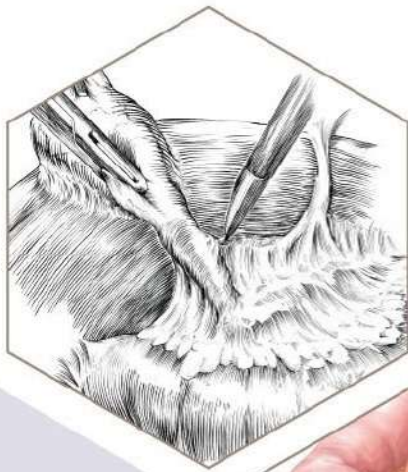
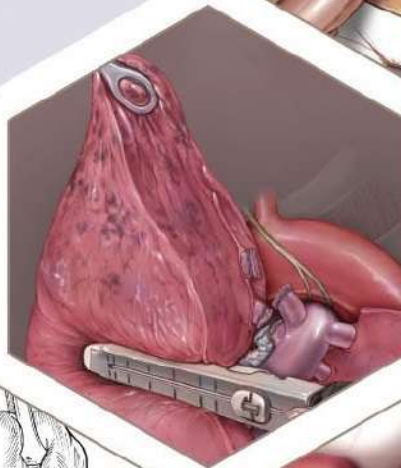
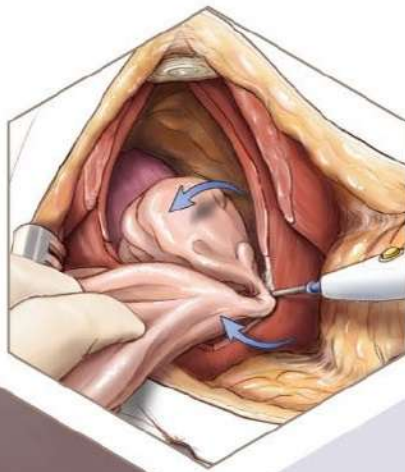
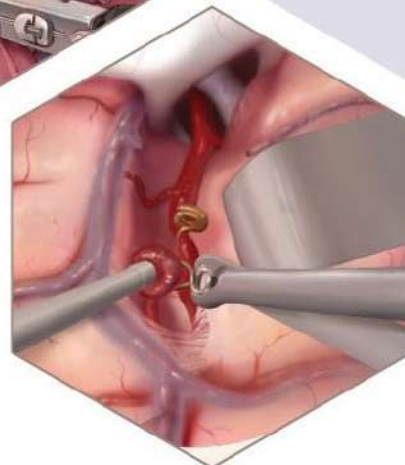
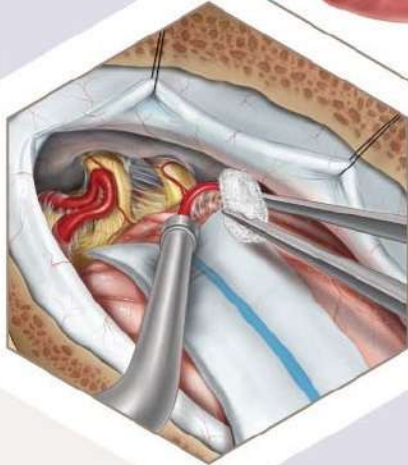




بسم الله



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی
شیراز



اعضای گروه:

یاسمین ترک، سید زکریا حسینی،
امیدرضا نیکبخت، ارشیا دانش

ویراستار علمی: حسین محمدی

ویراستار نگارشی: سید زکریا حسینی

ایمنی شناسی پزشکی

دکتر امانی

جلسه اول

تاریخچه و کلیات ایمونولوژی

گروه جزوه نویسی مهر ۹۹

جلسه اول: تاریخچه و کلیات ایمونولوژی

مفهوم کلمه ایمنی:

ایمیونیتی از یک کلمه لاتین به اسم ایمیونیتست گرفته شده است.

ایمیونیتست: به لحاظ تاریخی به کسانی که به واسطه ای شغلشان از پرداخت مالیات معاف بودند، گفته می شود.

سیستم ایمنی در پی تکامل خود برجسته ترین ویژگی خود را کسب می کند که این ویژگی تشخیص خود از غیر خود است.

خود: آنچه در بدن همان موجود زنده است.

عوامل بیگانه:

۱- عوامل مهاجم خارجی: در محیط اطراف ما قرار دارند شامل تمامی موجودات میکروسکوپی اطراف ما مانند ویروس ها، باکتری ها، قارچ ها و انگل ها

عامل مهاجم و سیستم ایمنی عامل تکامل یکدیگر هستند یعنی عامل مهاجم باعث می شود که سیستم ایمنی ارتقا پیدا کند و مکانیسم های جدید مبارزه کسب کند و برعکس سیستم ایمنی باعث می شود عامل مهاجم روش های جدید بیماری زایی را کسب کند.

۲- خود تغییر یافته: تغییر یک عامل خودی به بیگانه مانند سلول های سرطانی

۳- بافت ها و ارگان های بیگانه ای که وارد بدن می شوند: پیوند خون و ...

موفق ترین پیوند های کلیه نهایتاً ۱۵ سال دوام می آورند چون هر چه قدر هم آزمایش انجام شود تا با هم سازگار باشند، باز سیستم ایمنی تحریک می شود.

۴- عوامل محیطی: مانند آلودگی هوا، دانه گرده گیاهان، رنگ، بو و ...

Definition of Immunology

The term *immunity* is derived from the Latin word *immunitas*, Historically, immunity protection from disease and, more specifically, infectious disease.

The Immune system discriminate self from non- self

Self

Non self :

1. Foreign Invader Organisms

a. prion , b. Virus , c. Bacteria , d. Fungi e. parasites → Protozoa
→ Worms

2. Altered self (Neoplastic & transformed cells)

3. Foreign Tissues (Transplantation/Graft)

4 . Environmental Agents

Definition

3

تعریف علم ایمونولوژی:

به بررسی مکانیسم هایی می پردازد که به واسطه آن سیستم ایمنی خود را از غیر خود تشخیص می دهد و در برابر عوامل غیر خود، واکنش نشان دهد.

تاریخچه علم ایمونولوژی:

در ابتدا علم ایمونولوژی به عنوان بخشی از علم میکروب شناسی شناخته می شد و مستقل نبود. نیاز، علم دوستی و... باعث توجه انسان به علم ایمونولوژی و پیشرفت آن شد. اصلی ترین مشکل، بیماری های عفونی بود.

دو بیماری ای که در گذشته باعث آزار و مرگ انسان ها شدند: آبله و طاعون

اولین گروهی که به فکر مقابله با بیماری آبله افتادند، چینی ها بودند و در کتاب های خود، روش های خاصی را برای مقابله و مبارزه با بیماری آبله معرفی کردند:

۱- Variolation یا واریلاسیون:

از پوسته های زخم افرادی که به آبله مبتلا شده اند و بهبود پیدا کرده اند به عنوان ماده ضد آبله استفاده کنند. بنابراین افرادی برای جدا کردن پوسته ها از افراد در حال بهبود و تزریق آن به داخل بینی یا بازوی افراد سالم، آموزش دیدند.

این روش به تدریج گسترش پیدا کرد و در زمان خود متداول شد و اخبار آن توسط همسر سفیر انگلستان (مونتیه کیا) در دولت عثمانی، به غرب رسید. (در بعضی منابع گفته می شود که گسترش اخبار توسط یک تاجر انجام شده است)

در انگلستان ابتدا این روش بر روی راهبه ها و سپس زندانی های اعدامی انجام شد و پس از مشخص شدن موثر بودن آن، رواج پیدا کرد سپس از انگلستان به فرانسه و از آنجا به سایر کشورهای اروپایی گسترش پیدا کرد.

این روش تا زمانی که ادوارد جنر، کار های ارزنده ای را ارائه داد، رایج بود. ادوارد جنر پزشک ثروتمندی بود که علاقه ی زیادی به زیست شناسی و نظریه تکامل داروین داشت.

جنر متوجه شد که زنانی که در روستا کار شیر دوشی انجام می دهند، به آبله مبتلا نمی شوند و اگر هم بشوند خیلی سطحی است و منجر به مرگ نمی شود بنابراین تصمیم گرفت که از آبله گاوی برای مقابله با آبله انسانی استفاده کند و مایع ضد آبله ای از آبله گاوی تهیه کرد و آن را روی بیماران خود امتحان کرد و متوجه شد که این روش موثر است سپس گزارش کار خود را به آکادمی علوم فرستاد که بعد از ۲ سال نظریه او رد شد.

اولین شخصی که از آبله ی گاوی برای درمان او استفاده شد یک پسر ۱۲ ساله به نام جیمز فیپس بود.

از حدود سال ۱۸۹۰ روش مقابله با آبله از روش validation تبدیل شد به روش vaccination و جنر اسم روشش را vaccination گذاشت که این کلمه هم از کلمه vacca به معنی آبله گاوی گرفته شده و هنوز هم این اصطلاح استفاده می شود. بنابراین کارهایی که جنر انجام داد درواقع پایه و اساس علم ایمونولوژی را بنیان نهاد.

هرچند validation هم روش قابل قبولی بود ولی این روش جدید (vaccination) علمی تر بود. بعد از جنر، لویی پاستور بسیار به علم ایمونولوژی کمک کرد. یکی از کارهایی که پاستور انجام داد ساختن واکسن بر علیه خیلی از بیماری های عفونی بود که یکی از آن بیماری ها، بیماری هاری بود.

پاستور چطور این واکسن ها را کشف کرد؟ پاستور داخل یک آزمایشگاه پیش استادش آقای چمبرلند در حال کار بر روی پایان نامه خود بود و اینها هم روی باکتری و بای مرغانی کار می کردند و این باکتری ها را به مرغ ها تزریق می کردند تا ببینند چه بیماری ای را ایجاد می کنند. پاستور بعد از چند روز باکتری های جدا شده برای تزریق به مرغ ها را به آنها تزریق کرد اما برخلاف پیش بینی آنها در مرغ ها بیماری ایجاد نشد. پس از تکرار این کار باز هم همین نتیجه را گرفت. در نهایت به این نتیجه رسیدند که باکتری ها به علت نداشتن محیط کشت مناسب ضعیف شده اند و هنگامی که این باکتری های ضعیف شده به مرغ ها تزریق می شوند سیستم ایمنی مرغ را تحریک می کنند اما توانایی ایجاد بیماری را ندارند پس اگر باکتری سالم به مرغ تزریق شود به دلیل ایمنی ایجاد شده در این مرغ ها در بیماری وبا ایجاد نمی شود و اینگونه بود که پاستور به این فکر رسید که با ضعیف کردن یا کشتن میکروب ها بر علیه بیماری های زیادی واکسن تولید کند.

در برخی منابع پدر علم ایمونولوژی را ادوارد جنر و در برخی دیگر لویی پاستور معرفی کرده اند. به طور کلی جنر مفهوم را ایجاد کرد و پاستور آن را گسترش داد.

این یافته ها و این پیشرفت ها در چهارچوب علم میکروبیولوژی بود. بعد از پیشرفت در علم ایمونولوژی و vaccination در سال ۱۹۱۶ برای اولین بار کلمه ایمونولوژی به شکل مستقل در منابع علمی استفاده شد و در همین سال اولین مجله مستقل ایمونولوژی به اسم journal of immunology چاپ شد. امروزه علاوه بر اینکه ایمونولوژی علم مستقلی است خود دارای زیرشاخه های متعددی نیز می باشد. در تصویر شاخه های مختلفی از ایمونولوژی را مشاهده می کنید. به چند تا از مهم ترین موارد اشاره می شود: ایمونو تراپی، سرو تراپی، ایمونو هماتولوژی، ایمونولوژی پیوند، ایمونولوژی تومور، نقص ایمنی، ایمونولوژی بیماری های عفونی، ایمونوننتیک، ایمونو کمیستری، نوروایمونولوژی، ایمونوفارماکولوژی، ایمونولوژی دامپزشکی، ایمونولوژی تغذیه، ایمونوپاتولوژی و ایمونولوژی تولیدمثل.

Immunology

1. Vaccination
2. Immunotherapy & Serotherapy
3. Allergy/Hypersensitivity
4. Immunohematology & Blood Transfusion
5. Transplantation Immunology
6. Tumor immunology
7. Immunodeficiency
8. Autoimmune Diseases
9. Immunology of infectious Diseases
10. Immunogenetic
11. Immunochemistry
12. Neuroimmunology
13. Immunopharmacology
14. Reproductive Immunology
15. Veterinary Immunology
16. Mucosal Immunology
17. Nutritional Immunology
18. Behavioural Immunology
19. Serology
20. Immunopathology

اگر شما از سلول ها و مولکول هایی که در پاسخ ایمنی دخالت می کنند برای درمان بیماری استفاده کنید ایمونوتراپی نامیده می شود. در سال ۲۰۲۰ افرادی که در زمینه ایمونوتراپی سرطان کار می کردند جایزه نوبل گرفتند. آلرژی یا ازدیاد حساسیت وقتی که سیستم ایمنی بیش از حد نسبت به عاملی فعال شود آلرژی پیش می آید. نقص ایمنی شاخه ای از علم ایمونولوژی است که فرد به سبب ژنتیکی یا اکتسابی یکی از اجزای پاسخ ایمنی را ندارد و به بیماری مبتلا می شود. برجسته ترین ویژگی سیستم ایمنی تشخیص خود از غیر خود است حالا اگر در بدن یک شخص تشخیص خود از غیر خود دچار اختلال شود سیستم ایمنی شروع به شناسایی عوامل خودی تحت عنوان عوامل بیگانه می کند و سبب بیماری های خودایمنی می شود. ایمونولوژی بیماری های عفونی گسترده ترین شاخه ایمونولوژی است که با vaccination نیز ارتباط دارد. مهم ترین و اصلی ترین وظیفه سیستم ایمنی که سیستم ایمنی بر مبنای آن شکل گرفته است ایمنی بر روی عوامل عفونی و دفاع بر علیه عوامل مهاجم خارجی است. سیستم ایمنی وظایف متعددی برعهده دارد که به تدریج با آن ها آشنا خواهید شد. ایمونو کمیستری شاخه ای از علم ایمونولوژی است که ماهیت بیوشیمیایی مولکول های دخیل در پاسخ ایمنی را بررسی می کند. ایمونوپاتولوژی حالتی است که آسیبی که در بافت های بدن ایجاد می شود به واسطه مکانیسم های ایمونولوژی است. به عبارت دیگر خیلی از بیماری های بررسی شده از عوامل ایمونوپاتولوژی هستند برای مثال در بیماری های خودایمنی با مکانیسم های ایمونوپاتولوژی آسیب ایجاد می شود و یا در بیماری های ازدیاد حساسیت با مکانیسم های ایمونوپاتولوژیک به بافت ها آسیب وارد می شود.

در تمامی شاخه های علم ایمونولوژی به جز ایمونولوژی تولیدمثل ویژگی سیستم ایمنی که تشخیص خود از غیر خود است رعایت می شود و چون مادر، جنینی که تقریباً نیمی غیرخودی (منشا پدری) دارد را باید رشد بدهد و حفظ کند این ویژگی سیستم ایمنی در این شاخه وجود ندارد و اولین بار یک دانشمند انگلیسی به اسم مداور به این مسئله اشاره کرد و ایمونولوژی تولیدمثل را بنیان گذاری کرد و تا کنون بیش از ۱۵ مکانیسم برای این اتفاق توضیح داده شده است. شرایط طوری بین مادر و جنین ایجاد می شود که سلول های ایمنی که به آنجا می آیند نه تنها بر علیه جنین نمیتوانند فعالیت کنند بلکه با مکانیسم های متعدد موجب رشد و تکامل جنین می شوند. علم ایمونولوژی یکی از رشته های مرکزی در علوم پزشکی است. در تمام تیم های پزشکی حتماً یک ایمونولوژیست باید حضور داشته باشد برای مثال در پروسه ساخت واکسن های کرونا در تمامی مراکز در تیم تصمیم گیرنده یک ایمونولوژیست حضور داشت و همچنین در کمیته کشوری تاییدیه این واکسن ها سه ایمونولوژیست با تجربه کشور حضور دارند. شاخه های مختلف علم ایمونولوژی با یکدیگر ارتباط دارند برای مثال ایمونولوژی بیماری های عفونی با vaccination و ایمونولوژی تولید مثل با پیوند ارتباط تنگاتنگ دارد.

هنگامی که vaccination گسترش پیدا کرد به دنبال این بودند که چطور در بدن ما مقاومت ایجاد می شود. در این مورد دو نظریه وجود داشت. نظریه اول نظریه هومورال و نظریه دوم نظریه سلولار بود. در نظریه اول گفته می شود که آنچه که باعث مقاومت می شود مولکول است، عواملی در سرم هستند که تولید می شوند و اینها مقاومت ایجاد می کنند اما در ایمنی سلولار گفته می شود که این سلول ها هستند که این مقاومت را ایجاد می کنند. یکی از افرادی که ایمنی سلولار را در سال ۱۸۹۱-۱۸۹۲ ترویج داد دانشمندی روسی به اسم مچنیکف بود. ایمنی هومورال هم بعدها توسط ارلیش ارائه شد و به علت راحت تر بودن بررسی سرم نسبت به سلول، ایمنی هومورال بیشتر گسترش پیدا کرد تا سال ۱۹۵۶ که در آن زمان امکانات بیشتر شد و ایمنی سلولی هم گسترش پیدا کرد. مچنیکف یک جانورشناس بود. و با کار کردن بر روی ستاره های دریایی و تزریق سم به آنها مشاهده کرد سلول های خاصی در داخل بدن ستاره دریایی این سم را داخل خود برده و آن را از بین می برند و نام این سلول ها را سلول های فاگوسیت کننده می گذارد و اصطلاح فاگوسیت ها توسط مچنیکف ابداع می شود و گفته می شود که مچنیکف بنیان گذار علم

ایمونولوژی سلولی است و یکی از اعتقادات وی این بود که با استفاده از میکروب ها می توان بیماری های گوارشی را درمان کرد. در ایمنی هومورال میکروب را به حیوان تزریق کرده و سپس از حیوان سرم گرفته شده و بررسی می شود.

امروزه یکی از درمانهای بیماریهای خاص روش FMT هست (fecal microbiota transportation) یعنی مدفوع را از افراد سالم می گیرند و آن را آماده سازی می کنند و در درمان افرادی که دارای بیماری های خاصی هستند استفاده می کنند (مخصوصاً بیماری های گوارشی)

FMT در درمان بیماری های عفونی مثل کلستریدیوم دیفیسل موثر هست، منتهی در درمان بیماری های گوارشی هنوز محل بحث است.

سیستم ایمنی ما سه جزء دارد کلا هر دستگاهی در بدن ما سه جزء دارد جزء اول مولکول ها هستند جزء دوم سلول ها و جزء سوم ارگان ها و بافت های بدن هستند. مولکول ها تعداد زیادی دارند و مهمترین مولکول های که در سیستم ایمنی نقش دارند ایمونو گلوبولین ها هستند که با Ig نشان داده میشوند، TCR که رسپتور انتی ژن در سطح سلول های T هستند، سابتوکاین ها، MHC و BCR (B cell receptor) می باشند.

تقریباً تمام سلولهای بدن در سیستم ایمنی نقش دارد منتهی مهمترین آنها لنفوسیت ها و مونوسیت ها هستند. بافت ها و ارگان های لنفاوی مثل تیموس و طحال نیز در ایمنی نقش دارند. تمامی اجزای سیستم ایمنی ما در این سه جزء خلاصه می شوند. دو نوع پاسخ ایمنی در بدن ما وجود دارد:

یکی پاسخ ایمنی ذاتی که اسامی مختلفی نیز دارد (ذاتی و Native و natural میگویند) که یکی دیگر از اسامی آن پاسخ ایمنی غیر اختصاصی میباشد این نوع پاسخ ایمنی به لحاظ تکاملی زودتر شکل گرفته است و قدیمی تر است و در تمامی موجودات زنده وجود دارد یعنی وقتی که موجود زنده ای با عامل بیگانه و خطر مواجه شود اولین پاسخی که در آنها شکل گرفت پاسخ ایمنی ذاتی میباشد به همین خاطر اولین خط دفاعی بدن می باشد بنابراین قبل از به دنیا آمدن و متولد شدن ما این خط دفاعی وجود داشته است و به صورت طبیعی در بدن ما شکل گرفته است.

دسته دوم از پاسخ های ایمنی پاسخ ایمنی اختصاصی یا اکتسابی (acquired) و یا تطابقی (adapted) نامیده می شود. در پاسخ ایمنی اختصاصی این پاسخ ایمنی از قبل وجود نداشته اما پس از ورود عامل مهاجم به بدن شکل می گیرد به همین دلیل اختصاصی آن عامل مهاجم می باشد یا اینکه اکتسابی می باشد به این صورت آن را کسب می کنیم و ابتدا وجود نداشته و بعداً ایجاد میشود در طی تکامل ابتدا سیستم ایمنی ذاتی شکل گرفته سپس عامل مهاجم خود را تغییر داده و سیستم ایمنی ذاتی به تنهایی از عهده آن بر نیامده است و در نتیجه پاسخ ایمنی اختصاصی شکل گرفته است یعنی پاسخ ایمنی اختصاصی به لحاظ تکاملی جدیدتر می باشد. پس از ورود عامل بیماری زا ابتدا سیستم ایمنی ذاتی شروع به عمل می کند و اگر قادر به حذف عامل بیماری زا نباشد سیستم ایمنی اختصاصی وارد عمل می شود یعنی اینکه در ساعت های اولیه سیستم ایمنی ذاتی انجام وظیفه می کند و پس از آن در مقیاس روز سیستم ایمنی اختصاصی فعال میشود. به طور معمول تا ۷۲ ساعت پاسخ عوامل ذاتی عمل می کنند و پس از آن پاسخ های ایمنی اختصاصی وارد عمل میشود.

Immune System:

- 1. Molecules (Ig , TCR, Cytokines, MHC...)**
- 2. Cells (Lymphocytes, Monocytes)**
- 3. Lymphoid Organs (Lymph node, Thymus, BM...)**

Immune Response/Immunity:

- 1. Innate Immunity (Native/Natural)
present before infection (Early line of defense)**
- 2. Adaptive Immunity (Specific/Acquired)
develops as response to infection**

5

چرا پس از شکل گیری پاسخ ایمنی اختصاصی پاسخ ایمنی ذاتی در طی تکامل از بین نرفت؟

برای شکل گیری پاسخ ایمنی اختصاصی حدود یک هفته زمان لازم است و بدن نمی تواند یک هفته بدن را بدون دفاع بگذارد به همین دلیل هر دوی اینها باید وجود داشته باشند تا ایمنی بدن کامل باشد و در ادامه خواهیم دید که بین این دو سیستم ایمنی ارتباط نزدیکی وجود دارد به طوری که سیستم ایمنی ذاتی، سیستم ایمنی اختصاصی را تحریک میکند و بلعکس، به طور کلی این دو مکانیسم از هم جدا نیستند و به طور کلی پاسخ ایمنی نامیده می شوند و اینها با هم دیگر در ارتباط متقابل هستند.

مقایسه ویژگی های پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی: همانطور که از اسم پاسخ ایمنی ذاتی برمی آید یک نوع پاسخ اختصاصی نیست و به طور غیر اختصاصی عمل می کند اما پاسخ ایمنی اختصاصی به طور اختصاصی عمل می کند یعنی اینکه وقتی عامل مهاجمی وارد بدن ما میشود باید شناسایی شود، در عوامل ایمنی ذاتی عامل شناسایی کننده بین عوامل پاتوژن مختلف مشترک می باشد فرض کنید بدن ما مانند یک کشور می باشد و افرادی که از خارج کشور به داخل کشور می آیند باید شناسایی شوند یکبار این ها را بر مبنای اینکه انسان هستند شناسایی میکنید و دیگر به عوامل خاص آنها کاری نداریم این همان شناسایی ایمنی ذاتی میباشد اما یک موقع میگویید فقط آنهایی که عرب هستند را شناسایی کنید این میشود شناسایی اختصاصی. شناسایی ایمنی ذاتی شناسایی به طور کلی است اما در پاسخ ایمنی اختصاصی پاسخ به صورت اختصاصی است یعنی در شناسایی ایمنی اختصاصی نوع ویروس یا باکتری معلوم می شود اما در شناسایی ایمنی ذاتی صرفاً ویروس و باکتری بودن آن معلوم میشود.

دومین ویژگی تنوع (diversity) می باشد سیستم ایمنی ذاتی تنوع ندارد یا اینکه دارد ولی چشمگیر نیست ولی سیستم ایمنی اختصاصی تنوع دارد تنوع یعنی چه: حدود ۱۰ به توان ۱۰ تا ۱۰ به توان ۱۲ عامل مهاجم مختلف می تواند توسط سیستم ایمنی شناسایی ما شود، سیستم ایمنی ما باید بتواند بر علیه تک تک آنها عامل شناسایی کننده داشته باشد که بتواند این تعداد را بشناسد. قدرت شناسایی سیستم ایمنی ما حتی تا ۱۰ به توان ۱۸ هم میرسد. این تنوع شناسایی را diversity یا تنوع می نامند که این تنوع یکی از ویژگی های شگفت انگیز سیستم ایمنی ما می باشد که در بحث ایمونو ژنتیک بیشتر در مورد آن صحبت میکنیم.

ویژگی بعدی مموری یا خاطره سیستم ایمنی می باشد سیستم ایمنی ذاتی خاطره ندارد ولی سیستم ایمنی اختصاصی دارای خاطره می باشد. خاطره یعنی چه؟

هنگامی که عامل بیماری زا وارد بدن میشود با پاسخ ایمنی ذاتی مواجه می شود اگر این عامل بارهای بعد نیز وارد بدن شود با همان پاسخی که در بار اول دریافت کرده مواجه می شود ولی هنگامی که پاسخ ایمنی اختصاصی برای اولین بار شکل میگیرد به آن پاسخ ایمنی اولیه می گویند اما در دفعات بعدی به آن پاسخ ایمنی ثانویه می گویند پاسخ ایمنی ثانویه سریعتر و با قدرت بیشتر و با کارایی بیشتری اعمال می شود. در واکنس نیز همین اتفاق می افتد برای بار اول که واکنس میزنیم پاسخ ایمنی اولیه ایجاد میشود و در دوز یادآور پاسخ ایمنی ثانویه ایجاد می شود به این امید که هنگامی که بدن با میکروب اصلی مواد شود بدن ما پاسخ ایمنی ثانویه بدهد به این معنی که یا بیماری ایجاد نمیشود یا بیماری ایجاد شده بسیار خفیف می باشد.

ویژگی بعدی عدم واکنش با خود می باشد که هم در ایمنی ذاتی وجود دارد و در ایمنی اختصاصی وجود دارد. عدم واکنش با خود را تحمل یا tolerance می نامند.

اجزای ایمنی ذاتی و اختصاصی :

موانع فیزیکی یا شیمیایی (physical or chemical barrier): این موانع فیزیکی یا شیمیایی در پاسخ ایمنی ذاتی خیلی برجسته است اما در پاسخ ایمنی اختصاصی خیلی نمود ندارد، مانند پوست و عوامل ضد میکروبی ای که در سطح پوست وجود دارد جزء موانع هستند. همچنین گفتیم در پاسخ ایمنی اختصاصی نیز این موانع وجود دارد اما خیلی نمود ندارند مانند آنتی بادی هایی که در سطوح مخاطی ما وجود دارند یا در بین سلول های اپیتلیال برخی لنفوسیت ها را داریم (intra epithelial lymphocytes) اما کل سلول های اپیتلیال جزو ایمنی ذاتی محسوب می شود.

یک سری پروتئین های موجود در خون هستند که جزو اجزای ایمنی اختصاصی و ذاتی می باشد. در مورد پاسخ های ایمنی ذاتی اجزای کمپلمان بیش از ۲۵ نوع پروتئین هستند که کمپلمان را تشکیل می دهند که اینها مثل سیستم انعقادی آبشاری عمل میکنند بعضی از اجزای آن نیز جزو ایمنی ذاتی محسوب می شود انواع مولکول هایی به اسم سایتوکاین ها را داریم که در پاسخ ایمنی ذاتی دخالت دارد (در سرم وجود دارند) در مورد ایمنی اختصاصی هم اصلی ترین آنها آنتی بادی هستند اما در مورد سلول ها: سلول های ایمنی ذاتی مثل فاگوسیت ها ماکروفاژ ها و نوتروفیل ها و نچرال کیلر سل ها (natural killer cells) و لنفوسیت ها هم عوامل ایمنی اختصاصی هستند البته اینها به صورت کلی بیان شده است و در ادامه خواهیم دید که بعضی از لنفوسیت ها نیز

XX Table 1-2. Features of Innate and Adaptive Immunity

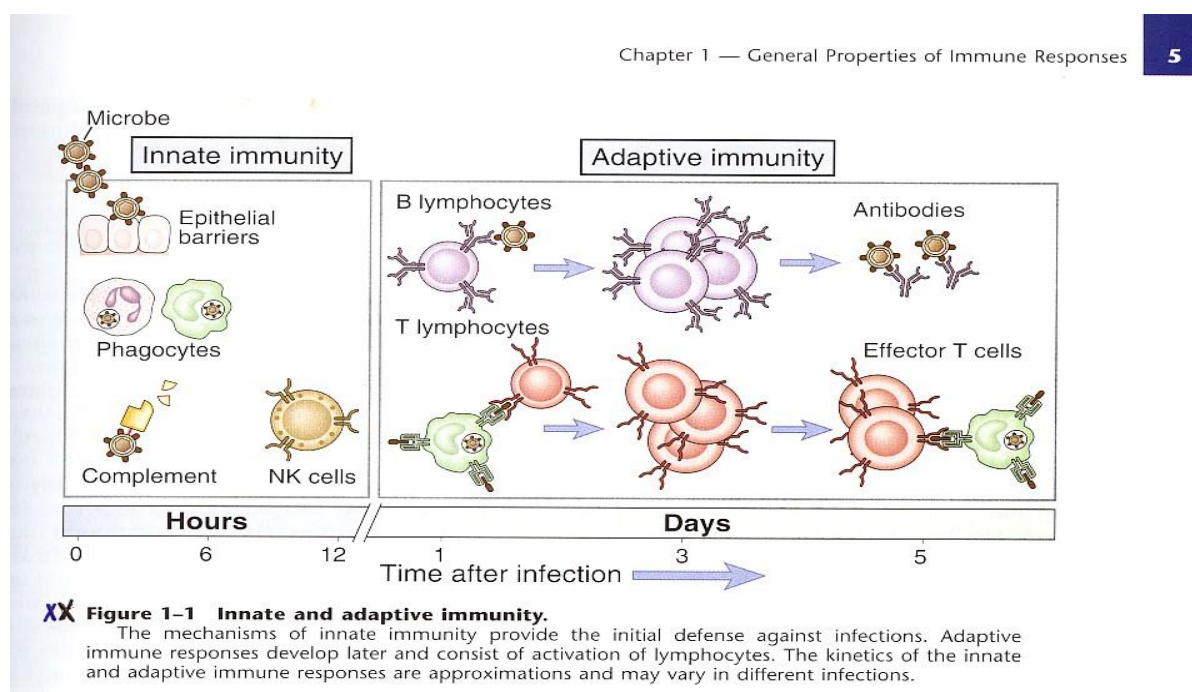
	Innate	Adaptive
Characteristics		
Specificity	For structures shared by groups of related microbes	For antigens of microbes and for nonmicrobial antigens
Diversity	Limited; germline-encoded	Very large; receptors are produced by somatic recombination of gene segments
Memory	None	Yes
Nonreactivity to self	Yes	Yes
Components		
Physical and chemical barriers	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial chemicals	Lymphocytes in epithelia; antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins	Complement	Antibodies
Cells	Phagocytes (macrophages, neutrophils), natural killer cells	Lymphocytes

This table lists the major characteristics and components of innate and adaptive immune responses. Innate immunity is discussed in much more detail in Chapter 12.

در ایمنی ذاتی نقش دارند.

پاسخ ایمنی به دو صورت می باشد یا به صورت پاسخ ایمنی هومورال یا به صورت پاسخ سلولی می باشد. پاسخ ایمنی هومورال و پاسخ ایمنی سلولی هم در پاسخ ایمنی ذاتی قابل مشاهده است و هم در پاسخ ایمنی اختصاصی. در پاسخ ایمنی ذاتی هر جا سلول دخالت می کند می توانیم بگوییم پاسخ ایمنی ذاتی سلولی مثل فاگوسیتوز و هر جا مولکول ها دخالت می کنند می توانیم بگوییم پاسخ ایمنی هومورال ذاتی. این دو اصطلاح بیشتر در پاسخ ایمنی اختصاصی استفاده می شوند. پاسخ ایمنی هومورال پاسخی می باشد که به وسیله آنتی بادی ایجاد می شود. پس هر وقت می گوییم پاسخ ایمنی هومورال یعنی آن عاملی که وارد عمل می شود و کار را نهایی می کند مولکول می باشد (سلول های سازنده آنتی بادی ها B cells نام دارد) اما در پاسخ ایمنی سلولی عاملی که کار نهایی را انجام می دهد سلول می باشد و بیشتر لنفوسیت های نوع T این کار را انجام می دهند. لنفوسیت T یا آن عامل را از بین می برد یا محصولی تولید می کند که باعث نابودی عامل مهاجم می شود.

در شکل زیر نیز ایمنی هومورال و ذاتی را می توانید مشاهده کنید.



مکانیسم اثر ایمنی سلولار: آنچه که وارد عمل می شود سلولها هستند اما مولکول ها نیز دخالت دارند. لنفوسیت های T helper سلولهای فاگوسیت را تحریک میکنند و فاگوسیتها میکروب را از بین میبرند و به واسطه سیگنالی که به این سلولها رسیده است، ممکن است مولکولهایی هم تولید شوند ولی آن محصول نهایی که وارد عمل می شود سلولها هستند. سلولهای T کشنده نیز مستقیما به سلولهای آلوده به ویروس سیگنال مرگ میدهند و آن را از بین میبرند. بنابراین، مکانیسم افکتور سلول هست و نه مولکول!

در بدن ما دو نوع پاسخ تولید می شود که مربوط به ایمنی ذاتی و اکتسابی نیست. وقتی که ما میخواهیم در بدنمان، پاسخ ایمنی بر علیه یک عامل ایجاد شود، این پاسخ ایمنی میتواند یا یک پاسخ protective و یا nonprotective باشد. اگر پاسخ ایمنی در

بدنمان تولید شود و باعث از بین رفتن عامل بیگانه شود، یک پاسخ ایمنی protective اتفاق افتاده است. در شرایطی که پاسخ ایمنی توانایی از بین بردن عامل بیگانه را ندارد، می‌گوییم یک پاسخ ایمنی nonprotective رخ داده است مثل عفونت با ویروس هپاتیت C. در این حالت، پاسخ ایمنی شدیدی ایجاد میشود اما نه تنها عامل بیگانه از بین نمی‌رود بلکه، پاسخ ایمنی به سلولهای کبدی حمله میکند. هدف ما از واکسیناسیون، ایجاد پاسخ ایمنی protective می‌باشد. در ویروس کرونا نیز پاسخ ایمنی شدیدی ایجاد می‌شود به قدری که طوفان سایتوکاینی رخ میدهد و عوامل ایمنی به دستگاه تنفسی حمله میکنند و باعث از بین رفتن این ارگان می‌شوند.

پاسخ protective به دو شکل passive و یا active ایجاد می‌شود. در پاسخ اکتیو، طی فعالیت‌هایی بدن را وادار به ایجاد پاسخ ایمنی میکنیم، مثل واکسن. در پاسخ پسیو، مثل سرم، آنتی بادی را وارد بدن میکنیم.

Types of Adaptive immune responses:

1. Humoral Immunity
Molecules (antibody/Ab)
B cells
2. Cell Mediated Immunity (CMI)
Cells; T Lymphocytes

Fig1-2

Protective Immunity

- a. Active
- b. Passive

8

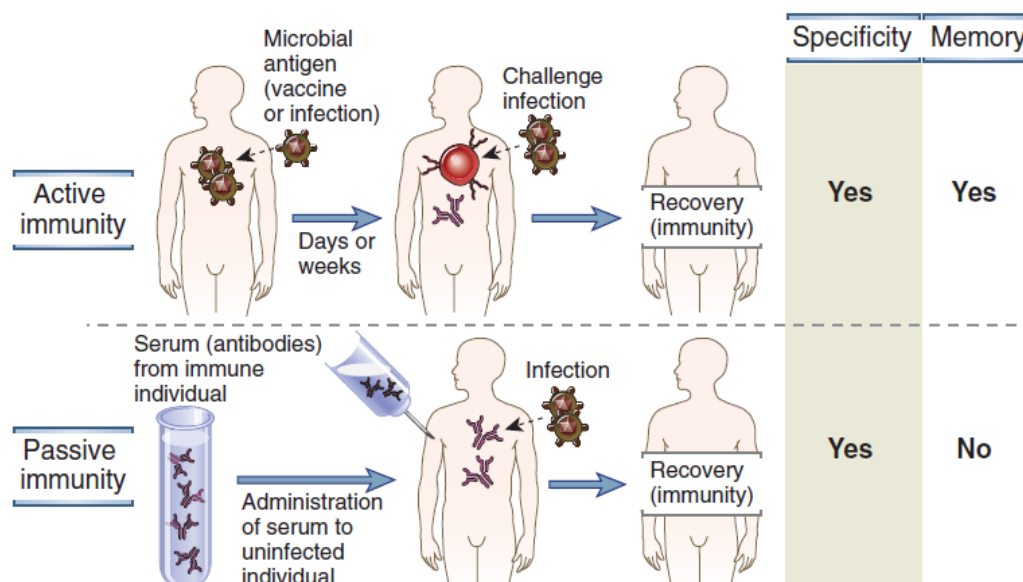


FIGURE 1-3 Active and passive immunity. Active immunity is conferred by a host response to a microbe or microbial antigen, whereas

ویژگیهای پاسخ ایمنی اختصاصی:

اولین ویژگی اختصاصی بودن آن است که دو نوع ایمنی هومورال و ایمنی سلولی دارد. در ایمنی اختصاصی، شناسایی اتفاق می‌افتد، ایمنی هومورال به واسطه آنتی بادی که توسط B cells تولید می‌شود، شناسایی انجام می‌دهند. CMI (cell mediated immunity) نیز توسط T cells انجام می‌شود

وقتی که B cells بخواهد آنتی بادی بر علیه یک میکروب تولید کند، باید آن عامل را بشناسد. عامل مولکولی که در سطح B cells ها وجود دارد و عامل بیگانه را شناسایی میکند، BCR (B cell receptor) گفته می‌شود. در لنفوسیت‌های T ما TCR (T cell receptor) ها را داریم.

ویژگی دوم، تنوع یا diversity است. وقتی میگوییم دستگاه ایمنی تنوع دارد، منظورمان تنوع مولکولهای BCR و TCR است و میتوانند انواع مختلف میکروبها را بشناسند.

ویژگی بعدی ایمنی اختصاصی expansion clonal است. برای مثال اگر نوعی ویروس وارد بدن شود، صرفاً لنفوسیت B و BCR مخصوص آن، پاسخ ایمنی ایجاد میکنند. هر لنفوسیتی که یک مولکول شناسایی کننده عامل بیگانه در سطح آن وجود دارد، میگوییم یک کلون. (در مورد T cells هم صدق میکند). (منظور: هر نوع رسپتور فقط یک نوع عامل مهاجم را میتواند شناسایی کند)

زمانی که عامل بیگانه وارد بدن میشود، آن کلون اختصاصی در پاسخ ایمنی دخالت کرده و کلون ها تکثیر پیدا می‌کنند و به این تکثیر میگوییم expansion. بنابراین، چه ایمنی اختصاصی هومورال و چه سلولی، بر مبنای (گسترش کلونی) clonal expansion و selection clonal می‌باشد یعنی کلون مربوطه انتخاب میشود و در پاسخ شرکت میکند.

ویژگی بعدی، specialization (تخصصی بودن) می‌باشد که با اختصاصی بودن (specificity: معنای اختصاصی بودن در ایمنی اکتسابی همان توانایی تشخیص و تمییز بین آنتی ژن های مختلف است و در ایمنی ذاتی به معنی تشخیص و یا فرق گذاشتن بین عامل بیگانه و سلول های خودی است که صرفاً بر اساس شکل سلول انجام میشود) تفاوت دارد. در مورد برخی عواملی که وارد بدن ما می‌شوند، پاسخ ایمنی سلولی باید ایجاد شود که موثرتر است و در مورد برخی دیگر، هومورال موثرتر می‌باشد. بنابراین، سیستم ایمنی ما باید هوشمندانه‌تر عمل کند و بداند که در برابر هر عامل بیگانه کدام یک از پاسخ های ایمنی هومورال و سلولی را بدهد که به این ویژگی، specialization گفته می‌شود.

برای مثال، وقتی یک ویروس وارد بدن ما می‌شود، پاسخ ایمنی سلولی باید ایجاد شود و اگر به سمت آنتی بادی پیش برود، موثر نبوده و protective نخواهد بود و یا اگر یک باکتری تولیدکننده سم وارد بدن شود، پاسخ ایمنی باید به سمت پاسخ ایمنی هومورال پیش برود. اگر به سمت پاسخ ایمنی سلولی پیش برود مشکل ایجاد می‌شود و بیماری ریشه کن نمیشود.

بنابراین اگر specialization درست اتفاق نیفتد، بیماری ایجاد می‌شود.

مثال دیگر استاد: در بیماری کرونا، هم ایمنی هومورال و هم ایمنی سلولی تحریک می‌شوند. ولیکن که کفه ترازو باید به سمت ایمنی سلولی باشد تا تاثیرگذاری خود را نشان دهد. در باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، آن هایی که پاسخ ایمنی را به سمت سلولی می‌برند، بر بیماری سل غلبه می‌کنند.

همه افراد در معرض گرده گل ها قرار می گیرند، درحالی که صرفاً بعضی اشخاص به آلرژی مبتلا نمی شوند چون در بدن آن ها، در برابر آن عامل ایجادکننده آلرژی، ایمنی سلولی اتفاق افتاده است. ولی در افراد حساس، ایمنی به سمت ایمنی هومورال رفته است.

ویژگی بعدی hemostasis و یا contraction می باشد که اصلاح دیگر آن، self-limitation می گویند. برای ایجاد پاسخ ایمنی، ابتدا شناسایی عامل بیگانه اتفاق می افتد، سپس پاسخ شکل می گیرد، expansion clonal اتفاق می افتد و در طی آن، تعداد سلولها ۱۰۰۰۰ برابر می شود. سپس این سلولها فعالیت خود را انجام می دهند و در نهایت، پاسخ ایمنی باید جمع و جور شود (فروکش کند)، به این پدیده هموستازیس می گویند. در این شرایط، چون تعداد لنفوسیت ها افزایش پیدا کرده است، این سلول ها شروع به واکنش نشان دادن با عوامل خودی می کنند. همچنین در این حالت، باید لنفوسیت ها از بین بروند. چون بعد از ایجاد پاسخ ایمنی، تعداد لنفوسیت ها افزایش پیدا کرده و در صورتی که این اتفاق نیفتد، بدن پر از سلول های لنفوسیت می شود و جایی برای سایر سلول ها پیدا نمی شود. حدود ۹۵ درصد این سلول ها از بین می روند و مابقی به عنوان مموری باقی می ماند.

Phases of Adaptive Immune Responses

1. Recognition of Antigen (Ag)

Clonal selection hypothesis (Fig 1-7)

$10^9 - 10^{11}$ Antigenic Determinant

2. Activation of Lymphocytes

2 signal hypothesis (Fig 1-8)

Sig. 1: Ag → Specificity of Immune Response

Sig. 2: cytokine or other molecules

→ Synthesis of new proteins, proliferation, effector cells

3. Effector Phase → Elimination of Ag by Abs & CTL

Innat Immunity (phagocytosis; NK)

4. Homeostasis

5. Memory

15

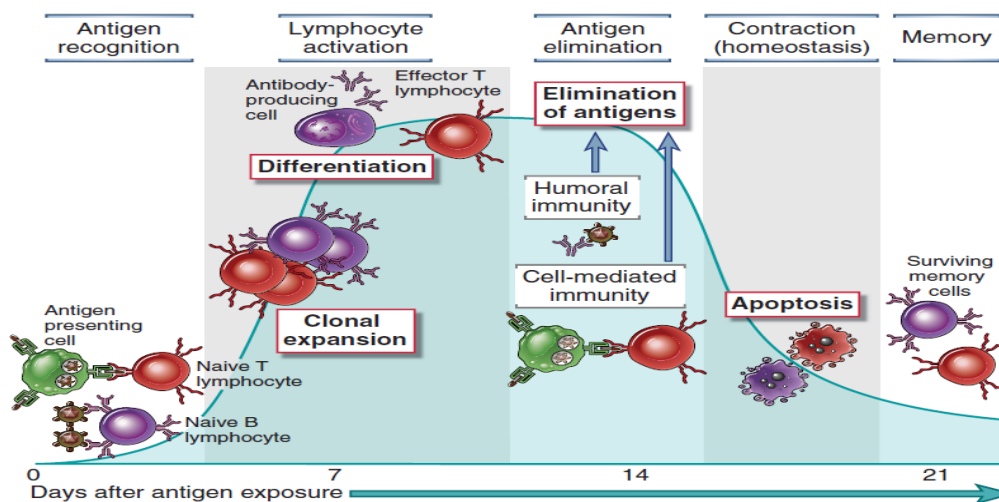


FIGURE 1-6 Phases of adaptive immune responses. Adaptive immune responses consist of distinct phases, the first three being the recognition of antigen, the activation of lymphocytes, and the elimination of antigen (the effector phase). The response contracts (declines) as antigen-stimulated lymphocytes die by apoptosis, restoring homeostasis, and the antigen-specific cells that survive are responsible for memory. The duration of each phase may vary in different immune responses. The y-axis represents an arbitrary measure of the magnitude of the response. These principles apply to humoral immunity (mediated by B lymphocytes) and cell-mediated immunity (mediated by T lymphocytes).

ویژگی بعدی، عدم واکنش با خود یا tolerance است که راجع به آن صحبت شد.

جدول ۱-۳ ویژگی‌های برجسته پاسخ‌های ایمنی تطبیقی	
ویژگی	اهمیت کارکردی
اختصاصی بودن	سبب می‌شود هر میکروب پاسخ اختصاصی ضد خود را برانگیزد
تنوع	سیستم ایمنی را قادر می‌سازد که به انواع بسیار متفاوت میکروب‌ها پاسخ دهد
خاطره	سبب تقویت پاسخ‌های ایمنی در برخوردهای پی‌درپی با همان میکروب می‌شود
گسترش کلونی	باعث می‌شود تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن همگام با میکروب‌ها افزایش یابد
تخصصی بودن	باعث می‌شود که پاسخ‌های دفاعی بهینه بر ضد انواع متفاوت میکروب‌ها ایجاد شود
مرحله کاهش هومئوستاز	سیستم ایمنی را قادر می‌سازد که در برخورد با آنتی‌ژن‌های تازه‌وارد پاسخ دهد
بی‌واکنشی به خود	از آسیب میزبان در طی پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه جلوگیری می‌کند

در پاسخ ایمنی اولیه، فرد با آنتی ژن X برای اولین بار مواجه می‌شود و پس از ۷ روز، آنتی بادی مناسب آن ساخته می‌شود. در پاسخ ثانویه، وقتی فرد برای دومین بار با این عامل برخورد میکند، لنفوسیت‌هایی که قبلاً با آن برخورد نداشته‌اند، دیگر در پاسخ ایمنی شرکت نمی‌کنند بلکه memoryها دخالت می‌کنند. بنابراین، پاسخ بزرگتر و سریعتر اتفاق می‌افتد. آن لنفوسیت‌هایی که با آنتی ژن برخورد نداشته‌اند، lymphocyte naive گفته می‌شوند.

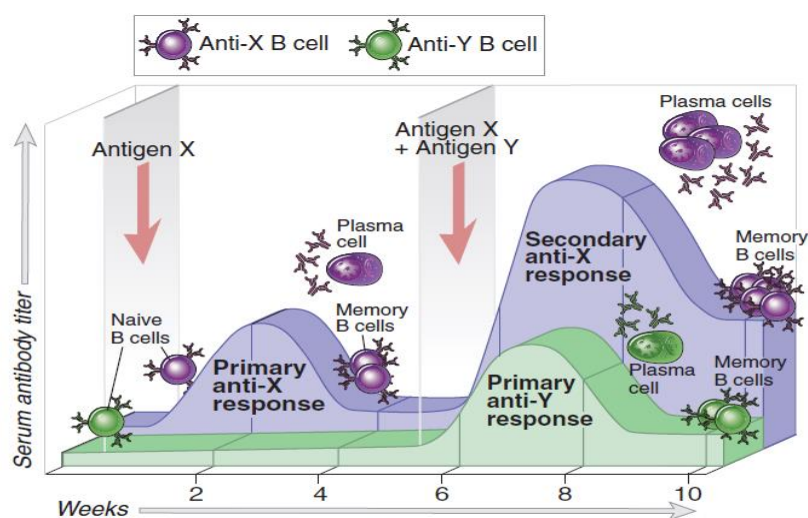
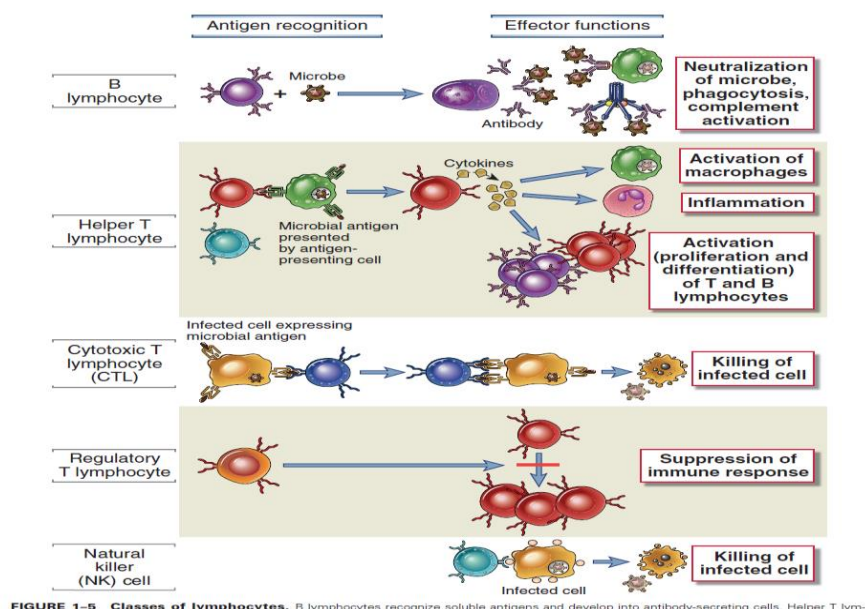


FIGURE 1-4 Specificity, memory, and contraction of adaptive immune responses. Antigens X and Y induce the production of different antibodies (specificity). The secondary response to antigen X is more rapid and larger than the primary response (memory). Antibody levels decline with time after each immunization (contraction, the process that maintains homeostasis). The same features are seen in cell-mediated immune responses.

تمامی سلول هایی که در خون ما وجود دارند به نوعی سلول های ایمنی هستند و با روش های مختلف در واکنش های ایمنی دخالت دارند. (اسلاید شماره ۱۴)



لنفوسیت های B در ایمنی هومورال دخالت دارند.

لنفوسیت های تی انواع مختلفی دارند: هلیپر ها (با تولید سایتوکاین و کمک به سایر سلول ها) - سایتوتوکسین (با تبدیل به سلول افکتور قدرت کشندگی پیدا می کنند) - تنظیم کننده (بیشتر در جهت تنظیم و مهار پاسخ ایمنی)

مراحل مختلف پاسخ ایمنی اختصاصی:

۱- شناسایی اختصاصی آنتی ژن:

در ایمنی هومورال این شناسایی توسط مولکول های BCR صورت می گیرد که در سطح لنفوسیت های B قرار دارند.

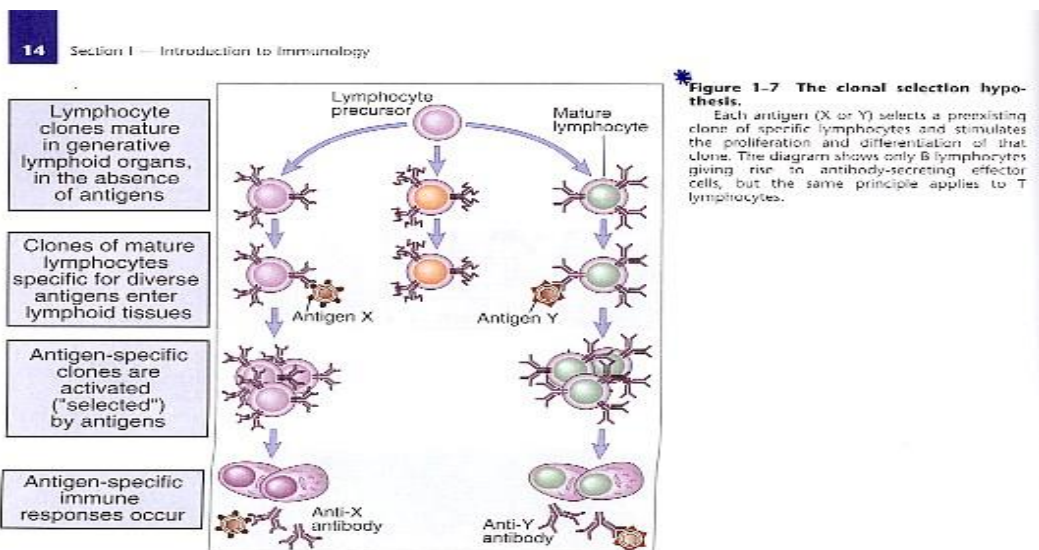
در ایمنی سلولار این شناسایی توسط مولکول های TCR انجام می شود.

در سطح هر لنفوسیت B یک نوع BCR و در سطح هر لنفوسیت T یک نوع TCR وجود دارد.

کلون: هر نوع لنفوسیت که گیرنده های اختصاصی یک آنتی ژن را دارند.

ممکن است از یک کلون ۱۰۰۰ عدد و از یک کلون دیگر ۱ میلیون داشته باشیم ولی در هر صورت نوع گیرنده های آنتی ژنی یک کلون اختصاصی یک آنتی ژن است.

شکل گیری پاسخ ایمنی بر مبنای تئوری کلونال سلکشن یا انتخاب کلونی است یعنی کلون اختصاصی هر آنتی ژن، آن را شناسایی می کند و سایر کلون ها دخالتی ندارند. (اسلاید شماره ۱۷)



۲- فعال شدن لنفوسیت هایی که آنتی ژن را شناسایی کرده اند: انتقال اتفاقات پیرامون سلول به درون هسته ی سلول

هر لنفوسیت برای فعال شدن به دو سیگنال نیاز دارد: (بعضی منابع ۳ سیگنال)

الف) اتصال BCR یا TCR به آنتی ژن اختصاصی: اختصاصی بودن پاسخ ایمنی را همین سیگنال تعیین می کند.

ب) غیر اختصاصی است و مولکول های مختلفی در آن دخالت دارند که یکی از آنها سایتوکاین ها هستند.

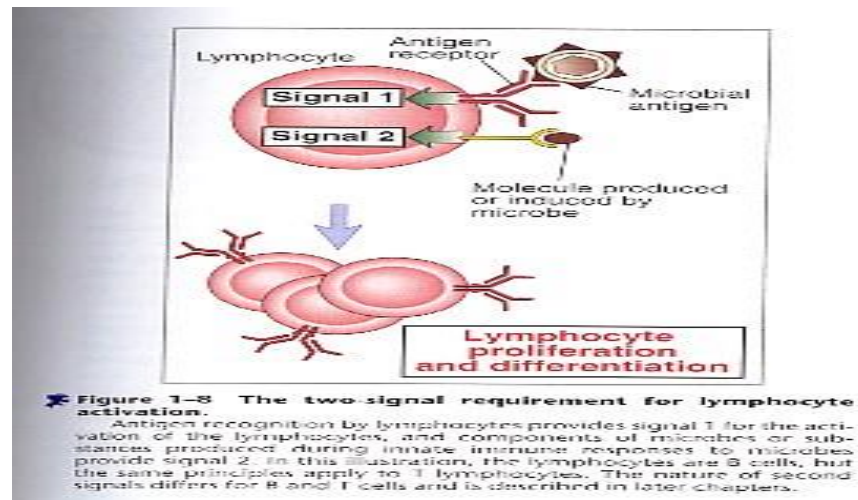
سیگنال دوم به لحاظ ماهیت یا ارتباط فیزیکی بین مولکول هاست یا به واسطه ی سایتوکاین هایی است که به شکل محدود تولید شوند. بعضی منابع سیگنال دومی که با توجه به ارتباط فیزیکی بین مولکول هاست را سیگنال های کمک تحریکی و سیگنالی که حاصل از سایتوکاین هاست را سیگنال سوم یا سیگنال محلول می نامند. دریافت سیگنال اول و دوم توسط لنفوسیت حتما لازم نیست همزمان باشد ولی برای فعال شدن به هر دو سیگنال نیاز است ممکن است یک لنفوسیت سیگنال اول را دریافت کند اما هیچوقت سیگنال دوم را دریافت نکند و یا چند سال یا چند ماه بعد سیگنال دوم را دریافت کند.

لنفوسیتی که هنوز به آنتی ژن اختصاصی برخورد نکرده است، لنفوسیت Naive گفته می شود.

اگر این لنفوسیت سیگنال اول را دریافت کند تغییراتی در آن رخ می دهد که اصطلاحا گفته می شود سلول رایت شده است یعنی آمادگی دریافت سیگنال دوم را بدست آورده است.

سیستم ایمنی در برابر عوامل خودی تحمل دارد که این تحمل با مکانیسم های مختلفی صورت می گیرد که یکی از آنها به این صورت است که لنفوسیت مربوطه سیگنال اول را دریافت می کند اما هیچوقت سیگنال دوم را دریافت نخواهد کرد در نتیجه گفته میشود که این لنفوسیت ها دچار Anergy شده اند یعنی چون سیگنال دوم را دریافت نکرده اند هنوز به طور کامل فعال نشده اند.

پس از دریافت دو سیگنال سلول Active می شود. (اسلاید شماره ۱۸)



۳- Proliferation: تکثیر لنفوسیت پس از فعال شدن

Clonal expansion

از ویژگی های پاسخ ایمنی اختصاصی است به این صورت که فعال شدن لنفوسیت باعث انجام رونویسی و سنتز پروتئین و در نهایت تکثیر سلول یا پرولیفریشن می شود که در نتیجه باعث گسترش کلون اختصاصی آنتی ژن به نسبت یک به صد هزار می شود.

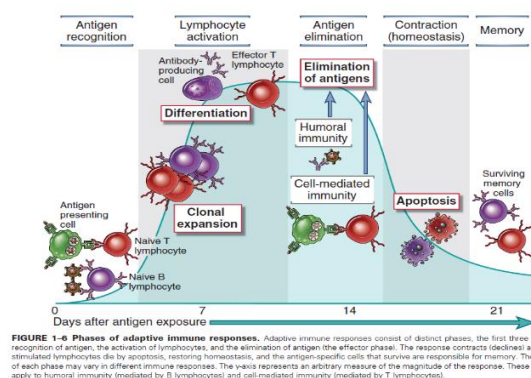
۴- Differentiation یا تمایز: تمایز به سمت سلول های افکتور (از بین بردن عامل خارجی) و مموری

۹۵ درصد سلول ها به سمت افکتور تمایز می یابند.

مرحله افکتور: افزایش قدرت حمله در انواع سلول ها مثل افزایش آنتی بادی، قدرت کشندگی و فاگوسیتوز

۵- Self-limitation یا هموستازیس:

پس از از بین رفتن آنتی ژن ها، بدن به سلول های افکتور نیازی ندارد و در نتیجه باید از بین بروند اگر این سلول های از بین نروند به علت فعال شدن بیش از حد می توانند مشکلات زیادی از جمله خود ایمنی ایجاد کنند از طرفی تعداد سلول ها هر بار صد هزار برابر می شود و اگر از بین نروند غیر قابل کنترل می شوند. (اسلاید ۱۵ و ۱۶)



Phases of Adaptive Immune Responses

- 1. Recognition of Antigen (Ag)**
Clonal selection hypothesis (Fig 1-7)
 10^9 - 10^{11} Antigenic Determinant
- 2. Activation of Lymphocytes**
2 signal hypothesis (Fig 1-8)
Sig. 1: Ag → Specificity of Immune Response
Sig. 2: cytokine or other molecules
→ Synthesis of new proteins, proliferation, effector cells
- 3. Effector Phase → Elimination of Ag by Abs & CTL**
Innat Immunity (phagocytosis; NK)
- 4. Homeostasis**
- 5. Memory**

15

در زمان ورود آنتی ژن به بدن تحریک الیگو کلونال انجام می شود یعنی ده ها کلون از لنفوسیت های مختلف تحریک می شوند. هر عاملی که وارد بدن ما می شود ما انواع T cell ها و انواع B cell هایمان فعال می شود منتهی نهایتا پاسخ به یک سمت هدایت می شود این شکل نکات بسیار خوبی دارد (منظور همان اسلاید ۱۶) به لنفوسیت هایی که سابقه برخورد به آنتی ژن نداشته باشند naive می گوئیم. اینها با آنتی ژن برخورد می کنند و دو سیگنال را دریافت می کنند که این می شود مرحله شناسایی آنتی ژن و دریافت دو سیگنال که منجر به activation می شود.

بین مرحله شناسایی آنتی ژن برای B cell و T cell ها چه تفاوتی وجود دارد؟ لنفوسیت های B به تنهایی و مستقل می توانند آنتی ژن را شناسایی کنند و پاسخ دهند اما لنفوسیت های T این قابلیت را ندارند و برای اینکه بتوانند آنتی ژن اختصاصی را شناسایی کنند حتما باید سلول APC وجود داشته باشند و همین سلول های APC هستند که آنتی ژن را می گیرند، پردازش کرده و به لنفوسیت های T عرضه می کنند. در مرحله شناسایی آنتی ژن کلی تفاوت بین ایمنی هومورال و ایمنی سلولی وجود دارد. دو سیگنال که دریافت شد activation اتفاق می افتد و به دنبال آن clonal extinction اتفاق می افتد و بعد از آن differentiation اتفاق می افتد و این ها ۹۵ درصدشان تبدیل به سلول های افکتور و ۵ درصدشان تبدیل به سلول های مموری می شوند. سلول های effector اگر B cell باشند به پلاسماسل تبدیل شده و آنتی بادی تولید می کنند و لنفوسیت های T هم تبدیل می شوند به سلول های T تحریک شده که قدرت کُشدگی زیادی دارند و سلول آلوده به ویروس را از بین می برند، این می شود مرحله effector. بعد سلول هایی که extinction پیدا کرده اند وقتی که کارشان تمام می شود دچار آپوپتوز شده یا با مکانیسم های مختلف دیگر از بین می روند. تنها memory cell ها هستند که باقی ماندند و این اتفاقات حدود ۲ الی ۳ هفته طول می کشد. سلول های مموری انواع مختلفی دارند برخی از آنها کوتاه مدت بوده و برخی دیگر بلند مدت هستند و مکانیسم هایی برای بلند مدت ها وجود دارد که یک آستانه تحریکی را دریافت می کنند تا بتوانند تکثیر شوند و باقی بمانند. برخی memory cell ها یکی دو سال و برخی دیگر حدود ده سال باقی می مانند. این شکل دو سیگنال بودن فعال شدن لنفوسیت ها را نشان می دهد (منظور همان اسلاید ۱۸) که حتما هر دو سیگنال برای فعال شدن لازم است که سیگنال اول اختصاصی است و سیگنال دوم سیگنال کمک تحریکی است که خود سیگنال دوم به دو صورت است یا به واسطه ارتباط فیزیکی بین مولکول ها و یا به واسطه سایتوکاین ها یا مدیاتورهایی است که تولید می شود. سایتوکاین ها گیرنده داشته و وارد سلول می شوند.

باسمه تعالی

ایمنی شناسی پزشکی

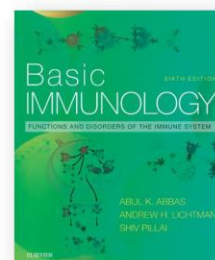
سلول های سیستم ایمنی

دکتر هاشمی

مهر ماه ۱۴۰۱

Contents

۱	باسمه تعالی
Error! Bookmark not defined.	جلسه دوم ایمونولوژی
۱	سلول های سیستم ایمنی
۳	سلول های سیستم ایمنی اکتسابی یا تطبیقی
۳	لنفوسیت ها
۹	سلول های عرضه کننده آنتی ژن
۱۰	سلول های ایمنی ذاتی
۱۰	فاگوسیت ها: نوتروفیل و مونوسیت/ ماکروفاژ
۱۳	سلول های دندریتیک
۱۳	ماست سل ها
۱۳	سلول های لنفی ذاتی
۱۴	سلول های کشنده طبیعی
۱۵	لنفوسیت های کم تنوع



ترجمه کتاب «ایمونولوژی پایه؛ ابوالعباس ۲۰۲۴»

<https://taaghche.com/book/222594>

مهم ترین عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، جلوگیری از عفونت یا حذف آنهاست (شکل ۱-۱). بعلاوه، سیستم ایمنی رشد برخی از تومورها را مهار می کند و برخی سرطان ها با تحریک پاسخ های ایمنی درمان پذیر هستند. سیستم ایمنی در ترمیم بافت های آسیب دیده نیز، نقش مهمی ایفا می کند. از آنجایی که سیستم ایمنی می تواند هم به مواد میکروبی و هم غیرمیکروبی پاسخ دهد و در برخی شرایط نیز، سبب بیماری شود، تعریف جامع تر - پاسخ ایمنی، صرف نظر از پیامد فیزیولوژیک یا پاتولوژیک آن، عبارتست از: واکنش در برابر میکروب ها و مولکول هایی که بیگانه تلقی می شوند. ایمنی شناسی در مفهومی گسترده تر، دانش مطالعه پاسخ های ایمنی و بررسی وقایع سلولی و مولکولی است که پس از برخورد یک موجود زنده با میکروب ها و سایر مولکول های بیگانه رخ می دهند.

افراد مبتلا به نقص ایمنی، مستعد ابتلا به عفونت های جدی و اغلب تهدیدکننده حیات هستند که بیانگر اهمیت سیستم ایمنی در سلامتی است. از طرف دیگر، مؤثرترین راه حفاظت از افراد در برابر عفونت ها، تحریک پاسخ های ایمنی در برابر میکروب ها با واکسیناسیون است. این رویه به ریشه کنی جهانی آبله، تنها بیماری ریشه کن شده با مداخله انسانی، منجر شده است. (شکل ۱-۲). ظهور سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) در دهه ۱۹۸۰، اهمیت سیستم ایمنی در دفاع از افراد در برابر عفونت ها را به شکل ویژه ای آشکار ساخت.

نقش سیستم ایمنی	مفاهیم
دفاع در برابر عفونت ها	نقص ایمنی سبب افزایش استعداد ابتلا به عفونت می شود؛ نمونه آن ایدز است واکسیناسیون دفاع ایمنی را تقویت کرده و در برابر عفونت حفاظت ایجاد می کند
دفاع در برابر تومورها	پتانسیل برای ایمنوتراپی سرطان
کنترل ترمیم بافت و زخم	ترمیم بافت های آسیب دیده
سیستم ایمنی می تواند به سلول ها آسیب رسانده و التهاب پاتولوژیک را القا کند	پاسخ های ایمنی علت بیماری های آلرژیک، خودایمنی و سایر بیماری های التهابی هستند
سیستم ایمنی بافت های پیوندی و پروتئین های جدید را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می دهد	پاسخ های ایمنی موانعی برای پیوند و ژن درمانی هستند

شکل ۱-۱) اهمیت سیستم ایمنی در بیماری و سلامتی. در این جدول برخی از عملکردهای فیزیولوژیک سیستم ایمنی و نقش آنها در بیماری به طور خلاصه ذکر شده است.

برخلاف عملکردهای سودمند، پاسخ های ایمنی غیرطبیعی سبب بسیاری از بیماری های التهابی با عوارض جدی و مرگ و میر می شوند. همچنین، پاسخ ایمنی مهم ترین مانع موفقیت پیوند عضو است که اغلب در درمان نارسایی بافتی استفاده می شود. محصولات سلول های ایمنی کاربردهای بسیار زیادی دارند. به عنوان مثال؛ برای تشخیص سلول ها، بافت ها و همچنین، طیف گسترده ای از مولکول های موجود در گردش خون، در آزمایشگاه های بالینی و تحقیقاتی، از آنتی بادی ها استفاده می شود که توسط سلول های خاصی از سیستم ایمنی ساخته می شوند. همچنین، آنتی بادی های طراحی شده برای مهار و یا حذف مولکول ها و سلول های بالقوه خطرناک نیز، به طور گسترده در درمان بیماری های ایمونولوژیک، سرطان و انواع دیگری از اختلالات مورد استفاده قرار می گیرند. با توجه به این مطالب، دانش ایمنی شناسی توجه پزشکان، دانشمندان و عموم افراد را به خود جلب کرده است. در این فصل، اصطلاحات ایمنی شناسی، خصوصیات کلی و مهم پاسخ های ایمنی و سلول ها و بافت های ایمنی معرفی می شوند و به پرسش های زیر پاسخ داده می شود:

- کدام پاسخ های ایمنی افراد را در برابر عفونت ها محافظت می کنند؟
- ویژگی های مهم ایمنی کدام اند و چه سازوکارهایی مسئول این ویژگی ها هستند؟
- سازمان دهی سلول ها و بافت های سیستم ایمنی برای یافتن و پاسخ دادن به میکروب ها و حذف آنها چگونه است؟

اصول اساسی معرفی شده در این فصل، زمینه را برای مباحث جزئی تر پاسخ های ایمنی در فصل های بعدی فراهم می کند. **واژه نامه** اصطلاحات مهم

ایمنی ممکن است از طریق عفونت یا واکسیناسیون (ایمنی فعال) و یا به واسطه انتقال آنتی بادی یا لنفوسیت از فرد ایمن شده (ایمنی غیرفعال) القا شود.

- در ایمنی فعال، فرد مواجه شده با آنتی ژن های یک میکروب، پاسخی برای ریشه کنی عفونت ایجاد می کند و به عفونت های بعدی مقاوم می شود. این افراد، در مقایسه با کسانی که پیش تر در معرض آنتی ژن های آن میکروب قرار نگرفته اند، مصون نامیده می شوند.

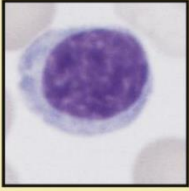
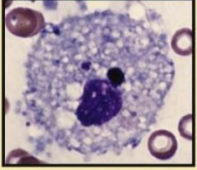
- در ایمنی غیرفعال، فرد غیرمصون، آنتی بادی یا سلول (مانند لنفوسیت) را از فردی که پیش تر به واسطه عفونت مصون شده است و یا آنتی بادی های حفاظتی تولید شده با روش های نوین را دریافت می کند. مادامی که آنتی بادی ها یا سلول های انتقال یافته حضور دارند، فرد توانایی مبارزه با عفونت را دارد؛ بنابراین، ایمنی غیرفعال برای ارائه فوری ایمنی، پیش از آنکه فرد پاسخ فعال ایجاد کند، مناسب است، اما مقاومت طولانی مدت القا نمی کند. تنها مورد فیزیولوژیک ایمنی غیرفعال در نوزادان دیده می شود. سیستم ایمنی نوزادان به اندازه ای بلوغ نیافته تا در برابر بسیاری از عوامل بیماری زا پاسخ دهد. آنها به واسطه آنتی بادی های مادری که در دوران جنینی از طریق جفت و در دوران نوزادی از طریق شیر دریافت می کنند، در برابر عفونت ها محافظت می شوند. ایمنی غیرفعال حاصل از آنتی بادی های دریافت شده از اهداکنندگان سالم، در درمان برخی بیماری های نقص ایمنی سودمند است و ایمنی غیرفعال حاصل از سرم افراد مصون نیز، در درمان اضطرابی برخی عفونت های ویروسی و مارگزیدگی استفاده می شود. در حال حاضر، آنتی بادی ها و سلول های T طراحی شده برای تشخیص تومورها، به طور گسترده در ایمونوتراپی غیرفعال سرطان استفاده می شوند.

سلول های سیستم ایمنی اکتسابی یا تطبیقی

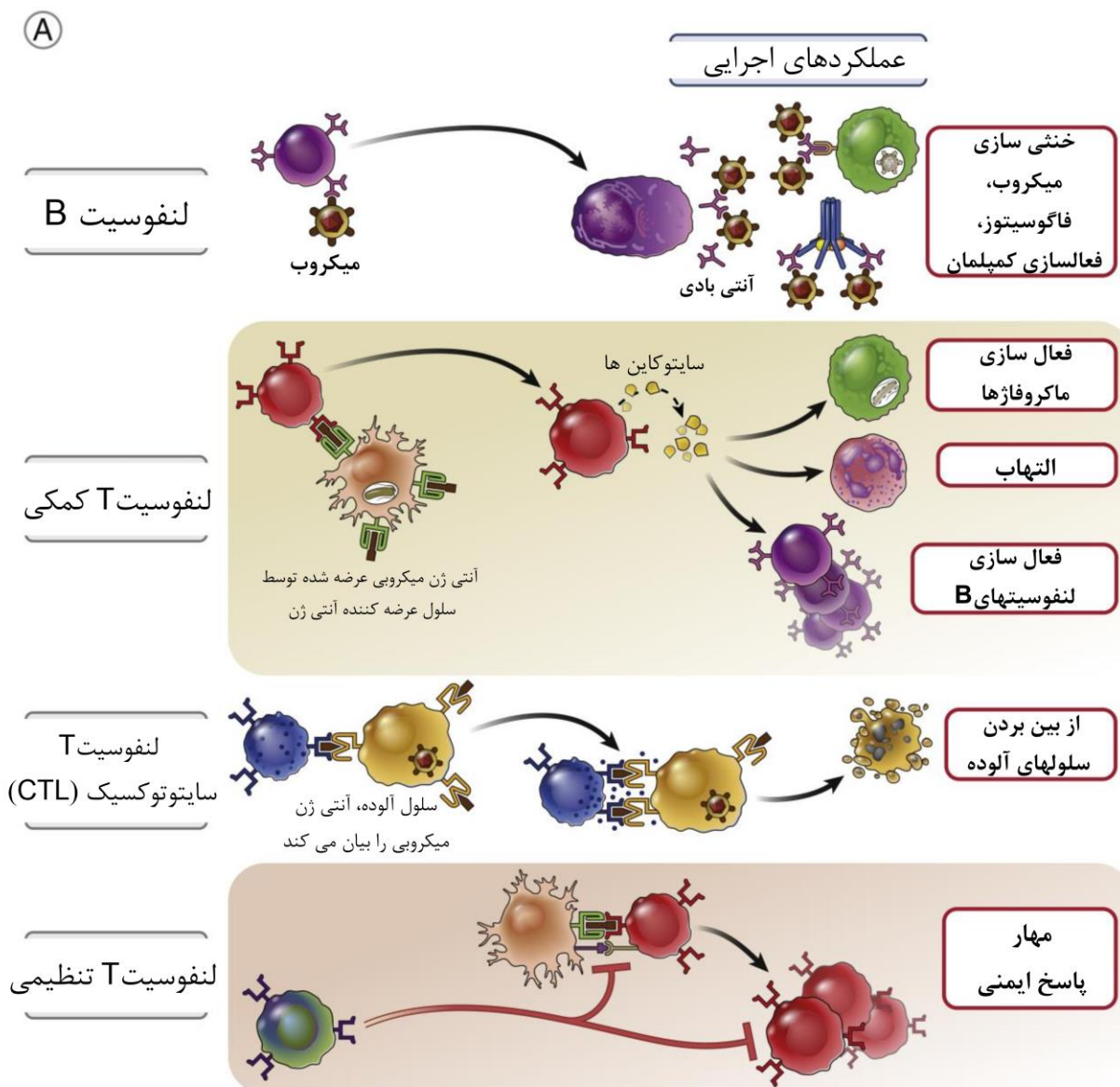
در این بخش به تشریح ویژگی های مهم سلول های اصلی ایمنی تطبیقی یعنی لنفوسیت ها و سلول های عرضه کننده آنتی ژن می پردازیم (شکل ۸-۱). فاگوسیت ها و سایر سلول های ایمنی ذاتی نیز در فصل دو توضیح داده می شوند.

لنفوسیت ها

لنفوسیت ها میانجی های کلیدی ایمنی تطبیقی و تنها سلول های دارای گیرنده های اختصاصی با توزیع کلونال برای آنتی ژن های مختلف هستند. یک فرد بالغ و سالم دارای $10^{12} \times 1-5$ لنفوسیت است. اگرچه همه لنفوسیت ها از نظر شکل ظاهری مشابه و نسبتاً غیرقابل تمایز هستند، اما از نظر رده، عملکرد و فنوتیپ ناهمگون بوده و می توانند پاسخ ها و فعالیت های بیولوژیک پیچیده ای انجام دهند (شکل ۹-۱). این سلول ها اغلب با بیان پروتئین های سطحی و با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال شناسایی کننده این پروتئین ها افتراق داده می شوند. نام گذاری استاندارد این پروتئین ها بر اساس اختصاص یک CD (مجموعه تمایزی) عددی صورت می گیرد که معرف یک نوع سلول یا مرحله تمایزی خاص است و با یک مجموعه یا گروه از آنتی بادی ها شناسایی می شود. (فهرست مولکول های CD در پیوست I ارائه شده است).

نوع سلول	عملکرد(های) اصلی
لنفوسیت ها لنفوسیت های B لنفوسیت های T  لنفوسیت خونی	شناسایی اختصاصی آنتی ژن ها و ایجاد پاسخ های ایمنی تطبیقی - لنفوسیت های B: میانجی های ایمنی همورال - لنفوسیت های T: میانجی های ایمنی سلولی
سلولهای عرضه کننده آنتی ژن دندریتیک سلها ماکروفاژها سلولهای B سلولهای دندریتیک فولیکولی  دندریتیک سل	گرفتن آنتی ژن ها برای عرضه به لنفوسیت ها: - سلول های دندریتیک: آغاز پاسخ های سلول T - ماکروفاژها: فاز اجرایی ایمنی سلولی - سلول های دندریتیک فولیکولی: عرضه آنتی ژن ها به لنفوسیت های B در پاسخ های ایمنی همورال
سلولهای اجرایی لنفوسیت های T ماکروفاژها گرانولوسیت ها  ماکروفاژ	حذف آنتی ژن ها: - لنفوسیت های T: فعال کردن فاگوسیت ها، کشتن سلول های آلوده - ماکروفاژها: فاگوسیتوز و کشتن میکروب ها - گرانولوسیت ها: کشتن میکروب ها

شکل ۸-۱) سلول های اصلی سیستم ایمنی تطبیقی. مورفولوژی بعضی از سلول ها نشان داده شده است. عملکردهای اصلی این سلول ها فهرست شده است.



شکل ۹-۱) انواع لنفوسیت ها. A) انواع مختلف لنفوسیت ها در سیستم ایمنی تطبیقی، انواع مختلف آنتی ژن ها را شناسایی می کنند و به سلول های اجرایی تمایز می یابند که عملکرد آنها حذف آنتی ژن هاست. لنفوسیت های B، آنتی ژن های محلول یا آنتی ژن های سطح میکروب ها را شناسایی می کنند و به سلول های ترشح کننده آنتی بادی به نام پلاسما سل تمایز می یابند. سلول های T کمکی و لنفوسیت های T سائیتوتوکسیک نیز، پپتیدهای مشتق از پروتئین های میکروب های داخل سلولی را شناسایی می کنند که توسط مولکول های MHC در سطح سلول های آلوده عرضه می شوند (**فصل سه** را ببینید). سلول های T کمکی پپتیدهای عرضه شده در سطح ماکروفاژها یا سایر سلول های عرضه کننده آنتی ژن را شناسایی و سائیتوکاین هایی ترشح می کنند که التهاب و سازوکارهای مختلف ایمنی را تحریک می کنند. لنفوسیت های

سلول های سیستم ایمنی - دکتر هاشمی ۱۴۰۱

T سائیتوتوکسیک نیز، پپتیدهای عرضه شده توسط هر نوع سلول آلوده (یا توموری) را شناسایی می کنند و این سلول ها را می کشند. سلول های T تنظیمی نیز با محدود کردن فعالیت سایر لنفوسیت ها، به ویژه سلول های T، از خوایمنی جلوگیری می کنند.

ادامه شکل ۹-۱ در این جدول ویژگی های اصلی لنفوسیت های سیستم ایمنی تطبیقی به طور خلاصه ذکر شده است. در این جدول به سلول های T ۷۵٪ سلول های کشنده طبیعی و سایر سلول های لنفی ذاتی که در فصل دو توصیف شده اند، اشاره نشده است. * درصدها تقریبی و بر اساس داده های خون محیطی و اندام های

B				
نوع	عملکردها	گیرنده آنتی ژن و ویژگی	مارکرهای فنوتیپی	درصد از کل لنفوسیت ها*
لنفوسیت های T αβ				
لنفوسیت های کمکی CD4 ⁺ T	فعال کردن سلول B (ایمنی همورال) فعال کردن ماکروفاژها (ایمنی سلولی) تحریک التهاب	هتروداایمرهای αβ ویژگی های متنوع برای کمپلکس های پپتید - MHC-II	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻	خون ۳۵-۶۰ گره لنفی ۵۰-۶۰ طحال ۵۰-۶۰
لنفوسیت های T سائیتوتوکسیک CD8 ⁺	کشتن سلول های آلوده به میکروب های داخل سلولی، سلول های توموری	هتروداایمرهای αβ ویژگی های متنوع برای کمپلکس های پپتید - MHC-I	CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁺	خون ۱۵-۴۰ گره لنفی ۱۵-۲۰ طحال ۱۰-۱۵
سلول های T تنظیمی	مهار عملکرد سایر سلول های T (تنظیم پاسخ های ایمنی، حفظ تحمل به خود)	هتروداایمرهای αβ اختصاصی آنتی ژن های خودی و برخی آنتی ژن های بیگانه (کمپلکس های پپتید - MHC-II)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ (شایع ترین)	خون ۰/۵-۲ گره لنفی ۵-۱۰ طحال ۵-۱۰
لنفوسیت های B				
سلول های B	تولید آنتی بادی (ایمنی همورال)	Ig سطحی ویژگی های بیشتر برای انواع مولکول ها	Fc receptors class II MHC CD19 CD23	خون ۵-۲۰ گره لنفی ۲۰-۲۵ طحال ۵۰-۶۰

لنفی موش هستند. Ig: ایمونوگلوبولین؛ MHC: کمپلکس سازگاری بافتی اصلی.

همان طور که پیش تر اشاره شد، لنفوسیت های B واسطه ایمنی همورال و تنها سلول های تولیدکننده آنتی بادی هستند. این سلول ها آنتی بادی هایی غشایی بیان می کنند که با شناسایی آنتی ژن ها فرایند فعال شدن سلول ها را آغاز می کنند. آنتی ژن های محلول و آنتی ژن های موجود در سطح میکروب ها و سایر سلول ها، ممکن است به گیرنده های آنتی ژنی لنفوسیت های B متصل شوند و سبب تکثیر و تمایز سلول های B اختصاصی آنتی ژن گردند. این فرایند به تشریح آنتی بادی های محلول با اختصاصیت آنتی ژنی مشابه با گیرنده های غشایی منجر می شود.

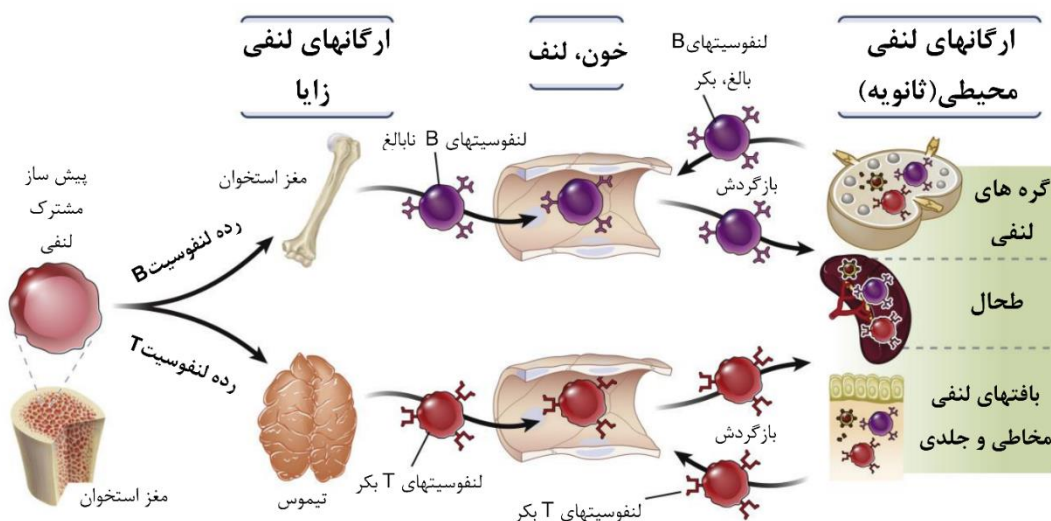
لنفوسیت های T مسئول ایمنی سلولی هستند. گیرنده آنتی ژنی اغلب لنفوسیت های T، تنها قطعات پپتیدی آنتی ژن های پروتئینی را در اتصال به مولکول های MHC در سطح سلول های تخصص یافته ای به نام سلول های عرضه کننده آنتی ژن شناسایی می کنند (فصل سه را ببینید). سلول های CD4⁺ T در تولید آنتی بادی به لنفوسیت های B و در تخریب میکروب های بلعیده شده به فاگوسیت ها کمک می کنند و از این رو، سلول های کمکی نامیده می شوند. لنفوسیت های CD8⁺ T، لنفوسیت های T سائیتوتوکسیک (CTL) نامیده می شوند، زیرا سلول های حامل میکروب های داخل سلولی را می کشند. برخی از سلول های CD4⁺ T به زیر گروه ویژه ای تعلق دارند که در جهت جلوگیری با محدود کردن پاسخ های ایمنی فعالیت می کنند و لنفوسیت های T تنظیمی نامیده می شوند.

تمام لنفوسیت ها از سلول های پیش ساز مشترک لنفوئیدی در مغزاستخوان ایجاد می شوند (شکل ۱۰-۱). لنفوسیت های B در مغزاستخوان و لنفوسیت های T در تیموس بالغ می شوند. این اندام ها که در آنها لنفوسیت های بالغ تولید می شوند، اندام های لنفی زایا (مرکزی) نامیده می شوند. لنفوسیت های بالغ، اندام های لنفی زایا را ترک می کنند و وارد گردش خون و اندام های لنفی محیطی (ثانویه) می شوند. این اندام ها محل اصلی پاسخ های ایمنی هستند؛ یعنی جایی که لنفوسیت ها با آنتی ژن برخورد می کنند و فعال می شوند.

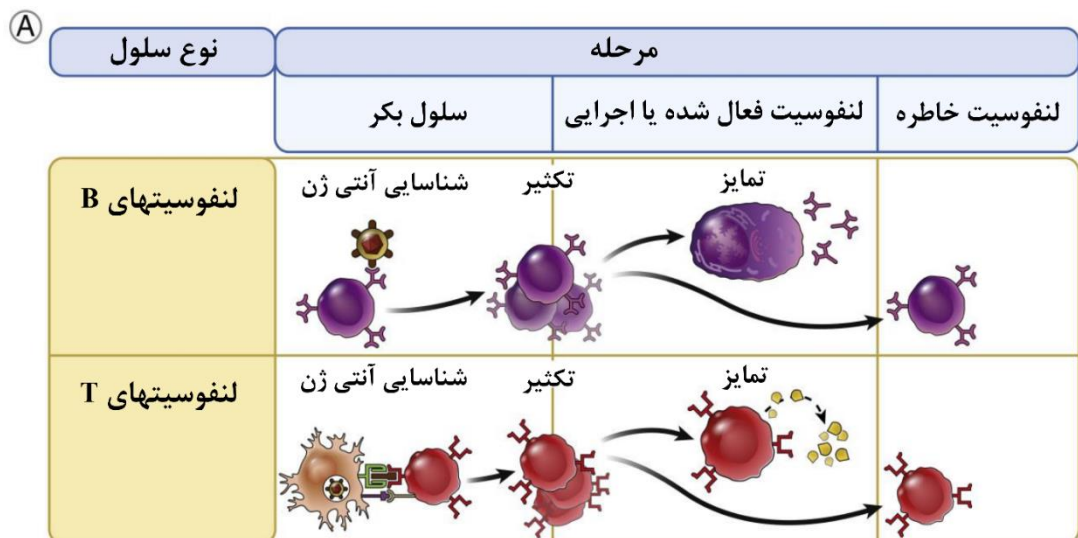
هنگامی که لنفوسیت های بکر آنتی ژن های میکروبی را شناسایی و سیگنال های مازاد القاشده با میکروب ها را دریافت کنند، لنفوسیت های اختصاصی آنتی ژن تکثیر می شوند و به سلول های اجرایی و خاطره تمایز می یابند (شکل ۱۱-۱).

- لنفوسیت های بکر علی رغم بیان گیرنده آنتی ژنی، عملکردهای لازم برای حذف آنتی ژن را انجام نمی دهند. این سلول ها در اندام های لنفی محیطی مستقر می شوند و در آنها گردش می کنند و برای چندین ماه تا چند سال، در انتظار یافتن و پاسخ دادن به آنتی ژن زنده می مانند. چنانچه لنفوسیت های بکر توسط آنتی ژن فعال نشوند، به واسطه آپوپتوز می میرند و با سلول های جدید جایگزین می شوند. تمایز لنفوسیت های بکر به سلول های اجرایی و خاطره با شناسایی آنتی ژن آغاز می گردد و به این ترتیب، اطمینان حاصل می شود که پاسخ ایمنی برای آنتی ژن شناسایی شده اختصاصی است.

- لنفوسیت های اجرایی اخلاف تمایز یافته سلول های بکر هستند و توانایی تولید مولکول هایی را دارند که برای حذف آنتی ژن عمل می کنند. سلول های اجرایی رده B، سلول های ترشح کننده آنتی بادی هستند و پلاسماسل نامیده می شوند. پلاسماسل ها در پاسخ به تحریک آنتی ژنی در اندام های لنفی محیطی ایجاد می شوند و ممکن است در این اندام ها بمانند و آنتی بادی تولید کنند. تعداد اندکی سلول ترشح کننده آنتی بادی در خون نیز یافت می شود که پلاسمابلاست نامیده می شوند. برخی از این پلاسمابلاست ها به مغزاستخوان مهاجرت می کنند و در آنجا به پلاسماسل هایی با عمر طولانی بالغ می شوند که سال ها پس از حذف عفونت، به تولید آنتی بادی ادامه می دهند و در صورت عود عفونت، حفاظت فوری ایجاد می کنند.



شکل ۱۰-۱) بلوغ و توزیع بافتی لنفوسیت ها. لنفوسیت ها از پیش سازهای موجود در اندام های لنفی زایا (مغزاستخوان و تیموس) ایجاد می شوند. لنفوسیت های بالغ وارد اندام های لنفی محیطی می شوند و در این اندام ها به آنتی ژن های بیگانه پاسخ می دهند و در خون و لنف باز گردش می کنند. برخی از سلول های B نابالغ مغزاستخوان را ترک می کنند و بلوغ خود را در طحال کامل می کنند (نشان داده نشده است).

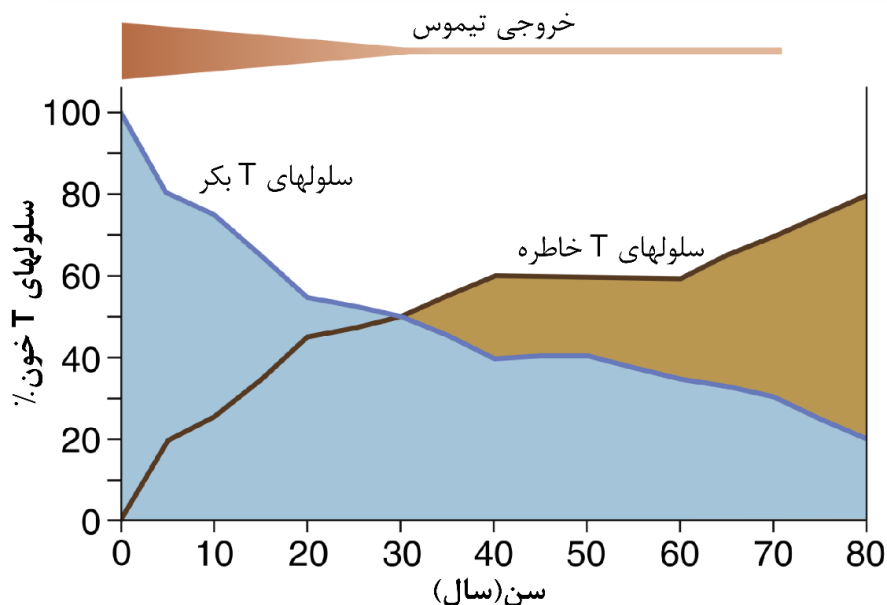


B

لنفوسیت خاطره ای	لنفوسیت فعال شده یا اجرایی	سلول بکر	
			لنفوسیت های T
مهاجرت	ترجیحاً به بافت های ملتهب	ترجیحاً به گره های لنفی محیطی	
فراوانی سلول های پاسخ دهنده به آنتی ژن خاص	کم	بسیار کم	
عملکرد اجرایی	ترشح سایتوکاین؛ فعالیت سایتوتوکسیک	ندارد	
			لنفوسیت های B
ایزوتایپ	عمدتاً IgE و IgA (مقدار کم در پلاسما سل ها)	IgD و IgM	
ایمونوگلوبولین (Ig) غشایی	در طول پاسخ ایمنی افزایش می یابد	نسبتاً کم	
میل پیوندی Ig تولید شده	ندارد	ندارد	
عملکرد اجرایی	ترشح آنتی بادی	ندارد	

شکل ۱۱-۱) مراحل زندگی لنفوسیت ها. A. لنفوسیت های بکر آنتی ژن های بیگانه را برای آغاز پاسخ های ایمنی تطبیقی شناسایی می کنند. لنفوسیت های بکر برای تکثیر و تمایز به سلول های اجرایی، علاوه بر آنتی ژن ها، به سیگنال های اضافی نیاز دارند. (نشان داده نشده اند). سلول های اجرایی که از سلول های بکر ایجاد می شوند، در جهت حذف آنتی ژن عمل می کنند. سلول های اجرایی رده لنفوسیت های B، پلاسما سل های ترشح کننده آنتی بادی هستند (برخی از آنها طول عمر طولانی دارند). سلول های اجرایی رده لنفوسیت های $CD4^+T$ سایتوکاین تولید می کنند. (سلول های اجرایی رده $CD8$ نشان داده نشده اند). سایر دودمان لنفوسیت های تحریک شده با آنتی ژن به سلول های خاطره با عمر طولانی تمایز می یابند. B) خصوصیات مهم سلول های بکر، اجرایی و خاطره در رده لنفوسیت های B و T به طور خلاصه ذکر شده است. تولید و عملکرد سلول های اجرایی از جمله؛ تغییر در الگوی مهاجرت آنها و انواع ایمونوگلوبولین هایی که تولید می کنند، در فصل های بعدی شرح داده شده است. سلول های $CD4^+T$ اجرایی (سلول های T کمکی) پروتئین هایی به نام **سایتوکاین** تولید می کنند که با فعال کردن سلول های B، ماکروفاژها و سایر سلول ها عملکرد کمکی این رده را میانجی گری می کنند. خصوصیات سایتوکاین ها در پیوست II ذکر شده است و در فصل های بعدی نیز مورد بحث قرار می گیرند. سلول های $CD8^+T$ اجرایی (CTLs) سازوکارهایی برای کشتن سلول های آلوده میزبان دارند. تکامل و عملکرد این سلول ها نیز، در فصل های بعدی تشریح می شود. لنفوسیت های T اجرایی طول عمر کوتاهی دارند و با حذف آنتی ژن می میرند.

- **سلول های خاطره** نیز، از لنفوسیت های تحریک شده با آنتی ژن تولید می شوند و از آنجایی که در غیاب آنتی ژن، به مدت طولانی زنده می مانند، فراوانی آنها با افزایش سن، احتمالاً به دلیل قرار گرفتن در معرض میکروب های محیطی، افزایش می یابد. در واقع، سلول های خاطره کمتر از پنج درصد از سلول های T خون محیطی نوزادان را به خود اختصاص می دهند، در حالی که این رقم در بزرگسالان حداقل پنج درصد است (شکل ۱۲-۱). تجمع تدریجی سلول های خاطره با افزایش سن، کاهش تولید سلول های T بکر جدید از تیموس را پس از بلوغ جبران می کند (فصل چهار را ببینید). سلول های خاطره از لحاظ عملکردی غیرفعال هستند و تنها در صورت تحریک با آنتی ژن، عملکردهای اجرایی را انجام می دهند. این سلول ها در برخورد با آنتی ژنی که سبب ایجاد آنها شده است، به سرعت واکنش می دهند تا پاسخ های ایمنی ثانویه آغاز شوند. سیگنال های تولید و حفظ سلول های خاطره به خوبی شناخته نشده اند، اما به هر حال، شامل سایتوکاین ها می شوند.



شکل ۱۲-۱) تغییر در نسبت سلول های T بکر و خاطره با افزایش سن. نسبت سلول های T بکر و خاطره بر اساس داده های افراد سالم است. برآورد خروجی تیموس تقریبی است.

سلول های عرضه کننده آنتی ژن

در اپی تلیوم مبادی ورودی میکروب ها یعنی پوست و مجاری گوارشی، تنفسی و ادراری — تناسلی سلول های تخصص یافته ای مستقر هستند که آنتی ژن ها را به دام می اندازند، آنها را به بافت های لنفی محیطی منتقل و به لنفوسیت ها عرضه می کنند. مراحل مذکور، نخستین مراحل در ایجاد پاسخ های ایمنی تطبیقی در برابر آنتی ژن ها هستند. عملکرد به دام انداختن و عرضه آنتی ژن برای سلول های دندریتیک که تخصصی ترین سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APC) در سیستم ایمنی هستند، به خوبی شناخته شده است. سلول های دندریتیک آنتی ژن های پروتئینی میکروب های رامیافته به سدهای اپی تلیال را به دام می اندازند و آنها را به گره های لنفی ناحیه ای منتقل می کنند و در آنجا قطعات پروتئین ها را برای شناسایی توسط لنفوسیت های T عرضه می کنند. چنانچه میکروبی به اپی تلیوم تهاجم کند، ممکن است فاگوسیتوز شده و توسط ماکروفاژهای بافتی عرضه گردد. میکروب ها یا آنتی ژن هایی که وارد اندام های لنفی می شوند، ممکن است توسط سلول های دندریتیک یا ماکروفاژهای مقیم این اندام ها به دام افتند و به لنفوسیت ها عرضه شوند. فرایند عرضه آنتی ژن به سلول های T در فصل سه شرح شده است.

سلول های دندریتیک ویژگی مهم دیگری نیز دارند که به آنها توانایی تحریک پاسخ های سلول T را می دهد. این سلول های تخصصی با تولید پروتئین های سطحی به نام کمک محرک به میکروب ها پاسخ می دهند. همراهی کمک محرک ها با آنتی ژن، برای فعال شدن لنفوسیت های T بکر جهت تکثیر و تمایز به سلول های اجرایی ضروری است. سلول های دندریتیک، نسبت به سایر سلول ها، سطوح بالاتری از پروتئین های کمک محرک بیان می کنند و از این رو، قوی ترین محرک سلول های T بکر و مؤثرترین آغازگرهای پاسخ سلول های T هستند. سایر سلول های عرضه کننده آنتی ژن مانند ماکروفاژها و سلول های B، در پاسخ های ایمنی مختلف، آنتی ژن ها را به سلول های T اجرایی تمایز یافته عرضه می کنند.

لنفوسیت های B ممکن است آنتی ژن های (آزاد شده یا سطحی) میکروب ها را به طور مستقیم شناسایی کنند. ماکروفاژها و سلول های دندریتیک در اندام های لنفی محیطی نیز، ممکن است آنتی ژن ها را به دام انداخته و به سلول های B عرضه کنند. نوع خاصی از سلول به نام سلول دندریتیک

فولیکولی (FDC) در مراکز زایای فولیکول های لنفی در اندام های لنفی محیطی حضور دارد و آنتی ژن هایی را عرضه می کند که سبب تحریک تمایز سلول های B در فولیکول ها می شوند (**فصل هفت** را ببینید). FDC ها به سلول های T آنتی ژن عرضه نمی کنند و متفاوت از سلول های دندریتیکی هستند که عملکرد آنها عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T است.

سلول های ایمنی ذاتی

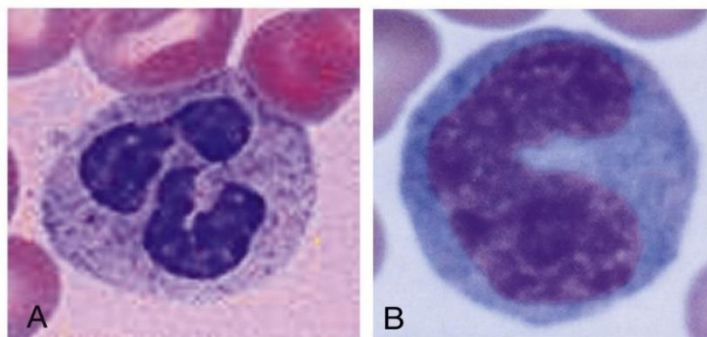
فاگوسیت ها: نوتروفیل و مونوسیت / ماکروفاژ

نوتروفیل ها و مونوسیت ها دو نوع فاگوسیت در گردش هستند که به موضع عفونت فراخوانی می شوند و در آنجا میکروب ها را برای کشتار داخل سلولی شناسایی و فاگوسیتوز می کنند (**شکل ۸-۲**).

- **نوتروفیل ها** که لکوسیت های پلی مورفونوکلر (PMNs) نیز نامیده می شوند، فراوان ترین لکوسیت های خون هستند. در هر میکرولیتر خون، ۴۰۰۰-۱۰۰۰۰ نوتروفیل وجود دارد (**شکل ۹A-۲**). در پاسخ به برخی عفونت های باکتریایی و قارچی، تولید نوتروفیل در مغزاستخوان، به سرعت افزایش می یابد و ممکن است تعداد آنها به بیش از ۱۰ برابر شرایط طبیعی برسد. تولید نوتروفیل توسط سایتوکاین هایی به نام فاکتورهای محرک کلونی (CSFs) تحریک می شود. این سایتوکاین ها که در پاسخ به عفونت ها، از سلول های مختلفی ترشح می شوند، با تأثیر بر سلول های خون ساز، تکثیر و بلوغ پیش سازهای نوتروفیلی را تحریک می کنند. نوتروفیل ها اولین و فراوان ترین سلول هایی هستند که به اغلب عفونت ها، به ویژه عفونت های باکتریایی و قارچی پاسخ می دهند و بنابراین، سلول های غالب در التهاب حاد هستند که در ادامه بحث می شود. نوتروفیل ها میکروب های موجود در گردش خون را می بلعند و به سرعت، وارد بافت های خارج عروقی، در موضع عفونت می شوند و در آنجا نیز، میکروب ها را فاگوسیتوز و نابود می کنند. نوتروفیل ها گیرنده هایی برای محصولات کمپلمان و آنتی بادی هایی که میکروب ها را می پوشانند، بیان می کنند. این گیرنده ها فاگوسیتوز میکروب های پوشیده شده با آنتی بادی و کمپلمان را افزایش می دهند و سیگنال هایی مخابره می کنند که توانایی نوتروفیل ها در کشتن میکروب های بلعیده شده را تقویت می کنند. فرایند فاگوسیتوز و تخریب داخل سلولی میکروب ها در ادامه بررسی می شود. نوتروفیل ها در غیاب عفونت، به موضع آسیب بافتی نیز فراخوانی می شوند که در آنجا پاک سازی بقایای سلولی را آغاز می کنند. از آنجایی که طول عمر نوتروفیل ها در بافت، تنها چند ساعت است، پاسخ دهنده اولیه هستند و دفاع طولانی مدت ایجاد نمی کنند.

ویژگی	نوتروفیل ها	ماکروفاژها
منشأ	HSC در مغزاستخوان	HSC در مغزاستخوان (در واکنش های التهابی)
طول عمر در بافت	۱-۲ روز	ماکروفاژهای التهابی: روزها یا هفته ها ماکروفاژهای ساکن بافت: سال ها
پاسخ به محرک فعال سازی	سریع، کوتاه مدت، فعالیت آنزیمی	بسیار طولانی، آهسته، اغلب وابسته به رونویسی ژنی جدید
فاگوسیتوز	بلع سریع میکروب ها	توانایی طولانی مدت بلع میکروب ها، سلول های آپوپتوتیک، بقایای بافتی و مواد بیگانه
گونه های فعال اکسیژن	به سرعت با سرهم بندی فاگوسیت اکسیداز القا می شود (انفجار تنفسی)	کمتر مطرح است
نیتریک اکسید	مقادیر کم یا هیچ	به دنبال فعال شدن رونویسی از iNOS القا می شود
دگرانولاسیون	پاسخ اصلی؛ ناشی از بازآرایی اسکلت اسکلتی	برجسته نیست
تولید سایتوکاین	مقدار کمی در هر سلول	فعالیت عملکردی عمده، مقادیر زیادی در هر سلول، نیازمند فعال سازی رونویسی ژن های سایتوکاینی
تله های خارج سلولی	با خروج محتوای هسته به سرعت القا می شود	مقدار کم
ترشح آنزیم های لیزوزومی	زیاد	کمتر

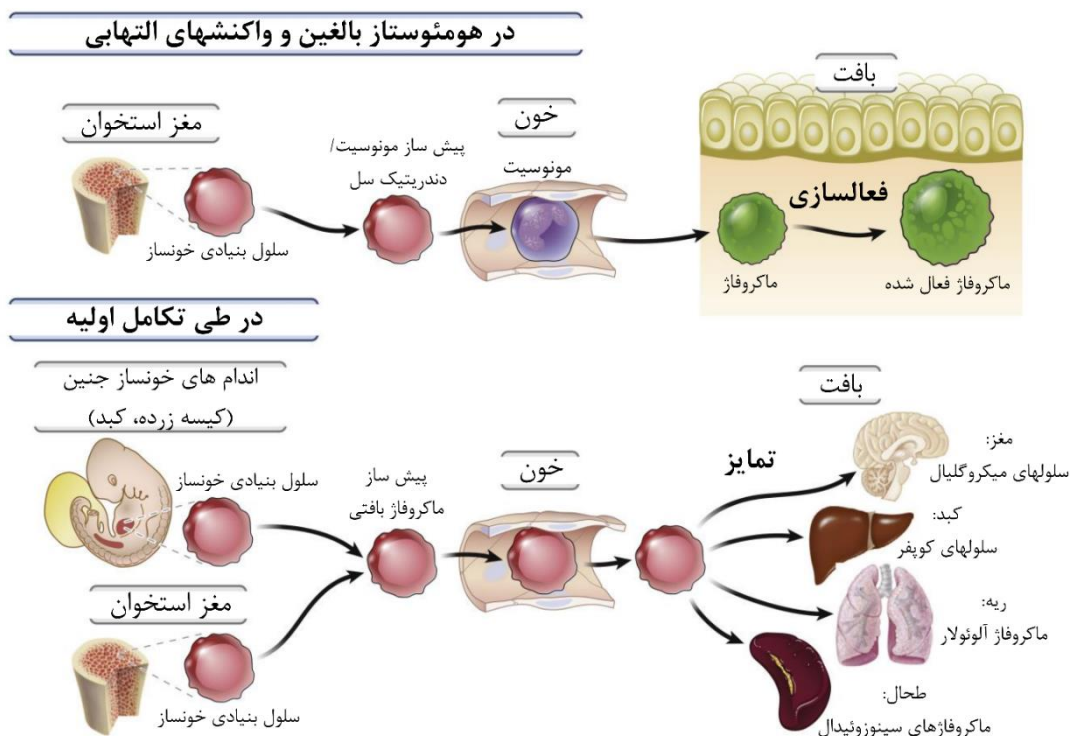
شکل ۸-۲) ویژگی های متمایز نوتروفیل ها و مونوسیت ها. در این جدول تفاوت های عمده نوتروفیل ها و ماکروفاژها ذکر شده است. این دو نوع سلول دارای ویژگی های مشترک زیادی از جمله؛ فاگوسیتوز، کموتاکسی و توانایی مهاجرت از طریق عروق خونی به بافت هستند. HSC: سلول بنیادی خون ساز؛ iNOS: نیتریک اکسید سنتاز القایی؛ NET: تله خارج سلولی نوتروفیل.



شکل ۹-۲) مورفولوژی نوتروفیل و مونوسیت. (A) میکروگراف نوری نوتروفیل خون، هسته چند لوبی را نشان می دهد و به این دلیل لکوسیت های پلی مورفونوکلر نامیده می شوند. گرانول های سیتوپلاسمی کم رنگ که بیشتر آنها لیزوزوم هستند، نیز مشخص است. (B) میکروگراف نوری مونوسیت خون، نمونه بارز هسته نعل اسبی را نشان می دهد.

- **مونوسیت ها** در خون، نسبت به نوتروفیل ها فراوانی کمتری دارند و تعداد آنها در هر میکرولیتر ۵۰۰-۱۰۰۰ عدد است (**شکل ۹B-۲**). مونوسیت ها نیز میکروب ها را در خون و بافت می بلعند. طی واکنش های التهابی، مونوسیت ها وارد بافت های خارج عروقی می شوند و به سلول هایی به نام **ماکروفاژ** تمایز می یابند که برخلاف نوتروفیل ها، به مدت طولانی زنده می مانند؛ بنابراین، مونوسیت های خون و ماکروفاژ های بافت، دو مرحله تمایزی از یک رده سلولی هستند که اغلب سیستم فاگوسیتی تک هسته ای نامیده می شود (**شکل ۱۰-۲**). برخی از ماکروفاژ ها که در بافت هایی مانند مغز، کبد و ریه ساکن هستند، از مونوسیت های گردشی مشتق نشده و در طول تکامل از پیش سازهای موجود در کیسه زرده یا کبد جنینی ایجاد می شوند. ماکروفاژ ها، همچنین، در تمام اندام ها و بافت های همبند حضور دارند.

شکل ۱۰-۲) بلوغ فاگوسیت های تک هسته ای. مونوسیت های در گردش، در حالت پایدار در بالغین و طی واکنش های التهابی از پیش سازهای مغز استخوان ایجاد



می شوند. این سلول ها وارد بافت های محیطی شده و به ماکروفاژ ها، بالغ می شوند و به صورت موضعی فعال می گردند. در دوران جنینی، پیش سازهای موجود در کیسه زرده و کبد به سلول هایی تبدیل می شوند که برای تولید ماکروفاژ های تخصص یافته ساکن بافت، در بافت ها قرار می گیرند.

ماکروفاژ ها نقش های مهمی در دفاع میزبان ایفا می کنند، از جمله؛ بلع و حذف میکروب ها، پاک سازی بافت های مرده، آغاز ترمیم بافتی و تولید سایتوکاین هایی که التهاب را القا و تنظیم می کنند (**شکل ۱۱-۲**). چند خانواده از گیرنده ها در ماکروفاژ ها بیان می شوند که در فعال سازی و عملکرد آنها دخیل اند. گیرنده های شناساگر الگو که پیش تر به آنها اشاره شد، از جمله؛ TLR ها و NLR ها با شناسایی محصولات میکروب ها و سلول های آسیب دیده، ماکروفاژ ها را فعال می کنند. فاگوسیتوز به واسطه گیرنده های سطح سلولی مختلف انجام می گیرد، از جمله؛ گیرنده های مانوز و گیرنده های

رفتگر که به طور مستقیم به میکروبها (و سایر ذرات) متصل می شوند. گروه دیگری از گیرنده های میانجی گر فاگوسیتوز در سطح ماکروفاژ، گیرنده های آنتی بادی ها و محصولات کمپلمان هستند که در نوتروفیل نیز بیان می شوند. برخی از گیرنده های فاگوسیتوزی عملکرد میکروب کشی ماکروفاژها را نیز فعال می کنند. علاوه بر این، ماکروفاژها به سایتوکاین های مختلف نیز پاسخ می دهند.

ماکروفاژها ممکن است از دو مسیر کلاسیک و فرعی فعال شوند و به این ترتیب، عملکردهای متفاوتی انجام دهند (شکل ۹-۶ را ببینید). **فعال سازی کلاسیک ماکروفاژ** توسط سیگنال های ایمنی ذاتی مانند سیگنال TLRها و همچنین، اینترفرون گامای تولید شده در هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی القا می شود. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک که M1 نیز نامیده می شوند، در حذف میکروبها و ایجاد التهاب دخیل اند. **فعال سازی فرعی ماکروفاژ** در غیاب سیگنال های قوی TLR، توسط سایتوکاین های IL-4 و IL-13 اعمال می شود. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر فرعی که M2 نیز نامیده می شوند، در ترمیم بافت و پایان دادن به التهاب حائز اهمیت اند. فراوانی نسبی دو جمعیت ماکروفاژی ممکن است بر نتیجه واکنش های میزبان اثر بگذارد و با اختلالات مختلفی مرتبط باشد. عملکرد ماکروفاژها در **فصل شش**، ذیل بحث ایمنی سلولی، بررسی خواهد شد. اگرچه بحث ما به نقش فاگوسیت ها در ایمنی ذاتی محدود شده است، اما ماکروفاژها سلول های اجرایی مهمی در هر دو بازوی سلولی و همورال ایمنی تطبیقی نیز هستند که به ترتیب، در **فصل های شش و هشت** مورد بحث قرار خواهند گرفت.

سلول های دندریتیک

سلول های دندریتیک در بافت ها به عنوان کشیک عمل می کنند، با تولید سایتوکاین های متنوعی به میکروبها پاسخ می دهند و دو عملکرد مهم دارند: التهاب را آغاز و پاسخ های ایمنی تطبیقی را تحریک می کنند. آنها همچنین، آنتی ژن های پروتئینی را به دام می اندازند و قطعات پپتیدی حاصل را به سلول های T عرضه می کنند. سلول های دندریتیک با شناسایی میکروبها و میانکنش با لنفوسیت ها، به ویژه سلول های T، یک پل ارتباطی مهم بین ایمنی ذاتی و تطبیقی ایجاد می کنند. ویژگی و عملکرد این سلول ها در **فصل سه**، ذیل بحث عرضه آنتی ژن، با جزئیات بیشتری توصیف می شود.

ماست سل ها

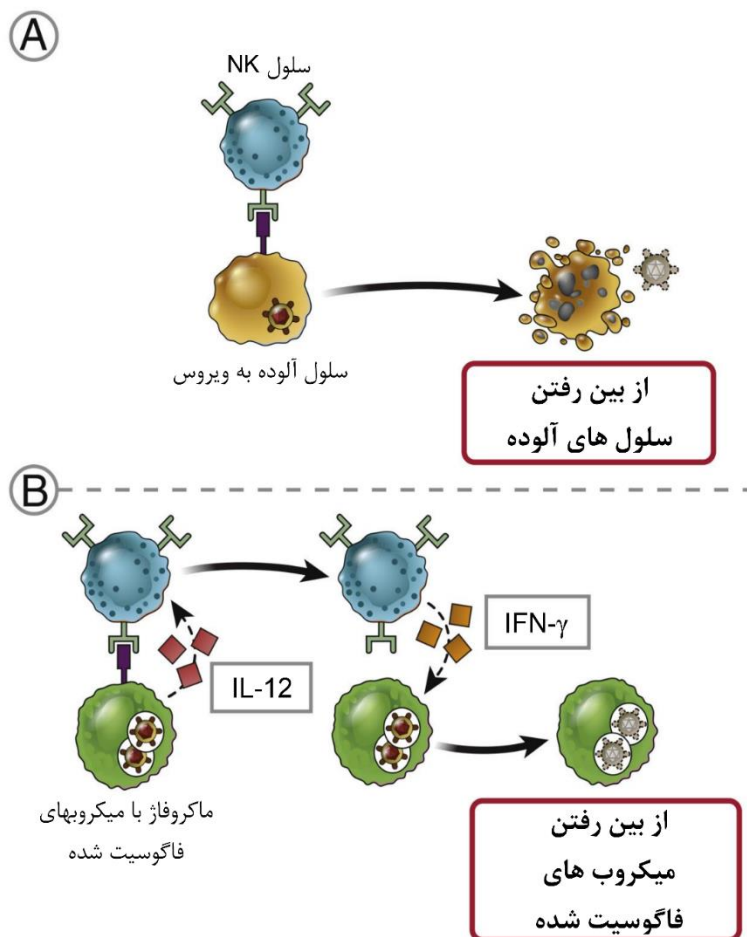
ماست سل ها، سلول های مشتق از مغز استخوان با گرانول های سیتوپلاسمی فراوان هستند که در سراسر پوست و سدهای مخاطی حضور دارند. این سلول ها توسط محصولات میکروبی متصل به TLRها و اجزای سیستم کمپلمان، به عنوان بخشی از ایمنی ذاتی و با یک سازوکار وابسته به آنتی بادی، در ایمنی تطبیقی، فعال می شوند. گرانول های ماست سل ها حاوی آمین های وازواکتیو مانند هیستامین و آنزیم های پروتئولیتیک هستند. آمین های وازواکتیو عروق را گشاد می کنند و نفوذپذیری مویرگی را افزایش می دهند. آنزیم های پروتئولیتیک نیز می توانند باکتری ها را از بین ببرند و سموم میکروبی را غیرفعال کنند. ماست سل ها، همچنین، واسطه های لیپیدی (مانند پروستاگلندین ها و لکوترین ها) و سایتوکاین هایی مانند TNF را تولید و ترشح می کنند که سبب تحریک التهاب می شوند. محصولات ماست سل ها دفاع در برابر کرم ها و سایر عوامل بیماری زا و همچنین، حفاظت در برابر سم مار و حشرات را انجام می دهند. این سلول ها مسئول علائم بیماری های آلرژیک نیز هستند (**فصل یازده** را ببینید).

سلول های لنفی ذاتی

سلول های لنفی ذاتی (ILCs) سلول های مقیم بافت هستند که سایتوکاین هایی مشابه لنفوسیت های T کمکی تولید می کنند، اما گیرنده آنتی ژنی سلول T (TCR) را بیان نمی کنند. ILCها بر اساس سایتوکاین هایی که ترشح می کنند، به سه گروه اصلی تقسیم می شوند که متناظر زیرمجموعه های Th1، Th2 و Th17 از سلول های T CD4⁺ هستند که در **فصل شش** توصیف شده اند. پاسخ ILCها اغلب توسط سایتوکاین های تولید شده از اپی تلیوم آسیب دیده و سایر سلول های موضع عفونت تحریک می شود. ILCها به احتمال زیاد، دفاع اولیه در برابر عفونت در بافت را ارائه می دهند، اما نقش ویژه آنها در دفاع میزبان یا بیماری های ایمنولوژیک، بخصوص در انسان، مشخص نشده است.

سلول های کشنده طبیعی

سلول های NK، سلول های آلوده و تحت استرس را شناسایی می کنند و با کشتن این سلول ها و ترشح سایتوکاین فعال کننده ماکروفاژ یعنی اینترفرون γ پاسخ می دهند (شکل ۱۲-۲).



شکل ۱۲-۲) عملکرد سلول های کشنده طبیعی (NK cells). (A) سلول های NK، سلول های آلوده به میکروب های داخل سلولی را از بین می برند و به این ترتیب، مخزن عفونت را حذف می کنند. (B) سلول های NK در پاسخ به IL-12 تولید شده از ماکروفاژ، IFN- γ ترشح می کنند که ماکروفاژها را فعال می کند تا میکروب های فاگوسیت شده را بکشند.

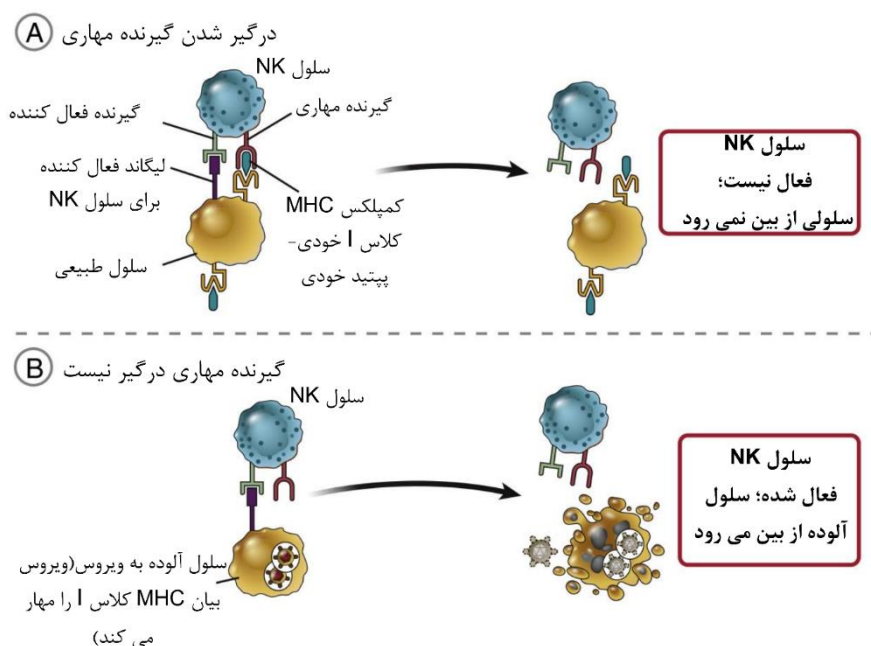
سلول های NK از لحاظ تکاملی به زیرگروه ILC1 تعلق دارند و تقریباً ۱۰ درصد از سلول های دارای مورفولوژی لنفوسیتی را در خون و اندام های لنفی محیطی تشکیل می دهند. سلول های NK حاوی گرانول های سیتوپلاسمی هستند و تعدادی پروتئین سطحی منحصر به فرد بیان می کنند، اما گیرنده ایمنوگلوبولینی و TCR (به ترتیب، گیرنده های آنتی ژنی لنفوسیت های B و T) را بیان نمی کنند.

با فعال شدن سلول های NK توسط سلول های آلوده، این سلول ها محتویات گرانول های سیتوپلاسمی خود را به فضای خارج سلولی، در محل تماس با سلول آلوده، تخلیه می کنند. پروتئین های گرانولی وارد سلول های آلوده می شوند و آنزیم های القاکنده آپوپتوز را فعال می کنند. سازوکارهای سلول کشی سلول های NK، مشابه سازوکارهای لنفوسیت های T سیتوتوکسیک (CTLs) هستند (فصل شش را ببینید) و به مرگ سلول های آلوده منجر می شوند؛ بنابراین، عملکرد سلول های NK نیز، مانند CTLها، حذف مخازن سلولی عفونت و ریشه کنی عفونت هایی است که توسط میکروب های داخل سلولی اجباری مانند ویروس ها ایجاد می شوند. علاوه بر این، سلول های NK ممکن است در تخریب تومورها نیز دخیل باشند.

سلول های NK فعال، سایتوکاین اینترفرون γ (IFN- γ) را نیز تولید و ترشح می کنند که ماکروفاژها را فعال می کند تا به شکل مؤثرتری میکروب های فاگوسیت شده را نابود کنند. سایتوکاین های ترشح شده از ماکروفاژها و سلول های دندریتیک مواجه شده با میکروب ها، توانایی سلول های NK را در محافظت در مقابل عفونت ها افزایش می دهند. سه مورد از سایتوکاین های فعال کننده سلول های NK عبارتند از: اینترلوکین -۱۲ (IL-12)، اینترفرون های نوع I و اینترلوکین -۱۵ (IL-15). IL-15 در تکامل و بلوغ سلول های NK حائز اهمیت است و اینترفرون های نوع I و IL-12 نیز، عملکرد کشنده این سلول ها را افزایش می دهند؛ بنابراین، سلول های NK و ماکروفاژها نمونه ای از دو نوع سلول اند که با هدف حذف میکروب های داخل سلولی، با یکدیگر

همکاری می کنند: ماکروفاژها میکروبها را می بلعند و IL-12 تولید می کنند. سلول های NK را برای ترشح IFN- γ فعال می کند. IFN- γ نیز، به نوبه خود، ماکروفاژها را فعال می کند تا میکروب های بلعیده شده را بکشند. همان طور که در فصل شش بحث خواهد شد، سلسله واکنش های مشابهی با آنچه گفته شد، ماکروفاژها و لنفوسیت های T را نیز به هم مرتبط می کنند که در بازوی سلولی ایمنی تطبیقی نقش مرکزی دارند.

تعادل بین درگیر شدن گیرنده های فعال کننده و مهار کننده، فعال شدن سلول های NK را تعیین می کند (شکل ۱۳-۲). گیرنده های فعال کننده، مولکول هایی را شناسایی می کنند که اغلب، در سطح سلول های آلوده به ویروس و باکتری های داخل سلولی، برخی سلول های سرطانی و سلول های تحت استرس ناشی از آسیب DNA بیان می شوند. این گیرنده ها سلول های NK را توانمند می سازند تا سلول های آلوده به میکروب های داخل سلولی، سلول های توموری و سلول های دچار آسیب های جبران ناپذیر را از بین ببرند. یکی از شناخته شده ترین گیرنده های فعال کننده سلول های کشنده طبیعی، NKG2D نام دارد. این گیرنده، مولکول های مشابه پروتئین های MHC-I را شناسایی می کند که در پاسخ به بسیاری از استرس های سلولی بیان می شوند. CD16 گیرنده فعال کننده دیگری است که برای IgG متصل به سلول اختصاصیت دارد. شناسایی سلول های پوشیده شده با آنتی بادی، سبب مرگ آنها به واسطه سایتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی بادی (ADCC) می شود. سلول های NK میانجی های اصلی ADCC هستند. نقش این واکنش در ایمنی وابسته به آنتی بادی، در فصل هشت توضیح داده شده است.



شکل ۱۳-۲: گیرنده های فعال کننده و مهار کننده سلول های کشنده طبیعی (NK). (A) سلول های سالم میزبان، مولکول های MHC-I خودی را بیان می کنند که توسط گیرنده های مهار کننده شناسایی می شوند که متضمن عدم حمله سلول های NK به سلول های طبیعی میزبان است. ممکن است سلول های سالم لیگاندهایی برای گیرنده های فعال کننده بیان کنند (همان طور که نشان داده شده است) یا بیان نکنند. در هر صورت، توسط سلول های NK مورد حمله قرار نمی گیرند، زیرا گیرنده های مهار کننده درگیر می کنند. (B) سلول های NK توسط سلول های آلوده ای فعال می شوند که برای گیرنده های فعال کننده، لیگاند (اغلب در سطوح بالا) بیان می کنند و بیان MHC-I در آنها کاهش یافته است، به طوری که گیرنده های مهار کننده درگیر نمی شوند. نتیجه این است که سلول های آلوده کشته می شوند.

نقش سلول های NK و CTL ها در دفاع میزبان نشان می دهد که میزبان و میکروبها در تنازعی مداوم برای بقا به سر می برند. میزبان برای شناسایی آنتی ژن های ویروسی عرضه شده با MHC، از CTL ها استفاده می کند. در مقابل، ویروس ها بیان MHC را مهار می کنند تا مانع از کشته شدن سلول های آلوده توسط CTL شوند. سلول های NK می توانند نقص پاسخ CTL را جبران کنند؛ چراکه در غیاب مولکول های MHC بسیار مؤثرند. برنده مبارزه، پیامد عفونت را تعیین می کند. این اصول ممکن است، در عملکرد سلول های NK در حذف تومورها نیز، کاربرد داشته باشند، زیرا بسیاری از تومورها نیز، با کاهش بیان مولکول های MHC-I سعی می کنند از کشته شدن توسط CTL در امان بمانند (فصل ده را ببینید).

لنفوسیت های کم تنوع

چند نوع لنفوسیت که برخی از ویژگی های لنفوسیت های T و B را دارند، در دفاع اولیه در برابر میکروبها نقش دارند و ممکن است بخشی از سیستم ایمنی ذاتی تلقی شوند. یکی از ویژگی های مهم این لنفوسیت ها این است که (همانند سلول های T و B معمول) گیرنده های آنتی ژنی باز آرایشی شده بیان می کنند، اما گیرنده های آنها تنوع محدودی دارند.

- همان طور که پیش تر اشاره شد، سلول های $\gamma\delta$ T در اپی تلیال حضور دارند.

- **سلول های NK، TCR** های کم تنوع و مولکول های سطحی بیان می کنند که به طور معمول، در سلول های NK یافت می شوند. این سلول ها در اپی تلیوم و اندام های لنفی حضور دارند و لیپیدهای میکروبی متصل به مولکولی مرتبط به MHC-I به نام CD1 را شناسایی می کنند.
 - **سلول های T نامتغیر وابسته به مخاط (MAIT cells)**، TCR های کم تنوع بیان می کنند، اما CD4 یا CD8 بیان نمی کنند. این سلول ها در بافت های مخاطی حضور داشته و بیشترین فراوانی را در کبد انسان دارند،
 - **سلول های B-1** جمعیتی از لنفوسیت های B هستند که اغلب در حفره صفاقی و بافت های مخاطی یافت می شوند. این سلول ها در پاسخ به میکروب ها و سموم میکروبی که از دیواره روده عبور کرده اند، آنتی بادی تولید می کنند. آنتی بادی های IgM که بدون ایمن سازی اختصاصی، در خون افراد سالم یافت می شوند و از این رو، آنتی بادی های طبیعی نامیده می شوند، محصول این سلول ها هستند. بسیاری از این آنتی بادی ها برای کربوهیدرات های دیواره سلولی باکتری ها و آنتی ژن های ABO گلبول های قرمز (فصل ده را ببینید) اختصاصیت دارند.
 - **سلول های B ناحیه حاشیه ای** نوع دیگری از لنفوسیت های B هستند که در لبه فولیکول های لنفی در طحال و سایر اندام های لنفی حضور دارند و در پاسخ سریع آنتی بادی به میکروب های غنی از پلی ساکارید منتقل شده از خون دخیل هستند.
- سلول های NK-T، MAIT، $T\gamma\delta$ ، B-1 و لنفوسیت های B ناحیه حاشیه ای، همگی با روش هایی که ویژگی ایمنی تطبیقی اند (ترشح سایتوکاین یا تولید آنتی بادی) به عفونت ها پاسخ (سریع و کم تنوع در شناسایی آنتی ژن) می دهند.

منبع:

ایمونولوژی پایه؛ فعالیت ها و بیماری های سیستم ایمنی، نویسنده: ابول کا. عباس، مترجم: سید محمود مسیحا هاشمی، زینب باقرنژادیان، ندا حیدری، بهاره نیکنام، هاجر عباسی، انتشارات متخصصان ۱۴۰۰

کتاب «ایمونولوژی پایه؛ فعالیت ها و بیماری های سیستم ایمنی» را از لینک زیر و نرم افزار و سایت طاقچه قبل دریافت است

<https://taaghche.com/book/120441>

با آرزوی موفقیت

در صورت هر گونه سوال در گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی پاسخگوی شما هستیم

دکتر سید محمود مسیحا هاشمی

دانشیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

smmhashemi@sbmu.ac.ir

@smmhashemi

بين الملل

ارگان های سیستم لتفاوی

جلسه سوم

مقدمه

□ سیستم ایمنی: حفاظت در مقابل هجوم پاتوژن‌های مهاجم

□ اما، برای پاسخ به پاتوژن‌ها، ساختارهای سازمان‌یافته‌ای وجود دارد

□ جمع‌آوری آنتی‌ژن و عرضه به تعداد محدودی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن

اعضای دخیل در سیستم ایمنی

مغز استخوان

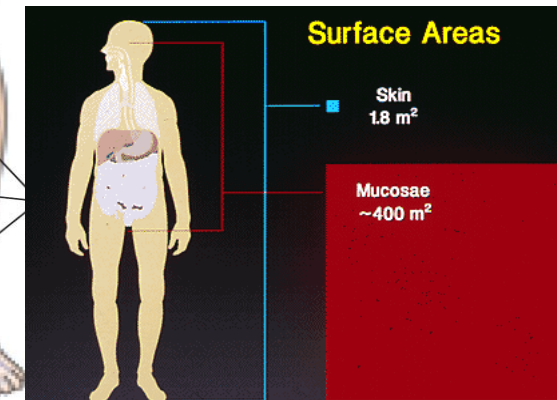
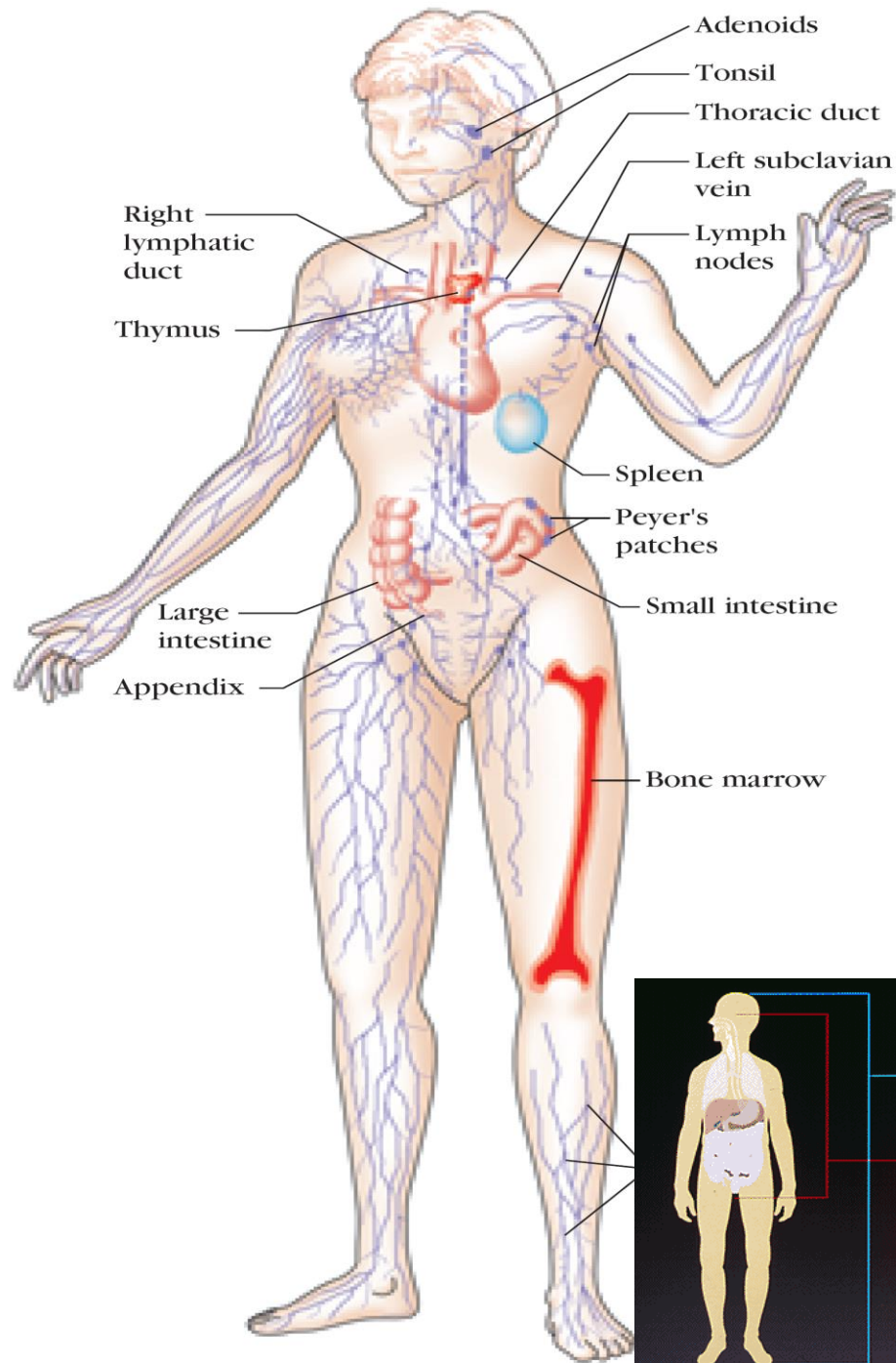
تیموس

طحال

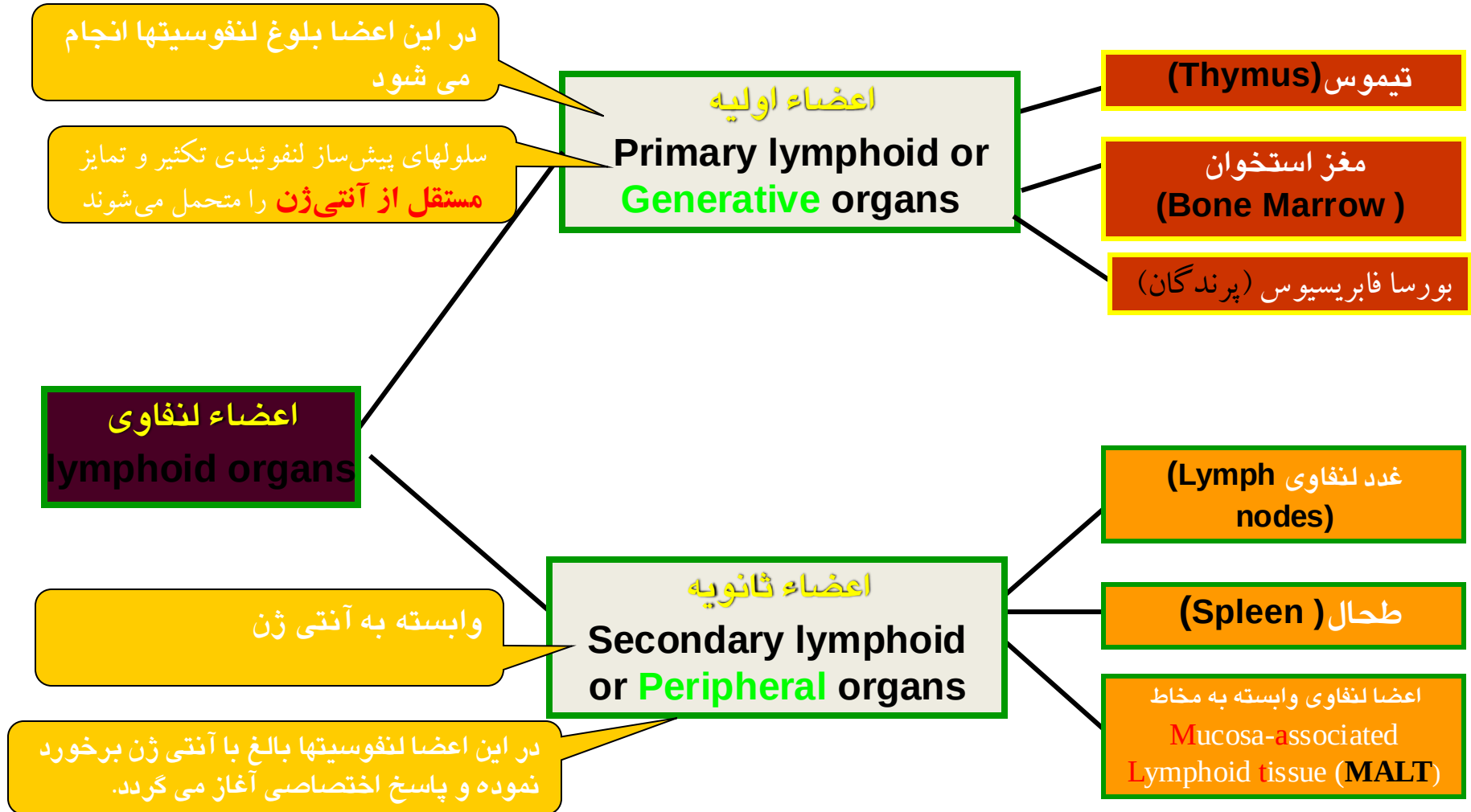
گره های لنفاوی

سیستم ایمنی جلدی

اعضای لنفاوی وابسته به مخاط



تقسیم بندی اعضا دخیل در سیستم ایمنی بر حسب عملکرد



مغز استخوان

- جایگاه اصلی خونسازی در انسان
- مکان ایجاد همه ایمنوسیت‌ها
- همه سلولهای خونی از لنفوسیت‌ها تا گرانولوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز در اینجا تولید می‌شوند
- چندین میلیون گلبول سفید در هر ساعت در مغز استخوان تولید می‌شوند

عملکردهای مغز استخوان

- جایگاه پیدایش و تکامل سلولهای B
- تکثیر و تمایز سلولهای B نابالغ در تماس با سلولهای استرومایی مغز استخوان
- پروسه انتخاب سلولهای B اتوراکتیو و حذف آنها
- مخزنی برای پلاسماسلهای کاملاً تمایز یافته

تیموس

- ارگان لنفاوی اولیه

- دارای کیپسول نازک، با سازمان یابی لوبولار

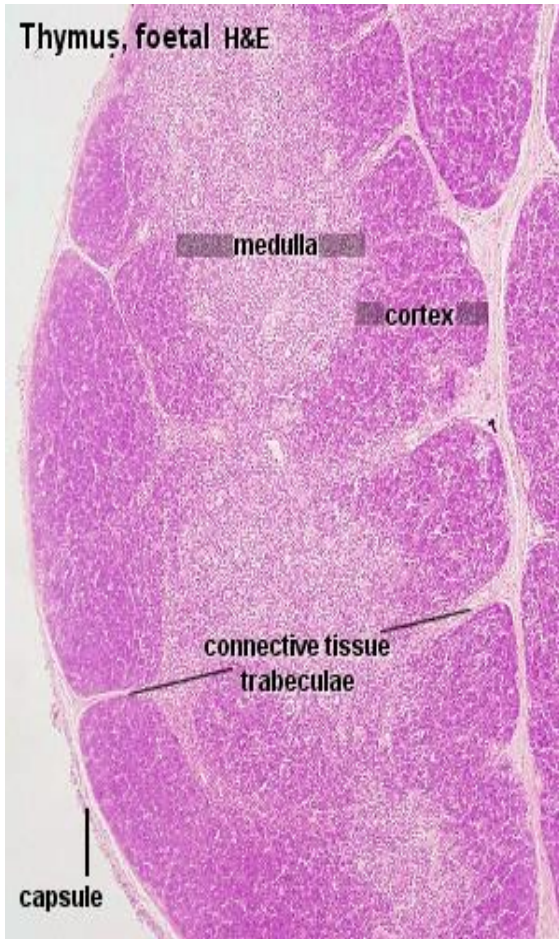
- هر لوبول دارای دو بخش **کورتکس** و **مدولا**

- **کورتکس**: عمدتاً لنفوسیت (تیموسیت) و سلولهای اپی تلیال

- **مدولا**: عمدتاً سلولهای اپی تلیال، ماکروفاژ، سلولهای دندریتیک و

- به تعداد کمتر لنفوسیت

- جایگاه تمایز (آموزش) لنفوسیت های T



Thymus

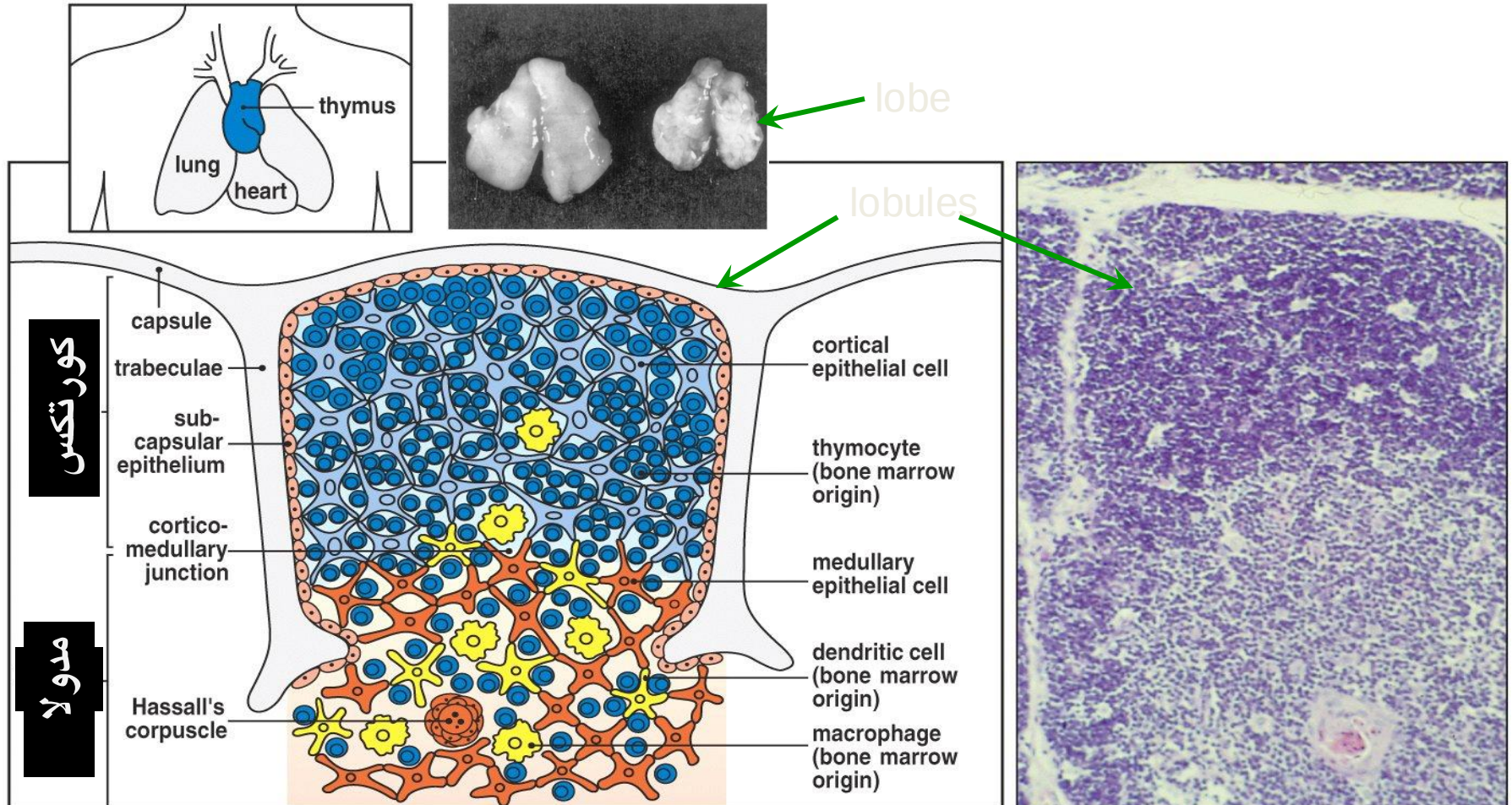
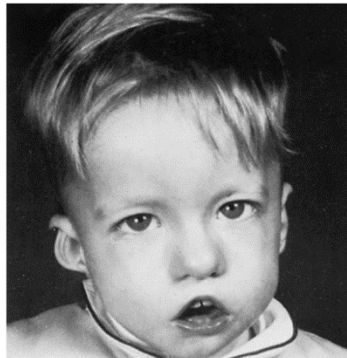


Figure 7-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

بیماری‌های مرتبط با تیموس

- **سندرم دی جورج** : یک سندرم مادرزادی نقص در تیموس



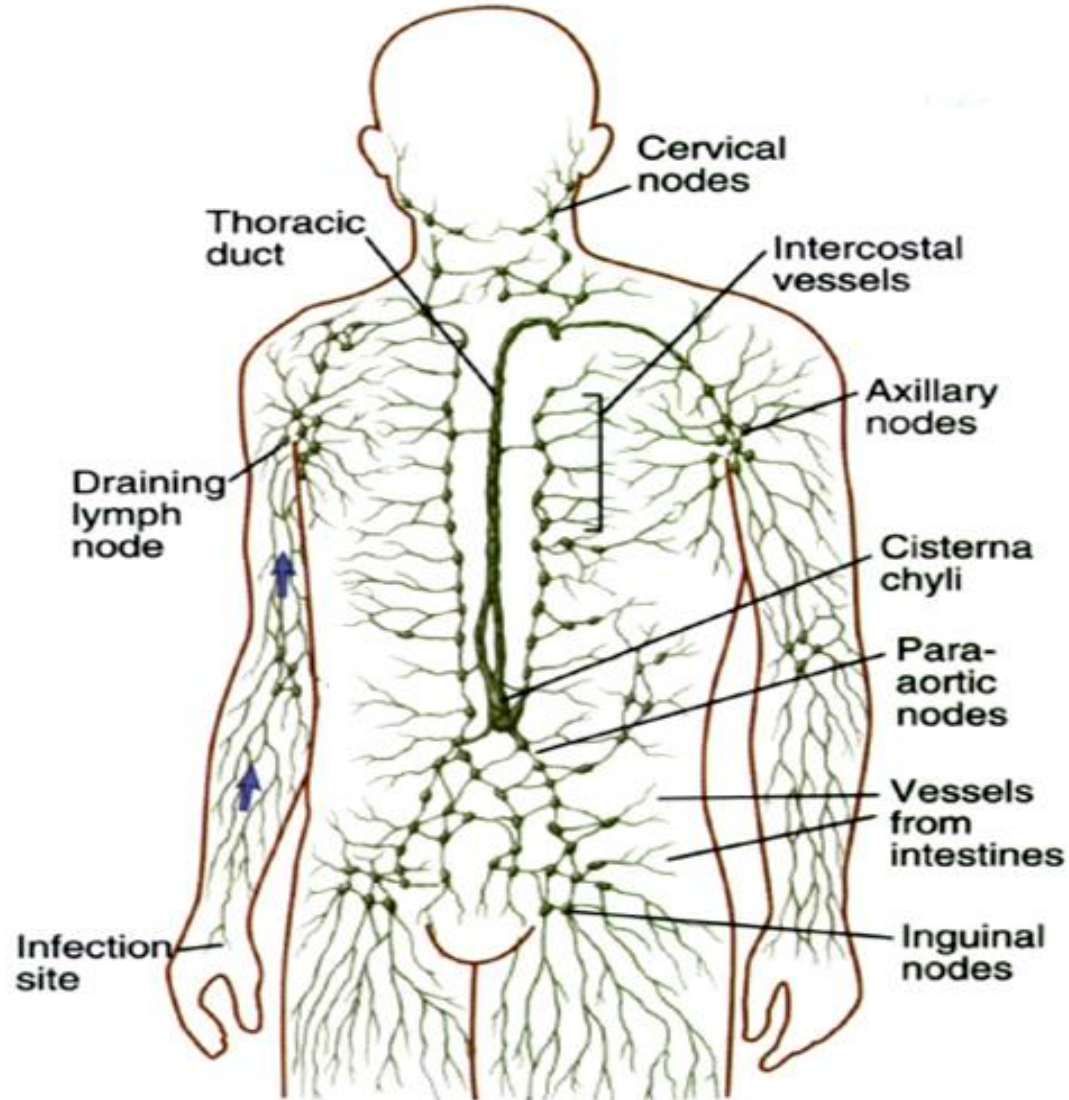
- فقدان سلولهای T در جریان خون
- نقص در ایمنی سلولی
- افزایش بیماریهای عفونی



- **موش‌های نود node** : عدم تکامل تیموس

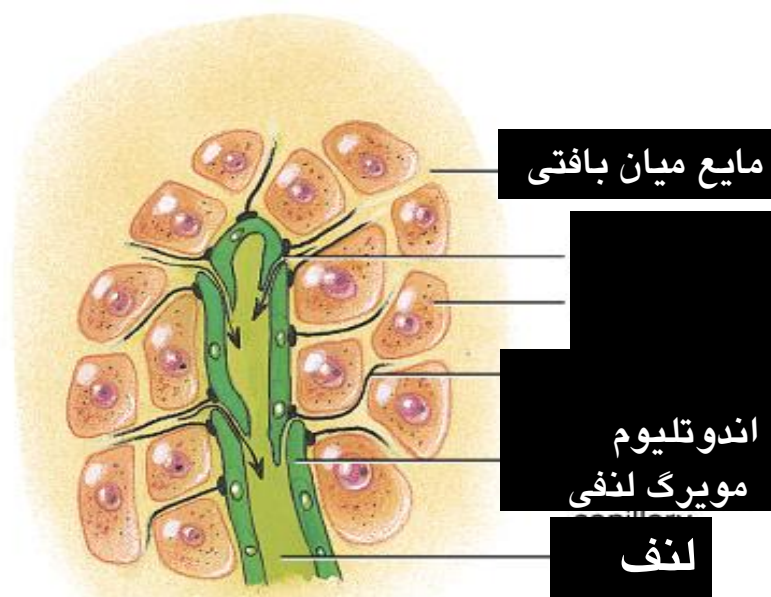
ارگان‌های لنفاوی ثانویه

سیستم لنفائیک



مویرگ های لنفاوی

لنف: مایع میان بافتی جذب شده توسط سیستم لنفاوی
مایع میان بافتی: فیلتره پلاسما

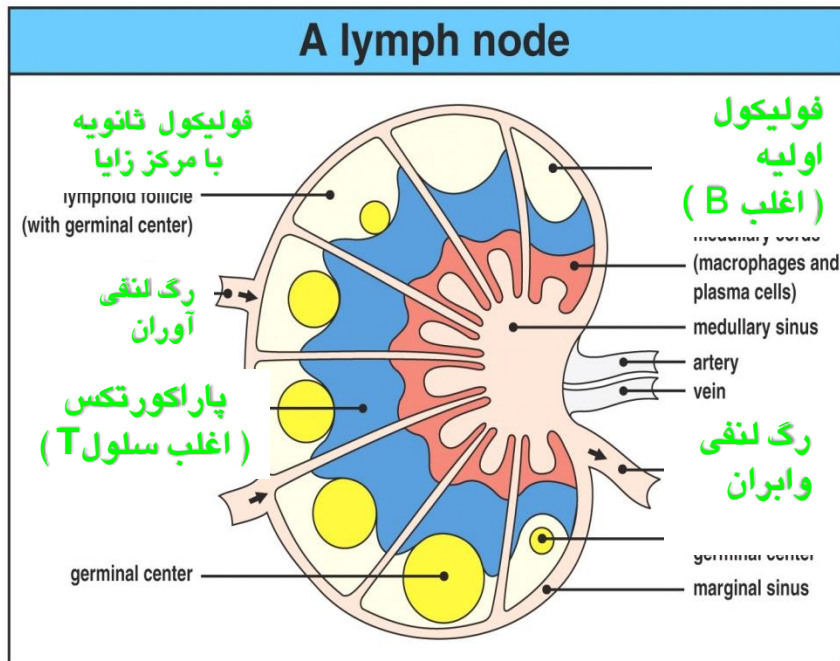


• کمی بزرگتر از رگ های خونی

گره لنفی

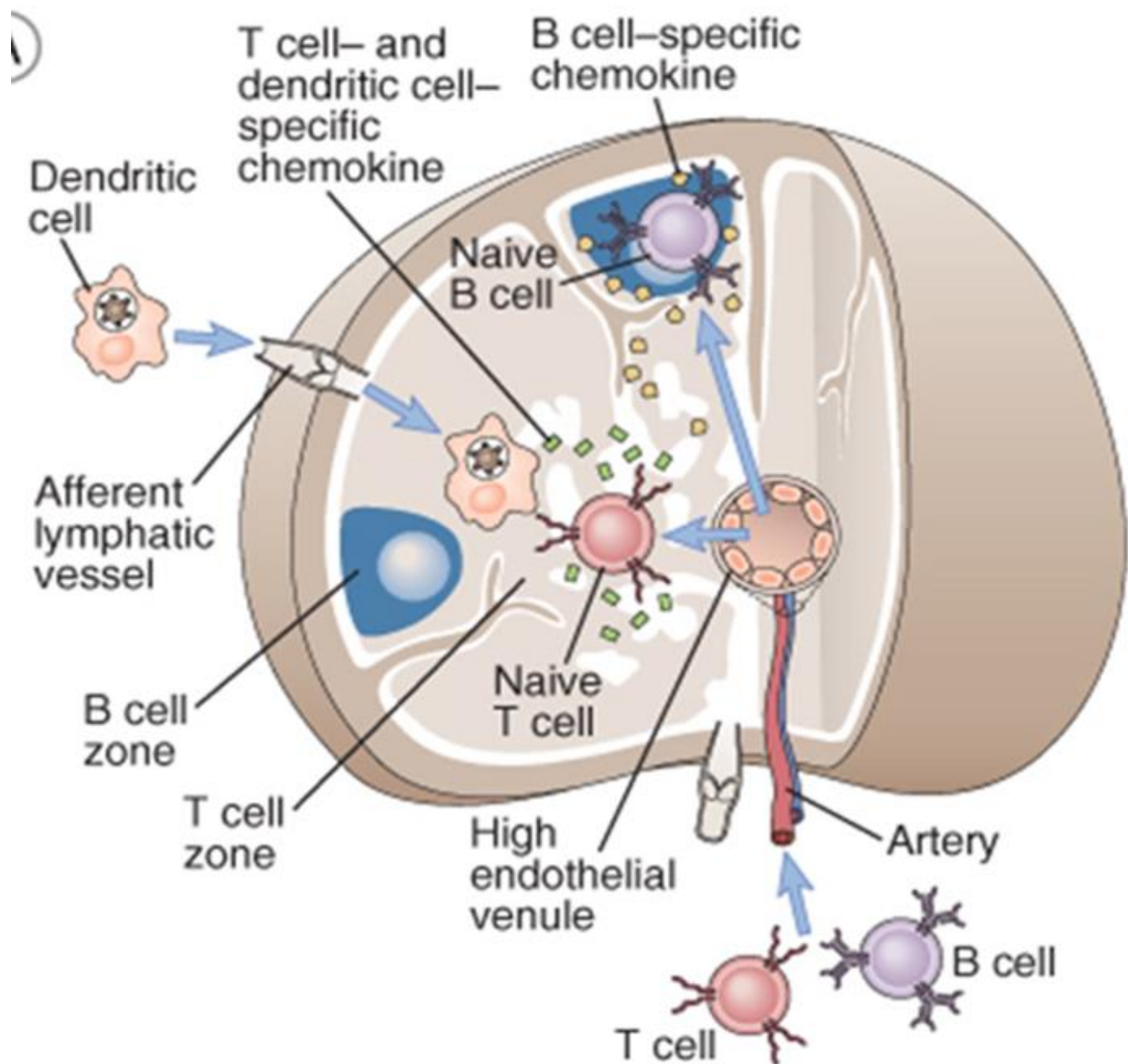
بخش ها

- کورتکس (ناحیه سلول B)
- فولیکول اولیه: حاوی سلول B بکر
- فولیکول ثانویه: دارای مراکز زایا (Germinal center) است که محل پرولیفراسیون سلول B و تولید سلولهای B خاطره ای است.



- پاراکورتکس (ناحیه سلول T)

- مدولا



طحال

- بزرگترین ارگان لنفاوی

عملکرد ها:

- تصفیه خون : برداشتن RBC پیر و پوشیده با آنتی بادی از جریان خون
- جایگاه ذخیره خون : حدود $\frac{1}{3}$ پلاکت ها و ۵٪ گلبول های قرمز در طحال تجمع پیدا می کنند

طحال

□ دو ناحیه مشخص

۱- پالپ سفید: عمدتاً حاوی لنفوسیت‌ها، رگ مرکزی با بافت لنفوئیدی اطراف آن

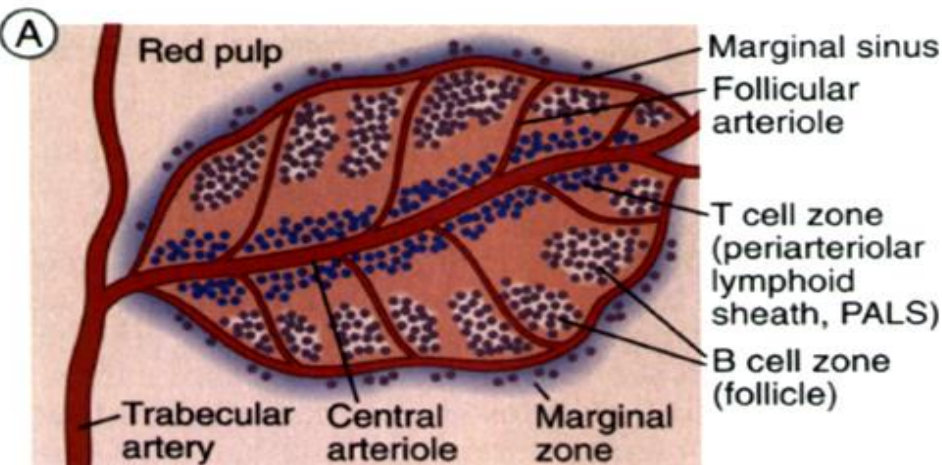
لنفوسیت‌های T پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای (PALS) در اطراف رگهای کوچک را می‌سازند

لنفوسیت‌های B در کنار سینوس‌های حاشیه‌ای

۲- پالپ قرمز: غنی از ماکروفاژ برای حذف گلبولهای قرمز پیر و پاتوژن‌های با منشاء خون

□ عروق لنفاتیک ندارد

تحویل آنتی ژن‌های وارد شده از طریق خون توسط سلولهای دندریتیک در گردش یا گرفتار شدن آنها توسط ماکروفاژهای مستقر در پالپ سفید



طحال

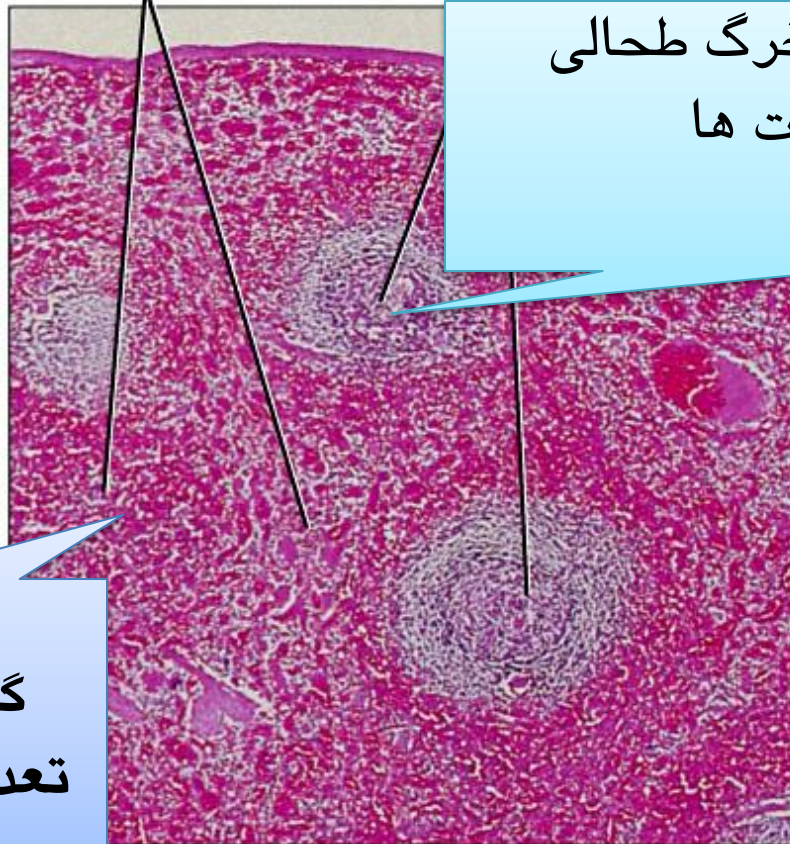
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Red pulp

White pulp

پالپ سفید: رشته های سرخرگ طحالی
احاطه شده بوسیله لنفوسیت ها

ماکروفاژها
گلبول های قرمز
تعداد کمی لنفوسیت

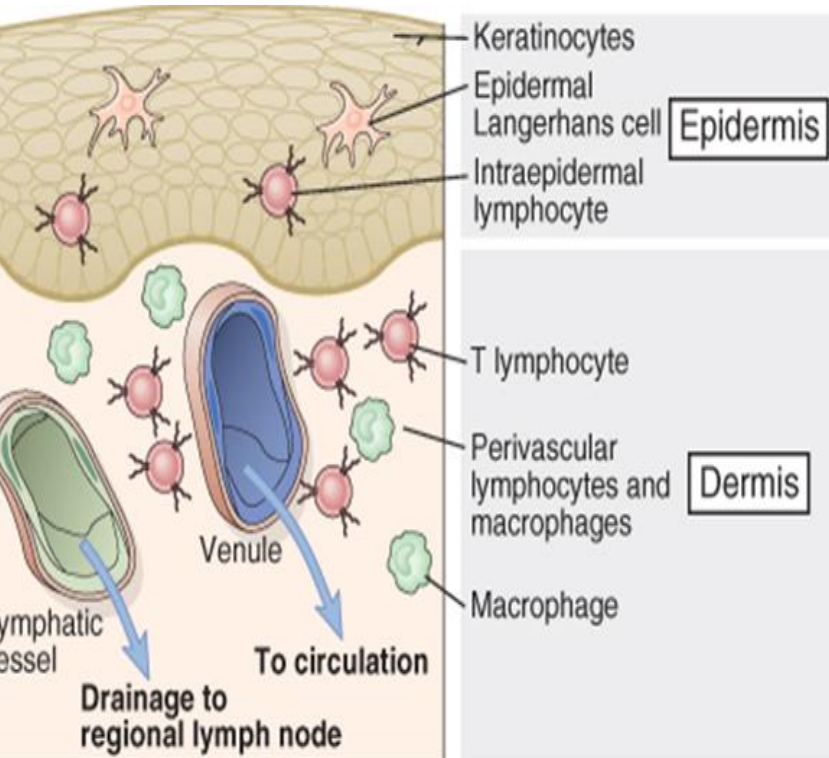


سیستم ایمنی جلدی

- پوست شامل سیستم ایمنی تخصص یافته ای می باشد که از مجموعه ای از لنفوسیت ها و سلولهای عرضه کننده آنتی ژن می باشد.

□ **اپیدرم:** حاوی لنفوسیت های درون اپی تلیالی (IEL) و سلولهای لانگرهانس و کراتینوسیت ها

- لنفوسیت های درون اپی تلیالی: $CD8^+$ ، ۲٪ کل لنفوسیت های پوست، تنوع پذیرنده ها بسیار محدود



□ **درم:** لنفوسیت های $T (CD4^+, CD8^+)$ فعال شده یا خاطره ای و ماکروفاژ

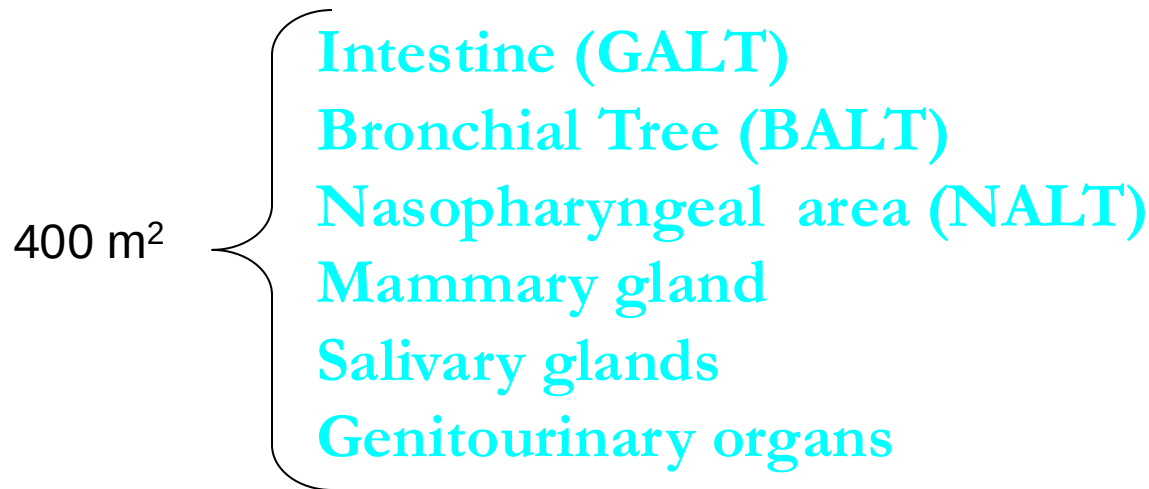
بافت های لنفاوی وابسته به مخاط (MALT)

□ سطوح موکوسی = 400 m^2

□ سطوح موکوسی، معمولترین جایگاه های ورود پاتوژن

□ در جلوگیری از نفوذ باکتریها به بدن، حیاتی هستند

Components (MALT):



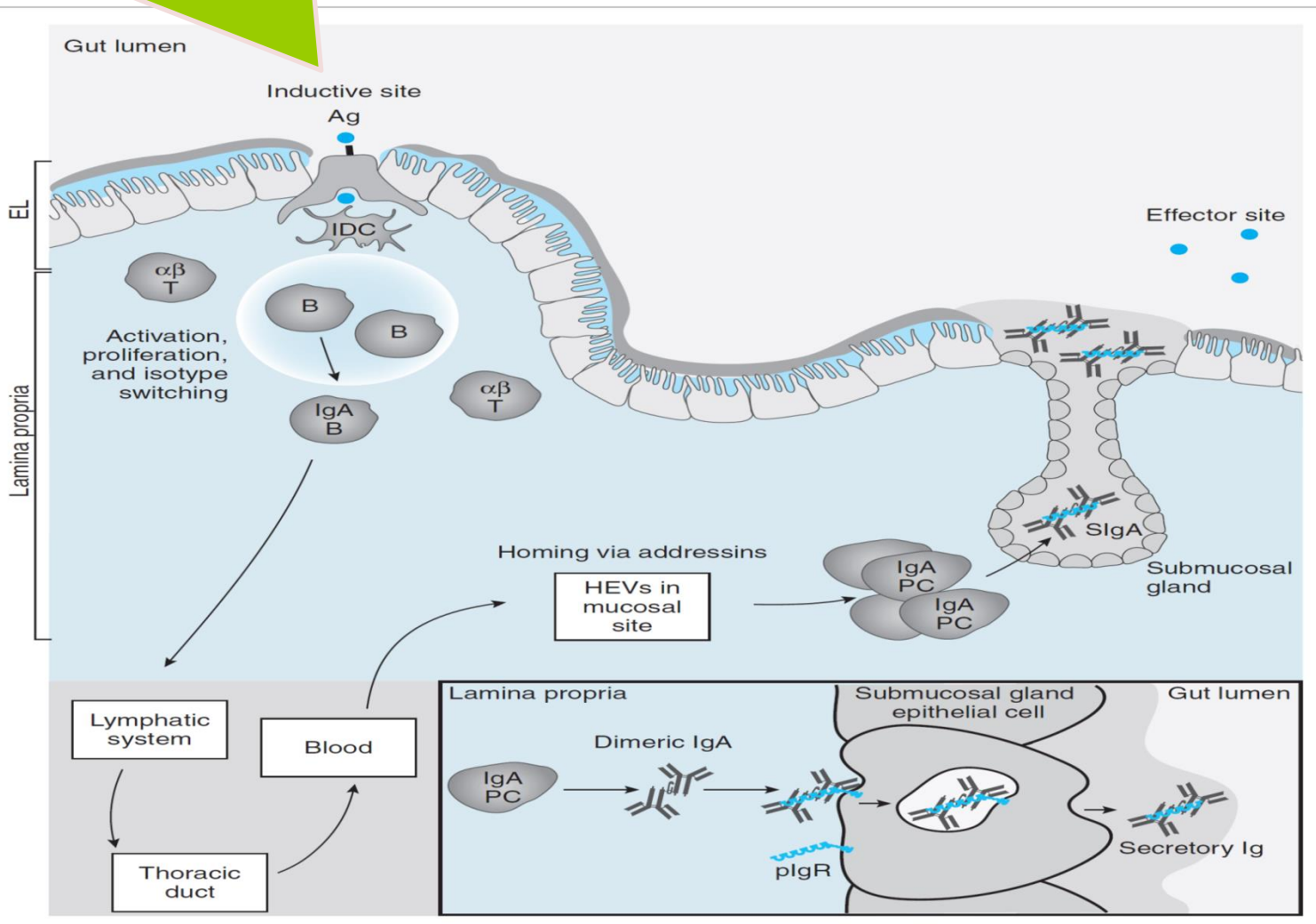
سیستم ایمنی مخاطی در روده (GALT)

M cells

فاقد پیلی، پینوسیتوزیس
تحويل آنتی ژن به پلاک های پی یر
(transcytosis)

شامل ۳ قسمت:

۱- اپیتلیال ۲- لامینا پروپریا ۳- پلاک پی یر



GALT

• جایگاه لنفوسیت ها:

T CD4+ Active
Plasma cells
MQ
DC
Eosinophils
Mast cells

- بین سلولهای اپی تلیال (CD8+)
- لامینا پروپریا
- پلاک های پی یر

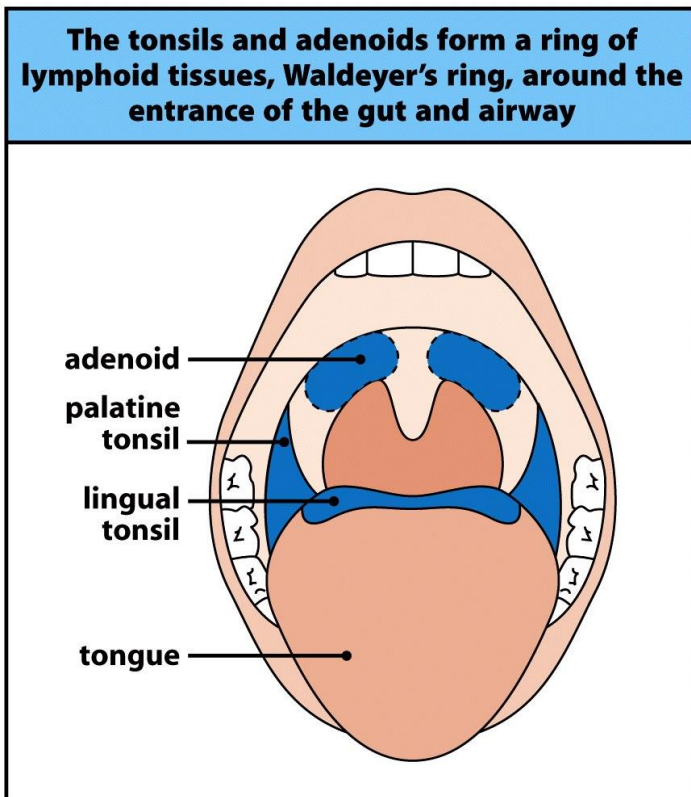
• ۱۰-۳۰٪ از سلولهای TCD4+ و ۵۰-۷۰٪ از لنفوسیت های B

لوزه‌ها

□ ممانعت از نفوذ پاتوژن‌ها به مجرای تنفسی و گوارشی

□ حلقه‌ای از بافت‌های لنفاتیک در اطراف گلو تشکیل می‌دهند

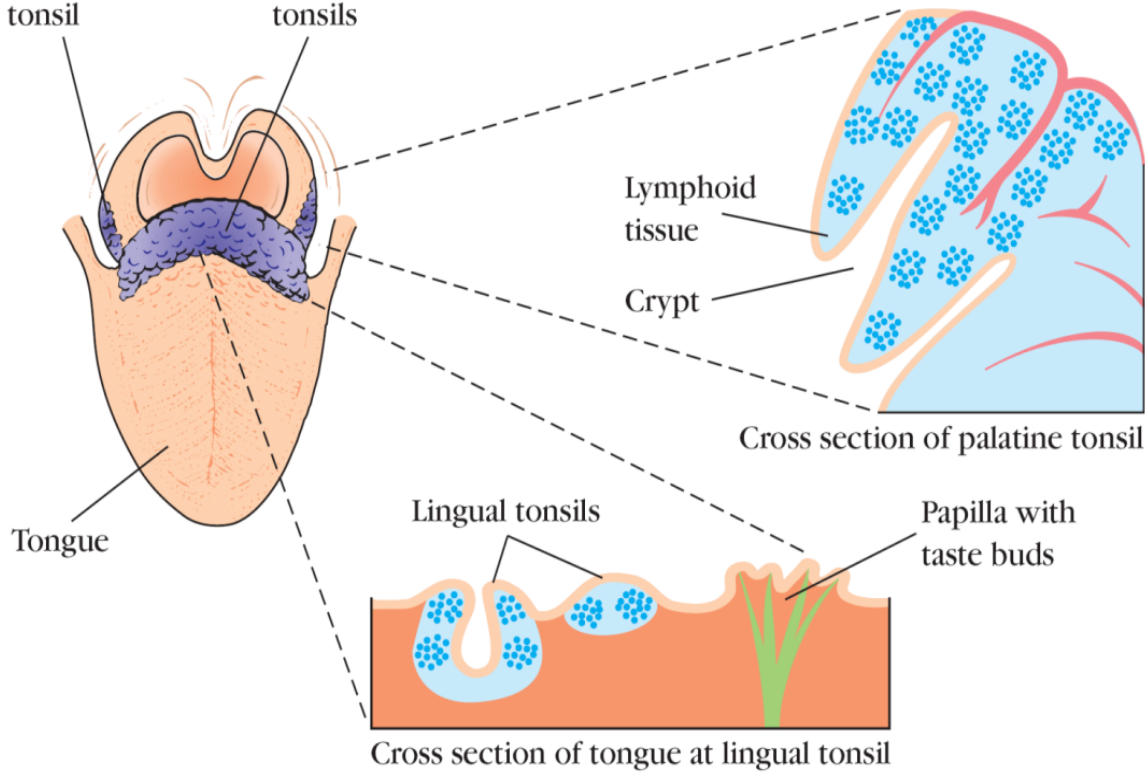
□ دارای فولیکولهایی با مرکز زایا هستند



لوزة ها

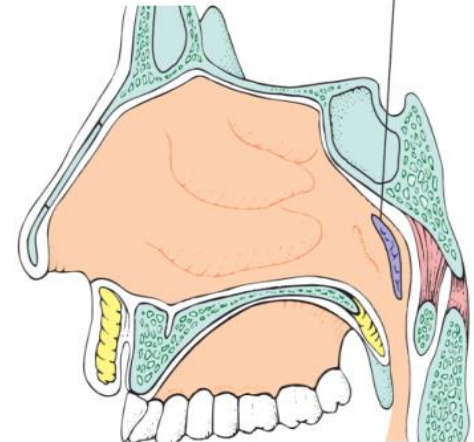
لوزة كمامي
Palatine
tonsil

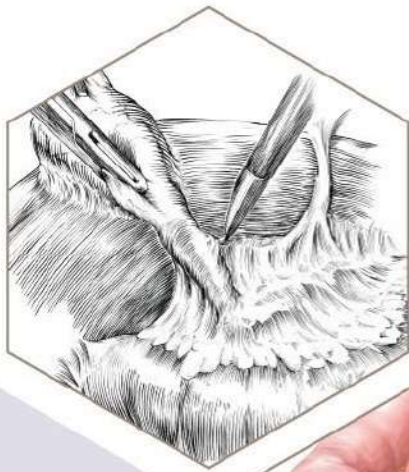
لوزة زباني
Lingual
tonsils



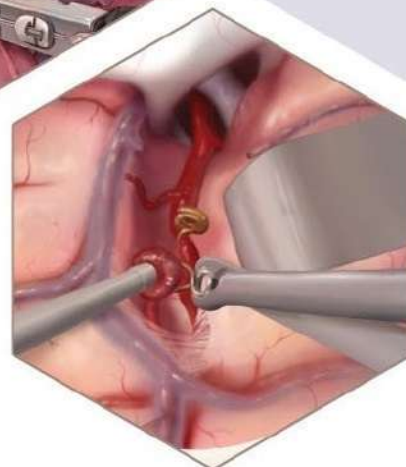
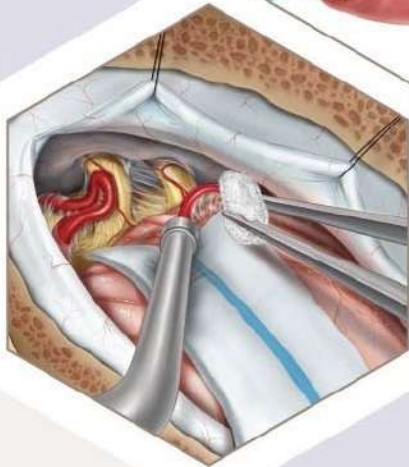
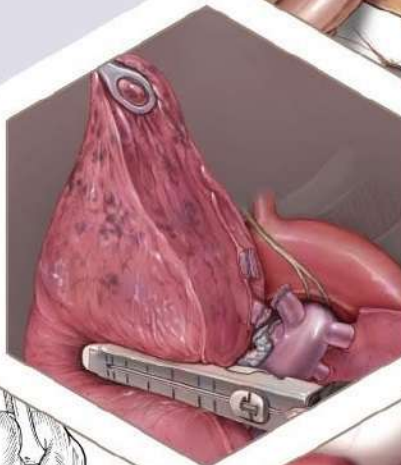
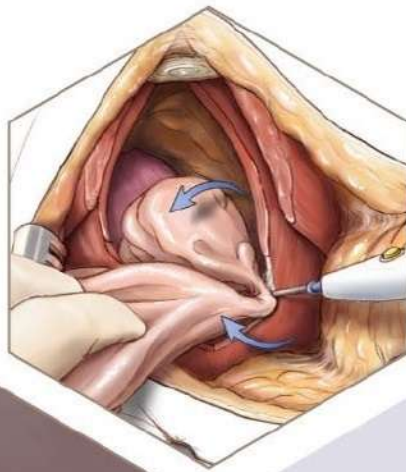
لوزة حلقي

Pharyngeal
tonsil (adenoid)





بسم الله



اعضای گروه:

سید زکریا حسینی، امیدرضا نیکبخت،
ارشیا دانش، حسام پیرعلائی،
محمدامین ترکمانی، علیرضا قدیری

ویراستار علمی: محمدرضا فاتح نژاد

ویراستار نگارشی: سید زکریا حسینی

ایمنی شناسی پزشکی

دکتر امانی

جلسه چهارم

آنتی ژن ها و خصوصیات آنها

گروه جزوه نویسی مهر ۹۹

جلسه چهارم: آنتی ژن ها و خصوصیات آنها

مولکول های متعددی در سیستم ایمنی دخالت دارند که شامل آنتی بادی، MHC، TCR، BCR و مولکول های دیگری مثل سایتوکاین ها و کمپلمان ها می شود. آنتی ژن جزئی از سیستم ایمنی نیست ولی باعث تحریک سیستم ایمنی می شود و باید با آن آشنا شویم.

Immunogenicity به معنای ایمنی زایی و immunoreactivity به معنای واکنش ایمنی می باشد. ایمونوژن به مولکولی گفته می شود که دارای immunogenicity باشد یعنی ایمنی زایی داشته باشد به این معنی که قدرت تحریک یا القای پاسخ ایمنی را داشته باشد و آنتی ژن به مولکولی گفته می شود که ویژگی immunoreactivity داشته باشد یعنی واکنش ایمنی داشته باشد به این معنی که به یک مولکول وصل شود. ایمونوژن نیز دارای ویژگی immunoreactivity می باشد چون باعث تحریک اختصاصی پاسخ ایمنی می شود بنابراین وقتی که باعث تولید آنتی بادی شد قطعاً با آنتی بادی هم واکنش می دهد پس ایمونوژن به مولکولی گفته می شود که هم immunogenicity و هم immunoreactivity دارد اما آنتی ژن فقط immunoreactivity دارد. ایمونوژن قدرت تحریک پاسخ ایمنی اختصاصی را دارد که ایمنی اختصاصی شامل ایمنی هومورال یا ایمنی سلولی و یا هر دو می باشد اما آنتی ژن به ترکیب یا ماده ای گفته می شود که فقط قادر است با محصولات پاسخ ایمنی ما واکنش دهد یعنی مولکولی که می تواند به B cell receptor و T cell receptor متصل شود. همه آنتی ژن ها ایمونوژن نیستند اما همه ایمونوژن ها آنتی ژن هستند.

Immunogenicity vs. Antigenicity

- • **Immunogen**
- – A substance that induces/stimulate a specific immune response.
- – Humoral or Cell Mediated Immunity
- • **Antigen**
- A substance that reacts with the products of a specific immune response
- – Ability to bind to B cell or T cell receptors
- **Not all antigens are immunogens but all immunogens are antigens**

اصطلاح دیگری به نام Hapten داریم که به معنی چیزی است که قدرت چسبندگی بسیار زیادی دارد. هپتن به ترکیبی گفته می شود که قدرت تحریک پاسخ ایمنی را ندارد (ایمنی زایی ندارد) پس فرق بین هپتن و آنتی ژن در چیست؟ دو تفاوت وجود دارد، اول اینکه هپتن ها مولکول های کوچکی هستند اما آنتی ژن ها می توانند مولکول های بسیار بزرگی باشند (ماکرومولکول هایی هستند که در سیستم بیولوژیک وجود دارند) و تفاوت دوم اینکه آنتی ژن ها معمولاً طبیعی هستند ولی هپتن ها هم می توانند طبیعی باشند و هم می توانند synthetic (تصنعی) باشند و اکثراً synthetic هستند.

هپتن ها به دو دلیل برای ما مهم هستند، دلیل اول اینکه هرچند اکثر هپتن ها تصنعی هستند اما برخی از آن ها هم طبیعی بوده و ما باید بدانیم که سیستم ایمنی ما با آنها چگونه برخورد می کند و دلیل دوم این است که بیشتر اطلاعاتی که ما در مورد اتصال آنتی ژن به آنتی بادی داریم از مطالعه هپتن ها به وجود آمده است.

یکی از دانشمندانی که خیلی به مطالعه هپتن ها علاقه مند بود شخصی به نام کارل لندشتاینر بود (یک دانشمند ایمونوشیمی) که بیش از سی سال از عمر خود را صرف کار روی هپتن ها کرد. سیستم خونی ABO که مهم ترین و قدیمی ترین سیستم خونی شناخته شده است توسط این دانشمند شناسایی شد و به خاطر همین کشف برنده جایزه نوبل شد.

بسیاری از ساختارهای مولکول های ایمنی مثل آنتی بادی و ... در دوره طلایی ایمونوشیمی که بین سال های ۱۹۰۰ و ۱۹۵۰ بود، کشف شدند. هپتن ها را به دلیل ساختگی بودن می توان به اندازه دلخواه درست کرد و مورد آزمایش قرار داد به همین جهت هپتن کار مطالعه اتصال آنتی ژن به آنتی بادی را راحت تر کرد بنابراین وقتی که هپتن معرفی شد کار را بسیار راحت کرد زیرا به مقدار زیاد قابل تولید بود و از خلوص بالایی برخوردار بود. اگر هپتن را به یک حیوان آزمایشگاهی تزریق کنیم و دنبال آنتی بادی بر ضد آن باشیم (وقتی یک ماده ای را تزریق میکنیم هم ایمنی هومورال و هم ایمنی سلولی فعال میشود ولی ما اینجا ایمنی هومورال را بررسی میکنیم زیرا راحت تر است چرا که وقتی سرم را تهیه میکنیم حاوی آنتی بادی میباشد و میتوان آنرا بررسی کرد) اگر دنبال آنتی بادی ضد هپتن باشیم میبینیم که تولید نمیشود زیرا که گفتیم هپتن ایمونوسپتته ندارد اما ایمونو ری اکتیویته دارد. در آزمایشات هپتن را به مولکول های پروتئینی بزرگ متصل کردند (کریر) سپس کمپلکس هپتن کریر را به حیوان تزریق کردند و دیدند آنتی بادی ضد هپتن و کریر تولید شده و این ویژگی باعث شد که به راحتی واکنش بین آنتی ژن و آنتی بادی را بدست بیاورند. با استفاده از سیستم هپتن کریر اطلاعات زیادی بدست آمد. خیلی از مفاهیم ایمونولوژی مثل کراس ری اکشن توسط همین سیستم کشف شد.

لندشتاینر مشاهده کرد که آنتی بادی ای که بر علیه یک هپتن تولید میشود با هپتن دیگری هم واکنش میدهد (هر چند ضعیف).

یکی از مثال های معروف هپتن که به شکل طبیعی در بدن ما رخ میدهد استفاده از پنی سیلین است. پنی سیلین یک ترکیب شیمایی کوچکی است که وقتی وارد بدن ما میشود متابولیزه می شود و تبدیل به پنی سیلوئید می شود که این پنی سیلوئید به عنوان هپتن عمل می کند یعنی به مولکولهای دیگری که در بدن ما وجود دارد، از جمله آلبومین متصل میشود (هپتن کریر) و میتواند سیستم ایمنی بدن ما را تحریک کند و باعث تولید آنتی بادی شود ولی اگر این آنتی بادی ای که تولید میشود از کلاس IGE باشد باعث واکنش های آلرژیک می شود.

خیلی از ترکیبات بعنوان هپتن عمل می کنند مانند افرادی که به جیوه یا طلا یا مس حساسیت دارند این مواد بعنوان هپتن عمل می کنند. بعضی از ترکیبات غذایی که کوچک هستند اگر باعث واکنش های آلرژیک شوند بعنوان هپتن می توانند عمل کنند.

Hapten

- A substance that is non-immunogenic
- Haptens have the property of antigenicity but not immunogenicity.
- Can react with the products of a specific immune response.
- Haptens are small molecules
- Hapten-Carrier
- Free haptens, can react with products of the immune response after such products have been elicited
- Why do we study Haptens? Peniciline/penicilloyl

فرض کنید یک ایمونوژن داریم و آن را به حیوان تزریق میکنیم و میخواهیم بر علیه آن پاسخ ایمنی هومورال (آنتی ژن) را ببینیم آیا آنتی بادی ای که در بدن حیوان تولید می شود یک نوع مولکول می باشد و یا انواع آنتی بادی هایی هستند که با قسمت های مختلف مولکول واکنش می دهند؟ جواب آن انواع آنتی بادی می باشد.

پس گفتیم انواعی از آنتی بادی ها با ایمونوژن واکنش می دهد، آن قسمت هایی که با آنتی بادی واکنش می دهد را اپیتوپ یا شاخص آنتی ژنیک (antigenic determinant) می نامیم. هر چه مولکول ما بزرگ تر باشد شاخص های آنتی ژنیک آن بیشتر می باشد.

اپیتوپ در واقع بخشی از مولکول است که پاسخ ایمنی را تحریک میکند (در بعضی از جاها بعنوان شاخص ایمونوژنیک نامیده می شود). اگر هدف ما تولید آنتی بادی بر علیه قسمت متصل شونده باشد به آن شاخص ایمونوژنیک می گوئیم و اگر هدف ما اتصال باشد به آن شاخص آنتی ژنیک یا اپیتوپ می گوئیم.

همانطور که قبلا گفتیم ۱۰ به توان ۸ الی ۱۰ به توان ۱۰ حامل در محیط اطراف وجود دارد که می تواند سیستم ایمنی بدن ما را تحریک کند. این در واقع مولکول نیست بلکه تعداد اپیتوپ ها می باشد و گفتیم ۱۰ به توان ۱۰ الی ۱۰ به توان ۱۲ امکان شناسایی در سیستم ایمنی ما وجود دارد در واقع این ها می توانند این تعداد اپیتوپ را شناسایی کنند و پاسخ بدهند. (تعداد اپیتوپ ها از تعداد ایمونوژن ها بیشتر میباشد و تعداد ایمونوژن ها از تعداد باکتری ها بیشتر میباشد) در واقع واکنش ها را بر علیه اپیتوپ ها می سازیم.

گفتیم که سیستم ایمنی ما دارای دو نوع ایمنی هومورال و سلولی می باشد بنابراین یک سری اپیتوپ هایی داریم که توسط T سل ها باید مورد شناسایی قرار بگیرند و یک سری اپیتوپ هایی داریم که توسط B سل ها باید مورد شناسایی قرار بگیرند. (اسلاید ۴)

Epitope / Antigenic Determinant Immunogenic Determinant

• Epitope or Antigenic Determinant –

That portion of an antigen that combines with the products of a specific immune response.

- Epitopes – part of an antigen recognized by
B cell receptor or Ab
TCR on surface of T cells

انواع اپیتوپ ها: ممکن است اپیتوپ ما خطی باشد یا اینکه شکل فضایی داشته باشد. بسته به اینکه اپیتوپ کجا باشد می تواند شکل خطی یا شکل فضایی داشته باشد همچنین اپیتوپ می تواند ممتد باشد یا اینکه غیر ممتد باشد (continuous یا discontinuous). اپیتوپ های خطی معمولا ممتد هستند و شکل فضایی ها معمولا غیر ممتد هستند.

اپیتوپ میتواند private باشد (یعنی اینکه فقط در یک مولکول وجود داشته) یا اینکه common باشد (در مولکول های مختلف وجود داشته باشد). اپیتوپ های common را همان اپیتوپ های کراس ری اکتیو می گویند. اپیتوپ های کراس ری اکتیو در بین مولکول های مختلف ممکن است کاملا یکسان باشد یا اینکه درصدی یکسان باشد. {اسلاید ۵}

Classification of Epitope

- Linear vs. Conformational
- Continuous vs. Discontinuous
- Private vs. Common (Cross reactive)
- B cell vs. T cell Epitopes

بعضی از اپیتوپ ها، اپیتوپ های غالب هستند (Immuno dominant) یعنی اینکه بیشتر پاسخ های ایمنی بر علیه اینها شکل می گیرد و هدف واکسن ها هم این اپیتوپ ها هستند.

یک ایمونوژن را به حیوان تزریق میکنیم و میخواهیم ببینیم آنتی بادی تولید شده بر علیه اپیتوپ های ممتد میباشد یا غیر ممتد. شکل پروتئین را با استفاده از گرما تغییر می دهیم و هنگامی که شکل فضایی آن مولکول از بین رفت با آن آنتی بادی مواجه می کنیم، اگر واکنش نشان نداد نتیجه می گیریم اپیتوپ شکل فضایی (غیر ممتد بود) و اگر واکنش داد نتیجه می گیریم که خطی بوده است (ممتد). دقت کنید که در برخی موارد، اپی توپ هایی وجود دارد که در داخل مولکول به دلیل شکل فضایی مولکول مخفی شده اند. وقتی که مولکول را دناتوره می کنیم، این اپی توپ ها آشکار می شوند و می توانند با آنتی بادی واکنش نشان دهند. دناتوره شدن می تواند تعداد اپی توپ ها را هم افزایش و هم کاهش بدهد ولی بر ایند کلی این است که دناتوره شدن باعث کاهش آنها می شود. اپی توپ های شکل فضایی هم تعدادشان بیشتر هست و هم اهمیت بالایی دارند.

در برخی از موارد، مولکولی که به شکل طبیعی وجود دارد را وارد بدن می کنیم. در بدن، این مولکول می شکند (ممکن است یک گروهی به آن متصل شود و یا از یک جایی توسط آنزیم خاصی شکسته شود) و در آن، یک اپی توپی شکل می گیرد که به صورت طبیعی در مولکول وجود ندارد. به این گونه اپی توپ ها، شاخصه آنتی ژنیک جدید (Neo-Antigenic determinant) گفته می شود. دقت کنید، ما وقتی واکسن ریکامبیننت می سازیم، یعنی از کل مولکول هایی که یک باکتری دارد، یک مولکول را که در پاتوژن دخالت دارد استفاده می کنیم. مثلاً واکسن ریکامبیننت برای عامل هپاتیت B را داریم اما این واکسن که Hbs Antigen هست، در ۶۰ درصد افراد ایمنی می دهد! یکی از دلایل آن، می تواند این باشد که وقتی شما Hbs Antigen را وارد بدن می کنید، ممکن است در بدن پروتئولیز شده و آن شاخصه آنتی ژنیک که هدف سیستم ایمنی بود، از بین برود (البته اینکه چرا ۴۰ درصد مابقی مردم، به آن پاسخ نمی دهند دلایل دیگری دارد). بنابراین، یکی از مشکلات واکسن ریکامبیننت، همین از بین رفتن شاخصه آنتی ژنیک در بدن می باشد. {اسلاید ۷۰۶}

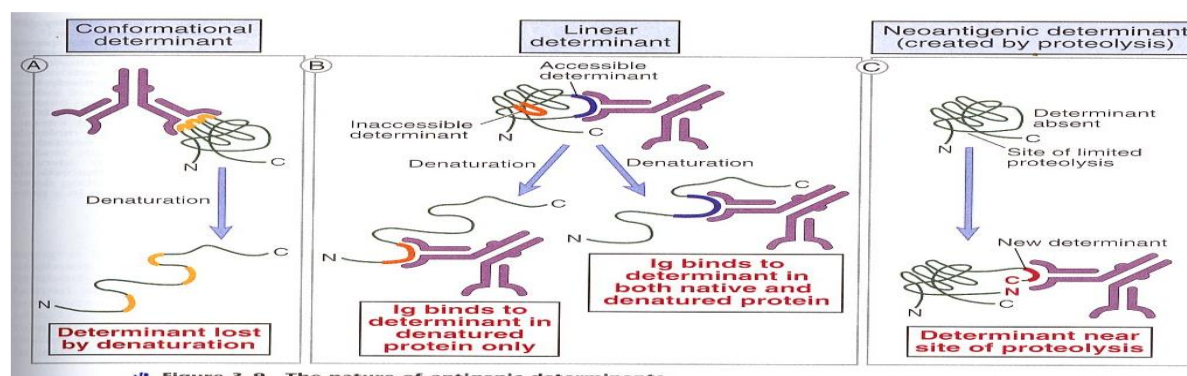
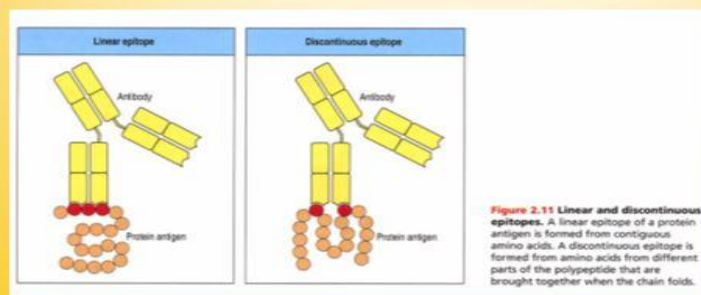


Figure 3-9 The nature of antigenic determinants.

Linear vs. Discontinuous Epitopes



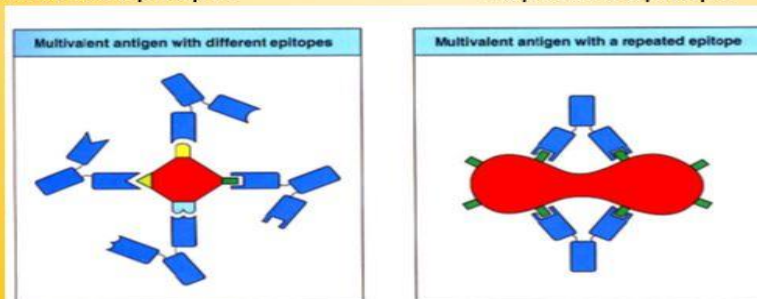
Linear Epitope
All T cell epitopes
Present in 1st sequence

Discontinuous Epitopes
most B cell epitopes
present in 3-D conformation

شکل زیر نمایانگر این است که یک آنتی ژن ممکن است چندین اپی توپ داشته باشد و به این گونه آنتی ژن ها، multivalent گفته می شود. یعنی چندین نوع آنتی بادی علیه آن تولید می شود. {اسلاید ۸}

More on Epitopes

- Most antigens are multivalent
- Different epitopes
- Repeated epitope



اپی توپ B Cell و اپی توپ T Cell: لنفوسیت B توسط Bcr و لنفوسیت T توسط Tcr اپی توپ ها را شناسایی می کنند.

ویژگی اپی توپ های این سلول ها چیست؟

ویژگی اول: از نظر اندازه، لنفوسیت های B اپی توپ هایی را شناسایی می کند که اندازه آنها بین ۴ تا ۶ مونومر مولکول هست. اما اندازه اپی توپی که توسط لنفوسیت T شناسایی می شود:

۱- اندازه اپی توپی که توسط لنفوسیت T Cytotoxic شناسایی می شود، بین ۸ تا ۱۲ آمینواسید است.

۲- اندازه اپی توپی که توسط لنفوسیت T helper شناسایی می شود، بین ۱۰ تا ۳۰ آمینواسید است.

لنفوسیت های T فقط اپی توپ های پروتئینی را می شناسند، در حالی که لنفوسیت های B تمامی انواع آنها را شناسایی می کنند.

لنفوسیت های B معمولاً دوظرفیتی هستند و آنتی ژن های روی غشا را شناسایی می کنند. لنفوسیت B به آنتی ژن محلول می شود. {اسلاید ۱۰}

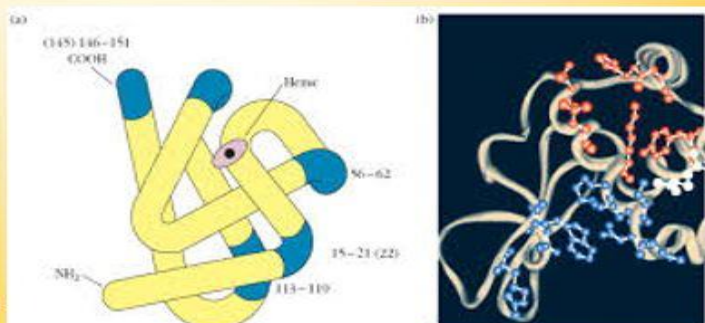
TABLE 4-2 Comparison of antigen recognition by T cells and B cells		
Characteristic	B cells	T cells
Interaction with antigen	Involves binary complex of membrane Ig and Ag	Involves ternary complex of T-cell receptor, Ag, and MHC molecule
Binding of soluble antigen	Yes	No
Involvement of MHC molecules	None required	Required to display processed antigen
Chemical nature of antigens	Protein, polysaccharide, lipid	Mostly proteins, but some lipids and glycolipids presented on MHC-like molecules
Epitope properties	Accessible, hydrophilic, mobile peptides containing sequential or nonsequential amino acids	Internal linear peptides produced by processing of antigen and bound to MHC molecules

Table 4-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

ویژگی دوم: لنفوسیت‌های B بیشتر اپی‌توپ‌های شکل فضایی را می‌شناسند (هم Continuous و هم Discontinuous) ولیکن لنفوسیت‌های T بیشتر اپی‌توپ‌های خطی یا ممتد را شناسایی می‌کنند. چون لنفوسیت B آنتی‌ژن‌ها را به‌طور مستقیم شناسایی می‌کند، بنابراین اپی‌توپ‌های شکل فضایی را می‌شناسد. همچنین، لنفوسیت‌های T با Process کردن آنتی‌بادی‌ها، آن‌ها را شناسایی می‌کند. بنابراین، اپی‌توپ‌های خطی یا ممتد را می‌شناسد {اسلاید ۱۱}

B cell Epitopes

- On native proteins
- Hydrophilic residues
- b/c antibodies
- recognize antigen
- in its native state
- - Hydrophobic residues
- on inside
- - Hydrophobic residues on
- outside



مفهوم Cross reaction: آنتی‌بادی تولیدشده بر روی یک ایمونوژن، علاوه بر آن ایمونوژن، می‌تواند با یک ایمونوژن دیگر واکنش نشان دهد (در صورتی که ممکن است آن ایمونوژن دیگر، وارد بدن نشده باشد). این فرایند، نشانگر این است که دو ایمونوژن مشخص شده، اپی‌توپ‌های مشترک دارند (یا کاملاً مشترکند و یا قسمتی!). {اسلاید ۹}

CROSSREACTIVITY

- Antibody elicited by one Ag can cross-react with unrelated Ag.
- Occurs if two different Ags share identical or very similar epitope
 - (i) Cowpox antigens in vaccinia virus are cross-reactive to smallpox antigens in variola virus (∴ share similar or identical epitope)
 - (ii) Rabies & JE vaccine >>> encephalitis
(∴ rabbit brain antigen contaminated vs human brain Ag)
 - (iii) Streptococcus pyogenes infection >>> heart & Kidney damage following infection (∴ cell wall proteins called M antigens vs Myocardial & skeletal muscle proteins).
 - (iv) Original antigenic sin.
- Vaccination with one strain of flu elicited Ab responses to another flu strain.
 - (v) Cross-reacting bacterial Ag vs glycoproteins on RBC
 - (vi) ABO Blood types Abs

اولین سوالی که مطرح میشود این است که آیا یک مولکول همواره ایمونوژن است؟ به عبارت دیگر ایمونوژنیسیته همانند ویژگی یک مولکول مثل رنگ و بو که از مولکول جدا نمی شود و همواره با مولکول است، می باشد؟ پاسخ این سوال منفی است. چون ایمونوژن بودن یک مولکول یک ویژگی ذاتی نیست، بلکه بستگی به شرایط دارد. با عوض شدن شرایط مولکول ممکن است ایمونوژنیسیته را از دست بدهد.

چه عواملی ایمونوژن بودن یک مولکول را تعیین میکند؟ این عوامل در سه گروه قرار میگیرند :

۱. عوامل مرتبط با خود ایمونوژن

۲. عواملی که مربوط به خود سیستم بیولوژیک یا سیستم موجود زنده هستند.

۳. مقدار ایمونوژن و نحوه ورود آن به بدن (نحوه تزریق و تجویز آن به بدن) {اسلاید ۱۲}

FACTORS INFLUENCING IMMUNOGENICITY

A. Contribution of the Immunogen

B. Contribution of the Biological System

C. Dose & Method of Administration

-در مورد اول مهم ترین عامل بیگانه بودن است. هر چه مولکولی درجه بیگانه بودنش بیشتر باشد، ایمونوژن بودنش بیشتر است.

مثال: دوقلو های همسان در بدو تولد از نظر آنتی ژن یکسان هستند و به مرور زمان تفاوت پیدا می کنند. اگر از یکی پیوند بگیریم و به دیگری بدهیم احتمال ریجکت شدن بسیار کم است ولی اگر بخواهیم از یک خواهر به برادر پیوند بزنیم درجه بیگانگی بیشتر است.

-در مورد دوم مهم ترین عوامل سایز و اندازه ایمونوژن هستند. ارتباط مستقیمی بین اندازه و ایمونوژنیسیته وجود دارد. هر چه اندازه مولکول بیشتر باشد، ایمونوژنیسیته آن بیشتر است، علتش هم این است که هر چه مولکول بزرگتر باشد اپی توپ های بیشتری دارد و وقتی اپی توپ بیشتری دارد، احتمال اینکه بتواند سلول را تحریک کند بیشتر است.

نمی توانیم جرم مولکولی را تعیین کنیم و بگوییم مولکول هایی که از این اندازه بزرگ ترند ایمونوژن ترند اما به عنوان یک قاعده کلی مولکول های پروتئینی که وزن مولکولی شان بین ۱۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ دالتون است، قطعا ایمونوژن های خوبی هستند. آن هایی که بین ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ هستند، این ها معمولا ایمونوژن های ضعیفی هستند و آن هایی هم که زیر ۵۰۰۰ هستند، اصلا ایمونوژن های خوبی نیستند.

در تحقیقات ما مولکول هایی که زیر ۱۰۰۰۰ هستند را ایمونوژن در نظر نمیگیریم بلکه به عنوان هپتن در نظر می گیریم. اگر می خواهیم پاسخ ایمنی داشته باشیم باید آن را به مولکول پروتئینی بزرگ تر وصل کنیم. {اسلاید ۱۳}

A. Contribution of the Immunogen

1. Foreignness - The immune system normally discriminates between self and non-self

- Some self molecules are highly immunogenic – e.g.: sperm; sequestered from immune system
- Conserved molecules = little antigenicity – e.g.: collagen, cytochrome c

2. Size - There is not absolute size above which a substance will be immunogenic.

- Big is better
- Good immunogens: 10,000 - >100,000 Da.
- Poor immunogens: 5000-10000 Da.

-عامل سوم ترکیب شیمیایی و هتروژن بودن مولکول است (ناهمگون بودن).

مفهوم ترکیب شیمیایی چیست؟ ماهیت بیوشیمیایی در ایمونوژن بودن دخالت می کند. بهترین ایمونوژن ها پروتئین ها هستند. چون ماهیت بیوشیمیایی شان پیچیده تر است. عامل دیگر شکل فضایی است مثلاً کلاژن مولکول بسیار بزرگی است ولی ایمونوژن خوبی نیست چون پیچیدگی لازم را ندارد. حالا اگر به قسمت های خاصی از کلاژن، آمینواسید های حلقوی اضافه کنیم از آن جاها دچار فولدینگ می شود و هرچه قدر فولدینگ بیشتر باشد، ایمونوژنیستی مولکول بیشتر است پس وجود آمینواسیدهای حلقوی در مولکول پروتئین ایمونوژنیسته آن را زیاد تر میکند.

* وقتی می گوئیم پروتئین ها ایمونوژن های بهتری هستند در حالت سلامت است. مثلاً در بیماری SLE بر علیه DNA آنتی بادی تولید می شود.

* مولکول هایی که ایمونوژنیسته آن ها کمتر است اگر با پروتئین ها ترکیب شوند، ایمونوژنیسته شان افزایش پیدا می کند.

عامل بعدی هتروژن بودن مولکول است. ما دو نوع پلیمر داریم: هوموپلیمر و هتروپلیمر

هتروپلیمر ها ایمونوژنیسته بیشتری دارند.

عامل بعدی فرم و شکل فیزیکی مولکول است. ایمونوژن را می توانیم هم به عنوان محلول و هم غیرمحلول و ذره ای به حیوان یا انسان بدهیم. در حالت **غیرمحلول** ایمونوژنیسته بیشتر است و به همین دلیل است که بیشتر واکسن هایی که موثر هستند واکسن هایی هستند که بر مبنای میکروب کشته شده یا ضعیف شده ساخته شده اند.

اگر پروتئین محلول و به صورت recombinant باشد (مثل واکسن HBV) در ۴۰٪ افراد سیستم ایمنی را تحریک نمی کند.

عامل بعدی تجزیه پذیر بودن مولکول است. مولکول هایی که بسیار تجزیه می شوند ایمونوژن خوبی نیستند. مثلاً مواد غذایی

اگر تجزیه ناپذیر هم باشند باز نمی توانند پاسخ ایمنی را تحریک کنند مثل سلولز. ما اگر هتروپلیمر پلاستیکی درست کنیم، حتی اگر بسیار پیچیده هم باشد باز نمی تواند سیستم ایمنی را تحریک کند. چون تجزیه نمی شود.

چرا باید درجه خاصی از تجزیه پذیری وجود داشته باشد؟ برای اینکه پاسخ ایمنی علیه ایمونوژن داشته باشیم مولکول ها باید پردازش و عرضه شوند. قسمتی از پردازش شدن تجزیه شدن است. {اسلاید ۱۴}

3. Chemical Composition & Heterogeneity

The antigenic determinants are created by the primary sequence of residues in the polymer and/or by the secondary, tertiary or quaternary structure of the molecule.

- proteins best antigens 4 levels of protein structure (1°, 2°, 3°, 4°)
- Lipids, carbohydrates & DNA – poor antigens

- Heterogeneity is good

- Homopolymers not usually poor antigens
- Heteropolymers – usually better

4. Physical form - In general particulate antigens are more immunogenic than soluble ones and denatured antigens more immunogenic than the native form.

5. Degradability - Antigens that are easily phagocytosed are generally more immunogenic. This is because for most antigens (T-dependant) the development of an immune response requires that the antigen be phagocytosed, processed and presented to helper T cells by an antigen presenting cell (APC).

در دسته دوم (عواملی که مربوط به خود موجود زنده است) دو گروه نقش دارند:

۱. عوامل ژنتیکی: ۴۰٪ ای که به واکسن HBV پاسخ نمی دهند ژنتیک نقش دارد یا افرادی که به سرماخوردگی بیشتر مبتلا می شوند یا فصول آلرژی را که همه آلرژی نمی گیرند. مثال دیگر پلی ساکارید است مثلاً LPS در انسان و موش ایمونوژن قوی است ولی در خرگوش پاسخی ایجاد نمی کند.

۲. سن: در انسان در دو مرحله پاسخ در مقابل ایمونوژن ها ضعیف است. دوران کودکی چون سیستم ایمنی هومورال به خوبی شکل نگرفته است و به همین دلیل می گوئیم کودکانی که به عفونت باکتریایی کپسول دار مبتلا می شوند، حتماً باید آنتی بیوتیک دریافت کنند به همین دلیل مخصوصاً پسر ها در کودکی به بیماری های آلرژیک مبتلا می شوند. در کهنسالی هم تنظیم و تعادل سیستم ایمنی و پاسخ دهی آن بهم می خورد. به همین دلیل می گوئیم افراد مسن باید واکسن آنفولانزا را دریافت کنند. در هر صورت از سن ۶۵ به بالا تنظیم و تعادل سیستم ایمنی و پاسخ دهی آن به هم می خورد، به همین دلیل مثلاً گفته می شود افراد در این محدوده سنی باید واکسن آنفولانزا دریافت کنند چون بدن آنها به خود ویروس به خوبی پاسخ نمی دهد. البته توصیه می شود کودکان هم واکسن آنفولانزا را دریافت کنند در حالی که این واکسن برای جوانان نیاز دیده نمی شود. در حیوانات آزمایشگاهی نیز همینطور است یعنی شما برای اینکه پاسخ ایمنی مناسب را از حیوان بگیرید باید آن را از محدوده سنی خاصی انتخاب کنید، یعنی نباید سن پایین یا بالاتر از این محدوده باشد. ما در کار ایمونولوژی معمولاً از موش های به خصوصی از سویه بالبیسی استفاده می کنیم و معمولاً زمانی تزریق آنتی ژن یا توموری کردن حیوان را شروع می کنیم که سن حیوان ۶ تا ۸ هفته باشد و اگر از این کمتر یا بیشتر باشد ما پاسخ ایمنی لازم را نمی گیریم. در این دو سال از این سوی موش در تحقیقات ضد ویروس کرونا استفاده شده. در نتیجه سن در شدت پاسخ ایمنی بسیار مهم است.

سوال: وقتی می گوئیم افراد کهنسال پاسخ ایمنی آنها کمتر است پس باید عوارض ویروس کوید بر آنها کمتر باشد پس چرا مرگ و میر آنها بیشتر است؟

جواب: وقتی ویروسی وارد بدن شود مخصوصاً ویروس هایی که از راه تنفس وارد میشوند، ویروس ها دستگاه تنفس را درگیر میکنند و باعث فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی و ایجاد عوارض می شوند چون باعث طوفان سایتوکاینی می شوند که نتیجه آن آسیب

بافت کیسه هوایی و نارسایی های ریه می باشد. به این بیماری ها، بیماری های ازدیاد حساسیت یا هایپر سنسیتیوی میگویند مثل آلرژی ها، یعنی پاسخ ایمنی از کنترل خارج می شود و وقتی اولین پاسخ ایجاد شود مثل یک زنجیره یا آبشار سلول های التهابی را تحریک میکند. در درمان هم باید مقابله با $TNF \alpha$ که اصلی ترین سایتوکاین التهابی است انجام شود که در بیماری کووید از دارویی اکترا (Actemra) استفاده می شود البته تجویز به دلیل هزینه بالای آن فقط برای گروه های خاصی انجام می شود. {اسلاید ۱۵}

B. Contribution of the Biological System

1. Genetic Factors

- Some substances are immunogenic in one species but not in another (e.g. **polysaccharides**)
- some substances are immunogenic in one individual but not in others (*i.e.* responders and non-responders, flu & HBV Vaccine).

2. Age - Age can also influence immunogenicity. Usually the very young and the very old have a diminished ability to mount an immune response in response to an immunogen.

عوامل مرتبط با مقدار و نحوه تجویز ایمونوژن

ابتدا مقدار را بررسی می کنیم. هر ایمونوژن برای تحریک سیستم ایمنی نیاز به یک مقدار مشخص دارد که به آن دوزی که بیشترین تحریک را ایجاد کند دوز یا غلظت اپتیموم میگویند. در دوزهای کمتر از اپتیموم به این معنی نیست که ما تحریک سیستم ایمنی را نداریم بلکه یعنی تحریک حداکثر نیست و تنها زمانی تحریک بیشترین مقدار است که غلظت اپتیموم وارد بدن شود. ما در کارهای تحقیقاتی وقتی می خواهیم از ایمونوژن یا آنتی ژن استفاده کنیم ابتدا باید غلظت اپتیموم را تعیین کنیم و بعد باقی کار را با توجه به آن دنبال کنیم. اگر غلظت ایمونوژن خیلی کم باشد پاسخی ایمنی نخواهیم داشت چون ایمونوژن سریع و قبل از مواجهه با سلول های ایمنی از بدن پاکسازی می شود. اگر غلظت ایمونوژن بسیار زیاد هم باشد ما باز پاسخ ایمنی نخواهیم داشت، مثلاً اگر به موشی که حدود ۱۸ تا ۲۰ گرم وزن دارد ۱۰ گرم ایمونوژن بزنیم پاسخ تشکیل نمی دهد حتی اگر این مقدار را از ۱۰ گرم به یک گرم برسانیم. برای ایجاد پاسخ ایمنی باید مقدار ایمونوژن یا آنتی ژن در حد میکروگرم و نانوگرم تزریق کنیم. این به دلیل ایجاد یک تحمل به نام تحمل در برابر غلظت بالا یا **high doze tolerance** است که در واقع این یکی از دلایلی است که ما نسبت به آنتی ژن های خودمان واکنش نمی دهیم چون غلظت این ایمونوژن ها در بدن بسیار زیاد است و همواره بالاست.

معمولاً در واکسیناسیون ما چندین بار یک واکسن را دریافت می کنیم یعنی واکسن بوستر یا دوز یادآور همان دوزی است که باید تکرار شود تا سیستم ایمنی تحریک شود. معمولاً بدن پس از دریافت واکسن اول پاسخ اولیه می دهد و بعد از دریافت واکسن دوم پاسخ ثانویه می دهد که سطح پاسخ آن بسیار بالاترست و معمولاً دوز سوم همان دوز یادآور است که در بعضی از واکسن ها به آن نیاز نیست یا در فاصله زمانی بسیار زیادی مثلاً ۱۰ سال استفاده میشود. در مورد کرونا تا ۴ دوز واکسن در کشور ما تجویز شده.

سوال: اگر حجم بسیار زیادی آنتی ژن به یک موجود بزنیم، با گذر زمان و کاهش آن آیا بیماری ایجاد می شود؟

جواب: گذر زمان باعث تخریب خود آن آنتی ژن ها می شود البته در تئوری می شود گفت که بعد از کم شدن آنتی ژن از یک اندازه خاصی، بیماری ایجاد می شود ولی در عمل خیلی کاربردی نیست.

عامل بعدی دخیل در ایمونوژنیسیته، راه ورود آنتی ژن به بدن است. دقت شود ایمونوژن و آنتی ژن هرکدام تعاریف خاص خود را دارند اما در ایمونولوژی به طور کلی می توان آن ها را به جای هم استفاده کرد چون این یک غلط مصطلح و رایج شده است. این راه

های ورود میتوانند خوراکی، استنشاقی، تزریق درون عضله (IM)، تزریق درون ورید (IV)، تزریق زیر جلدی (SC) یا داخل جلدی (ID) یا در حیوانات از راه تزریق داخل صفاقی (IP) و ... باشد که از بین این راه های متعدد ورود، به عنوان قاعده کلی میگوییم مسیر اورال یا خوراکی کمترین میزان تحریک ایمنی را دارد و مسیر زیر جلدی (SC) یا مسیر ID بیشترین تحریک را دارد. کاربرد مسیر زیر جلدی از درون جلدی بیشتر است. البته در این قاعده استثنائاتی نیز وجود دارد. بیشتر واکسن هایی که ما دریافت میکنیم زیر جلدی است و برخی از واکسن ها نیز داخل عضلانی هستند. واکسن پولیو تنها واکسن خوراکی است که دریافت می کنیم چون مشاهده شده ایمنی آن از این طریق بهتر و ماندگارتر است. {اسلاید ۱۶}

C. Dose & Method of Administration

1. Dose - The dose of administration of an immunogen can influence its immunogenicity. There is a dose of antigen above or below which the immune response will not be optimal.

- **Immunogen dosage**
- - Too small - no response
- - Too large - tolerance
- - Boosters - repeated dosages

2. Route - Generally the subcutaneous route is better than the intravenous or intragastric routes. The route of antigen administration can also alter the nature of the response
Oral, blood (iv), in skin (id), beneath skin (sc), muscles (im), peritoneal cavity (ip)

3. Adjuvants - The use of adjuvants is often hampered by undesirable side effects such as fever and inflammation

عامل سوم مربوط به نحوه تجویز، استفاده از ادجوانت (Adjuvant) است که ترکیبیست که وقتی همراه ایمونوژن وارد بدن می شود، پاسخ ایمنی بسیار بیشتر تحریک می شود در مقایسه با زمانی که از ایمونوژن به تنهایی استفاده می شود. لیست و انواع ادجوانت ها خیلی زیاد است. معنی فارسی کلمه ادجوانت، یاور است و اولین شخصی که ادجوانت را استفاده کرد شخصی به نام فروند (Freund) بود که مشاهده کرد اگر باکتری ای به حیوان تزریق میکند با روغن معدنی مخلوط شود، ایمونوژنیسیته آن به شدت افزایش پیدا میکند و در ادامه مشاهدات خود دید که اگر همین ادجوانتی که از روغن معدنی به دست آورده را با میکوباکتریوم کشته شده مخلوط کند باز قدرت ایمنی آن از حالتی که بدون میکوباکتریوم بود، بیشتر می شود. به همین دلیل ادجوانت فروند را وقتی تنها روغن معدنی است به نام ادجوانت ناقص فروند نامگذاری می کنند و وقتی با میکوباکتریوم همراه است به آن ادجوانت کامل فروند گفته می شود. مشاهده شده است که وقتی ایمونوژن را با این ادجوانت ترکیب می کنند و به حیوان تزریق میکنند می توانند پاسخ ایمنی بسیار قدرتمند تری بگیرند. این کشف حدود سال ۱۹۴۰ اتفاق افتاد و پس از آن از این ادجوانت در واکسن هایی که به انسان تزریق می شدند استفاده کردند ولی به مشکلی بر خوردند چون هنگام استفاده از آن در انسان به شدت التهاب و تب ایجاد می شد و عوارض واکسن بعضا باعث مرگ میشد. به همین دلیل پس از یک تا دو سال استفاده از آن به دستور سازمان بهداشت جهانی برای انسان کنار گذاشته شد، اما همچنان در آزمایشگاه برای موش و خرگوش استفاده می شود. بعد از آن به دنبال یافتن ادجوانت های مناسب برای انسان بودند. الان لیست بلند بالایی از ادجوانت ها وجود دارد و هر کدام مکانیسم عمل خود را دارند. در انسان متداول ترین ادجوانتی که استفاده می شود ترکیبات آلومینیوم است. دو ادجوانت بر مبنای آلومینیوم وجود دارد که یکی از آنها آلوم یا همان هیدروکسید آلومینیوم است و دیگری فسفات آلومینیوم است. استفاده از آلون بسیار متداول است و در اکثر واکسن هایی که دریافت کردیم هم وجود داشته است. اگر بخواهیم ادجوانت ها را بر اساس زمان کشف مکانیسم بررسی کنیم در ۴ نسل قرار می گیرند و ادجوانت فروند (ناقص و کامل) نسل اول می شود. الان ادجوانت هایی هستند که بر مبنای نیسل طراحی می شوند یا از واحدهایی که بر مبنای توالی نوکلئوتیدی طراحی می شوند و همانطور که گفتیم بسیار زیادند. (در صورت علاقه میتوانید کتاب تولید آنتی سرم

در حیوانات آزمایشگاهی نوشته دکتر پیروز پاکزاد از اساتید بازنشسته دانشگاه خودمان را مطالعه کنید که یک فصل آن درباره این ادجوانت ها و نسل های مختلف آن و مکانیسم های آن است.

چرایی تقویت پاسخ ایمنی توسط ادجوانت ها مکانیزم های مختلفی دارد. یکی از این مکانیسم ها ایجاد التهاب است یعنی ما به طور عمدی التهاب ایجاد می کنیم که باعث یک سری تغییرات عروقی و در نتیجه این تغییرات فراخوانی سلول های ایمنی به بافت می شود، هدف این سلول ها گرفتن ایمونوژن و دریافت و پردازش آن است پس ما برای ایجاد ایمنی به التهاب نیاز داریم که این مکانیسم ادجوانت باعث آن می شود. معمولاً مایکوباکتریوم که در ترکیب ادجوانت هست عامل اصلی این التهاب است. ادجوانت فروند چون خیلی التهاب شدید و خارج از کنترلی ایجاد می کند استفاده از آن در انسان منع شده است. عامل دیگری که ادجوانت ها با کمک آن به پاسخ ایمنی کمک می کنند این است که یکسری گیرنده های دخیل در پاسخ ایمنی مثل TLR ها را فعال می کنند و از طریق آن پاسخ ایمنی را تقویت می کنند.

➤ مکانیسم دیگری که ادجوانت ها برای تقویت پاسخ ایمنی انجام می دهند، باعث رها شدن تدریجی ایمونوژن می شود. ادجوانت ناقص فروند هم روغنی بود که به واسطه تشکیل میسل، ایمونوژن ها به تدریج از آن آزاد می شوند و در نتیجه سیستم ایمنی مدت زمان بیشتری با این ایمونوژن مواجه می شود و بیشتر تحریک می شود.

➤ همچنین ادجوانت می تواند اندازه موثر یک مولکول را افزایش دهد.

➤ در برخی از موارد ادجوانت می تواند یک ایمونوژن محلول را به یک ایمونوژن رسوبی تبدیل کند و پاسخ ایمنی راحت تر تحریک می شود. این کاربرد ادجوانت در واکسن های انسانی استفاده زیادی دارد.

ادجوانت ها می توانند از یکی از مکانیسم های نام برده شده کمتر یا بیشتر استفاده کنند اما معمولاً یک ادجوانت از چند مکانیسم به طور همزمان برای تحریک پاسخ ایمنی استفاده می کند.

در واکسن سه گانه (ثلاث) DPT (دیفتری کزاز سیاه سرفه) که از لحاظ محتوا برای دیفتری و کزاز سم غیرفعال شده (توکسئید) و محلول هستند و برای سیاه سرفه، باکتری کشته شده و غیر محلول است. ترکیباتی که در باکتری سیاه سرفه وجود دارد می تواند به عنوان ادجوانت عمل کند و پاسخ ایمنی علیه دو باکتری دیگر را نیز تحریک کند. همچنین واکسن ثلاث دارای ادجوانت آلوم (alum-adjutant) نیز هست. البته امروزه به جای واکسن ثلاث از واکسن پنجگانه یا پنتا والان (pentavalent) استفاده می شود. (اسلاید ۱۷)

Adjuvants

• **Adjuvare** – “to help”

• Boost immune response to antigen in low abundance or of poor immunogenicity

• **Common adjuvants**

• LPS, aluminum KSO₄, BCG (=killed *Mycobacteria*), others...

• **Why do they do work?**

• b/c many are TLR ligands,

• Activate DC's & Mac's,

• Inflammation

• Enhance persistence of antigen

FIA: Freund's Incomplete Adjuvant – “water in oil” adjuvant

FCA: Freund's Complete Adjuvant – contains BCG

بر مبنای اینکه آیا کمک سلول های T برای تولید آنتی بادی بر علیه یک ایمونوژن، پس از تزریق آن نیاز هست یا خیر ایمونوژن ها را در دو گروه تقسیم بندی میکنند:

۱. آنتی ژن های مستقل از T (T independent antigen)

۲. آنتی ژن های وابسته به T (T dependent antigen)

بیشتر آنتی ژن ها از جنس پروتئین هستند و بیشتر پروتئین ها وابسته به T هستند. یعنی برای تولید آنتی بادی علیه آنها کمک سلول های T الزامی است. اما آنتی ژن های مستقل از T معمولا غیر پروتئینی هستند. مثلا از جنس LPS (لیپوپلی ساکارید) یا پلی ساکارید یا لیپیدی هستند. این آنتی ژن ها ۳ ویژگی دارند:

۱. ساختار پلیمری دارند (یک واحد تکرار شونده دارند مثل پلی ساکارید)

۲. فعال کننده پلی کلونال B سل ها (polyclonal b cell activator) هستند. گفتیم یک ایمونوژن قوی، تحریک الیگو کلونال لنفوسیت های B و T را دارد. یعنی همزمان ده ها کلون از لنفوسیت ها را تحریک میکند. اما در پلی کلونال، همزمان میتواند هزاران کلون را تحریک کند و به تقریب میتوانند ۲۰ تا ۲۵ درصد لنفوسیت های B یا T را تحریک کنند. این دست از آنتی ژن ها به دلیل داشتن واحد های تکرار شونده زیاد، میتوانند لنفوسیت های B را از قسمت های مختلف تحریک کنند.

۳. ویژگی دیگر این آنتی ژن ها تجزیه ناپذیر بودن آن هاست. {اسلاید ۱۸}

TYPES OF ANTIGENS

A. T-independent Antigens, polysaccharides are T-independent antigens.

Properties of T-independent antigens

1. Polymeric structure

2. Polyclonal activation of B cells - Many of these antigens can activate B cell clones specific for other antigens (polyclonal activation).

3. Resistance to degradation.

B. T-dependent Antigens - Proteins are T-dependent antigens.

سوپر آنتی ژن: به آنتی ژنی می گویند که قدرت تحریک سیستم ایمنی آن به شدت بالاست. سوپر آنتی ژن ها معمولا ساختار پروتئینی دارند. سوپر آنتی ژن ها برخلاف سایر آنتی ژن های پروتئینی باعث پلی کلونال اکتیویشن میشوند. وقتی یک آنتی ژن وارد بدن میشود، اپی توپ های آن توسط چند کلون اختصاصی آن شناخته میشود و سلول های تحریک شده صد هزار برابر میشوند. به این تحریک، الیگو کلونال میگویند. اما وقتی یک سوپر آنتی ژن وارد بدن میشود میتواند همزمان تا ۲۵ درصد کلون های لنفوسیت B و T را تحریک کند. پس یک پاسخ به شدت قوی را به سیستم ایمنی تحمیل میکند.

بیش از ۴۵ سوپر آنتی ژن تا کنون شناسایی شده که بیشتر آنها باکتریایی هستند. (سوپر آنتی ژن ویروسی هم داریم) مانند انتروتوکسین استافیلوکوک ها که باعث مسمومیت غذایی میشود، سوپر آنتی ژن است.

هر ایمونوژن پروتئینی باید پردازش و عرضه شود اما سوپر آنتی ژن ها با اینکه پروتئینی اند ولی پردازش و عرضه نمیشوند و به راحتی سیستم ایمنی را تحریک میکنند. برخی سوپر آنتی ژن ها میتوانند اندوژن باشند و داخل بدن وجود داشته باشند.

سوال: آیا تحریک شدید سیستم ایمنی توسط سوپر آنتی ژن ها مفید است یا مضر؟

در جواب باید گفت جنبه منفی این شدت تحریک بیشتر از جنبه های مثبت آن است. در افرادی که سیستم ایمنی آنها به راحتی تحریک نمیشود، از این ویژگی سوپر آنتی ژن میتوان استفاده کرد تا سیستم ایمنی را تحریک کنیم. برای مثال در تحقیقات حیوانی با اضافه کردن یک سوپر آنتی ژن به یک آنتی ژن توموری، سیستم ایمنی را تحریک میکنند تا پاسخ ایمنی بر علیه آنتی ژن توموری افزایش پیدا کند. این مورد یکی از جنبه های مثبت سوپر آنتی ژن هاست ولی در کل این شدت از تحریک (۲۵ درصد کولون ها تحریک میشوند) برای سیستم ایمنی مضر است و انرژی بسیار زیادی هدر میرود و محصولات حاصل از آن نیز غیر اختصاصی است (چون تعداد بسیار زیادی از کولون ها تحریک شده اند) و حتی ممکن است سبب واکنش با آنتی ژن خودی نیز شود. از این رو، تولید سوپر آنتی ژن یکی از راه های فرار میکروب ها از سیستم ایمنی است تا آن را به چالش بکشند. {اسلاید ۱۹}

SUPERANTIGENS

- A conventional T-dependent antigen activates 1 in 10^4 - 10^5 of the T cell population (monoclonal/oligoclonal response).
- **Superantigens** polyclonally activate a large fraction of the T cells (up to 25%).
- **Examples** : Staphylococcal enterotoxins (food poisoning),
Staphylococcal toxic shock toxin (toxic shock syndrome)
Staphylococcal exfoliating toxins (scalded skin syndrome)
Streptococcal pyrogenic exotoxins (shock).
- Bacterial **superantigens** are the best studied
- The diseases associated with exposure to superantigens are, in part, due to hyper activation of the immune system and subsequent release of biologically active cytokines by activated T cells.

میتوژن: به ترکیباتی گویند که باعث تکثیر لنفوسیت ها شود. اضافه کردن میتوژن به لنفوسیت ها، سبب تکثیر غیر اختصاصی لنفوسیت ها میشود (همه لنفوسیت ها را تحریک میکند). به عبارتی دیگر تحریک آن پلی کلونال است اما با نوع مکانیسم متفاوتی نسبت به سوپر آنتی ژن، این تحریک را انجام میدهد. اکثر میتوژن ها پپتید های کوچک گیاهی هستند.

میتوژن ها انواع مختلفی دارند که در جدول زیر آمده است.

Name	Acts upon T cells?	Acts upon B cells?
phytohaemagglutinin (PHA)	yes	no
concanavalin A (conA)	yes	no
lipopolysaccharide (LPS)	no	yes
pokeweed mitogen (PWM)	yes	yes

کاربرد میتوزن ها در آزمایشگاه برای کنترل مثبت تکثیر لنفوسیت ها است. مثلاً اگر بخواهند ببینند لنفوسیت ها به یک آنتی ژن خاص واکنش نشان میدهند یا نه؛ در یک ظرف لنفوسیت ها به همراه ایمونوزن مد نظر و در ظرف دیگر لنفوسیت و میتوزن اضافه میکنند. اگر در ظرف اول، نتیجه آزمایش همانند ظرف دوم بود، نشان میدهد لنفوسیت واکنش داده و تکثیر شده. (ظرف دوم کنترل مثبت است چون میدانیم در آن ظرف به دلیل وجود میتوزن تکثیر لنفوسیت ها اتفاق می افتد).

چند تعریف مهم:

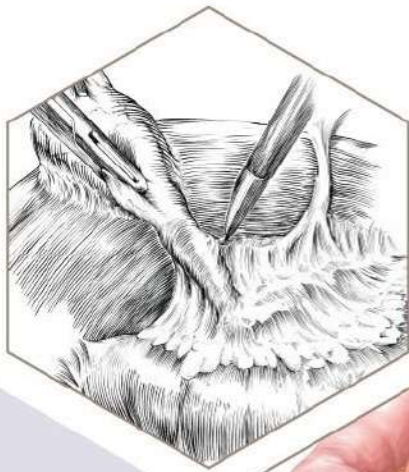
اتو آنتی ژن: به آنتی ژن هایی که در بدن یک فرد وجود دارند می گویند.

آلو آنتی ژن: به آنتی ژنی که در برخی افراد یک گونه وجود دارد و در برخی وجود ندارد. مثل گروه خونی

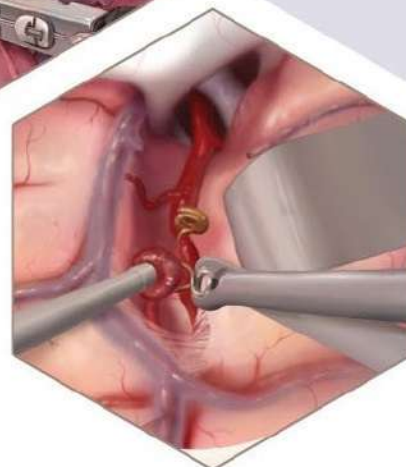
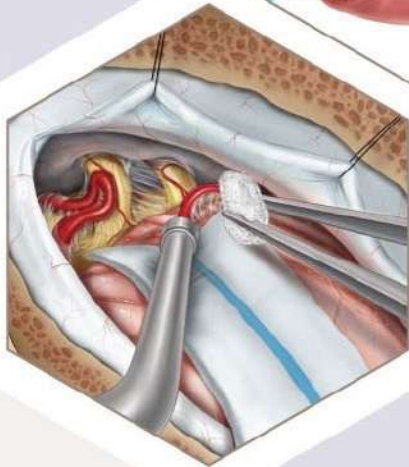
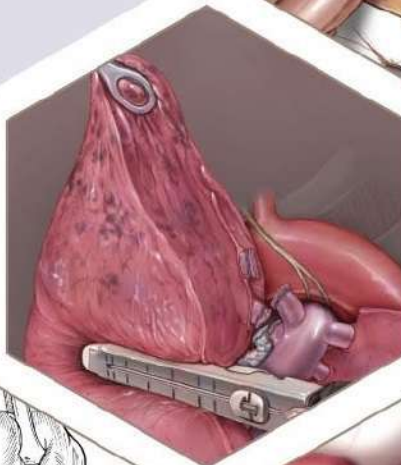
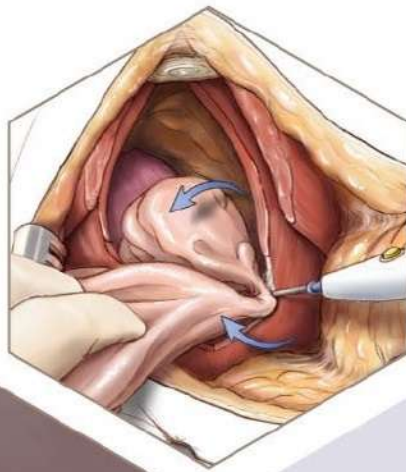
زینو آنتی ژن: آنتی ژنی که در یک گونه وجود دارد و در گونه های دیگر وجود ندارد.

آلرژن: ایمونوزنی که پاسخ ایمنی را به شدت تحریک میکند و باعث آلرژی میشود.

تالرژن: مولکولی که باعث تحمل ایمنی (تالرنس) میشود. تحمل ایمنی میتواند در برابر آنتی ژن های بیگانه یا آنتی ژن های خودی باشد.



بسم الله



اعضای گروه:

علیرضا قدیری، آرمان متولی، ارشیا دانش،
محمد امین ترکمانی، یاسمین ترک،
امیرحسین عالم شناس

ویراستار علمی: سید دانیال آل رضا

ویراستار نگارشی: سید دانیال آل رضا

ایمنی شناسی پزشکی

دکتر امانی

جلسه پنجم

آنتی بادی ها و خصوصیات آنها

گروه جزوه نویسی مهر ۹۹

آنتی بادی ها و ساختار و عملکرد آن ها

مهم ترین مولکولی که در سیستم ایمنی وجود دارد، آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین است. ایمونوگلوبولین را Ig و آنتی بادی را با Ab نشان می‌دهیم.

- آیا آنتی بادی با ایمونوگلوبولین بر یک مولکول دلالت دارند یا برای نامیدن دو مولکول مختلف استفاده میشوند؟

جواب: این دو اصطلاح برای نامیدن یک مولکول به کار می رود و این دو با هم تفاوتی ندارند و نسبت به شرایط از این دو اصطلاح استفاده می کنیم. اگر تکیه بر روی **عملکرد** مولکول باشد از اصطلاح آنتی بادی استفاده می کنیم. مثال : واکنش آنتی ژن و آنتی بادی - اتصال آنتی بادی به سلول. اگر تاکید بر روی **ماهیت شیمیایی** مولکول باشد از اصطلاح ایمونوگلوبولین استفاده می کنیم.

این مولکول ها در مکان های مختلف توزیع می شود مانند : ۱- تمامی مایعات بیولوژیک بدن (پلاسما - ترشحات موکوسی - شیر - عرق - ترشحات غدد بزاقی - مایع بینابینی - اشک و ...) ۲- سطح برخی سلول های بدن (یا به طور طبیعی وجود دارد مثل لنفوسیت های B یا بعداً به سلول متصل می شود مانند سطح ماکروفاژ یا مونوسیت و NK و ماست سل ها)

تنها سلولی که این مولکول به طور طبیعی بر روی آن وجود دارد **لنفوسیت B** است.

اگر این مولکول در مایعات بدن باشد از اصطلاح آنتی بادی استفاده می کنیم و اگر این مولکول در سطح سلول باشد از ایمونوگلوبولین استفاده می کنیم. این مولکول یا ۱- **غشایی** است و یا ۲- **ترشحاتی** است.

تنها سلول تولید کننده آنتی بادی **لنفوسیت های B** هستند (البته در اصل پلاسماسل است که تولید می کند)، سلول های B فرم غشایی را تولید می کنند و وقتی تحریک شدند و به پلاسماسل تبدیل شدند فرم ترشحاتی را تولید میکنند.

آسان ترین راه مطالعه ی آنتی بادی ها **سرم** است. (به پلاسمایی که فیبرین و مواد لخته کننده از آن گرفته شده و دیگر لخته نمی شود **سرم می گویند**) سرمی که دارای یک آنتی بادی خاص است **آنتی سرم** نام دارد. در یک فرد سالم با ۷۰ کیلوگرم وزن روزانه ۳ گرم آنتی بادی تولید می شود که ۲ گرم آن نوع خاصی از آنتی بادی در دستگاه گوارش به نام IgA است.

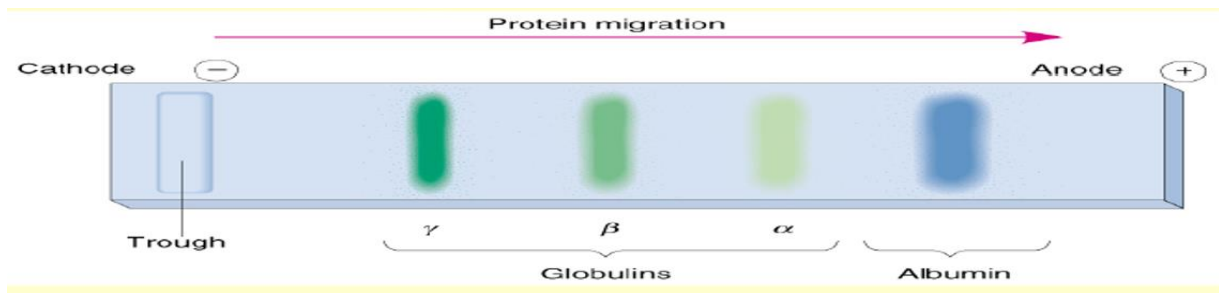
بیشترین آنتی بادی موجود در **سرم نوع IgG** است پس بیشترین آنتی بادی که در بدن تولید می شود IgA است ولی بیشترین آن که در سرم وجود دارد IgG است.

آزمایش ها

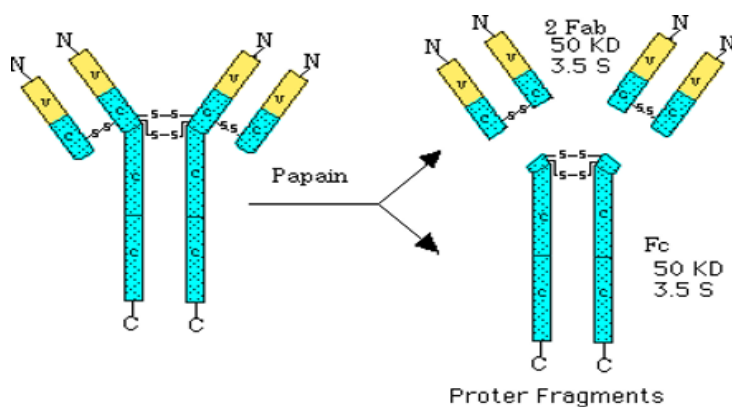
در قدیم آنتی ژن یا میکروب را می گرفتند به موش تزریق می کردند و بعد آنتی سرم را به عنوان منبع آنتی بادی می گرفتند. اولین آزمایشی که بر روی آنتی بادی انجام دادند این بود که آن را با ترکیب آمونیوم سولفات مواجه کردند. در این مرحله سرم به دو قسمت رسوب و محلول تفکیک می شود. قسمت محلول همان آلبومین است که قدرت اتصال به آنتی ژن را ندارد و قسمت رسوب کرده قدرت اتصال به آنتی ژن را دارد. در واقع گلوبولین ها هستند که رسوب کردند پس متوجه شدند که **آنتی بادی ها جزو گلوبولین ها هستند**.

آنتی بادی ها

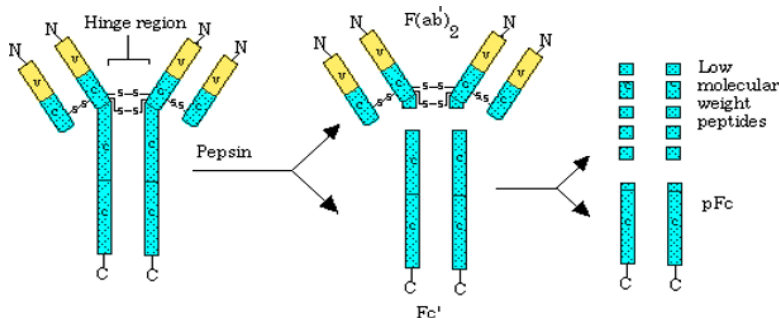
آزمایش دوم الکتروفورز بود از الکتروفورز متوجه شدند آلبومین بار منفی دارد و در نزدیک آند (قطب +) قرار میگیرد و بندهایی که قبل از آلبومین تشکیل می شوند پروتئین های کروی یا گلوبولین ها هستند و بر حسب نزدیکی به آلبومین آن ها را نامگذاری کردند. به ترتیب آلفا و بتا و گاما که در شکل مشاهده می کنید.



در بررسی های بیشتر متوجه شدند IgG جزو **گاما گلوبولین ها** هستند. بنابراین آنتی بادی ها را ایمونوگلوبولین نامیدند. یعنی پروتئین های کروی که در ناحیه گاما قرار می گیرند و وظیفه ایمونولوژیک دارند. در بررسی های دقیق تر متوجه شدند بعضی از آنتی بادی ها در ناحیه آلفا و بتا قرار میگیرند. بنابراین این تقسیم بندی را حذف کردند و پروتئین ها را ایمونوگلوبولین نامیدند. سری دیگر آزمایشات درباره ی نحوه ی اتصال آنتی ژن و آنتی بادی بود. برای این که بفهمند آنتی بادی از کدام قسمت به آنتی ژن متصل می شود از هضم آنزیمی استفاده کردند. آنتی بادی ها را تحت تاثیر آنزیم پاپاین (Papain) قرار دادند که یک آنزیم



پروتئولیتیک گیاهی است. این آنزیم باعث می شود آنتی بادی به دو قسمت انتهایی آمینی و انتهایی کربوکسیلی تقسیم شود و متوجه شدند قطعاتی که مربوط به انتهایی آمینی است برخلاف قطعات مربوط به انتهایی کربوکسیلی به آنتی ژن متصل می شوند. پس قطعات مربوط به انتهایی آمینی را Fab (fragments of antigen binding) و قطعات کربوکسیلی را Fc (fragment of constant or crystallization) نامیدند.



آزمایش بعدی را با آنزیم پپسین (Pepsin) انجام دادند و نتایج آزمایش را مشاهده کردند ولی متوجه شدند انتهایی آمینی قابلیت اتصال به ۲ اپی توپ یا آنتی ژن را داراست. برای همین ابتدا به آنتی بادیها Amboceptor (به معنای ۲ و captor به معنای گیرنده) می گفتند.

این آزمایش نشان داد که آنتی بادی ۲ ظرفیتی است و همزمان می تواند به ۲ آنتی ژن متصل شود در واقع وقتی از آنزیم پاپائین استفاده می کنیم ۲ تا Fab از هم جدا می شوند ولی در استفاده از آنزیم پپسین ۲ تا Fab به هم متصل باقی می ماند. به دلیل این که پاپائین قسمت بالای باند دی سولفیدی آنتی بادی را می شکند اما پپسین از قسمت پایین آن را می شکند. (البته بهتر است اینطور بگوییم که پاپائین از بالای ناحیه Hinge آنتی بادی را می شکند ولی پپسین از پایین ناحیه Hinge آنتی بادی را می شکند). در شکل زیر این موضوع بهتر دیده می شود:

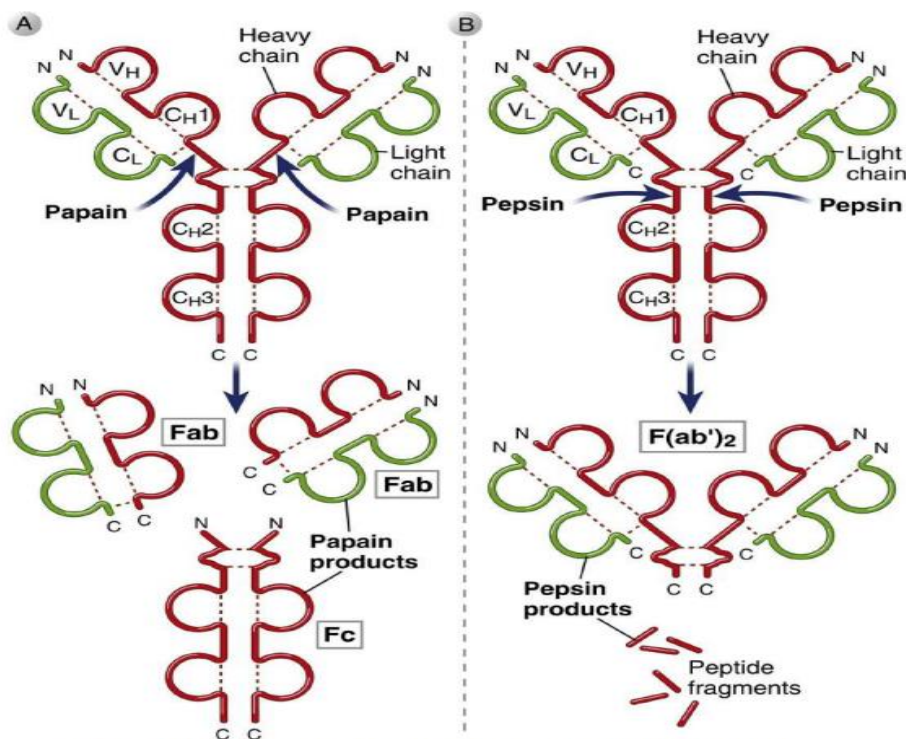
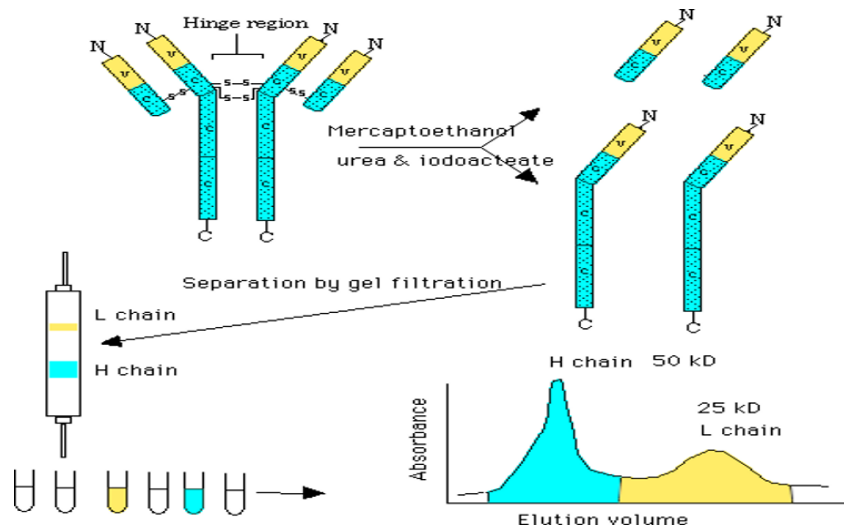


FIGURE 5.3 Proteolytic fragments of an immunoglobulin G (IgG) molecule. Early studies of the properties of proteolytic fragments of rabbit Ig provided key insights into the general structural features of all Ig molecules. Rabbit IgG molecules are cleaved by the enzymes papain (**A**) and pepsin (**B**) at the sites indicated by arrows. Papain digestion allows separation of two antigen-binding regions (the Fab fragments) from the portion of the IgG molecule that binds to complement and Fc receptors (the Fc fragment). Pepsin generates a single bivalent antigen-binding fragment, $F(ab')_2$. N and C at the ends of polypeptide chains refer to the amino and carboxy termini, respectively.

در آزمایش بعدی باندهای دی سولفیدی آنتی بادی را با استفاده از مولکول های احیا کننده مانند 2-ME از بین بردند و زنجیره های پلی پپتیدی به وجود آمد. سپس با استفاده از روش gel filtration زنجیره های ایجاد شده را از هم جدا کردند و فقط ۲ منحنی یا پیک مشاهده شد که یک منحنی از نظر اندازه دقیقاً دو برابر دیگری بود. (پیک های ۲۵ و ۵۰ کیلو دالتونی)



نتیجه گیری: هر مولکول آنتی بادی از حداقل ۱ واحد تشکیل شده که این واحد H2L2 است. یعنی از ۲ زنجیره ی سنگین یکسان و از ۲ زنجیره ی سبک یکسان تشکیل شده است و اتصال بین زنجیره های سبک و سنگین از طریق باند دی سولفیدی است.

ساختار آنتی بادی

مولکول آنتی بادی، مولکولی است که شبیه حرف Y است. همانطور که در شکل ها مشاهده کردید، زنجیره های پلی پپتیدی توسط باند دی سولفید کنار هم قرار می گیرند. علاوه بر باندهای دی سولفید (نیروهای اصلی) که دو زنجیره را کنار هم قرار می دهند، یک سری نیروهای دیگری (نیروهای فرعی) نیز هست که می تواند این ها را کنار هم نگه دارد، با این تفاوت که این ها دیگر باندهای کوالانسی مثل دی سولفیدی نیستند. یعنی اگر شما باندهای دی سولفید را حذف کنید، این زنجیره ها کنار هم باقی می مانند. حال، اگر کمی نیرو وارد شود از یکدیگر جدا می شوند.

هر زنجیره ی پلی پپتیدی یک انتهای آمینی و یک انتهای کربوکسیلی دارد. در مورد مولکول ایمونوگلوبولین هم این وضعیت وجود دارد. در انتهای آمینی، توالی هایی داریم که به این توالی ها، متغیر گفته می شود. بنابراین، هر زنجیره، از یک ناحیه متغیر (Variable) تشکیل شده که با V نشان داده می شود. در قسمت کربوکسیلی، ناحیه ثابت را داریم (ناحیه Constant) که با C نشان داده می شود. اساس نامگذاری متغیر و ثابت اینگونه است که این ها، توالی آمینواسیدهای شان با یکدیگر فرق دارد (از یک آنتی بادی به آنتی بادی دیگر، توالی آمینواسیدها متفاوت است).

آنتی ژن بایندینگ سایت، Fab هست و هر مولکول آنتی بادی، دو تا Fab دارد که به آنتی ژن متصل می شود. آنتی بادی دو دسته وظیفه دارد: ۱- وظایف اختصاصی یا ایمونولوژیک ۲- وظایف غیر اختصاصی یا بیولوژیک. وظایف اختصاصی توسط Fab و وظایف غیر اختصاصی توسط Fc انجام می شود. همانطور که می دانید، وقتی زنجیره ی پلی پپتیدی ترجمه می شود، ساختار دوم و سوم و شاید چهارم آن شکل می گیرد. این زنجیره ها هم که ایمونوگلوبولین را می سازند، به ازای هر ۱۰۰ الی ۱۱۰ آمینواسید، دچار فولدینگ می شود (ساختار سوم) و در ایجاد این فولدینگ، آمینواسید سیستئین و باندهای دی سولفید نقش دارند. به این قسمت ها که دچار فولدینگ می شوند، اصطلاحاً Domain می گوئیم. دومینی که در انتهای متغیر است، دومین متغیر می گوئیم (VL دومین متغیر زنجیره سبک) و به دومینی که در انتهای کربوکسیلی است می گوئیم CL (دومین ثابت زنجیره سبک). زنجیره سنگین تقریباً دوبرابر زنجیره سبک است. زنجیره سبک ۲۵ کیلوالتون و زنجیره سنگین ۵۰ کیلوالتون است؛ بنابراین، طبیعی است که ساختار

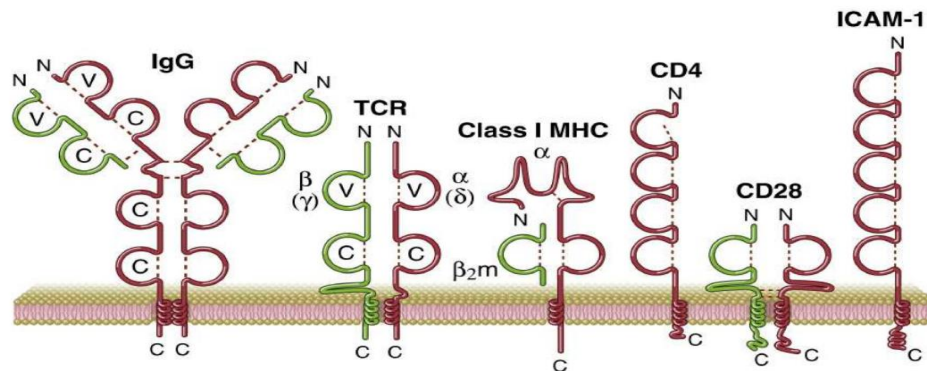
دومینی این دو زنجیره بایکدیگر متفاوت باشد (یعنی بزرگتر باشد). انتهای متغیر V_H و انتهای ثابت دارای ۳ دومین می باشد که به ترتیب CH_1 و CH_2 و CH_3 می باشد (یعنی زنجیره سنگین حداقل ۴ دومین دارد). همانطور که جلوتر توضیح داده می شود IgE و IgM در زنجیره سنگینشان ۵ دومین دارند (CH_4 نیز دارند).

- آیا فقط مولکول آنتی بادی هست که دارای ساختار دومینی می باشد؟

پاسخ: خیر! مولکول های بسیار زیادی در سیستم بیولوژیک وجود دارند که دارای ساختار دومینی هستند.

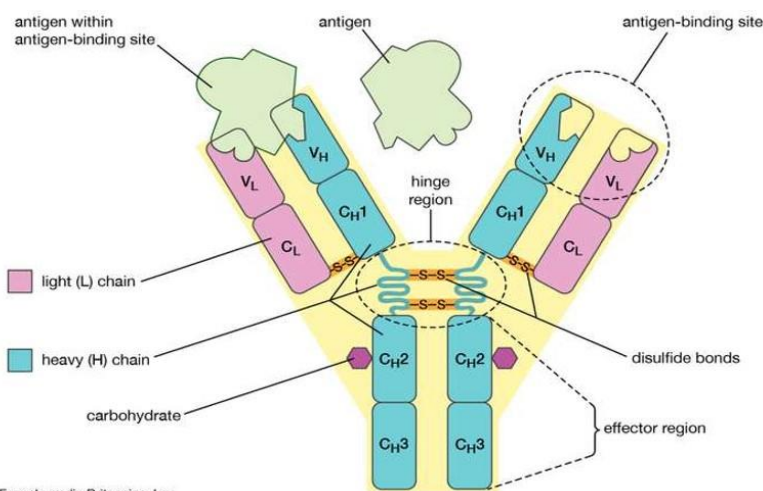
- آیا فقط در پاسخ ایمنی یا سیستم ایمنی مولکول ایمونوگلوبولین دارای ساختار دومینی است؟

پاسخ: خیر! ما مولکول های بسیار زیادی را در سیستم ایمنی داریم که ساختار دومینی دارند. مثل مولکول $CD4$ ، MHC class ۱ & ۲ و مولکول های بسیاری که با آن ها آشنا خواهیم شد. به این مجموعه مولکول ها که ساختار دومینی دارند و در پاسخ ایمنی دخالت می کنند، Ig Superfamily می گویند و در حالت کلی با IGSF نشان می دهند. پدربزرگ این مولکول ها، ایمونوگلوبولین است و معتقدند که در طی تکامل، ابتدا ژن مولکول ایمونوگلوبولین به وجود آمده است و سپس سایر مولکول ها از این ژن مشتق شده اند. به همین خاطر، کلیت ساختاری خود را حفظ کرده اند. در شکل زیر چند نمونه از این مولکول ها را می بینید.



نکته: بین زنجیره سبک و سنگین هم باند دی سولفیدی دیده می شود.

همانطور که بخاطر دارید، گفتیم وظیفه اختصاصی ایمونوگلوبولین ها با Fab است. حال این را اصلاح می کنیم و می گوئیم که



آنتی ژن بایندینگ سایت های یک مولکول آنتی بادی فقط دومین های متغیرش است یعنی CH_1 و CL در اتصال نقشی ندارند. بنابراین، هر آنتی بادی دو آنتی ژن بایندینگ سایت دارد که می شود V_L و V_H . این شکل را با دقت ببینید.

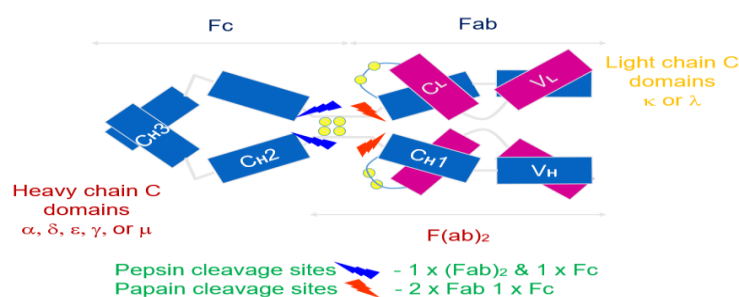
همانطور که می دانید، ما در بدن خود مولکول پروتئینی ۱۰۰ درصدی نداریم و اگر هم داشته باشیم، خیلی محدود هستند. اکثر مولکول های پروتئینی در داخل بدن ما، با ترکیبات دیگر ترکیب می شوند. اکثر مولکول های پروتئینی در بدن ما، با قند ترکیب می شوند (به شکل گلیکوپروتئین). آنتی بادی هم از این قاعده مستثنی نیست. در مورد مولکول آنتی بادی، بین ۴ تا ۱۸ درصد مولکول کربوهیدراتی (بسته به نوع ایمونوگلوبولین، میزان کربوهیدرات متغیر است) و مابقی پروتئینی می باشد. کربوهیدرات ها، بیشتر با دومین های ثابت در ارتباط هستند (یعنی با CH1 و CH2 و CH3 و CL می تواند در ارتباط باشد). بیشتر کربوهیدرات ها با **CH2** در ارتباط هستند.

-کربوهیدرات ها در کدامیک از وظایف آنتی بادی ها دخیل هستند؟

پاسخ: **وظایف غیر اختصاصی یا بیولوژیک**. وظیفه اختصاصی فقط و فقط برعهده بخش پپتیدی ایمونوگلوبولین ها است.

بین CH1 و CH2 ناحیه ای را داریم که به آن **لولا یا Hinge** می گویند (بنابراین، این ناحیه فقط در زنجیره سنگین قابل مشاهده است!). این ناحیه، بین آنتی بادی ها متغیر می باشد.

نکته: آنزیم پپسین از ناحیه پایین لولا (لولا و Fab بدون تغییر) و آنزیم پاپائین از ناحیه بالای لولا برش (بنابراین، باعث جدایی دو Fab از یکدیگر می شود) را انجام می دهند.



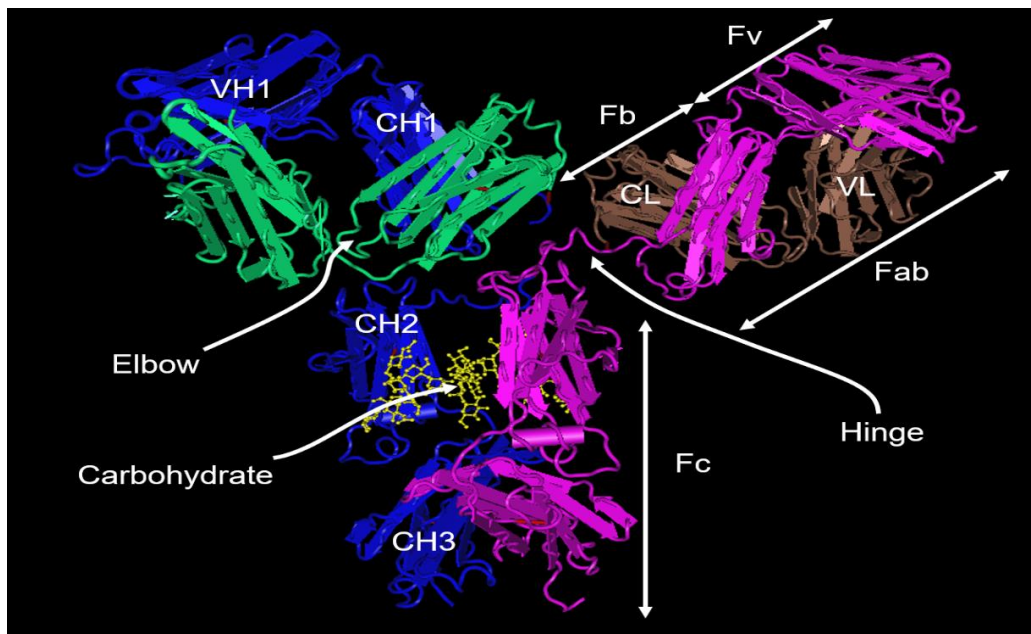
در زنجیره سبک، ناحیه ای که بین VL و CL، و همینطور در زنجیره سنگین، ناحیه ای که بین VH و CH1 وجود دارد را ناحیه **Elbow** نامگذاری کرده اند.

- Fab از چند دومین تشکیل شده است؟

پاسخ: از ۴ دومین VL، CL، VH و CH1. معادل کل زنجیره سبک و بخشی از زنجیره سنگین!

نکته: به مجموع VH و CH1، Fd می گویند. همچنین، به مجموع VL و CL نیز Fd می گویند. بنابراین، می گوییم هر Fab از دو Fd تشکیل شده است.

نکته: به دومین های متغیر Fv و به دومین های ثابت که در ساختار Fd استفاده شده است Fb می گویند.



اهمیت دانستن این اسامی، در مهندسی ژنتیک است. در این علم، از این قطعات استفاده کرده و قطعات متعدد دیگری می‌سازند. برای مثال، یک قطعه آنتی‌ژنی داریم که اسمش ScFv است. Fv یعنی دارای دومین‌های متغیر می‌باشد. SC یعنی تک زنجیره‌ای است. تک زنجیره‌ای بودن یعنی اینکه در این مولکول، دو دومین مختلف را در یک زنجیره در کنار هم قرار می‌دهند.

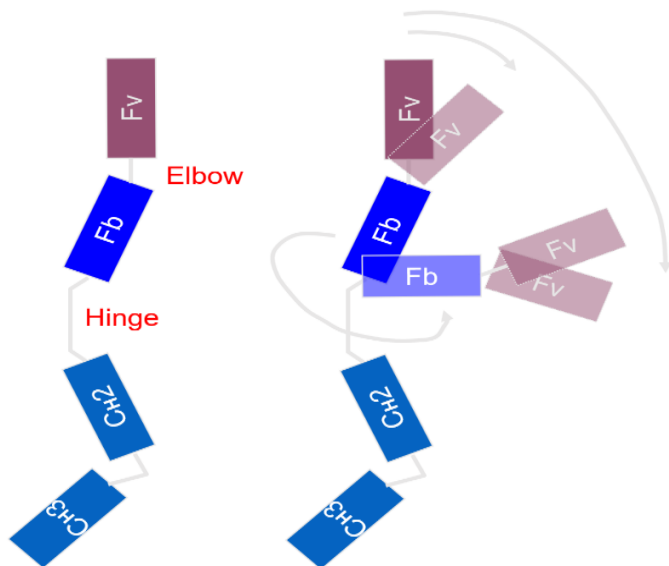
چون داخل یک زنجیره protein recombinant را تولید کرده اند، در برخی از قطعات دوتا از ScFv ها را به هم متصل می‌کنند که به آن dibody یا دو single chain که به هم متصلند، می‌گویند. این در واقع دوتا آنتی ژن بایندینگ سایت آنتی بادی است که آمده اند در کنار هم قرار گرفته اند یا همان ScFv که یک آنتی ژن بایندینگ سایت آنتی بادی است که به شکل آزمایشگاهی تولید می‌شود و استفاده می‌شود و کاربرد هایش بسیار است.

- این الان خاصیت بیولوژیک ندارد ولی خاصیت ایمونولوژیک دارد، درست است؟

جواب: بله. خیلی اوقات آنتی بادی هایی که تولید می‌شوند مثل آنتی بادی ضد سرطانی برای شناسایی و از بین بردن این سلول ها که وقتی وارد بدن می‌شوند بخش Fc مشکل ایجاد می‌کند مثلاً کمپلمان را فعال میکند و حتی این ها به هم متصل می‌شوند و آگلوتینه می‌شوند و سریع پاکسازی می‌شوند. اگر هدف شما این باشد که آنتی بادی فقط وظیفه اختصاصی اش را انجام بدهد به قسمت Fc نیاز ندارید و همین ScFv ها را استفاده می‌کنید که همان سلول های سرطانی را در بدن شناسایی میکنند و اثرات جانبی مثل فعال کردن کمپلمان و مشکلات دیگر را نخواهد داشت و در واقع فعالیت بیولوژیک ندارند. مثال کاربردش می‌تواند متصل کردن دارو به این بخش باشد تا به سلول متصل شود و دارو فعال شود. دقت شود اگر بخواهیم با مکانیسم ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity) انجام بدهیم حتماً به بخش Fc نیاز داریم اما گاهی به آن نیاز نداریم مثل همین که دارو را به شکل اولیه و غیرفعال به این قطعات متصل می‌کنند و داخل بدن می‌فرستند تا به سلول سرطانی متصل و فعال شوند.

تا اینجا کلیت ساختار آنتی بادی را گفتیم. حال روی بخش آنتی ژن بایندینگ سایت متمرکز میشویم. هر کدام از آنتی ژن بایندینگ سایت ها شامل V_L و V_H است، حالا فرض کنید یک آنتی بادی علیه یک مولکول آنتی ژن تولید شده و میخواهد به آن متصل شود، آیا مولکول آنتی بادی آنتی ژن بایندینگ سایتش ثابت باقی می ماند و آنتی ژن به آن متصل میشود یا نه؟

قطعاً جواب منفی است چون تمام مولکول های پروتئینی یکسری گردش ها و چرخش ها و یک سری حرکاتی دارند که اصطلاحاً به آن **Flexibility** یا انعطاف پذیری می گویند. برای اینکه مولکول آنتی بادی بتواند به آنتی ژن متصل شود سه نوع حرکت دارد:



۱- حرکت اول حول محور **Elbow** است و یک حرکت در صفحه و 180° درجه است یعنی فقط ناحیه **Elbow** حرکت می کند و دومین متحرک حرکاتی را انجام می دهد.

۲- حرکت دوم حول محور **Hinge** است و باز یک حرکت در صفحه است و همزمان با حرکت اول در ناحیه **Hinge** اتفاق می افتد.

۳- حرکت سوم باز حول محور **Hinge** است و یک حرکت

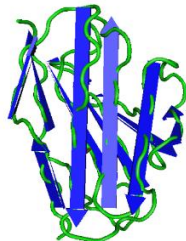
360° درجه است. حالا این سه حرکت همزمان وقتی آنتی بادی در حد یک تا سه انگسترون به آنتی ژن نزدیک می شود با شدت و سرعت انجام می شود و هر موقع از نظر فضایی آنتی ژن و آنتی بادی مکمل هم شدند، اتصال اتفاق می افتد و این باعث می شود در چند هزارم ثانیه این اتصال رخ دهد. به قدری به لحاظ دینامیک این مولکول ها فعال اند که سریع و در هزارم ثانیه شکل فضایی و موقعیت های مختلفی را به دست می آورند که مکمل آنتی ژن می شوند و به اپی توپ (epitope) آنتی ژن متصل می شوند پس این سه حرکت باعث اتصال آنتی بادی و آنتی ژن می شوند یعنی آنتی بادی سه نوع انعطاف پذیری دارد. در شکل زیر پیکان ها حرکات را نشان می دهند.

حال ببینیم آنتی ژن بایندینگ سایت چه هست و چه ویژگی هایی دارد. توجه کنید که مولکول آنتی بادی ساختار دومینی دارد. ساختار دومین همان سطح سوم ساختار پروتئین می شود. سطح اول که توالی آمینو اسیدی است و سطح دوم همان آلفا هلیکس و زنجیره بتا است که این زنجیره های بتا کنار هم صفحه بتا (بتا شیت) را می سازند که در بیوشیمی خوانده اید. پروتئینی که بتا شیت دارد دچار فولدینگ می شود که باعث تشکیل دومین ها می شود. در مورد مولکول آنتی بادی هنگامی که دومین های C_L و V_L را بررسی می کنیم می بینیم که دومین C_L از هفت زنجیره بتا تشکیل شده و دومین متغیر (V_L) به جای ۷، از ۸ زنجیره بتا تشکیل شده یعنی یک زنجیره بتا بیشتر دارد. این ساختار را تشبیه می کنند به یک بشکه که از قطعات مختلف تشکیل شده و یک فضا و حجمی را ایجاد می کند.

The Immunoglobulin Fold

The characteristic structural motif of all Ig domains

A β barrel of 7 (C_L) or 8 (V_L) polypeptide strands connected by loops and arranged to enclose a hydrophobic interior

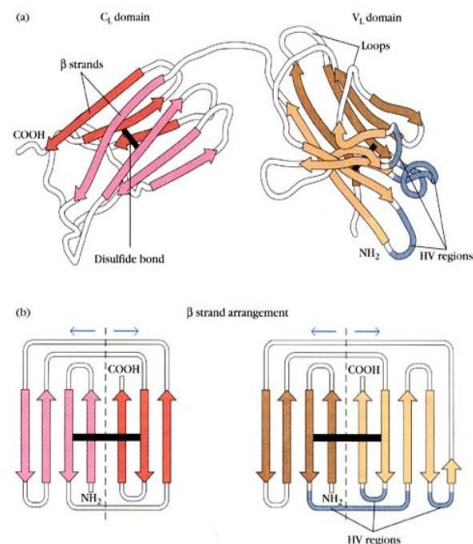


Single V_L domain

A barrel made of a sheet of staves arranged in a folded over sheet

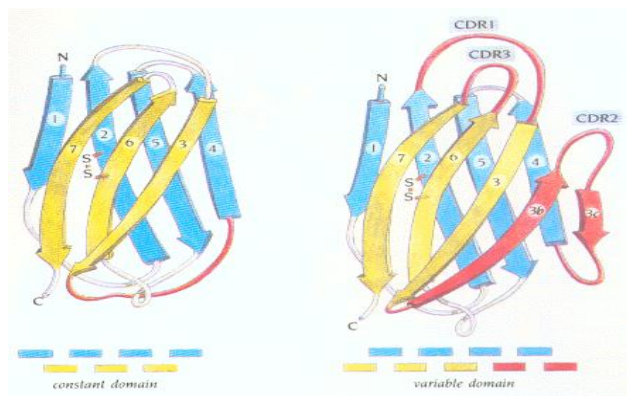


Barrel under construction

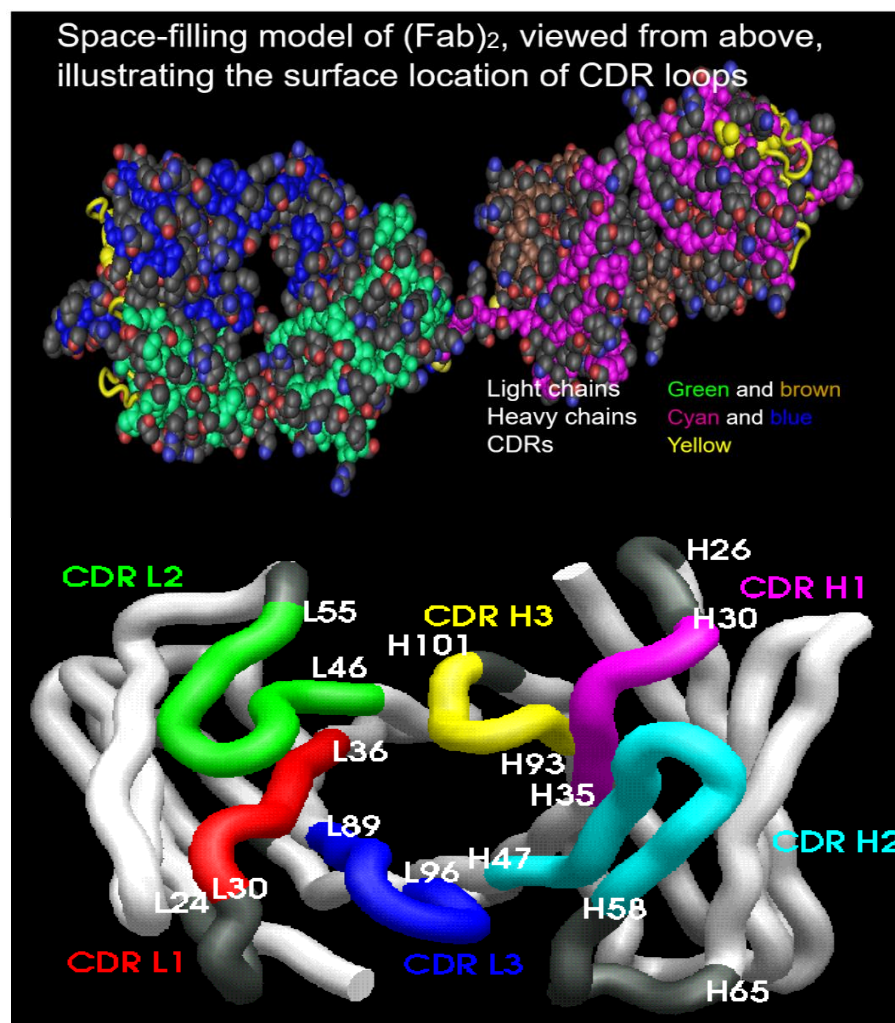


هر چند تا زنجیره بتا تشکیل یک صفحه مواج بتا می دهند پس هر دومین از دو صفحه مواج دار بتا تشکیل شده که تقریباً در ساختار هر کدام ۴ زنجیر وجود دارد. باند دی سولفیدی بین سیستمین های ۲ صفحه بتا مقابل هم تشکیل می شود، یعنی قسمت های آلفا هلیکس فاقد این باند هستند. آنتی ژن باندینگ سایت در دومین متغیر است و هر دومین از ۱۰۰ تا ۱۱۰ آمینو اسید تشکیل شده، حال این سوال مطرح می شود که آیا همه این ۱۰۰ تا ۱۱۰ آمینو اسید اهمیت یکسانی در اتصال به آنتی ژن دارند یا خیر؟

قطعاً خیر. این آمینو اسید ها از نظر اهمیت باهم فرق دارند و در خود این دومین متغیر هم برخی قسمت ها هستند که اینها در اتصال به آنتی ژن نقش مهم تری دارند که به این قسمت ها CDR می گوئیم و هر دومین متغیر دارای سه CDR است که به ترتیب از انتهای آمینی به آن CDR-1 و CDR-2 و CDR-3 میگویند. هر آنتی ژن باندینگ سایت همان V_L و V_H است اما اگر بخواهیم دقیق تر و علمی تر بگوئیم هر آنتی ژن باندینگ سایت شامل ۶ CDR است یعنی تشکیل شده از CDR یک تا سه از دومین متغیر زنجیر سبک (V_L) و CDR یک تا سه از دومین متغیر زنجیر سنگین (V_H). در شکل صفحه بعد CDR ها را ببینید.



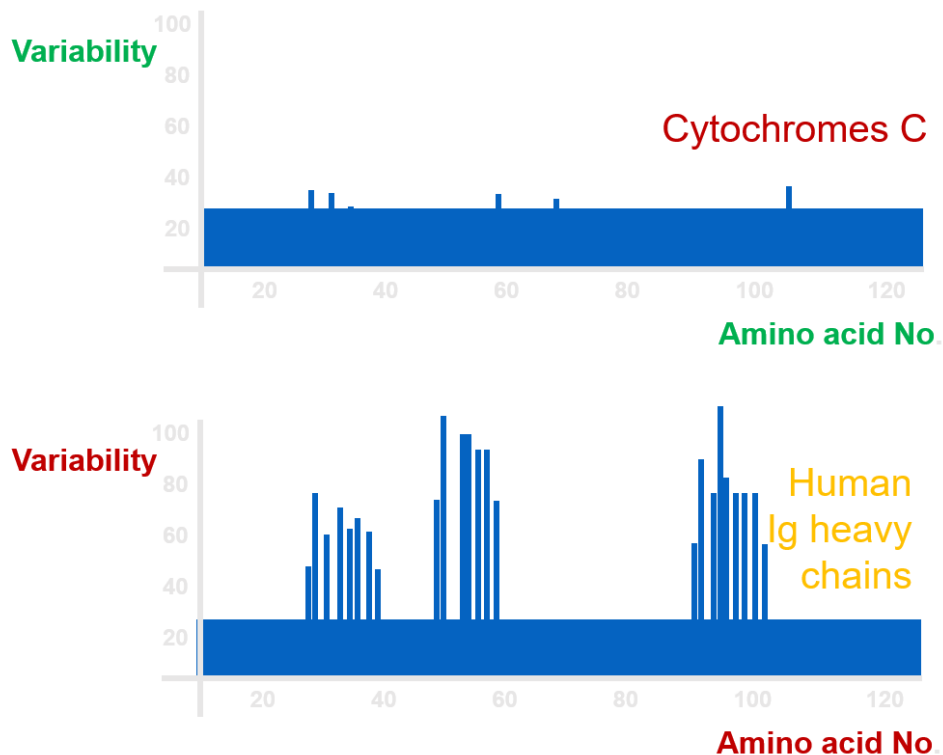
CDR ها بخش هایی اند که از خود دومین به سمت بیرون برآمده میشوند یا اصطلاحاً پروژکشن پیدا می کنند. دقت کنید که سی دی آر ها در واقع بخش های **آلفا هلیکس** هستند. بین سی دی آر ها معمولاً **CDR-3** از نظر توالی طولانی تر است. بسته به نوع آنتی بادی تعداد آمینو اسید این سی دی آر ها متفاوت است ولی در هر حالت از ۱۰ تا ۱۲ آمینو اسید بیشتر نمی شود.



حال باید بفهمیم در اتصال به یک اپی توپ، آنتی ژن کدام دومین اهمیت بیشتری دارد. جواب این سوال می شود دومین متغیر زنجیره سنگین (VH). ویژگی پاسخ ایمنی اختصاصی بودن آن و تنوع (diversity) است. تنوع یعنی دستگاه ایمنی می تواند خیلی مولکول های مختلفی را شناسایی کند. پس با توجه به این، آن مولکول که دایورسیتی بیشتری دارد در اتصال به اپی توپ مهم تر است که همان دامین متغیر زنجیر سنگین است. مثلاً اگر دایورسیتی ایمونوگلوبین ها را با مولکولهای دیگر مثلاً سایتوکروم سی مقایسه کنیم، مشاهده می کنیم که این سایتوکروم سی که پروتئینی است که دایورسیتته ندارد و وقتی از سلول های مختلف آن را می گیریم و توالی ۱۱۰ آمینو اسید انتهای آمینی آن را میخوانیم، خیلی با هم تفاوتی ندارند یعنی تغییر چشمگیری بین آنها مشاهده نمی شود؛ اما اگر همین کار را با دامین متغیر زنجیر سبک یا سنگین انجام دهیم، مشاهده می شود که در برخی قسمت ها تغییرات آمینو اسیدی خیلی زیاد است.

Variability of amino acids in related proteins

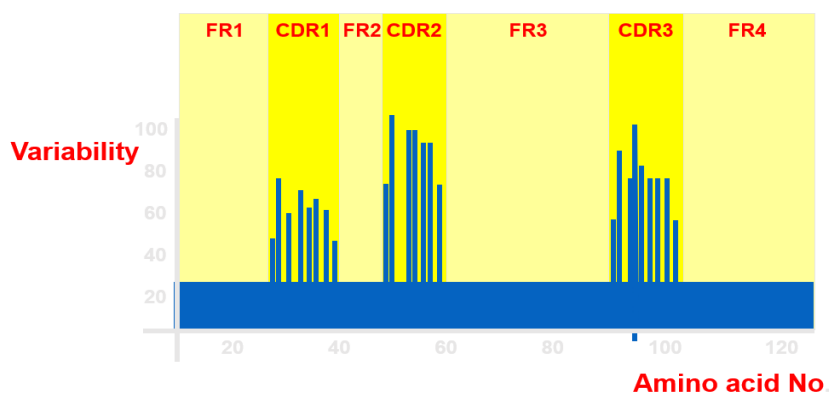
Wu & Kabat 1970



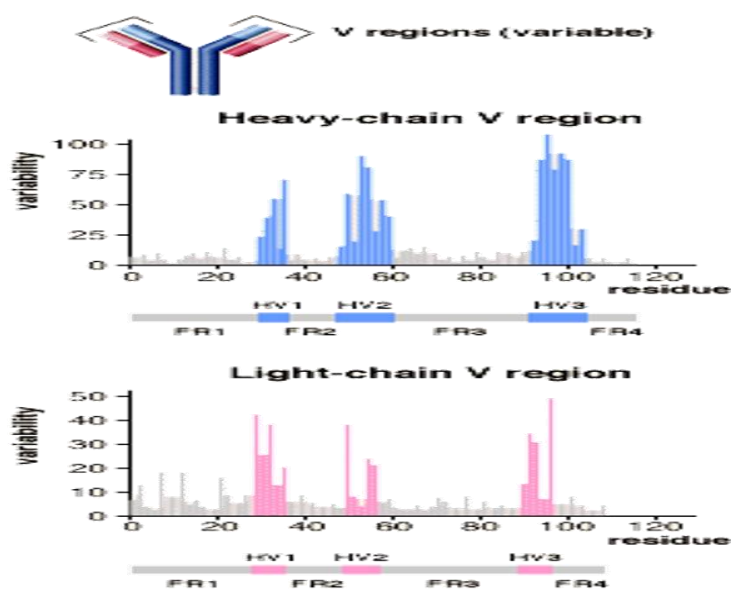
ما به این دامین ها به طور کلی گفته بودیم دامین متغیر بنابراین برای آنکه بین این قسمت ها که تغییرات آمینو اسیدی در آن خیلی زیاد است را با باقی قسمت های دامین تفاوت قائل شویم، به این ها بخشهای بسیار متغیر یا هایپر وریبل ریجن (hyper variable region) می گوئیم پس می توانیم بگوئیم آنتی ژن باندینگ سایت از شش هایپروریبل ریجن یا HV تشکیل شده که با HV-1، HV-2 و HV-3 زنجیر سنگین و سبک نشان می دهیم که در واقع همان CDR ها هستند. این ثابت می کند که در دومین متغیر هم فقط بخشی از آمینواسیدها هستند که در اتصال نقش دارند که همان سی دی آر ها یا HV ها هستند. حال اگر بخواهیم بگوئیم دومین متغیر از چه بخش هایی تشکیل شده باید بگوئیم هر دامین متغیر از سه CDR (یا complementarity determining region یعنی بخش هایی که مکمل خود را در اپی توپ آنتی ژن می شناسند)، و غیر آن هر دومین متغیر از ۴ بخش Fr تشکیل شده که بخش framework دامین است یعنی بخشهایی داربستی اند که سی دی آر ها روی آن تشکیل می شوند و این بخش ها بتا شیت هایی اند که تغییر در آن ها مثل باقی پروتئین ها، خیلی زیاد نیست.

Framework and Hypervariable regions

- Distinct regions of high variability and conservation led to the concept of a **FRAMEWORK (FR)**, on which hypervariable regions were suspended.
- Most hypervariable regions coincided with antigen contact points - the **COMPLEMENTARITY DETERMINING REGIONS (CDRs)**



دایورسسته زنجیره سنگین ۱۰۰ درصد است اما در زنجیره سبک این ایندکس ۵۰ درصد است به همین علت اهمیت دامین متغیر زنجیر سنگین در اتصال به آنتی ژن بیشتر است. حال باید ببینیم از بین CDR ها کدام نقش بیشتری را در اتصال به آنتی ژن دارد. مهم ترین CDR، CDR3 است که علت آن در بحث ایمونوژنتیک بررسی می شود که چرا دایورسیتی زنجیره سنگین بیشتر است و چرا این دایورسیتی در CDR-3 متمرکز شده است. شکل زیر همین موضوع را نشان می دهد.

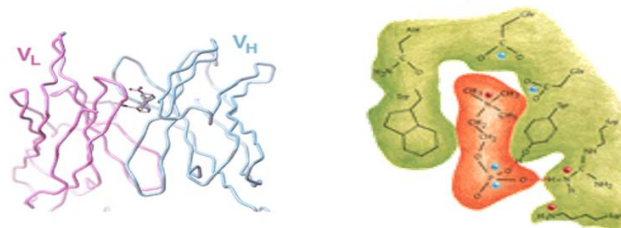


ویژگی های اختصاصی (ایمونولوژیک) آنتی بادی

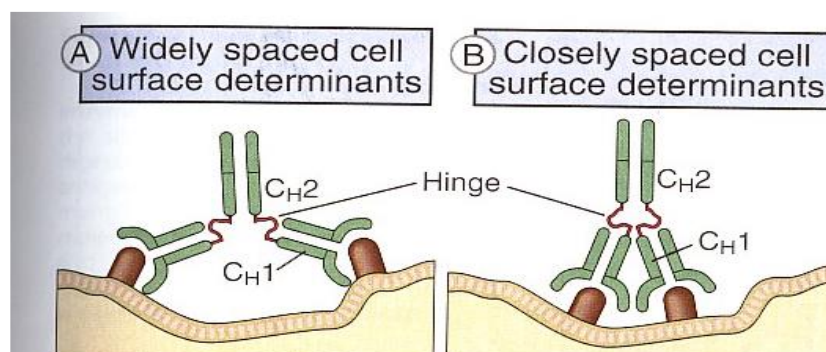
حال نحوه عمل آنتی ژن بایندینگ سایت را بررسی می کنیم. وقتی آنتی ژن بایندینگ سایت به یک هپتن متصل می شود این مولکول کوچک وارد شکاف آنتی ژن بایندینگ سایت می شود اما اگر مولکول بزرگتر باشد، مثلاً یک پپتید فقط قسمت هایی از آن وارد شکاف می شود. در اینتراکشن بین آنتی ژن بایندینگ سایت با یک مولکول پروتئینی بسیار بزرگ، اینتراکشن فقط محدود به قسمت های خاص و بخش های کوچکی از مولکول است و این قسمت ها وارد شکاف می شوند اما عمده پروتئین از شکاف بیرون باقی می ماند.

در این شکل یک Fab به همراه هپتن مشاهده می شود. هپتن به صورت کامل در antigen binding side قرار گرفته است. (در اسلاید های استاد تصاویر اینتراکشن میان قطعات پپتیدی با آنتی بادی و همچنین پروتئین با آنتی بادی نیز موجود است که می توانید ببینید.)

Intimate interaction between Ab and Hapten



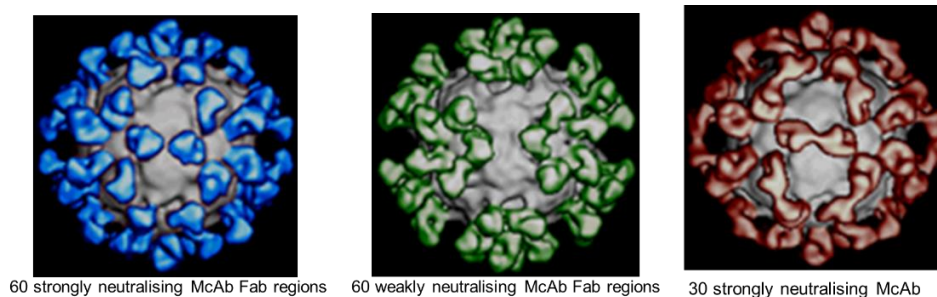
در شکل زیر دو antigen binding side مشاهده می شود. لولا (hinge) در یک آنتی بادی قابلیت حرکت دارد. اگر دو اپی توپی که آنتی بادی به آن وصل می شود، به هم نزدیک باشند، دو آنتی ژن بایندینگ سایت به هم نزدیک می شوند. اگر دو اپی توپ از هم فاصله داشته باشند، زاویه بین دو بازو بیشتر می شود تا بتواند به اپی توپ ها متصل شود. (در واقع شکل می خواهد نشان دهد آنتی بادی مولکول منعطفی می باشد و این انعطاف به علت همان لولا (Hinge) می باشد.)



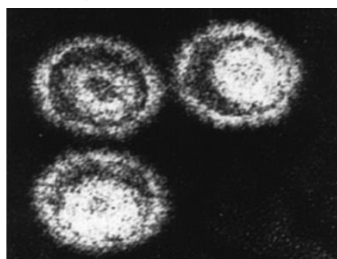
اگر فاصله دو اپی توپ از هم خیلی کم باشد، تنها یکی از بازو ها می تواند متصل شود و بازوی دیگر نمیتواند. اگر فاصله دو اپی توپ خیلی زیاد باشد یا به عبارتی پراکندگی اپی توپ ها زیاد باشد، باز هم تنها یکی از بازو ها متصل می شود. برخی از آنتی بادی هایی

که در برخی از بیماری ها تولید می شوند، آنتی بادی بلوکان یا ناقص هستند. این آنتی بادی ها نمیتوانند آگلوتیناسیون بدهند زیرا برای آگلوتیناسیون لازم است مولکول های آنتی بادی کنار هم قرار بگیرند و ناحیه FC آنها به همدیگر متصل شوند تا کمپلکس بزرگی تشکیل شود. آنتی بادی های ناقص یکی از ظرفیت های آنها بلاک شده و نمیتوانند به آنتی ژن متصل شوند بنابراین کراس لینکینگ و آگلوتیناسیون اتفاق نمی افتد.

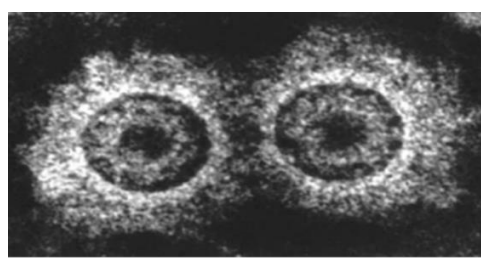
در شکل زیر ویروس سرماخوردگی یا Rhinovirus 14 می بینید که در یکی ۳۰ تا و در یکی ۶۰ تا آنتی بادی مونوکلونال به آن متصل شده است.



در شکل زیر ویروس EBV یا Epstein Barr Virus که جزء ویروس های غشا دار است، به دو صورت دست نخورده و پوشیده شده با آنتی بادی آورده شده است.

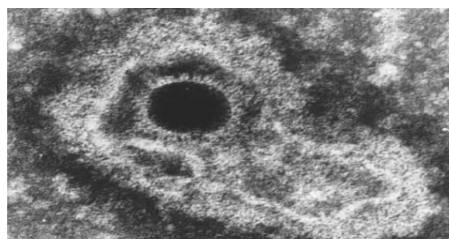


Negatively stained EBV



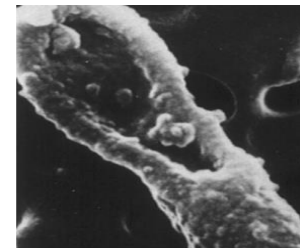
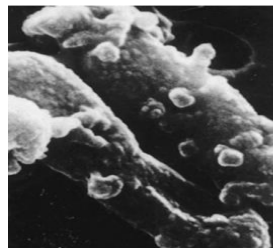
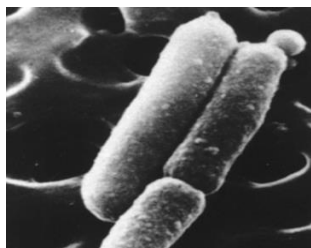
EBV coated with a corona of anti-EBV antibodies

در این شکل نیز فعال شدن افکتور های آنتی بادی (مثل کمپلمان) و از بین رفتن ساختار ویروس مشاهده می شود.



EBV coated with antibodies and activated complement components

در شکل زیر نیز باکتری ایکولای با میکروسکوپ الکترونی نشان داده شده است. در دو شکل سمت راست، آنتی بادی با فعال کردن کمپلمان سبب متلاشی شدن باکتری می شود.



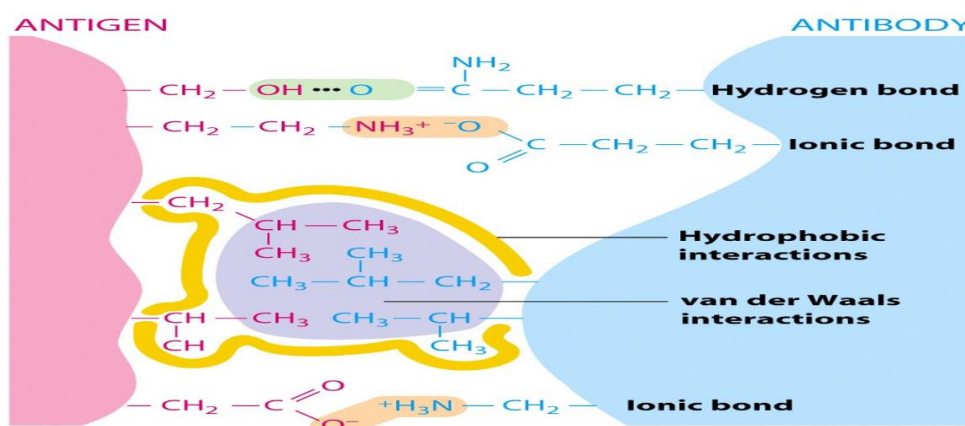
Antibody + complement- mediated damage to E. coli

نیرو هایی که در اتصال آنتی بادی به آنتی ژن دخالت دارند:

نیرو هایی که در اتصال آنتی بادی به آنتی ژن دخالت دارند، نیروهای **غیر کووالان** اند و هریک به تنهایی نیروی ضعیفی هستند. این نیرو ها شامل:

- ۱- نیروی الکتروستاتیک: نیروی جذب بین دو بار مخالف ۲- باند های هیدروژنی ۳- نیروی واندروالسی ۴- نیرو های هیدروفوب ۵- نیرویی که به تازگی مشخص شده در اتصال آنتی بادی به آنتی ژن نقش دارد (π -Cation) است. این نیرو به دلیل وجود حلقه ی بنزن باعث ایجاد ابر الکترونی منفی و در نهایت جذب یون های مثبت می شود در نتیجه این مولکول ها (که بار منفی دارند) میتوانند مولکول هایی با بار مخالف(مثبت) را جذب کنند.

این ۵ دسته نیروی ذکر شده، در اتصال آنتی ژن به آنتی بادی نقش دارند. در بین این ۵ نیرو، **قوی ترین آنها نیروی الکتروستاتیک است**. علی رغم اینکه هر کدام از این نیروها به تنهایی ضعیف هستند، برآیند این نیرو ها سبب ایجاد نیرویی قوی می شود به طوری که از نظر قدرت ارتباط مولکولی (interaction) در بدن، اتصال آنتی بادی به آنتی ژن رتبه دوم را داشته باشد.(رتبه اول ارتباط سایتوکاین و رسپتورش است).

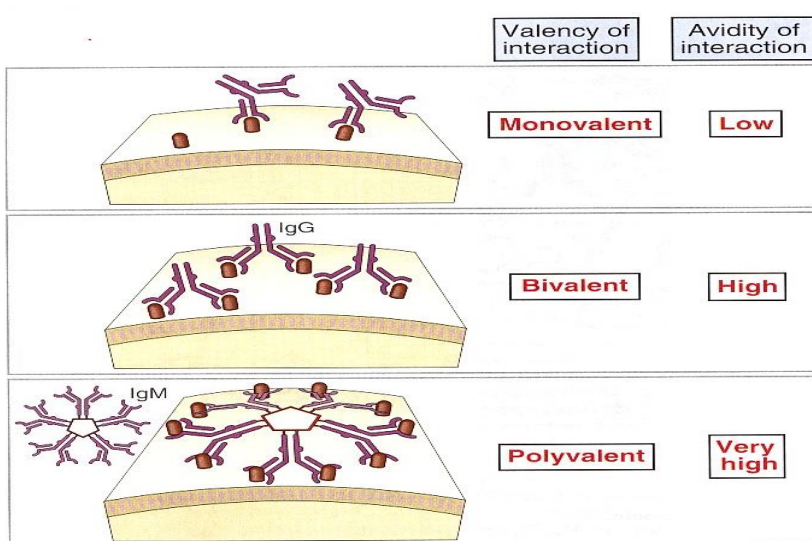


- Four types of non-covalent forces operates over a very short distance (generally 1 angstrom)
- The interaction depends on a very close fit between the Ab & Ag.

اگر قدرت اتصال یک آنتی ژن به آنتی بادی را اندازه بگیریم، به آن **affinity** یا میل پیوندی میگویند. در عمل وقتی بخواهیم این قدرت را اندازه بگیریم، همزمان برآیند اتصال های زیادی از آنتی ژن و آنتی بادی اندازه گیری میشود که به آن **avidity** میگویند. به عبارتی **avidity** همان برآیند **affinity** هاست.

Affinity را با دو اصطلاح K_a (k association) و K_d (k dissociation) نشان می دهند. این دو از نظر عددی معکوس یکدیگرند. (یکی ثابت تعادل واکنش رفت K_a) و دیگری ثابت تعادل واکنش برگشت K_d) است) معمولاً بیشتر از K_d استفاده می شود. (هر چه K_d کمتر باشد **affinity** بیشتر است)

دقت شود **avidity** حاصل جمع جبری **affinity** ها نیست. بلکه با افزایش اتصالات، برآیند به صورت تصاعدی بالا می رود. مثلاً اگر یک آنتی بادی به آنتی ژنش وصل شود، میل پیوندی آنتی بادی بعدی برای اتصال چندین برابر اولی است.



به طور کلی سه عامل رو **avidity** تاثیر می گذارد:

۱- **affinity** (رابطه مستقیم)

۲- ظرفیت آنتی ژن و آنتی بادی که به آن **valency** می گویند و رابطه مستقیم با **avidity** دارد.

۳- نحوه قرارگیری و دسترسی به آنتی ژن (مثلاً اگر آنتی ژن در جایی ثابت شده باشد راحت تر متصل می شود نسبت به زمانی که در حال گردش است)

ویژگی های غیر اختصاصی (بیولوژیک) آنتی بادی

در ادامه مبحث به وظایف و ویژگی های دومین ثابت میپردازیم (همانطور که می دانید عملکرد بیولوژیک آنتی بادی ها نظیر تحریک اعمال التهابی سلول ها و سیستم کمپلمان و انتقال آنتی ژن ها به مسیر پردازششان به عهده قسمت **Fc** می باشد). با توجه به **CH** (قسمت ثابت زنجیره سنگین) انواع کلاس ها یا ایزوتیپ های آنتی بادی را داریم. در بدن انسان ۵ نوع **CH** کد می شود:

- اگر زنجیره سنگین از نوع آلفا باشد (ژن کد کننده آلفا باشد)، آنتی بادی یا ایمونوگلوبین **IgA** است.
- اگر زنجیره سنگین گاما باشد به آن **IgG** گویند.
- اگر زنجیره سنگین مو (μ) باشد به آن **IgM** گویند.
- اگر زنجیره سنگین دلتا باشد به آن **IgD** گویند.
- اگر زنجیره سنگین اپسیلون باشد به آن **IgE** گویند.

برخی از زنجیره های سنگین انواع یا ساب تایپ های متفاوت دارند. در انسان دوتا از زنجیره های سنگین انواع دارند. یکی زنجیره سنگین آلفا است که دو ساب کلاس (subclass) متفاوت دارد. بنابراین در بدن انسان دو زیر کلاس از IgA داریم: **IgA1** و **IgA2**. زنجیره سنگین دیگری که انواع دارد، گاما است که ۴ زیر واحد گاما ۱، گاما ۲، گاما ۳ و گاما ۴ دارد. بر همین اساس ۴ زیر کلاس IgG داریم: **IgG1** و **IgG2** و **IgG3** و **IgG4**.

پس در انسان مجموعاً ۹ کلاس آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین تولید می شود (۴ تا گاما، ۲ تا آلفا، مو، دلتا، اپسیلون).

• Ab classes/ Isotypes : differences structure of CH

- The Heavy chains are : α (IgA) , γ (IgG), μ (IgM) , δ (IgD) or ϵ (IgE)
- Subclasses: **IgA1/IgA2** And **IgG1/IgG2/IgG3/IgG4**

تفاوت زنجیره های سنگین نام برده شده در ۳ مورد است:

۱- تعداد دومین ها یا اندازه ۲- محل قرار گیری و تعداد باند دی سولفید ۳- میزان کربوهیدرات ها

آنتی بادی ها در بدن انسان میتوانند به شکل پلیمر باشند اما بیشتر به صورت مونومر هستند (البته بهتر بود استاد در اینجا به جای لفظ پلیمر از مولتی مر استفاده می کرد). در بدن انسان دو آنتی بادی داریم که به صورت مولتی مر یا پلیمر است:

۱- IgM که در بدن انسان به صورت پنتامر و هگزامر است (در انسان بیشتر پنتامر است).

۲- IgA که در بدن انسان میتواند به شکل مونومر، دایمر، تریمر و یا تترامر باشد (در انسان بیشتر به صورت مونومر یا دایمر است) در کتاب ابولعباس گفته IgA به صورت دایمر می باشد اما به صورت مونومر و تریمر نیز می تواند باشد همچنین در اسلاید استاد نوشته شده IgA هایی که درون سرم هستند به صورت مونومر می باشند (اما IgA هایی که ترشح شده و ایمنی موکوس در مجاری بدن را ایجاد می کنند به صورت دایمر هستند).

آنتی بادی در بدن به دو صورت ترشعی و غشایی وجود دارد. آنتی بادی های مولتی مر همواره به صورت ترشعی هستند و آنتی بادی هایی که در سطح غشا قرار میگیرند همواره به صورت مونومر هستند. (آنتی بادی های مونومر می توانند به صورت ترشعی یا غشایی باشند).

در شکل زیر FC ایمونوگلوبین ها نشان داده شده است. FC در ایمونوگلوبین های آلفا، بتا و گاما از دو دومین و در ایمونوگلوبین های اپسیلون و مو از سه دومین ثابت تشکیل شده است (در شکل CH1 نشان داده نشده چون جز Fab است).



در جدول اطلاعات مربوط به ایمونوگلوبولین های سرم نشان داده شده است (غلظت و نیمه عمر و آرایش و انواع هر کدام). این جدول بسیار مهم است.

TABLE 5-2 Human Antibody Isotypes					
Isotype of Antibody	Subtypes (H Chain)	Serum Concentration (mg/mL)	Serum Half-life (days)	Secreted Form	Functions
IgA	IgA1,2 ($\alpha 1$ or $\alpha 2$)	3.5	6	Mainly dimer; also monomer, trimer	Mucosal immunity
IgD	None (δ)	Trace	3	Monomer	Naive B cell antigen receptor
IgE	None (ϵ)	0.05	2	Monomer	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 ($\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, or $\gamma 4$)	13.5	23	Monomer	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None (μ)	1.5	5	Pentamer	Naive B cell antigen receptor (monomeric form), complement activation

The effector functions of antibodies are discussed in detail in Chapter 13.

IgE در واکنش های ازدیاد حساسیت نوع ۱ (یا فوری) نقش دارد. دو آنتی بادی **IgE** و **IgM** در زنجیره سنگین ۵ دومین دارند بر خلاف بقیه که ۴ دومین دارند.

بیشتر فعالیت های آنتی بادی در بدن مربوط به **IgG** است.

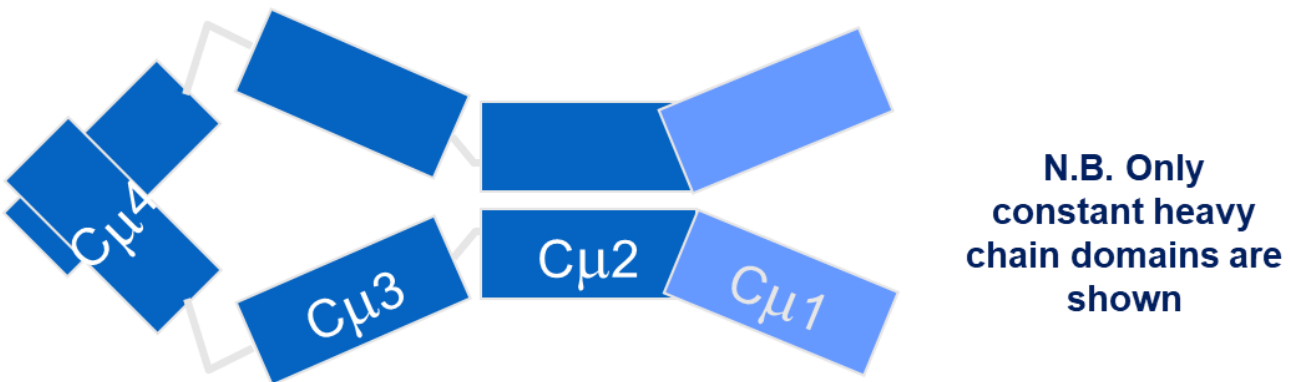
در انسان در مجموع ۵ نوع زنجیره سبک تولید می شود. زنجیره سبک **کاپا** و زنجیره سبک **لامبدا** که خود زنجیره سبک لامبدا در انسان ۴ زیرکلاس دارد. در انسان ۵ نوع زنجیره سبک **کاپا** بیش تر از لامبدا استفاده می شود. (در واقع ما ۵ نوع زنجیره سنگین

(آلفا، گاما، دلتا، مو، اپسیلون) در آنتی بادی ها داریم که معیار تعیین ایزوتیپ های مختلف آنتی بادی های می باشد. حال الان متوجه شدیم که زنجیره سبک هم ۲ نوع می باشد که شامل لامبدا (λ) و کاپا (κ) است. دقت کنید که در یک آنتی بادی دو زنجیره سبک یا کاپا هستند یا لامبدا و نمی تواند یکی لامبدا و دیگری کاپا باشد. همچنین میزان زنجیره کاپا در کل زنجیره های سبک ۶۰٪ بوده و لامبدا ۴۰٪ می باشد و اگر این نسبت تغییر کنید می توانیم به وجود مثلاً یک سرطان در سلول های ایمنی پی ببریم).

در IgM بخش های ثابت زنجیره سنگین ($C\mu$) ($\mu=1$) در فعالیت های بیولوژیک نقش دارد. **C μ 3** به قسمت C1q کمپلمان متصل می شود و مسیر کلاسیک کمپلمان را شروع می کند.

C μ 1 در opsonization دخالت دارد (به قسمت C3b کمپلمان متصل میشود و باعث فاگوسیتوز می شود).

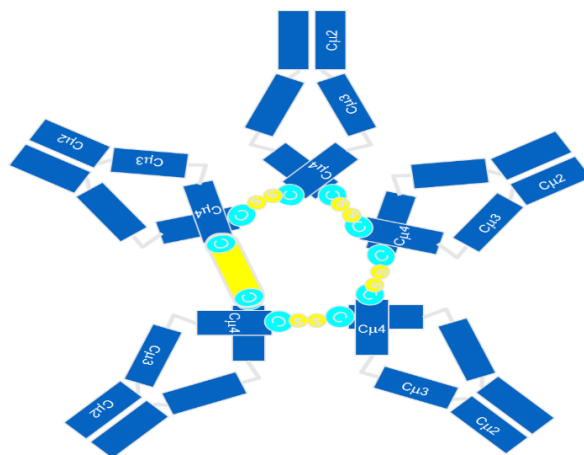
C μ 4 هم در مولتی مریزاسیون (multimerisation) نقش دارد. (البته C μ 3 هم نقش دارد)



*نحوه پلیمریزاسیون (مولتی مریزاسیون) IgM: برای این که دو مونومر به هم متصل شوند به یک مولکول به نام **زنجیره J** (Join chain) نیاز است که به C μ 4 متصل می شود و باند دی سولفید دو زنجیره را به هم متصل میکند سپس زنجیره J جدا میشود و مونومر بعدی می آید و همین اتفاق دوباره رخ می دهد. وقتی که پلیمریزاسیون به اتمام رسید یک مولکول زنجیره J به پلیمر متصل باقی می ماند (نه ۵ مولکول).

Multimerisation of IgM

1. Two IgM monomers in the ER (Fc regions only shown)
2. Cysteines in the J chain form disulphide bonds with cysteines from each monomer to form a dimer
3. A J chain detaches leaving the dimer disulphide bonded.
4. A J chain captures another IgM monomer and joins it to the dimer.
5. The cycle is repeated twice more
6. The J chain remains attached to the IgM pentamer.



11/5/2022

*در اینجا چند سوال پرسیده شده و جوابش هم کنارش نوشته شده اما سعی کنید پاسخ را خودتان در بیاورید (ممکن است در امتحان از این تیپ سوالات بیاید طبق گفته استاد)

-در ساختار IgM ترشحاتی چه تعداد زنجیره پلی پپتیدی وجود دارد ؟

جواب: ۲۱ (IgM) ترشحاتی متشکل از ۵ آنتی بادی و یک زنجیره L می باشد. هر آنتی بادی ۴ زنجیره پلی پپتیدی دارد که در مجموع آنتی بادی ها می شوند ۲۰ زنجیره پلی پپتیدی همچنین با زنجیره J در مجموع ۲۱ زنجیره پلی پپتیدی داریم.

-در ساختار IgM ترشحاتی چند نوع زنجیره پلی پپتیدی وجود دارد ؟

جواب: ۳ نوع (سنگین، سبک و زنجیره J)

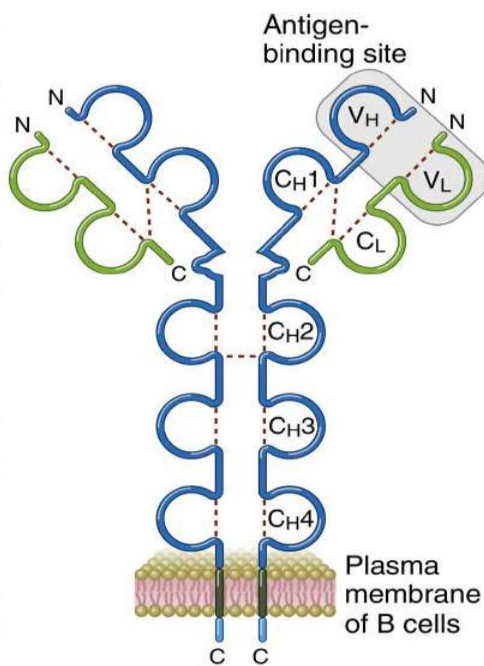
-در ساختار IgM ترشحاتی چه تعداد دومین وجود دارد ؟

جواب: هر زنجیره سنگین ۵ تا و هر زنجیره سبک ۲ تا دومین دارد پس مجموعاً هر مونومر ۱۴ تا دومین دارد چون IgM پنتامر است پس ۷۰ تا میشود و اگر زنجیره J را هم حساب کنیم که دو تا دومین دارد مجموعاً ۷۲ تا می شود.

-در ساختار IgM ترشحاتی چه تعداد باند دی سولفید به کار رفته است؟

جواب این سوال می شود ۹۰ تا (برای حل این سوال باید ابتدا شکل IgM را ببینید)

حال حساب کنید که پنج IgM داریم همچنین در فرم پنتامر ۵ باند دی سولفید اضافه می شود برای اتصال مونومرها به هم.



-IgM ترشحاتی به چند اپیتوپ و با چند CDR متصل میشود ؟

جواب: ۱۰ antigen binding site دارد (پس به ۱۰ اپی توپ وصل می شود) که هر کدام ۶ تا CDR دارد که در مجموع ۶۰ تا CDR می شود.

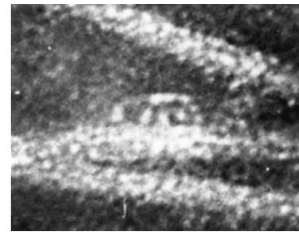
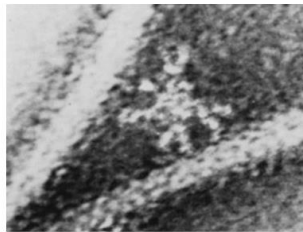
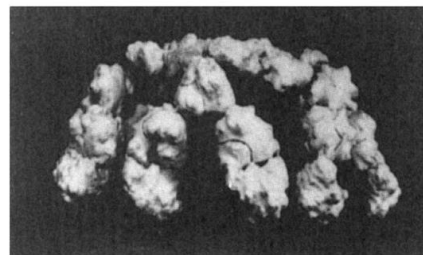
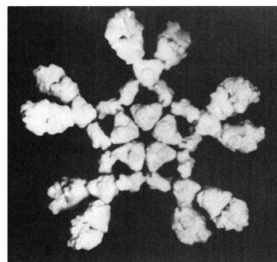
- چرا در طی تکامل IgM به حالت پنتامر در آمده است؟

IgM چون در پاسخ ایمنی اولیه تولید می شود، **affinity** پایینی دارد بنابراین این کمبود **affinity** را با افزایش **avidity** جبران می کند و همچنین به دلیل فعالیت های بیولوژیک (مثلا فعال کردن کمپلمان از مسیر کلاسیک با یک مولکول IgM ولی برای فعال کردن کمپلمان توسط IgG حداقل ۲ عدد لازم است).

بزرگ بودن IgM باعث می شود نتواند به راحتی از رگ عبور کند و فعالیت آن **پیش تر داخل عروق** است (مثلا در سپتی سمی باکتری را از بین می برد).

در شکل زیر تغییرات IgM را در برخورد با آنتی ژن می بینید. (استاد اشاره خاصی نکردند ولی در اسلاید ها بود)

Antigen-induced conformational changes in IgM



Planar or 'Starfish' conformation found in solution.
Does not fix complement

Staple or 'crab' conformation of IgM
Conformation change induced by binding to antigen.
Efficient at fixing complement

ویژگی های منحصر به فرد انواع آنتی بادی

ویژگی های IgM:

- ۱- نیمه عمر آن ۵ تا ۱۰ روز است ۲- قدرت فعال کردن کمپلمان را دارد ۳- اینتراکشن با سایر سلول ها دارد. (از طریق opsonization) ۴- افینیتی پایین ۵- avidity بالا ۶- عدم توانایی عبور از جفت به دلیل بزرگ بودن

این تصویر را ببینید.

IgM facts and figures

Heavy chain:	μ - Mu
Half-life:	5 to 10 days
% of Ig in serum:	10
Serum level (mgml ⁻¹):	0.25 - 3.1
Complement activation:	++++ by classical pathway
Interactions with cells:	Phagocytes via C3b receptors Epithelial cells via polymeric Ig receptor
Transplacental transfer:	No
Affinity for antigen:	Monomeric IgM - low affinity - valency of 2 Pentameric IgM - high avidity - valency of 10

ویژگی های IgD :

۱- به صورت ترشحی به مقدار خیلی کمی وجود دارد. ۲- اصلی ترین وظیفه آن ها این است که در سطح لنفوسیت های B (naive) قرار دارند. ۳- تنها سلولی که دو نوع ایمونوگلوبولین در سطح آن است naive B lymphocyte است که هم IgD و هم IgM در سطح آن است. ۴- غلظت IgD در برخی بیماری های مجاری تنفسی فوقانی افزایش پیدا می کند.

IgD facts and figures

Heavy chain:	δ - Delta
Half-life:	2 to 8 days
% of Ig in serum:	0.2
Serum level (mgml ⁻¹):	0.03 - 0.4
Complement activation:	No
Interactions with cells:	T cells via lectin like IgD receptor
Transplacental transfer:	No

IgD is co-expressed with IgM on B cells due to differential RNA splicing

Level of expression exceeds IgM on naïve B cells

IgD plasma cells are found in the nasal mucosa - however the function of IgD in host defence is unknown - knockout mice inconclusive

Ligation of IgD with antigen can activate, delete or anergise B cells

Extended hinge region confers susceptibility to proteolytic degradation

ویژگی های IgA :

۱- دو نوع زیر کلاس A1 و A2 دارد. ۲- بیش ترین آنتی بادی در ترشحات بدن است. ۳- IgA که در خون وجود دارد بیشتر از زیر کلاس A1 و مونومر است اما در ترشحات بدن به خصوص سطوح مخاطی دستگاه گوارش بیش تر از زیر کلاس A2 و دایمر است. ۴- قدرت عبور از جفت را ندارد. ۵- با سایر سلول ها ارتباط دارد از جمله اپیتلیال ۶- قدرت فعال سازی کمپلمان از مسیر کلاسیک را ندارد (درصد و غلظت ها در تصویر موجود است). ۷- همه آنتی بادی ها در بدن وقتی سلول ها را درگیر می کنند باعث فعالیت التهابی میشوند به جز IgA که یک آنتی بادی ضد التهاب است مثلاً در دستگاه گوارش که آنتی ژن وارد می شود تحمل صورت می گیرد (به دلیل IgA) و یا در بزاق که IgA وجود دارد نسبت به باکتری های دهان تحمل صورت می گیرد.

IgA facts and figures

Heavy chains:	$\alpha 1$ or $\alpha 2$ - Alpha 1 or 2
Half-life:	IgA1 5 - 7 days IgA2 4 - 6 days
Serum levels (mgml ⁻¹):	IgA1 1.4 - 4.2 IgA2 0.2 - 0.5
% of Ig in serum:	IgA1 11 - 14 IgA2 1 - 4
Complement activation:	IgA1 - by alternative and lectin pathway IgA2 - No
Interactions with cells:	Epithelial cells by pIgR Phagocytes by IgA receptor
Transplacental transfer:	No

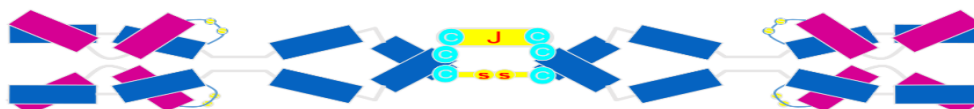
To reduce vulnerability to microbial proteases the hinge region of IgA2 is truncated, and in IgA1 the hinge is heavily glycosylated.

IgA is inefficient at causing inflammation and elicits protection by excluding, binding, cross-linking microorganisms and facilitating phagocytosis

IgA dimerisation and secretion

IgA is the major isotype of antibody secreted at mucosal surfaces

Exists in serum as a monomer, but more usually as a J chain-linked dimer, that is formed in a similar manner to IgM pentamers.



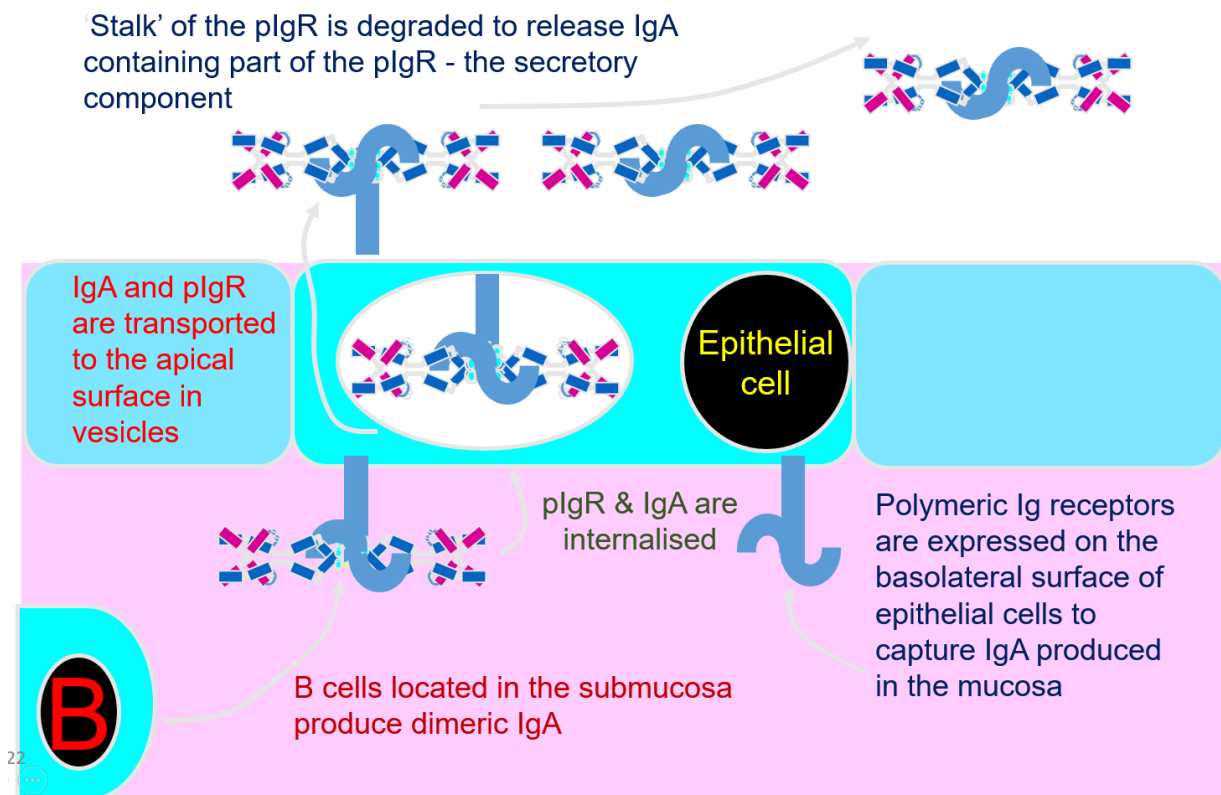
IgA exists in two subclasses

IgA1 is mostly found in serum and made by bone marrow B cells

IgA2 is mostly found in mucosal secretions, colostrum and milk and is made by B cells located in the mucosae

پلاسماسل هایی که در قسمت زیرمخاطی لوکالیزه شده اند IgA2 ترشح می کنند و همچنین این آنتی بادی به صورت دایمر درون این سلول ها ایجاد می شود و بعد باید به سطوح مخاطی منتقل شود. برای این که انتقال صورت بگیرد سلول های اپیتلیال در ناحیه basolateral خود گیرنده polymeric Ig receptor (pIgR) دارند و آنتی بادی ها به آن متصل میشوند و مجموعه آن توسط سلول، اندوسیتوز می شود و در سطح فوقانی آن را خارج میکند. آنزیم های آن ناحیه اتصال polymeric Ig receptor به سطح سلول های اپیتلیال را قطع میکنند که باعث می شود IgA در ترشحات به صورت محلول در می آید. قسمتی از polymeric Ig receptor به آنتی بادی متصل می ماند که secretory component (Sc) نام دارد. polymeric Ig receptor دارای ۶ دومین است و قسمتی که روی SC باقی می ماند دارای ۵ دومین است.

Secretory IgA and transcytosis



وظایف جزء ترشحي (Sc) :

۱- جلوگیری از تخریب IgA ۲- باعث انتقال IgA به سطوح مخاطی می شود

- در ساختار IgA موجود در سطوح مخاطی چه تعداد زنجیره پلی پپتیدی وجود دارد؟

جواب : چون دایمر است ۸ زنجیره داریم و به علاوه زنجیره J و جزء ترشحي، ۱۰ تا می شود که ۴ نوع هستند. به جز جزء ترشحي که توسط سلول اپیتلیال تولید می شود بقیه توسط پلاسماسل تولید می شوند.

- در ساختار IgA ترشحی چه تعداد باند دی سولفید وجود دارد و به چند اپیتوپ متصل می شود؟

جواب: در ساختار یک مولکول آنتی بادی به صورت مونومر ۱۶ تا باند دی سولفید داریم (در هر آنتی بادی به تعداد دومین باند دی سولفید داریم و همچنین دو باند بین دو زنجیره سنگین و ۱ باند بین هر زنجیره سبک با زنجیره سنگین داریم) به علاوه یک باند هم که در اثر دایمریزه شدن ایجاد می شود و همچنین یک باند دی سولفید هم در زنجیره L وجود دارد پس پاسخ می شود ۱۸ تا

ویژگی های IgE:

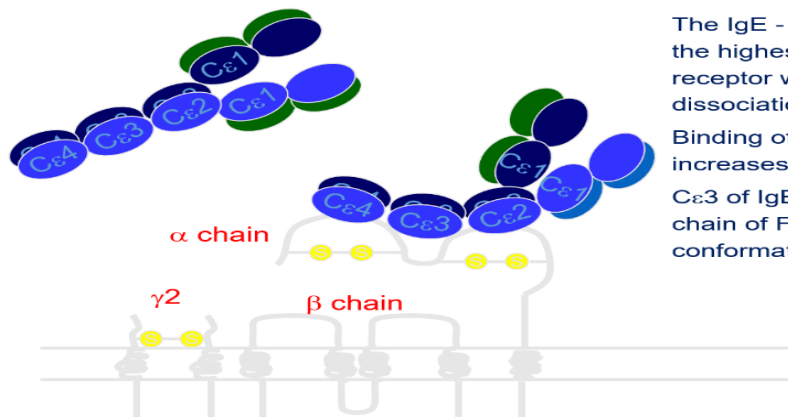
زنجیره سنگین آن اپسیلون است. ۲- نیمه عمر آن ۱ تا ۵ روز است. ۳- درصد آن نسبت به ایمونوگلوبولین های سرم ۰.۰۴ درصد می باشد. ۴- غلظت آن در سرم بسیار پایین است. ۵- قدرت فعال سازی کمپلمان از مسیر کلاسیک را ندارد. ۶- با گیرنده ی خاصی به سطح سلول هایی مانند ماست سل ها متصل می شود که این گیرنده ها، گیرنده هایی با افینیتی بالای Fc اپسیلون رسپتور می باشند. ۷- قدرت عبور از جفت را ندارد. ۸- این ایمونوگلوبولین با وجود کم بودن غلظت آن در سرم، به سبب تاثیری که دارد یکی از مهم ترین ایمونوگلوبولین هاست، اینتراکشن Fc اپسیلون با مولکول های گیرنده ی دارای افینیتی بالای آن در سطح سلول های خاص، باعث علائم آلرژی می شود. ۹- در افراد طبیعی غلظت این ایمونوگلوبولین بسیار پایین است اما به دنبال مستعد بودن و داشتن زمینه برای آلرژی که اصطلاحا به این افراد "افراد atopic" گفته می شود، غلظت آن در سرم این افراد بعضا به ۱۰۰۰ برابر افراد طبیعی می رسد.

IgE facts and figures

Heavy chain:	ϵ - Epsilon
Half-life:	1 - 5 days
Serum level (mgml ⁻¹):	0.0001 - 0.0002
% of Ig in serum:	0.004
Complement activation:	No
Interactions with cells:	Via high affinity IgE receptors expressed by mast cells, eosinophils, basophils and Langerhans cells Via low affinity IgE receptor on B cells and monocytes
Transplacental transfer:	No

شکل صفحه بعدی رو استاد توضیح خاصی ندادند ولی تو اسلاید ها بود

The high affinity IgE receptor (FcεRI)



The IgE - FcεRI interaction is the highest affinity of any Fc receptor with an extremely low dissociation rate.

Binding of IgE to FcεRI increases the half life of IgE
Cε3 of IgE interacts with the α chain of FcεRI causing a conformational change.

ویژگی های IgG:

- ۱- مهم ترین ایمونوگلوبولین ۲- چهار زیرکلاس دارد بنابراین چهار نوع زنجیره سنگین خواهد داشت: گاما ۱، گاما ۲، گاما ۳، گاما ۴
- ۳- زیر کلاس های مختلف ایمونوگلوبولین بیشترین نیمه عمر را در سرم دارند که به طور متوسط ۲۱ روز است. در بین زیرکلاس ها، زیرکلاس شماره ۳ کمترین نیمه عمر را دارد زیرا ناحیه لولا (Hinge) این ایمونوگلوبولین بسیار بلند است و حدود ۶۰ آمینواسید دارد پس به آنزیم های پروتئولیتیک حساس می باشد. ۴- غلظت در سرم: IgG1: ۵ تا ۱۲ میلی گرم در هر میلی لیتر (بیشترین غلظت) ۵- درصد نسبت به ایمونوگلوبولین های سرم: IgG1: ۴۵ تا ۵۳ درصد که بیشترین مقدار را دارد. درصد ها به ترتیب کمتر می شود به طوری که زیر کلاس ۴، کمترین درصد را دارد. ۶- درصد نسبت به سایر IgG ها: IgG4: حدود ۴ درصد، IgG3: حدود ۶ درصد، IgG2: حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد، IgG1: حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد. بنابراین بیشترین ایمونوگلوبولین موجود در بدن IgA می باشد، بیشترین زیر کلاس موجود در بدن IgA2 می باشد، بیشترین ایمونوگلوبولین در سرم IgG می باشد و بیشترین زیر کلاس موجود در سرم IgG1 می باشد. ۷- قدرت فعال سازی کمپلمان از مسیر کلاسیک را دارند. بیشترین قدرت در فعال سازی کمپلمان را زیر کلاس ۳ و پس از آن به ترتیب ۱ و ۲ دارند. زیرکلاس ۴ قدرت فعال سازی کمپلمان از مسیر کلاسیک را ندارد. ۸- اینتراکشن با سلول ها از طریق Fc گاما رسپتور انجام می شود که دارای عملکرد بسیار مهم است. ۹- همه زیرکلاس ها قدرت عبور از جفت را دارند و کمترین قدرت مربوط به زیرکلاس ۲ می باشد.

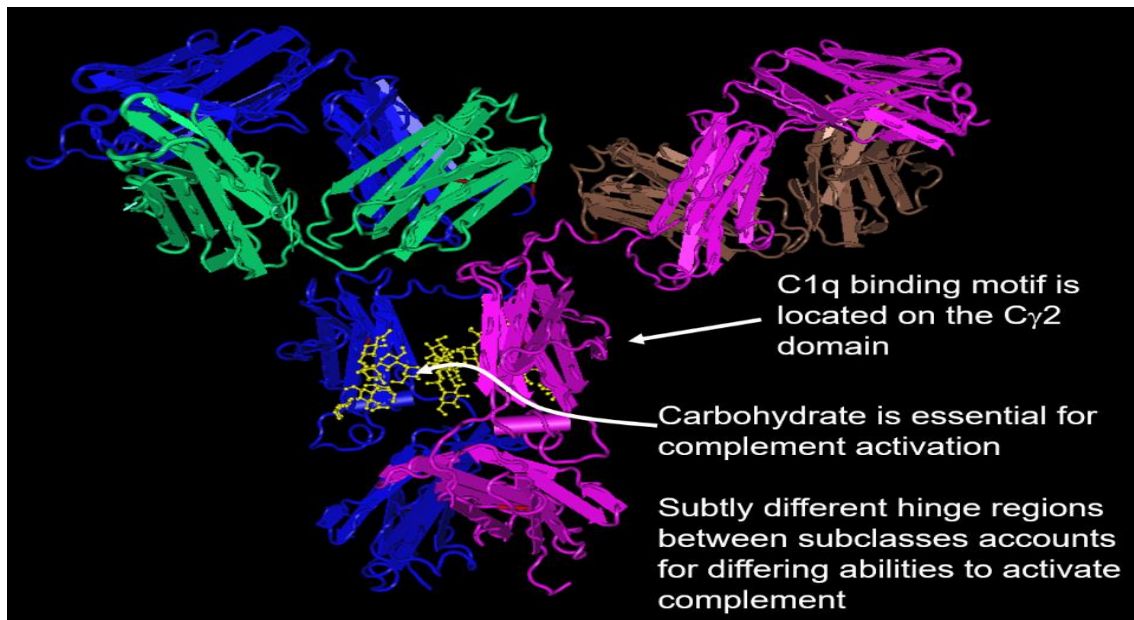
IgG facts and figures

Heavy chains:	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$ - Gamma 1 - 4	
Half-life:	IgG1	21 - 24 days	IgG2	21 - 24 days	
	IgG3	7 - 8 days	IgG4	21 - 24 days	
Serum level (mgml ⁻¹):	IgG1	5 - 12	IgG2	2 - 6	
	IgG3	0.5 - 1	IgG4	0.2 - 1	
% of Ig in serum:	IgG1	45 - 53	IgG2	11 - 15	
	IgG3	3 - 6	IgG4	1 - 4	
Complement activation:	IgG1	+++	IgG2	+	
	IgG3	++++	IgG4	No	
Interactions with cells:	All subclasses via IgG receptors on macrophages and phagocytes				
Transplacental transfer:	IgG1	++	IgG2	+	
	IgG3	++	IgG4	++	

مهم ترین ایمونوگلوبولین موجود در سرم، IgG می باشد زیرا:

۱- بیشترین غلظت را دارد ۲- بیشترین نیمه عمر را دارد ۳- انواع مختلفی دارد ۴- بیشترین فعالیت بیولوژیکی را دارد ۵- توانایی فعال کردن کمپلمان و عبور از جفت را دارد.

IgG قادر است از طریق CH2 کمپلمان به مولکول C1q متصل شود.



یکی از ویژگی های این ایمونوگلوبولین داشتن FC گاما رسپتور های مختلف در سطح سلول هاست.

انواع FC گاما رسپتور:

نوع ۱ یا CD64: در سطح ماکروفاژ ها و نوتروفیل ها به عنوان یک گیرنده اوپسونین عمل می کند و به راحتی می تواند سلول های فاگوسیت کننده و دندریتیک سل ها را فعال کند.

نوع ۲ یا CD32: انواع مختلفی دارد که یک نوع آن (FC رسپتور نوع ۲ بی ۱) در سطح لنفوسیت های بی، خاصیت مهار کنندگی دارد.

یکی از ویژگی های پاسخ ایمنی هموستازیس بود (فروکش کردن خود به خود پاسخ ایمنی) که یکی از مکانیسم هایی که در ایمنی هومورال باعث این ویژگی می شود، مکانیسمی ست که به واسطه این گیرنده ایجاد می شود به این صورت که وقتی ایمونوگلوبولین ها به اندازه کافی تولید شدند، به این گیرنده متصل می شوند و بنابراین به لنفوسیت B سیگنال مهاری می فرستند و فعالیت آن را متوقف می کنند.

نوع ۳ یا CD16: در NKCell ها وجود دارد و حضور آن در این سلول ها و مونوسیت ها باعث می شود این سلول ها فعالیت ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity) داشته باشند. از مکانیسم های اجرایی آنتی بادی می

باشد. این رسپتور ها در فعالیت بیولوژیکی ایمونوگلوبولین و فعالیت های سلول های مختلف بسیار مهم هستند. شکل زیر جمع بندی $Fc\gamma$ ها است.

$Fc\gamma$ receptors

High affinity $Fc\gamma$ receptors from the Ig superfamily:

Receptor	Cell type	Effect of ligation
$Fc\gamma RI$	Macrophages Neutrophils, Eosinophils, Dendritic cells	Uptake, Respiratory burst
$Fc\gamma RIIA$	Macrophages Neutrophils, Eosinophils, Platelets Langerhans cells	Uptake, Granule release
$Fc\gamma RIIB1$	B cells, Mast Cells	No Uptake, Inhibition of stimulation
$Fc\gamma RIIB2$	Macrophages Neutrophils, Eosinophils	Uptake, Inhibition of stimulation
$Fc\gamma RIII$	NK cells, Eosinophils, Macrophages, Neutrophils Mast cells	Induction of killing (NK cells)

اسلاید زیر در پاور استاد بود اما استاد توضیح خاصی ندادند.

توضیحات بیشتر در رابطه با این $Fc\gamma$ در کتاب ابولعباس موجود است ولی به طور کلی بدانید این رسپتور باعث می شود IgG درون فاگوزوم لیز نشود و به بیرون سلول بازگردد و دوباره مورد استفاده قرار گیرد بنابراین این رسپتور یکی از اصلی ترین عوامل نیمه عمر بالای IgG می باشد.

The neonatal $Fc\gamma$ receptor



The $Fc\gamma Rn$ is structurally related to MHC class I

In cows $Fc\gamma Rn$ binds maternal IgG in the colostrum at pH 6.5 in the gut. The IgG receptor complex is transcytosed across the gut epithelium and the IgG is released into the foetal blood by the sharp change in pH to 7.4

Some evidence that this may also happen in the human placenta, however the mechanism is not straightforward.

1/6/2022
R17/01/2022

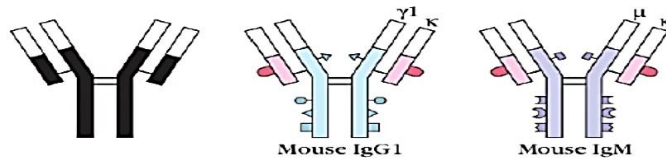
با توجه به اینکه جنس و ترکیب شیمیایی آنتی بادی، **گلیکوپروتئین** است و قسمت اصلی آن پروتئینی می باشد، آنتی بادی میتواند به عنوان آنتی ژن یا ایمونوژن عمل کند زیرا بهترین ایمونوژن ها، پروتئینی هستند.

زمانی که آنتی بادی را از یک فرد به فرد دیگر یا از یک فرد به حیوان تزریق می کنیم، شاخص های ایمونوگلوبولین می توانند متفاوت باشند، این شاخص ها را در سه گروه قرار می دهند:

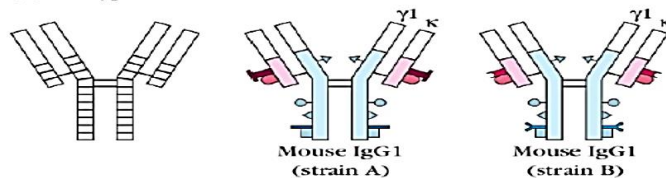
۱- **isotypic**: همان شاخص هایی که کلاس آنتی بادی را تعیین می کنند. این شاخص ها در ناحیه ی CH-CL (منظور زنجیره سنگین است) قرار دارند. این شاخص ها را اصطلاحاً شاخص های فیلوژنیک هم می نامند زیرا از یک گونه به گونه دیگر، متفاوتند. بنابراین اگر آنتی بادی را از انسان به موش تزریق کنیم بر علیه FC آن، آنتی بادی تولید می شود. چون CH بزرگتر است، این شاخص ها بیشتر در این ناحیه مستقر هستند.

۲- **allotypic**: شاخص هایی هستند که در بعضی افراد یک گونه وجود دارند و در بدن برخی دیگر از همان گونه، وجود ندارند یعنی تفاوت بین افراد یک گونه است. این شاخص مربوط به ناحیه CH-CL می باشد. مثلاً در زنجیره سنگین ممکن است IgG3 در بعضی افراد یک آمینواسید وجود داشته باشد که در برخی دیگر وجود ندارد بنابراین اگر آنتی بادی از یک فرد به فرد دیگر تزریق شود ممکن است که بر علیه این شاخص ها، پاسخ ایمنی تحریک شود. این شاخص ها را اصطلاحاً ژنتیک مارکر ها هم می نامند و با GM نمایش می دهند. بیشترین این شاخص ها مربوط به زنجیره سنگین گاما می باشد.

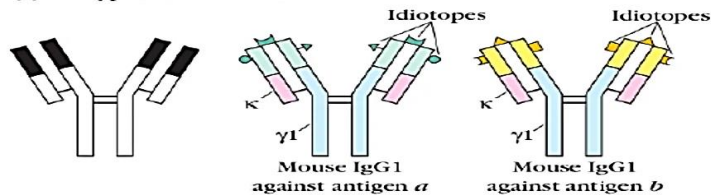
(a) Isotypic determinants



(b) Allotypic determinants



(c) Idiotypic determinants



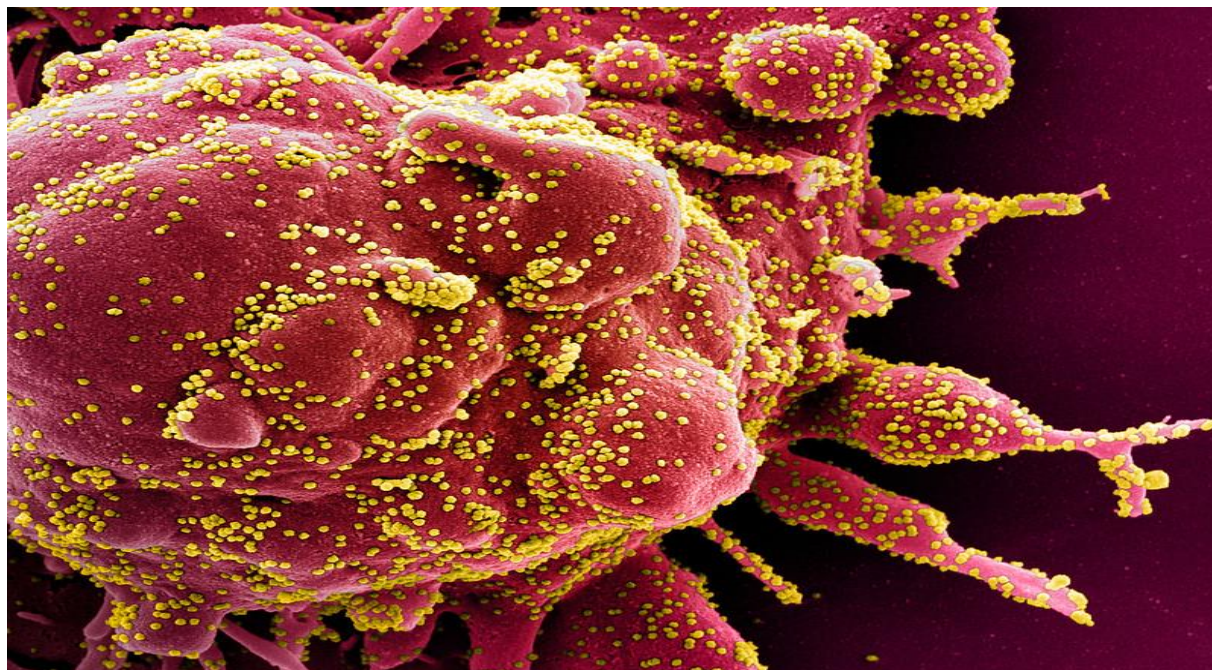
حدود ۲۵ یا ۲۶ عدد از این نوع شاخص، در ایمونوگلوبولین ها، شناسایی شده است.

۳- **idiotypic**: این شاخص ها مربوط به دومین های متغیر هستند.

ارتباط Idiotypic-anti idiotypic: ممکن است در بدن انسان، لنفوسیت بی، آنتی بادی ای تولید کند که با این نوع شاخص ها در یک آنتی بادی دیگر که توسط یک لنفوسیت دیگر تولید شده است، واکنش دهد بنابراین شبکه ای از این ارتباط در بدن انسان وجود دارد. نخستین بار دانشمندی به نام Yern این موضوع را مطرح کرد و برنده جایزه نوبل شد.

معتقدند که اگر نظم این شبکه برهم بخورد، می تواند بیماری ایجاد کند مثلاً در بیماری خود ایمنی، ارتباطات این شاخص ها برهم می خورد و در نتیجه بعضی از آنتی بادی ها می توانند با بافت ها و ارگان ها واکنش دهند و بیماری ایجاد کنند.

چند نکته پایانی



شکلی که دارید مشاهده می کنید یک سلول بدن است که آلوده به ویروس سارسکووید ۱۹ شده و ویروس در حال جوانه زدن از سلول است و این پارتیکل های زرد رنگی که میبیند ویروس است و دیگری سلول اپیتلیالی و زواندش است که ماکروفاژ هم میتواند باشد. این سلول آلوده شده و ویروس درونش تکثیر پیدا کرده و در حال جوانه زدن است. این شکل با میکروسکوپ الکترونی گرفته شده که وضوح بالایی دارد.

خب تا اینجا بحثمان آنتی بادی بود و ما راجع به آنتی بادی مونوکلونال صحبت نکردیم فقط این نکته هم باید قید شود در اهمیت IgG ما یک دارویی داریم به اسم (Intravenous Immune Globulin) IVIG که در واقع همان IgG های مختلف سرم ها است که به عنوان دارو استفاده میشود یعنی ۹۹ درصد ایمونوگلوبولین های موجود در این دارو IgG است که سرم را از افراد مختلف میگیرند و سرم را تخلیص میکنند و به عنوان دارو استفاده میکنند.

چه افرادی باید IVIG دریافت کنند ؟

افرادی که به نوعی سیستم ایمنی هومورال شان ضعیف است و آنتی بادی در بدنشان وجود ندارد یا بنابر هر علتی سیستم ایمنی شان ضعیف شده و در برخی عفونت ها و بیماری ها از این دارو استفاده میکنند مثلا در افرادی که MS دارند استفاده میشود هرچند که علت آن کاملا روشن نیست ولی ظاهرا باعث فروکش کردن سیستم ایمنی فرد می شود و علائم بیماری کاهش پیدا می کند. همچنین در عفونت های ویروسی خاص مثلا عفونت با HTLV ۱ بعضی نورولوژیست ها IVIG تزریق میکنند. پس افرادی که نقص ایمنی هومورال دارند قطعا تزریق IVIG برایشان موثر خواهد بود.

*منظور از آنتی بادی های مونوکلونال یعنی آنتی بادی هایی که علیه ۱ اپی توپ مشخص ایجاد شده اند ولی آنتی بادی های پلی کلونال آنتی بادی هایی هستند که علیه یک آنتی ژن مشخص تولید شده اند یعنی این آنتی بادی ها همه به یک آنتی ژن پاسخ می دهند اما روی اپی توپ های مختلف آن آنتی ژن.

در بیماری Multiple myeloma میزان آنتی بادی های مونوکلونال در خون زیاد می شود زیرا از ۱ کلون B cell که سرطانی شده به مقدار زیاد یک آنتی بادی مشخص دارد تولید می شود و اگر سرم این افراد را ببینیم این آنتی بادی ها که زیاد تولید شدند و در واقع مونوکلونال هم هستند را می بینیم. از آنتی بادی های مونوکلونال امروزه بسیار زیاد در صنعت داروسازی و تشخیص بیماری ها و ... استفاده می شود.

خسته نباشید.

ایمنی شناسی

گروه جزوه نویسی ایمنی بهمن ۱۴۰۲ - گروه ۱



بهمن

- کمپلمان
- سرگروه جزوه نویسی : سر چه گروهی
- نویسندگان : محمد رضایی پور و با تشکر از دندان پزشکی بهمن ۱۴۰۱
- استاد : جلالی
- گرافیکست : مسعود نظریگی

سیستم کمپلمان

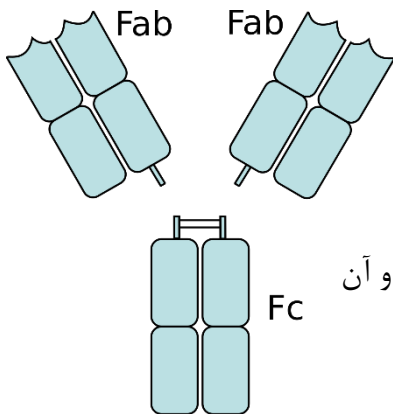
ورود آنتی ژن یا پاتوژن به بدن باعث فعالسازی B cell ها و تولید و ترشح آنتی بادی توسط آنها میشود، یکی از مکانیسم های عمل آنتی بادی های تولید شده راه اندازی آبشاری از پروتئینها به نام کمپلمان که مکانیسم های مختلفی را در پی دارد.

کمپلمان در هر دو نوع ایمنی اکتسابی و ذاتی نقش دارد و بیش از ۳۰ نوع پروتئین محلول و غشایی دارد که به صورت پروتئین غشایی یا محلول در سرم وجود دارند، معمولاً توسط کبد (ماکروفاژ، منوسیت و سلولهای اپیتلیال) ساخته میشود.

عملکرد های سیستم کمپلمان

۱. لیز سلولهای پاتوژن (مهمترین)

۲. اپسونیزاسیون



آنتی بادی دو قسمت Fab و Fc دارد که قسمت Fab به آنتی ژن متصل میشود.

هنگام اتصال آنتی بادی به آنتی ژن یا پاتوژن سلول های سیستم ایمنی مثل ماکروفاژ ها که دارای Fc رسپتور است میتوانند به کمپلکس آنتی بادی-آنتی ژن متصل شود و آن را بردار و فاگوسیتوز کند

☞ رسپتورها Fc انواع مختلفی دارند از جمله Fc گامارسپتور که فقط میتواند به IgG متصل شود

☞ این مکانیسم به عرضه بیشتر آنتی ژن کمک میکند

☞ این مکانیسم در طحال توسط سیستم رتیکولو اندوتلیال انجام میشود

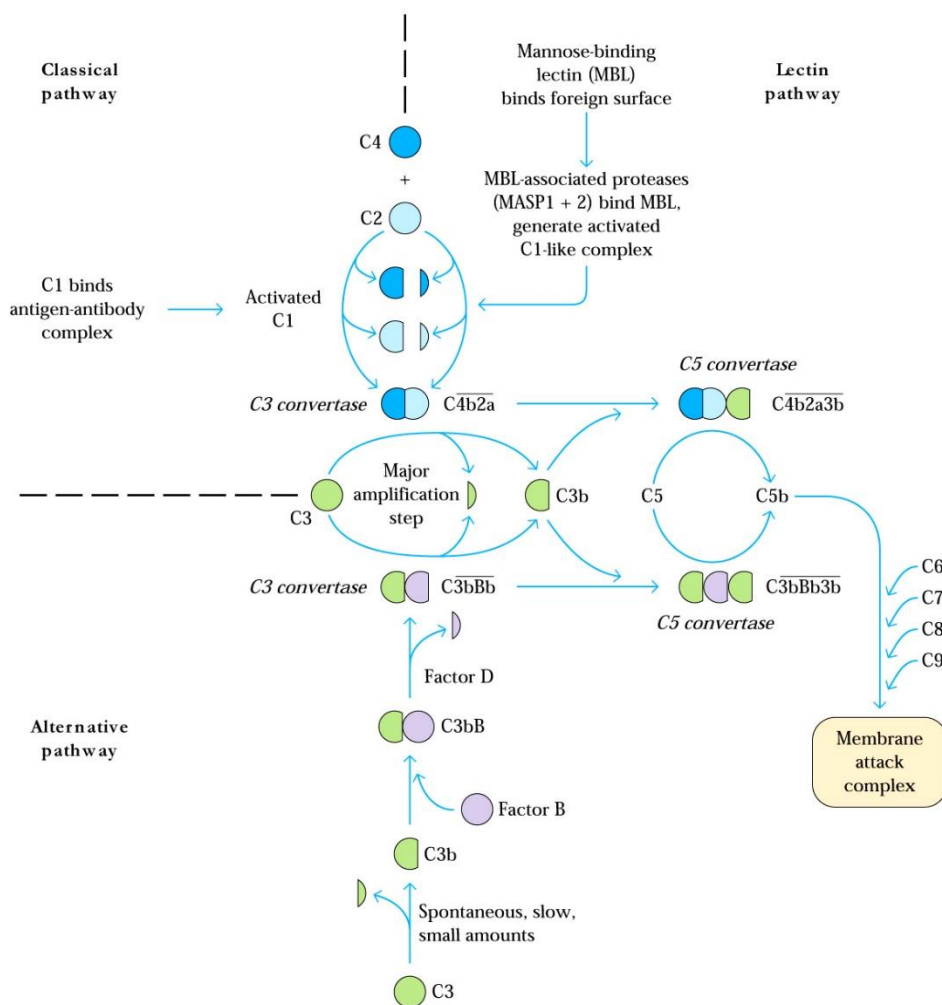
۳. پاکسازی کمپلکسهای ایمنی

کمپلمان از دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو میتواند فعال شود :

۱. مسیر آلترناتیو: این مسیر در سطوح سلولی است، به آنتی بادی نیاز ندارد و بخشی از ایمنی ذاتی میباشد.
 ۲. مسیر لکتین
 ۳. مسیر کلاسیک: با اتصال آنتی ژن به آنتی بادی، کمپلمان فعال می شود (چون به آنتی بادی نیاز دارد، پس کمپلمان در ایمنی اکتسابی نقش دارد).
- ☞ قطعات کمپلمان میتوانند به قسمت FC آنتی بادی متصل شوند اما این اتفاق در حالت عادی رخ نمیدهد زیرا اتصال آنتی ژن به آنتی بادی باعث یکسری تغییرات conformational در آنتی بادی میشود که باعث آزادسازی جایگاه اتصال به کمپلمان میشود

فاکتورهای درگیر در این مسیر ها:

۱. عددی: که شامل C1 تا C9 است.
- ☞ در بیماری های خود ایمنی، کلیوی و ... میزان کمپلمان را اندازه گیری میکنند زیرا در این بیماری ها خاص میزان کمپلمان سرم تغییر میکند، معمولا C1, C2, C3, C4 را اندازه گیری میکنند چون مقدار بیشتری در سرم دارند.
۲. محصولات پروتئولیتیک: دو نوع a (فرآورده کوچکتر) و b (فرآورده بزرگتر) دارد.
۳. کمپلکس آنزیمی: در این مسیرها به کمپلکسی که باعث شکستن قطعه ی بعدی میشود کمپلکس آنزیمی میگویند و کمپلکسهای دارای فعالیت آنزیمی با علامت بار روی کمپلکس مشخص میشود.



فرآیند کلی هر دو مسیر

در شکل نشان داده

شده که در ابتدا

متفاوت اند ولی از

بخشی از مسیر مشترک

میشوند.

ابتدا بخش متفاوت

مسیر کلاسیک و

آلترناتیو را بررسی

میکنیم سپس به سراغ

بخش مشترک این دو

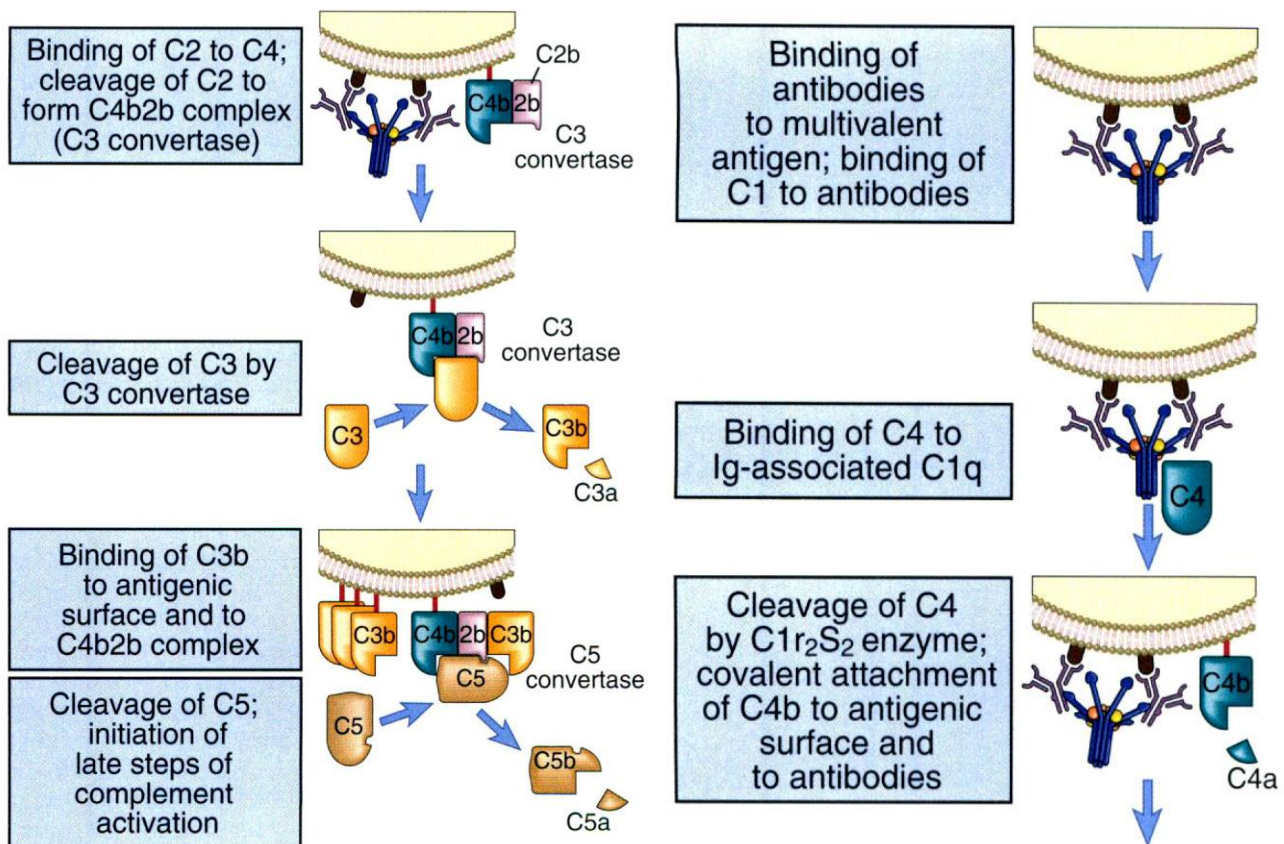
مسیر می رویم .

مسیر کلاسیک

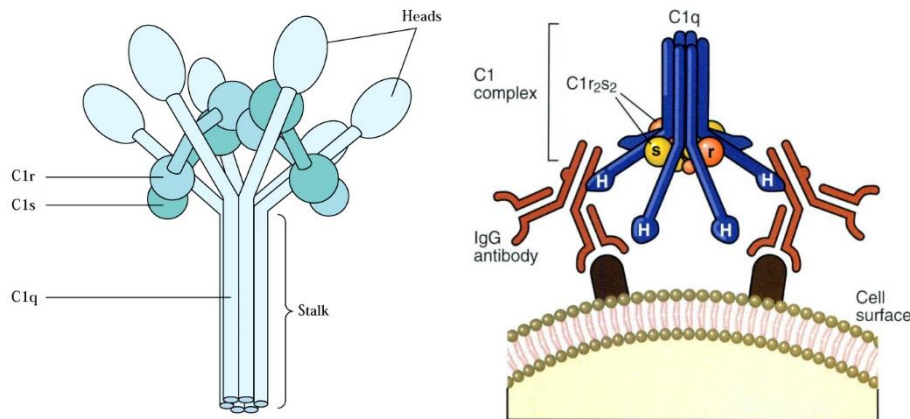
این مسیر با اتصال آنتی بادی به آنتی ژن اتفاق میافتد. به این فرآیند که با تغییر شکل فضایی آنتی بادی و آشکار شدن جایگاه Fc آنتی بادی برای اتصال به C1 همراه است تشکیل کمپلکس ایمنی میگویند

فقط IgM و IgG میتوانند مسیر کلاسیک را به راه بیندازند یا به عبارت دیگر کمپلمان را فعال کنند

این مسیر در تولید واکنش بر علیه پاتوژن مهم است زیرا خیلی از پاتوژن ها در اثر فعالسازی کمپلمان از بین میروند

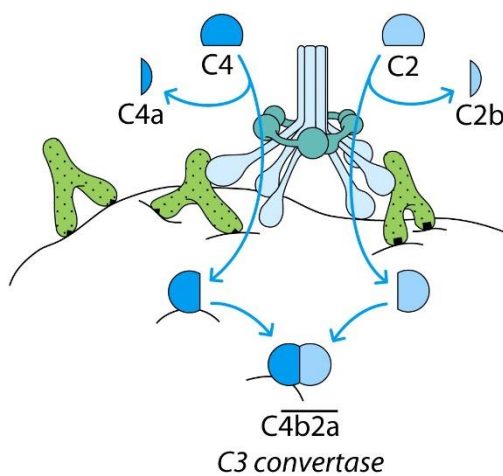


اولین اتفاق در مسیر کلاسیک اتصال C1 به آنتی بادی است. قطعه C1 کمپلمان به آن متصل می شود و بعد از اتصال به کمپلکس، با فراخوانی پروتئینهای C2 و C4 در سرم میتواند آن ها را بشکند. پس از شکست پروتئینها قطعات C2a و C2b و C4a و C4b تشکیل میشوند. C2a و C4b به هم متصل میگردند که به آن C3 convertase میگویند. C3 convertase (C4b2a) ، C3 را به دو قطعه a و b میشکند. در مرحله بعد با اتصال C3b به C3 کانورتاز ، C5 convertase (C4b2a3b) تشکیل میشوند. مراحل اولیه فعال شدن نیازمند C1,C2,C3,C4 است.



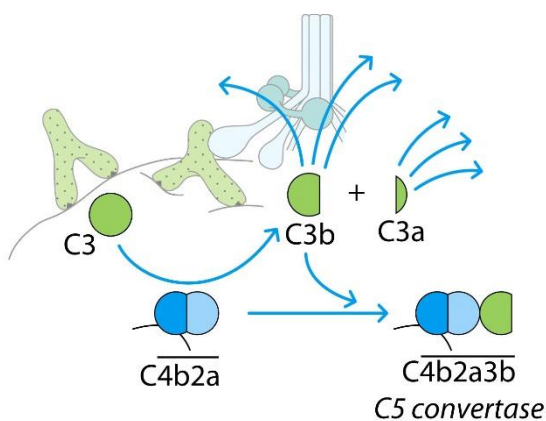
هر C1 باید حداقل به دو Fc متصل شود تا فعال گردد

⊗ اگر C1 به Fc آنتی بادی متصل شود، میتواند خاصیت آنزیمی داشته باشد.



پروتئین C1 هر دو C2 و C4 را میشکافد و از اتصال قطعه بزرگ C2 و C4 کمپلکس آنزیمی C3 کانورتاز تشکیل میشود.

⊗ معمولاً در تشکیل آنزیم ها قطعات بزرگتر یعنی b ها نقش دارند که استثنای آن در C2 قطعه a بزرگتر است.



کمپلکس آنزیمی C3 کانورتاز ، C3 را هیدرولیز می کند. تعدادی از C3b ها با C3 کانورتاز را ترکیب شده و C5 کانورتاز ایجاد می کنند

⊗ C5 قسمت مشترک بین مسیر کلاسیک و آلترناتیو است
⊗ بیشترین پروتئین کمپلمان در سرم، C3 است.

مسیر آلترناتیو

پروتئین C3 به دلیل بزرگی و ناپایدار بودن، دارای میزان کمی پروتئولیز خود به خودی بدون نیاز به کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی در سرم است و به دو قسمت a (قطعه کوچک) و b (قطعه بزرگ) میشکند.

TABLE 13-1

Initiators of the alternative pathway of complement activation

PATHOGENS AND PARTICLES OF MICROBIAL ORIGIN

Many strains of gram-negative bacteria

Lipopolysaccharides from gram-negative bacteria

Many strains of gram-positive bacteria

Teichoic acid from gram-positive cell walls

Fungal and yeast cell walls (zymosan)

Some viruses and virus-infected cells

Some tumor cells (Raji)

Parasites (trypanosomes)

Spontaneous cleavage of C3

Hydrolysis and inactivation of C3b in fluid phase

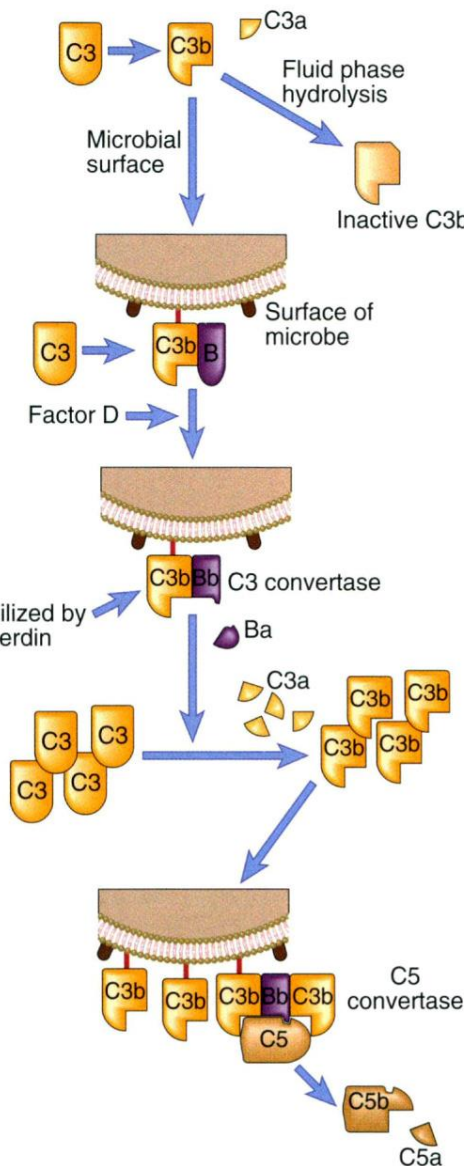
C3b binds covalently to microbial surfaces, binds Factor B

Cleavage of Factor B by Factor D; stabilization by properdin

Cleavage of additional C3 molecules by cell-associated C3 convertase

C3b covalently binds to cell surface, binds to C3bBb to form C5 convertase

Cleavage of C5; initiation of late steps of complement activation



سه پروتئین سرمی در مسیر آلترناتیو درگیرند:

۱. پروتئین C3

۲. فاکتور B

۳. فاکتور D

اگر آنتی ژن یا پاتوژنی در بدن موجود نباشد C3b غیر فعال میشود اما در صورت ورود پاتوژن به بدن C3b میتواند با اتصال به ترکیبات سطحی آن از جمله لیپوساکارید باکتری های گرم منفی، تریکونیک اسید باکتری های گرم مثبت، دیواره سلولی قارچ ها و ... فعال شود. بعد از اتصال، فاکتور B را فراخوانی میکند و این فاکتور به آن متصل میشود. سپس فاکتور D، فاکتور B را به دو قطعه Bb و Ba میشکند

قطعه بزرگتر آن یعنی Bb به C3b در سطح پاتوژن متصل شده و C3 convertase مسیر آلترناتیو را تشکیل می دهد که میتواند C3 های بیشتری را بشکند. در نهایت با قرار گرفتن چند C3b در کنار Bb، C5 convertase تشکیل میگردد.

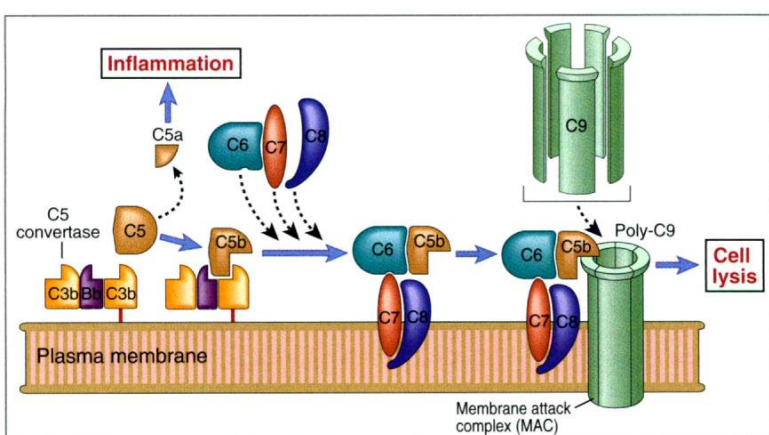
C5 convertase	C3 convertase	
C4b2a3b	C4b2a	مسیر کلاسیک
(C3b) _n Bb	C3bBb	مسیر آلترناتیو

مسیر مشترک

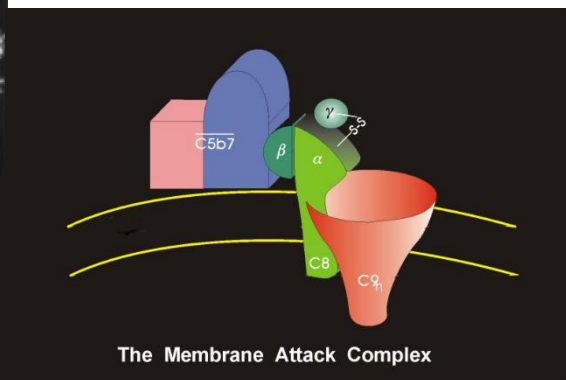
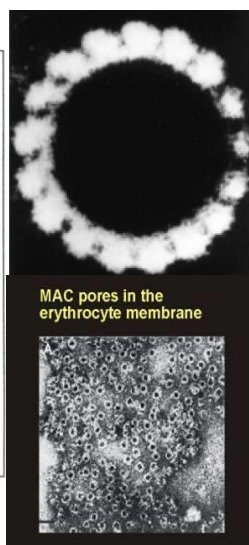
پروتئین C5 توسط C5 convertase به دو قسمت تقسیم شده و قسمت بزرگتر (C5b) به کمپلکس قبلی می چسبد که باعث جذب ۶,۷,۸ می شود.

کمپلکس C5, C6, C7, C8 از C5 convertase جدا شده سپس C7, C8 وارد غشا میشوند. کمپلکس به C9 متصل میشود و C9 ها (پلیمری از ۱۰-۱۷ مولکول) در غشا حفره ای به نام (MAC complex) attack Membrane با قطری حدود ۱۰۰ انگستروم ایجاد میکند.

MAC شامل C5b, C6, C7, C8, C9 است.



Late steps of complement activation and formation of the MAC.



پذیرنده های پروتئین های کمپلمان

تعداد زیادی رسپتور مختلف برای قطعات کمپلمان روی سطح سلول های مختلف وجود دارد از جمله :

۱. CR1

۲. CR2

۳. CR3

۴. CR4

ماکروفاژ اگر CR1 در سطح خود داشته باشد میتواند به C3b متصل شود، C3b و در ادامه کمپلمان را فعال کند

تنظیم فعال شدن کمپلمان

کمپلمان میتواند به صورت خودبه خودی اندکی فعال شود که این موضوع میتواند باعث آسیب به سلول ها و بافت های طبیعی شود.

در حالت طبیعی ما روی سلول های بدن مکانیسم هایی داریم که اجازه نمیدهد کمپلمان روی سلول های خودی فعال شود اما اگر آنها را از لحاظ ژنتیکی نداشته باشیم یا اگر آنتی بادی IgG, IgM به سلول های خودی متصل شوند کمپلمان روی سلول های خودی اتفاق میفتد و آبشار فعال میشود و باعث صدمه به سلول های خودی میشود به همین دلیل در بیماری خود ایمنی میزان کمپلمان را اندازه گیری میکنند.

مکانیسم های تنظیمی شامل :

۱. مهار تشکیل مبدل های C3

۲. تجزیه و غیرفعالسازی مبدلهای C3 و C5

۳. جلوگیری از تشکیل MAC

• ویروس ها، باکتری ها و سلول های سرطانی میتوانند قطعاتی مشابه قطعات تنظیمی کمپلمان ساخته و در سطح خود قرار دهند تا مانع فعال شدن کمپلمان روی سطح این سلول ها گردد

تنظیم کنندگان فعال شدن کمپلمان

۱. مهارکننده C1 (C1 INH) :

- یک مهار کننده سرین پروتئاز
- مهار فعالیت پروتئولیتیک C1 با تقلید از سوبسترهای طبیعی C1
- ادم آنژیونوروتیک ارثی:

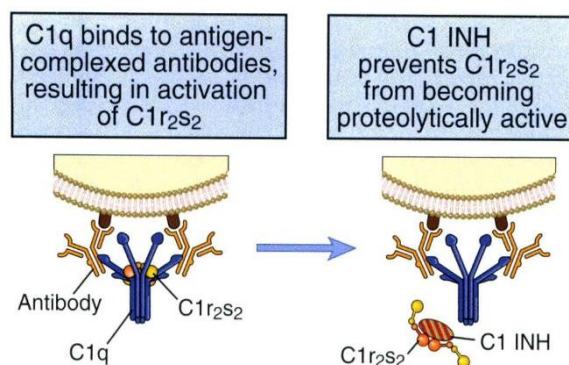


FIGURE 14-13 Regulation of C1 activity by C1 INH. C1 INH displaces C1r₂s₂ from C1q and terminates classical pathway activation.

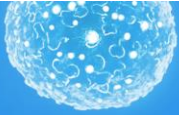
عدم وجود C1 inhibitor به صورت

ژنتیکی در فرد ممکن است به دلیل

تشکیل قطعات دیگر کمپلمان مثل C2a

مشکلاتی مانند ادم آنژیونوروتیک ارثی

ایجاد کند.

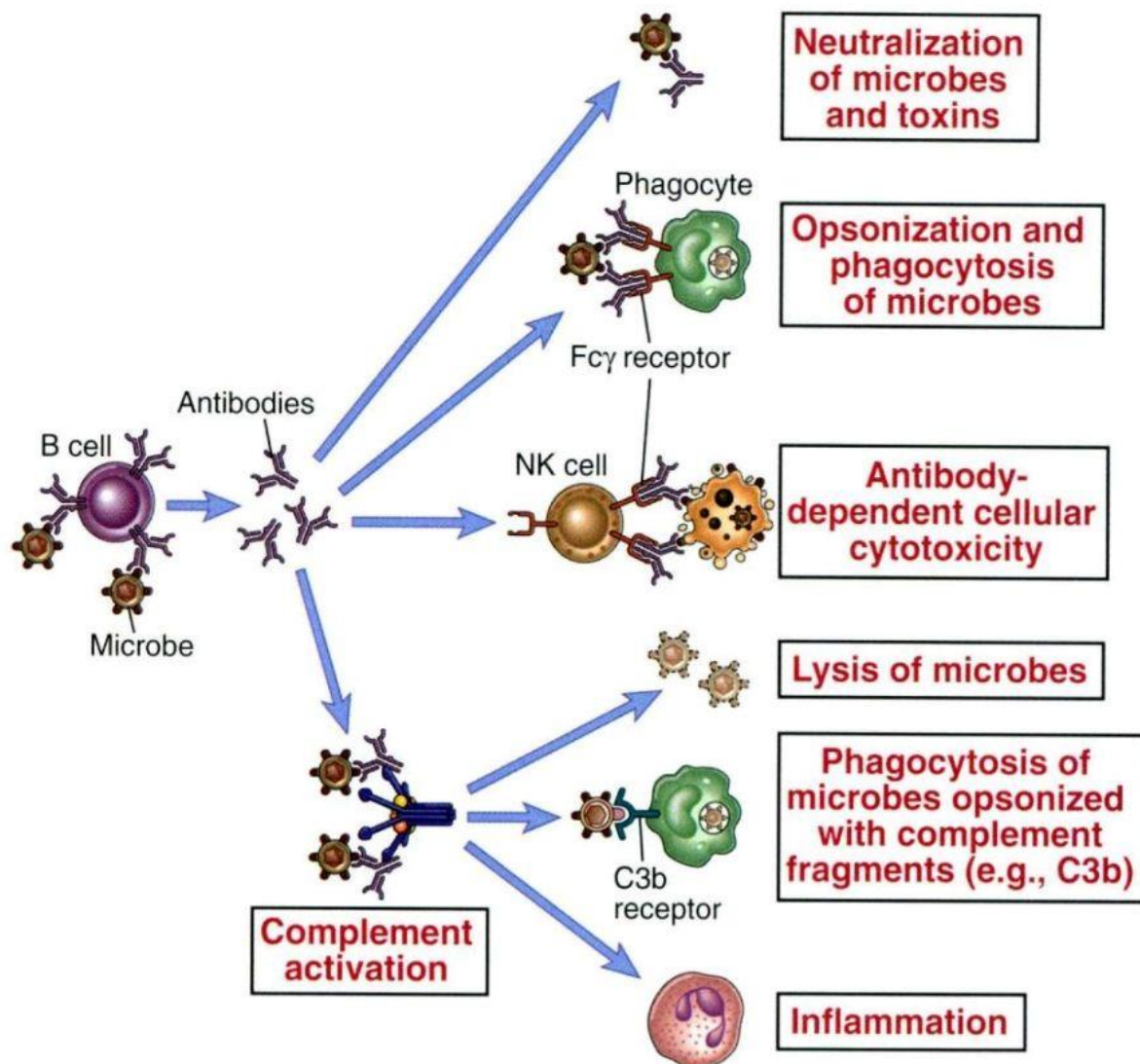


۲. فاکتور تسریع کننده نابودی (DAF)، C3 convertase را غیرفعال (تجزیه) میکند. پاتوژنهایی مثل مالاریا در سطح سلول خود DAF دارند که جلوی فعال شدن کمپلمان را میگیرد.
۳. پروتئین S روی سطح سلولهای خودی جلوی تشکیل MAC را میگیرد

اعمال اجرایی کمپلمان

۱. تقویت فاگوسیتوز: ماکروفاژها برای C3b رسپتور دارند. این رسپتورها همان CR2, CR1, CR3 و ... هستند.
 ۲. تحریک التهاب: C3a, C5a در منطقه حضور پاتوژن باعث التهاب، افزایش حضور سلول های ایمنی و در نهایت حذف پاتوژن میشوند
 ۳. القاء لیز سلولی: تشکیل کمپلکس حمله به غشا
 ۴. پاکسازی کمپلکسهای ایمنی: از طریق پذیرنده های کمپلمان
- کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی میتواند در سرم گردش کند تا در نهایت توسط سیستم رتیکولواندوتلیال برداشته شود اما اگر مقدار آنتی ژن خیلی زیاد باشد و آنتی بادی زیادی تولید شود مقدار این کمپلکس بیشتر از ظرفیت سیستم رتیکولواندوتلیال میشود و میتواند در جاهایی که سرعت خون کمتر است روی سطح بافت رسوب کند. در کلیه این اتفاق خیلی میفتد و ایجاد بیماری خود ایمنی میکند که باعث فعالسازی کمپلمان، التهاب و تخریب سلول های بافت میشود
- ⌚ کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی تا زمانی که در گردش باشد و رسوب نکند مشکلی ایجاد نمیکند

عملکردهای اجرایی ایزوتایپ های آنتی بادی



Effector functions of antibodies.

باسمه تعالی

ایمنی شناسی پزشکی

ایمنی ذاتی و التهاب

دکتر سید محمود هاشمی

۱۴۰۴

Contents

۱.....	ایمنی ذاتی و التهاب
۲.....	مقایسه ایمنی ذاتی و تطبیقی
۴.....	انواع ایمنی تطبیقی
۴.....	خصوصیات کلی و ویژگی پاسخ های ایمنی ذاتی
۶.....	گیرنده های سلولی میکروب ها و سلول های آسیب دیده
۶.....	گیرنده های شبه Toll
۸.....	گیرنده های شبه NOD
۹.....	اینفلامازوم
۹.....	حسگرهای سیتوزولی DNA و RNA
۱۰.....	سایر گیرنده های سلولی ایمنی ذاتی
۱۰.....	اجزای ایمنی ذاتی
۱۰.....	سدهای اپی تلایل
۱۱.....	سلول های ایمنی ذاتی
۱۱.....	فاگوسیت ها: نوتروفیل و مونوسیت/ ماکروفاژ
۱۲.....	سلول های دندریتیک
۱۲.....	ماست سل ها
۱۳.....	سلول های لنفی ذاتی
۱۳.....	سلول های کشنده طبیعی
۱۴.....	سایر پروتئین های پلاسمایی ایمنی ذاتی
۱۴.....	سایتوکاین های ایمنی ذاتی
۱۷.....	واکنش های ایمنی ذاتی
۱۷.....	التهاب
۱۸.....	فراخوانی فاگوسیت ها به موضع عفونت و ترمیم بافت
۱۹.....	فاگوسیتوز و حذف میکروب ها
۲۰.....	ترمیم بافت
۲۱.....	دفاع ضد ویروسی
۲۲.....	نقش ایمنی ذاتی در تحریک پاسخ های ایمنی تطبیقی
۲۳.....	خلاصه

خلاصه

بقای ارگانیسم‌های چند سلولی نیازمند سازوکارهای دفاعی در برابر عفونت‌های میکروبی و از بین بردن سلول‌های آسیب‌دیده و نکروتیک است. این سازوکارها که نخستین بار در مهره‌داران تکامل یافته‌اند و در تمام مهره‌داران عالی وجود دارند، همواره به‌صورت عملکردی در موجودات حضور دارند و آماده شناسایی و از بین بردن میکروب‌ها و سلول‌های مرده هستند؛ از این‌رو، این نوع دفاع به‌عنوان **ایمنی ذاتی** شناخته شده و ایمنی طبیعی یا فطری نیز نامیده می‌شود. سلول‌ها و مولکول‌های مسئول ایمنی ذاتی، **سیستم ایمنی ذاتی** را تشکیل می‌دهند.

ایمنی ذاتی، اولین خط دفاعی میزبان در برابر عفونت‌هاست که از طریق سدهای اپی‌تلیال، تهاجم میکروبی را مهار و بسیاری از میکروب‌های راه‌یافته به بدن را تخریب می‌کند. ایمنی ذاتی توانایی کنترل و حتی ریشه‌کنی عفونت‌ها را دارد. پاسخ ایمنی ذاتی، به‌محض ایجاد عفونت، توانایی مبارزه با میکروب‌ها را دارد، اما پاسخ ایمنی تطبیقی برای دفاع در برابر میکروبی که پیش‌تر با آن برخورد نداشته است، مستلزم تحریک آنتی‌ژنی برای تکثیر و تمایز سلولی است؛ بنابراین، پاسخ ایمنی تطبیقی به تأخیر افتاده و در این بازه زمانی، ایمنی ذاتی در برابر عفونت محافظت اساسی ایجاد می‌کند. علاوه‌براین، پاسخ ایمنی ذاتی، سیستم ایمنی تطبیقی را به نحوی آموزش می‌دهد تا در برابر میکروب‌های مختلف، پاسخ مؤثر ایجاد کند. ایمنی ذاتی، همچنین، در پاک‌سازی بافت‌های مرده و آغاز ترمیم، پس از آسیب بافتی، نقش کلیدی دارد.

پیش از بحث ایمنی تطبیقی که موضوع اصلی کتاب است، در این فصل به واکنش‌های دفاعی اولیه ایمنی ذاتی با تکیه بر پاسخ پرسش‌های زیر می‌پردازیم:

۱. چگونه سیستم ایمنی ذاتی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده را شناسایی می‌کند؟
۲. چگونه اجزای مختلف ایمنی ذاتی برای مبارزه با انواع مختلف میکروب‌ها عمل می‌کنند؟
۳. چگونه واکنش‌های ایمنی ذاتی، واکنش‌های ایمنی تطبیقی را تحریک می‌کنند؟

مقایسه ایمنی ذاتی و تطبیقی

دفاع میزبان به دو بازوی ایمنی ذاتی و تطبیقی تقسیم می‌شود. ایمنی ذاتی در برابر تهاجم میکروبی محافظت فوری ایجاد می‌کند و ایمنی تطبیقی که آهسته‌تر ایجاد می‌شود، مسئول دفاع اختصاصی‌تر در برابر عفونت‌هاست (شکل ۱-۳). ایمنی ذاتی که ایمنی طبیعی (natural) و فطری (native) نیز نامیده می‌شود، همواره در افراد سالم وجود دارد (از این‌رو، ذاتی گفته می‌شود) و آمادگی ممانعت از ورود میکروب‌ها و حذف فوری میکروب‌های راه‌یافته به بافت‌های میزبان را دارد. ایمنی تطبیقی که ایمنی اختصاصی (specific) و اکتسابی (acquired) نیز گفته می‌شود، پیش از آنکه بتواند دفاع مؤثری ایجاد کند، نیازمند تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها در پاسخ به میکروب‌هاست (به عبارت دیگر؛ خود را با میکروب‌های مهاجم تطبیق می‌دهد). از نظر فیلوژنی، ایمنی ذاتی قدیمی‌تر است و پاسخ‌های بسیار اختصاصی و قدرتمندتر ایمنی تطبیقی پس از آن تکامل یافته‌اند.

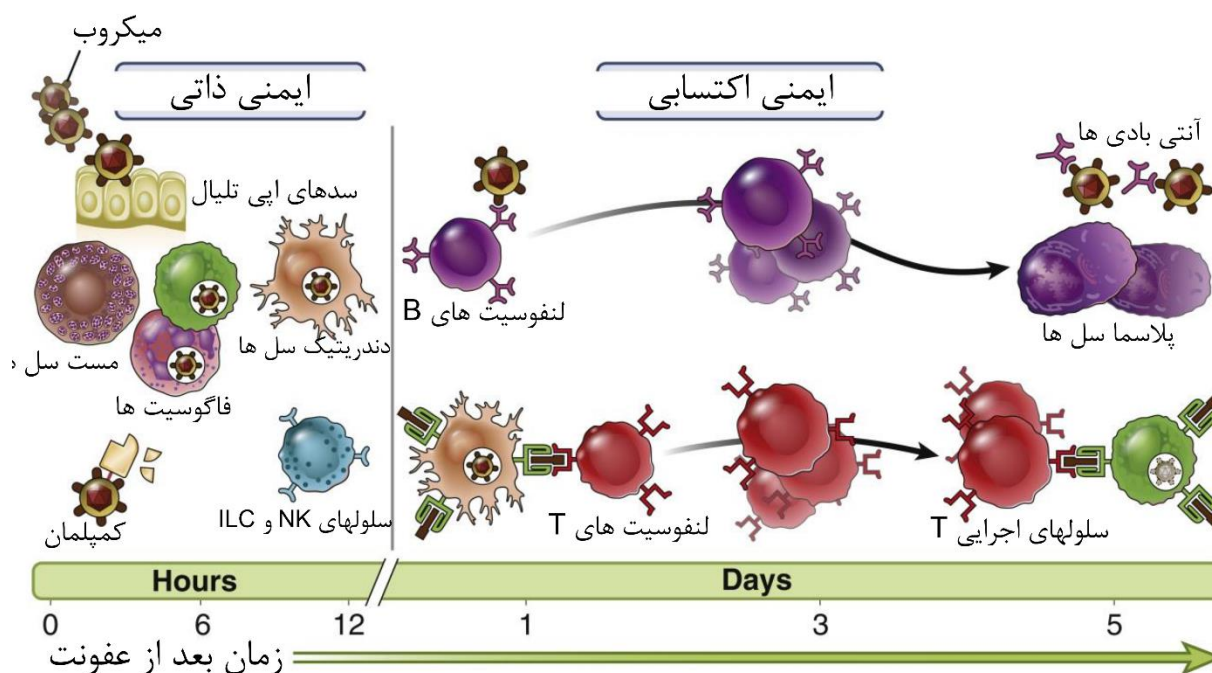
سدهای اپی‌تلیال پوست و بافت‌های مخاطی و همچنین، سلول‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی موجود در این بافت‌ها، نخستین خط دفاعی ایمنی ذاتی برای ممانعت از ورود میکروب‌ها هستند. چنانچه میکروب‌ها به اپی‌تلیوم نفوذ کنند و وارد بافت‌ها یا گردش خون شوند، سایر اجزای سیستم ایمنی ذاتی از جمله؛ فاگوسیت‌ها، سلول‌های لنفی ذاتی (innate lymphoid cells) و برخی پروتئین‌های پلاسمایی مانند سیستم کمپلمان، در برابر آنها دفاع می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی ذاتی، علاوه بر آنکه دفاع اولیه در برابر عفونت‌ها را انجام می‌دهند، برای آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در برابر عوامل عفونی نیز لازم هستند. اجزا و سازوکارهای ایمنی ذاتی در فصل دو به تفصیل بررسی شده‌اند.

سیستم ایمنی تطبیقی شامل لنفوسیت‌هایی با گیرنده‌های بسیار متنوع و متغیر برای مواد بیگانه و نیز، محصولات این سلول‌ها مانند آنتی‌بادی است. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی برای دفاع در برابر میکروب‌های بیماری‌زایی که ممکن است در جهت مقاومت به ایمنی ذاتی تکامل یافته باشند، ضروری هستند. سلول‌ها و مولکول‌های ایمنی ذاتی، ساختارهای مشترک بین انواع میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند، اما گیرنده‌های لنفوسیت‌های

ایمنی تطبیقی، به طور اختصاصی، مولکول‌های بسیار متنوع تولیدشده از میکروب‌ها و همچنین، مولکول‌های غیرعفونی را شناسایی می‌کند. به هر مولکولی که به طور اختصاصی، توسط لنفوسیت‌ها یا آنتی‌بادی‌ها شناسایی شود، آنتی‌ژن گفته می‌شود. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، برای حذف میکروب‌ها، از سلول‌ها و مولکول‌های ایمنی ذاتی استفاده می‌کنند. به عنوان مثال؛ آنتی‌بادی‌ها که اجزای ایمنی تطبیقی هستند، به میکروب‌ها متصل می‌شوند و سپس، میکروب‌های پوشیده‌شده با آنتی‌بادی با تمایل بالا به فاگوسیت‌های ایمنی ذاتی متصل شده و آنها را فعال می‌کنند. فاگوسیت‌های فعال شده نیز، به نوبه خود، میکروب‌ها را بلعیده و تخریب می‌کنند. نمونه‌های دیگری از همکاری بین ایمنی ذاتی و تطبیقی در فصل‌های بعد ذکر خواهد شد.

اصطلاح پاسخ ایمنی، به طور کلی، به ایمنی تطبیقی اشاره دارد و این فصل بیشتر بر روی آن متمرکز است.

سلول‌های سیستم ایمنی در بافت‌های مختلف حضور دارند و نقش‌های متفاوتی در دفاع میزبان ایفا می‌کنند. اغلب سلول‌های ایمنی، لکوسیت‌های (گلبول‌های سفید خون) مشتق از پیش‌سازهای مغزاستخوان هستند که در خون گردش می‌کنند. سایر سلول‌ها به طور دائم، در بافت‌ها حضور دارند. برخی سلول‌ها در ایمنی ذاتی، برخی در ایمنی تطبیقی و برخی نیز، در هر دو پاسخ عملکرد دارند. سلول‌های ایمنی به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: **سلول‌های لنفی** (که اغلب واسطه پاسخ‌های ایمنی تطبیقی‌اند) و سلول‌های غیر لنفی یا میلوئید که نقش‌های متنوعی از جمله در پاسخ‌های ایمنی ذاتی ایفا می‌کنند.



شکل ۱-۳) سازوکارهای اصلی ایمنی ذاتی و تطبیقی. سازوکارهای ایمنی ذاتی، دفاع اولیه در برابر عفونت‌ها را فراهم می‌کنند. برخی از این سازوکارها (به عنوان مثال؛ سدهای اپی تلیال) از عفونت جلوگیری کرده و سایر آنها (به عنوان مثال؛ فاگوسیت‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی [NK]، سایر سلول‌های لنفی ذاتی [ILCs] و سیستم کمپلمان) میکروب‌ها را از بین می‌برند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، در ادامه و به واسطه لنفوسیت‌ها و محصولات آنها ایجاد می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها عفونت را مهار و میکروب‌ها را ریشه‌کن می‌کنند. لنفوسیت‌های T نیز، میکروب‌های داخل سلولی را حذف می‌کنند. کینتیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی مشابه بوده و ممکن است در عفونت‌های مختلف تغییر کند.

- **سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و ماست سل‌های مقیم بافت،** به عنوان نگهبان (کشیک)، حضور میکروب‌ها را در بافت‌ها تشخیص داده و پاسخ‌های ایمنی را آغاز می‌کنند. سلول‌های دندریتیک (DCs) که به دلیل زوائد غشایی بیرون زده فراوان، به این نام خوانده می‌شوند، **سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs)** نیز نامیده می‌شوند، زیرا آنتی‌ژن‌های میکروبی را به دام انداخته و آنها را برای آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند.

- **فاگوسیت‌ها** که میکروب‌ها را بلعیده و از بین می‌برند، در واقع سلول‌های میلوئیدی شامل نوتروفیل‌های فراخوانی‌شده از خون و ماکروفاژها هستند. ماکروفاژها از مونوسیت‌های در گردش تکامل می‌یابند، بسیار طولانی‌تر از نوتروفیل‌ها در بافت زندگی می‌کنند و علاوه بر شناسایی و

تخریب میکروب‌ها به ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده نیز کمک می‌کنند. از آنجایی که سلول‌های نگهبان و فاگوسیت‌ها سلول‌های اصلی ایمنی ذاتی هستند، در **فصل دو** با جزئیات بیشتر بررسی می‌شوند.

- **لنفوسیت‌ها** شامل سلول‌های B و T، در میان اندام‌های لنفی و بافت‌های غیرلنفی گردش می‌کنند و با شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را راه‌اندازی می‌کنند.

انواع ایمنی تطبیقی

دو بازوی هم‌وزن و سلولی ایمنی تطبیقی، به واسطه سلول‌ها و مولکول‌های مختلفی ایجاد می‌شوند و به ترتیب، دفاع در برابر میکروب‌های خارج سلولی و داخل سلولی را بر عهده دارند (شکل ۴-۱).

خصوصیات کلی و ویژگی پاسخ‌های ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی با مجموعه کوچکی از واکنش‌ها عملکردهای دفاعی خود را انجام می‌دهد که بسیار محدودتر از پاسخ‌های متنوع و تخصصی ایمنی تطبیقی‌اند. اختصاصیت ایمنی ذاتی نیز، از چند جنبه با اختصاصیت لنفوسیت‌های شناساگر آنتی‌ژن در ایمنی تطبیقی متفاوت است (شکل ۲-۱).

التهاب و دفاع ضد ویروسی دو نوع اصلی واکنش‌های ایمنی ذاتی هستند. التهاب شامل تجمع و فعال شدن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلازما در موضع عفونت یا آسیب بافتی است. این سلول‌ها و پروتئین‌ها در حذف میکروب‌های اغلب خارج سلولی و بافت‌های آسیب‌دیده با یکدیگر همکاری می‌کنند. دفاع ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌های داخل سلولی، حتی در غیاب التهاب، توسط سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سایتوکاین‌های اینترفرون نوع I (IFNs) انجام می‌شود. سلول‌های NK، سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند و اینترفرون‌های نوع I نیز، همانندسازی ویروس در سلول‌های میزبان را مهار می‌کنند.

در حالی که سیستم ایمنی تطبیقی با برخورد‌های مکرر به میکروب‌ها پاسخ‌های قوی‌تر، سریع‌تر و در نتیجه، مؤثرتر می‌دهد، سیستم ایمنی ذاتی با روشی یکسان به برخورد‌های مکرر با میکروب و واکنش می‌دهد. به عبارت دیگر؛ سیستم ایمنی ذاتی، در اغلب موارد، برخورد‌های قبلی با میکروب را به خاطر نمی‌آورد و پس از هر برخورد، به حالت پایه بازمی‌گردد، در حالی که خاطره ایمنولوژیک یکی از ویژگی‌های مهم پاسخ ایمنی تطبیقی است. شواهد جدید حاکی از آن است که برخی سلول‌های ایمنی ذاتی (مانند ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی) طی برخورد با میکروب‌ها به نحوی تغییر می‌کنند که در برخورد‌های مجدد، پاسخ بهتری ایجاد می‌کنند. البته مشخص نیست این فرایند به حفاظت بهبودیافته در برابر عفونت‌های مکرر منجر می‌شود یا برای میکروب‌های مختلف، اختصاصی است یا خیر.

سیستم ایمنی ذاتی، ساختارهایی را شناسایی می‌کند که در انواع مختلف میکروب‌ها مشترکند و در سلول‌های طبیعی میزبان وجود ندارند. سلول‌ها و مولکول‌های ایمنی ذاتی، تعداد محدودی ساختار میکروبی شناسایی می‌کنند که بسیار کمتر از تعداد تقریباً نامحدود آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی هستند که توسط ایمنی تطبیقی شناسایی می‌شوند. هر یک از اجزای ایمنی ذاتی ممکن است باکتری‌ها، ویروس‌ها و یا قارچ‌های زیادی را شناسایی کند. به عنوان مثال؛ فاگوسیت‌ها گیرنده‌هایی برای اندوتوکسین باکتریایی یعنی لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و گیرنده‌هایی برای پپتیدوگلیکان بیان می‌کنند. LPS و پپتیدوگلیکان در غشای خارجی یا دیواره سلولی بسیاری از گونه‌های باکتریایی حضور دارند، اما توسط سلول‌های پستانداران تولید نمی‌شوند. سایر گیرنده‌های فاگوسیت‌ها، واحدهای مانوز انتهایی را شناسایی می‌کنند که قند رایج باکتری‌ها و قارچ‌هاست و در پستانداران وجود ندارد. گیرنده‌های موجود در سلول‌های پستانداران، اسید ریبونوکلئیک دو رشته‌ای (dsRNA) و الیگونوکلئوتیدهای غیرمتمیله غنی از CG (CpG) را شناسایی می‌کنند و به آنها پاسخ می‌دهند. dsRNA در طول تکثیر بسیاری از ویروس‌ها تولید می‌شود، اما در سلول‌های پستانداران تولید نمی‌گردد. الیگونوکلئوتیدهای CpG نیز در DNA میکروبی معمول‌اند، اما در DNA پستانداران فراوان نیستند. مولکول‌های میکروبی محرک ایمنی ذاتی، اغلب **الگوهای مولکولی وابسته با پاتوژن (PAMPs)** نامیده می‌شوند که نمایانگر حضور آنها در عوامل عفونی (پاتوژن‌ها) و اشتراکشان در یک نوع میکروب است (به عبارت دیگر؛ الگوهای مولکولی هستند). گیرنده‌های ایمنی ذاتی که این ساختارهای مشترک را شناسایی می‌کنند، **گیرنده‌های شناساگر الگو** نامیده می‌شوند.

گیرنده‌های ایمنی ذاتی، ساختارهایی از میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند که اغلب برای بقا و عفونت‌زایی آنها حیاتی‌اند. این ویژگی، ایمنی ذاتی را به یک سازوکار دفاعی بسیار مؤثر تبدیل می‌کند، زیرا میکروب نمی‌تواند با جهش یا عدم بیان اهداف تشخیص ایمنی ذاتی، از آن فرار کند.

ویژگی	ایمنی ذاتی	ایمنی تطبیقی
اختصاصیت	برای ساختارهای مشترک در انواع میکروب‌ها (الگوهای مولکولی وابسته به آسیب)	برای جزئیات ساختاری مولکول‌های میکروبی (آنتی‌ژن‌ها)؛ ممکن است آنتی‌ژن‌های غیرمیکروبی را شناسایی کند
تعداد مولکول‌های میکروبی شناسایی شده	حدود ۱۰۰۰ الگوی مولکولی (به طور تخمینی)	بیش از 10^7 آنتی‌ژن
گیرنده‌ها	کد شده در ژنم لاین؛ تنوع محدود (گیرنده‌های شناساگر الگو)	کد شده توسط ژن‌های حاصل از نوترکیبی سوماتیک قطعات ژنی؛ تنوع بیشتر
تعداد و انواع گیرنده‌ها	کمتر از ۱۰۰ نوع مختلف از گیرنده‌های نامتغیر	تنها دو نوع گیرنده (Ig و TCR) با میلیون‌ها تغییر در هر کدام
توزیع گیرنده‌ها	غیرکلونال؛ گیرنده‌های یکسان در تمام سلول‌های یک رده	کلونال؛ کلون‌های لنفوسیتی با اختصاصیت متفاوت، گیرنده‌های مختلفی بیان می‌کنند
تمایز خودی از غیرخودی	آری؛ سلول‌های سالم میزبان شناسایی نمی‌شوند یا ممکن است مولکول‌هایی بیان کنند که واکنش‌های ایمنی ذاتی را مهار می‌کنند	آری؛ بر اساس حذف یا غیرفعال کردن لنفوسیت‌های خودواکنشگر؛ ممکن است ناقص باشد (از این رو، احتمال خودایمنی وجود دارد)

میکروب‌هایی که اشکال عملکردی این ساختارها را بیان نمی‌کنند، توانایی عفونت‌زایی و کلونیزه شدن در میزبان را از دست می‌دهند. در مقابل، میکروب‌ها با جهش در آنتی‌ژن‌هایی که اهداف لنفوسیت‌ها هستند، از ایمنی تطبیقی فرار می‌کنند، چراکه این آنتی‌ژن‌ها اغلب برای حیات میکروب‌ها ضروری نیستند.

سیستم ایمنی ذاتی، مولکول‌های آزادشده از سلول‌های آسیب‌دیده یا نکروتیک میزبان را نیز شناسایی می‌کند. این مولکول‌ها الگوهای مولکولی وابسته به آسیب (DAMPs) نامیده می‌شوند و نمونه‌هایی از آنها عبارتند از: high mobility group box protein 1 (HMGB1) که یک پروتئین هیستونی رهاشده از سلول‌هایی با هسته آسیب‌دیده است و ATP خارج‌سلولی که از میتوکندری‌های آسیب‌دیده آزاد می‌شود. پاسخ به DAMP با هدف حذف سلول‌های آسیب‌دیده و آغاز فرایند ترمیم بافتی انجام می‌شود؛ بنابراین، پاسخ‌های ذاتی حتی به دنبال آسیب استریل مانند انفارکتوس (مرگ بافت به دلیل از دست رفتن خون) نیز ایجاد می‌شوند.

شکل ۱-۲) اختصاصیت و گیرنده‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی. در این شکل ویژگی‌های مهم اختصاصیت و گیرنده‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی خلاصه شده و با مثال‌های منتخب نشان داده شده‌اند. Ig: ایمونوگلوبولین (آنتی‌بادی)؛ TCR: گیرنده سلول T.

گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی توسط ژن‌های به ارث رسیده‌ای کد می‌شوند که در همه سلول‌ها یکسان هستند. گیرنده‌های شناساگر الگوی ایمنی ذاتی، توزیع غیرکلونال دارند. به عبارت دیگر؛ در تمام سلول‌های یک نوع خاص، مانند ماکروفاژ، گیرنده‌های یکسانی بیان می‌شوند؛ بنابراین، ممکن است بسیاری از سلول‌های ایمنی ذاتی، میکروب یکسانی شناسایی کنند و به آن پاسخ دهند. این توزیع غیرکلونال برخلاف گیرنده‌های آنتی‌ژنی ایمنی تطبیقی است که توسط ژن‌های حاصل از نوترکیبی قطعات ژنی در تکامل لنفوسیتی، کد می‌شوند و در نتیجه، تعداد بسیار زیادی کلون لنفوسیتی B و T وجود دارد که هر یک گیرنده منحصر به فردی بیان می‌کنند. تخمین زده می‌شود حدود ۱۰۰ نوع گیرنده ایمنی ذاتی وجود داشته باشد که قادر به

شناسایی حدود هزار PAMP و DAMP مختلف هستند. در تضادی آشکار، تنها دو نوع گیرنده اختصاصی در سیستم ایمنی تطبیقی وجود دارد (ایمونوگلوبولین [Ig] و گیرنده سلول T [TCR]) که به دلیل تنوع، توانایی شناسایی میلیون‌ها آنتی‌ژن مختلف را دارند.

سیستم ایمنی ذاتی در برابر سلول‌های سالم واکنش نمی‌دهد. چندین ویژگی سیستم ایمنی ذاتی، سبب ناتوانی آن در واکنش علیه سلول‌ها و مولکول‌های خودی می‌شوند. نخست اینکه، گیرنده‌های ایمنی ذاتی به نحوی تکامل یافته‌اند که برای ساختارهای میکروبی (و محصولات سلول‌های آسیب‌دیده) و نه برای مواد موجود در سلول‌های سالم، اختصاصی باشند. دوم، هرچند برخی از گیرنده‌های شناساگر الگو می‌توانند موادی مانند اسیدهای نوکلئیک موجود در سلول‌های طبیعی را شناسایی کنند، اما این گیرنده‌ها در بخش‌هایی از سلول (مانند اندوزوم‌ها؛ قسمت بعد را ببینید) قرار دارند که از اجزای سلولی سالم جدا هستند. سوم، سلول‌های طبیعی پستانداران، مولکول‌هایی تنظیمی بیان می‌کنند که واکنش‌های ایمنی ذاتی را مهار می‌کنند. سیستم ایمنی تطبیقی نیز بین خودی و غیرخودی تمایز قائل می‌شود. در سیستم ایمنی تطبیقی، لنفوسیت‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن‌های خودی تولید می‌شوند، اما در برخورد با آنتی‌ژن‌ها می‌میرند و یا غیرفعال می‌شوند.

پاسخ ایمنی ذاتی می‌تواند به‌عنوان مجموعه‌ای از واکنش‌ها در نظر گرفته شود که در برابر مراحل مختلف عفونت‌های میکروبی دفاع می‌کنند:

- در مبادی ورود میکروب‌ها: اغلب عفونت‌های میکروبی از طریق سدهای اپی‌تلیال پوست و دستگاه‌های گوارشی، تنفسی و ادراری – تناسلی کسب می‌شوند. اولین سازوکارهای دفاعی فعال در این مناطق عبارتند از: اپی‌تلیوم که سد فیزیکی و مولکول‌های ضد میکروبی را فراهم می‌کند و سلول‌های لنفی.
- در بافت‌ها: میکروب‌هایی که اپی‌تلیوم را نقض می‌کنند و همچنین، سلول‌هایی که در بافت‌ها مرده‌اند، توسط ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و ماست سل‌های مقیم شناسایی می‌شوند. برخی از این سلول‌ها با ترشح سایتوکاین‌های آغازگر التهاب، واکنش می‌دهند. فاگوسیت‌های مقیم بافت یا فراخوانده‌شده از خون نیز، میکروب‌ها را تخریب و سلول‌های آسیب‌دیده را حذف می‌کنند.
- در خون: پروتئین‌های پلازما از جمله، پروتئین‌های سیستم کمپلمان، در برابر میکروب‌هایی وارد شده به گردش خون واکنش می‌دهند و تخریب آنها را پیش می‌برند.

این اجزای ایمنی ذاتی و واکنش‌های آنها، در بخش‌های بعدی به تفصیل بررسی می‌شوند. بحث واکنش‌های ایمنی ذاتی را با بررسی چگونگی شناسایی میکروب‌ها، سلول‌های آسیب‌دیده و سایر مواد بیگانه و نحوه تحریک این واکنش‌ها آغاز می‌کنیم.

گیرنده‌های سلولی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده

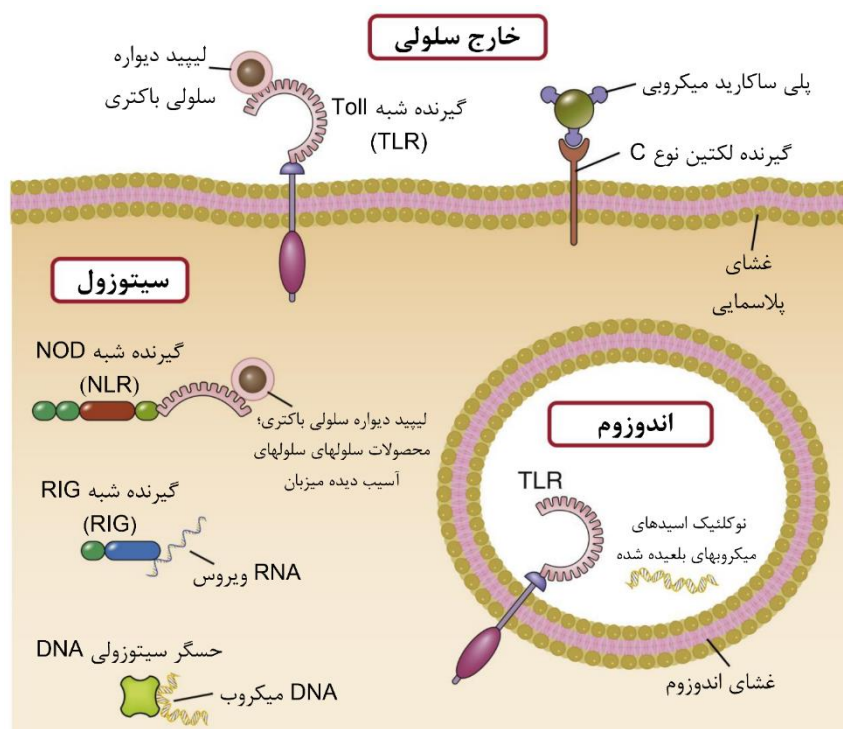
گیرنده‌های شناساگر الگویی که ایمنی ذاتی برای تشخیص میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده استفاده می‌کند، در فاگوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و بسیاری از سایر انواع سلول‌ها بیان می‌شوند و در بخش‌های سلولی مختلفی قرار دارند که حضور میکروب یا محصولات میکروبی در آنها محتمل است: در سطح سلول، میکروب‌های خارج سلولی را شناسایی می‌کنند؛ در وریکول‌ها (اندوزوم‌ها) محصولات میکروبی وارد شده به این اجزا را شناسایی می‌کنند و در سیتوزول نیز، به‌عنوان حسگر برای میکروب‌های سیتوپلاسمی و محصولات آسیب سلولی عمل می‌کنند (شکل ۲-۲). این گیرنده‌های PAMP و DAMP‌ها به چند خانواده پروتئینی تعلق دارند.

گیرنده‌های شبه Toll

گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) هومولوگ پروتئین Toll در دروزوفیلا هستند. این پروتئین به دلیل نقش آن در تکامل مگس کشف شد، اما بعداً مشخص گردید که برای حفاظت از مگس در برابر عفونت‌های قارچی ضروری است. در مهره‌داران، ۱۰ نوع TLR متفاوت وجود دارد که برای اجزای مختلف میکروب‌ها اختصاصیت دارند (شکل ۲-۳). TLR-2 چندین گلیکولیپید و پپتیدوگلیکان تولیدشده در باکتری‌های گرم مثبت و برخی انگل‌ها را شناسایی می‌کند. TLR-3 برای RNA دو رشته‌ای و TLR-7 و TLR-8 برای RNA تک رشته‌ای اختصاصیت دارند. TLR-4 به LPS (اندوتوکسین) باکتری‌های گرم منفی متصل می‌شود. TLR-5 پروتئین تاژک باکتری‌ها یعنی فلاژلین را شناسایی می‌کند. TLR-9 نیز، CpG DNA غیرمتیله را شناسایی می‌کند که در ژنوم میکروبی فراوان است. TLRهایی که پروتئین‌ها، لیپیدها و پلی‌ساکاریدهای (اجزای دیواره سلولی) میکروب‌های خارج سلولی را شناسایی می‌کنند، در سطح سلول قرار دارند. TLRهایی که اسیدهای نوکلئیک را شناسایی می‌کنند در اندوزوم قرار دارند که محل بلع و هضم میکروب‌ها و آزاد شدن اسیدهای نوکلئیک آنهاست.

سیگنال‌های ایجادشده توسط TLRها، فاکتورهای رونویسی را فعال می‌کنند که بیان سایتوکاین‌ها و سایر پروتئین‌های دخیل در پاسخ التهابی، و عملکرد ضد میکروبی فاگوسیت‌های فعال‌شده و سایر سلول‌ها را تحریک می‌کنند (شکل ۲-۴). از مهم‌ترین فاکتورهای رونویسی فعال‌شده با سیگنال‌های TLR، اعضای خانواده فاکتور هسته‌ای κB (NF- κB) هستند که سبب بیان سایتوکاین‌های مختلف، مولکول‌های چسبندگی اندوتلیالی دخیل در التهاب و فاکتورهای تنظیمی اینترفرون (IRFs) می‌شوند. IRFها تولید سایتوکاین‌های ضد ویروسی به نام اینترفرون‌های نوع I را تحریک می‌کنند.

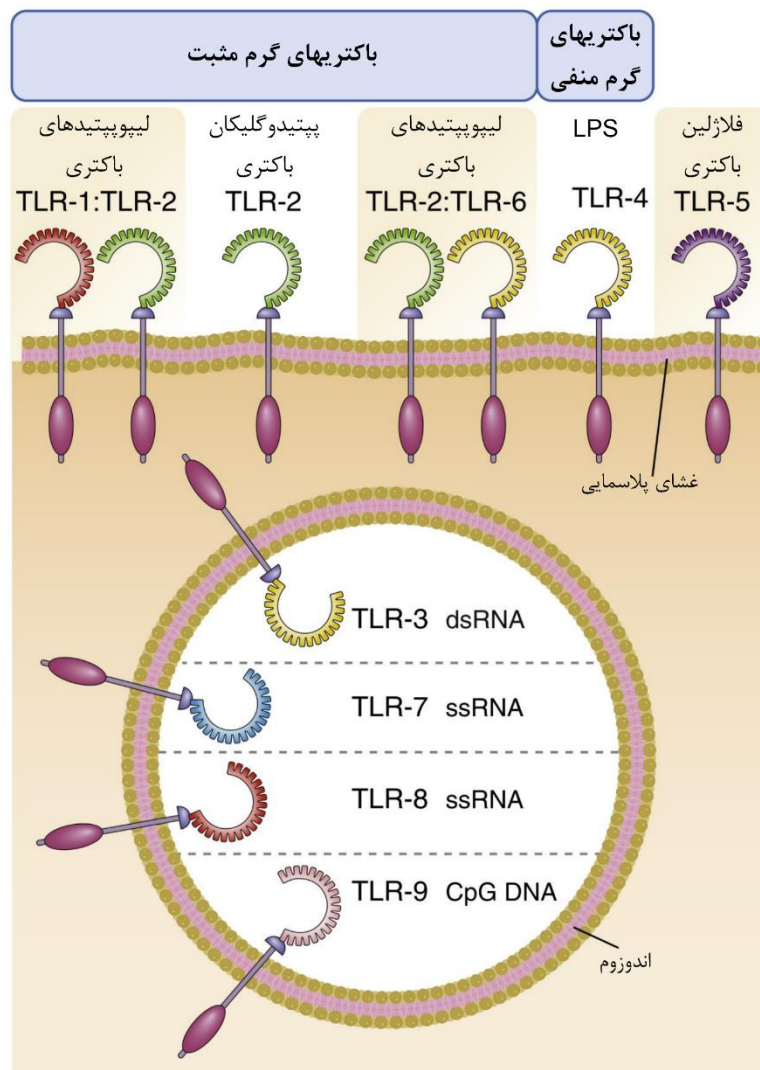
جهش‌هایی که TLRها یا مولکول‌های پیام‌رسان آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بیماری‌های اتوزوم مغلوب نادری ایجاد می‌کنند که با عفونت‌های مکرر مشخص می‌شوند. این موضوع مؤید اهمیت این مسیرها در دفاع علیه میکروب‌هاست. به عنوان مثال؛ افراد دارای جهش‌های مؤثر بر TLR-3، مستعد ابتلا به عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس، به ویژه آنسفالیت هستند و جهش در MyD88 که پروتئین آداپتور پایین دست چند TLR است، فرد را مستعد پنومونی باکتریایی می‌کند.



شکل ۲-۲) موقعیت سلولی گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی. بعضی از گیرنده‌ها، مانند برخی از TLRها و لکتین‌ها در سطوح سلول قرار دارند. سایر TLRها در اندوزوم قرار دارند. برخی گیرنده‌های نوکلئیک ویروسی، پپتیدهای باکتریایی و محصولات سلول‌های آسیب‌دیده نیز، در سیتوپلاسم قرار دارند. RIG و NOD اعضای خانواده‌های گیرنده‌های سیتوزولی، ساختار مشابهی دارند و به ترتیب، محصولات باکتریایی و ویروسی را شناسایی می‌کنند. (نام کامل آنها پیچیده است و عملکرد آنها را منعکس نمی‌کند). پنج خانواده اصلی از گیرنده‌های سلولی ایمنی ذاتی وجود دارند: TLRها، CLRها (گیرنده‌های لکتینی نوع C)، NLRها (گیرنده‌های شبه NOD)، RLRها (گیرنده‌های شبه RIG) و CDS (حسگرهای سیتوزولی DNA). گیرنده‌های فرمیل پپتید (نشان داده نشده است) در مهاجرت لکوسیت‌ها در پاسخ به باکتری‌ها نقش دارند.

گیرنده‌های شبه NOD

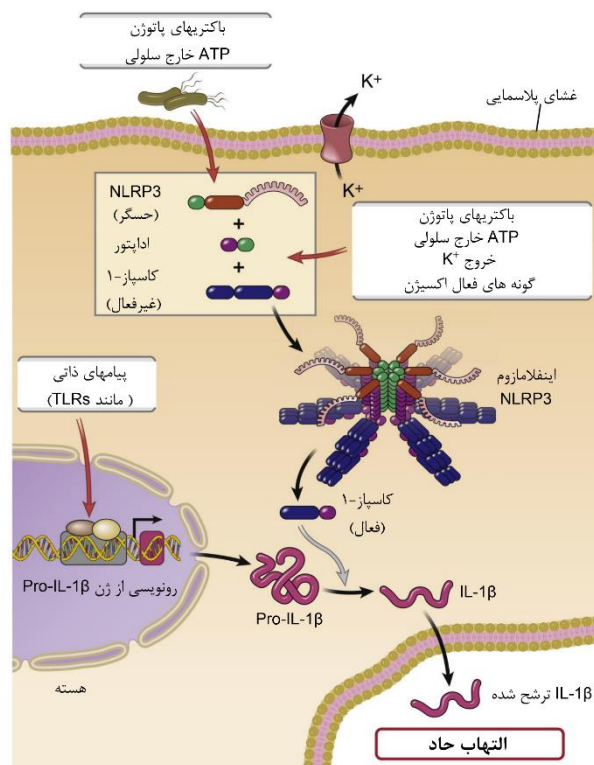
گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) خانواده بزرگی از گیرنده‌های ایمنی ذاتی هستند که DAMP و PAMP‌های سیتوزولی سلول‌ها را حس کرده و مسیرهای انتقال پیامی را راه‌اندازی می‌کنند که به التهاب ختم می‌شوند.



شکل ۲-۳ ویژگی گیرنده‌های شبه Toll: TLRهای مختلف، بسیاری از محصولات ساختاری متفاوت و متنوع میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند. TLRهای غشای پلاسمایی برای اجزای دیواره سلولی باکتری‌ها اختصاصیت دارند و TLRهای اندوزومی نیز، اسیدهای نوکلئیک را شناسایی می‌کنند. تمام TLRها یک دومین متصل‌شونده به لیگاند متشکل از موتیف‌های غنی از لوسین و یک دومین پیام‌رسان سیتوپلاسمی به نام Toll-like interleukin-1 receptor (TIR) دارند. ds: دو رشته‌ای؛ LPS: لیپوپلی ساکارید؛ ss: تک رشته‌ای.

اینفلامازوم

اینفلامازوم‌ها مجموعه‌های چند پروتئینی هستند که در پاسخ به میکروب‌ها یا تغییرات مرتبط با آسیب سلولی، در سیتوزول تشکیل می‌شوند و اشکال فعال سایتوکاین‌های التهابی $IL-1\beta$ و $IL-18$ را به صورت پروتئولیتیک تولید می‌کنند. $IL-1\beta$ و $IL-18$ به صورت پیش‌سازهای غیرفعال تولید می‌شوند و تبدیل آنها به سایتوکاین‌های فعالی که از سلول رها و سبب التهاب می‌شوند، مستلزم شکست پروتئولیتیک آنها توسط آنزیم کاسپاز ۱ است. اینفلامازوم شامل الیگومرهای یک حسگر، کاسپاز ۱ و آداپتور پیونددهنده آنهاست. همان‌طور که در ادامه بحث خواهد شد، $IL-1$ سبب التهاب حاد و تب می‌شود.



شکل ۵-۲) اینفلامازوم. فعال شدن اینفلامازوم NLRP3 که pro- $IL-1\beta$ را به $IL-1$ فعال تبدیل می‌کند، نشان داده شده است. تولید pro- $IL-1\beta$ توسط PAMPها یا DAMPهای مختلف با پیام‌رسانی گیرنده شناساگر الگو القا می‌شود. سپس، اینفلامازوم، $IL-1\beta$ فعال را تولید می‌کند. اینفلامازوم، همچنین، تولید $IL-18$ فعال را نیز تحریک می‌کند که با $IL-1$ ارتباط نزدیکی دارد (نشان داده نشده است). اشکال دیگری از اینفلامازوم وجود دارد که حسگرهایی غیر از NLRP3 از جمله NLRP1، NLRP4 یا AIM2 دارند.

حسگرهای سیتوزولی DNA و RNA

سیستم ایمنی ذاتی شامل چندین پروتئین سیتوزولی است که RNA و DNA میکروبی را شناسایی می‌کنند و با ایجاد سیگنال‌هایی به آنها پاسخ می‌دهند که به تولید سایتوکاین‌های التهابی و ضد ویروسی منجر می‌شوند.

- گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) پروتئین‌های سیتوزولی هستند که RNA ویروسی را حس کرده و سبب تولید اینترفرون‌های ضد ویروسی نوع I می‌شوند. RLRها ویژگی‌هایی از RNAهای ویروسی را شناسایی می‌کنند که معمولاً در RNA پستانداران یافت می‌شود.

سایر گیرنده‌های سلولی ایمنی ذاتی

بسیاری از سایر انواع گیرنده‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها دخیل‌اند (شکل ۲-۲ را ببینید). برخی لکتین‌ها (پروتئین‌های شناسایی‌کننده کربوهیدرات) در غشای پلاسمایی، گیرنده اختصاصی گلوکان‌های قارچی (دکتین) یا واحدهای مانوز انتهایی (گیرنده‌های مانوز) هستند. این لکتین‌ها در فاگوسیتوز قارچ‌ها و باکتری‌ها و در پاسخ‌های التهابی به این عوامل بیماری‌زا نقش دارند.

گیرنده فرمیل پپتید ۱، اغلب در سطح فاگوسیت‌ها بیان می‌شود و پلی‌پپتیدهایی را شناسایی می‌کند که در انتهای آمینی آنها فرمیل‌متیونین وجود دارد که یک ویژگی اختصاصی پروتئین‌های باکتریایی است. انتقال پیام از گیرنده فرمیل پپتید ۱، مهاجرت و فعالیت‌های ضد میکروبی فاگوسیت‌ها را افزایش می‌دهد.

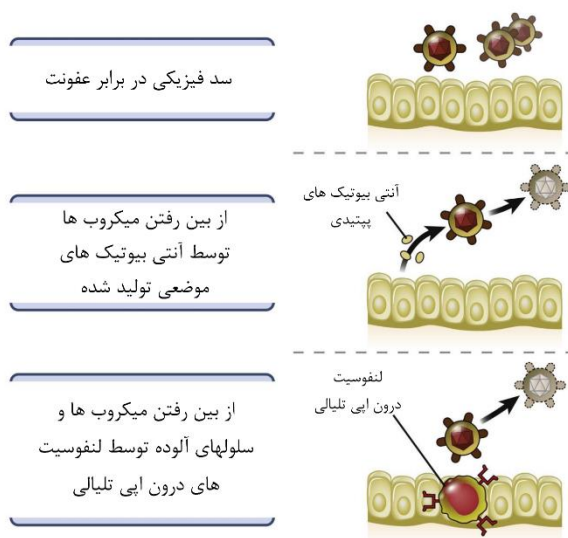
علاوه بر گیرنده‌های سلولی، سیستم ایمنی ذاتی دارای چندین مولکول در گردش نیز هست که در برابر میکروب‌ها دفاع می‌کنند.

اجزای ایمنی ذاتی

اجزای سیستم ایمنی ذاتی عبارتند از: سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های کشیک در بافت‌ها (ماکروفاژهای مقیم، سلول‌های دندریتیک، ماست سل‌ها و ...)، فاگوسیت‌های در گردش و فراخوانی‌شده (مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها)، سلول‌های لنفی ذاتی، سلول‌های NK و تعدادی از پروتئین‌های پلاسمایی. در ادامه به ویژگی‌های این سلول‌ها و پروتئین‌های محلول و نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌پردازیم.

سدهای اپی‌تلیال

سطوح تماس بدن با محیط خارجی شامل؛ پوست، مجرای گوارشی، مجرای تنفسی و مجرای ادراری – تناسلی توسط لایه‌هایی از سلول‌های اپی‌تلیال محافظت می‌شوند که در برابر عفونت، سدهای فیزیکی و شیمیایی ایجاد می‌کنند (شکل ۲-۷). میکروب‌ها اغلب به واسطه تماس فیزیکی خارجی، بلع، استنشاق و فعالیت جنسی، در این سطوح با میزبان مهره‌دار تماس می‌یابند. تمام این مبادی ورودی با اپی‌تلیوم پیوسته‌ای متشکل از سلول‌های کاملاً چسبنده آستر شده‌اند که در برابر میکروب‌ها سد مکانیکی ایجاد می‌کنند. کراتین موجود در سطح پوست و موکوس مترشحه از سلول‌های اپی‌تلیال، مانع از تعامل اغلب میکروب‌ها با اپی‌تلیوم می‌شوند و امکان آلوده کردن و نفوذ در این بافت‌ها را به آنها نمی‌دهند. سلول‌های اپی‌تلیال، همچنین، پپتیدهای ضد میکروبی مانند دیفنسین و کاتلیسیدین تولید می‌کنند که با از هم گسیختن غشای خارجی باکتری‌ها و برخی ویروس‌ها، آنها را نابود می‌کنند؛ بنابراین، پپتیدهای ضد میکروبی در برابر عفونت، سد شیمیایی ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، اپی‌تلیوم حاوی لنفوسیت‌هایی به نام لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیالی است که به رده سلول T تعلق دارند، اما گیرنده‌های آنتی‌ژنی (شکل ۲-۷) عملکرد اپی‌تلیوم در ایمنی ذاتی. اپی‌تلیوم موجود در مبادی ورودی میکروب‌ها، به واسطه کراتین (در پوست) و موکوس مترشحه از مخاط (در دستگاه‌های گوارش، تنفس و ادراری – تناسلی) و اتصالات محکم بین سلول‌های



اپی تلیال، سد فیزیکی ایجاد می‌کند. اپی تلیوم، همچنین، مواد ضد میکروبی (مانند دیفنسین) تولید می‌کند و محل استقرار لنفوسیت‌هایی است که میکروب‌ها و سلول‌های آلوده را از بین می‌برند.

با تنوع کم بیان می‌کنند. برخی از این سلول‌های T، گیرنده‌هایی متشکل از دو زنجیره γ و δ بیان می‌کنند که مشابه و نه یکسان با $\alpha\beta$ TCR بیان شده در اغلب لنفوسیت‌های T هستند. (فصل‌های چهار و پنج را ببینید). لنفوسیت‌های داخل اپی تلیالی، اغلب لیپیدها و سایر ساختارهای میکروبی را شناسایی می‌کنند. این لنفوسیت‌ها، احتمالاً در برابر عوامل عفونی واکنش می‌دهند که در تکاپوی ورود به اپی تلیوم هستند، اما ویژگی و عملکرد آنها به خوبی شناسایی نشده است.

سلول‌های ایمنی ذاتی

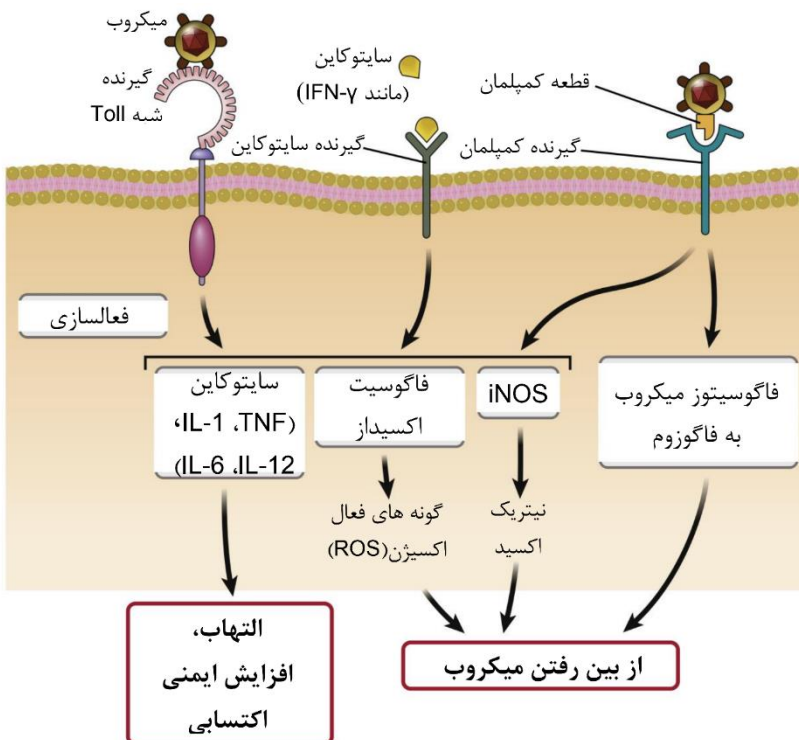
فاگوسیت‌ها: نوتروفیل و مونوسیت/ماکروفاژ

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها دو نوع فاگوسیت در گردش هستند که به موضع عفونت فراخوانی می‌شوند و در آنجا میکروب‌ها را برای کشتار داخل سلولی شناسایی و فاگوسیتوز می‌کنند (شکل ۸-۲).

- **مونوسیت‌ها** در خون، نسبت به نوتروفیل‌ها فراوانی کمتری دارند و تعداد آنها در هر میکرولیتر ۵۰۰-۱۰۰۰ عدد است (شکل ۹B-۲). مونوسیت‌ها نیز میکروب‌ها را در خون و بافت می‌بلعند. طی واکنش‌های التهابی، مونوسیت‌ها وارد بافت‌های خارج عروقی می‌شوند و به سلول‌هایی به نام **ماکروفاژ** تمایز می‌یابند که برخلاف نوتروفیل‌ها، به مدت طولانی زنده می‌مانند؛ بنابراین، مونوسیت‌های خون و ماکروفاژهای بافت، دو مرحله تمایزی از یک رده سلولی هستند که اغلب سیستم فاگوسیتی تک‌هسته‌ای نامیده می‌شود (شکل ۱۰-۲). برخی از ماکروفاژها که در بافت‌هایی مانند مغز، کبد و ریه ساکن هستند، از مونوسیت‌های گردشی مشتق نشده و در طول تکامل از پیش‌سازهای موجود در کیسه زرده یا کبد جنینی ایجاد می‌شوند. ماکروفاژها، همچنین، در تمام اندام‌ها و بافت‌های همبند حضور دارند. **ماکروفاژها نقش‌های مهمی در دفاع میزبان ایفا می‌کنند، از جمله؛ بلع و حذف میکروب‌ها، پاک‌سازی بافت‌های مرده، آغاز ترمیم بافتی و تولید سایتوکاین‌هایی که التهاب را القا و تنظیم می‌کنند (شکل ۱۱-۲).** چند خانواده از گیرنده‌ها در ماکروفاژها بیان می‌شوند که در فعال‌سازی و عملکرد آنها دخیل‌اند. گیرنده‌های شناساگر الگو که پیش‌تر به آنها اشاره شد، از جمله؛ TLRها و NLRها با شناسایی محصولات میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده، ماکروفاژها را فعال می‌کنند. فاگوسیتوز به واسطه گیرنده‌های سطح سلولی مختلف انجام می‌گیرد، از جمله؛ گیرنده‌های مانوز و گیرنده‌های رفتگر که به‌طور مستقیم به میکروب‌ها (و سایر ذرات) متصل می‌شوند. گروه دیگری از گیرنده‌های میانجی‌گر فاگوسیتوز در سطح ماکروفاژ، گیرنده‌های آنتی‌بادی‌ها و محصولات کمپلمان هستند که در نوتروفیل نیز بیان می‌شوند. برخی از گیرنده‌های فاگوسیتوزی عملکرد میکروب‌کشی ماکروفاژها را نیز فعال می‌کنند. علاوه‌براین، ماکروفاژها به سایتوکاین‌های مختلف نیز پاسخ می‌دهند.

ماکروفاژها ممکن است از دو مسیر کلاسیک و فرعی فعال شوند و به این ترتیب، عملکردهای متفاوتی انجام دهند (شکل ۹-۶ را ببینید). **فعال‌سازی کلاسیک ماکروفاژ** توسط سیگنال‌های ایمنی ذاتی مانند سیگنال TLRها و همچنین، اینترفرون گامای تولیدشده در هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی القا می‌شود. ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر کلاسیک که M1 نیز نامیده می‌شوند، در حذف میکروب‌ها و ایجاد التهاب دخیل‌اند. **فعال‌سازی فرعی ماکروفاژ** در غیاب سیگنال‌های قوی TLR، توسط سایتوکاین‌های IL-4 و IL-13 اعمال می‌شود. ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر فرعی که M2 نیز نامیده می‌شوند، در ترمیم بافت و پایان دادن به التهاب حائز اهمیت‌اند. فراوانی نسبی دو جمعیت ماکروفاژی ممکن است بر نتیجه واکنش‌های میزبان اثر بگذارد و با اختلالات مختلفی مرتبط باشد. عملکرد ماکروفاژها در **فصل شش**، ذیل مبحث ایمنی سلولی، بررسی خواهد شد.

اگرچه بحث ما به نقش فاگوسیت‌ها در ایمنی ذاتی محدود شده است، اما ماکروفاژها سلول‌های اجرایی مهمی در هر دو بازوی سلولی و همورال ایمنی تطبیقی نیز هستند که به ترتیب، در **فصل‌های شش و هشت** مورد بحث قرار خواهند گرفت.



شکل (۱۱-۲) فعال شدن و عملکرد ماکروفاژها. در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، ماکروفاژها توسط محصولات میکروبی متصل به TLRها و سایتوکاین‌هایی مانند اینترفرون γ مشتق از سلول‌های NK فعال می‌شوند. در نتیجه فعال شدن، پروتئین‌هایی تولید می‌شوند که عملکردهای التهابی و میکروب‌کشی آنها را میانجی‌گری می‌کنند. گیرنده‌های سطح سلولی کمپلمان، فاگوسیتوز میکروب‌های پوشیده‌شده با کمپلمان و فعال شدن ماکروفاژها را افزایش می‌دهند. (گیرنده‌های FC ماکروفاژ برای IgG [نشان داده نشده است] نیز به میکروب‌های پوشیده‌شده با آنتی‌بادی متصل می‌شوند و عملکردی مشابه گیرنده‌های کمپلمان انجام می‌دهند). iL: اینترلوکین؛ iNOS: نیتریک اکسید سنتاز القایی؛ TNF: فاکتور نکروز دهندهٔ تومور.

سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک در بافت‌ها به‌عنوان کشیک عمل می‌کنند، با تولید سایتوکاین‌های متنوعی به میکروکروب‌ها پاسخ می‌دهند و دو عملکرد مهم دارند: التهاب را آغاز و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را تحریک می‌کنند. آنها همچنین، آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به دام می‌اندازند و قطعات پتیدی حاصل را به سلول‌های T عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک با شناسایی میکروکروب‌ها و میانکشن با لنفوسیت‌ها، به‌ویژه سلول‌های T، یک پل ارتباطی مهم بین ایمنی ذاتی و تطبیقی ایجاد می‌کنند. ویژگی و عملکرد این سلول‌ها در **فصل سه**، ذیل مبحث عرضه آنتی‌ژن، با جزئیات بیشتری توصیف می‌شود.

ماست سل‌ها

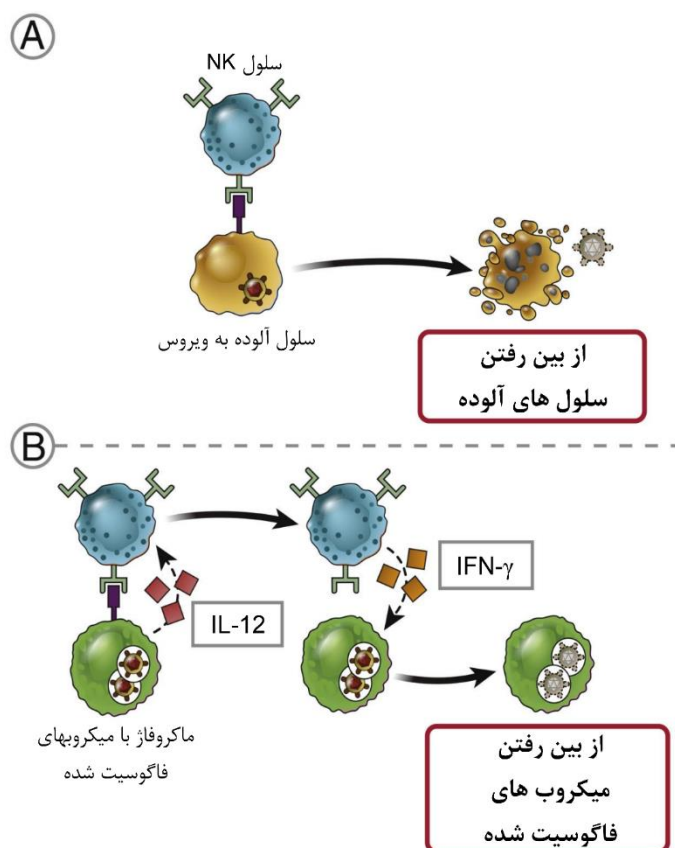
ماست سل‌ها، سلول‌های مشتق از مغزاستخوان با گرانول‌های سیتوپلاسمی فراوان هستند که در سراسر پوست و سدهای مخاطی حضور دارند. این سلول‌ها توسط محصولات میکروبی متصل به TLRها و اجزای سیستم کمپلمان، به‌عنوان بخشی از ایمنی ذاتی و با یک سازوکار وابسته به آنتی‌بادی، در ایمنی تطبیقی، فعال می‌شوند. گرانول‌های ماست سل‌ها حاوی آمین‌های وازواکتیو مانند هیستامین و آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند. آمین‌های وازواکتیو عروق را گشاد می‌کنند و نفوذپذیری مویرگی را افزایش می‌دهند. آنزیم‌های پروتئولیتیک نیز می‌توانند باکتری‌ها را از بین ببرند و سموم میکروبی را غیرفعال کنند. ماست سل‌ها، همچنین، واسطه‌های لیپیدی (مانند پروستاگلندین‌ها و لکوترین‌ها) و سایتوکاین‌هایی مانند TNF را تولید و ترشح می‌کنند که سبب تحریک التهاب می‌شوند. محصولات ماست سل‌ها دفاع در برابر کرم‌ها و سایر عوامل بیماری‌زا و همچنین، حفاظت در برابر سم مار و حشرات را انجام می‌دهند. این سلول‌ها مسئول علائم بیماری‌های آلرژیک نیز هستند (فصل [یازده](#) را ببینید).

سلول‌های لنفی ذاتی

سلول‌های لنفی ذاتی (ILCs) سلول‌های مقیم بافت هستند که سایتوکاین‌هایی مشابه لنفوسیت‌های T کمکی تولید می‌کنند، اما گیرنده آنتی‌ژنی سلول T (TCR) را بیان نمی‌کنند. ILCها بر اساس سایتوکاین‌هایی که ترشح می‌کنند، به سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند که متناظر زیرمجموعه‌های Th1، Th2 و Th17 از سلول‌های T CD4⁺ هستند که در فصل شش توصیف شده‌اند. پاسخ ILCها اغلب توسط سایتوکاین‌های تولیدشده از اپی‌تلیوم آسیب‌دیده و سایر سلول‌های موضع عفونت تحریک می‌شود. ILCها به احتمال زیاد، دفاع اولیه در برابر عفونت در بافت را ارائه می‌دهند، اما نقش ویژه آنها در دفاع میزبان یا بیماری‌های ایمنولوژیک، بخصوص در انسان، مشخص نشده است.

سلول‌های کشنده طبیعی

سلول‌های NK، سلول‌های آلوده و تحت‌استرس را شناسایی می‌کنند و با کشتن این سلول‌ها و ترشح سایتوکاین فعال‌کننده ماکروفاژ یعنی اینترفرون γ پاسخ می‌دهند (شکل ۱۲-۲).



شکل ۱۲-۲) عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells). (A) سلول‌های NK، سلول‌های آلوده به میکروب‌های داخل‌سلولی را از بین می‌برند و به‌این‌ترتیب، مخزن عفونت را حذف می‌کنند. (B) سلول‌های NK در پاسخ به IL-12 تولیدشده از ماکروفاژ، IFN- γ ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را فعال می‌کند تا میکروب‌های فاگوسیت‌شده را بکشند.

سلول‌های NK از لحاظ تکاملی به زیرگروه ILC1 تعلق دارند و تقریباً ۱۰ درصد از سلول‌های دارای مورفولوژی لنفوسیتی را در خون و اندام‌های لنفی محیطی تشکیل می‌دهند. سلول‌های NK حاوی گرانول‌های سیتوپلاسمی هستند و تعدادی پروتئین سطحی منحصربه‌فرد بیان می‌کنند، اما گیرنده ایمنوگلوبولینی و TCR (به ترتیب، گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B و T) را بیان نمی‌کنند.

با فعال شدن سلول‌های NK توسط سلول‌های آلوده، این سلول‌ها محتویات گرانول‌های سیتوپلاسمی خود را به فضای خارج‌سلولی، در محل تماس با سلول آلوده، تخلیه می‌کنند. پروتئین‌های گرانولی وارد سلول‌های آلوده می‌شوند و آنزیم‌های القاکنده آپوپتوز را فعال می‌کنند. سازوکارهای سلول‌کشی سلول‌های NK، مشابه سازوکارهای لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) هستند (فصل شش را ببینید) و به مرگ سلول‌های آلوده منجر می‌شوند؛

بنابراین، عملکرد سلول‌های NK نیز، مانند CTLها، حذف مخازن سلولی عفونت و ریشه‌کنی عفونت‌هایی است که توسط میکروب‌های داخل سلولی اجباری مانند ویروس‌ها ایجاد می‌شوند. علاوه بر این، سلول‌های NK ممکن است در تخریب تومورها نیز دخیل باشند.

سلول‌های NK فعال، سایتوکاین اینترفرون γ (IFN- γ) را نیز تولید و ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را فعال می‌کند تا به شکل مؤثرتری میکروب‌های فاگوسیتوز شده را نابود کنند. سایتوکاین‌های ترشح شده از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک مواجهه شده با میکروب‌ها، توانایی سلول‌های NK را در محافظت در مقابل عفونت‌ها افزایش می‌دهند.

سایر پروتئین‌های پلاسمایی ایمنی ذاتی

علاوه بر پروتئین‌های کمپلمان، چندین پروتئین پلاسمایی دیگر نیز، در دفاع ذاتی علیه عفونت‌ها دخیل اند. MBL، کربوهیدرات‌های میکروبی را شناسایی می‌کند و همانطور که پیش‌تر اشاره شد، میکروب‌ها را برای فاگوسیتوز یا فعال شدن آبشار کمپلمان از طریق مسیر لکتین می‌پوشاند. MBL متعلق به خانواده‌ای از پروتئین‌ها به نام کولکتین‌هاست که علت نام‌گذاری آنها شباهت ساختاری به کلاژن و وجود یک دومین متصل‌شونده به کربوهیدرات (لکتین) است. پروتئین‌های سورفکتانت ریه نیز، به این خانواده تعلق دارند و مجاری هوایی را در برابر عفونت محافظت می‌کنند. پروتئین واکنش‌دهنده C (CRP) یک پنتراکسین (مولکول پنج‌سر) است که به فسفویل کولین در سطح میکروب‌ها متصل می‌شود و آنها را برای فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها اپسونیزه می‌کند، چراکه ماکروفاژها برای CRP گیرنده دارند. CRP، همچنین، می‌تواند مسیر کلاسیک کمپلمان را نیز فعال کند.

سطح بسیاری از این پروتئین‌های پلاسمایی، پس از عفونت، به سرعت افزایش می‌یابد. این پاسخ حفاظتی، پاسخ فاز حاد به عفونت نامیده می‌شود.

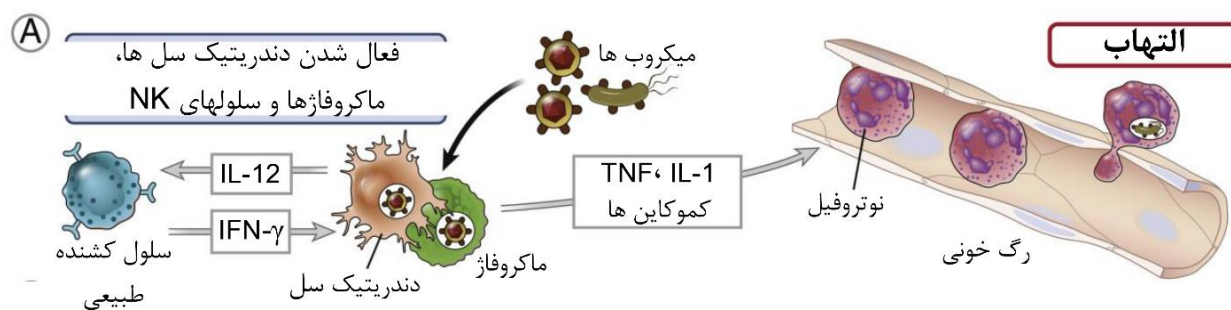
سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی

در پاسخ به میکروب‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، ماست سل‌ها و سایر سلول‌ها سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که میانجی‌گر بسیاری از واکنش‌های سلولی ایمنی ذاتی هستند. (شکل ۱۵-۲). همانطور که پیش‌تر اشاره شد، سایتوکاین‌ها پروتئین‌های محلول و میانجی‌گر واکنش‌های ایمنی و التهابی‌اند که مسئول ارتباط لکوسیت‌ها با یکدیگر و با سایر سلول‌ها هستند. اغلب سایتوکاین‌ها به صورت اینترلوکین همراه با یک عدد نام‌گذاری می‌شوند. به عنوان مثال؛ IL-1، اما برخی سایتوکاین‌ها به دلایل تاریخی مربوط به چگونگی کشف آنها اسامی دیگری دارند، مانند فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF). در ایمنی ذاتی، منبع اصلی سایتوکاین‌ها عبارتند از: سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و ماست سل‌ها که با شناسایی میکروب‌ها فعال می‌شوند، البته سلول‌های اپی‌تلیال و سایر انواع سلول‌ها نیز سایتوکاین ترشح می‌کنند. شناسایی اجزای دیواره سلولی باکتری‌ها مانند LPS و پپتیدوگلیکان توسط TLRها و شناسایی اسیدهای نوکلئیک میکروبی توسط TLRها، RLRها و CDSها محرک‌های قدرتمندی برای ترشح سایتوکاین از ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و بسیاری از سلول‌های بافتی هستند. در ایمنی تطبیقی، لنفوسیت‌های T کمکی، منبع اصلی سایتوکاین‌ها هستند (فصل‌های پنج و شش را ببینید).

سایتوکاین‌ها در پاسخ به یک محرک خارجی در مقادیر کمی ترشح می‌شوند و با میل‌پیوندی بالا به گیرنده‌های خود در سلول‌های هدف متصل می‌شوند. اغلب سایتوکاین‌ها بر روی سلول‌های مجاور (اثر پاراکرین) و برخی نیز، بر روی سلول‌های مولد خود (اثر اتوکرین) عمل می‌کنند. در واکنش‌های ایمنی ذاتی علیه عفونت‌ها، ممکن است سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به اندازه کافی فعال شوند تا مقادیر زیادی سایتوکاین تولید کنند. در این صورت، ممکن است این سایتوکاین‌ها در مکانی دور از محل ترشح خود (اثر اندوکرین) عمل کنند.

سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی عملکردهای مختلفی در دفاع میزبان انجام می‌دهند. TNF، IL-1 و کموکاین‌ها (سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی) از سایتوکاین‌های اصلی دخیل در فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خون به موضع عفونت هستند (که در ادامه توضیح داده می‌شود). TNF و IL-1، همچنین، دارای اثر سیستمیک از جمله؛ القای تب با اثر بر هیپوتالاموس هستند. این سایتوکاین‌ها و همچنین، IL-6 سلول‌های کبدی را تحریک می‌کنند تا پروتئین‌های مختلف پاسخ فاز حاد مانند CRP و فیبرینوژن تولید کنند که به کشتن میکروب‌ها و محصور کردن موضع عفونت کمک می‌کنند. TNF در غلظت بالا سبب پیشبرد تشکیل لخته در سطح اندوتلیوم می‌شود و با ترکیبی از کاهش انقباض‌پذیری میوکارد و اتساع و نشستی عروق، فشار خون را کاهش می‌دهد. در برخی موارد، عفونت‌های شدید و منتشر باکتریایی سبب یک سندرم بالینی بالقوه کشنده به نام شوک سپتیک می‌شوند که با فشار خون پایین (ویژگی شوک)، انعقاد داخل عروقی منتشر و اختلال متابولیکی شناخته می‌شود. تظاهرات بالینی و پاتولوژیک اولیه شوک سپتیک ممکن است ناشی از سطوح بالای TNF باشد که در پاسخ به باکتری‌ها تولید می‌شود. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها نیز، در پاسخ به LPS و سایر مولکول‌های

میکروبی، IL-12 تولید می‌کنند. پیش‌تر به نقش IL-12 در فعال‌سازی سلول‌های NK اشاره شد که در نهایت، به افزایش فعالیت کشندگی و فعال شدن ماکروفاژها منجر می‌شود. سلول‌های NK، اینترفرون γ تولید می‌کنند که عملکرد آن نیز، پیش‌تر، به‌عنوان سایتوکاین فعال‌کننده ماکروفاژ توصیف شد. از آنجاکه IFN- γ توسط سلول‌های T نیز تولید می‌شود، سایتوکاینی مشترک در ایمنی ذاتی و تطبیقی است. در عفونت‌های ویروسی، یک زیرمجموعه از سلول‌های دندریتیک و به مقدار کمتر سلول‌های آلوده نیز، اینترفرون‌های نوع I تولید می‌کنند که با مهار همانندسازی ویروس، از گسترش عفونت به سلول‌های آلوده‌نشده جلوگیری می‌کنند.



شکل ۱۵-۲) سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی. A) سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های دیگر (مانند ماست سل و ILC که نشان داده نشده‌اند)

با تولید سایتوکاین‌هایی به میکروب‌ها پاسخ می‌دهند که سبب تحریک التهاب (جذب لکوسیت‌ها) می‌شوند و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را فعال می‌کنند تا سایتوکاین فعال‌کننده ماکروفاژ (IFN- γ) تولید کنند.

اهداف سلولی اصلی و اثرات بیولوژیک	منبع (های) سلولی اصلی	سایتوکاین
سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب و انعقاد) نوتروفیل‌ها: فعال‌سازی هیپوتالاموس: تب کبد: تولید پروتئین‌های فاز حاد عضله و چربی: کاتابولیسم (کاشکسی) بسیاری از انواع سلول‌ها: آپوپتوز	ماکروفاژها، سلول‌های T و ماست‌سل‌ها	فاکتور نکروزدهنده تومور
سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب، انعقاد) هیپوتالاموس: تب کبد: تولید پروتئین‌های فاز حاد سلول‌های T: تمایز Th17	ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های اندوتلیال، برخی از سلول‌های اپی‌تلیال، ماست‌سل‌ها	اینترلوکین - ۱ (IL-1)
لکوسیت‌ها: افزایش میل پیوندی اینتگرین، کموتاکسی، فعال شدن	ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌های T، فیبروبلاست‌ها، پلاکت‌ها	کموکاین‌ها
سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های T: تولید IFN- γ ، افزایش فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های T: تمایز Th1	سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها	اینترلوکین - ۱۲ (IL-12)
فعال‌سازی ماکروفاژها تحریک برخی از پاسخ‌های آنتی‌بادی	سلول‌های NK، لنفوسیت‌های T	اینترفرون γ (IFN- γ)
تمام سلول‌ها: فعالیت ضد ویروسی، افزایش بیان MHC-I سلول‌های NK: فعال‌سازی	IFN- α : سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها IFN- β : فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال	اینترفرون‌های نوع I (IFN- β و IFN- α)
ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک: مهار تولید سایتوکاین و کموکاین، کاهش بیان کمک محرک‌ها و مولکول‌های MHC-II	ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T	اینترلوکین - ۱۰ (IL-10)
کبد: تولید پروتئین‌های فاز حاد سلول‌های B: تکثیر سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های T	اینترلوکین - ۶ (IL-6)
سلول‌های NK: تکثیر سلول‌های T: تکثیر	ماکروفاژها، سایر سلول‌ها	اینترلوکین - ۱۵ (IL-15)
سلول‌های NK و سلول‌های T: تولید IFN- γ	ماکروفاژها	اینترلوکین - ۱۸ (IL-18)
مهار التهاب سلول‌های T: تمایز Th17، سلول‌های T تنظیمی	بسیاری از انواع سلول‌ها	TGF- β

شکل ۱۵-۲) سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی. B) برخی از خصوصیات مهم سایتوکاین‌های اصلی ایمنی ذاتی ذکر شده است. توجه داشته باشید که IFN- γ و فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF- β) سایتوکاین‌های مشترک ایمنی ذاتی و تطبیقی هستند (فصل‌های پنج و شش را ببینید). اطلاعات بیشتر راجع به سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های آنها در پیوست II ارائه شده است. MHC: کمپلکس اصلی سازگاری بافتی.

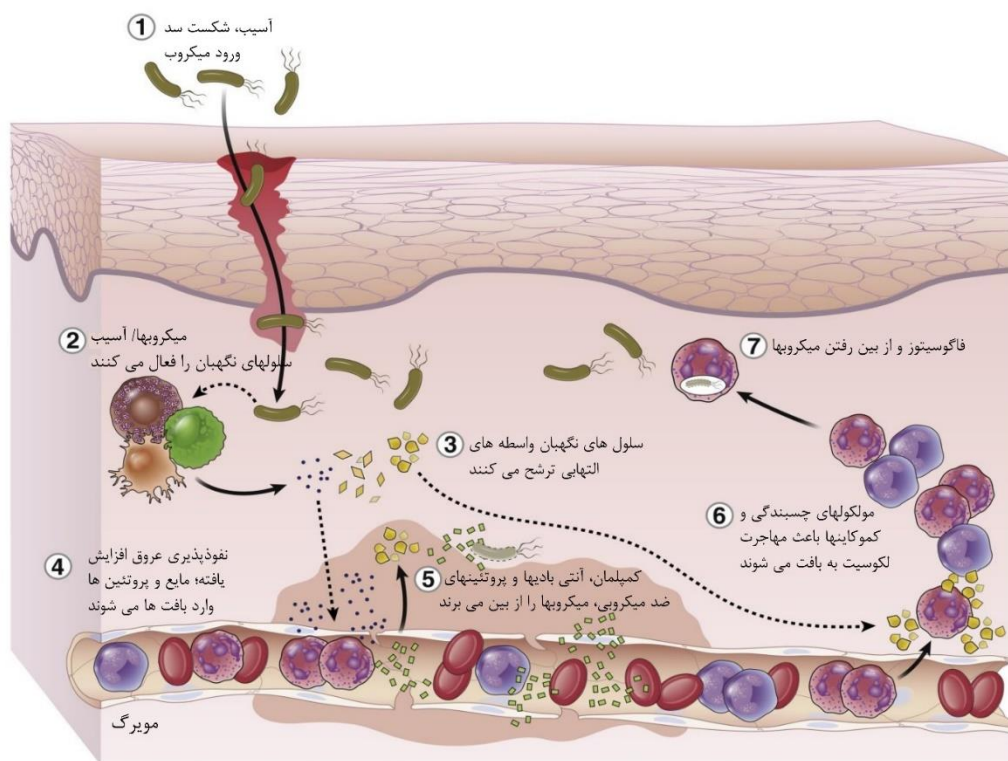
واکنش‌های ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی با القای پاسخ التهابی حاد و سازوکارهای دفاع ضد ویروسی، میکروب‌ها را از بین می‌برد. میکروب‌های مختلف ممکن است انواع متفاوتی از واکنش‌های ایمنی ذاتی را برانگیزند. هر نوع پاسخ، به شکل ویژه‌ای، در حذف نوع خاصی از میکروب‌ها مؤثر است. مهم‌ترین پاسخ‌های حفاظتی ایمنی ذاتی به میکروب‌های مختلف عبارتند از:

- دفاع در برابر باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها اغلب توسط پاسخ التهابی حاد صورت می‌گیرد که در آن نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها، به کمک سیستم کمپلمان، به موضع عفونت فراخوانی می‌شوند.
- باکتری‌های داخل سلولی که می‌توانند درون فاگوسیت‌ها زنده بمانند، به واسطه فاگوسیت‌هایی حذف می‌شوند که با گیرنده‌های شبه Toll و سایر حسگرهای ذاتی و همچنین، سایتوکاین‌ها فعال می‌شوند.
- حفاظت در برابر ویروس‌ها توسط اینترفرون‌های نوع I و سلول‌های کشنده طبیعی فراهم می‌شود.

التهاب

التهاب یک واکنش بافتی است که سلول‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی میانجی‌گر دفاع میزبان را به موضع عفونت و آسیب بافتی تحویل می‌دهد (شکل ۱۶-۲). فرایند التهاب شامل فراخوانی سلول‌ها و نشت پروتئین‌های پلازما از عروق خونی و فعال شدن آنها در بافت‌های خارج عروقی است. آزاد شدن اولیه هیستامین، TNF، پروستاگلندین‌ها و سایر میانجی‌ها از ماست سل‌ها و ماکروفاژها، سبب افزایش جریان خون موضعی و خروج پروتئین‌های پلازما می‌شود که در ایجاد ویژگی‌های بارز التهاب یعنی تورم، گرما و قرمزی دخیل‌اند. این فرایند معمولاً با تجمع موضعی فاگوسیت‌ها، اغلب نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت‌های خون، در بافت، در پاسخ به سایتوکاین‌ها، دنبال می‌شود. فاگوسیت‌های فعال، میکروب‌ها و مواد نکروتیک را می‌بلعند و این مواد بالقوه مضر را حذف می‌کنند. در ادامه، وقایع سلولی در یک پاسخ التهابی معمول توصیف می‌شوند.



شکل ۱۶-۲) پاسخ التهابی حاد. سایتوکاین‌ها و دیگر میانجی‌ها، در پاسخ به محصولات میکروبی و سلول‌های آسیب‌دیده میزبان از ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ماست سل‌ها و سایر سلول‌های بافتی تولید می‌شوند. برخی از این میانجی‌ها (مانند هیستامین و پروستاگلندین‌ها) نفوذپذیری عروق خونی را افزایش می‌دهند که به ورود پروتئین‌های پلازما (مانند پروتئین‌های کمپلمان) به بافت منجر می‌شود. برخی دیگر از میانجی‌ها (IL-1 و TNF) بیان مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال و کموکاین‌ها

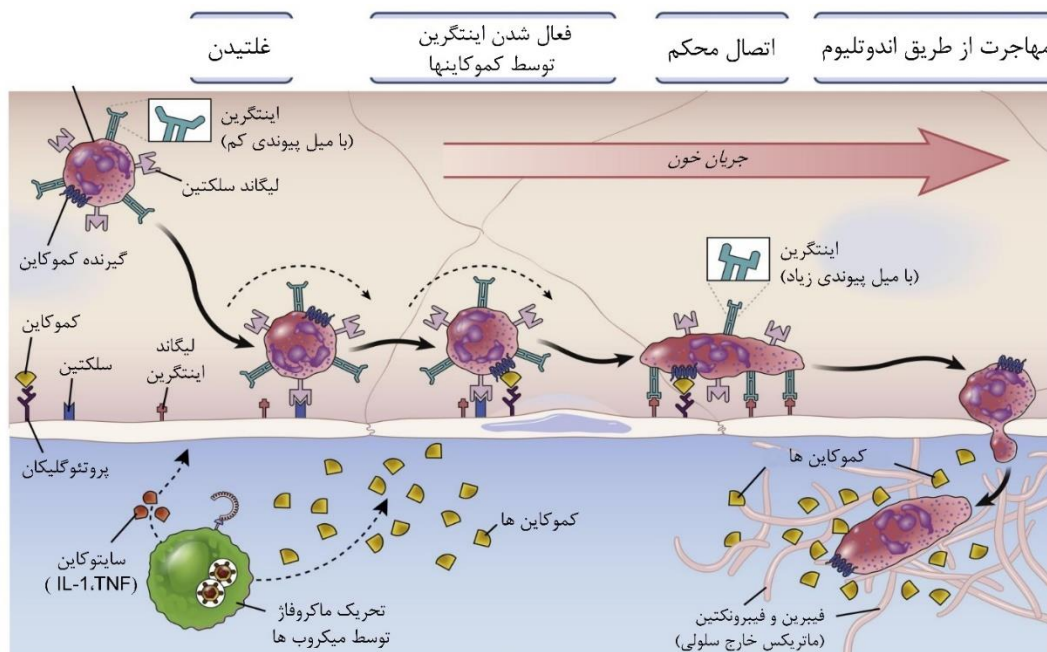
را افزایش می‌دهند که حرکت لکوسیت‌ها از خون به بافت را پیش می‌برند. لکوسیت‌ها، در بافت، میکروب‌ها را تخریب کرده، سلول‌های آسیب‌دیده را پاک‌سازی می‌کنند و سبب التهاب و ترمیم بیشتر می‌شوند.

فراخوانی فاگوسیت‌ها به موضع عفونت و ترمیم بافت

نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها با اتصال به مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال ورودی و در پاسخ به جاذب‌های شیمیایی، به موضع عفونت یا آسیب بافتی مهاجرت می‌کنند. جاذب‌های شیمیایی در پاسخ به عفونت یا آسیب از سلول‌های بافتی تولید می‌شوند. مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت، فرایندی چندمرحله‌ای است که در آن میانکنش‌های اولیه لکوسیت‌ها با سلول‌های اندوتلیال، چسبندگی ضعیفی دارند. این میانکنش‌های ضعیف با اتصال محکم و سپس، عبور از عرض اندوتلیوم دنبال می‌شوند (شکل ۱۷-۲).

چنانچه یک میکروب عفونی اپی‌تلیوم را نقض کند و وارد بافت‌های زیرین شود، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سایر سلول‌های ساکن بافت، آن را شناسایی می‌کنند و با تولید سایتوکاین پاسخ می‌دهند. دو مورد از این سایتوکاین‌ها یعنی TNF و IL-1 بر روی اندوتلیوم وریدچه‌های نزدیک موضع عفونت عمل کرده و سلسله وقایع مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت را آغاز می‌کنند.

- **غلطیدن لکوسیت‌ها:** در پاسخ به TNF و IL-1، سلول‌های اندوتلیال ورودی یک مولکول چسبندگی از خانواده سلکتین به نام سلکتین E بیان می‌کنند. سایر محرک‌ها از جمله؛ ترومبین سبب انتقال سریع سلکتین P به سطح اندوتلیوم می‌شوند. (واژه سلکتین به خاصیت اتصال به کربوهیدرات یا لکتین در این مولکول‌ها اشاره دارد). نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های در گردش، کربوهیدرات‌هایی در سطح خود بیان می‌کنند که به‌طور اختصاصی، به سلکتین‌ها متصل می‌شوند. نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم متصل می‌شوند، اما جریان خون اتصال آنها را مختل می‌کند و پیوند در پایین‌دست دوباره تشکیل می‌شود. تکرار این فرایند به غلطیدن لکوسیت‌ها در طول اندوتلیوم منجر می‌شود.



شکل ۱۷-۲) ترتیب وقایع در مهاجرت لکوسیت‌های خون به موضع عفونت. در موضع عفونت، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌هایی که با میکروب‌ها مواجه شده‌اند، سایتوکاین‌هایی مانند TNF و IL-1 تولید می‌کنند که سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های مجاور را فعال می‌کنند تا سلکتین‌ها و لیگاند‌های اینتگرین‌ها را بیان و کموکاین ترشح کنند. سلکتین‌ها واسطه اتصال ضعیف و غلطیدن نوتروفیل‌ها در سطح اندوتلیوم و اینتگرین‌ها واسطه اتصال محکم آنها هستند. کموکاین‌ها نیز، نوتروفیل‌ها را فعال و مهاجرت‌شان از طریق اندوتلیوم به موضع عفونت را تحریک می‌کنند. مونوسیت‌های خون و لنفوسیت‌های T فعال شده از سازوکارهای مشابهی برای مهاجرت به موضع عفونت استفاده می‌کنند.

- **اتصال محکم:** لوکوسیت‌ها مجموعه دیگری از مولکول‌های چسبندگی به نام اینتگرین را نیز بیان می‌کنند که علت نام‌گذاری آنها یکپارچه کردن سیگنال‌های خارجی با تغییرات اسکلت سلولی است. در لوکوسیت‌های غیرفعال، اینتگرین‌های لکوسیتی مانند LFA-1 و VLA-4 در

حالتی با میل پیوندی پایین قرار دارند. در موضع عفونت، ماکروفاژهای بافتی و سلول‌های اندوتلیال **کموکاین‌هایی** تولید می‌کنند که به پروتئوگلیکان‌های موجود در سطح لومینال سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند و به این ترتیب، در غلظت بالا به لکوسیت‌های غلتان عرضه می‌گردند.

- **مهاجرت لکوسیتی:** لکوسیت‌های چسبیده به اندوتلیوم به سمت اتصالات بین سلول‌های اندوتلیال می‌خزند و سپس، از طریق آنها از رگ خارج می‌شوند. در داخل بافت، لکوسیت‌ها در امتداد فیبرهای ماتریکس خارج سلولی مهاجرت می‌کنند و توسط شیب غلظت جاذب‌های شیمیایی، از جمله؛ کموکاین‌ها، فرمیل پپتیدهای باکتریایی و قطعات C3a و C5a هدایت می‌شود. غلظت جاذب‌های شیمیایی در محل حضور میکروب‌ها در بالاترین سطح قرار دارد. لکوسیت‌ها برای این مولکول‌ها گیرنده‌هایی دارند که مهاجرت به سمت منبع آنها را تحریک می‌کنند.

سلسله مراحل غلتیدن وابسته به سلکتین، اتصال محکم وابسته به اینتگرین و تحرک وابسته به کموکاین، ظرف چند دقیقه پس از عفونت، سبب مهاجرت لکوسیت‌های خون به موضع خارج عروقی عفونت می‌شوند. (مجموعه وقایع مشابهی سبب مهاجرت لنفوسیت‌های T فعال شده به بافت‌های آلوده می‌شوند؛ **فصل‌های پنج و شش** را ببینید.) نقایص ارثی در لیگاند‌های اینتگرین‌ها و سلکتین‌ها موجب نقص در فراخوانی لکوسیت‌ها به موضع عفونت و افزایش حساسیت به عفونت می‌شوند. این اختلالات **نقایص چسبندگی لکوسیتی (LADs)** نامیده می‌شوند.

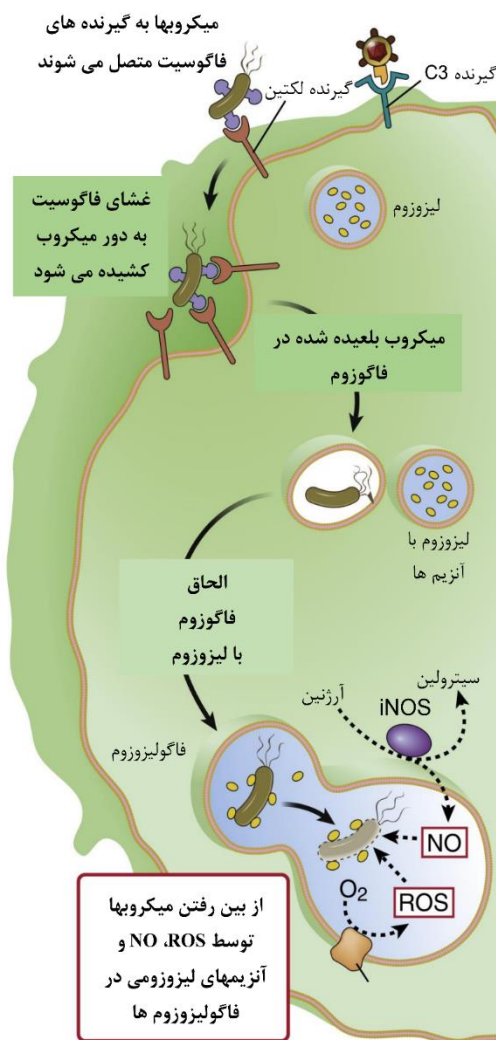
فاگوسیت‌ها به همراه پروتئین‌های پلاسمایی مانند پروتئین‌های کمپلمان، جهت از بین بردن عوامل آسیب‌رسان وارد موضع التهاب می‌شوند. در بعضی از عفونت‌ها ممکن است، لکوسیت‌هایی غیر از نوتروفیل و ماکروفاژ، مانند ائوزینوفیل به موضع عفونت فراخوانی شوند و دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا را فراهم کنند.

فاگوسیتوز و حذف میکروب‌ها

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها میکروب‌ها را می‌بلعند (فاگوسیتوز) و آنها را در وزیکول‌های داخل سلولی نابود می‌کنند (**شکل ۱۸-۲**). فاگوسیتوز فرایند بلع ذراتی با قطر بیش از ۰/۵ میکرومتر است. این فرایند با اتصال گیرنده‌های غشایی به میکروب آغاز می‌شود. گیرنده‌های اصلی فاگوسیتوز عبارتند از: برخی گیرنده‌های شناساگر الگو مانند گیرنده‌های مانوز و سایر لکتین‌ها، گیرنده‌های آنتی‌بادی و گیرنده‌های کمپلمان. میکروب‌های اپسونیزه شده با آنتی‌بادی و قطعات کمپلمان با میل پیوندی بالا به گیرنده‌های اختصاصی خود در سطح فاگوسیت‌ها متصل می‌شوند که به افزایش درونبری آنها منجر می‌گردد (**فصل هشت** را ببینید). پس از اتصال میکروب به سلول، غشای پلاسمایی فاگوسیت، ذره را در برمی‌گیرد؛ سپس، غشا بسته و جدا می‌شود. به این ترتیب، میکروب در یک وزیکول متصل به غشا به نام فاگوزوم درونبری می‌شود. با ادغام فاگوزوم به لیزوزوم، فاگولیزوزوم تشکیل می‌شود.

هم‌زمان با اتصال و بلع میکروب به واسطه گیرنده‌های فاگوسیتوزی، فاگوسیت سیگنال‌هایی از گیرنده‌های مختلف دریافت می‌کند که چندین آنزیم را فعال می‌کنند. یکی از این آنزیم‌ها فاگوسیت اکسیداز است که به سرعت در غشای فاگولیزومی، اغلب در نوتروفیل، سرهم می‌شود و اکسیژن مولکولی را به آنیون سوپراکسید و رادیکال‌های آزاد تبدیل می‌کند. این فرایند انفجار اکسیداتیو (انفجار تنفسی) نام دارد و رادیکال‌های آزاد نیز، **گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)** نامیده می‌شوند که برای میکروب‌های بلعیده شده سمیت دارند. آنزیم دوم، نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS) است که اغلب در ماکروفاژ تولید می‌شود و تبدیل آرژنین به نیتریک اکسید (NO) را کاتالیز می‌کند که آن هم یک ماده میکروب‌کش است. مجموعه سوم آنزیم‌ها، پروتئازهای لیزوزومی هستند که پروتئین‌های میکروبی را تجزیه می‌کنند. تمام این مواد میکروب‌کش، اغلب در لیزوزوم‌ها و فاگولیزوزوم‌ها تولید می‌شوند که در آنجا بر روی میکروب‌های بلعیده شده عمل می‌کنند، اما به فاگوسیت‌ها آسیب نمی‌رسانند.

نوتروفیل‌ها، علاوه بر کشتار داخل سلولی، از سازوکارهای دیگری نیز برای حذف میکروب‌ها استفاده می‌کنند. آنها می‌توانند محتوای گرانولی میکروب‌کش را در محیط خارج سلولی آزاد کنند. نوتروفیل‌هایی که در پاسخ به پاتوژن‌ها و میانجی‌های التهابی می‌میرند، محتوای هسته‌ای و گرانولی خود را بیرون می‌ریزند و به این ترتیب، شبکه‌ای کروماتینی به نام تله خارج سلولی نوتروفیل (NET) ایجاد می‌کنند که حاوی مواد میکروب‌کشی است که به‌طور معمول، در گرانول‌های نوتروفیل محصور می‌شوند. این شبکه باکتری‌ها و قارچ‌ها را به دام انداخته و آنها را می‌کشد. در بعضی موارد ممکن است، ROS و آنزیم‌های آزاد شده در فضای خارج سلولی، به بافت‌های میزبان آسیب برسانند؛ بنابراین، التهاب که به‌طور معمول، پاسخ حفاظتی میزبان در برابر عفونت‌هاست، می‌تواند آسیب بافتی نیز ایجاد کند.



شکل ۱۸-۲) فاگوسیتوز و کشتار داخل سلولی میکروبها. ماکروفاژها و نوتروفیلها گیرندههای سطحی زیادی بیان می کنند که ممکن است برای فاگوسیتوز به میکروبها متصل شوند. نمونه هایی از این گیرنده ها نشان داده شده است. میکروبها به درون فاگوزومها بلعیده می شوند؛ سپس، فاگوزومها با لیزوزوم ادغام شده و در نتیجه، میکروبها به واسطه آنزیمها و مواد سمی تولید شده در فاگولیزوزومها کشته می شوند. مواد مشابهی ممکن است از فاگوسیتها آزاد شود و میکروبهای خارج سلولی را نابود کنند (نشان داده نشده است). iNOS: نیتریک اکسید سنتاز القایی؛ NO: نیتریک اکسید؛ ROS: گونه های فعال اکسیژن.

نقص ارثی در آنزیم فاگوسیت اکسیداز سبب یک اختلال نقص ایمنی به نام **بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)** می شود. در این بیماری، نوتروفیلها توانایی کشتن میکروبهای داخل سلولی را ندارند و بنابراین، میزبان سعی می کند با فراخوانی تعداد بیشتری ماکروفاژ، عفونت را مهار کند که در نتیجه آن، مجموعه هایی از ماکروفاژهای فعال شده به نام گرانولوما، پیرامون میکروبها تشکیل می شود.

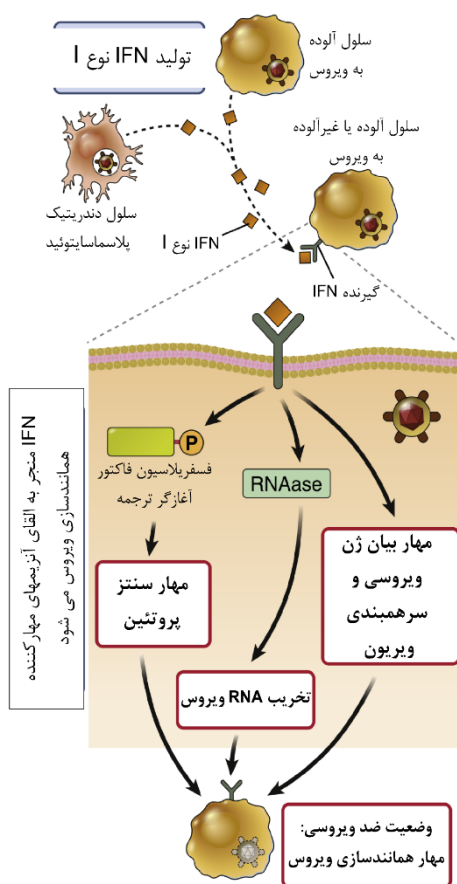
ترمیم بافت

سلولهای سیستم ایمنی، علاوه بر حذف میکروبهای بیماریزا و سلولهای آسیب دیده بدن، فرایند ترمیم بافت را نیز آغاز می کنند. ماکروفاژها، به ویژه نوع فعال شده از مسیر فرعی، فاکتورهای رشدی تولید می کنند که تکثیر سلولهای بافتی باقی مانده و فیبروبلاستها را تحریک می کنند که به بازسازی بافت و اسکار منجر می شود. سایر سلولهای ایمنی، مانند سلولهای T کمکی و ILC نیز ممکن است نقشهای مشابهی داشته باشند.

دفاع ضد ویروسی

دفاع در برابر ویروس‌ها نوع خاصی از پاسخ میزبان و شامل اینترفرون‌ها، سلول‌های NK و سازوکارهای دیگری است که هرچند ممکن است هم‌زمان با التهاب رخ دهند، اما از آن متمایزند.

اینترفرون‌های نوع I، همانندسازی ویروس را مهار و حالت ضد ویروسی القا می‌کنند که سلول‌ها را در برابر عفونت مقاوم می‌گرداند. اینترفرون‌های نوع I شامل یک $IFN-\beta$ و چند شکل از $IFN-\alpha$ هستند و توسط بسیاری از انواع سلول‌های آلوده به ویروس ترشح می‌شوند. منبع اصلی این سایتوکاین‌ها سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئیدی است (علت نام‌گذاری آنها شباهت ظاهری به پلاسماسل است) که در پاسخ به شناسایی اسیدهای نوکلئیک ویروسی توسط TLRها و سایر گیرنده‌های شناساگر الگو، سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. اینترفرون‌های نوع I ترشح‌شده از سلول‌های دندریتیک یا سلول‌های آلوده، به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های آلوده و غیرآلوده مجاور متصل می‌شوند که در نتیجه آن مسیرهای پیام‌رسانی فعال می‌شوند که همانندسازی ویروس را مهار و ژنوم ویروسی را نابود می‌کنند (شکل ۱۹-۲). بر این اساس، $IFN-\alpha$ در درمان برخی هیپاتیت‌های مزمن ویروسی استفاده می‌شود. علاوه بر این، افزایش آپوپتوز سلول‌های آلوده نیز بخشی از پاسخ ذاتی به عفونت‌های ویروسی است که به حذف مخزن عفونت کمک می‌کند.

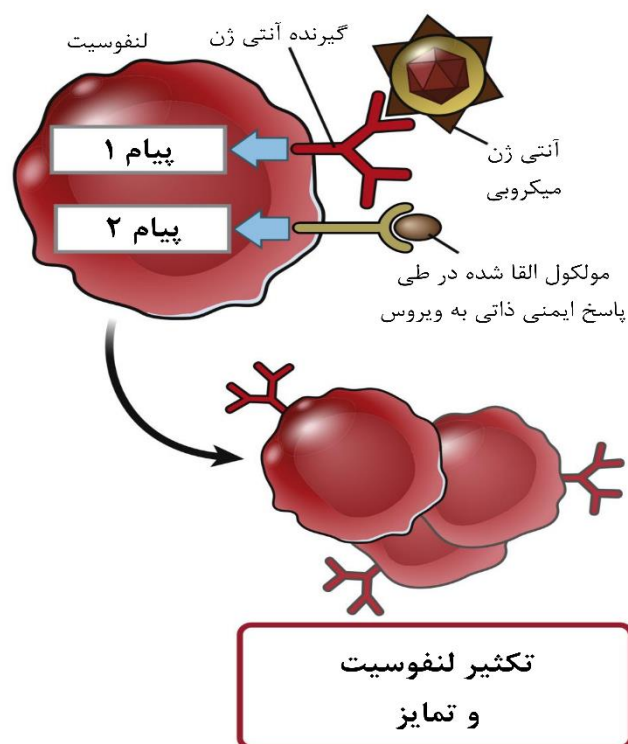


شکل ۱۹-۲) اعمال ضد ویروسی اینترفرون‌های نوع I. اینترفرون‌های نوع I ($IFN-\alpha$ و $IFN-\beta$) در پاسخ به پیام‌رسانی TLR داخل سلولی و سایر حسگرهای اسید نوکلئیک ویروسی، توسط سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئیدی و سلول‌های آلوده به ویروس تولید می‌شوند. اینترفرون‌های نوع I به گیرنده‌های خود در سلول‌های آلوده و غیرآلوده متصل می‌شوند و مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کنند که به القای بیان آنزیم‌هایی منجر می‌شوند که در مراحل مختلف همانندسازی ویروس تداخل می‌کنند، از جمله؛ مهار ترجمه پروتئین ویروسی، افزایش تخریب RNA ویروسی و مهار بیان ژن ویروس و سرهمبندی ویریون. همچنین، IFN ‌های نوع I سبب افزایش حساسیت سلول‌های آلوده، به مرگ با واسطه CTL نیز می‌شوند (نشان داده نشده است).

نقش ایمنی ذاتی در تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

همان‌طور که در ابتدای فصل اشاره شد، پاسخ ایمنی ذاتی، علاوه بر نقش‌هایی که در دفاع میزبان دارد، با اعلام نیاز به یک پاسخ ایمنی مؤثر به سیستم ایمنی تطبیقی، یک عملکرد هشداردهنده مهم انجام می‌دهد. در این بخش، برخی از سازوکارهایی که پاسخ‌های ایمنی ذاتی، به‌واسطه آنها، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را تحریک می‌کنند، به‌طور خلاصه معرفی می‌شوند.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی سیگنال‌هایی فراهم می‌کنند که همراه با آنتی‌ژن، برای فعال شدن لنفوسیت‌های T و B بکر لازم‌اند. همان‌طور که در فصل یک مطرح شد، فعال‌سازی کامل لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن به دو سیگنال نیاز دارد. آنتی‌ژن به‌عنوان سیگنال ۱ تلقی می‌شود و پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها و سلول‌هایی که توسط میکروب‌ها آسیب‌دیده‌اند، ممکن است سیگنال ۲ را فراهم کنند (شکل ۲۱-۲).



شکل ۲۱-۲) دو سیگنال موردنیاز برای فعال‌سازی لنفوسیت‌ها. شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌ها، سیگنال ۱ را برای فعال‌سازی آنها فراهم می‌کند و سیگنال ۲ نیز توسط مواد تولیدشده در پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها (یا اجزای میکروب‌ها) فراهم می‌شود. در این شکل، لنفوسیت‌ها می‌توانند سلول‌های T یا B باشند. طبق قرارداد، سیگنال دوم اصلی سلول‌های T، کمک‌محرك نامیده می‌شود، زیرا همراه با آنتی‌ژن برای تحریک این سلول‌ها عمل می‌کند. ماهیت سیگنال‌های دوم برای لنفوسیت‌های T و B در فصل‌های بعدی بیشتر توضیح داده می‌شود.

سیگنال‌های دوم نه‌تنها ایمنی تطبیقی را تحریک می‌کنند، بلکه ماهیت آن را نیز تعیین می‌کنند. میکروب‌های داخل‌سلولی و فاگوسیتوزشده مستلزم حذف به‌واسطه ایمنی سلولی (پاسخ تطبیقی باواسطه لنفوسیت‌های T) هستند. میکروب‌هایی که با سلول‌های دندریتیک یا ماکروفاژها برخورد کرده و توسط این سلول‌ها بلعیده می‌شوند، سیگنال‌های دوم یعنی کمک‌محرك‌ها و سایتوکاین‌هایی القا می‌کنند که پاسخ سلول‌های T را تحریک می‌کنند. در مقابل، میکروب‌های منشأگرفته از خون مستلزم مبارزه با آنتی‌بادی‌هایی هستند که طی پاسخ‌های ایمنی همورال، از لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند. این میکروب‌ها سیستم کمپلمان پلازما را فعال می‌کنند که به‌نوبه خود، فعال‌سازی سلول B و تولید آنتی‌بادی را تحریک می‌کند؛ بنابراین، انواع مختلف میکروب‌ها، پاسخ‌هایی در ایمنی ذاتی القا می‌کنند که محرک کارآمدترین پاسخ‌های تطبیقی در حذف آنها هستند.

خلاصه

- تمام ارگان‌های چند سلولی دارای سازوکارهای طبیعی دفاع در برابر عفونت‌ها هستند که ایمنی ذاتی را تشکیل می‌دهند.
- سیستم ایمنی ذاتی از گیرنده‌های کدشده در ژرم‌لاین استفاده می‌کند تا به ساختارهایی که ویژگی کلاس‌های مختلف میکروب‌ها هستند، پاسخ دهند و همچنین، محصولات سلول‌های مرده را شناسایی کنند. واکنش‌های ایمنی ذاتی، اغلب به واسطه برخورد مکرر با میکروب‌ها افزایش نمی‌یابند.
- گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) که در سطح غشاهای پلاسمایی و اندوزومی بسیاری از سلول‌ها بیان می‌شوند، یک گروه اصلی از گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی هستند که محصولات میکروبی مختلفی از جمله؛ ترکیبات دیواره سلولی باکتری‌ها و اسیدهای نوکلئیک میکروبی را شناسایی می‌کنند. برخی از گیرنده‌های سیتوزولی خانواده گیرنده شبه NOD (NLRs) لیوپروتئین‌های دیواره سلولی میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند؛ درحالی‌که سایر NLRها به محصولات سلول‌های آسیب‌دیده و تغییرات سیتوزولی مرتبط با عفونت یا آسیب سلولی پاسخ می‌دهند و یک کمپلکس چند پروتئینی به نام اینفلامازوم ایجاد می‌کنند که شکل فعال سایتوکاین التهابی اینترلوکین - ۱ (IL-1) را تولید می‌کند.
- اجزای اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از: سلول‌های سد اپی‌تلیال در پوست، مجاری گوارشی و تنفسی، فاگوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماست‌سل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی از جمله؛ پروتئین‌های سیستم کمپلمان.
- اپی‌تلیوم در برابر میکروب‌ها سد فیزیکی ایجاد می‌کند، پپتیدهای ضد میکروبی از جمله؛ دیفنسین و کاتلیسیدین تولید می‌کند و دارای لنفوسیت‌هایی است که می‌توانند از عفونت جلوگیری کنند.
- فاگوسیت‌های اصلی یعنی نوتروفیل و مونوسیت/ماکروفاژ، سلول‌های خونی هستند که به موضع عفونت فراخوانی شده و در آنجا با درگیر شدن گیرنده‌های مختلف فعال می‌شوند. برخی از ماکروفاژهای فعال‌شده، میکروب‌ها و سلول‌های مرده را حذف می‌کنند و برخی دیگر نیز، التهاب را محدود و ترمیم بافت را آغاز می‌کنند.
- سلول‌های لنفی ذاتی (ILCs) سایتوکاین‌های مختلفی ترشح می‌کنند که سبب القای التهاب می‌شوند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های آلوده به میکروب‌های داخل سلولی را می‌کشند و سایتوکاین اینترفرون γ تولید می‌کنند که ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های فاگوسیتوز شده فعال می‌کند.
- سیستم کمپلمان، خانواده‌ای از پروتئین‌هایی است که در مواجهه با برخی میکروب‌ها (در ایمنی ذاتی) و به واسطه آنتی‌بادی‌ها (در بازوی همورال ایمنی تطبیقی) فعال می‌شوند. این پروتئین‌ها، میکروب‌ها را برای فاگوسیتوز می‌پوشانند (اپسونیزاسیون)، التهاب را تحریک و میکروب‌ها را لیز می‌کنند.
- سایتوکاین‌های عملکردی ایمنی ذاتی، التهاب را تحریک می‌کنند (IL-1, IL-6, TNF و کموکاین‌ها)، سلول‌های NK (IL-12) و ماکروفاژها (IFN- γ) را فعال کرده و عفونت‌های ویروسی را مهار می‌کنند (اینترفرون‌های نوع I).
- در فرایند التهاب، فاگوسیت‌ها از گردش خون به موضع عفونت و آسیب بافتی فراخوانی می‌شوند. سلول‌ها به مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال متصل می‌شوند که با سایتوکاین‌های TNF و IL-1 القا شده‌اند. سپس، در پاسخ به جاذب‌های شیمیایی محلول از جمله؛ کموکاین‌ها، قطعات کمپلمان و پپتیدهای باکتریایی مهاجرت می‌کنند. در بافت، لکوسیت‌ها فعال می‌شوند و میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده را بلعیده و از بین می‌برند.
- دفاع ضد ویروسی به واسطه اینترفرون‌های نوع I مهارکننده همانندسازی ویروس و همچنین، سلول‌های NK صورت می‌گیرد که سلول‌های آلوده را می‌کشند.
- علاوه بر دفاع اولیه در برابر عفونت‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی سیگنال‌هایی فراهم می‌کنند که همراه با آنتی‌ژن، در فعال شدن لنفوسیت‌های B و T عمل می‌کنند. لزوم سیگنال‌های دوم تضمین می‌کند که ایمنی تطبیقی تنها توسط میکروب‌ها (قوی‌ترین القاکننده‌های واکنش‌های ایمنی ذاتی) و نه مواد غیر میکروبی برانگیخته شود.

پرسش‌های مروری

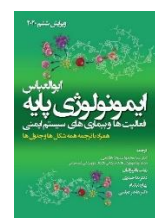
۱. تفاوت اختصاصیت ایمنی ذاتی با ایمنی تطبیقی چگونه است؟
- ۲- نمونه‌هایی از مواد میکروبی که توسط سیستم ایمنی ذاتی شناسایی می‌شوند و گیرنده‌های آنها را نام ببرید.
۳. اینفلامازوم چیست و چگونه تحریک می‌شود؟
- ۴- اپی تلیوم پوست با چه سازوکارهایی از ورود میکروب‌ها جلوگیری می‌کند؟
- ۵- چگونه فاگوسیت‌ها میکروب‌ها را می‌بلعند و از بین می‌برند؟
۶. نقش مولکول‌های MHC در شناسایی سلول‌های آلوده توسط سلول‌های NK چیست؟ اهمیت فیزیولوژیک این شناسایی را توضیح دهید.
- ۷- نقش سایتوکاین‌های TNF، IL-12 و اینترفرون‌های نوع I در دفاع علیه عفونت‌ها چیست؟
- ۸- چگونه پاسخ‌های ایمنی ذاتی، ایمنی تطبیقی را افزایش می‌دهند؟

منبع:

ایمونولوژی پایه؛ فعالیت‌ها و بیماری‌های سیستم ایمنی، نویسنده: ابول کا. عباس، مترجم: سیدمحمودمسحاحا هاشمی، زینب باقرنژادیان، ندا حیدری، بهاره نیکنام، هاجر عباسی، انتشارات متخصصان ۱۴۰۰

- کتاب ۲۰۲۰ از لینک زیر و نرم افزار و سایت طاقچه قبل دریافت است

<https://taaghche.com/book/120441>



- کتاب ۲۰۲۴ از لینک زیر و نرم افزار و سایت طاقچه قبل دریافت است

<https://taaghche.com/book/222594>



با آرزوی موفقیت

در صورت هر گونه سوال در گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی پاسخگوی شما هستم

اطلاعات تماس

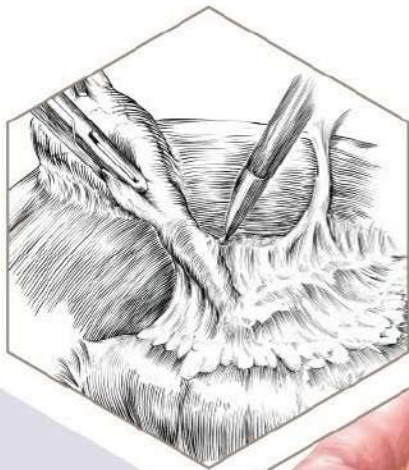
دکتر سید محمود مسیحا هاشمی

دانشیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

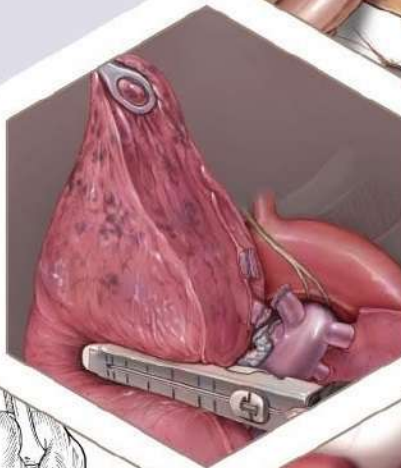
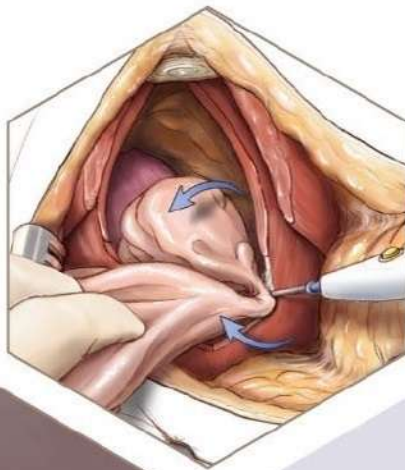
smmhashemi@sbmu.ac.ir

[@smmhashemi](https://www.instagram.com/smmhashemi)

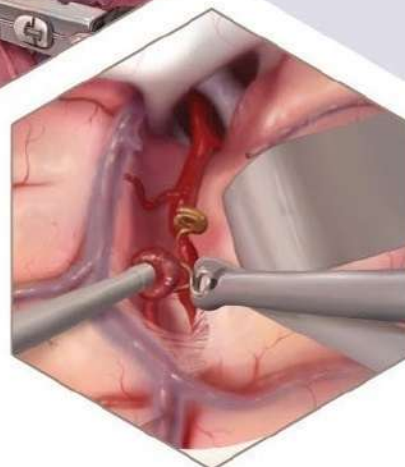
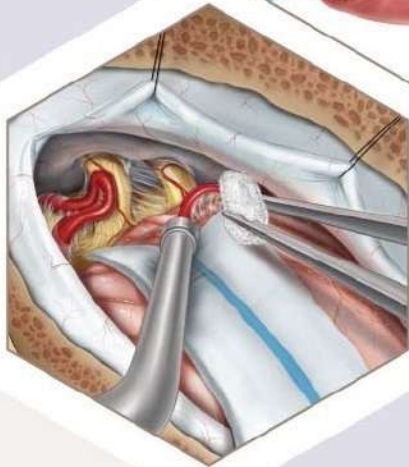




بسم الله



بسم الله
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی
شیراز



اعضای گروه:

امیرحسین عالم شناس، امیدرضا نیکبخت،
حسام پیرعلائی

ویراستار علمی: محمدرضا فاتح نژاد

ویراستار نگارشی: سید زکریا حسینی

ایمینی شناسی پزشکی

دکتر امانی

جلسه نهم

مجموعه آنتی ژن های اصلی سازگاری
بافتی و عرضه آنتی ژنی

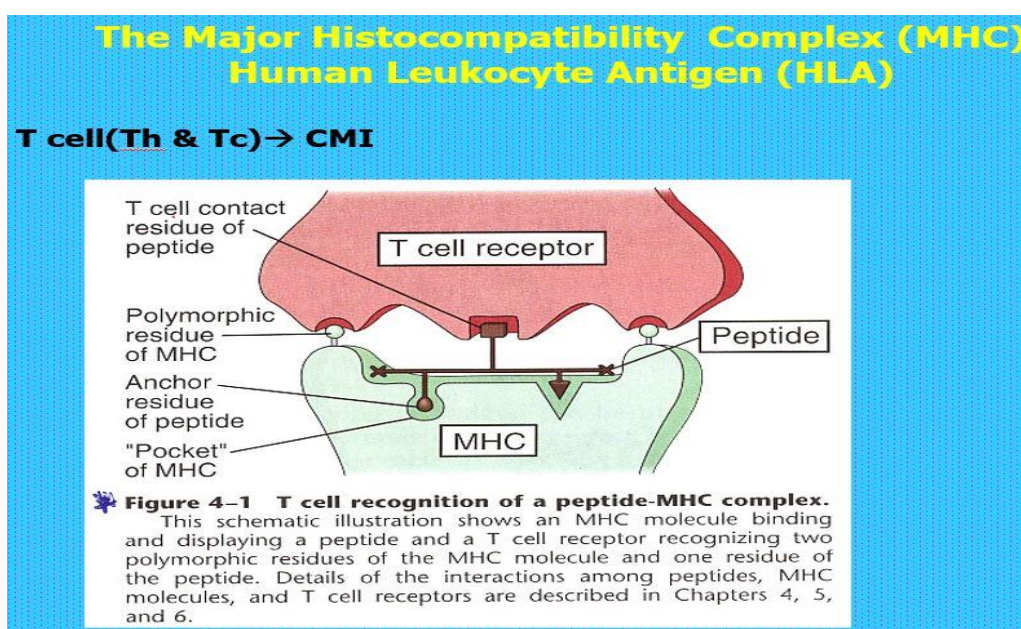
گروه جزوه نویسی مهر ۹۹

جلسه نهم: مجموعه آنتی ژن های اصلی سازگاری بافتی و عرضه آنتی ژنی

بحث این جلسه شناخت یکی از مولکول های ایمنی به اسم MHC (که به فارسی مجموعه سازگاری بافتی یا نسجی اصلی) است. ما MHC را زمانی به کار می بریم که این مولکول در تمامی گونه ها مدنظرمان باشد اما اگر اختصاصا بخواهیم در انسان ها به همین مولکول ها اشاره کنیم به آن HLA (human leukocyte antigen) می گوییم و علت آن هم این است که اولین بار در لوکوسیت ها شناسایی شدند.

اگر خاطرتان باشد، شناسایی آنتی ژن توسط سلول های T helper و T cytotoxic به طور خاصی انجام می گیرد به عبارتی دیگر شناسایی آنتی ژن توسط B cell ها و T cell ها با یکدیگر متفاوت است. تفاوتشان در این است که B cell ها مستقیما شناسایی میکنند اما T cell ها حتما باید توسط سلول های پردازش و عرضه کننده آنتی ژنی شناسایی کنند.

پردازش و عرضه آنتی ژن یعنی این که آنتی ژن در کنار مولکول های MHC یا HLA قرار بگیرد و عرضه شود؛ پس شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت های T محدود به MHC است. شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت های T helper محدود به MHC class 2 است و شناسایی آنتی ژن توسط سلول های T cytotoxic محدود به MHC class 1 است. {اسلاید ۲}



ماهیت شیمیایی MHC چیست و پردازش و عرضه آنتی ژن توسط MHC یعنی چه؟

لنفوسیت های T توسط TCR شناسایی انجام میدهند که این هم جزو خانواده ایمونوگلوبولین هاست و مشابه ایمونوگلوبولین ها domain ثابت و متغیر دارد که در ایمنی سلولی بیشتر توضیح داده شده است.

وقتی میگوییم شناسایی آنتی ژن توسط TCR محدود به MHC است یعنی چه؟ یعنی این پپتید آنتی ژنیک (پپتیدی که پردازش شده است) داخل MHC قرار میگیرد و بعد TCR می آید و این مجموعه را می شناسد؛ یعنی هم پپتید موجود در شکاف را شناسایی میکند و هم قسمت هایی از مولکول MHC خودی (پلی مورفیک رزیدو) را شناسایی میکند.

دو نکته مهم یادمان باشد که :

۱- شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت های T ما محدود به MHC است ولی آیا محدود به هر MHC ای است؟ خیر؛ فقط MHC خودی. یعنی اگر شما یک پپتید بیگانه را در شکاف یک MHC بیگانه قرار دهید توسط T cell ها شناسایی نمی شود.

۲- شناسایی توسط TCR یک شناسایی دوگانه است یعنی اینکه هم قسمت هایی از MHC شناسایی میشود و هم قسمت هایی از پپتید بیگانه شناسایی میشود اما لنفوسیت های B فقط یک نوع شناسایی را دارند و آن هم پپتید بیگانه است ولی در شناسایی دوگانه هم بخش هایی از MHC خودی شناسایی میشود و هم پپتیدی که بیگانه است و داخل شکاف قرار گرفته است.

چطور MHC کشف شد و ماهیت شیمیایی آن به چه صورت است؟

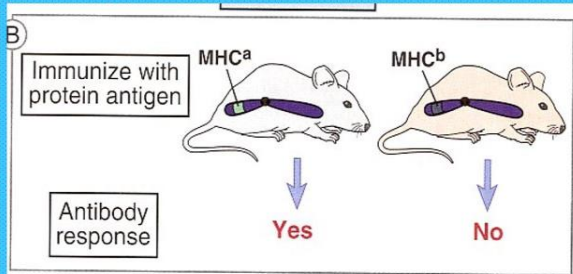
اول باید چند اصطلاح را آموخت. برخی ژن ها در بدن اشکال و نسخه های مختلفی دارند که یک مقدار با هم متفاوتند که به آنها پلی مورفیسم میگوییم. در بدن ما ژن هایی وجود دارد که پلی مورفیسم دارند یعنی به اشکال مختلف دیده میشوند و یک سری ژن هایی هم داریم که پلی مورفیسم ندارند یعنی حالت های محدود دارند. ما از هر ژن حداقل باید ۲ تا ال داشته باشیم. در بدن ما پلی مورفیک ترین ژن هایی که وجود دارد برای MHC و HLA هستند.

این موضوع زمانی کشف شد که دانشمندان در حال آزمایش پیوند پوست بر روی حیوانات آزمایشگاهی بودند. اگر موش های Inbred تهیه کنید یعنی اجازه دهید موش ها برای ۲۰ نسل بدون مانعی تولید مثل کنند، موش هایی که بدست می آیند کاملاً از نظر ژنتیکی یک دست هستند حالا اگر آزمایشی طراحی کنیم که تمامی ژن های این حیوانات syngeneic یکی باشد ولی فقط یک ژن شان متفاوت باشد، این حیوانات را congenic میگویند. ما انسان ها نسبت به هم allogeneic هستیم و بعضی از ژن هایمان تفاوت های بسیار زیادی دارند. آزمایشات دانشمندان برای پیوند پوست بدین شکل بود که موش اول را A نامیدند و از این موش پیوند پوست به خود موش زدند و دیدند که پیوند پس زده نمیشود حالا از همین سویه A پیوند پوست را گرفتند و زدند به کانجنیک دیگر که سویه B بود (بین دهنده و گیرنده در آن ژن اختلاف وجود داشت) و دیدند که پیوند رد شد. نتیجه این شد که در افراد و جانوران یک ژن هایی وجود دارد که تعیین میکنند پیوند پس زده شود یا پذیرفته شود به همین خاطر به این ژن ها Histocompatibility (ژن های سازگاری بافتی) گفتند. در تمامی موجودات چنین ژن هایی وجود دارند و در موش اسم آن را H2 گذاشتند که روی کروموزوم شماره ۱۷ هم محلش مشخص شده است و اسم این ژن ها را در بقیه جانوران MHC قرار دادند. همزمان با این تحقیقات ، دانشمندی دیگر در حال تحقیقات بود که چرا ما در برابر برخی آنتی ژن ها پاسخ میدهیم و در برابر برخی پاسخ نمیدهیم مانند زمانی که سرماخوردگی شایع میشود، برخی مبتلا میشوند و برخی نمیشوند یا مثلاً در فصل آلرژی برخی میگیرند و برخی دیگر نه یا مثلاً در برابر پلی ساکارید چرا خرگوش واکنشی نمی دهد اما برای موش سیستم ایمنی اش شدیداً فعال می شود. این دانشمند بر این باور بود که ژن هایی وجود دارند که پاسخ ایمنی را تعیین میکنند و آنها را کشف کرد و اسمشان را Immune response gene (IR) گذاشت و گفت که اینها ژن های پاسخ ایمنی هستند که تعیین می کنند ما پاسخ دهیم یا پاسخ ندهیم. بعد ها به این نتیجه رسیدند که هر دو سری این تحقیقات بر یک اصول بوده و یک چیز را کشف کردند و نامش همان MHC باقی ماند. اما در مورد انسان طبیعی است که این تولید مثل INBRED را به علت ملاحظات اخلاقی نخواهیم داشت و نمیتوانیم انسان های سینجنیک و کانجنیک تولید کنیم. در انسان برای کشف این ژن ها روش های دیگر آزمایشگاهی استفاده شد و برای این که این کشفیات صورت بگیرد از alloantigen و alloantibody استفاده شد. الوآنتی بادی یعنی آنتی

بادی هایی که بر علیه آنتی ژن هایی که در بدن یک فرد وجود دارد و در بدن یک فرد وجود ندارد و الوآنتی ژن هم قبلا مفهومی گفته شده است. {اسلاید ۳ و ۴}

Control of immune responsiveness to protein Ags by MHC

Benacerraf & McDevitt (1960 & 1970)



Immunize with protein antigen

Antibody response

Yes

No

Immune response(Ir) genes to mapped to the MHC

MHC Restriction

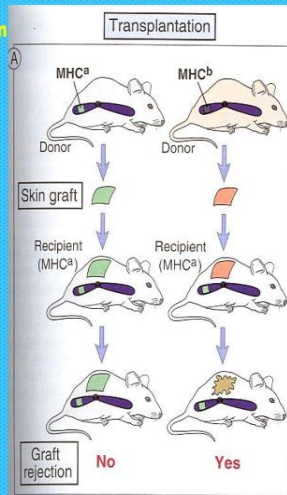
Discovery of the MHC

- Concept of genetic polymorphism
 1. Non-polymorphic genes
 2. Polymorphic genes (allele)
- Gorge Snell (1940)
 - Inbred mouse strains
 - After 20 generation → syngenic
 - Allogenic
 - Congenic mice

Histocompatibility gene in mice H-2 Chr. 17

MHC

Transplantation



Donor

Recipient (MHCa)

Recipient (MHCb)

Graft rejection

No

Yes

وقتی از این ابزار استفاده کردند، مشاهده کردند که یک سری از این مولکول ها بر روی لکوسایت های انسان وجود دارد و آنها را با A و B و C نشان دادند و نامش را HLA گذاشتند. همین طور با روش دیگری به نام MLR باز مشاهده کردند که یک سری دیگری از این مولکول ها در سطح لکوسایت ها وجود دارند که اسم این سری دوم را HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP گذاشتند.

جمع بندی تا اینجا :

یک سری مولکول ها در بدن به نام MHC وجود دارند و یک سری ژن هایی هم با همین نام طبیعتا وجود دارند که شناسایی آنتی ژن ها توسط T cell ها به آنها محدود است (MHC restriction داریم).

ما ۲ کلاس از این مولکول ها داریم ؛ یکی را MHC Class 1 میگویند که در موش نامگذاری اش را انجام دادند و در انسان به ۳ صورت وجود دارد : HLA a / HLA b / HLA c که هر کدام از آنها الی های مختلف دارند و انواع مختلف دیگری از HLA کلاس ۱ داریم منتها ۳ تا از اصلی ترین هایش را نام بردیم اما MHC Class 2 در انسان شامل HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP است. باز انواع مختلفی را داریم اما ۳ تا از مهمترین هایش را ذکر کردیم. در موش MHC Class 2 را با iA و iE نشان میدهند. {اسلاید ۵}

Discovery of Human MHC

Alloantisera
Alloantibodies
Alloantigens
5

Human Leukocyte antigens (HLA) on chr.6
HLA-A , HLA-B , HLA-C

Mixed Leukocyte Reaction (MLR)
HLA-DR , HLA-DQ & HLA-DP

MHC Class I: Human (HLA-A, HLA-B & HLA-C)
Mice (H-2k, H-2D & H-2L)

MHC class II: Human (HLA-DR, HLA-DP & HLA-DQ)
Mice (I-A and I-E)

شناسایی آنتی ژن توسط سلول های T cytotoxic به MHC Class 1 محدود است و شناسایی آنتی ژن توسط سلول های T helper به MHC Class 2 محدود است. یعنی T cytotoxic فقط و فقط زمانی آنتی ژن را شناسایی میکند که توسط کلاس ۱ معرفی شده باشد و لنفوسیت های helper هم زمانی شناسایی میکنند که توسط کلاس ۲ عرضه شده باشد.

ژن های MHC پلی مورفیک ترین ژن ها هم در انسان و هم در دیگر موجودات می باشند. ژن های MHC اکثرا هم غالب هستند یعنی اینکه هر دو الل بیان میشوند(هم توان)؛ یعنی اینکه ما دوسری ژن به ارث برده ایم، یک سری از مادر و یک سری از پدر که به هر کدام از این سری ها یک هاپلوتاایپ میگویند. {اسلاید ۶}

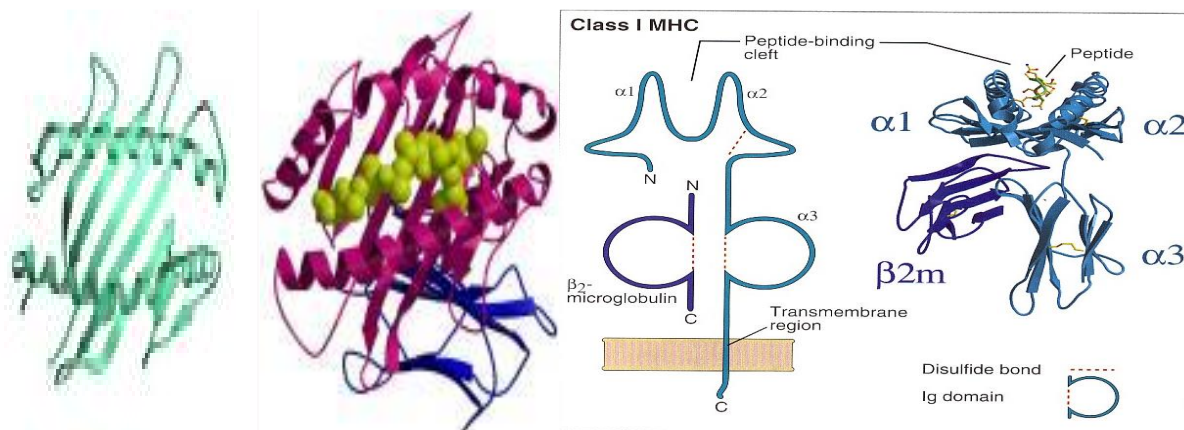
Properties of MHC Genes

1. MHC class I $\rightarrow$ T CD8⁺
MHC class II $\rightarrow$ TCD4⁺
 2. MHC genes are the most polymorphic
 3. MHC genes are codominantly expressed
- Haplotype: MHC alleles presents on each chr.

ساختار MHC کلاس ۱: با توجه به شکل مولکول میتوانیم بگوییم جزو خانواده نیوگلوبولین ها می باشد زیرا ساختار دومینی دارد. این مولکول از دو زنجیره تشکیل شده است؛ یک زنجیره بزرگ (آلفا) و یک کوچک (beta 2 μ) beta two micro globulin که هر دو نیز ساختار دومینی دارند. انتهای آمینی و کربوکسیلی دارند که انتهای کربوکسیلی داخل سیتوپلاسم قرار می گیرد. یک بخش ترنس ممبرین دارد و بخش خارج سیتوپلاسمی زنجیره آلفا ساختار دومینی دارد، سه عدد دومین دارد : دومین اول که انتهای آمینی می باشد را آلفا ۱ میگوییم، دومین دوم را آلفا ۲ و دومین نزدیک غشا را آلفا ۳ می نامیم(دومین ۲ μ beta هم یک دومین مستقل میباشد). در دومین ها باند دی سولفید داریم که با نقطه چین نشان داده شده است(دومین آلفا ۱ باند دی سولفید ندارد).

نکته: ۲ μ beta با غشا ارتباط ندارد. ارتباط بین ۲ μ beta و زنجیره آلفا یک ارتباط غیر کووالانسی می باشد.

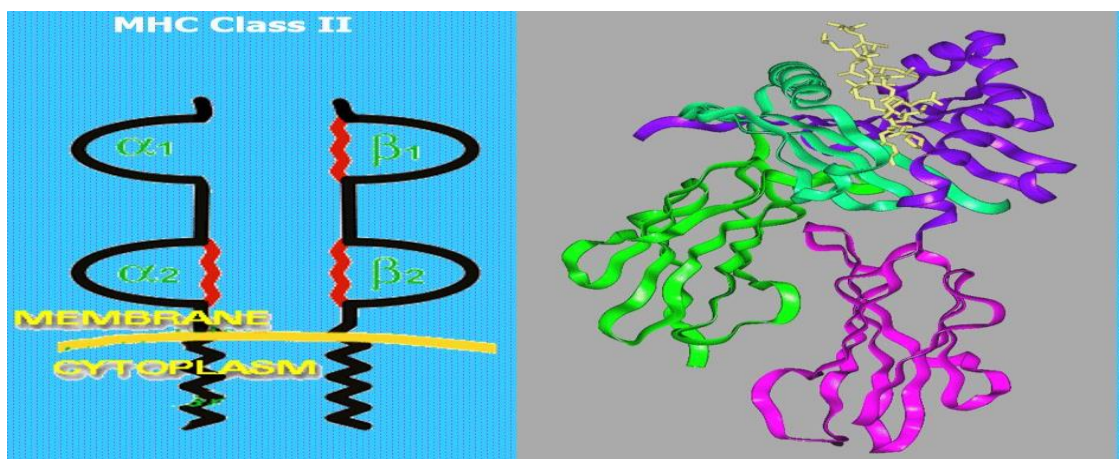
در MHC کلاس ۱، جایی که پپتید قرار میگیرد در شکاف بین آلفا ۱ و آلفا ۲ می باشد. این شکاف از لحاظ بیوشیمیایی مثل یک دره میباشد که دیواره های آنرا آلفا هلیکس تشکیل میدهد و کف شکاف هم زنجیره های بتا قرار دارند. {اسلاید ۷ و ۸}



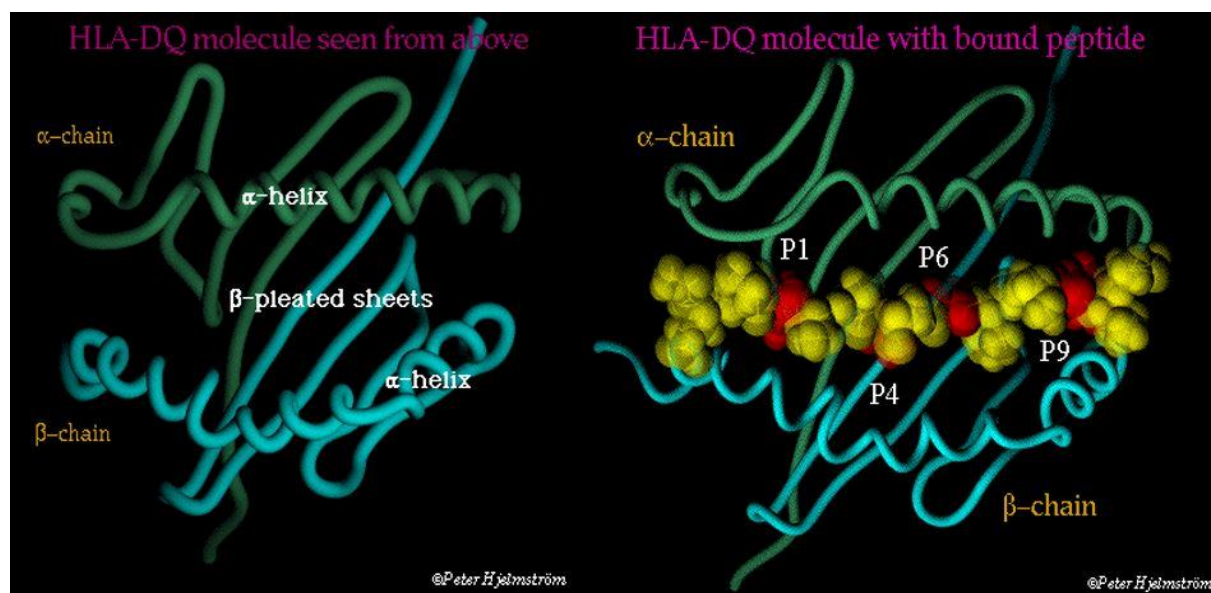
توضیح: اسلاید ۸ (سمت چپ) نمای MHC1 را از بالا نشان میدهد.

همانطور که گفتیم اپیتوپ هایی که توسط سلول T سایتوتوکسیک شناسایی میشوند، بین ۸ تا ۱۲ آمینواسید دارند که از T هلیپر کمتر می باشد.

معتقد هستند شکافی که پپتید در آن قرار میگیرد در MHC کلاس ۱، یک طرف آن بسته می باشد بنابراین پپتید کوچک تری در آن قرار می گیرد. در مورد MHC کلاس ۲ شکافی که پپتید داخل آن قرار میگیرد بین دومین آلفا ۱ و بتا ۱ می باشد، دیواره شکاف آلفا هلیکس می باشد و کف آن زنجیره های بتا (بتا شیت) قرار دارند. در شکل آلفا ۱، دومین بتا ۱، آلفا هلیکس ها و زنجیره های بتا را می بینید. همانطور که میبینید چون دو طرف شکاف باز می باشد، پپتید بزرگتری داخل شکاف قرار میگیرد. {اسلاید ۹}



در شکل بعدی مقایسه بین MHC کلاس ۱ و MHC کلاس ۲ را می بینید {اسلاید ۱۰}



(توضیح ویراستار: هم اسلاید ۹ و هم اسلاید ۱۰ نشان دهنده MHC کلاس ۲ هستند. همچنین در توضیحات اسلاید گفتند میزان پلی مورفیسم در دومین بتا ۱ در MHC کلاس ۲ نسبت به آلفا ۱ بیشتر است.)

همانطور که گفتیم MHC ها پلی مورفیک هستند و این پلی مورفیک بودن در قسمت شکاف متمرکز شده است و قادر میباشد که پپتیدهای مختلفی را شناسایی کند. (در MHC کلاس ۱ پلی مورفیک ها در محل بین آلفا ۱ و آلفا ۲ و در MHC کلاس ۲ بین آلفا ۱ و بتا ۱ متمرکز می باشند) (پپتید قرار گرفته در محل شکاف MHC کلاس ۲ بین ۱۰ تا ۳۰ آمینواسید می باشد).

در انسان سه نوع MHC کلاس ۱ داریم: A, B, C و سه نوع MHC کلاس ۲ داریم: DR, DP, DQ

در بین انواع MHC آن نوعی مهم تر می باشد که پلی مورفیک بیشتری دارد مثلاً در بین A, B, C نوع B به علت پلی مورفیک بیشتر مهم تر می باشد و در بین MHC های کلاس ۲ نیز DR از همه مهم تر می باشد. {اسلاید ۱۱}



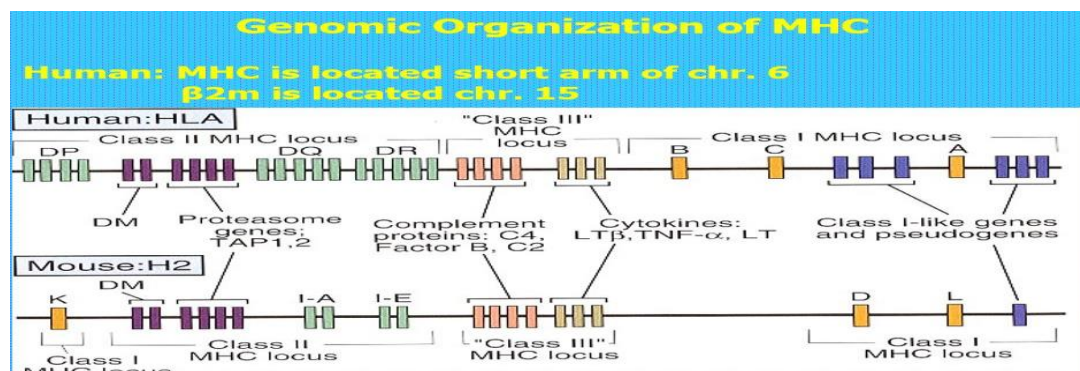
Table 4-1. Features of Class I and Class II MHC Molecules

Feature	Class I MHC	Class II MHC
Polypeptide chains	α (44-47 kD) β_2 -Microglobulin (12 kD)	α (32-34 kD) β (29-32 kD)
Locations of polymorphic residues	$\alpha 1$ and $\alpha 2$ domains	$\alpha 1$ and $\beta 1$ domains
Binding site for T cell coreceptor	$\alpha 3$ region binds CD8	$\beta 2$ region binds CD4
Size of peptide-binding cleft	Accommodates peptides of 8-11 residues	Accommodates peptides of 10-30 residues or more
Nomenclature		
Human	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Mouse	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

در شکل ژن های کد کننده MHC کلاس ۱ و کلاس ۲ را در انسان و موش می بینید. همانطور که می بینید ابتدا ژن های کد کننده HLA کلاس ۲ قرار دارد (به ترتیب DP و DQ و DR) و در کلاس یک هم به ترتیب B و C و A قرار دارند.

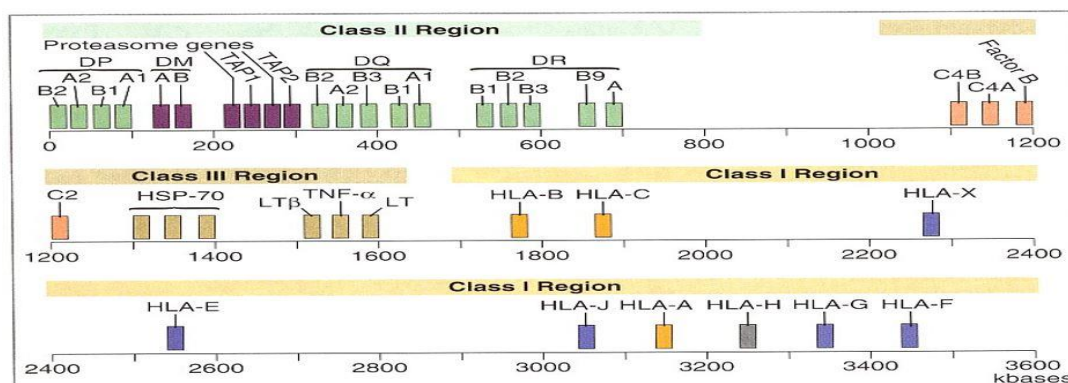
بین DP و DQ یکسری مولکول های دیگری هم داریم که این مولکول ها جزو HLA کلاس ۲ نیستند ولی در پردازش و عرضه آنتی ژن دخالت می کنند.

در بین ژن های MHC کلاس ۲ و کلاس ۱ یکسری ژن هایی داریم که این ژن ها در پاسخ ایمنی دخالت میکنند مثل ژن های کد کننده کمپلمان ها و برخی سایتو کاین ها، اما در پردازش و عرضه آنتی ژن دخالت نمی کنند، این مجموعه ژن ها را به دلیل همجواری با دو کلاس MHC، MHC کلاس ۳ نامیده اند اما دقت کنید که در پردازش و عرضه آنتی ژن دخالت نمی کنند ولی جزء ژن های کد کننده مولکول های سیستم ایمنی هستند. {اسلاید ۱۲}



همانطور که در قسمت DP میبیند ژن های کد کننده زنجیره بتا با β و زنجیره الفا با α نشان داده شده است.

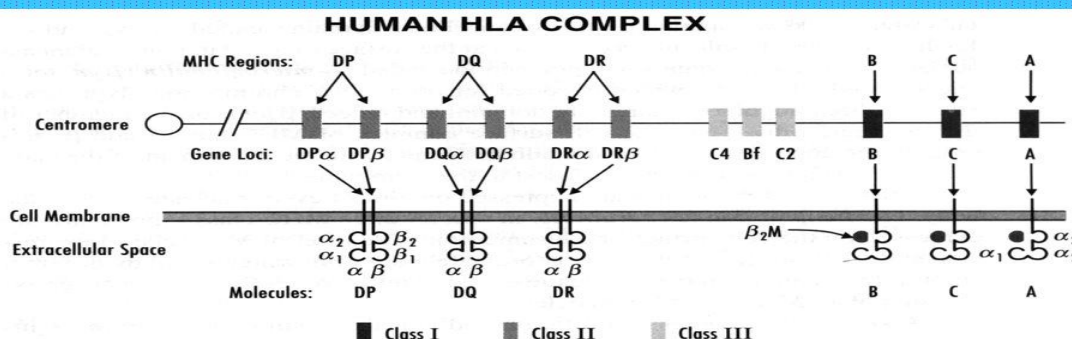
همانطور که میبیند پلی مورفیسم ترین زنجیره ها در HLA کلاس دو، زنجیره بتا می باشد و نقش مهمی در اتصال به پپتید دارد. در MHC کلاس یک هم انواع HLA ها را می بینید و علاوه بر A، B و C چندین HLA دیگر میبیند که اینها پلی مورفیسم کمتری دارند که یا در دوران جنینی بیان می شوند و یا اینکه در بیماری های خاص مانند سرطان بیان می شوند. {اسلاید ۱۳}



TAP: Transporter Associated with Ag Processing (Transports peptides from cytosol to RE)
 Proteasome: degrades cytosolic proteins
 HLA-DM: non-polymorphic MHC Class II like; involved in peptide binding to MHC class II
 HLA I B: non polymorphic,
 CD1: β 2m associated protein ; Like α chain of MHC class I ; Present Non peptide Ag

در اسلاید بعدی هم نحوه تشکیل زنجیره ها را می بینید. {اسلاید ۱۴}

Human MHC Gene Locus



در شرایط طبیعی MHC کلاس یک و دو به حالت محلول وجود ندارند ولی در سطح بسیاری از سلول های بدن ما وجود دارند. MHC کلاس یک در سطح تمامی سلول های هسته دار بدن ما وجود دارد (بجز نوروها) [یعنی همه سلول ها به جز گلبول قرمز و نوروها]. اما MHC های کلاس ۲ فقط در سطح سلول های خاصی دیده می شوند که به آنها APC میگویند. اگر دقت کنید تمامی سلول های بدن ما APC هستند ولی به صورت قراردادی فقط آن سلول هایی که MHC کلاس دو را دارند و آنتی ژن را به سلول های T helper عرضه میکنند را APC می نامیم. مهم ترین APC ها شامل ماکروفاژ ها و dendritic سل ها و B سل ها می شوند. در پاسخ ایمنی اولیه dendritic سل ها اصلی ترین نقش را دارند و در پاسخ ایمنی ثانویه ماکروفاژ ها و B سل ها و مونوسیت ها نقش دارند.

پردازش و عرضه آنتی ژن چگونه اتفاق می افتد؟ لنفوسیت های T آنتی ژن به شکل محدود را نمی شناسند بلکه زمانی آنتی ژن را می شناسند که آنتی ژن به همراه مولکول های MHC بیان شده باشد (عرضه شده باشد). لنفوسیت های T پپتید هایی که روی MHC عرضه شده را می شناسند. قبلا گفته ایم که لنفوسیت های T فقط اپیتوپ های خطی را می شناسند چون پردازش آنتی ژن، شکل فضایی مولکول را عوض می کند و تبدیل به شکل خطی میکند بنابراین اپیتوپ خطی داخل شکاف قرار می گیرد و مورد شناسایی قرار می گیرد. لنفوسیت های T، Cell associated antigen را می شناسند یا پپتیدی که در سطح سلول عرضه شده است (به شکل محلول را نمی شناسند). لنفوسیت های T helper آنتی ژن هایی را می شناسند که از خارج سلول به داخل سلول آمده باشند یعنی اینترا سلول آنتی ژن ها را می شناسند. لنفوسیت های T cytotoxic اکسترا سلول آنتی ژن ها را می شناسند. اگر از خارج سلول آمده باشد در مسیر پردازش MHC کلاس ۱ (T cytotoxic) و اگر داخل سلول باشد در مسیر پردازش MHC کلاس ۲ قرار می گیرد (T helper).

از کجا فهمیدند برای شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت های T نیاز به سلول های APC است؟ لنفوسیت های T را با آنتی ژن اختصاصی مجاور کردند، دیدند که با اینکه لنفوسیت T اختصاصی این آنتی ژن است ولی هیچ پاسخی صورت نمی گیرد (نشانه پاسخ این است که سلول تکثیر پیدا کند). اما اگر این سلول ها به همراه سلول های APC قرار بگیرند، لنفوسیت ها تکثیر پیدا می کنند و پاسخ ایمنی شکل می گیرد. اولین بار این آزمایش را با دندریتیک سل ها انجام دادند.

سه نوع سلول APC داریم که اصلی ترین آن ها دندریتیک سل ها، ماکروفاژ ها و لنفوسیت های B هستند. وقتی اینجا می گوئیم APC یعنی MHC کلاس ۲ در سطحش بیان می شود، کلاس ۱ را هم دارند ولی به آن هایی که آنتی ژن را به همراه کلاس ۲ در سطحشان بیان می کنند APC های حرفه ای می گوئیم. در بین این ها مهم ترینشان هم دندریتیک سل ها هستند چون پاسخ ایمنی را این ها شکل می دهند. برخی از سلول های بدن ما تحت تاثیر شرایط خاص MHC کلاس ۱ یا ۲ در سطحشان افزایش پیدا می کند، مثلا سلول های اپیتلیال و اندوتلیال. {اسلاید ۱۶}

Expression of MHC Molecules		
Cell Type	MHC I	MHC II
T cells	+++	Varies, inducible in some species
B cells	+++	++
Macrophages	+++	+
Dendritic cells	+++ x10	+++ x10
Granulocytes	++	-
Endothelium	++	- (inducible)
Hepatocytes	+	-
Neurons	-	-

در این اسلاید یک تفاوت بین عرضه آنتی ژن توسط dc و سایرین وجود دارد. این ها آنتی ژن را فقط به T سل هایی که naive هستند عرضه می کنند ولی بقیه برای سلول هایی که قبلا تحریک شده اند، عرضه می کنند. {اسلاید ۲۴}



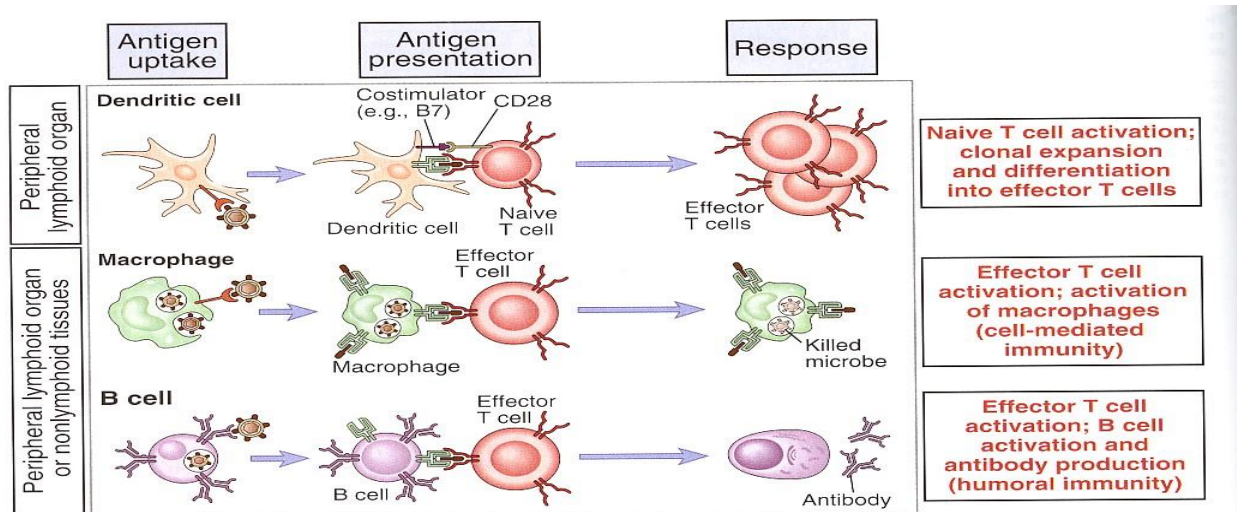


Figure 5-3 Functions of different antigen-presenting cells.

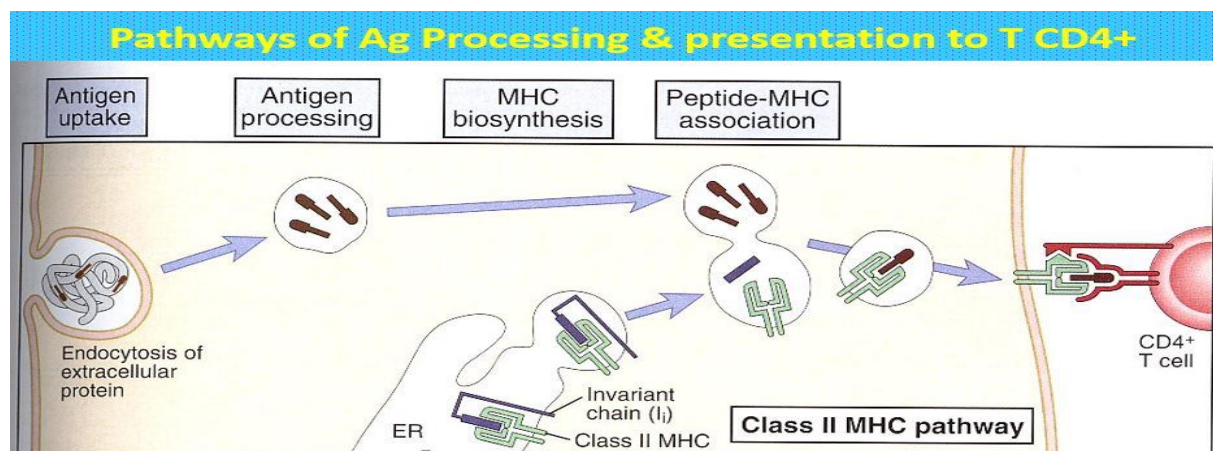
The three major types of antigen-presenting cells for CD4⁺ T cells function to display antigens at different stages and in different types of immune responses. Note that effector T cells activate macrophages and B lymphocytes by production of cytokines and by expressing surface molecules; these will be described in later chapters.

آنتی ژن از چه طریق وارد بدن ما می شود؟ راه های مختلفی دارد اما از هر طریقی وارد شود نهایتاً باید به سلول های APC برسد و مورد پردازش قرار بگیرد.

پردازش و عرضه آنتی ژن در مسیر MHC کلاس ۲ چگونه است؟ (برای سلول های لنفوسیت T helper)

پردازش زمانی اتفاق می افتد که آنتی ژن از خارج سلول به داخل سلول آمده باشد. طبق شکل آنتی ژن توسط اندوسیتوز وارد سلول می شود و اندوزوم تشکیل می شود، تغییر pH صورت می گیرد، یک سری آنزیم های پروتئولیتیک فعال می شوند و این آنتی ژن را به قطعات پپتیدی می شکنند. مهم ترین این آنزیم ها کاتپسین های b و d و e هستند که از یک طرف وارد سلول می شوند و از یک طرف هم یک پروتئین دیگر در MHC ساخته می شود و زنجیره های آلفا و بتا در کنار هم قرار می گیرند و MHC به این صورت شکل می گیرد. در داخل شبکه اندوپلاسمی زبر ما انواع پروتئین ها را داریم که در حال ساخته شدن هستند پس این پپتید ها می توانند در داخل شکاف های MHC قرار بگیرند. برای اینکه جلوی این کار گرفته شود یک مولکولی ساخته می شود و این شکاف را پر می کند، این مولکول را involute chain می نامند (زنجیره غیرمتغیر). در واقع یک کمپلکس سه تایی شکل می گیرد، سه تا از این کمپلکس ها کنار هم قرار می گیرند و کمپلکس های نانومر تشکیل می دهند و این کمپلکس ۹ تایی به سمت ترشحی سلول می آید. وقتی ساخته می شوند، بسته بندی می شوند و با لیزوزوم ادغام می شوند و فاگولیزوزوم تشکیل می شود. یک آنزیم فعالیت می کند و باعث می شود این chain بشکند و فقط یک تکه اش در داخل شکاف باقی می ماند. در مرحله بعد این تکه هم جدا می شود و پپتید در داخلش قرار می گیرد. انواع پپتید های آنتی ژن برای قرارگیری در شکاف با هم رقابت می کنند. مولکول های MHC اختصاصی عمل نمی کنند یعنی هر شکاف اختصاص به یک پپتید ندارد بلکه این مولکول ها با همدیگر رقابت می کنند و هر کدام که مکمل شکل فضایی این شکاف است در داخلش قرار می گیرد. این مجموعه که ساخته شد به سمت خارج سلول ارسال می شود و مجموعه پپتید و MHC سطح غشای سلول مجموعاً MHC گفته می شود. حتماً پپتید باید داخل شکافش قرار بگیرد تا بیاید و در سطح سلول قرار بگیرد و همانطور که ملاحظه می کنید توسط dc ها شناسایی می شود. در اینجا باز شناسایی دوگانه صورت می گیرد. این مولکول هم که میپینید CD4 هستند.

CD4، زنجیره بتا ۲ را می شناسد. {اسلاید ۲۶}



پردازش و عرضه آنتی ژن در مسیر MHC کلاس ۱: گفتیم کلاس ۱ وقتی فعال می شود که آنتی ژن در داخل سیتوپلاسم تولید شود. در چه حالتی آنتی ژن بیگانه داخل سیتوپلاسم میاید؟ در صورتی که ویروس آمده باشد یا سرطانی شده باشد یا پیوند داده شود. در هر صورت سلول آلوده به ویروس، MHC کلاس ۱ در سطحش وجود دارد. حال این سلول آلوده به ویروس چه سلولی را فعال خواهد کرد؟ T cytotoxic. ولی ما می دانیم که در پاسخ ایمنی برای اینکه حتی سلول های T cytotoxic هم فعال شوند باید سلول های T helper فعال شوند چون کمک کننده هستند و تمام سلول های ایمنی را کمک می کنند. به این پدیده cross presentation یا cross priming می گوئیم. پس مفهومی این است که سلول آلوده به ویروس توسط سلول APC بلعیده می شود. پس سلول از خارج به داخل آمد از طرف دیگر خود سلول آلوده به ویروس است پس در این حالت ما همزمان بیان پپتید بیگانه به همراه MHC کلاس ۱ و ۲ را داریم. کلاس ۲، T helper را تحریک میکند و کلاس ۱، T cytotoxic را {اسلاید ۲۷}

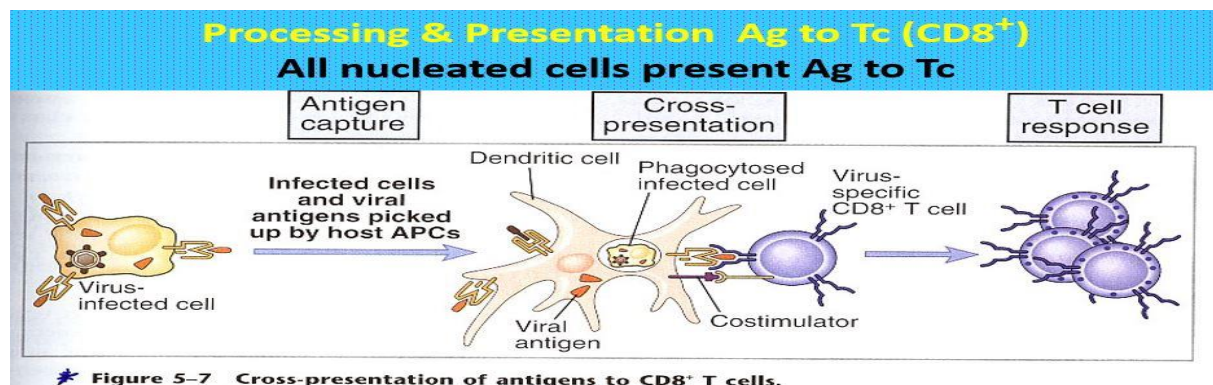


Figure 5-7 Cross-presentation of antigens to CD8⁺ T cells.

چه چیزی تعیین می کند که یک آنتی ژن در مسیر MHC کلاس ۱ پردازش شود یا کلاس ۲؟ آیا ماهیت آن مهم است یا نحوه معرفی شدن آن به سلول؟

در این شکل یک آنتی ژن داریم که آلبومین سفیده تخم مرغ است. در آزمایش اول آن را به صورت اکستراسلولار در اختیار سلول قرار میدهم. این سلول به صورت MHC کلاس ۲ پردازش میشود چون از خارج آمده است پس سلول T helper تحریک میشود.

در آزمایش دوم همان سلول است فقط ژنش را وارد میکنیم. این بار مولکول در داخل سلول تولید می شود پس به همراه MHC کلاس ۱ عرضه می شود. این بار سلول آن را داخلی حساب می کند.

در آزمایش سوم همین مولکول را از خارج وارد میکنیم ولی اجازه نمی دهیم سلول آن را فاگوسیتوز کند. در غشای سلول شکاف هایی را ایجاد میکنیم و مولکول از طریق اسمز وارد می شود. در اینجا هم مولکول، آن را داخلی تلقی می کند. پس نوع مولکول مهم نیست و مهم این است که مولکول ما چگونه به سلول معرفی می شود. {اسلاید ۲۸}

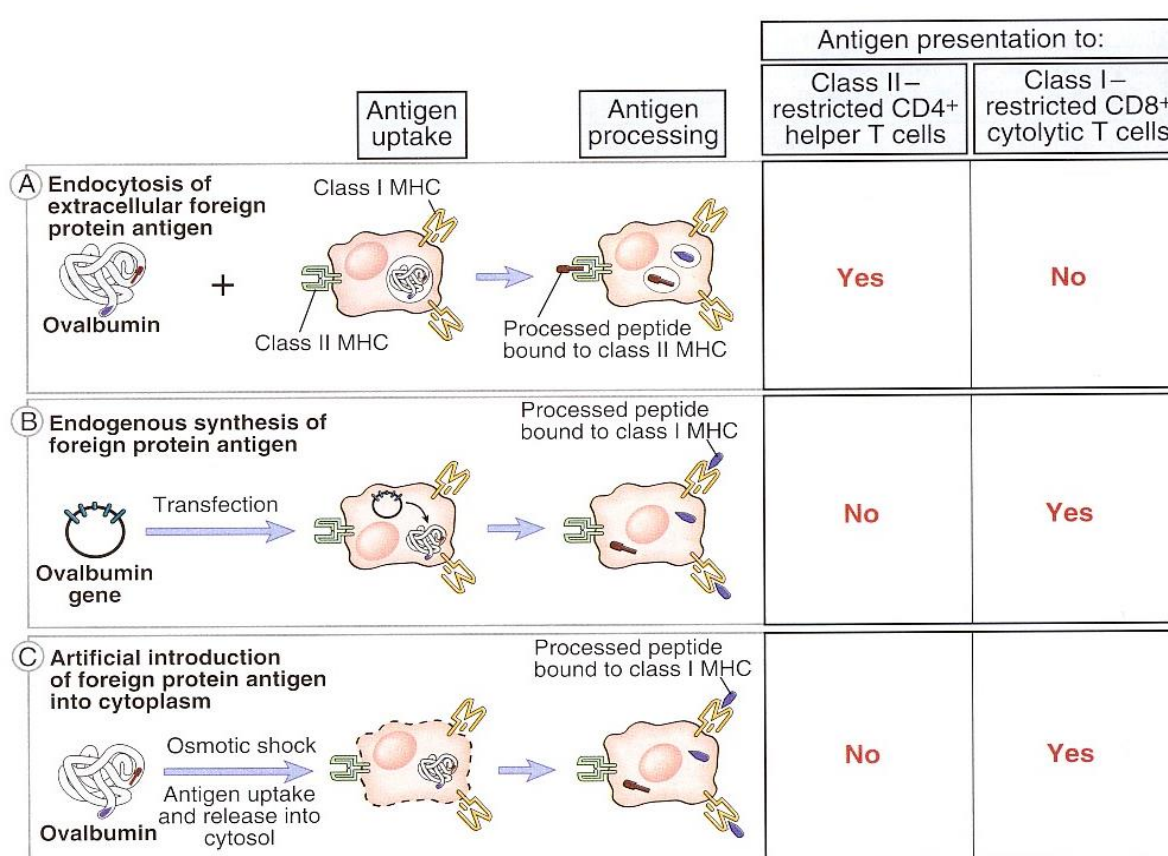
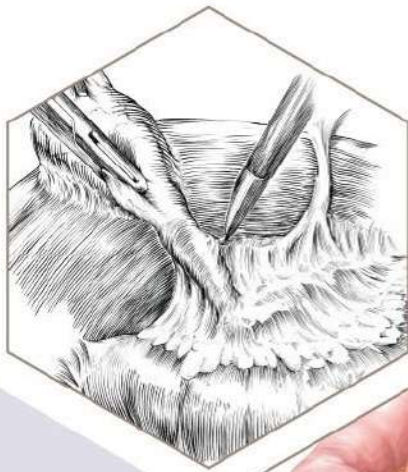
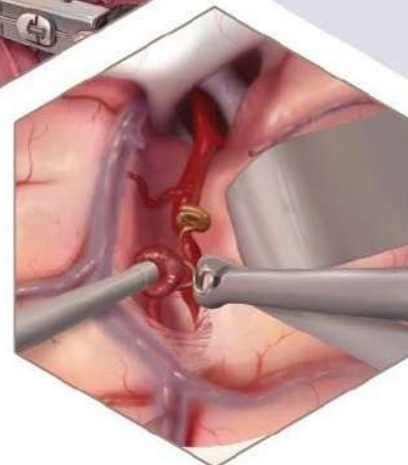
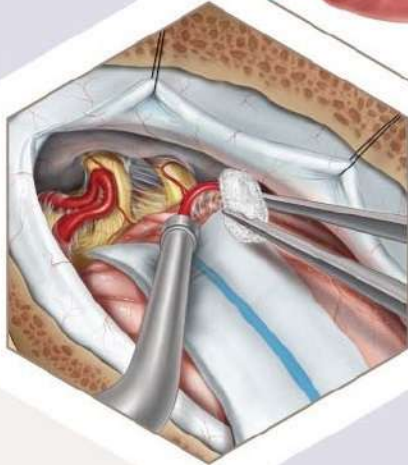
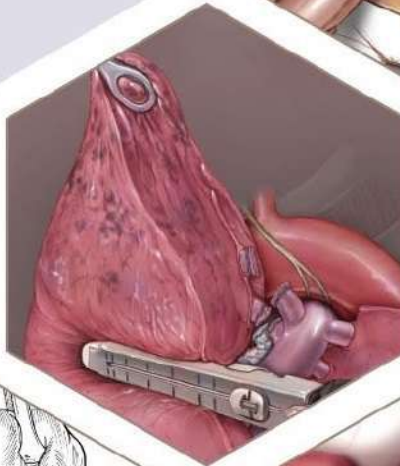
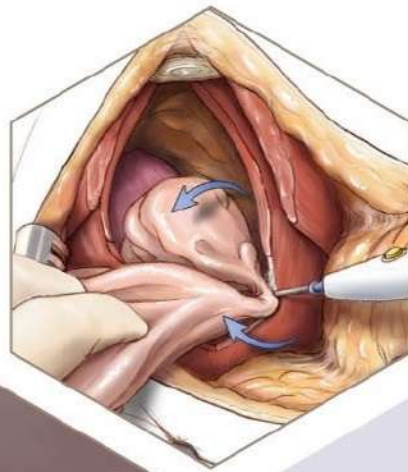


Figure 5-9 Presentation of extracellular and cytosolic antigens.

با توجه به شکل فرض میکنیم یک آنتی ژن بیگانه در داخل سلول تولید شده، سلول چگونه آن را نشان دار می کند که از بین برود؟ از مولکول های کوچکی به اسم یوبی کوییتین استفاده می کند و آنتی ژن را به آن وصل می کند. در واقع آن را مارک دار می کند که باید از بین برود. سپس این مجموعه وارد یک کمپلکس مولکولی ۲۸ تایی به اسم پروتازوم می شود. ژن های کد کننده اش در MHC کلاس ۲ بین DP و DQ قرار دارند. این مجموعه مولکولی در واقع یک ماشین آنزیمی است و انواع آنزیم ها را دارد. مولکول هایی که واردش می شوند به صورت پپتید خارج می شوند ولی باز این پپتید ها بزرگ تر از اندازه ای هستند که در شکاف MHC کلاس ۱ قرار بگیرند. دو دسته مولکول به اسم TAP1, TAP2 (TAP: TRANSPORT ASSOCIATED WITH ANTIGENE PRESENTATION) در غشای ER وجود دارد. این ها کارشان ترانسپورت پپتید ها است. این ها در ER باز شکسته می شوند و در داخل شکاف MHC کلاس ۱ قرار می گیرند و به سمت سیستم ترشحی سلول می روند و نهایتا به سلول عرضه می شوند.



بسم الله



اعضای گروه:

حسام پیرعلائی، محمدامین ترکمانی،
علیرضا قدیری، آرمان متولی

ویراستار علمی: حسین محمدی

ویراستار نگارشی: سید زکریا حسینی

ایمنی شناسی پزشکی

دکتر امانی

جلسه دهم

ایمنی هومورال

گروه جزوه نویسی مهر ۹۹

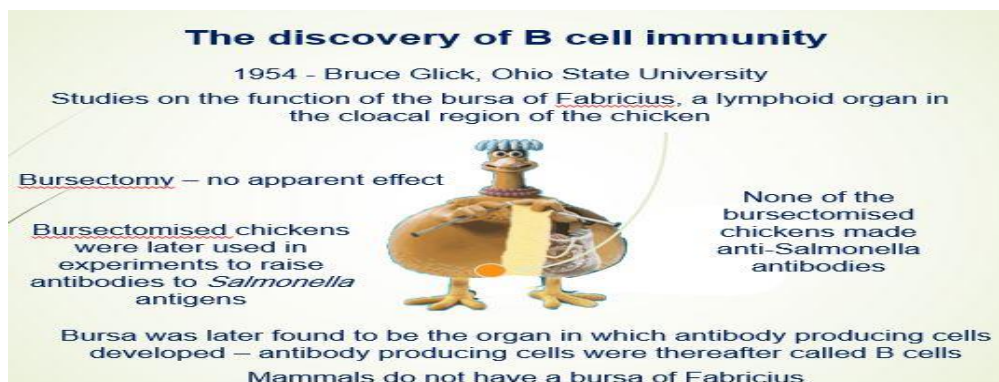
جلسه دهم: ایمنی هومورال

موضوع بحث این جلسه ایمنی هومورال است. سیستم ایمنی اختصاصی دو بازو دارد: هومورال و سلولی.

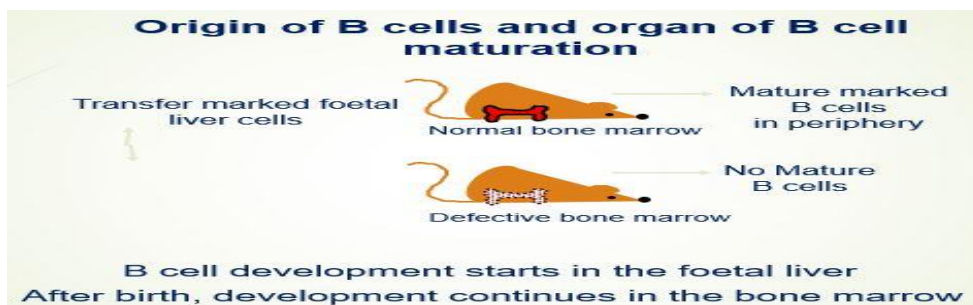
در هومورال پاسخ نهایی که با عوامل بیگانه و مهاجم وارد عمل می شود مولکول آنتی بادی است ولی در ایمنی سلولی این سلول است که باعث از بین رفتن عامل بیگانه می شود.

در ایمنی هومورال B cells آنتی ژن اختصاصی را می شناسند، بعد تحریک می شوند، تکثیر پیدا می کنند و در نهایت به سلول های تولید کننده آنتی بادی یا پلاسما سل ها تبدیل می شوند. بعد این آنتی بادی های موجود در خون، مکانیسم افکتور دارند و باعث از بین رفتن عامل مهاجم می شوند. در مورد ایمنی سلولی هم باید به فرآیند های مربوط به T cells پرداخته شود.

اولین موضوع در مورد ایمنی هومورال این است که لنفوسیت های B کجا تولید می شوند و تکامل پیدا می کنند. شخصی به اسم گللیک برای اولین بار با همکاریانش روی chicken کار می کردند (قسمتی از بدنش به اسم bursa of fabricius). یکی از آزمایش ها این بود که بورسا را از بدن پرندگان جدا کردند تا وظیفه آن را تشخیص دهند (bursectomy). در مرحله بعد، از این ماکیان در آزمایش های تولید آنتی بادی استفاده کردند یعنی باکتری سالمونلا را به این حیوانات تزریق کردند و دنبال این بودند که آنتی بادی ضد سالمونلا را از این حیوانات دریافت کنند ولی با کمال تعجب دیدند که آنتی بادی تولید نشده است. به این نتیجه رسیدند که محل تولید سلول های تولید کننده آنتی بادی بورسا است به همین خاطر اسمشان را B cells گذاشتند. موجوداتی مثل انسان فاقد بورسا هستند.



در پستانداران در دوران جنینی همه سلول های خونی در کبد تولید می شوند. اگر ما سلول های پیش ساز لنفوسیت B را در کبد پستانداران رنگ آمیزی کنیم، می بینیم که این سلول ها بعد تولد به bone marrow منتقل می شوند و در واقع B سل های بالغ که ما در گردش خون می بینیم از مغز استخوان منشا میگیرند.

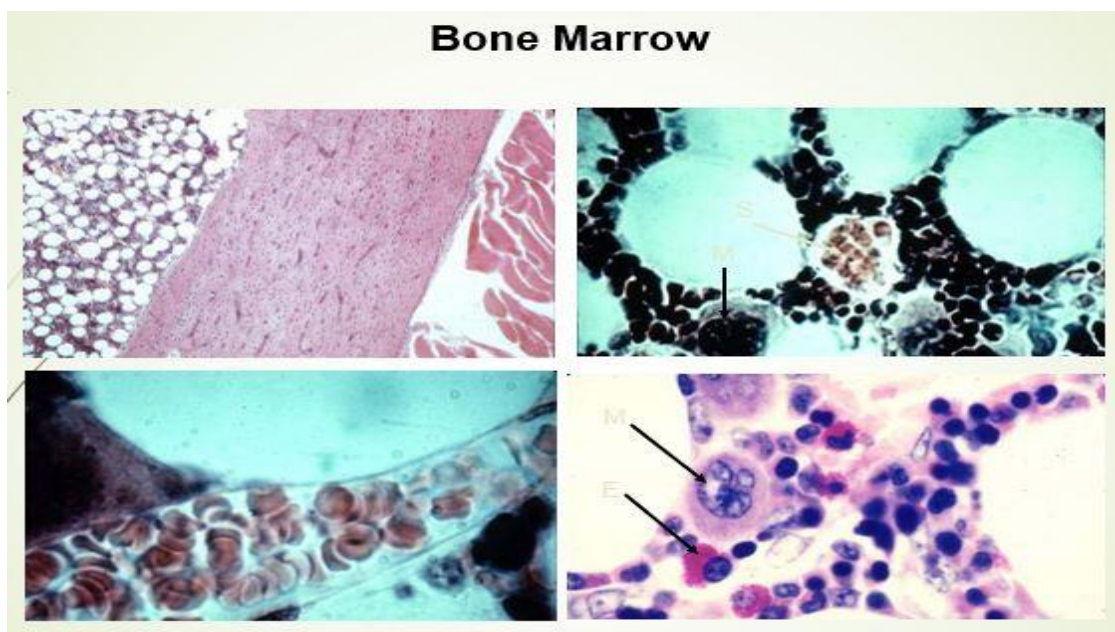


با توجه به ویژگی ایمنی هومورال مغز استخوان به عنوان یک بافت تولید کننده لنفوسیت های B باید چه وظایفی را بر عهده داشته باشد؟

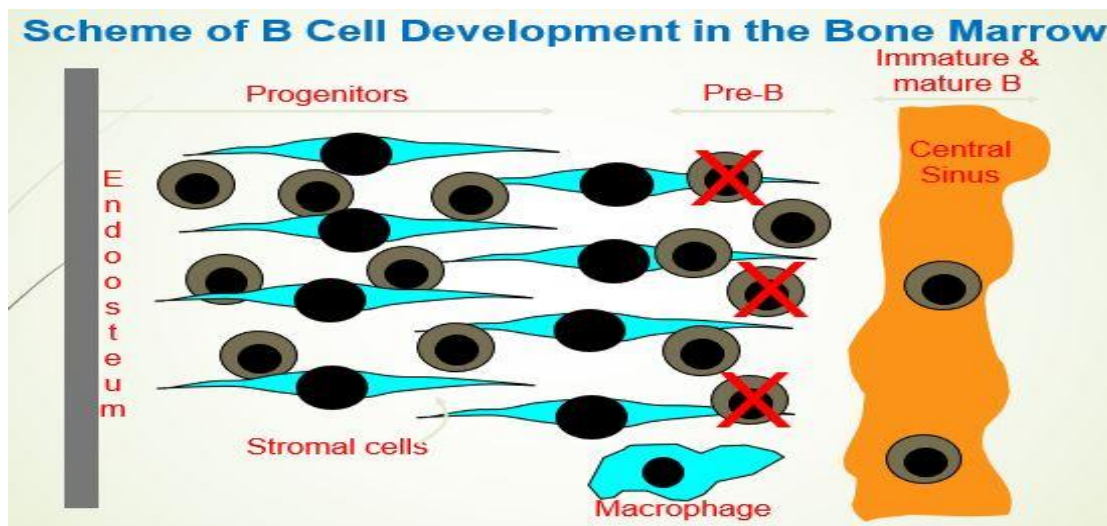
اولین وظیفه حتما باید در سطحشان BCR یا گیرنده اختصاصی آنتی ژن داشته باشند. دومین وظیفه این است که در سطح هر لنفوسیت B یک نوع گیرنده داریم. در واقع از دو ژن بیان کننده یکی باید خاموش باشد و مغز استخوان این را باید تنظیم کند. وظیفه سوم باید سلول های B self-reactive را حذف کند (تحمل نسبت به آنتی ژن های خودی). در نهایت از مغز استخوان خارج شده و به خون و اندام های لنفاوی ثانویه می روند. مغز استخوان جایی است که پلاسما سل ها وقتی آنتی بادی تولید می کنند به مغز استخوان می روند. یکی از جاهای اصلی تولید آنتی بادی بدن است.



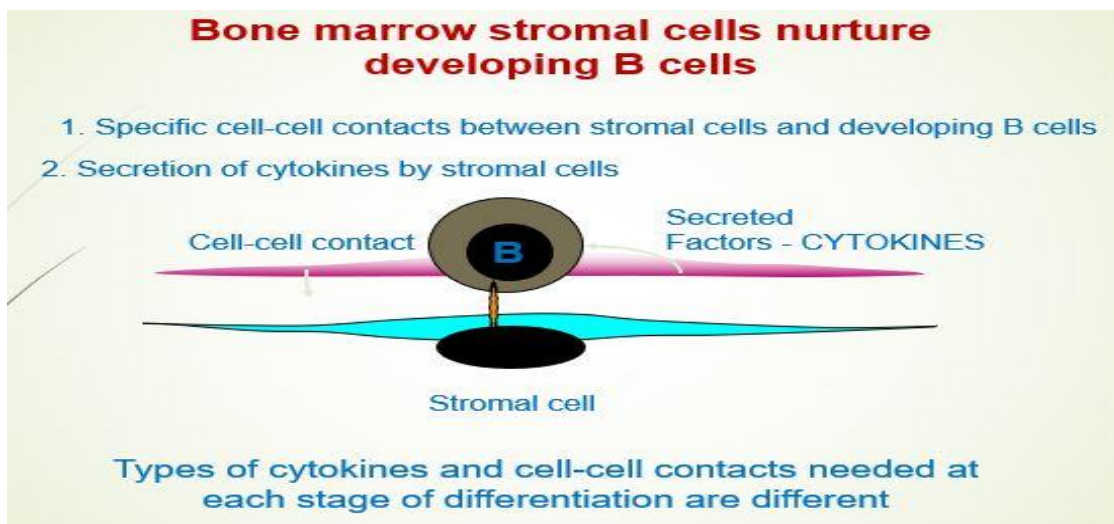
مقاطعی از بافت مغز استخوان را در تصاویر زیر مشاهده می کنید.



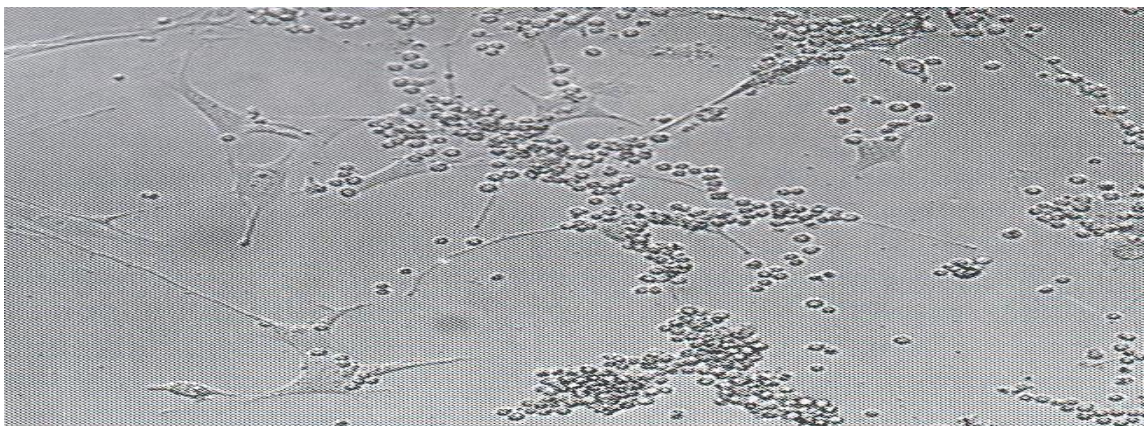
در این شکل مراحل مختلف تکامل و تولید لنفوسیت های B را در مغز استخوان می بینیم. در هدایت تکامل، سلول های متعددی دخالت می کنند یکی از این ها سلول های استرومال بافت مغز استخوان و ماکروفاژ ها هستند. طبق شکل در مراحل تولید و تکامل برخی سلول ها از بین می روند.



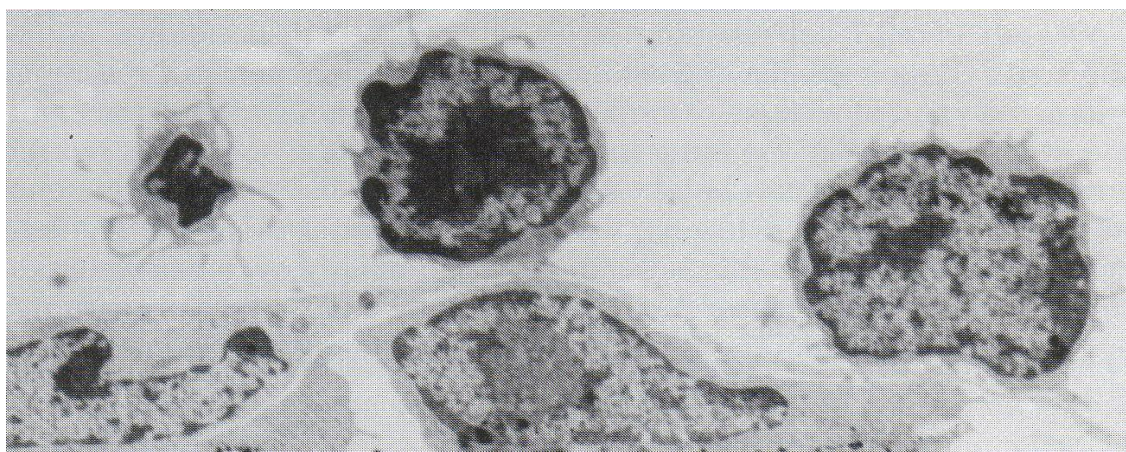
این هدایت تکامل توسط دو مکانیسم صورت می گیرد. یکی cell to cell contact یعنی ارتباط فیزیکی که بین لنفوسیت B در حال تکامل با سلول های استرومال و ماکروفاژ ها اتفاق می افتد و دوم ترشح فاکتور های رشد و سایتوکاین ها که توسط سلول های استرومال و ماکروفاژ ها ترشح می شود. نوع مولکول هایی که در cell to cell contact و نوع سایتوکاین ها و فاکتور های رشدی که در B سل ها تاثیر دارند stage dependent هستند؛ یعنی در هر مرحله نسبت به مرحله قبل هم نوع مولکول ها و هم نوع ارتباط و فاکتور ها متفاوت است.



در شکل میکروسکوپی صفحه بعد ارتباط بین سلول های B در تکامل و سلول های استرومال را مشاهده می کنید. سلول های استرومال سلول های بزرگی هستند که زوائد کشیده و بسیار دراز دارند و لنفوسیت ها گرد هستند که به آن ها وصل شده اند. (این ارتباط فیزیکی ضروری است)

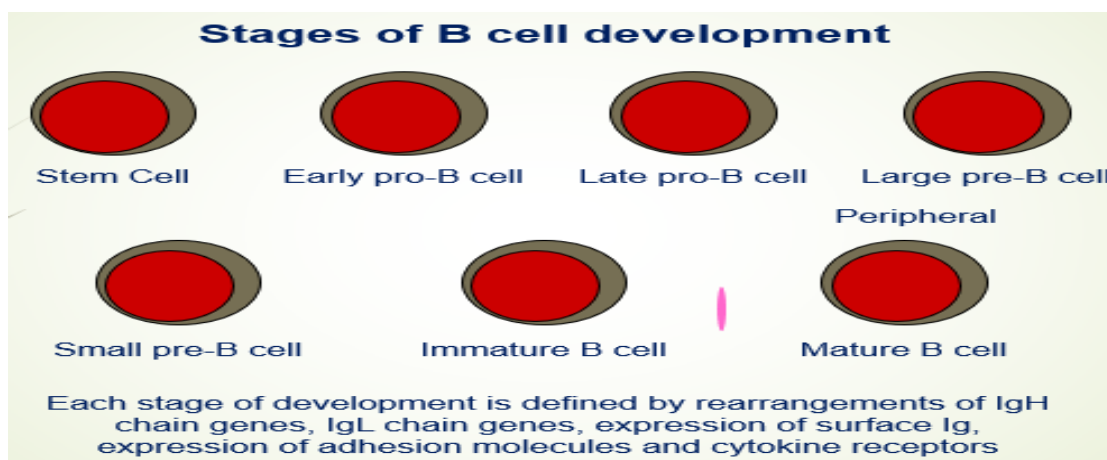


این شکل هم میکروسکوپ الکترونی است. ممکن است چندین لنفوسیت B به سلول استرومال وصل شوند و برعکس.

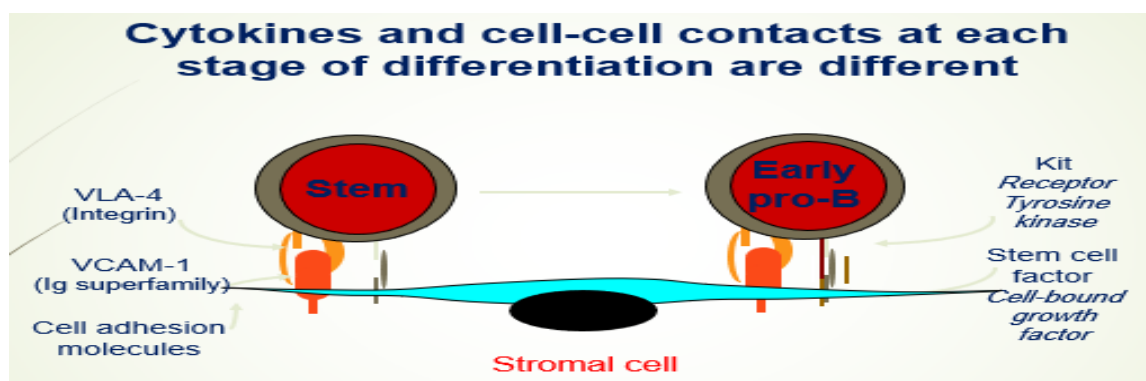


اسلاید بعدی به صورت شماتیک مراحل مختلف تکامل لنفوسیت ها را نشان می دهد. تمامی سلول های خونی ما از stem cell خون ساز منشا می گیرند. یکی از رده هایی که از آن تکامل پیدا می کند رده لیمفوئید است. طی مراحل lymphoid progenitor این پیش ساز های لنفوسیت ها می توانند در مسیر های مختلف به NK cells, T cells, B cells تبدیل شوند. مسیری که B سل تکامل پیدا می کند از lymphoid progenitor h است و اولین سلولی که متعهد می شود به B سل تبدیل شود early pro B cell است و در مراحل بعدی به ترتیب تبدیل به فرم سلولی late و large و small و immature و نهایتاً mature میشود (به مراحل شکل پایین توجه شود). زمانی که سلول های ما immature هستند می توانند مغز استخوان را ترک کنند و به ارگان لنفاوی ثانویه مثل lymph node بروند و به mature تبدیل شوند که همان naive است. این مراحل خیلی مهم اند و بیشتر سرطان های خونی (leukemia) که داریم در یکی از این مراحل مشکل وجود دارد و به قدری تعدادشان زیاد می شود که می توانند در خون هم مشاهده شوند.

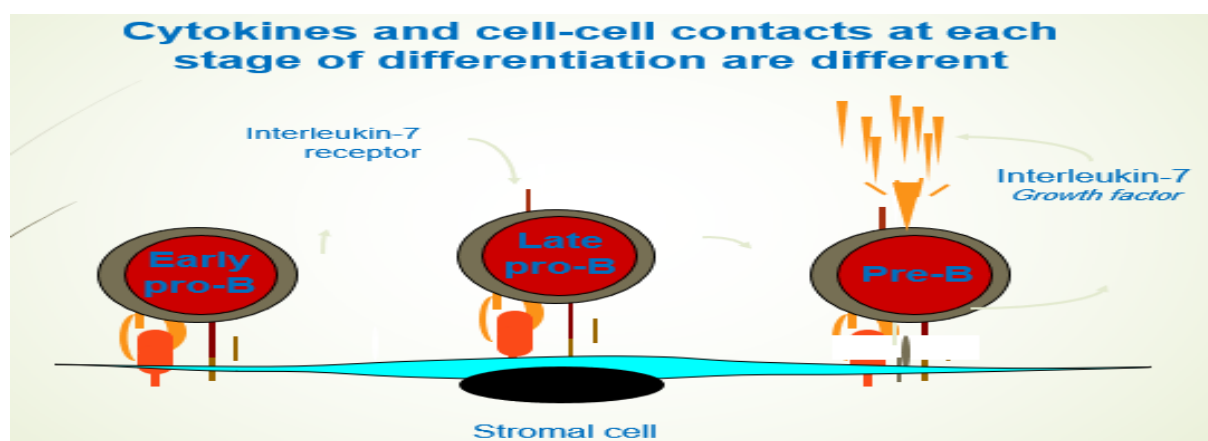
مبنای نام گذاری مراحل مختلف چیست؟ بازآرایی ژن ایمونوگلوبولین هاست که آیا در این لنفوسیت ها بازآرایی شده یا نه، زنجیره سنگین بازآرایی شده یا زنجیره سبک و بر مبنای این بازآرایی ژن، این مراحل را نامگذاری کرده اند. هر چند که در هر مرحله گیرنده های خاصی در سطح این سلول ها دیده می شوند که می توانند این گیرنده ها با گیرنده های اختصاصی خود در سلول های استرومال ارتباط فیزیکی برقرار کنند و این تکامل را هدایت کنند و همچنین گیرنده هایی برای سایتوکاین ها باشند.



شکل بعدی تاکیدش همان است که در هر مرحله از تکامل لنفوسیت های B ارتباط فیزیکی با سلول های استرومال ضروری است و در هر مرحله نوع گیرنده ها متفاوت است. همچنین سایتوکاین ها هم در هر مرحله متفاوت است (یادگیری نوع مولکول ها مدنظر نیست).

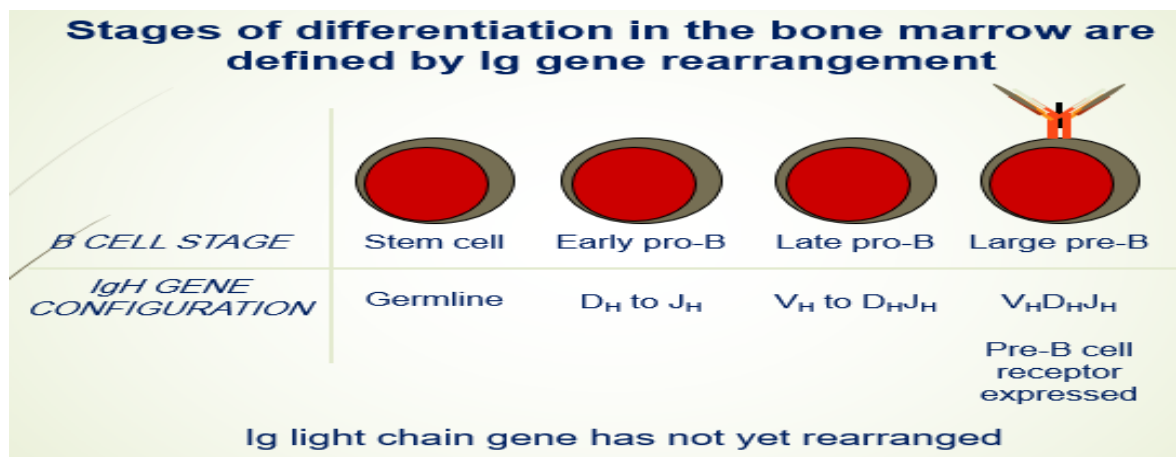


توضیح این اسلاید هم مثل اسلاید قبل است. اینترلوکین ۷ در تکامل لنفوسیت ها بسیار مهم است.

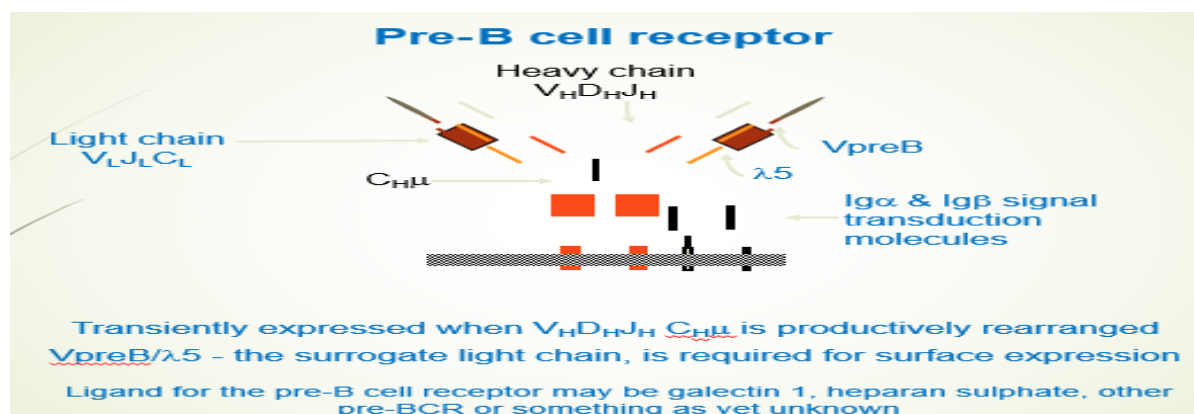


در شکل بعدی میبینیم که در مراحل مختلف تکامل لنفوسیت ها وضعیت بازآرایی ایمونوگلوبولین ها به چه شکلی است. در مرحله stem cell به صورت germ line است یعنی هیچ گونه بازآرایی وجود ندارد. در مرحله early بازآرایی فقط در زنجیره

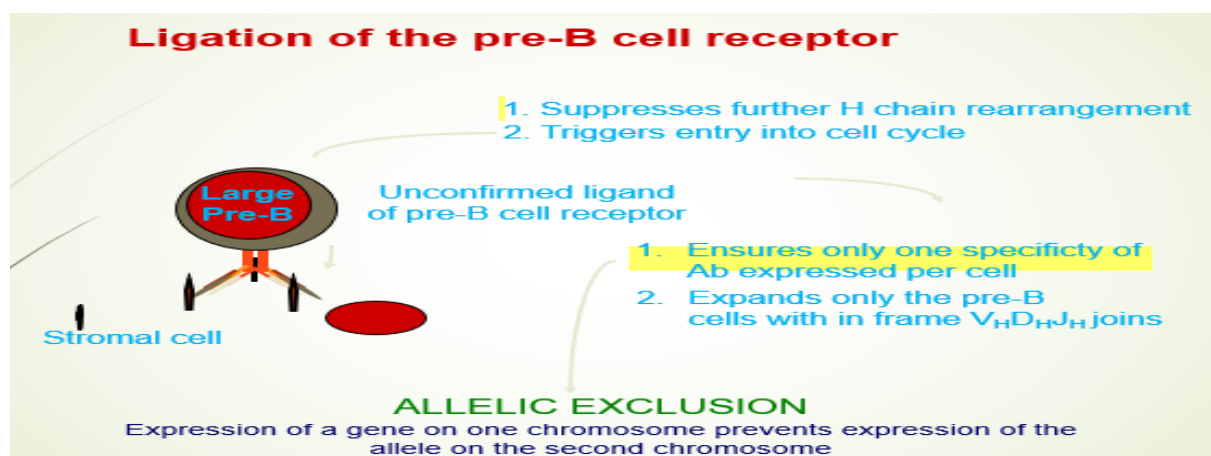
سنگین و اولین بازآرایی رخ داده که D_H به J_H متصل شده است. در مرحله late دومین بازآرایی اتفاق افتاده و در مرحله large بازآرایی زنجیره سنگین کامل شده است. در این مرحله بازآرایی زنجیره سنگین کامل شده ولی بازآرایی زنجیره سبک هنوز اتفاق نیفتاده است اما برای اینکه تکامل لنفوسیت ادامه پیدا کند حتماً باید گیرنده ای در سطحش ظاهر شود (BCR) که این گیرنده pre-B cell receptor است.



با ساختار آنتی ژن رسپتور سلول B (BCR) آشنا هستید که تشکیل شده از یک ایمونوگلوبین مونومر یعنی دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک و همچنین آنتی ژن آلفا و بتا. در مورد تکامل لنفوسیت B در مرحله pre B cell ما گفتیم یک گیرنده هایی در سطح این سلول ها باید ظاهر شود که به آن pre B cell receptor می گوئیم؛ اما در این مرحله فقط ما محصول ژن های کد کننده زنجیره سنگین را داریم اما هنوز محصول ژن زنجیره سبک را نداریم ولی باید یک دسته BCR در سلول ها ظاهر شود پس برای همین در این مرحله یک زنجیره سبک کاذب تولید می شود که به آن، surrogate light chain (زنجیره سبک جایگزین) گفته می شود که در کنار زنجیر سنگین در سطح سلول آمده و به عنوان pre B cell receptor بیان میشود. زنجیر سبک کاذب از نوع لاندا (λ) است و ناحیه متغیر آن هم VpreB نامیده می شود. گیرنده pre BCR که در لنفوسیت B در حال تکامل و در مرحله pre B cell ظاهر میشود به مولکول های مختلف سطح سلول های استرومال متصل می شود (البته مولکول دقیقی که به آن متصل می شود مشخص نیست، هرچند برخی معتقدند این مولکول ها هیپران سولفات یا گالاکتین ۱ است) و باعث ورود سیگنالی به سلول میشود تا تکامل ادامه پیدا کند. اگر سلولی در سطح خود گیرنده pre BCR را بیان نکند از بین رفته و توانایی ادامه تکامل را ندارد.

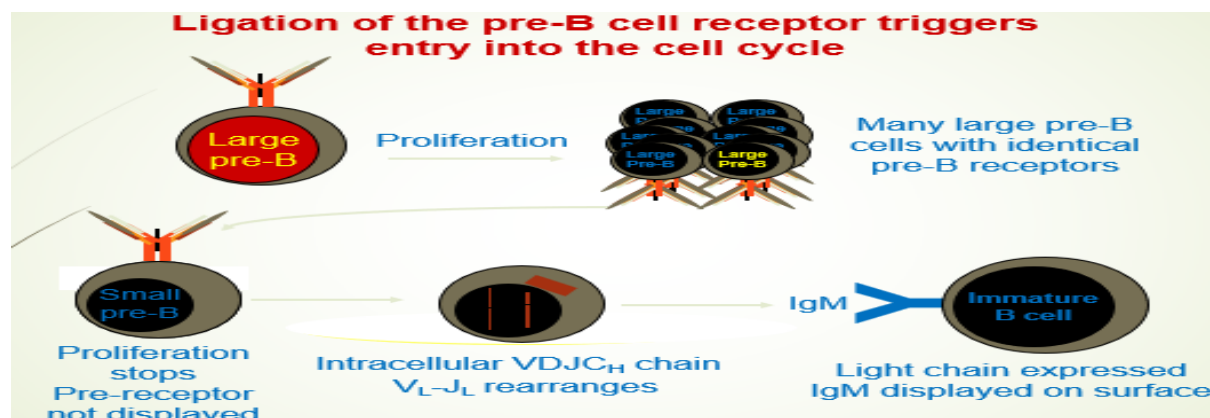


اتصال pre BCR رسپتور به مولکولهایی در سطح سلول های استرومال باعث می شود که پدیده هایی اتفاق بیفتد که در نتیجه اولین آن ها بازآرایی ژن های زنجیره سنگین روی کروموزوم قابل بلاک میشود. گفتیم از هر ژن دو نسخه در سلول داریم، نسخه پدری و نسخه مادری، همچنین میدانید اکثر ژن ها در انسان کودومینانت (codominant) هستند بنابراین هر دو ژن زنجیره سنگین باید در سلول B بازآرایی و بیان شود و اگر این اتفاق بیفتد لنفوسیت B اختصاصی ۲ آنتی ژن می شود در حالی که ما قبلاً گفتیم لنفوسیت های B ما اختصاصی یک آنتی ژن اند؛ حالا این اتفاق در این مرحله انجام و تعیین می شود، یعنی اتصال pre BCR به گیرنده خود در سطح سلول استرومال دو اتفاق را رقم می زند، یک بازآرایی ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبین در کروموزوم متوقف می شود و سلول B فقط محصول یک ژن از زنجیره سنگین را خواهد داشت که این تضمین می کند که هر سلول B اختصاصی یک آنتی ژن یا اپی توپ باشد، این پدیده را پدیده حذف آلی یا allelic exclusion میگویند. اتفاق دوم که بعداً راجع به آن صحبت می کنیم این است که لنفوسیت B وارد فاز تکثیر شده و می تواند تقسیم شود و تعداد زیادی سلول را تولید کند. حذف آلی یک پدیده خیلی مهم است که حتی در لنفوسیت T هم وجود دارد و در طی مراحل تکامل لنفوسیت های T و B به آنها آموزش داده می شود تا تنها یک اپی توپ آنتی ژن را بشناسند، این آموزش برای لنفوسیت B در مرحله large pre B cell و طی پدیده حذف آلی اتفاق می افتد.



در اینجا چند سوال مطرح می شود. اثرات این سوال ها را بر روی سیستم ایمنی تصور کنید که به چه شکلی خواهد بود. گفتیم که اتصال pre B cell رسپتور به سطح سلول استرومال دو پدیده را به وجود می آورد که اولی همان حذف آلی بود و دومی این است که سلول وارد مرحله تکثیر می شود و از این نوع سلول pre B تعداد زیادی تولید می شود. همانطور که دیدیم pre B cell ها تکثیر پیدا میکنند و تعداد آنها وقتی به حد قابل قبولی می رسد تکثیر آنها متوقف می شود. سلول های این مرحله چون در حال تکثیرند، اندازه بزرگ دارند و به آنها Large pre B cell می گوئیم. وقتی که تعداد سلول ها به حد کافی رسید تکثیر شان متوقف می شود و اندازه شان کوچک می شود به همین دلیل در این مرحله دیگر به آنها Small pre B cell میگوئیم. در سطح این سلول ها دیگر pre BCR وجود ندارد و از سطح آن حذف شده اند ولی از سوی دیگر الان بازآرایی ژن های زنجیره سبک آغاز می شود بنابراین در این مرحله ساخت این زنجیره ها شروع می شود و الان این سلول های ما در این مرحله از تکامل، خودشان هم زنجیره سبک و هم سنگین را می سازند و می توانند یک نوع ایمونوگلوبین واقعی را روی سطح خود بیان کنند که در این مرحله از تکامل لنفوسیت B، IgM در سطح آن بیان می شود و به این لنفوسیت پس از این Immature B lymphocyte گفته می شود. حالا چرا IgM بیان می شود؟ چون ژن کدکننده زنجیره سنگین نزدیکترین ژن

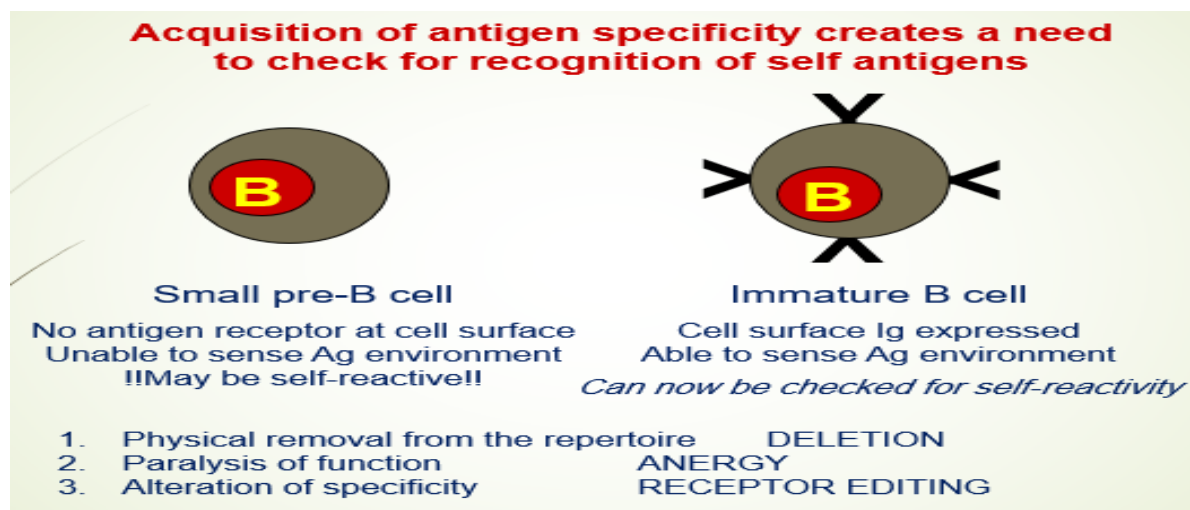
به ژن های کد کننده مناطق متغیر آنتی بادی است و اولین انتخاب از زنجیره سنگین، زنجیره سنگین مو (μ) است برای همین اولین ایمونوگلوبینی که در سطح لنفوسیت B در حال تکامل ظاهر می شود، IgM است.



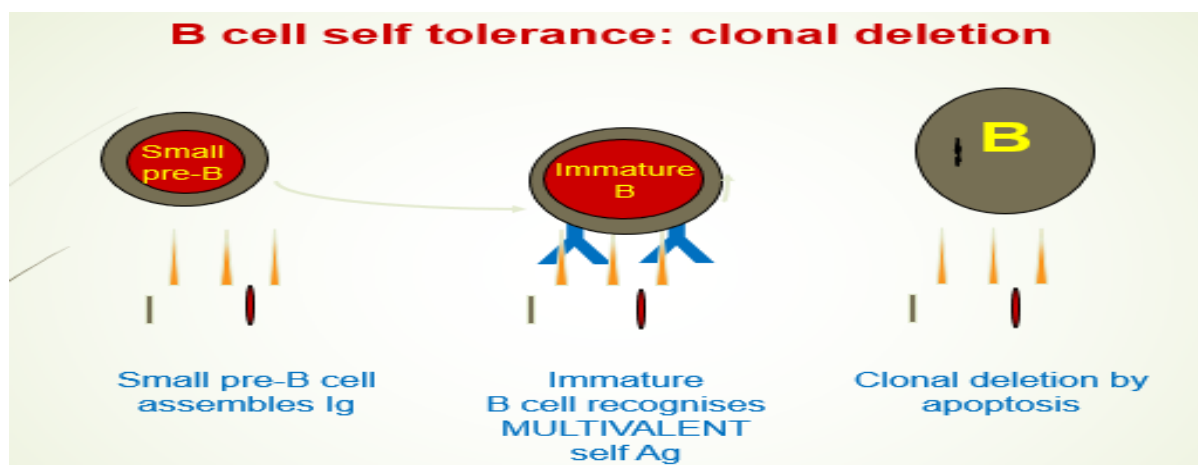
گفتیم که سلولهای Small pre B، BCR در سطحشان وجود ندارد بنابراین قادر به شناسایی آنتی ژن نیستند؛ اما وقتی به لنفوسیت B immature تبدیل میشوند در سطح خود دارای IgM هستند که به آنها توانایی شناسایی آنتی ژن را می دهد. در اینجا به دو نکته دقت کنید؛ گفتیم یکی از وظایف مغز استخوان در تکامل لنفوسیت های B این است که تشخیص خود از غیر خود را به این سلول ها آموزش دهد و به این لنفوسیت های B در حال تکامل یاد دهد که این سلول ها آنتی ژن های خودی را نشناسند و آنتی ژن های بیگانه را شناسایی کنند. دوم هم این است که تکامل لنفوسیت ها در بافت ها و اندام های لنفاوی اولیه (یعنی تکامل لنفوسیت B در مغز استخوان و تکامل لنفوسیت T در تیموس) مستقل از آنتی ژن بیگانه است؛ یعنی آنتی ژن بیگانه و خارجی اجازه ورود به این بافت های لنفاوی اولیه یا مرکزی را ندارد. حالا لنفوسیت B immature قادر است که آنتی ژن را بشناسد اما آنتی ژن بیگانه وجود ندارد بنابراین آنتی ژن های خودی است که به این سلول ها عرضه می شوند و اگر این سلول ها آنتی ژن های خودی را بشناسند، حذف می شوند. پس در این مرحله است که در نتیجه آن سلول ها یاد می گیرند که خودی را از غیر خودی تشخیص دهند، سلف تولرانس پیدا کنند و به آنتی ژن های خودی واکنش ندهند. در اینجا به یک نکته دقت کنید، چرا تا قبل از این مرحله شناخت آنتی ژن خودی یا تشخیص خود از غیر خودی به این لنفوسیت های B آموزش داده نشد؟ چون تا قبل از این مرحله ما سلولی نداشتیم که گیرنده آنتی ژن یا BCR در سطح آن بیان شود؛ فقط در سطح pre B cell ما گیرنده pre BCR را داشتیم که آن هم در واقع زنجیره سبک واقعی نداشت. پس اولین فرصتی که گیرنده واقعی در سطح لنفوسیت B در حال تکامل ظاهر می شود این مرحله است و دقیقاً همین جا سلف تولرانس به این سلول ها آموزش داده می شود.

اگر لنفوسیت B در حال تکامل، IgM سطح آن آنتی ژن خودی را بشناسد سه سرنوشت مختلف می تواند در انتظارش باشد اما اگر آنتی ژن خودی را نشناسد تکاملشان ادامه پیدا می کند، برای همین می گویند آموزش تحمل آنتی ژن خودی به لنفوسیت B با مکانیسم یا فرآیند Negative Selection یا انتخاب منفی است، یعنی آن سلول هایی که در حال تکامل اند اگر به آنتی ژن خودی واکنش دهند دیگر انتخاب نمی شوند و آنهایی که واکنششان منفی است، انتخاب میشوند و میتوانند به تکاملشان ادامه دهند. حالا لنفوسیت های B که با آنتی ژن خودی واکنش میدهند، گفتیم ۳ سرنوشت در انتظارشان است. اول اینکه به شکل فیزیکی حذف شوند و اصطلاحاً حذف کلونی (clonal deletion) اتفاق بیفتد و آن لنفوسیت B در حال تکاملی که آنتی ژن خودی را شناخته است با مکانیسم آپوپتوز می میرد. حالت دوم این است که آن لنفوسیت B که آنتی ژن های خود را میشناسد، حذف نمی شود و باقی می ماند اما اجازه فعالیت را پیدا نمیکند؛ یعنی کلون لنفوسیتی که آنتی ژن خودی را میشناسد باقی می

ماند منتها فرصت تحریک شدن و ایجاد پاسخ را پیدا نمیکند که به این روش **Anergy** میگویند. حالت سوم هم که به آن ویرایش رسپتور یا **receptor editing** میگویند که فقط در لنفوسیت های B رخ می دهد و در لنفوسیت های T به هیچ وجه آن را مشاهده نمی کنیم، به این شکل است که لنفوسیت B که IgM موجود در سطح آن، آنتی ژن خودی را شناخته، به آن یک فرصت دیگر داده می شود تا ژن های گیرنده خود را بازآرایی کند به این امید که یک BCR که آنتی ژن خودی را نمی شناسد در سطح آن ظاهر شود. اگر بخواهیم ویرایش رسپتور را تشبیه کنیم، شبیه حالت بازیافت در جامعه می ماند که سلولی که باید از بین برود به آن یک فرصت دیگر می دهند تا بتواند گیرنده هایش را بازآرایی کند تا BCR مفیدی که فقط آنتی ژن بیگانه را می شناسد در سطحش ظاهر شود.



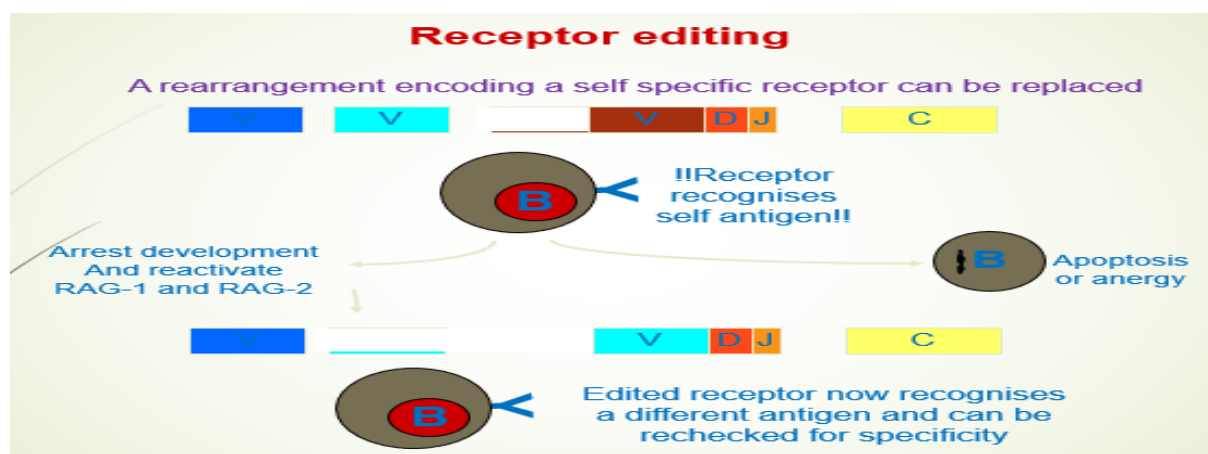
در چه مواقعی لنفوسیت B که آنتی ژن خودی را می شناسد دچار حذف کلونی یا کلونیال دلیشن میشود؟ زمانی که لنفوسیت B immature آنتی ژن های خودی را که به شکل غیر محلول اند و در سطح سلول های خودی ظاهر می شوند را شناسایی کنند، دچار حذف کلونی می شوند. آنتی ژن های خودی در سطح سلول های خودی بیان می شوند و معمولاً آنتی ژن های چند ظرفیتی اند در نتیجه آن لنفوسیت های B immature که اینها را شناسایی می کنند محکوم به مرگند. مرگ در این ها با روش آپوپتوز القا می شود. بنابراین هر موقع که آنتی ژن خودی غیر محلول و چند ظرفیتی باشد و در سطح سلول خودی باشد، آن لنفوسیت B که آن را شناسایی میکند باید بمیرد.



در چه مواقعی لنفوسیت در حال تکامل دچار آنرژ می شود؟ اگر لنفوسیت B نابالغ تولید شود، علیه آنتی ژن خودی محلول واکنش دهد، یعنی BCR سطح سلول بتواند آنتی ژن محلول خودی را شناسایی کند، در این حالت این سلول از بین نمی رود و آپوپتوز نمی کند و دچار حذف کلونی نمی شود و باقی می ماند، منتها بیان IgM در سطح سلول کاهش پیدا میکند هر چند که بیان IgD به اندازه طبیعی باقی می ماند. به این سلولها که در آن IgD طبیعی است اما IgM کمتر از مقدار طبیعی است، میگویند دچار آنرژ شده و این سلول های آنرژیک باقی می ماند اما اجازه فعالیت ندارند یعنی نمی توانند آنتی ژن را شناسایی کنند و تحریک شوند و پاسخ ایمنی ایجاد کنند و به نوعی فعالیت های اینها تحت کنترل است.



مکانیسم بعدی که در طی آموزش سلف تولرانس به لنفوسیت های B رخ می دهد، ویرایش رسپتور است. همانطور که گفته شد این مکانیسم یا فرایند تنها در سلولهای لنفوسیت B رخ می دهد و در لنفوسیت های T مشاهده نمی شود. ویرایش رسپتور به این شکل است که وقتی یک لنفوسیت B نابالغ، BCR موجود در سطحش بتواند آنتی ژن های خودی را شناسایی کند، به سلول مقداری فرصت داده میشود که بازآرایی ژن های زنجیره سنگینش را روی کروموزوم مقابل انجام دهد به این امید که بتواند در سطح خودش BCRی به وجود بیاورد که آنتی ژن خودی را شناسایی نکند.



لنفوسیت B immature که سلف تولرانس به آن آموزش داده شده، یعنی لنفوسیت B در حال تکاملی که به مرحله immature B cell رسیده سلف تالرنس را یاد میگیرد و به شرطی که BCR سطح آن آنتی ژن خودی را نشناسد به آن اجازه داده می شود که تکامل خود را ادامه دهد. اگر آنتی ژن خودی را بشناسد گفتیم چه اتفاقی برای آن ها می افتد. حالا سلولی که

ثابت شد آنتی ژن خودی را شناسایی نمیکند این سلول به لنفوسیت B mature تبدیل می‌شود. معتقدند که این لنفوسیت B immature مرحله بعدی تکامل خود را در بافت ها و ارگان های لنفاوی ثانویه مثل گره های لنفی انجام می دهد و به آنجا مهاجرت می کند و آنجا تبدیل به mature B cell می شود. این سلول هم IgM و هم IgD در سطحش وجود دارد. این دو کلاس ایمونوگلوبین روی سطح این سلول، درست است که با هم از نظر کلاس تفاوت دارند اما قادرند یک نوع اپیتوپ آنتی ژن را شناسایی کنند. لنفوسیت B بالغ در واقع همان لنفوسیت naïve است که می تواند آنتی ژن بیگانه را شناسایی کند و تحریک شود و پاسخ ایمنی ایجاد کند. پس از این مرحله سرنوشت لنفوسیت B وابسته به آنتی ژن بیگانه است؛ تا قبل از این هیچ ارتباطی بین لنفوسیت های B با آنتی ژن بیگانه وجود نداشت و مستقل از آن لنفوسیت های B تکامل پیدا می کردند ولی از اینجا به بعد ادامه زندگی و سرنوشت لنفوسیت B وابسته به آنتی ژن بیگانه اختصاصی خود است. اگر این آنتی ژن را شناسند عمرشان بسیار کوتاه می شود و از بین می روند اما اگر آنها را شناسایی کنند به آنها فرصت زندگی داده می شود.



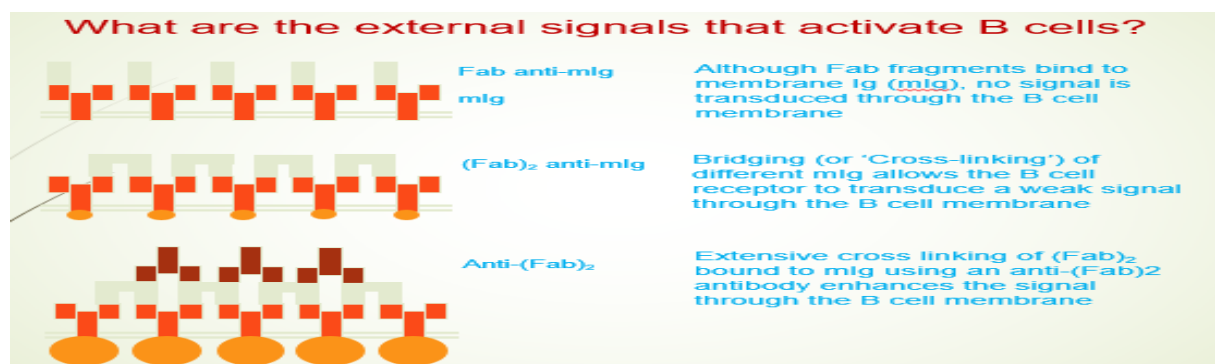
تا اینجا تکامل لنفوسیت B و چگونگی آموزش سلف تولرانس نسبت به آنتی ژن خودی به آنها را یاد گرفتیم. در اسلاید بعد خلاصه مطالب بحث شده ملاحظه می شود. حالا این لنفوسیت B ما بالغ یا Naïve است و در بافت ها و ارگان های لنفاوی ثانویه و در گردش خون وجود دارد و می تواند آنتی ژن اختصاصی خود را پیدا کند و شناسایی کند و پاسخ به ایمنی را شکل دهد. در ادامه می خواهیم ببینیم وقتی که یک لنفوسیت B با آنتی ژن اختصاصی اش برخورد کند چه اتفاقی رخ میدهد و چطور پاسخ ایمنی هومورال شکل میگیرد.

Summary

- B cells develop in the foetal liver and adult bone marrow
- Stages of B cell differentiation are defined by Ig gene rearrangement
- Pre-B cell receptor ligation is essential for B cell development
- Allelic exclusion is essential to the clonal nature of immunity
- B cells have several opportunities to rearrange their antigen receptors
- IgM and IgD can be expressed simultaneously due to differential RNA splicing
- So far, mostly about B cells in the bone marrow - what about mature peripheral B cells?

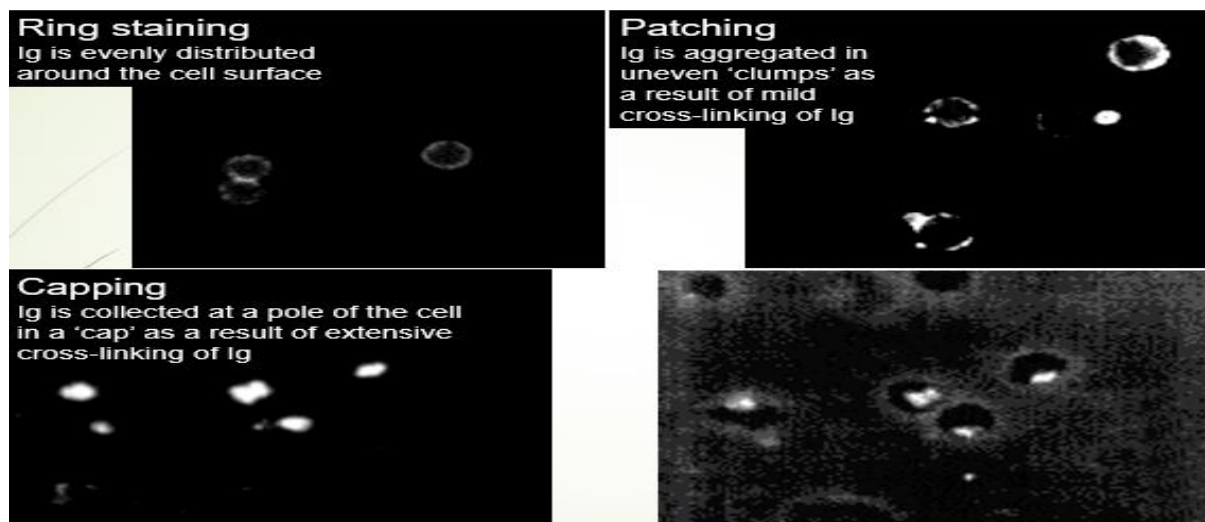
حالا می بینیم یک لنفوسیت B چگونه فعال میشود. ما تکامل لنفوسیت B و مراحل آن را بررسی کردیم و دیدیم در نهایت لنفوسیت B، بالغ می‌شود و در بافت های لنفاوی ثانویه و گردش خون دائماً حضور دارد تا اینکه آنتی ژن اختصاصی خود را شناسایی کند. وقتی که لنفوسیت B با آنتی ژن اختصاصی خود مواجه شد چگونه فعال می شود؟ فرض کنید در شکل بالا در

اسلاید پایین) ما یک قسمت از سطح یک لنفوسیت B را داریم که ایمونوگلوبین های سطحی اش با رنگ نارنجی نشان داده شده و همانطور که مشاهده می کنید در واقع BCR های مختلف اند. اگر آنتی ژن که توسط این BCR ها شناسایی می شود آنتی ژن ضعیفی باشد معمولاً قادر نیست لنفوسیت B را وادار به تحریک کند اما اگر آنتی ژن که توسط BCR شناسایی می شود آنتی ژن قوی ای باشد، یعنی واحدها و اپی توپ های تکرار شونده داشته باشد به راحتی می تواند لنفوسیت های B را تحریک کند. در شکل وسط (در اسلاید پایین) ملاحظه می کنید که آنتی ژن یک مقدار قوی است؛ همانطور که گفته شد ملاک قوی و ضعیف بودن آنتی ژن این است که آیا در شکل فضایی آنتی ژن، اپی توپ های تکرار شونده وجود دارد یا خیر. هر چقدر واحدهای تکرار شونده بیشتر باشند آنتی ژن قدرت تحریکی بیشتری دارد. آنتی ژن با واحدهای تکرار شونده خود ایمونوگلوبین های سطحی را به هم متصل می کند و باعث پدیده ای به نام cross linking بین BCR ها می شود. در شکل وسط شما می بینید شدت تحریک سلول از بالا قوی تر است چون آنتی ژن توانسته BCR های مجاور را به هم وصل کند، بنابراین لنفوسیت B ما را تحریک می کند. شکل پایین را بررسی می کنیم؛ آنتی ژن ما به قدری قوی است که توانسته تعداد بسیار زیادی از گیرنده ها را به هم اتصال دهد و با هم مرتبط کند یعنی کراس لینکینگ بیشتری بدهد بنابراین می بینیم که شدت فعال شدن لنفوسیت های B در قسمت پایین بیشتر از دو قسمت دیگر است بنابراین هرچه آنتی ژن که توسط لنفوسیت های B و گیرنده های آنها شناسایی می شود واحدهای تکرار شونده بیشتری داشته باشد، قدرت و شدت تحریک لنفوسیت های B ما افزایش پیدا می کند؛ به عبارت دیگر هر چقدر کراس لینکینگ بین گیرنده های سطح لنفوسیت های ما افزایش پیدا کند، آنتی ژن قوی تر است.

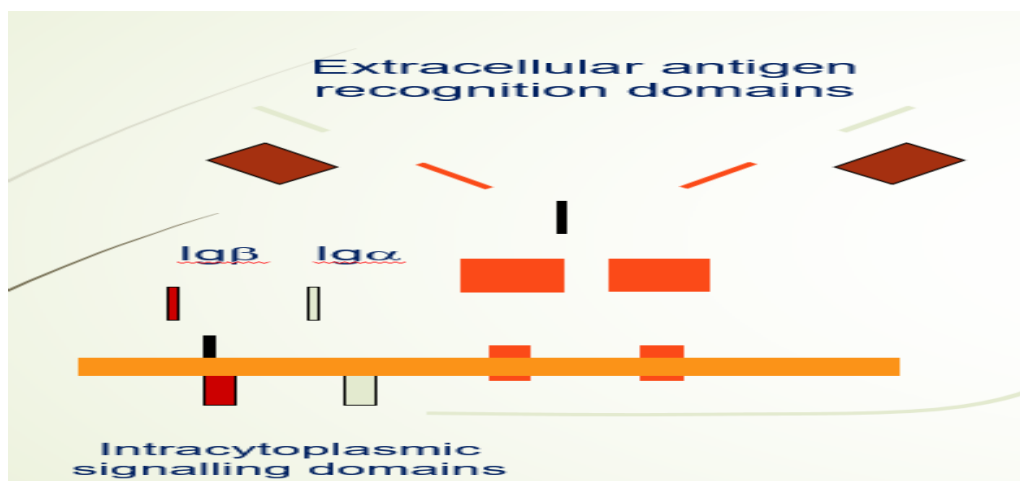


در اسلاید پایین چهار عکس که با میکروسکوپ فاز کنتراست گرفته شده را ملاحظه می کنید. شکل بالا سمت چپ یک لنفوسیت B در حال استراحت را نشان می دهد که ایمونوگلوبین های سطحی آن به طور یکنواخت در سطح سلول لنفوسیت B پراکنده شده اند. حالا اگر لنفوسیت B با آنتی ژن اختصاصی مواجه شود و آن را شناسایی کند، می بینید که این BCR هایی که در سطحش است اگر یگیت میشوند و به هم متصل می شوند که نتیجه همان کراس لینکینگ است که این کراس لینکینگ باعث می شود که این BCR های سطح سلول به هم وصل شوند و همانطور که در شکل بالا سمت راست می بینید، هنگامی که آنتی ژن خیلی قوی نیست BCR ها در چند منطقه حول سلول لنفوسیت B تجمع کرده و این حالت را اصطلاحاً patching می گویند؛ یعنی وقتی کراس لینکینگ ضعیف داشته باشیم و BCR ها در چند منطقه در هسته سلول جمع بشوند به آن patching گفته می شود. شکل پایین سمت چپ را ملاحظه می کنید در اینجا کراس لینکینگ بین ایمونوگلوبین های سطحی، شدید است یعنی آنتی ژن قوی با واحد های تکرار شونده وجود دارد که باعث شده BCR ها در یک قطب از سلول جمع شوند که به آن capping گفته می شود. بنابراین هرچه آنتی ژن ما قوی تر باشد کپینگ اتفاق می افتد و سریعتر هم اتفاق می افتد. پس در آنتی ژن ضعیف فقط پچینگ را داشتیم اما اگر آنتی ژن قوی تر باشد اول به شکل پچینگ اما بعد به شکل کپینگ مشاهده می شود. اتفاق بعدی که رخ می دهد این است

که مجموعه آنتی ژن و BCR سطحی به داخل لنفوسیت B با فرایند اندوسیتوز، وارد میشوند. همانطور که در شکل پایین سمت راست می بینید، کمپلکس آنتی ژن اختصاصی با ایمونوگلوبین سطحی اش به داخل لنفوسیت B وارد شده است.

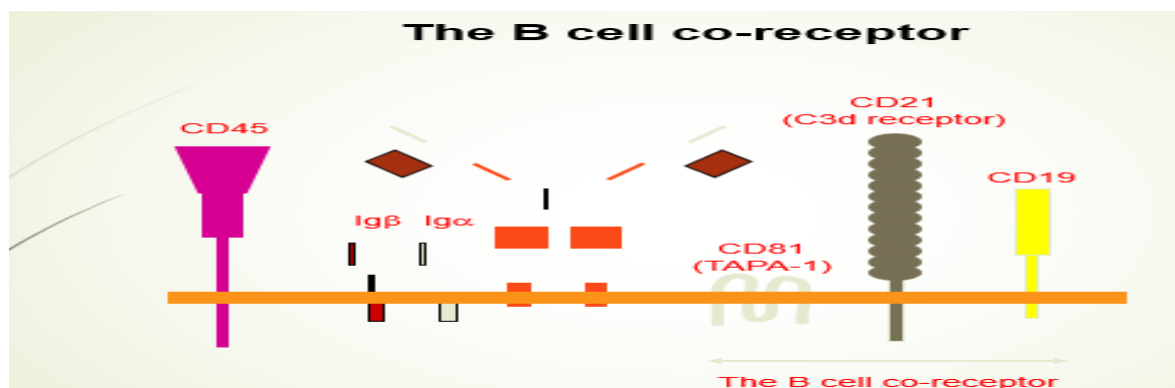


زمانی که یک لنفوسیت B با BCR هایی که در سطحش است به آنتی ژن اختصاصی اش وصل میشود، سیگنالی به درون سلول ارسال میشود تا آن را برای فعال شدن آماده کند. سیگنالی که از این طریق وارد میشود را سیگنال اول یا سیگنال اختصاصی می گویند (هر لنفوسیت برای فعال شدن به دو سیگنال اول (یا اختصاصی) و دوم (یا غیراختصاصی یا کمک تحریکی) نیاز دارد). بخش داخل سیتوپلاسمی زنجیره سنگین مولکول آنتی بادی، کوچک است؛ بنابراین خودش نمیتواند این سیگنال را به درون سلول منتقل کند و این کار توسط مولکول های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ صورت میگیرد. این مولکول ها در مجاورت ایمونوگلوبین سطحی B سل ها قرار دارند و معمولاً به شکل هتروداایمر هستند و وظیفه انتقال سیگنال به درون سلول را برعهده دارند.

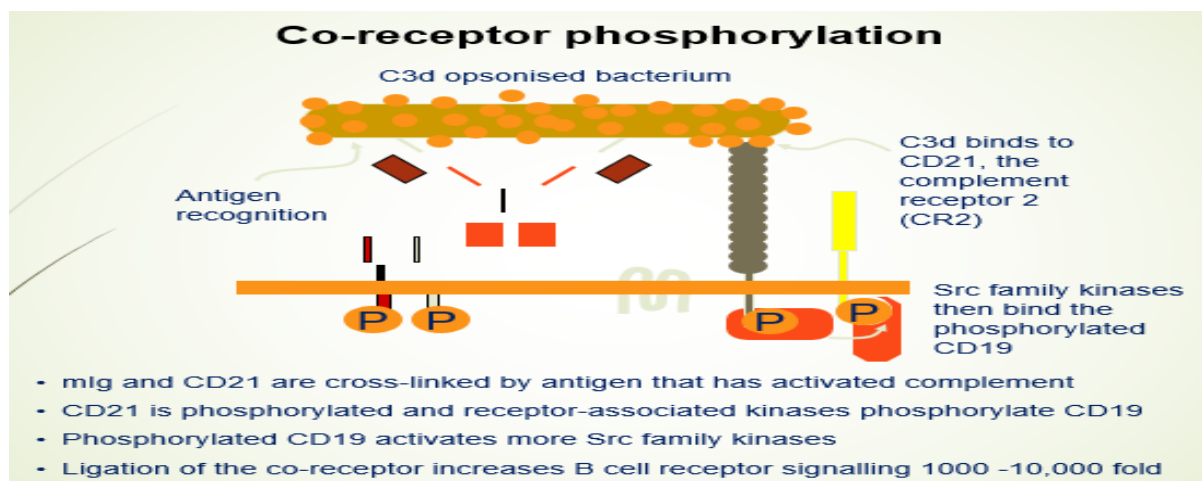


بخش داخل سیتوپلاسمی مولکول های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ برخلاف BCR ها کوتاه نیستند و قسمت ها یا موتیف هایی (Motifs) دارد که به آن ها Immunoreceptor Tyrosine -based Activation Motifs یا ITAM می گویند. این قسمت ها با فسفریله و دفسفریله شدن، سیگنال ها را به درون سلول انتقال میدهند.

در شکل زیر مجموعه B سل رسپتور (BCR) و همچنین کو رسپتور های B سل (Co-Receptor) را مشاهده میکنید. در شکل، ایمونوگلوبین سطح B رسپتور که دارای دو زنجیره سبک و سنگین است و در کنار آن هتروداایمر های Ig α و Ig β (که در انتقال سیگنال نقش دارند) را مشاهده میکنید. به مجموعه این دو مولکول با هم، B سل رسپتور (BCR) گفته میشود. در کنار این دو، مولکول هایی به نام B سل کورسپتور وجود دارد. این کو رسپتور ها در کنار B رسپتور اصلی قرار دارند و همزمان با آن به آنتی ژن ها متصل میشوند. به همین دلیل به آنها کو رسپتور گفته میشود. کو رسپتور ها در B سل ها شامل CD19 و CD21 و CD81 است.



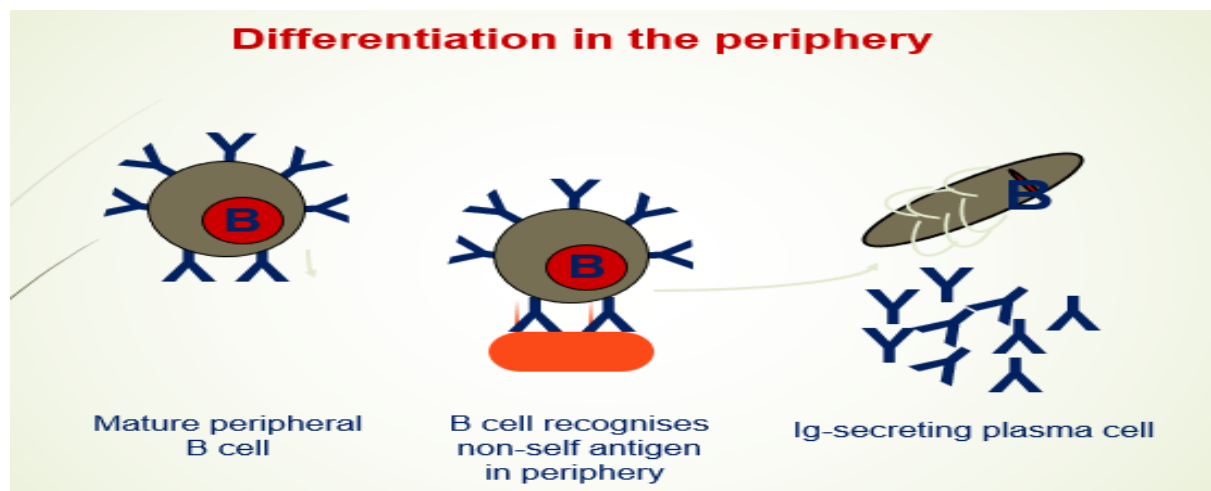
در شکل زیر یک ایمونوگلوبین B سل که به آنتی ژن متصل شده، نشان داده شده است. این آنتی ژن (مثلا باکتری) با C3D اپسونیزه شده است. همانطور که گفته شد، پس از اتصال B سل رسپتور به آنتی ژن، سیگنال از طریق Ig α و Ig β به درون سلول منتقل میشود. همزمان کورسپتور ها (CD19 و CD21 و CD81) نیز به آنتی ژن متصل میشوند. کو رسپتور ها نیز پس از اتصال به آنتی ژن با همان مکانیسم فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون در انتقال سیگنال نقش دارند. بررسی ها نشان میدهد اتصال همزمان کورسپتور ها به آنتی ژن باعث میشود سیگنالینگ هزار تا ده هزار برابر بیشتر شود.



سیگنالی که در این مرحله منتقل میشود همان سیگنال اول (اختصاصی) است. سیگنال دوم که به آن co-stimulatory signal گفته میشود نیز وجود دارد که بعدا توضیح داده میشود.

mature B-lymphocyte یا همان لنفوسیت های B بکر، در گردش خون وجود دارند و پس از برخورد به آنتی ژن اختصاصی خود و دریافت سیگنال (هر دو سیگنال) تکثیر شده و به سلول فعال شده، تبدیل میشود سپس تمایز میابد و سلول های تولیدکننده

آنتی بادی و سلول های خاطره را تولید میکند. حدود ۹۵ درصد به تولید کننده آنتی بادی (پلازما سل ها) و ۵ درصد به سلول های خاطره تبدیل میشوند. پلازما سل ها کارخانه تولید آنتی بادی هستند و نقش اصلی را در ایمنی هومورال دارند.



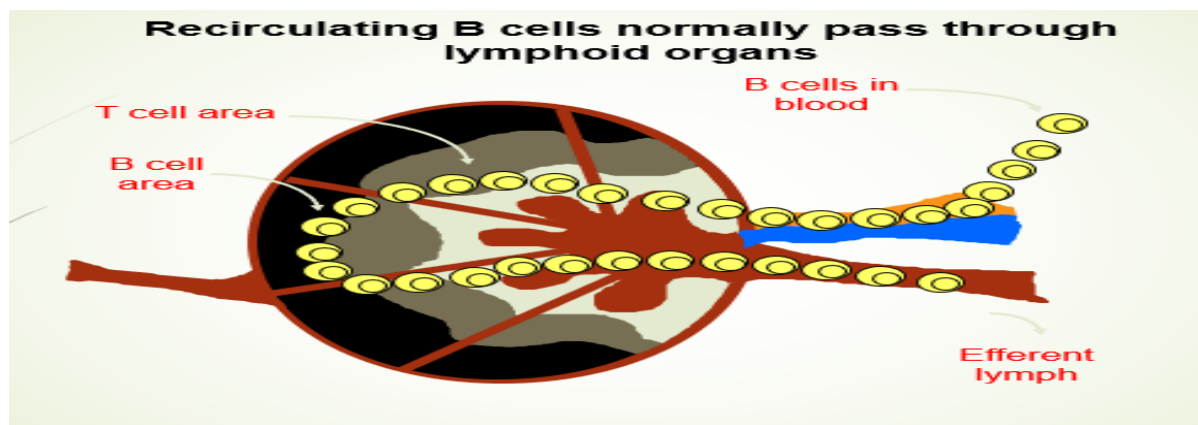
در جدول زیر مقایسه ای بین پلازما سل ها و mature B-lymphocyte انجام شده است.

	Surface Ig	Surface MHC II	High rate Ig secretion	Growth	Somatic hypermut'n	Isotype switch
 Mature B cell	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes
 Plasma cell	Low	No	Yes	No	No	No

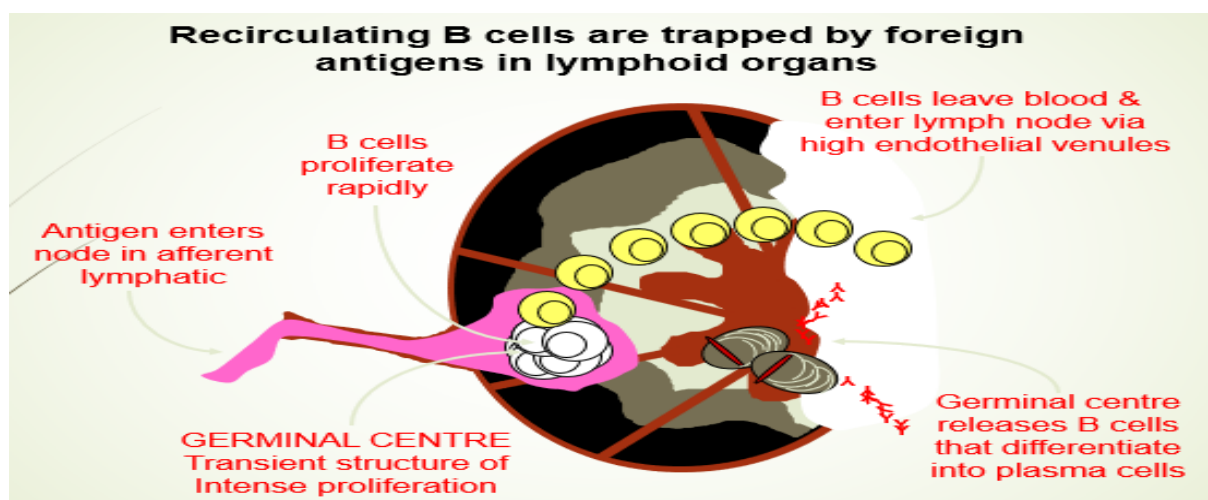
از مقایسه این ویژگی ها این نتیجه حاصل میشود که پلازما سل ها هیچ نقشی در کمیت و کیفیت آنتی بادی تولید شده ندارند و کمیت و کیفیت توسط لنفوسیت B فعال شده تعیین و به پلازما سل دیکته میشود و پلازما سل ها تنها کارخانه تولیدی اند.

شکل گیری پاسخ ایمنی هومورال در بافت های لنفاوی ثانویه:

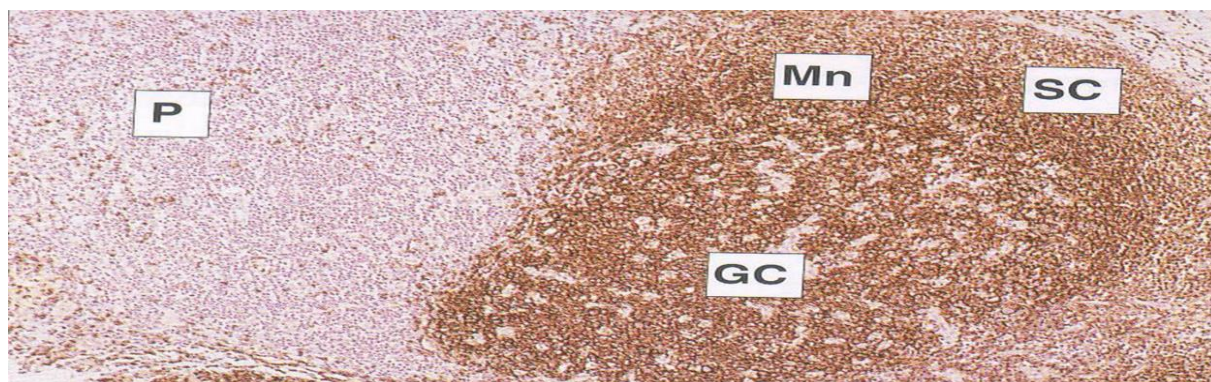
لنفوسیت ها دائما در رگ ها و گره های لنفی در گردش هستند. ورود لنفوسیت ها به داخل گره لنفی از طریق رگ خونی (رگ آوران) است و خروج آن از طریق رگ وایران لنفی است. لنفوسیت های B پس از ورود به گره لنفی در فولیکول ها مستقر میشوند و لنفوسیت های T در پاراکورتکس مستقر میشوند (گفته بودیم که در اندام های لنفی ثانویه مناطق غنی از B سل و T سل داریم. در گره لنفی دو منطقه فولیکول و پاراکورتکس داریم).



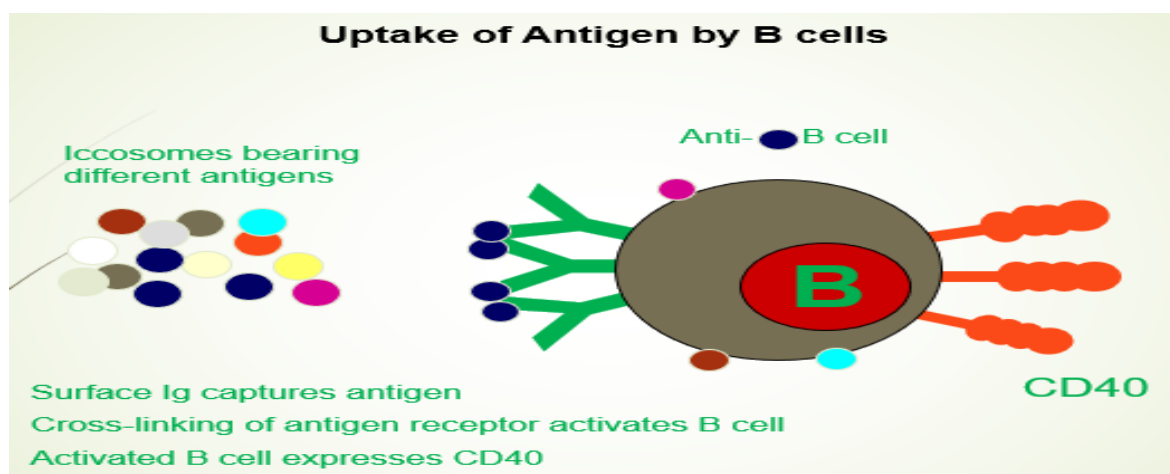
آنتی ژن ها معمولا از طریق رگ لنفی آوران (به رنگ صورتی در اسلاید پایین) وارد گره لنفی میشوند. آنتی ژن پس از ورود به ناحیه فولیکول گره لنفاوی توسط لنفوسیت های B مورد شناسایی قرار میگیرد و لنفوسیت B پس از دریافت سیگنال های اولیه و ثانویه شروع به تکثیر میکند. فولیکولی که لنفوسیت B آن تحریک نشده باشد را فولیکول اولیه و فولیکولی که لنفوسیت های B آن تحریک شده باشند را فولیکول ثانویه می گویند. فولیکول ثانویه برخلاف فولیکول اولیه دارای Germinal Center (مرکز زایا) است. در مرکز زایا، تکثیر و تمایز سلول های لنفوسیت B به پلاسما سل ها و سلول های خاطره انجام میگیرد. پلاسما سل ها پس از به وجود آمدن، در ناحیه مرکزی گره لنفی مستقر میشوند و شروع به تولید آنتی بادی میکنند. آنتی بادی های تولیدی از طریق مجاری وابران، گره لنفی را ترک میکنند. برخی از پلاسما سل ها که عمر طولانی تری دارند میتوانند به مغز استخوان مهاجرت کرده و سال های زیادی در آنجا بمانند. اگر آنتی ژن غیرپروتئینی باشد، لنفوسیت های B میتوانند به تنهایی تحریک شوند و آنتی بادی تولید کنند اما اگر آنتی ژن پروتئینی باشد (در اکثر موارد پروتئینی است) برای تحریک و تولید آنتی بادی، لنفوسیت B حتما به کمک لنفوسیت های T نیاز دارد (در جلسات قبل توضیح آنتی ژن های T dependent antigen و T independent antigen داده شده است).



شکل صفحه بعد یک تصویر میکروسکوپی از بافت گره لنفی است که در آن Germinal Center (GC) را میبینید که محل تکثیر لنفوسیت هاست. در سمت دیگر پاراکورتکس (P) منطقه غنی از لنفوسیت های T است.



در شکل زیر لنفوسیت B نشان داده شده است که آنتی ژن اختصاصی خود را توسط BCR شناسایی کرده است (از بین اپی توپ های مختلف، اپی توپ آبی رنگ را شناسایی کرده). پس از شناسایی آنتی ژن و کراس لینکینگ، این مجموعه به درون سلول آورده میشود. این مراحل همان سیگنال اول (سیگنال اختصاصی) است که توسط BCR و کورسپتور ها انجام میشود. وقتی لنفوسیت B سیگنال اول را دریافت کرد، در سطح آن مولکول CD40 بیان میشود. این مولکول فقط در سطح لنفوسیت های B اکتیو شده (آن هایی که سیگنال اول را دریافت کردند) بیان میشود. این مولکول برای دریافت سیگنال دوم لنفوسیت B و تحریک کامل آن و همچنین برای دریافت کمک لنفوسیت های T در سطح سلول ظاهر میشوند.



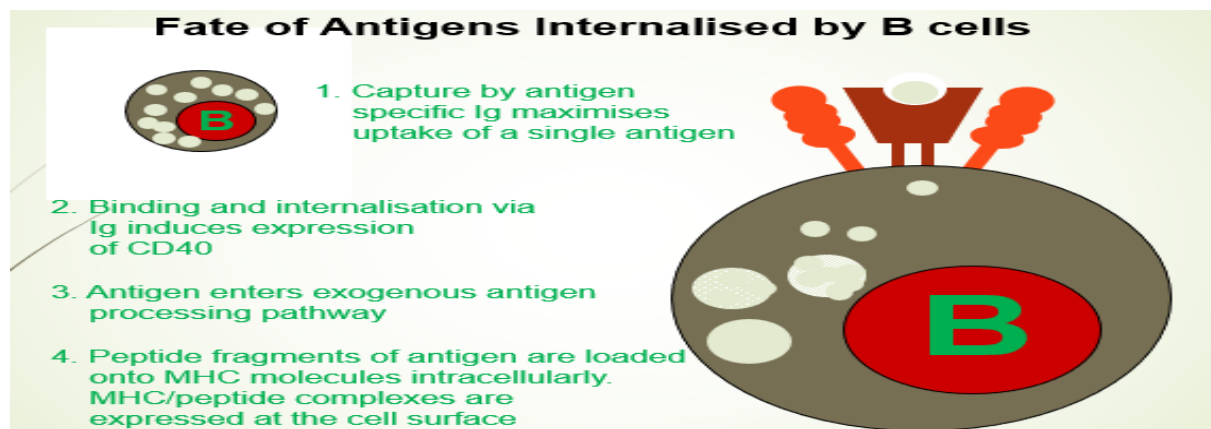
مراحل فعال شدن کامل لنفوسیت های B:

۱- اتصال آنتی ژن به BCR

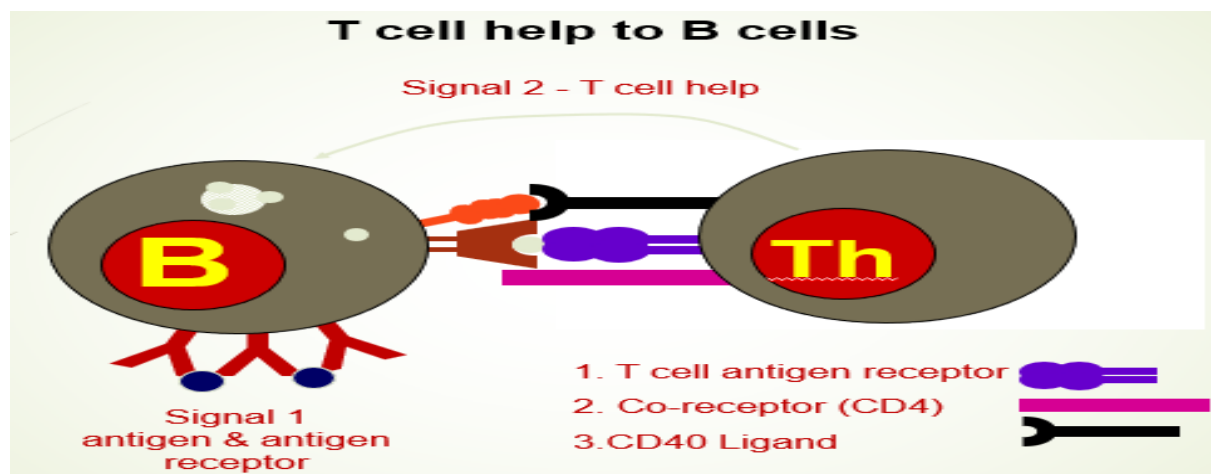
۲- این مجموعه آنتی بادی و آنتی ژن به درون سلول آورده میشود. این مرحله همان ایجاد سیگنال اول یا سیگنال اختصاصی است.

۳- از طرفی گفته بودیم که B سل ها میتوانند به عنوان سلول APC عمل کنند (میتوانند آنتی ژن ها را پردازش و عرضه کنند). لنفوسیت B آنتی ژن شناسایی شده را در مسیر MHC کلاس ۲ (چون آنتی ژن از خارج به داخل سلول آمده) پردازش و عرضه میکند.

۴- در نهایت کمپلکس MHC2 به همراه پپتید و همچنین CD40 در سطح سلول قرار میگیرند. در انتهای این مرحله سلول آماده دریافت سیگنال دوم و کمک لنفوسیت های T است.

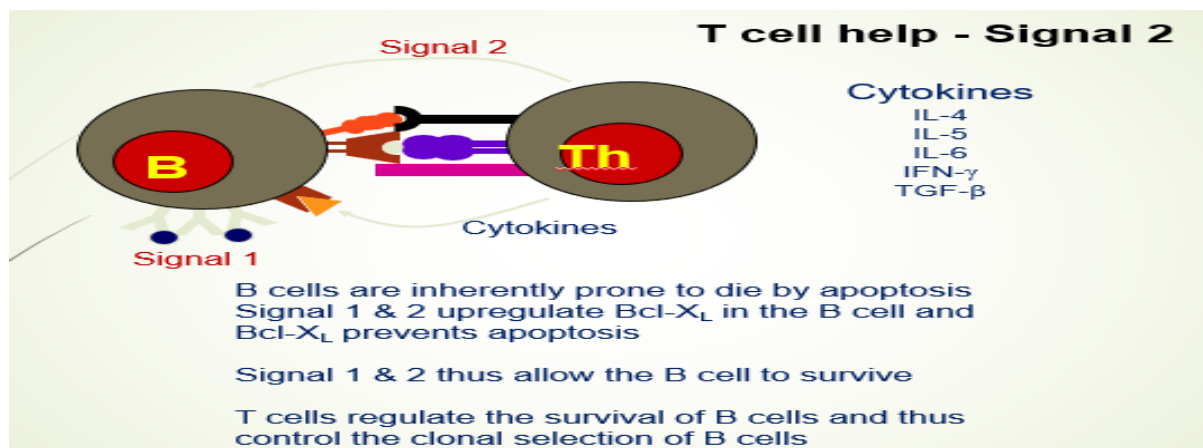


پس از ایجاد سیگنال اول، آنتی ژن به همراه MHC2 عرضه میشود و T کمک کننده قادر است که این کمپلکس MHC-پپتید را بشناسد. همانطور که در شکل پایین مشاهده میکنید، گیرنده TCR که با بنفش نشان داده شده است به کمپلکس MHC-پپتید متصل میشود. مولکول صورتی رنگ در سطح T سل، کورسپتور یا CD4 است. CD40 سطح لنفوسیت نیز به لیگاند خود (سیاه رنگ) که در سطح لنفوسیت T است وصل میشود. این اتصال مولکولی اصلی ترین سیگنال دوم یا سیگنال کمک تحریکی است که لنفوسیت های B دریافت میکنند بنابراین سیگنال دومی که لنفوسیت B را تحریک میکند همین اتصال CD40 به لیگاند CD40 است. CD40 در سطح لنفوسیت های B فعال شده وجود دارد و لیگاند آن در سطح تمامی لنفوسیت های T وجود دارد البته سائتوکاین هایی که از لنفوسیت های T ترشح میشوند نیز میتوانند باعث بیشتر فعال شدن لنفوسیت های B شوند. در برخی از منابع سائتوکاین ها به عنوان سیگنال سوم در نظر گرفته شده است اما ما در اینجا سیگنالی که از طرف CD40 ایجاد میشود و سائتوکاین ها، هر دو را به عنوان سیگنال دوم یا سیگنال کمک تحریکی در نظر میگیریم.

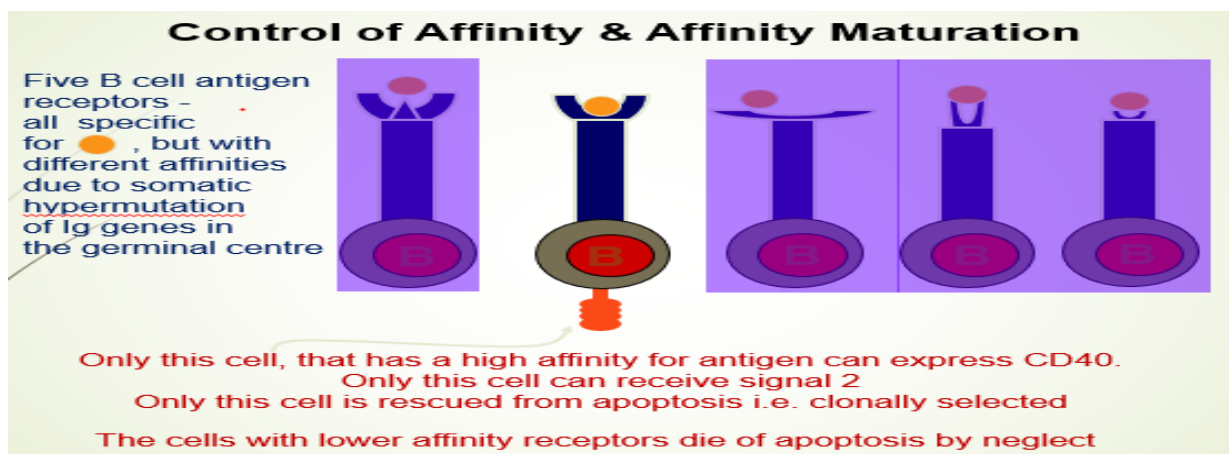


بخشی از سیگنال دومی که لنفوسیت های T ایجاد می کنند به واسطه لیگاند CD40 و بخشی به کمک سائتوکاین هایی است که تولید میکنند. سلول های T کمک کننده، سائتوکاین های مختلفی (در شکل زیر آمده) را تولید میکنند که تاثیرات مختلفی میتواند داشته باشد.

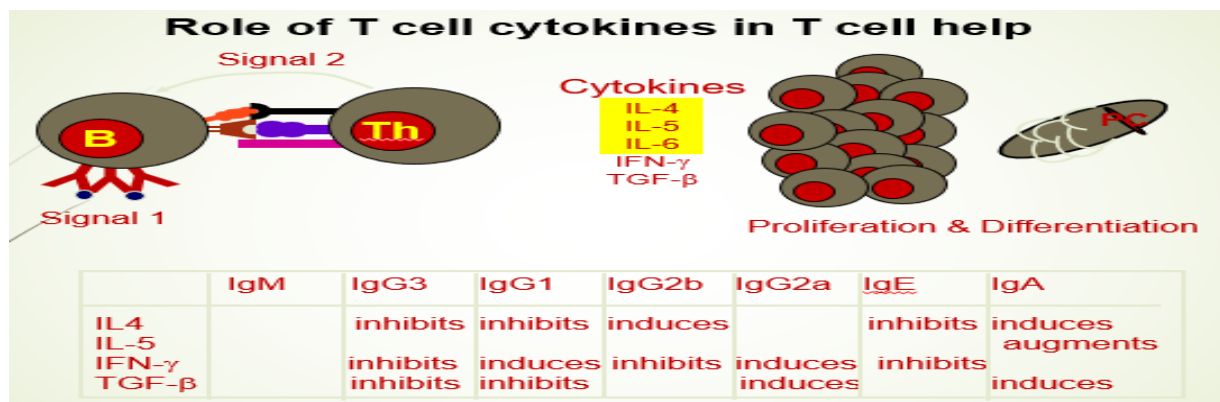
وقتی لنفوسیت B هر دو سیگنال را دریافت کرد، بیان یک سری ژن های ضد آپوپتوز در سلول افزایش پیدا میکند و جلوی مرگ سلولی در لنفوسیت B را میگیرد. پیش تر اشاره کردیم وقتی لنفوسیت های B به mature B-lymphocyte تبدیل میشوند، بقای آنها وابسته به آنتی ژن بیگانه است. در واقع دریافت سیگنال های اول و دوم است که سبب میشود از آپوپتوز لنفوسیت B ممانعت شود و عمر لنفوسیت ادامه یابد.



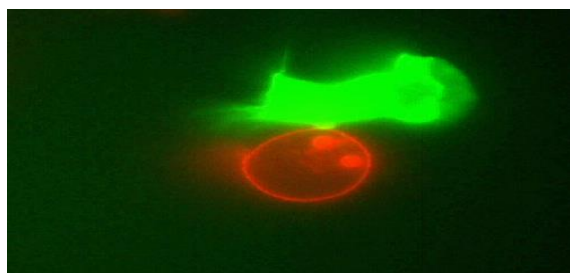
یکی از نتایج سیگنال دوم، Affinity Maturation است؛ یعنی وقتی لنفوسیت های T به لنفوسیت های B کمک میکنند، Affinity یا تمایل اتصال آنتی بادی تولید شده به آنتی ژن افزایش پیدا میکند. مکانیسم های Affinity Maturation تنها در لنفوسیت های B انجام میشود که سیگنال اول را دریافت کرده و CD40 را در سطح خود بیان کرده اند. سایر لنفوسیت ها ممکن است به آنتی ژن متصل شوند اما چون Affinity اتصال آنها پایین است، نمیتوانند CD40 را بیان کنند و در نتیجه نمیتوانند کمک لنفوسیت های T را دریافت کنند. فقط لنفوسیت های B که به دنبال دریافت سیگنال اول CD40 را بیان میکنند، میتوانند کمک لنفوسیت های T را دریافت کنند. یکی از نتایج این کمک Affinity Maturation است که میل اتصال آنتی بادی تولیدی به شدت افزایش پیدا میکند. در شکل زیر نیز میبینیم که لنفوسیت B که CD40 را بیان کرده، اتصال بهتری با آنتی ژن دارد.



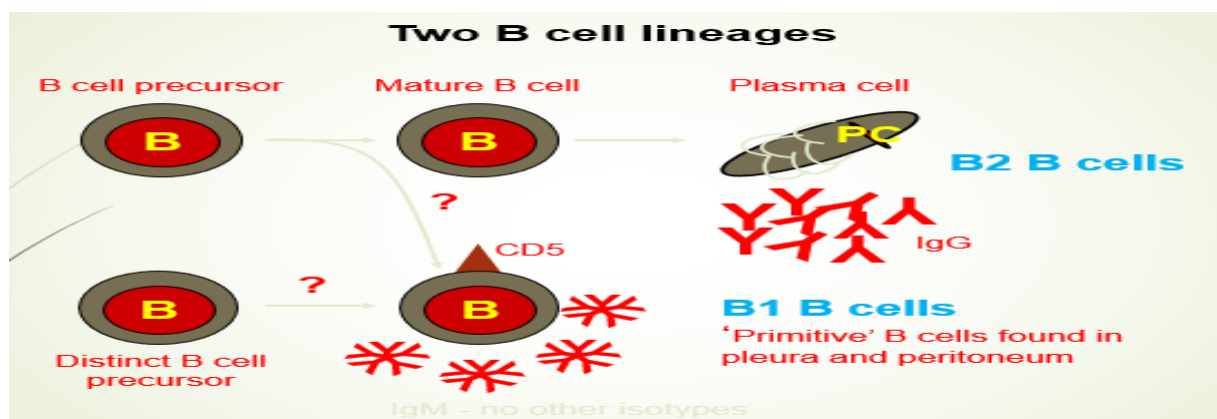
لنفوسیت های T helper می توانند با تولید سایتوکاین های مختلف، تولید آنتی بادی را تحت تاثیر قرار دهند. در واقع این سایتوکاین ها می توانند باعث تغییر کلاس آنتی بادی ها شوند و affinity آنتی بادی را تحت تاثیر قرار دهند. در پاسخ اولیه، IgM را داریم و در پاسخ های ثانویه یا memory، تغییر کلاس آنتی بادی را داریم که این پدیده t cell dependent است.



تصویر زیر با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس گرفته شده است که همکاری بین لنفوسیت های T (سبز-بالا) و B (قرمز-پایین) را نشان می دهد. برای پاسخ ایمنی هومورال ارتباط بین این دو لنفوسیت و عرضه آنتی ژنی ضروری است.



در مورد لنفوسیت های T دو رده اصلی داریم به نام سلول های TCR1 (سلول های گاما، دلتا) و TCR2 (آلفا، بتا) که بیشتر آن هایی که در بدن هستند از نوع TCR2 هستند. در مورد لنفوسیت های B هم دو رده اصلی داریم به نام B2 B cells, B1 B cells. لنفوسیت هایی که تاکنون درباره آن ها صحبت کردیم B2 B cells بودند. B1 B cells، سلول هایی هستند که مارکر CD5 در سطح آنها است؛ در نتیجه به لحاظ تکاملی اولیه تر هستند و نیاز به کمک سلول های T برای تولید آنتی بادی ندارند. کلاس آنتی بادی ای که تولید می کنند بیشتر از نوع IgM است و بیش تر هم در پلورا و صفاق حضور دارند.



جدول صفحه بعد تفاوت های B2 B cells و B1 B cells را نشان میدهد. (somatic hypermutation= affinity maturation)

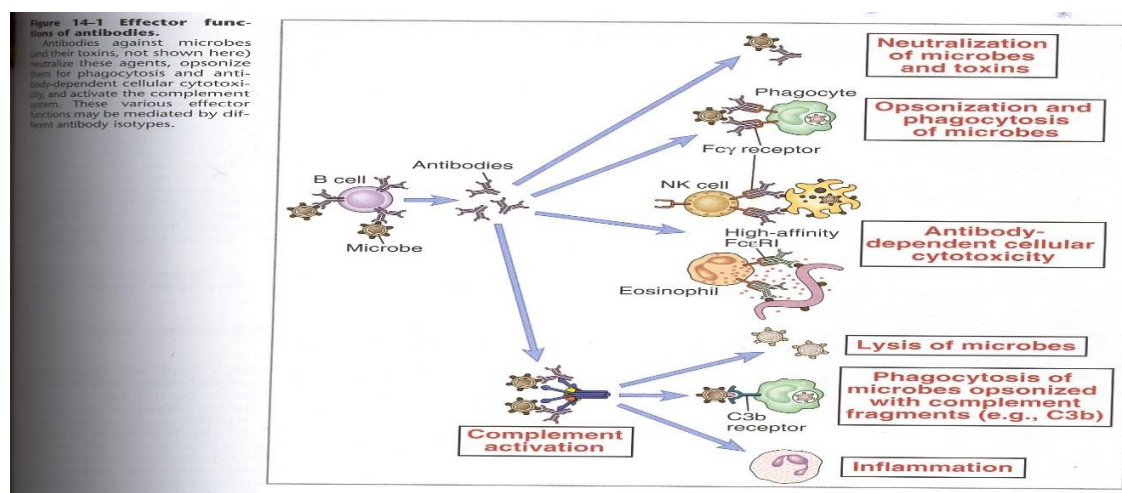
Comparison of B-1 and B-2 B cell properties		
Property	B-1 cells	B-2 cells
N regions	Few	Extensive
V region repertoire	Restricted	Diverse
Location	Peritoneum/pleura	Everywhere
Renewal	Self renewal in situ	Bone marrow
Spontaneous Ig production	High	Low
Isotypes	IgM	IgM/G/A/D/E
Carbohydrate specificity	Yes	Rarely
Protein specificity	Rarely	Yes
Need T cell help	No	Yes
Somatic hypermutation of Ig	No	High
Memory development	No	Yes

Specificity & requirement for T cell help suggests strikingly different types of antigens are seen by B-1 and B-2 B cells

مکانیسم های اجرایی آنتی بادی:

می توان این مکانیسم ها را به دو قسمت تقسیم کرد:

- ۱- آنتی بادی به تنهایی عمل می کند (مکانیسم خنثی سازی): می تواند باکتری، ویروس و سم باکتری و توکسین های مختلف را خنثی کند.
 - ۲- به کمک سایر عوامل سیستم ایمنی عمل می کند:
- opsonization: در این مکانیسم آنتی بادی به کمک سلول فاگوسیت کننده باعث از بین رفتن عامل مهاجم میشود.
 - در روشی دیگر، آنتی بادی به کمک سلول های دیگر غیر از سلول های فاگوسیت کننده، عامل را از بین می برد و به دنبال آن فاگوسیتوز ندارد. به این روش Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) می گویند.
 - در آخرین روش آنتی بادی سیستم کمپلمان را فعال میکند و همکاری این دو مکانیسم های اجرایی را به کار می اندازد که باعث حذف عامل مهاجم میشود.



در جدول زیر انواع کلاس های آنتی بادی و عملکرد آن ها را مشاهده می کنید.

Table 14-1. Functions of Antibody Isotypes

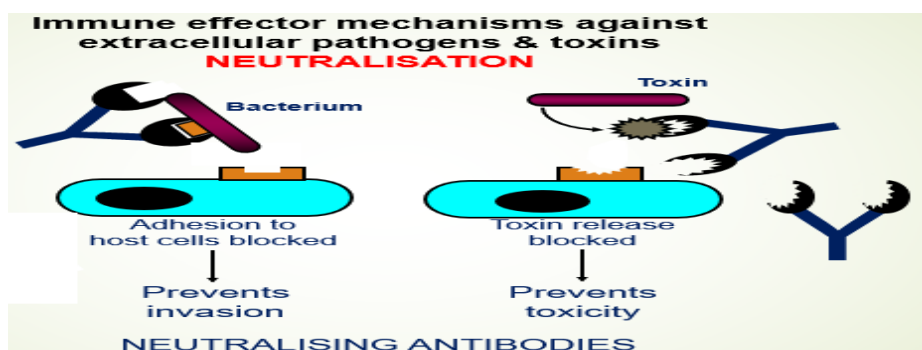
Antibody isotope	Isotype-specific effector functions
IgG	Opsonization of antigens for phagocytosis by macrophages and neutrophils Activation of the classical pathway of complement Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity mediated by natural killer cells and macrophages Neonatal immunity: transfer of maternal antibody across the placenta and gut Feedback inhibition of B cell activation
IgM	Activation of the classical pathway of complement Antigen receptor of naive B lymphocytes*
IgA	Mucosal immunity: secretion of IgA into the lumens of the gastrointestinal and respiratory tracts
IgE	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity involving eosinophils Mast cell degranulation (immediate hypersensitivity reactions)
IgD	Antigen receptor of naive B lymphocytes*

* These functions are mediated by membrane-bound and not secreted antibodies.

در اسلاید بعدی مکانیزم آنتی بادی های خنثی کننده نشان داده شده است که به دو روش عمل می کنند:

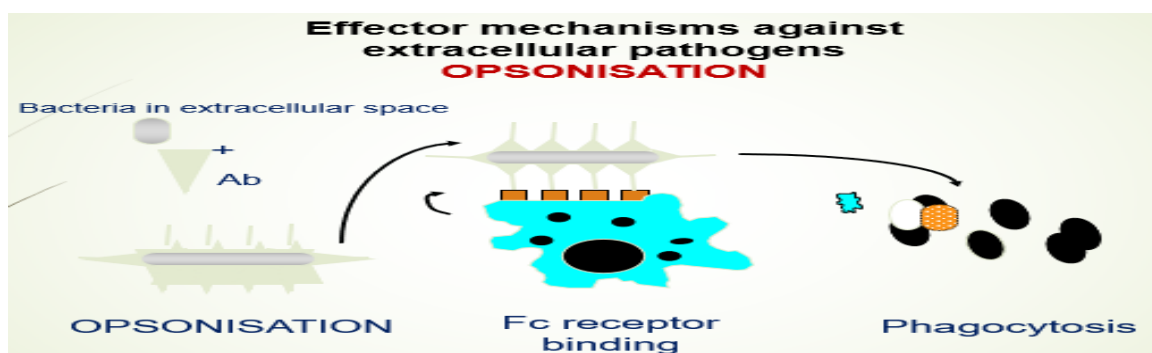
۱- برخی از عوامل میکروبی با اتصال به سلول میزبان باعث بیماری میشوند و در این حالت آنتی بادی به باکتری متصل میشود و مانع از اتصال میکروب به سلول میزبان می شود و یا در مورد ویروس مانع از ورود آن به سلول های جدید میشود(مانند تولید آنتی بادی بر علیه اسپایک ویروس و خنثی کردن آن که یکی از متد های درمانی است).

۲- در حالت دیگر باکتری با تولید سم که به گیرنده های اختصاصی سلول های میزبان متصل میشود، باعث بیماری زایی می شود و سیستم ایمنی هومورال با تولید آنتی بادی بر علیه سم و اتصال آن به سم مانع از عملکرد سم میشود.



روش opsonizations:

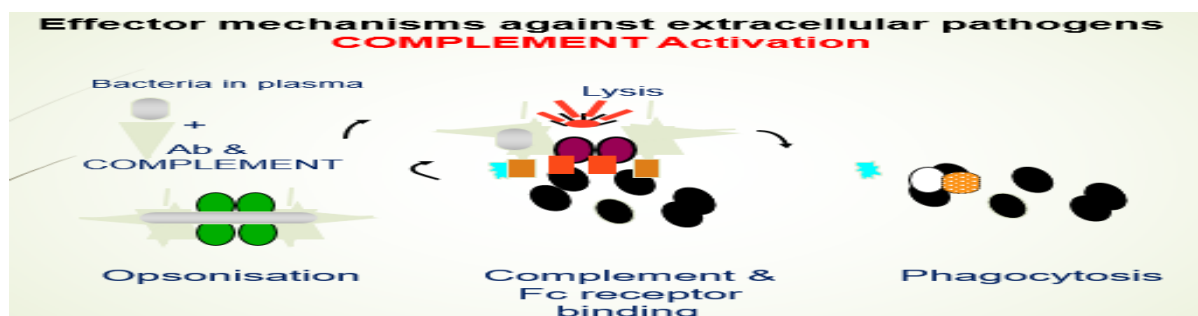
ممکن است برخی از باکتری ها در فضای بین بافتی و خون آزاد باشند و سلول های فاگوسیت کننده به راحتی نتوانند باکتری ها را به دام بیندازند و فاگوسیت کنند. مثلا در باکتری های کپسول دار پلی ساکاریدی، وقتی سلول های فاگوسیت کننده به آن ها نزدیک میشوند هر دو سلول سطحشان بار منفی دارد و همدیگر را دفع میکنند. سیستم ایمنی برای حل این مشکل بر علیه آنتی ژن سطحی باکتری ها، آنتی بادی تولید می کند و آنتی بادی با ناحیه Fab به سطح باکتری متصل میشود ولی Fc آنتی بادی، آزاد است. Fc آنتی بادی در سلول های فاگوسیت کننده گیرنده دارد که به آن FcY receptor1 می گویند (آنتی بادی دخیل در این مکانیسم IgG است) و باکتری های اوپسونیزه شده به راحتی به فاگوسیت متصل میشوند و عمل فاگوسیتوز را انجام میدهند (در واقع باکتری نشان دار میشود و در بعضی ترجمه ها از عبارت خوش مزه شدن باکتری استفاده می کنند).



فعال کردن کمپلمان:

اتصال آنتی بادی به باکتری باعث فعال شدن مسیر اصلی یا کلاسیک سیستم کمپلمان میشود و فقط IgM و IgG قادر هستند این مسیر را فعال کنند. فعال شدن کمپلمان سه نتیجه دارد:

- ۱- بعضی از اجزای کمپلمان پس از تولید به عنوان اوپسونین عمل می کنند (فقط آنتی بادی نیست که این قابلیت را دارد)؛ مانند C3b و C3d که باعث تسهیل فاگوسیتوز می شوند.
- ۲- در سطح سلول باکتری یا سلول آلوده، کمپلکس تهاجمی غشایی تشکیل می شود و تعادل اسمتیک سلول به هم می خورد و نهایتا سلول متلاشی میشود.
- ۳- برخی از مشتقات کمپلمان در مسیر کلاسیک مانند C3a, C4a و C5a به عنوان کموتاکتیک عمل می کنند و باعث جذب سلول های فاگوسیت کننده می شوند.



: ADCC

در این حالت آنتی بادی به کمک سلول های کشنده کار خود را انجام میدهد ولی در این جا فاگوسیتوز عامل اصلی نیست. در قسمت A (در اسلاید پایین) یک سلول آلوده به ویروس یا توموری داریم که آنتی ژن بیگانه در سطح این سلول بیان شده است و بر علیه آن آنتی بادی تولید شده است و آنتی بادی به آن متصل میشود و FC آن آزاد است و در سطح برخی سلول ها مانند نوتروفیل ها، NK Cell ها، ماکروفاژ ها و مونوسیت ها گیرنده دارد (FcY receptor3) و این باعث تحریک سلول ها و از بین رفتن سلول آلوده به ویروس می شود.

مقایسه opsonization و فعالیت ADCC :

شباهت ها :

۱- در هر دو IgG و FcY receptor دخالت میکنند.

۲- در هر دو، آنتی بادی به کمک یک سلول دخالت می کند.

تفاوت ها :

۱- در زیر کلاس IgG

۲- در opsonization، FcY receptor1 دخالت دارد ولی در ADCC، FcY receptor3 دخالت دارد (FcY receptor ها را در سیستم نامگذاری CD با شماره های خاصی مشخصی می کنند).

۳- در opsonization کشتن عامل میکروبی، intracellular است یعنی سلول فاگوسیت کننده آن را وارد خود می کند و آن را از بین میبرد اما در ADCC به صورت extracellular است (با ترشح ترکیباتی باعث از بین رفتن سلول آلوده به ویروس می شوند).

در قسمت B تصویر یک نوع دیگری از ADCC داریم که در آن به جای IgG، IgE نقش دارد و سلول دخیل در آن هم ائوزینوفیل است. این نوع ADCC در عفونت هایی با انگل های کرمی دیده میشود و سیستم ایمنی بر علیه آنتی ژن های انگل کرمی IgE تولید می کند و این IgE به سطح کرم متصل میشود و FC آن در سطح ائوزینوفیل ها گیرنده دارد. اتصال FC به ائوزینوفیل باعث تحریک آن شده و با تولید ترکیباتی باعث از بین رفتن کرم می شود.

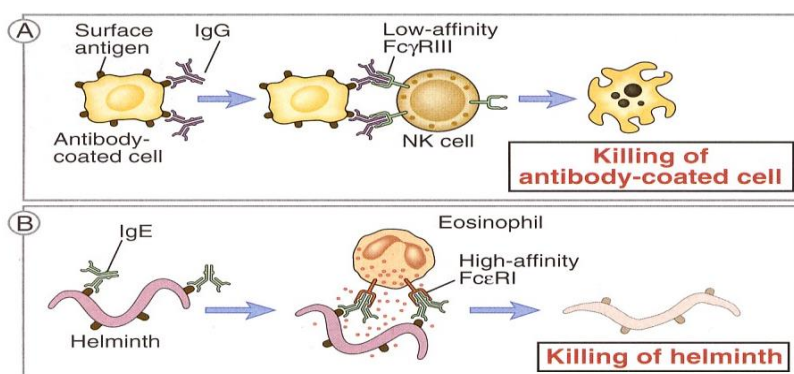


Figure 14-4 Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.

A. Antibodies of certain IgG subclasses bind to cells (e.g., infected cells), and the Fc regions of the bound antibodies are recognized by an Fcγ receptor on NK cells. The NK cells are activated and kill the antibody-coated cells. Presumably, NK cells can lyse even class I MHC-expressing targets when these target cells are opsonized because the Fc receptor-mediated stimulation may overcome the inhibitory actions of class I MHC-recognizing NK cell inhibitory receptors (see Chapter 12).

B. IgE antibodies bind to helminthic parasites, and the Fc regions of the bound antibodies are recognized by Fcε receptors on eosinophils. The eosinophils are activated to release their granule contents, which kill the parasites.

باسمه تعالی

ایمنی شناسی پزشکی

لنفوسیت‌های T و ایمنی سلولی

دکتر هاشمی

مهر ماه ۱۴۰۱

Contents

۲	خلاصه
۳	مراحل پاسخ سلول‌های T
۸	شناسایی کمپلکس‌های پپتید – MHC
۹	نقش مولکول‌های چسبندگی در پاسخ سلول‌های T
۱۰	نقش تحریک کمکی در فعال شدن سلول T
۱۲	گیرنده‌های مهاری سلول‌های T
۱۳	محرك‌های فعال شدن سلول‌های T $CD8^+$
۱۳	مسیرهای بیوشیمیایی فعال شدن سلول T
۱۵	پاسخ‌های عملکردی لنفوسیت‌های T به آنتی‌ژن و تحریک کمکی
۱۵	ترشح سایتوکاین‌ها و بیان گیرنده‌های سایتوکاینی
۱۶	گسترش کلونی
۱۷	تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های اجرایی
۱۸	تکامل سلول‌های T خاطره
۱۹	مهاجرت لنفوسیت‌های T در واکنش‌های ایمنی سلولی
۲۱	کاهش پاسخ‌های ایمنی
۲۱	انواع واکنش‌های ایمنی سلولی
۲۳	تکامل و عملکردهای لنفوسیت‌های T اجرایی $CD4^+$
۲۳	شناسایی زیرمجموعه‌های سلول‌های T کمکی $CD4^+$ از طریق پروتئیل سایتوکاینی
۲۶	سلول‌های $Th1$
۲۸	تکامل سلول‌های $Th1$
۲۹	سلول‌های $Th2$
۳۲	تکامل سلول‌های $Th2$
۳۲	سلول‌های $Th17$
۳۴	تکامل سلول‌های $Th17$
۳۴	تمایز و عملکرد لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$
۴۰	منبع:

خلاصه

لنفوسیت‌های T در دفاع علیه عفونت‌های ناشی از انواع مختلفی از میکروب‌ها چندین عملکرد انجام می‌دهند. یک نقش اصلی لنفوسیت‌های T در ایمنی سلولی است که دفاع در برابر میکروب‌هایی را فراهم می‌کند که درون سلول‌های میزبان تکثیر می‌کنند. در تمام عفونت‌های ویروسی و برخی عفونت‌های باکتریایی، قارچی و تک یاخته‌ای، ممکن است میکروب‌ها درون سلول‌های میزبان پناه گیرند که حذف آنها مستلزم پاسخ‌های ایمنی سلولی است (شکل ۱-۵).

- بسیاری از میکروب‌ها، به‌عنوان بخشی از سازوکارهای دفاعی اولیه ایمنی ذاتی، توسط فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند و با سازوکارهای میکروب‌کشی نابود می‌شوند که اغلب (به‌منظور حفاظت از خود سلول‌ها) به وزیکول‌های این سلول‌ها محدود هستند. باوجوداین، برخی میکروب‌ها به نحوی تکامل یافته‌اند که به فعالیت‌های میکروب‌کش فاگوسیت‌ها مقاوم‌اند و می‌توانند در وزیکول‌های این سلول‌ها زنده بمانند و یا حتی تکثیر کنند. در چنین عفونت‌هایی، سلول‌های T توانایی ماکروفاژها را در کشتن میکروب‌های بلعیده‌شده تحریک می‌کنند.
- برخی میکروب‌های خارج سلولی مانند باکتری‌ها و قارچ‌ها، در صورت فاگوسیتوز شدن، به‌ویژه توسط نوتروفیل، نابود می‌شوند. سایر پاتوژن‌های خارج سلولی، مانند انگل‌های کرمی، توسط انواع ویژه‌ای از لکوسیت‌ها (ئوزینوفیل) نابود می‌شوند. در این عفونت‌ها، سلول‌های T با فراخوانی لکوسیت‌های میکروب‌کش عملکرد دفاعی خود را انجام می‌دهند.
- برخی میکروب‌ها، به‌ویژه ویروس‌ها، توانایی آلوده کردن و تکثیر در انواع مختلفی از سلول‌ها را دارند و بخشی از چرخه زندگی آنها درون سیتوزول و هسته سلول‌ها طی می‌شود. این سلول‌ها اغلب فاقد سازوکارهای داخلی، به‌ویژه وزیکول‌های بیرونی^۱ برای تخریب میکروب‌ها هستند. برخی میکروب‌های فاگوسیتوزشده توسط ماکروفاژ نیز، توانایی فرار به سیتوزول و اجتناب از سازوکارهای میکروب‌کش موجود در بخش‌های وزیکولی را دارند. سلول‌های T با کشتن سلول‌های آلوده، مخزن عفونت را حذف می‌کنند. سایر جمعیت‌های سلول‌های T نیز، به‌عنوان بخشی از پاسخ‌های ایمنی همورال، در تولید آنتی‌بادی به سلول‌های B کمک می‌کنند (فصل هفت را ببینید). اگرچه تأکید ما در این فصل بر دفاع در برابر عفونت‌هاست، اما برخی سلول‌های T، به‌ویژه سلول‌های $CD8^+$ T، سلول‌های سرطانی را نیز تخریب می‌کنند. این نقش سلول‌های T در فصل ده بحث خواهد شد.

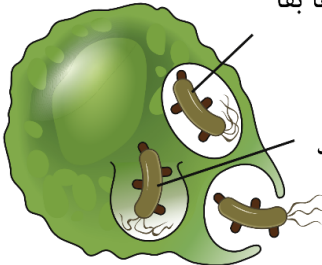
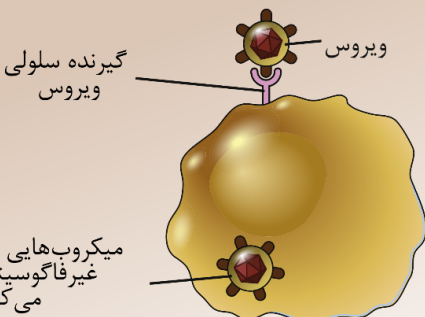
اغلب عملکردهای لنفوسیت‌های T شامل؛ فعال کردن ماکروفاژها، کشتن سلول‌های آلوده و توموری و کمک به سلول‌های B، مستلزم میانکنش آنها با سایر سلول‌هاست که ممکن است فاگوسیت، سلول آلوده و یا لنفوسیت B باشند. علاوه بر این، آغاز پاسخ‌های سلول T مستلزم شناسایی آنتی‌ژن‌های نمایش داده‌شده توسط سلول‌های دندریتیک است که آنتی‌ژن‌ها را به دام می‌اندازند و در اندام‌های لنفی تغلیظ می‌کنند؛ بنابراین، لنفوسیت‌های T به‌واسطه برقراری ارتباط با سایر سلول‌ها عملکردهای خود را انجام می‌دهند. به خاطر بیاورید که اختصاصیت سلول‌های T برای پپتیدهای عرضه‌شده توسط مولکول‌های MHC تضمین می‌کند که این سلول‌ها تنها می‌توانند آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول‌های میزبان را شناسایی کنند و به آنها پاسخ دهند (فصل سه و چهار را ببینید). در این فصل مسیر فعال شدن سلول‌های T از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول و سایر محرک‌ها را توصیف می‌کنیم و به پرسش‌های زیر پاسخ می‌دهیم:

- کدام سیگنال‌ها برای فعال شدن لنفوسیت‌های T لازم‌اند و کدام گیرنده‌های سلولی برای دریافت و پاسخ به این سیگنال‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند؟
- چگونه تعداد اندک سلول‌های T بکر اختصاصی یک میکروب به تعداد زیادی سلول T اجرایی تبدیل می‌شوند که عملکردهای تخصص‌یافته و توانایی حذف میکروب‌های متنوع را دارند؟
- چه مولکول‌هایی توسط سلول‌های T تولید می‌شوند که ارتباط آنها را با سایر سلول‌ها ازجمله؛ ماکروفاژها، لنفوسیت‌های B و لکوسیت‌های دیگر میانجی‌گری می‌کنند؟

در این فصل، چگونگی شناسایی آنتی‌ژن‌های میکروبی وابسته به سلول توسط لنفوسیت‌های T و نحوه پاسخ به این آنتی‌ژن‌ها بحث می‌شود.

^۱ Outside vesicles

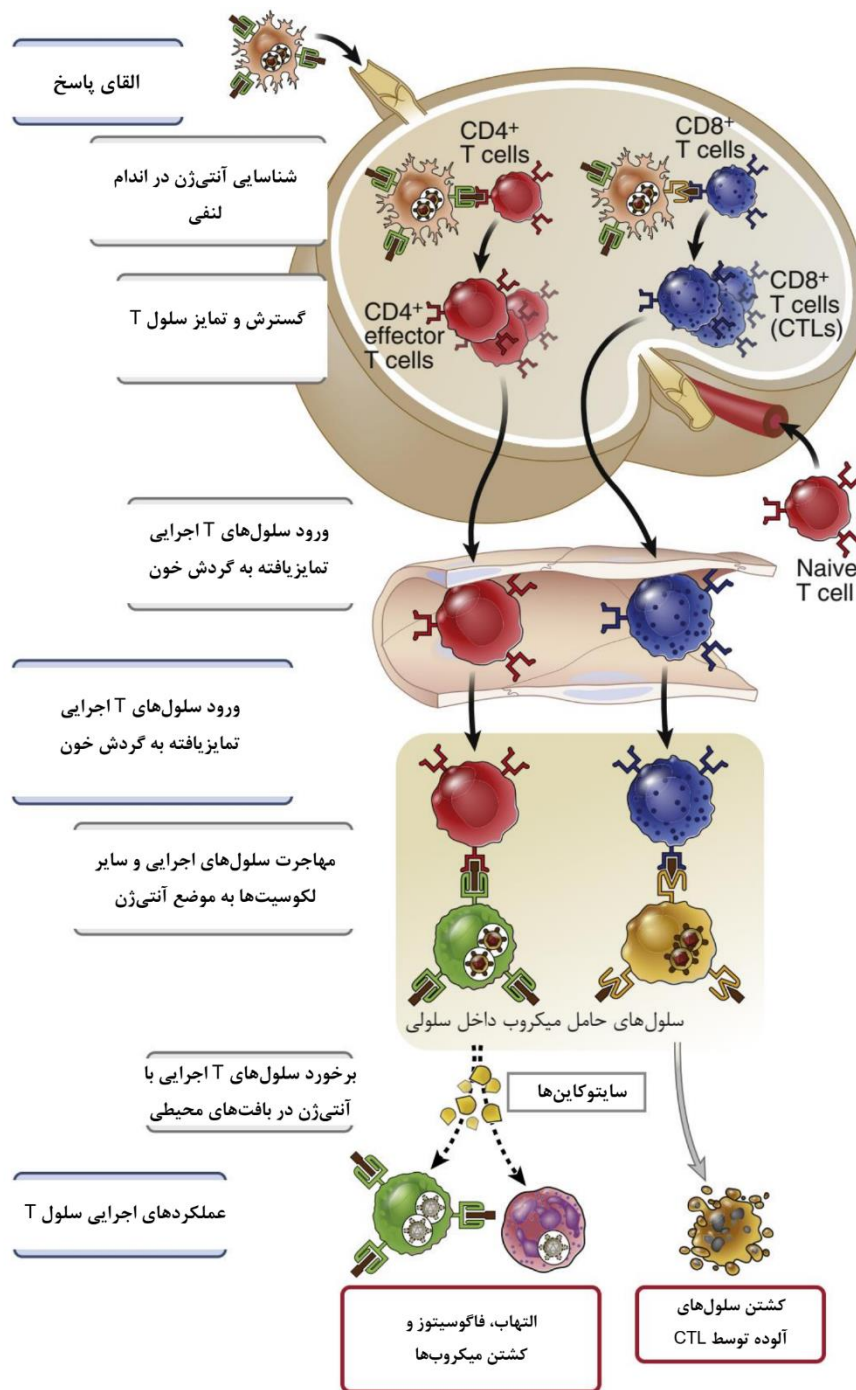
T در حذف میکروب‌ها در فصل شش توضیح داده می‌شود.

نمونه‌ها	میکروب‌های داخل سلولی
باکتری‌های داخل سلولی: مایکوباکتریوم‌ها لیستریا مونوسایتوژنز لژیونلا پنوموفیلا قارچ‌ها: کریپتوکوکوس نئوفورمنس تک یاخته‌ها: لیشمانیا تریپانوزوم کרוزی	فagosیت (الف) میکروب‌های فagosیتوز شده‌ای که درون فagosلیزوزوم‌ها بقاء یافته‌اند میکروب‌هایی که از فagosلیزوزوم‌ها به سیتوپلاسم فرار کرده‌اند 
ویروس‌ها: تمام آنها ریکتزیاها: تمام آنها تک یاخته‌ها: پلاسمودیوم فالسی پاروم کریپتوسپوریدیوم پاروم	سلول‌های غیرفagosیتی مانند سلول‌های اپی‌تلیال (ب) ویروس گیرنده سلولی میکروب‌هایی که سلول‌های غیرفagosیتی را آلوده می‌کنند 

شکل ۱-۵) انواع میکروب‌های داخل سلولی که ایمنی وابسته به سلول T با آنها مبارزه می‌کند. الف) میکروب‌ها ممکن است توسط فagosیت‌ها بلعیده شوند و درون وزیکول‌ها (فagosلیزوزوم‌ها) زنده بمانند یا به سیتوزول فرار کنند که در آنجا به سازوکارهای میکروب‌کش فagosیت‌ها مقاوم هستند. ب) ویروس‌ها ممکن است انواع زیادی از سلول‌ها از جمله؛ سلول‌های غیرفagosیتی را آلوده کنند و در هسته و سیتوزول آن‌ها آنها تکثیر شوند. ریکتزیا و برخی تک‌یاخته‌ها انگل‌های درون سلولی اجباری هستند که در سلول‌های غیرفagosیتی مستقر می‌شوند.

مراحل پاسخ سلول‌های T

لنفوسیت‌های T بکر، آنتی‌ژن‌ها را در اندام‌های لنفی محیطی (ثانویه) شناسایی می‌کنند که سبب آغاز تکثیر و تمایز آنها به سلول‌های اجرایی و خاطره می‌شود. سلول‌های اجرایی، طی فعال شدن مجدد با آنتی‌ژن در بافت‌های آلوده، عملکردهای خود را انجام می‌دهند (**شکل ۵-۲**). سلول‌های T بکر گیرنده‌های آنتی‌ژنی و کمک‌گیرنده‌ها را برای شناسایی سلول‌های حاوی میکروب بیان می‌کنند، اما توانایی انجام عملکردهای لازم برای حذف میکروب‌ها را ندارند. سلول‌های اجرایی تمایز یافته توانایی اجرای چنین عملکردهایی را در موضع عفونت دارند. این فصل بر پاسخ‌های اولیه سلول‌های T بکر به آنتی‌ژن تمرکز دارد. تکامل لنفوسیت‌های T اجرایی و عملکرد آنها در ایمنی سلولی در **فصل شش** و نقش سلول‌های T کمکی در پاسخ آنتی‌بادی در **فصل هفت** بحث می‌شود.



شکل ۵-۲) القای مراحل اجرایی ایمنی سلولی. القای پاسخ: سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T، پپتیدهای مشتق از آنتیژن‌های پروتئینی را که توسط سلول‌های دندریتیک عرضه می‌شوند، در اندام‌های لنفی محیطی شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T تحریک می‌شوند تا تکثیر کنند و به سلول‌های اجرایی تمایز یابند که بسیاری از آنها وارد گردش خون می‌شوند. برخی از سلول‌های $CD4^+$ T فعال شده در گره لنفی باقی می‌مانند، به درون فولیکول‌های آن مهاجرت می‌کنند و در تولید آنتی‌بادی به سلول‌های B کمک می‌کنند (شکل ۵-۱۳ را ببینید). مهاجرت سلول‌های T اجرایی و سایر لکوسیت‌ها به جایگاه آنتیژن: سلول‌های T اجرایی و سایر لکوسیت‌ها از طریق عروق خونی در بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند. این مهاجرت به‌واسطه اتصال به سلول‌های اندوتلیال صورت می‌گیرد که توسط سایتوکاین‌های تولیدشده در پاسخ به میکروب‌ها فعال شده‌اند. عملکردهای اجرایی سلول T: سلول‌های $CD4^+$ T فاگوسیت‌ها را فراخوانی و فعال می‌کنند تا میکروب‌ها را نابود کنند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک ($CD8^+$ CTL) نیز سلول‌های آلوده را می‌کشند.

پاسخ لنفوسیت‌های T بکر به آنتی‌ژن‌های میکروبی وابسته به سلول، شامل یک سلسله مراحل است که به افزایش تعداد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن و تبدیل سلول‌های بکر به سلول‌های اجرایی و خاطره منجر می‌شوند (شکل ۳-۵).

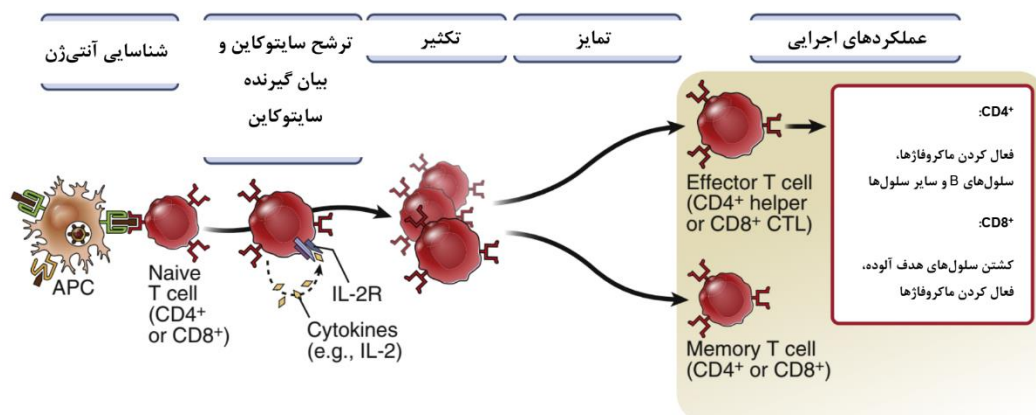
- یکی از ابتدایی‌ترین پاسخ‌ها ترشح سایتوکاین‌های مورد نیاز برای رشد و تمایز و همچنین، افزایش بیان گیرنده سایتوکاین‌های مختلف است. سایتوکاین IL-2 توسط سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن تولید می‌شود، تکثیر این سلول‌ها را تحریک می‌کند و سبب افزایش سریع تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. این فرایند **گسترش کلونی** نامیده می‌شود.
- لنفوسیت‌های فعال شده **تمایز** می‌یابند و به این ترتیب، سلول‌های T بکر به جمعیتی از سلول‌های T اجرایی تبدیل می‌شوند که در جهت حذف میکروب‌ها عمل می‌کنند.
- بسیاری از سلول‌های T اجرایی، اندام‌های لنفی را ترک می‌کنند، وارد گردش خون می‌شوند و به موضع عفونت مهاجرت و عفونت را ریشه‌کن می‌کنند. برخی سلول‌های T فعال شده ممکن است در گره لنفی باقی بمانند و سیگنال‌های تقویت‌کننده پاسخ آنتی‌بادی ضد میکروب را برای سلول‌های B فراهم کنند.
- برخی از اخلاف سلول‌های T که در پاسخ به آنتی‌ژن تکثیر شده‌اند، به سلول‌های T خاطره تکامل می‌یابند. این سلول‌ها عمر طولانی دارند، چندین سال در بافت‌ها مقیم می‌شوند و یا گردش می‌کنند و آماده هستند تا در صورت مواجهه با همان آنتی‌ژن، به سرعت پاسخ دهند.
- همچنان که سلول‌های T اجرایی عامل عفونی را حذف می‌کنند، محرک آغازکننده گسترش و تمایز آنها نیز حذف می‌شود. در نتیجه، اغلب سلول‌های کلون گسترش‌یافته لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌میرند، سیستم ایمنی به حالت استراحت برمی‌گردد و تنها سلول‌های خاطره باقی می‌مانند.

این سلسله وقایع برای هر دو سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ T مشترک است، هرچند، تفاوت‌های مهمی در ویژگی و عملکردهای اجرایی آنها وجود دارد که در **فصل شش** بحث می‌شود.

سلول‌های T بکر و اجرایی الگوهای گردش و مهاجرت بافتی متفاوتی دارند که برای نقش‌های متفاوت آنها در پاسخ‌های ایمنی حیاتی‌اند.

همان‌طور که در فصل‌های پیش بحث شد، لنفوسیت‌های T بکر، پیوسته به دنبال آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه در اندام‌های لنفی محیطی بازگردش می‌کنند و آنتی‌ژن‌های میکروبی نیز از مبادی ورودی میکروب‌ها به این اندام‌ها منتقل می‌شوند. در این اندام‌ها، آنتی‌ژن‌ها پردازش می‌شوند و توسط مولکول‌های MHC بر سطح سلول‌های دندریتیک نمایش داده می‌شوند. سلول‌های دندریتیک، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) و مؤثرترین محرک‌ها برای سلول‌های T بکر هستند. با شناسایی آنتی‌ژن، سلول T در سطح سلول دندریتیک متوقف می‌شود و برنامه فعال‌سازی را آغاز می‌کند که به تکثیر و تمایز می‌انجامد. سپس، ممکن است سلول‌ها اندام لنفی را ترک کنند و ترجیحاً به بافت ملتهب مهاجرت کنند که منشأ اصلی آنتی‌ژن است. کنترل این مهاجرت هدایت‌شده در بخش‌های بعدی بحث خواهد شد.

با این مقدمه به توصیف محرک‌های لازم برای فعال شدن و تنظیم سلول‌های T می‌پردازیم و در ادامه، سیگنال‌های بیوشیمیایی تولیدشده با شناسایی آنتی‌ژن و پاسخ‌های بیولوژیک لنفوسیت‌ها را تشریح می‌کنیم.

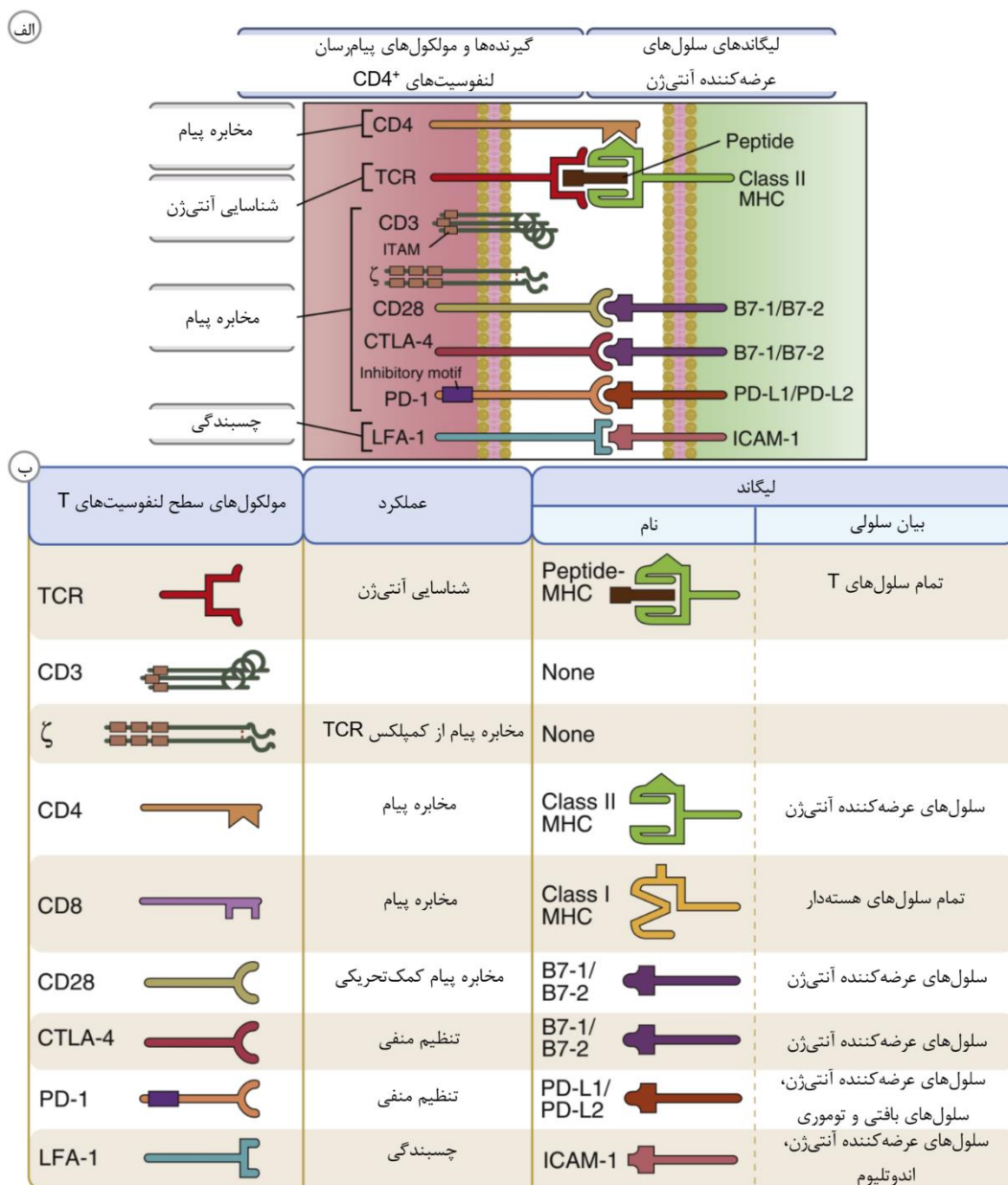


شکل ۳-۵) مراحل فعال شدن لنفوسیت‌های T. سلول‌های T بکر، آنتی‌ژن‌های پپتیدی وابسته به MHC را که بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نمایش داده می‌شوند و همچنین، سیگنال‌های دیگری (نشان داده نشده‌اند) را شناسایی می‌کنند. سلول‌های T با تولید IL-2 و بیان گیرنده آن، به این شناسایی پاسخ می‌دهند که به مسیر اتوکرین تکثیر سلولی منجر می‌شود. نتیجه این تکثیر، گسترش کلون سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن است. برخی از اخلاف سلولی به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که در ایمنی سلولی عملکردهای متنوعی انجام می‌دهند و برخی دیگر نیز، به سلول‌های خاطره تبدیل می‌شوند که به مدت طولانی باقی می‌مانند. سایر تغییرات وابسته به فعال شدن مانند بیان مولکول‌های سطحی نشان داده نشده است. APC: سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن؛ CTL: لنفوسیت T سیتوتوکسیک؛ IL-2R: گیرنده اینترلوکین - ۲.

شناسایی آنتی‌ژن و تحریک کمکی

آغاز پاسخ سلول‌های T مستلزم شناسایی لیگاند‌های سطح APC توسط گیرنده‌های سطح سلول‌های T است (شکل ۴-۵).

- گیرنده سلول T (TCR) آنتی‌ژن‌های پپتیدی وابسته به MHC را شناسایی می‌کند.
 - کمک‌گیرنده‌های CD4 و CD8 در سطح سلول T به مولکول‌های MHC در سطح APC متصل می‌شوند و همراه با TCR برای انتقال سیگنال‌های فعال‌کننده عمل می‌کنند.
 - مولکول‌های چسبندگی نیز، اتصال سلول T به APC را مستحکم می‌کنند.
 - مولکول‌های کمک‌محرک که پس از برخورد با میکروب‌ها در سطح APC بیان می‌شوند، به گیرنده‌های کمک‌تحریکی در سطح سلول‌های T بکر متصل می‌شوند و به این ترتیب، پاسخ به پاتوژن‌های میکروبی را تقویت می‌کنند.
 - سایتوکاین‌ها پاسخ سلول T را تقویت می‌کنند و آن را در طول مسیرهای تمایزی مختلف هدایت می‌کنند.
- نقش این مولکول‌ها در پاسخ سلول T به آنتی‌ژن در بخش‌های بعدی تشریح شده است. سایتوکاین‌ها نیز در فصل شش بررسی شده‌اند.

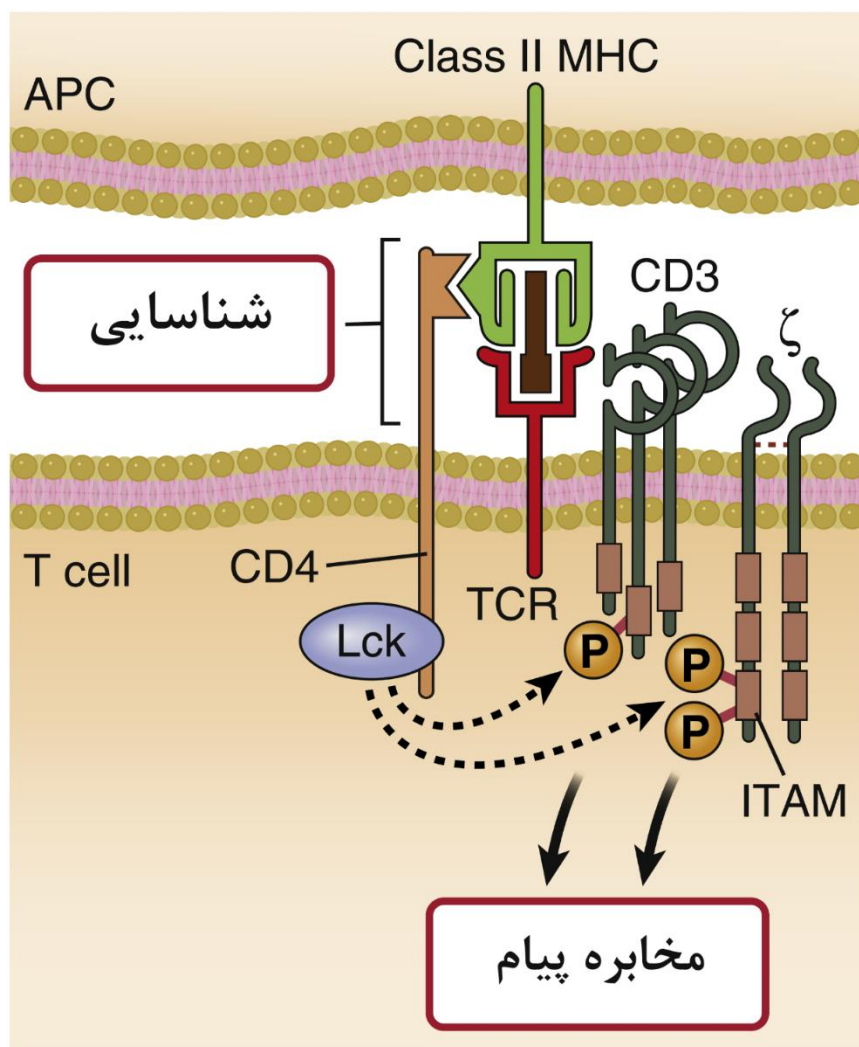


شکل ۴-۵) گیرنده ها و لیگاندهای دخیل در فعال سازی و مهار سلول های T. الف) مولکول های سطحی اصلی دخیل در فعال سازی سلول های $CD4^+$ T و لیگاندهای متناظر آنها در سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن. سلول های $CD8^+$ T از اغلب این مولکول ها استفاده می کنند، به جز اینکه TCR آنها کمپلکس های پپتید - MHC-I را شناسایی می کند و کمک گیرنده آنها CD8 شناسایی کننده MHC-I است. CD3 متشکل از سه زنجیره پلی پپتیدی δ ، ϵ و γ است که دو زوج تشکیل می دهند ($\epsilon\delta$ و $\epsilon\lambda$)؛ CD3 به صورت سه زنجیره ای نشان داده شده است. موتیف های فعال سازی گیرنده ایمنی با پایه تیروزین (ITAMs) مناطقی از دم سیتوپلاسمی پروتئین های پیام رسان هستند که روی واحدهای تیروزین فسفریله می شوند و به جایگاه اتصال برای سایر تیروزین کینازها تبدیل می شوند (شکل ۱۰-۵ را ببینید). موتیف های مهاری گیرنده ایمنی با پایه تیروزین (ITIMs) مناطقی از پروتئین های پیام رسان هستند که جایگاه اتصال فسفاتازهایی هستند که عملکردی متضاد با ITAM ها دارند. ب) ویژگی های مهم مولکول های اصلی سطح سلول های T که در پاسخ های عملکردی دخیل هستند. سایتوکاین ها و گیرنده های سایتوکاینی ذکر نشده اند. عملکرد اغلب این مولکول ها در این فصل توصیف شده است. همان طور که در **فصل نه** بحث خواهد شد، عملکرد CTLA-4 و PD-1 خاموش کردن پاسخ سلول های T است. LFA-1 اینترگرین دخیل در اتصال لوکوسیت ها به اندوتلیوم و سایر سلول هاست. APC: سلول عرضه کننده آنتی ژن؛ ICAM-1: مولکول چسبندگی داخل سلولی ۱؛ LFA-1: آنتی ژن وابسته به عملکرد لوکوسیت ۱؛ MHC: کمپلکس اصلی سازگاری بافتی؛ AP-1: مرگ برنامه ریزی شده ۱؛ TCR: گیرنده سلول T.

شناسایی کمپلکس‌های پپتید – MHC

TCR و کمک‌گیرنده CD4 یا CD8 با یکدیگر کمپلکس پپتید – MHC را بر سطح APC شناسایی می‌کنند و این شناسایی سیگنال اول یا آغازگر برای فعال شدن سلول T را فراهم می‌کند (شکل ۵-۵). TCRهای بیان‌شده در سطح تمام سلول‌های $CD4^+$ T یا $CD8^+$ از دو زنجیره α و β تشکیل شده‌اند که هر دو زنجیره در شناسایی آنتی‌ژن دخیل‌اند (شکل ۴-۷ را ببینید). (در گروه کوچکی از سلول‌های T، TCR شامل دو زنجیره γ و δ است که آنتی‌ژن‌های پپتیدی وابسته به MHC را شناسایی نمی‌کنند). TCR سلول T اختصاصی یک پپتید بیگانه (مانند یک پپتید میکروبی) به‌طور هم‌زمان، پپتید نمایش داده‌شده و برخی واحدهای مولکول MHC در اطراف شکاف متصل‌شونده به پپتید را شناسایی می‌کند. هر سلول T بالغ محدود به MHC، تنها CD4 یا CD8 بیان می‌کند که کمک‌گیرنده نامیده می‌شوند، چراکه به همان مولکول MHC اتصال می‌یابند که TCR متصل می‌شود و برای آغاز پیام‌رسانی کمپلکس TCR ضروری هستند. هنگامی که TCR در حال شناسایی کمپلکس پپتید – MHC است، CD4 یا CD8، در محلی متفاوت از شکاف متصل‌شونده به پپتید، به ترتیب، به مولکول‌های MHC-II یا MHC-I متصل می‌شوند. همان‌گونه که در فصل سه بحث شد، زمانی که آنتی‌ژن‌های پروتئینی توسط APC از محیط خارج‌سلولی به درون وزیکول‌ها بلعیده می‌شوند، این آنتی‌ژن‌ها به پپتیدهایی پردازش می‌شوند که توسط مولکول‌های MHC-II نمایش داده می‌شوند. در مقابل، آنتی‌ژن‌های پروتئینی موجود در سیتوزول به‌واسطه پروتئازوم به پپتیدهایی پردازش می‌شوند که توسط مولکول‌های MHC-I عرضه می‌گردند. از این‌رو، به علت اختصاصیت کمک‌گیرنده‌ها برای کلاس‌های متفاوت مولکول‌های MHC، سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ پپتیدهای تولیدشده در مسیرهای پردازش متفاوتی را شناسایی می‌کنند. آغاز پاسخ سلول‌های T مستلزم درگیر شدن هم‌زمان TCR و کمک‌گیرنده و احتمالاً نیازمند چندین TCR است. به محض فراهم شدن این شرایط، سلول T برنامه فعال شدن را آغاز می‌کند.

سیگنال‌های بیوشیمیایی که به فعال شدن سلول T منجر می‌شوند، توسط مجموعه‌ای از پروتئین‌های متصل به TCR که جزئی از کمپلکس TCR هستند و نیز، توسط کمک‌گیرنده‌های CD4 یا CD8 راه‌اندازی می‌شوند (شکل ۵-۵ را ببینید). در لنفوسیت‌ها شناسایی آنتی‌ژن و پیام‌رسانی متعاقب آن، توسط مجموعه مولکول‌های متفاوتی انجام می‌شود. هتروداایمر $TCR\alpha\beta$ آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کند، اما نمی‌تواند سیگنال‌های بیوشیمیایی را به داخل سلول انتقال دهد. TCR به‌صورت غیرکوالان به مجموعه‌ای از پروتئین‌های ناقل پیام داخل‌غشایی، شامل سه پروتئین CD3 و یک مولکول به نام زنجیره ζ متصل است. TCR، CD3 و زنجیره ζ کمپلکس TCR را تشکیل می‌دهند. اگرچه به‌منظور شناسایی آنتی‌ژن‌های متنوع باید αTCR و βTCR در بین کلون‌های مختلف سلول T متفاوت باشند، اما عملکرد پیام‌رسانی TCR در بین تمام کلون‌ها یکسان است، چراکه، مولکول‌های CD3 و زنجیره ζ در بین تمام کلون‌های سلول T ثابت‌اند. سازوکار انتقال پیام توسط این پروتئین‌ها در ادامه بحث می‌گردد. سلول‌های T، همچنین توسط مولکول‌هایی فعال می‌شوند که صرف‌نظر از اختصاصیت TCR، به همه یا تعداد زیادی از کلون‌های سلول T متصل می‌شوند. به‌عنوان مثال؛ برخی سموم میکروبی ممکن است به TCR تعداد زیادی از کلون‌های سلول T و همچنین، بدون اشغال شکاف متصل‌شونده به پپتید، به مولکول‌های MHC-II در سطح APC متصل شوند. این سموم با فعال کردن تعداد زیادی سلول T موجب آزاد شدن مقادیر بسیار زیادی سایتوکاین می‌شوند و بیماری التهابی سیستمیک ایجاد می‌کنند. این مواد سوپراآنتی‌ژن نامیده می‌شوند، زیرا همانند آنتی‌ژن‌های معمول، اما بسیار بیشتر از آنها به TCR و MHC متصل می‌شوند.



شکل ۵-۵) شناسایی آنتیژن و انتقال پیام طی فعال شدن سلول T. مولکول‌های مختلف سلول T آنتیژن را شناسایی و سیگنال‌های بیوشیمیایی به درون سلول مخابره می‌کنند. پروتئین‌های CD3 و ζ از طریق میانکنش بین آمینواسیدهای باردار موجود در دومین‌های غشاگذر (نشان داده نشده‌اند) به صورت غیرکووالان، به زنجیره‌های آلفا و بتای TCR متصل هستند. در این شکل یک سلول $CD4^+$ T نشان داده شده است. میانکنش‌های مشابهی در فعال‌سازی سلول‌های $CD8^+$ T نیز دخیل‌اند، جز اینکه کمک‌گیرنده CD8 است و TCR، کمپلکس پپتید - MHC-I را شناسایی می‌کند. APC: سلول عرضه‌کننده آنتیژن؛ ITAM: موتیف فعال‌سازی گیرنده ایمنی با پایه تیروزین؛ MHC: کمپلکس اصلی سازگاری بافتی.

نقش مولکول‌های چسبندگی در پاسخ سلول‌های T

مولکول‌های چسبندگی در سطح سلول T به لیگاند‌های خود در سطح APC متصل می‌شوند و اتصال سلول T به APC را پایدار می‌کنند. اغلب TCRها با میل‌پیوندی پایین به کمپلکس‌های پپتید - MHC اختصاصی متصل می‌شوند. به منظور القای پاسخ، لازم است اتصال سلول T به APC پایدار شود تا اتصال آنقدر ادامه یابد که آستانه لازم برای پیام‌رسانی فراهم شود. فرایند پایدارسازی توسط مولکول‌های چسبندگی سطح سلول T صورت می‌گیرد که به لیگاند‌های بیان‌شده بر سطح APC متصل می‌شوند. مهم‌ترین مولکول‌های چسبندگی پروتئین‌های هتروداایمر متعلق به خانواده اینتگرین‌ها هستند.

نقش تحریک کمکی در فعال شدن سلول T

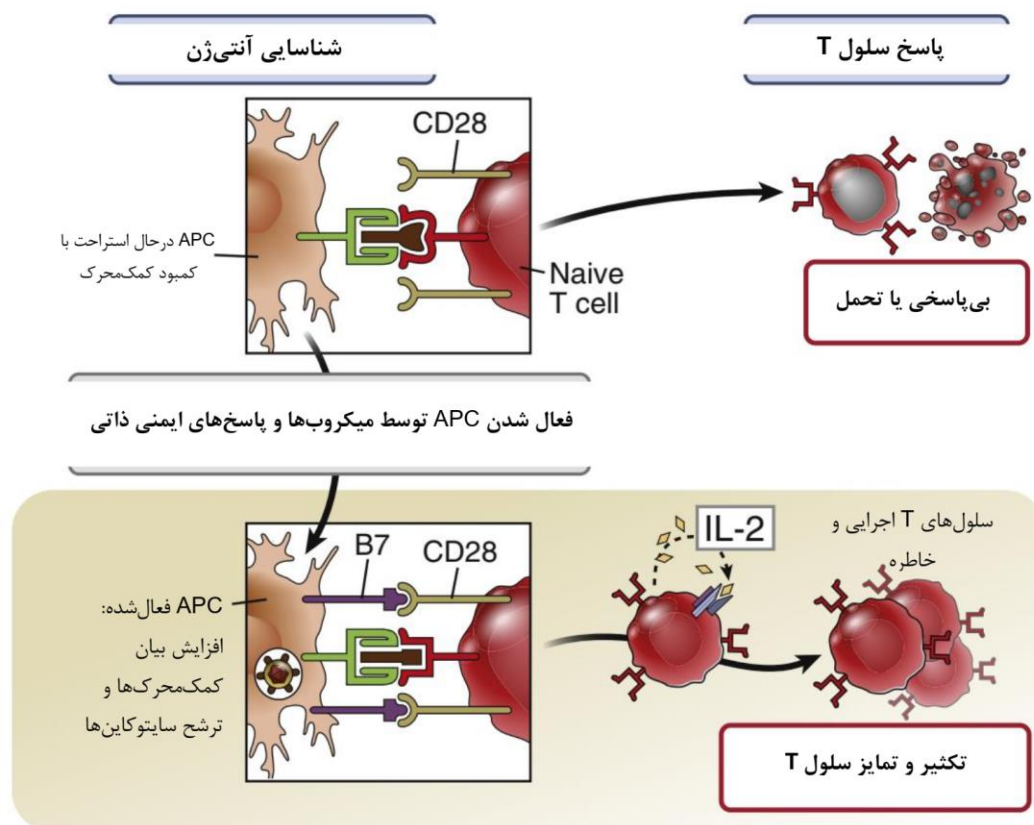
فعال شدن کامل سلول T، علاوه بر شناسایی آنتی ژن، به شناسایی کمک محرک‌ها در سطح APC نیز، وابسته است (شکل ۵-۶). پیش‌تر به کمک محرک‌ها به عنوان سیگنال دوم برای فعال شدن سلول T اشاره کردیم. نام کمک محرک از این واقعیت منشأ می‌گیرد که این مولکول‌ها تحریکی برای سلول T فراهم می‌کنند که همراه با تحریک آنتی ژن عمل می‌کند. شناخته‌شده‌ترین کمک محرک‌های سلول T دو پروتئین مشابه با نام‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) هستند که هر دو در سطح APC بیان می‌شوند. بیان این پروتئین‌ها متعاقب برخورد APC با میکروب افزایش می‌یابد. پروتئین‌های B7 توسط گیرنده‌ای به نام CD28 شناسایی می‌شوند که در سطح اغلب سلول‌های T بیان می‌شود. اعضای مختلف خانواده‌های B7 و CD28 در تحریک یا مهار پاسخ‌های ایمنی عمل می‌کنند (شکل ۵-۷). اتصال CD28 در سطح سلول T به B7 در سطح APC، سیگنال‌هایی در سلول T تولید می‌کند که همراه با سیگنال‌های حاصل از شناسایی آنتی ژن عرضه‌شده با MHC در سطح آن APC، توسط TCR عمل می‌کنند. پیام‌رسانی وابسته به CD28 برای پاسخ‌های سلول T بکر ضروری است، زیرا در نبود میانکنش CD28:B7، شناسایی آنتی ژن توسط TCR برای آغاز پاسخ‌های سلول T کفایت نمی‌کند. لزوم تحریک کمکی متضمن فعال شدن کامل لنفوسیت‌های T بکر توسط آنتی ژن‌های میکروبی و نه مواد بی‌ضرر خارجی یا آنتی ژن‌های خودی است، چراکه میکروب‌ها سبب بیان کمک محرک‌ها بر سطح APC می‌شوند. یک پروتئین هومولوگ CD28 به نام ICOS (کمک محرک القایی) نیز، در سطح سلول‌های T بیان می‌شود و در طول پاسخ‌های مرکز زایا در تکامل و عملکرد سلول‌های T کمکی فولیکولی نقش اساسی ایفا می‌کند (فصل هفت را ببینید).

مولکول CD40 Ligand (CD40L یا CD154) در سطح سلول‌های T و مولکول CD40 در سطح APC نیز، در پاسخ سلول‌های T مشارکت دارند. این مولکول‌ها، به‌طور مستقیم، فعال شدن سلول T را افزایش نمی‌دهند، بلکه CD40L بیان‌شده در سطح یک سلول T تحریک‌شده با آنتی ژن به CD40 در سطح APC متصل می‌شود و APC را فعال می‌کند تا کمک محرک‌های B7 بیشتری بیان کند و سایتوکاین‌های افزایش‌دهنده تمایز سلول T (مانند IL-12) ترشح کند؛ بنابراین، میانکنش CD40:CD40L با ایجاد APC کارآمدتر، فعال شدن سلول T را تقویت می‌کند. همان‌گونه که در ادامه بحث خواهد شد، CD40L در سطح سلول‌های T اجرایی CD4⁺، فعال شدن سلول‌های B و ماکروفاژها را نیز افزایش می‌دهد.

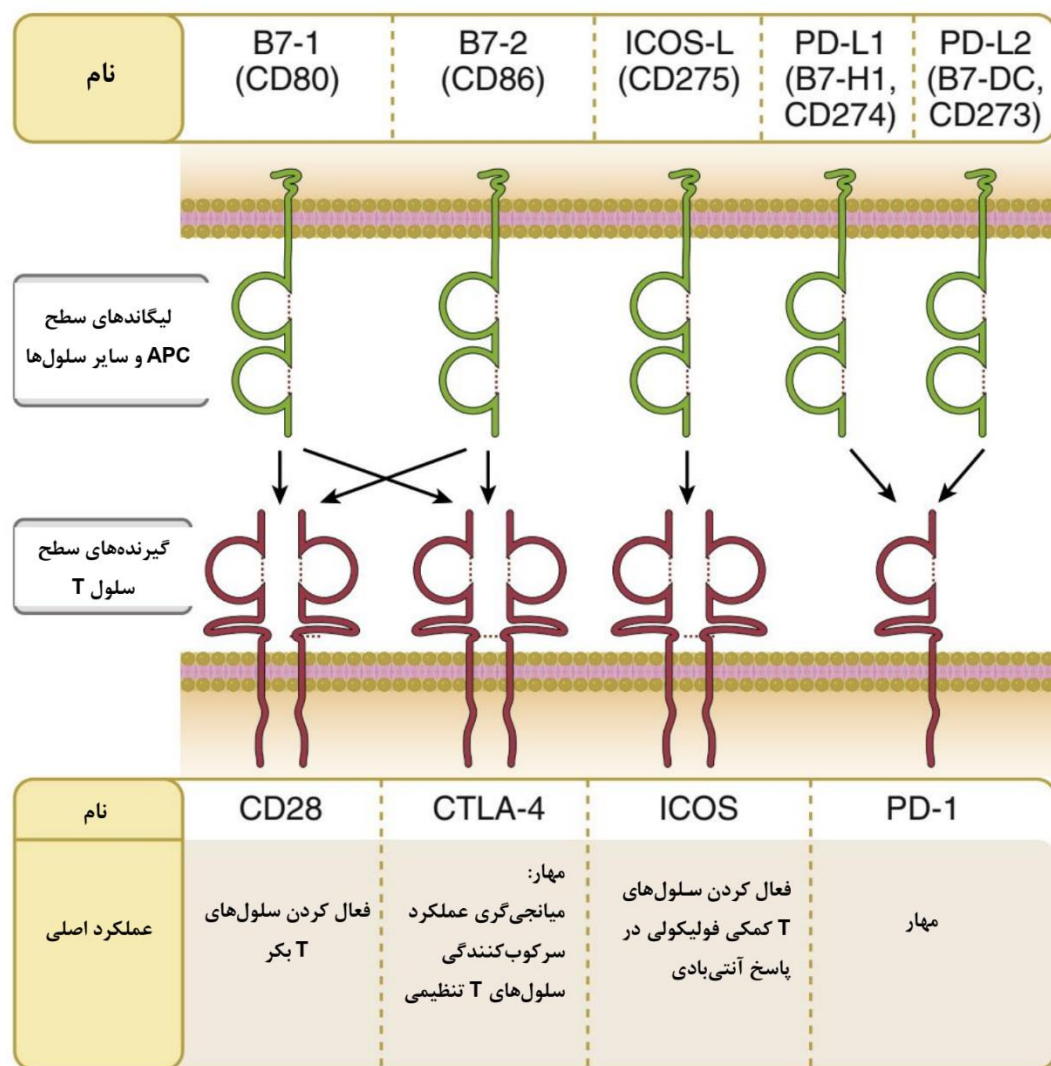
نقش تحریک کمکی در فعال شدن سلول T، مشاهده‌ای را که در فصل‌های قبل به آن اشاره شد، توضیح می‌دهد. آنتی ژن‌های پروتئینی مانند آنچه در واکسن‌ها استفاده می‌شود، تنها در صورتی پاسخ ایمنی وابسته به سلول T ایجاد می‌کنند که همراه با موادی تجویز شوند که APCها، به‌ویژه سلول‌های دندریتیک را فعال می‌کنند. چنین موادی اجوانت نامیده می‌شوند و اغلب، با القای بیان کمک محرک‌ها بر سطح APCها و تحریک آنها برای ترشح سایتوکاین‌های فعال‌کننده سلول T عمل می‌کنند. بیشترین اجوانت‌های مورد استفاده در ایمونولوژی تجربی، محصولات میکروبی (مانند مایکوباکتریوم کشته‌شده) یا موادی هستند که از میکروب‌ها تقلید می‌کنند. این مواد به گیرنده‌های شناساگر الگو، مانند TLRها و NLRها در سطح سلول‌های ایمنی ذاتی متصل می‌شوند (فصل دو را ببینید).

اجوانت‌های مورد استفاده در واکسن‌های انسانی، اغلب نمک‌های آلومینیوم هستند که با ایجاد التهاب موضعی موجب بیان کمک محرک‌ها در APC می‌شوند؛ بنابراین، اجوانت‌ها سیستم ایمنی را فریب می‌دهند تا به آنتی ژن‌های پروتئینی خالص موجود در واکسن به نحوی پاسخ دهد که گویی اجزای میکروب‌های عفونی هستند.

شناخت فزاینده کمک محرک‌ها به راهبردهای جدید برای مهار پاسخ‌های ایمنی مضر منجر شده است. عوامل مسدودکننده میانکنش B7:CD28 در درمان اختلالاتی مانند بیماری‌های خودایمن و رد پیوند استفاده می‌شوند که در آنها فعال شدن سلول T سبب ناکارآمدی اندام‌ها می‌شود. همچنین، آنتی‌بادی‌های مسدودکننده میانکنش CD40:CD40L نیز، در حال ارزیابی برای درمان این بیماری‌ها هستند.



شکل ۵-۶) نقش تحریک کمکی در فعال سازی سلول T. APCهای در حال استراحت که با میکروب یا اجوانت برخورد نداشته‌اند، ممکن است آنتی ژنهای پپتیدی را عرضه کنند، اما کمک محرک بیان نمی کنند و نمی توانند سلولهای T بکر را فعال کنند. سلولهای T که آنتی ژن را بدون تحریک کمکی شناسایی کنند، ممکن است بمیرند یا به برخورد های بعدی با آنتی ژن بی پاسخ (متحمل) شوند. میکروبها و سایتوکاینهای تولید شده در طول پاسخهای ایمنی ذاتی به میکروبها، بیان کمک محرکها مانند مولکولهای B7 را بر سطح APCها القا می کنند. شناسایی کمک محرکهای B7 توسط گیرنده CD28 در سطح سلولهای T بکر، سیگنال دوم را فراهم می کند. این شناسایی، همراه با شناسایی آنتی ژن (سیگنال اول)، پاسخهای سلول T را آغاز می کند. APCهای فعال شده، همچنین، سایتوکاینهایی تولید می کنند که تمایز سلولهای T بکر به سلولهای اجرایی را تحریک می کنند (نشان داده نشده است). IL: اینترلوکین.



شکل ۵-۷) پروتئینهای خانوادههای B7 و CD28. لیگاندهای همولوگ B7 در سطح APC به گیرندههای همولوگ CD28 در سطح سلول T متصل می‌شوند. جفت‌های لیگاند - گیرنده مختلف، نقش‌های متفاوتی در پاسخ‌های ایمنی ایفا می‌کنند. CD28 و ICOS گیرندههای تحریکی سطح سلولهای T و CTLA-4 و PD-1 گیرندههای مهاری آنها هستند. عملکرد این گیرنده‌ها در متن توضیح داده شده است.

گیرندههای مهاری سلولهای T

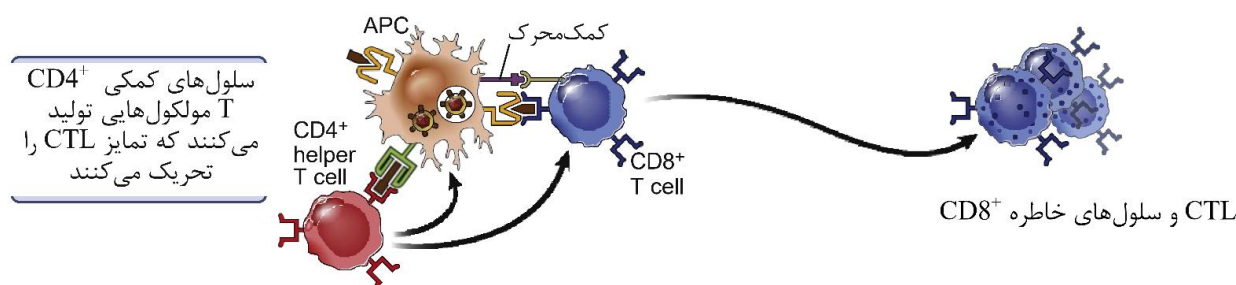
گیرندههای مهاری برای محدود کردن و پایان دادن به پاسخ‌های ایمنی حیاتی‌اند. این گیرندههای مهاری در تضاد با گیرندههای کمک‌تحریکی که پیش‌تر مورد بحث قرار گرفتند، مهارکننده کمکی نامیده می‌شوند. دو گیرنده مهاری مهم یعنی CTLA-4 و PD-1، از لحاظ ساختاری با CD28 مرتبط هستند (شکل ۵-۷ را ببینید). CTLA-4، همانند CD28، B7-1 و B7-2 را در سطح APC شناسایی می‌کند و PD-1 نیز، دو لیگاند متفاوت، اما مرتبط از لحاظ ساختاری با نام‌های PD-L1 و PD-L2 را در سطح انواع مختلفی از سلول‌ها شناسایی می‌کند. CTLA-4 و PD-1 هر دو در سطح سلولهای T فعال القا می‌شوند و در جهت پایان دادن به پاسخ‌های آنها عمل می‌کنند. CTLA-4، همچنین، در فعالیت سرکوب‌کنندگی سلولهای T تنظیمی نیز، نقش اساسی ایفا می‌کند (فصل نه را ببینید). CTLA-4 و PD-1 از پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی ممانعت می‌کنند و در مهار پاسخ سلول T به برخی تومورها و عفونت‌های ویروسی مزمن نیز دخیل‌اند. این یافته‌ها اساس استفاده از آنتی‌بادی‌های مسدودکننده CTLA-4 و PD-1 در بیماران مبتلا به سرطان، به منظور افزایش پاسخ‌های ایمنی به تومور است (فصل ده را ببینید). از آنجایی که عملکرد طبیعی این گیرندههای مهاری جلوگیری از

پاسخ ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی است، حذف ژنتیکی و یا مسدود کردن آنها در موش و انسان سبب خودایمنی می‌شود. عملکرد این گیرنده‌های مهاری در فصل نه ذیل مبحث حفظ بی‌پاسخی به آنتی‌ژن‌های خودی، با جزئیات بیشتری بحث شده است.

محرك‌های فعال شدن سلول‌های $CD8^+$ T

فعال شدن سلول‌های $CD8^+$ T با شناسایی پپتیدهای وابسته به MHC-I تحریک می‌شود و نیازمند سلول‌های T کمکی و تحریک کمکی است. سلول‌های $CD8^+$ T با شیوه یکسانی در کشتن سلول‌های آلوده و توموری عمل می‌کنند و پاسخ آنها به آنتی‌ژن‌های میکروبی و توموری بسیار مشابه است، اما پاسخ سلول‌های $CD8^+$ T، در چند مسیر، متفاوت از پاسخ سلول‌های $CD4^+$ T است:

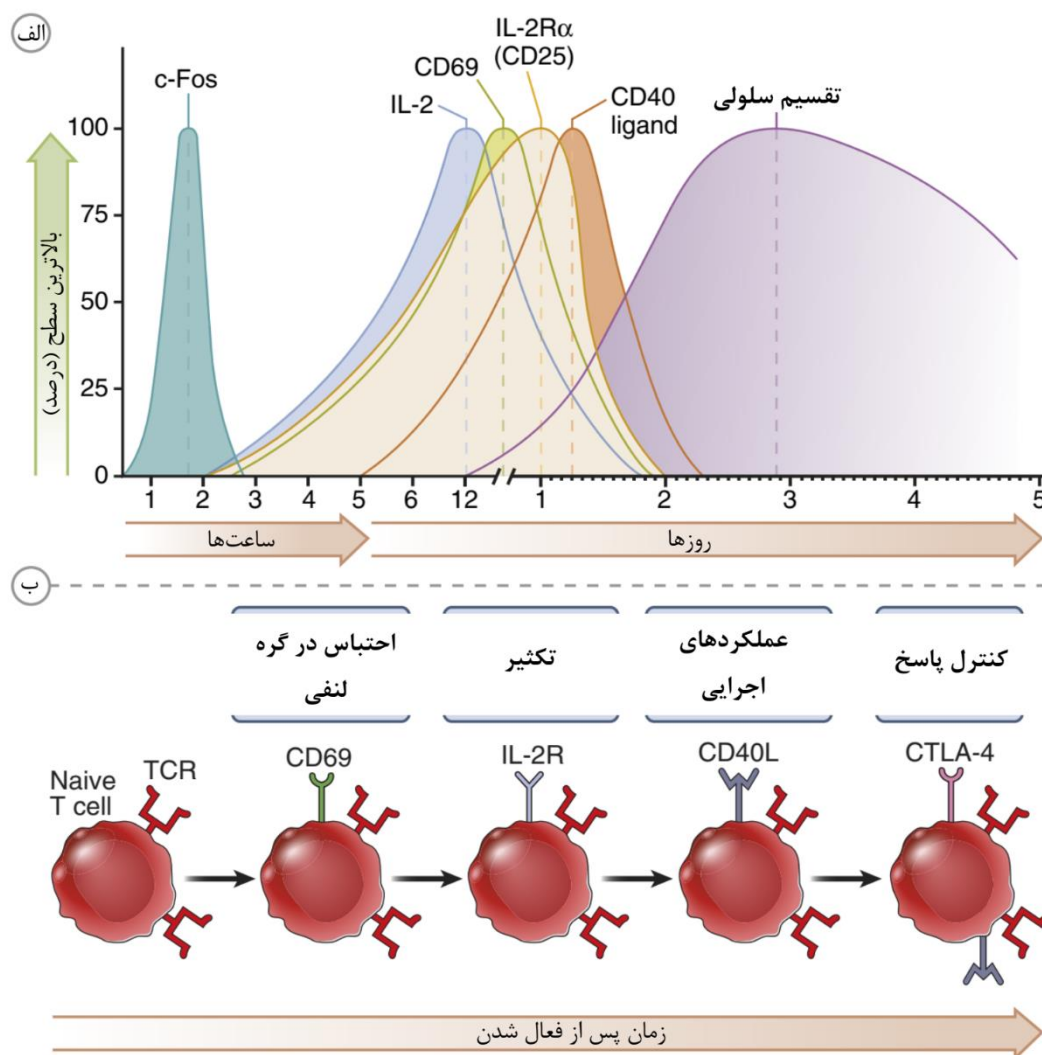
- آغاز فعال شدن سلول‌های $CD8^+$ T، اغلب به آنتی‌ژن سیتوزولی از یک سلول مانند سلول توموری یا آلوده به ویروس نیاز دارد تا توسط سلول‌های دندریتیک به صورت متقاطع عرضه شود (شکل ۱۶-۳ را ببینید).
- تمایز سلول‌های $CD8^+$ T بکر به لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL) کاملاً فعال و سلول‌های خاطره ممکن است نیازمند فعال شدن سلول‌های $CD4^+$ T کمکی باشد (شکل ۸-۵). زمانی که سلول‌های توموری یا آلوده به ویروس توسط سلول‌های دندریتیک بلعیده می‌شوند، APCها ممکن است آنتی‌ژن‌های توموری یا ویروسی سیتوزولی را همراه با مولکول‌های MHC-I و آنتی‌ژن‌های وزیکولی را همراه با مولکول‌های MHC-II عرضه کنند؛ بنابراین، هر دو سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن‌های ویروسی یا توموری، نزدیک یکدیگر فعال می‌شوند. سلول‌های $CD4^+$ T ممکن است سایتوکاین‌ها یا مولکول‌هایی غشایی تولید کنند که به فعال شدن سلول‌های $CD8^+$ T کمک می‌کنند. نیازمندی پاسخ سلول‌های $CD8^+$ T به سلول‌های T کمکی، دلیل احتمالی حساسیت افزایش‌یافته بیماران آلوده به HIV به عفونت‌های ویروسی و سرطان است، چراکه این ویروس سلول‌های $CD4^+$ T و نه $CD8^+$ T را از بین می‌برد. اکنون که محرك‌های لازم برای فعال شدن لنفوسیت‌های T بکر را معرفی کردیم، در ادامه به مسیرهای بیوشیمیایی می‌پردازیم که با شناسایی آنتی‌ژن و سایر محرك‌ها راه‌اندازی می‌شوند.



شکل ۸-۵) فعال شدن سلول‌های $CD8^+$ T. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs)، به‌ویژه سلول‌های دندریتیک، ممکن است آنتی‌ژن‌های میکروبی را بلعند و به سلول‌های $CD8^+$ T (عرضه متقاطع) و سلول‌های T کمکی $CD4^+$ عرضه کنند. برخی مواقع ممکن است، APC خود آلوده شود که در این صورت، به‌طور مستقیم آنتی‌ژن‌ها را عرضه می‌کند (نشان داده نشده است). سلول‌های T کمکی، سپس، سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که گسترش و تمایز سلول‌های $CD8^+$ T را تحریک می‌کنند. سلول‌های کمکی، همچنین، ممکن است APCها را نیز فعال کنند تا به محرك‌های قوی‌تری برای سلول‌های $CD8^+$ T تبدیل شوند. CTLs: لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک.

مسیرهای بیوشیمیایی فعال شدن سلول T

متعاقب شناسایی آنتی‌ژن‌ها و کمک‌محرك‌ها، سلول‌های T پروتئین‌هایی بیان می‌کنند که در تکثیر، تمایز و عملکردهای اجرایی آنها دخیل هستند (شکل ۹-۵). سلول‌های T بکری که با آنتی‌ژن برخورد نکرده‌اند، سطح پایینی از تولید پروتئین دارند. ظرف چند دقیقه پس از شناسایی آنتی‌ژن، رونویسی ژنی جدید و تولید پروتئین در سلول‌های T فعال‌شده دیده می‌شود. این پروتئین‌های تازه بیان‌شده بسیاری از پاسخ‌های بعدی سلول T را میانجی‌گری می‌کنند. بیان این پروتئین‌ها یکی از نتایج مسیرهای انتقال پیام نشأت‌گرفته از کمپلکس TCR و گیرنده‌های کمک‌تحریکی است.



شکل ۹-۵) پروتئین‌های تولیدشده از سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن. شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T موجب تولید و بیان پروتئین‌های متنوعی می‌شود. نمونه‌هایی از این پروتئین‌ها نشان داده شده‌اند. کینتیک تولید این پروتئین‌ها (الف) تقریبی است و ممکن است در انواع مختلف سلول‌های T و با محرک‌های مختلف، متفاوت باشد. اثرات احتمالی تحریک کمکی بر روی الگو یا کینتیک بیان ژنی نشان داده نشده است. عملکرد برخی از پروتئین‌های بیان شده بر سطح سلول‌های T فعال شده در بخش (ب) نشان داده شده است. CD69 که نشانگر فعال شدن سلول‌های T است، در مهاجرت دخیل است. گیرنده IL-2 (IL-2 R) پیغام‌هایی از سایتوکاین IL-2 دریافت می‌کند که سبب تکثیر و بقای سلول‌های T می‌شوند. CD40L یک مولکول اجرایی در سلول‌های T است. CTLA-4 مهارکننده پاسخ‌های ایمنی است. c-Fos (الف) یک فاکتور رونویسی است. TCR: گیرنده سلول T.

شناسایی آنتی‌ژن چند مسیر بیوشیمیایی را فعال می‌کند که به پاسخ سلول T منجر می‌شوند. این مسیرها عبارتند از: فعال شدن آنزیم‌هایی مانند کینازها، فراخوانی پروتئین‌های آداپتور و تولید یا فعال شدن فاکتورهای رونویسی عملکردی (شکل ۱۰-۵). این مسیرهای بیوشیمیایی زمانی آغاز می‌شوند که کمپلکس‌های TCR و کمک‌گیرنده‌های مناسب با اتصال به کمپلکس‌های پپتید - MHC در سطح APC گرد هم می‌آیند. علاوه بر این، در محل اتصال سلول T به APC، پروتئین‌های غشایی هر دو سلول، به صورت منظم و هدفمند حرکت می‌کنند و کمپلکس TCR، کمک‌گیرنده‌های CD4/CD8 و CD28 در مرکز تجمع می‌یابند و اینتگرین‌ها یک حلقه محیطی تشکیل می‌دهند. این بازتوزیع مولکول‌های پیام‌رسان و چسبندگی برای القای بهینه پیام‌های فعال‌کننده در سلول T لازم است. ناحیه تماس بین سلول T و APC سیناپس ایمنی نامیده می‌شود که شامل پروتئین‌های غشایی بازتوزیع شده است.

پاسخ‌های عملکردی لنفوسیت‌های T به آنتی‌ژن و تحریک کمکی

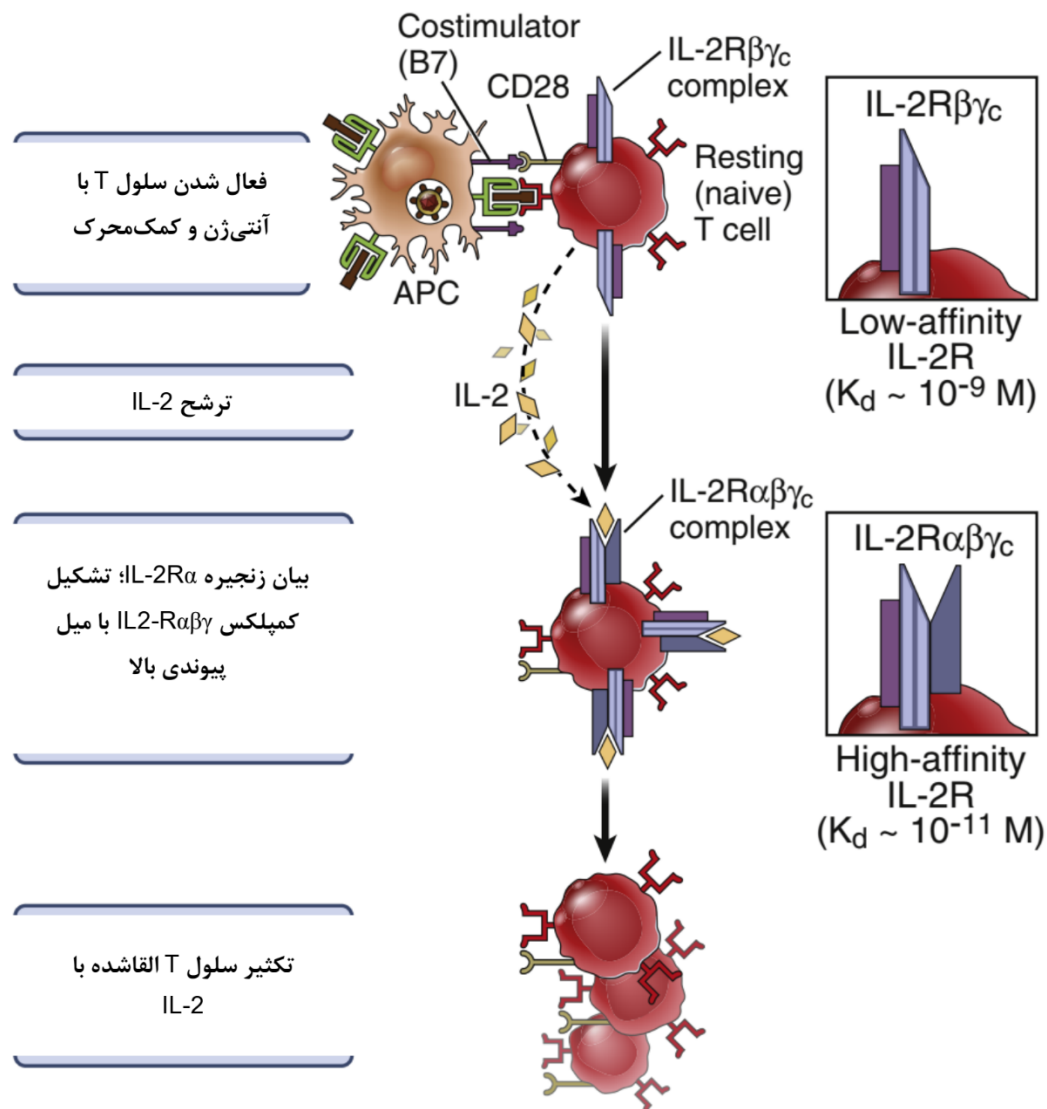
شناسایی آنتی‌ژن و کمک‌محرک‌ها توسط سلول‌های T، مجموعه هماهنگی از پاسخ‌ها را آغاز می‌کند که در گسترش کلون‌های لنفوسیتی اختصاصی آنتی‌ژن و تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های اجرایی و خاطره به اوج می‌رسند (شکل ۳-۵ را ببینید). بسیاری از پاسخ‌های سلول T توسط سایتوکاین‌هایی میانجی‌گری می‌شوند که از سلول‌های T ترشح می‌شوند و بر خود سلول‌های T و همچنین، بسیاری از سلول‌های دخیل در دفاع ایمنی اثر می‌گذارند. در ادامه، پاسخ‌های بیولوژیک سلول‌های T مورد بحث قرار می‌گیرند.

ترشح سایتوکاین‌ها و بیان گیرنده‌های سایتوکاینی

در پاسخ به آنتی‌ژن و کمک‌محرک‌ها، لنفوسیت‌های T، به‌ویژه سلول‌های $CD4^+$ T، به‌سرعت سایتوکاین IL-2 ترشح می‌کنند. سایتوکاین‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی ذاتی که اغلب توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شوند، پیش‌تر توصیف‌شده‌اند (فصل دو را ببینید). در ایمنی تطبیقی، سایتوکاین‌ها اغلب توسط سلول‌های $CD4^+$ T ترشح می‌شوند. از آنجایی که اغلب این سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های T اجرایی تولید می‌شوند و نقش‌های متنوعی در دفاع میزبان ایفا می‌کنند، در فصل شش، ذیل مبحث سازوکارهای اجرایی ایمنی سلولی، تشریح می‌شوند.

IL-2، ظرف ۱-۲ ساعت پس از فعال شدن سلول‌های $CD4^+$ T تولید می‌شود. فعال شدن، بیان گیرنده IL-2 با میل‌پیوندی بالا را نیز، به‌صورت گذرا افزایش می‌دهد. به‌این ترتیب، توانایی سلول‌های T در اتصال و پاسخ به IL-2 به‌سرعت بالا می‌رود (شکل ۱۱-۵). گیرنده IL-2 یک مولکول سه زنجیره‌ای است. سلول‌های T بکر دو زنجیره پیام‌رسان β و γ را بیان می‌کنند که گیرنده IL-2 با میل‌پیوندی پایین را تشکیل می‌دهند، اما این سلول‌ها زنجیره α (CD25) بیان نمی‌کنند. زنجیره α گیرنده را توانمند می‌سازد تا با میل‌پیوندی بالا به IL-2 متصل شود. ظرف چند ساعت پس از فعال شدن با آنتی‌ژن و کمک‌محرک‌ها، سلول‌های T زنجیره α را تولید می‌کنند و پس از آن، گیرنده کامل می‌تواند با قدرت به IL-2 متصل شود؛ بنابراین، IL-2 تولیدشده از سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن، به‌عنوان یک سایتوکاین اتوکرین، ترجیحاً، به همان سلول‌های T منشأ خود متصل می‌شود و بر آنها اثر می‌گذارد.

عملکرد اصلی IL-2 تحریک بقا و تکثیر سلول‌های T و بنابراین، افزایش تعداد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن است. به همین دلیل، IL-2 نخست، فاکتور رشد سلول‌های T نامیده شد. گیرنده IL-2 با میل‌پیوندی بالا، به‌صورت ذاتی، بر روی سلول‌های T تنظیمی بیان می‌شود و از این‌رو، این سلول‌ها به IL-2 بسیار حساسند. در واقع، IL-2 برای حفظ سلول‌های T تنظیمی و بنابراین، همان‌گونه که در فصل نه بحث خواهد شد، برای کنترل پاسخ‌های ایمنی ضروری است. سلول‌های $CD8^+$ T فعال‌شده و سلول‌های کشته طبیعی (NK cells) نیز، گیرنده $\beta\gamma$ با میل‌پیوندی پایین را بیان می‌کنند و به غلظت‌های بالاتر IL-2 پاسخ می‌دهند.

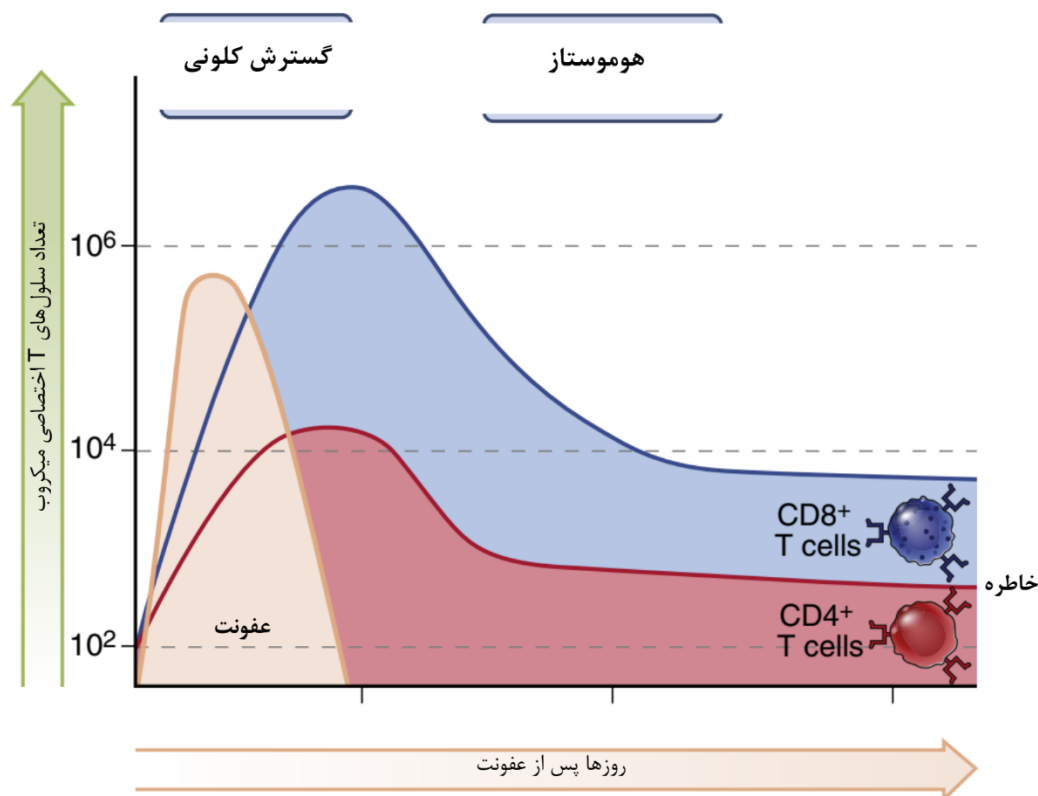


شکل ۱۱-۵) نقش IL-2 و گیرنده آن در تکثیر سلول های T. سلول های T بکر کمپلکس IL-2R با میل پیوندی پایین بیان می کنند که از دو زنجیره β و γ (زنجیره گامای مشترک؛ جزئی از چندین گیرنده سایتوکاینی) تشکیل شده است. با فعال شدن به واسطه شناسایی آنتی ژن و تحریک کمکی، سلول ها IL-2 تولید می کنند و زنجیره α (CD25) از کمپلکس IL-2R را بیان می کنند. زنجیره α با زنجیره های β و γ همراه می شود و به این ترتیب، IL-2R با میل پیوندی بالا تشکیل می شود. اتصال IL-2 به گیرنده اش سبب تکثیر سلول های T شناسایی کننده آنتی ژن می شود. APC: سلول عرضه کننده آنتی ژن.

گسترش کلونی

لنفوسیت های T فعال شده با آنتی ژن و تحریک کمکی، ظرف ۱-۲ روز شروع به تکثیر می کنند و به این ترتیب، کلون های اختصاصی آنتی ژن گسترش می یابند (**شکل ۱۲-۵**). این گسترش، به سرعت، مخزن بزرگی از لنفوسیت های اختصاصی آنتی ژن فراهم می کند که سلول های اجرایی برای مبارزه با عفونت از آن تولید می شوند. وسعت گسترش کلونی، به ویژه برای سلول های T CD8⁺، چشمگیر است. پیش از عفونت، فراوانی سلول های CD8⁺ T اختصاصی برای یک آنتی ژن پروتئینی میکروبی ۱ در ۱۰^۶-۱۰^۵ لنفوسیت در تمام بدن است. در اوج برخی عفونت های ویروسی، احتمالاً ظرف یک هفته پس از عفونت، ممکن است بیش از ۲۰-۱۰ درصد از تمام لنفوسیت های موجود در اندام های لنفی، اختصاصی ویروس باشند. به عبارت دیگر، تعداد سلول های موجود در کلون های اختصاصی آنتی ژن، با زمان دو برابر شدن تقریباً شش ساعت، بیش از ۱۰/۰۰۰ برابر افزایش می یابند. گسترش وسیع سلول های T اختصاصی میکروب با افزایش سلول های ناظر غیرشناساگر میکروب همراه نیست. به نظر می رسد گسترش سلول های T CD4⁺، ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ مرتبه کمتر از سلول های CD8⁺ باشد. این اختلاف ممکن است نمایانگر تفاوت در عملکردهای این دو سلول باشد. CTL های CD8⁺ سلول های

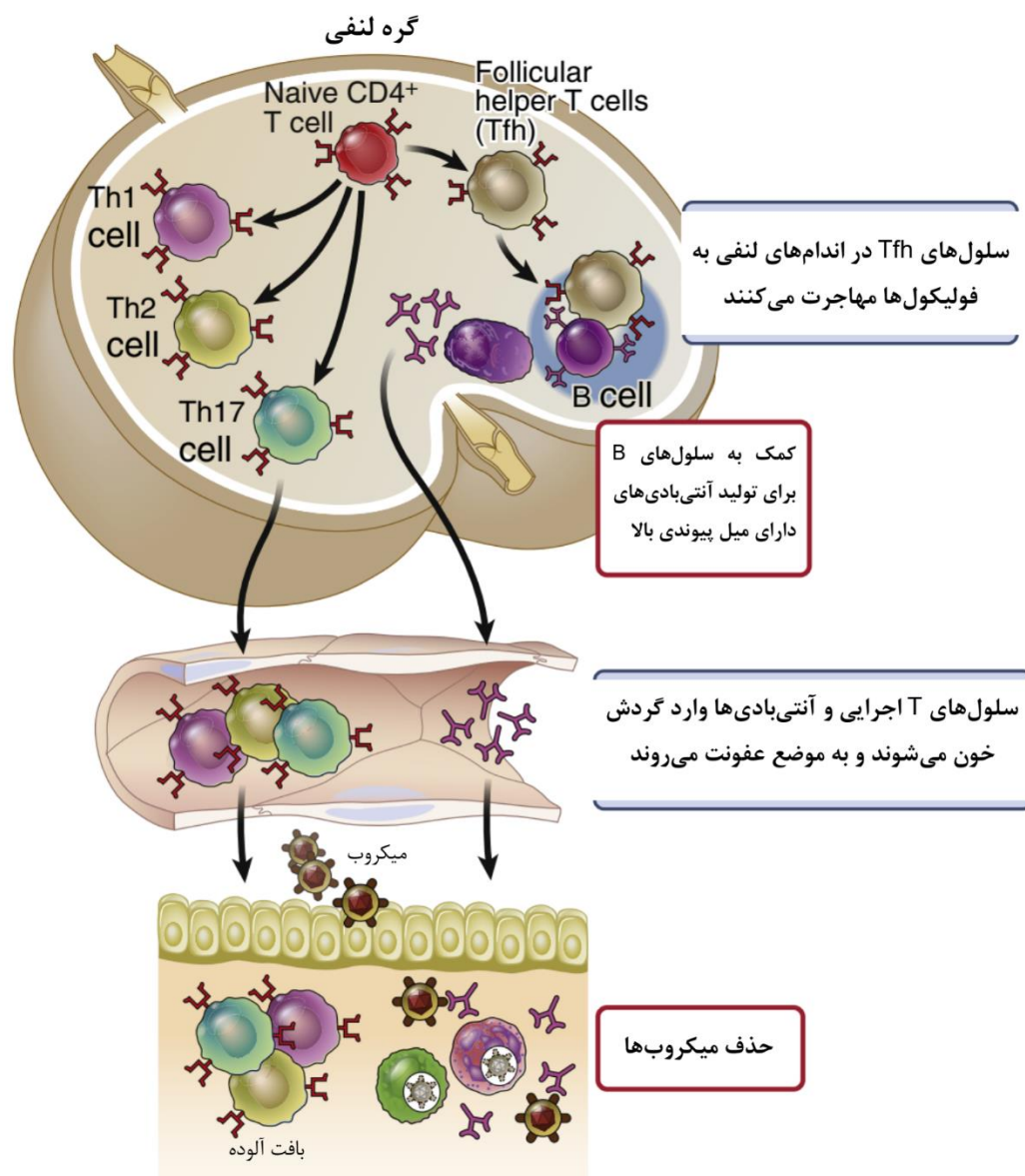
آلوده و توموری را با تماس مستقیم می‌کشند و بنابراین، ممکن است تعداد بسیار زیادی CTL لازم باشد تا انبوه سلول‌های آلوده و یا توموری را از بین ببرند. در مقابل، هر سلول اجرایی $CD4^+$ سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کند که بسیاری از سایر سلول‌های اجرایی را فعال می‌کنند و بنابراین، ممکن است تعداد به نسبت کمتری از سلول‌های تولیدکننده سایتوکاین کفایت کند.



شکل ۱۲-۵) گسترش و کاهش پاسخ سلول‌های T. تعداد سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های مختلف در موش‌های خالص، گسترش کلونی و کاهش آن در طول پاسخ‌های ایمنی نشان داده شده‌اند. تعدادها تقریبی و بر اساس مطالعات مدل‌های میکروبی و سایر آنتی‌ژن‌ها در موش‌های خالص هستند. تعداد لنفوسیت‌ها در انسان، تقریباً ۱۰۰۰ برابر است.

تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های اجرایی

برخی از اخلاف سلول‌های T در حال تکثیر تحریک شده با آنتی‌ژن به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که عملکردشان ریشه‌کنی عفونت‌ها و برخی سرطان‌هاست. فرایند تمایز نتیجه تغییرات بیان ژن است؛ مانند فعال شدن ژن‌های بیان‌کننده سایتوکاین‌ها (در سلول‌های $CD4^+$ T) یا پروتئین‌های سیتوتوکسیک (در $CD8^+$ CTLs). فرایند تمایز، هماهنگ با گسترش کلونی آغاز می‌شود و سلول‌های اجرایی تمایز یافته، ظرف ۳-۴ روز پس از برخورد با میکروب، پدیدار می‌شوند. سلول‌های اجرایی رده $CD4^+$ توانایی تولید مجموعه‌های متفاوتی از سایتوکاین‌ها را کسب می‌کنند. زیرمجموعه‌های سلول‌های T که با پروفایل سایتوکاینی خود شناخته می‌شوند، سلول‌های $Th1$ ، $Th2$ و $Th17$ نامیده می‌شوند (شکل ۱۳-۵). بسیاری از این سلول‌ها اندام‌های لنفی محیطی را ترک و به موضع عفونت مهاجرت می‌کنند. در موضع عفونت، سایتوکاین‌های آنها لوکوسیت‌های دیگری را فراخوانی می‌کنند که عوامل عفونی را از بین می‌برند. تکامل و عملکرد این سلول‌های اجرایی در فصل شش، ذیل مبحث ایمنی سلولی توصیف شده است.



شکل ۱۳-۵) تکامل سلول های CD4⁺ T اجرایی. زمانی که سلول های CD4⁺ T بکر در اندام های لنفی ثانویه فعال می شوند، تکثیر می کنند و به سلول های اجرایی تمایز می یابند. برخی از سلول های اجرایی (جمعیت های Th1، Th2 و Th17) از اندام لنفی خارج می شوند و برای ریشه کنی میکروب ها، در بافت های محیطی عمل می کنند. سایر سلول های تمایز یافته که سلول های T کمکی فولیکولی (Tfh) نامیده می شوند، در اندام لنفی باقی می مانند و در تولید آنتی بادی به لنفوسیت های B کمک می کنند.

تکامل سلول های T خاطره

بخشی از لنفوسیت های T فعال شده با آنتی ژن به سلول های خاطره با عمر طولانی تمایز می یابند. این سلول ها مخزنی از لنفوسیت های القاشده با میکروب هستند که در حالت آماده باش به سر می برند تا در صورت بازگشت میکروب، به سرعت به آن پاسخ دهند. مشخص نیست چه عواملی تعیین می کنند که دودمان لنفوسیت های تحریک شده با آنتی ژن به سلول اجرایی تمایز یابند یا خاطره. سلول های خاطره چند ویژگی مهم دارند:

- سلول های خاطره پس از ریشه کنی عفونت و حذف آنتی ژن بقا می یابند. سایتوکاین های ویژه ای شامل IL-7 و IL-15 که توسط سلول های استرومال در بافت ها تولید می شوند، ممکن است در بقا و چرخه سلولی آهسته آنها دخیل باشند.

- سلول‌های T خاطره ممکن است در برخورد با آنتی‌ژنی که آن را شناسایی می‌کنند، به سرعت القا شوند تا سایتوکاین تولید کنند یا سلول‌های آلوده را بکشند. این سلول‌ها تا زمانی که با آنتی‌ژن برخورد نکنند، هیچگونه عملکرد اجرایی ندارند، اما به محض فعال شدن، بسیار قوی‌تر و سریع‌تر از لنفوسیت‌های بکر پاسخ می‌دهند.
- سلول‌های T خاطره در بسیاری از اندام‌های لنفی، بافت‌های محیطی مختلف، به‌ویژه مخاط و پوست و همچنین، در گردش یافت می‌شوند. این سلول‌ها را می‌توان با استفاده از چند ویژگی از سلول‌های بکر و اجرایی متمایز نمود (فصل یک را ببینید). یک زیرمجموعه از سلول‌های T خاطره در اندام‌های لنفی مستقرند و پس از برخورد دوباره با آنتی‌ژن، مسئول گسترش سریع کلونی هستند. این زیرمجموعه، سلول‌های خاطره مرکزی نامیده می‌شوند. زیرمجموعه دیگر، سلول‌های خاطره اجرایی هستند که در بافت‌های مخاطی و سایر بافت‌های محیطی مستقرند و با ورود مجدد آنتی‌ژن به این بافت‌ها، عملکردهای اجرایی سریع را میانجی‌گری می‌کنند. زیرمجموعه سوم که سلول‌های خاطره مقیم بافت نامیده می‌شوند، در پوست و بافت‌های مخاطی ساکن هستند و ممکن است توانایی گردش نداشته باشند. این زیرمجموعه در مواجهه بافت‌ها با آنتی‌ژن، پاسخ‌های ثانویه سریع را میانجی‌گری می‌کنند.
- لنفوسیت‌های T خاطره، احتمالاً می‌توانند در بافت‌های لنفی و غیر لنفی فعال شوند و برخلاف سلول‌های بکر، فعال شدن آنها به سطوح بالایی از کمک‌محرك یا عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک نیاز ندارد. در واقع، APCهای مختلف از جمله؛ سلول‌های B ممکن است توانایی فعال کردن سلول‌های T خاطره را داشته باشند.

مهاجرت لنفوسیت‌های T در واکنش‌های ایمینی سلولی

همان‌گونه که در ابتدای فصل مطرح شد، پاسخ سلول‌های T، نخست در اندام‌های لنفی ثانویه آغاز می‌شود و فاز اجرایی، اغلب در بافت‌های محیطی موضع عفونت رخ می‌دهد (شکل ۲-۵ را ببینید)؛ بنابراین، سلول‌های T در مراحل مختلف زندگی خود باید در مسیرهای متفاوتی مهاجرت کنند:

- سلول‌های T بکر تا زمان برخورد با سلول دندریتیک عرضه‌کننده آنتی‌ژنی که توانایی شناسایی آن را دارند، بین خون و اندام‌های لنفی ثانویه (محیطی) در سراسر بدن مهاجرت می‌کنند (فصل سه را ببینید).
- پس از فعال شدن و تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های اجرایی، این سلول‌ها باید به موضع عفونت بازگردند و در آنجا برای نابودی میکروب‌ها وارد عمل شوند.
- مهاجرت سلول‌های T بکر و اجرایی توسط سه خانواده از پروتئین‌ها با نام‌های سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها کنترل می‌شود.

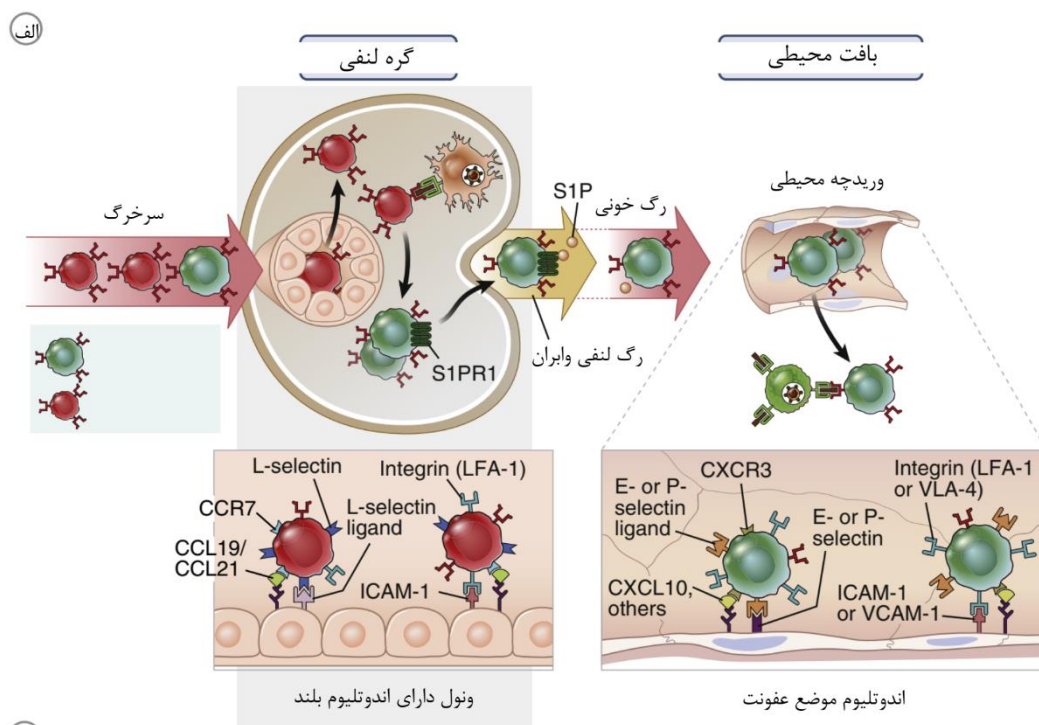
فسفولیپید اسفنگوزین ۱ – فسفات (S1P)، در خروج سلول‌های T از گره‌های لنفی نقش کلیدی دارد. سطح S1P در خون و لنف بالاتر از گره‌های لنفی است. توسعه داروی فینگولیمود اهمیت مسیر S1P را آشکار کرد. این دارو با اتصال به گیرنده S1P، خروج سلول‌های T از گره‌های لنفی را مهار می‌کند و در درمان بیماری التهابی مالتیپل اسکلروزیس مورد تأیید است.

سلول‌های T اجرایی به موضع عفونت مهاجرت می‌کنند، زیرا مولکول‌های چسبندگی و گیرنده‌های کموکاینی بیان می‌کنند که به لیگاندهای بیان‌شده روی اندوتلیوم عروقی موضع عفونت متصل می‌شوند. فرایند تمایز لنفوسیت‌های T بکر به سلول‌های اجرایی با تغییر در نوع مولکول‌های چسبندگی و گیرنده‌های کموکاینی بیان‌شده روی این سلول‌ها همراه است (شکل ۱۴-۵ را ببینید).

نتیجه خالص این میانکنش‌های مولکولی بین سلول‌های T و سلول‌های اندوتلیال، خروج سلول‌های T از عروق خونی و ورود آنها به موضع عفونت است. سلول‌های T بکر لیگاندهای P-selectin و E-selectin و یا گیرنده کموکاین‌های تولیدشده در محل التهاب بیان نمی‌کنند و بنابراین، به موضع عفونت یا آسیب مهاجرت نمی‌کنند.

لانه‌گزینی سلول‌های T اجرایی به بافت عفونی، مستقل از شناسایی آنتی‌ژن است، اما لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند، ترجیحاً، در بافت می‌مانند و فعال می‌شوند. لانه‌گزینی سلول‌های T اجرایی به بافت‌های عفونی، اغلب به مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها وابسته

است؛ بنابراین، هر سلول T اجرایی موجود در خون، صرف نظر از اختصاصیت، می تواند وارد موضع هر عفونی شود. این مهاجرت غیرانتخابی، شانس سلول های T اجرایی را برای ورود به بافت هایی به حداکثر می رساند که ممکن است در آنها آنتی ژن را شناسایی کنند.



ب

گیرنده لانه گزینی سلول T	لیگاند سطح سلول اندوتلیال	عملکرد زوج لیگاند: گیرنده
سلول T بکر L-selectin LFA-1 (β_2 -integrin) CCR7	L-selectin ligand ICAM-1 CCL19 or CCL21	اتصال سلول های T بکر به HEV در گره لنفی توقف پایدار در سطح HEV فعال شدن اینترگرین ها و کموتاکسی
سلول T فعال شده (اجرایی یا خاطره) E- and P-selectin ligand LFA-1 (β_2 -integrin) or VLA-4 (β_1 integrin) CXCR3, others	E- or P-selectin ICAM-1 or VCAM-1 CXCL10, others	اتصال اولیه ضعیف سلول های T اجرایی و خاطره به اندوتلیوم فعال شده با سایتوکاین در موضع عفونت توقف پایدار در سطح اندوتلیوم فعال شده با سایتوکاین در موضع عفونت فعال شدن اینترگرین ها و کموتاکسی

شکل ۱۴-۵) مهاجرت لنفوسیت های T بکر و اجرایی. الف) سلول های T بکر در نتیجه اتصال L-selectin، اینترگرین و گیرنده کموکینی CCR7 به لیگاند هایشان در سطح HEV ها به گره های لنفی لانه گزینی می کنند. کموکاین های بیان شده در گره های لنفی به CCR7 در سطح سلول های T بکر متصل می شوند و به این ترتیب، چسبندگی وابسته به اینترگرین و مهاجرت از طریق HEV ها را افزایش می دهند. فسفولیپید اسفنگوزین ۱ فسفات (S1P) با اتصال به گیرنده خود به نام S1PR1 (گیرنده اسفنگوزین ۱ فسفات نوع ۱)، در خروج سلول های T از گره های لنفی ایفای نقش می کند. لنفوسیت های T فعال شده شامل اغلب سلول های اجرایی، به موضع عفونت در بافت های محیطی لانه گزینی می کنند. این مهاجرت به واسطه E-selectin، P-selectin و اینترگرین ها و کموکاین های ترشح شده در جایگاه التهاب هدایت می شود. سلول های T کمکی فولیکولی (Tfh) (نشان داده نشده اند)، سلول های اجرایی هستند که در اندام های لنفی باقی می مانند و با لنفوسیت های B مقیم این اندام ها میانگش می دهند. ب) در این جدول، عملکرد گیرنده های اصلی لانه گزینی سلول های T، گیرنده های کموکینی و لیگاند های آنها خلاصه شده است. ICAM-1: مولکول چسبندگی داخل سلولی ۱؛ LFA-1: آنتی ژن وابسته به عملکرد لوکوسیت ۱؛ VCAM-1: مولکول چسبندگی سلول عروقی ۱؛ VLA-4: آنتی ژن بسیار تأخیری ۴.

کاهش پاسخ‌های ایمنی

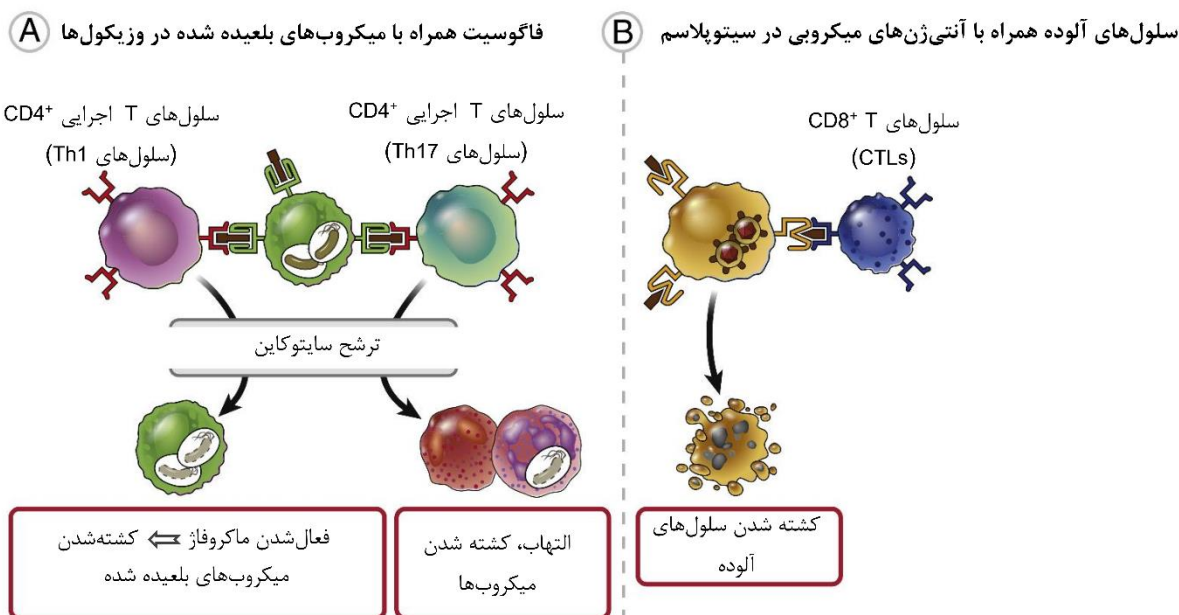
به علت گسترش قابل توجه لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن در اوج پاسخ ایمنی، لازم است پس از پایان پاسخ، سیستم به حالت پایه یا هوموستاز بازگردد تا برای پاسخ به پاتوژن بعدی آماده شود (شکل ۱۲-۵ را ببینید). در طول پاسخ، بقا و تکثیر سلول‌های T توسط آنتی‌ژن، سیگنال‌های کمک‌تحریکی CD28 و سایتوکاین‌هایی مانند IL-2 حفظ می‌شود. به محض پاک‌سازی عفونت و حذف محرک‌های فعال‌سازی لنفوسیت، بسیاری از سلول‌هایی که در پاسخ به آنتی‌ژن تکثیر شده بودند، از سیگنال‌های بقا محروم می‌شوند و در نتیجه، بر اثر آپاپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) می‌میرند. پاسخ ظرف ۲-۱ هفته پس از ریشه‌کنی عفونت فروکش می‌کند و مخزن لنفوسیت‌های T خاطره تنها نشانهٔ رخداد یک پاسخ وابسته به سلول T است.

سلول T برای ایجاد پاسخ ایمنی سلولی با چالش‌های زیادی روبروست که سازوکارهای فراوانی در غلبه بر آنها دخیل‌اند:

- نیاز سلول‌های T بکر به یافتن آنتی‌ژن، توسط APCها حل می‌شود، به این ترتیب که این سلول‌ها آنتی‌ژن را به دام می‌اندازند و آن را در اندام‌های لنفی تخصص‌یافته‌ای تغلیظ می‌کنند که سلول‌های T در آنها بازگردش می‌کنند.
- نوع مناسب لنفوسیت‌های T (سلول‌های T کمکی $CD4^+$ یا CTLهای $CD8^+$) باید به آنتی‌ژن‌های موجود در بخش‌های اندوزومی یا سیتوزولی پاسخ دهند. عوامل تعیین‌کنندهٔ این گزینش‌پذیری عبارتند از: اختصاصیت کمک‌گیرنده‌های CD4 و CD8، به ترتیب، برای مولکول‌های MHC-II و MHC-I و جدایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج‌سلولی (وزیکولی) و داخل‌سلولی (سیتوزولی) برای عرضه توسط مولکول‌های MHC-II و MHC-I.
- سلول‌های T باید به آنتی‌ژن‌های میکروبی و نه پروتئین‌های بی‌ضرر پاسخ دهند. این ارجحیت برای میکروب‌ها حفظ می‌شود، زیرا فعال شدن سلول T نیازمند کمک‌محرک‌هایی است که توسط میکروب‌ها در سطح APCها القا می‌شوند.
- شناسایی آنتی‌ژن توسط تعداد اندکی سلول T باید به یک پاسخ به اندازه کافی بزرگ منجر شود تا مؤثر باشد. این مسئله با گسترش پس از تحریک کلونی و همچنین، با سازوکارهای افزایشندهٔ پاسخ حل می‌شود که توسط میکروب‌ها و سلول‌های T فعال‌شده القا می‌شوند.
- پاسخ باید برای مبارزه با انواع مختلفی از میکروب‌ها بهینه‌سازی شود. این مسئله اغلب با تکامل زیرمجموعه‌های تخصص‌یافته از سلول‌های T اجرایی حل می‌شود.

انواع واکنش‌های ایمنی سلولی

دو نوع اصلی از واکنش‌های ایمنی سلولی، انواع مختلف میکروب‌ها را از بین می‌برند: سلول‌های T کمکی $CD4^+$ ، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که سایر لکوسیت‌ها را در جهت فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها فراخوانی و فعال می‌کنند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ (CTL) نیز، با کشتن سلول‌های حاوی پروتئین‌های میکروبی در سیتوزول، مخازن سلولی آلوده را حذف می‌کنند (شکل ۱۲-۶). عفونت‌های میکروبی ممکن است در هر نقطه‌ای از بدن رخ دهند و برخی پاتوژن‌های عفونی می‌توانند سلول‌های میزبان را آلوده و درون آنها زندگی کنند. میکروب‌های بیماری‌زا که سلول‌های میزبان را آلوده می‌کنند و در آنها زنده می‌مانند، عبارتند از: (۱) بسیاری از باکتری‌ها، قارچ‌ها و تک‌یاخته‌هایی که توسط فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند، اما در برابر سازوکارهای کشتار این سلول‌ها مقاومت می‌کنند و در وزیکول‌ها یا سیتوزول زنده می‌مانند (۲) ویروس‌هایی که سلول‌های فاگوسیتی و غیرفاگوسیتی را آلوده می‌کنند و در آنها تکثیر می‌شوند (شکل ۱۲-۵ را ببینید). سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T، میکروب‌ها را در بخش‌های سلولی مختلف شناسایی می‌کنند و واکنش‌های متفاوتی برمی‌انگیزند. به‌طور کلی، سلول‌های $CD4^+$ T، آنتی‌ژن‌های میکروبی را در وزیکول‌های فاگوسیتی شناسایی و سایتوکاین ترشح می‌کنند. این سایتوکاین‌ها لکوسیت‌هایی را فراخوانی و فعال می‌کنند که میکروب‌ها را از بین می‌برند. در مقابل، سلول‌های $CD8^+$ T، آنتی‌ژن میکروب‌های سیتوزولی را شناسایی می‌کنند و سلول‌های آلوده را می‌کشند.



شکل ۱-۶) ایمنی سلولی. A) سلول‌های اجرایی زیرمجموعه‌های $CD4^+$ $Th1$ و $CD4^+$ $Th17$ ، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی می‌کنند و سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که موجب فراخوانی لوکوسیت‌ها (التهاب) می‌شوند و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌ها را از بین ببرند. زیرمجموعه سلول‌های اجرایی $Th2$ (نشان داده نشده است) انوزینوفیل‌ها را فراخوانی می‌کنند که موجب تخریب انگل‌های کرمی می‌شوند. B) لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ (CTLs)، سلول‌های آلوده به میکروب‌های داخل سلولی را می‌کشند و همچنین، سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که موجب التهاب و فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند (نشان داده نشده است).

ایمنی سلولی علیه پاتوژن‌ها به‌عنوان نوعی از ایمنی در برابر یک عفونت باکتریایی داخل سلولی شناخته شد که می‌توانست از طریق سلول‌ها (امروزه به‌عنوان سلول‌های T شناخته می‌شوند) و نه آنتی‌بادی‌های سرم، از حیوانات ایمن به حیوانات بکر انتقال یابد (**شکل ۲-۶**). مطالعات اولیه نشان دادند که لنفوسیت‌ها مسئول اختصاصیت ایمنی سلولی علیه میکروب‌های مختلف هستند، اما حذف میکروب‌ها به عملکرد ماکروفاژهای فعال مربوط است. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، اغلب، سلول‌های $CD4^+$ T، مسئول این نوع کلاسیک از ایمنی سلولی هستند؛ درحالی‌که سلول‌های $CD8^+$ T می‌توانند بدون فراخوانی فاگوسیت‌ها عفونت را ریشه کن کنند.

واکنش‌های ایمنی سلولی چندمرحله‌ای هستند (**شکل ۵-۲** را ببینید). سلول‌های T بکر در اندام‌های لنفی محیطی (ثانویه) توسط آنتی‌ژن‌های میکروبی تحریک می‌شوند و به سلول‌های T اجرایی تمایز می‌یابند که عملکردشان ریشه‌کنی عفونت‌های داخل سلولی است. این سلول‌های اجرایی، سپس، به موضع عفونت مهاجرت می‌کنند. فاگوسیت‌ها که در موضع عفونت میکروب‌ها را به درون وزیکول‌های خود می‌بلعند، قطعات پپتیدی حاصل از پروتئین‌های میکروبی را در اتصال به مولکول‌های MHC-II در سطح خود عرضه می‌کنند تا توسط سلول‌های اجرایی $CD4^+$ T شناسایی شوند. آنتی‌ژن‌های پپتیدی مشتق از پروتئین‌های میکروبی موجود در سیتوزول نیز، توسط مولکول‌های MHC-I برای شناسایی به سلول‌های اجرایی $CD8^+$ T عرضه می‌شوند. شناسایی آنتی‌ژن، سلول‌های T اجرایی را در جهت حذف پاتوژن‌های عفونی فعال می‌کند؛ بنابراین، سلول‌های T در ایمنی سلولی، آنتی‌ژن‌های پروتئینی را در دو مرحله شناسایی می‌کنند: نخست، سلول‌های T بکر، آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های لنفی شناسایی می‌کنند و با تکثیر و تمایز به سلول‌های اجرایی، به آنها پاسخ می‌دهند (**فصل پنج** را ببینید). در مرحله دوم، سلول‌های T اجرایی، آنتی‌ژن‌های مشابه را در هر نقطه‌ای از بدن شناسایی می‌کنند و با حذف میکروب‌ها به آنها پاسخ می‌دهند.

در این فصل، چگونگی ایجاد سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ و $CD8^+$ در پاسخ به میکروب‌ها و همچنین، چگونگی حذف میکروب‌ها توسط این سلول‌ها شرح داده می‌شود. از آنجایی‌که لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ ، از سازوکارهای مجزایی برای مقابله با عفونت استفاده می‌کنند، تکامل و عملکرد آنها جداگانه مورد بحث قرار می‌گیرد. همچنین، چگونگی همکاری این دو کلاس لنفوسیتی در حذف میکروب‌های داخل سلولی تشریح می‌شود.

تکامل و عملکردهای لنفوسیت‌های T اجرایی CD4⁺

در فصل پنج عنوان شد که می‌توان سلول‌های اجرایی ردهٔ CD4⁺ را بر اساس سایتوکاین‌هایی که تولید می‌کنند، متمایز نمود. زیرمجموعه‌های سلول‌های CD4⁺ T عملکردهای متفاوتی دارند و در ایمنی سلولی نقش‌های متمایزی ایفا می‌کنند.

شناسایی زیرمجموعه‌های سلول‌های T کمکی CD4⁺ از طریق پروفایل سایتوکاینی

مطالعات نشان داده‌اند که زیرمجموعه‌های عملکردی مختلفی از سلول‌های T کمکی (Th) وجود دارد که سایتوکاین‌های متفاوتی تولید می‌کنند و پاتوژن‌های متفاوتی را از بین می‌برند. وجود این زیرمجموعه‌ها نشان می‌دهد که چگونه سیستم ایمنی در مبارزه با هر نوع میکروب، بهترین و مؤثرترین پاسخ را ایجاد می‌کند. به عنوان مثال؛ میکروب‌های داخل سلولی مانند مایکوباکتریوم‌ها توسط فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند، اما در مقابل کشتار داخل سلولی مقاومت می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به چنین میکروب‌هایی سبب فعال شدن فاگوسیت‌ها در جهت کشتن آنها می‌شود. در مقابل، پاسخ ایمنی غالب در برابر کرم‌ها، تولید IgE و فعال شدن ائوزینوفیل‌هایی است که کرم‌ها را تخریب می‌کنند. پاسخ ایمنی به باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها نیازمند سایتوکاین‌هایی است که به التهاب نوتروفیلی کمک می‌کنند، چراکه تعداد زیاد نوتروفیل برای از بین بردن این پاتوژن‌ها لازم است. تمام انواع پاسخ‌های ایمنی به سلول‌های T کمکی CD4⁺ وابسته‌اند، اما مشخص نبود که این سلول‌ها چگونه قادر به تحریک سازوکارهای ایمنی متفاوت هستند. اکنون می‌دانیم این پاسخ‌ها توسط زیرمجموعه‌های سلول‌های T اجرایی CD4⁺ هدایت می‌شوند که سایتوکاین‌های مختلفی تولید می‌کنند.

سلول‌های T کمکی CD4⁺ ممکن است به سه زیرمجموعهٔ اصلی از سلول‌های اجرایی تمایز یابند. هرکدام از این زیرمجموعه‌ها، سایتوکاین‌های متفاوتی تولید می‌کنند که در دفاع میزبان، عملکردهای مختلفی انجام می‌دهند. زیرمجموعهٔ چهارمی نیز وجود دارد که در بافت‌های لنفی ثانویه، سلول‌های B را فعال می‌کند (شکل ۳-۶). زیرمجموعه‌هایی که ابتدا شناسایی شدند، سلول‌های Th1 و Th2 نامیده شدند. (سلول‌های T کمکی نوع یک و سلول‌های T کمکی نوع دو). زیرمجموعهٔ سوم، سلول‌های Th17 نامیده شد، زیرا سایتوکاین مشخصهٔ آن IL-17 است. سلول‌های T که به لنفوسیت‌های B کمک می‌کنند، سلول‌های T کمکی فولیکولی (Tfh) نامیده می‌شوند و در فصل هفت بررسی خواهند شد. کشف این

نقش در بیماری	دفاع میزبان	واکنش‌های ایمنی اصلی	سلول‌های هدف اصلی	سایتوکاین‌های مشخصه	سلول‌های اجرایی T
خودایمنی؛ التهاب مزمن	پاتوژن‌های داخل سلولی	فعال کردن ماکروفاژ	ماکروفاژها	IFN- γ	Th1
آلرژی	کرم‌ها	فعال کردن ائوزینوفیل و ماست سل؛ فعال کردن ماکروفاژها از مسیر فرعی	ائوزینوفیل‌ها	IL-4 IL-5 IL-13	Th2
خودایمنی؛ التهاب	باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها	فراخوانی و فعال کردن نوتروفیلی	نوتروفیل‌ها	IL-17 IL-22	Th17
خودایمنی (اتوآنتی‌بادی)	پاتوژن‌های خارج سلولی	تولید آنتی‌بادی	سلول‌های B	IL-21 (and IFN- γ or IL-4)	Tfh

زیرمجموعه‌ها نقطه عطفی در درک پاسخ‌های ایمنی بود و مدلهایی برای مطالعهٔ فرایند تمایز سلولی فراهم کردند. لازم به ذکر است که بسیاری از سلول‌های CD4⁺ T فعال شده ممکن است ترکیبات متنوعی از سایتوکاین‌ها تولید کنند که نمی‌توان آنها را به راحتی در این زیرمجموعه‌ها طبقه‌بندی نمود. همچنین، ممکن است انعطاف‌پذیری قابل توجهی در این زیرمجموعه‌ها وجود داشته باشد، به طوریکه ممکن است یک زیرمجموعه، تحت شرایطی، به زیرمجموعهٔ دیگری تبدیل شود. با وجود این موارد، توجه به عملکرد زیرمجموعه‌های اصلی سلول‌های اجرایی CD4⁺ در شناخت سازوکارهای ایمنی سلولی سودمند است.