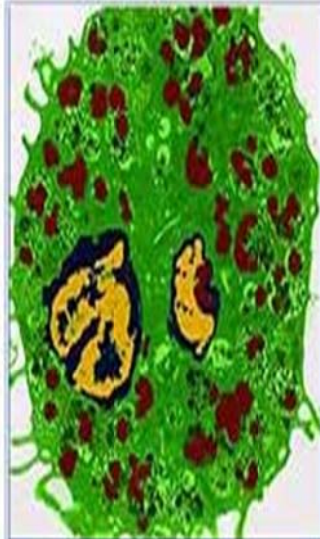


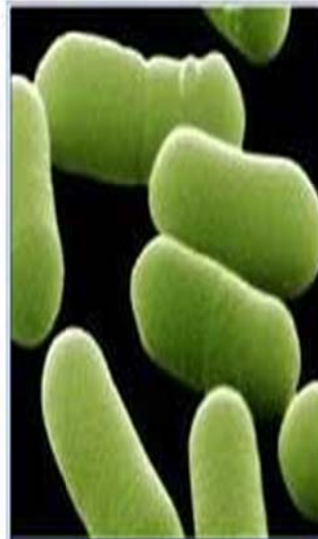
Immunology



Adaptive Immunity



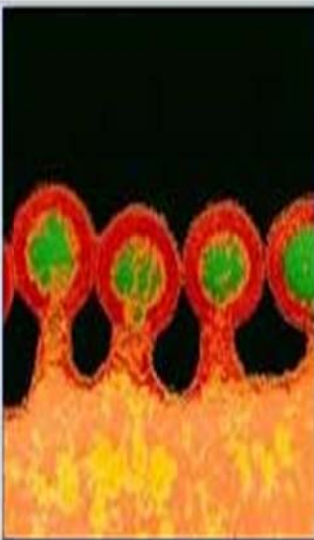
Innate Immunity



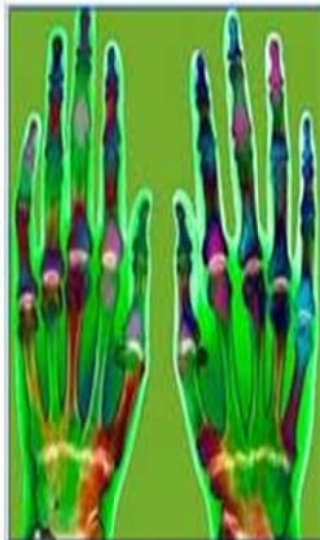
Infectious Disease



Developmental Immunology



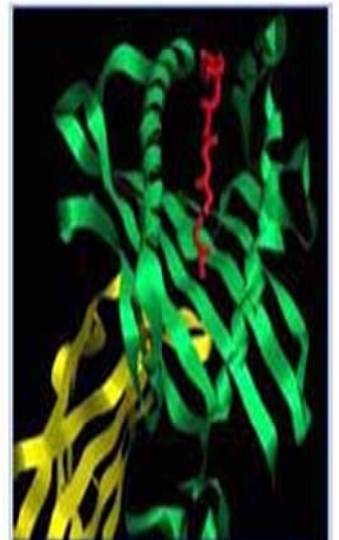
Immunodeficiency



Autoimmunity



Cancer Immunology



Transplantation Immunology

Immunodeficiency

Autoimmunity

Cancer Immunology

Transplantation Immunology

فهرست:

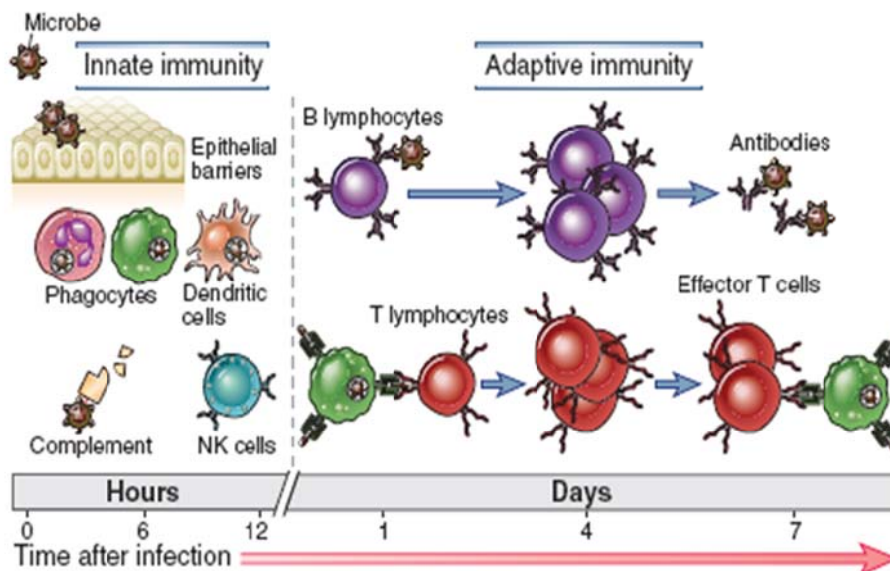
۴	فصل اول:
۴	مقدمه:
۷	فازها یا مراحل پاسخ های ایمنی اکتسابی:
۱۳	فصل دوم:
۱۳	ایمنی ذاتی (Innate immunity):
۱۵	تقسیم بندی گیرنده های ایمنی ذاتی:
۱۹	سلول های ایمنی ذاتی:
۲۲	فاگوسیتوز:
۲۳	التهاب:
۲۴	مولکول های چسبندگی سلولی:
۲۷	فصل سوم:
۲۷	سلول های NK:
۲۹	سلول های ایمنی اکتسابی:
۳۴	فصل چهارم:
۳۴	اندام های لنفاوی (Lymphoid organs):
۳۴	تیموس:
۳۶	اندام های لنفاوی ثانویه:
۳۶	غدد لنفی:
۳۷	طحال (Spleen):
۳۸	اندام های لنفاوی مربوط به اپی تلیوم:
۳۸	MALT:
۳۹	SALT:
۴۰	فصل پنجم:
۴۰	آنتی ژن (Antigen):
۴۰	واکنش متقاطع (Cross-reactive):
۴۱	میتوژن (Mitogen):
۴۳	انواع آنتی ژن ها:
۴۶	فصل ششم:
۴۶	آنتی بادی ها:
۴۷	تأثیر آنزیم ها بر آنتی بادی ها:
۴۸	ایزوتوپ های ایمونو گلوبولین:
۵۰	گیرنده های آنتی بادی ها:
۵۰	آنتی بادی های مونو کلونال (Mono Clonal Ab):

۵۱	خاصیت‌های آنتی‌ژنیک آنتی‌بادی‌ها:
۵۲	فصل هفتم:
۵۲	MHC:
۵۳	ساختار MHC کلاس I و III:
۵۵	عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC کلاس II:
۵۶	مسیر عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC کلاس I:
۵۷	فصل هشتم:
۵۷	بلوغ لنفوسیت‌ها و ایجاد تنوع در گیرنده‌های آنتی‌ژنی:
۵۷	سازماندهی ژنتیکی زنجیره سبک آنتی‌بادی:
۵۸	سازماندهی ژنتیکی زنجیره سنگین آنتی‌بادی‌ها:
۵۸	سازماندهی زنجیره‌های TCR:
۵۹	مراحل بلوغ لنفوسیت‌ها:
۶۰	مراحل بلوغ لنفوسیت B:
۶۱	مراحل بلوغ لنفوسیت T:
۶۴	ایمنی سلولی:
۶۵	فعال شدن لنفوسیت‌های B و ایمنی همورال:
۶۷	فصل نهم:
۶۷	سیستم کمپلمان:
۶۸	فعال شدن سیستم کمپلمان از مسیر آلترناتیو:
۶۹	فعال شدن سیستم کمپلمان از مسیر لکتین:
۷۰	تنظیم سیستم کمپلمان:
۷۲	فصل دهم:
۷۲	واکنش‌های ازدیاد حساسیت:
۷۲	ازدیاد حساسیت تیپ ۱:
۷۴	ازدیاد حساسیت تیپ ۲:
۷۵	ازدیاد حساسیت تیپ ۳:
۷۵	ازدیاد حساسیت تیپ ۴:
۷۶	فصل یازدهم:
۷۶	ایمونولوژی پیوند:
۷۷	آنتی‌ژن‌های پیوندی:
۷۸	انواع رد پیوند:
۷۸	ایمونولوژی تومور:
۸۰	فصل دوازدهم:
۸۰	تحمل به خود و خودایمنی:

فصل اول:

مقدمه:

علم شناسائی سیستم ایمنی ایمونولوژی نامیده می شود. بشر از قدیم الایام پی به این موضوع برده بود که بدن سیستم دفاعی دارد و آن را در مقابل تهاجم بیگانه مقاوم می نماید. اما علم ایمونولوژی به مفهوم امروزی قدمت چندانی ندارد و یکی از رشته های جدید در شاخه بیولوژی می باشد. وجود سایر رشته ها و گسترش آنها کمک زیادی به پیشرفت ایمنی شناسی کرده است به نحوی که مرز مشخصی بین رشته های چون ژنتیک، بیوشیمی، زیست شناسی مولکولی و ایمونولوژی از بین رفته است. مکانیسم هایی که باعث محافظت بدن در برابر عوامل عفونی میگردند متنوع و گوناگون هستند اما به صورت کلی این مکانیسم ها براساس ویژگی های خود به دو دسته ایمنی ذاتی (Innate immunity) و ایمنی اکتسابی (Acquired immunity) طبقه بندی می شود.



ایمنی ذاتی و ویژگی های آن:

ایمنی ذاتی سد اولیه دفاع بدن در مقابل عوامل بیگانه است و ویژگی هایی به شرح زیر را دارد:

دفاع غیراختصاصی میباشد.

۱- گیرنده هایی که در آن بیگانه شناسائی شود تنوع کمی دارد.

۲- فاقد خاطره ایمونولوژیک است.

۳- آن چه را شناسائی می نماید الگوی مشترک بین میکروبهای متفاوت بوده و با نام الگوی ملکولی مرتبط با پاتوژن نامیده می شود (PAMP).^۱

گیرنده های ایمنی ذاتی علاوه بر این مولکولها، مولکوهایی که توسط سلولهای بدن در هنگام تغییر در سلول بیان می شوند را نیز شناسائی می کند.

1- Pathogen associated molecular pattern.

۴- سیستم ایمنی ذاتی دارای این توانایی است که مولکول های خودی را از غیر خودی تشخیص داده و به آنها پاسخ ندهد.

۵- برخلاف گیرنده های ایمنی اکتسابی که حاصل نوترکیبی در ژنوم هستند، گیرنده های ایمنی ذاتی بدون نوترکیبی در سلول بیان می گردند. این گیرنده ها را گیرنده های تشخیص الگو می نامند (PRR).^۱

ایمنی اکتسابی و ویژگی های آن:

۱- دفاع اختصاصی در مقابل بیگانه است.

۲- گیرنده های سیستم اکتسابی که آنتی ژن (Antigen) را شناسائی می نمایند، تنوع زیادی دارند.

۳- ایمنی اکتسابی به میکروبهایی که وارد بدن می شوند پاسخی مخصوص آنها ایجاد می کند. بنابراین پاسخ ایمنی ایجاد شده برضد یک میکروب می تواند متفاوت از پاسخ ایجاد شده برضد میکروب دیگر باشد.

۴- ایمنی اکتسابی دارای خاطره ایمنونولوژیک است؛ بدین مفهوم که در صورت ورود مجدد آنتی ژن (ماده ای که توسط ایمنی اکتسابی شناسائی می شود را آنتی ژن می نمایم، به یاد آوریم که آنچه توسط ایمنی ذاتی شناسائی می شد، الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن نامیده می شد) آن را به خاطر آورده و پاسخی سریعتر و شدیدتر ایجاد می نماید.

۵- همانند ایمنی ذاتی، ایمنی اکتسابی نیز قادر به افتراق مولکولهای خود فرد از مولکولهای بیگانه می باشد.

۶- سیستم ایمنی اکتسابی این ویژگی را دارد که پس از آغاز و شدت گرفتن پاسخ، پس از حذف آنتی ژن، پاسخ را کاهش دهد و به عبارت دیگر ایمنی اکتسابی دچار نوعی خود محدودی گردد.

Characteristics		
Specificity	For molecules shared by groups of related microbes and molecules produced by damaged host cells	For microbial and 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		
Cellular and chemical barriers	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial molecules	Lymphocytes in epithelia; antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins	Complement, others	Antibodies
Cells	Phagocytes (macrophages, neutrophils), natural killer cells	Lymphocytes

1-Pattern recognition receptor.

تقسیم‌بندی ایمنی اکتسابی:

پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را می‌توان از جنبه‌های مختلف تقسیم‌بندی و طبقه‌بندی نمود:

انواع ایمنی اکتسابی از نظر چگونگی ایجاد پاسخ:

الف) ایمنی فعال (Active immunity):

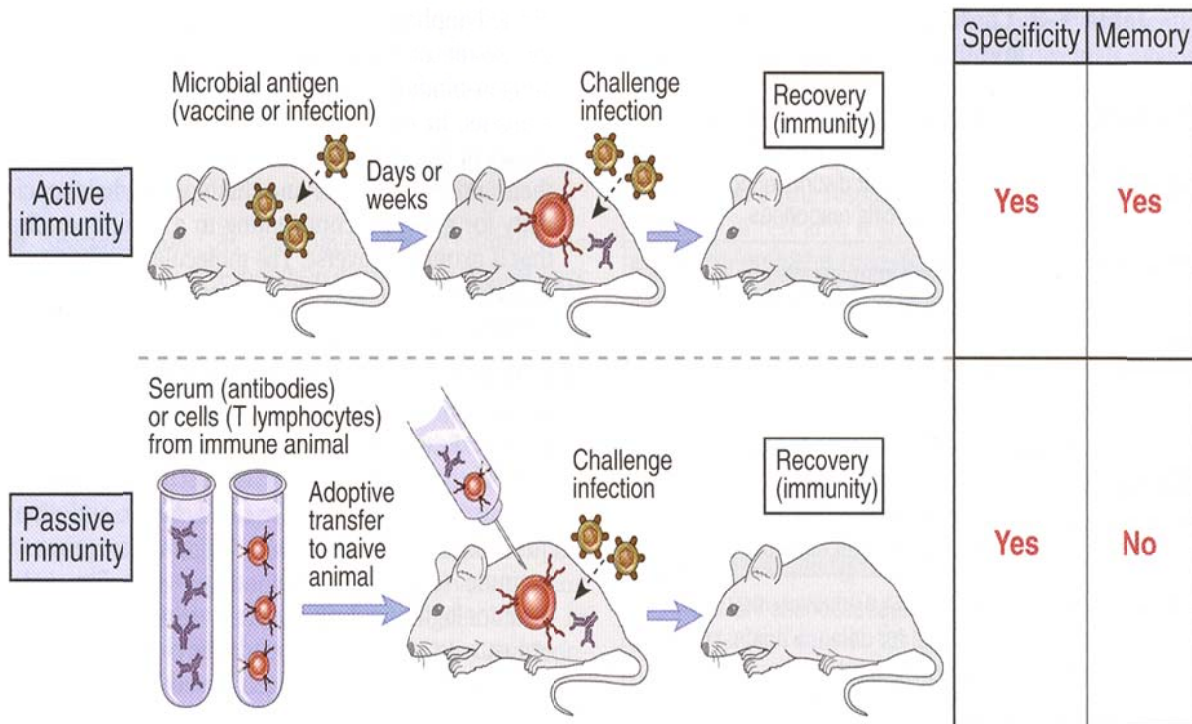
در صورتی که فرد در ایجاد پاسخ ایمنی نقش فعال داشته باشد آن را ایمنی فعال می‌گویند. ابتلا به عفونت و تزریق واکسن ایمنی فعال ایجاد می‌کند.

ب) ایمنی پسیو (Passive immunity):

در صورتی که فرد به صورت فعال در ایجاد پاسخ ایمنی نقش نداشته باشد و اجزای ایمنی فرد ایمن شده به وی منتقل شود، ایمنی ایجاد شده را پسیو یا غیرفعال می‌نامیم.

ایمنی فعال هم خاطره ایمنولوژیک داشته و هم اختصاصی است، اما ایمنی غیرفعال با وجودی که اختصاصی است خاطره ایمنولوژیک ندارد.

تزریق آنتی‌توکسین گرفته شده از حیواناتی مثل اسب و نیز انتقال آنتی‌بادی از مادر به جنین و انتقال از راه شیر نمونه‌هایی از ایمنی غیرفعال است. در این جا هدف، ایجاد پاسخ ایمنی اکتسابی بدون فوت وقت است.



انواع ایمنی اکتسابی از نظر اهم ها یا بازوهای ایجاد کننده ایمنی:

از این نظر ایمنی اکتسابی به دو دسته تقسیم بندی می گردد:

الف) **ایمنی هومورال (Humoral immunity):** ایمنی هومورال توسط لنفوسیت های B و با تولید مولکول هایی به نام آنتی بادی صورت می گیرد. ایمنی هومورال پاسخ ایمنی اکتسابی به میکروب های خارج سلولی می باشد.

ب) **ایمنی سلولی (Cellular immunity):** ایمنی سلولی با واسطه لنفوسیت های نوع T صورت می گیرد. ایمنی سلولی پاسخ ایمنی اکتسابی به میکروب های داخل سلولی می باشد.

	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	Extracellular microbes	Phagocytosed microbes in macrophage	Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	B lymphocyte	Helper T lymphocyte	Cytotoxic T lymphocyte
Effector mechanism	Secreted antibody		
Transferred by	Serum (antibodies)	Cells (T lymphocytes)	Cells (T lymphocytes)
Functions	Block infections and eliminate extracellular microbes	Activate macrophages to kill phagocytosed microbes	Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection

فازها یا مراحل پاسخ های ایمنی اکتسابی:

مراحل ایمنی اکتسابی شامل شناسائی آنتی ژن، فعال شدن و فاز عملکردی

می باشد.

۱- فاز شناسائی:

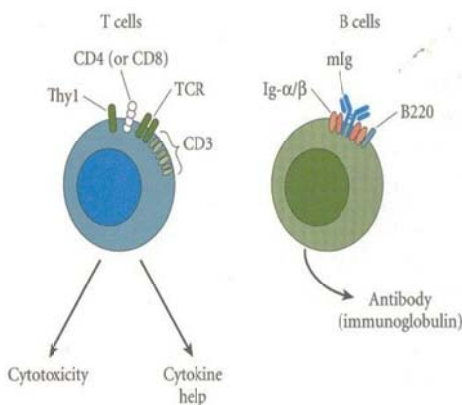
اولین مرحله از مراحل ایجاد پاسخ ایمنی شامل شناسائی آنتی ژن می باشد.

شناسائی آنتی ژن توسط گیرنده های سیستم ایمنی اکتسابی صورت می پذیرد.

گیرنده در لنفوسیت B، BCR¹ و در سلول T، TCR² نامیده می شود.

در طی تکامل، لنفوسیت های متفاوت گیرنده های متفاوت ایجاد می نماید

که این گیرنده ها در سطح لنفوسیت ها آنتی ژن خاص خود را مورد شناسائی قرار می دهند. در هنگام تکامل



- 1- B Cell receptor.
- 2- T Cell receptor

لنفوسیت‌ها و قبل از برخورد با آنتی ژن مخزن گیرنده های سیستم ایمنی شکل گرفته است و از قبل وجود دارد. لازم به ذکر است در این مخزن لنفوسیت‌ها به صورت کلون هستند. گیرنده در یک کلون مشابه بوده و از یک کلون به کلون دیگر متفاوت می‌باشد. با ورود آنتی ژن، لنفوسیت‌های یک کلون انتخاب شده و فعال می‌گردند که به این فرضیه، فرضیه انتخاب کلون (Clonal Selection) گفته می‌شود.

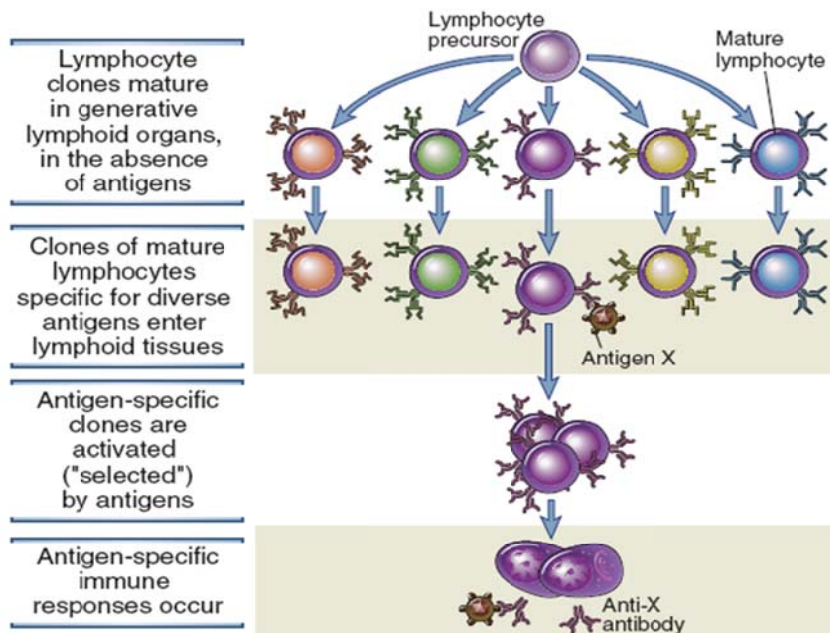
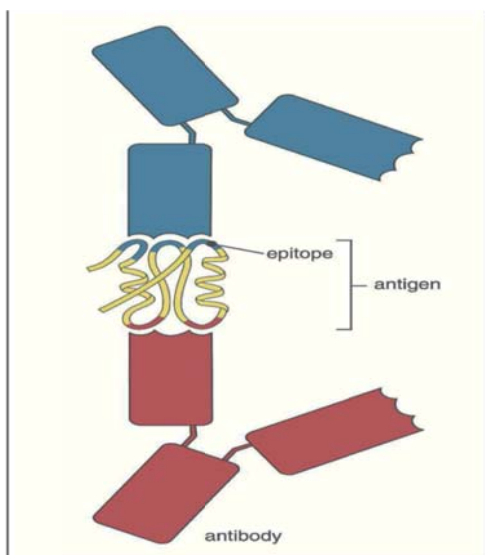


FIGURE 1-7 The clonal selection hypothesis. Each antigen (X or Y) selects a preexisting clone of specific lymphocytes and stimulates the proliferation and differentiation of that clone. The diagram shows only B lymphocytes giving rise to antibody-secreting effector cells, but the same principle applies to T lymphocytes.

گیرنده های سیستم ایمنی اکتسابی یعنی BCR, TCR انواع ماکرومولکولها را می‌توانند شناسایی کنند اما آنتی ژن‌ها معمولاً بزرگتر از حدی هستند که توسط گیرنده شناسایی شوند. بنابراین فقط بخشی از آنتی ژن مستقیماً به گیرنده متصل می‌شود.

آن بخش از آنتی ژن که به گیرنده متصل می‌شود را اپی توپ (Epitope) می‌نامند. بنابراین طی فرآیند انتخاب کلون به تعداد اپی توپهای یک آنتی ژن که می‌تواند مورد شناسایی گیرنده قرار گیرد، کلون لنفوسیتی فعال می‌گردد.



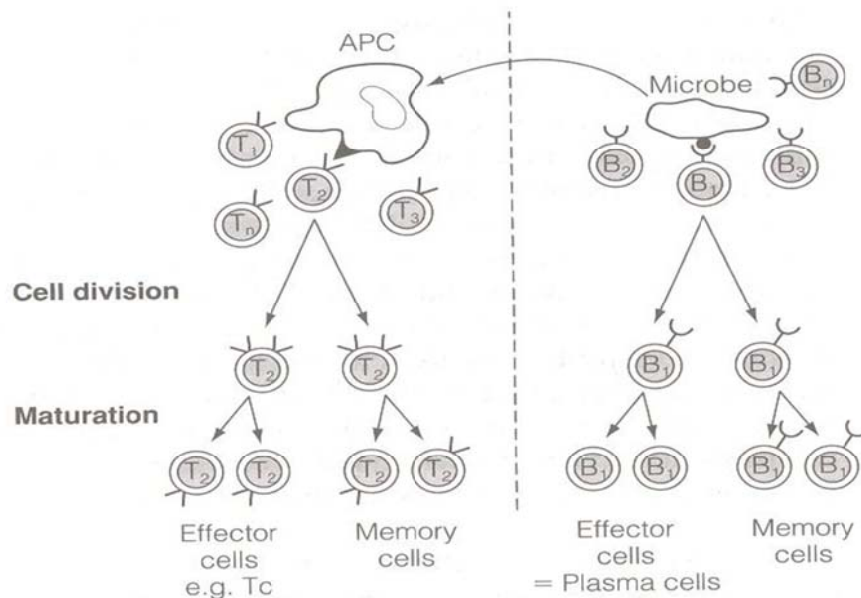
انتخاب کلون پیشنهاد می‌کند هر لنفوسیت فقط یک نوع گیرنده با ویژگی منحصر به فرد دارد و اتصال این گیرنده به اپی توپ اختصاصی آن منجر به فعال شدن لنفوسیت می‌گردد.

هم چنین لنفوسیت‌هایی که بعداً از تکثیر آن لنفوسیت فعال شده‌ی اول به وجود می‌آیند، گیرنده‌ای مشابه والد خود دارند و همچنین آن دسته از کلون‌هایی که مولکولهای خودی را شناسایی می‌کردند در طی تکامل حذف شده‌اند و کلونی که بتواند با گیرنده اش آنتی ژن خودی را شناسایی کند نداریم.

بین شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت B و لنفوسیت T اختلاف وجود

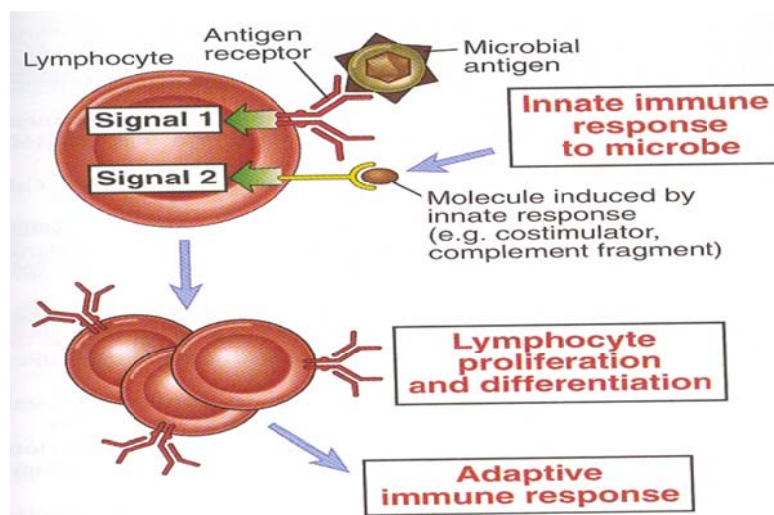
دارد. لنفوسیت های نوع B به صورت مستقیم و بدون واسطه آنتی ژن خود را شناسایی می نمایند، اما لنفوسیت های T به این شکل قادر به شناسایی آنتی ژن نیستند.

در ابتدا آنتی ژن باید وارد به یک سلول خودی دیگر به نام سلول عرضه کننده ی آنتی ژن (APC) شده و پس از پردازش در آن به همراه یک مولکول به نام MHC به سلول T عرضه می گردد و بدین شکل سلول T آنتی ژن را شناسایی می کند.



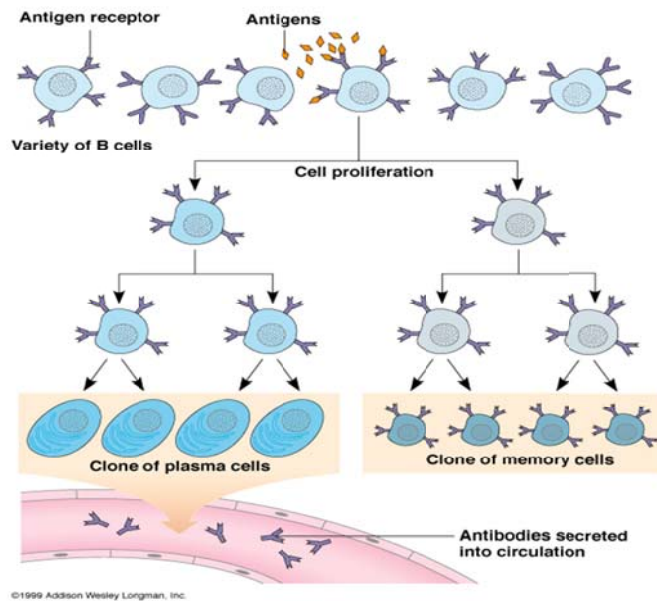
۲- فاز فعال شدن:

پس از آنکه لنفوسیت B و یا لنفوسیت T آنتی ژن را شناسایی کرد، فعال می گردد. طی فعال شدن الگوی بیان ژنهای لنفوسیت تغییر کرده و لنفوسیت دچار تکثیر و تمایز می گردد. لنفوسیت ها برای فعال شدن نیاز به ۲ سیگنال دارند. علامت و یا سیگنال اول توسط شناسایی آنتی ژن فراهم می گردد و سیگنال دوم توسط سلول های ایمنی ذاتی و کمک تحریکی و یا اجزای میکروبی ایجاد می شود. پاسخ لنفوسیت به سیگنال اول و سیگنال دوم تکثیر و تمایز می باشد.



۳- فاز عملکردی:

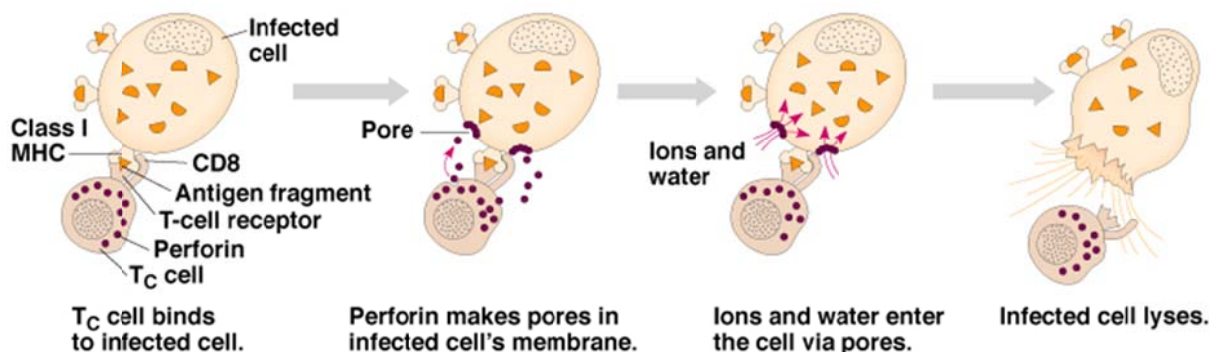
پس از آنکه عمل شناسایی و فعال شدن صورت گرفت و لنفوسیت تمایز پیدا کرد، عملکردی را در جهت ایجاد پاسخ ایمنی خواهد داشت. لنفوسیت های B به سلول هایی به نام پلاسما سل تبدیل می شوند که آنتی بادی تولید می کند. این آنتی بادی همانند گیرنده لنفوسیت هایی است که پلاسما سل از آن منشأ گرفته است. لنفوسیت های T نیز بسته به زیر گروه خود عملکردی را خواهند داشت. سلول های T کمکی به سایر سلول ها کمک می کنند تا وظیفه خود را بهتر انجام دهند. سلول های T کشنده نیز به کشتن هدف خود می پردازند.



پیامدهای فعال شدن ایمنی:

پیامد اصلی فعال شدن سیستم ایمنی همان هدفش یعنی از بین بردن پاتوژن است که البته در مواردی قادر به این کار نیست. اما این پیامد از طریق پیامدهای فرعی دیگر حاصل می گردد.

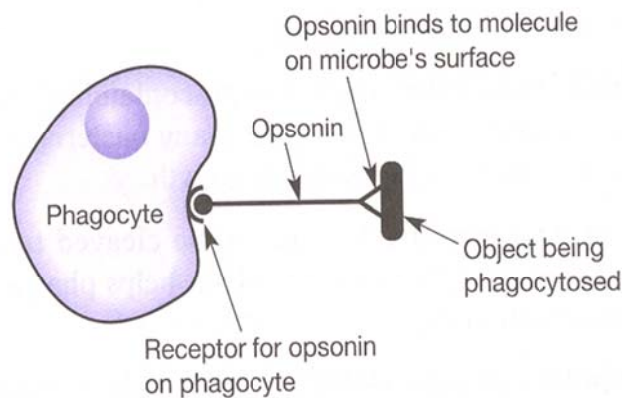
۱- **کشتن مستقیم (حذف مستقیم):** حذف مستقیم عوامل بیگانه با مکانیسم های متفاوت و توسط سلول ها یا مولکول های متفاوت می تواند صورت گیرد.



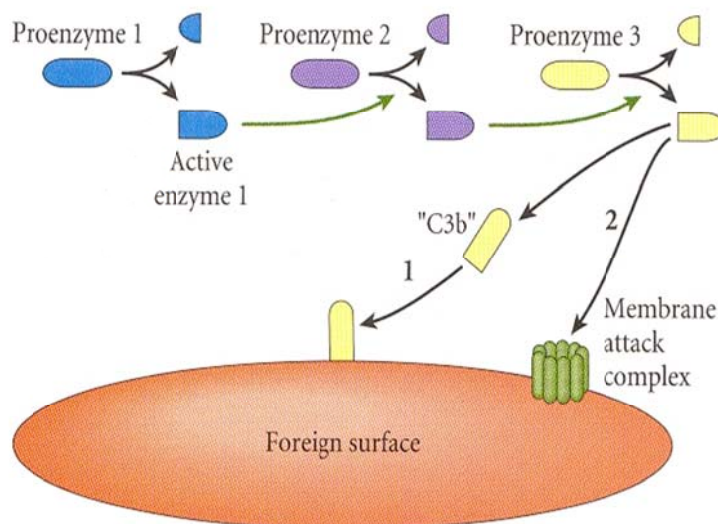
(a)

©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

۲- **اُپسونیزاسیون (Opsonization):** اُپسونیزاسیون فرآیند تسهیل بیگانه خواری است و مولکول هایی که باعث اُپسونیزاسیون (فرآیند بیگانه خواری) می شوند، اُپسونین نامیده می شوند.



۳- **فعال شدن سیستم کمپلمان:** سیستم کمپلمان متشکل از حدود ۳۰ نوع پروتئین می باشد که بعد از فعال شدن، واسطه ی تعدادی از فرآیندهای ایمنولوژیک می باشد. (در بخش مربوط با جزئیات به آن پرداخته خواهد شد).



۴- **تولید سایتوکین ها:** سایتوکین ها مولکولهای شبه هورمون هستند که توسط سلولهای ایمنی و غیرایمنی ترشح شده و باعث ارتباط بین سلولهای مختلف می شوند. سایتوکین ها را به دسته جات مختلف تقسیم بندی می کنند. برخی از سایتوکین ها را اینترلوکین (Interlukin) می نامند.

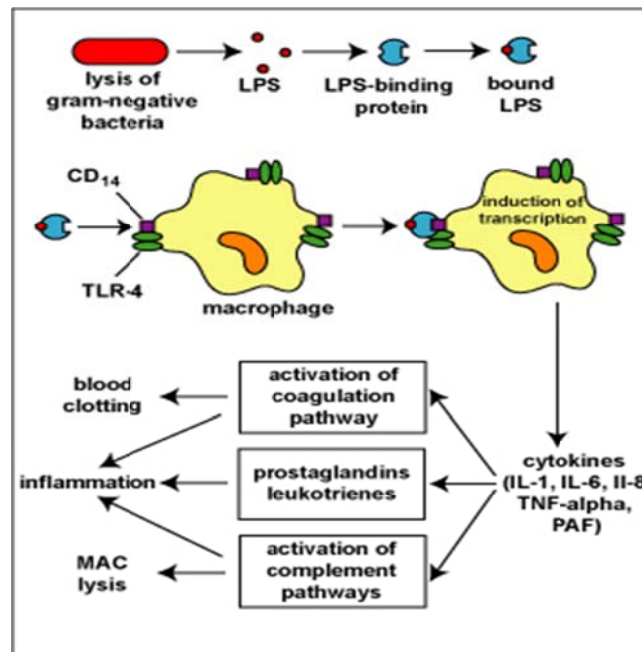
سایتوکین هایی که با رشد و تکثیر ویروس ها تداخل می کند را اینترفرون (Interferon) می نامند. سایتوکین هایی که جاذب شیمیایی سلولهای ایمنی هستند، کموکاین (chemokins) نامیده می شوند.

سایتوکین‌هایی که توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شود را لنفوکاین و سایتوکین‌هایی که توسط مونوسیت‌ها تولید می‌شود را مونوکاین می‌نامند.

دسته دیگری از سایتوکاین‌ها را فاکتور نکروز تومور (TNF) می‌نامند که با نام‌های $TNF-\alpha$, $TNF-\beta$ و $TNF-\gamma$ C آنها را می‌شناسیم (نام دیگر $TNF-\beta$ (LT- α) و نام دیگر $TNF-\gamma$ (LT- β) می‌باشد).

دسته دیگری از سایتوکاین‌ها را با نام فاکتور مبدل رشد (TGF) می‌نامند.

برخی از سایتوکاین‌ها که در خون‌سازی شرکت دارند را سایتوکاین‌های خون‌ساز یا هماتوپویتیک می‌نامند، مثل اریتروپوئین (EPO)، GM-CSF، G-CSF، IL-3، IL-7 که بعداً در مورد عملکرد و ساختار سایتوکاین‌ها با جزئیات بحث خواهد شد.



۵- **ایجاد التهاب:** یکی دیگر از تبعات پاسخ ایمنی التهاب است. فرآیندی پیچیده که در آن انواع مختلفی از مولکولها و سلولهای سیستم ایمنی به محل آسیب فراخوانده شده تا عوامل آسیب را از میان بردارند.

آسیب‌زایی با واسطه سیستم ایمنی:

علی‌رغم تنظیم پاسخ ایمنی در مواردی پاسخ ایمنی و سیستم ایمنی، خود باعث ایجاد مشکل می‌گردد. بیماری‌های خودایمنی و ازدیاد حساسیت‌ها نتیجهٔ بد عملکرد سیستم ایمنی هستند. نقص در سیستم ایمنی می‌تواند باعث نقص در ایجاد پاسخ ایمنی و یا بروز بیماری‌های خود ایمنی گردد.

اعمال سیستم ایمنی:

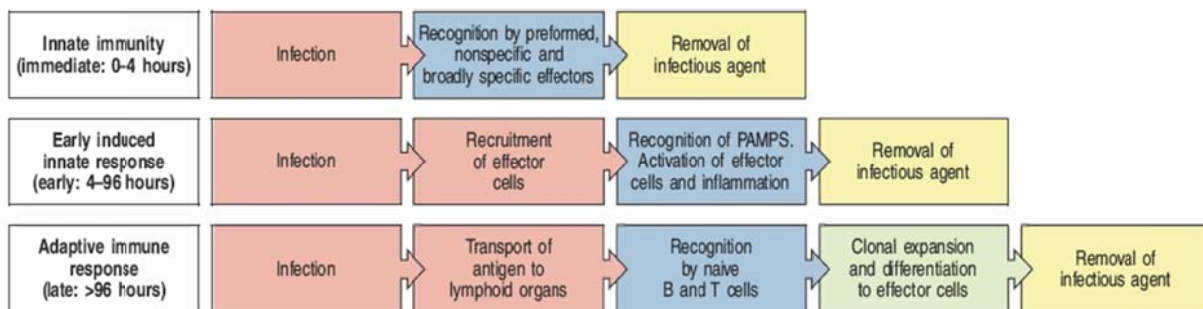
- ۱- هدف اولیه ایمنی، حذف و از بین بردن عوامل عفونی است.
- ۲- از بین بردن سلول‌های سرطانی و تغییر یافته.
- ۳- پاسخ به پیوندها که در این مورد، این پاسخ یک فرآیندی است که دلخواه ما نمی‌باشد.

فصل دوم:

ایمنی ذاتی (Innate immunity):

ایمنی ذاتی پاسخ اولیه به میکروبها بوده و آن را حذف و یا کنترل می‌نماید. ایمنی ذاتی همچنین محصولات سلولهای میزبان آسیب دیده و مرده را علاوه بر میکروبها شناسائی کرده و آنها را از بین می‌برد و نیز واکنش‌های ترمیمی بافت را آغاز می‌نماید. این نوع ایمنی باعث تحریک پاسخ ایمنی اکتسابی شده و می‌تواند نوع ایمنی اکتسابی ایجاد شده بر ضد پاتوژن را تحت تأثیر قرار دهد.

ایمنی ذاتی از نظر زمانی به دو دسته فوری و القائی تقسیم‌بندی می‌گردد. ایمنی ذاتی نوع فوری که بین صفر تا ۴ ساعت بعد از برخورد با پاتوژن ایجاد می‌گردد با استفاده از مولکول‌های از پیش ساخته شده، عملکرد خود را انجام می‌دهد. نوع القائی ۴ تا ۹۶ ساعت بعد رخ می‌دهد و طی آن تجمع سلول‌های ایمنی ذاتی شناسائی کننده میکروب صورت می‌گیرد و این سلول‌ها فعال می‌گردند. در نوع فوری انواع مختلف سلول‌ها با ترشحات خود (از قبل ترشح کرده‌اند) باعث حذف میکروبها می‌گردند.



سلول‌های اپیتلیال:

یکی از سدهای ایمنی ذاتی، سلولهای اپی تلیال می‌باشند که هم سد فیزیکی می‌باشند و هم با ترشح مواد مختلف باعث حذف میکروبها می‌شوند. سلول‌های اپیتلیال شامل، اپیتلیال پوست و مخاط می‌باشند. سلولهای اپیتلیال توسط اتصالات محکم بوده و مانع از نفوذ میکروب می‌شوند.

در هر قسمت از بدن سلول‌های اپیتلیال ویژگی‌هایی را حاصل کرده‌اند که آنها را قادر می‌سازد تا به عنوان یک عامل دفاعی عمل نمایند. سلولهای اپیتلیال علاوه بر سد فیزیکی بودن قادرند تا مواد میکروب کش مختلفی تولید کنند. از این مواد می‌توان به α -defensin، β -defensin، Cathelicidin و هیستاتین (Histatin) اشاره نمود.

در روده به α -defensin، کریپتیدین (کریپسیدین) گفته می‌شود.

Defensin ها آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که بر ضد باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی اثر دارند.

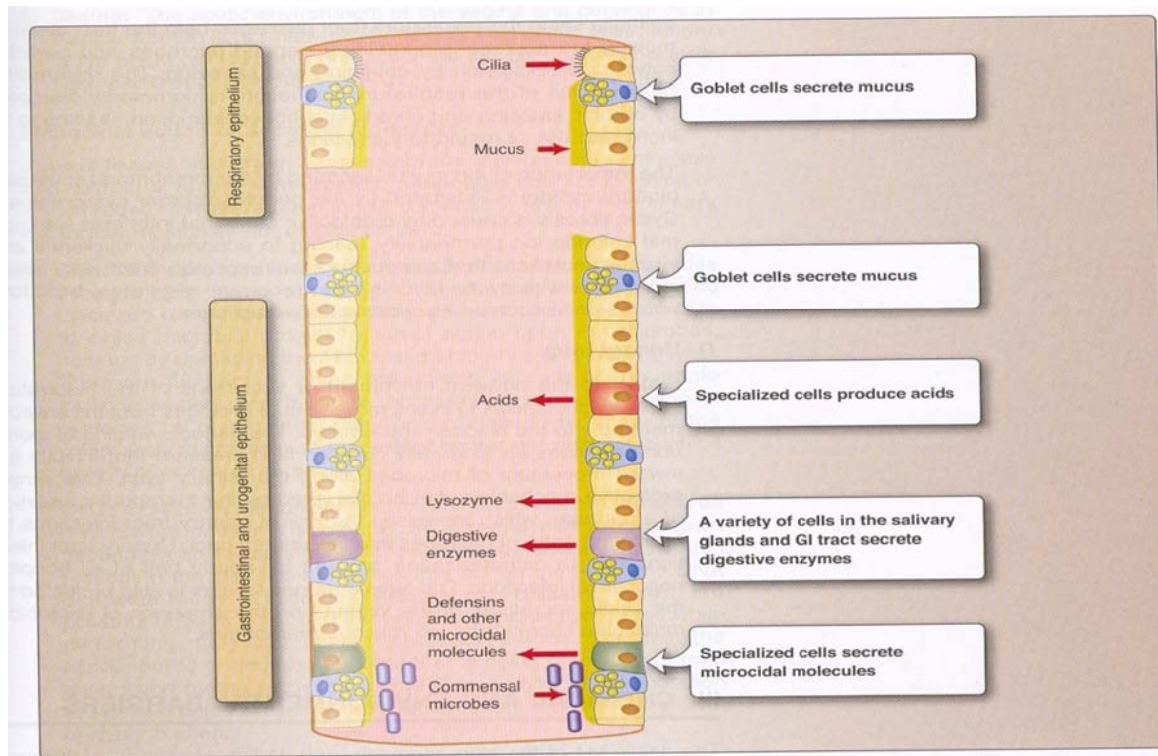
لیزوزیم که آنزیمی است و بر روی باکتریهای گرم مثبت اثر دارد، می‌تواند توسط سلولهای اپیتلیال و سایر سلولهای ایمنی مانند سایر مواد میکروب کش که توسط این سلولها تولید می‌شود، تولید گردد.

سلولهای اپیتلیال مخاط مواد چسبنده‌ای به نام موکوس تولید می‌کنند که با اتصال به میکروبها آنها را به دام می‌اندازند. سلولهای گابلت (سلولهای جامی شکل) سلولهای اپیتلیال ترشح کننده موکوس هستند.

سلولهای پانت که سلولهای ویژه‌ای در روده کوچک هستند، قادرند تا علاوه بر لیزوزیم، آنزیم ترشحی فسفولیپاز A₂ را ترشح کنند که غشاء میکروبه‌ها را تخریب می‌نماید.

Defensin ها با ایجاد حفره در غشاء میکروب و لیزوزیم با تخریب پپتید و گلیکان باعث حذف میکروبه‌ها می‌گردند.

سلولهای اپیتلیال مژه‌دار در دستگاه تنفسی نیز با داشتن این مژه‌ها به بیرون راندن مواد کمک می‌نمایند. اهمیت سطوح اپیتلیالی به حدی است که تخریب آن با سوختگی می‌تواند منجر به عفونت و مرگ شود.



گیرنده‌های تشخیص الگو:

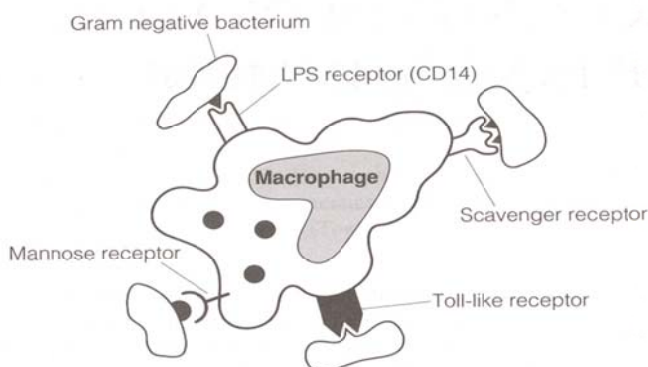
در ایمنی ذاتی القائی، ایجاد پاسخ ایمنی با شناسایی میکروب توسط گیرنده‌های تشخیص الگو صورت می‌گیرد. گیرنده‌های تشخیص الگو، الگوهای مرتبط با پاتوژن، دارای ویژگی‌های زیر هستند:

۱- این که فقط در میکروبه‌ها وجود دارند و در سلولهای خودی دیده نمی‌شوند.

۲- از اجزای غیرقابل تغییر میکروبی هستند.

۳- برای میکروبه‌ها ضروری می‌باشند.

از این موارد استنباط می‌شود که اولاً نمی‌توانند با تغییر آن از ایمنی فرار کنند و ثانیاً برای شناسایی آنها تعداد محدودی گیرنده مورد نیاز است و سوم اینکه به راحتی از مولکولهای مرتبط با پاتوژن، الگوی مولکولی با آسیب

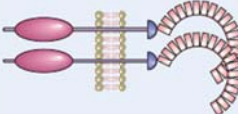



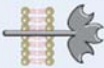



(DAMP)¹ را نیز شناسایی می‌نمایند. این الگوها مولکولهایی هستند که در هنگام تخریب یا مردن سلولهای خودی ایجاد می‌شوند.

این الگوها می‌توانند نتیجه عفونت هم باشند اما در اثر وجود سموم شیمیایی، سموم میکروبی، سوختگی، ضربه و حتی کاهش خون‌رسانی به بافت به وجود آیند.

انواع گیرنده‌های تشخیص الگو:

همانطور که گفته شد ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی القائی به وسیله شناسایی پاتوژن‌ها توسط گیرنده‌های تشخیص الگو صورت می‌گیرد که در پی آن سلولهای این سیستم فعال شده و پاسخ ایجاد می‌کنند بنابراین قبل از بررسی مکانیسم‌های این نوع پاسخ لازم است ابتدا گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی و نیز در ادامه آن مورفولوژی سلولهای ایمنی ذاتی بررسی شوند.

Cell-Associated Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	PAMP/DAMP Ligands
 <p>Toll-like receptors (TLRs)</p>	Plasma membrane and endosomal membranes of dendritic cells, phagocytes, B cells endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1-9	Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans, viral nucleic acids
 <p>NOD-like receptors (NLRs)</p>	Cytoplasm of phagocytes epithelial cells, and other cells	NOD1/2 NALP family (inflammasomes)	Bacterial cell wall peptidoglycans Flagellin, muramyl dipeptide, LPS; urate crystals; products of damaged cells
 <p>RIG-like receptors (RLRs)</p>	Cytoplasm of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
 <p>C-type lectin-like receptors</p>	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor Dectin	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal cell walls
 <p>Scavenger receptors</p>	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
 <p>N-Formyl met-leu-phe receptors</p>	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing N-formylmethionyl residues

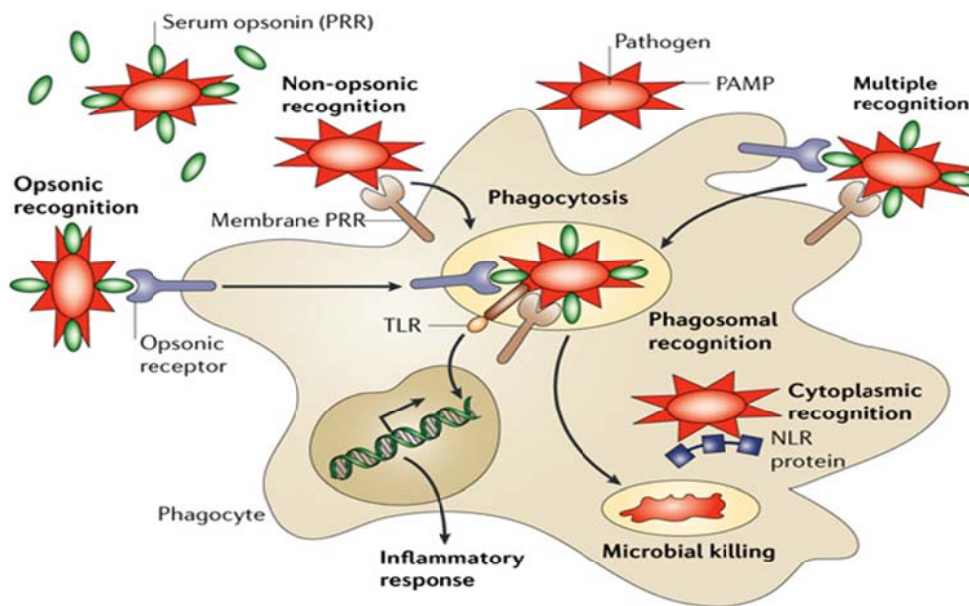
تقسیم‌بندی گیرنده‌های ایمنی ذاتی:

گیرنده‌های ایمنی ذاتی را به ۴ دسته تقسیم می‌کنند که عبارتند از:

- ۱- گیرنده‌های تشخیص الگو ترشحی (Secreted PRR).
- ۲- گیرنده‌های تشخیص الگو اندوسیتیک (Indocytic PRR).
- ۳- گیرنده‌های انتقال دهنده پیام (Signal transduction PRR).
- ۴- گیرنده‌های تشخیص الگوی داخلی سلولی (Intracellular PRR).

1- damage or denger

قبل از بررسی انواع گیرنده‌های تشخیص الگو دسته‌ای از مولکول‌ها به نام لکتین (Lectins) که در ایمنی‌شناسی نقش ایفا می‌کنند و اهمیت خاصی دارند که مورد بررسی قرار خواهند.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

گیرنده‌های تشخیص الگو ترشچی:

لکتین‌ها (Lectins):

لکتین‌ها مولکول‌های پروتئینی هستند که به واحدهای قندی اتصال می‌یابند. لکتین‌ها را براساس ساختار و مولکولی که به آن اتصال می‌یابند (لیگاند) به گروه‌های مختلف مثل لکتین‌های نوع C, L, R تقسیم بندی می‌کنند. لکتین‌های نوع C برای انجام فعالیت خود نیازمند یون کلسیم هستند و به همین دلیل به آنها نوع C گفته می‌شود.

لکتین‌های نوع C خود به زیرگروه‌های متفاوتی تقسیم می‌گردند که برخی از آنها عبارتند از کالکتین‌ها (Collectins)، سل لکتین‌ها (Collectin)، لکتین‌های نوع C و ایندوسیتیک (Endocytic) از کالکتین‌ها که لکتین‌های نوع C محلول هستند، می‌توان به MBL^1 ، $SP-A^2$ و $SP-D^3$ اشاره نمود.

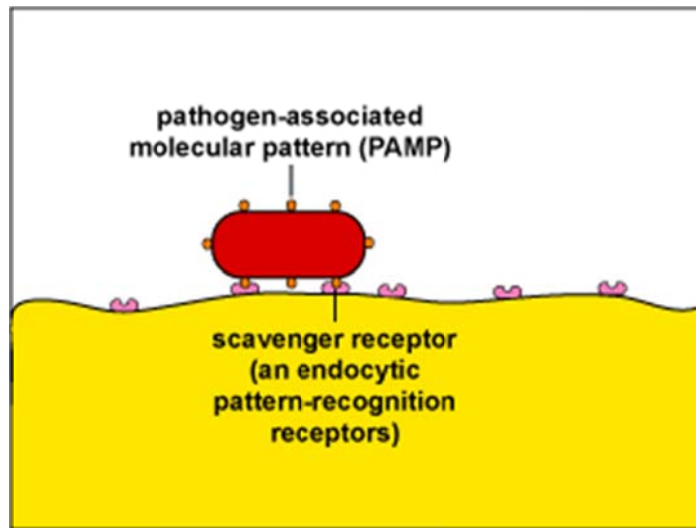
از لکتین‌های نوع L می‌توانیم به پنتراکسین‌ها (Pentraxin) اشاره نماییم و از پنتراکسین‌ها می‌توانیم CRP (سرم آمیلوئیدی p) و PTX را نام ببریم.

مواردی که نام برده شدند یعنی کالکتین‌ها و پنتراکسین‌ها جزء گیرنده‌های تشخیص الگو ترشچی می‌باشند. اتصال الگوی میکروبی به این گیرنده‌ها می‌تواند باعث آغاز پاسخ ایمنی ذاتی، مثل فعال شدن کمپلمان و یا آپسونیزاسیون شود.

- 1- mannose binding lectin.
- 2- surfactant proteen A.
- 3- surfactant proteen A.

گیرنده‌های تشخیص الگو اندوسیتیک:

نوع دوم از گیرنده‌های تشخیص الگو که در سطح سلولهای مختلف مثل سلول ماکروفاژ و دندریتیک وجود دارد، گیرنده‌ی اندوسیتوز است. این گیرنده‌ها در فرآیند اندوسیتوز نقش دارند. از گیرنده‌های اندوسیتوز می‌توانیم به گیرنده‌های رفتگر (Scavenger) مثل CD₃₄ اشاره کنیم که به اجزای میکروبی متصل شده و موجب اندوسیتوز آن می‌گردد.



گیرنده‌های انتقال دهنده پیام:

دسته سوم از گیرنده‌های تشخیص الگو، گیرنده‌های انتقال دهنده پیام هستند. انتقال علامت ناشی از اتصال الگوی مولکولی به این گیرنده‌ها موجب فعال شدن سلول در جهت ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود. به عنوان مثال این علامت می‌تواند منجر به تولید سایتوکین، تولید مواد ضد میکروبی و تولید مولکول کمک تحرکی گردد.

این گیرنده‌ها از نظر ساختار بردو گونه‌اند:

۱- گیرنده‌های شبه Toll (T.L.R).^۱

۲- گیرنده‌های هفت مرتبه گذراننده از غشاء.^۲

این گیرنده‌ها به دلیل آن که هفت مرتبه عرض غشاء را طی می‌کنند به این نام، نامیده می‌شوند.

۱- گیرنده‌های TLR:

گیرنده‌های TLR پروتئین‌هایی با یک زنجیره هستند و پس از اتصال الگو به آنها به صورت دوتایی (دایمر) درمی‌آیند. در این حالت بخش داخل سلولی آنها فعال شده و پیام فعال‌سازی ایجاد می‌کند.

انواع مختلفی از گیرنده‌های TLR وجود دارد که اجزای مختلف میکروبی را شناسایی می‌کند.

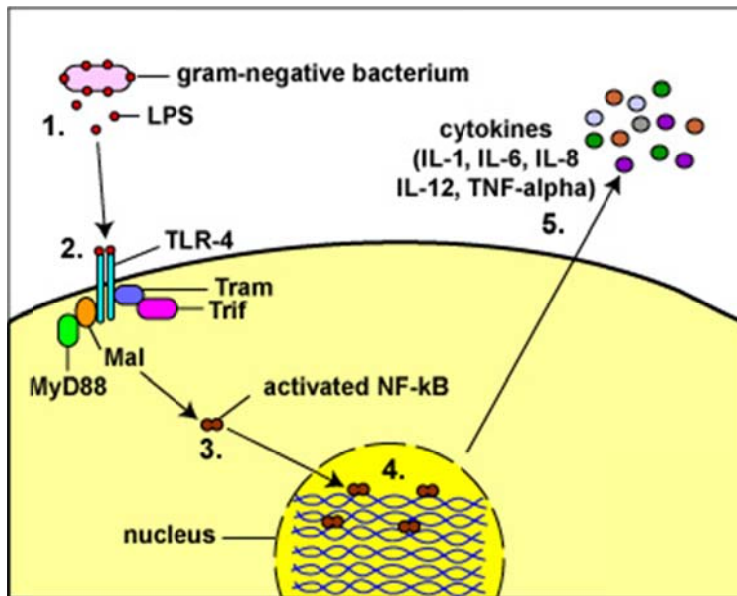
به عنوان مثال RLR₂ شناسایی کننده پپتید و گلیکان می‌باشد.

TLR₃ شناسایی کننده RNA^۱ دو رشته‌ای است.

1- Toll – Like receptor.

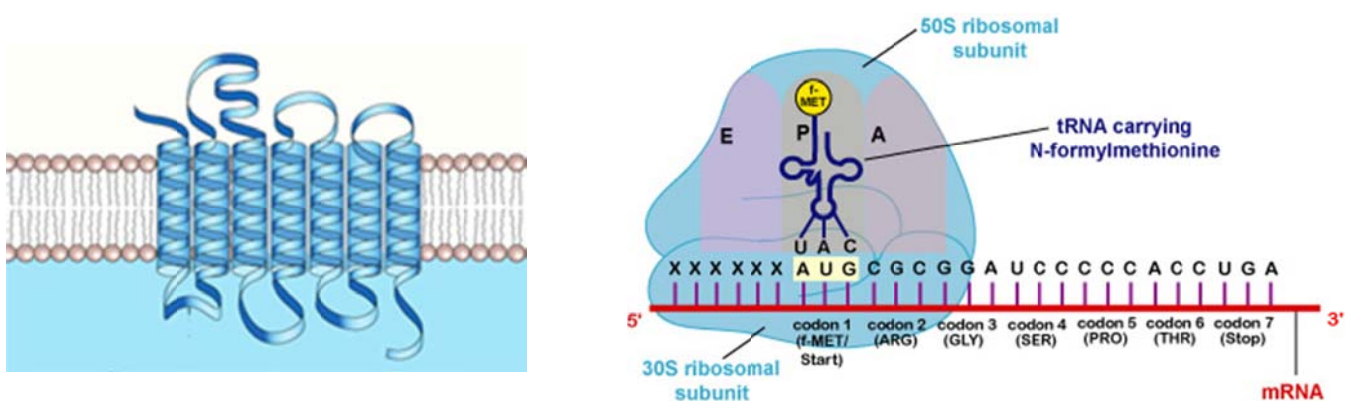
2- Seven Transmembrane α helical.

برخی از گیرنده‌های TLR در سطح سلول بوده و برخی دیگر در داخل سلول قرار دارند. شناسایی لیگاند توسط TLR سبب فعال شدن ایمنی ذاتی، تولید مواد ضد میکروبی، تولید سایتوکین‌ها و تولید مولکول‌های درگیر در شناسایی آنتی‌ژن می‌گردد.



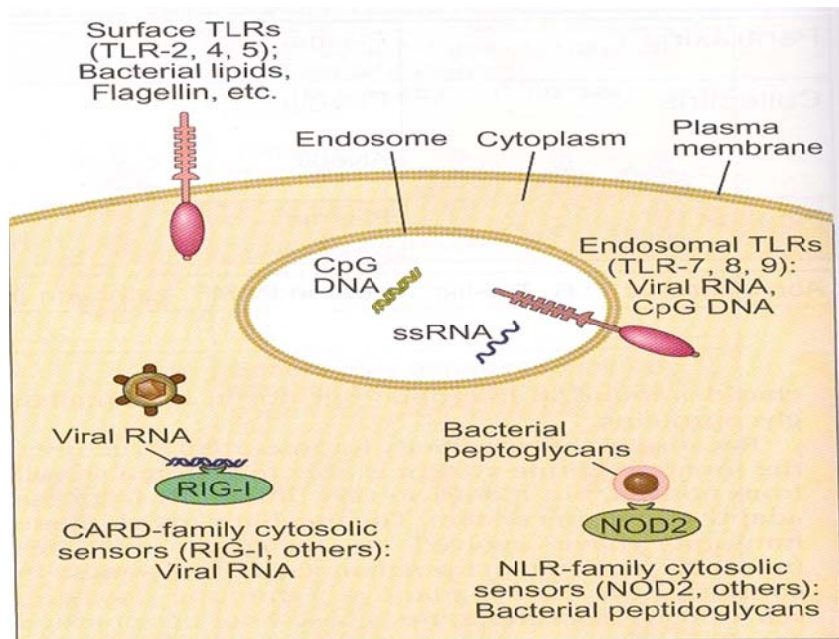
۲- گیرنده‌های هفت مرتبه گذرانده از غشاء:

این گیرنده‌ها را به این دلیل هفت مرتبه، عرض غشاء را طی می‌کند به این نام می‌نامند. انتقال پیام پس از اتصال الگوی مولکولی مرتبط به پاتوژن به آن باعث فعال شدن سلول در جهت تولید مواد ضد میکروبی می‌گردد و یا باعث کموتاکسی می‌شود (گیرنده سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی یعنی کموکاین‌ها از این نوع گیرنده‌ها می‌باشد). گیرنده برای رشته‌های پلی‌پپتیدی که N- فورمیل متیونین شروع می‌شود از نوع گیرنده هفت مرتبه گذرانده از غشاء می‌باشد.



گیرنده‌های تشخیص الگو داخل سلولی:

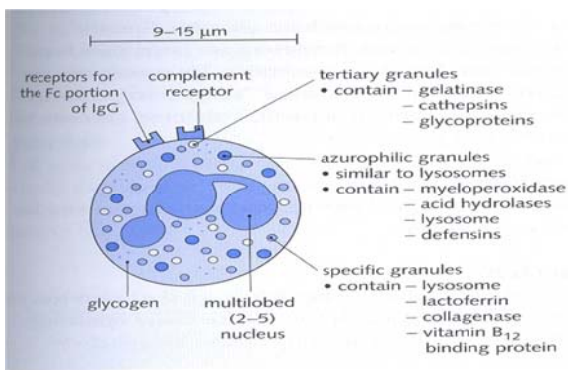
این گیرنده‌ها انواع مختلفی داشته و اجزای متفاوتی از میکروبیها را شناسایی می‌کند. مثلاً TLR_3 ، TLR_7 ، TLR_8 ، TLR_9 در داخل سلول قرار دارند. خانواده‌ی دیگر از گیرنده‌های داخل سلولی به نام NLR خوانده می‌شوند. این خانواده شامل مولکول‌های متفاوتی می‌باشد. دو عدد از مولکول‌های این خانواده عبارتند از NOD_1 و NOD_2 . NOD_1 شناسایی کننده‌ی آمینو پالمیلیک اسید بوده و NOD_2 شناسایی کننده‌ی مورامیل دی پپتید (MDP). از دیگر مولکول‌های شناسایی کننده‌ی اجزای میکروبی در داخل سلول می‌توان به RIG و MDA-5 اشاره کرد. RIG شناسایی کننده‌ی RNA تک‌رشته‌ای تری فسفات‌ی می‌باشد؛ این در حالی است که MDA شناسایی کننده‌ی RNA دو رشته‌ای است. فعال شدن سلول از طریق این گیرنده‌های تشخیص الگو داخل سلولی که حسگر عفونت ویروسی می‌باشند منجر به تولید اینترفرون‌ها می‌گردد نیز موجب تولید سایر سایتوکین‌ها می‌شود.



پس از شناسایی الگو توسط گیرنده پاسخ ایمنی ذاتی القایی ایجاد می‌شود که در آن سلول‌های مختلف ایمنی ذاتی به محل آسیب فراخوانده شده و باعث از بین رفتن عامل پاسخ می‌گردند. در پاسخ ایمنی ذاتی القایی، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK با ورود به محل آسیب باعث حذف عامل عفونی می‌شوند. این که چگونه این سلول‌ها به محل آسیب فراخوانده می‌شوند مستلزم بررسی روند مهاجرت سلولی می‌باشد که در ادامه به آن پرداخته خواهد شد.

سلول‌های ایمنی ذاتی:

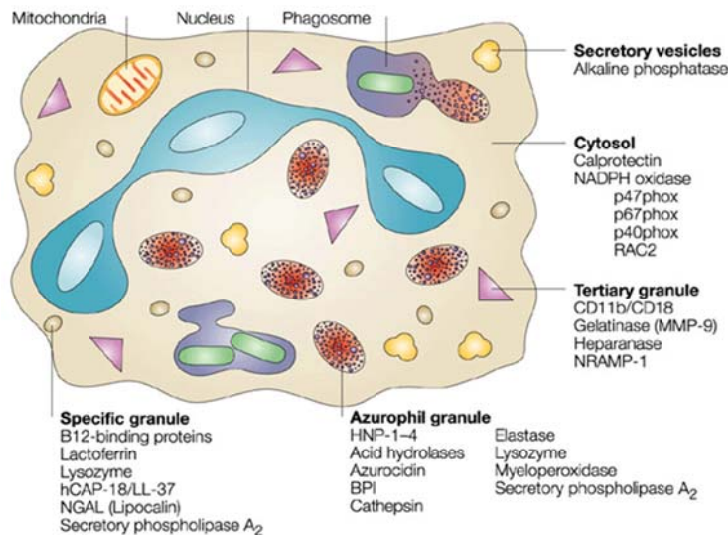
۱- نوتروفیل‌ها:



۵۰ تا ۷۰ درصد گلبول‌های سفید را تشکیل می‌دهند. آنها با رنگ‌های خنثی رنگ می‌گیرند و به همین دلیل به آنها نوتروفیل گفته می‌شود. نوتروفیل‌ها هسته‌ی چند قسمتی داشته و سه نوع گرانول به نام‌های گرانول اولیه (آزروفیل)، گرانول ثانویه (اختصاصی) و گرانول‌های حاوی ژلاتیناز دارند. نوتروفیل‌ها اولین سلول‌هایی هستند که به محل عفونت وارد می‌شوند. عملکرد اصلی این سلول‌ها فاگوسیت می‌باشد. گیرنده‌ی

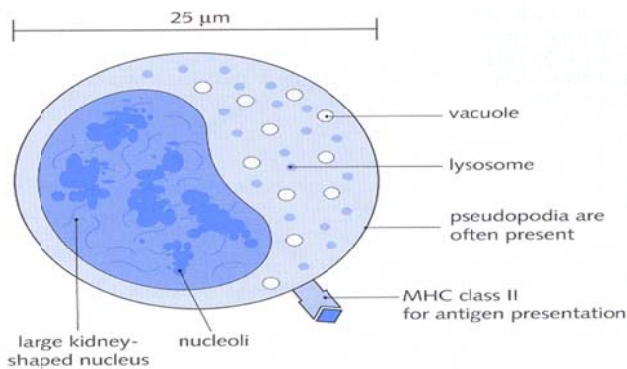
سطحی این سلول‌ها مثل گیرنده Interlukin8 یا گیرنده N-فورمیل متیونین اجازه می‌دهد تا این سلول‌ها به محل آسیب وارد شوند.

نوتروفیل‌ها علاوه بر فاگوسیتوز به وسیله تولید مواد ضد میکروبی و به وسیله ایجاد نت (نت شبکه‌ای از فیبرهای خارج سلولی و DNA می‌باشد که به پاتوژن اتصال می‌یابد و باعث تخریب میکروب می‌گردد. در Net میکروب در دام DNA و پروتئین‌هایی که از سلول خارج شده است، می‌افتد. نوتروفیل‌ها خود پس از فاگوسیت می‌میرند و خود توسط سلول‌های ماکروفاژ بلعیده می‌شوند.



Nature Reviews | Microbiology

۲- مونوسیت‌ها:



حدود ۲ تا ۵ درصد گلبول‌های سفید را تشکیل می‌دهند.

این سلول‌ها هسته‌ای لویبایی شکل دارند. مونوسیت‌ها تا زمانی که در خون هستند مونوسیت نامیده می‌شوند، پس از آن و با ورود به بافت، ماکروفاژ نامیده می‌شوند.

ماکروفاژها در هر بافت نام اختصاصی خود را دارند. به عنوان مثال در کبد به آنها سلول‌های Kupffer و در بافت

هم‌بند به آنها هیستوسیت (Hystocyte) و در بافت استخوان به آنها استئوکلاست (Osteoclast) گفته می‌شود. در مغز به این سلول‌ها میکروگلیا (Microglia) اطلاق می‌گردد.

ماکروفاژها برخلاف نوتروفیل‌ها عملکرد متفاوت و متنوعی را برعهده دارند که به شرح زیر است:

۱- در دفاع میزبان و همانند نوتروفیل‌ها عملکرد فاگوسیتوز دارند.

۲- عمل بلع و تخریب سلول‌های خودی آسیب دیده مثل بلعیدن نوتروفیل‌ها را برعهده دارند.

۳- تولید سایتوکین را برعهده دارند.

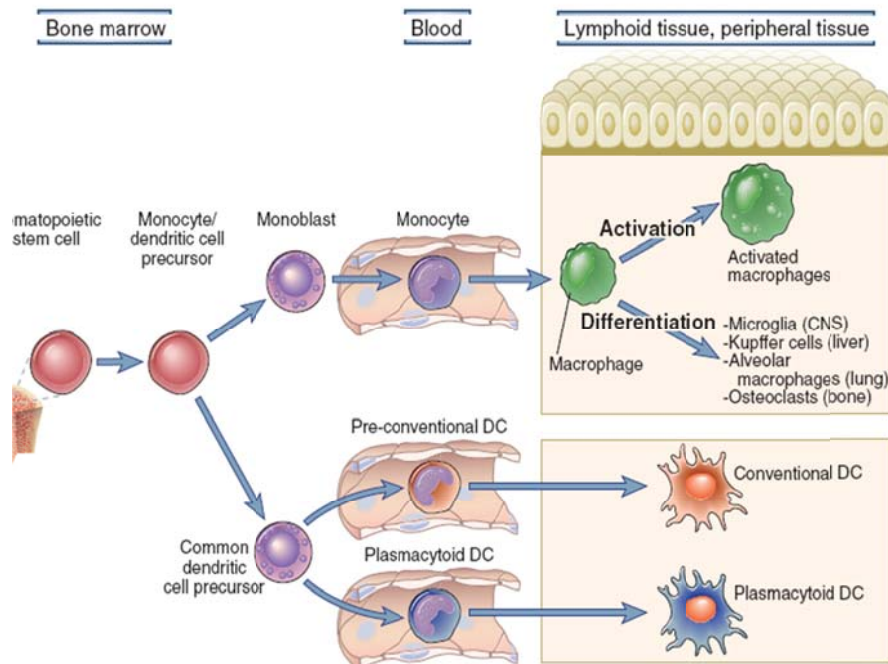
۴- عملکرد عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T را انجام می‌دهند.

۵- تحریک ترمیم بافتی به وسیلهٔ رگ‌زایی و فیبروز.

از نظر عملکرد ماکروفاژها به دو صورت فعال می‌شوند:

۲- Alternative activation

۱- Classical activation



۳- ائوزینوفیل‌ها:

ائوزینوفیل‌ها بین ۱ تا ۶ درصد در فرد طبیعی در جریان

خون وجود دارد. این سلول‌ها با رنگ‌هی اسیدی رنگ

می‌گیرند و به همین دلیل به آنها ائوزینوفیل گفته می‌شود. این

سلول‌ها نیز دو دسته گرانول شامل گرانول‌هی آزروفیل و

گرانول‌هی اختصاصی دارند. ائوزینوفیل‌ها به وسیلهٔ داشتن

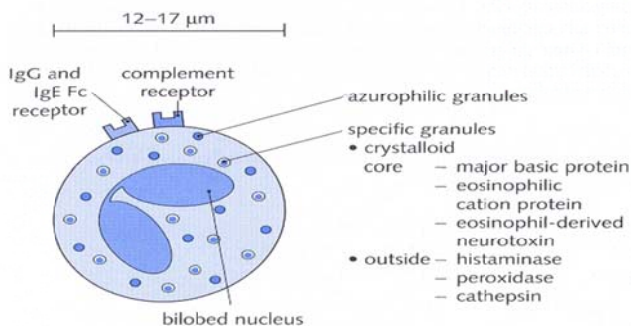
مواد سمی از قبیل پروتئین بازی اصلی^۱ و پروتئین کاتیونی

ائوزینوفیلی (ECP) و نوروتوکسین مشتق از ائوزینوفیل (EDN^۲) و هم‌چنین پروکسیداز در دفاع شرکت

می‌نمایند. این سلول‌ها هم‌چنین متعاقب فعال شدن، می‌توانند واسطه‌هی التهابی و سایر مواد سمی و نیز سایتوکین ترشح

کنند. ائوزینوفیل‌ها نقش مهمی در دفاع برضد انگل‌هی کرمی ایفا می‌کند. در بیماری‌هی انگلی و آلرژی این سلول‌ها

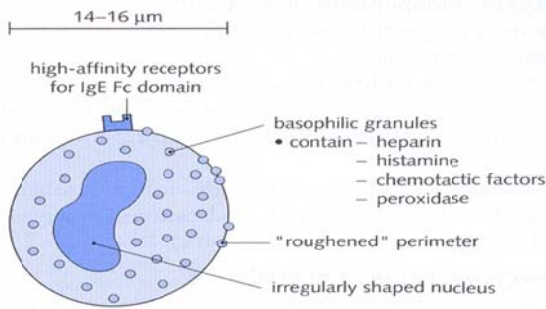
افزایش دارند.



1- Major basic protein.

2- Eosinophil Derived Neurotoxin.

۴- بازوفیل‌ها:



این سلول‌ها با رنگ‌های بازی، رنگ می‌گیرند به همین دلیل بازوفیل نامیده می‌شوند. ماست سل (Mast Cell) معادل بازوفیل در بافت می‌باشد. تحریک بازوفیل‌ها و ماست‌سِل‌ها توسط موادی که آلرژن نامیده می‌شوند، می‌توانند موجب بروز علائم آلرژی شوند.

فاگوسیتوز:

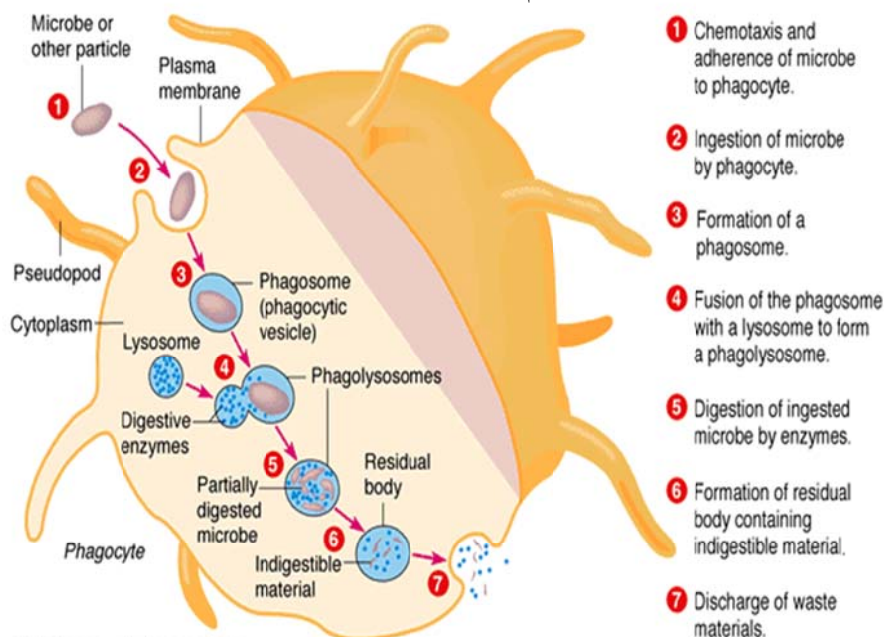
یکی از مهمترین مکانیسم‌های مربوط به ایمنی ذاتی فاگوسیتوز می‌باشد که در مرحله اول توسط نوتروفیل‌ها و سپس توسط ماکروفاژها از طریق گیرنده‌هایی که این سلول‌ها دارند انجام می‌شود. گیرنده‌هایی مانند Dectin-1 که در سطح ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها وجود دارد و یا گیرنده مانوز و یا گیرنده‌های کمپلمان و یاسایر گیرنده‌ها باعث آغاز فرآیند فاگوسیتوز می‌شود.

به صورت کلی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها با داشتن گیرنده‌های لکتینی، رفته‌گر و گیرنده‌های کمپلمان، مجهز به گیرنده‌های مورد نیاز برای روند فاگوسیتوز هستند.

پس از اتصال میکروب از این طریق، این میکروب به داخل برده می‌شود و تشکیل فاگوزوم داده می‌شود و سپس جسمی که فاگوسیت شده از دو طریق تخریب شده و از بین می‌رود:

۲- مکانیسم وابسته به اکسیژن

۱- مکانیسم مستقل از اکسیژن



(a) Phases of phagocytosis

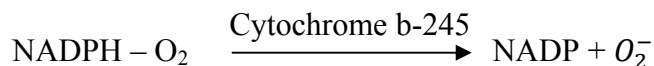
© BENJAMIN/CUMMINGS

مکانیسم وابسته به اکسیژن:

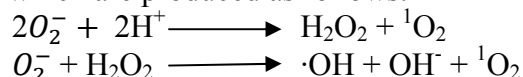
در این مسیر سلول فاگوسیت پس از مصرف اکسیژن زیاد متابولیت‌های سمی ایجاد می‌کند. در این جا آنزیمی به نام NADPH اکسیداز لازم می‌باشد. هم چنین با تولید آنزیم NOS (نیتریک اکسید سنتتاز)، NO سمی ایجاد می‌گردد.

Oxygen radicals

The first step in this process involves the generation of the superoxide anion, O_2^- :



The O_2^- then spontaneously reacts with other molecules, generation a number of other oxygen radicals: these are hydrogen peroxide (H_2O_2), singlet oxygen (1O_2) and free hydroxyl radicals ($\cdot OH$), which are produced as follows:



مکانیسم‌های مستقل از اکسیژن:

در این مسیر سلول فاگوسیت به وسیله آنزیم‌های حذفی و نیز به وسیله آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند میکروب را از بین ببرد. روند کاهش PH طی ارقام فاگوزیم و لیزوزیم رخ داده و باعث تخریب میکروبوها می‌گردد.

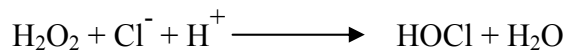
Nitric oxide

The production of nitric oxide is catalyzed by the enzyme nitric oxide synthase (NOS), of which there are two types: endothelial NOS (eNOS) is constitutively expressed in many cell types; inducible NOS (iNOS) is, as its name implies, induced and is the main enzyme used by phagocytes.

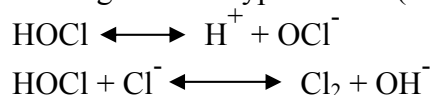


Generation of chlorine products

Initially hypochlorous acid (HOCl) is generated from hydrogen peroxide (H_2O_2) and chloride (Cl^-):



The HOCl generates hypochlorite (OCl^-) and combines with more chloride to generate chlorine:



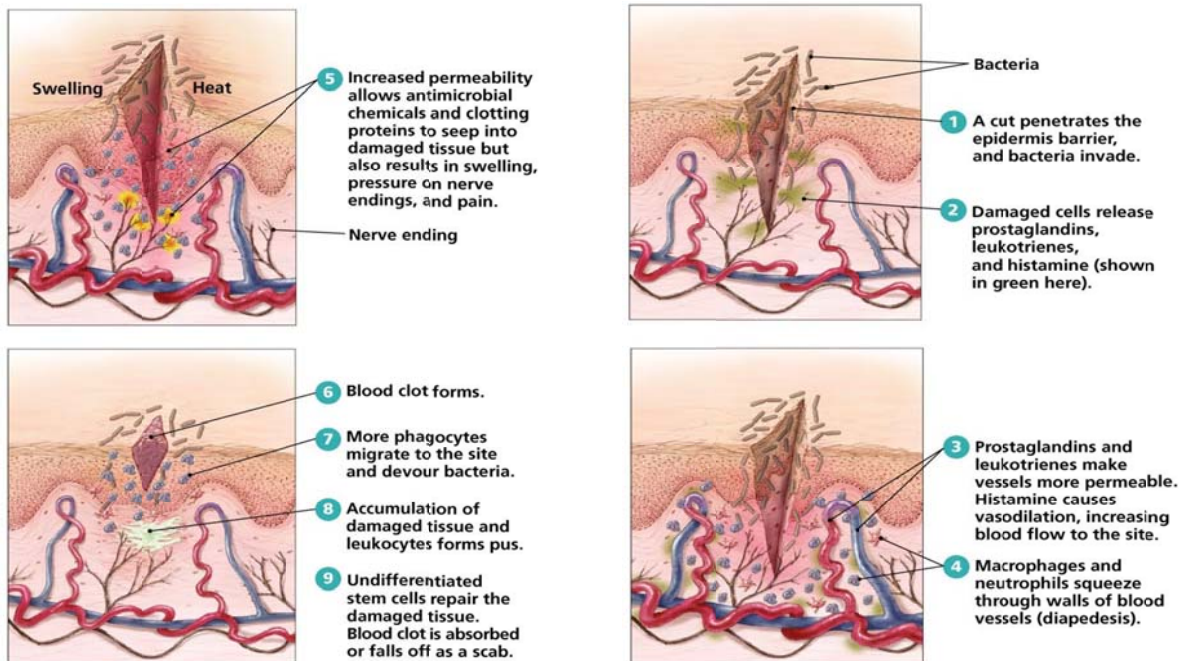
قبلاً گفته شد که ایمنی ذاتی از نظر زمانی به دو نوع فوری و القایی تقسیم می‌شود. نوع فوری با مکانیسم‌های از پیش به وجود آمده مثل فاگوسیتوز، وجود مولکول‌های محلول و سدهای فیزیکی انجام می‌شود. اما نوع القایی با شناسایی گیرنده‌های تشخیص الگو و تولید سایتوکین و به دنبال آن التهاب و پاسخ فاز حاد انجام می‌شود.

التهاب:

یکی از پیامدهای ایمنی ذاتی القایی، ایجاد التهاب است که با ادم، ارتشاح سلولی (Infiltration)، سرخی، درد و گرما همراه است. ادم به دلیل خروج پلاسما از رگ است و سرخی به دلیل افزایش جریان خون در ناحیه آسیب دیده است. تحرک پایانه‌های عصبی منجر به درد می‌گردد. همچنین افزایش خون‌رسانی منجر به گرما می‌گردد. زمانی که عفونتی رخ می‌دهد سلول‌های ماکروفاژ ساکن بافت، آن را شناسایی می‌کنند. این شناسایی از طریق گیرنده‌های تشخیص الگوی داخل سلولی و یا خارج سلولی صورت می‌گیرد.

این شناسائی منجر به تولید سایتوکین‌ها و بروز التهاب می‌شود. سایتوکین‌هایی مثل اینترلوکین ۱، $TNF-\alpha$ و اینترلوکین ۸ تولید شده و یا اینترلوکین ۶ که همه از سایتوکین‌های پیش التهابی (Proinflammatory cytokine) هستند، نقش ایفا می‌کنند.

این سایتوکین‌ها، هم باعث هم باعث التهاب می‌شوند و هم پاسخ فاز حاد ایجاد می‌نمایند. زمانی که ماکروفاژها این سایتوکین‌ها را تولید می‌کنند، سایتوکین‌هایی مثل $TNF-\alpha$ و Interlukin1 باعث فعال شدن سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شوند. این فعال شدن منجر به بروز مولکول‌های چسبندگی سلولی (Cell Adhesion molecules) می‌گردد.



مولکول‌های چسبندگی سلولی:

مولکول‌های چسبندگی سلولی شامل موارد زیر می‌باشد:

1- Selectins

2- Integrins

3- Immunoglobulin Superfamily

4- Mucin-Like

سکلتین‌ها (Selectins):

از خانواده لکتین C بوده و از یک زنجیره پروتئینی تشکیل شده‌اند و به سه نوع L، P و E تقسیم‌بندی می‌گردند. Selectin L در سطح لکوسیت‌ها بیان شده و در Homing (لانه‌گزینی) لکوسیت‌ها نقش دارد (در اندام‌های لنفاوی ثانویه). Selectin E و Selectin C در سطح اندوتلیال عروق وارد شده و باعث فراخوانی سلول‌ها به بافت التهابی می‌شوند.

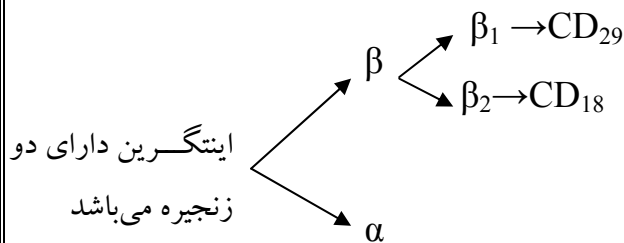
اینترگین‌ها (Integrins):

از دو زنجیره پروتئینی تشکیل شده‌اند و براساس نوع زنجیره β تقسیم‌بندی می‌شوند:

یک دسته را β_2 می‌نامند که طبیعی است و به عنوان زنجیره β_2 ، β را دارند. نام دیگر β_2 ، CD_{18} است.

نوع دیگری از اینترگین‌ها را β_1 اینترگین‌ها می‌گویند و بنابراین به عنوان زنجیره β_1 ، β را دارند. نام دیگر β_1 ، CD_{29} است.

همانطور که گفته شد اینتگرین‌ها از دو نوع زنجیره تشکیل شده‌اند بنابراین علاوه بر زنجیره β ، زنجیره α را نیز دارند. اینتگرین‌های β_2 خود با زنجیره‌های α مختلف شوند و بدین ترتیب باعث به وجود آمدن مولکول‌های مختلف اینتگرینی β_1 و β_2 می‌شوند.



$$\beta_2 \begin{cases} \text{CD}_{18}\text{CD}_{11a} \rightarrow \text{LFA-1} \\ \text{CD}_{18}\text{CD}_{11B} \rightarrow \text{MAC-1} \\ \text{CD}_{18}\text{CD}_{11C} \rightarrow \text{CR}_3 \\ \text{CD}_{18}\text{CD}_{11D} \rightarrow \text{CR}_4 \end{cases}$$

اینتگرین‌های β_1 که VLA نامیده می‌شوند از CD29 به عنوان زنجیره β استفاده می‌کنند. این مولکول‌ها به دلیل آن که دیرتر در سطح سلول‌ها بیان می‌شوند Very late antigen نام دارند.

ابر خانواده‌های ایمونوگلوبولینی (Immunoglobulin Superfamily):

مولکول‌هایی که شبیه مولکول‌های آنتی‌بادی یا ایمونوگلوبولین هستند و از نظر عملکرد و ساختار شبیه ایمونوگلوبولین‌ها هستند به این نام نامیده می‌شوند. از این مولکول‌ها می‌توانیم به ایمونوگلوبولین‌ها، MHC، TCR، CD4، CD8، CD28 و... اشاره کنیم.

مولکول‌های شبیه موسین (Mucin-Like):

مولکول‌هایی هستند که با داشتن قند فراوان معرفی می‌شوند.

به‌طور معمول لیگاند سلکتین‌ها، مولکول‌های شبیه موسین، لیگاند اینتگرین‌ها و ابرخانواده‌های ایمونوگلوبولینی می‌باشد. بروز مولکول‌های چسبندگی سلولی که با فعال شدن اندوتلیال صورت می‌گیرد، موجب خروج سلول‌ها از رگ می‌شود. لازم به ذکر است در فرآیند التهاب، پلازما نیز به همراه مولکول‌های محلول از رگ خارج می‌شود که این کار با واسطه مولکول‌های چسبندگی سلولی صورت نمی‌گیرد.

اینترلوکین ۱ و TNF با اثر بر روی اندوتلیال باعث بروز Selecting در ابتدا و Selectin E در مراحل بعد در سطح سلول‌های اندوتلیال می‌شود. همچنین موجب بیان مولکولی از خانواده ایمونوگلوبولینی یعنی ICAM-1 می‌شود.

سلول‌هایی مثل نوتروفیل‌ها لیگاند این سلکتین‌های P و E را در سطح خود دارند لذا یک اتصال سست بین سلکتین از یک طرف و لیگاندش از طرف دیگر صورت می‌گیرد. در مرحله بعد اینترلوکین ۸ تولید شده توسط ماکروفاژ با اتصال به گیرنده کموکاینی خود در سطح لکوسیت موجب تغییر شکل فضایی اینتگرین یعنی LFA-1 می‌گردد و این مولکول را قادر می‌سازد تا به صورت محکم به لیگاند خود یعنی ICAM-1 بچسبد. از آنجا به دلیل شرایط التهاب پلازما از رگ خارج شده است و سرعت سلول‌ها به همین دلیل کاهش یافته است و از طرفی اتصال محکم بین اینتگرین و لیگاندش صورت گرفته و سلول لکوسیت قادر خواهد بود تا از فاصله بین سلول‌های اندوتلیال گذشته و وارد بافت شود.

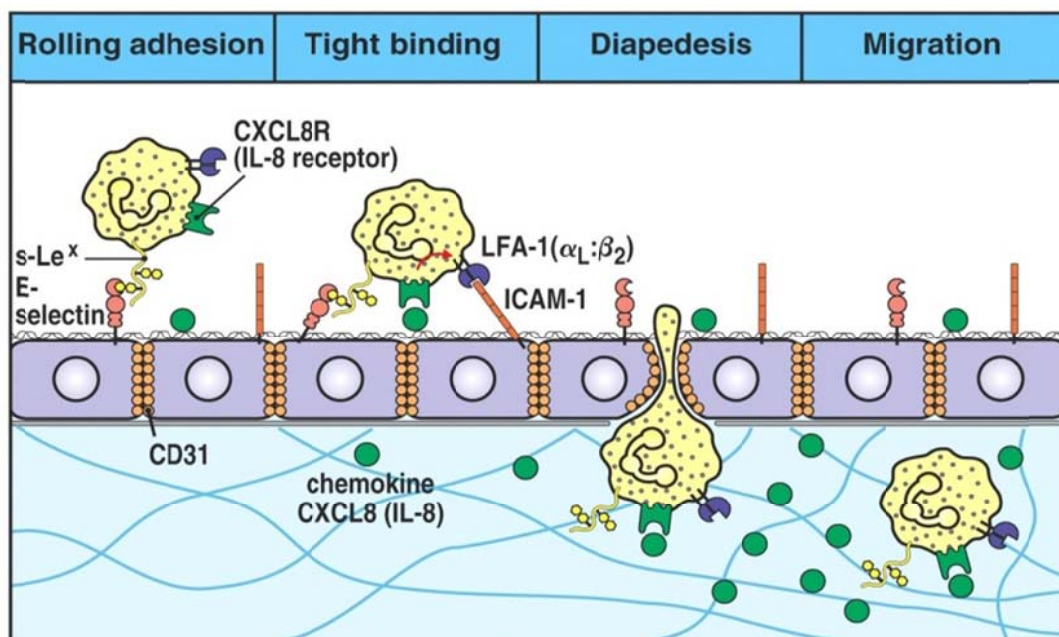


Figure 2-44 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

فصل سوم:

سلول‌های NK!

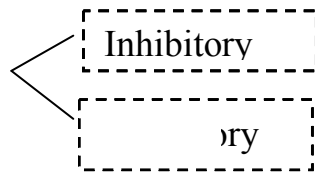
یکی دیگر از سدهای ایمنی ذاتی، سلول‌های کشته‌شده طبیعی می‌باشد. این سلول‌ها لئوسیت‌هایی هستند که به دلیل عدم نیاز به فعال شدن قبلی به نام کشته‌شده طبیعی خوانده می‌شوند. این سلول‌ها سد مؤثری بر علیه سلول‌های توموری و سلول‌های آلوده به ویروس فراهم می‌کنند. سلول‌های NK حدود ۵ تا ۱۵ درصد سلول‌های مونو نوکلئار خون محیطی و طحال را تشکیل می‌دهند. در سایر اندام‌های لنفاوی این سلول‌ها به ندرت دیده می‌شوند. اما در کبد و همچنین رحم به میزان بالا یافت می‌شوند. سلول‌های NK تغییراتی که در سطح سلول‌های آلوده به ویروس و یا سلول توموری ایجاد می‌شود را شناسایی کرده و آنها را از بین می‌برند.

سلول‌های NK از لحاظ عملکردی دو دسته گیرنده دارند که عبارتند از:

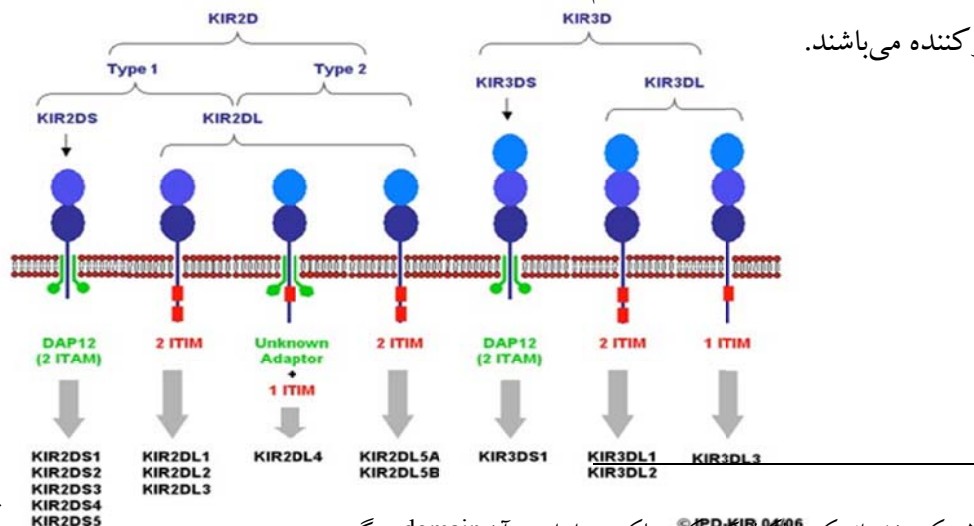
- ۱- گیرنده مهارتی
- ۲- گیرنده فعال‌سازی.

از لحاظ ساختار این گیرنده‌ها سه دسته هستند و عبارتند از:

- killer immunoglobulin like receptor (KIR)
- Natural cytotoxicity receptor (NCR)
- Lectin



گیرنده‌های KIR بر اساس داشتن ۲ دومین (domain) و یا ۳ دومین، شبیه ایمونوگلوبولینی در سطح خارج سلولی تقسیم‌بندی می‌گردند. در بخش داخل سلولی هر کدام از این مولکول‌ها می‌توانند دم سیتوپلاسمی بلند داشته باشند. به عنوان مثال مولکول KIR2DL دارای دو domain شبیه ایمونوگلوبولینی بوده و دارای دم سیتوپلاسمی بلند است. و یا مولکول KIR3DS دارای سه domain خارج سلولی بوده و دارای دم سیتوپلاسمی کوتاه است (L=long و S=short). مولکول‌های KIR که دم سیتوپلاسمی کوتاه دارند، فعال‌کننده و آنهایی که دم سیتوپلاسمی بلند دارند مهارکننده می‌باشند.



1- Natural killer cells.

۲- یک بخش از یک مولکول که یک عملکردی را دارد به آن domain می‌گویند.

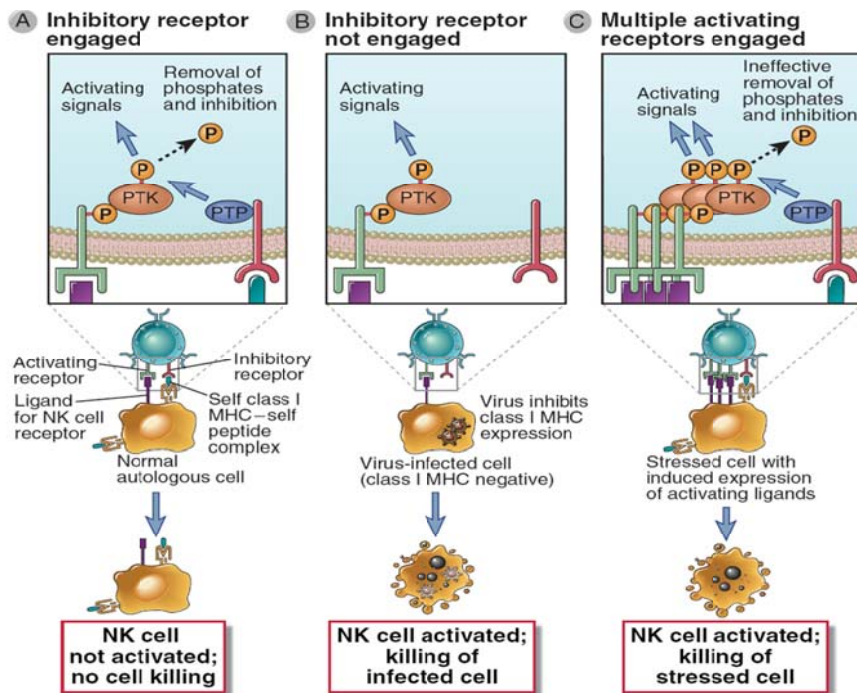
گیرنده‌های NCR که عبارتند از: NKP_3 ، NKP_{44} ، NKP_{46} هر سه فعال کننده می‌باشند. گیرنده‌های نوع سوم که لکتینی هستند شامل: NKG_2A ، NKG_2B ، NKG_2C و NKG_2D می‌باشند. NKG_2A و NKG_2B مهارکننده و NKG_2C و NKG_2D فعال کننده هستند.

سؤالی که مطرح است این است که یک چگونه سلول NK با داشتن هر دو نوع گیرنده فعال‌سازی و گیرنده مهار هدف خود را مورد شناسایی قرار می‌دهد و آن را می‌کشد و یا این که نه، از کشتن هدف خود صرف نظر می‌کند. گیرنده‌های مهار KIR و همچنین گیرنده‌های فعال‌سازی KIR مولکول‌های HLA (همان MHC) را شناسایی می‌کنند. بنابراین اتصال KIR با MHC می‌تواند موجب مرگ و یا باقی ماندن شود. حال سؤال پیش می‌آید که چگونه می‌شود یک سلول هم زمان، هم سیگنال مهارتی دریافت کند هم سیگنال فعال‌سازی؟ گیرنده‌های NCR هنوز لیگاندشان مشخص نشده است ولی باعث فعال شدن NK می‌شوند.

نوع سوم از گیرنده‌های NK یعنی گیرنده‌های لکتینی در نوع مهارتی لیگاندشان $HLA-E$ و در نوع فعال‌سازی لیگاندشان $MIC-A$ و $MIC-B$ می‌باشد.

سلول‌هایی که تحت فشار و استرس هستند این مولکول یعنی MIC را تولید می‌کنند و این و موجب می‌شود تا توسط NK شناسایی شود. از طرفی سلول‌های سالم $HLA-E$ را بیان می‌کنند که نشانگر سلامت سلول است بنابراین نبودن آن باعث می‌شود تا سلول هدف از بین برود.

در مورد پرسشی که در بالا مطرح شد باید گفته شود برآیند سیگنال‌های تحریکی و مهارتی است که تعیین می‌کند



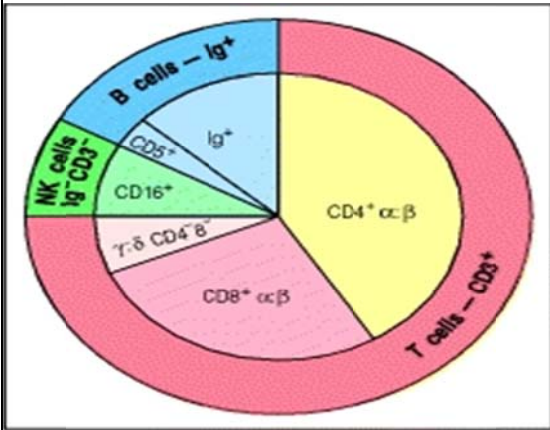
NK فعال شود یا نه.

سلول‌های NK را در آزمایشگاه براساس عدم وجود مولکول CD_3 و وجود ۲ مارکر CD_{16} و CD_{56} می‌شناسند. سلول‌های NK را براساس این دو مارکر به دو دسته تقسیم‌بندی می‌کنند که عبارتند از:

- 1- $CD_{56}^{dim} CD_{16}^{bright}$
- 2- $CD_{56}^{bright} CD_{16}^{dim}$

هر چه تعداد CD_{16} در سلول NK بیشتر باشد، بالغ‌تر است.

سلول‌های ایمنی اکتسابی:



سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی مشخصاً لنفوسیت‌ها هستند که برای آنتی‌ژن گیرنده دارند و شامل لنفوسیت‌های B و T می‌باشند. لنفوسیت‌های T و B سلول‌های اصلی ایمنی اکتسابی هستند. سلول‌های دیگری نیز وجود دارند که گیرنده برای آنتی‌ژن دارند و بین این ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی قرار می‌گیرند. لنفوسیت‌هایی که در بدن دیده می‌شوند از نظر تکاملی بالغ یا نابالغ هستند. آنهایی که نابالغ هستند در اندام‌های لنفاوی اولیه وجود دارند. سلول‌های لنفوسیتی نابالغ با آنتی‌ژن برخورد نکرده‌اند که به آنها سلول‌های Naive (دست نخورده) گفته

می‌شود. این سلول‌ها در طی ۱ تا ۳ ماه اگر آنتی‌ژن را شناسائی نکنند از بین می‌روند. سلول‌های Naive و خاطره، سلول‌هایی در حالت استراحت نامیده می‌شوند چرا که آنها نه تقسیم می‌شوند و نه عملکردهای اجرایی دارند.

رشد لنفوسیت‌های Naive وابسته به دو نوع سیگنال است که به وسیله سایتوکین‌ها و به وسیله گیرنده‌های آنها ایجاد می‌گردد. تصور می‌شود گیرنده سلول B حتی در غیاب آنتی‌ژن می‌تواند ایجاد سیگنال بقاء نماید. به عنوان مثال سایتوکین IN-7 عامل رشد سلول‌های T می‌باشد و این در حالی است که نوعی سایتوکین به نام BAFF عامل بقاء سلول‌های B می‌باشد.

پس از آن که سلول لنفوسیت Naive فعال شد بزرگ‌تر شده و تکثیر می‌یابد و لنفوبلاست نامیده می‌شود. برخی از این سلول‌ها تبدیل به سلول‌های عملکردی می‌گردند که قادر به حذف آنتی‌ژن می‌باشند. سلول‌های تمایز یافته T اکثراً طول عمر کوتاهی داشته و خود تجزیه شونده نیستند. سلول‌های B تولید کننده آنتی‌بادی را پلاسما سل (plasma cell) می‌نامند.

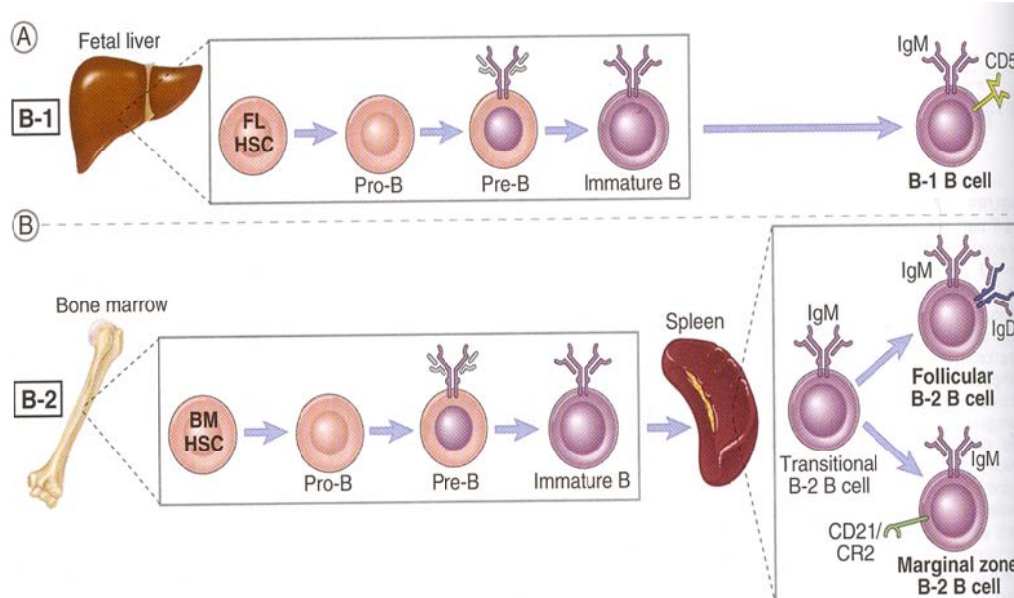
سلول‌های B خاطره به دلیل تغییر کلاس آنتی‌بادی در سطح خود، IgG، IgA یا IgE را دارند. این در حالی است که سلول‌های B دست نخورده IgM و IgD را بیان می‌کنند. لنفوسیت‌های B خاطره مارکر CD27 را بیان می‌کنند و سلول‌های T خاطره میزان بالایی از گیرنده IL-7 به نام CD127 را بیان می‌نمایند. این سلول‌ها همچنین مولکول‌هایی را بیان می‌کنند که باعث می‌شود به مکان‌های ملتهب بروند. سلول‌های T دست نخورده مولکول CD45RA و سلول‌های T خاطره و فعال مولکول CD45RO را در سطح خود بیان می‌نمایند.

به سلول‌های تولید کننده آنتی‌بادی در جریان خون پلاسما بلاست (Plasmablast) گفته می‌شود. این سلول‌ها پیش‌ساز پلاسما سل می‌باشند.

لنفوسیت های B:

لنفوسیت های B در پرندگان در عضوی به نام بورسای تکامل می یابند و به همین دلیل به آنها B گفته می شود. سلول های B دو دسته هستند:

یک دسته با نام B₁ و دسته دوم با نام B₂ خوانده می شوند. سلول های B₁ در کبد جنینی تولید شده و تکامل می یابند و سلول های B₂ بخشی از تکامل خود را در مغز استخوان و بخشی دیگر را در طحال طی می کنند.



سلول های B₁:

سلول های B₁ در انسان این ویژگی ها را دارد:

- ۱- می توانند دارای مارکر CD₅ باشند و یا فاقد آن باشند.
- ۲- در کبد جنینی تولید می شوند یعنی بعد از تولید، تولید نمی شوند.
- ۳- آنتی بادی های طبیعی تولید می کنند، این آنتی بادی ها برضد آنتی ژن های شایع بدن تولید شده و میل پیوندی کمی برای آنتی ژن دارند و به همین دلیل این آنتی بادی ها جزء ایمنی ذاتی در نظر گرفته می شوند. این آنتی بادی ها از کلاس IgM هستند.

۴- سلول های B₁ از نظر گیرنده آنتی ژنی تنوع کمی دارند.

۵- سلول های B₁ در مکان های آناتومیکی خاصی مثل جنب و سفاق تجمع می یابند.

۶- این سلول ها قادر به عرضه آنتی ژن به سلول های T می باشند. در موش سلول های B به دو گروه B_{1a} و B_{1b}

تقسیم می شوند که B_{1a} مارکر CD₅ را داشته و آنتی بادی طبیعی تولید می کند. سلول های B_{1b} فاقد CD₅ بوده و به آنتی ژن های پلی ساکاریدی خاص مثل پنومو کوک پاسخ می دهد.

سلول های B₂:

این سلول ها بخشی از تکامل خود را در مغز استخوان طی کرده و به صورت نابالغ به طحال می روند و در طحال تکامل خود را طی می کنند. در طحال این سلول ها به دو دسته B₂ نوع مارژینال زون (Marginal Zone) و فولیکولی

تکامل پیدا می کنند. سلول های B₂ تحت تأثیر سیگنال های BAFF تبدیل به B فولیکولی و تحت تأثیر سیگنال های Notch-2 تبدیل به B مارژینال زون می گردند.

سیگنال ضعیف گیرنده آنتی ژنی به همراه سیگنال BAFF موجب تبدیل سلول پیش ساز به B₂ و سیگنال های متوسط گیرنده به همراه Natch-2 موجب تبدیل سلول پیش ساز به B مارژینال زون می گردد.

سلول های B مارژینال زون و سلول های B سلول های غیرگردشی هستند (در خون گردش نمی کنند) ولی سلول های B₂ از نوع فولیکولی آنهاست هستند که در فولیکول های لنفوی اندام های لنفوی ثانویه وجود دارند و در خون گردش می کنند.

سلول های B مارژینال زون مولکول IgM را به عنوان گیرنده آنتی ژنی بیان می نمایند و مولکول CD₂₁ را به میزان بالا بیان می کنند و IgD و CD₂₃ را به میزان کم بیان می کنند. در حالی است که سلول های B نوع فولیکولی IgD بالا دارند و IgM و CD₂₁ کم بیان می کنند.

سلول های B₁ و B₂ نوع مارژینال زون به آنتی ژنهای مستقل از تیموس پاسخ می دهند و سلول های B نوع فولیکولی به آنتی ژنهای وابسته به T پاسخ می دهند.

در انسان یک تا دو سال طول می کشد تا ناحیه مارژینال زون شکل بگیرد. لنفوسیت های B مارژینال زون آنتی ژنهای پلی ساکاریدی که وارد خون می شود را به دام انداخته و به آن پاسخ می دهند.

لنفوسیت های T:

سلول های T را براساس نوع گیرنده آنتی ژنی به دو دسته تقسیم بندی می کنند. در خون ۹۰ تا ۹۵ درصد سلول های T گیرنده متشکل از زنجیره های α-β را بیان می کنند که TCR₂ نامیده می شود. ۵ تا ۱۰ درصد سلول های T خون محیطی، زنجیره از نوع δ-γ را بیان می کنند که TCR₁ نامیده می شود. در کل تمامی لنفوسیت های T در خون به وسیله داشتن مارکر CD₃ مشخص می شوند. داشتن مارکر CD₃ نشانگر این است که سلول لنفوسیت T است. این در حالی است که در مورد لنفوسیت های B وجود آنتی بادی سطحی و CD₁₉ نشانگر آن است که سلول لنفوسیت B است.

سلول های T نوع β-α براساس مارکرهای CD₄ و CD₈ به دو گروه تقسیم می شوند. یک دسته مارکر CD₄ را داشته و دسته دیگر مارکر CD₈ را دارند.

سلول های T، γ-δ در انسان به دو گروه تقسیم بندی می شوند که نوع δ₂ نوع غیر δ₂ نامیده می شوند.

سلول های نوع δ₂ در خون وجود دارند و نوع غیر δ₂ در مراکز یا نواحی مخاطی دیده می شوند.

به صورت کلی سلول های T نوع δ-γ از ۳ طریق آنتی ژن را شناسایی می کنند:

۱- شناسایی مستقیم از طریق TCR

۲- از طریق گیرنده های فعال سازی مثل NKG₂D

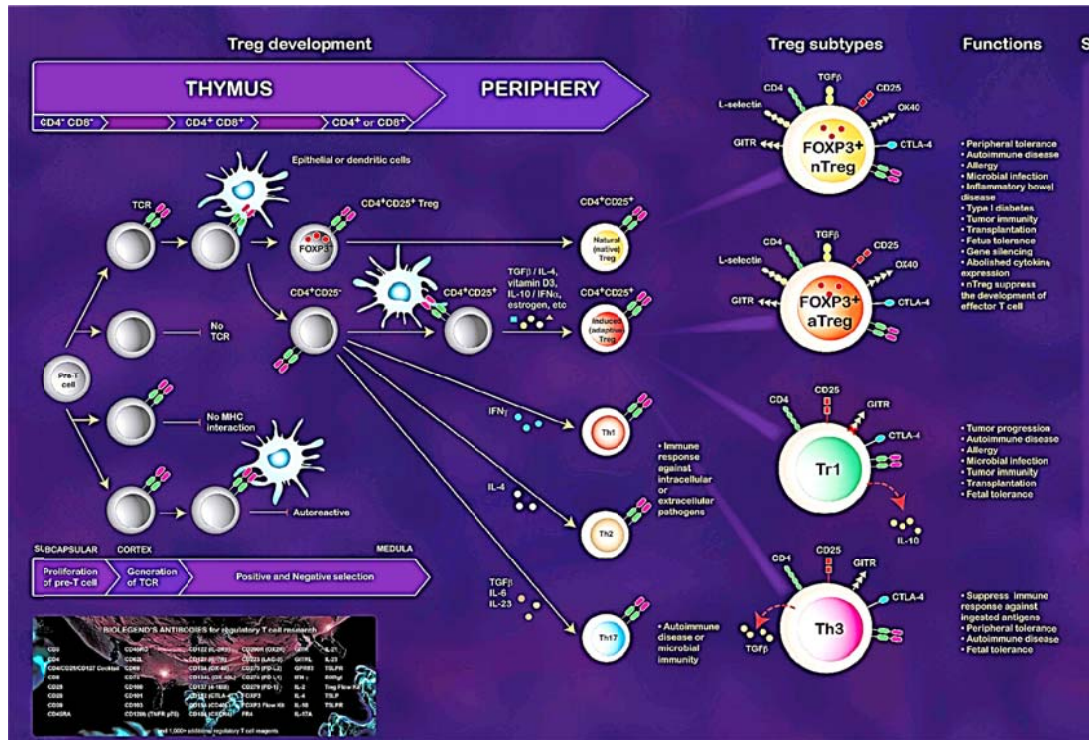
۳- از طریق مولکول CD1

سلول های Tγ-δ خاصیت تولید سایتوکین و خاصیت کشندگی بر عهده دارند. آنها همچنین خاصیت عرضه آنتی ژن

به سلول های T را انجام می دهند. و نیز در بهبود ضخم نقش ایفا می کنند.

سلول های $T\gamma\text{-}\delta$ دو دسته هستند که از نظر تنوع گیرنده آنتی ژن باهم اختلاف دارند. یک دسته تنوع گیرنده ای محدودی دارند. این سلول ها در مراکز مخاطی دیده می شوند. دسته دوم در خون دیده شده و δ نامیده می شوند. سلول های $T\alpha\text{-}\beta$ که براساس مارکر به دو دسته CD_4^+ و CD_8^+ تقسیم شده بودند براساس عملکردشان به سه دسته تقسیم می شوند:

- ۱- سلول های T کمکی
- ۲- سلول های T کشنده
- ۳- سلول های T تنظیمی



سلول های T کمکی:

سلول های T کمکی مارکر CD_4^+ را دارند. سلول های T کشنده مارکر CD_8^+ را دارند. سلول های T تنظیمی خود گروه های مختلفی دارند و برخی CD_4 را دارند. برخی CD_8 را دارند و برخی نه CD_4 را دارند و نه CD_8 را دارند. سلول هایی که هم CD_4 را دارند و هم CD_8 نابالغ هستند و در خون و اندام های لنفاوی ثانویه وجود ندارند ولی در تیموس هستند.

سلول های T کمکی که مارکر CD_4 را دارند و قبل از برخورد با آنتی ژن، Naive نامیده می شوند. بعد از شناسائی آنتی ژن تمایز پیدا کرده و به زیر گروه های مختلف تبدیل می شوند. این سلول ها TH_1 ، TH_2 ، TH_17 و TFH هستند. سلول های T کشنده نیز بعد از شناسائی آنتی ژن تمایز پیدا کرده و به CTL تبدیل می گردند. سلول های T تنظیمی که مارکر CD_4 را دارند خود به طور کلی به دو دسته تقسیم می شوند که عبارتند از: iTreg و nTreg.

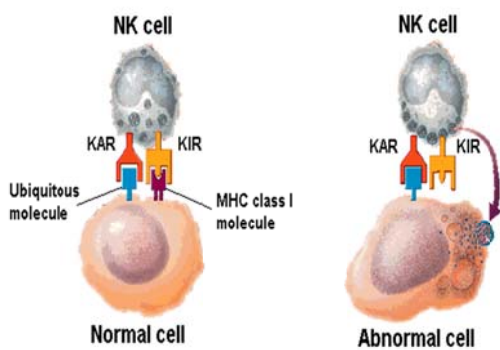
سلول های nTreg از سلول های مارکرهای CD_4 ، CD_4 ، CD_4 و $CLTA-4$ و $FOXP3$ را دارند.

دسته دوم از سلول های T تنظیمی، سلول های T تنظیمی القایی هستند که خود به سه زیر گروه تقسیم می شوند: Tr_1 ، TH_3 ، $aTreg$

سلول‌های aTreg مانند نوع nTreg، FOXP3 را دارند. اما سلول‌های Tr1 و TH3 فاقد FOXP3 هستند. سلول‌های iTreg در ابتدا فاقد CD25 هستند. اما بعداً آن را کسب می‌کنند. این در حالی است که سلول‌های nTreg از همان اول CD25 را دارند. این سلول‌ها نیز واجد CD4 و CTLA4 هستند. سلول‌های Tr1 با تولید IN-10 و سلول‌های TH3 با تولید $TGF\beta$ پاسخ ایمنی را مهار می‌نمایند.

سلول‌های NKT:

سلول‌های NKT سلول‌هایی هستند که به صورت هم‌زمان مارکر سلول‌های T مثل $TCR\alpha\beta$ و $CD3$ و نیز مارکر سلول‌های NK مثل $CD16$ و $CD56$ را بیان می‌نمایند. این سلول‌ها آنتی‌ژن را به همراه یک مولکول شبه MHC کلاس I به نام $CD1d$ مورد شناسایی قرار می‌دهند. سلول‌های NKT زیر گروه‌های متفاوتی دارند. یک دسته از آنها که iNKT نامیده می‌شود $V\alpha24$ را بیان می‌نماید. این سلول چیزی را که شناسایی می‌نماید α -گالاکتوزیل سرامید (αGC) می‌باشد.



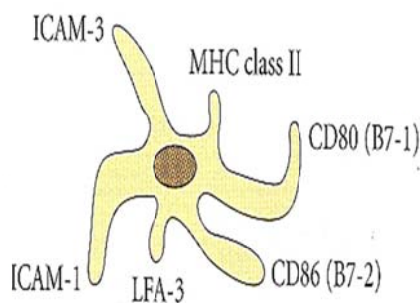
نوع دوم از سلول‌های NKT آنهايي هستند که گیرنده متنوعی را بیان کرده و مولکول‌های غیرپپتیدی دیگری را شناسایی می‌کنند.

سلول‌های NKT خاصیت کشندگی دارند. آنها می‌توانند باعث فعال شدن $TH1$ و یا $TH2$ شوند. برخلاف سلول‌های NK که در مغز استخوان تکامل می‌یابند این سلول‌ها در تیموس بالغ می‌شوند.

سلول‌های دندرتیک:

به دلیل داشتن زواندی در سطح خود به این نام نامیده می‌شوند. این سلول‌ها عمل عرضه آنتی‌ژن به سلول T را انجام می‌دهند. در انسان دو نوع سلول دندرتیک داریم که عبارتند از سلول‌های دندرتیک میلوئیدی و سلول‌های پلاسموسایتوئیدی سلول‌های دندرتیک میلوئیدی خود گروه‌های متفاوتی دارند.

دسته‌ای از این سلول‌ها که در اپیدرم بوده و نابالغ هستند سلول‌های لانگرهانس نامیده می‌شوند. سلول‌های لانگرهانس پس از این شناسایی آنتی‌ژن و جذب آن بالغ شده و آنتی‌ژن را به سلول T عرضه می‌کند.



سلول‌های دندرتیک دیگر که در درم وجود دارد سلول دندرتیک درمال نامیده می‌شود. سلول‌های دندرتیک پلاسموسایتوئیدی دارای $TLR9$ و $TLR3$ بوده و با شناسایی اسیدنوکلئیک IN-1 تولید می‌کنند و به آنها IPC¹ گفته می‌شود. سلول‌های دندرتیک از مونوسیت‌ها نیز می‌توانند به وجود آیند.

1- IFN producing cell.

فصل چهارم:

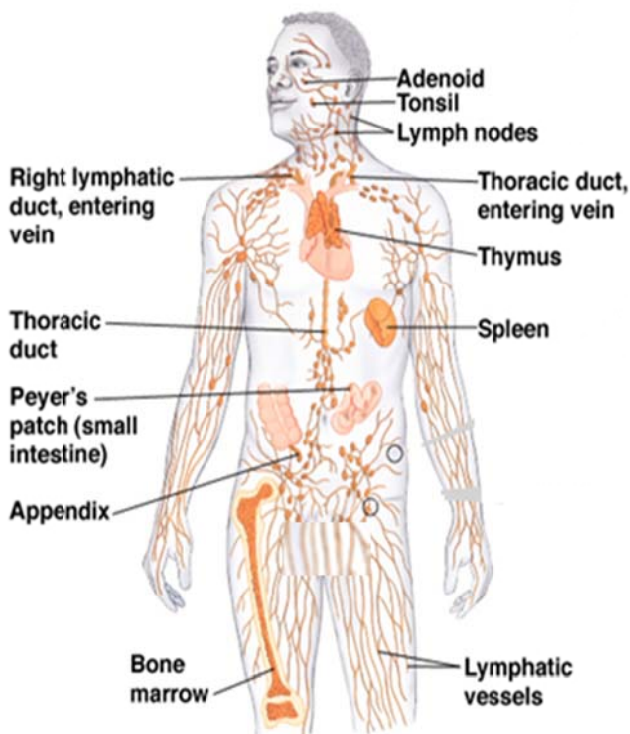
اندام‌های لنفاوی (Lymphoid organs):

اندام‌های لنفاوی محل‌هایی هستند که در آنها لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند، تکامل پیدا می‌کنند و به آنتی‌ژن پاسخ داده می‌شود. اندام‌های لنفاوی به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند.

اندام‌های لنفاوی اولیه محل‌هایی هستند که در آنها لنفوسیت‌ها تولید شده، تکامل پیدا کرده و توانائی پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن را کسب می‌نمایند.

اندام‌های لنفاوی ثانویه محل‌هایی هستند که در آنجا بدن به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهد. اندام‌های لنفاوی اولیه شامل تیموس و مغز استخوان می‌باشد.

مغز استخوان محل تکامل سلول‌های خونی به جز لنفوسیت‌های T و محل تولید تمامی سلول‌های خونی می‌باشد.



در داخل مغز استخوان علاوه بر سلول‌های خونی و پیش‌سازهای آنها سلول‌های بستر یا استروما قرار گرفته است که در تکامل سلول‌ها نقش دارد. مغز استخوان صرفاً یک محیط فیزیکی تولید سلول‌های خونی نیست بلکه یک زیر محیط (Microenvironment) مناسب برای این کار می‌باشد و وجود سلول‌های مختلف جهت تولید سلول‌های خونی لازم است چرا که فاکتورهای رشد و سایر مولکول‌هایی که در روند تولید سلول‌های خونی نیاز است مثل IL-7، تولید می‌شود. بلوغ لنفوسیت‌های B در مغز استخوان از کناره استخوان آغاز شده و هر چه به سمت مرکز می‌رویم این سلول‌ها بالغ‌تر هستند. سلول‌های B نابالغ نهایتاً به طحال رفته و در آنجا بلوغ خود را طی می‌نمایند.

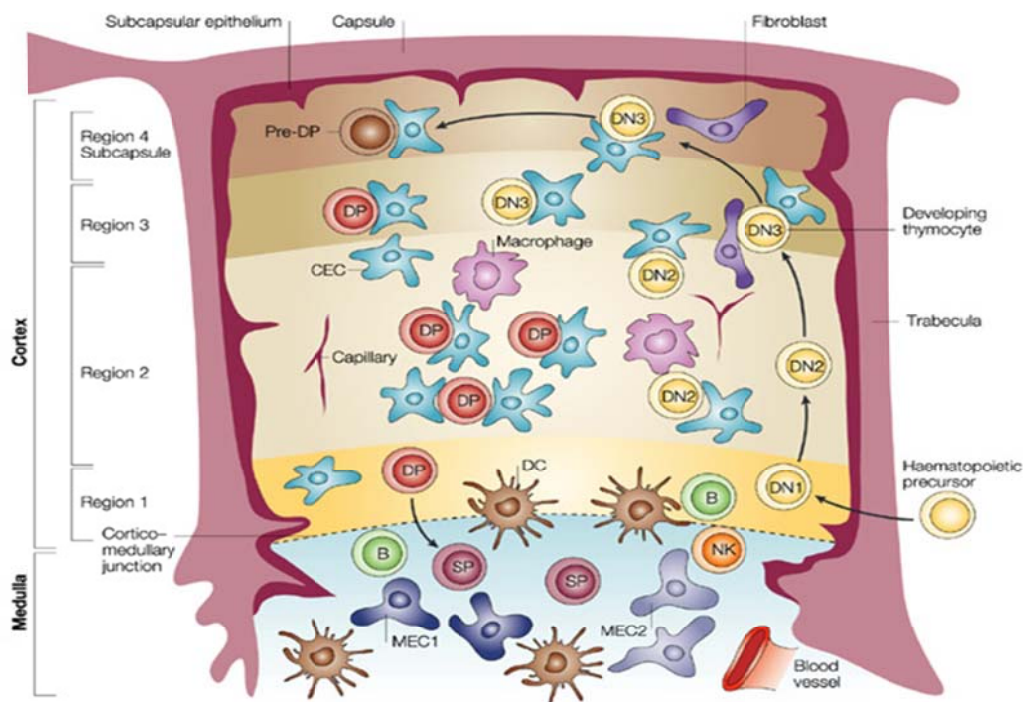
تیموس:

تیموس که در جلوی سینه واقع شده است در حدود ۲۰ سالگی بیشترین حجم خود را دارد و سپس آتروفی می‌گردد. تیموس یک عضو کپسول‌دار بوده و یک اندام دو بخشی یا دو لوبی می‌باشد. هر لوب تیموس به بخش‌هایی تقسیم می‌شود که کورتکس و مدولا (Medulla) نامیده می‌شود.

سلول‌های T به صورت نابالغ از طریق HEV¹ که در مرز بین کورتکس و مدولا قرار (Corticomedullary) دارد، وارد تیموس می‌شود و سپس به کورتکس مهاجرت کرده و مجدداً به سمت مدولا حرکت می‌نمایند. سلول‌های

¹ - High endothelial venules.

T پیش ساز در این روند حرکتی، بلوغ خود را کسب می کنند. در ابتدا سلول های نابالغ فاقد CD4 و CD8 هستند و به آنها دو گانه منفی (CDN) گفته می شود. پس از مهاجرت به کورتکس، این سلول ها همچنان دو گانه منفی هستند. مجدداً در مرز بین کورتکس و مدولا این سلول ها هم CD4 دارند و هم CD8. به همین دلیل به آنها دو گانه مثبت گفته می شود. زمانی که به مدولا وارد می گردند CD8 و یا CD4 خود را از دست داده و به سلول یگانه مثبت (Single positive) تبدیل می شوند (دو گانه مثبت ها بیشتر در کورتیکومدولاری تجمع می یابند).



Nature Reviews | Immunology

در فرآیند بلوغ سلول های دیگری نیز در تیموس وجود دارند و منشأ لنفوئیدی ندارند اما در بلوغ نقش ایفا می کنند مثل سلول های اپی تلیال تیموسی.

در تیموس سه نوع سلول اپی تلیال وجود دارد به نام:

- ۱- اپی تلیال کورتکس سطحی
- ۲- اپی تلیال کورتکس عمقی
- ۳- اپی تلیال کورتکس مدولا

سلول های اپی تلیال کورتکس سطحی که به اشکال مختلف دیده می شوند با تولید فاکتورهای رشد، مانند IL-7 باعث تکثیر سلول های نابالغ می گردند. سلول های کورتکس عمقی با عرضه آنتی ژن به سلول های T، موجب انتخاب مثبت می شوند و سلول های اپی تلیال مدولا در انتخاب منفی نقش دارند. به طور کلی انتخاب مثبت زمانی که سلول در حالت دو گانه مثبت است، انجام می شود. انتخاب منفی هر زمانی می تواند صورت بگیرد اما عمدتاً در مدولا و زمانی که سلول یگانه مثبت است، انجام می شود. سلول های T بالغ نهایتاً وارد جریان خون شده و به اندام های لنفاوی ثانویه مهاجرت می کنند.

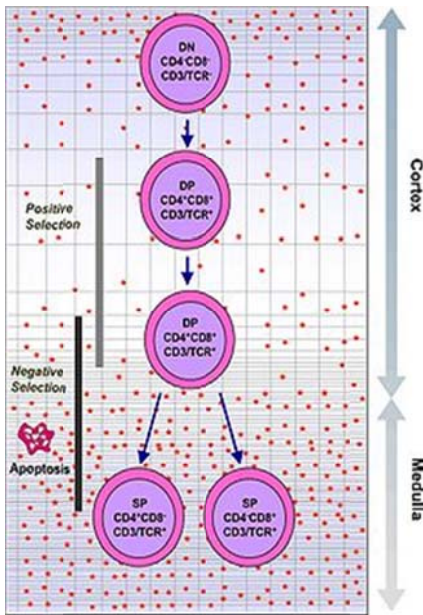
انتخاب مثبت:

در فرآیند بلوغ لنفوسیت‌های T آن دسته از لنفوسیت‌های T که قادر به شناسایی MHC خود به همراه آنتی‌ژن خودی باشند حفظ می‌شوند که به آن انتخاب مثبت می‌گویند.

انتخاب منفی:

در فرآیند بلوغ لنفوسیت‌های T، آن دسته از لنفوسیت‌های T که قادر به شناسایی MHC خودی و آنتی‌ژن خودی باشند، حذف می‌شوند که به آن انتخاب منفی گفته می‌شود. این سلول‌ها از طریق مرگ برنامه‌ریزی سلول (آپوپتوزیس) از بین می‌روند.

تعیین کننده انتخاب مثبت و منفی قدرت سیگنال که به سلول T می‌رسد، می‌باشد. اگر سیگنال ارسال شده زیاد باشد یا به عبارت دیگر افینیتی (affinity)



TCR برای MHC و آنتی‌ژن زیاد باشد، سلول T از بین می‌رود که به آن انتخاب منفی می‌گویند. برعکس اگر قدرت اتصال و affinity کم باشد، سلول‌های T باقی می‌ماند که به آن انتخاب مثبت گفته می‌شود. البته لازم به ذکر است که بین سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس عمقی و مدولا از نظر مورفولوژی کمی تفاوت وجود دارد که سلول‌های کورتکس عمومی را قادر به انتخاب مثبت و سلول‌های اپی‌تلیال مدولا را قادر به انتخاب منفی می‌نماید.

اندام‌های لنفاوی ثانویه:

اندام‌های لنفاوی ثانویه محل‌هایی هستند که لنفوسیت‌ها پس از بلوغ به آنجا وارد شده و به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. این اندام‌ها از نظر سازماندهی طیفی از اندام‌هایی با سازماندهی کامل تا بدون سازماندهی می‌باشد. از اندام‌های لنفاوی کپسول‌دار می‌توان به غدد لنفی و طحال اشاره کرد و از اندام‌های لنفاوی با سازماندهی کمتر و یا بدون سازماندهی می‌توان به اندام‌های لنفاوی مخاطی اشاره نمود. اندام‌های لنفاوی بدن

در کل عبارتند از:

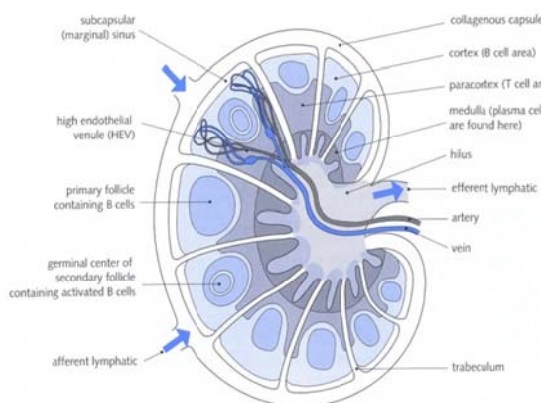
۱- غدد لنفی ۲- طحال ۳- اندام‌های لنفوئیدی مربوط به

اپی‌تلیوم.

اندام‌های لنفاوی مربوط به اپی‌تلیوم به دو دسته اندام‌های لنفاوی

مربوط به اپی‌تلیوم مخاط و اندام‌های لنفاوی مربوط به اپی‌تلیوم پوست

تقسیم‌بندی می‌گردد.



غدد لنفی:

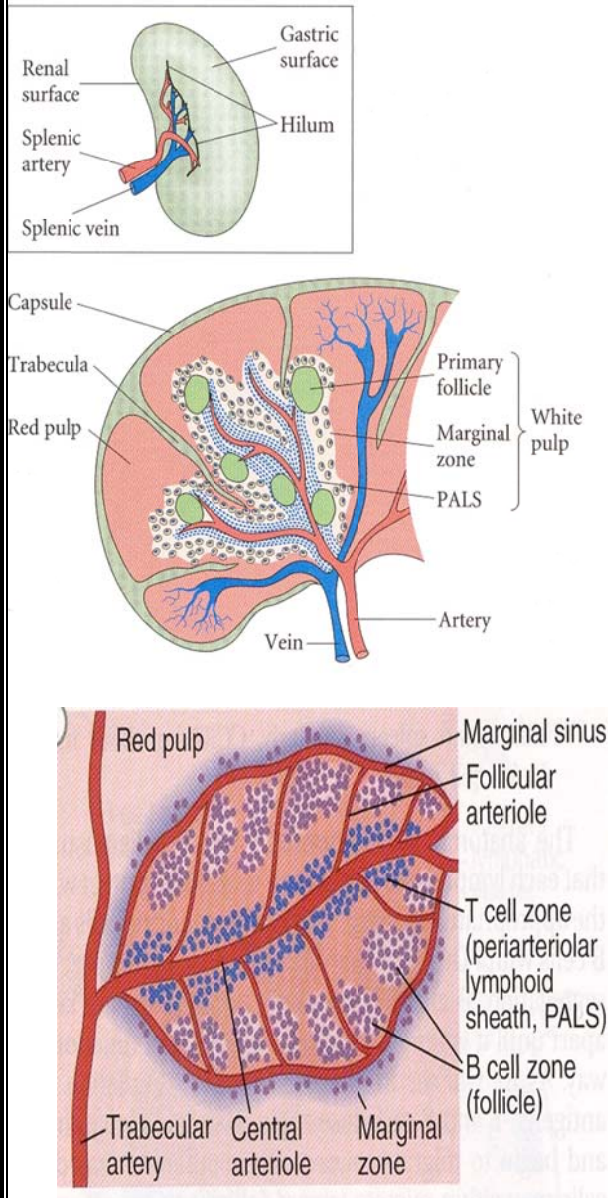
غدد لنفی اندام‌های لویبایی شکل هستند که توسط یک کپسول از بافت پیوندی پوشیده شده‌اند، این اندام‌ها به مانند یک فیلتر بر سر راه رگ‌های لنفی قرار گرفته‌اند و لنف را فیلتر می‌نمایند. یک سرخرگ از ناحیه ناف که ناحیه مقعر می‌باشد وارد آن شده و یک سیاهرگ از آن خارج می‌شود. لنفوسیت‌ها از طریق این سرخرگ وارد غده شده و از

طریق HED رگ را ترک کرده و در غده لنفی مستقر می‌شوند. سلول‌های T در ناحیه‌ای به نام پاراکورتکس پراکنده می‌شوند که HED نیز در آن ناحیه وجود دارد. اما سلول‌های T در تجمعاتی به نام فولیکول متمرکز می‌گردند. لنف همچنین با سوراخ کردن وارد آن می‌شود که لنفوسیت‌ها توسط این مکانیسم وارد غدد لنفی می‌شوند. فولیکول‌ها در بخش کورتکس غدد لنفی وجود دارند. در غدد لنفی دو نوع فولیکول وجود دارد: فولیکول اولیه و فولیکول ثانویه. فولیکول واجد مرکز زاینده را فولیکول ثانویه و فولیکول فاقد آن را فولیکول اولیه می‌نامند. مدولا که بخش سوم یک غده است متشکل از انواع سلول‌ها از جمله ماکروفاژها، پلاسموسل‌ها، سلول‌های B فعال، دندرتیک و T می‌باشند. غدد لنفی محل پاسخ‌دهی سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌هایی است که وارد لنف می‌شوند.

طحال (Spleen):

اندامی با وزن حدود ۱۵۰ گرم می‌باشد که توسط کیسولی از بافت پیوندی محافظت می‌گردد. طحال محل پاسخ‌دهی سیستم ایمنی به آنتی‌ژنهای خونی است. یک سرخرگ منفرد به نام سرخرگ طحالی وارد طحال شده و به شاخه‌های کوچک‌تر تقسیم می‌گردد. در اطراف شاخه‌های این سرخرگ حاشیه‌ای از لنفوسیت‌ها که لنفوسیت‌های T هستند دیده می‌شود که به آن پوشش لنفوی دور شریانچه‌ای گفته می‌شود. طحال HED ندارد و بنابراین از طریق HED ورود و خروج صورت نمی‌گیرد. سلول‌های B در این جا پس از خروج رگ تشکیل فولیکول می‌دهند و همان طور که گفته سلول‌های T ایجاد پالس می‌نمایند. مواد خونی که وارد طحال می‌شوند ابتدا به مارژینال زون می‌ریزند. در مارژینال زون سلول‌های B مارژینال و ماکروفاژها وجود دارند که ابتدا ایجاد پاسخ می‌کنند.

حاشیه‌ای از سلول‌ها دور پالس و فولیکول‌ها را فراگرفته که به آن مارژینال زون گفته می‌شود. به مجموعه پالس، فولیکول و مارژینال زون، پالپ سفید طحال گفته می‌شود. در اطراف پالپ سفید، پالپ قرمز وجود دارد.



اندام‌های لنفاوی مربوط به اپی‌تلیوم:

اپی‌تلیوم در دو جای بدن یعنی پوست و مخاط با نام‌های اپی‌تلیوم پوست و اپی‌تلیوم مخاط دیده می‌شود. هر دوی این اپی‌تلیوم‌ها دارای اندام لنفاوی هستند که در مخاط به آن MALT¹ و در پوست به آن SALT² گفته می‌شود. این اندام‌های لنفاوی وسیع‌ترین و بیشترین بخش اندام‌های لنفاوی ثانویه را به خود اختصاص می‌دهند.

MALT:

اندام‌های لنفاوی مربوط به مخاط در هر بخش نام مخصوص به خود را می‌گیرند. به عنوان مثال در بینی و گلو به آن NALT گفته می‌شود. یا در ریه به آن BALT گفته می‌شود و در روده به آن GALT گفته می‌شود. ساختار این بافت‌های لنفاوی با کمی اختلاف تقریباً مثل هم است. لوزه‌ها که در گلو قرار گرفته اند جزء اندام‌های لنفاوی مرتبط با مخاط می‌باشند. شناخته شده ترین ساختار MALT در روده است. در روده، لنفوسیت‌ها در سه ناحیه دیده می‌شوند:

۱- درون سلول‌های اپی‌تلیال که به همین دلیل به آنها اینترا اپی‌تلیال (IEL³) گفته می‌شود.

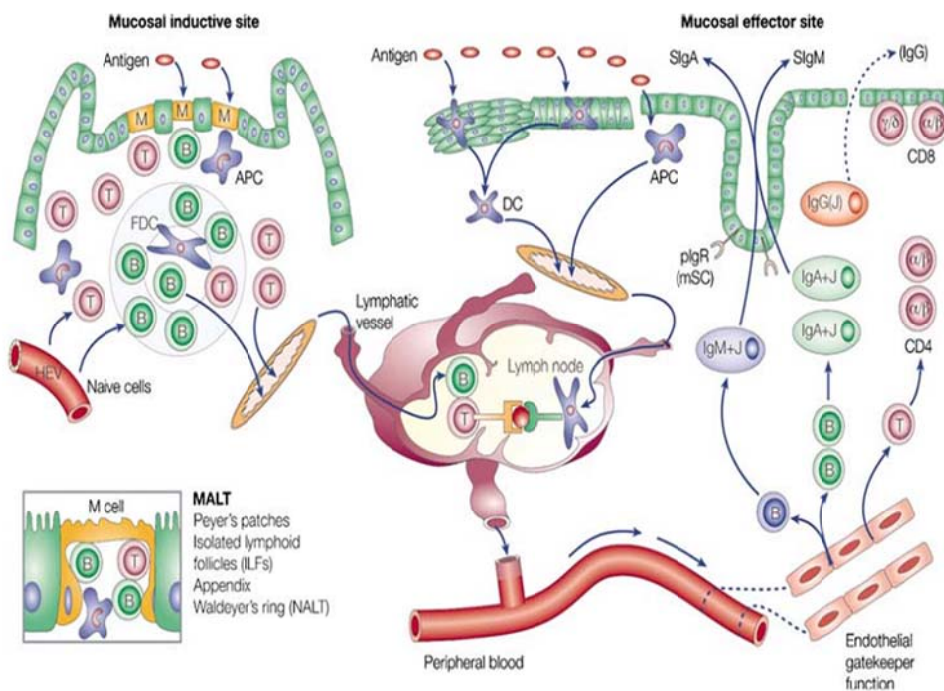
۲- در تجمعاتی به نام پلاک پیر (Peyer's patch)

۳- به صورت پراکنده در ناحیه لامینا پروپریا (lamina properial) پلاک‌های پیر مجموعه‌ای از فولیکول‌های

لنفاوی هستند. سلول‌های T به صورت پراکنده قرار گرفته‌اند.

یکی از ویژگی‌های MALT وجود سلول‌هایی به نام M است. سلول‌های M آنتی‌ژن را جذب کرده و به بافت

زیرین تحویل می‌دهد. سلول M سلول اپی‌تلیال تغییر یافته است.



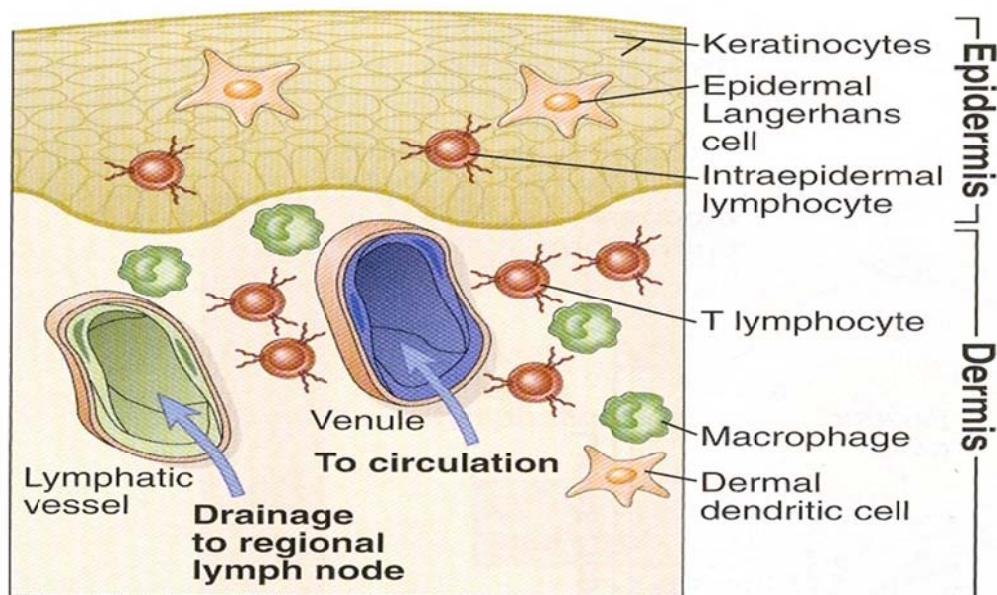
¹- Mucosal associated lymphoid tissues.

²- Skin associated lymphoid tissues.

³- Intraepithelial lymphocytes.

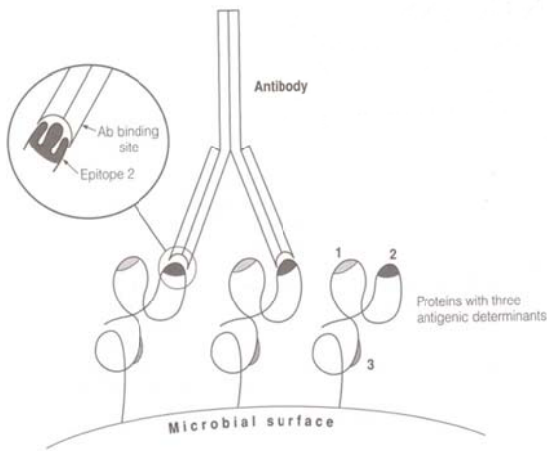
:SALT

پوست نیز دارای اندام لنفاوی مخصوص به خود است. پوست از دو بخش اپی‌درم و درم تشکیل شده است. در اپی‌درم، سلول‌های کراتینوسیت، سلول‌های دندریتیک نابالغ یا لانگرهانس و سلول‌های IEL دیده می‌شوند. کراتینوسیت‌ها با ترشح سایتوکین در دفاع نقش ایفا می‌کنند. سلول‌های لانگرهانس با جذب آنتی‌ژن بالغ شده و آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌نمایند. درم نیز حاوی انواع مختلف سلول‌ها از جمله ماکروفاژها و لنفوسیت که بیشتر سلول T هستند، می‌باشد.



فصل پنجم:

آنتی ژن (Antigen):



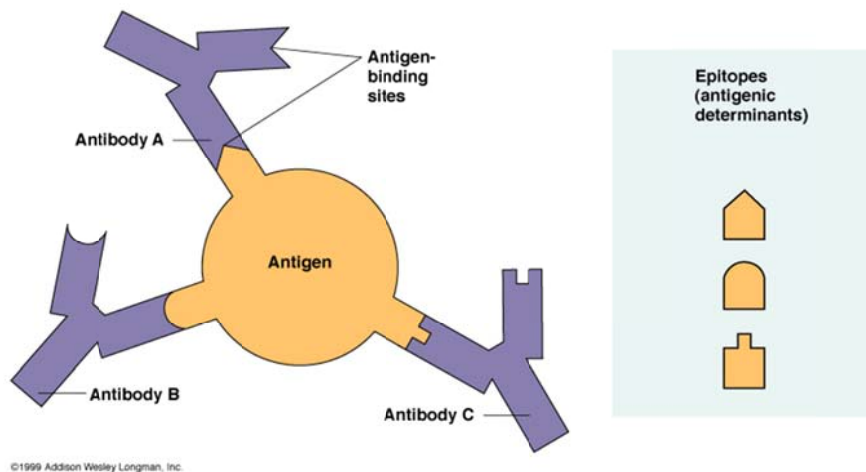
هر ماده‌ای که بتواند با گیرنده سلول‌های B و یا گیرنده سلول‌های T واکنش دهد، آنتی ژن نامیده می‌شود.

ایمونوژن، آنتی ژنی است که باعث ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد. در عوض تولوروژن (Tolerogen) آنتی ژنی است که پاسخ ایمنی را مهار می‌کند.

هاپتن آنتی ژنی است که به گیرنده لنفوسیت متصل می‌شود اما قادر به ایجاد ایمنی نمی‌باشد.

آنتی ژنها معمولاً بزرگتر از حدی هستند که فقط یک گیرنده

به آنها اتصال یابد و بخش‌های مختلف آنتی ژن توسط گیرنده‌های مختلف آنتی ژن شناسایی می‌شود. بخشی از آنتی ژن که توسط گیرنده شناسایی می‌شود Epitope نامیده می‌شود. اپی توپ‌ها دو نوع هستند: اپی توپ‌های خطی یا پیوسته (Linear) و اپی توپ‌های شکلی یا فضایی یا ناپیوسته (Coformational).



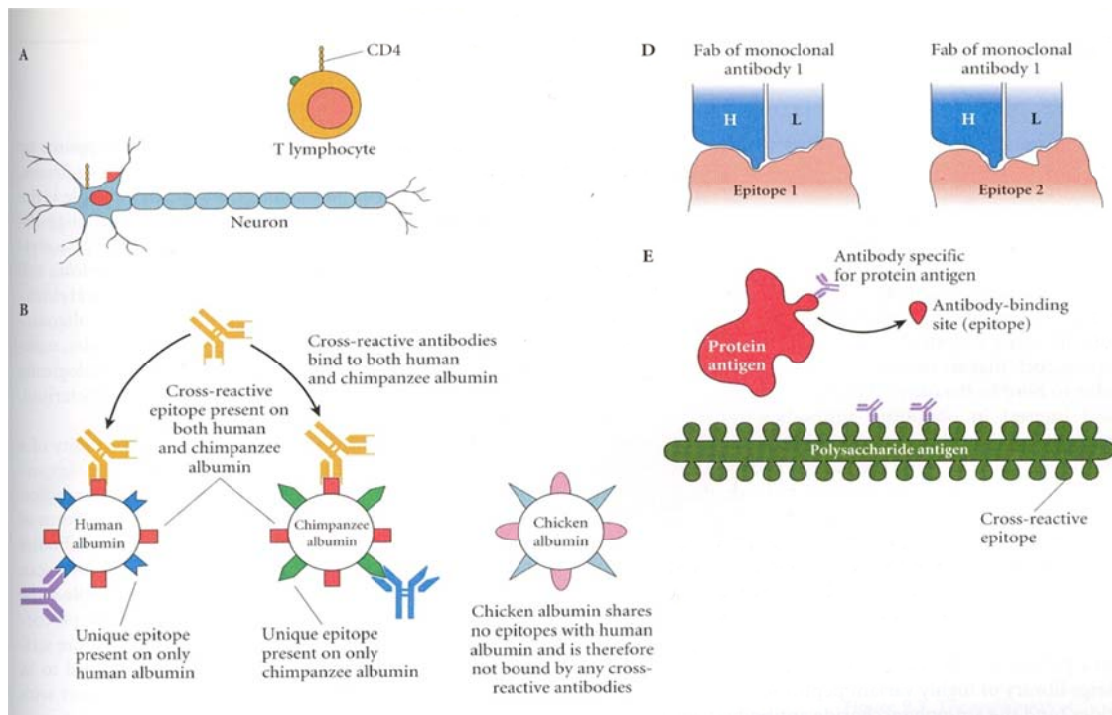
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

اپی توپ‌های خطی یا پیوسته از کنار هم قرار گرفتن واحدها به صورت کووالانس ایجاد می‌شود و در مار کرومولکول‌های مختلف ایجاد می‌شود. سلول‌های T فقط شناسایی کننده اپی توپ‌های خطی مربوط به پروتئین‌ها هستند. اپی توپ‌های شکلی از کنار هم قرار گرفتن واحدها با پیوند غیر کووالان ایجاد می‌شوند. سلول‌های B شناسایی کننده اپی توپ‌های خطی و شکلی هستند که البته تأکید بر شناسایی اپی توپ‌های شکلی می‌گردد.

واکنش متقاطع (Cross-reactive):

در صورتی که آنتی ژن به گیرنده‌ای غیر از آنتی ژن اختصاصی خود اتصال یابد آن را واکنش متقابل می‌گویند. اگر دو آنتی ژن متفاوت، اپی توپ یکسان داشته باشند و یا این که دو اپی توپ از نظر شکل مشابه ولی از نظر ساختار مثل هم نباشند، می‌تواند واکنش متقاطع رخ دهد.

واکنش‌های متقاطع معایب و مزایایی دارند. مثلاً در تشخیص می‌توانند ایجاد اختلال کنند. در بعضی از موارد از واکنش‌های متقاطع استفاده می‌شود. برای مثال در واکسیناسیون علیه سل انسان از مایکوباکتریوم بوویس که عامل سل گاوی است، استفاده می‌شود.



میتوزن (Mitogen):

میتوزن‌ها موادی هستند که موجب تکثیر سلول‌های B و T می‌شوند (ماده‌ای که آنتی‌ژنی است و باعث تقسیم میتوز می‌شود) میتوزن‌های PHA و Con-A (کانکاناوالین-A) میتوزن سلول T می‌باشند. میتوزن پاگوید، میتوزن سلول T و B می‌باشد و LPS میتوزن سلول B می‌باشد

Mitogen	Responding cells
Phytohemagglutinin (PHA) (red kidney bean)	T cells
Concanavalin (ConA) (Jack bean)	T cells
Pokeweed mitogen (PWM) (Pokeweed)	T and B cells
Lipopolysaccharide (LPS) (Escherichia coli)	B cells (mouse)

عوامل مؤثر بر آنتی‌ژنیسیته یک آنتی‌ژن:

به مجموعه عواملی که موجب می‌شود تا یک ماده آنتی‌ژن باشد، آنتی‌ژنیسیته گفته می‌شود.

۱- بیگانگی: مهمترین و اصلی‌ترین شرط برای این که یک ماده آنتی‌ژن باشد، بیگانگی آن برای میزبان است در

صورتی که آنتی‌ژن برای میزبان بیگانه نباشد پاسخی ایجاد نمی‌شود.

- ۲- ژنتیک: پاسخ‌های ایمنی تحت تأثیر ژنتیک است. مولکول‌هایی که در شناسایی آنتی‌ژن دخالت دارند تحت تأثیر ژنتیک هستند، بنابراین ژنتیک نقش مهمی در پاسخ میزبان به آنتی‌ژن ایفا می‌کند.
- ۳- اندازه مولکول: برای آنتی‌ژن بودن یک حداقل اندازه‌ای لازم است. هاپتن‌ها که اندازه‌ای کوچک دارند قادر به ایجاد پاسخ ایمنی نیستند. در صورت اتصال هاپتن به صورت کووالانس به حامل (Carrier) پاسخ ایمنی هم برضد هاپتن و هم برضد حامل ایجاد می‌گردد.
- ۴- ماهیت شیمیایی: چهار نوع ماکرومولکول پروتئین، قند، چربی و اسیدنوکلئیک براساس میزان آنتی‌ژنیسیته بیان شده‌اند.

۵- استفاده به همراه Agjuvant:

- ادجوانت‌ها موادی هستند که به صورت غیراختصاصی پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهند. این مواد به همراه آنتی‌ژن داده می‌شوند تا پاسخ ایمنی نسبت به آنتی‌ژن افزایش یابد. ادجوانت‌ها گوناگون بوده و به شیوه‌های مختلف باعث افزایش پاسخ ایمنی می‌گردند.
- مکانیسم‌هایی که می‌توانند داشته باشند، می‌تواند به صورت زیر باشد:

- ۱- فعال کردن پاسخ‌های التهابی (Inflammasome)
 - ۲- اتصال به TLR و افزایش مولکول‌های کمک تحریکی
 - ۳- افزایش تولید سایتوکین؛ از ادجوانت‌ها می‌توان به ادجوانت ناقص فروند و ادجوانت کامل فروند و مشتقات آلومینوم اشاره کرد.
- ادجوانت فروند شامل آب، روغن معدنی و مایکوباکتریوم کشته شده می‌باشد.
- ادجوانت ناقص فروند شامل آب و روغن معدنی است. این دو ادجوانت به دلیل التهاب زیاد در انسان استفاده نمی‌شود و فقط از مشتقات آلومینوم یا آلوم استفاده می‌شود.
- ۶- ناپایداری؛ در صورتی که یک ماده پایدار باشد و تجزیه نشود، پاسخ سلول T را نداشته و بنابراین از آنتی‌ژنیسیته آن کاسته می‌شود.

- ۷- در آنتی‌ژن برای ایجاد پاسخ ایمنی مناسب، می‌بایست Dose آنتی‌ژن، Dose قابل قبولی باشد. Dose کم موجب عدم ایجاد پاسخ و Dose بالا موجب ایجاد تحمل می‌گردد.
- ۸- راه ورود آنتی‌ژن؛ آنتی‌ژن از راه‌های مختلف از جمله پوست، رگ عضله، صفاق می‌تواند وارد بدن شود. تزریق زیرجلدی و یا داخل درمی باعث پاسخ بهتر می‌گردد. اما تجویز آنتی‌ژن به صورت خوراکی معمولاً باعث ایجاد تحمل می‌گردد.

۹- شکل فیزیکی آنتی ژن: آنتی ژن های ذره ای و دنا توره نسبت به اشکال محلول و دست نخورده پاسخ بهتری ایجاد می کنند.

۱۰- سن فرد؛ کودکان و افراد پیر پاسخ ایمنی مناسبی ایجاد نمی کنند.

۱۱- جنس؛ به دلیل تفاوت در هورمون های جنسی پاسخ ایمنی در زن و مرد متفاوت است.

۱۲- ماهیت آنتی ژن های شناسائی شده توسط انواع سلول ها:

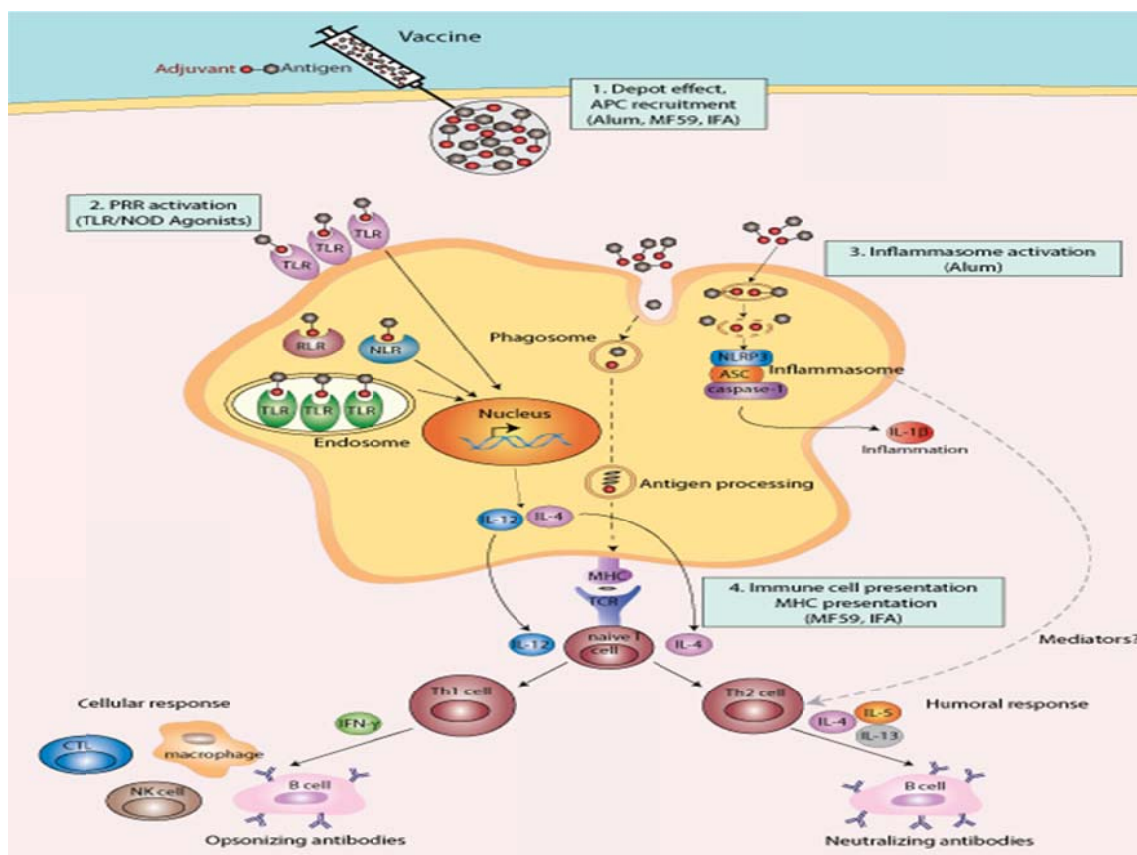
الف- سلول های $T\gamma\text{-}\delta$ آنتی ژن خود را یا از طریق CD1 شناسائی می کنند و یا مستقیماً با TCR خود آنتی ژن

را شناسائی می نمایند.

ب- سلول های $T\alpha\text{-}\beta$ اپی توپهای خطی آنتی ژن های پروتئینی را شناسائی می کنند.

ج- لنفوسیت های B اپی توپهای شکلی از ماکرو مولکول های مرتبط را شناسائی می نمایند.

د- سلول های NKT آنتی ژن های لیپیدی را با $TCR\alpha\text{-}\beta$ خود به همراه مولکول CD1d شناسائی می نمایند.



انواع آنتی ژن ها:

آنتی ژن ها را از جنبه های مختلف تقسیم بندی می کنند:

الف) تقسیم بندی آنتی ژن ها از نظر موقعیت شیمیایی

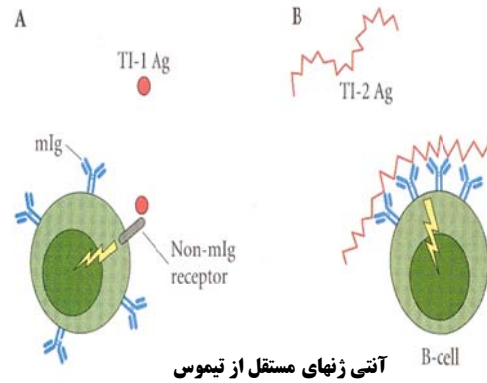
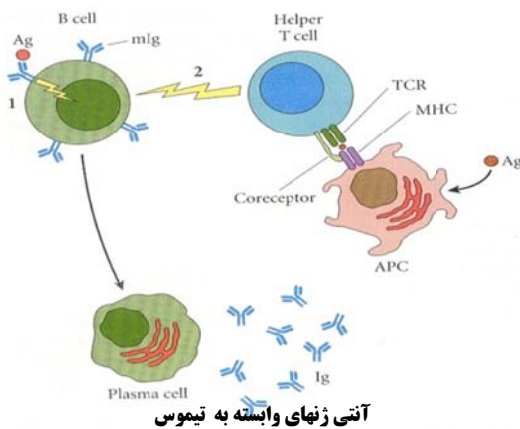
ب) از لحاظ وابستگی به تیموس، جهت تولید آنتی بادی

۱- آنتی ژن ها وابسته به تیموس

۲- آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس

آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس آنتی‌ژن‌هایی هستند که برای تولید آنتی‌بادی و برعلیه آنها نیاز به کمک سلول T وجود ندارد. ویژگی این آنتی‌بادی‌ها به شرح زیر است:
۱- برخی ساختار پلی‌مریک تکرار شونده دارند.

۲- برخی لئوسیت‌های B را به صورت پلی‌کلونال فعال می‌کنند. از این نظر ۲ دسته به نام‌های تیپ ۱ و تیپ ۲ از آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس داریم. نوع ۱ فعال‌کننده پلی‌کلونال است مثل LPS باکتری‌های گرم منفی. نوع ۲ فعال‌کننده پلی‌کلونال نمی‌باشد. آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس برخی به تجزیه مقاوم هستند. برضد آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس آنتی‌بادی از کلاس Ig-M به وجود می‌آید که دارای میل پیوندی کمی می‌باشد.
آنتی‌ژنهای وابسته به تیموس ساختار پروتئینی داشته و به منظور ایجاد سیگنال دوم برای فعال شدن سلول B نیاز به سیتوکین‌های سلول T وجود دارد.

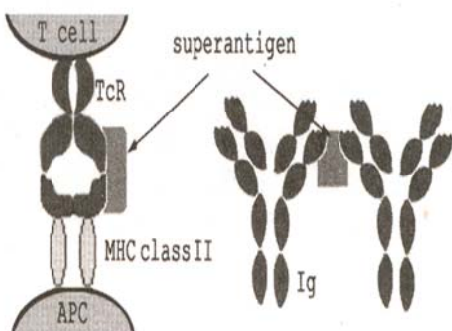


ج) انواع آنتی‌ژن‌ها از نظر ارتباط گونه‌ای:

از نظر ارتباط گونه‌ای آنتی‌ژن‌ها به اتوآنتی‌ژن‌ها، آلوآنتی‌ژن‌ها و آنتی‌ژن‌های هتروفیل تقسیم بندی می‌شوند. آنتی‌ژن‌های خودی را Auto Ag می‌نامند. آنتی‌ژن‌هایی که در یک گونه در افراد مختلف وجود دارند را آلو آنتی‌ژن می‌گویند. آنتی‌ژن‌هایی که صرف نظر از گونه در موجودات مختلف وجود دارند را آنتی‌ژن‌های هتروفیل می‌نامند. در صورتی که آنتی‌بادی‌های ایجاد شده برضد آنتی‌ژن‌های خو کچه هندی در خرگوش به گلبول قرمز بز اضافه کنیم باعث آگلوتیناسیون می‌گردد که در واقع نشان از هتروفیل بودن این آنتی‌ژن دارد.

د) انواع آنتی‌ژن‌ها از نظر شناسائی:

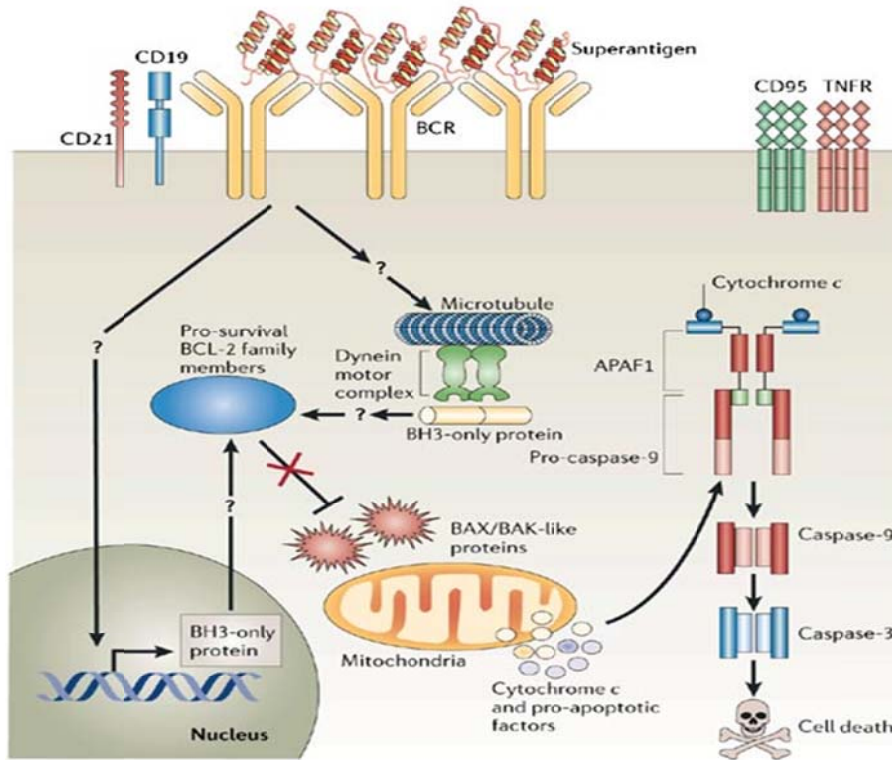
۱- آنتی‌ژن‌های معمولی؛ به صورتی که قبلاً گفته شده است توسط سلول‌های B و T مورد شناسائی قرار می‌گیرند.
۲- سوپر آنتی‌ژن‌ها؛ آنتی‌ژن‌هایی هستند که به صورت غیراختصاصی و با اتصال به بخش متغیر زنجیره β از TCR



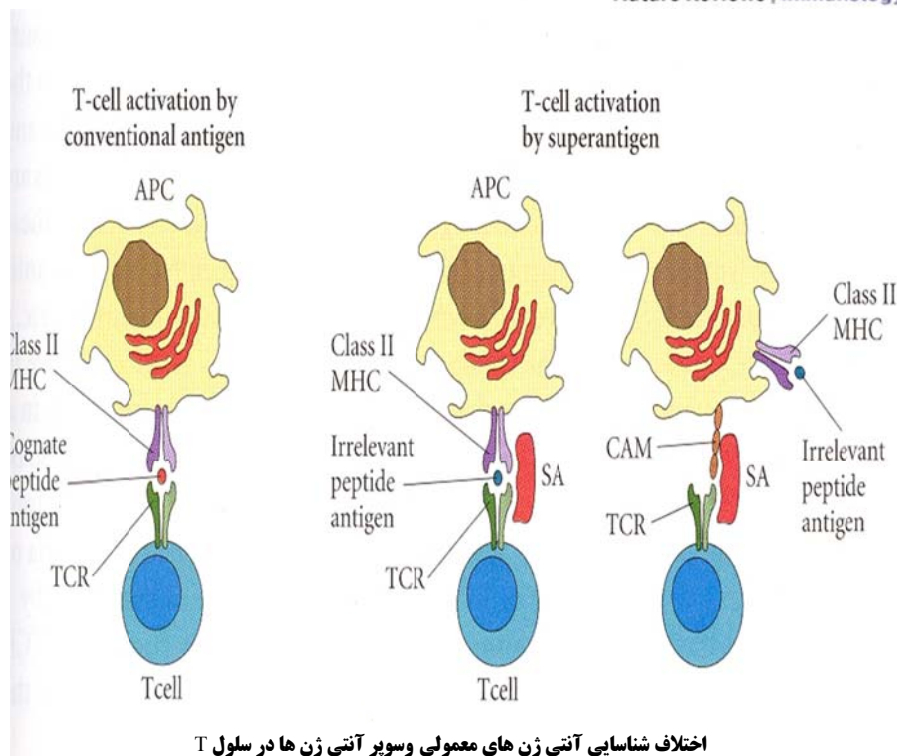
و MHC کلاس ۲ حدود ۲۰٪ از لئوسیت‌های T را فعال می‌نمایند. این آنتی‌ژن‌ها نیاز به پردازش نداشته و سمت خارج حفره MHC اتصال پیدا می‌کنند. فعال کردن ۲۰ درصدی سلول‌های T منجر به تولید سیتوکین فراوان از جمله: IL-2، اینترفرون گاما (IN-γ) و TNF-α می‌شود.
از جمله سوپر آنتی‌ژن‌ها می‌توان به اینترتوکسین‌های استافیلوکوک، استرپتوکوک و برخی از پروتئین‌های ویروس HIV اشاره کرد.

سوپرآنتی‌ژن‌ها در مسمومیت‌های غذایی، سندرم شوک توکسیک، تب اسکارلت، تب کائوازاکی و بیماری‌های خودایمنی نقش دارند.

مسمومیت غذایی ناشی از آنروتوکسین‌های استافیلوکوکی و استرپتوکوکی که با سردرد، اسهال، استفراغ، شوک و کاهش فشار خون همراه است به دلیل سایتوکین‌های این سلول‌ها می‌باشد و یا کاهش میزان سایتوکین‌ها از علائم بیماری کاسته می‌شود.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology



اختلاف شناسایی آنتی‌ژن‌های معمولی و سوپر آنتی‌ژن‌ها در سلول T

فصل ششم:

آنتی‌بادی‌ها:

آنتی‌بادی‌ها گلیکوپروتئین‌هایی هستند که حدود ۲۰٪ پروتئین‌های پلاسما را تشکیل می‌دهند. آنتی‌بادی‌ها توسط لنفوسیت‌های B در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها در الکتروفورز پروتئین‌های سرم در باند γ قرار می‌گیرند و به همین دلیل به آنها گاما گلوبولین گفته می‌شود. البته برخی در باند β قرار می‌گیرند و به همین دلیل امروزه از لفظ ایمونو گلوبولین به جای γ -گلوبولین استفاده می‌شود.

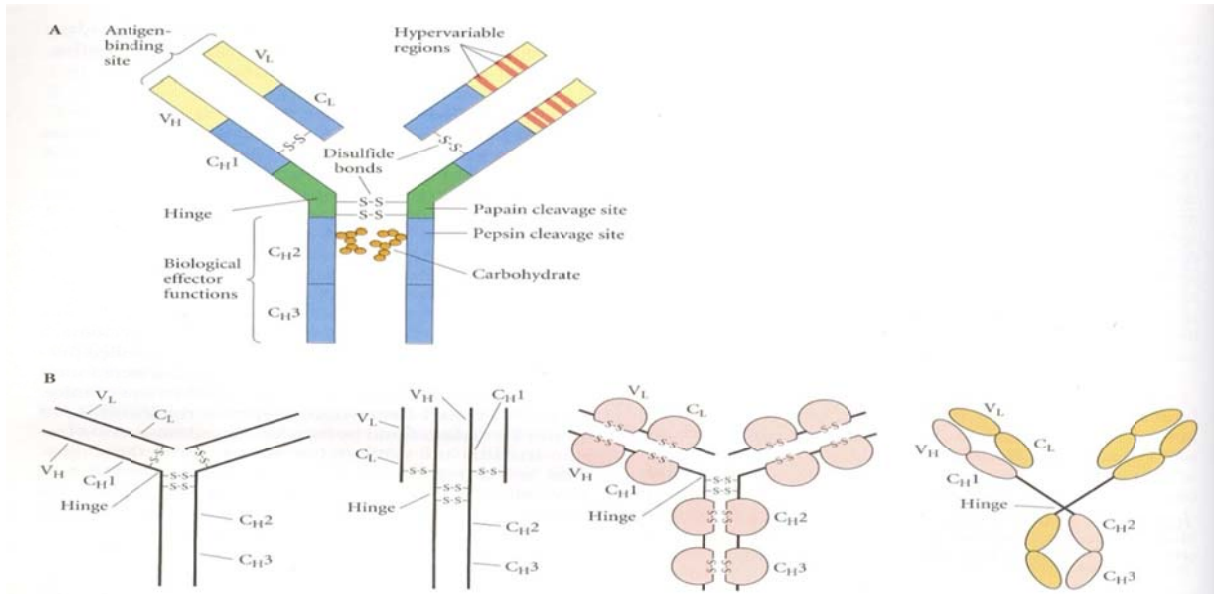
هر مولکول آنتی‌بادی از ۴ زنجیره پروتئینی تشکیل شده است. دو زنجیره وزن مولکولی کم داشته و زنجیره سبک (L) نامیده می‌شوند. دو زنجیره وزن مولکولی بالا داشته و زنجیره سنگین یا H نامیده می‌شود. زنجیره‌های سبک دو نوع هستند و عبارتند از: کاپا (K) و لاندا λ . زنجیره‌های سنگین در مولکول آنتی‌بادی مشابه هم بوده و بنابراین یک شکل قرینه ایجاد می‌شود. زنجیره‌های سبک و سنگین و زنجیره‌های سنگین توسط پیوندهای دی‌سولفید و پیوندهای غیر کووالان به هم متصل یافته و از این طریق مستحکم می‌گردند.

هر زنجیره اعم از زنجیره سبک و یا سنگین از لحاظ توالی آمینواسیدی دو بخش دارد. یک بخش که بخش متغیر نامیده می‌شود از هر مولکول آنتی‌بادی به مولکول دیگر متفاوت است. بخش دیگر تقریباً ثابت بوده و بخش ثابت یا C نامیده می‌شود. تقسیم‌بندی آنتی‌بادی‌ها به کلاس‌ها و زیر کلاس‌های متفاوت براساس بخش زنجیره سنگین صورت می‌گیرد. بخش متغیر در زنجیره سبک توسط یک آگزون و بخش ثابت در بخش سبک نیز توسط یک آگزون کد می‌شود. بخش متغیر در زنجیره سنگین توسط یک آگزون و بخش ثابت در زنجیره سنگین توسط ۳ تا ۴ آگزون کد می‌شود.

در یک مولکول آنتی‌بادی محل اتصال بخش متغیر به بخش ثابت در زنجیره سنگین ناحیه کلاس سوئیچینگ (Class-Switching) گفته می‌شود. بخش‌های انتهایی آمینی زنجیره‌های سبک و سنگین حفره یا پاکتی جهت اتصال به اپی‌توپ آنتی‌ژن ایجاد می‌کند که پاراتوپ نامیده می‌شود.

در نواحی متغیر زنجیره‌های سبک و سنگین توالی ۱۰ آمینواسیدی وجود دارد که تغییرپذیری بیشتری داشته و نواحی هایپروواری ایبل (Hyper variable) نامیده می‌شوند. از انتهای آمینی این نواحی عبارتند از CDR1، CDR2 و CDR3. این نواحی بخش‌هایی هستند که اپی‌توپ و یا پاراتوپ مستقیماً به هم اتصال پیدا می‌کنند. براساس ساختار و ترکیب بخش ثابت زنجیره سنگین آنتی‌بادی‌ها به زنجیره‌های γ_1 ، γ_2 ، γ_3 ، γ_4 ، α_1 ، α_2 ، μ (مو)، δ و ϵ تقسیم‌بندی می‌شوند.

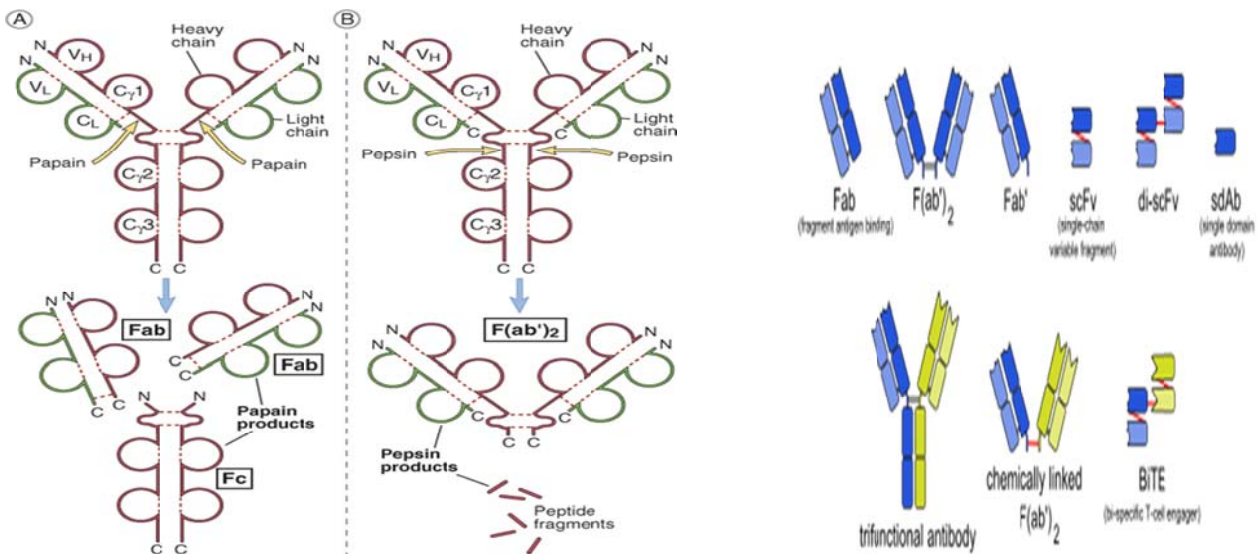
برای نام گذاری مولکول آنتی بادی به این شکل عمل می شود که ابتدا اصطلاح Ig را نوشته و سپس معادل انگلیسی زنجیره سنگین را می آوریم. به عنوان مثال اگر زنجیره از نوع γ باشد، آنتی بادی IgG خواهد شد.



تأثیر آنزیم ها بر آنتی بادی ها:

در صورتی که آنزیم گیاهی پاپاین بر آنتی بادی از کلاس IgG اثر داده شود این آنتی بادی از ناحیه بالای لولا شکسته شده و آنتی بادی را به سه قطعه می شکند. دو قطعه را Fab و قطعه سوم را Fc می گویند. در صورتی که آنزیم پپسین بر آنتی بادی از کلاس IgG اثر داده شود این آنتی بادی از ناحیه پایین لولا شکسته شده و دو قطعه Fab به هم متصل هستند که به آن $F(ab')_2$ گفته می شود و قطعه Fc نیز به قطعات کوچک پپتیدی شکسته می شود.

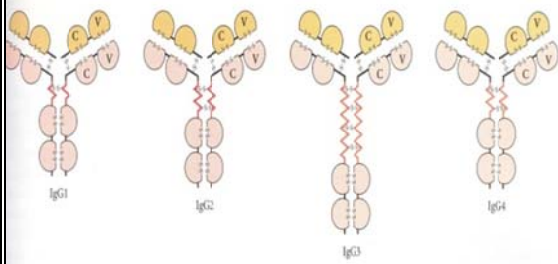
عمل اتصال آنتی بادی به آنتی ژن از ناحیه Fab و عملکرد بیولوژیک آنتی بادی مربوط به بخش Fc می باشد.



© Elsevier, Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

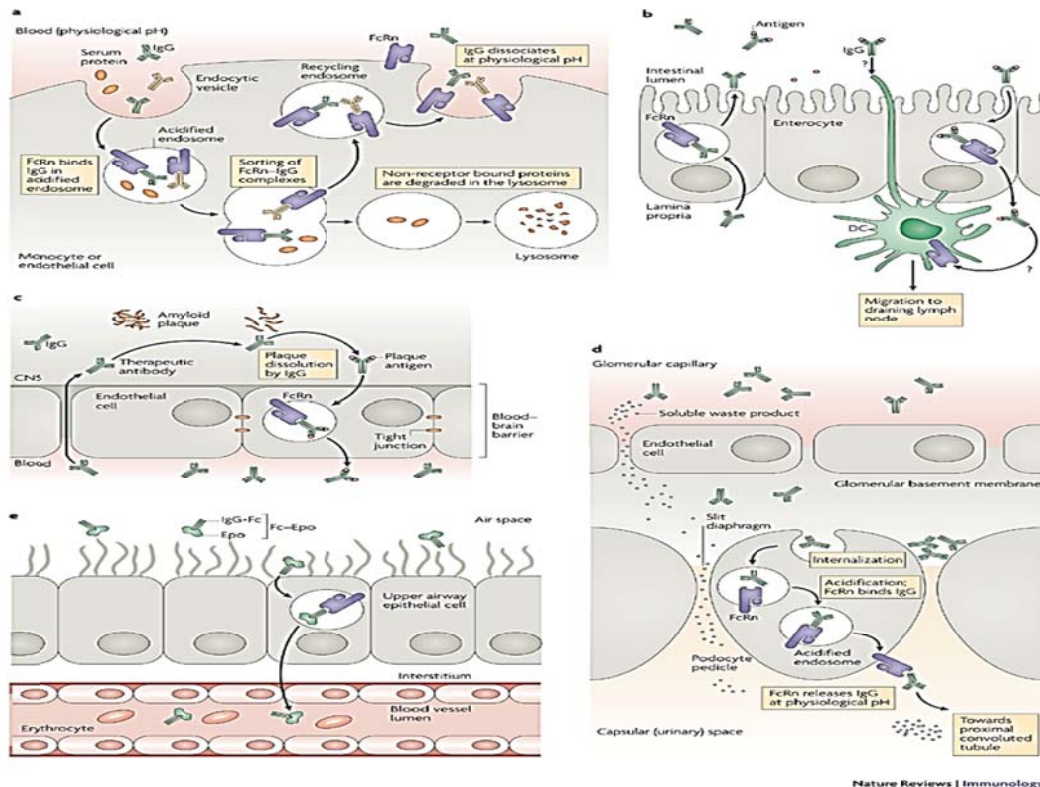
ایزوتوپ‌های ایمونوگلوبولین:

IgG



آنتی‌بادی از کلاس IgG بیشترین میزان ایمونوگلوبولین‌ها در سرم طبیعی را تشکیل می‌دهد. براساس اختلاف در ساختار و عملکرد، IgG به ۴ زیرکلاس به نام‌های IgG₁، IgG₂، IgG₃ و IgG₄ تقسیم‌بندی می‌گردد. تمامی زیر کلاس‌های IgG قادر به عبور از جفت هستند. IgG₁، IgG₂ و IgG₃ قادر به فعال کردن کمپلمان از

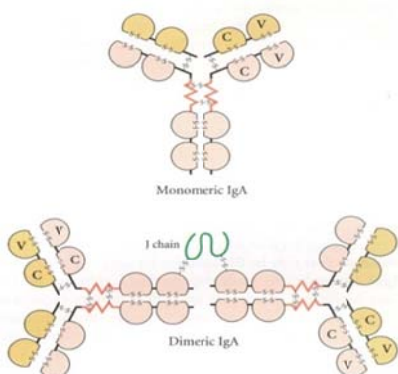
مسیر کلاسیک بوده اما IgG₄ قادر به این کار نیست. نیمه عمر IgG به جز IgG₃ که هفت روزه است، ۲۱ تا ۲۳ روز می‌باشد. IgG به دلیل کوچک بودن می‌تواند به خارج عروق انتشار یابد. آنتی‌بادی از کلاس IgG در بیماری‌های مزمن، در فاز نقاهت بیماری‌ها و در پاسخ‌های ثانویه ایمنی نسبت به سایر کلاس‌ها افزایش بیشتری دارد.



Nature Reviews | Immunology

IgA

آنتی‌بادی از کلاس IgA از دو زنجیره α و دو زنجیره کاپا (κ) یا لاندار (λ) تشکیل شده است. بعد از IgG از نظر میزان با ۲۵۰ mg/dl سرم، دومین آنتی‌بادی می‌باشد. همانطور که IgG آنتی‌بادی غالب در ترشحات داخلی را تشکیل می‌دهد IgA آنتی‌بادی غالب در ترشحات خارجی تشکیل می‌دهد. در صورتی که مولکول IgA بخواهد ترشح شود می‌بایست سه ویژگی داشته باشد:

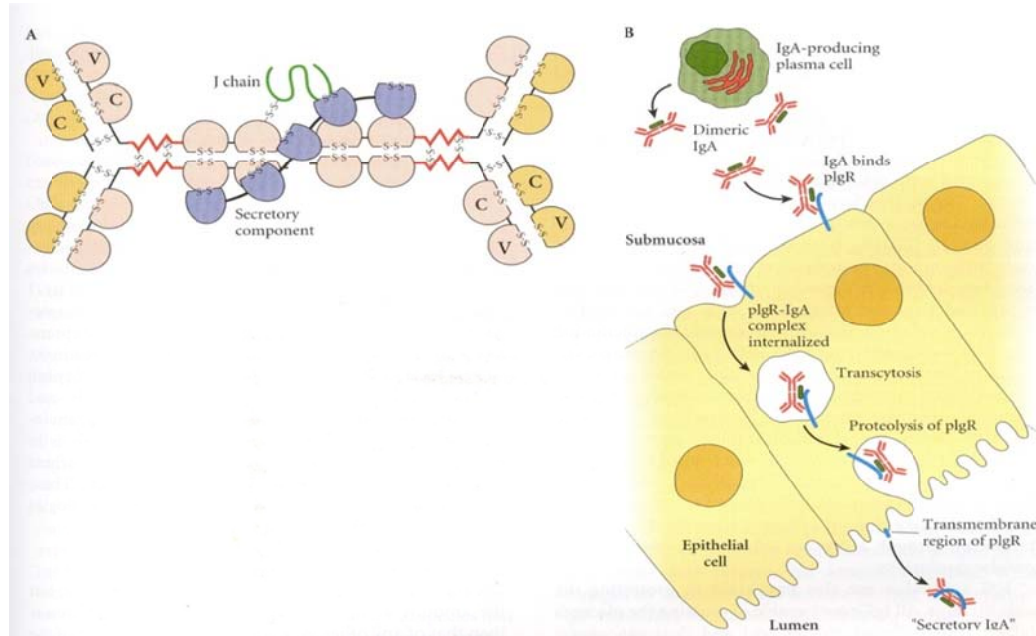


۱- پلی‌مر باشد.

۲- زنجیره اتصال (J chain) داشته باشد.

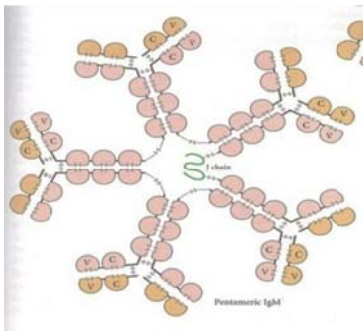
۳- قطعه ترشحي داشته باشد.

زمانی که IgA بخواید ترشح شود، در ابتدا آنتی‌بادی از کلاس IgA به صورت دایمر توسط پلاسماسل ناحیه مخاطی ساخته می‌شود. سپس به گیرنده خود به نام پلی Ig رسپتور (polyIgR) در سطح سلول‌های اپی‌تلیال مخاط اتصال می‌یابد و اندوسیتوز می‌گردد. در مرحله بعد با استفاده از روند آگزوسیتوز از سلول خارج می‌گردد. بخشی از گیرنده polyIgR با نام قطعه ترشحی همچنان به این مولکول اتصال دارد. براساس اختلاف در توالی آمینواسیدی و عملکرد آنتی‌بادی از کلاس IgA به دو زیر کلاس IgA_1 و IgA_2 تقسیم‌بندی می‌گردد.



IgM

با میزان 100 mg/dl سرم، سومین میزان را دارا می‌باشد. اولین آنتی‌بادی که برضد هر آنتی‌ژن ساخته می‌شود از



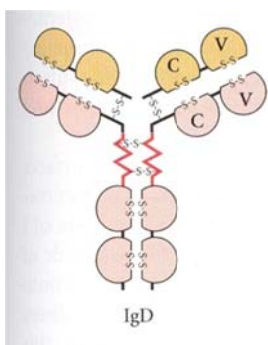
کلاس IgM است و حتی جنین از ماه پنجم بارداری قادر به ساخت آن می‌باشد. نوزادی که با IgM بالا برضد یک آنتی‌ژن متولد شوند، شک به عفونت داخل رحمی می‌رود.

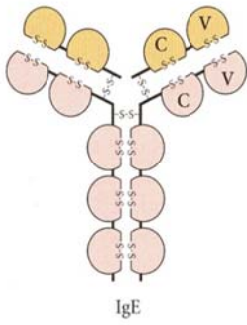
از افتراق IgM و IgG در عفونت‌های حاد و مزمن استفاده می‌شود. IgM هم به شکل ترشحی که پنتامر است و هم سطح سلولی که مونومر است دیده می‌شود. IgM همانند IgG قادر به فعال کردن کمپلمان می‌باشد.

IgD

از دو زنجیره دلتا (δ) و دو زنجیره کاپا (κ) و یا لاندا (λ) تشکیل شده است. آنتی‌بادی از کلاس IgD کار شناخته

شده‌ای ندارد اما به همراه مونومر IgM در سطح سلول به عنوان گیرنده آنتی‌ژن عمل می‌نمایند.





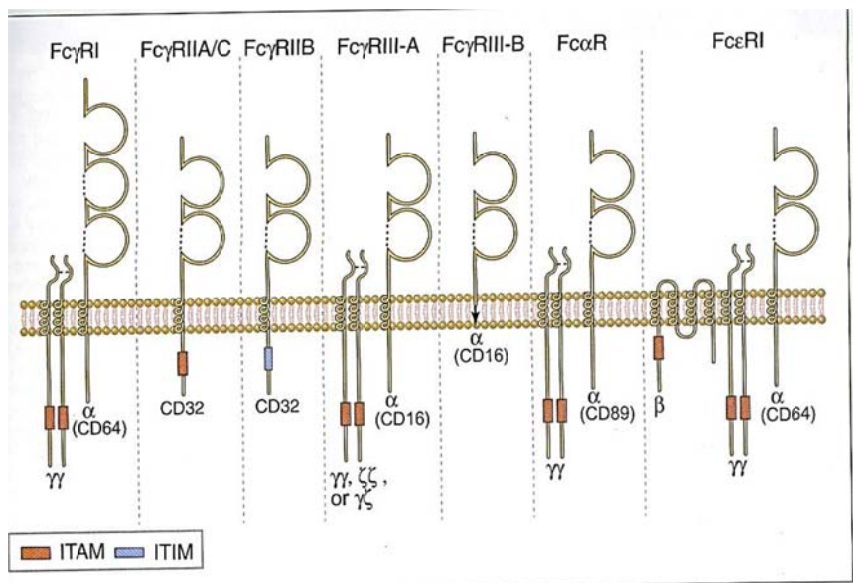
IgE:

کمترین میزان آنتی‌بادی‌ها مربوط به IgE می‌باشد. گیرنده این آنتی‌بادی در سطح سلول‌های ماست سل یا بازوفیل وجود داشته و از این طریق این آنتی‌بادی می‌تواند با تخلیه گرانول‌ها از این سلول‌ها منجر به بروز علائم آلرژی گردد.

گیرنده‌های آنتی‌بادی‌ها:

در سطح سلول‌های مختلف برای آنتی‌بادی‌های متفاوت گیرنده وجود دارد که بخش FC این آنتی‌بادی‌ها به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند. برای مولکول IgG سه گیرنده وجود دارد که عبارتند از: $FC\gamma R_I$ (CD64)، $FC\gamma R_{II}$ (CD32) و $FC\gamma R_{III}$ (CD16).

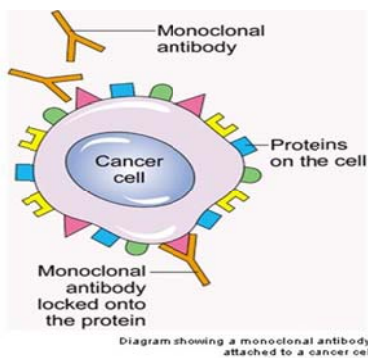
CD64 گیرنده با میل ترکیبی بالا، CD32 گیرنده با میل ترکیبی متوسط و CD16 گیرنده با میل ترکیبی کم می‌باشد. مولکول CD32 خود به دو شکل است که نوع B آن فقط در سطح سلول‌های B وجود داشته و باعث مهار لنفوسیت‌های B می‌گردد. برای IgE دو گیرنده بخش FC به نام‌های $FC\epsilon R_I$ و $FC\epsilon R_{II}$ (CD23) وجود دارد. گیرنده با میل ترکیبی بالا برای IgE در سطح سلول‌های ماست سل و بازوفیل وجود داشته و باعث تخلیه گرانول‌ها از این سلول‌ها می‌شود. برای IgA یک گیرنده به نام $FC\alpha R$ (CD89) وجود دارد.



آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (Mono Clonal Ab):

در یک پاسخ ایمنی طبیعی آنتی‌بادی‌هایی که ایجاد می‌شوند برضد اپی‌توپ‌های مختلف بوده و بنابراین از کلون‌های

لنفوسیتی مختلف هستند، اما آنتی‌بادی‌های مونوکلونال منحصراً توسط یک کلون لنفوسیتی ایجاد شده و هموزن و یک شکل هستند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از لحاظ توالی آمینواسیدی مشابه می‌باشند.

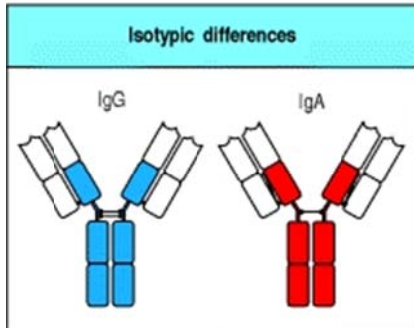


خاصیت‌های آنتی‌ژنیک آنتی‌بادی‌ها:

آنتی‌بادی‌ها به دلیل پروتئینی بودن می‌توانند برای میزان مناسب آنتی‌ژن محسوب شوند. سه نوع اپی‌توپ در

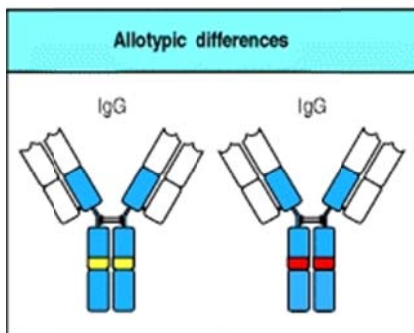
آنتی‌بادی‌ها شناسائی شده است که عبارتند از Isotype, Allotype و Idiotype.

شاخص‌های ایزوتایپ:



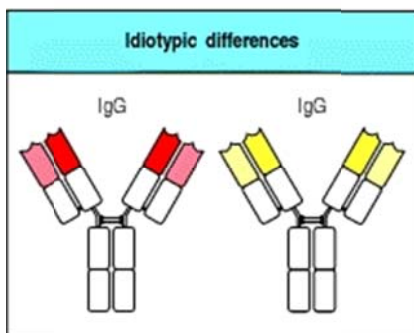
شاخص‌های ایزوتایپ در نواحی ثابت زنجیره‌های سبک و سنگین قرار داشته و باعث اختلاف کلاس‌های آنتی‌بادی از هم یا زیرکلاس‌های آنتی‌باد از هم و همچنین زنجیره‌های K و λ می‌شود. شاخص‌های ایزوتایپ در یک گونه ثابت و از یک گونه به گونه دیگر اختلاف دارد. برای تولید آنتی‌بادی برضد شاخص ایزوتایپ می‌بایست آن را به یک گونه دیگر تزریق کنیم.

شاخص‌های آلوتایپ:



این شاخص‌ها در نواحی ثابت زنجیره‌های سبک و سنگین قرار داشته و حاصل اختلاف ژنتیکی افراد می‌باشند.

شاخص‌های ایدیوتایپ:



در بخش‌های متغیر زنجیره‌های سبک و سنگین می‌باشند. این شاخص‌ها از یک آنتی‌بادی به آنتی‌بادی دیگر در یک فرد متفاوت می‌باشند.

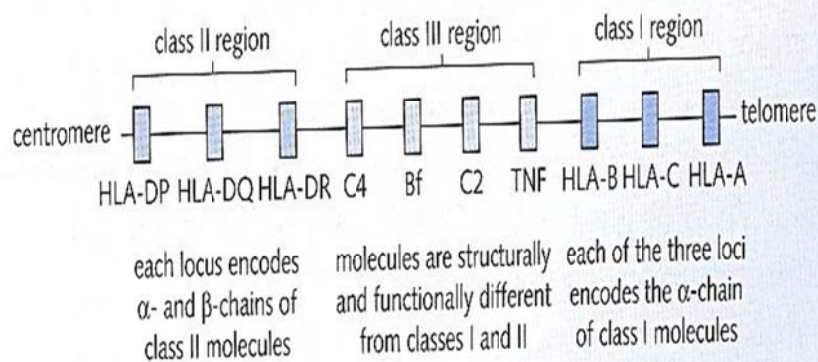
فصل هفتم:

MHC:

بر روی کروموزوم شماره ۶ در انسان ناحیه‌ای وجود دارد که MHC نامیده می‌شود. ناحیه MHC پاسخ سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی را تنظیم می‌نماید. بر روی ناحیه MHC دو منطقه وجود دارد، منطقه MHC کلاس I و منطقه MHC کلاس II.

در MHC کلاس I از سمت تلومر به ترتیب لوکوس‌های HLA-A، HLA-C و HLA-B قرار گرفته است. بر روی ناحیه کلاس II از سمت سانترومر لوکوس‌های HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR قرار گرفته است. علاوه بر این ژن‌های کلاسیک که در نواحی MHC کلاس I و کلاس II قرار دارند، ژن‌های غیر کلاسیک نیز دیده می‌شود. در ناحیه MHC و HLA-H وجود دارد. در ناحیه MHC کلاس II ژن‌های غیر کلاسیک HLA-DM و HLA-DO دیده می‌شود. HLA-D لیگاند NKG2 می‌باشد. HLA-G در سطح سلول‌های تروفوبلاست جفت بیان شده و در حفاظت جنین نقش دارد. HLA-H در متابولیسم آهن نقش ایفا می‌کند.

ناحیه بین MHC کلاسیک I و MHC کلاس II ناحیه MHC کلاس III نامیده می‌شود. در این ناحیه مولکول‌هایی که به نحوی در سیستم ایمنی نقش دارند مثل TNF، LT و پروتئین‌های C2 و C4 کمپلمان قرار دارد.



ویژگی‌های ژن‌های MHC:

۱- پلی مورفسم شدید؛ برای برخی از آلل‌های HLA به عنوان مثال HLA-B بیش از ۷۰۰ آلل شناخته شده است یا زنجیره بتای HLA-DR بیش از ۴۰۰ آلل دارد.

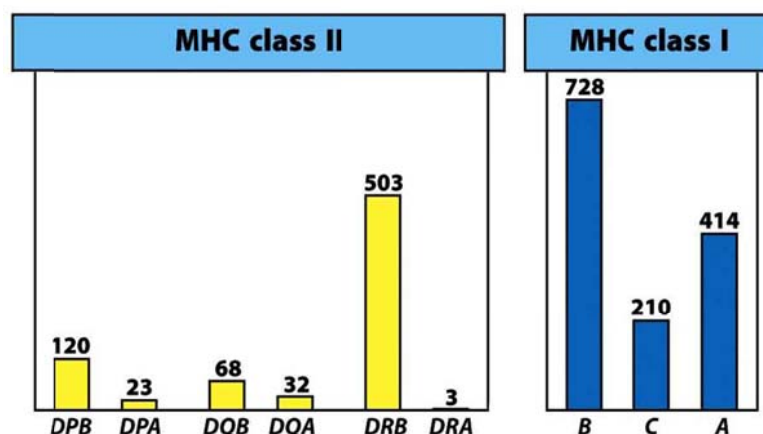
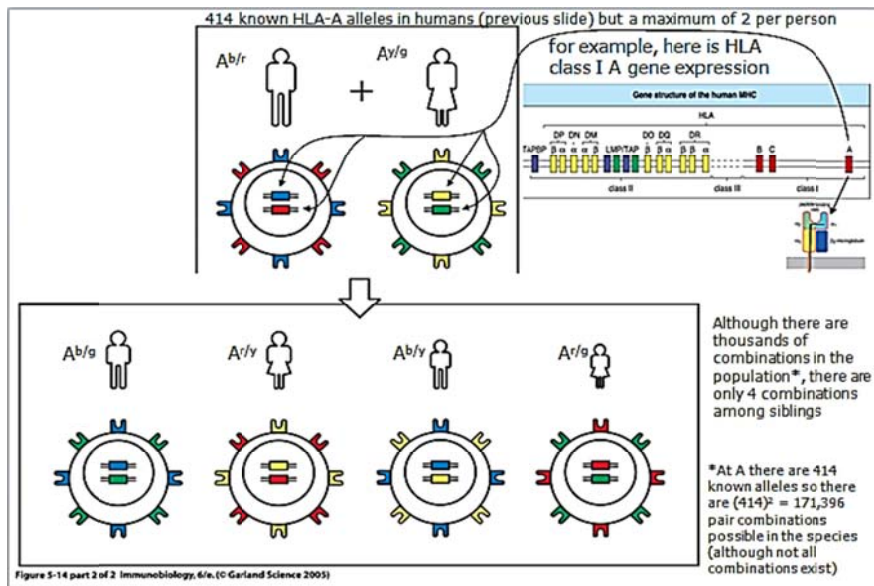


Figure 5-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

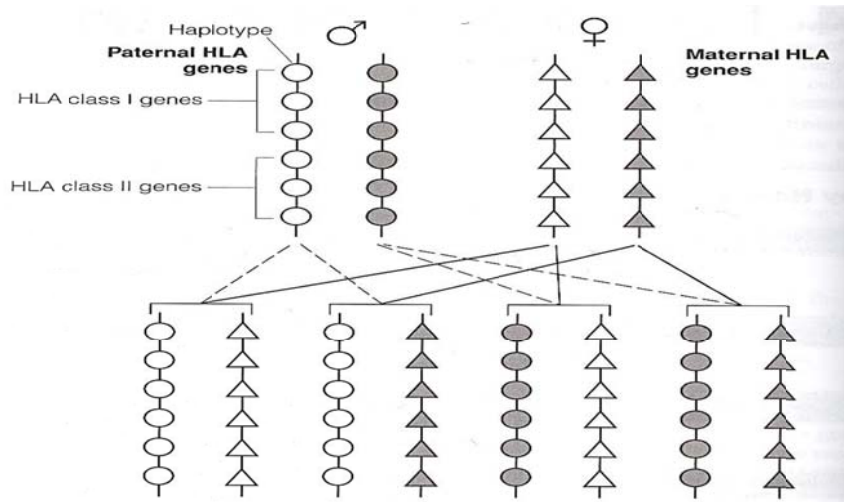
۲- بیان به صورت هم غالب؛ هر دو کروموزوم قادر به بیان محصولات خود به صورت هم غالب (Codominant)

می باشند.



۳- به ارث رسیدن یکسری از هر والد؛ همه ژنهای HLA کروموزوم یک والد، به صورت هاپلوتایپ به ارث

می رسد که به علت نزدیکی ژن ها به هم است.



اهمیت HLA:

۱- ارتباط HLA با بیماری های خودایمنی؛ مشخص شده است که برخی از بیماری ها با HLA ارتباط دارند. مثلاً

وجود برخی آلل های HLA موجب استعداد به یک بیماری خاص می شود.

۲- به دلیل پلی مورف بودن و متفاوت بودن در افراد مختلف در رد پیوند دخالت دارد.

ساختار MHC کلاس I و III:

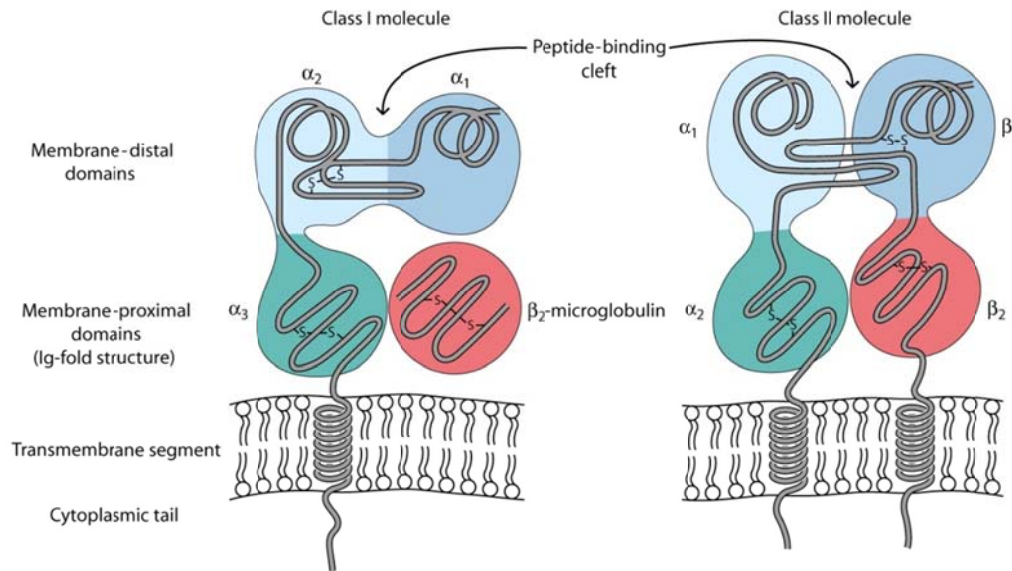
MHC کلاس I و II به دلیل سه اختلاف، به کلاس I و II تقسیم بندی شده اند که عبارتند از:

۱- ساختار

۲- عملکرد

۳- توزیع بافتی

MHC کلاس I از دو زنجیره به نام های α و β_2 - میکرو گلوبولین تشکیل شده است. β_2 - میکرو گلوبولین بر روی کروموزوم شماره ۱۵ کد می شود. جایگاه اتصال آنتی ژن، شیار بین α_1 و α_2 است. مولکول CD8 به دومین α_3 متصل می شود MHC کلاس II از دو زنجیره به نام های α و β تشکیل شده است. ناحیه اتصال آنتی ژن شیار بین α_1 و β_1 است. مولکول CD4 به β_2 اتصال می یابد.



عملکرد:

MHC کلاس I عرضه کننده آنتی ژن داخل سلولی به سلول T کننده است. در حالی که MHC کلاس II عرضه کننده آنتی ژن های خارج سلولی به سلول T کمکی است.

توزیع بافتی:

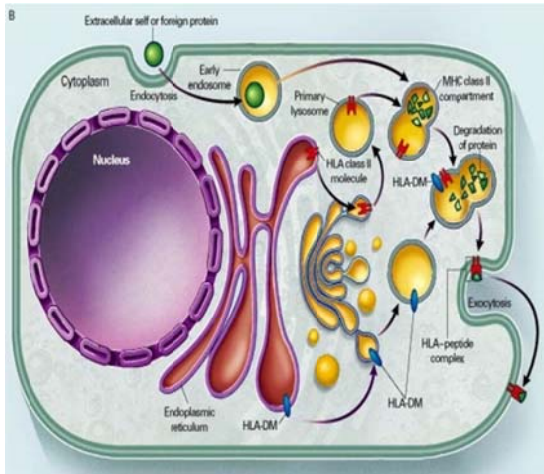
MHC کلاس I تقریباً در سطح تمامی سلول های هسته دار بدن وجود دارد. اما MHC کلاس II فقط در سطح سلول های عرضه کننده حرفه ای آنتی ژن دیده می شود که عبارتند از: سلول دندریتیک، ماکروفاژ، لنفوسیت B، سلول های اپی تلیال تیموس.

سلول های RBC هسته نداشته و بنابراین MHC ندارند. پلاکت ها با وجودی که هسته ندارند اما MHC کلاس I دارند. اسپرم با وجودی که هسته دارد MHC کلاس I را ندارد.

Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
T cells	+++	+*
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Other antigen-presenting cells (eg Langerhans' cells)	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	-
Hepatocytes	+	-
Kidney	+	-
Brain	+	- †
Non-nucleated cells		
Red blood cells	-	-

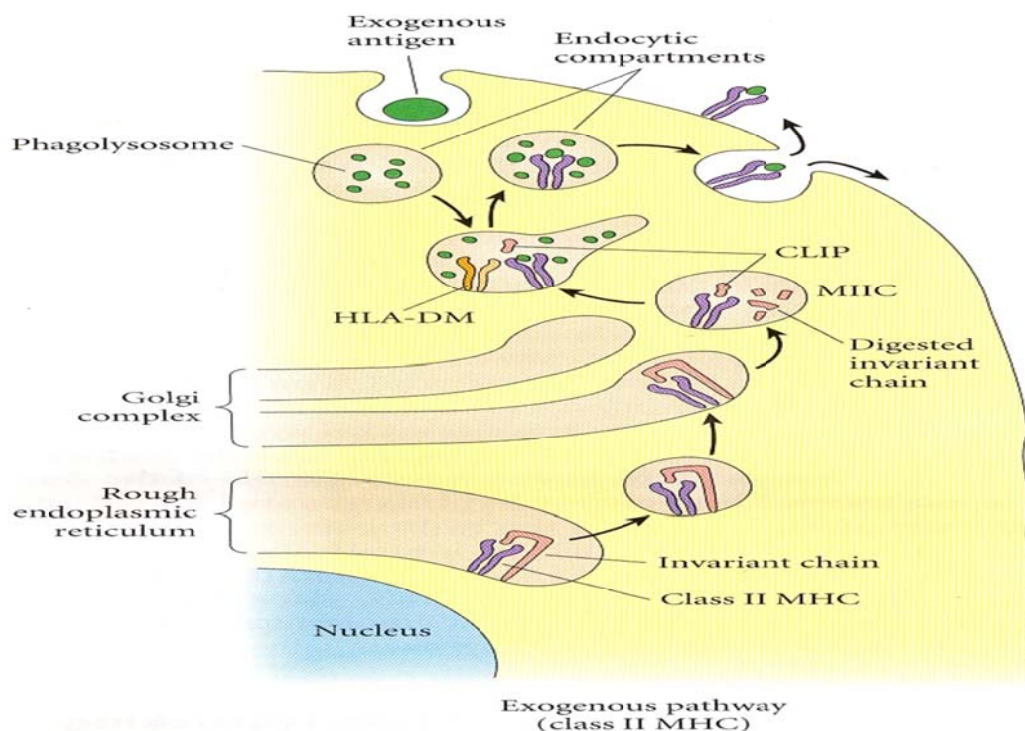
Fig 3.19 © 2001 Garland Science

عرضه آنتی ژن به همراه MHC کلاس II:



همان‌طور که قبلاً گفته شد MHC کلاس II مسیر عرضه آنتی ژن‌های خارج سلولی می‌باشد. وقتی آنتی ژن به وسیله فاگوسیتوز و یا به وسیله اندوسیتوز وارد سلول می‌گردد به وسیله آنزیم‌های هضمی تخریب می‌گردد. از طرفی مولکول MHC و یا HLA-DM در شبکه اندوپلاسمی سنتز می‌شوند. مولکول MHC کلاس II به همراه یک زنجیره پلی پپتیدی به نام زنجیره ثابت Ii (CD74) قرار

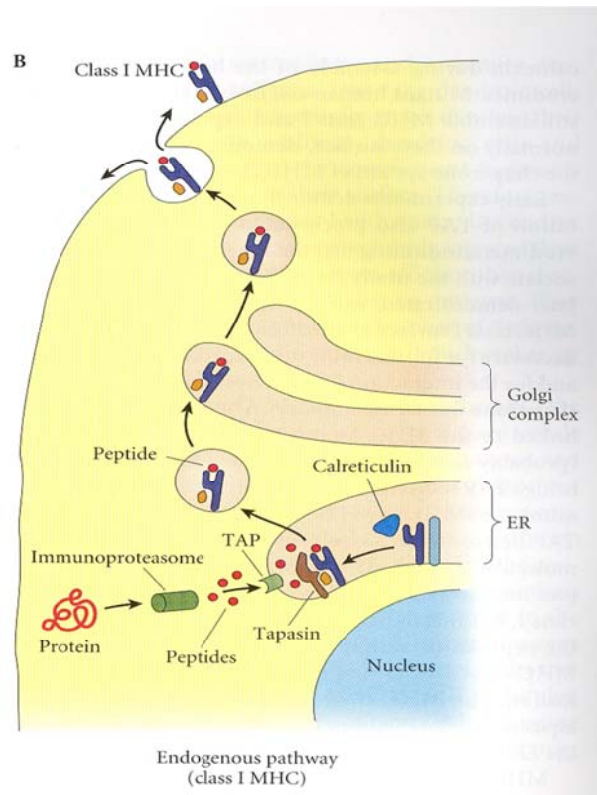
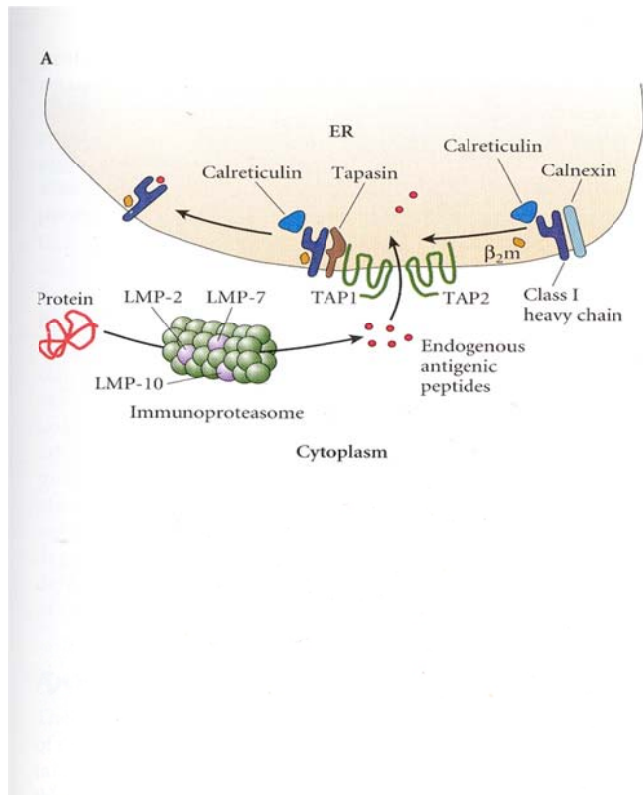
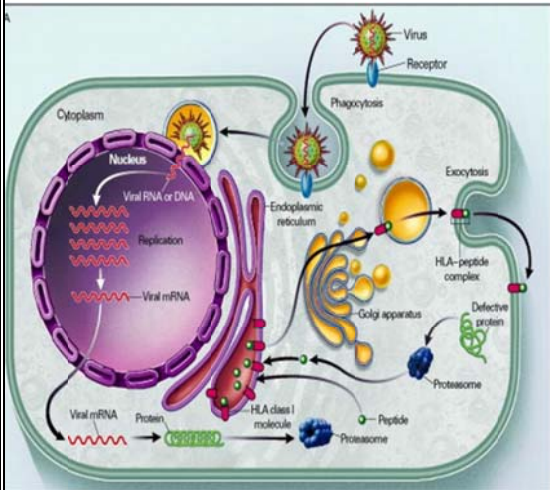
می‌گیرد. در طول مسیر مهاجرت، زنجیره ثابت تخریب شده و فقط ۲۴ اسید آمینه از آن به نام CLIP باقی می‌ماند. وقتی وزیکول حاوی MHC کلاس II و وزیکول حاوی HLA-DM و همچنین وزیکول حاوی پپتید آنتی ژن به هم اتصال می‌یابند. با فعالیت HLA-DM، CLIP برداشته شده و پپتید آنتی ژنی بر روی MHC قرار می‌گیرد و به این شکل پپتید آنتی ژنی در سطح سلول عرضه کننده قرار گرفته تا توسط سلول T کمکی شناسایی شود.



مسیر عرضه آنتی ژن به همراه MHC کلاس I:

آنتی ژن‌هایی با منشأ داخل سلول با MHC کلاس I عرضه می‌شود. وقتی سلولی آلوده به ویروس می‌گردد و یا توموری می‌گردد و یا در داخل سیتوپلاسم، آنتی ژن‌های پروتئینی خود را تولید می‌نماید اندامکی به نام پروتئازوم یا به عبارت بهتر ایمونوپروتئازوم (Immunoproteasome) آن را تخریب می‌نماید.

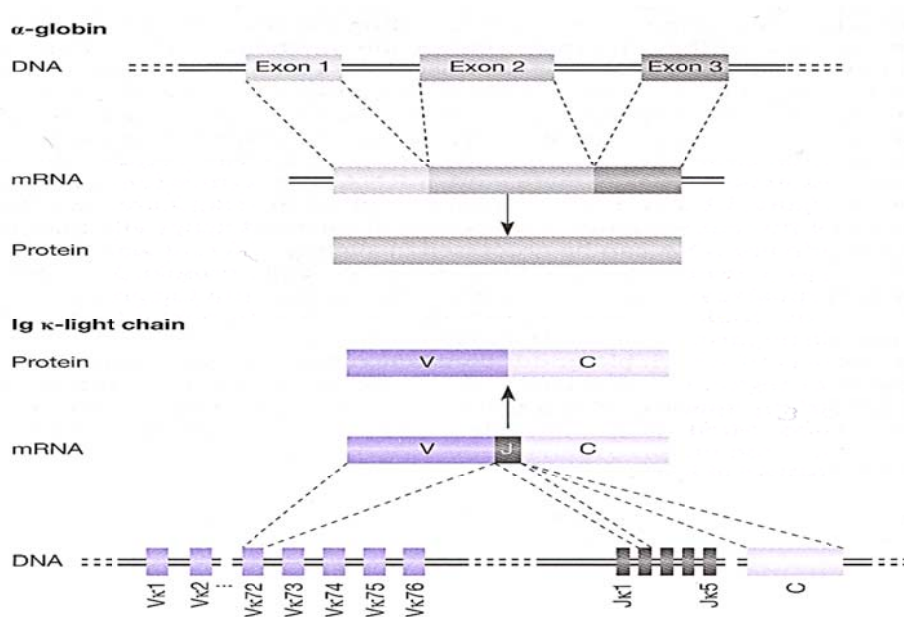
پپتید آنتی ژنی از طریق یک انتقال دهنده به نام Tap به داخل شبکه اندوپلاسمی یعنی جایی که MHC کلاس I ساخته می‌شود برده شده و در آنجا به MHC کلاس I اتصال می‌یابد. سپس MHC کلاس I به همراه پپتید آنتی ژنی به سطح سلول آمده تا سلول T کشنده آن را شناسائی کند.



فصل هشتم:

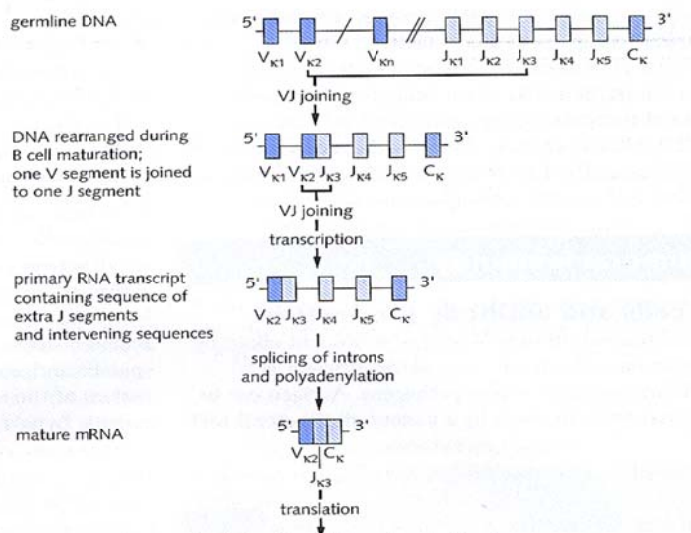
بلوغ لنفوسیت‌ها و ایجاد تنوع در گیرنده‌های آنتی‌ژنی:

انسان قادر است به میلیارد‌ها اپی‌توپ پاسخ داده و برعلیه آنها پاسخی ایجاد کند. از طرفی گیرنده‌های سیستم ایمنی پروتئین هستند بنابراین برای ایجاد یک پروتئین نیازمند یک ژن هستیم. با این محاسبه برای ایجاد این تعداد زیاد گیرنده به میلیارد‌ها ژن نیاز داریم. اما منطقاً چنین چیزی نمی‌تواند وجود داشته باشد. سؤالی که مطرح می‌شود این است که با این تعداد محدود ژن چگونه می‌توان این تنوع زیاد را در گیرنده‌ها به وجود آورد؟ برای تولید یک پروتئین به صورت معمول از روی ژن که حاوی چندین اگزون اینترفرون است، رونویسی به عمل می‌آید و سپس ترجمه به پروتئین می‌گردد. اما در مورد گیرنده‌های سیستم ایمنی، به جای ژن، قطعه ژنی وجود دارد. در کنار هم قرار گرفتن قطعات ژنی موجب می‌شود تا ژن کارآمد که معادل ژن معمولی است ایجاد شود.



سازماندهی ژنتیکی زنجیره سبک آنتی‌بادی:

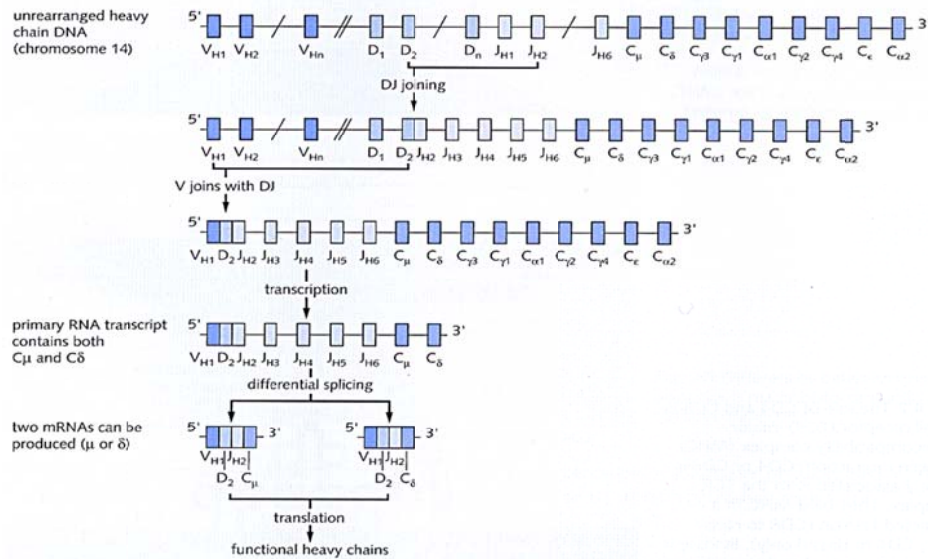
آنتی‌بادی‌ها از دو زنجیره سبک و سنگین تشکیل شده‌اند. زنجیره سبک کاپا و یا لاندا و زنجیره سنگین H می‌باشد. ژن زنجیره سبک کاپا روی کروموزوم شماره ۲، زنجیره سبک لاندا بر روی کروموزوم ۲۲ و ژن زنجیره سنگین بر روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارد. بر روی کروموزوم شماره ۲ که جایگاه قرارگیری زنجیره سبک کاپا می‌باشد. از سمت 5' قطعات ژنی V و سپس J و بعد از آن یک CK قرار می‌گیرد. برای زنجیره سبک لاندا نیز تقریباً



وضعیت به همین شکل است.

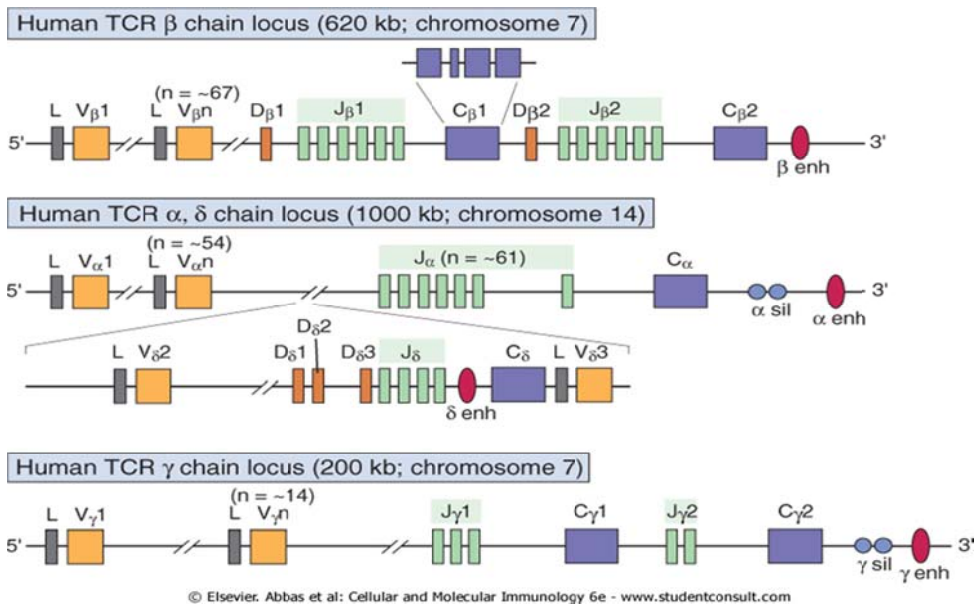
سازماندهی ژنتیکی زنجیره آنتی بادی ها:

از سمت 5' ابتدا قطعات V قرار گرفته اند. پس از آن قطعات ژنی D قرار گرفته است و بعد از آن قطعات ژنی J و نهایتاً CH که شامل 9 قطعه ژنی می باشد.



سازماندهی زنجیره های TCR:

سازماندهی ژنتیکی مولکول های TCR تقریباً همانند ایمونوگلوبولین می باشد. ژن مربوط به زنجیره های β و γ بر روی کروموزوم شماره 7 و α ، δ بر روی کروموزوم 14 قرار گرفته است. قطعات ژنی زنجیره های δ (G, D, V) در داخل α قرار دارد. δ دارای قطعات ژنی D هستند اما α و γ فاقد قطعات ژنی D می باشند.

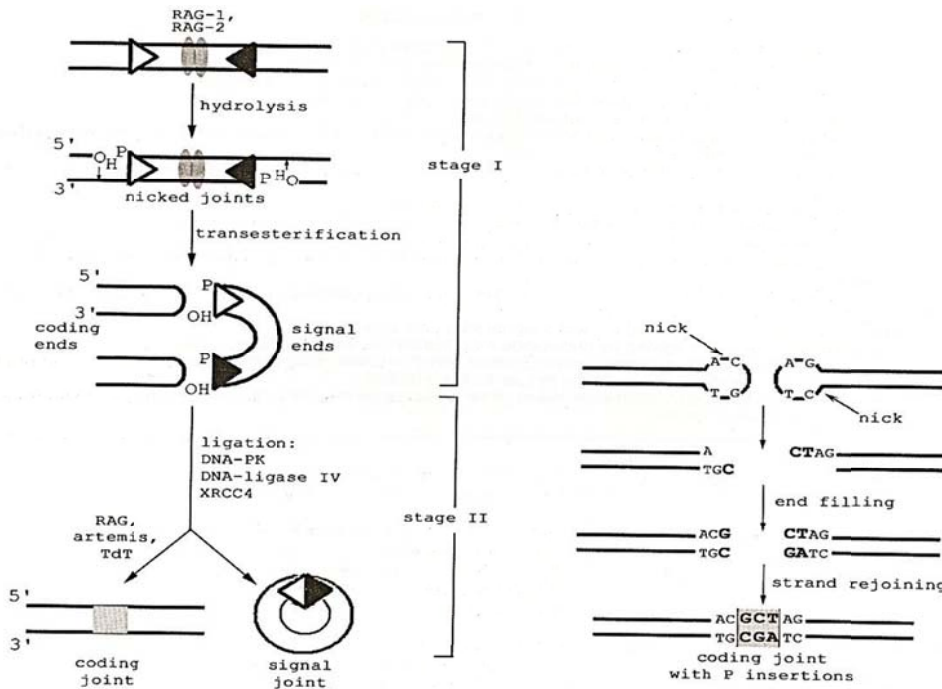


© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

برای ایجاد ژن های کارآمد و ایجاد گیرنده های آنتی ژنی با استفاده از قطعات ژنی از فرآیندی به سوماتیک Somatic recombination استفاده می شود. در این نوع نوترکیبی از طریق اتصال تصادفی قطعات ژنی و حذف DNA بینینی بازآرایی صورت می گیرد. روند نوترکیبی سوماتیک به شرح زیر است:

۱- آنزیم‌هایی به نام RAG1 و RAG2 نواحی خاصی که RSS نامیده می‌شود را شناسایی می‌کنند. توالی‌های شناخت، جایی هستند که توسط آنزیم RAG در آنها شکست ایجاد می‌شود.

۲- آنزیمی به نام آرتمیس (Artemis) شکل سنجاق سری که در اثر اتصال قطعات را به وجود می‌آید را می‌شکند. آرتمیس خود یک آنزیم دیگر به نام DNA-PK فعال می‌شود. در مرحله بعد آنزیم لیگاز دو رشته را به هم متصل می‌کند.



مکانیسم‌های ایجاد تنوع در TCR و BCR:

- ۱- اتصال ترکیبی که در اثر وجود تعداد زیادی قطعات ژنی ایجاد می‌گردد.
- ۲- تنوع اتصالی؛ وقتی شکل سنجاق سر توسط Artemis باز می‌شود دقیقاً از محل اولیه برش نمی‌خورد و موجب نوعی تنوع به نام نوکلئوتیدهای P یا پالیندرومیک (Palindromic) می‌گردد. همچنین آنزیمی به نام TdT نوکلئوتید به صورت تصادفی اضافه می‌نماید که به آن اضافه شدن نوکلئوتید N گفته می‌شود.
- ۳- جفت شدن زنجیره‌های سبک و سنگین دو مکانیسم تغییر کلاس آنتی‌بادی و موتاسیون سوماتیک در مولکول آنتی‌بادی دیده می‌شود و در TCR وجود ندارد.

مراحل بلوغ لنفوسیت‌ها:

بلوغ لنفوسیت‌ها دو مرحله دارد:

مرحله اول:

مرحله قبل از برخورد با آنتی‌ژن است که در طی این مرحله گیرنده‌های آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند

مرحله دوم:

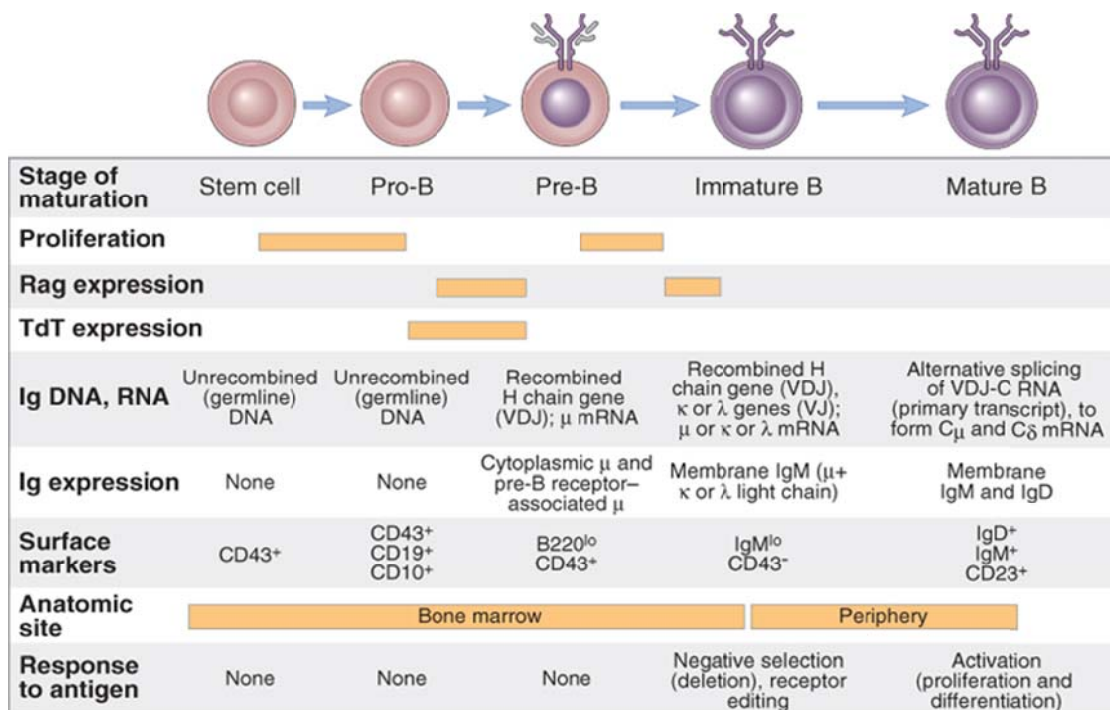
بعد از برخورد با آنتی ژن است که لنفوسیت فعال شده، تکثیر پیدا کرده و تمایز می یابد. بلوغ قبل از برخورد با آنتی ژن در اندام های لنفاوی اولیه شامل مغز استخوان و تیموس رخ می دهد. در فرایند بلوغ سائتوکین ها و فاکتورهای رونویسی دخالت دارند.

یک سلول پایه (Stem Cell) به انواع مختلفی از سلول ها اعم از سلول های رده لنفوئیدی و یا میلوئیدی تبدیل می گردد. در این جا بحث ما بر روی بلوغ لنفوسیت های T و B متمرکز می شود.

مراحل بلوغ لنفوسیت B:

اولین مرحله از مراحل بلوغ لنفوسیت B پرو B (ProB) نامیده می شود. در این مرحله بازآرایی زنجیره سنگین μ صورت می گیرد و طی آن یک قطعه ژنی J به D اضافه می گردد و در مرحله بعد یک قطعه ژنی V به آن اضافه شده و VDJ ایجاد می شود.

مرحله تکاملی بعد پره B (PreB) نامیده می شود. در این مرحله از قطعات ژنی بازآرایی شده VDJ رونویسی به عمل می آید. بازآرایی موفق VDJ بازآرایی کروموزوم دیگر را مهار می نماید که به آن آللیک اکسکلوزن (Allelic exclusion) گفته می شود. پس از تولید پروتئین μ در مرحله preB این مولکول به همراه یک زنجیره به نام زنجیره سبک جانشین ($\lambda 5$) در سطح سلول به عنوان گیرنده قرار می گیرد. در مرحله بعد که به آن Immature گفته می شود زنجیره سبک λ و K بازآرایی شده و به همراه زنجیره سنگین مولکول IgM را شکل می دهد. در مرحله بعد که مرحله بلوغ نامیده می شود سلول B به وسیله اسپلایسینگ (Splicing) متفاوت IgM و IgD را هم زمان ایجاد می نماید.



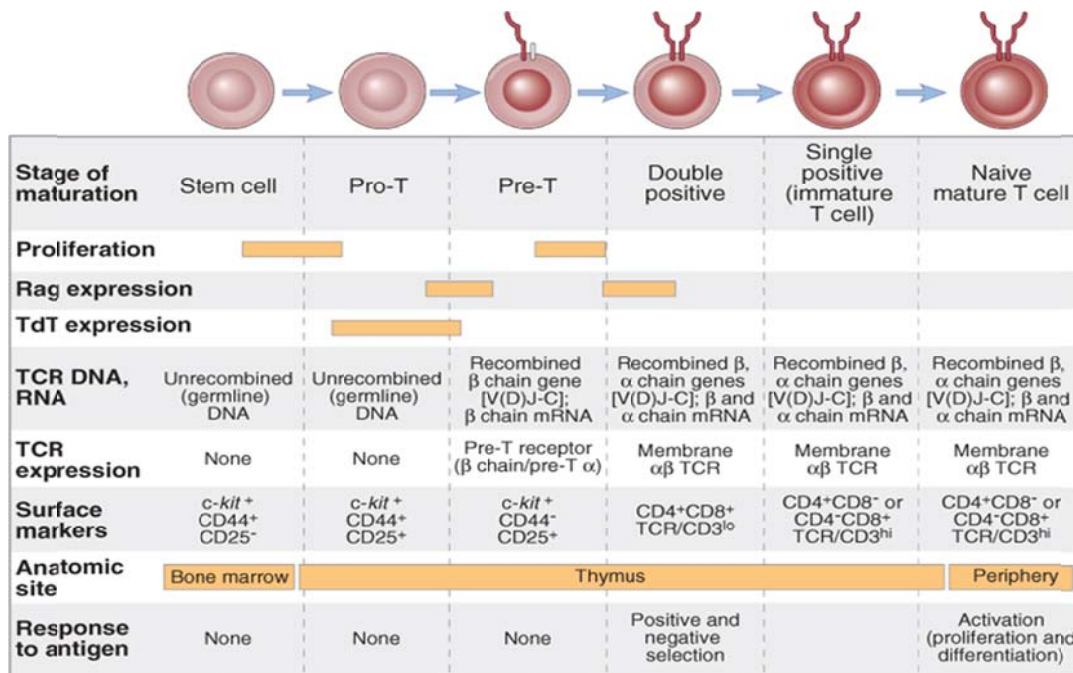
© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

مراحل بلوغ لنفوسیت T:

لنفوسیت‌های T در مغز استخوان تولید شده و تکامل خود را در تیموس طی می‌کنند این سلول‌ها از طریق HEV که در ناحیه کورتیکومدولاری قرار دارد وارد تیموس شده و پس از مهاجرت به کورتکس مجدداً به سمت مدولا حرکت می‌نمایند. طی این مهاجرت این سلول‌ها بالغ می‌گردند. در مرحله اول این سلول‌ها نه CD4 و نه CD8 دارند که به آنها دوگانه منفی گفته می‌شود. این سلول‌ها در مراحل بعدی هم CD4 و هم CD8 ایجاد می‌کنند که به آنها مرحله دوگانه مثبت گفته می‌شود. انتخاب مثبت و منفی در این مرحله رخ می‌دهد. البته انتخاب منفی در مراحل بعد نیز و یا قبل نیز می‌تواند صورت گیرد.

اولین مرحله از مراحل بلوغ سلول T، proT نامیده می‌شود. در این مرحله اولین بازآرایی در زنجیره β صورت می‌گیرد و طی آن ابتدا J به D و سپس V اتصال می‌یابد.

مرحله بعد preT نامیده می‌شود که طی آن زنجیره β بازآرایی شده رونویسی شده و تولید زنجیره β صورت می‌گیرد و به همراه زنجیره α جانشین گیرنده سلول T را شکل می‌دهد. مرحله بعد دوگانه مثبت نامیده می‌شود که طی آن مولکول‌های CD4، CD8 و زنجیره α پس از بازآرایی تولید می‌شود. مرحله تکاملی بعد سلول T بالغ نامیده می‌شود که در اندام‌های لنفاوی ثانویه قادر به شناسایی آنتی‌ژن می‌باشد، از نظر تکاملی گیرنده‌های نوع γ - δ زودتر از α - β به وجود می‌آیند اما بعد از تولید سلول‌های T آلفا بتا بیشتر تولید می‌گردند.



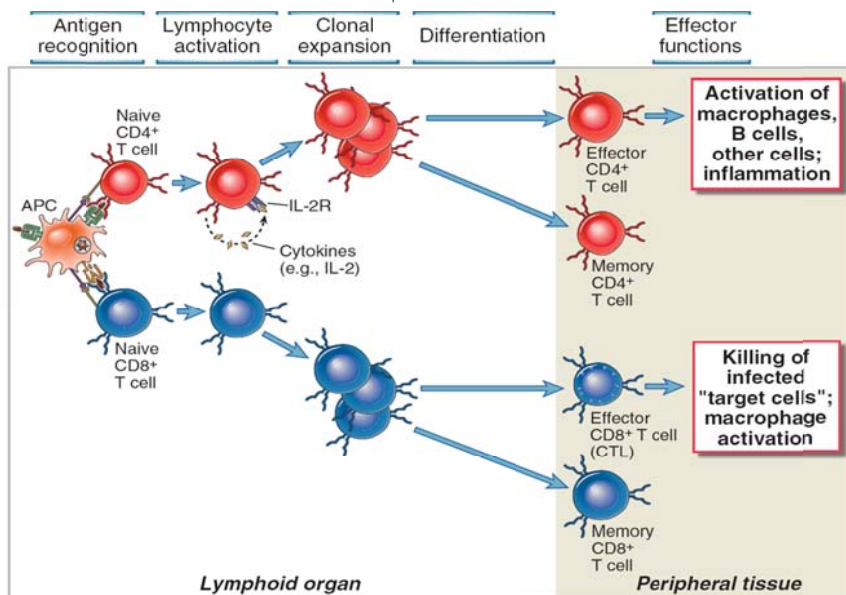
© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

فعال شدن لنفوسیت‌های T و ایمنی سلولی:

یکی از مکانیسم‌های ایمنی اکتسابی، ایمنی سلولی است که با واسطه لنفوسیت‌های T ایجاد می‌گردد. لنفوسیت‌های T در تیموس تکامل پیدا کرده و وارد اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌گردند. قبلاً گفته شد که لنفوسیت‌های T دو دسته هستند؛ دسته‌ای، TCR از نوع γ - δ را بیان می‌کنند و این‌ها پس از تکامل در تیموس وارد جریان خون و یا سطوح اپی‌تلیالی می‌شوند. به عنوان مثال ۵۰٪ لنفوسیت‌های اینتراپی‌تلیال از نوع γ - δ هستند. در انسان این تعداد حدود ۱۰٪

است. ۵ تا ۱۰ درصد لنفوسیت‌های T خون محیطی از نوع $\gamma\delta$ هستند. لنفوسیت‌های T گاما-دلتا آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیرپروتئینی را شناسایی می‌نمایند. آنها عملکردهای متفاوت از جمله کشندگی، تولید سایتوکین، تولید فاکتورهای رشد و ترمیم پوست برعهده دارند. سلول‌های $T\alpha\beta$ نوع دوم از سلول‌های T بوده و ۹۰ تا ۹۵٪ سلول‌های T خون را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها نقش اصلی را در ایمنی سلولی ایفا می‌کنند و به همین دلیل فعال شدن این سلول‌ها را فعال شدن ایمنی سلولی می‌دانند. سلول‌های T پس از تولید به اندام‌های لنفاوی ثانویه وارد می‌شوند و منتظر می‌مانند تا آنتی‌ژن اختصاصی آنها وارد شود. وقتی یک آنتی‌ژن پروتئینی وارد بدن می‌شود این آنتی‌ژن‌ها یا به صورت آزاد به اندام‌های لنفاوی ثانویه برده می‌شود و یا توسط سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن جذب شده و به سلول T عرضه می‌شود. سلول‌های T که هنوز با آنتی‌ژن برخورد نداشته‌اند، سلول Naive نامیده می‌شوند.

سلول T نائو می‌تواند $CD4^+$ یا $CD8^+$ باشد. سلول‌های $TCD4^+$ آنتی‌ژن را با MHC کلاس II و سلول‌های $TCD8^+$ آنتی‌ژن را به همراه MHC کلاس I مورد شناسایی قرار می‌دهند. در این جا، در ابتدا فعال شدن سلول‌های $TCD4^+$ مورد بحث قرار می‌گیرد و سپس به سلول $TCD8^+$ تعمیم داده می‌شود.



سلول $TCD4^+$:

سلول $TCD4^+$ نائو این توانایی را دارد که پس از برخورد با آنتی‌ژن به زیرگروه متفاوت شامل TH1، TH2، TH17 و TFH تبدیل شود. فرآیند تبدیل T دست نخورده به هر کدام از این زیرگروه‌ها تحت تأثیر سیگنال TCR، نوع آنتی‌ژن، سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سایتوکین‌ها، هورمون‌ها و فاکتورهای رونویسی می‌باشد. در هنگام شناسایی آنتی‌ژن بین لنفوسیت T از یک طرف و سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن از طرف دیگر یک سیناپس ایمونولوژیک شکل می‌گیرد. سیناپس ایمونولوژیک در هر جایی از سلول T رخ نمی‌دهد. سیناپس در ناحیه‌ای به نام Lipid raft ایجاد می‌شود. Lipid raft ناحیه‌ای از غشاء است که غنی از کلسترول بوده و مولکول‌هایی که در انتقال علامت فعال‌سازی نقش دارند در آن مشاهده می‌شوند. در سیناپس ایمونولوژیک مولکول‌ها شناسایی‌کننده آنتی‌ژن هستند یا در اتصال یا چسبندگی دو سلول نقش دارند و یا در انتقال پیام فعال‌سازی شرکت می‌کنند.

تعدادی از مولکول‌های که در سیناپس ایمونولوژیک شرکت دارند به شرح زیر می‌باشد:

زمانی که سلول $CD4^+$ با APC سیناپس تشکیل می‌دهد مولکول‌های زیر به اتصال می‌یابند:

TCR به MHC کلاس II متصل می‌شود. مولکول CD4 نیز به MHC کلاس II اتصال می‌یابد. سلول‌های B و T برای فعال شدن کامل نیاز به دو سیگنال دارند، سیگنال اول توسط گیرنده ایجاد می‌شود و سیگنال دوم توسط مولکول‌های کمک تحریکی ایجاد می‌گردد. شناخته شده‌ترین مولکول‌های کمک تحریکی خانواده B7 است و لیگاند آن یعنی CD28 است.

مولکول B7 شامل B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) به CD28 اتصال می‌یابد. در سیناپس ایمونولوژیک مولکول LFA-1 به ICAM-1 (CD54) اتصال می‌یابد. همچنین در این سیناپس مولکول CD2 یا LFA-2 به CD58 (LFA-3) متصل می‌گردد. این اتصال موجب افزایش پیام فعال‌سازی می‌شود.

مولکول CD3 که در سطح لنفوسیت‌های T در کنار TCR قرار دارد در انتقال علامت فعال‌سازی شرکت دارد. همچنین مولکول فسفاتاز CD45 با خاصیت فسفاتازی خود در فعال شدن دخالت می‌کند. مولکول CD3 شامل ۵ زنجیره γ ، ϵ ، δ ، زتا (ζ) و η مولکول CD4 یک مولکول تک زنجیره مولکول CD8 نیز یک مولکول دو زنجیره می‌باشد. پس از این اتصال سلول T فعال می‌گردد. نوعی مولکول دیگر که در سیناپس ایمونولوژیک وجود دارد مولکول CD40 است. سلول T زمانی که فعال نیست CD40L کمی تولید می‌کند اما با فعال شدن میزان CD40L افزایش می‌یابد. اتصال CD40L به CD40 موجب فعال شدن سلول عرضه کننده در جهت ایجاد پاسخ می‌شود (در این مورد بعداً مفصلاً بحث خواهد شد).

مولکول‌هایی مثل CD3 دارای توالی‌های آمینواسیدی با نام ITAM هستند. فسفریله شدن ITAM موجب فعال شدن آبشار آنزیمی در داخل سلول می‌شود. سلول T پس از این شناسایی فعال شده و فاکتور رشد خود یعنی سایتوکین اینترلوکین ۲ و نیز زنجیره α گیرنده آن یعنی CD25 را تولید کرده و دچار تکثیر می‌شود.

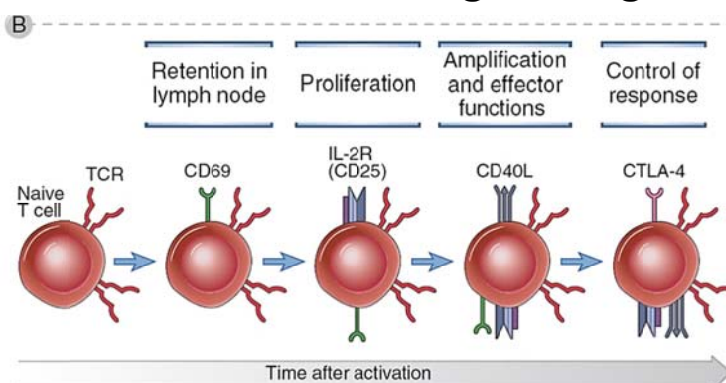
یکی دیگر از مولکول‌هایی که در هنگام فعال شدن، سلول T را بیان می‌کند مولکول CD69 است. پس از آن سلول T دچار تکثیر می‌گردد. پس از ۲ تا ۳ روز سلول T یک مولکول به نام CD152 (CTLA-4) را بیان می‌کند. CTLA-4 به مولکول B7 متصل می‌گردد اما با ارسال پیام مهاری از فعال شدن سلول T جلوگیری می‌کند. میل پیوندی CTLA-4 برای D7، ۲۰ مرتبه بیش از C28 است.

۱- بروز CD69 موجب احتباس سلول T در اندام لنفاوی می‌شود.

۲- بروز IL-2 و گیرنده آن موجب تکثیر می‌شود.

۳- بروز CD40L موجب تقویت چرخه و فعال شدن روندهای عملکردی می‌گردد.

۴- بروز CTLA-4 موجب مهار پاسخ و کنترل پاسخ ایمنی می‌شود.



پس از تشکیل سیناپس ایمونولوژیک همان طور که گفته شد سلول T فعال شده و تکثیر می یابد و بعد به سلول های عملکردی یعنی TH1، TH2، TH17 و TFH تبدیل می گردد. در تبدیل شدن سلول های T نائید به گروه سلول ها چه فاکتورهای دخالت دارند؟

همان طور که قبلاً گفته شد سایتوکین ها، نوع آنتی ژن و غیره در این فرآیند دخیل هستند. زمانی که سلول عرضه کننده آنتی ژن، آنتی ژن خود را عرضه می کند و به همراه آن سلول عرضه کننده آنتی ژن، IL-12 تولید کند، IL-12 می تواند از طریق القاء یک نوع فاکتور رونویسی به نام STAT4 می تواند باعث تولید اینترفرون گاما شود. خود IF- γ نیز می تواند باعث ایجاد IF- γ شود که منجر به پاسخ TH-1 می شود. IL-18 نیز قادر به القاء تولید اینترفرون گاما و پاسخ TH-1 می باشد. اینترفرون گاما از طریق STAT-1 اثرات خود را اعمال می کند. در صورتی که در محیط، IL-12 نباشد و IL-4 وجود داشته باشد، IL4 موجب تمایز به سلول های TH-2 می شود. آنتی ژن هایی که ایجاد التهاب نمی کنند مثل آلرژن ها، سلول های TH-1، سایتوکین های IL-2، اینترفرون γ و TNF- β تولید می کنند. IL-2 موجب تکثیر سلول های T می گردد. IF- γ باعث تمایز سلول های T نائید به TH-1 شده و پاسخ TH-2 را مهار می کند. همچنین باعث کلاس سوئیچینگ به IgG1 و IgG3 می شود که اپسونیزه کننده هستند. IF- γ همچنین قوی ترین فعال کننده ماکروفاژ می باشد. سلول های TH-2 سایتوکین های IL-4، IL-5، IL-10 و IL-13 را تولید می کنند. IL-4 و IL-13 بافت کلاس سوئیچینگ به IgE می شود. IL-5 فاکتور رشد ائوزینوفیل هاست و نیز در تولید IgA نقش کمی ایفا می کند.

INF- β نیز که توسط سلول های TH-1 تولید می شود باعث فعال شدن نوتروفیل ها می گردد. سلول های TH-17 زمانی به وجود می آیند که سایتوکین های IL-6 و FGF- β در محیط وجود داشته باشند که در این صورت سلول T نائید تبدیل به TH-17 می گردد. سلول های TH-17 سایتوکین های IL-17، IL-21 و IL-22 را تولید می نمایند. IL-17 در سلول های اپی تلیال باعث ترشح G-CSF و CM-CSF می گردد.

در سلول های ماکروفاژ باعث تولید سایتوکین ها و کموکاین ها می گردد و سلول های اندوتلیال را وادار به تولید کموکاین ها می کند. IL-17 از این طریق با فراخوانی و تولید نوتروفیل ها موجب پاسخ حاد نوتروفیلی به باکتری های خارج سلولی می شود. IL-21 مترشح از سلول های TH-17 در سلول B باعث رشد و فعال سازی می شود. همچنین باعث تولید سلول های TFH می گردد. IL-22 بر روی سلول های اپی تلیال پوست اثر کرده و موجب تولید دینفسین ها (defensin) و افزایش عملکرد سدی آنها می گردد.

ایمنی سلولی:

آن دسته از پاسخ های ایمنی که در آنها آنتی بادی ها یا نقش ندارند و یا نقش کمی دارند ایمنی سلولی نامیده می شود. ایمنی سلولی هم توسط سلول های ایمنی ذاتی و هم توسط سلول های ایمنی اکتسابی ایجاد می گردد. در مباحث مربوط به ایمنی ذاتی مورفولوژی و عملکرد نوتروفیل ها، ماکروفاژها، ائوزینوفیل ها به عنوان سد سلولی ایمنی ذاتی مورد بحث قرار گرفت اما از آنجا که فعال شدن سلول های T معادل فعال شدن ایمنی سلولی در نظر گرفته می شود لذا در این مبحث از آن به عنوان ایمنی سلولی یاد می شود و بنابراین در اینجا مکانیسم های پاسخ ایمنی توسط سلول T گفته می شود.

سلول‌های T به دو نوع T کمکی و T کشنده تقسیم می‌شوند. در مورد عملکرد زیرگروه‌های مختلف سلول T کمکی در مبحث قبل صحبت شد یعنی گفته شد سلول‌های TH-1 باعث فعال شدن سایر سلول‌ها مثل سلول‌های ماکروفاژ، نوتروفیل، T کشنده و NK می‌شوند. سلول‌های TH-2 در پاسخ ایمنی همورال خارج سلولی نقش ایفا می‌کنند. در این جا مکانیسم سلول‌های T کشنده و نیز سلول‌های NK که الزاماً مشابه T کشنده رفتار می‌نمایند، مورد بحث قرار می‌گیرند. سلول‌های T کشنده و سلول‌های NK برای از بین بردن هدف خود از آپوپتوزیس (Apoptosis) استفاده می‌کنند.

آپوپتوزیس فرآیندی است که در آن بدون ایجاد التهاب از طریق قطعه‌قطعه شدن DNA سلول هدف از بین می‌رود. از سه طریق می‌تواند در یک سلول آپوپتوزیس صورت گیرد که عبارتند از:

اتصال مولکول FasL (CD178) به Fas (CD95). سلول T کشنده و یا سلول NK زمانی که فعال می‌شود مولکول FasL را بیان می‌کند. مولکول FasL به Fas سلول هدف اتصال یافته و موجب فعال شدن آنزیم‌هایی به نام کاسپاز (Caspase) می‌گردد.

مکانیسم دوم استفاده از گرانزیم (Granzyme) می‌باشد. ورود گرانزیم به سلول هدف که توسط سلول کشنده صورت می‌گیرد، می‌تواند موجب آپوپتوزیس شود.

مکانیسم سوم اتصال TNF به TNF-T می‌باشد. این اتصال موجب القای آپوپتوزیس می‌شود.

ADCC!

سایتوتوکسیسیته و سلولی وابسته به آنتی‌بادی برخی از سلول‌ها همانند سلول‌های NK گیرنده برای IgG دارند. پوشیده شدن هدف توسط IgG موجب فعال شدن این سلول‌ها و کشنده هدف می‌شود که به آن ADCC می‌گویند.

فعال شدن لنفوسیت‌های B و ایمنی همورال:

آن دسته از پاسخ‌های ایمنی که آنتی‌بادی نقش غالب را داشته باشد، ایمنی همورال نامیده می‌شود. همانند لنفوسیت‌های T، فعال شدن لنفوسیت‌های B نیز طی دو مرحله صورت می‌گیرد:

مرحله اول مستقل از آنتی‌ژن است که در مغز استخوان رخ می‌دهد و مرحله دوم که در اندام‌های لنفاوی ثانویه صورت می‌گیرد و شامل بلوغ پس از برخورد با آنتی‌ژن است. برخلاف سلول‌های T که فقط با آنتی‌ژن‌های پروتئینی فعال می‌شدند، سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی نیز فعال می‌شوند بنابراین دو دسته پاسخ داریم:

۱- پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های وابسته به T.

۲- پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های مستقل از T.

پاسخ لنفوسیت‌های B به آنتی‌ژن‌های وابسته به تیموس زمانی که یک آنتی‌ژن پروتئینی وارد بدن می‌شود این آنتی‌ژن یا از طریق لنف یا از طریق خون به جایی برده می‌شود که سلول‌های B حضور دارند در این حالت سلول‌های

B این آنتی ژن را مورد شناسائی قرار می دهند. سلول های B در کورتکس در محل هایی به نام فولیکول قرار دارند اما قبل از آن که وارد فولیکول شوند از طریق HEV وارد پاراکورتکس شده اند که در آن جا می توانند این آنتی ژن را شناسائی کنند یا اینکه آنتی ژن از طریق لنف به کورتکس آورده می شود و سلول B آن را شناسائی می نماید. لنفوسیت B در این حالت آنتی ژن را به وسیله گیرنده خود و کمک گیرنده اش مورد شناسائی قرار می دهند.

گیرنده سلول B شامل ایمونوگلوبولین سطحی و مولکول های انتقال دهنده پیام یعنی $Ig\alpha$ (CD79a) و $Ig\beta$ (CD79b) می باشد. مولکول کمک گیرنده شامل CD19، CD21 و CD81 است. توسط کمپلکس گیرنده و کمک گیرنده سلول B آنتی ژن خود را شناسائی می نماید. مولکول های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ عملکردی مشابه CD3 دارند چرا که مانند TCR، مولکول های BCR نیز قادر به ارسال پیام فعال سازی نیستند. اتصال هم زمان آنتی ژن به گیرنده و مولکول CD21 پاسخ ایمنی همورال را افزایش می دهد. هم مان با شناسائی آنتی ژن توسط سلول B، لنفوسیت T نیز آنتی ژن را مورد شناسائی قرار می دهد. سپس سلول B فولیکول را ترک کرده به سمت پاراکورتکس حرکت می کند. سلول T نیز با شناسائی آنتی ژن به سمت کورتکس حرکت می نماید.

فصل نهم:

سیستم کمپلمان:

سیستم کمپلمان شامل بیش از ۳۰ نوع پروتئین غشایی و سرمی می‌باشد که با روش آبخار مانند فعال شده و باعث بروز پیامدهای بیولوژیک متفاوتی می‌شود.

نامگذاری پروتئین‌های کمپلمان:

پروتئین‌های کمپلمان را به صورت مختلف نام گذاری می‌کنند. برخی را با یک حرف C که برگرفته از ابتدای کلمه کمپلمان است و یک شماره شامل C1 تا C9 نشان می‌دهند. حروف C و یک حروف کوچک نشانگر قطعات کمپلمان است. مثلاً C2a، C2b، C3a و C3a. قطعات کوچکتر با a کوچک و قطعات بزرگتر با b کوچک نشان داده می‌شوند. نشان دادن یک خط در بالای قطعه نشانگر داشتن فعالیت آنزیمی است (C2a). برخی از اجزای کمپلمان را بایک حروف انگلیسی و کلمه فاکتور نشان می‌دهند مثل B Factor یا D Factor. برخی از پروتئین‌های کمپلمان را با کاری که انجام می‌دهند، می‌شناسند مثل مهار کننده C1INH. برخی را به صورت اصطلاحی نام گذاری می‌کنند مثل Properdin.

سنتز پروتئین‌های کمپلمان:

پروتئین‌های کمپلمان عمدتاً توسط هیپاتوسیت‌های کبد ساخته می‌شوند اما به میزان کمتر توسط ماکروفاژها، منوسیت‌های خونی و سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش و ادراری - تناسلی ساخته می‌شوند.

فعال شدن سیستم کمپلمان:

سیستم کمپلمان از سه مسیر کلاسیک، آلترناتیو و لکتین فعال می‌شود.

فعال شدن سیستم کمپلمان از مسیر کلاسیک:

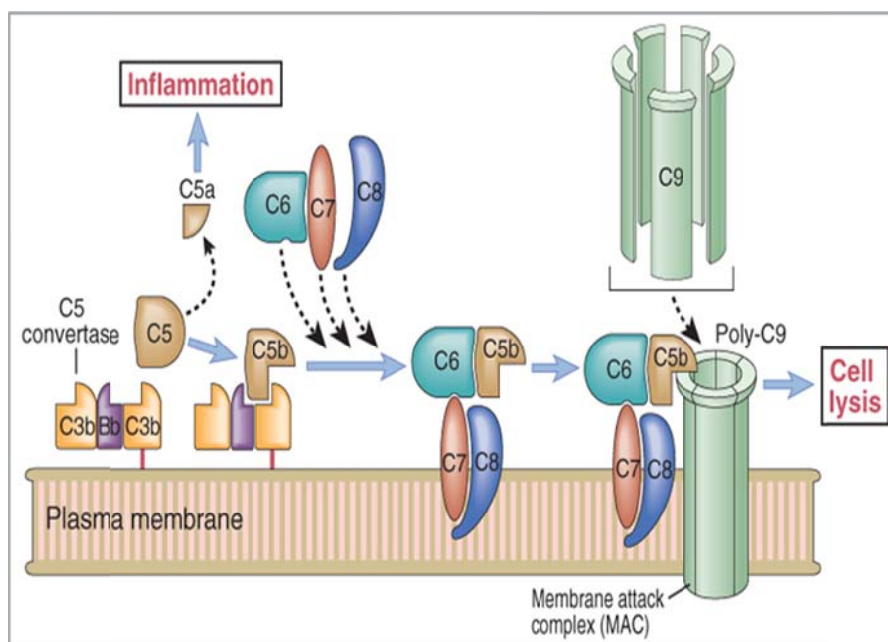
فعال کننده‌های مسیر کلاسیک بر دو نوع می‌باشند:

فعال کننده‌های ایمونولوژیک و فعال کننده‌های غیرایمونولوژیک.

فعال کننده‌های مسیر کلاسیک شامل کمپلکس آنتی‌ژن و آنتی‌بادی می‌باشد. آنتی‌بادی از کلاس IgG و IgM قادر به فعال کردن کمپلمان از مسیر کلاسیک می‌باشند. حداقل دو مولکول IgG و یک مولکول IgM برای فعال کردن نیاز می‌باشد. مولکول‌هایی مثل CRP با اتصال به C1 قادر به فعال کردن کمپلمان از مسیر کلاسیک می‌باشند. زمانی که کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی شکل می‌گیرد جزء اول کمپلمان یعنی C1 فعال می‌گردد. مولکول C1 خود از ۳ بخش C1r، C1s و C1q تشکیل شده است. در این حالت C1q به آنتی‌بادی متصل می‌شود. زمانی که اتصال C1q

برقرار شد C1r تغییر شکل فضایی داده و فعال می‌گردد و C1s را فعال می‌نماید. C1s فعال در ابتدا مولکول C4 را شکسته و C4a و C4b ایجاد می‌کند. در مرحله بعد مولکول C2 توسط C1s شکسته شده و C2a (جزء بزرگتر) و C2b (جزء کوچکتر) ایجاد می‌کند.

کمپلکس متشکل از C3، C4b2a می‌شود و قادر به شکستن جزء سوم کمپلمان بوده و ایجاد C3b و C3a می‌نماید. در مرحله بعد با اتصال یک مولکول C3b تشکیل C5 کانورتاز (C4b2a3b) داده می‌شود. با شکستن مولکول C5، C5a و C5b ایجاد می‌گردد. با تشکیل مولکول C5b این مولکول قادر به نزدیک شدن به غشاء می‌باشد. سپس اجزاء بعدی شامل C6، C7، C8 و پلیمر C9 (۱۵ تا ۲۵ مولکول C9) به آن اضافه می‌گردد و در غشاء یک حفره ایجاد می‌کند. کمپلکس C5b678(9)n را کمپلکس حمله به غشاء می‌نامند (MAC).

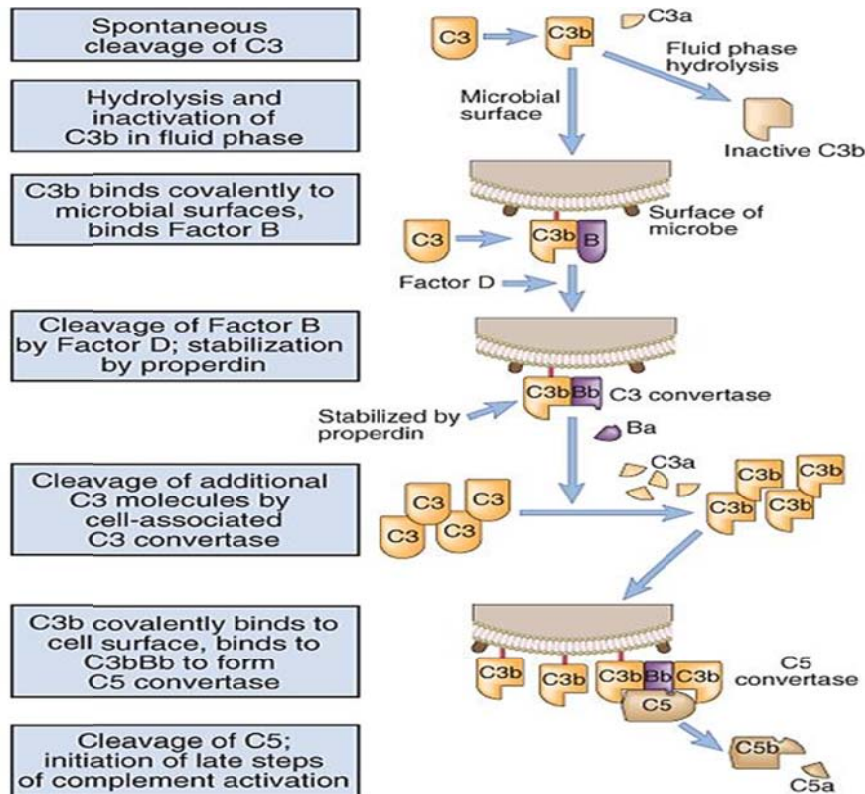


© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

فعال شدن سیستم کمپلمان از مسیر آلترناتیو:

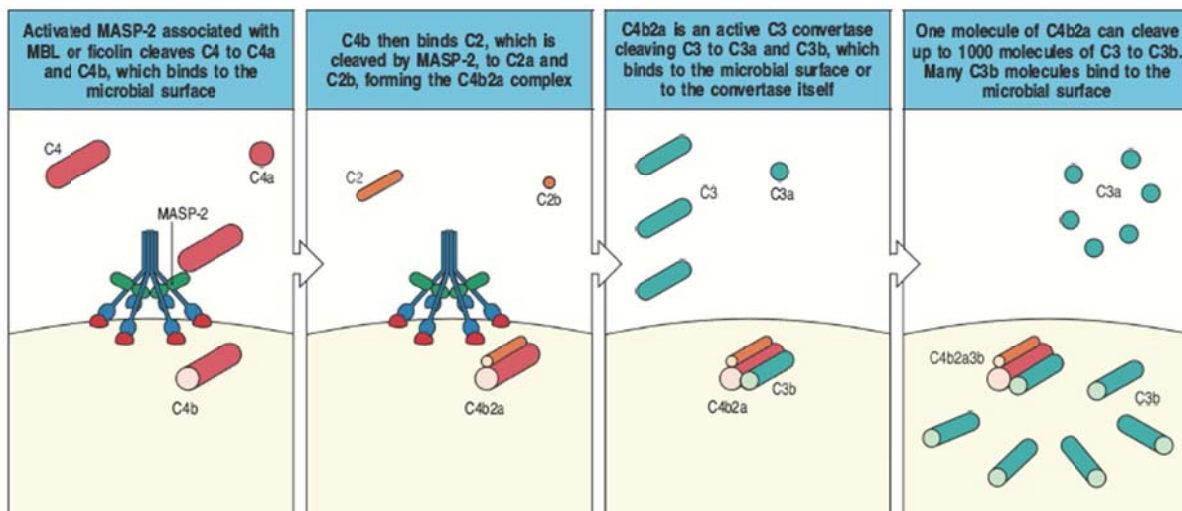
فعال شدن سیستم آلترناتیو بدون دخالت آنتی‌بادی صورت می‌گیرد بدین شکلی که جزء سوم کمپلمان همیشه تاحدی هیدرولیز شده و به شکل مولکولی به نام C3H₂O وجود دارد. این مولکول خود به خود از بین می‌رود. زمانی که یک فعال کننده مناسب وجود داشته باشد به آن متصل می‌گردد در این صورت فاکتوری به نام فاکتور B به آن اتصال می‌یابد. با اتصال فاکتور B به آن فاکتوری به نام فاکتور D قادر به شکستن فاکتور B خواهد بود. در این صورت C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو یعنی C3(H₂O)Bb ایجاد می‌گردد. این مولکول قادر به شکستن C3 خواهد بود و ایجاد C3a و C3b می‌نماید. لازم به ذکر است که مولکول C3b نیز قادر به پذیرش فاکتور B بوده و می‌تواند C3 کانورتاز

دیگری یعنی C3bBb به وجود بیاورد. در مرحله بعد با اضافه شدن یک مولکول C3b دیگر به C3 کانورتاز تشکیل C5 کانورتاز (C3bBb3b) داده می شود. با ایجاد مولکول C5b ادامه مسیر مانند کلاسیک است.



فعال شدن سیستم کمپلمان از مسیر لکتین:

فعال شدن مسیر لکتین از طریق مولکول هایی مثل MBL و فایکولین صورت می پذیرد. MBL و فایکولین شباهت به C1q دارند اما به جای C1s و C1r دارای دو سرین پروتئاز دیگر به نام MASP1 و MASP2 هستند. با اتصال MBL به مانوز MASP2 فعال شده و یک مولکول MASP2 دیگر را می شکند. مولکول دوم نیز ابتدا C4 و بعد C2 را می شکند، ادامه ماجرا مانند مسیر کلاسیک است.



فعالیت‌های بیولوژیک کمپلمان:

۱- تشکیل MAC

۲- اپسونیزاسیون؛ مولکول‌هایی مثل C3b خاصیت اپسونیزاسیونی دارند.

۳- شرکت در پدیده التهاب:

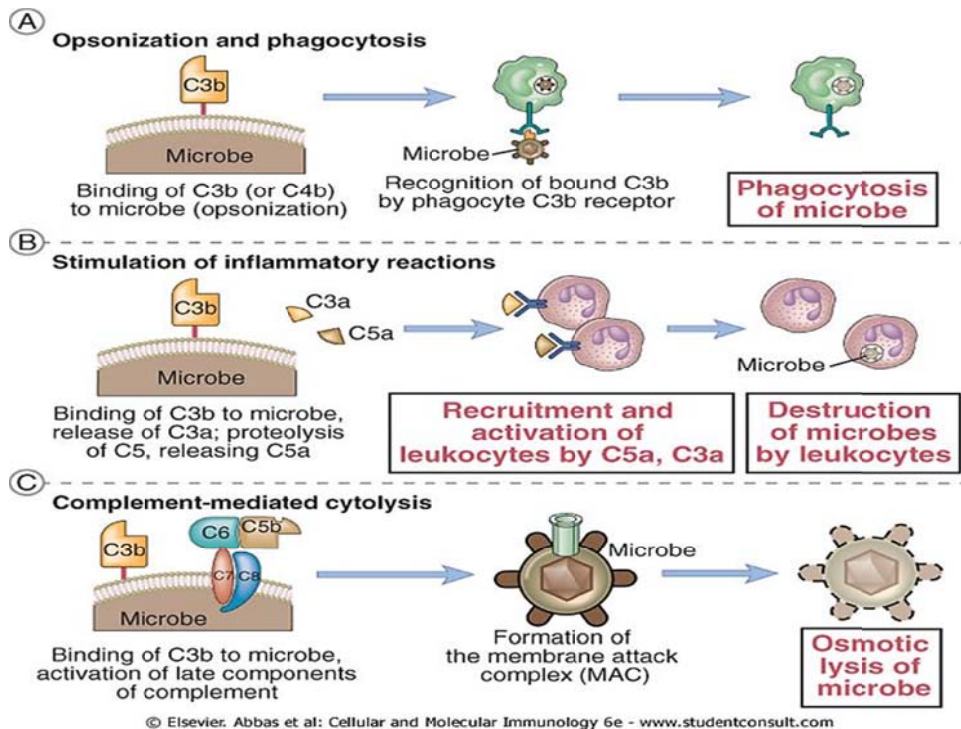
الف) مولکول‌های C3a، C4a و C5a که آنافیلاتوکسین نامیده می‌شوند با اتصال به گیرنده خود در سطح ماست سل و بازوفیل موجب تخلیه گرانول‌ها از این سلول‌ها می‌شوند.

ب) مولکول C5a با اتصال به گیرنده خود در سطح نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها باعث انفجار تنفسی و فعال شدن این سلول‌ها می‌شود.

ج) مولکول‌هایی مثل C3a و C5a خاصیت کموتاکسیک (جاذب شیمیایی) برای سلول‌ها دارند.

۴- محلول کردن کمپلکس‌های ایمنی.

۵- افزایش ایمنی همورال از طریق CD21 که گیرنده مولکول C3d می‌باشد.



تنظیم سیستم کمپلمان:

سیستم کمپلمان از دو طریق تنظیم می‌شود:

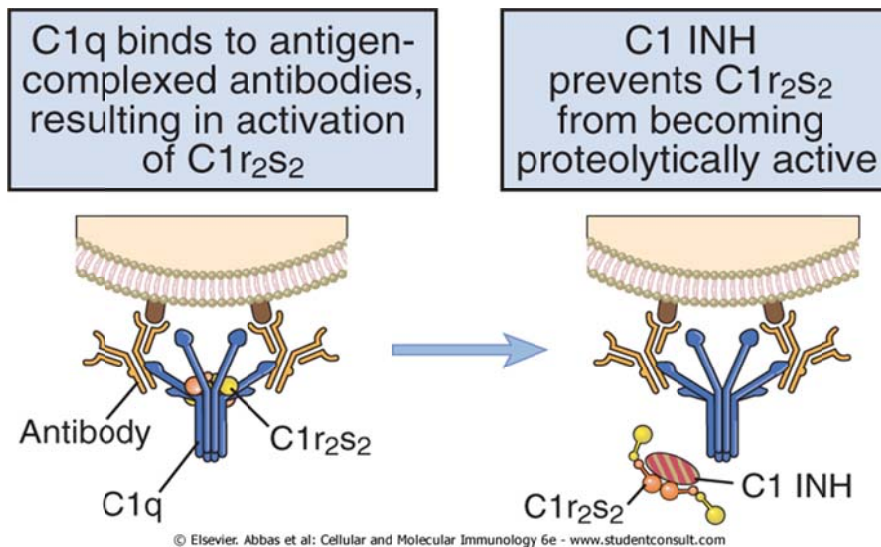
۱- به دلیل نیمه عمر کم مولکول‌هایش

۲- از طریق پروتئین‌های تنظیمی

تعدادی از پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان سطح سلولی هستند مثل Cr1 (CD35) و یا DAF یا CD46، CD55،

CD59 و تعدادی نیز محلول می‌باشند مانند فاکتور I، فاکتور H، پروتئین C4B و پروتئین S.

مولکول C1INA که با اتصال به C1s و C1r کمپلمان را مهار می کند یکی از مولکول های مهم تنظیمی کمپلمان می باشد. فقدان این مولکول موجب نوعی بیماری به نام آنژیوادم ارثی می شود. فاکتور I از تشکیل C3 کانورتاز و C5 کانورتاز جلوگیری می نماید و به این طریق کمپلمان را مهار می نماید.



CD59 از اتصال مولکول C9 و تشکیل کمپلکس حمله به غشاء جلوگیری می کند. نقص در این مولکول و نیز CD55 منجر به نوعی بیماری هموگلوبینوری حمله شبانه (PNH) می گردد. مولکول C4BP با اتصال به C4b از تشکیل C3 کانورتاز مسیر کلاسیک جلوگیری می نماید. معادل آن در مسیر آلترناتیو فاکتور H است که از تشکیل C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو جلوگیری می کند. فقدان آن موجب نوع خاصی از کوری می گردد. پروتئین S به C5b67 اتصال یافته و از وارد شدن آن به غشاء جلوگیری می نماید. مولکول تنظیمی دیگر CD46 است که فقدان آن موجب نوعی بیماری به نام سندرم همولیتیک اورمی (HUS) می گردد. اسم دیگر CD46، پروتئین کوفاکتور غشایی می باشد. گیرنده های کمپلمان:

۴ نوع گیرنده کمپلمان شامل:

(CD35) Cr1

(CD21) Cr2

اینترگرین $\beta 2$ هستند که از CD18 استفاده می گردند

{	(CD11b/CD18) Cr3
	(CD11c/CD18) Cr4

CD35 به ویژه در سطح سلول های ماکروفاژ وجود داشته و موجب برداشت کمپلکس ایمنی می گردد.

CD21 عمدتاً در سطح سلولی b وجود دارد و گیرنده ویروس EBV می باشد.

فصل دهم:

واکنش‌های ازدیاد حساسیت:

واکنش‌های ازدیاد حساسیت همان واکنش‌های طبیعی نسبت به آنتی‌ژن هستند که به صورت افزایش یافته یا نامناسب ایجاد می‌شود و به همین دلیل به آن‌ها واکنش ازدیاد حساسیت گفته می‌شود. براساس زمان و مکانیسم ایجاد واکنش آن‌ها را به ۴ نوع تقسیم‌بندی می‌کنند که عبارتند از تیپ ۱، تیپ ۲، تیپ ۳ و تیپ ۴. سه تیپ اول با واسطه آنتی‌بادی و تیپ چهارم با واسطه سلول‌های T ایجاد می‌گردد. واکنش‌های ازدیاد حساسیت اغلب برضد آنتی‌ژن‌های بی‌ضرر ایجاد شده و پاسخ‌های ثانویه ایمنی می‌باشند.

ازدیاد حساسیت تیپ ۱:

واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ ۱ آنافیلاکسی (تخریبی) و یا فوری ایجاد می‌نماید چرا که چند دقیقه پس از برخورد با آلرژن (آنتی‌ژنی که باعث آلرژی می‌شود آلرژن نام دارد) علائم بروز می‌کند. در ازدیاد حساسیت تیپ ۱ عوامل متعدد از جمله فاکتورهای ژنتیکی، محیطی، سن، جنس و نژاد دخالت دارد. در ازدیاد حساسیت تیپ ۱ فعال شدن ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها موجب بروز علائم بیماری می‌شود. ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها به ۲ شکل فعال شده و محتویات خود را آزاد می‌کنند.

(۱) محرک‌های ایمونولوژیک؛ در آن کراس‌سینک IgE توسط آلرژن موجب بروز علائم می‌گردد.

(۲) محرک‌های غیرایمونولوژیک (واکنش‌های آنافیلاتوئید)؛ مستقیماً و بدون دخالت آنتی‌بادی توسط موارد زیر صورت می‌گیرد و ماست‌سل و بازوفیل محتویات خود را آزاد می‌کنند.

الف) ترکیبات دارویی مثل کدئین و مورفین.

ب) آنافیلاتوکسین‌ها

ج) Cgmp

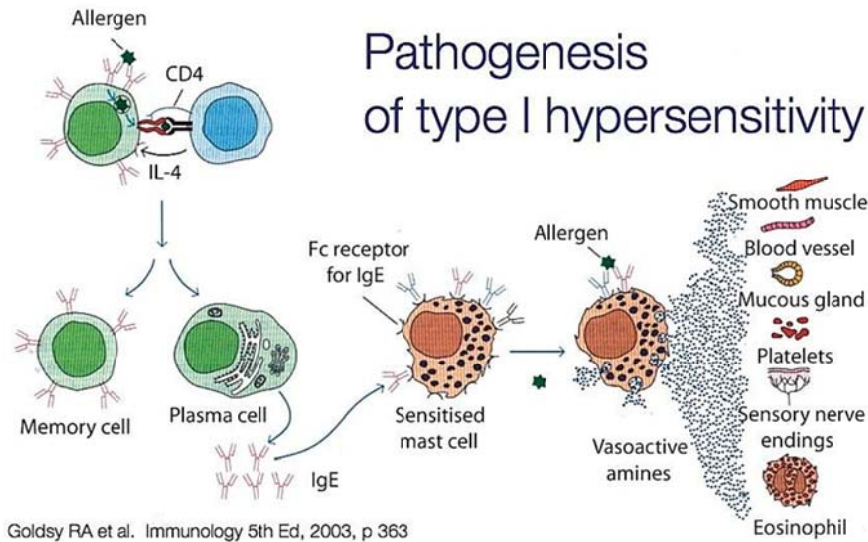
د) دمای پایین، ورزش و دمای بالا

روند ایجاد پاسخ ایمنی در ازدیاد حساسیت تیپ ۱ بدین شکل است که زمانی که برای بار اول یک آلرژن وارد بدن شود لنفوسیت B آن را شناسایی کرده و آنتی‌بادی تولید می‌نمایند و در همین زمان لنفوسیت T نیز آن را شناسایی کرده و باعث کلاسیفیکیشن و تولید IgE از طریق سایتوکین‌های خود می‌شوند. IgE ایجاد و روی ماست‌سل می‌نشیند. وقتی برای بار دوم همان آلرژن وارد می‌شود آلرژن می‌تواند بروی IgE متصل به سطح ماست‌سل و بازوفیل اتصال یابد چرا که بار اول این آنتی‌بادی‌ها از طریق گیرنده به سطح این سلول‌ها اتصال یافته بودند پس از این اتصال و

کراس سینک سلول‌های ماست سل و بازوفیل محتویات خود را آزاد می‌کنند. ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها هنگام فعال شدن ۲ دسته مواد از خود آزاد می‌نمایند:

۱- مواد از پیش ساخته شده،

۲- مواد جدیداً ساخته شده در هنگام فعال شدن آزاد می‌شوند.

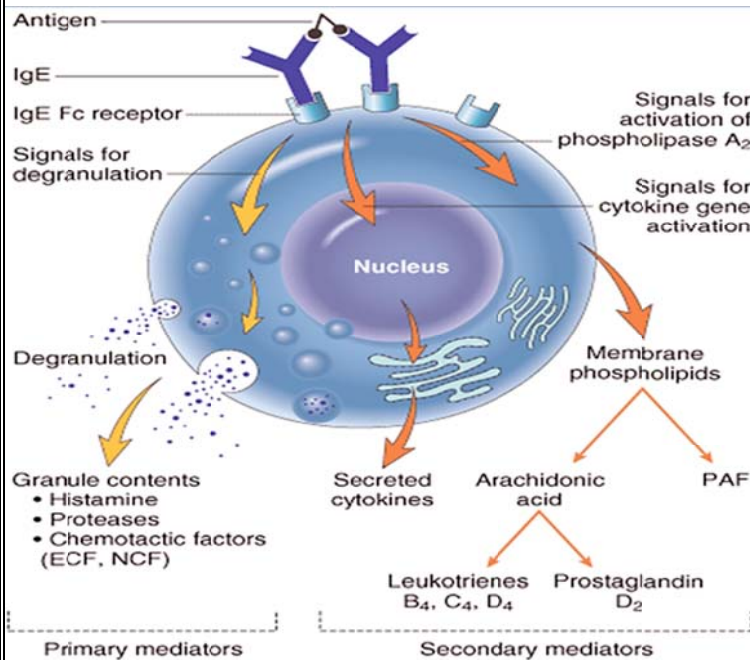


موادی که از پیش ساخته شده است عبارتند از هیستامین و سروتونین که به آنها آمین‌های بیوژن گفته می‌شود. هیستامین از دکربواسیون هیستدین به وجود می‌آید. همچنین آنزیم‌های کیماز و تریپتاز به وجود می‌آید. کیماز موجب ترشح موکوز و تریپتاز موجب فعال شدن کمپلمان می‌گردد. هیستامین نیز موجب انقباض عضلات

صاف و ترشح موکوس و انبساط عروق و افزایش تراوی عروق می‌شود. هیستامین عضله صاف عروق برعکس عضله صاف قلب را شل می‌کند.

ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها هنگام فعال شدن مواد دیگری ساخته و آزاد می‌نمایند. در پی فعال شدن آنزیمی موسوم به فسفولیپاز A₂ از فسفولیپیدهای غشاء اسیدآراشیدونیک آزاد می‌نمایند. اسیدآراشیدونیک می‌تواند با ۲ مسیر آنزیمی وارد شود. در یک مسیر که سیکلواکسیژناز نامیده می‌شود. پروستاگلاندین که مهمترین آنها پروستاگلاندین D₂ است. ترومبوکسان‌ها (TxA₂)، پروستاگلین (pGI₂) ایجاد می‌شود. همچنین در

مسیر لیپو کسیژناز، لکوترین‌ها شامل لکوترین B₄، C₄، D₄ و E₄ ایجاد می‌گردد.



پروستاگلاندین D2:

اثرات مشابه هیستامین دارد اما قوی تر از آن می باشد. همچنین لکوترین های C4، D4 و E4 که SRSA نامیده می شوند نیز اثراتی مشابه هیستامین دارند اما قوی تر هستند. این مواد دیرتر به وجود آمده و دیرتر اثراتشان از بین می رود.

بیماری های ایجاد شده با مکانیسم ازدیاد حساسیت تیپ ۱ (فوری)

بیماری های تیپ ۱ به ۲ دسته ی موضعی و سیستمیک تقسیم بندی می شود. در بیماری های موضعی از هر راهی که آلرژن وارد شود در همان جا علائم بروز می کنند.

از بیماری های تیپ ۱ می توان به تب یونجه یا رینیت آلرژیک، آسم، گزش حشرات، حساسیت های دارویی و غذایی اشاره کرد. در رینیت آلرژیک، آلرژن از راه بینی وارد شده و علائمی مثل سرفه، عطسه، آبریزش بینی و تورم بینی ایجاد می کند. در آسم آلرژن وارد ریه شده و موجب تنگی نفس و خس خس سینه و ترشح موکوس می شود. زمانی که آلرژن به صورت موضعی وارد شود و از طریق خون به سراسر بدن پخش شود و به یک باره تعداد زیادی بازوفیل و ماست سل را فعال کند نوع سیستمیک ایجاد می شود که ممکن است به صورت شوک آنافیلاکسی علائم بروز کند. در شوک آنافیلاکسی کاهش فشار خون و بسته شدن راه های هوایی رخ می دهد.

تشخیص ازدیاد حساسیت تیپ ۱:

ازدیاد حساسیت تیپ ۱ از طریق تست های پوستی شامل پیریک تست (تست سوزنی) و تست های داخل درمی (اینترادرمال) و همچنین تست های رادیوایمنواسی صورت می گیرد.

ازدیاد حساسیت تیپ ۲:

در ازدیاد حساسیت تیپ ۲ تخریب و یا تغییر عملکرد سلول ها به وسیله سیستم ایمنی صورت می گیرد. از آنجا که این واکنش ها عموماً سلول های کشنده را درگیر می نمایند آنها را ازدیاد حساسیت سایتوتوکسیک می نامند. ازدیاد حساسیت تیپ ۲ به وسیله واکنش آنتی ژنهای نامحلول (سطح سلول و یا بافت) با آنتی بادی های IgM و IgG از پیش موجود آغاز می گردد. این واکنش ها می توانند با توجه به نوع آنتی بادی عمل نموده و موجب تخریب بافت و یا سلول شوند. سلول هایی که در این واکنش ها دخالت دارند ماکروفاژها، نوتروفیل ها، سلول های NK و ائوزینوفیل ها هستند که یا از طریق گیرنده بخش و یا از طریق گیرنده کمپلمان در سطح سلول به هدف خود متصل شده و آن را تخریب می نمایند.

بیماری های ایجاد شده با مکانیسم تیپ ۲:

۱- واکنش به سلول های خونی؛ برخی از واضح ترین مثال های ازدیاد حساسیت تیپ ۲ در واکنش به سلول های خونی دیده می شود. مثلاً اختلاف فرد گیرنده خون با فرده دهنده در آنتی ژنهای سیستم ABO.

۲- رد فوق حاد پیوند (Hyper Acute)؛ رد فوق حاد پیوند زمانی رخ می دهد که فرد گیرنده آنتی بادی از پیش ساخته شده بر ضد آنتی ژنهای پیوندی داشته باشد. شدیدترین نوع واکنش های رد حاد بر اثر آنتی ژنهای سیستم ABO به وجود می آید.

۳- بیماری همولیتیک نوزادان (HDN)؛ زمانی که مادر و جنین از نظر ABO و Rh اختلاف داشته باشند ایجاد می گردد. اختلاف در Rh شدیدتر بوده و حتی ممکن است به مرگ منجر شود.

۴- بیماری‌های خود ایمنی؛ تعداد زیادی از بیماری‌های خود ایمنی وجود دارد که مکانیسم‌های ایجاد آنها ازدیاد حساسیت تیپ ۲ می‌باشد. تب رماتیسمی، دیابت تیپ ۱، سندرم گود- پاسچر، بیماری آدیسون و... از جمله بیماری‌های با مکانیسم ازدیاد حساسیت تیپ ۲ می‌باشند.

ازدیاد حساسیت تیپ ۳:

تیپ ۳ ازدیاد حساسیت، نتیجه واکنش آنتی‌بادی‌های IgM و IgG از قبل موجود با آنتی‌ژن‌های محلول است که منجر به تشکیل کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی می‌گردد. این کمپلکس‌ها به سادگی توسط سیستم ایمنی پاکسازی نشده و به همین دلیل این نوع ازدیاد حساسیت را ازدیاد حساسیت کمپلکس ایمنی می‌نامند. کمپلکس ایمنی فعال شده باعث فعال شدن کمپلمان می‌گردد و فراخوانی سلول‌ها به ویژه نوتروفیل‌ها باعث تخریب بافتی می‌شود. بنابراین کمپلمان و نوتروفیل‌ها نقش اصلی در تخریب بافتی ازدیاد حساسیت تیپ ۳ برعهده دارند.

انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ ۳:

واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ ۳ خود به دو دسته موضعی و سیستمیک تقسیم‌بندی می‌شوند:

الف) واکنش‌های موضعی ازدیاد حساسیت تیپ ۳

۱) واکنش آرتوس؛ وقتی تزریق داخل درمی یک آنتی‌ژن به فردی که آنتی‌بادی دارد صورت می‌گیرد در محل تزریق یک واکنش ادم، سفتی و سرخی بعد از چند ساعت به وجود می‌آید که به علت فعال شدن کمپلمان و تخریب با واسطه نوتروفیل‌ها می‌باشد.

۲) بیماری ریة کشاورز که در اثر استنشاق اسپور قارچ‌ها و رسوب آن در ریه به وجود می‌آید.

۳) بیماری کبوتربازان؛ استنشاق پروتئین‌های سرمی و فضولات کبوتر باعث آسیب بافتی با مکانیسم تیپ ۳

می‌شود.

ب) واکنش‌های سیستمیک ازدیاد حساسیت تیپ ۳

۱) بیماری سرم که در اثر تزریق سرم اسب و یا گونه‌های دیگر به وجود می‌آید. چند هفته پس از تزریق سرم هترولوگ (سرمی که برای گونه دیگر است) باعث بروز علائم و اسکولیت (التهاب رگ)، آرتریت و گلو مرونفریت می‌گردد.

۲) لوپوس

۳) عفونت‌های میکروبی مانند عفونت‌های استرپتوکوکی و هیپاتیت B.

ازدیاد حساسیت تیپ ۴:

ازدیاد حساسیت تیپ ۴ و یا ازدیاد حساسیت تأخیری با واسطه سلول‌های T رخ می‌دهد. در این نوع ازدیاد حساسیت سلول‌های TH1، TH2، TH17 و سلول‌های T کشنده می‌توانند نقش داشته باشند.

انواع واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ ۴:

این واکنش‌ها به سه دسته تماسی، توبرکولینی و گرانولومایی تقسیم می‌گردند.

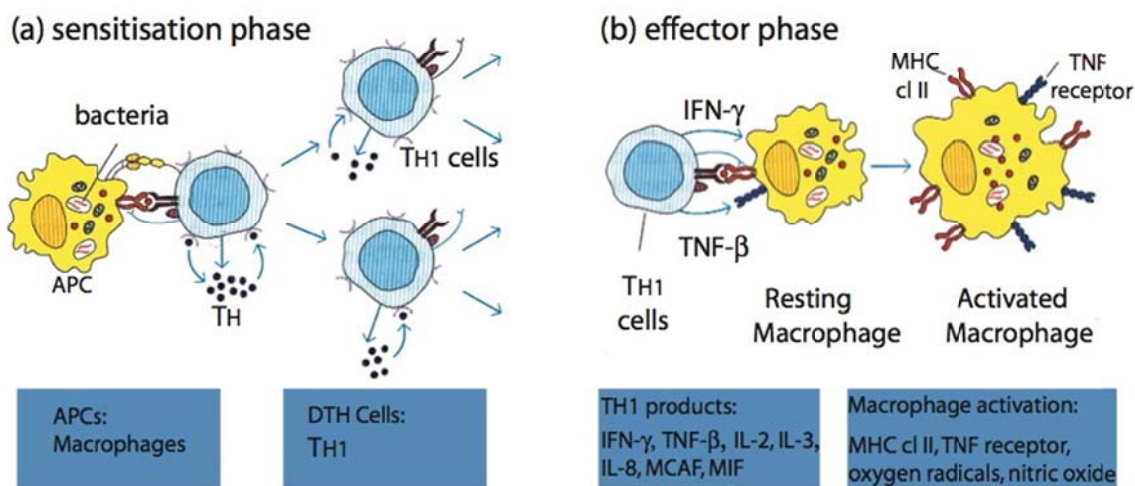
۱) نوع تماسی؛ تزریق آنتی ژن محلول به اپیدرم باعث بروز نوعی واکنش اگزمایی به نام ازدیاد حساسیت تماسی می شود. جذب آنتی ژن به پوست توسط سلول های لانگرهانس و فعال کردن سلول های T منجر به بروز این نوع ازدیاد حساسیت می شود.

۲) ازدیاد حساسیت نوع توبرکولینی؛ تزریق آنتی ژن محلول به داخل درم یک واکنش تورم، سرخی و سفتی ایجاد می کند. این واکنش بدون سفتی ارزش ندارد. از واکنش های توبرکولینی به منظور سنجش حساسیت به یک آنتی ژن و یا سنجش ایمنی سلولی استفاده می گردد. تست مانتو نمونه ای از تست های توبرکولینی می باشد که در آن آنتی ژن مایکوباکتریوم توبرکلروزیس تزریق می گردد (با نام PPD). همچنین برای سنجش ایمنی سلولی می توان از این تست استفاده نمود. افرادی که در مراحل انتهایی عفونت HIV قرار دارند از نظر این تست منفی می شوند.

در ازدیاد حساسیت نوع توبرکولینی، سلول های TH1، ماکروفاژها را با سایتوکین های خود فعال می کنند. ماکروفاژها به دو شکل یعنی سلول های اپی تلویید (شبه اپی تلیال) و سلول های غول آسا دیده می شود. سلول های غول آسا ماکروفاژهای چند هسته ای هستند که ادغام شده اند.

۳) ازدیاد حساسیت تأخیری نوع گرانولومایی؛ در صورتی که آنتی ژن در ازدیاد حساسیت توبرکولینی از بین نرود نتیجه اش ایجاد گرانولوما می باشد. در یک گرانولوما سلول T، ماکروفاژ، فیروبلاست و آنتی ژن دیده می شود که آنتی ژن با واسطه فرآورده های فیروبلاست محصور شده است اما آسیب بافتی رخ می دهد.

Pathogenesis of type IV hypersensitivity



Goldsby RA et al. Immunology 5th Ed, 2003, p 384

فصل یازدهم:

ایمونولوژی پیوند!

جایگزینی بافت معیوب با یک بافت سالم را پیوند می نامند. از آنجا که پیوند معمولاً در افراد با ژنتیک مختلف صورت می گیرد لذا پاسخ ایمنی برانگیخته می شود. بررسی روند میزبان و پیوند از نظر سیستم ایمنی، ایمونولوژی پیوند

را تشکیل می‌دهد. در حال حاضر در سراسر جهان، پیوندهای متفاوت از قبیل کلیه، قلب، قرنیه و پوست صورت می‌گردد. بعضی از پیوندها از مردگان گرفته می‌شود در حالی که برخی دیگر الزاماً از بافتهای زنده اخذ می‌گردد. در بعضی موارد سازگاری بین دهنده و گیرنده نیاز نمی‌باشد اما در مواردی مثل پیوند مغز استخوان می‌بایست به صورت کامل باشد.

انواع پیوند از نظر قرابت یا نزدیکی آنتی‌ژنی:

- ۱- پیوند اتوگرافت (Autograft)؛ پیوند از فرد به خودش را پیوند اتوگرافت می‌نامند.
- ۲- پیوند ایزوگرافت یا syngraft؛ پیوند در دو فردی که از نظر ژنتیکی یکسان هستند پیوند syngraft نامیده می‌شود. به عنوان مثال در دوقلوهای یکسان دیده می‌شود.
- ۳- پیوند Allograft؛ بین دو فرد که از نظر ژنتیکی با یکدیگر تفاوت دارند آلوگرافت نامیده می‌شود (بیشتر پیوندها از این نوع است).
- ۴- پیوند Xenograft؛ پیوند در دو فرد در دو گونه متفاوت، xenograft نامیده می‌شود مثل خوک به انسان و یا میمون به انسان.

نکته:

پیوندهای اتوگرافت و سین‌گرافت رد نمی‌شوند اما آلوگرافت و زنوگرافت رد می‌گردند.

آنتی‌ژن‌های پیوندی:

از آنجا که سیستم ایمنی، پیوند را به عنوان بیگانه شناسایی می‌کند پاسخ ایمنی ایجاد کرده و پیوند رد می‌شود اما سؤال اینجاست که کدام آنتی‌ژن‌ها از بافت پیوند مورد شناسایی سیستم ایمنی قرار می‌گیرند و همچنین چگونه این آنتی‌ژن‌ها توسط سیستم ایمنی شناسایی می‌گردند. آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی شامل آنتی‌ژن‌های سیستم ABO سیستم Rh و HLA و سایر آنتی‌ژن‌ها که در دو فرد اختلاف دارند و همچنین آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی در رد پیوند دخالت دارند.

مهمترین آنتی‌ژن‌هایی که در رد پیوند دخالت دارند آنتی‌ژن‌های HLA هستند چرا که این آنتی‌ژن‌ها در افراد مختلف متفاوت بوده و از طرفی بیشترین نوع پیوند زده شده از نوع آلدوگرافت می‌باشد. سیستم ABO معمولاً مشکلی ایجاد نمی‌نماید به دلیل آنکه سعی می‌شود از نظر سیستم ABO دو فرد سازگار باشند اما به صورت کلی هر چه میزان تشابه HLA بیشتر باشد شانس بقا بیشتر است. پلی‌مورفیک بودن (آلل زیاد)، پلی‌ژنیک بودن (لوکوس زیاد)، داشتن نوترکیبی و همچنین داشتن ویژگی‌های دیگر باعث اختلاف بین HLA در دو نفر می‌باشد.

آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فردی نیز در رد پیوند دخالت دارند از این آنتی‌ژن‌ها می‌توان به آنتی‌ژن‌ها کد شده توسط میتوکندری و آنتی‌ژن‌های کد شده بر روی کروموزوم Y اشاره نمود. همچنین ایمنی سلولی و هم‌ایمنی همورال می‌توانند بر ضد بافتهای پیوندی برانگیخته شوند. لنفوسیت‌های T آنتی‌ژن‌های سطحی آلدوگرافت را شناسایی کرده و بر علیه آن آنتی‌بادی ایجاد می‌کند.

لنفوسیت‌های T نیز به دو شکل آنتی‌ژن را شناسایی می‌نمایند:

- ۱- مستقیم (Direct)،
- ۲- غیرمستقیم (Indirect)

در روش غیرمستقیم سلول‌های T همانند آنتی‌ژن‌های معمولی آنتی‌ژن‌های آلدوژن را پس از پردازش مورد شناسائی قرار می‌دهند. در شناسائی مستقیم APC، آلدوژن (پپتید آلدوژن) را به سلول T گیرنده عرضه می‌نماید و به دلیل تشابه ساختاری MHC آلدوژن و MHC خودی، سلول T گیرنده فعال می‌گردد.

انواع رد پیوند:

۱- در رد فوق حاد پیوند؛ در رد فوق حاد پیوند، آنتی‌بادی برضد آنتی‌ژن‌های سیستم ABO که از پیش موجود می‌باشد و یا آنتی‌بادی برضد HLA که از قبل وجود دارد موجب رد پیوند می‌شود. در رد فوق حاد پیوند آنتی‌بادی‌های از پیش موجود از طریق فعال کردن کمپلمان و آسیب به رگ موجب فعال شدن سیستم انعقادی شده و باعث قطع خون‌رسانی به بافت می‌گردند و طی چند دقیقه و یا چند ساعت بافت پیوندی تخریب شده و پیوند رد می‌شود با انجام آزمون‌های سازگاری می‌توان از نوع رد پیوند جلوگیری کرد.

۲- رد حاد پیوند؛ این نوع رد پیوند چند روز تا چند هفته پس از پیوند رخ می‌دهد و حاصل فعال شدن سیستم ایمنی بوده و در آن هم ایمنی همورال و هم ایمنی سلولی نقش ایفا می‌کنند. ایمنی همورال با مکانیسم تیپ ۲ و ایمنی سلولی با مکانیسم تیپ ۴ باعث رد پیوند می‌گردند.

۴- رد مزمن پیوند؛ این نوع رد پیوند سال‌ها پس از پیوند رخ می‌دهد. زمانی که بافت پیوندی فعالیت طبیعی خود را آغاز کرد، آنتی‌ژن‌های خود را آزاد می‌نماید که همان آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فردی هستند و می‌توانند از طریق تیپ ۲ و تیپ ۴ ازدیاد حساسیت پاسخ ایمنی را برانگیزند.

آزمایشات قبل از پیوند:

- ۱- انجام آزمایشات مربوط به سیستم ABO، Rh و کراس‌مچ.
- ۲- HLA تایپینگ که با سه روش سرولوژیک، سلولی و مولکولی انجام می‌شود.

ایمونولوژی تومور:

رشد افسار گسیخته و غیرقابل کنترل سلول را تومور می‌گویند. در صورتی که این رشد محدود بوده باشد و به صورت موضعی آن را خوش‌خیم و در صورتی که به سایر بافت‌ها دست‌اندازی کند آن را سرطان یا بدخیم می‌گویند. به عبارت دیگر توموری که متاستاز داده باشد بدخیم گفته می‌شود.

ژن‌های مؤثر در ایجاد تومور:

سه دسته ژن در ایجاد تومور مؤثر می‌باشند:

۱- آنکوژن‌ها:

آنکوژن‌ها به صورت طبیعی پروتوانکوژن هستند و غیرفعال. در صورت نیاز فعال شده و باعث تکثیر سلول و یا تمایز می‌گردند. از آنکوژن‌ها می‌توان به MYC که از کروموزوم ۸ به ۱۴، ۲ و ۲۲ (به ترتیب زنجیره سنگین، K و λ) منتقل می‌شود و موجب لنفوم بورکیت می‌شود و نیز پروتئین فیوژن bcr-abl (فیلادلفیا) که در CML و ALL دیده می‌شود، اشاره نمود.

۲- ژن‌های سرکوبگر تومور:

این ژن‌ها به حالت طبیعی فعال بوده و مانع از ایجاد تومور می‌شوند. غیرفعال شدن آنها می‌تواند موجب بروز سرطان گردد. از آنها می‌توان به P53، رتینوبلاستوما (Rb) و برست کنسر آنتی ژن (BRCA) اشاره نمود.

۳- ژن‌های تنظیم‌گر آپوپتوزیس (Apoptosis):

ژن‌های تنظیم‌گر آپوپتوزیس (Apoptosis) به دلیل نقشی که در مرگ و میر سلول‌ها دارند. در صورت تغییر می‌توانند باعث بروز تومور شوند. پروتئین‌های خانواده BCL2 یکی از خانواده‌های تنظیم‌گر می‌باشد. دو دسته از این مولکول‌ها یکی با نام پرو آپوپتوتیک و دیگری آنتی آپوپتوتیک نامیده می‌شود. از پرو آپوپتوتیک‌ها می‌توان به Bad و Bax و از آنتی آپوپتوتیک‌ها می‌توان به BCL2 به BCL XL اشاره نمود. جهش در این پروتئین‌ها با اختلال در تنظیم آپوپتوزیس می‌تواند منجر به عدم مرگ سلول و ایجاد تومور گردد [۵۰ تا ۶۰ درصد کارسینوم‌ها به علت ژن‌های سرکوب‌گرند]. علت ایجاد تغییر در ژن‌های یاد شده جهش و یا ورود ژن‌های ویروسی می‌باشد.

عوامل ایجاد کننده تومور:

یکسری از عوامل به وسیله ایجاد جهش می‌توانند باعث تغییر در ژن‌های گفته شده در سه دسته بالا باشند:

۱- عوامل فیزیکی مثل اشعه X

۲- عوامل شیمیایی مثل دود تنباکو، دود سیگار و الکل.

۳- عوامل بیولوژیک مثل ویروس‌ها.

آنتی‌ژن‌های توموری:

یکی از عوامل اعمال سیستم ایمنی مراقبت ایمنی می‌باشد. بدین مفهوم که با جستجو سلول‌های تغییر یافته آنها را شناسایی کرده و آنها را از بین می‌برد. به عبارت دیگر سیستم ایمنی برضد سلول‌های توموری ایجاد پاسخ می‌نماید و به همین دلیل سلول‌های توموری آنتی‌ژن‌هایی دارند که مورد شناسایی سیستم ایمنی قرار می‌گیرد. دو دسته از آنتی‌ژن‌های توموری عبارتند از:

۱- Tumor Associated Ag

۲- Tumor Specific Ag

TAA آنتی‌ژن‌هایی هستند که با آنتی‌ژن‌های طبیعی بدن از نظر کمی اختلاف دارند. به عبارت دیگر این آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های سالم نیز بیان می‌شوند ولی در تومورها میزان بیان آنها بالاست. آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور آنتی‌ژن‌هایی هستند که در سلول‌های طبیعی وجود ندارند و با آنتی‌ژن‌های طبیعی تفاوت کیفی دارند از این آنتی‌ژن‌ها می‌توانیم به پروتئین فیوژن bcr-abl و MYC اشاره نمود. از آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور می‌توان آنتی‌ژن‌های آنکوفاکتال را اشاره نمود. این آنتی‌ژن‌ها ر جنین بیان می‌شوند. در سلول‌های توموری نیز بیان می‌شوند. در افراد سالم نیز به میزان کم و محدود به بافت‌های خاص به میزان کم بیان می‌گردند. از آنتی‌ژن‌های آنکوفاکتال می‌توان به کارسینو امبریونیک آنتی‌ژن، α -فتوپروتئین اشاره نمود. کارسینو امبریونیک آنتی‌ژن هم به صورت ترشحي و هم به صورت سطح سلولی دیده می‌شود. در سرطان کولن میزان آنها افزایش می‌یابد اما در افراد طبیعی به میزان کم بیان می‌گردد.

α -فتوپروتئین در کیسه زرده و کبد جنینی دیده می‌شود. بعد از تولد جای خود را به آلبومین می‌دهد. α -

فتوپروتئین در سیروز کبدی و در کارسینوم هپاتوسلولار نیز افزایش می‌یابد.

فصل دوازدهم:

تحمل به خود و خودایمنی:

این که سیستم ایمنی قادر باشد تا بین خودی و بیگانه فرق بگذارد و آنتی ژنهای خودی را شناسائی نکند یک اصل مهم در پاسخ های ایمنی می باشد. در واقع بدن باید نسبت به آنتی ژنهای خودی تحمل داشته باشد. تحمل یا Tolerance توانایی ارگانسیم به عدم ایجاد پاسخ ایمنی به صورت اختصاصی می باشد. این واژه (تحمل) به همین دلیل با نقص ایمنی یا سرکوب ایمنی که در آن پاسخ ایمنی به صورت تام کاهش می یابد تفاوت دارد. ایجاد تحمل در ۲ جا صورت می گیرد:

۱- تحمل مرکزی که در اندام های لنفاوی اولیه صورت می گیرد یعنی تیموس و مغز استخوان.

۲- تحمل محیطی که در اندام های لنفاوی محیطی صورت می گیرد. تحمل مرکزی در تیموس بر روی سلول T از طریق انتخاب منفی و از طریق تولید سلول های T تنظیمی صورت می گیرد. در تیموس توسط سلول های اپی تلیال تیموس یک فاکتور رونویسی به نام اتوایمیون رگولاتور^۱ (AIRE) بیان می شود که آنتی ژنهای خودی را به سلول های T عرضه می کند. در صورتی که این آنتی ژنهای خودی توسط سلول های T شناسائی شوند از بین می روند. به عنوان مثال انسولین، تیروگلوبولین و گازئین و همچنین پروتئین هایی که توسط غدد بزاقی بیان می شوند به سلول های T عرضه می شود. بنابراین آن دسته از سلول های T که این ها را شناسائی کند حذف می گردد.

تحمل محیطی در سلول T از طریق انتخاب منفی، فقدان مولکول های کمک تحریکی، عدم دسترسی به آنتی ژن های خودی ایجاد سیگنال های مرگ صورت می گیرد و همچنین با واسطه سلول های T تنظیمی انجام می شود. در مورد اول باید گفته شود که در برخی از اندام ها علاوه بر تیموس بیان AIRE فعال می باشد مثل غدد لنفی و طحال، بنابراین در اندام های لنفاوی ثانویه نیز سلول های T از طریق انتخاب منفی حذف می شوند. در مورد دوم آنتی ژن های خودی در اندام های لنفاوی محیطی بدون مولکول کمک تحریکی که نتیجه فعال شدن ایمنی ذاتی است، فعال می شود بنابراین سلول T سیگنال دوم را دریافت نمی کند.

در مورد سوم مکان های امن از نظر ایمونولوژیک با مکانیسم های مختلف مثل سد خونی، فقدان رگ، وجود سایتوکین های مهارتی از سیستم ایمنی جدا می مانند. شکسته شدن سد خونی - مغزی، سد خونی - بیضه ای و یا بروز عفونت و التهاب می تواند باعث دسترسی سیستم ایمنی به مکان های امن ایمونولوژیک شود. چشم، بیضه و مغز از مکان های امن ایمونولوژیک هستند.

چهارم، برخی از اندام ها مثل چشم، FasL را بیان می کنند که موجب مهار سلول های ایمنی می گردد و نهایتاً وجود سلول های T تنظیمی مانع از این می شود که سیستم ایمنی فعال گردد.

تحمل مرکزی در لنفوسیت های B:

تحمل مرکزی در لنفوسیت های B از طریق آپوپتوزیس و ویرایش گیرنده صورت می گیرد. در ویرایش گیرنده آن دسته از سلول های B که آنتی ژن های خودی را شناسائی کنند مجدداً زنجیره سبک خود را بازآرایی می نمایند. تحمل

1- Auto Immune Regulator (AIRE).

محیطی در لنفوسیت‌ها B از طریق آپوپتوزیس، انرژی (عدم وجود سلول کمک‌حرکی) و نبود کمک سلول T صورت می‌گیرد.

فاکتورهای مؤثر در ایجاد بیماری‌های خودایمنی:

۱- سن و جنس؛ با افزایش سن کنترل سیستم ایمنی نیز کم می‌شود بنابراین احتمال بروز بیماری‌های خود ایمنی افزایش می‌یابد. در خانم‌ها شیوع بیماری‌های خودایمنی به دلیل هورمون‌های جنسی زیادتر می‌باشد.
 ۲- فاکتورهای ژنتیکی؛ فاکتورهای ژنتیکی متفاوت در بروز بیماری‌های خودایمنی نقش دارند.
 از فاکتورهای ژنتیکی:

- وجود هاپلو تیپ‌های خاصی از MHC موجب افزایش حساسیت به بیماری‌های خود ایمنی می‌شود.
- مثلاً HLA-B27 باعث افزایش حساسیت به بیماری خود ایمنی اسپوندیلیت آنکیلوزان (AS) می‌گردد یا منجر به افزایش حساسیت به دیابت تیپ ۱ و آرتریت روماتوئید می‌شود. جهش در CTLA-4 منجر به بروز انواعی از بیماری‌های خود ایمنی از جمله بیماری‌های تیروئیدی و دیابت تیپ ۱ می‌شود.
- جهش در FasL و FasLA که می‌تواند منجر به سندرم‌های لنفوپرولیفراتیو شود. جهش در اتوایمیون AIRE منجر به ایجاد نوعی بیماری به نام APS می‌شود که در آن پاسخ ایمنی برضد غدد درون ریز از جمله آدرنال و جزایر β لانگرهانس به وجود می‌آید.
- جهش در پروتئین‌های کمپلمان؛ جهش در پروتئین‌های کمپلمان از جمله C1 و C4 فرد را مستعد به بیماری‌های کمپلکس ایمنی از جمله لوپوس می‌نامند.
- عفونت‌ها؛ عفونت‌ها به طریق مختلف مثل تقلید مولکولی یا از طریق سوپراآنتی‌ژن‌هایشان می‌توانند باعث بروز بیماری‌های خود ایمنی گردند.

مکانیسم‌های ایجاد بیماری‌های خودایمنی:

- ۱- تقلید مولکولی مانند شباهت پروتئین M استرپتوکوک و بافت قلب.
- ۲- قطبی شدن پاسخ سلول T؛ قطبی شدن به سمت TH1 یا TH2 بر ایجاد روند پاسخ ایمنی تأثیر می‌گذارد. برخی از بیماری‌های خودایمنی با مکانیسم TH2 و برخی دیگر با مکانیسم TH1 ایجاد می‌شوند بنابراین شیفت TH1 به TH2 در روند بیماری مؤثر است. به عنوان مثال خانم‌های باردار مبتلا به آرتریت روماتوئید در طی بارداری علائم بیماریشان کاهش می‌یابد. این در حالی است که خانم‌های مبتلا به لوپوس بر شدت بیماریشان افزوده می‌شود.
- ۳- فعال شدن پلئوکلونال؛ برخی از ویروس‌ها یا مواد با فعال کردن پلئوکلونال سلول‌های B یا T منجر به خودی خودی می‌شود. به صورت غیر اختصاصی لنفوسیت فعال شود. فعال شدن غیر اختصاصی ممکن است باعث واکنش سلول با آنتی‌ژن‌های خودی شود.
- ۴- تغییر سطح سلول؛ مصرف دارو در بعضی موارد می‌تواند منجر به تغییر آنتی‌ژن‌های سطح سلول شود که می‌توانند باعث بروز بیماری خودایمنی شود.
- ۵- دسترسی به آنتی‌ژن‌های پنهان
- ۶- عدم تنظیم شبکه ایدیوتایی.

مثال‌هایی از بیماری‌های خودایمنی:

۱- سندرم گریوز (Grave's)؛ در این بیماری آنتی‌ژن‌ها برضد گیرنده TSH ایجاد می‌شود و باعث تولید بیش از اندازه هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. افراد مبتلا دچار لاغری، گر گرفتگی، افزایش ضربان قلب و بیرون زدگی چشم هستند.

۲- آرتریت روماتوئید؛ این بیماری با مکانیسم تیپ ۴ ازدیاد حساسیت ایجاد می‌گردد و طی آن سلول‌های T با ایجاد سایتوکین و فعال کردن سلول‌های التهابی باعث تخریب مفاصل می‌گردد. سایتوکین‌های اصلی دخیل در ایجاد بیماری TNF می‌باشد چرا که خشی کردن TNF موجب کاهش بروز علائم می‌گردند.

۳- تیروئیدیت هاشیموتو؛ در این بیماری آنتی‌بادی برضد آنتی‌ژن‌های تیروئیدی ایجاد می‌گردد به همین دلیل در این افراد کاهش هورمون‌های تیروئیدی دیده می‌شود.

۴- دیابت تیپ ۱؛ در این بیماری سلول‌های T خود واکنشگر باعث تخریب سلول‌های β جزایر می‌شوند. که منجر به بروز دیابت تیپ ۱ می‌گردد.

۵- (مالتیپل اسکلروزیس (MS)؛ این بیماری نمونه‌تیپیک ازدیاد حساسیت تیپ ۴ است. به دلیل ناشناخته پاسخ‌ایمنی برضد آنتی‌ژن‌های میلین ایجاد شده و سلول‌های میکروگلیان آنتی‌ژن‌های میلین را به سلول‌های T عرضه می‌کنند. فعال شدن سیستم کمپلمان و سلول‌های T منجر به تخریب میلین و ضعف عضلات و تخریب اعصاب می‌گردد.

۶- لوپوس؛ در حالت معمول سلول‌هایی که دچار آپوپتوزیس می‌شوند. توسط ماکروفاژها و با استفاده از سیستم کمپلمان پاکسازی می‌شوند. تخریب سلول‌ها و عدم پاکسازی آن‌ها به هر دلیلی می‌تواند باعث ایجاد پاسخ آنتی‌بادی گردد. در بیماری لوپوس، آنتی‌بادی برضد اجزای سلول مثل DNA، RNA، هیستون و ریبونوکلوپروتئین‌ها به وجود می‌آید. علائم بیماری در هر ارگانی از بدن می‌تواند ایجاد شود. سه مشخصه آن: آرتریت، واسکولیت و گلوومرولونفریت می‌باشد. تست تشخیصی آن شناسایی آنتی‌بادی برضد DNA و دو رشته‌ای می‌باشد.

۷- سندرم شوگرن؛ در این بیماری پاسخ سیستم ایمنی برضد آنتی‌ژن‌های غدد برون‌ریز ایجاد می‌شود که منجر به خشکی دهان، چشم و ریه شده و منجر به عفونت دهانی و ریوی می‌شود.

۸- Pemphigus Vulgaris؛ در این بیماری آنتی‌بادی برضد پروتئین‌هایی که سلول‌ها را به هم می‌چسبانند (دسموزوم) desmoglein3 ایجاد می‌گردد که باعث جدا شدن سلول‌های پوست از هم و ایجاد تاول می‌گردد.

آزمایش‌های کاربردی در مامایی

مؤلفان:

مراد رستمی

معصومه جرفی

محمد علی محمدی



بیوشیمی عملی (با تکیه بر نکات بالینی)

قابل استفاده برای دانشجویان گروه های مختلف پزشکی

ویژه دانشجویان علوم آزمایشگاهی



مؤلفان:

محمد علی محمدی - مراد رستمی

دنیای گسترده علوم آزمایشگاهی

WWW.LABWORLD.IR

وبلاگی جامع و کامل و با محتوای علوم آزمایشگاهی با موضوعاتی از قبیل:

- ۱- دروس علوم آزمایشگاهی
- ۲- فایلها، کلیپها و اسلایدهای آموزشی
- ۳- کتابها و اطلسهای متعدد پزشکی به خصوص علوم آزمایشگاهی
- ۴- سوالات و مشکلات صنفی
- ۵- مسائل مرتبط با استخدامی و ادامه تحصیل
- ۶- تازه‌های چاپ و نشر علوم آزمایشگاهی
- ۷- بحث و تبادل نظر علمی
- ۸- اخبار مرتبط با کنگره‌ها، همایشها، سمینارها و ...

WWW.LABWORLD.IR