الفصل الأول

الجهاز المناعي
THE IMMUNE SYSTEM

مقدمة Introduction

إن وظيفة الجهاز المناعي تكمن في حماية الجسم من الأضرار التي تسببها الأحياء الدقيقة مثل البكتريا ، الفيروسات ، الفطريات، والطفيليات . ويؤدي هذه الوظيفة الدفاعية كريات الدم البيضاء leucocytes وعدد من الخلايا المساعدة accessory cells المنتشرة في كافة أنحاء الجسم وتوجد على وجه التحديد في الأعضاء الليمفاوية بما في ذلك النخاع العظمي ، الغدة السعترية، الطحال، العقد الليمفاوية والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالأغشية المخاطية mucosa-associated lymphoid tissues (MALT) . وقد وجدت الأعضاء الليمفاوية بشكل إستراتيجي لحماية الأجزاء المختلفة للجسم من العدوى والأمراض. وتتنقل هذه الخلايا ما بين هذه الأنسجة عن طريق مجرى الدم والجهاز الليمفاوي . وعندما تفعل ذلك فإنها تتفاعل مع بعضها البعض لتوليد استجابات مناعية تهدف إلى الحد من مسببات الأمراض pathogens أو الإقلال من الضرر الذي تسببه.

الكريات الليمفاوية lymphocytes

عبارة عن الخلايا الرئيسة التي تتحكم في الاستجابة المناعية. وهي تقوم بالتعرف تحديداً على المواد "الغريبة" وتميزها عن مكونات الجسم الأخرى. وعادة أنها تتفاعل مع المادة الغريبة ولكن ليست ضد النسيج الجسدي. وللكريات الليمفاوية نوعان رئيسيَّان وهما: الكريات "بي" B التي تنتج الأجسام المضادة antibodies والكريات "تي" T التي لها عدد من الوظائف بما في ذلك:

١- مساعدة الكريات "بي" على إنتاج الأجسام المضادة.
٢- التعرف على الخلايا المصابة بالفيروسات وتدميرها .
٣- تنشيط الخلايا البلعمية phagocytes لإتلاف مسببات الإمراض التي تناولتها.
٤- التحكم في مستوى ونوعية الاستجابات المناعية.

و الخلايا الليمفاوية تتعرف على المواد الغريبة من خلال جزئيات االمستضد antigen المستقبلة لسطح الخلية. ولأجل التعرف على العديد من الجزيئات المختلفة فإنه يلزم أن تكون مستقبلات المستضد متساوية التنوع.

وتنتج كل خلية ليمفاوية نوعاً واحداً فقط من مستقبلات، المستضد antigen receptors ولذلك يمكنها التعرف فقط على عدد محدد جداً من المستضدات، ولكن بما أن المستقبلات تختلف فى كل مستنسخ clone من الخلايا؛ فإن لمجموعة الخلايا الليمفاوية ككل عدداً هائلاً من مستقبلات المستضد المحددة والمختلفة. كما توجد مجموعة ثالثة تمثل العدد الأصغر من الخلايا الليمفاوية وهى (القاتلة الطبيعية NK Natural killer) تساهم هي الأخرى في الدفاعات المضادة للفيروسات.

الخلايا البلعمية Phagocytes

تشتمل الخلايا البلعمية على الخلايا الأحادية monocytes والخلايا الكبيرة macrophages وكريات بيضاء مصبوغة بالأصباغ المتعادلة neutrophils. ومن وظائفها

التهام مسببات الإمراض pathogens المستضد، ومخلفات الخلية ومن ثم تكسيرها. والأجسام المضادة والمكونات المتممة المتحدة مع هذه الجسيمات تسهل هذه العملية، وتجلب كذلك الكريات العملاقة المستضدات المنضوية للخلايا تي.

الخلايا المساعدة Accessory cells

تشتمل على الخلايا المحببة البيضاء granulocytes ، آلفة الصباغات القاعدية basophil والكريات البيضاء آلفة الإيوسين eosinophil ، والخلايا البدينة mast cells، والصفائح الدموية platelets والخلايا الجالبة للمستضد antigen-presenting cells (APC). وللخلايا أو الكريات البيضاء من نوع eosinophil دورٌ في إلحاق الضرر بالطفيليات والتحكم في الالتهاب. في حين أن الخلايا البيضاء آلفة الصباغات القاعدية، والخلايا البدينة، والصفائح الدموية تحتوي على مجموعة من الجزئيات التي تقلل الالتهاب، ومن ثم فإنها في غاية الأهمية في ربط الاستجابات المناعية مع تفاعلات الالتهابات. وتحتوي الخلايا الجالبة للمستضد APC على العديد من الأنواع الخلوية التي تولد المستضد للخلايا الليمفاوية. وتتفاعل كافة أنواع الخلية هذه لتولد استجابة مناعية فاعلة.

الخلايا الليمفاوية Lymphocytes

تتكون الخلايا الليمفاوية من حوالي ٢٠٪ من إجمالي كريات الدم البيضاء. والنوعان الرئيسيان للخلايا الليمفاوية هما: الخلايا بي، والخلايا تي. وهما خلايا ليمفاوية صغيرة مسئولة عن التعرف على المستضد أو جزيئات من المستضد. والنوع الثالث للخلايا الليمفاوية هو الخلايا المحببة الكبيرة large granular lymphocytes (LGL)، فإنه يتعرف على التغيرات التي قد تحدث في خلايا العائل عندما تصبح هذه الخلايا مصابة.

الخلايا الليمفاوية المحببة الكبيرة Large granual lymphocytes (LGLs)

عبارة عن خلايا محددة الشكل الظاهرى وتحتوي على كمية كبيرة من السيتوبلازم والحبيبات المحبة للصبغة الأزورية azurophilic وتشكل ٥ - ١٥٪ من

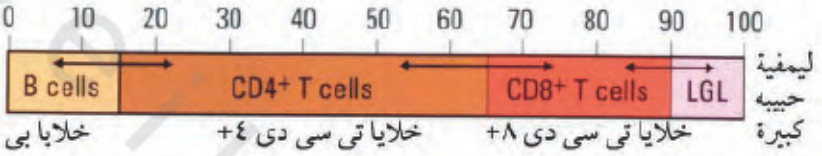
الخلايا الليمفاوية للدم. ولكل من الخلايا القاتلة الطبيعية NK وخلايا تي جاما دلتا γδ T شكل ظاهرى خاص بها .

الخلايا تي T cells

عبارة عن الخلايا الليمفاوية التي تنمو في الغدة السعترية ويغذي هذا العضو بالخلايا الجذعية الليمفاوية lymphocytic stem cell من النخاع العظمي bone marrow أثناء النمو الجنيني. وبعدها تنمو الخلايا وتكون مستقبلات مستضد الخلية تي الخاصة بها(T-cell antigen receptor (TCR وتتشعب إلى مجموعتين فرعيتين رئيسيتين من الخلية تي المحيطة ، إحداهما تنتج المؤشر سي دي٤ CD4 والأخرى تنتج سي دي٨ CD8 .

الشكل رقم (١,١). الخلايا المشاركة في عملية الاستجابة المناعية . الخلايا البلعمية الكبيرة بإذن من البروفسيور A.V Hoffbrand.

كذلك تتميز الخلايا تي إلى مجموعتين حسب النوع المستخدم من مستقبل المستضد إذا ما كان ألفا بيتا (مستقبلة المستضد الثانية) αβ (TCR2) أو جاما دلتا (مستقبلة المستضد الأولى) δγ (TCR1) . والدور الأساسي للخلايا تي هو التعرف على المستضدات المولدة من داخل خلايا العائل.



الشكل رقم (١,٢). أنواع الخلايا الليمفاوية في الدم.

الخلايا تي جاما دلتا γδ T-cells

تعبر عن γδ من مستقبلة الخلايا تي TCR . وتشكل نسبة صغيرة(<٥٪) من مجموع الخلايا تي ولكنها تشكل شريحة أكبر في مواقع معينة بما في ذلك الأمعاء، والبشرة، والمهبل. وتتفرع عادة بمرحلة مبكرة من مسار النمو السعتري الرئيسي وتتعرف على المستضدات المختلفة من الخلايا تي α β بما في ذلك الكربوهيدرات والبروتينات الكاملة. والأبعد من ذلك أن بعض الخلايا تي جاما دلتا γδT لا تحتاج أن يستجلب المستضد من قبل جزئيات معقد التوافق النسيجي الأعظم major (MHC) histocompatility complex .

الخلايا الليمفاوية الطلائية الداخلية Intraepithelial lymphocytes

وهي عبارة عن مجموعات مختلفة من الخلايا الليمفاوية الموجودة في الأنسجة المخاطية الفرعية. وهنالك نسبة ما بين ١٠- ٤٠٪ من الخلايا γδ T ذات شكل متغصن dendritic. أي لها العديد من العمليات الإضافية . وغالبية النسبة المتبقية من الخلايا تكون $CDB^{8+}T$.

الخلايا تي السامة cytotoxic T (Tc)

وهي قادرة على الفتك بالخلايا المستهدفة المصابة بالفيروسات أو الخلايا المتباينة وراثيا allogeneic. ومعظم الخلايا Tc تنتج سي دي٨ CD8 و تتعرف على المستضد المرتبط بجزئيات الفئة الأولى من MHC . وتتميز المجموعات الفرعية من (Tc Tc1, Tc2) حسب إنتاج السايتوكين الخاص بها.

الخلايا تي المساعدة T helper (T_H)

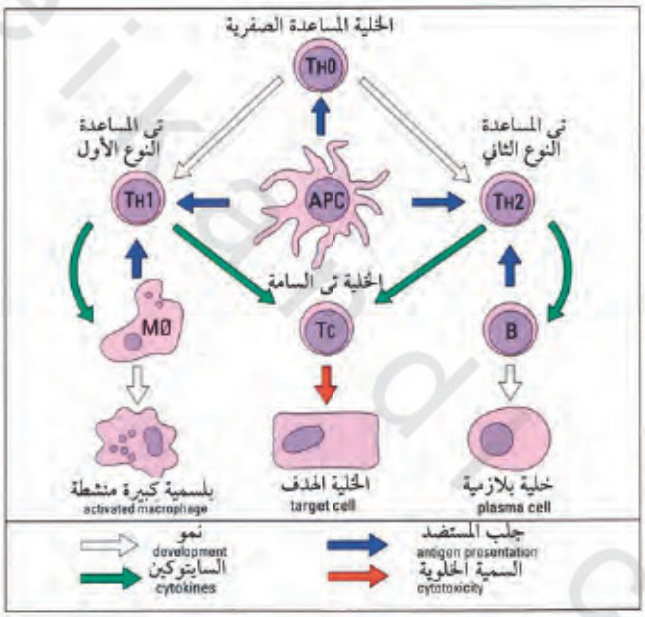
هي الخلايا الليمفاوية تي التي تساعد الخلايا بي على الانقسام والتمايز وإنتاج الجسم المضاد. وهنالك مجموعة أخرى تسبب تنشيط الخلايا البلعمية الكبيرة ، جاعلة إياها تفتك بمسببات الأمراض pathogens التي تناولتها. وغالبية الخلايا تي المساعدة T_H تنتج سي دي٤ CD4 ، وتتعرف على المستضد المجلوب على سطح الخلايا الجالبة للمستضد APC بالاشتراك مع جزئيات الفئة الثانية المشفرة للمتوافق النسيجي الأعظم (MHC) .

الخلايا تي المساعدة الصفرية / تي المساعدة الأولى / تي المساعدة الثانية

$T_H0/T_H1/T_H2$ cells

عبارة عن مجموعات ثانوية من الخلايا المساعدة تي المميزة أصلا حسب مزيج السايتوكينات التي تنتجها. وتتفاعل T_H1 بفاعلية أكبر من الخلايا البلعمية الكبيرة الأحادية النوى. وذلك من خلايا إفراز الإنتروفيرون جاما (IFN-γ) الذي يقوم بدور العامل المنشط للخلية البلعمية الكبيرة. وتطلق الخلايا T_H2 السايتوكينات مثل الإنترليوكين interleukins (IL)- 4 و 5 ñ المطلوبة لأجل التمايز differentiation للخلية بي B . وبوسع كلا النوعين تحفيز نمو الخلايا السامة للخلية cytotoxic وبوسع النوعين تكوين استجابات أجسام مضادة من خلال التأثير على الفئات الفرعية للهيموجلوبين المنتج من الخلايا بي . ويعتقد بأن الخلايا T_H1 و T_H2 تنمو من الخلايا T_H0 .إن السايتوكينات مثل IL-12 تحفز نمو الخلايا T_H1 في حين أن IL-4 تميل إلى توليد الخلايا

T_H2 . وتنتج بعض المؤشرات السطحية الخلوية في كلتا المجموعتين الفرعيتين، منها مثلا CD26 والمستقبلات الكيموكينية CCR5 kemokine receptors و CXCR3 تكون أكثر شيوعا على الخلايا T_H1 في حين أن المستقبلات CCR3 و CCR4 أكثر شيوعا على الخلايا T_H2.



الشكل رقم (١,٣). تفاعلات الخلايا الليمفاوية Lymphocytes interaction.

الخلايا المثبطة T Suppressor cells (Ts)

وقد عرفت وظيفياً على أنها الخلايا تي T التي تخفف من تنظيم حركات الخلايا الأخرى تي T و بي B . وليس هنالك مؤشرٌ فريدٌ لهذه المجموعة من الخلايا ويعتقد بأن التثبيط هو الواجهة لحركات الخلايا تي المساعدة T_H و تي السامة T_C .

الخلايا بي B cells

عبارة عن الخلايا الليمفاوية التي تنمو في الكبد ومن ثم في النخاع العظمى. أما في الطيور فإن الخلايا B تنمو في عضو متخصص وهو كيس لتصيه، هذا وتنتج خلايا بي البالغة الجلوبيولين المناعي السطحي الذي يعمل كمستقبل لها . وتوزع على كامل الأنسجة الليمفاوية الثانوية وخاصة في جزيئات العقد الليمفاوية والطحال، وتتجاوب مع محفزات المستضد من خلال الانقسام والتمايز إلى الخلايا البلازمية.

الخلايا البلازمية/ الخلايا المكونة للأجسام المضادة

Plasma cells /Antibody-forming cells (AFC)

عبارة عن خلايا مميزه طرفيا من الخلايا بي B . ولها سيتوبلازما ممتدة مكونة أشعة مميزة متوازية من شبكة إندوبلازمية خشنة ومخصصه تماماً لإنتاج الجسم المضاد المفرز. وتشاهد خلايا البلازما في اللب الأحمر من الطحال وفصوص العقد الليمفاوية والنسيج الليمفاوي المرتبط بالمخاطية MALT وأحيانا في مواقع الالتهابات.

الخلايا بي١ و بي٢ B1 and B2 cells

عبارة عن مجموعات فرعية للخلية بي . فلدى البالغين تكون غالبية الخلايا بي عبارة عن المجموعة الفرعية B2 . وتولد هذه مجموعة واسعة من مستقبلات المستضد والتي تنضج في مراكز الإنبات germinal centers وتتجاوب جيداً مع المستضدات المعتمدة على T والمحفزة المساعدة بواسطة سي دي٤٠ CD40. وهنالك مجموعة صغيرة من الخلايا B تنتمي إلى المجموعة الفرعية بي١ B1 التي تتميز في الأصل بالنمط $CD5^{+}$ CD43 و$^{-}$ CD23. وتنمو هذه الخلايا مبكراً وبها مجموعة محددة من المستقبلات المتجاوبة مع عدد من المستضدات الميكروبية العادية وأحياناً تولد أجسام مضادة ذاتية. كما أنها لا توجد في العقد الليمفاوية وتشكل نسبة ٥٪ من الخلايا بي B الطحالية وتعد في غاية الأهمية في المناعة المخاطية. أما في الفئران فإن بعض خلايا B1 تفتقد إلى CD5 وتنقسم بالتالي إلى B1a ($CD5^{+}$) و B1b ($CD5^{-}$) .

الخلايا الليمفاوية البكر/الفطرية Naive/Virgin lymphocytes

عبارة عن الخلايا التي لا تواجه مستضدها المحدد. وتظهر متغيرات بوزن جزئي عالي لمستضد الخلية البيضاء المعروفة مثل CD45RA .

خلايا الذاكرة Memory cells

عبارة عن مجموعة من الخلايا المعمرة طويلا من تي أو بي المحفزة مسبقا بواسطة المستضد والتي تقوم باستجابة متسارعة لذلك المستضد إن واجهته ثانية. وتنقل خلايا الذاكرة بي B كلا من الجلوبيولين المناعي جي Ig G ، أو الجلوبيولين المناعي آي IgA السطحية كمستقبل لمستضدها ويعد هذا ذا ألفة عالية من IgD و IgM على الخلايا الليمفاوية البكر. وتنتج خلايا الذاكرة تي المتغير الشائع CD45R0 لمستضد الخلايا البيضاء الفطرية وكذلك المستويات المتزايدة من جزئيات الالتصاق بما في ذلك مستضد الخلايا الليمفاوية الفاعل-٣ LFA-3 والمستضد المتأخر جد-٤ VLA-4 وعلى ما يبدو أن لخلايا الذاكرة نوعا من القدرة على التجدد الذاتي وتعتمد الذاكرة المناعية على كلٍّ من إنتاج خلايا الذاكرة والزيادة في إعداد الخلية الناتجة بعد الاستجابة الأولية.

الاختيار الاستنساخي Clonal selection

هي الطريقة التي من خلالها تنشط خلايا ليمفاوية معينة وأثناء عملية النمو تولد كل خلية ليمفاوية مستقبلاً مستضداً مخصصاً لمستضد معين إلا أن مجموعة الخلايا برمتها بها مجموعة واسعة جداً من الوظائف المختصة. ويتحد المستضد تحديداً مع بعض الخلايا ، وتستحث هذه المستنسخات وحدها لأجل الانقسام ومن ثم تولد مجموعة واسعة من الخلايا المؤثرة وخلايا الذاكرة. ومن ثم فإن المستضد يختار مستنسخات معينة تعمل ضده.

الخلايا القاتلة الطبيعية إن كي Nk Cells

خلايا المجموعة الصفرية (غير تي T ، غير B)/ المجموعة الثالثه

Null(non-T, non-B) cells/ Third population cells

توصف مجموعة مميزة من الخلايا الليمفاوية التي تشكل ما نسبته ٥ – ١٥٪ من الخلايا أحادية النوي في الدم. وتفتقد هذه الخلايا إلى مستقبلات المستضد إلا أنها تظهر بعض مؤشرات روابط الخلية تي أو البلعمية أحادية النوى. وحوالي من سبعين إلى ثمانين بالمائة من هذه المجموعة لها شكل الخلايا الليمفاوية الحبيبية الكبيرة large granular lymphocytes (LGL). ومن الناحية العملية فإنها تقوم بدور القاتلة الطبيعية (NK) أو الخلايا القاتلة (K).

الخلايا القاتلة الطبيعية NK (Natural killer) cells

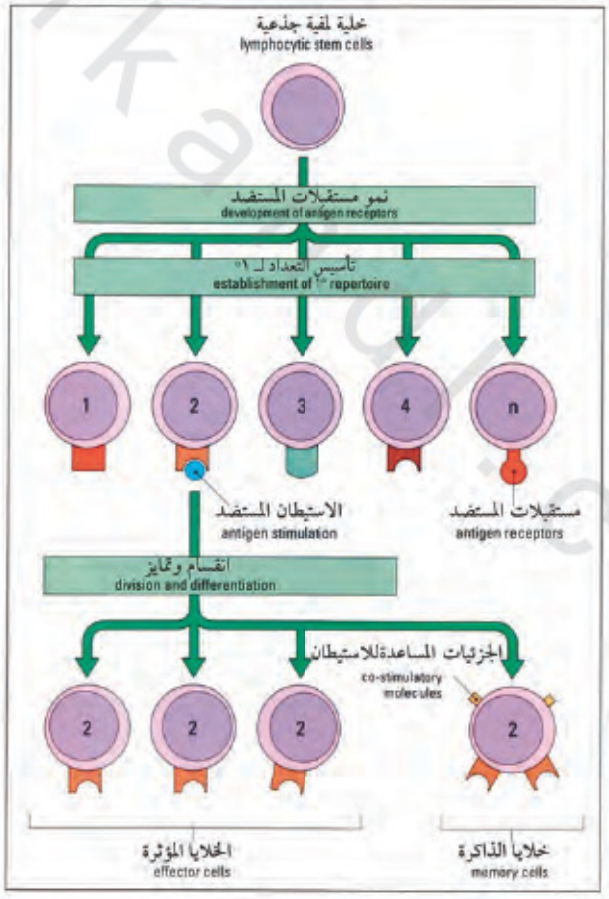
خلايا قادرة على قتل مجموعة من الخلايا المستهدفة المصابة بالفيروسات أو المحولة وخاصة الخلايا التي فقدت أو قللت من ظهور شكل الجزئيات MHC من الفئة الأولى أو بها الجزئيات MHC . ومن ثم فإنها توفر الخط الثاني الدفاعي ضد الفيروسات التي تحاول غزو الجهاز المناعي بالخلايا Tc من خلال تثبيط تنظيم شكل الجزئيات MHC . وتقوم الخلايا NK بقتل أهدافها مستخدمة آليات مماثلة لتلك التي لدى الخلايا تي السامة ، مع مكونات حبيبية هي الأكثر أهمية(ص ١٢٣–١٢٨).

مستقبلات المثبطات ومحفزات القاتل (كر، كار)

Killer inhibitory and Killer-activating receptors (KIR, KAR)

تستخدم من قبل الخلايا NK للتعرف على أهدافها. وهنالك نوعان من KIR ، فإما تكون الليستينات نوع C (مثل المتكثف الثنائي CD94/NKG2 dimer) أو الجزئيات المنتمية إلى العائلة العليا للجلوبيولين المناعي (CD158) مع نوعين أو ثلاثة من الفروع الخلوية الخارجية. ويميز كلا نوعي KIR مجموعة من جزئيات الفئة الأولى من MHC وتمرر إشارة للخلية NK كي تثبط مفعولها القاتل cytotoxic . منها على سبيل المثال أن

المكتشف الثنائي CD94/NKG2 (dimer) يميز جزئيات مستضد الخلايا البيضاء البشرى (إيتش إل آي إي HLA-E). وبما أن الجزئيات MHC متنوعة ، لذا فإن بها جزئيات KAR التي تتعرف عليها. وهنالك العديد من المواقع الجينية gene loci التي تشفر KIR CD158 (والعدد متفاوت ما بين الأفراد) والكثير من الأشكال المتعددة. وتنتج كل خلية NK مجموعة فرعية من مستقبلات الخلية NK الموجودة ومن ثم تدرك الفقدان أو التغيرات في إحدى مجموعات جزئيات MHC .



الشكل رقم (١,٤). الاختيار الكولوني ونمو الخلايا الليمفاوية.

كذلك قد تنتج خلايا تي المستقبلات المثبطة للقاتلة Killer inhibitory (KIR) receptors بعد التنشيط بواسطة المستضد . وبعض الأنواع المختلفة من KIR تفتقد لجزء خلوي داخلي مطلوب لأجل تثبيط التأثير السام للخلايا وتسمى بمستقبلات منشطة القاتل Killer-activating receptors(KAR) . وهنالك أيضاً عدد من المستقبلات الأخرى بما في ذلك CD2 ، CD69 و CD16 (طالع الخلايا K أدناه) تجعل خلايا NK تتحد مع الأهداف الفاعلة النشطة. وتتجاوب خلايا NK مع كمية الإشارات من المستقبلات المحفزة والمثبطة لأجل التفاعل المناسب مع خلايا الجسم و التعرف على المتغيرات الحادثة في إنتاج MHC.

الخلايا كاي (القاتلة) K- Killer

عبارة عن الخلايا البيضاء التي تقوم بقتل الخلايا المستهدفة التي لديها حساسية من الأجسام المضادة التي تدركها مستخدمة مستقبلاتها F_C ، ومعظمها من الخلايا NK المستخدمة مستقبلها (CD16) F_C كي تتحد مع الجسم المضاد على الخلية المستهدفة. كذلك تقوم الخلايا البلعمية الكبيرة والكريات البيضاء الإيوسينية بدور الخلايا K حيث بها المستقبلات F_C وتفرز الجزئيات السامة للخلايا القادرة على قتل الخلايا الحساسة أو الطفيليات عديدة الخلايا.

المؤشرات Markers

نظام المؤشر الجيني CD system

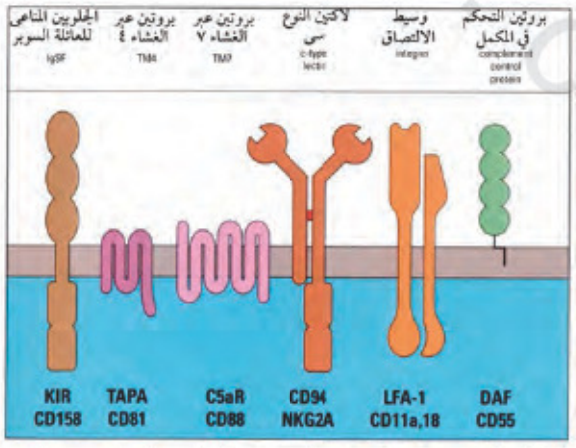
يتم التمايز differentiation للخلايا البيضاء من خلال جزئياتها الخلوية السطحية التي تعرف بالأجسام المضادة أحادية المستنسخ monoclonal. والمؤشر الأكثر بروزاً للخلايا البيضاء هو مستقبلة المستضد بها: فالخلايا بي تستخدم الهيموجلوبين المناعي السطحي والخلايا تي تنقل مستقبلة المستضد للخلية تي (TCR). أما أنواع المؤشرات الأخرى فإنها مختصة حسب نظام CD للتسمية. وبعض أنواع المؤشرات هذه مخصصة لمجموعات فردية من الخلايا أو مراحل معينة من التمايز الخلوي. وتظهر أنواع أخرى

فقط على الخلايا المنشطة أو المنقسمة. وهنالك العديد من أنواع المؤشرات CD التي توجد بمستويات مختلفة على العديد من أنواع الخلايا المختلفة ، لذا فإن كل مجموعة فرعية من الخلايا الليمفاوية تنتج شكلاً إجماليًّا فريداً من المؤشرات السطحية.

وقد جرى التعرف على ما يزيد على ٣٠٠ من الجزئيات الفردية في سلسلة CD ويوجد بعضها على الخلايا غير الخلايا البيضاء. والجداول أدناه و ما قبلها تبين الأنواع وكيفية الانتشار الخلوي لأكثر جزئيات CD أهمية. وعلى وجه الخصوص هذه الجزئيات التي تستخدم لتمييز الخلايا تي (CD2, CD3) T- ، والمجموعات الفرعية الرئيسة للخلية تي (CD4, CD8) T- والخلايا T المنشطة (CD25) والخلايا بي B (CD19, CD20) والخلايا البلعمية أحادية النوي (CD64, CD68) .

فصائل البروتينات Families of proteins

على الرغم من العدد الهائل من الجزئيات السطحية الخلوية فإن معظمها ينتمي إلى عدد قليل من الفصائل التي لها سمات تركيبية مشتركة. وتشتمل تلك العائلات على العائلة العليا للجلوبيولين المناعي، عبر الغشاء٧ (IgSF) , tm4 , (Transmembrane) tm7، اللكتينات النوع سي C ، وسيط الالتصاق integrins وبروتينات التحكم في المكمل CCP (الشكل رقم ١,٥).



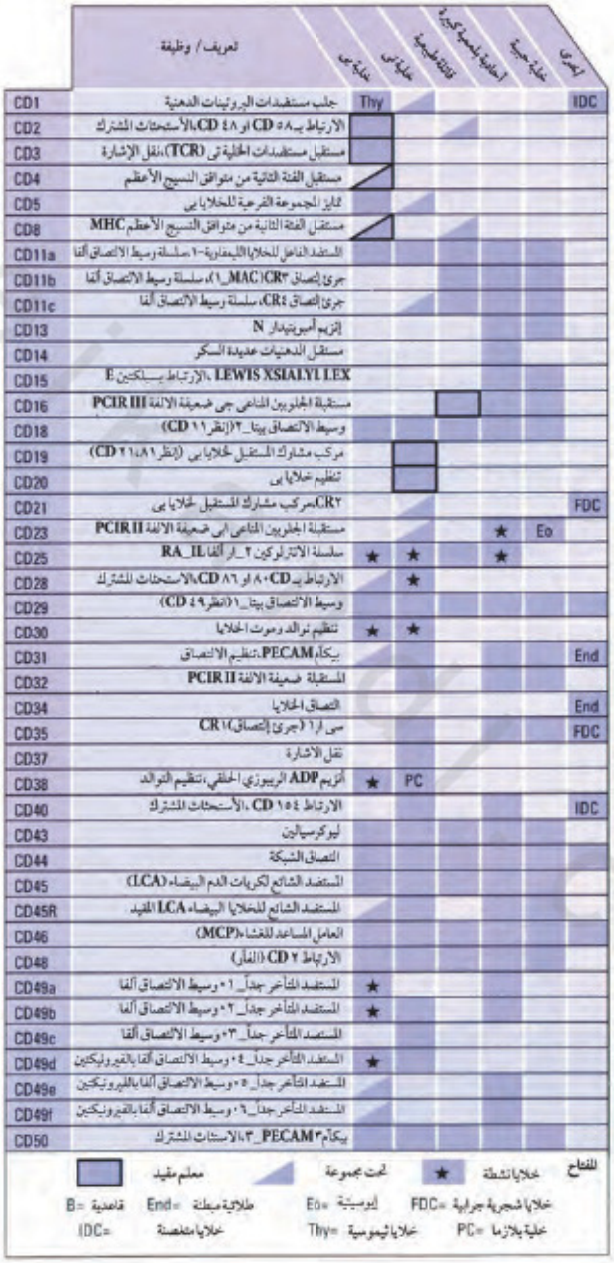
الشكل رقم (١,٥). فصائل الجزئيات السطحية للخلية مع الأمثلة.

الخلايا الجالبة للمستضد Antigen-Presenting Cells (APC)

الخلايا الجالبة للمستضد عبارة عن الخلايا المحددة وظيفتها (APC) والتي تتناول المستضدات وتقدمها للخلايا الليمفاوية على الشكل الذي تدركه. وبعض المستضدات تؤخذ من قبل APC في المحيط لها وتنقلها إلى الأنسجة الليمفاوية الثانوية حيث إن APC الأخرى تمكث في هذه الأنسجة وتقاطع وتعترض المستضد حال وصوله. في حين أن الخلايا B تتعرف على المستضد في مهده، فالخلايا T_H تتعرف على البيبتيدات المستضدية المرتبطة بجزئيات MHC ومن ثم كي نقدم المستضد للخلية T_H ، فإن على APC أن يهيئها موضعياً وأن يحولها لشذرات ويعيد إبرازها على سطح الخلية بالارتباط مع جزئيات الفئة الثانية MHC . أضف إلى ذلك أن العديد من APC تعطى إشارات محفزة مصاحبة للخلايا الليمفاوية سواء بواسطة التفاعلات الخلوية المباشرة أو بواسطة السيتوكينات cytokines. وقد تقوم الخلايا المتغصنة dendritic، الخلايا البلعمية الكبيرة، الخلايا بي B وأحيانا خلايا النسيج بجلب المستضد للخلايا T_H .

الخلايا المتغصنة (دي سي) Dendritic cells (DC)

عبارة عن مجموعة مميزة من APC المنتشرة في العديد من أنسجة الجسم. وتتمايز differentiated من بادئات precursors الطلائع الليمفاوية أو النخاعية myeloid. والخلية المتغضنة الكفية (IDC) الموجودة في مناطق الخلية تي من الغص الليمفاوي عبارة عن عضو لهذا الرابط. وتُنتج IDC الجزئيات MHC من الفئة الثانية والجزئيات المحفزة المساعدة مثل (B7) ، لذا فإنها نشطة جداً في جلب المستضد إلى الخلايا تي البكر ($CD4^+T$) . ويعتقد بأن الخلايا المتغصنة النسيجية ترتحل للعقد الليمفاوية حاملة معها المستضد وتقوم عندها بتنظيم الجزئيات المطلوبة لتنشيط الخلية تي T.



الشكل رقم (١,٦). أنواع المؤشر CD.

	تعريف / وظيفة	خلية جذعية	خلية T	الخلايا الشجرية الكبيرة	الخلايا البلعمية الكبيرة	خلية B	أخرى
CD53	نقل الإشارة						
CD54	ICAM-1 أيكام-١ (سي دي٥٤)، الالتصاق	★	★	★			End
CD55	عامل إسراع التحلل DAF						
CD56	NCAM نكام (سي دي٥٦)، الالتصاق	★	★				
CD57	HNK-1 إيتش ان كاي-١ (سي دي ٥٧)						
CD58	مستضد الخلايا الليمفاوية الغاعل ٣-LFA، الاستحثاث المشترك						
CD59	بروتيكين						
CD62E	سيليكين-E						End
CD62P	سيليكين-P						End
CD62L	سيليكين-L						
CD64	المستقبلة عالية الألفة FC γRI إف سي ايبسلون آر١						
CD68	ماكروسيالين Macrosialin						
CD71	مستقبل الترانسفيرين	★	★	★	★		★
CD73	الإنزيم المحلل للنيكلوتيدات - اكتو ٥ أنمي دي ٧٣						
CD74	سلسلة الغئة الثانية المصاحبة من MHC						IDC
CD79ab	Slg، نقل الإشارة						
CD80	الارتباط CD28، الاستحثاث المشترك						
CD81	TAPA، مركب مشارك المستقبل لخلايا B						
CD86	الارتباط CD28، الاستحثاث المشترك		★				
CD87	مستقبل منشط بروكيناز بلازميوجين urokinase plasminogen	★					
CD88	مستقبل C5a						
CD89	FcαR						
CD90	Thy-1						Thy
CD94	تثبيط سمية خلايا NK، إنظر CD159a						
CD95	الارتباط CD178، سمية الخلايا						
CD102	ICAM-2						End
CD103	سلسلة وسيط الالتصاق ألفا، الالتصاق بالنسيج الداخل الظلاني						
CD105	إندوجلين، تنظيم مستقبل TGFβ						End
CD106	VCAM-1 فيكام-١ (سي دي١٠٦)						End
CD143	إنزيم تحويل الأنجيوتنسين						End
CD144	كادهيرين-VE، التصاق homotypic						End
CD152	CTLA-4، الارتباط CD80/86، تثبيط التنشيط	★					
CD153	الارتباط CD30	★					
CD154	الارتباط CD40	★				BEa	
CD158	عائلة أنبه مستقبل المثبطات						
CD159a	تثبيط سمية NK، إنظر CD49						
CD162	PSGL-1، الالتصاق						
CD178	الفاسلاند Fasland، الارتباط CD95	★					
CD204	مستقبل كناس البلعمية الكبيرة						
CD206	مستقبل مانوز الخلايا البلعمية الكبيرة						IDC
CD244	مستقبل CD48، التصاق خلايا NK						
CD247	سلسلة مستقبل خلايا T						

المفتاح: خلايا نشطة ★ — تحت مجموعة — معلم مفيد

خلايا شجرية جرابية =FDC — يوسينية =Eo — قاعدية =B

خلية بلازما =PC — خلايا ليمفية =Thy — خلايا متخصصة =IDC

تابع الشكل رقم (١,٦). أنواع المؤشر CD.

خلايا لانجرهانز (الخلايا المقنعة) Langerhans cells (Veiled)

عبارة عن الخلايا المتغصنة النخاعية للبشرة أو الجلد والتي تلتقط المستضد وتنقله إلى العقد الليمفاوية الإقليمية. وتنتج CDI ومستويات عالية من جزئيات MHC الفئة الثانية ولها حبيبات على شكل المضرب وحبيبات بيريك (مجهولة الوظيفة) أما في الليمفاوي الحامل فإنها تبدو كخلايا مقنعة وفي العقد الليمفاوية تنمو إلى خلايا متغصنة. وهي ذات أهمية خاصة من حيث عملية نمو الحساسية الزائدة للتماس وتستحث عوامل حساسية الجلد للارتحال منه.

الخلايا البلعمية الكبيرة الجالبة للمستضد Macrophage APC

الخلايا البلعمية الكبيرة تبلعم المستضد ويوسع بعضها معالجته وجلبه. وتحفز MHC من الفئة الثانية بعد التحفيز بواسطة المركبات الميكروبية. وعادة ترى المتبلعمات الكبرى المنظمة للأنسجة الثانوية الليمفاوية في لب العقد الليمفاوية والفص الأحمر (لب) الطحال. وهي نشطة في توفير المستضدات لخلايا TH1 التي كانت سابقا حساسة بفعل الخلايا المتغصنة. وتقوم الخلايا المتبلعمة الكبرى المنشطة بتنظيم الجزئيات المنشطة بما في ذلك B7 و ICAM-1 و تفرز الإنترلوكين ١ IL-1 .

الخلايا المتغصنة الجرابية Follicular dendritic cells (FDC)

توجد هذه الخلايا في الطحال وحويصلات العقد الليمفاوية وتبدو محاطة بدرجة محكمة بالخلايا الليمفاوية. وتستقر المعقدات المناعية المثبتة على سطح هذه الخلايا بواسطة المستقبلات Fc و C3 حيث إنها تعطي بالشكل الأساس للخلايا B . وهذا الشكل من تموضع المعقد، ومظهره مهم في نمو خلية الذاكرة بى B .

الأيكوسومات Iccosomes

تراكيب سيتوبلازمية سبحية موجودة على الخيوط الكاذبة للخلايا المتغصنة الحويصلة (FDC) والتي يعتقد بأن لها دوراً طويل الأمد وضاعي الأصل للمستضدات. وهي تتبرعم أمام وربما تنضوي بفعل الخلايا بي .

الخلايا البلعمية الكبيرة للمنطقة الهامشية Marginal zone macrophages

توجد في المنطقة الهامشية للغمد الليمفاوي الطحالي وعلى امتداد الجيب الهامشي للعقد الليمفاوية. والمستضدات المستقلة عن تي مثل عديد السكريات فإنها تستوطن على هذه الخلايا حيث من النادر أن تكون موجودة دائماً. وتظهر الخلايا البلعمية الكبيرة للمنطقة الهامشية الالتصاق اللعابي ومستقبلاً يشبه اللاكتين للمتزاوجات السكرية glycoconjugates وتوفر المستضدات أساسا للخلايا بي.

الخلايا الجالبة للمستضد اختياراً Facultative APC

إن العديد من خلايا الجسم تحفز وتنشط لإعطاء MHC الفئة الثانية عندما تستحث بالإنترفيرون جاما IFN-γ. وأحياناً تجلب المستضد للخلايا $CD4^+T$ ورغما من فشلها في تحفيز انقسام الخلية تي بسبب عدم قدرتها على إرسال إشارات محفزة . كذلك فإن جلب المستضدات من قبل تلك الخلايا يجعلها عرضة لتسمم الخلايا بواسطة الخلايا تي.

الخلايا الجالبة للمستضد	مكان التواجد location	النسيج المتوافق الأعظم الفئة ٢ MHC class II	جزيئات الاستحثاث المساعدة co-stimulatory molecules	تجلب إلى: present to:
خلايا منفصلة ناضجة interdigitating dendritic cell	طوق نفرة العقدة اللمفاوية lymph node paracortex	++	تي ٧-١ بي ٧-٢ أيكام-١ أيكام-٢ B7.1 B7.2 ICAM-1 ICAM-3	خلية تي الأصلية naive T cell
الخلية بي B cell	مركز الإنبات germinal centre	+ →++	تي ٧-١ بي ٧-٢ أيكام-١ أيكام-٢ B7.1 B7.2 ICAM-1 inducible	الخلية تي T cell
الخلية البلعمية الكبيرة macrophage	الأنسجة والأعضاء اللمفية tissues and lymphoid organs	0 →++	بي ٧-١ المستحث أيكام -٣ المستحث أيكام-١ B7 inducible ICAM-3 ICAM-1 inducible	الخلية تي T cell
البلعمة الكبيرة للمنطقة الهامشية marginal zone macrophage	المنطقة الهامشية للطحال والعقد اللمفية marginal zone of spleen and lymph node	–	–	T-ind ags →B cell
الخلايا الملسنة الجرابية follicular dendritic cell	مركز الإنبات germinal centre	–	محتويات الايكوسوم (مثل C3b) iccosome components (eg. C3b)	الخلية بي B cell

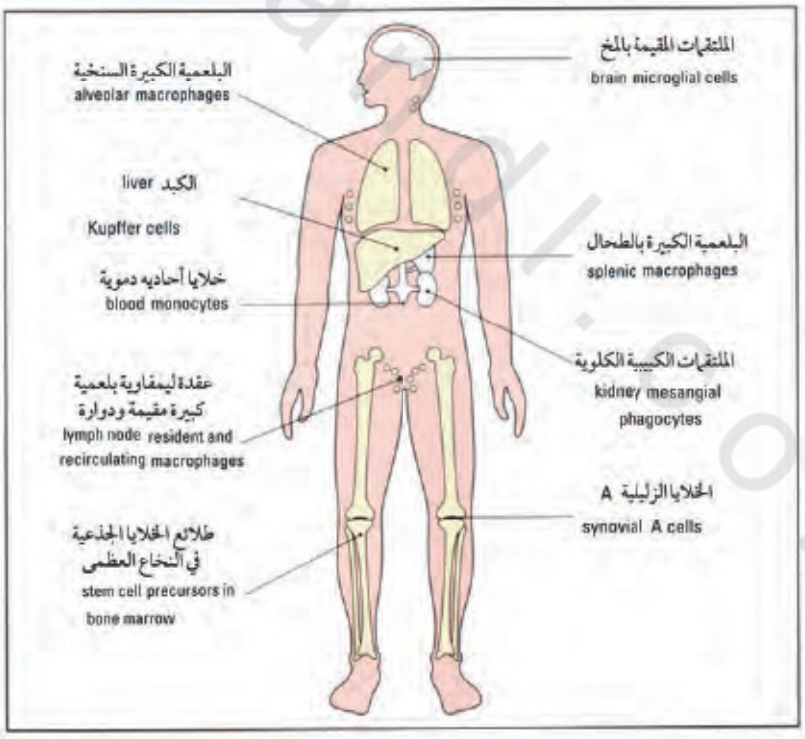
الشكل رقم (١,٧). الخلايا الجالبة للمستضد .

الخلايا البلعمية والمساعدة Phagocytes And Auxiliary Cells

جهاز الخلايا البلعمية أحادية النوى/ الطلائية الشبكية

Mononuclear phagocyte system (MPS) / Reticuloendothelia system

جهاز الخلية البلعمية أحادية النوى (MPS) والجهاز الشبكي المناعي عبارة عن مصطلح للدلالة على الخلايا البعلمية طويلة الأجل المنتشرة على امتداد أعضاء الجسم. وهي نابعة من الخلايا الجذعية للنخاع العظمى وتظهر المستقبلات للجلوبيولين المناعي (FCγR1) والمكملات (CR3, CR1، وغالبا CR4) . وهي عبارة عن جسيمات مستضدة بلعمية كبيرة، ومنها ما له القدرة على جلب المستضد للخلايا الليمفاوية . وتشتمل هذه المجموعة على :



الشكل رقم (١,٨). جهاز الخلايا البلعمية الكبيرة وحيدة النواه.

الخلايا الأحادية Monocytes

عبارة عن خلايا دوارة circulating تشكل ما نسبته ٥٪ من إجمالي الخلايا (الكريات) البيضاء بالدم والقادرة على الارتحال للأنسجة لتصبح خلايا بلعمية كبيرة. ولهذه الخلايا نوى تشبه حدوة الفرس وحبيبات محبة لصبغة الأزور (azurophilic) والعديد من الليسومات.

الخلايا البلعمية الكبيرة Macrophages

عبارة عن خلايا بلعمية كبيرة توجد في معظم الأنسجة وتجاويف المطنة (serous) وبالرئة. والخلايا البلعمية الكبيرة المتوطنة قد تبقى في الأنسجة لسنوات في حين تقوم أخرى بالدوران بداخل الأنسجة الليمفاوية الثانوية وربما تقوم بأداء وظيفة الخلايا الجالبة للمستضد APC .

خلايا كوبفر Kupffer cells

عبارة عن الخلايا البلعمية الكبيرة الواقعة على امتداد تراكيب الكبد و المستضد الذي يدخل الجسم عن طريق الأمعاء يزال بواسطة هذه الخلايا.

الخلايا البلعمية الكبيرة الكبيبية Mesangial phagocytes

تحافظ على توازن الظاهرة الكبيبية عندما تدخل الشعيرات كبسولة بومان.

الخلايا الداعمة للنسيج العصبي الدقيق Microglial cells

عبارة عن خلايا بلعمية كبيرة متوطنة في المخ. وعادة ما يحدث استيطانها قبل الولادة وفي الفترة الجنينية (Neonatal).

الخلايا الزليلية ألف Synovial A cells

خلايا بلعمية تقع في الزليل وفي التماس مع السائل الزليلي.

الخلايا الحبيبية (متعددة الأشكال) Granulocytes (polymorphs)

تعرف من خلال نواتها المتعددة الفصوص والحبيبات السيتوبلازمية الكثيرة وتشكل غالبية كريات الدم البيضاء.

وتقسم حسب الصبغة كالآتي:

الكريات البيضاء ذات الصبغة المتعادلة Neutrophils:عبارة عن خلايا بلعمية كبيرة متخصصة والأكثر وفرة بين الكريات البيضاء (أكثر من ٧٠٪) . وتقضي أقل من ٤٨ ساعة في الدورة الدموية قبل الارتحال للأنسجة في ظل وجود تأثير المستحثات الكيميائية حيث إنها تُبلعم المادة ثم تموت بعد ذلك. ولها أيضا مستقبلات للأجسام المضادة والمكملة لتسهيل عملية أخذ الجسيمات.

الكريات البيضاء التي تألف الإيوسين Eosinophils: عبارة عن خلايا تشكل ٢-٥٪ من كريات الدم البيضاء. وتحتوي حبيباتها على جوهر كريستالي من البروتين الأساسي الذي يفرز خارج الخلية مسببة التلف لعدد من مسببات الأمراض (pathogens) وخاصة الطفيليات . كما أن الحبيبات تحتوي على أنزيم الهستامين وأنزيم الأرل كبريتز (aryl sulphatase) الذي يُهدئ ويخفف من تفاعلات الآلام.

الخلايا البيضاء التي تؤلف الصباغات الأساسية Basophils: تشكل أقل من ٥٪ من كريات الدم البيضاء . وتحتوي حبيباتها على وسائط الالتهاب وتعمل بطرق ما وظيفياً بما يشبه الخلايا البدينة.

الخلايا البدينة Mast cells

توجد هذه الخلايا في معظم الأنسجة المجاورة للأوعية الدموية. وتحتوي على عدد كبير من الحبيبات مع وسائط الالتهابات مثل الهستامين و PAF التي تفرز بواسطة الاندماج مع C3a و C5a أو بواسطة الرابط المقطعي لرابط IgE السطحية مع مستقبلتها

(Fcε R1) ذات الألفة العالية . كما أن الاستحثاث يجعلها تنتج كلا من البروستجلاندين (فئة سداسية من الأحماض الدهنية في الجسم) واللوكيوترنيز (prostaglandins and leukotrienes). وهنالك نوعان من الخلية البدينة التي يعتقد بأنها نابعة من بادئات مشتركة.

الخلايا البدينة للنسيج الضام Connective tissue mast cells (CTMC)

وهي الخلية البدينة الرئيسية المثبتة للنسيج. وهي منتشرة في كافة الأوعية الدموية وتحتوي على كميات هائلة من الهستامين والهبارين. وتثبطه بواسطة كروموجليجيت الصوديوم (sodium cromoglycate).

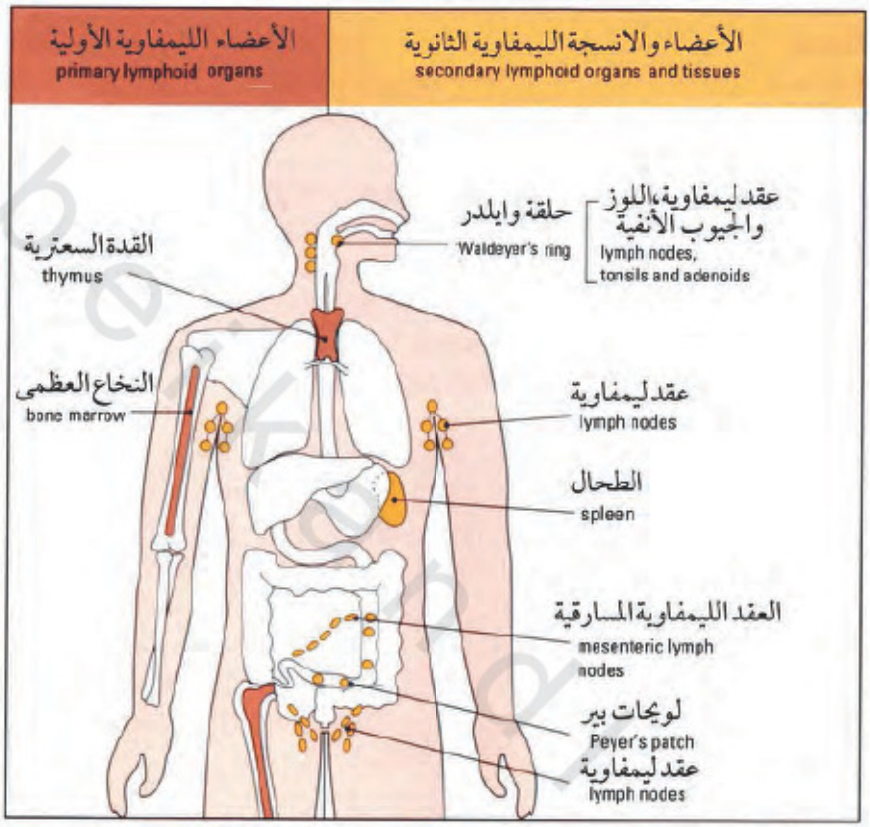
الخلايا البدينة المخاطية Mucosal mast cells (MMC)

توجد هذه الخلايا في الأمعاء والرئة وتعتمد على كلٍّ من IL-3 و IL-4 لانتشارها وتزداد أثناء الإصابة بالطفيليات.

الجهاز الليمفاوي lymphoid System

الأنسجة الليمفاوية الأولية والثانوية Primary and secondary lymphoid tissue

تنبع الخلايا الليمفاوية من الخلايا الجذعية للنخاع العظمي وتنمو أصلا في الأنسجة الليمفاوية الأولية وهما الخلايا تي في الغدة السعترية والخلايا بي في النخاع العظمي. والخلايا الناضجة التي تعطى مستقبلات المستضد تغذي الأنسجة الليمفاوية الثانوية ، الطحال ، العقد الليمفاوية ومجموعات من الأنسجة الليمفاوية المصاحبة للأنسجة المخاطية (MALT) .



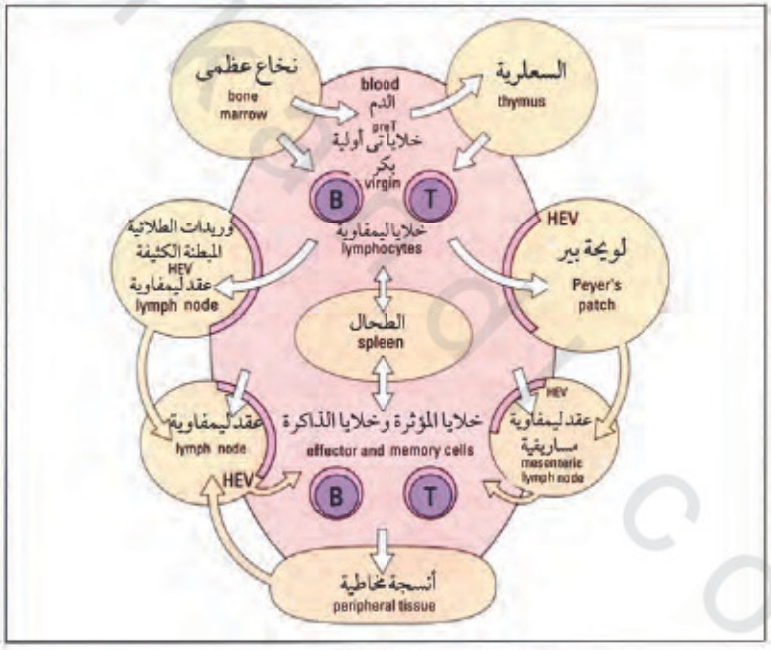
الشكل رقم (١,٩). الأنسجة والأعضاء الليمفاوية الأساسية.

مرور الخلايا الليمفاوية Lymphocyte traffic

تغادر الخلايا الليمفاوية الدورة الدموية بواسطة جعل الأوردة الصغيرة المتخصصة مستعرضة في العقد الليمفاوية والنسيج الليمفاوي المرتبط بالأنسجة المخاطية MALT. وتعيد دورانها في الدم من خلال الجهاز الليمفاوي من خلال سلاسل العقد الليمفاوية ثم العودة ثانية للدورة، وإعادة الدوران يعطى الخلايا الليمفاوية الفرصة للاحتكاك بمستضدها.

الوريدات الكثيفة للطلائية المبطنة High endothelial venules (HEV)

توجد هذه في معظم الأنسجة الليمفاوية الثانوية وقد يتم تحفيزها في الأنسجة الأخرى خلال التفاعلات المناعية الحادة والمتواصلة. ويتم ضبطها من خلال الخلايا العمودية المميزة التي تنتج مجموعات خاصة بالموقع لجزيئات الالتصاق الجليكوسلية glycosylated (مثل MAdCAM-1) . وقد وجد أن حوالي ٢٥٪ من الخلايا الليمفاوية التي تمر من خلال الأنسجة الليمفاوية الثانوية تتحد مع هذه الجزئيات وترتحل عبر HEV .



الشكل رقم (١,١٠). مرور الخلايا الليمفاوية.

الجهاز الليمفاوي Lymphatic system

عبارة عن جهاز الأوعية التي تغطي كامل الجسم ، ويعد مسئولا عن أنسجة التصريف وإعادة أو إرجاع الرشاحة للدم. كما له دور كمسار لحركة المستضدات من الأطراف إلى العقد الليمفية ولإعادة دوران الخلايا الليمفاوية والخلايا المتغصنة dendritic.

القناة الصدرية والقناة الليمفية اليمنى Thoracic duct and Right lymphatic duct

عبارة عن الأوعية الليمفية الأساسية التي تصب في الدم. و تعيد تدوير الخلايا من الجذع والأعضاء الداخلية والأطراف السفلى تمر عبر القناة الصدرية إلى الوريد الأيسر تحت الترقوة. وتصرف القناة اليمنى الليمفية الربع العلوي من الجسم.

النسيج الليمفي المرتبط بالمخاط Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

عبارة عن مصطلح عام للدلالة على الأنسجة الليمفية المكشوفة التي تشاهد في المناطق تحت المخاطية للأجهزة التنفسية والمعوية المعدية والبولية. وتقي هذه المواقع المهمة من غزو مسببات الأمراض. والغالبية العظمى من الخلايا الليمفية للجسم توجد في النسيج الليمفي المرتبط بالمخاط (MALT) .

حلقة ويلدر Waldeyer's ring

عبارة عن مصطلح للدلالة على النسيج الليمفي للرقبة والحنجرة والمشتملة على الغدد والجيوب الأنفية والعقد الليمفية.

الجيوب الأنفية واللوزتان Tonsils and Adenoids

وهي عبارة عن الأجزاء البلعومية للنسيج الليمفاوي المرتبط بالمخاطية MALT الغنى على وجه الخصوص بالخلايا بي المنظمة في الجريبات الليمفية.

نمو الخلايا البيضاء Eucocyte Development

النخاع العظمي Bone marrow

عبارة عن نسيج مولد للدم يوجد في العظام الطويلة والهيكل المحوري الجذعي. وهنالك شبكة من الجيوب الشريانية منظمة حول الوريد، والشريان المركزي وتخترق هذه الخلايا النامية. وتنبع كافة خلايا الدم من الخلايا الجذعية للنخاع العظمي، وتشكل نسبة ١٠٪ من الخلايا النخاعية والخلايا الليمفية، وتكون على هيئة عناقيد تحيط بالأوردة القطرية. أما في الثدييات البالغة فإن الخلايا B تنمو وتتمايز في النخاع. وتفرز الخلايا السدوية stromal السايتوكينات اللازمة لنمو الخلايا البيضاء بما في ذلك عامل الخلية الجذعي stem

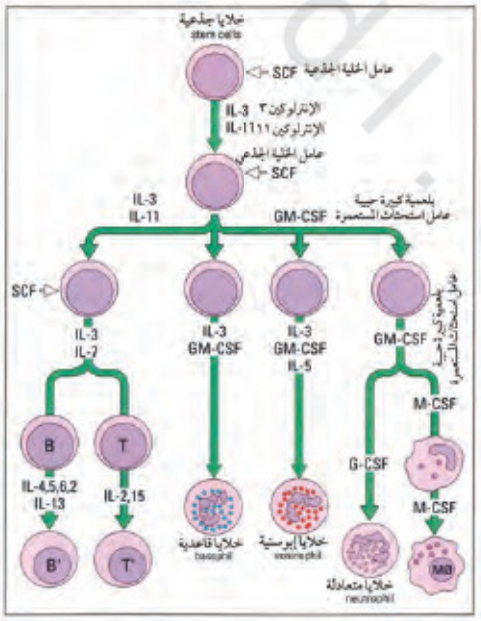
(SCF)cell factor و7-IL اللازم لأجل النمو المبكر للخلايا تي و بي الأولية.كذلك هنالك أعداد صغيرة من الخلايا الليمفية الناضجة تستقر في النخاع.

عامل الخلية الجذعي Stem cell factor (SCF, Steel factor)

عبارة عن السايتوكين (sytokine) الذي يلعب دوراً على عدة روابط لبدء تشغيل الانقسام . وعملية تمايز الخلايا تفتقد لاحتياجها من عامل الخلية الجذعي SCF .

معدات—سي (سي دي ١١٧) c- Kit (CD117)

عبارة عن مستقبلة عامل الخلية الجذعي SCF الموجودة على بادئات الخلية تي و بي التي بها مكون أساسي لأنزيم التيروسين الحركي البلازمي الخلوي الداخلي (intracytoplamic tyrosine kinase domain). وتختفي عندما تبدأ بادئات الخلايا الليمفية بالاتحاد ثانية لجينات مستقبلة المستضد بها. وتنتج دائما المجموعات الفرعية من خلايا NK المستقبلة c-kit . كذلك إن بادئات الخلية البدينة تظهر c-kit التي تتحد مع عامل نمو الخلية البدينة mast cell growth factor (MGF)



الشكل رقم (١,١١). التحكم بتمايز الخلايا البيضاء من قبل السايتوكينات.

العوامل المستحثة للمستعمرة (CSF) Colony-stimulating factors

تقوم بالتحكم في تمايز الخلايا الجذعية ذات التكوين الدموي في كلٍّ من النخاع الشوكي و المحيطي (راجع المضاد). وتشتمل مجموعة السايتوكينات هذه على الخلايا الحبيبية والخلايا البلعمية و CSF الخلايا الحبيبية/ والخلايا البلعمية M-CSF, G-CSF و GM-CSF على التوالي ، والتي تبدأ عملية تمايز مجموعاتها الفرعية المحددة من الخلايا البيضاء. أضف لذلك أن IL-3 (panspecific haemopoietin) ، IL-5 ، IL-7 ، IL-11 والإيريثروبوتين erythropoietin هرمونات تشجيع تكوين الكريات الحمراء عبارة عن أعضاء عاملة لهذه المجموعة.

الخلايا النخاعية Myeloid cells

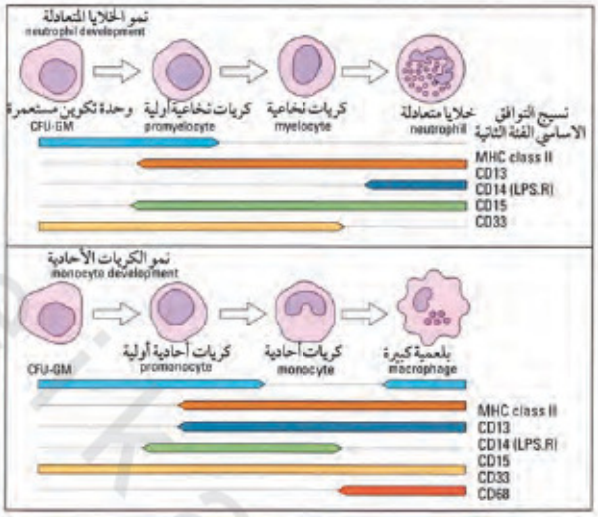
عبارة عن روابط الخلايا الحبيبية و الخلايا البلعمية أحادية النوى التي تنمو من الخلية الجذعية العامة. وتنتج الخلية الجذعية (CFU-GM) كلا من CD34 و الفئة الثانية من MHC التي تزول وتختص كلما ازداد التمايز.

الغدة السعترية Thymus

الغدة السعتريه عبارة عن العضو الليمفي الأساس الواقع فوق القلب ، وتغذي عن طريق الخلايا الجذعية الليمفية من النخاع العظمي والذي يميز الخلايا تي T . وهي ثنائية الفصوص ومرتبة في حلقة فصوص منفصلة بواسطة حواجز النسيج الضام. وكل فص مقسم إلى القشرة واللب.

الخلايا السعترية Thymocytes

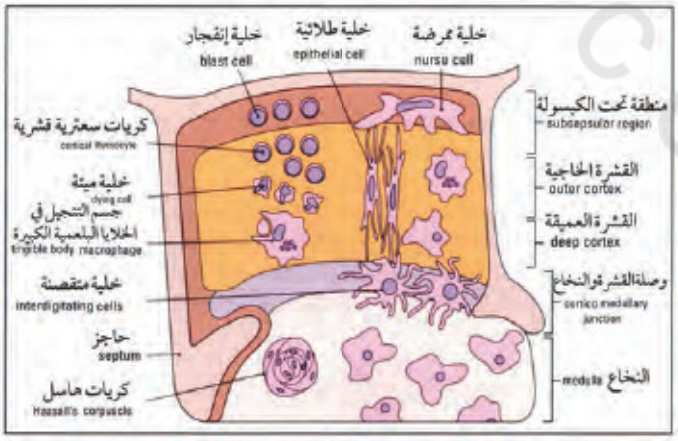
عبارة عن الخلايا الليمفية السعترية. وتنمو مستقبلات المستضد الخلية تي. وتحصل عملية إلغاء للخلايا النشطة الذاتية أثناء نضوج الخلية تي فى الغدة السعترية من خلال التفاعل مع الخلايا الجالبة للمستضد APC . وتشتمل العملية على تكاثر الخلايا غير الناضجة إلا أن العديد من الخلايا تموت بواسطة (التهتك apoptosis) أثناء الاختيار.



الشكل رقم (١,١٢). تمايز الخلايا النخاعية.

القشرة السعترية Thymic cortex

تحتوي المنطقة الخارجية للغدة السعترية على حوالي ٨٥٪ من إجمالي الخلايا السعترية. وتكون الخلايا غير ناضجة وتنتج CDI لدى الإنسان ثم تنقسم بسرعة. وتنتج معظم الخلايا السعترية القشرية على كلٍ من سي دي٤ CD4 و سي دي٨ CD8 .



الشكل رقم (١,١٣). تركيبه فص الغدة السعترية.

اللب السعتري Thymic medulla

يحتوي اللب السعتري على نسبة قليلة نسبيا من الخلايا الليمفية إلا أنها أكثر نضجاً من تلك المتوفرة في القشرة وعندها تبدأ تجمعات الخلية تي المحيطة ($CD4^+$ او $CD8^+$) في الظهور.

الخلايا الطلائية السعترية Thymic epithlial cells

عبارة عن شبكة من MHC الفئة الثانية الحاملة للخلايا الجالبة للمستضد ABC الذى يمتد في كافة أنحاء القشرة واللب والتي لها دورٌ في اختيار تعداد repertoire الخلية تي.

كريات هاسيل Hassall's corpuscles

عبارة عن تلافيف وتراكيب ملتفة داخلية، وعلى الأرجح من الخلايا الطلائية وتشاهد في اللب ومن غير المعلوم بعد وظيفتها.

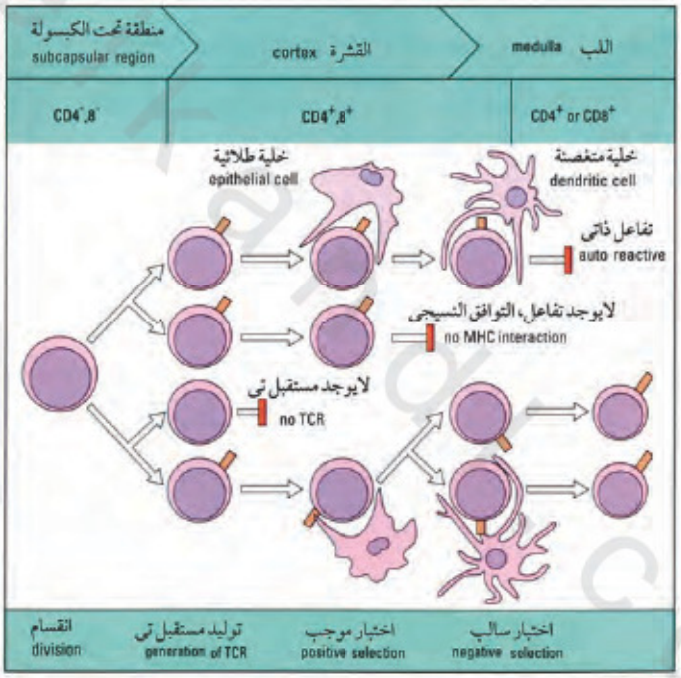
نمو الخلية تي T-Cell Development

تعليم الخلايا تي Education of T cells

يحدث في الغدة السعترية. وتغذي الخلايا تي الأولية الغدة السعترية من النخاع العظمي وتنتشر وتتكاثر فى المنطقة تحت المحفظة. وهذه الخلايا هي $CD4^-8^-$ إلا أنها تنمو إلى تجمع قشري يتكاثر إلى $CD4^+8^+$ (موجب مزدوج) منتشرة بسرعة والذي يشكل غالبية الخلايا السعتريه. وتولد مستقبلاتها المستضدة (TCR) وتمر بحالة الاختيار الموجب والسالب. وتفقد الخلايا السعترية إما CD4 وإما CD8 أثناء التمايز، تاركة الخلايا تي الناضجة تنتج CD4 أو CD8 فقط (موجب واحد) في اللب. أما الخلايا التي تفشل في توليد TCR فاعل أو التي لا تقدر على التفاعل مع MHC أو التي تتعرف على المستضدات الذاتية، فإنها تموت أثناء النمو في القشرة، لتلتهم من قبل البلعميات الكبيرة الجسدية.

الاختيار الموجب والسالب Positive and Negative selection

عبارة عن العمليات التي يتم من خلالها إنقاذ الخلايا السعترية من التهتكات apoptosis أثناء النمو. وتختار الخلايا إيجابياً بواسطة التفاعل مع جزئيات MHC على الخلايا الطلائية السعترية وتختار سلبياً إذا ما تعرفت على مستضدها الذاتي بواسطة جزئيات MHC على الخلايا العصبية التي تعمل على APC .



الشكل رقم (١,١٤). نمو الخلية تي في الغدة السعترية.

العقد الليمفية Lymph Nodes

إن العقد الليمفية عبارة عن أعضاء داخل محفظة تخترق الشبكة الليمفية وتحتوي على تجمعات من الخلايا الليمفية و الخلايا الجالبة للمستضد APC . وهي موجودة إستراتيجياً لأجل اعتراض المستضدات من المحيط وهنالك مجموعات كبيرة من العقد

الليمفية في الآباط والأربية والرقبة. والعقد الليمفية المساريقية كبيرة جداً وفي مكان مناسب لأجل حماية الجسم من المستضدات ومسببات الأمراض من المعي. كذلك إن العقد الليمفية منظمة تركيبيا في مناطق مختلفة.

الجيب الهامشي Marginal sinus

يقع مباشرة أسفل المحفظة ومبطن بالخلايا البلعمية، الخلايا البلعمية الكبيرة بالمنطقة الهامشية التي تقوم باصطياد المستضدات الداخلة للعقدة.

القشرة Cortex

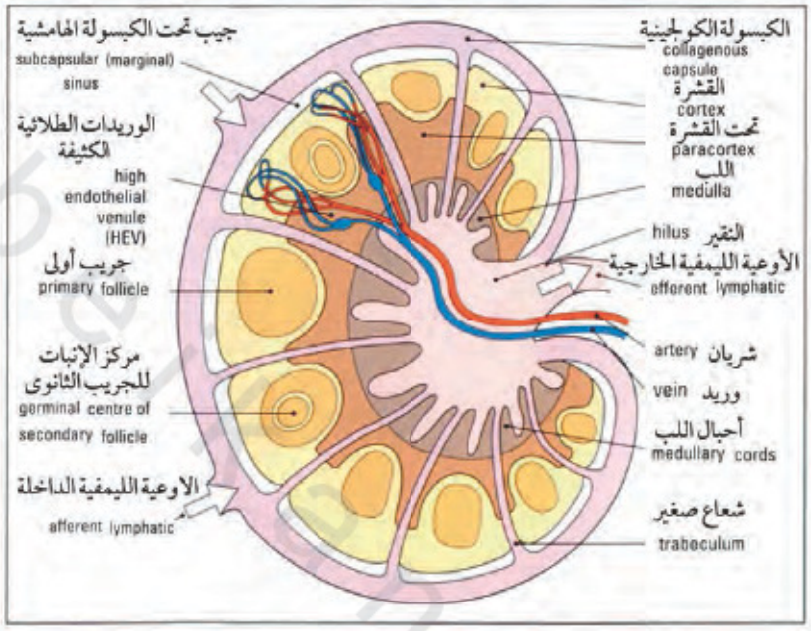
إن الجزء الخارجي من العقدة الليمفية تحتوي أساسا على الخلايا B و تقع الجريبات داخل هذه المنطقة.

فوق القشرة Paracortex

تحتوي أساساً على الخلايا تي ومختلطة مع الخلايا المتغصنة المنتجة لمستويات عالية من جزئيات MHC الفئة الثانية التي تجلب المستضد للخلايا تي. ويحتوي فوق القشرة على الوريدات الكثيفة للطلائية المبطنة high endothelial venules (HEV) والتي هي عبارة عن أوعية متخصصة موجودة في الأنسجة الليمفاوية. وهنالك أعداد كبيرة من الخلايا الليمفاوية تهاجر على طول الطلائى لهذه الأوعية التي تقوم بإنتاج كيموكينات chemokines متخصصة وجزئيات الالتصاق.

اللب Medulla

يحتوي على خلايا ليمفية أقل نسبياً وعلى كثير من البلعميات والخلايا البلازمية من المناطق الأخرى. وحبال اللب عبارة عن خيوط من الخلايا الليمفاوية الممتدة إلى اللب.



الشكل رقم (١,١٥). تركيبة العقدة الليمفية.

الأوعية الليمفية الداخلة والخارجة Afferent and Efferent lymphatics

تصل إلى العقد الليمفية عبر الوريدات الطلائية الكثيفة HEV والخلايا الليمفية الناقلة للخارج تقوم بالتصريف في الجيب الهامشي (تحت المحفظة). وترتحل للمناطق المتخصصة وتغادر أخيراً عن طريق الوعاء الليمفي الناقل.

الجريبات الليمفاوية Follicles Lymphoid

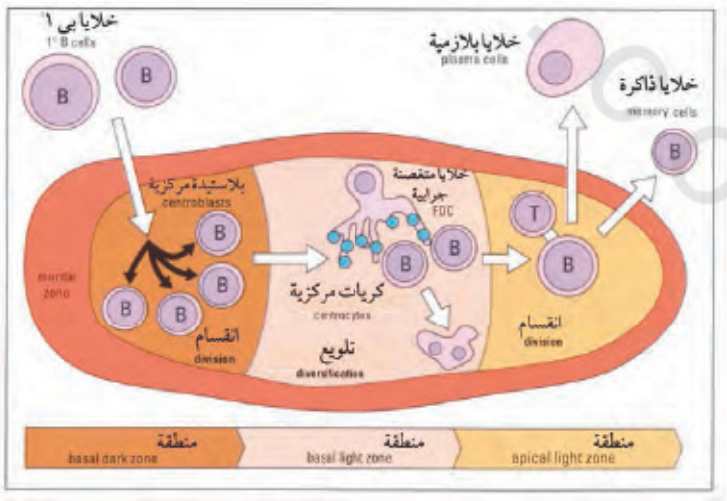
عبارة عن تكدسات من الخلايا الليمفية المغلفة جيداً و الخلايا الجالبة للمستضد APC. وتحتوي العقد اللمفية غير المستحثة على الجريبات الأولية التي تنمو في الجريبات الثانوية الممتدة بعد استحثاث المستضد.

مراكز الإنبات Germinal centres

عبارة عن مناطق الخلايا المنتشرة سريعا والمشاهدة في مركز الجريبات الثانوية وتعد مهمة في نمو ذاكرة الخلية بي والتجاوب للجسم المضاد الثانوي. وهنالك بعض الخلايا بي تحفز المركز الخاص بالإنبات. وتتعرض بعد ذلك إلى حالة انقسام سريعة في المنطقة الداكنة القاعدية centroblasts. ويرتبط هذا بالطفرة الجسدية somatic mutation للجينات المناعية الجلوبينية وتصبح الخلايا المتنوعة خلايا مركزية في المنطقة القاعدية المضاءة حيث قد تأخذ المستضد المفرز من الخلايا العصبية الجرابية. وتختار الخلايا بي عالية الألفة مع الجسم المضاد في حين تموت الخلايا ذات الألفة المتدنية وتلتهم تبلعما من قبل الخلايا البلعمية الكبيرة. وتتحرك الخلايا بي المحفزة للمستضد لحافة مركز الإنبات لجلب المستضد للخلايا $CD4^{+}T$. وبعدها تمر في الطور الثاني من الانقسام قبل أن تغادر عن طريق منطقة قشرة المخ كي تصبح خلايا ذاكرة أو خلايا بلازما.

جزيء الإنقاذ بي سي إل–٢ Bcl-2

الجزيء المحفز في الخلايا المركزية التي التقمت المستضد . وينقذ ارتباط Bcl-2 الخلية من التهتك. وينتج Bcl-2 على مكونات الخلايا الدموية النامية في النخاع.



الشكل رقم (١,١٦). نمو الخلية بي في مراكز الإنبات.

الطحال Spleen

الطحال عبارة عن عضو ليمفاوى ثانوي داخل محفظة يقع في الصفاقي peritoneum وأسفل الحجاب الحاجز وخلف المعدة. ويحتوي الطحال على نوعين من النسيج ، عرفا اصطلاحاً باللب الأحمر واللب الأبيض أو الغمد الليمفي حول الشريان periarteriolar lymphatic sheath (PALS).

اللب الأحمر Red pulp

يتكون اللب الأحمر من شبكة من الأحبال الطحالية و الجيوب الشريانية المبطنة بواسطة الخلايا البلعمية التي تؤثر على تكسير الخلايا الحمراء العاجزة. كما قد تشاهد الخلايا البلازمية في هذه المنطقة.

اللب الأبيض (الغمد الليمفاوي حول الشريان)

White pulp / PALS (Periateriolar lymphatic sheath)

يحتوي على غالبية النسيج الليمفي المنتشر حول الشرايين. وتوجد أساسا الخلايا تي حول الشرايين المركزية والخلايا بي حول المنطقة الأبعد قليلاً. والخلايا بي منظمة في جريبات أو حويصلات ليمفاوية ثانوية ولها مراكز إنبات. كما توجد الخلايا البلعمية الكبيرة و الجالبة للمستضد APC في الجريبات.

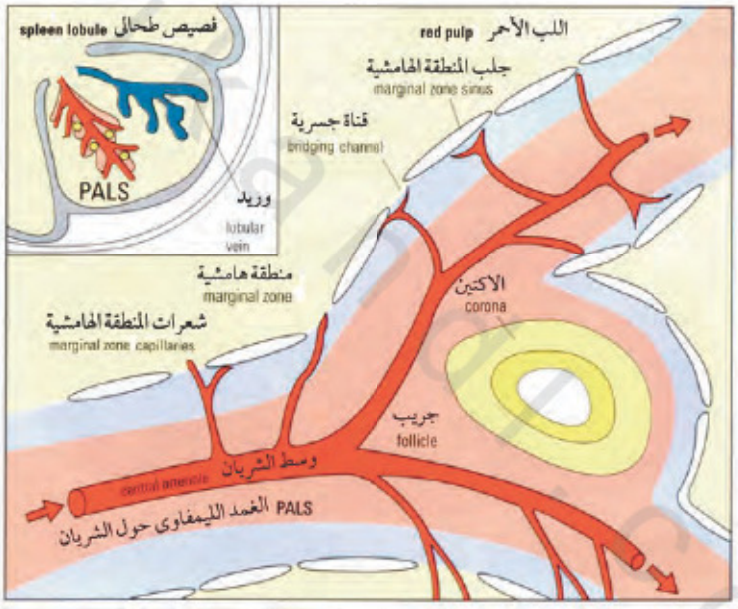
المنطقة الهامشية Marginal zone

عبارة عن المنطقة الخارجية للغمد الليمفاوي حول الشرايين. وتحتوي على الدورة البطيئة للخلايا بي والخلايا البلعمية للمنطقة الهامشية التي تجلب المستضدات المستقلة عن الخلايا بي. في حين أن الجيوب الهامشية تقع على حافة المنطقة الهامشية. وتدخل معظم الخلايا الليمفاوية إلى الغمد الليمفاوي حول الشريان PALS عن طريق الشعيرات الدموية المتخصصة في المنطقة الهامشية وترتحل خارجة عن طريق القنوات الواصلة ، ما بين الجيوب الهامشية ، وإلى الجيوب الشريانية للب الأحمر.

الأنسجة الليمفاوية المصاحبة للمعي(جالت)

(Gut-Associated Lymphoid Tissues) Galt

يتكون الـ GALT من الأنسجة الليمفاوية المصاحبة لمخاطية المعي. وتشتمل هذه التراكمات من الخلايا الليمفاوية في الصفيحات (lamina) ولويحات بيرير (Peyer) المشتملة على أعداد مرتفعة ثنائية التناسب للخلايا بي المنتجة للجلوبيولين المناعي آي IgA وخلايا البلازما.



الشكل رقم (١,١٧). الغمد الليمفاوي حول الشرايين (PALS).

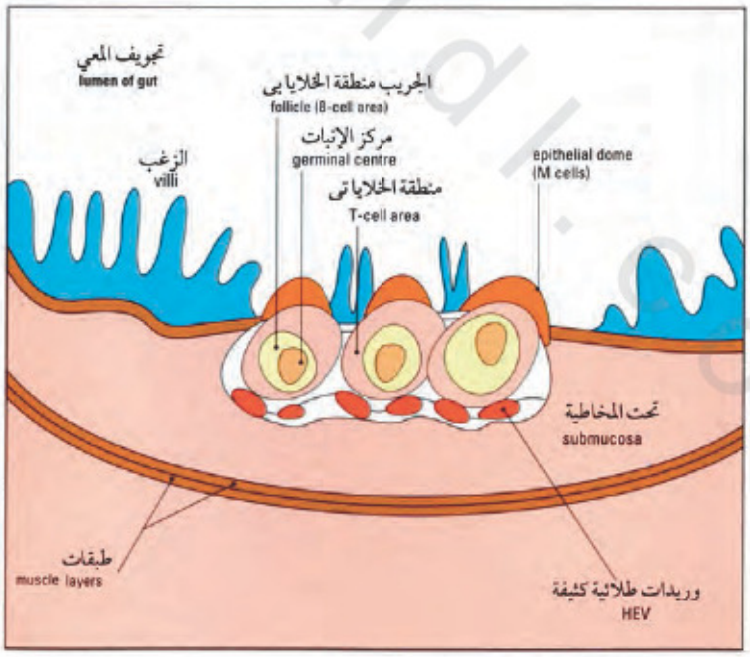
لويحات بير Peyer's patches

عبارة عن مجموعات وتشكيلات من الخلايا الليمفاوية في جدار الأمعاء الدقيقة والتي تظهر مجهريًّا كأنها لويحات (بقع) شاحبة على جدار المعي. إلا أن الجزء المرتبط بالمادة المخاطية المعوية يفتقر إلى خلايا جوبلت وبها طلائية متخصصة مشتملة على نوع فريد من الخلايا وهي الخلية إم (M) التي لها دور في نقل المستضدات للخلايا الليمفاوية

السفلية. وتدخل الخلايا الليمفاوية للويحة عن طريق HEV التي انتقائيا تنتج الجزئي اللاصق وهو MAdCAM-1 الذي يقوم بربط الخلايا الليمفاوية المنتجة لوسيط الالتصاق ألفا ٤ بيتا ٧ $\alpha_4\beta_7$ integrin المستقبل (الذي يربط الخلايا بالنسيج المحيط) وتغادر الخلايا الليمفاوية لويحة بير عن طريق الليمفاويات الموضعية وتختار موضعها في صفيحة الأغشية المبطنة lamina propria للمعي.

الجهاز المناعي الإفرازي Secretory immune system

يشير هذا إلى الدفاعات المناعية الموجودة في الأعضاء الإفرازية مثل الغدد اللعابية والغدد الثديية والأنسجة الليمفاوية المصاحبة للمعي GALT. وحمايتها الأساسية تتم بواسطة IgA الإفرازي . كذلك إن IgA ثنائي الجزء يتحد مع مستقبله Poly-Ig على السطح القاعدي للخلايا الطلائية وتنقل إلى تجويف lumen المعي.



الشكل رقم (١,١٨). تركيب لويحة بير.