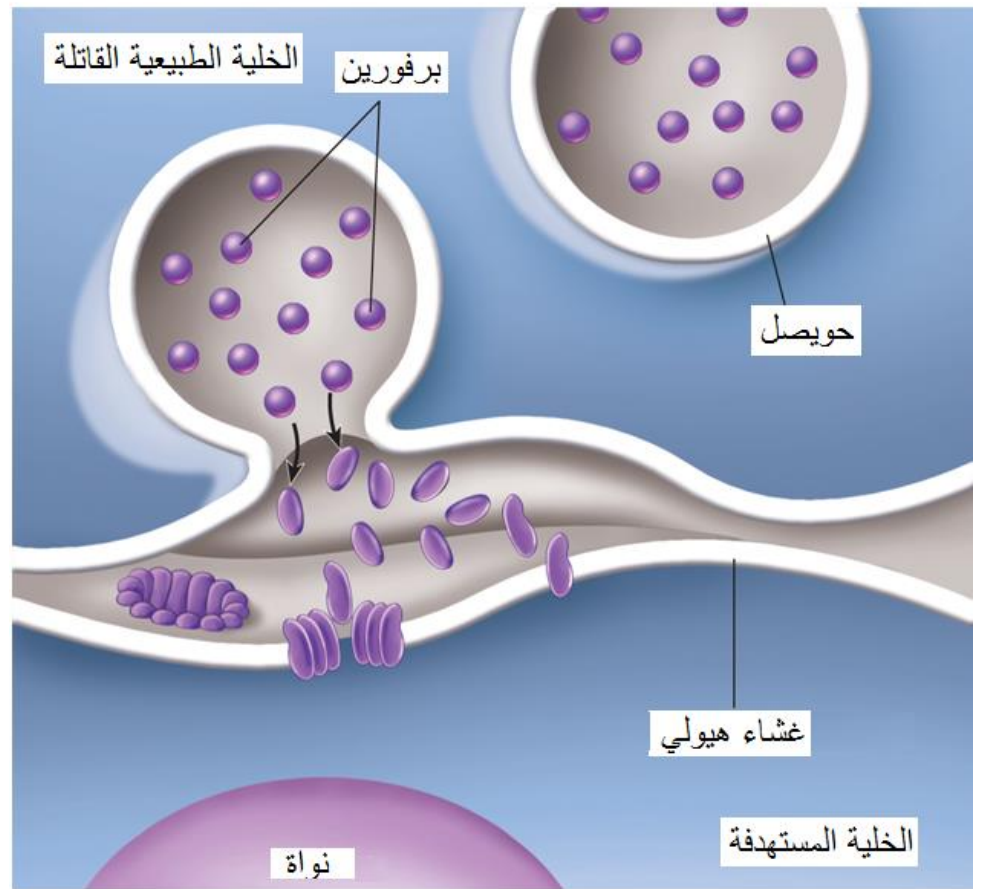
(3)- تمدد الخلية البكتيرية و انفجارها



(2)- دخول الماء و الأملاح إلى داخل الخلية البكتيرية

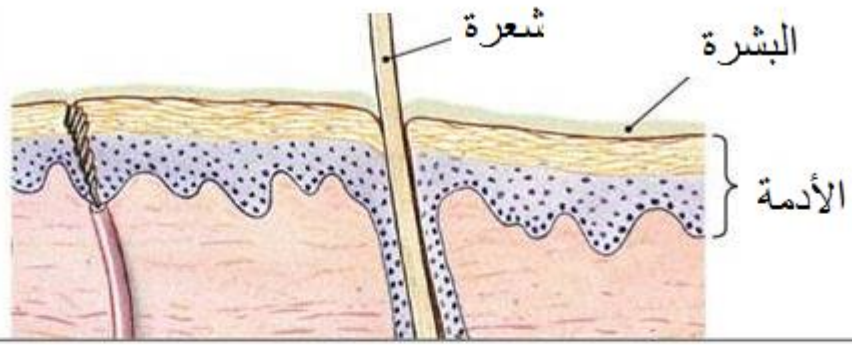


(1)- تحدث المتمة ثقوبا في جدار الخلية البكتيرية و غشائها



### الحواجز الفيزيائية

منع دخول  
العامل الممرض



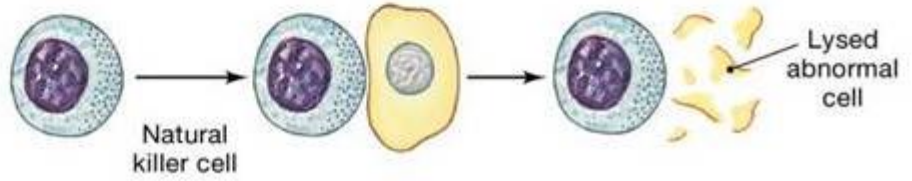
### البالعات

إقصاء الجرثوم  
و إزالة البقايا

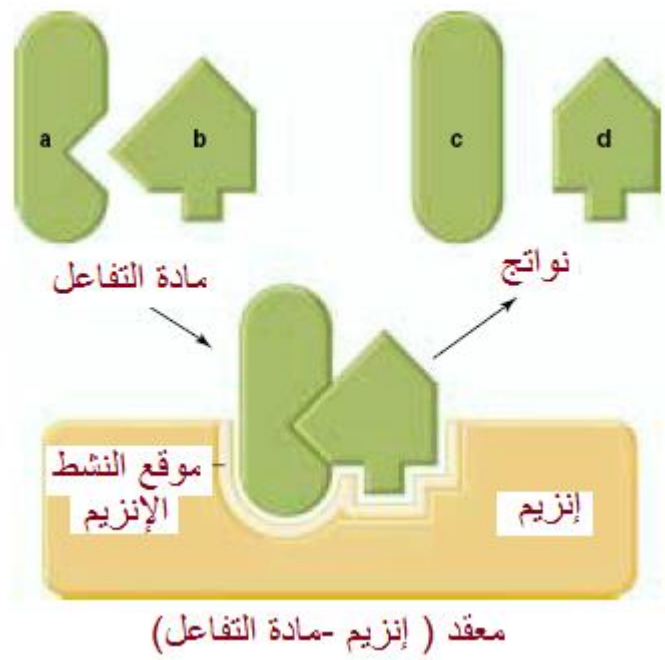


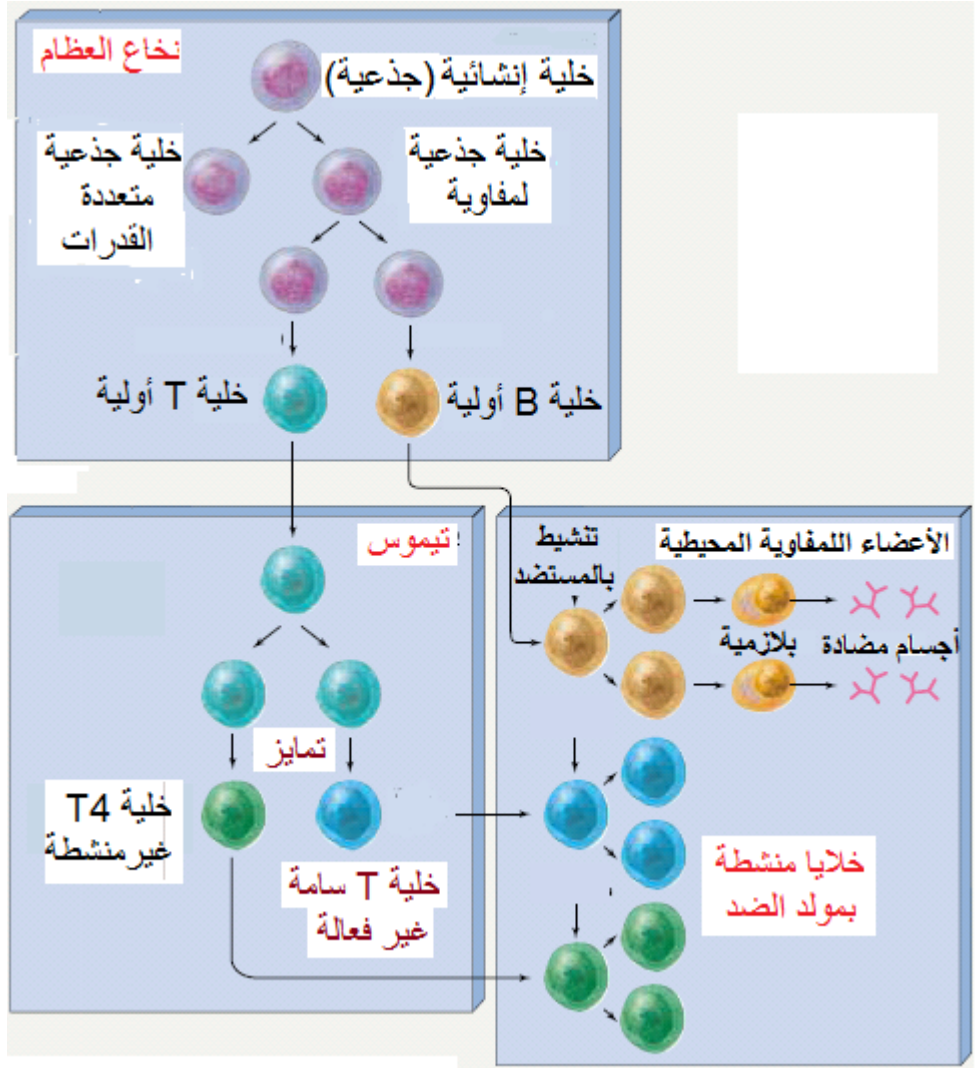
### المراقبة المناعية

هدم الخلايا الشاذة





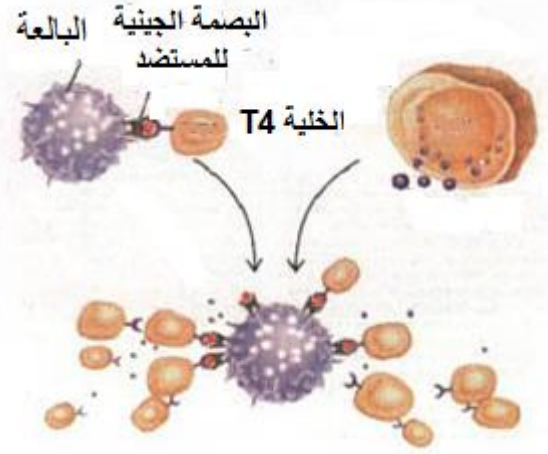




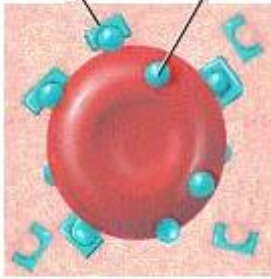
عمل نظام الخلايا القاتلة الطبيعية NK

نظام عمل البالعات :

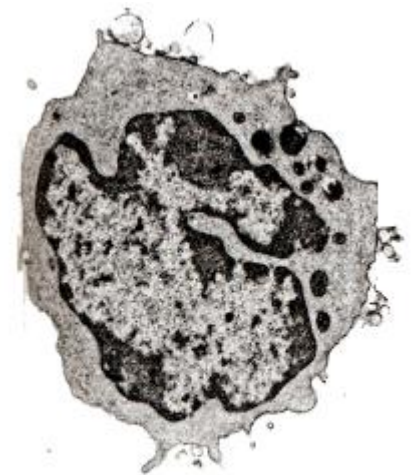
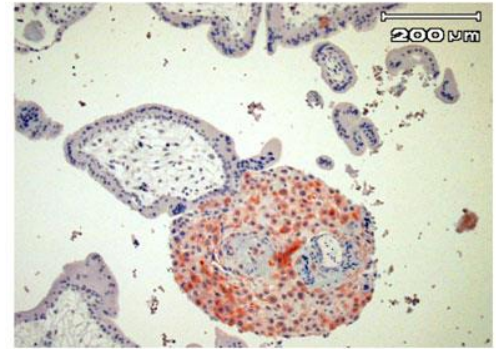
خلية بالعة بعد أدائي وظيفته في ابتلاع الميكروب و تقديمه إلى الخلايا التائية ، في الوقت نفسه يتعرف الجهاز المناعي على بصمتها الوراثية ( الجينية ) فيعرف أنها من الذات و ليست غريبة عنه .



مولد الضد جسم مضاد

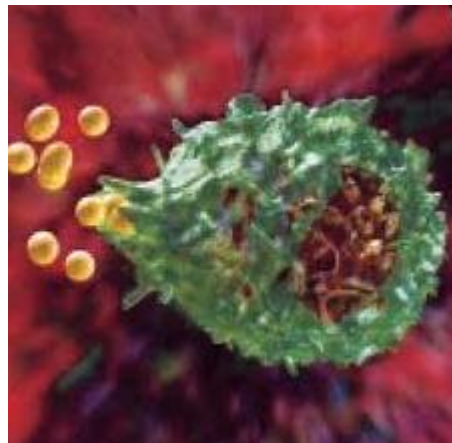
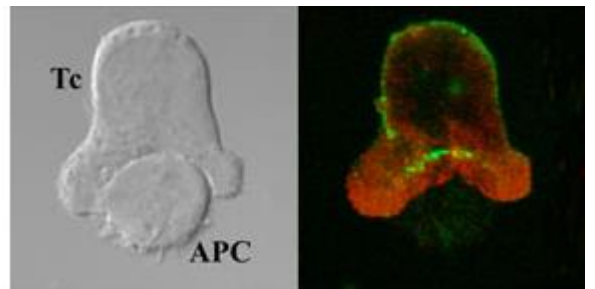
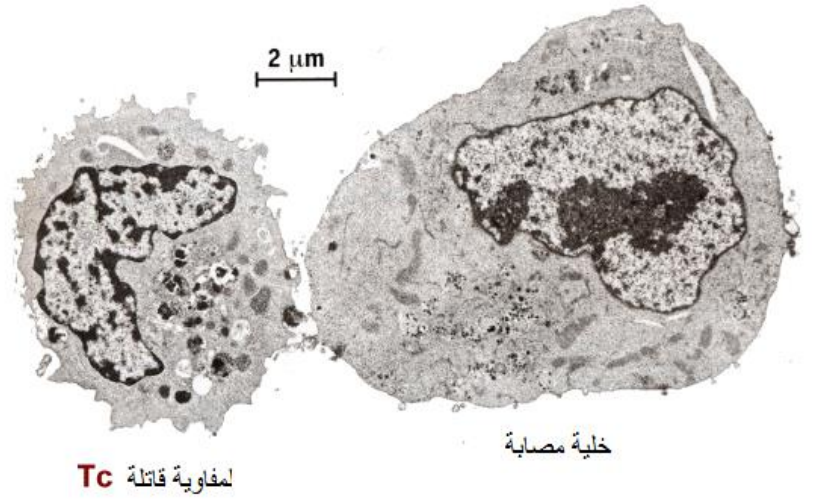


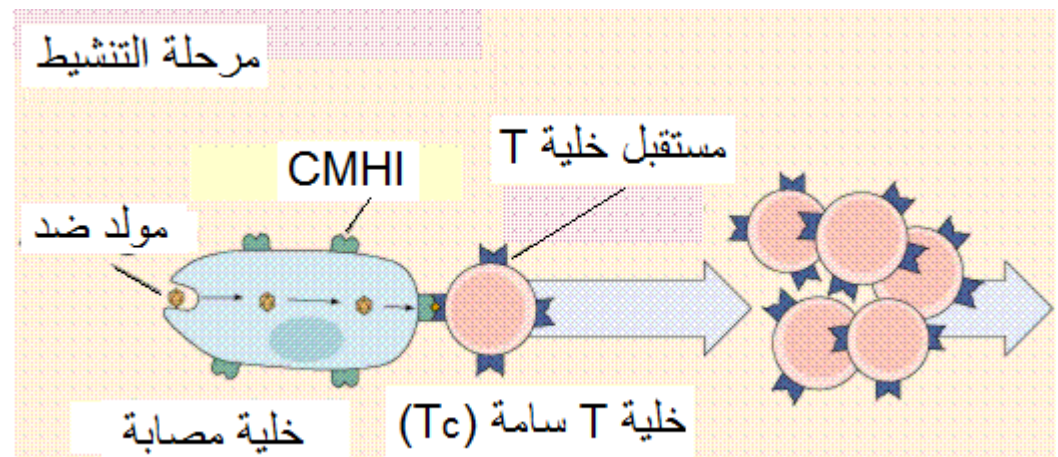
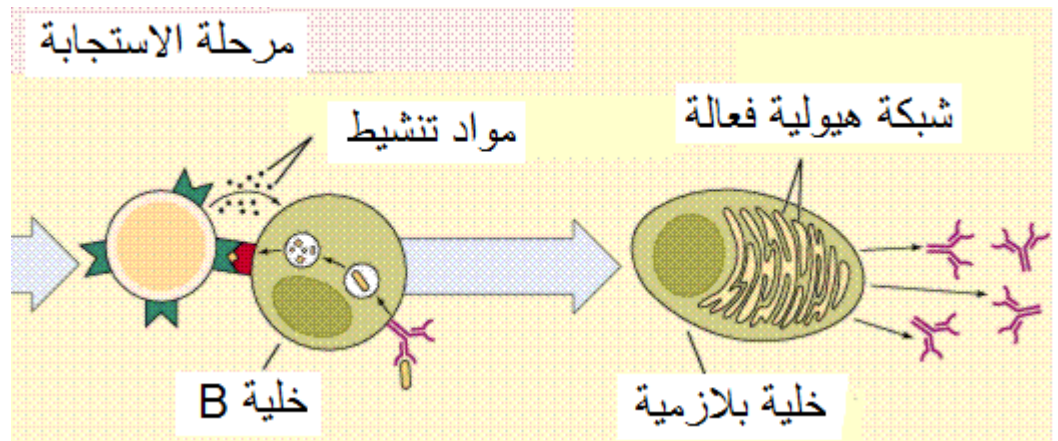
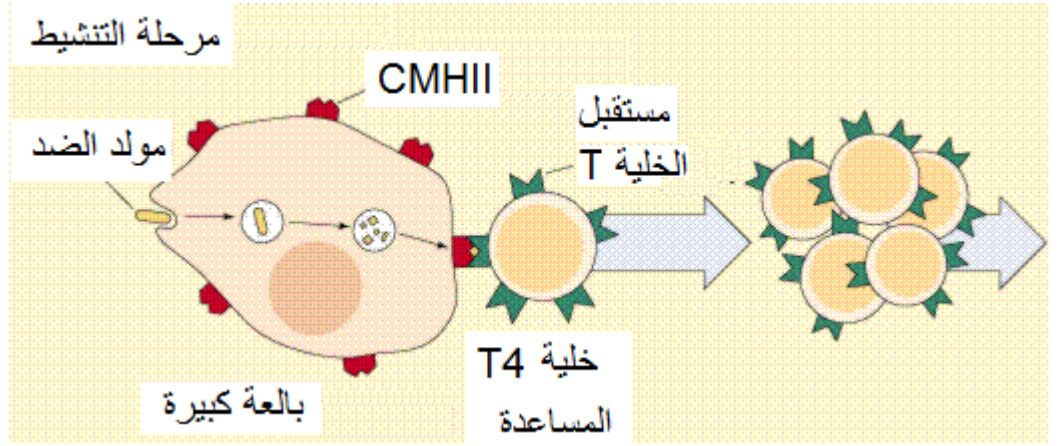
خلية دم حمراء



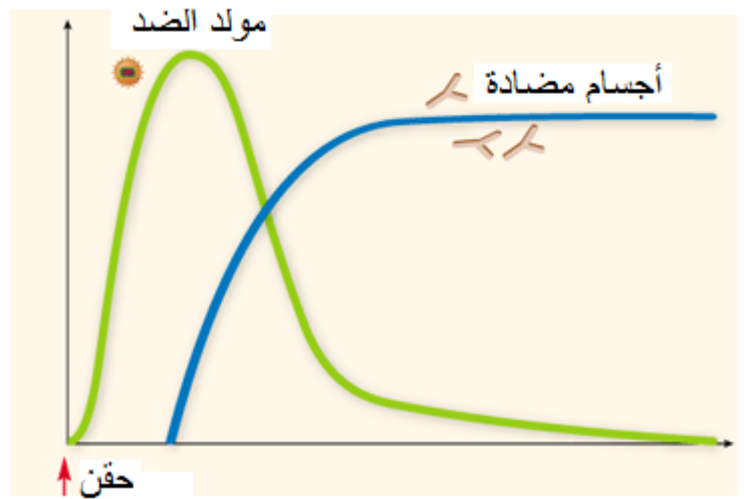
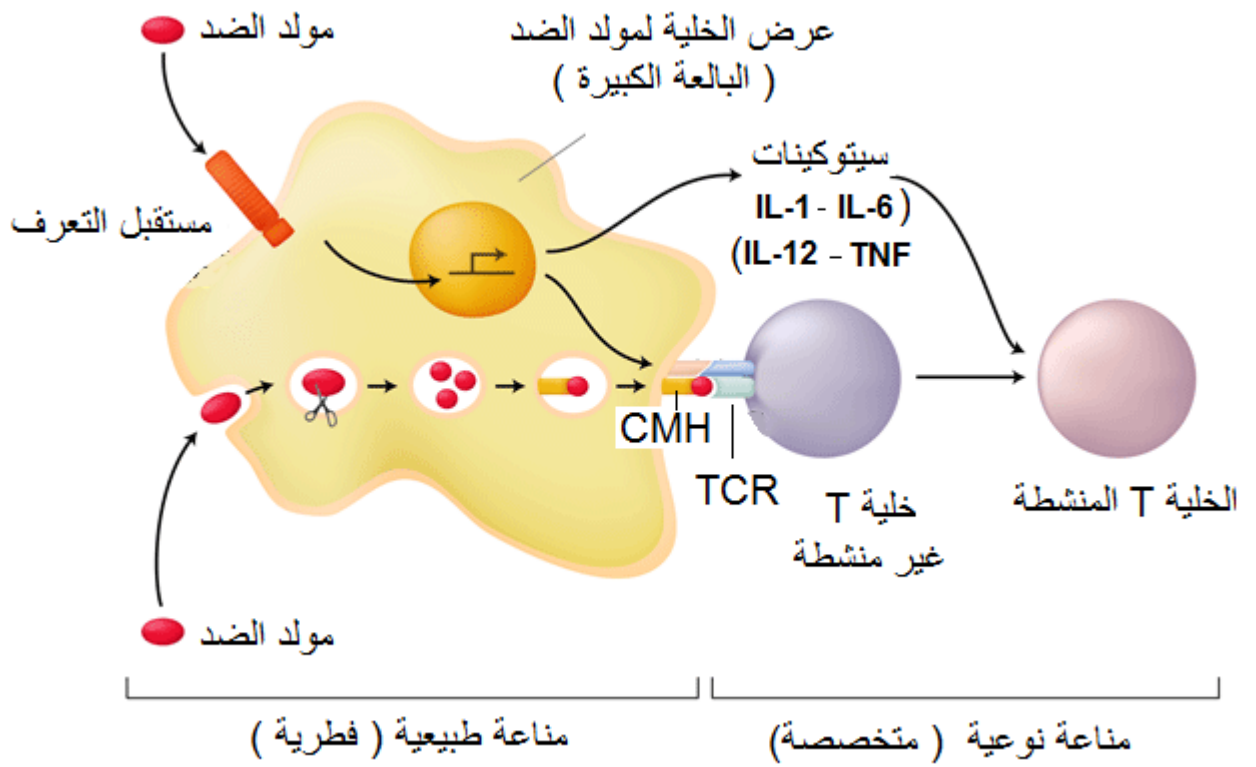
خلية لمفاوية قاتلة Tc







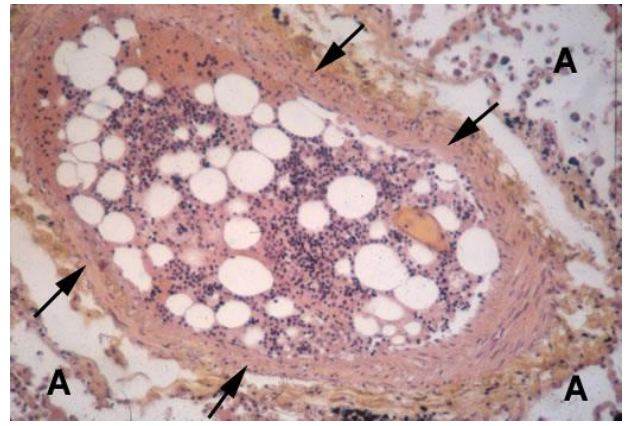
الاستجابة الخلوية



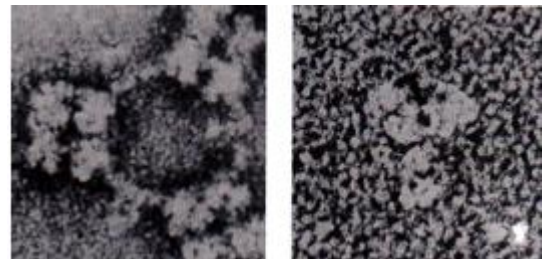
تفاعل مولد الضد - جسم مضاد



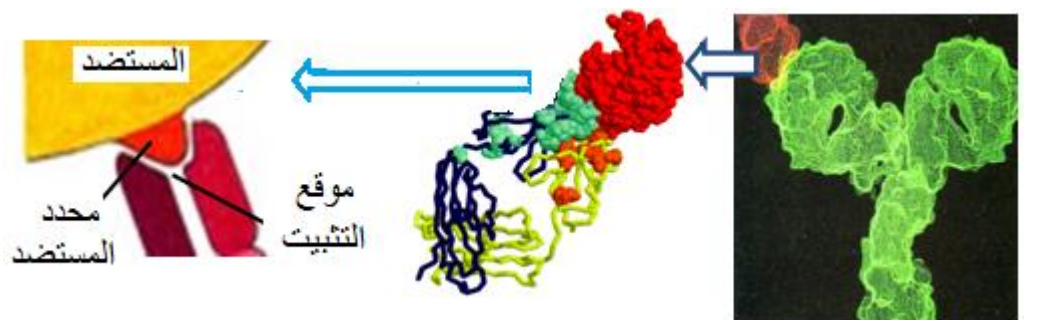




نخاع العظم

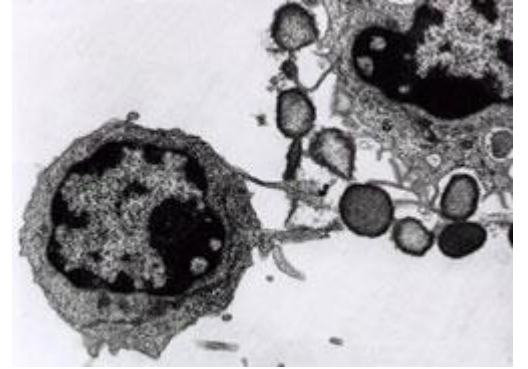


تشكيل المعقد

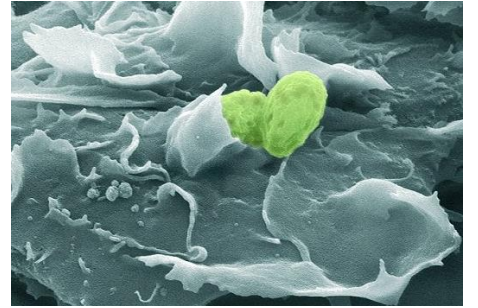




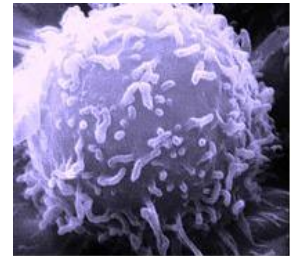
نخاع العظم



خلية القاتلة الطبيعية



بالعة كبيرة تبتلع فيجراثوم



صورة بالمجهر الإلكتروني  
لخلية لمفاوية بشرية