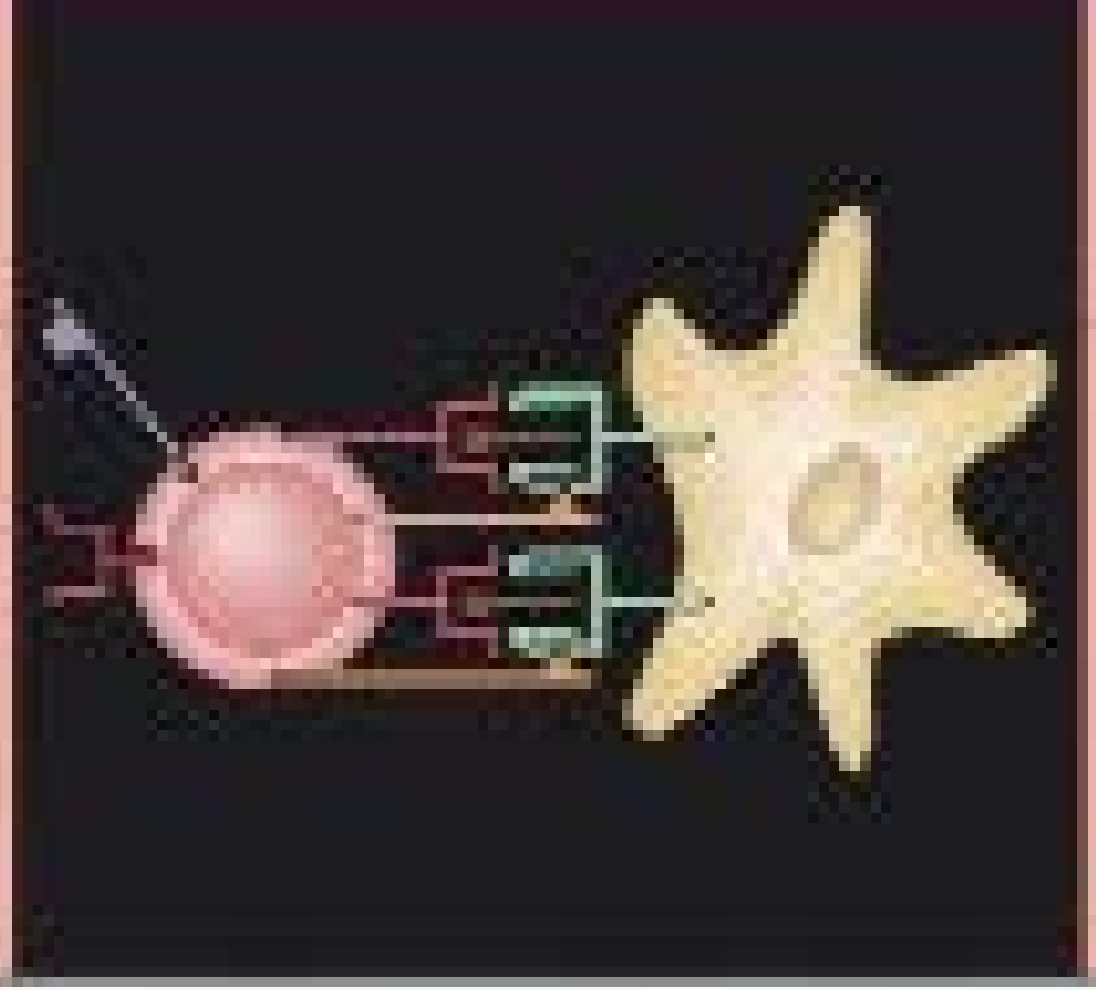


جامعة حماة
كلية الطب البشري

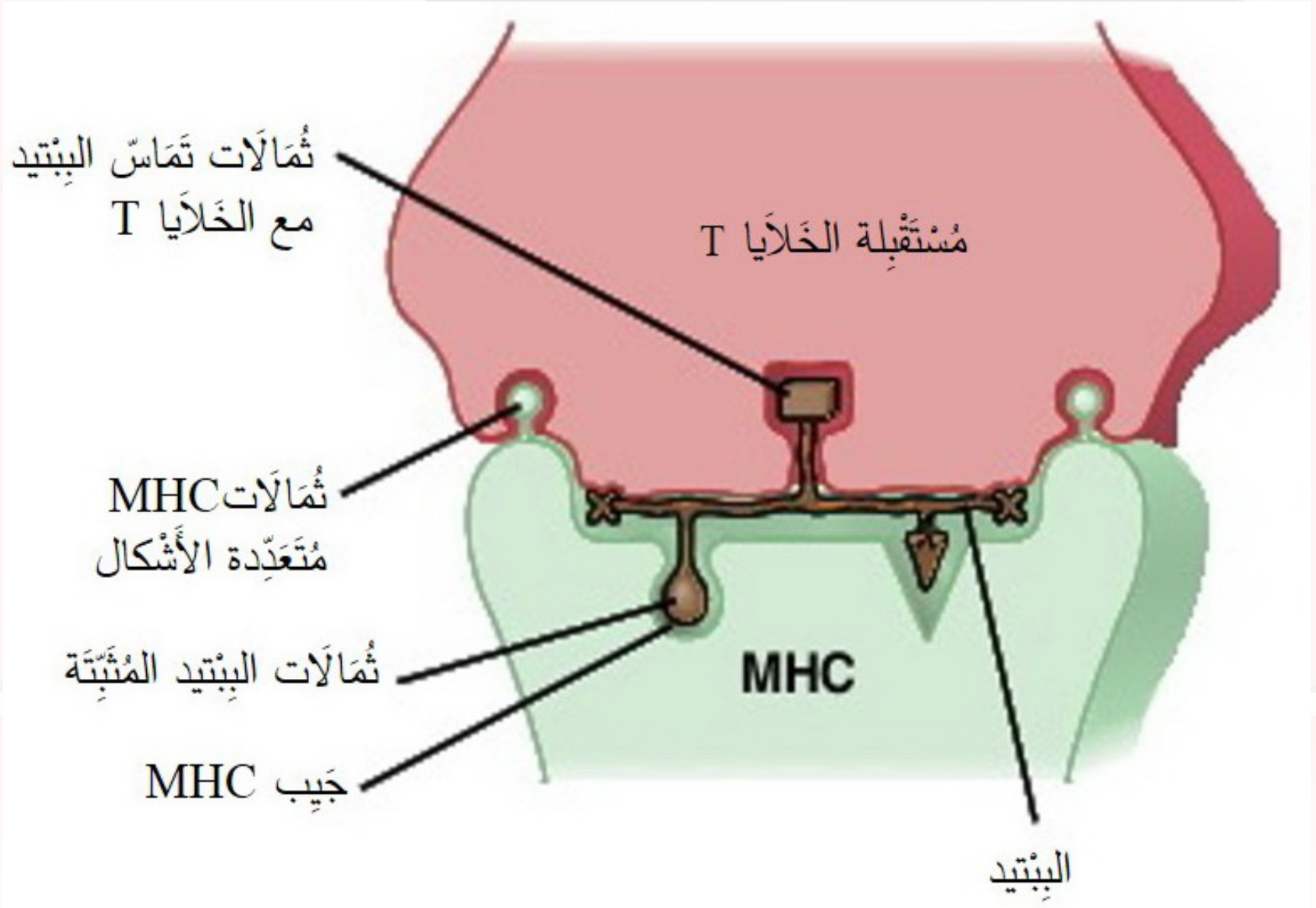
تَمْيِيز المُسْتَضِدَّات فِي الجِهَاز المَناعِي التَلاَؤُمِي

بِنْيَة المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِديَّة لِلّمْفاوِيَّات وتَطَوُّر المَجْمُوعَات المَنَاعِيَّة

Antigen Recognition in the Adaptive Immune System

Structure of Lymphocyte Antigen Receptors and Development of Immune Repertoires

المحاضرة الخامسة


ثُمَالَات تَمَاسّ البِبْتيد
مع الخَلاَيا T
مُسْتَقْبِلة الخَلاَيا T
ثُمَالَات MHC
مُتَعَدِّدة الأَشْكال
ثُمَالَات البِبْتيد المُثَبِّتَة
MHC
جَيب MHC
البِبْتيد

مُقَدِّمَة Introduction

- تؤدي مُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِد أَدْوَرًا حَاسِمة في نُضُوج اللِّمْفاوِيَّات من سَلاَئِفها وفي الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التلاؤمية .
- ومن أجل بَدْء الاسْتِجابَات في المَناعَة التَلاَؤُمِيَّة يجب أنْ تُمَيِّز اللِّمْفاوِيَّات السَاذَجَة المُسْتَضِدَّات .
- من أجل أنْ تُنْجز الخَلاَيا T المُسْتَفْعِلَة والأَضْدَاد وَظَائِفها يجب أنْ تُمَيِّز المُسْتَضِدَّات .
- **تُعبِّر اللِّمْفاوِيَّات T و B عن مُسْتَقْبِلاَت مُخْتَلِفة تُمَيِّز المُسْتَضِدَّات: أَضْدَاد مُرْتَبِطَة بالغِشَاء على الخَلاَيا B ومُسْتَقْبِلاَت الخَلاَيا T (TCRs) على اللِّمْفاوِيَّات T .**
- إنَّ الوَظِيْفَة الأَسَاسِيَّة للمُسْتَقْبِلاَت الخَلَوِيَّة في الجِهَاز المَناعِي -كما في الأجهزة البَيولوجيَّة الأُخْرَى- هي كَشْف المُنَبِّهات الخارجية (المُسْتَضِدَّات بالنسبة للمُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِيَّة في الجِهَاز المَناعِي التلاؤُمي) وإطْلاَق اسْتِجابَات الخَلاَيا الَّتِي تُعبِّر عن تلك المُسْتَقْبِلاَت .

مُقَدِّمَة Introduction

- من أجل تَمْييز تشكيلة كبيرة من المُسْتَضِدّات المُخْتَلِفة فإنَّ المُسْتَقْبِلات المُسْتَضِديَّة على اللِّمْفاوِيّات يجب أنْ تكون قادرة على رَبْط والتَمْييز بين تَراكِيب كيمْيائِيَّة كثيرة وذات قرابة وَثيقة غالبًا .
- تكون المُسْتَقْبِلات المُسْتَضِديَّة **مُوَزَّعَة بشَكْل نَسيلي**، وهذا يعني بأنَّ كل نَسيلة لِمْفاوِيَّة تكون نَوْعِيَّة لمُسْتَضِد مُمَيَّز وتمتلك مُسْتَقْبِلة وَحِيدة ومُخْتَلِفة عن جميع مُسْتَقْبِلات النَسائِل الأُخْرَى .
- يكون العدد الكلي من النَسائِل اللِّمْفاوِيَّة كبير جدًا ، وتُشَكِّل هذه المَجْمُوعَات بأَسْرِها الذَخِيرَة Repertoire المَناعِيَّة .
- مع أنَّ كُل نسيلة من اللِّمْفاوِيّات B أو اللِّمْفاوِيّات T تُميّز مُسْتَضِد مُخْتَلِف فإنَّ المُسْتَقْبِلات المُسْتَضِديَّة تَنْقل إشَارات كيمْيائِيَّة حيوية تكون بشَكْل أَساسِيّ نفسها في جميع اللِّمْفاوِيّات وغير مُرْتَبِطَة بالنَوْعِيَّة .

مُقَدِّمَة Introduction

هذه السِمَة بشأن تَمْيِيز اللِّمْفاوِيَّات والمُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِيَّة تُثِير التساؤلات التالية:

1. كيف تُمَيِّز المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِيَّة للِّمْفاوِيَّات المُسْتَضِدَّات المُتَنَوِّعة جِدًا وتَنْقُل إِشَارَات التَنْشِيط إلى الخَلاَيَا ؟
2. ماهي الفروقات في خَاصِيَّة التَمْيِيز في المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِيَّة بين اللِّمْفاوِيَّات B أو اللِّمْفاوِيَّات T ؟
3. كيف يتشَكْل هذا التَنَوُّع الكبير لتَرَاكِيب المُسْتَقْبِلاَت في مَجْمُوعَات اللِّمْفاوِيَّات ؟

مُقَدِّمَة Introduction

- في هذا المحاضرة سوف نركز على :
- وصف بِنْيَة المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِّيَّة لِلّمْفاوِيَّات B وT وكيف تُمَيِّز هذه المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدَّات.
- مناقشة تَنَوُّع المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِّيَّة الذي يتشَكّل أثناء عَمَلِيَّة تَطَوُّر اللّمْفاوِيَّات، وبالتالي كيف تنشأ مَجْمُوعَات اللّمْفاوِيَّات النَاضِجَة.

المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِديَّة لِلّمْفاوِيَّات Antigen Receptors of Lymphocytes

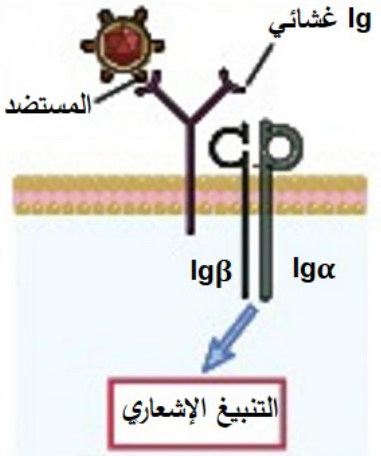
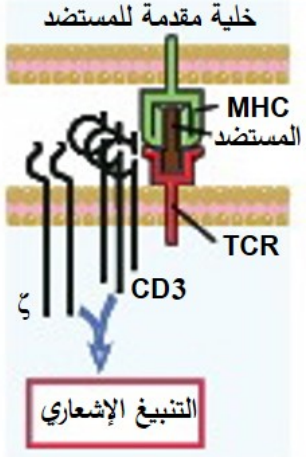
- تتألف جُزَيئَات المُسْتَقْبلاَت المُسْتَضِديَّة من مِنْطَقَة مسؤولة عن **تَمْيِيز المُسْتَضِد** تسمى «**المَنَاطِق المُتَغَيِّرة**» Variable V regions وأجزاء مَحْفُوظة هي «المَنَاطِق الثَابِتَة» Constant (C) regions
- ضمن كل مِنْطَقَة V تتركز معظم تَغَيُّرات السِلْسِلَة ضمن امتدادات قصيرة تسمى مَنَاطِق فَرْط التَغَيُّر أو مَنَاطِق التَحدِيد التَتْمِيمِيَّة Complementarity-¬Determining Regions (CDRs)
- تكون سَلاَسِل المُسْتَقْبلاَت المُسْتَضِديَّة مُترافقة ببرُوتِينَات غِشَائِية ثَابِتَة تعمل على **إِيْصَال الإِشَارَات** دَاخِل الخَلَوِيَّة الَّتِي تُطْلَق عند تَمْيِيز المُسْتَضِد .

المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِديَّة لِلّمْفاوِيَّات Antigen Receptors of Lymphocytes

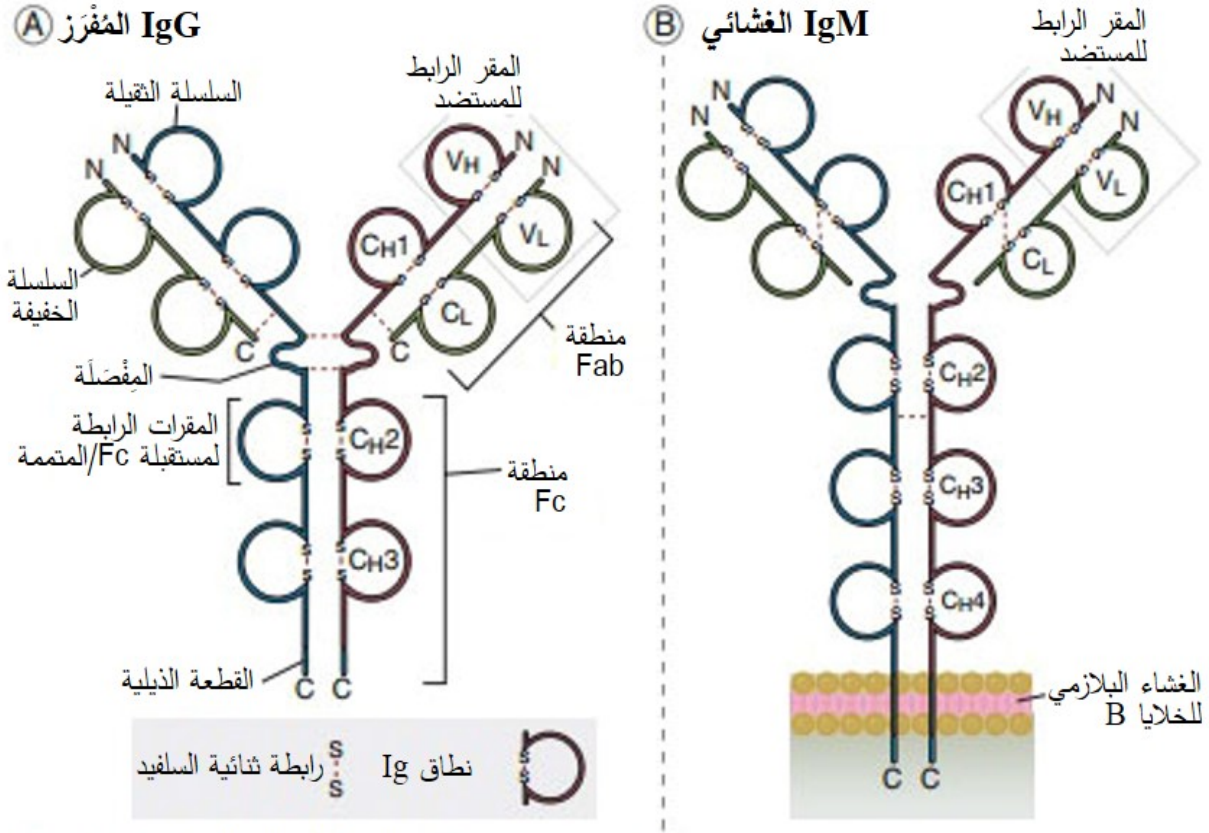
- تسمى المَجْمُوعَة التي تضم المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِديَّة على الغِشَاء البلازمي والجُزَيْئَات الإِشْعَارِيَّة :
  - ✓ في اللّمْفاوِيَّات B مُعَقَّد مُسْتَقْبِلاَت الخَلاَيا **B Cell Receptor (BCR) complex**
  - ✓ في اللّمْفاوِيَّات T تسمى "مُعَقَّد مُسْتَقْبِلاَت الخَلاَيا **T Cell Receptor (TCR) complex**
- توجد الأَضْدَاد بشَكْلين–كمُسْتَقْبِلاَت مُسْتَضِديَّة مُرْتَبِطَة بالغِشَاء أو كبرُوتِينَات مُفْرَزَة–لكنَّ TCRs توجد فقط كمُسْتَقْبِلاَت غِشَائِية لدى الخَلاَيا T.

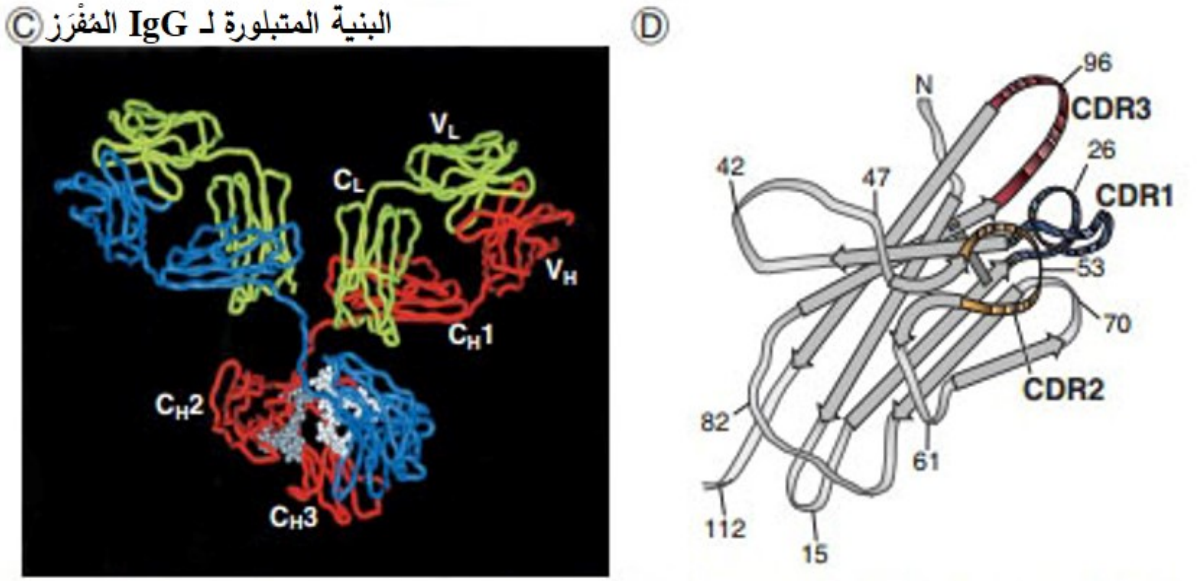
المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِديَّة لِلّمْفاوِيَّات

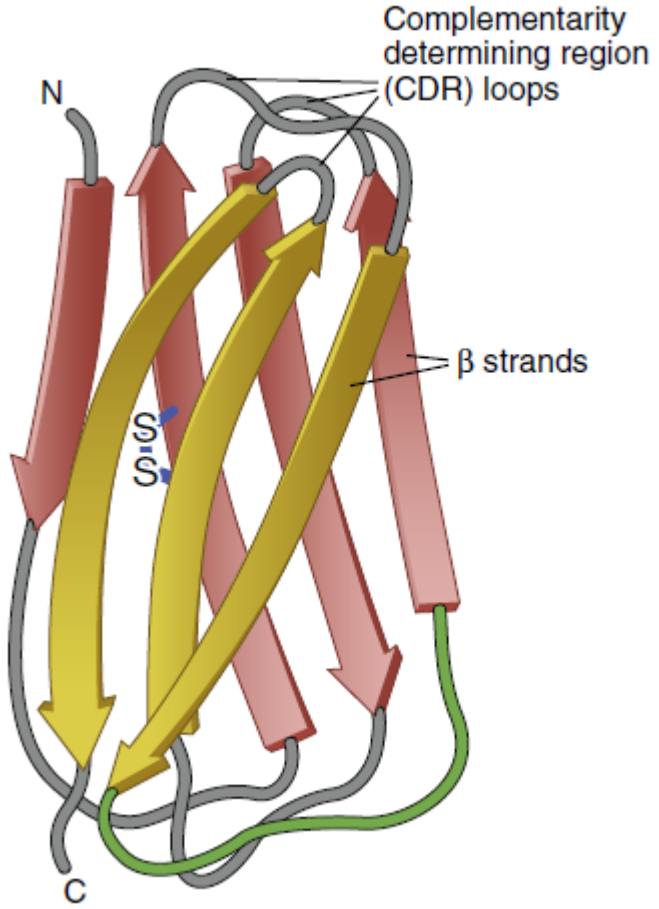
Antigen Receptors of Lymphocytes

السِمَة أو الوظيفة	الضِدّ (الغلوبلين المناعي)	مستقبلة الخلايا T(TCR)
		
أشكال المستضدات التي يتم تمييزها	الجُزَيئَات الكِبْرَوِيَّة (البرُوتِينَات، عَدِيْدَات السَّكَّارِيد، الشُحُوم، الحُمُوض النَوَوِيَّة) مواد كيميائية صغيرة حواتم متكيفة وحواتم خَطِّيَّة	الببتيدات المعروضة بوساطة جزيئات MHC على APCs حواتم خَطِّيَّة
التنوع	تمتلك كل نسيلة نوعية فريدة؛ من المُحْتَمَل بالنسبة > 10^9 نوعية مميزة	تمتلك كل نسيلة نوعية فريدة؛ من المُحْتَمَل بالنسبة > 10^{11} نوعية مميزة
تمييز المستضد متواسط بـ :	المناطق (V) المتغيرة من السلاسل الثقيلة والخفيفة لـ Ig الغشائي	المناطق (V) المتغيرة من السلاسل α و β
الوظائف الإشعارية متواسطة بـ :	البروتينات (Igα و Igβ) المرافقة لـ Ig الغشائي	البروتينات (CD3 و ζ) المرافقة لـ TCR
الوظائف المستفعلة متواسطة بـ :	المناطق (C) من Ig المُفْرَز	لا تُنْجِز TCR أي وظائف مستفعلة

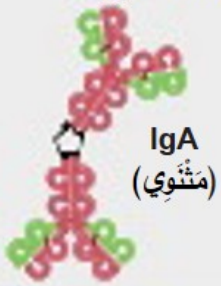
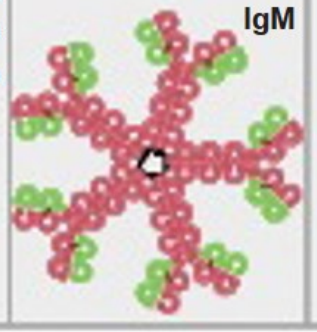
Antibodies الأَضْدَاد



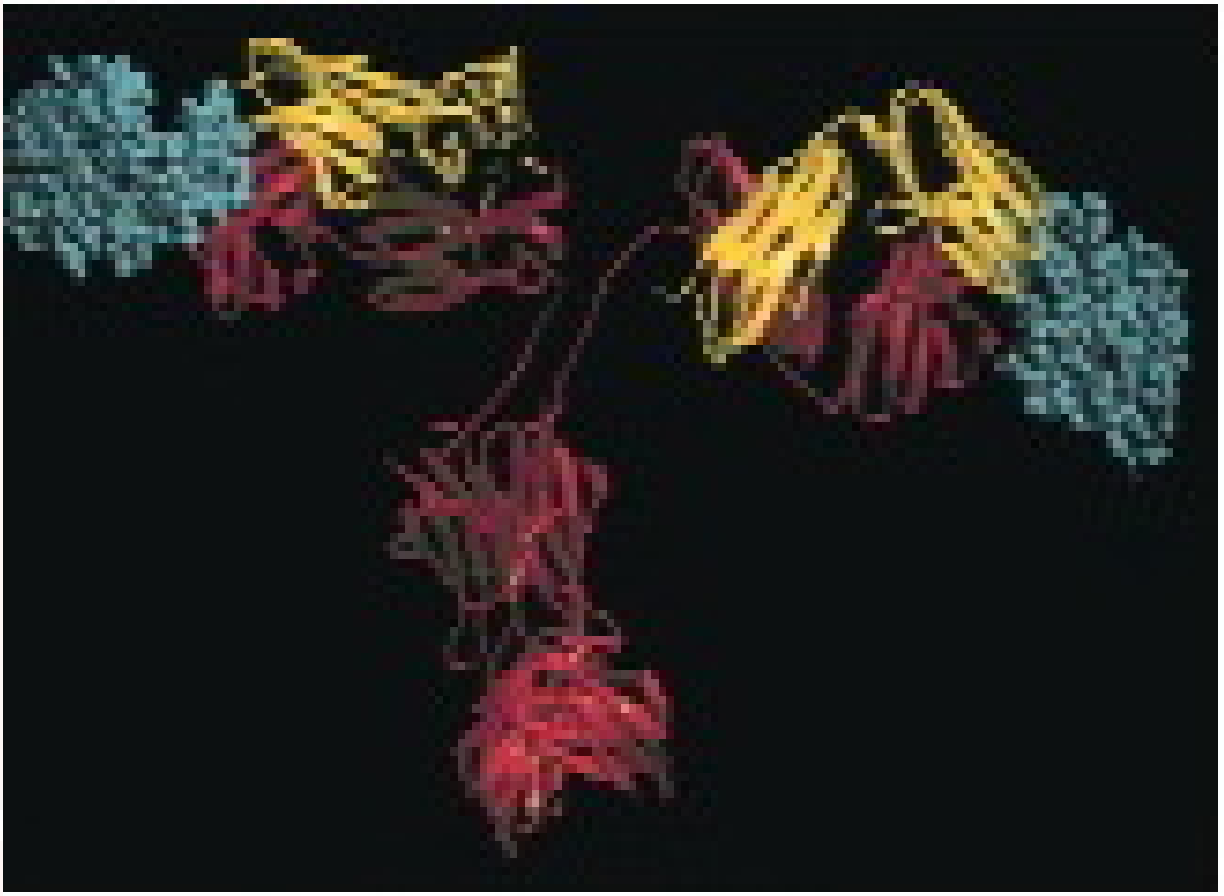




GURE 5-2 Structure of an Ig domain. Each domain is composed

النمط الإسوي للضد	تحت الأنماط	السلسلة H	التركيز بالبلازما (مغ/مل)	نصف العمر الحيوي بالبلازما (بالأيام)	الشكل المُفْرَز	الوظائف
IgA	IgA 1,2	α (1 أو 2)	3.5	6	مَوْحُود، مَثْنَوِي 	المناعة في المُخاطِيَّة
IgD	لا يوجد	δ	أثري		لا يوجد	مستقبلات مستضدية في الخلايا B الساذجة
IgE	لا يوجد	ε	0.05	2	مَوْحُود	تنشيط الخلايا البدينة (فرط التحسس العاجل) الحماية من الديدان الطفيلية
IgG	IgG1–4	γ (1 أو 2 أو 3 أو 4)	13.5	23	مَوْحُود	الطهاية، وتثبيت المتممة، وسمية الخلايا المتواسطة بالخلايا والمعتمدة على الأضداد، والمناعة عند المواليد، والتثبيط الارتجاعي للخلايا B
IgM	لا يوجد	μ	1.5	23	مَخْموس 	مستقبلات مستضدية في الخلايا B الساذجة، وتنشيط المتممة

الأَضْدَاد Antibodies



- إنَّ الأَضْدَاد قادرة على ربْط تشكيلة واسعة من المُسْتَضِدّات بما فيها الجُزَيئَات الكِبْرَوِيَّة والمواد الكيميائِيَّة الصَغِيرة. وسبب هذا بأنَّ عُرى CRD في جُزَيئَات الضِدّ الرابطة للمُسْتَضِد يمكن أنْ تجتمع مع بعضها إما لتُشَكْل فُلُوح قادرة على التَكَيُّف الجُزَيئَات الصَغِيرة، أو لتُشَكْل سُطُوح منبسطة قادرة على التَكَيُّف مع الجُزَيئَات الضخمة المُتَعَدّدة بما فيها أجزاء البرُوتِينَات.
- تسمى أجزاء المُسْتَضِدّات الَّتِي يتم تَمْيِيزها بوساطة الأَضْدَاد بـ "الحَوَاتِم" Epitopes أو "المحددات" Determinants

الأَضْدَاد Antibodies

- إنَّ القوة الَّتي تَرْبط سَطْح واحد رَابط للمُسْتَضِد في جزيء الضد بحاتمة مُسْتَضِدِيَّة واحدة تسمى "أُلْفَة" Affinity التَفَاعُل.
- يتم التَعْبير غالبًا عن الأُلْفَة بـ "ثَابت التَّفارُق" Dissociation Constant (Kd) وهو التركيز المولي للمُسْتَضِد اللازم لشَغِل نصْف جزيئات الضِدّ المُتَوَفِّر في المحلول؛ أي أنَّ Kd مُنْخَفَض يعني أُلْفَة مُرْتَفِعة.
- معظم الأَضْدَاد الَّتي تُنْتَج في الاستجابة المَنَاعِيَّة الأولية تمتلك K_d يتراوح بين/ 10^{-6} إلى 10^{-9} M/، ولكن مع التَحْفِيز المتكرر (أي في الاستجابة المَنَاعِيَّة الثانوية) تزداد الأُلْفَة عندها يتراوح K_d بين/ 10^{-8} إلى 10^{-11} M/ وهذا الازدياد في القوة الرَابطة للمُسْتَضِد يسمى "نُضْج الأُلْفَة" Affinity Maturation
- كل جزيء ضِد يمكن أنْ يَرْبط من 2 إلى 10 حَوَاتِم من المُسْتَضِد الواحد أو حَوَاتِم اثنان أو أكثر من المُسْتَضِدَّات المُتَجَاوِرة، والقوة الإجمالية للرَبْط أكبر بكثير من أُلْفَة رَابطة ضد–مُسْتَضِد مُفْرَدة وتسمى بـ "رَغَابَة" Avidity أو شَرَاهَة التفاعل.
- الأَضْدَاد المُنْتَجَة ضِدّ مُسْتَضِد واحد يمكن أنْ تَرْبط مُسْتَضِدَّات أُخْرَى مشابهة له بنْيَوِيًّا، ويسمى هذا الرَبْط للحَوَاتِم المُتَشَابِهة "التَفَاعُل المُتَصَالِب".

Sometimes binding strength is represented by Kd (dissociation equilibrium constant) = 1/Ka

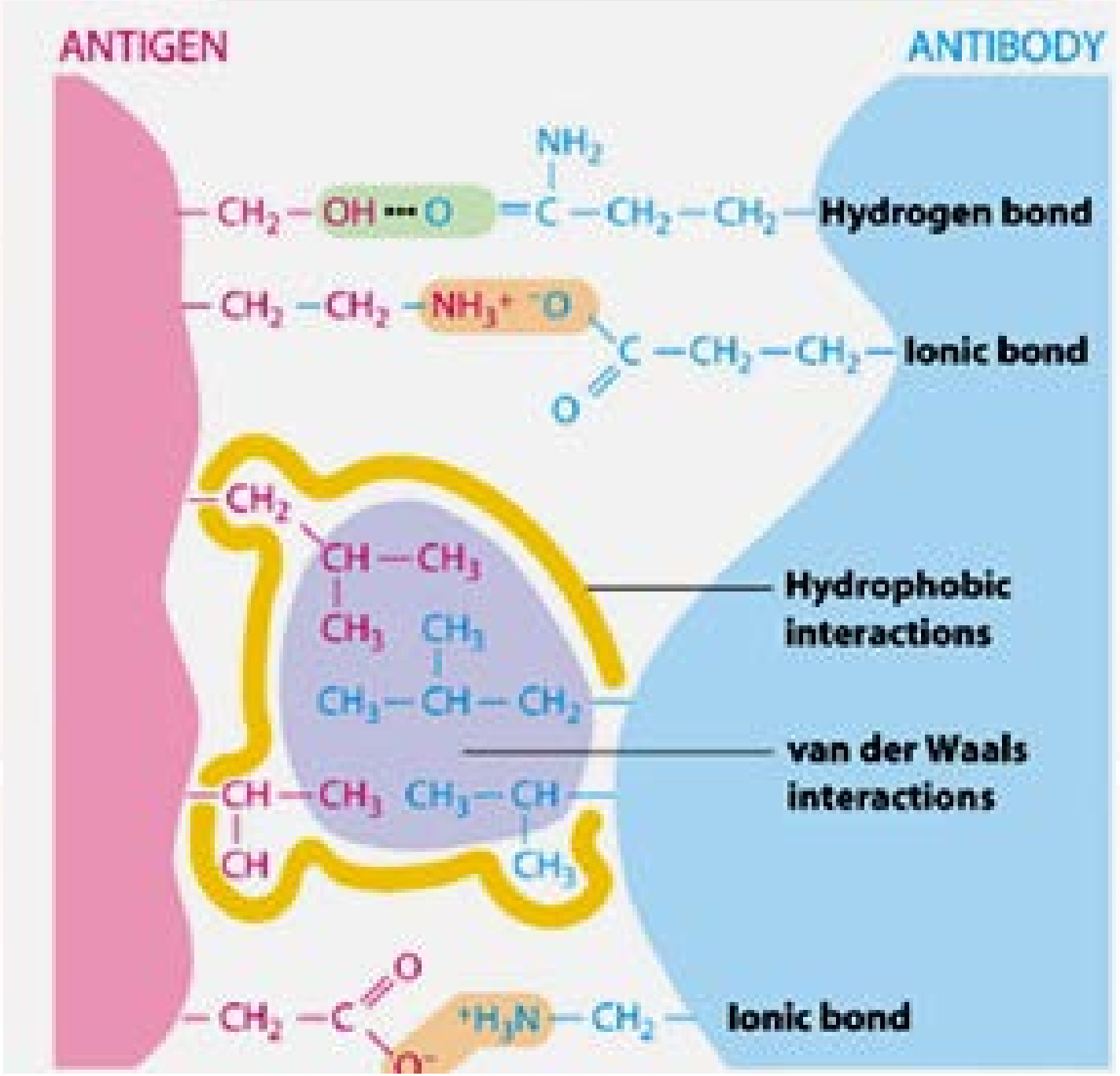
$$\text{Ag-Ab} \underset{k1}{\overset{k2}{\rightleftharpoons}} \text{Ag} + \text{Ab}$$

$$Kd = \frac{[Ab][Ag]}{[Ab\text{-}Ag]}$$

Kd (dissociation equilibrium constant) = 1/Ka
(units are moles/liter)

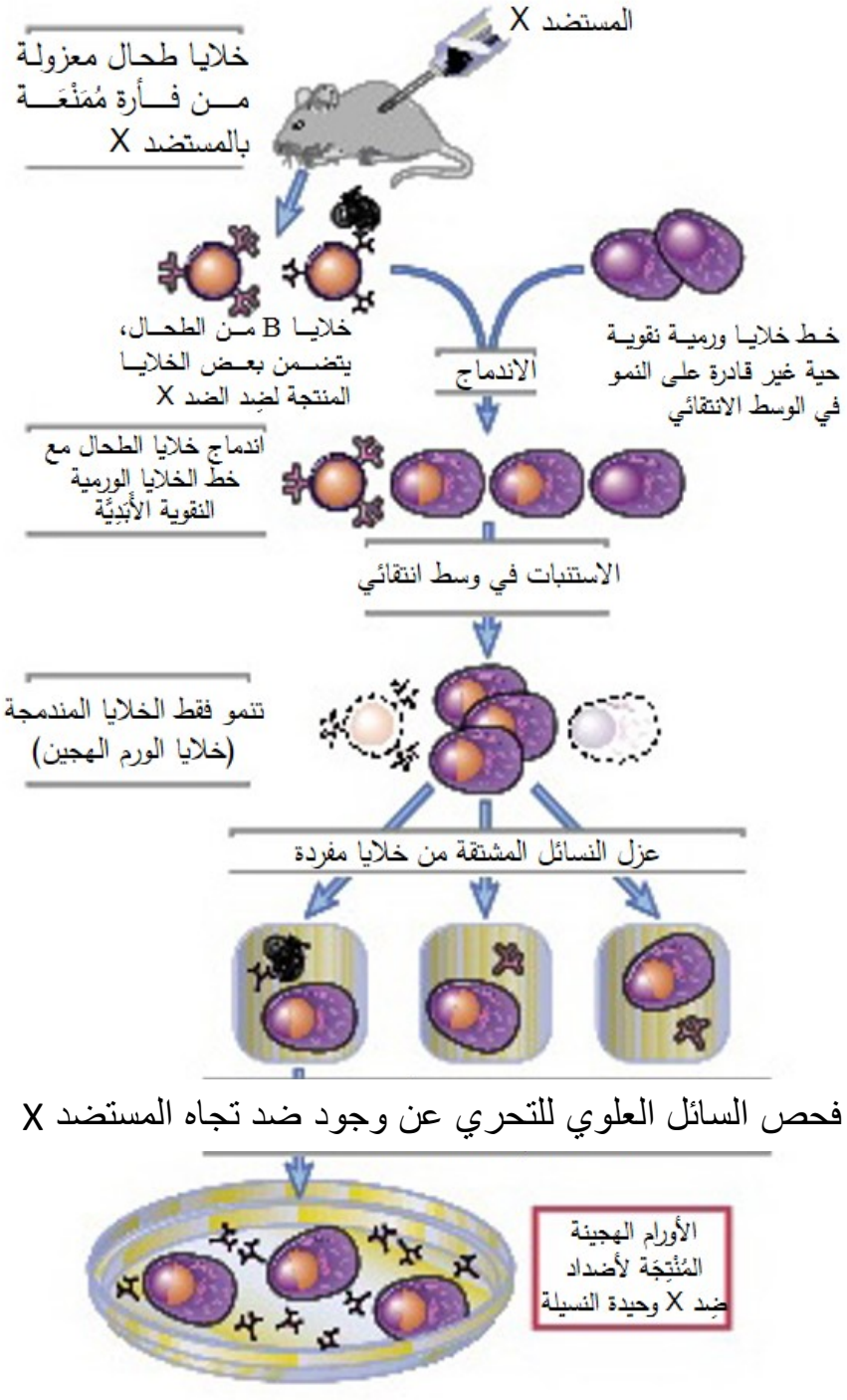
The ligand concentration at which 1/2 of the antibody is binding ligand at equilibrium, is close to the Kd

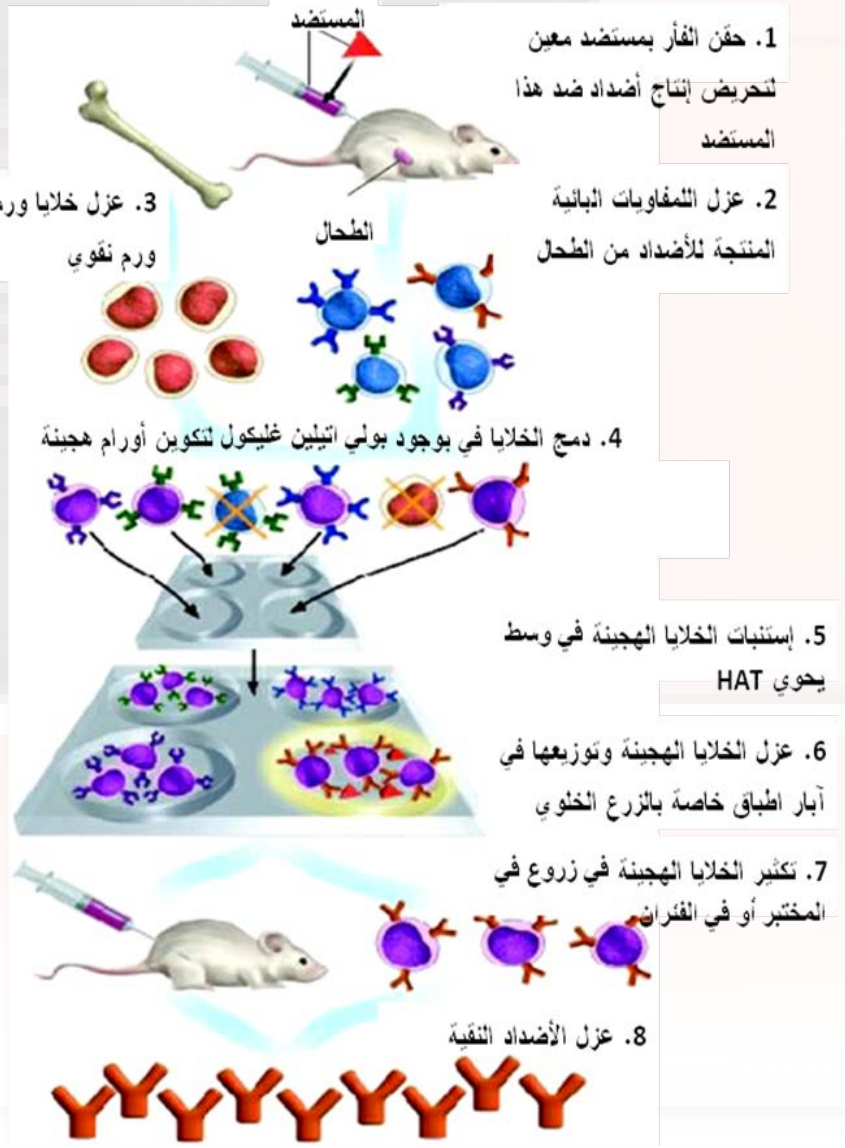
Stronger binding corresponds to lower Kd


ANTIGEN
ANTIBODY
Hydrogen bond
Ionic bond
Hydrophobic interactions
van der Waals interactions
Ionic bond

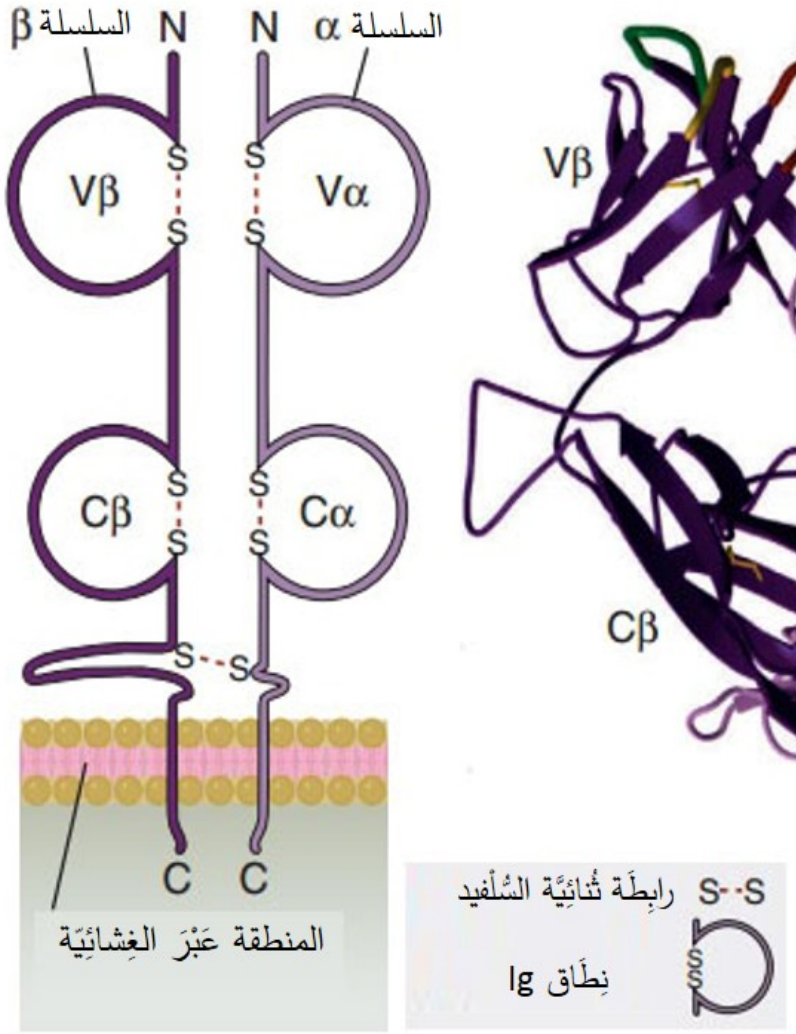
الأَضْدَاد وَحيدة النَّسيلَة Monoclonal Antibodies

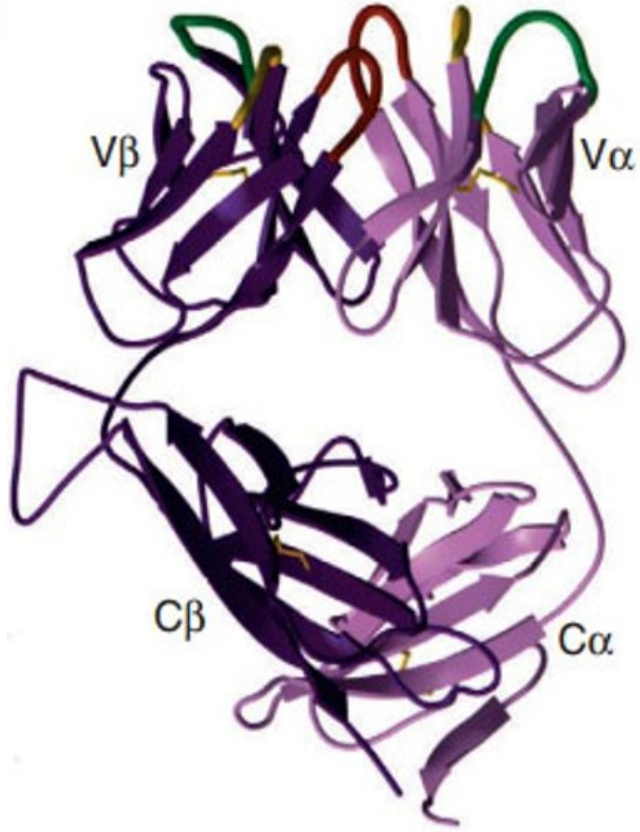
- نسيلة واحدة من الخَلايَا B تنتج ضِدّ ذو نَوْعِيَّة واحدة فقط .





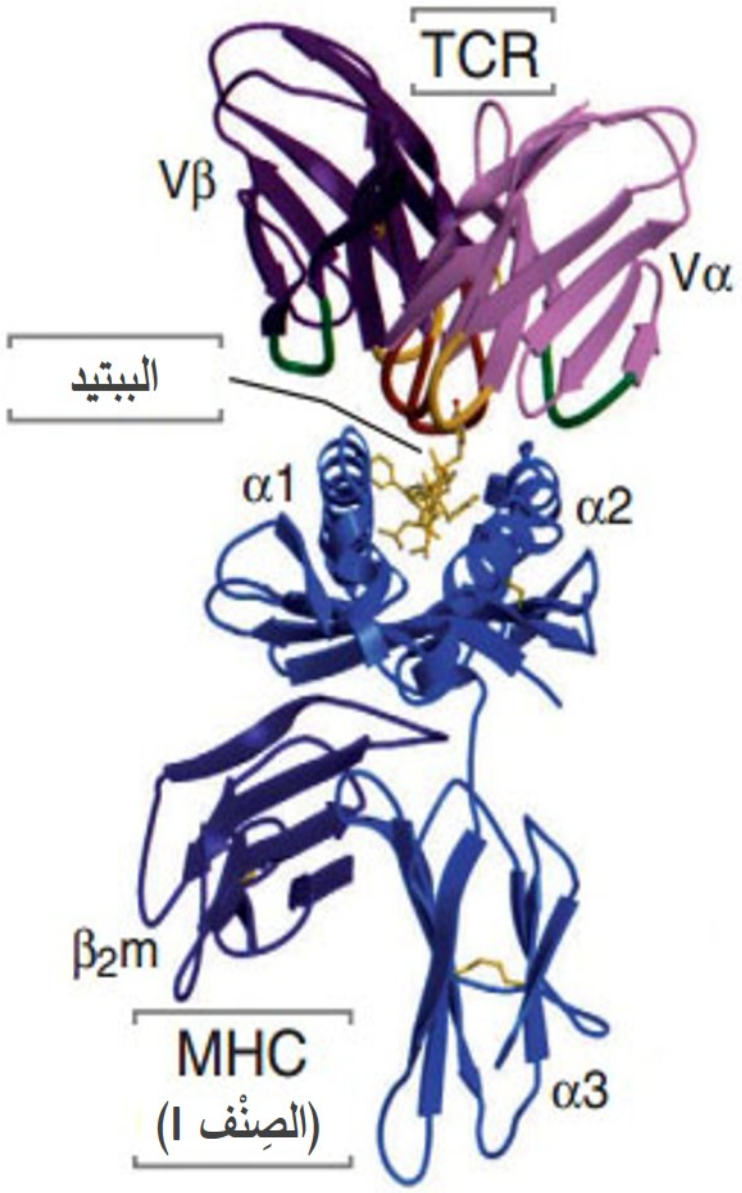
مُسْتَقْبِلاَت الخَلاَيا T لِلمُسْتَضِدَّات T Cell Receptors for Antigens





إنَّ **TCR** الَّتِي تُمَيِّز المُسْتَضِدَّات البُبْتيدية المعروضة بوساطة جُزَيْئَات **MHC** تكون مَثْنَوِيَّة مُتَغايرة مُرْتَبطَة بالغِشَاء وتتركَّب من سِلْسِلَة **α** وسِلْسِلَة **β**، وكل سِلْسِلَة تحتوي على مِنْطَقَة مُتَغَيِّرة **(V)** واحدة ومِنْطَقَة ثابتة **(C)** واحدة.

مُسْتَقْبِلاَت الخَلاَيا T لِلمُسْتَضِدَّات T Cell Receptors for Antigens

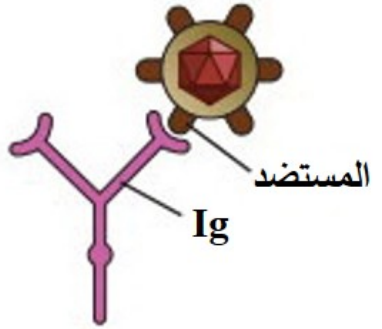
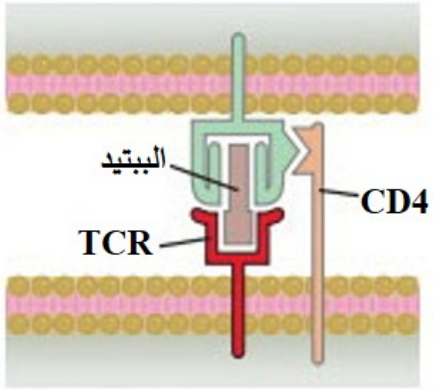


- تُشَارِك كلًا من السلسلتين α و β من TCR في التَمْيِيز النوعي لجُزَيئَات MHC والبِبْتيدَات المُرْتَبِطَة بها .
- كل TCR تُميّز من 1 إلى 3 ثمالات من البِبْتيد المُرْتَبِط بـ MHC. أي أنَّ البِبْتيدَات والحَوَاتم السائِدة مَناعِيًّا هي الَّتي يتم تَمْيِيزها فِعْلِيًّا من قِبَل الجِهَاز المَناعِي .

مُسْتَقْبِلَات الخَلاَيا T لِلمُسْتَضِدَّات T Cell Receptors for Antigens

- حوالي 5–10 % من الخَلاَيا T في الجسم تُعبّر عن مُسْتَقْبِلات تَتَرَكَّب من سَلاَسِل غَامَّا (γ) ودِلْتَا (δ)، وتكون تلك المُسْتَقْبِلات مُتَشَابِهة بِنْيَوِيًّا مع αβ TCR لكنها تمتلك نَوْعِيَّة مُخْتَلِفة جدًا .
- أما γδ TCR يمكن أنْ تُميّز تَشْكِيلَة من المُسْتَضِدَّات البرُوتينية وغير البرُوتينية، والَّتِي تكون عادةً غير مَعْرُوضة بوساطة جُزَيْئَات MHC التقليدية، وتكون الخَلاَيا T الَّتِي تُعبّر عن γδ TCR غَزِيرة في الظِهارَات .
- تُميّز TCR المُسْتَضِدَّات، لكنَّها غير قادرة على نقل الإشَارَات إلى الخَلاَيا T نفسها ويرتبط بـ TCR مُعَقَّد من البرُوتِينَات يسمى برُوتِينَات CD3 و ζ الَّتِي تُشَكِّل مُعَقَّد TCR الإشَارَات الَّتِي تنطلق عندما تُميّز TCR المُسْتَضِد .

- تترابط الأَضْدَاد أَنْمَاط مُخْتَلِفة من التراكيب الكيميائِيَّة وغالبًا بأُلْفَة قوية، وهذا يُفسِر لماذا تستطيع الأَضْدَاد رَبْط ومعادلة الكثير من المِكْروبَات والذِّيفانات المُخْتَلِفة التي يمكن أنْ توجد في الدورة الدموية بتراكيز منخفضة .
- تُميّز TCR فقط مُعَقَّدَات MHC- البْتيد وتَرْتبط بها بأُلْفَة ضعيفة نسبيًا وهذا يُوَضّح لماذا يجب أن يُقَوَى ارتباط الخَلايَا T بـ APCs بوساطة جُزَيْئَات التصاق سَطْحِيَّة خَلَوِيَّة إضافية

السِمَة	الجزيء الرابط للمستضد	
	الغلُوبولين المَناعِي (Ig)	مستقبلات الخلايا T (TCR)
		
رِبَاط المستضد	يتكون من ثلاث CDRs في V_H ثلاث CDRs في V_L	يتكون من ثلاث CDRs في Vα وثلاث CDRs في Vβ
التغيرات في المناطق الثابتة	تغيير صنف السلسلة الثقيلة **تغير Ig من غشائي إلى مفرز**	لا يوجد
الألفة لربط المستضد	K_d 10^{-7} إلى 10^{-11} M؛ يزداد معدل انجذاب Igs أثناء الاستجابة المناعية	K_d 10^{-5} إلى 10^{-7} M؛ لا يوجد تغير أثناء الاستجابة المناعية
الجزيئات الإشعارية المرافقة	CD3 وَ ζ	Igα وَ Igβ

تَطَوُّر المَجْمُوعَات المَنَاعِيَّة Development of Immune Repertoires

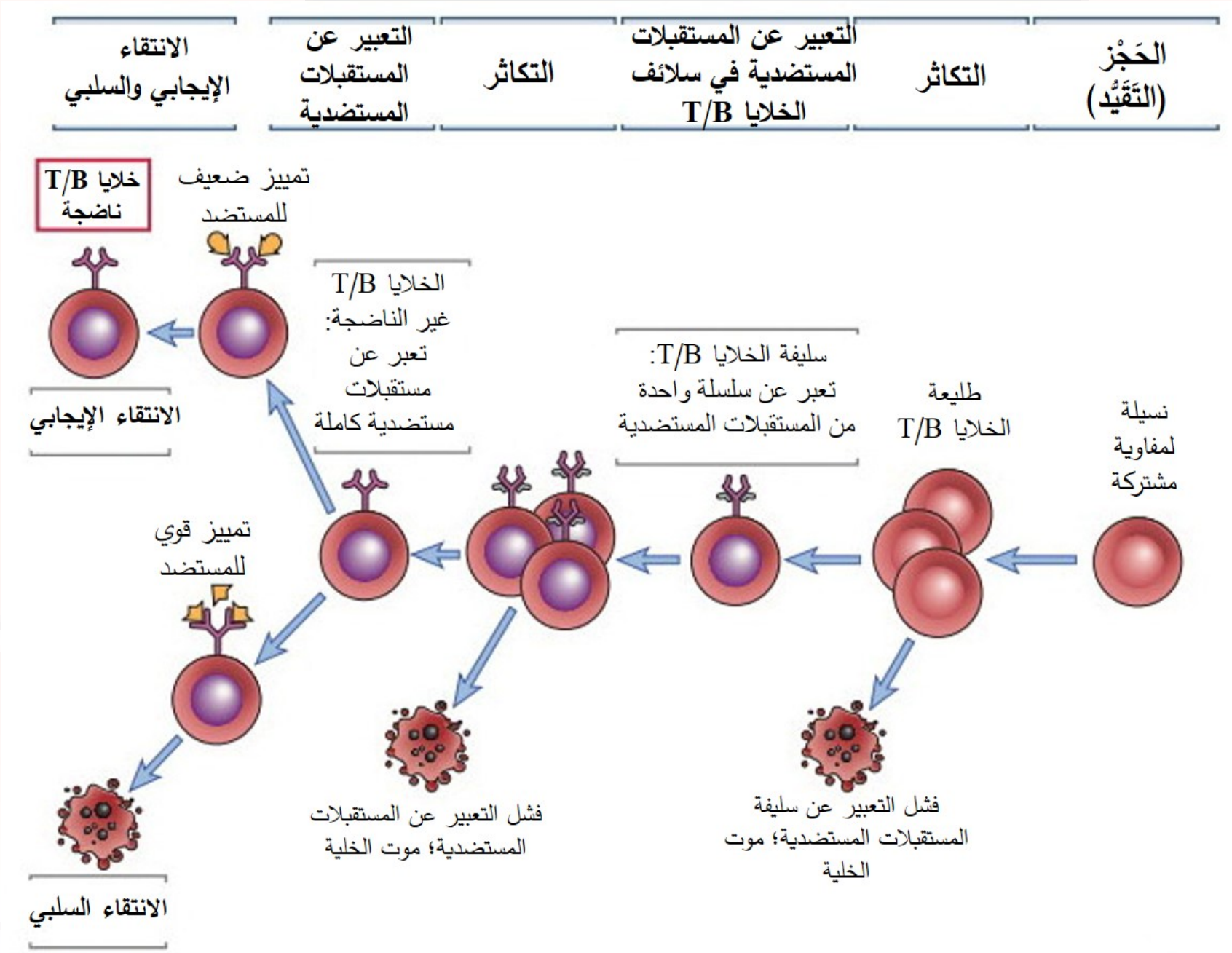
- يوجد نَسَائِل كثيرة من اللِّمْفاوِيَّات ذات نَوْعِيَّة مُتَمَيِّزة – رُبَّمَا أكثر من 10^9 - وهذه النسائل تَنْشَأ قبل مواجهة المُسْتَضِد .
- لا يوجد جِينَات كافية في مجين البَشَر من أجل ترميز كل مُسْتَقْبلة مُحْتَمَلة بجين مختلف .
- طَوّر الجِهَاز المَناعِي آلِيَّات من أجل إنتاج مُسْتَقْبلاَت مُسْتَضِدِيَّة مُتَنَوِّعة جدًّا من أَعْدَاد محدودة من الجِينات الوِرَاثِيَّة، وإنتاج المُسْتَقْبلاَت المُتَنَوِّعة مُرْتَبِط بشَكْل وَثِيق بعَمَلِيَّة نُضُوج اللِّمْفاوِيَّات B و T .

تَطَوُّر اللِّمْفاوِيَّات المُبَكِّر Early Lymphocyte Development

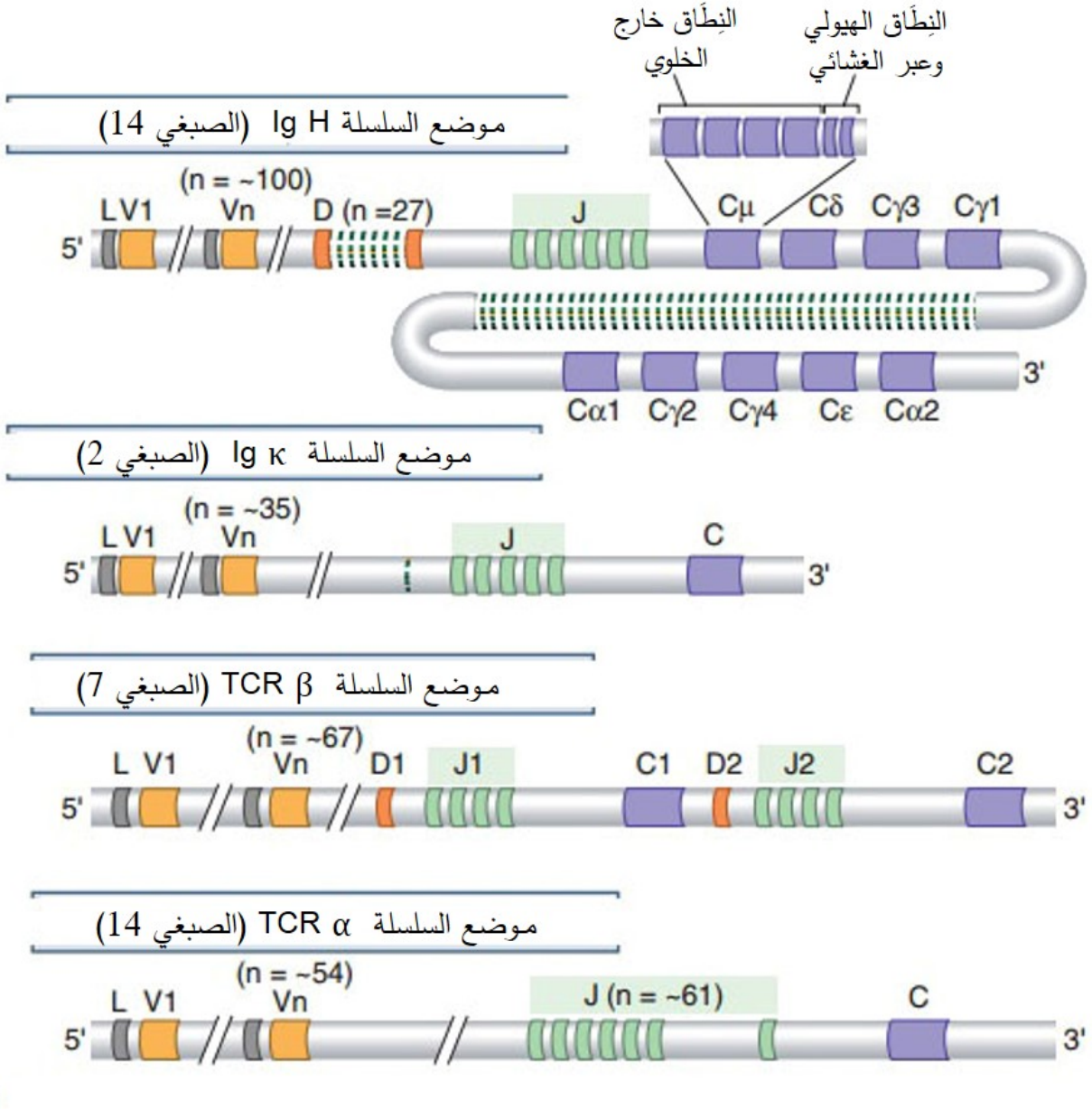
إنَّ تَطَوُّر اللِّمْفاوِيَّات من الخَلاَيا الجِذْعِيَّة الموجودة في نقي العظم يتضمن:

- ✓ **التزام السَلاَئِف** المُكَوِّنَة لسُلاَلاَت الخَلاَيا T أو B (مرتبط بتغيرات في سلائف اللمفاويات المشتركة تتضمن تَنْشِيط عوامل الانتساخ النَوْعِيَّة للسُلالَة، وزيادة إمْكَانِيَّة وُصُول جِينَات Ig وTCR من أجل آلِيَّات التَأَشُّب الجِينِي)
- ✓ **تَكَاثُر هذه السَلاَئِف** (ضَرُورِي لضمان توفير أَعْدَاد كافية من الخَلاَيا تُعبِّر عن مُسْتَقْبِلاَت مُسْتَضِدِيَّة مُفِيدة وتنْضُج إلى لِّمْفاوِيَّات كُفُؤة وظيفيًا، ويُحَفَز بوساطة **IL-7**).
- ✓ **إعادة التنظيم والتَعْبِير** عن جِينَات المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِيَّة.
- ✓ وأحداث **الانْتِقاء** من أجل تحديد وتَكَاثُر الخَلاَيا التي تُعبِّر عن المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِدِيَّة المُفِيدة بصورة فعَّالَّة.

تَطَوُّر اللِّمْفاوِيَّات المُبَكِّر Early Lymphocyte Development



إنْتَاج المُسْتَقْبِلَات المُسْتَضِديَّة المُتَنَوِّعة Production of Diverse Antigen Receptors



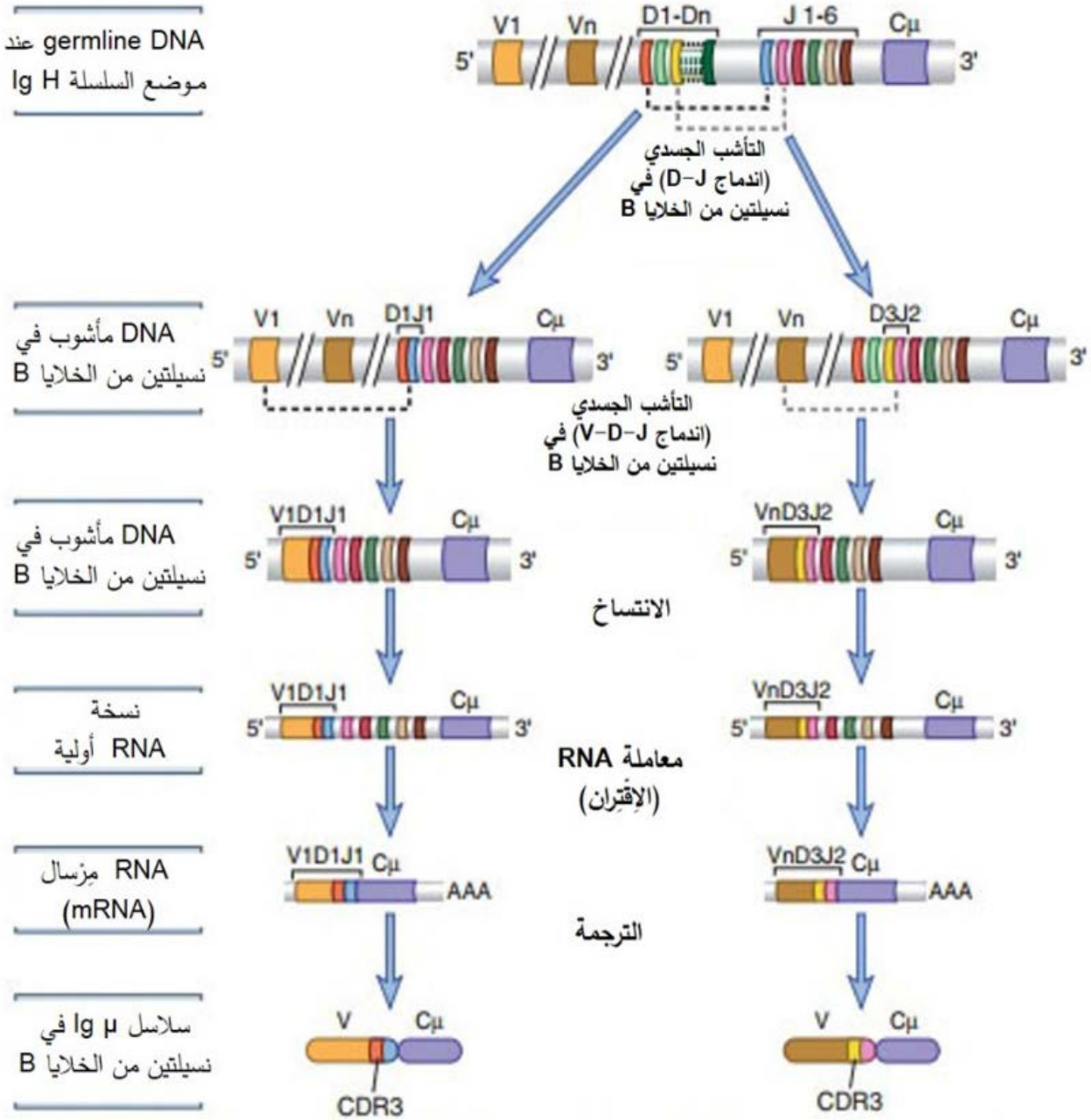
- إنَّ تَشَكُّل الجِينات الوَظيفِيَّة التي تُرمِّز المُسْتَقْبِلَات المُسْتَضِديَّة لِلّمْفاوِيَّات B و T يُبْتَدئ بالتَأَشُّب الجَسَدِيّ لِقِطَع الجِينات التي تُرَمِّز المَنَاطِق المُتَغَيِّرة للمُسْتَقْبِلَات، وينتج التَنَوُّع أثناء هذه العَمَلِيَّة.

- تحتوي الخَلاَيا الجِذْعِيَّة المكونة للدَّم في نقي العظم بالإضافة إلى سَلاَئِف اللِّمْفاوِيَّات المُبَكِّرة على جِينَات Ig وَ TCR في بنيتها الوِرَاثِيَّة.

- بين جِينَات المِنْطَقَة C و V يوجد مَجْمُوعَة من السَلاَسِل القَصِيْرة المُرمِّزة تسمى قِطَع جِينَات التنوع D والوَصْل J

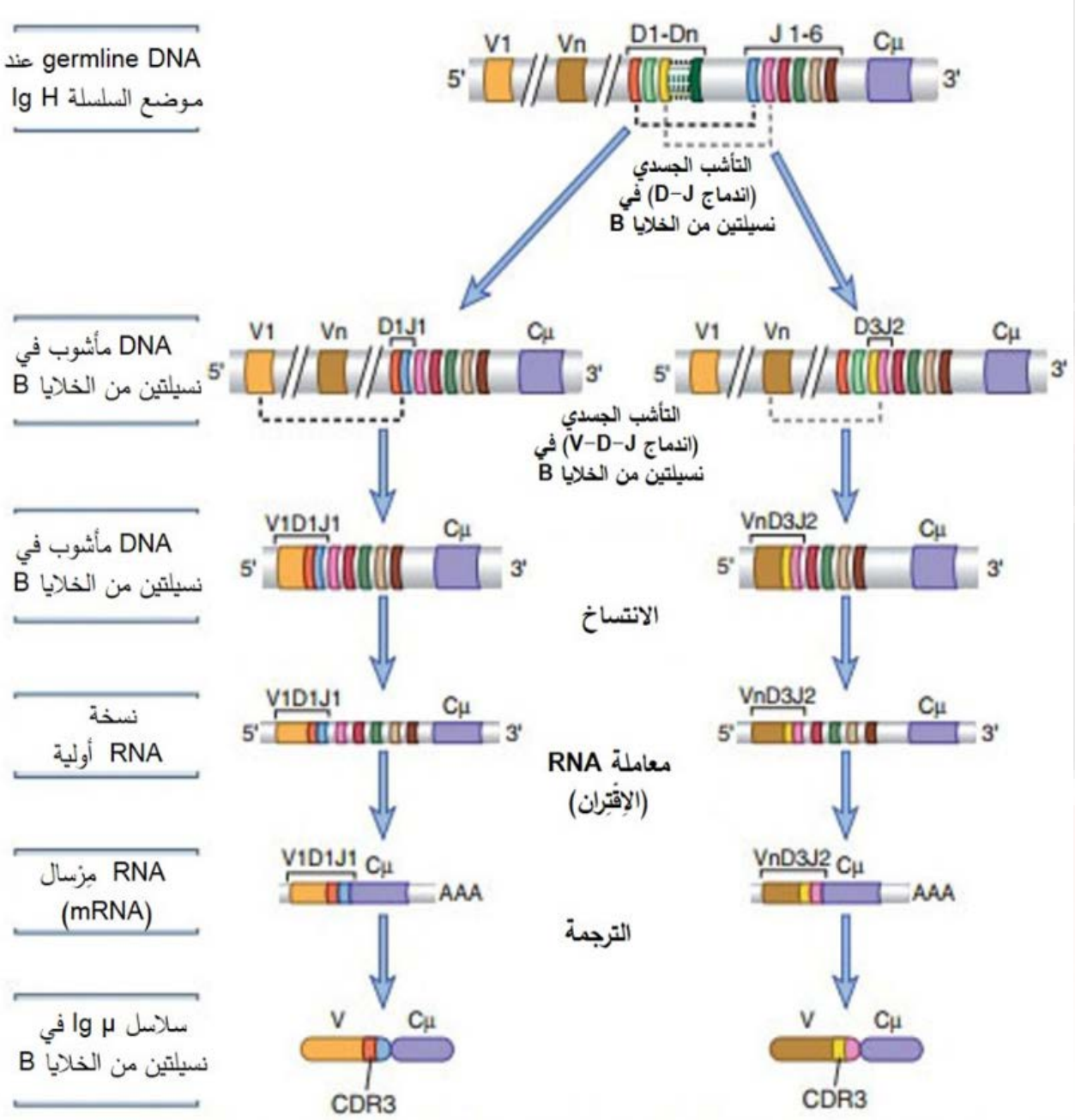
- تحتوي جميع مَواضِع جِينَات المُسْتَقْبِلَات المُسْتَضِديَّة على الجِينات V و J و C لكن فقط مَوضِع السِلْسِلَة الثَقِيلة Ig والسِلْسِلَة-β TCR أيضًا يحتوي القِطَع الجِينية D

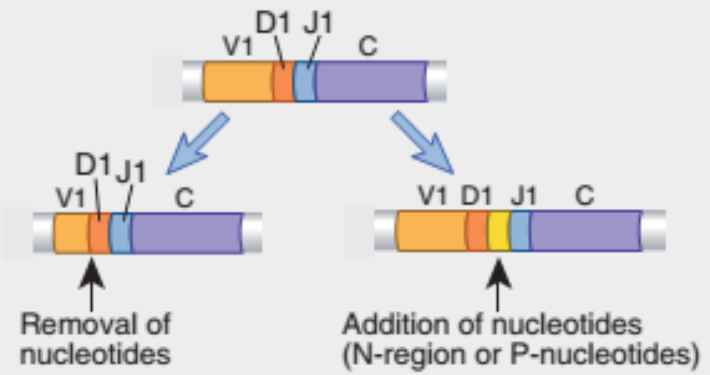
Production of Diverse Antigen Receptors إنْتَاج المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِديَّة المُتَنَوِّعة

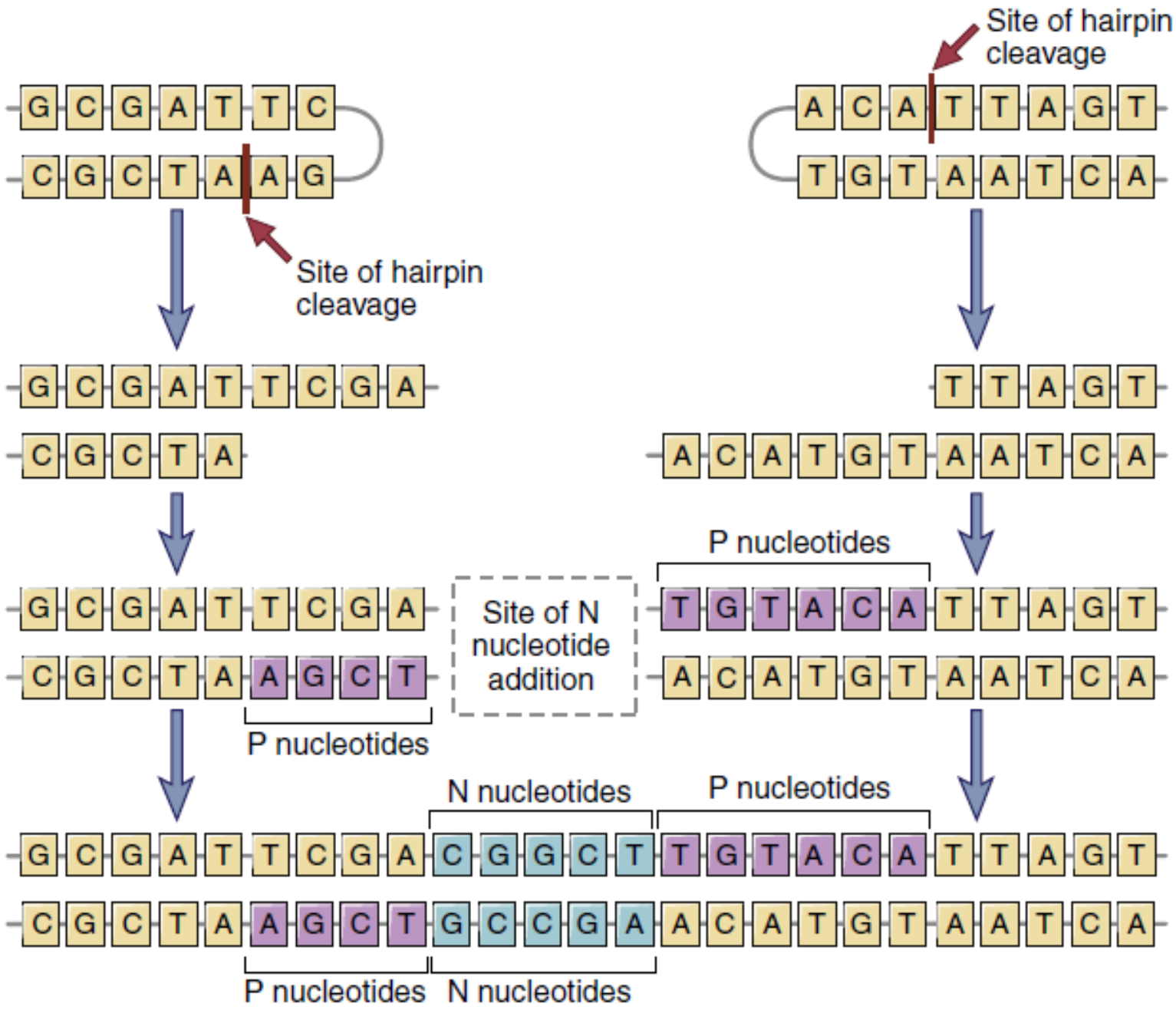


إِنَّ حَجْز سَلاَئِف اللِّمْفاوِيَّات لتصبح لِمْفاوِيَّات B يكون مُرْتَبِط بتَأَشُّب القِطَع الجِينِيـة المنتقـاة عَشْـوائِيًّا فـي مَوضِـع السِلْسِلَة الثَقِيلـة Ig، فـي البدايـة قِطَعـة جِينِيـة واحـدة D مـع قِطَعـة واحـدة J ويتبـع ذلـك إعـادة ترتيـب القِطَعـةV إِلَـى العنصر D-J المُنْدَمِج.

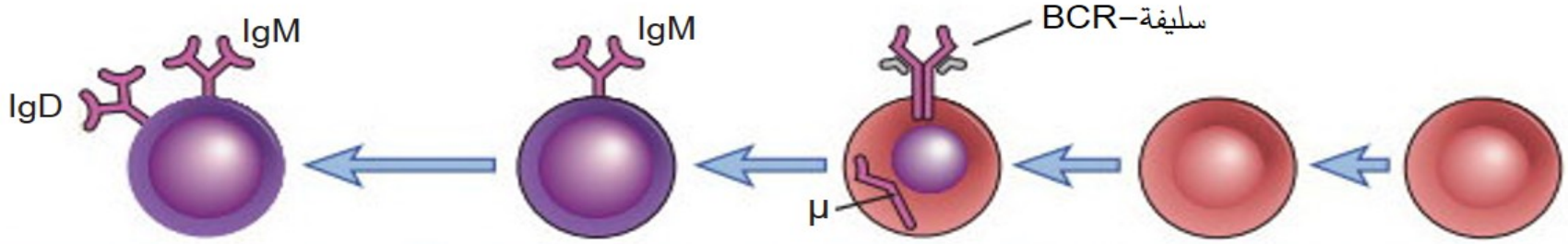
التَأَشُّـب والتَعْبِيـر عـن جِينَـات الغلُوبـولين المَنـاعِي (Ig). إنَّ التَعْبِيـر عـن السِلْسِـلَة الثَقِيلـة Ig يتضـمن حَـدَثي تَأَشُّـب جِينِـي (اِنْـدِماج D-J يعقبـه اِنْـدِماج المِنْطَقَة V إلـى المُعَقَّد DJ مع حذف وفقدان القِطَع الجِينِية المُتَدَاخِلة). يتم نسخ الجِين المأشوب، واقتران القِطَعـة VDJ مـع RNA السِلْسِـلَة الثَقِيلـة الأولـي (الذي هو μ) ليتشَكّل μ mRNA. تتم ترجمة μ mRNA لإنتـاج بـرُوتِين السِلْسِـلَة الثَقِيلـة μ. تَأَشُّـب جِينَات المُسْتَقْبِلات المُسْتَضِديَّة الأُخْرَى –أي–السِلْسِلَة الخَفِيفَـة Ig والسَلاَسِـل α وβ لمُسْـتَقْبِلة الخَلاَيـا T (TCR) يـتم بالضـرورة بـنفس التَسَلْسُـل باسـتثناء مـا يحدث فـي المَواضِـع التـي تنقصـها القِطَـع D (السِلْسِلَة الخَفِيفَة Ig و TCR α) فإنَّ الجِين V يتَأَشُّب مباشرة في مع القِطَعة الجِينِية J.



	Immunoglobulin		T cell receptor	
	Heavy chain	κ	α	β
Number of V gene segments	~100	35	54	67
Number of diversity (D) gene segments	27	0	0	2
Number of joining (J) gene segments	6	5	61	4
Mechanism				
Combinatorial diversity:				
Number of possible V-(D)-J combinations	Ig: ~10^6		TCR: ~3 x 10^6	
Junctional diversity:				
Total potential repertoire with junctional diversity	Ig: ~10^{11}		TCR: ~10^{16}	


Site of hairpin cleavage
Site of hairpin cleavage
P nucleotides
Site of N nucleotide addition
P nucleotides
N nucleotides
P nucleotides
P nucleotides
N nucleotides

مراحل نُضُوج وانْتِقاء اللِّمْفاوِيَّات B Steps in maturation and selection of B lymphocytes



	خلية جذعية	طليعة–B	سليفة–B	B غير ناضجة	B ناضجة
RNA ،Ig DNA	Germline DNA	Germline DNA	جين السلسلة H المأشوبة (VDJ)؛ μ mRNA	جين السلسلة H المأشوبة، وجينات κ أو λ؛ μ و κ أو λ mRNA	اقتران متناوب للسلسلة الأولية لتشكيل Cμ و Cδ mRNA
التعبير عن Ig	لا يوجد	لا يوجد	μ الهيولية، و μ المرتبطة بمستقبلة سليفة–B	IgM الغشائي(μ+κ أو السلسلة الخفيفة λ)	IgM و IgD الغشائي

يحدث نُضُوج اللِّمْفاوِيَّات B عبر مراحل متتالية، يتصف كل منها بتَغَيُّرات معينة في التَعْبِير الجِينِي عن الغلُوبولين المَناعِي (Ig) وفي أنماط التَعْبِير عن البرُوتِين Ig. في مرحلة طليعة الخَلاَيا B وسليفة الخَلاَيا B فإنَّ فشل التَعْبِير عن المُسْتَقْبِلاَت المُسْتَضِديَّة الوَظيفِيَّة (السِلْسِلَة الثَقِيلة Ig والسِلْسِلَة الخَفِيفَة Ig على التتابع) يؤدي إلى موت هذه الخَلاَيا للاستماتة. تتألف سليفة–BCR من برُوتِين Ig μ مُرْتَبِط بالغِشَاء ومُرْتَبِط أيضًا ببرُوتِينين أخرين هما السَلاَسِل الخَفِيفَة البَدِيلة لأنها تأخذ مكان السِلْسِلَة الخَفِيفَة في إكمال جزيء Ig. BCR: مُسْتَقْبِلة الخَلاَيا B.

Maturation and Selection of B Lymphocytes نُضُوج وانْتِقاء اللِّمْفاوِيَّات T