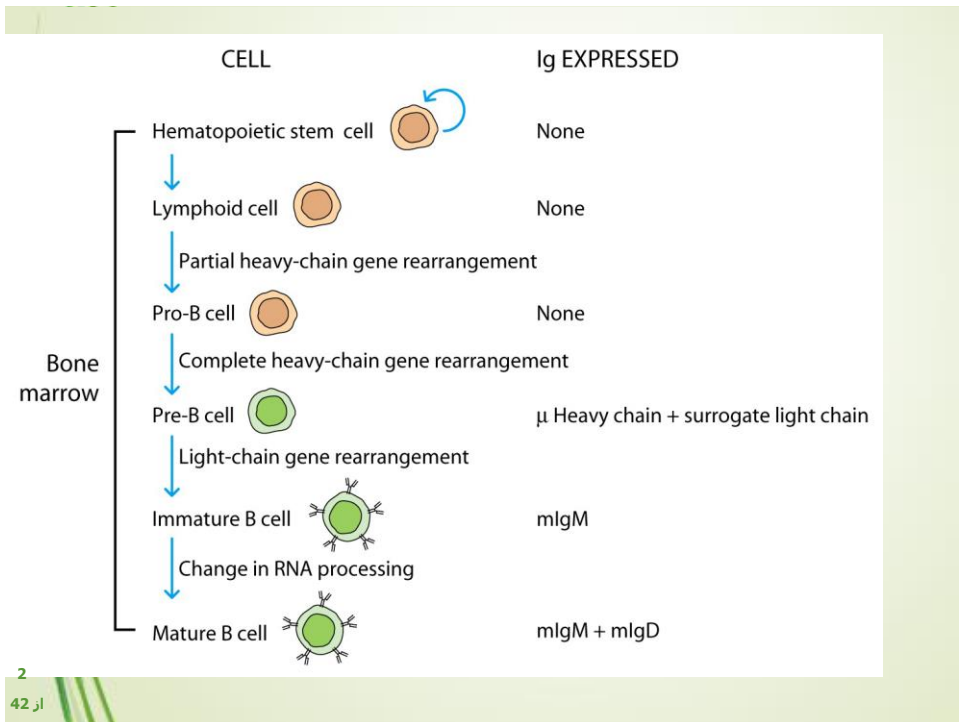
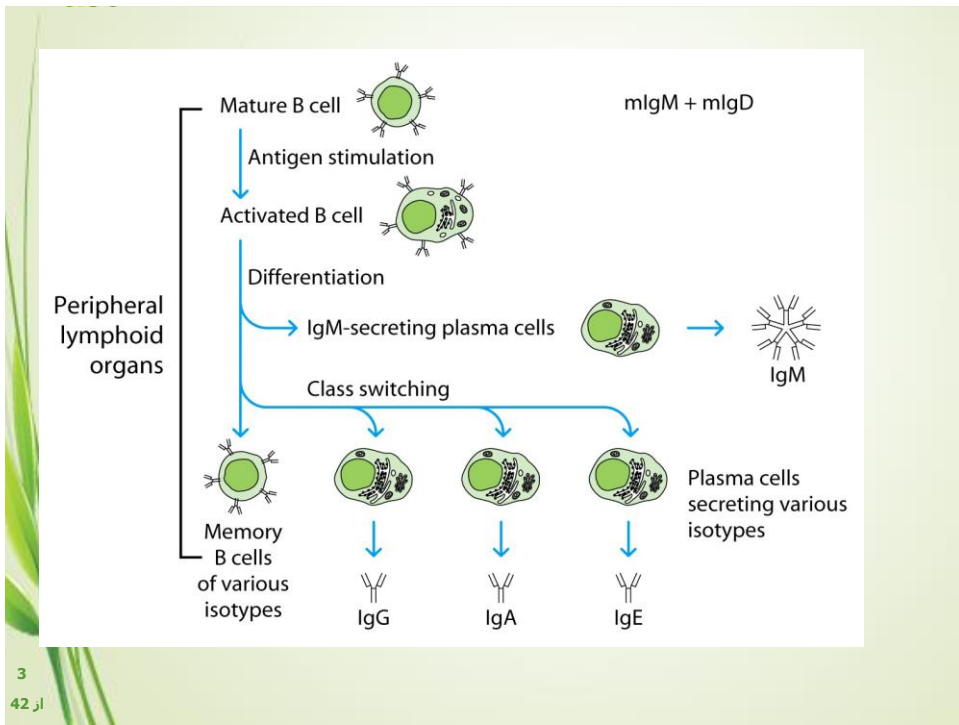


فعال شدن سلول B

1
از 42





لنفوسیت B پطور فعال می‌شود؟

- لنفوسیت‌های B: آنتی‌ژن‌های پروتئینی، پلی‌ساکارییدی، لیپیدی و ...
 - مستقل از تیموس
 - وابسته به تیموس (ایزوتیپ‌های مختلف، خاطره...)

تفاوت:

- تکثیر
- تولید آنتی‌بادی
- تغییر ایزوتیپ
- بلوغ میل ترکیبی
- خاطره‌ای
- ضعیف‌تر
- بدون خاطره ایمنی
- غالب‌ترین آنتی‌بادی IgM

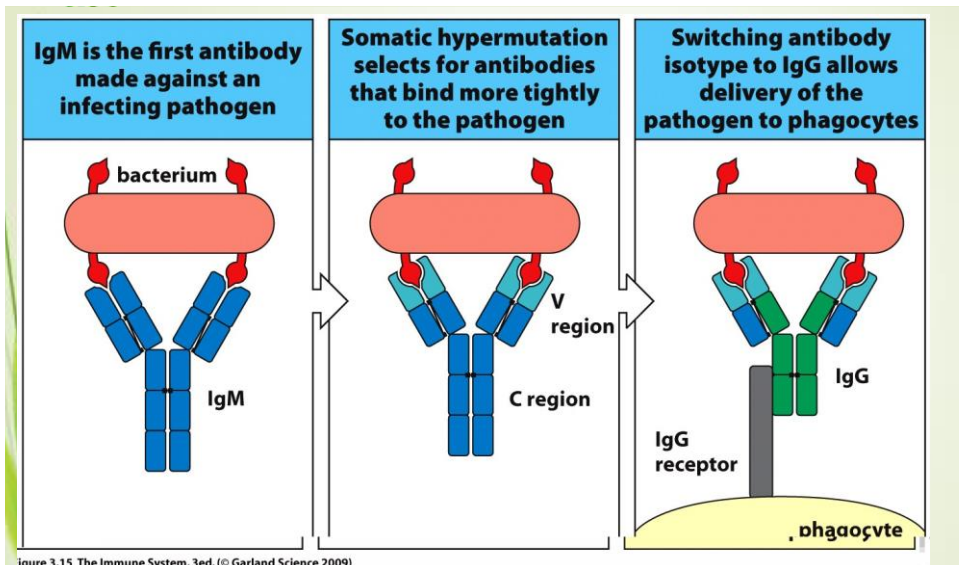
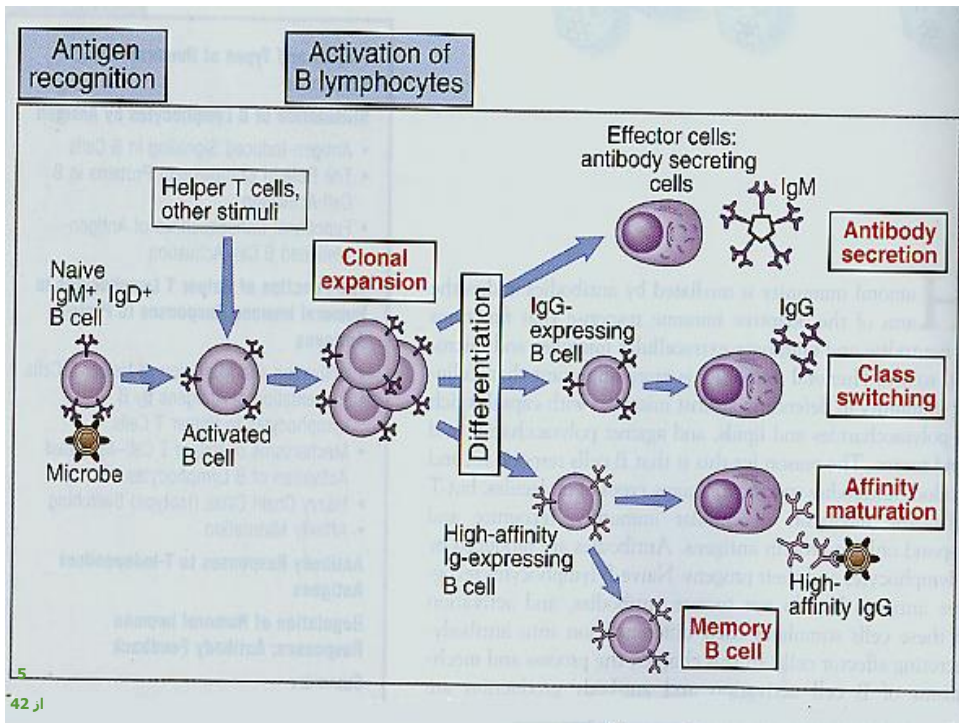
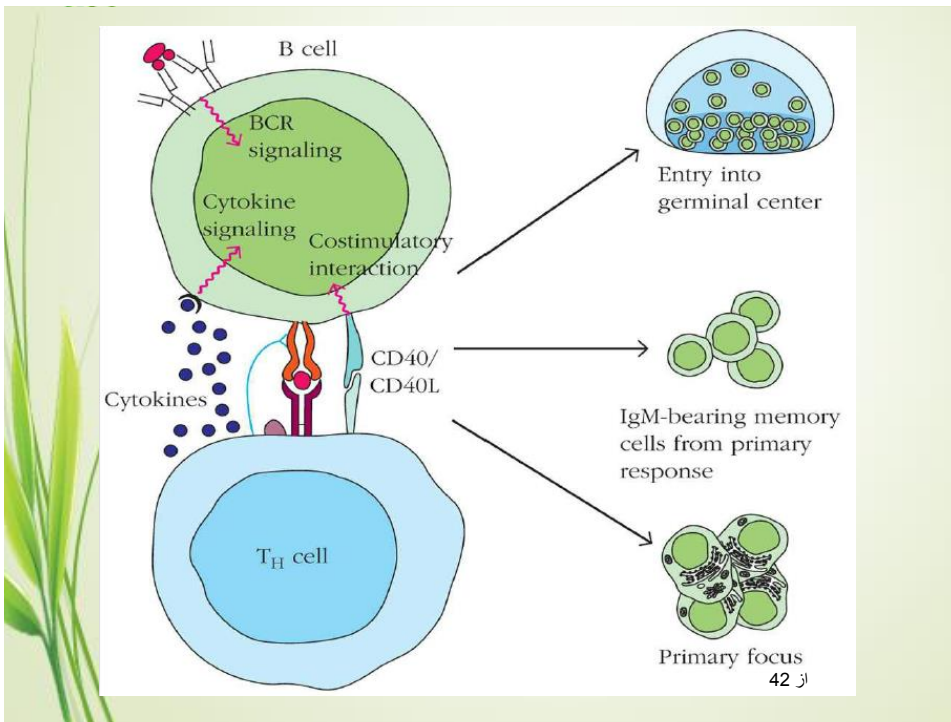
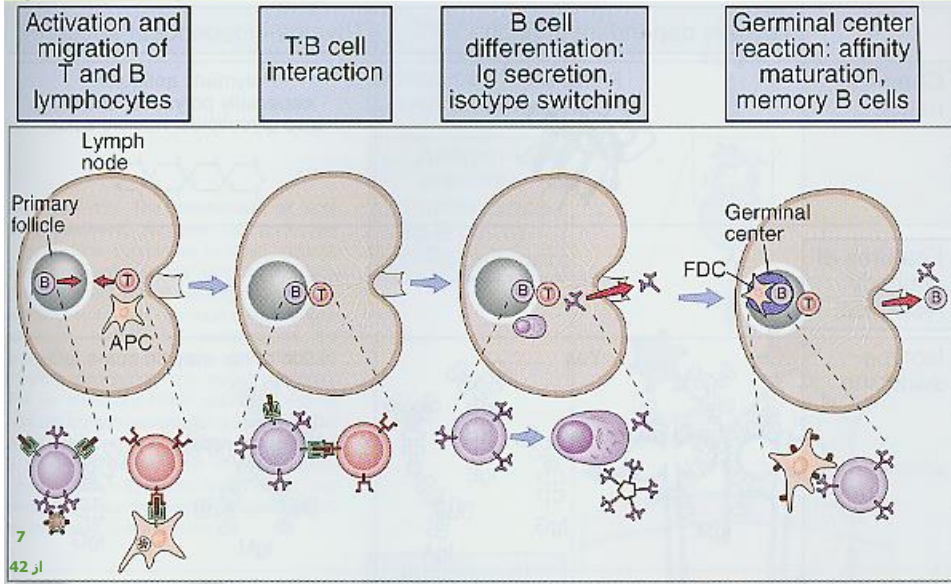
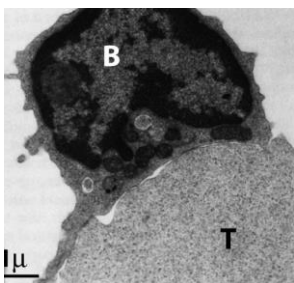


Figure 3.15 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

چه اتفاقاتی در بافتهای لنفی می‌افتد؟



چه اتفاقاتی در بافت‌های لنفی می‌افتد؟



- سلول‌های B شروع به بلعیدن آنتی‌ژن نموده و آن‌را همراه با ملکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌کنند.
- سپس می‌تواند با سلول‌های TH اختصاصی تشکیل کونژوگه T-B دهد.
- کانون‌های کوچکی از سلول‌های B در حال تکثیر تشکیل شود (حداکثر قطر در روزهای سوم و چهارم بعد از برخورد با آنتی‌ژن)
- سلول‌های B که در این کانون‌ها وجود دارند به پلاسماسل تمایز یافته و ایزوتیپ‌های IgG و IgM ترشح می‌کنند. (اغلب آنتی‌بادی‌ها در پاسخ اولیه)

9
از 42

چه اتفاقاتی در بافت‌های لنفی می‌افتد؟

- چند روز بعد از تشکیل کانون‌های اولیه، تعدادی از سلول‌های B تحریک شده به فولیکول‌های اولیه مهاجرت می‌کنند.
- این فولیکول‌های اولیه به فولیکول‌های ثانویه تبدیل می‌شوند. (شرایط مناسب برای واکنش سلول‌های B, سلول TH تحریک شده و سلول‌های دندریتی فولیکولی)
- سلول‌های B تحریک شده به سمت مرکز فولیکول ثانویه مهاجرت کرده و مرکز زایا را به وجود می‌آورند. برای ظهور مراکز زایا، بایستی سلول‌های B, از قبل با سلول‌های TH تحریک شده واکنش داده باشند و واکنش CD40/CD40L ضروری است.
- معمولاً، مراکز زایا حدود ۱۰-۷ روز بعد از برخورد اولیه با آنتی‌ژن وابسته به تیموس پدید می‌آیند. تعداد این مراکز، ۱۰-۴ روز بعد به حداکثر خود می‌رسد و ۴ هفته بعد از ایمنیزاسیون ناپدید می‌شوند.

10
از 42

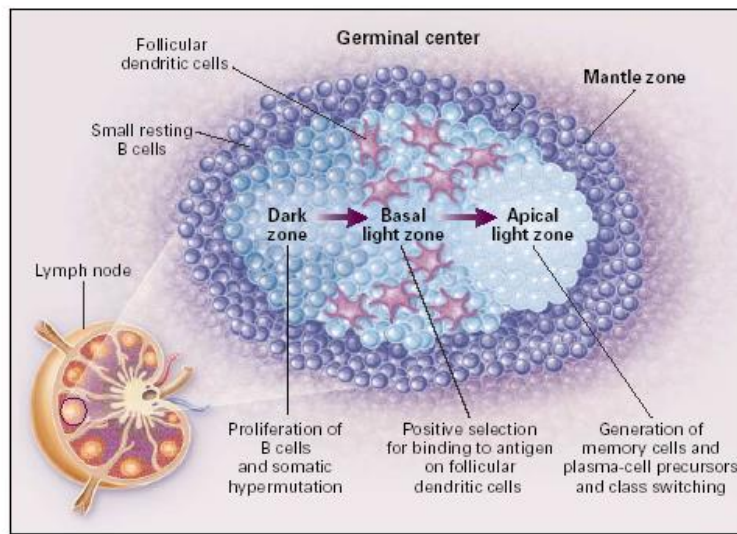


Figure 8. The Germinal Center.

11
ار 42

چه اتفاقاتی در مراکز زایا می افتد؟

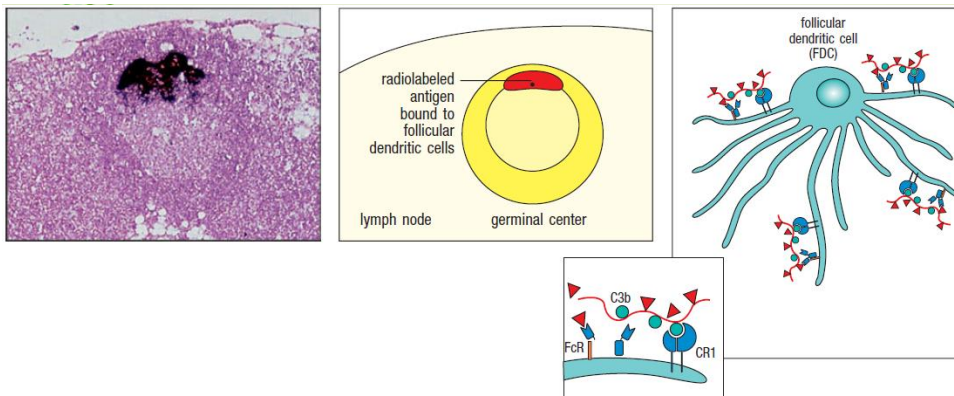
- ابتدا سلول های B تحریک شده فولیکول ثانویه، شدیداً تکثیر یافته و فضاهای بین شبکه سلول های دندریتی فولیکولی را پر می کنند (سنتروبلاست). لایه متراکم سنتروبلاست ها به صورت ناحیه تاریک دیده می شوند.
- سنتروبلاست ها، اندازه بزرگی داشته، سیتوپلاسم آنها وسیع بوده، کروماتین باز دارند و فاقد Ig غشایی می باشند. سنتروبلاست ها در ناحیه تاریک متراکم می شوند و در آنجا، تقسیم شده و سنتروسیت ها را ایجاد می کنند.
- سنتروسیت ها، کوچک بوده، قدرت تکثیر ندارند ولی Ig غشایی را بیان می کنند.
- با افزایش تعداد سنتروسیت ها، آنها از ناحیه تاریک به ناحیه روشن حرکت می کنند. ناحیه روشن، حاوی تعداد زیادی سلول دندریتی فولیکولی است. سنتروسیت ها به آنتی ژن موجود در زواید بلند سلول های دندریتی فولیکولی متصل می شوند.

12
ار 42

- ⊙ به سلول‌های B در حال تکثیر در این قسمت سنتروبلاست (centroblast) می‌گویند.
- ⊙ زمان دو برابر شدن سنتروبلاست‌ها ۶ تا ۱۲ ساعت تخمین زده می‌شود، به طوری که در عرض ۵ روز یک لنفوسیت به ۵۰۰۰ سلول تقسیم خواهد شد.
- ⊙ سنتروبلاست آنتی بادی سطحی ندارند.
- ⊙ سنتروبلاست میزان تکثیر بسیار بالایی دارند.
- ⊙ اندازه این سلولها بزرگ می‌باشد.
- ⊙ در رنگ آمیزی بافت شناسی سلولهای این منطقه رنگ زیاد جذب می‌کنند (چون هسته آنها زیاد و وسیع می‌باشد) به همین دلیل به این منطقه ناحیه تاریک می‌گویند.
- ⊙ در این سلولها در خلال تکثیر به علت باز شدن DNA و به دلیل اینکه زندهای V بسیار حساس به جهش می‌باشند در این سلولها پدیده‌ای به نام جهش‌های سوماتیک یا Somatic Mutation رخ می‌دهد.

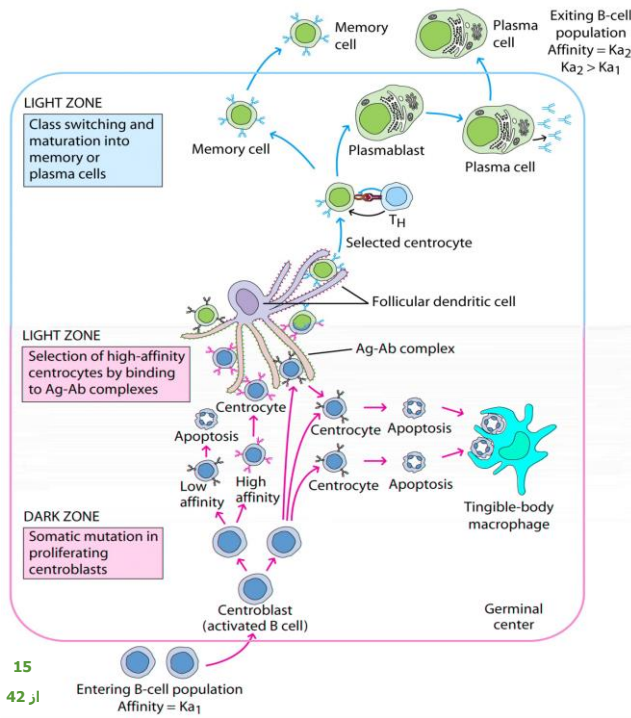


13
از 42



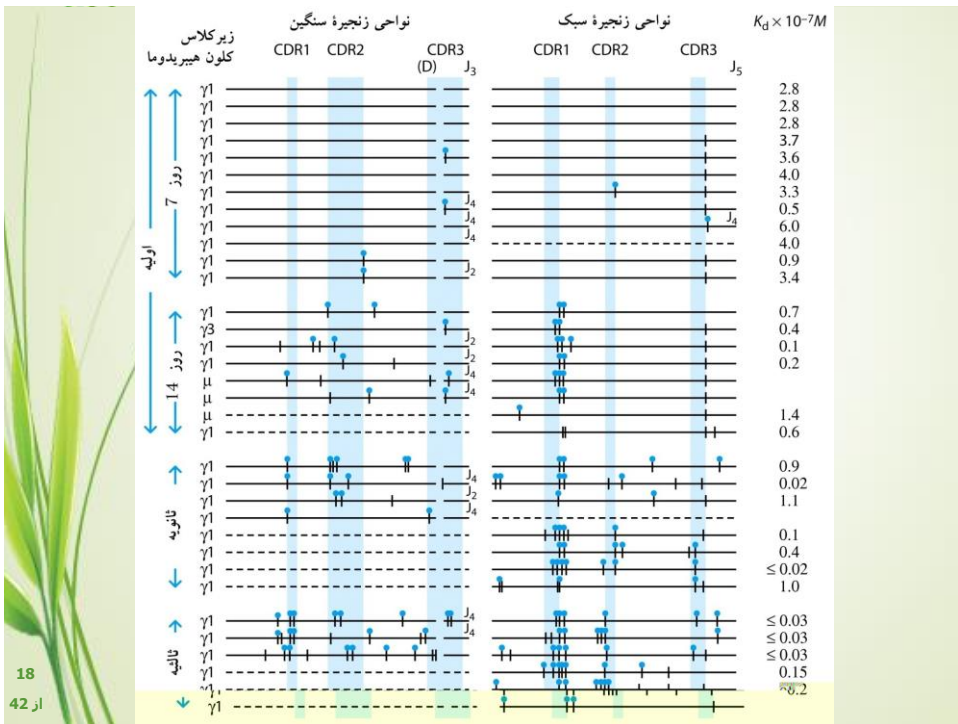
14
از 42

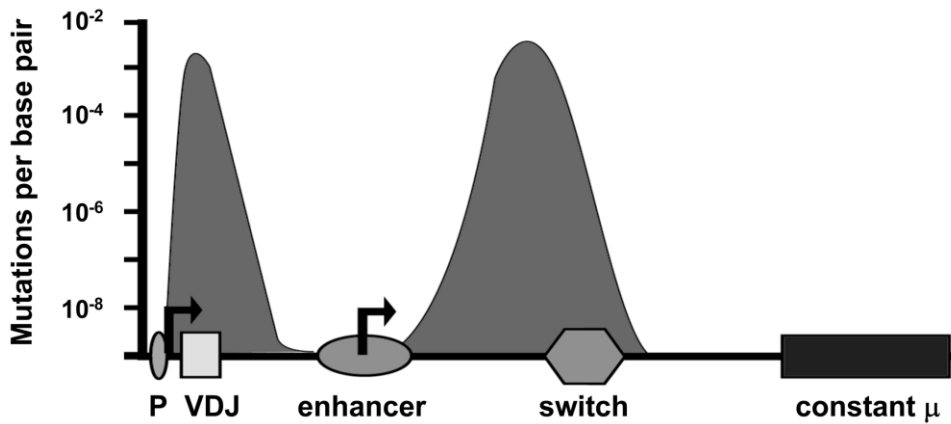
تشکیل مراکز زایا



بلوغ میل ترکیبی

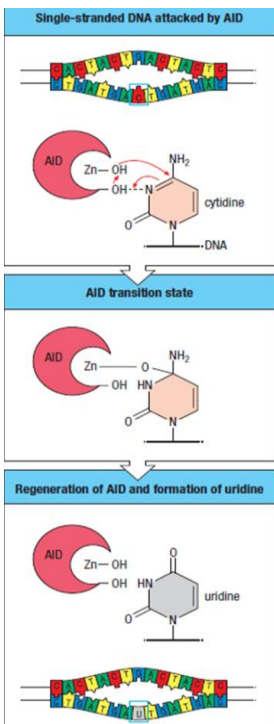
- بسیاری از سنتروسیت‌ها نمی‌توانند به آنتی‌ژن موجود در سطح سلول‌های دندریتی فولیکولی متصل شوند. این سلول‌ها، در ناحیه روشن مرکز زایا دچار آپوپتوز می‌شوند و بقایای آنها توسط یک نوع ماکروفاژ *tingible-body* بلعیده می‌شود.
- سلول‌های B که دارای گیرنده با میل ترکیبی کم برای آنتی‌ژن هستند و یا اصلاً نمی‌توانند به آن متصل گردند حذف می‌شوند: **بلوغ میل ترکیبی پاسخ هومورال**
- در مراکز زایا جهش شدید در کانون‌های سلول B رخ می‌دهد: **بلوغ میل ترکیبی پاسخ هومورال**



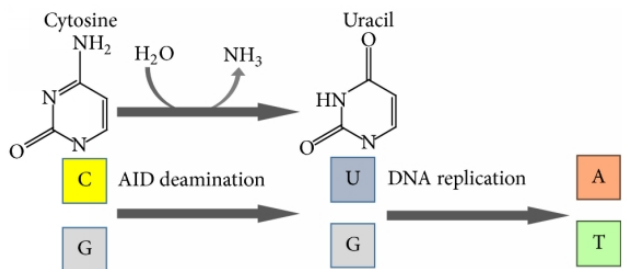


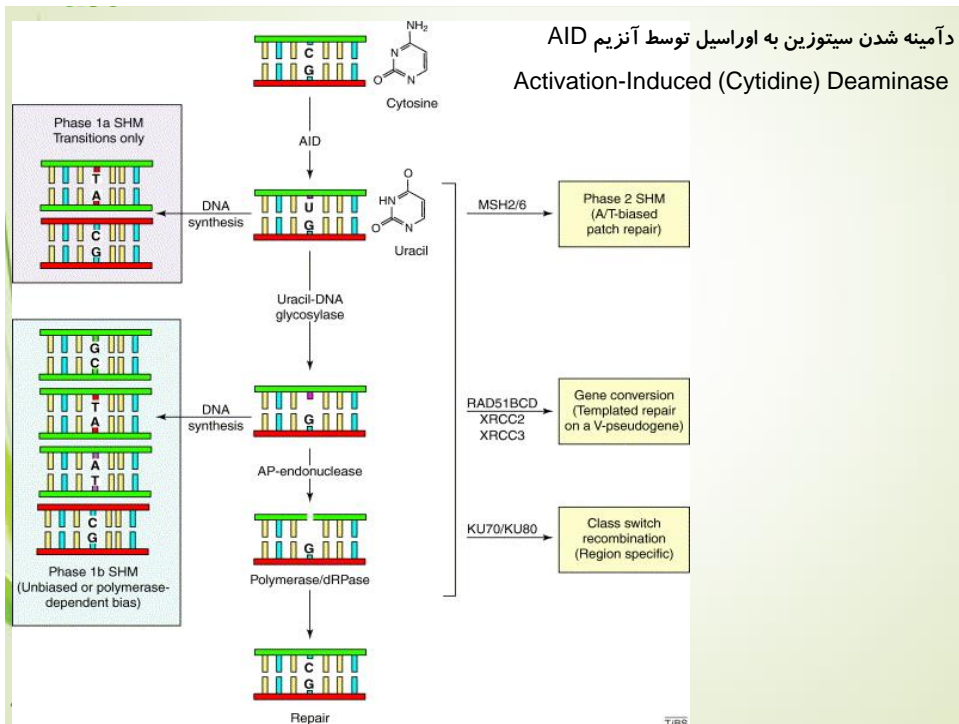
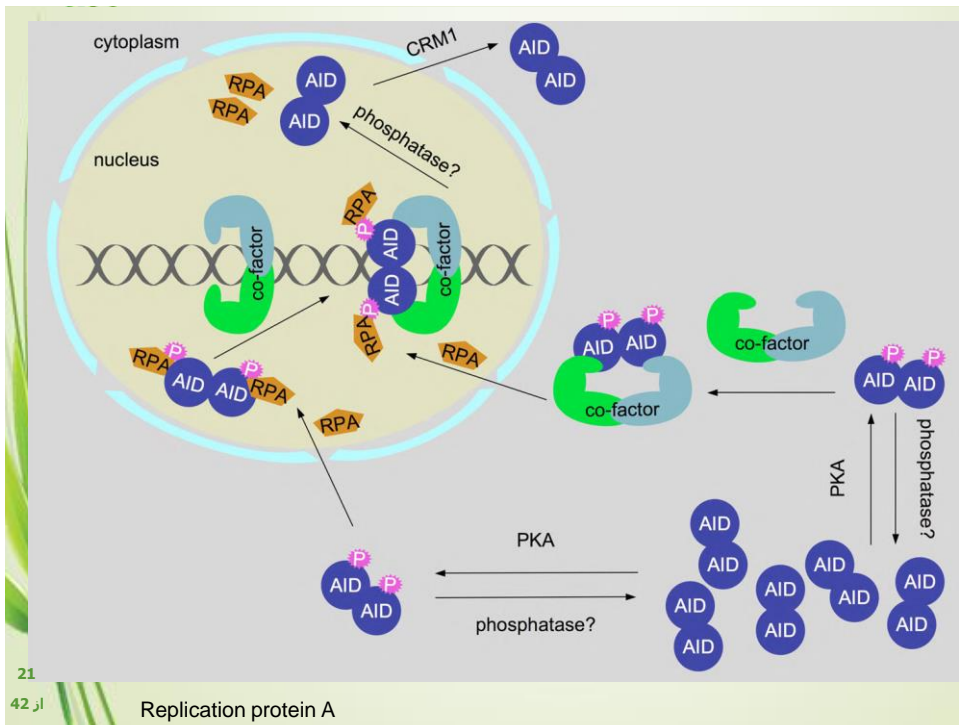
Two regions of hypermutation. The x-axis depicts the 10-kb heavy chain locus containing a promoter (oval), start of transcription (arrow), VDJ gene (box), enhancer (oval), start of intronic transcription (arrow), switch region (hexagon), and C μ gene.

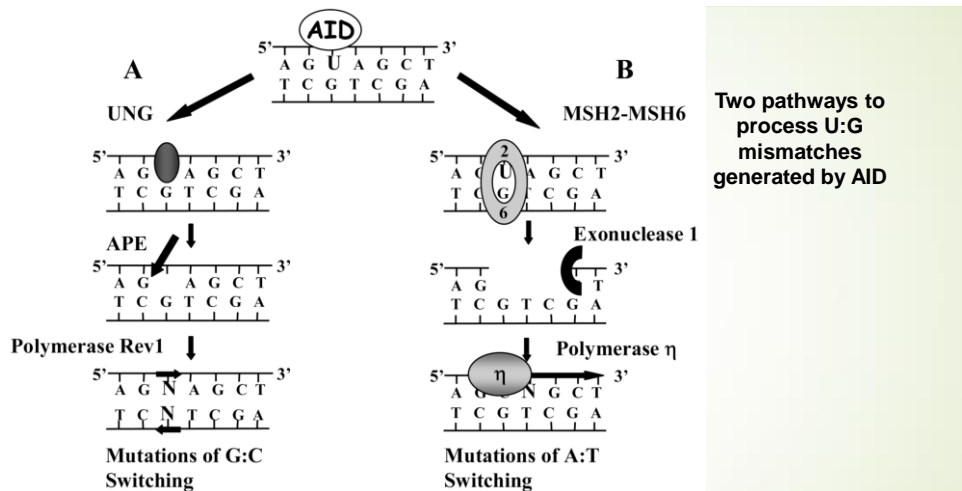
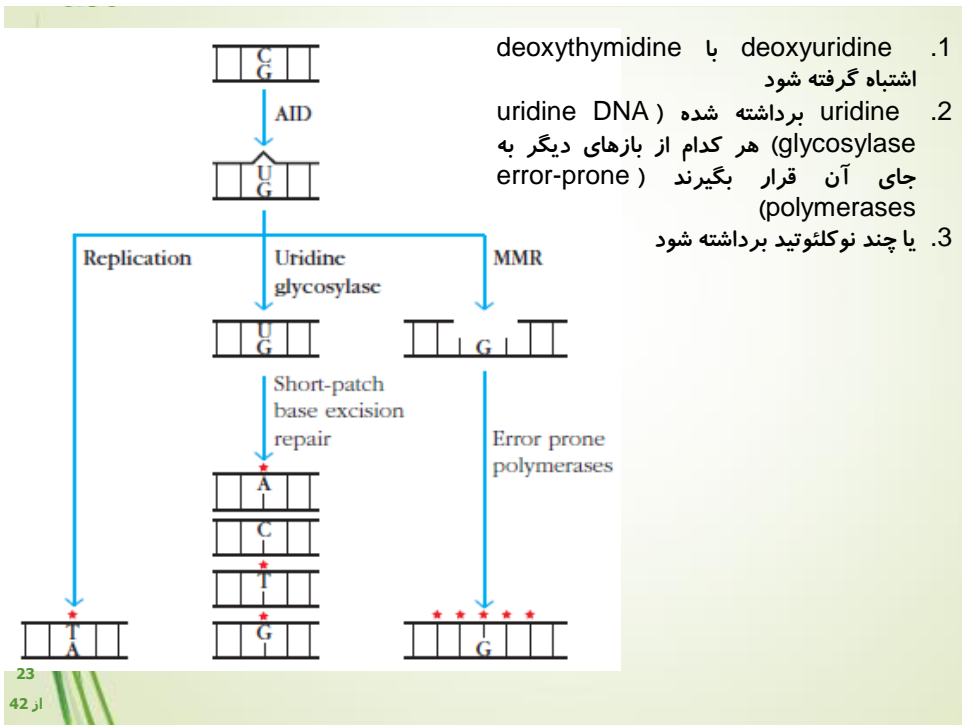
19
42,ا



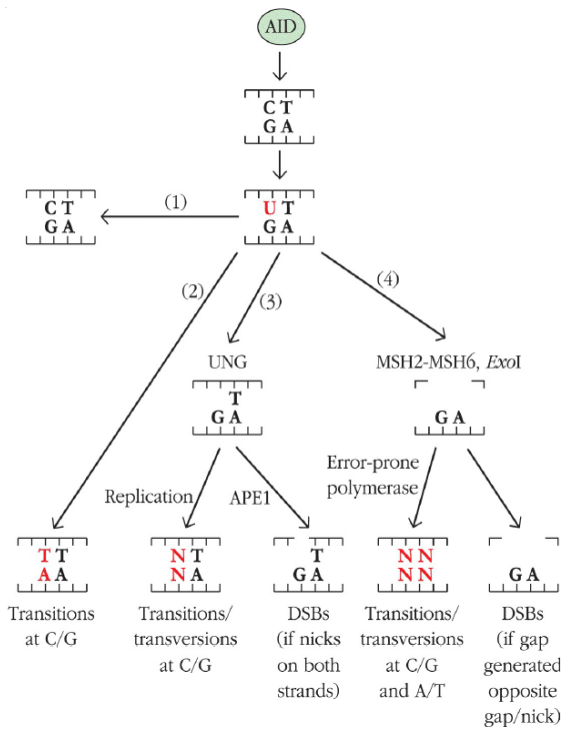
Activation induced cytosine deaminase (AID)
24-kDa







- MSH2/6 فراخوان نوکلئازها (اگزونوکئاز) حذف یوریدین و چند نوکلئوتید اطراف
 - ترمیم با DNA پلیمرز خطا پذیر (error-prone) تا
- مismatch repair proteins MSH2 and MSH6



mutational hot spots
AGCT (CDR)

DGYW
HCRW

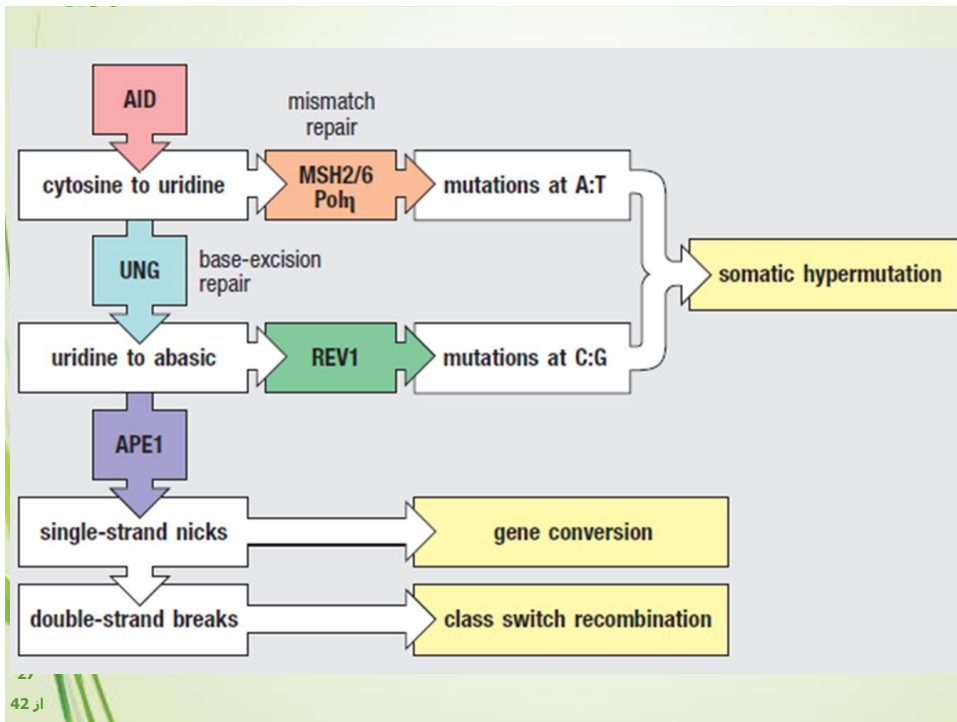
D = A/G/T

Y = C/T

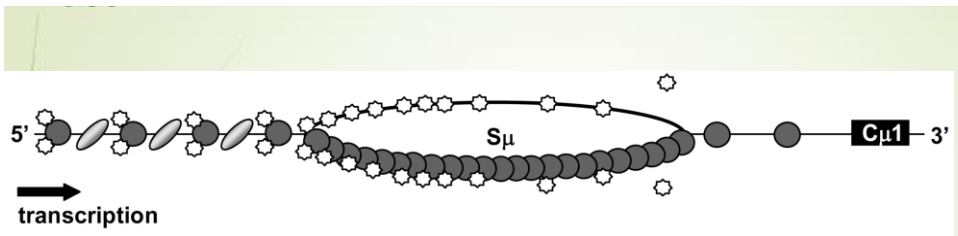
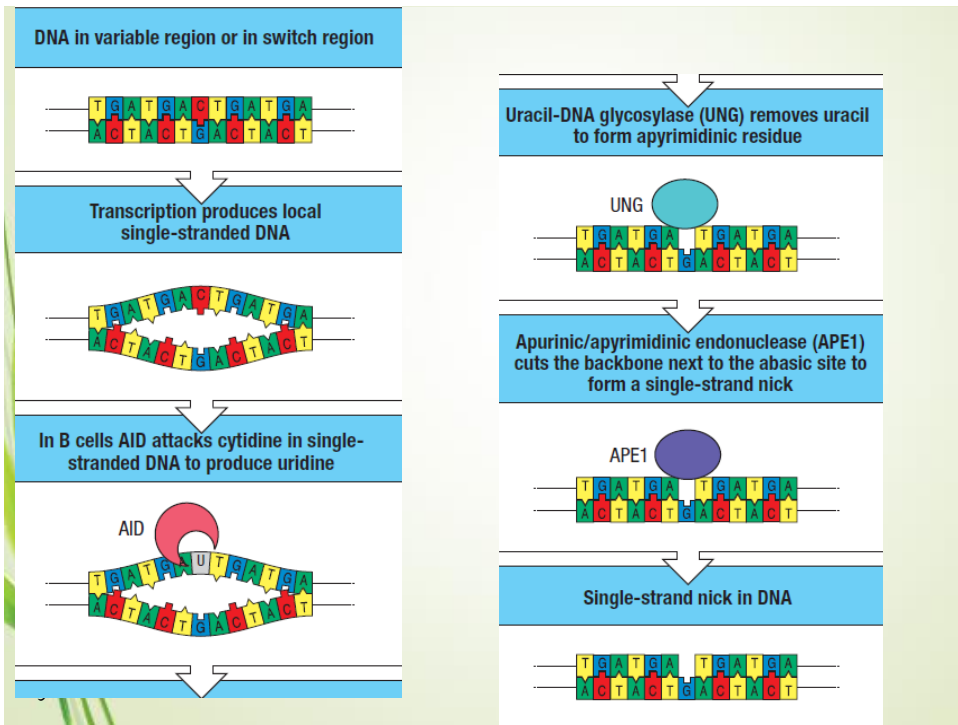
R = A/G

W = A/T

H = T/C/A

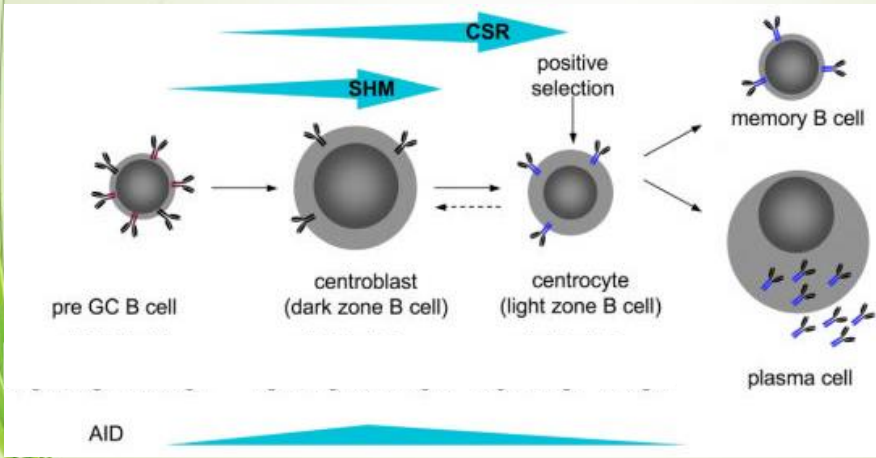


از 42

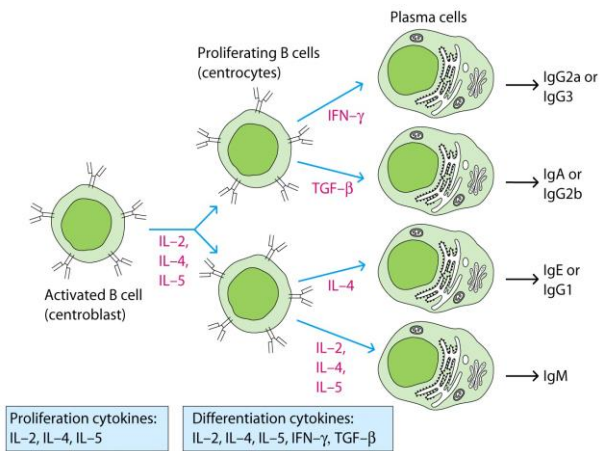


- دایره‌ها: RNA polymerase II تجمع می‌یابد، کند شدن رونویسی
 - ستاره‌ها: AID همراه با RNA پلیمراز و دامینه کردن
 - بیضی: DNA polymerase η در سمت 5 (روی تک رشته فعال نیست)
- reduces the frequency of A:T mutations

stage-specific expression of AID

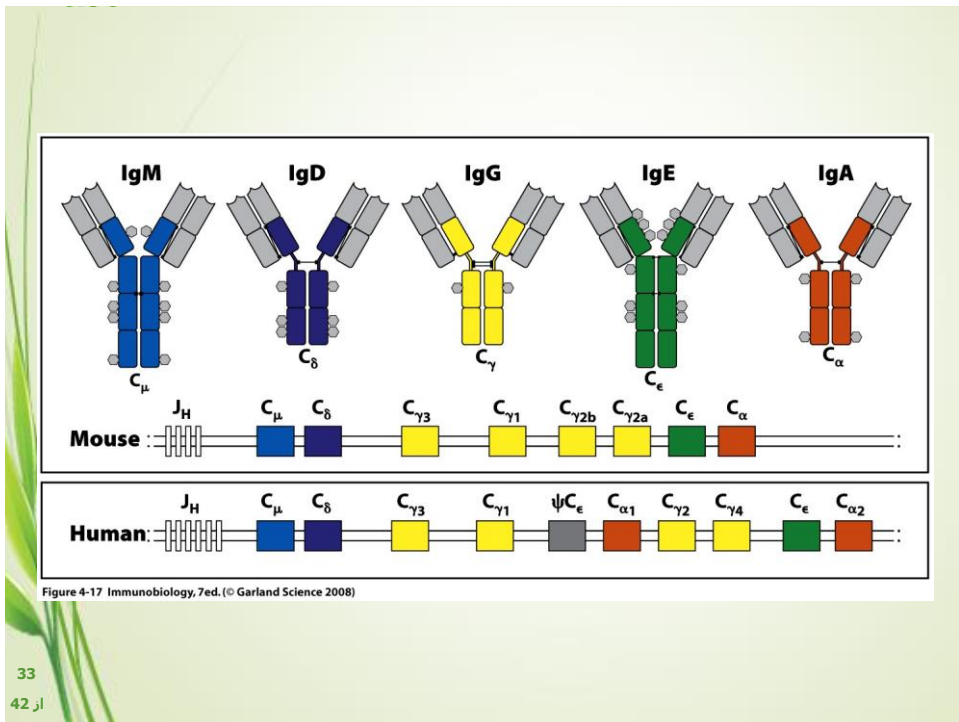
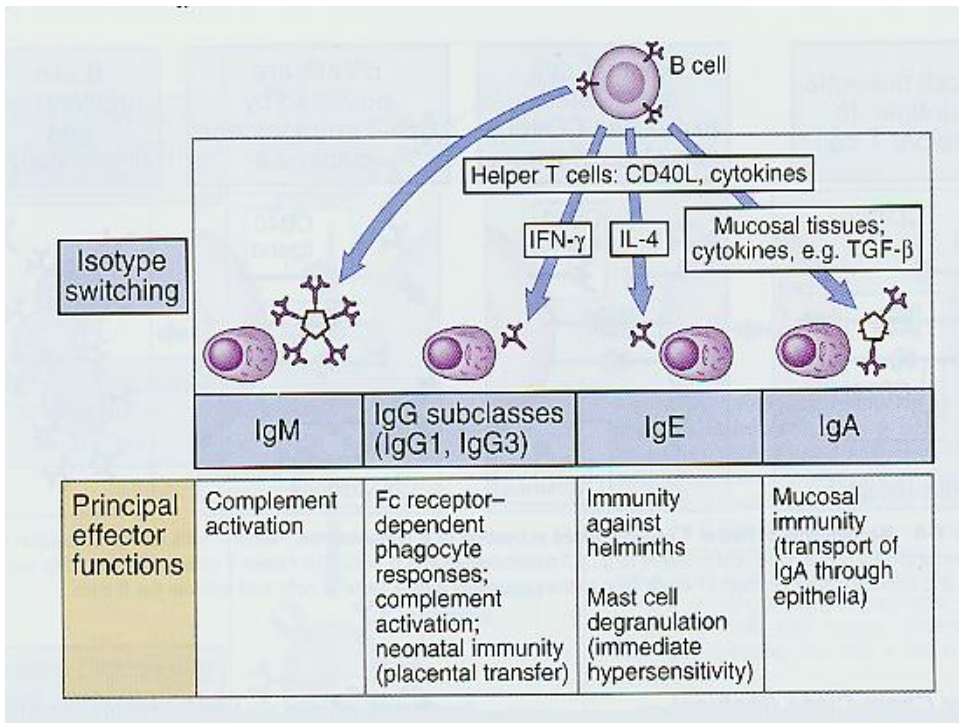


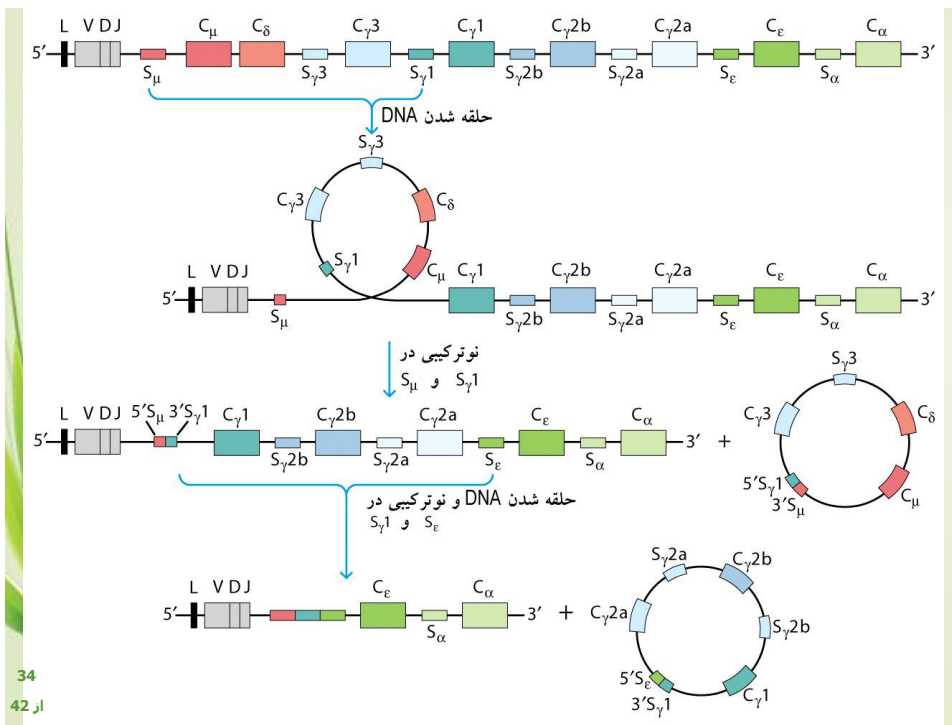
30
ار 42



تبدیل ایزوتیپ
ISOTYPE SWITCHING

31
ار 42



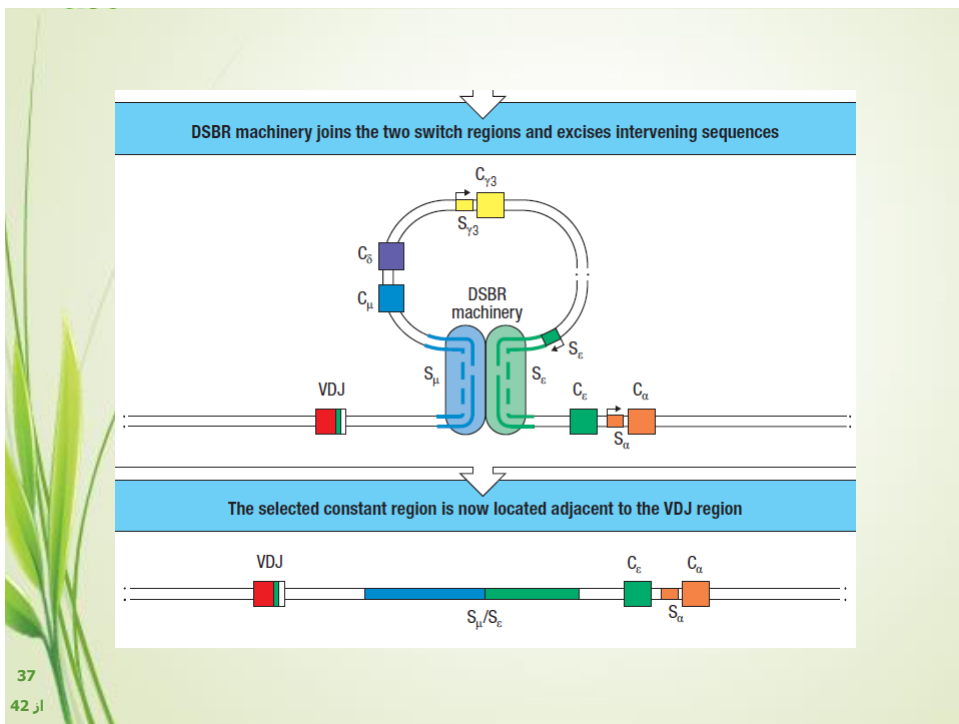
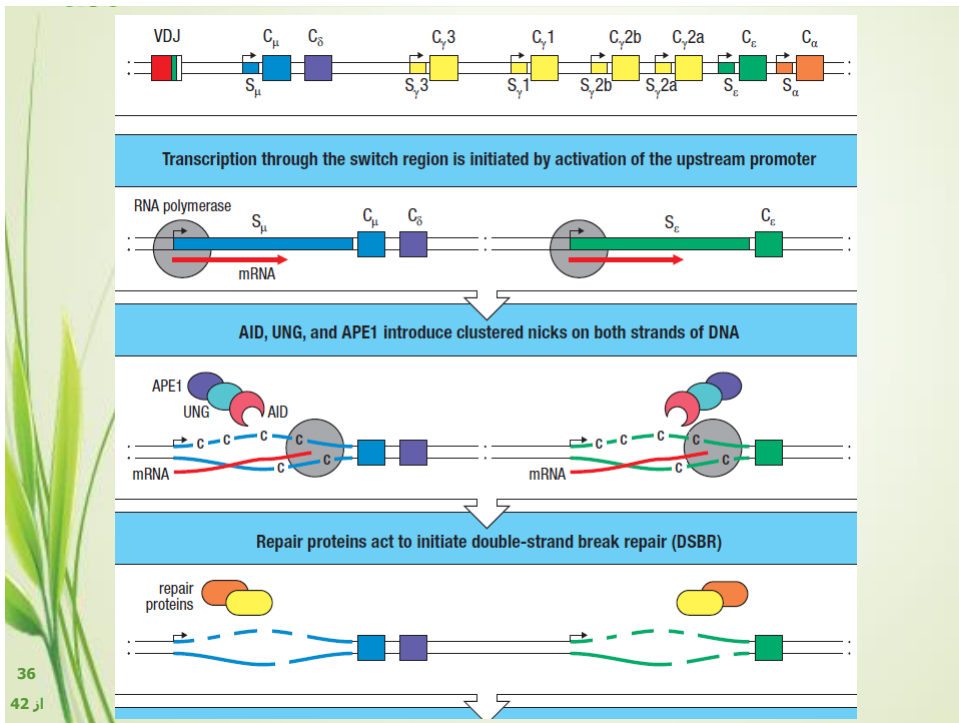


34
از 42

AID و تبدیل ایزوتیپ

- nonhomologous DNA recombination
- نواحی سوئیچ در اینترون بین JH و Cμ و همینطور در بالادست سایر بجز δ
- هر ناحیه سوئیچ دارای تکرارهای حاوی G روی رشته غیرالگو nontemplate
- (GAGCT)n(GGGGGT) با n سه (تا هفت)
- تکرارهای GAGCT و GGGGGT
- توقف فعالیت RNA پلیمراز با تشکیل R-loop (RNA روی رشته غیرالگو)
- لازم برای فراخوان AID
- سیگنال سایتوکایینی و نسخه برداری از پروموتور بالادست سوئیچ

از ۴۲

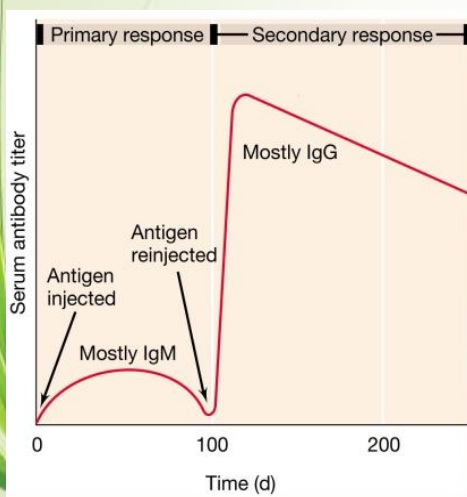


نوع آنتی بادی که سوئیچ می شود	A در انسان
IgE, IgG4	IL-4 ⊙
IgA	TGF-β + IL-5 ⊙
IgG4	IL-10 ⊙
IgG4, IgE	IL-13 ⊙
IgG1, IgG3	IL-21 ⊙
IgG1, IgG3	IFN-γ ⊙
نوع آنتی بادی که سوئیچ می شود	B در موش
IgE, IgG1	IL-4 ⊙
IgA, IgG2b	TGF-β ⊙
IgG2a, IgG3	IFN-γ ⊙

38

ار 42

پاسخ اولیه و ثانویه

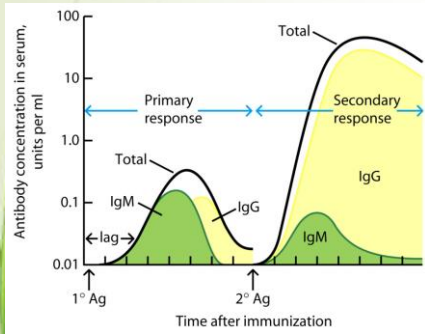


39

ار 42

1. برخورد اولیه با آنتی ژن موجب می شود پلاسما سل ها IgM تولید کنند
2. این پدیده پاسخ ایمنی اولیه نام دارد
3. سلولهای خاطره ای باقی می ماند و در مواجهه بعدی با آنتی ژن سریعاً به پلاسما سل تبدیل شده و IgG تولید می کنند
4. این پدیده پاسخ ایمنی ثانویه نام دارد

پاسخ اولیه و ثانویه



میزان آنتی بادی تولید شده در پاسخ ثانویه تا هزار برابر بیشتر از پاسخ اولیه می تواند باشد

40
از 42

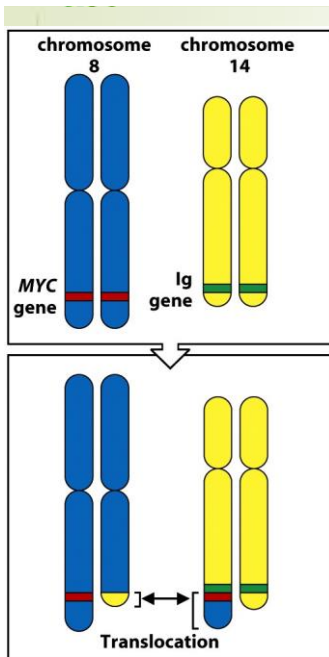
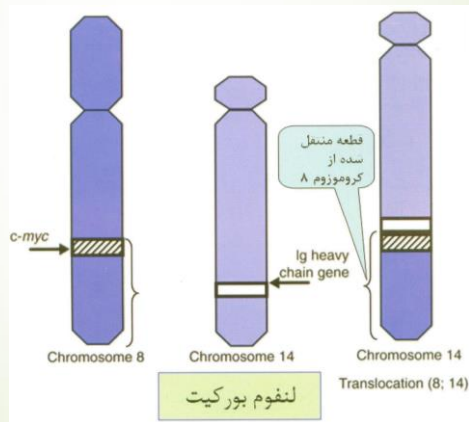
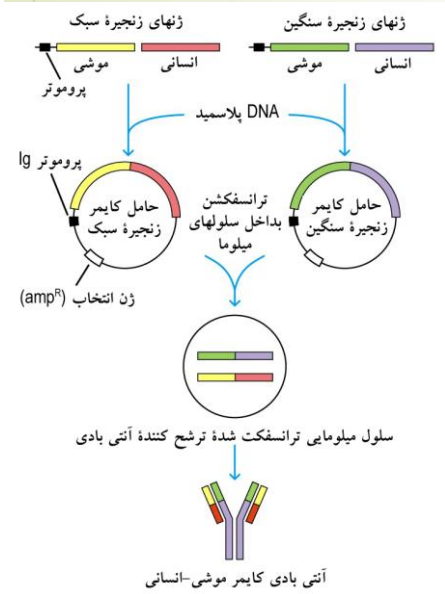


Figure 7-44 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

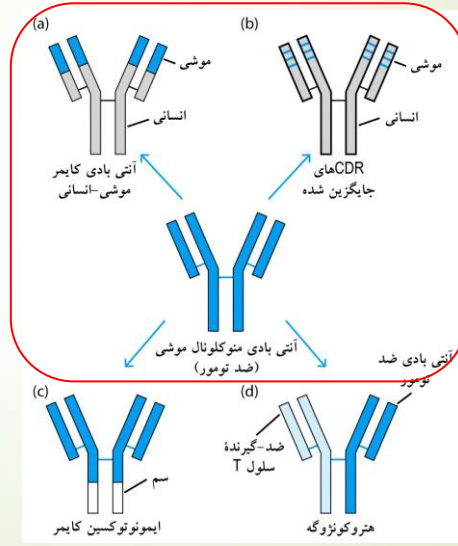
از 42



لنفوم بورکیت



43
ار 40



از 42