



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دانشکده پزشکی

 **Reform**

مقدمات علوم پایه ۲
ایمونولوژی

Download from: aghalibrary.com



مؤلفین:

دکتر پرویز پاکزاد، دکتر ربابه رضائی پور، دکتر نریمان مصفا، دکتر ماندانا ستاری

مهر ۸۹

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	پیشگفتار.....
۴	فصل اول : مقدمه ای بر ایمونولوژی.....
۵	آنتی ژن -ایمونوژن -پادگن.....
۶	انواع اپی توپها از نظر ویژگی.....
۶	الف- اپی توپهای اختصاصی.....
۶	ب - اپی توپهای اشتراکی.....
۷	عواملی که در قدرت ایمنی زائی یک آنتی ژن دخالت دارند.....
۱۲	فصل دوم : آنتی بادی -آنتی کر- ایمونوگلوبولین- پادتن.....
۱۳	ساختمان اولیه ایمونوگلوبولینها (Primary Structure of Immunoglobulins).....
۱۵	قدرت اتصال پاراتوپ به اپی توپ (Affinity).....
۱۶	تأثیر آنزیمها بر مولکول ایمونوگلوبولین.....
۱۷	خواص بیولوژیکی قطعه FC مولکول های ایمونوگلوبولین.....
۱۸	ایمونوگلوبولین « جی » Immunoglobulin (Ig) G.....
۲۰	ایمونوگلوبولین « آ » Immunoglobulin (Ig) A.....
۲۰	IgA ترشچی (Secretory (S) IgA) :.....
۲۰	ساختمان مولکولی IgA ترشچی.....
۲۱	نقش بیولوژیکی قطعه ترشچی.....
۲۲	ایمونوگلوبولین « ام » Immunoglobulin (Ig) M.....
۲۳	ایمونوگلوبولین « دی » Immunoglobulin (Ig) D.....
۲۳	ایمونوگلوبولین « ئی » Immunoglobulin (Ig) E.....
۲۳	تاریخچه:.....
۲۵	آنتی بادی IgE و اهمیت آن در بیماریهای مختلف.....
۲۶	شاخص ها یا نشانه های آنتی ژنیک در مولکولهای ایمونوگلوبولین (Antigenic Markers on Immunoglobulin).....
۲۶	شاخص های ایزوتیپیک (Isotypic determinants).....
۲۶	شاخص های آلوتیپیک (Allotypic determinants).....
۲۷	شاخصهای ایدیوتیپیک (Idiotypic determinants).....
۲۸	فصل سوم: پروتئینهای سیستم کمپلمان.....
۲۹	سیستم کمپلمان (The Complement System).....
۲۹	نامگذاری پروتئینهای سیستم کمپلمان.....
۳۱	راههای فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان.....
۳۱	مراحل فعال شدن پروتئین های سیستم کمپلمان.....
۳۲	مکانیسمهای فعال کننده سیستم کمپلمان از راه کلاسیک یا اصلی.....
۳۳	فعال کننده های سیستم کمپلمان از مسیر آلترناتیو یا پروپدین یا فرعی.....
۳۳	خواص بیولوژیکی قطعات کمپلمان.....
۳۵	نقش کمپلمان در سلامتی و بیماریها و اهمیت بالینی آن.....

۳۶	فصل چهارم : اعضای لنفاوی
۳۷	بافت‌های لنفاوی
۳۹	تیموس
۴۰	مغز استخوان (Bone Marrow)
۴۱	بورسا فابریسیوس
۴۲	طحال
۴۳	گره‌های لنفاوی (Lymph Nodes)
۴۴	سیستم ایمنی مخاطی
۴۵	سیستم ایمنی پوست
۴۶	سایتوکاین‌ها
۴۷	خصوصیات کلی سایتوکاین‌ها
۴۷	انواع سایتوکاین‌ها
۴۸	سایتوکاین‌های التهابی
۵۱	سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز
۵۲	سایتوکاین‌های ضد التهابی
۵۲	سایتوکاین‌های دخیل در ترمیم بافت
۵۳	استفاده درمانی از سایتوکاین‌ها
۵۴	فصل پنجم : کمپلکس اصلی سازگاری نسجی (MHC) Major Histocompatibility Complex
۵۵	مقدمه
۵۶	کلیات در مورد MHC
۵۶	خصوصیات ژنی MHC
۵۶	مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس
۵۹	نکاتی که لازمست در مورد MHC بدانیم
۶۰	فصل ششم : سلولهای سیستم ایمنی
۶۱	مقدمه
۶۲	معرفی چند سلولهای صلاحیت دار ایمنی
۶۳	منشاء سلولهای صلاحیت دار ایمنی
۶۴	اجزاء سلولی و ساختار بنیادین دفاع طبیعی
۶۶	اوتوزینوفیل‌ها
۶۷	سایر گرانولوسیت‌ها
۶۸	جمعیت سلولهای لنفوئیدی که در پاسخهای اختصاصی مؤثرند
۶۹	لنفوسیت‌های T
۷۰	لنفوسیت‌های B
۷۱	سلولهای لنفوسیتی رده سوم
۷۳	سلولهای عرضه کننده آنتی ژن
۷۵	فصل هفتم : ژنتیک پاسخهای ایمنی
۷۶	مقایسه ایمنی ذاتی (غیراختصاصی) و ایمنی Adaptive (اختصاصی):
۸۳	حذف آلی (Allelic Exclusion)

۹۱.....	ژنتیک لنفوسیت‌های T
۹۳.....	تفاوت‌های موجود بین بازآرایی ژنهای سازنده Ig و ژنهای سازنده TCR
۹۳.....	مکانیسم‌های ایجادتنوع در ایمونوگلوبولینها و TCR
۹۷.....	فصل هشتم : انواع لنفوسیت‌ها و پاسخ‌های ایمنی
۹۸.....	Killer cell
۹۸.....	کمپلکس ایمنی تشکیل شده به طرق مختلف ممکن است حذف شود که عبارتند از
۱۰۰.....	لنفوسیت‌های B و پاسخ‌های ایمنی هومورال
۱۰۲.....	افزایش قدرت اتصال (Affinity maturation)
۱۰۳.....	Somatic mutation (جهش‌های سوماتیک)
۱۰۴.....	پاسخ ایمنی هومورال
۱۰۴.....	نقش Ig های α و β
۱۰۵.....	تکامل لنفوسیت‌های B
۱۰۶.....	فاز تکامل مستقل از آنتی‌ژن
۱۰۶.....	رسپتور موقت
۱۰۸.....	فاز تکاملی وابسته به آنتی‌ژن
۱۰۹.....	تکامل سلول خاطره‌ای
۱۰۹.....	فاز تکثیر و تمایز
۱۱۰.....	زیرگروه‌های سلول B
۱۱۲.....	مقایسه پاسخ‌های ایمنی هومورال در برخورد اولیه و مجدد با آنتی‌ژن T dependent
۱۱۴.....	اثرات آنتی‌ژنها بر لنفوسیت‌های B
۱۱۶.....	پاسخ ایمنی سلولی (Cell Mediated Immunity)
۱۱۶.....	معرفی برخی از مارکرهای مهم در سطح سلول T
۱۱۸.....	MHC (Major Histo-Compatibility Complex) یا کمپلکس اصلی سازگاری بافتی
۱۲۳.....	چگونگی بروز CD_4 و CD_8 بر سطح Tcell ها
۱۲۴.....	سلول‌های TCR_{1+}
۱۲۵.....	سلول‌های TCR_{2+}
۱۲۸.....	محدودیت به MHC (MHC-Restriction)
۱۲۹.....	APC (Antigen Presenting Cell)
۱۳۱.....	سایر شرایط لازم برای فعال شدن T cell ها
۱۳۱.....	نقش مولکول‌های چسبنده
۱۳۴.....	سایر مولکول‌های چسبنده سطح B cell
۱۳۶.....	منابع

پیشگفتار

خداوند سبحان را شکر که به ما توفیق عطا کرد تا نوشتاری که در پیش رو دارید تهیه شود. ایمونولوژی یکی از رشته های بسیار مهم علوم پایه پزشکی و بیولوژی می باشد که اهمیت آن روز بروز با کشف مسائل جدید بیشتر می گردد. هیچ موجود زنده ای بدون داشتن یک سیستم ایمنی مناسب و کارآمد نمی تواند به زندگی در محیط خود ادامه دهد. کار سیستم ایمنی در بدن هر موجود مانند وظیفه ارتش در یک کشور است. همانطوریکه یک کشور بدون داشتن یک ارتش قدرتمند قادر به تأمین امنیت نیست و دشمنان در کمین حمله به آن هستند، انسان و جانداران هم بدون داشتن یک سیستم ایمنی سالم و خوب قادر به ادامه حیات نمی باشند. محیطی که ما زندگی می کنیم استریل نیست و انباشته از میکروبیهای مختلف، آلرژنها، سمها، مواد سرطانزا و غیره می باشد. بنابراین سیستم ایمنی مانند یک ارتش قدرتمند وظیفه از بین بردن عوامل زیانبار که وارد بدن شده اند را دارند. ارتش سیستم ایمنی پیشرفته ترین ارتش جهان است که تاکنون به مانند آن هیچ کشوری در دنیا نتوانسته است به پای آن برسد و هرگز هم نخواهد رسید. هر گونه اختلال و بی نظمی در سیستم ایمنی موجب بروز یک سری از بیماریها می گردد.

در این نوشتار ابتدا مقدمات یا الفبای ایمونولوژی شرح داده شده است و در درسنامه های بعدی به مباحث ایمونولوژی بالینی خواهیم پرداخت. از تمام عزیزان دانشجو خواهشمندیم با مطالعه این نوشتار هرگونه پیشنهادی دارند به گروه منعکس نمایند تا انشا... در چاپ های بعدی استفاده شود. توفیق همگی عزیزان را در خدمت به جامعه اسلامی از خداوند متعال مسئلت داریم.

گروه ایمونولوژی

دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱۳۸۳

مقدمه

مقدمه ای بر ایمونولوژی

مکانیسم های دفاعی سیستم ایمنی

سیستم ایمنی توسط مکانیسم های مختلف میزبان را در برابر هجوم میکرو اورگانیزم ها ، سمها ، انگل ها ، عوامل سرطان زا ، آلرژیکها و غیره محافظت می کند . مکانیسم های دفاعی سیستم ایمنی را به دو دسته کلی می توان تقسیم کرد .

الف – ایمنی ذاتی Innate Immunity یا طبیعی Natural

ب – ایمنی اکتسابی Acquired Immunity یا تطبیقی Adaptive

الف – ایمنی ذاتی یا طبیعی توسط عوامل زیر صورت می گیرد .:

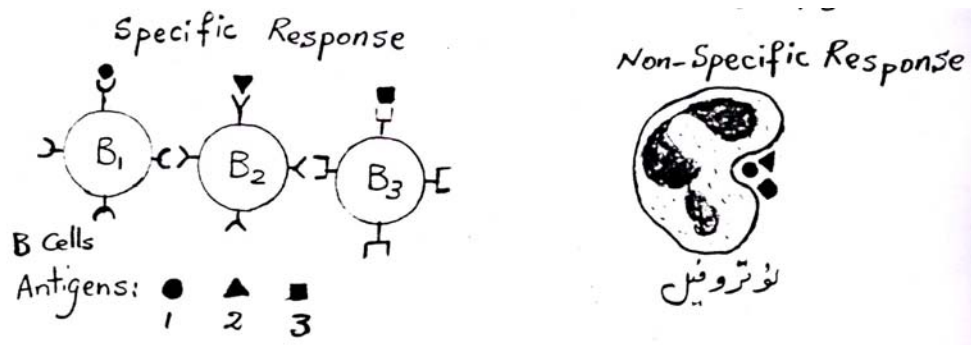
- ۱- عوامل فیزیکی شامل پوست و مخاط
- ۲- عوامل سلولی شامل سلولهای نوتروفیل ، مونوسیت ، ماکروفاژ ، ائوزینوفیل و سلول های کشنده طبیعی Natural Killer (NK) cell
- ۳- عوامل شیمیایی : این عوامل بسیارند مانند لیزوزیم اشک چشم ، بعضی از پروتئین های سیستم کمپلمان ، چربی پوست ، محیط اسیدی معده و دستگاه ادراری ، اینترفرونها و غیره .

ب – ایمنی اکتسابی یا تطبیقی به دو صورت انجام می شود :

- ۱- ایمنی هومورال Humoral Immunity یا سرمی . این مکانیسم توسط لمفوسیت های B یا B cells صورت می گیرد . این سلول پس از تماس با آنتی ژن تکامل یافته و تبدیل به سلولهای پلازما Plasma cell یا پلاسماوسیت شده و تولید آنتی بادی می گردد .
 - ۲- ایمنی سلولی Cellular Immunity . این مکانیسم توسط لمفوسیت های کمکی T نوع یک یا Helper T cells – 1 انجام می گیرد . این سلول پس از تماس با آنتی ژن تکامل یافته و مواد واسطه ای بنام لمفوکین ها Lymphokines را ترشح می کند . این مواد سلولهای ماکروفاژ را فعال نموده تا علیه آنتی ژنها عمل می کند . در بدو ورود یک آنتی ژن به بدن ابتدا ایمنی ذاتی عمل می کند . در صورتیکه ایمنی ذاتی نتواند آنتی ژن را از بین ببرد ، در آن صورت آنتی ژن از راه کانال های لنفاوی به نزدیکترین گره لنفاوی یا از راه خون وارد طحال شده و لمفوسیت های ایمنی اکتسابی مستقر در این اعضا را تحریک می کند . لمفوسیتها ابتدا تکثیر یافته و موجب متورم شدن این اعضا می گردد . سرانجام لمفوسیت های B cell و T cell تکامل یافته و کار خود را انجام می دهند .
- ایمنی اکتسابی با ایمنی ذاتی در ارتباط مستقیم هستند . بدین صورت که آنتی بادی تولید شده به آنتی ژن متصل شده و سپس پروتئین های کمپلمان که بطور طبیعی در خون و مایعات بدن هستند به آنها پیوسته و تشکیل مجموعه ایمنی Immune Complex را می دهند . این مجموعه سریعاً توسط سلولهای نوتروفیل بلعیده شده و از بین می رود . در سطح سلولهای نوتروفیل گیرنده برای آنتی ژن ، آنتی بادی و کمپلمان می باشد که موجب تسریع و تسهیل عمل بیگانه خواری می گویند . این مکانیسم را اپسونیزاسیون Opsonization و آنتی بادی و کمپلمان متصل به آنتی ژن را اپسونین Opsonin می گویند . اپسونین به معنی آماده کردن برای خوردن می باشد . از طرف دیگر لمفوکین های مترشحه از T cell کمکی نیز سلولهای ماکروفاژ ایمنی ذاتی را فعال نموده تا با ترشح آنزیمها و مواد کشنده و سمی ، آنتی ژن بلعیده شده یا سلول بیگانه و سرطانی را از بین ببرد .

تفاوت ایمنی ذاتی و اکتسابی :

۱- ایمنی ذاتی بطور غیر اختصاصی Non Specific علیه آنتی ژن‌ها عمل می‌کند. در صورتیکه ایمنی اکتسابی بطور اختصاصی Specific علیه آنتی ژن‌ها عمل می‌نماید. در سطح لمفویستهای B cell و T cell گیرنده اختصاصی برای آنتی ژن‌ها می‌باشد که پس از تماس، واکنش ویژه همان آنتی ژن را پاسخ می‌دهد. (شکل ۱)



۲- ایمنی ذاتی فاقد خاطره است در صورتیکه لمفوسیت‌های B cell و T cell ایمنی اکتسابی دارای سلول‌های خاطره Memory cells هستند. بر همین اساس اگر یک میکروبی ایمنی اکتسابی را تحریک کند، خاطره آن باقی مانده و دوباره این فرد به همان میکروب دچار نمی‌شود. برای ایجاد مصونیت در برابر یک بیماری نیز با تزریق واکسن‌های یادآوری، تعداد سلول‌های خاطره‌ای را افزایش می‌دهند. تا طول دوام مصونیت افزایش یابد.

فصل اول

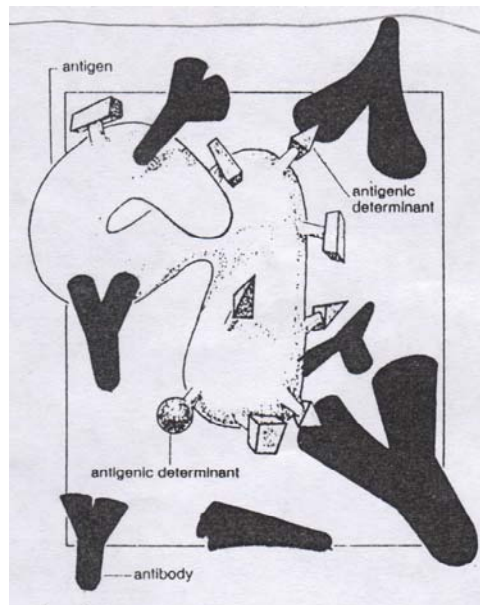
آنتی ژن، ایمونوژن، پادگن

آنتی ژن - ایمونوژن - پادگن

آنتی ژنها (Antigens) موادی هستند که در نتیجه ورود به بدن قادرند سیستم ایمنی را بر علیه خودشان بطور اختصاصی Specific تحریک کنند و اصطلاح آنتی ژنیسیته (Antigenicity) به معنی توانایی بالقوه یک آنتی ژن در ایجاد عکس العمل می باشد. کلمه آنتی ژن ریشه یونانی دارد و از پیشوند anti=against و پسوند gen=producing درست شده است. بفارسی چنین موادی را «پادگن» می گویند.

ایمونوژن (Immunogen) عبارتست از مناطقی از یک آنتی ژن که تحت تاثیر عواملی می توانند سیستم ایمنی را بطور اختصاصی تحریک کنند. بنابراین اصطلاح Immunogenicity به معنی قدرت ایمنی زائی یک ماده که بستگی به عوامل زیادی از قبیل ساختمان ژنتیکی میزبان، چگونگی و راه تزریق آنتی ژن و عوامل دیگر دارد. در اکثر موارد ایمونوژن، آنتی ژن و پادگن یک مفهوم را می رسانند. بعضی عقیده دارند که در بعضی موارد ممکن است یک آنتی ژن نتواند سیستم ایمنی را تحریک کند ولی به طور اختصاصی به آنتی بادی و گیرنده های آنتی ژن در سطح لمفوسیت های T-cells و B-cells متصل می شود، در صورتیکه ایمونوژن حتماً سیستم ایمنی را تحریک می کند.

آنتی ژن ها از ترکیب مولکولهای مختلف مانند پروتئین، پلی ساکراید، لیپید، اسید نوکلئیک و یا مواد دیگر تشکیل شده اند مانند میکروارگانیسرها و ترشحات آنها، سلولها و گلبولهای قرمز بیگانه، دانه های گرده گل و غیره. بعضی از آنتی ژنها را ممکن است برای تحقیقات بطور مصنوعی یا سنتتیک درست کنند. ترکیب و شکل مولکولهای هر آنتی ژن از نظر ساختمان آن اختصاصی، مشخص و معین می باشد. اگر چه آنتی ژنهای قوی مولکولهای درشتی هستند ولی فقط قسمتهایی از هر مولکول قادر است سیستم ایمنی را تحریک یا به آنتی کر متصل شود. این قسمتها را در اصطلاح نشانه های آنتی ژنی یا شاخصهای آنتی ژنی (Antigenic determinants) یا اپی توپ (Epitope) می گویند که از نظر قدرت ایمنی زایی در یک مولکول آنتی ژن با یکدیگر متفاوتند. یک اپی توپ موجب تحریک یک سلول لمفوسیت که اختصاصاً برای آن نشانه است می شود. بنابر این پاسخ ایمنی بدن بر علیه یک آنتی ژن، مجموعه ای از عکس العمل های سلولهای اختصاصی لمفوسیت علیه اپی توپها می باشد (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: شاخص های آنتی ژنی و آنتی بادی اختصاصی ضد آنها

در سالهای اخیر سعی بر آن است که بر علیه بیماریهای فاقد واکنش و یا واکنش مناسب و بدون عوارض، از راههای مختلف واکنش مناسب تهیه کنند. یکی از راههاییکه در سالهای اخیر برای تهیه واکنش در حال انجام می باشد، سنتز اپی توپهای مصنوعی زای میکروپها است که به آنها واکنش های سنتتیک می گویند. بعلاوه برای تهیه نسل جدید این واکنش ها، توانسته اند با فنون مهندسی ژنتیک، ژن این پیتیدها را در میکروب شناسائی و سپس با جدا کردن ژن و وارد کردن آن در یک میکرواورگانیسم دیگر مانند *E. coli*، بمقدار زیاد از این نوع واکنش را تهیه کنند. این واکنش ها را نوترکیب (Recombinant DNA Vaccines) می گویند، مانند واکنش هپاتیت B که برای انسان استفاده می شود. بعلاوه امروزه داروهای بیولوژیکی مانند انسولین انسانی و اکثر هورمونها را نیز با روش نوترکیبی درست می کنند.

انواع اپی توپها از نظر ویژگی:

الف - اختصاصی (Specific)

ب - اشتراکی (Cross-reacting)

الف - اپی توپهای اختصاصی: به اپی توپهایی گفته می شود که فقط در یک آنتی ژن مشخص وجود دارد و مخصوص همان آنتی ژن است. مثلا در میکروب بروسلا عامل بیماری تب مالت اپی توپهایی وجود دارند که فقط مخصوص این میکروب است و در میکروپهای دیگر دیده نمی شوند.

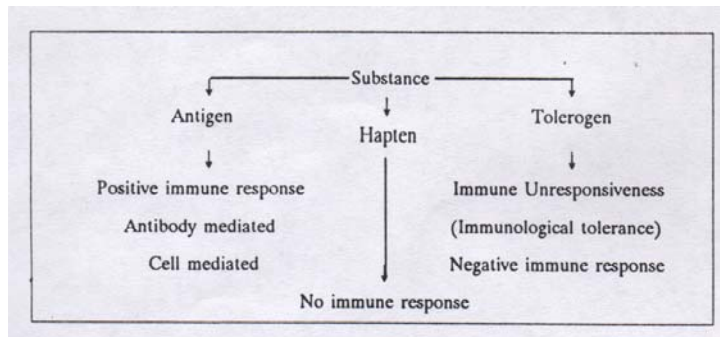
ب - اپی توپهای اشتراکی: اپی توپهایی هستند که در چند آنتی ژن مشترک می باشند. شناختن اپی توپهای اشتراکی بین آنتی ژنهای مختلف در تفسیر آزمایشهای سرولوژی و ایمونولوژی اهمیت زیادی دارد. بطورمثال میکروب های بروسلا، ویبریون کلرا، *Francisella* و *Yersinia enterocolitica* دارای اپی توپهای اشتراکی هستند. بنابراین اگر فردی به این بیماریها مبتلا شده و یا واکنش آنها را تزریق کرده باشد، آزمایش راییت (wright) او برای تب مالت نیز مثبت می شود. در چنین مواردی با رقیق کردن سرم بیمار می توان جواب قابل قبولی از تیتراژ یک سرم برای یک بیماری بدست آورد.

سرنوشت ورود یک ماده به بدن

هنگامی که یک ماده وارد بدن می شود، یکی از سه حالت زیر ممکن است اتفاق افتد:

- ۱- سیستم ایمنی بدن علیه ماده تحریک می شود و بصورت تولید آنتی بادی یا واکنشهای سلولی یا هر دو عکس العمل نشان می دهد. به چنین ماده ای همانطوریکه گفته شد، آنتی ژن یا ایمونوژن می گویند (جدول ۱-۱). اگر آنتی ژن سبب بروز ازدیاد حساسیت Hypersensitivity شود، آنرا آلرژن Allergen میگویند.
- گاهی ممکن است یک ماده بطور غیراختصاصی سیستم ایمنی را تحریک نماید که در اینصورت چنین ماده ای میتوژن Mitogen نامیده می شود مانند عصاره گیاهی pokeweed که تمام لمفوسیت ها را تحریک می کند.
- ۲- ماده ای پس از ورود به بدن ممکن است سیستم ایمنی را بر علیه خود مهار (Suppress) کند. به این حالت اصطلاحا تحمل ایمونولوژیکی (Immunological tolerance) یا عدم پاسخ ایمونولوژیکی (Immunological unresponsiveness) می گویند و به این ماده تحمل زا (Tolerogen) گفته می شود. در حقیقت تولرانس ایمونولوژیکی یک وضعیت فعال ایمونولوژیکی در جهت منفی است که توسط سلولهای خاص سیستم ایمنی هدایت و صورت می گیرد. در انسان مانند تحمل نسبت به پروتئین های خودی که اگر از بین برود ایجاد بیماریهای خود ایمنی یا اتوایمنی (Autoimmune disease) می گردد.

جدول ۱-۱: سرنوشت ورود یک ماده به بدن



۳- یک ماده ممکن است بخودی خود قدرت تحریک سلولهای سیستم ایمنی را نداشته باشد و عبارت دیگر نه آنتی ژن باشد و نه تولروژن. به چنین ماده ای هاپتن (Hapten) میگویند مانند اکثر داروها، فلزات، مواد شیمیایی و غیره. هاپتن از کلمه یونانی Haptein بمعنی چسبیدن و پیوستن (fasten) گرفته شده است. هاپتن ها یک اپی توپ و آنتی ژنها چندین اپی توپ دارند. اگر چندین مولکول یک هاپتن را به ایمونوژن مانند پروتئین با پیوند اشتراکی (Covalent bonds) متصل کرده و سپس به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنید، سیستم ایمنی حیوان بر علیه هاپتن و پروتئین تحریک شده و تولید آنتی بادی میکند. به این پروتئین در اصطلاح حامل (Carrier) گفته میشود. آنتی بادی که با این طریق بر علیه هاپتنها ایجاد میشود برای اندازه گیری مقادیر بسیار جزئی داروها، هورمونها و غیره به روش رادیوایمونواسی Radioimmunoassay (RIA) یا الیزا (Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) استفاده می شود.

گاهی ممکن است ورود یک هاپتن به بدن مانند پنی سیلین یا آسپرین یا تماس یک فلز مانند انگشتر با پوست بدن، سیستم ایمنی بدن را علیه آن هاپتن تحریک نماید. در چنین مواردی هاپتن به پروتئین خودی بدن متصل شده و سیستم ایمنی را تحریک کرده است.

عواملی که در قدرت ایمنی زائی یک آنتی ژن دخالت دارند

عوامل زیر در قدرت ایمنی زائی یک ماده دخالت دارند، ولی عوامل دیگری نیز احتمالاً وجود داشته که هنوز ناشناخته اند و احتیاج به تحقیقات بیشتری در این زمینه می باشد:

۱- **بیگانه بودن ماده برای بدن (Foreignness):** هرچه یک ماده برای بدن بیگانه تر باشد و از لحاظ ساختمانی با ترکیبات ساختمانی بدن اختلاف بیشتری داشته باشد آن ماده برای بدن قدرت ایمنی زائی بیشتری دارد. عبارت دیگر هرچه منبع آن ماده از لحاظ تکاملی رده جانداران یا زیستی (phylogenetically) با میزبان فاصله بیشتری داشته باشد، قدرت ایمنی زائی آن بیشتر است. بعنوان مثال قدرت ایمنی زائی آلبومین مرغ برای گوسفند بیشتر است تا آلبومین گاو یا بز برای گوسفند.

۲- **ساختمان ژنتیکی میزبان (Genetic make up):** با استفاده از موشهای نسلدار یا هموزیگوت (Inbred) و آنتی ژنهای سنتتیک، نشان داده اند که پاسخهای ایمنی تولید آنتی بادی بر علیه یک اپی توپ در نژادهای مختلف موش با یکدیگر متفاوت و تحت کنترل ساختمان ژنتیکی میزبان است.

بطور مثال موش سویه Balb/c (H-2^d) نسبت به بیماری سالک مرطوب گونه لیشمانیا ماژور (L.major) بسیار حساس است و پس از ابتلا از بین می رود، در صورتی که اکثر سویه های دیگر موش مانند C3H/He و CBA/H که هر دو (H-2^k) هستند، مستعد این بیماری نمی باشند و چند ماه پس از ابتلا بهبود می یابند. ژنهاییکه واکنشهای ایمنی را تحت کنترل

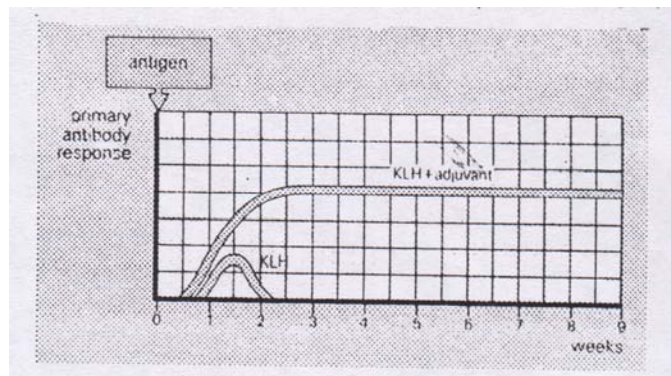
دارند در کلاس دو مجموعه ژنهای سازگاری نسجی (MHC-II)* قرار دارند. مثال دیگر اینکه، پلی ساکاریدهای خالص برای انسان و موش ایمونوژن هستند ولی در خرگوش و خوکچه هندی نمی باشد. تحقیقات نقش ژنتیک در پاسخهای ایمنی در انسان نیز به نتایج جالبی رسیده است. بهمین دلیل پاسخهای افراد در برابر بیماریها با یکدیگر متفاوت است.

۳- مصرف مواد همراه یا آدجوانت (Adjuvant): آدجوانت ها در لاتین به معنی کمک (to help)، موادی هستند که به همراه آنتی ژن، واکسن و یا موادی که ایمونوژن ضعیفی هستند تزریق می شوند تا پاسخ ایمنی بدن را بر علیه آنتی ژن، واکسن و یا آن مواد، افزایش دهند. اکثر آدجوانت ها شامل باکتریها و یا عصاره آنها می باشند مانند میکروب کشته شده سیاه سرفه در واکسن ثلاث (دیفتری - سیاه سرفه - کزاز) و اندوتوکسین (Endotoxin) میکروبیهای گرم منفی. گاهی نیز از مواد شیمیایی بعنوان آدجوانت استفاده می شود مانند فسفات یا ئیدروکسید آلومینیم که در واکسن کزاز و همچنین اکثر واکسنهای انسانی به کار می روند.

یکی از قویترین آدجوانتهائی که در حیوانات آزمایشگاهی برای تحقیقات ویا برای تهیه آنتی بادی با قدرت زیاد از آن استفاده میشود بنام آدجوانت کامل فروند (Complete Freund's adjuvant) میباشد که از مخلوط میکروب کشته شده سل انسانی، روغن معدنی و آب درست شده است و اگر فاقد میکروب سل باشد به آن فروند ناکامل (Incomplete Freund's adjuvant) گویند.

مکانیزم عمل آدجوانتها بر حسب نوع آنها اندکی با هم فرق دارند ولی به طور کلی به قرار زیر است:

- حفاظت آنتی ژن و جلوگیری از تخریب و تجزیه سریع و آزاد کردن آن به تدریج در بدن.
- افزایش فعالیت و ارتباط ماکروفاژها، لمفوسیت های کمکی (Helper T-cells)، B-cells و NK cells با آنتی ژن.
- ایجاد التهاب موضعی، فراخوانی سلولهای سیستم ایمنی و افزایش ترشح سیتوکینها و لمفوکینها.
- افزایش تیر آنتی بادی و یا ایمنی سلولی (شکل ۱-۲). بعلاوه بر حسب نوع آدجوانت، بیشتر یک کلاس خاص ایمونوگلوبولین علیه آنتی ژن تولید می شود. بطور مثال آدجوانت کامل فروند بیشتر تولید IgG در حیوان آزمایشگاهی می کنند.



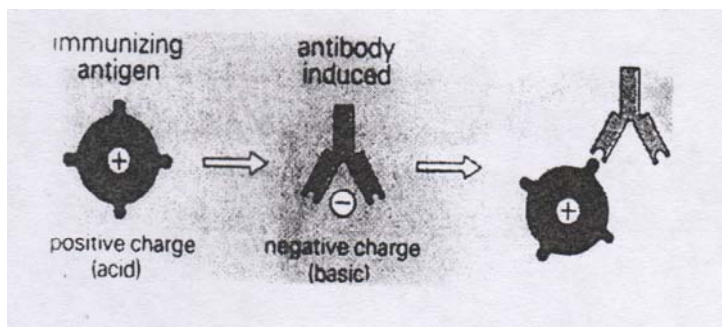
شکل ۱-۲: نقش آدجوانت در افزایش واکنشهای ایمنی علیه آنتی ژن (KLH=Keyhole limpet haemocyanin)

* MHC=Major Histocompatibility Complex

- افزایش دوام آنتی بادی در خون و یا ایمنی سلولی .
- کاهش مقدار آنتی ژن تزریقی .

امروزه برای تهیه واکسنهای خوراکی یا استنشاقی از میکروکپسول به عنوان آدجوانت استفاده میکنند. یکی از این نوع میکروکپسولها، Immunostimulating complex (ISCOMs) نام دارد که شامل گلیکوزیدی است بنام Quill A که از عصاره پوست درخت Quillaja Saponaria Molina در آمریکای جنوبی استخراج می شود.

۴- بار الکتریکی آنتی ژن (Charges): بار الکتریکی هر آنتی ژن در قدرت ایمنی زائی و خصوصیات آن نقش دارد. بار الکتریکی مطلق (Net charge) یک آنتی ژن با آنتی بادی ضد آن نسبت عکس دارد. مثلاً چنانچه پروتئینی را که بار الکتریکی مطلق آن مثبت است به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنیم ، آنتی بادی ضد آن، بار الکتریکی مطلق منفی خواهد داشت . در این رابطه اگر هاپتن را به مولکول پروتئین متصل کنیم ، هیچ تغییری در بار الکتریکی مطلق آنتی بادی علیه پروتئین آن بوجود نخواهد آمد (شکل ۳-۱)



شکل ۳-۱: رابطه بار الکتریکی مطلق آنتی ژن و آنتی کر

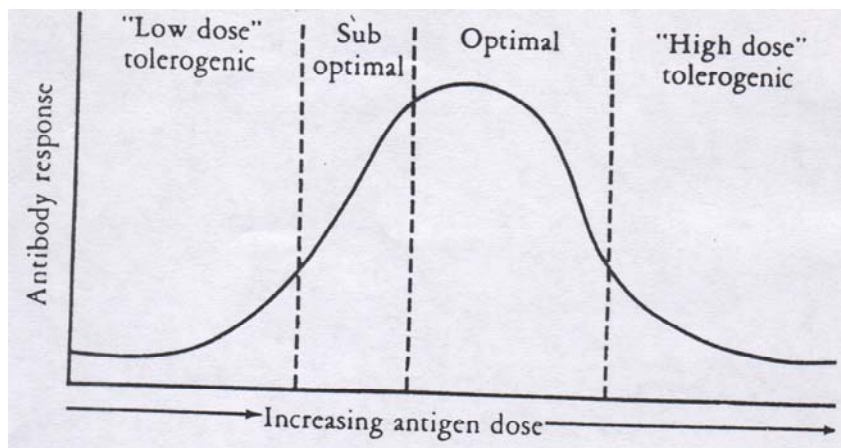
۵- چرخش نوری (Optical configuration): اسیدهای آمینه موجود در طبیعت اکثراً از نوع (L.amino acid) هستند و آنزیمهایی که در بدن وجود دارند این دسته پروتئینها را متابولیزه کرده و برعکس آنها عکس العمل نشان می دهند. حال اگر بطور مصنوعی پلی پپتیدی را از اسیدهای آمینه نوع (D.amino acid) درست کرده و به حیوانی تزریق کنیم، سیستم ایمنی حیوان را تحریک نخواهد کرد و تا مدتها در بدن حیوان دست نخورده باقی خواهند ماند. در طبیعت ، کپسول باسیل شارین از پلی مر D- اسید گلوتامیک درست شده است.

۶- ترکیب شیمیایی یا ماهیت آنتی ژن (Chemical composition or nature): بطور کلی پروتئینها مانند سرم و پلی ساکاریدها مانند کپسول باکتریها، اگر همراه با آدجوانت بکار روند آنتی ژنهایی قوی هستند. بر عکس استروئیدها مانند هورمونها آنتی ژنهای ضعیفی هستند و در بعضی موارد قادر به ایجاد عکس العمل ایمنی در بدن نمی باشند.

۷- اندازه مولکولی آنتی ژن (Molecular Size): اگر چه نمی توان حد نصابی را از وزن مولکولی برای یک ماده در نظر گرفت تا بتوان آن ماده را آنتی ژن نامید ولی بدیهی است که هر چه یک ماده بزرگتر باشد، ساختمان آن نیز پیچیده تر است و در نتیجه ایمونوژن قویتری می باشد. بطور کلی موادی با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰۰۰ دالتون یا اصلاً ایمونوژن نیستند و یا خیلی ضعیف اند. قویترین ایمونوژنها، پروتئینهایی با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰۰۰ دالتون می باشند. بطور مثال باکتریها، ویروسها و گلبولهای قرمز آنتی ژنهایی قوی هستند.

یکی از فاکتورهای مهمی که در قدرت ایمنی زائی یک ماده حتی با وزن مولکولی کم نقش مهمی را ایفاء می کند، وجود اسیدهای آمینه حلقوی (Aromatic amino acid) بخصوص تیروزین در ساختمان مولکول آنتی ژن است.

۸- مقدار آنتی ژن (Dose): مقدار آنتی ژنی که تزریق می شود در نوع پاسخهای ایمنی بر علیه آن نقش مهمی دارد. اگر یک آنتی ژن را به مقدار بسیار جزئی متوالیاً و یا به مقدار بسیار زیاد یکباره تزریق کنید، سیستم ایمنی بخوبی عکس العمل نشان نمی دهد و حتی ممکن است مهار (Suppress) شود. از همین اصل استفاده می شود و در سروتراپی اگر بیمار مارگزیده نسبت به سرم حیوان (پادزهر) حساسیت داشته باشد و برای نجات او حتماً باید سرم تزریق شود، می توان حساسیت فرد را با تزریق متوالی مقادیر بسیار جزئی پادزهر برطرف کرد. به این روش درمانی در قدیم روش روش بسردکا (Besredka) و امروزه کاهش حساسیت یا حساسیت زدائی (Desensitization) می گویند. بعلاوه برای درمان ایمونولوژیکی بیماریهای آلرژی ارثی و خانوادگی (Atopy) نیز از همین روش استفاده می شود. تزریق مقدار مناسب یک آنتی ژن (Optimal dose) بهترین عکس العمل ایمنی بدن را بر علیه آن به همراه دارد (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱: رابطه مقدار آنتی ژن و آنتی بادی

۹- راه ورود آنتی ژن (Route): راه ورود یک آنتی ژن در نوع و شدت عکس العمل ایمنی بدن بر علیه آن دخالت دارد. بطور مثال اگر آنتی ژنی داخل درم تزریق شود، بکندی جذب می شود و سیستم ایمنی بدن را به آرامی تحریک می کند و در نتیجه دوام آنتی بادی علیه آن در سرم بیشتر است. هیچوقت نباید واکسن ها از راه وریدی تزریق کرد.

۱۰- جدول تزریقات (Immunization Schedule): فاصله و تعداد دفعات ورود یک آنتی ژن به بدن در درجه ایمنی زائی دخالت دارند. اگر فاصله تزریقات با یکدیگر بسیار نزدیک باشند، ایمنی زائی خوبی بر علیه آنتی ژن بوجود نخواهد آمد. بهمین دلیل فاصله تزریقات یادآوری در واکسیناسیون رعایت شده است. هیچوقت نباید زودتر از موعد مقرر واکسن های یادآوری را تزریق کرد.

۱۱- جنسیت میزبان (Gendr): سنتز آنتی بادی در جنس مونث بیشتر از مذکر و برعکس شدت واکنش های ازدیاد حساسیت تأخیری (Delayed typed hypersensitivity)، کمتر است. برهمن اساس، زنان نسبت به مردان، مقاومت بیشتری علیه عفونتهای چرک زا دارند ولی از طرف دیگر، بیشتر به بیماریهای اتوایمنی دچار می شوند و در برابر بیماریهای نظیر سل از مردان حساس ترند. احتمالاً هورمونهای زنانه در این رابطه نقش دارند.

۱۲- عوامل روانی - تنی (Psychosomatic): عوامل روانی - تنی مانند خوشی و خوشحالی و بر عکس ناخوشی مانند اضطراب، افسردگی و عصبانیت اثرات متفاوت و متضادی روی سیستم ایمنی از طریق فعال شدن محور غدد- هیپوتالاموس- هیپوفیز و فوق کلیوی دارند.

پندهایی از رسول خدا محمد مصطفی (ص)

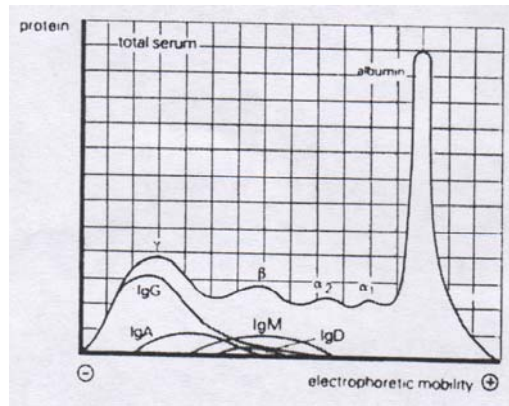
- تقوی شریفترین عمل است.
- ذکر نعمتهای خدا شکر است .
- روزه سپر (آتش) است.
- کردار نیک خوش خوئی است .
- قناعت سرمایه تمام نشدنی است.
- خیانت موجب فقر است.
- خواب صبح مانع روزی است.
- آفت علم فراموشی است.
- آفت سخن دروغ است.
- سرآمد حکمتها ترس از خدا است.
- نماز نور مؤمن است.
- تحصیل علم بر هر مسلمان واجب است.
- علمی که سود ندهد چون گنجی است که خرج نشود.

فصل دو

آنتی بادی، آنتی کر، ایمونوگلوبولین پادتن،

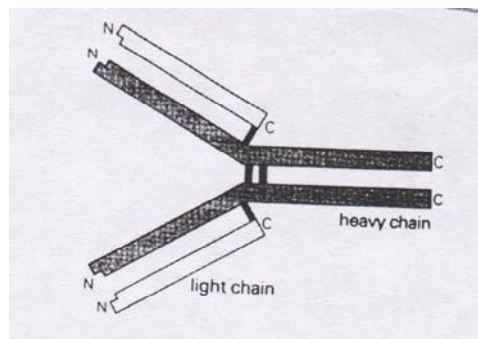
آنتی بادی - آنتی کر - ایمونوگلوبولین - پادتن

پروتئینهایی که می توانند بطور اختصاصی به آنتی ژن متصل شوند، آنتی بادی (به انگلیسی)، آنتی کر (به فرانسه) یا پادتن (به فارسی) می خوانند. این دسته پروتئینها که دارای فعالیت آنتی بادی هستند بنام ایمونوگلوبولین (Immunoglobulin=Ig) نیز نامیده می شوند، زیرا نقش مهمی در ایمنی بدن دارند و جزء پروتئین های کروی یا گلوبولین ها هستند. از آنجائی که اکثر ایمونوگلوبولینهای سرم در هنگام الکتروفورز در منطقه گاما قرار می گیرند، بنابراین در قدیم به ایمونوگلوبولینها، «گاماگلوبولین» می گفتند که این نام هنوز هم گاهی بکار می رود (شکل ۱-۲). ایمونوگلوبولینها در حقیقت گلیکوپروتئینهایی هستند که از ۸۲ تا ۹۶ درصد پلی پپتید و بر حسب نوع ایمونوگلوبولین بین ۴ تا ۱۸ درصد قند تشکیل یافته اند. ایمونوگلوبولینها در سرم خون و مایعات بافتی تمام پستانداران یافت می شوند و حدود بیست درصد پروتئینهای پلاسما را در انسان شامل می شوند.



شکل ۱-۲: منحنی الکتروفورز سرم طبیعی انسان

ایمونوگلوبولینها متنوع هستند ولی واحد ساختمانی (Subunit) در تمام آنها یکسان و شبیه حروف (Y و T) از دو زنجیره یکسان پلی پپتیدی بلند یا سنگین (Heavy (H) chain) و دو زنجیره یکسان پلی پپتیدی کوتاه یا سبک (Light (L) chain) درست شده اند (شکل ۲-۲). ایمونوگلوبولینها براساس ساختمان اولیه ردیف اسیدهای آمینه زنجیره سنگین و همچنین اختلافات سرولوژیک آنها، به پنج دسته یا کلاس (Class) یا ایزوتیپ (Isotype) تقسیم می شوند. بر همین اساس ایمونوگلوبولینها را IgE و IgD، IgM، IgA، IgG و زنجیره سنگین آنها را بترتیب گاما (γ)، آلفا (α)، میو (μ)، دلتا (δ) و اپسیلون (ε) نامگذاری کرده اند. زنجیره گامای انسان دارای چهار زیرکلاس γ1، γ2، γ3، γ4 و زنجیره آلفا دارای دو زیرکلاس α1 و α2 می باشند. زنجیره های سبک تمام ایمونوگلوبولینها نیز بر همین اساس به دو نوع کاپا (κ) و لامبدا (λ) تقسیم شده اند. باید دانست که زنجیره های سبک در هر مولکول ایمونوگلوبولین همگی از یک نوع کاپا یا لامبدا می باشند. در سرم یک انسان سالم ۶۵ درصد زنجیره های سبک از نوع کاپا و ۳۵ درصد آن از نوع لامبدا می باشد.

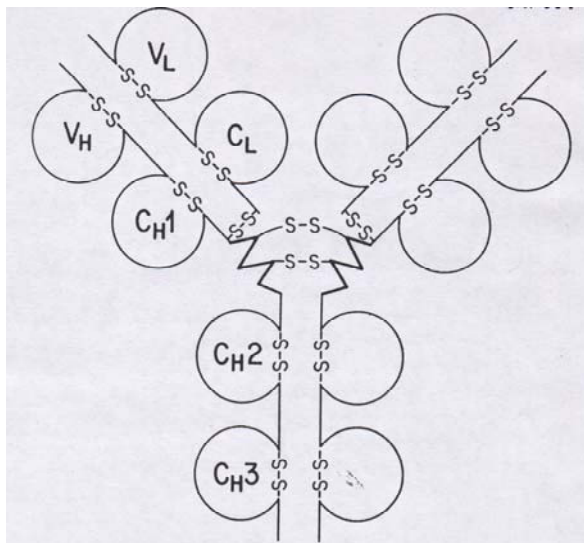


شکل ۲-۲: واحد ساختمانی ایمونوگلوبولین

ساختمان اولیه ایمونوگلوبولینها (Primary Structure of Immunoglobulins)

زنجیره های پلی پپتیدی سنگین و سبک مولکولهای ایمونوگلوبولین بصورت حلقه هائی در مناطقی بنام حوزه (Domain) بر روی خود بطور فشرده و کروی مانند (Globular) چین خورده اند بطوری که این حوزه ها بوسیله قطعات کوتاه اسیدهای آمینه از یکدیگر مجزا شده اند. یکطرف این زنجیره ها که به عامل آمین (NH_3^+) اسید آمینه ختم می شوند بنام ازت انتهائی (N-Terminal) و طرف دیگر که به عامل کربوکسیل (COO^-) منتهی میشوند بنام کربن انتهائی (C-Terminal) نامگذاری شده است. زنجیره های سنگین و سبک مولکول ایمونوگلوبولین بوسیله پیوندهای اشتراکی (Covalence) دارای دو عامل سولفیدی (Interchain S-S bonds) و همچنین پیوندهای غیر اشتراکی به یکدیگر محکم متصل میباشند. پیوندهای دوگانه سولفیدی (Intrachain) بعلاوه تشکیل حلقه های پپتیدی (Loop) در هر حوزه (Domain) مولکول ایمونوگلوبولین را میدهند. حوزه های پپتیدی زنجیره های سنگین و سبک که در ناحیه ازت انتهائی واقع شده اند و در ارتباط و یا تماس مستقیم با آنتی ژن هستند، مناطق متغیر (Variable regions) یا V نامگذاری شده اند. علت این نام اینست که مناطقی از اسیدهای آمینه این حوزه ها در مولکول ایمونوگلوبولین ثابت نیستند و برای هر آنتی ژن متغیر میباشند. این مناطق بسیار کوچک پپتیدی در این حوزه را که اسیدهای آمینه آن ثابت نیستند در اصطلاح مناطق بسیار متغیر (Hypervariable regions (HV)) یا مناطق مکمل (Complementarity determining region (CDR)) می گویند.

بوسیله روش کریستالوگرافی یا اشعه ایکس نشان داده اند که این مناطق بسیار متغیر در تماس مستقیم با آنتی ژن هستند. از آنجائی که هر واحد ساختمانی (Subunit) مولکولهای ایمونوگلوبولین از دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک درست شده است، بنابراین هر واحد دارای دو حوزه متغیر در زنجیره های سنگین (V_H) و دو حوزه متغیر در زنجیره های سبک (V_L) که هر جفت V_L و V_H روبروی هم قرار دارند (شکل شماره ۳-۲). از طرف دیگر، اسیدهای آمینه سایر حوزه های مولکولهای ایمونوگلوبولین کمتر متغیر و نسبتاً ثابت هستند و به همین دلیل آنها را مناطق ثابت (Constant regions) یا C می گویند. تعداد حوزه های این مناطق در زنجیره سنگین هر واحد ساختمانی مولکولهای IgA ، IgG و IgD سه جفت و در مولکولهای IgE و IgM چهار جفت که هر حوزه را بصورت CH_1 ، CH_2 ، CH_3 و CH_4 نشان می دهند. حوزه های ثابت (C) در زنجیره های سبک کاپا و لامبدا هر واحد ساختمانی ایمونوگلوبولین یک جفت می باشد که هر کدام را بصورت CL نشان می دهند. در هر واحد ساختمانی ایمونوگلوبولین حوزه ثابت CH_1 در مقابل CL قرار دارد ولی بقیه حوزه های زنجیره سنگین، قرینه یکدیگر قرار گرفته اند. محلی را که ناحیه متغیر (V) به ناحیه ثابت (C) متصل میشود منطقه کلید (Switch region) میگویند. هر حلقه پلی پپتیدی (Loop) زنجیره های سنگین و یا سبک از ۶۰ تا ۷۰ اسید آمینه و هر حوزه (Domain) از حدود ۱۱۰ اسید آمینه تشکیل شده است. تشابه ساختمانی بین مولکولهای ایمونوگلوبولین و همچنین گیرنده های آنتی ژن در سطح T-cells، کلاس ۱ و ۲ آنتی ژنهای اصلی سازگاری نسبی (MHC) و همچنین بسیاری از مولکولهای چسبنده و گیرنده های سطحی سلولهای سیستم ایمنی وجود دارد. ساختمان این مولکولها، همگی از به هم پیوستن اسیدهای آمینه بصورت حلقه هایی مانند ایمونوگلوبولین تشکیل شده است. بنابراین این دسته پروتئینها را بنام خانواده ابر ژن ایمونوگلوبولین (Ig-Supergene family) نامگذاری کرده اند.



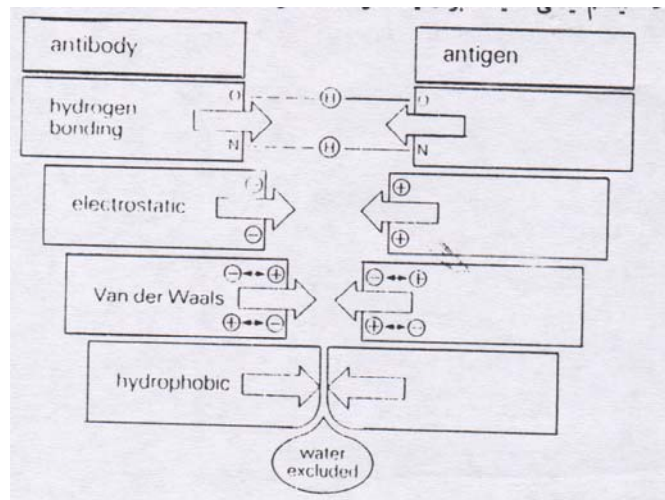
شکل ۳-۲: ساختمان مولکولی ردیف اسیدهای آمینه ایمونوگلوبولین

حوزه های متغیر زنجیره های سنگین و سبک مولکول آنتی بادی، روبروی یکدیگر حفره یا شکافی (Pocket) را درست می کنند که قالبی برای یک اپی توپ آنتی ژن است. گنجایش این حفره به اندازه یک اولیگوساکارید ۶ تا ۷ قندی و یا پپتیدی از ۴ تا ۷ اسید آمینه می باشد. مناطق بسیار متغیر یا مکمل (CDR) در زنجیره سنگین و سبک بنحوی روبروی یکدیگر قرار دارند که کاملاً در تماس مستقیم با آنتی ژن هستند و یک اپی توپ را در بر می گیرند. بعلاوه شکل فضائی کروی مانند (Globular) مولکول ایمونوگلوبولین و چین خوردگیهای فشرده حوزه ها در وجود آمدن این حفره کمک می کنند. از آنجائی که هر واحد ساختمانی مولکول آنتی بادی از دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک تشکیل شده، بنابراین تعداد این حفره ها (Antigen-combining sites) در هر واحد ساختمانی ایمونوگلوبولین، دو تا می باشد که هر دو یکسان و برای یک اپی توپ معین اختصاصی (Specific) است. به این حفره ها در اصطلاح پاراتوپ (Paratope) نیز می گویند و مانند قفلی برای کلید آنتی ژن اختصاصی می باشند. چین خوردگیها و فشردهگی زنجیره های پلی پپتیدی مولکول آنتی بادی در فاصله بین دو حوزه کمتر است و بهمین علت حد فاصل بین حوزه ها حساسیت بیشتری نسبت به آنزیمهای هضم کننده دارند.

قدرت اتصال پاراتوپ به اپی توپ (Affinity)

قدرت اتصال یک پاراتوپ به اپی توپ آنتی ژن را در اصطلاح افینیتی (Affinity) (بمعنی وابستگی و کشش) و قدرت اتصال بین مولکولهای آنتی کر و آنتی ژن را در یک مجموعه ایمنی اصطلاحاً اویدیتی (Avidity) می گویند. قدرت اتصال Affinity به دو عامل زیر بستگی دارد:

- ۱- مکمل فضائی (Geometric complementarity): این عامل بستگی به شکل فضائی حفره پاراتوپ دارد که به آن فرضیه قفل و کلید (lock and key) هم می گویند. عبارت دیگر این حفره را می توان بمانند لباسی که سیستم ایمنی، خیاط، برای یک فرد، که آنتی ژن باشد، دوخته است، تشبیه کرد.
- ۲- اتصالات غیراشتراکی (Noncovalent interactions): این اتصالات بین مولکول آنتی ژن و اسیدهای آمینه منطقه پاراتوپ آنتی بادی، که در تماس مستقیم با آنتی ژن هستند برقرار است و شامل پیوندهای هیدروژنی، پیوندهای یونی بین گروههای مثبت و منفی، نیروی الکتریکی و اندروالس (Vander Waals) و پیوندهای هیدروفوبی (Hydrophobic) می باشند (شکل ۴-۲).



شکل ۴-۲: اتصالات غیر اشتراکی بین آنتی کر و آنتی ژن

فاصله بین حوزه های CH_1 و CH_2 زنجیره سنگین مولکولهای IgG ، IgA ، IgD و IgM بجز IgE ، ناحیه ایست که منطقه لولا (Hinge Region) نامیده می شود. این منطقه دارای اسیدهای آمینه سیستئین (Cysteine) است که در تشکیل

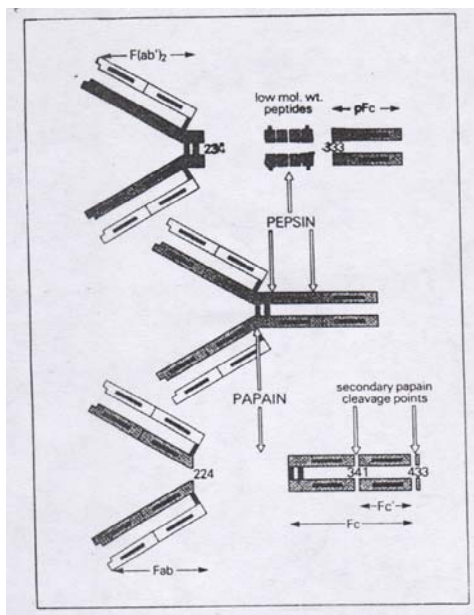
پیوندهای دوسولفیدی بین دو زنجیره سنگین شرکت دارند. همچنین دارای اسیدهای آمینه پرولین (Proline) می باشد که مانع تابیدن مولکول و ساختار کروی پروتئین در منطقه لولا می شود. منطقه لولا در هر کلاس و زیر کلاس ایمونوگلوبولین، از نظر تعداد اسیدهای آمینه، متفاوت است و قدرت مانور مولکول آنتی بادی، هنگام اتصال به آنتی ژن، مربوط به این ناحیه می باشد. این منطقه نسبت به آنزیمهای هضمی مانند پاپائین و پپسین بسیار حساس است.

در انتهای زنجیره سنگین میو، آلفا و دلتا، یک قطعه پپتیدی اضافی (Tail) با حدود ۱۸ اسید آمینه وجود دارد که این قطعه در زنجیره های گاما و اپسیلون وجود ندارد.

تأثیر آنزیمها بر مولکول ایمونوگلوبولین

اولین و بیشترین اطلاعاتی که درباره ساختمان ایمونوگلوبولینها داریم از روی مطالعه بر روی مولکول IgG حاصل شده است. اولین بار پورتر (Porter) در سال ۱۹۵۹ مولکول IgG را بوسیله آنزیم گیاهی پاپائین (Papain) در مجاورت سیستمی از ناحیه لولا به سه قسمت تقسیم نمود. بنظر میرسد که سیستمی علاوه بر فعال کردن پاپائین، بعضی پیوندهای دوگانه سولفیدی را بین دو زنجیره سنگین شکسته و احیاء می کند. این محقق یک قسمت مولکول آنتی بادی که خاصیت اتصال به آنتی ژن را دارد و از دو قطعه قرینه یکدیگر تشکیل میشود قطعه متصل شونده به آنتی ژن (Fragment of antigen binding) یا Fab نامید و قسمت دیگر که به آسانی به صورت کریستال درمیآید قطعه کریستالیزه شونده (Fragment of crystallizable) یا Fc نامگذاری کرد. هر قطعه Fab شامل یک زنجیره سبک و نیمی از زنجیره سنگین بنام Fd (Fragment of difficult) میباشد که بوسیله پیوندهای دوگانه سولفیدی بهم متصلند و می تواند به یک اپی توپ آنتی ژن متصل شود. قطعه Fc نیمی دیگر از زنجیره سنگین و شامل دو قطعه پلی پپتیدی است که بوسیله پیوندهای دوگانه سولفیدی بهم متصلند. خواص بیولوژیکی مولکول آنتی بادی مربوط به قطعه Fc آن می باشد.

پورتر همچنین مولکول IgG را تحت تأثیر آنزیم پپسین (Pepsin) قرار داد. این آنزیم در قسمت پائینتری از تأثیر آنزیم پاپائین در منطقه لولا روی زنجیره سنگین اثر کرده و آنرا می شکند. در این حالت طول زنجیره Fd کمی بزرگتر است و دو قطعه Fab بوسیله پیوندهای دوگانه سولفیدی بهم متصلند و آنرا بصورت $F(ab)_2$ نشان می دهند. در نتیجه تأثیر پپسین بر روی مولکول IgG، دو قطعه پلی پپتیدی مولکول Fc دیگر بهم متصل نیستند و بصورت قطعات کوچک پپتیدی و مجزا جدا می شوند (شکل ۵-۲). مولکولهای $F(ab)_2$ دارای ضریب رسوب برابر ۵S و علاوه می توانند واکنشهای سرولوژی مانند آگلوتی ناسیون را انجام دهند ولی مولکولهای Fab اگر چه به آنتی ژن متصل می شوند ولی قادر به انجام این واکنشها نیستند، زیرا که فقط یک ظرفیت دارند و نمی توانند بین مولکولهای آنتی ژن ارتباط و شبکه برقرار نمایند.



شکل ۲-۵: تأثیر آنزیمهای پاپائین و پپسین روی مولکول IgG1.

خواص بیولوژیکی قطعه Fc مولکول های ایمونوگلوبولین

- ۱- فعال کردن کمپلمان از راه کلاسیک (Activation Classical Complement pathway): اولین جزء کمپلمان در سیستم کلاسیک C_{1q} دارای شش گیرنده برای حوزه C_{H2} ناحیه Fc مولکول IgG است. برای فعال شدن اولین جزء کمپلمان، کمپلکس آنتی بادی با آنتی ژن و یا پلیمر آنتی بادی لازم است، زیرا که مولکول IgG بتنهائی و بصورت منومر قادر به این کار نمی باشد (جدول شماره ۱-۲).
- از بین پنج کلاس ایمونوگلوبولین فقط IgM، IgG₁، IgG₂ و IgG₃ بجز IgG₄ قادرند که از راه کلاسیک پروتئینهای سیستم کمپلمان را فعال نمایند. اگر چه این خاصیت در از بین بردن میکروارگانیسم ها و بعضی از اعمال بیولوژیکی به نفع میزبان است ولی در مواردی که کمپلمان زیادی فعال شود، ایجاد صدمات بافتی تیپ دو و سه ازدیاد حساسیت میکند.
- ۲- عبور از پلاستنا یا جفت: از بین پنج کلاس ایمونوگلوبولین فقط IgG قادر است از پلاستنا عبور کند و وارد خون جنین شود. این خاصیت IgG در انتقال ایمنی از مادر به نوزاد بسیار مهم است. از طرف دیگر، در مواردی می تواند به جنین نیز صدمه بزند. مانند ناسازگاری گروه خونی سیستم Rh که سبب بروز بیماری اریتروبلاستوز جنینی می گردد.
- ۳- اتصال به گیرنده های Fc در سطح سلولها: خاصیت اتصال ناحیه Fc ایمونوگلوبولینها به سطح سلولها، در بعضی از موارد به نفع میزبان است مانند عمل اوپسونیزاسیون در بیگانه خوارها توسط IgG و در موارد دیگر بضرر میزبان است، مانند اتصال IgE به سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل در بیماریهای آلرژیک که سبب ترشح هیستامین می شود.

جدول ۱-۲: خصوصیات عمده بیولوژیکی ایمونوگلوبولینها

Properties of human immunoglobulins								
Immunoglobulin	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA	IgD	IgE
Complement fixation	++	+	+++	-	+++	-	-	-
Placental transfer	+	±	+	+	-	-	-	-
Reactivity with Staphylococcal protein A	+	+	-	+	-	-	-	-

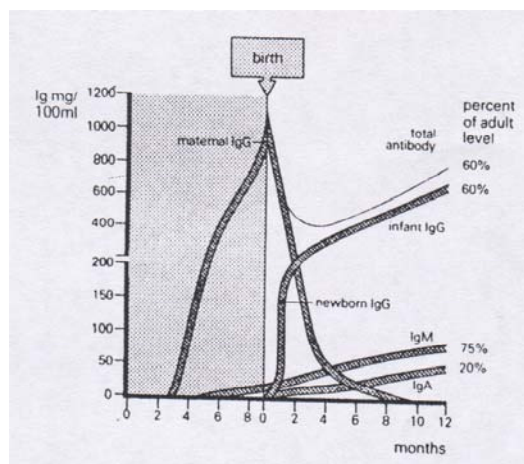
ایمونوگلوبولین « جی » (Ig G)

بیشترین مقدار ایمونوگلوبولین بدن IgG می باشد و حدود ۵۰ تا ۷۵ درصد کل ایمونوگلوبولینها را تشکیل می دهد. مقدار طبیعی IgG در یک شخص بالغ حدود ۱۲۵۰ میلی گرم در هر یک صد میلی لیتر سرم است. وزن مولکولی IgG حدود ۱۵۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب (Sedimentation coefficient) یا واحد سودبرگ (Svedberg unit) آن حدود ۷S است. ساختمان مولکولی این ایمونوگلوبولین از دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا و دو زنجیره سنگین گاما درست شده است. براساس تفاوت‌هایی که در زنجیره سنگین IgG دیده شده است، در انسان به چهار زیر کلاس IgG₁، IgG₂، IgG₃ و IgG₄ تقسیم شده است که زنجیره سنگین آنها را بترتیب ۱، ۲، ۳، ۴ می گویند.

خصوصیات بیولوژیکی ایمونوگلوبولین ها در جدول شماره (۱-۲) نشان داده شده است. به نظر میرسد که درصد مقدار هر یک از زیر کلاسهای IgG در افراد مختلف اندکی متفاوت است و سنتز هر کدام تحت کنترل ساختمان ژنتیکی فرد می باشد. مقدار درصد زیر کلاسهای IgG نسبت به کل آن به قرار زیر است:

IgG ₁	۶۰-۷۰ درصد
IgG ₂	۱۴-۲۸ درصد
IgG ₃	۴-۸ درصد
IgG ₄	۰/۷-۴ درصد

نیمه عمر IgG₁، IgG₂ و IgG₄ حدود ۲۱ تا ۲۳ روز و IgG₃ حدود ۷ تا ۹ روز در افراد سالم می باشد. در بیماران مبتلا به کاهش یا نقص گاماگلوبولین، نیمه عمر IgG افزایش یافته و به حدود ۳۵ تا ۴۰ روز و برعکس در بیماران مبتلا به میلووم مولتیپل کاهش می یابد و به حدود ۱۸ روز تنزل می یابد، بنابراین نیمه عمر IgG با مقدار آن در خون، نسبت عکس دارد. تولید IgG برضد یک آنتی ژن، معمولاً از هر چهار زیر کلاس IgG به نسبت طبیعی آنها میباشد ولی گاهی در موارد پاتولوژیک یکی از زیر کلاسها زیاده‌تر سنتز می شود. بطور مثال آنتی بادی بر علیه فاکتورهای انعقادی که بطور ناگهانی ممکن است در سرم پیدا شود بیشتر از زیر کلاس IgG₄، آنتی بادی بر ضد هسته بیشتر از زیر کلاس IgG₁ و IgG₃ و آنتی بادی بر ضد بعضی از قندها مانند دکستران IgG₂ می باشد. نوزادان پس از تولد، اولین آنتی بادی که بطور طبیعی در سرمشان می باشد، مادری (Maternal) است که از پلاستنا عبور کرده و مقدرارش برابر IgG مادر میباشد. مقدار این آنتی بادی بسرعت کاهش می یابد چون نیمه عمر آن حدود ۲۳ روز است، ولی پس از آن بتدریج سیستم ایمنی نوزاد شروع به ساختن آنتی بادی خواهد کرد. در شکل (۶-۲) تغییرات مقادیر مختلف ایمونوگلوبولینها را از قبل از تولد تا دوران کودکی نشان می دهد. از بین زیر کلاسهای این ایمونوگلوبولین، IgG₄ قدرت فعال کردن کمپلمان را ندارد ولی IgG₃ از همه زیر کلاسها پر قدرت تر و بتدریج IgG₁ و IgG₂ ضعیفتر می شوند.



شکل ۶-۲: مقادیر ایمونوگلوبولین های سرم جنین و نوزاد

آنتی بادی IgG علاوه بر سرم در ترشحات داخلی بدن مانند مایع نخاعی، مایع داخل حفره چشم، مایع آمنیوتیک، مایع سینوویال، مایع جنب و مایع صفاق نیز بیشترین است. مقدار آنتی بادی IgG در دوره نقاهت بیماریها، بیماریهای مزمن، التهابات، بیماریهای کبدی و همچنین در واکنشهای ایمنی بدن بعد از IgM در سرم مقدارش بالا می رود. افزایش IgG اختصاصی علیه یک آنتی ژن بدون وجود IgM، دلالت بر مصونیت قبلی می باشد. به عنوان نمونه اگر مادر بارداری با بیمار سرخجه ای تماس داشته باشد و در مدت یک هفته آزمایش سرخجه نماید، وجود IgG ضد سرخجه در سرم این مادر، دلالت بر مصونیت قبلی بر علیه این ویروس است و جای نگرانی نیست.

کاهش مقدار IgG توتال و زیر کلاسهای آن به طور ژنتیکی یا اکتسابی، سبب بروز عفونتهای مکرر چرکی و ویروسی می شود.

کاهش IgG و سایر کلاسهای ایمونوگلوبولین در سرم، ممکن است به دلیل نقص در سنتز یک یا چند کلاس ایمونوگلوبولین صورت گیرد، یا به دلیل از دست رفتن پروتئینهای خون باشد.

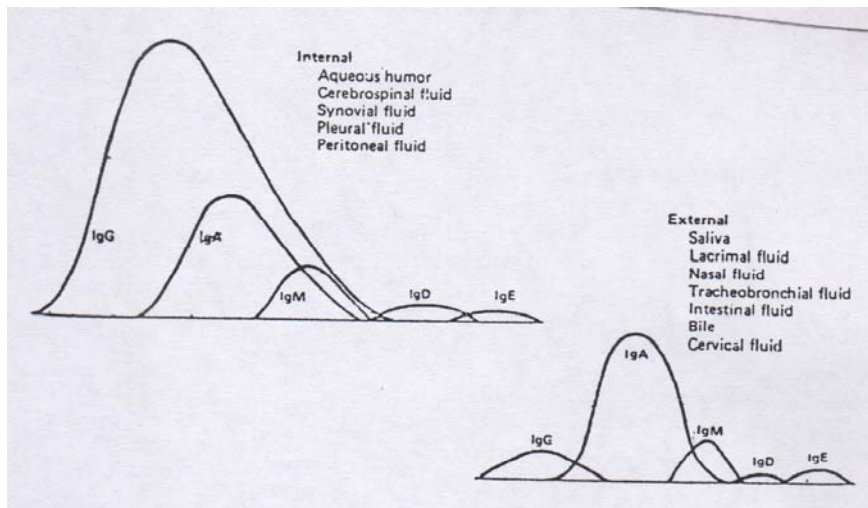
بهترین فرصتی که شیطان با تو خلوت می کند، زمانی است که جامه نخوت و تکبر پوشی و از نفس خویش خرسند و شاداب گردی. پس مبدا که در مدت عمر بهر وضعیت که می گذرانی، خود را موجودی برتر و بالاتر نشناسی.
حضرت علی (ع)

ایمونوگلوبولین «آ» (Ig A)

مولکولهای IgA بصورت منومر در سرم به وزن مولکولی حدود ۱۶۰۰۰۰ دالتون می باشد. ساختمان مولکولی آن از دو زنجیره سنگین آلفا و دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. پلیمرهای IgA در ترشحات خارجی بدن میباشند و بمقدار بیشتری از دو و کمتری از سه و چهار مولکول تشکیل شده اند. حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد کل ایمونوگلوبولینهای سرم را IgA تشکیل میدهد و بعد از IgG بیشترین مقدار را در سرم شامل می شود. اگر چه بیشترین ایمونوگلوبولین سرم و ترشحات داخلی بدن IgG است ولی بیشترین ایمونوگلوبولینی که در شبانه روز تولید می شود، IgA می باشد. مقدار این ایمونوگلوبولین در افراد بالغ در هر یکصد میلی متر سرم حدود ۲۵۰ میلی گرم و نیمه عمر آن شش تا هفت روز می باشد.

براساس ساختمان زنجیره سنگین آلفا، دو زیر کلاس IgA₁ و IgA₂ در انسان یافت شده است. زیر کلاس IgA₂ براساس نشانه های ژنتیکی به دو دسته IgA₂m(1) و IgA₂m(2) تقسیم می شود. یکی از تفاوت های اساسی مولکول (1) IgA₂m با سایر کلاسهای ایمونوگلوبولین در اینست که این مولکول پیوند دوگانه سولفیدی بین زنجیره سنگین و سبک ندارد و بجای آن، پیوند دوگانه سولفیدی بین دو زنجیره سبک دارد. بنابراین زنجیره های سبک و سنگین فقط توسط اتصالات غیراشتراکی در این مولکول به یکدیگر متصلند.

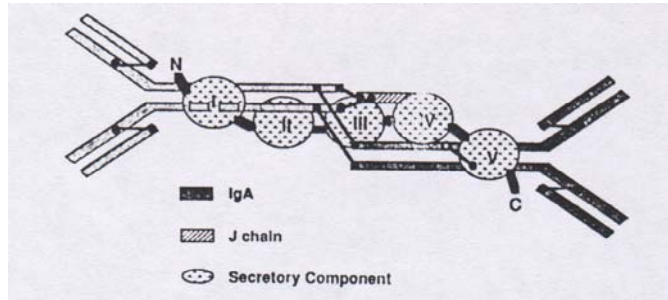
IgA ترشچی (Secretory (S) IgA): همانطوری که IgG بیشترین مقدار ایمونوگلوبولین سرم و ترشحات داخلی بدن را تشکیل می دهد، SIgA بالاترین مقدار، در ترشحات خارجی بدن می باشد. در شکل (۷-۲) نسبت مقدار کلاسهای مختلف ایمونوگلوبولین؛ در ترشحات داخلی و خارجی بدن مقایسه شده اند. مقدار ایمونوگلوبولین SIgA در مایعات اشک، بینی، بزاق، نای، برونشها، کلستروم، شیر، عرق بدن، روده کوچک، صفرا، ادرار، ترشحات واژن و پروستات بیشتر از سایر کلاسها می باشد. بنظر می رسد نقش اساسی وجود مقدار زیاد SIgA در ترشحات خارجی بدن بخاطر ممانعت از هجوم میکرواورگانیسرها و عوامل خارجی به داخل بدن از طریق مخاط می باشد که به آن «دفع ایمنی» (Immune exclusion) می گویند.



شکل ۷-۲: نسبت ایمونوگلوبولین ها در ترشحات داخلی و خارجی بدن.

ساختمان مولکولی IgA ترشچی: بیشتر SIgA در ترشحات خارجی بدن از دو مولکول منومر Dimer IgA درست شده که دارای دو قطعه گلیکوپپتیدی اضافی بنام زنجیره اتصال (Joining)(J-Chain) و قطعه ترشچی (Secretory component=SC) می باشد. زنجیره های سنگین یک مولکول SIgA همگی آلفا و زنجیره های سبک آنها تماماً کاپا یا لامبدا می باشند. زنجیره اتصال در این مولکول اگر چه کاملاً مانند IgM نیست ولی شبیه به آن است. زنجیره اتصال

و قطعه ترش‌حی بوسیله پیوندهای اشتراکی دوگانه سولفیدی و غیراشتراکی به مولکول متصل شده اند. قطعه ترش‌حی مانند فنری اطراف منطقه Fc در مولکول SIgA را بشکل استوانه دور زده و آن را در بر می گیرد. وزن مولکولی SIgA دایمر، ۳۹۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن ۱۱S می باشد (شکل ۸-۲).



شکل ۸-۲: ساختمان مولکول IgA ترش‌حی. دو مولکول منومر IgA به همراه زنجیره اتصال و قطعه ترش‌حی، تشکیل IgA ترش‌حی را می دهند. دو انتهای کربوکسیل زنجیره های آلفای دو مولکول IgA بوسیله پیوندهای دوسولفیدی به دو انتهای زنجیره آلفا، به یک مولکول متصل است. قطعه ترش‌حی از ۵ حوزه (Domain) تشکیل شده است.

نقش بیولوژیکی قطعه ترش‌حی: شواهد موجود نشان می دهد که کار قطعه ترش‌حی حفاظت مولکولهای پلی مر IgA از تاثیر آنزیمهای هضم کننده در ترشحات خارجی بدن مانند دستگاه گوارش و آنزیمهای مترشحه از باکتریهای مستقر در مخاط بدن می باشد. کار دیگر قطعه ترش‌حی، حفاظت و تثبیت ساختمان مولکولی زیر کلاس SIgA_{2m}(1) در ترشحات خارجی بدن می باشد، زیرا که این ایمونوگلوبولین فاقد پیوندهای دوگانه سولفیدی بین زنجیره سنگین و سبک است و بدون قطعه ترش‌حی براحتی توسط آنزیمهای هضم کننده تجزیه میشود.

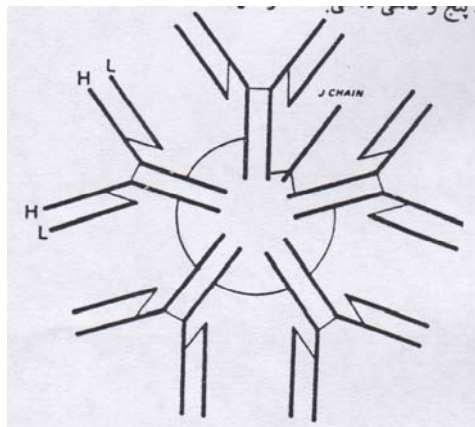
تحقیقات نشان داده است که بعضی از باکتریهای بیماریزا در سطح مخاط، آنزیمی بنام «پروتاز A» را ترشح می کنند که بطور اختصاصی بر روی پیوندهای ناحیه لولای مولکول IgA₁ اثر کرده و آن را تجزیه می کند. این پیوندها در مولکول IgA₂ وجود ندارد و در نتیجه بنظر می رسد که این آنزیم بر روی این مولکول اثر نداشته باشد. از نمونه باکتریهایی که این آنزیم را ترشح می کنند میکروب عامل سوزاک (*Neisseria gonorrhoeae*)، استرپتوکوک سانگویس (*S. sanguis*) عامل پوسیدگی دندانها، میکروبهای عامل ذات الریه (*Haemophilus influenzae*, *Strp. pneumoniae*) و میکروب عامل مننژیت (*N. meningitidis*) را می توان نام برد. احتمالاً علت هجوم این میکروبها به مخاط بدن علی رغم وجود آنتی بادی SIgA در سطح مخاط، وجود همین آنزیم باشد. بعلاوه وجود نسبت کمتر IgA₁ به IgA₂ در ترشحات در مقایسه با سرم، ممکن است بدلیل وجود همین میکروبها در ترشحات باشد که مقداری از IgA₁ را تجزیه میکنند.

- نومید مباش، زیرا آفریدگار جهان مصلحت همه را از همه بهتر می داند. صلاح زندگی تو آن بود که حاجت تو دیرتر برآورده شود.
- هرچه عشق است گناه نیست و هر عاشقی سزاوار ملامت نباشد.
- آنچه‌ان کن که همی خواهی و اگر بدلخواه نیائی، بهره چه پیش آید خوش باش.

حضرت علی (ع)

ایمونوگلوبولین « ام » Immunoglobulin (Ig) M

مولکول IgM بزرگترین ایمونوگلوبولین بدن است که وزن مولکولی آن حدود ۹۷۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن ۱۹S می باشد. حدود ده درصد کل ایمونوگلوبولینهای سرم را IgM تشکیل می دهد. این ایمونوگلوبولین، دارای نامهای ۱۹S گاماگلوبولین و گاماگاماکروگلوبولین می باشد. هر مولکول IgM متشکل از ۵ واحد ساختمانی منومر کاملاً شبیه بهم می باشد که هر کدام به وزن مولکولی حدود ۱۸۰۰۰۰ دالتون است. بنابراین هر مولکول IgM از ده زنجیره سنگین بنام میو (μ) و ده زنجیره سبک کاپا یا لامبدا تشکیل شده است. این پنج واحد ساختمانی باهم حلقه ای را بوجود می آورند که بوسیله پیوندهای دوگانه سولفیدی بین زنجیره های سنگین بهم متصلند و تشکیل یک واحد پنج تایی (Pentamer) را می دهند. مولکول IgM بعلاوه دارای یک زنجیره پلی پپتیدی اضافی بنام زنجیره اتصال (Joining chain) یا (J-chain) می باشد (شکل ۹-۲).



شکل ۹-۲: ساختمان مولکول IgM.

اخیراً نوعی IgM در انسان و موش کشف شده که توسط B-cell سنتز می شود و از ۶ واحد ساختمانی تشکیل یافته و آنرا هگزامر IgM نامگذاری نموده اند. ظاهراً این نوع IgM فاقد زنجیره اتصال (J-chain) می باشد و قدرت آن در فعال کردن پروتئینهای راه کلاسیک سیستم کمپلمان، ۲۰ برابر IgM پنتامر می باشد. مولکول پنتامر IgM نسبت به مواد احیاء کننده مانند ۲-مرکاپتواتانال (2-ME) از IgG حساسیت بیشتری دارد و در غلظت معینی از این ماده تجزیه شده و قدرت تشکیل کمپلکس با آنتی ژن را از دست می دهد. از این خاصیت برای جداسازی IgM از IgG در آزمایشات سرولوژی استفاده می شود مانند آزمایش 2ME-Wright برای تشخیص بیماری تب مالت مزمن. مولکولهای IgM در ترشحات علاوه بر زنجیره اتصال دارای قطعه ترشحي نیز می باشد که مانند SIgA ترشحي تولید می شود. مقدار طبیعی IgM در یک شخص بالغ حدود یکصد میلی گرم در هر یکصد میلی لیتر سرم و نیمه عمر آن حدود پنج روز می باشد. زنجیره اتصال (J-chain) فقط در مولکولهای پنتامر IgM و پلیمر IgA وجود دارد. وزن مولکولی این گلیکوپروتئین حدود ۱۵۰۰۰ دالتون و توسط پلاسموسیتهائی که IgM یا IgA پلیمر را درست می کنند ساخته شده و قبل از خارج شدن مولکول از سلول به آن متصل می شود. زنجیره اتصال بوسیله پیوندهای اشتراکی دوگانه سولفیدی، و همچنین غیر اشتراکی به ناحیه FC مولکول IgM متصل است. بنظر می رسد زنجیره اتصال، پلیمریزاسیون مولکول را تسهیل کرده و ساختمان مولکولی ایمونوگلوبولین را تثبیت می کند. اگر چه ظاهراً زنجیره اتصال برای پلیمر شدن IgA و IgM لازم است ولی ایمونوگلوبولینهای پلیمر در بعضی آبزیان و IgM هگزامر در انسان فاقد زنجیره اتصال است. اولین آنتی بادی که بر علیه هر آنتی ژن در بدن ساخته میشود IgM است، بنابراین اندازه گیری IgM در بیماریها اهمیت بسیار دارد، زیرا افزایش و یا ظهور IgM اختصاصی در سرم دلالت بر یک بیماری تازه می کند.

ایمونوگلوبولین IgM از جفت یا پلاستتا عبور نمی کند و بطور طبیعی معمولاً پنج روز پس از تولد در سرم نوزاد قابل اندازه گیری می باشد. مقدار IgM خون بند ناف نوزادانی که با عفونتهای مادرزادی متولد می شوند افزایش قابل ملاحظه ای در مقایسه با خون نوزادان طبیعی دارد. مقدار طبیعی IgM خون بند ناف نوزاد طبیعی در حدود ۱۶ میلی گرم در هر صد میلی لیتر سرم است که بین ۱۳ تا ۲۲ میلی گرم نوسان دارد. اگر مقدار IgM خون بند ناف نوزادی از این مقادیر بیشتر باشد، باید احتمال وجود یک عفونت داخل رحمی نوزاد را مطرح کرد. عفونتهائی که از مادر به جنین منتقل می شوند بنام سندرم تورچ (Torch Syndrome) خوانده می شوند. کلمه تورچ از حروف اول کلمات زیر درست شده است: توکسوپلازما (Toxoplasma)، سرخجه (Rubella)، ویروس سیتومگال (Cytomegalovirus)، هرپس (Herpes) و سایر (Others) عفونتهای ویروسی و همچنین سیفلیس و لیستریا. اگر در سرم نوزاد فقط IgG برضد یکی از عفونتهای بالا دیده شود، نوزاد سالم است و این آنتی بادی IgG مادری است که از پلاستتا عبور کرده است ولی در صورتی که علاوه بر IgG، آنتی بادی IgM و یا IgA نیز بر ضد عفونت دیده شود نوزاد مبتلا می باشد. ایمونوگلوبولین IgM و IgA از جفت عبور نمی کنند و جنین در صورت تماس با آنتی ژن، می تواند این دو ایمونوگلوبولین را تولید کند.

ایمونوگلوبولین « دی » D Immunoglobulin (Ig) D

اولین بار در سال ۱۹۶۵ ایمونوگلوبولین کلاس IgD توسط Rowe and Fahey از سرم مبتلا به میلوما کشف شد. مقدار این ایمونوگلوبولین در سرم بسیار کم و حدود ۰/۲ درصد کل ایمونوگلوبولینهای سرم را تشکیل می دهد. جدا کردن و مطالعه ساختمان مولکولی IgD از سرم طبیعی بسیار مشکل است زیرا اولاً- مقدار طبیعی آن در سرم بسیار کم است. ثانیاً این گلیکوپروتئین نسبت به آنزیم پلاسمین که هنگام انعقاد خون بوجود می آید بسیار حساس است، ثالثاً مولکولهای این ایمونوگلوبولین هنگام جداسازی و خالص کردن، بهم چسبیده و بصورت متراکم (Aggregation) در می آیند، رابعاً IgD مانند IgE نسبت به حرارت، اسید و مواد احیاء کننده در مقایسه با سایر کلاسهای ایمونوگلوبولین بسیار حساستر است. مولکولهای IgD بصورت منومر از دو زنجیره سنگین دلتا و دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. وزن مولکولی آن حدود ۲۰۰۰۰-۱۷۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن ۸S-۷ می باشد. مقدار طبیعی IgD در سرم افراد بالغ متفاوت است: حدود ۷۰ درصد ۲۰-۵۰ μg IgD/ml حدود ۱۵ درصد کمتر از ۳ μg IgD/ml و حدود ۱۵ درصد ۱۰۰-۴۰۰ μg IgD/ml یا بیشتر دارند. تاکنون علت این تفاوت در مقدار IgD سرم افراد طبیعی و اهمیت بیولوژیکی آن شناخته نشده است. نیمه عمر IgD حدود سه روز در سرم است. مولکولهای IgD بصورت کمپلکس با آنتی ژن و یا بصورت متراکم قادر به فعال کردن سیستم کمپلمان از طریق کلاسیک نمی باشند. در سطح سلولهای لمفوسیت B بالغ مولکولهای IgD و منومر IgM (7S IgM) بعنوان گیرنده آنتی ژن می باشند.

ایمونوگلوبولین « ئی » E Immunoglobulin (Ig) E

تاریخچه:

پس از کشف پادزهر دیفتری و کزاز توسط فون بهرینگ (Von Behring) و کیتاساتو (Kitasato) در سال ۱۸۹۰ در موسسه کخ برلین و نجات مبتلایان به این بیماریها از مرگ حتمی، در سال ۱۹۰۲ پورتیه (portier) و ریشه (Richet) برای تهیه پادزهر بر ضد سم شقایق دریائی (Sea Anemone)، مقدار بسیار جزئی از سم این گیاه را بدفعات متعدد به سگ تزریق نمودند. این محققین متوجه شدند نه تنها در حیوان مصونیت بر ضد سم ایجاد نمی شود بلکه وضعیتی در حیوان بوجود می آید که ممکن است سبب مرگ حیوان شود. این محققین این حالت را آنتی فیلاکسی (Antiphylaxis) یا آنافیلاکسی (Anaphylaxis) بمعنی ضد مصونیت نامگذاری نمودند. سپس در سال ۱۹۰۶ فون پیر که (Von pirquet) اصطلاح آلرژی را بجای اصطلاح افزایش حساسیت (Hypersensitivity) بکار برد و آنرا حالتی که عکس العمل بدن تغییر یافته است (A state of change reactivity) معنی نمود.

در سال ۱۹۲۱ کوستنر (Kustner) که به ماهی حساسیت داشت، مقدار جزئی از سرمش را به زیر پوست همکارش پروزنیتر (Prausnitz) که به ماهی حساسیت نداشت تزریق نمود و پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت در محل تزریق سرم، عصاره ماهی را تزریق کرد. این دانشمندان متوجه شدند که در محل تزریق در پوست ایجاد تورم (Wheal) و قرمزی (Flare) می شود. این مشاهده اساس آزمایشی بنام P.K. skin test شد که برای تشخیص حساسیت یک فرد به آلرژنها، تا مدتها انجام میشد (امروزه این آزمون بدلیل احتمال انتقال بعضی از بیماریها ممنوع است). این تست پوستی برای اولین بار نشان داد، در سرم افراد آلرژیک ماده ای می باشد که اصطلاحاً آنرا راژین (Reagin) نامیدند و این ماده قادر است بطور اختصاصی حساسیت رابه افراد سالم منتقل نماید. در سال ۱۹۲۳ دو نفر از محققین بنامهای کوکا (Coca) و کوکه (Cooke) به افرادی که زمینه ارثی بیماریهای آلرژی را داشتند اصطلاح آلرژي آتوپیک (Atopic Allergy) را اطلاق نمودند.

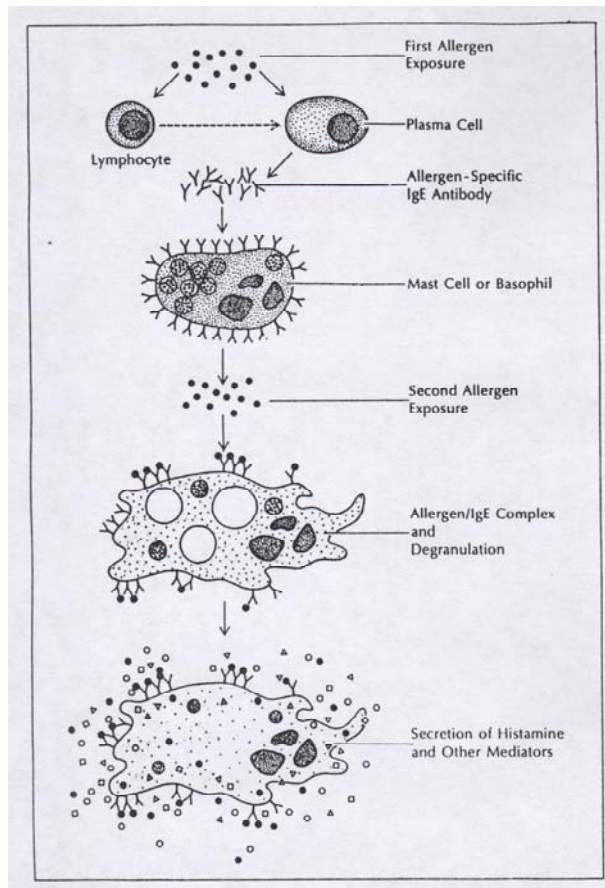
اولین بار در سال ۱۹۶۱ موتا (Mota) در موش صحرانی (Rat) نشان داد که راژین در حقیقت چیزی جز یک نوع ایمونوگلوبولین نیست و این آنتی بادی قادر است به سلولهای زیر پوست متصل شود (Tissue-Fixing antibody) و تظاهرات آلرژي را بوجود آورد. البته این محقق متوجه نگردید که این ایمونوگلوبولین یک کلاس جدید است که تا آنروز هنوز کشف نشده بود.

در سال ۱۹۶۶ ایشی زاکا (K.Ishizaka) و همسرش که ژاپنی الاصل می باشند و در آمریکا به تحقیق مشغول بودند موفق شدند که ثابت کنند ایمونوگلوبولینی که عامل اصلی بروز بیماریهای آلرژي فوری و واکنشهای خطرناک آنافیلاکسی است، IgA و سایر ایمونوگلوبولینهایی که تا آنروز کشف شده بودند، نمی باشد و در واقع یک کلاس جدید از آنتی بادی است. از آنجائی که این ایمونوگلوبولین قادر است به سطح سلولهای ماستوسیت (Mast cell) در زیر پوست متصل شده و ایجاد قرمزی (Erythema) نماید این محققین این آنتی بادی راژین را « گاما گلوبولین E » نامگذاری نمودند. از طرف دیگر در همان سالها در سوئد دو نفر از پژوهشگران بنامهای بنیخ (Bennich) و جوهانسون (Johansson) مستقلاً گزارش نمودند که در سرم بیمار مبتلا به میلوما (Myeloma) ایمونوگلوبولینی را کشف کرده اند که با ایمونوگلوبولینهای شناخته شده تا آنروز متفاوت است. نام این ایمونوگلوبولین را IgND گذاشتند که در حقیقت ND نام بیمار بود.

تحقیقات بعدی نشان داد که گاما گلوبولین E و IgND یکی می باشند و در سال ۱۹۶۸ سازمان بهداشت جهانی رسماً وجود این آنتی بادی را تأیید نمود و نام IgE را برای آن انتخاب کرد. در سالهای بعد بنیخ موفق شد تا ساختمان و ردیف اسیدهای آمینه IgE را مشخص نماید. تاکنون IgE نه فقط در انسان بلکه در سایر گونه های حیوانات نیز کشف شده است. خواص بیولوژیکی و فیزیوشیمیایی IgE در تمام این گونه ها تقریباً یکسان می باشد.

لازم به تذکر است که آنتی بادی راژین در بیماریهای آلرژي تیپ یک ازدیادحساسیت از کلاس IgE و یا گاهی IgG₄ می باشد و به آن راژین آتوپیک (Atopic reaginic antibody) نیز میگویند، در صورتیکه آنتی بادی راژین در بیماری سیفیلیس (Syphilitic reaginic antibody) و سایر بیماریهای کلاژی، از کلاس IgM و یا گاهی IgA و IgG می باشد.

کمترین مقدار ایمونوگلوبولین بدن مربوط به IgE می باشد که حدود ۰/۰۰۴ درصد کل ایمونوگلوبولینهای سرم را تشکیل می دهد. وزن مولکولی این ایمونوگلوبولین ۱۹۰۰۰۰ دالتون، ضریب رسوب آن برابر ۸S و بصورت منومر در سرم و ترشحات بدن دیده میشود. نیمه عمر IgE در سرم حدود ۲/۵ روز و در سطح سلولهای ماست سل و بازوفیل ۲ تا ۳ هفته ولی تا ۱۲ هفته در سطح این سلولها باقی مانده و شخص حساس است. ساختمان مولکولی آن از دو زنجیره سنگین اپسیلون و دو زنجیره سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. مولکولهای IgE و همچنین IgD بر عکس سایر کلاسهای ایمونوگلوبولین نسبت به حرارت ۵۶ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ دقیقه، رقت معینی از اسیدها و مواد احیاء کننده مانند ۲- مرکاپتواتانول (2-Mercaptoethanol) حساس هستند و خواص بیولوژیکی خود را بطور غیر قابل برگشت (Irreversible) از دست می دهند. در سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل (Mast cell) گیرنده های اختصاصی با قدرت اتصال زیاد (High Affinity) برای ناحیه Fc مولکول IgE بنام FcεRII وجود دارند که پس از تشکیل کمپلکس این آنتی بادی با آلرژن در سطح آنها، گرانولهای حاوی هیستامین و سایر مواد وازواکتیو (Vasoactive amine) از این سلولها به خارج ترشح می شوند و تظاهرات آلرژي را بوجود می آورند. به همین دلیل IgE را آنتی بادی هموسیتوتروپیک (Homocytotropic) نیز می گویند (شکل ۱۰-۲).



شکل ۱۰-۲: مکانیسم واکنش ازدیاد حساسیت فوری در نتیجه IgE

آنتی بادی IgE و اهمیت آن در بیماریهای مختلف

مقدار IgE سرم را معمولاً بصورت واحد بین المللی (International Units=IU) بیان میکنند و هر واحد بین المللی برابر با ۲/۳ نانوگرم (ng) از مولکولهای IgE می باشد. این ایمونوگلوبولین از پلاستا عبور نمیکند و بنابر این نوزادان معمولاً فاقد IgE می باشند ولی بتدریج در سرم آنها پیدا شده و مقدارش بالا می رود، بطوری که مقدار طبیعی IgE در سن سه سالگی حدود ۳۲ واحد بین المللی در یک سانتیمتر مکعب سرم می رسد. مقدار طبیعی IgE افراد بالغ بسیار جزئی و بطور نسبی حدود ۹۰ واحد بین المللی در یک سانتیمتر مکعب سرم میباشد، که البته این مقدار بین ۲۹ تا ۸۰۰ واحد بین المللی متغیر است. اندازه گیری IgE با روشهای معمولی مانند ایمونوالکتروفورز و رادیال ایمونودیفیوژن که معمولاً IgM، IgA و IgG را شناسائی و اندازه گیری مینمایند امکان پذیر نمی باشد. بنابراین با روش حساستری بنام Radioimmunosorbent (RIST) test مقدار توتال IgE و با روش Radioallergosorbent (RAST) test مقدار IgE اختصاصی و همچنین نوع آلرژنی که شخص به آن حساسیت دارد، اندازه گیری و مشخص می شود. در این روشها مواد رادیواکتیو مثل ¹²⁵I را برای نشاندار کردن آنتی بادی ضد IgE بکار می برند.

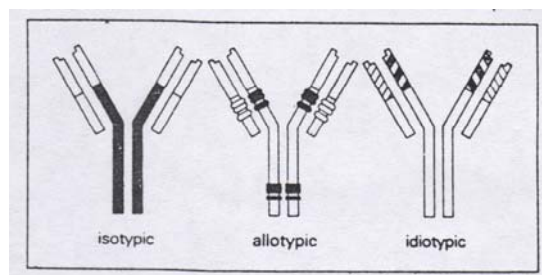
در سالهای اخیر روش دیگری توسعه یافته که بجای مواد رادیواکتیو از آنزیم برای نشاندار کردن ایمونوگلوبولین استفاده میشود. این روش Enzyme linked immuosorbent assay (ELISA) نامیده میشود و بجای دستگاه گاما کانتز در روشهای قبلی از اسپکتروفتومتر استفاده میشود. مقدار IgE معمولاً در بیماریهای آلرژیک اتوپیک (Atopic allergy) مانند آسم، تب یونجه (Hay fever) یا آبریزش آلرژیک بینی (Allergic rhinitis)، اگزما، کهپیر (Urticaria)، و عکس العملهای

آنافیلاکسی نسبت به مواد غذایی، داروها و غیره افزایش مییابد. اولین بار ابوبکر محمد بن زکریای رازی، طبیب بزرگ ایرانی در قرن چهارم ه. ق، در یکی از مقالات خود، علت زکامهای بهاری را پراکنده شدن عطر گل‌های سرخ در هوا و بوئیدن آن دانسته و عوارض ناشی از آن را توصیف نموده است. این بیماری نهمصد سال پس از رازی، بنام تب یونجه، در طبقه بندی بیماریهای آلرژیک قرار داده شد.

شاخص ها یا نشانه های آنتی ژنیک در مولکولهای ایمونوگلوبولین

(Antigenic Markers on Immunoglobulin)

ایمونوگلوبولینها مولکولهای گلیکوپروتئینی هستند که می توانند بصورت آنتی ژن عمل نمایند. بنابراین اگر ایمونوگلوبولینهای یک گونه به گونه دیگری تزریق شوند، مثلا گاماگلوبولین حیوان به انسان یا تزریق بهمان گونه ولی از نظر ژنتیکی متفاوت، مانند تزریق گاماگلوبولین انسان به انسان، منجر به ایجاد آنتی بادی بر ضد شاخصهای آنتی ژنیک روی ایمونوگلوبولین خواهد شد. نشانه های آنتی ژنیک بر روی مولکولهای ایمونوگلوبولین سه نوع می باشند (شکل ۱۱-۲).



شکل ۱۱-۲: انواع شاخص های آنتی ژنیک ایمونوگلوبولین

۱- شاخص های ایزوتیپیک (Isotypic determinants): این شاخصها شامل توالی اسیدهای آمینه نواحی ثابت زنجیره های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین ها هستند که در هر کلاس و زیر کلاس و در هر گونه از جانداران منحصر بفرد است. این شاخص ها موجب شناسائی و متمایز شدن زنجیره های سنگین گاما، آلفا، میو، دلتا و اپسیلون و همچنین زنجیره های سبک کاپا و لامبدا و زیر کلاسهای (Subclass) زنجیره سنگین و زیر نوعهای (Subtype) زنجیره سبک در گونه های مختلف جانداران از یکدیگر میشوند. این شاخصها را، شاخصهای تکامل زیستی (Phylogenic) نیز میگویند. بطور مثال اگر زنجیره گامای انسان را به خرگوشی تزریق کنیم، حیوان ایجاد آنتی بادی بر علیه زنجیره گامای انسان میکند که فقط با این زنجیره پروتئینی واکنش نشان می دهد. بنابراین برای تهیه آنتی بادی بر علیه شاخص های ایزوتیپیک یک زنجیره ایمونوگلوبولین، باید از یک گونه دیگر بعنوان میزبان استفاده کرد. کاربرد آزمایشگاهی آنتی بادی بر علیه شاخص های ایزوتیپیک ایمونوگلوبولینهای انسان، شناسائی و اندازه گیری مقادیر مختلف کلاسهای ایمونوگلوبولین با روشهای ایمونوالکتروفورز، رادیال ایمونودیفیوژن، الیزا، نفلومتری، رادیوایمونواسی و غیره می باشد. ضایعات بافتی که در نتیجه تولید آنتی بادی علیه این نشانه ها در انسان ممکن است ایجاد شود، پس از سروتراپی با سرم هترولوگ مانند سرم اسب می باشد. بطور مثال در نتیجه تزریق سرم ضد سم مار اسی به انسان، سیستم ایمنی بدن بر علیه شاخصهای ایزوتیپ گاماگلوبولین اسب، عکس العمل نشان داده و ایجاد بیماری سرمی (Serum sickness) می شود.

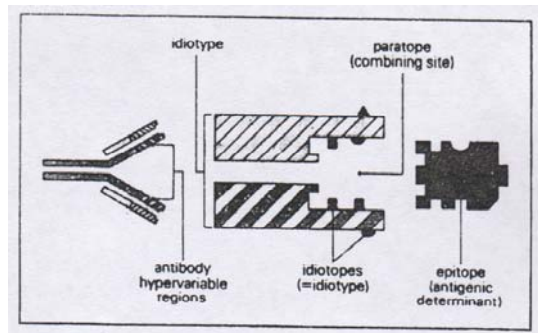
۲- شاخص های آلو تیپیک (Allotypic determinants): نشانه های آلو تیپیک مولکولهای ایمونوگلوبولین در حقیقت شاخص های ژنتیکی (Genetic markers) می باشند. کلمه آلو تیپ ریشه یونانی دارد که آلو (Allo) به معنی « دیگری » (other) و تیپ (Type) از ریشه Typos به معنی « نوع » گرفته شده است. این شاخص ها در منطقه ثابت (C) بعضی از زنجیره های سنگین و سبک ایمونوگلوبولینها قرار دارند و در حقیقت شامل تفاوتی است که در اسید آمینه یک یا چند محل (Locus) از زنجیره های سنگین و یا سبک مشاهده می شود و تابع و تحت کنترل قوانین ژنتیکی مندل (Mendel)

میباشند. تاکنون نشانه های آلتیپیک ایمونوگلوبولینهای انسانی فقط بر روی زنجیره های سنگین گاما (γ_3 و γ_2 و γ_1)، آلفا (α_2)، اپسیلون و زنجیره سبک کاپا کشف شده و بر ترتیب Gm، Am، Em و Inv یا Km نامگذاری شده اند.

آنتی - آلتیپ آنتی بادی در انسان به صورت های زیر تولید میشود:

- ۱) در طول دوران حاملگی، مادران ممکن است در صورت تفاوت با آلتیپهای ایمونوگلوبولین شوهر از طریق ایمونوگلوبولین جنین حساس شده و آنتی بادی علیه آلتیپهای ایمونوگلوبولین شوهر و جنین درست کنند.
- ۲) پس از انتقال خون کامل یا تزریق گاما گلوبولین همولوگ در چند نوبت به انسان ممکن است شخص گیرنده بر علیه شاخص های آلتیپی ایمونوگلوبولینهای دریافتی حساس شده و بر علیه آنها تولید آنتی آلتیپ آنتی بادی نماید.

۳- شاخصهای ایدیوتیپیک (Idiotype determinants): حفره پاراتوپ، خصوصاً در مناطق بسیار متغیر یا CDR در هر مولکول آنتی بادی، بر علیه یک اپی توپ معین، شکل سه بعدی (Thri-dimentional) خاصی دارد که آنها را شاخصهای ایدیوتایپ میگویند (شکل ۱۲-۲). توالی اسیدهای آمینه در مناطق CDR در هر کلون (Clone) یا دسته یکجور آنتی بادی بر علیه یک اپی توپ معین، منحصر بفرد می باشد و به آن ایدیوتایپ اختصاصی (Private idiotype) می گویند. سیستم ایمنی هر فرد نیز علیه شاخصهای ایدیوتایپ خود واکنش داده و با تولید آنتی-ایدیوتایپ، سنتز آنتی بادی را تحت کنترل و تنظیم می کند.



شکل ۱۲-۲: شاخص های آنتی ژنی ایدیوتایپ ایمونوگلوبولین

فصل سوم

پروتئین های سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان (The Complement System)

مقدمه :

در سال ۱۸۹۴ فایفر و ایساف (Pfeiffer and Isaef) پدیده فایفر را گزارش کردند. این دانشمندان مشاهده کردند که مایع صفاق تازه خوکچه هندی مصونیت یافته علیه بیماری وبا می تواند میکروب ویبریون کلرا را از بین ببرد ولی اگر آنرا حرارت دهند، این خاصیت را از دست خواهد داد. این دانشمندان علت این مسئله را پیدا نکردند و آنرا پدیده فایفر نامگذاری کردند. سپس یکسال بعد، برده (J. Bordet) نشان داد که برای کشتن باکتریها و متلاشی شدن یا لیز گلبولهای قرمز، نیاز به دو پروتئین است. یکی مقاوم به حرارت ۵۶ درجه سانتی گراد و فقط در سرم انسان و حیوانات مصونیت یافته موجود است و دیگری حساس به این حرارت و در خون تمام پستانداران یافت می شود. ماده مقاوم به حرارت را بعدها آمبوسپتور (بمعنی دو گیرنده) و سپس ایمونوگلوبولین نامیدند. پروتئین حساس به حرارت را بوخنر (Buchner)، الکسین (Alexin) و سپس ارلیخ (Ehrlich) در سال ۱۸۹۹ کمپلمان نامگذاری کرد. الکسین به زبان یونانی بمعنی بدون نام (With out a name) می باشد. کمپلمان به فارسی، مکمل خوانده می شود و در آزمایشات فیکساسیون کمپلمان یا ثبوت مکمل به دلالت تاریخی، آنتی بادی ضد گلبولهای قرمز گوسفند را آمبوسپتور و کمپلمان را الکسین می گویند.

پروتئینهای سیستم کمپلمان :

سیستم کمپلمان از مجموعه پروتئینهایی تشکیل شده است که از نظر ساختمان شیمیایی و اعمال بیولوژیکی با یکدیگر متفاوتند. این پروتئینها از دو یا سه زنجیره پلی پپتیدی تشکیل یافته که بوسیله پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصلند. زنجیره بزرگتر آلفا، زنجیره کوچکتر بتا و اگر زنجیره سومی هم وجود داشته باشد گاما نامگذاری می شود. حداقل ۲۵ نوع پروتئین مختلف در سیستم کمپلمان تاکنون شناخته شده که حدود ۱۵ درصد (W/W) وزن گلبولینهای پلاسما را تشکیل می دهند. پروتئینهای سیستم کمپلمان توسط سلولهای متفاوتی ساخته می شوند که در این رابطه مونوسیتها یا ماکروفاژها، فیبروبلاستها، سلولهای ریه، بافت چربی، سلولهای اپی تلیال روده و دستگاه تناسلی - ادراری (به جز کلیه ها) و به ویژه سلولهای پارانشیم کبدی تاکنون شناخته شده اند.

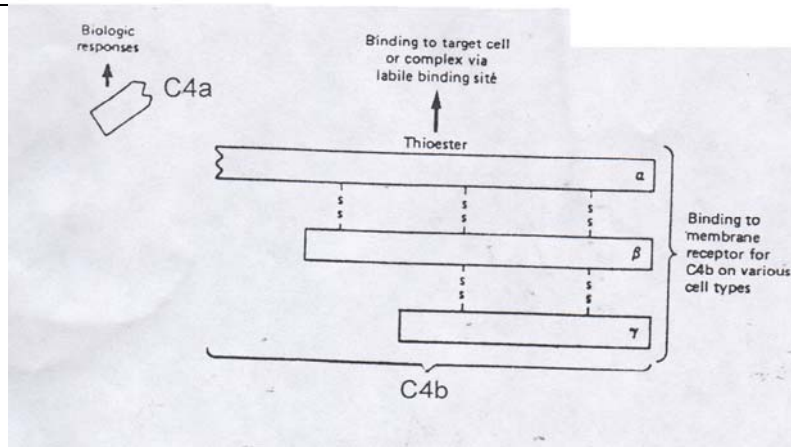
به طور کلی پروتئینهای سیستم کمپلمان را به دو دسته می توان تقسیم کرد:

الف) دسته ای که در ابتدا غیرفعالند و پس از فعال شدن قادر به انجام وظیفه خود می باشند. این گروه ۱۲ عددند و آنها را پروتئینهای عملکردی (Functional) می گویند.

ب) دسته دیگری از پروتئینهای سیستم کمپلمان نقش کنترل کننده یا بازدارنده (Inhibitor) دارند و در حقیقت از فعالیت بیش از حد پروتئینهای فعال شده دسته اول جلوگیری میکنند. این دسته را پروتئینهای تنظیم کننده (Regulator) مینامند.

نامگذاری پروتئینهای سیستم کمپلمان :

هریک از پروتئینهای سیستم کمپلمان را به صورتی نمایش می دهند. دسته ای از پروتئینهای غیرفعال را با حروف «C» بزرگ نشان می دهند. این دسته از پروتئینها ۹ نوع مختلف می باشند که هر کدام با شماره مربوطه مانند C1، C2، الی C9 مشخص می شود. بعضی دیگر را با کلمه فاکتور و حروف بزرگ الفباء لاتین نشان می دهند. مانند فاکتور B فاکتور H و غیره. دسته دیگری از پروتئینهای سیستم کمپلمان را برحسب کاری که انجام می دهند نامگذاری کرده اند، مانند C1 inhibitor یا C1 inactivator. بعضی از پروتئینهای سیستم کمپلمان را اصطلاحی نامگذاری کرده اند مانند "S" Protein. بعد از فعال شدن اولین پروتئین سیستم کمپلمان که توسط مواد فعال کننده خاصی (Activator) صورت می گیرد، سایر پروتئینهای سیستم کمپلمان پشت سرهم مانند آبشار (Cascade) تا آخرین جزء فعال می شوند. فعال شدن این مولکولها پس از شکسته شدن و جدا شدن یک قطعه کوچک پپتیدی که معمولا بر روی زنجیره بلند آلفا قرار دارد صورت می گیرد. پس از فعال شدن مولکول، پیوند داخلی تیواستر در این زنجیره آزاد می شود. پیوندهای تیواستر یک پیوند اشتراکی بین کربن و گوگرد اسیدهای آمینه گلوتامین و سیستئین (-S-C=O) بر روی زنجیره های پلی پپتیدی آلفا است. قطعه فعال شده کمپلمان بوسیله پیوند تیواستر تشکیل پیوند اشتراکی باعامل آمین یا ایدروکسیل در ایمین کمپلکس می دهد و بدینوسیله به آن متصل می شود.



شکل ۱-۳: شکل مولکولی پروتئین C4 کمپلمان

پروتئینهای فعال شده سیستم کمپلمان به صورت آنزیم عمل کرده و بطور اختصاصی بر روی یکدیگر موثرند. این آنزیمها را با یک خط کوچکی که بالای آن قرار می دهند مشخص می کنند مانند C4b2b یا C42 و فاکتور B و غیره . در نتیجه فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان و بوجود آمدن آنزیمهایی که باعث شکسته شدن و فعال شدن پروتئینهای دیگر این سیستم می شوند، قطعاتی بوجود می آید که خصوصیات بیولوژیکی خاصی دارند و با حروف کوچک الفباء لاتین در کنار پروتئینی که از آن مشتق شده است می نویسند مانند C3b و C3a . معمولا قطعات شکسته شده بزرگتر را با حروف «b» و کوچکتر را با حروف «a, c, d, e, g» نشان می دهند. بنابراین پس از فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان دو محل فعال (Active Sites) روی اکثر این مولکولها ظاهر می شوند، یکی محلی است که خاصیت آنزیمی برای پروتئین بعدی شرکت کننده در این مسیر را دارد و دیگری مکانی است که به عنوان گیرنده برای قطعه شکسته شده کمپلمان عمل می کند. در جدول ۱-۳ پروتئینهای سیستم کمپلمان را ملاحظه می نمائید.

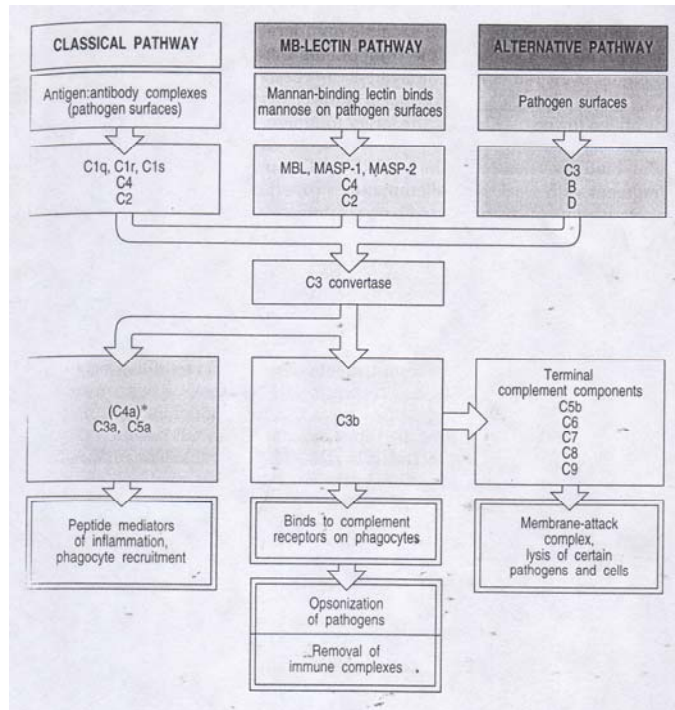
Functional protein classes in the complement system	
Binding to antigen:antibody complexes and pathogen surfaces	C1q
Binding to mannose on bacteria	MBL
Activating enzymes	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2
Membrane-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Complement-regulatory proteins	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

جدول ۱-۳: پروتئینهای سیستم کمپلمان

راههای فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان :

پروتئینهای سیستم کمپلمان از سه مسیر (Pathways) کاملاً مجزا از یکدیگر فعال شده و سرانجام عامل بیماریزا یا سلول هدف (Target cell) را از بین برده و لیز (Cytolysis) میکنند. این سه مسیر در نیمه راه یا ابتدا یکدیگر پیوسته و تا آخر یک مسیر را طی میکنند. این سه مسیر عبارتند از: ۱) راه کلاسیک (Classical) یا اصلی (۲) راه آلترناتیو (Alternative) یا پروپردین (Properdin) یا فرعی؛ ۳) راه لکتین متصل شونده به مانون (Mannon-binding lectin). انتخاب هریک از این سه مسیر بستگی به نوع ماده فعال کننده ای (Activator) دارد که در سطح میکروب یا سلول می تواند پروتئینهای اولیه را در هر یک از این راهها فعال نماید.

راه کلاسیک با فعل شدن C1q آغاز گشته و به C9 ختم می شود ولی برای فعال شدن راه آلترناتیو قطعه C3b لازم است. راه آلترناتیو در نیمه مسیر، یعنی از C5 به راه کلاسیک می پیوندد و در نتیجه مابقی مسیر یعنی از C5 تا C9 در هر دو راه مشترک است. علاوه بر دو مسیر فوق راه سومی نیز برای فعال شدن سیستم کمپلمان وجود دارد. این مسیر را لکتین متصل شونده به مانون می گویند که توسط پروتئینی به همین نام در سرم آغاز می شود. این پروتئین شبیه C1q مسیر کلاسیک است که پس از اتصال به قند مانوز در سطح کپسول بعضی باکتریها و ویروسها موجب فعال شدن سایر پروتئینهای کمپلمان مانند راه کلاسیک می شود (شکل ۲-۳).



شکل ۲-۳: مسیرهای فعال شدن پروتئین های کمپلمان و نتایج آن

مراحل فعال شدن پروتئین های سیستم کمپلمان

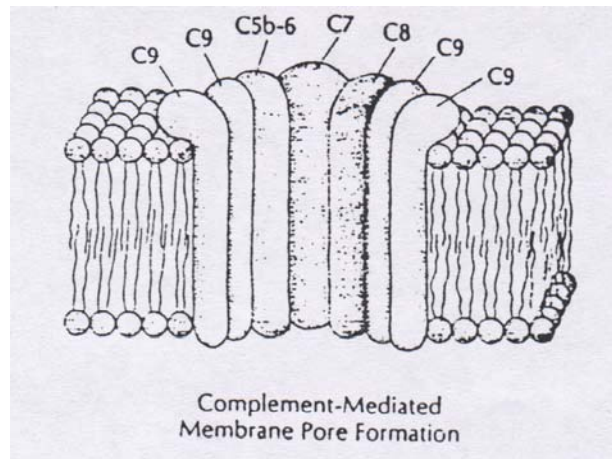
به طور کلی فعال شدن پروتئینهای سیستم کمپلمان را به سه مرحله می توان تقسیم کرد:

- مرحله شناسائی (Recognition) - این مرحله در راه کلاسیک با همکاری پروتئین C1 و در راه آلترناتیو با همکاری پروتئین C3b انجام می گیرد. اولین پروتئین راه کلاسیک سیستم کمپلمان C1 می باشد که از سه جزء پروتئینی C1q، C1r و C1s تشکیل شده است. بطور طبیعی و در افراد سالم این سه جزء محکم به یکدیگر متصل می باشند و بصورت جداگانه دیده نمی شوند ولی در موارد پاتولوژیک می توان جداگانه آنها را در سرم شناسائی کرد. اتصال مولکولهای C1q،

C1s و C1r به یکدیگر احتیاج به یون کلسیم دارد و اگر یون کلسیم را از این اجتماع خارج کنید، سه جزء پروتئینی این ماکرومولکول از هم جدا خواهند شد. مرحله شناسایی در مسیر لکتین متصل شونده به مانون با اتصال پروتئینی به همین نام در سرم به قند مانوز در سطح کپسول بعضی باکتریها و ویروسها آغاز می گردد. سپس دو پروتئین دیگر سرم بنامهای Mannose-binding lectin associated serine protease (MASP) یک و دو به آن متصل می شوند. این دو پروتئین شبیه C1s و C1r راه کلاسیک هستند. علاوه ساختمان مولکولی C1q و لکتین متصل شونده به مانون شبیه بهم است و از خانواده پروتئین های کولکتین collection هستند. این پروتئین ها دارای مناطقی شبیه کلاژن و لکتین هستند.

۲) مرحله فعال شدن آنزیمی (Enzymatic activation) - این مرحله در راه کلاسیک و راه لکتین متصل شونده به مانون با همکاری پروتئینهای C2، C3 و C4 بترتیب صورت می گیرد. در راه آلترناتیو قطعه C3b و فاکتورهای B، D و P بترتیب شرکت دارند. در این مرحله آنزیمهای کانورتاز C3 و C5، از بهم پیوستن قطعات شکسته شده بزرگتر (b) کمپلمان تشکیل می گردند.

۳) مرحله حمله به غشای سلول (Membrane attack Complex, MAC) - در آخرین مرحله هر سه مسیر، مجموعه پروتئینهای C5b6789n (MAC) بترتیب شرکت می کنند و در غشاء میکروب یا سلول تشکیل ناودانی را می دهند که موجب از بین رفتن میکروب یا سلول (Cytolysis) مورد هدف خواهند شد (شکل ۳-۳). تعداد مولکولهای C9 بین ۱۰ تا ۱۶ می باشد.



شکل ۳-۳: مکانیسم منهدم شدن سلول در مرحله حمله و تشکیل ناودان در غشاء سلول توسط مجموعه C5b6789

مکانیسمهای فعال کننده سیستم کمپلمان از راه کلاسیک یا اصلی

فعال کننده ها (Activators) یا موادی که سیستم کمپلمان را از راه کلاسیک فعال می کنند شامل دو دسته هستند:
الف: فعال کننده هائی که منشاء ایمونولوژیک دارند.

ب: فعال کننده هائی که منشاء غیر ایمونولوژیک دارند.

الف) فعال کننده هائی که منشاء ایمونولوژیک دارند - مهمترین راه فعال شدن سیستم کمپلمان از راه کلاسیک و توسط ایمونوگلوبولین های کلاسه های IgG و IgM صورت می گیرد. این ایمونوگلوبولینها به دو شکل از ناحیه FC به C1q متصل می شوند:

۱) کمپلکس میکروب یا آنتی ژن با IgG و یا IgM بصورت مجموعه های ایمنی (Immune Complexes) که در نتیجه واکنشهای ایمنی بوجود می آیند.

۲) مولکولهای پلیمر و بهم متصل ایمونوگلوبولین های IgG و یا IgM (Aggregated Ig) - این مولکولها در گاماگلوبولینهای تزریقی یافت می شوند. هنگام تهیه گاماگلوبولینها، به علت غلظت زیاد این پروتئین، مقداری از مولکولهای ایمونوگلوبولین به یکدیگر می چسبند. به علاوه اگر آمپول گاماگلوبولین در شرایط نامساعد و خارج از یخچال نگهداری شود، باعث افزایش مولکولهای پلیمر آن خواهد شد. اگر گاماگلوبولینهای عضلانی از راه وریدی تزریق شوند موجب فعال شدن سیستمیک راه کلاسیک کمپلمان و در نتیجه شوک آنافیلاکسی میشود.

ب) فعال کننده هایی که منشاء غیر ایمونولوژیک دارند - مواد غیر ایمونولوژیک مختلفی می توانند سیستم کمپلمان را از راه کلاسیک فعال نمایند. به عنوان مثال پروتئین سی - راکتیو (C-Reactive Protein (CRP)، پروتئین A میکروب، استافیلوکوک، DNA دنا توره، آنزیمهای شبیه تریپسین، بعضی ویروسها (پاراآنفلونزا)، غشای میتوکندری در بافت قلبی، کریستالهای اورات، لیپوپلی ساکارید برخی باکتریها، میلین (Myelin) و هپارین. درد و التهاب همراه بیماری نقرس به دلیل فعال شدن راه کلاسیک کمپلمان توسط اسید اوریک است.

فعال کننده های سیستم کمپلمان از مسیر آلترناتیو یا پروپدین یا فرعی

از نظر تکامل زیستی (Phylogeny)، پروتئینهای راه آلترناتیو قبل از راه کلاسیک در جانداران بوجود آمده اند. فعال شدن راه آلترناتیو سیستم کمپلمان، بدون دخالت آنتی بادی بصورت دفاع غیر اختصاصی یا ذاتی (Innate) می تواند بعضی از باکتریها، ویروسها و سلولهای سرطانی را از بین ببرد.

فعال کننده ها (Activators) یا موادی که راه آلترناتیو سیستم کمپلمان را فعال می کنند مانند راه کلاسیک شامل دو دسته اند:

- الف - فعال کننده هایی که منشاء ایمونولوژیک دارند.
- ب - فعال کننده هایی که منشاء غیر ایمونولوژیک دارند.

الف - فعال کننده هایی که منشاء ایمونولوژیک دارند به دو شکل سیستم کمپلمان را از راه آلترناتیو فعال می کنند. این ایمونوگلوبولینها شامل IgA، IgG4، و IgE می باشند.

۱. کمپلکسهای میکروب یا آنتی ژن با آنتی بادی کلاسه های IgA، IgG4 و IgE بصورت مجموعه های ایمنی که در نتیجه واکنشهای ایمنی میزبان تشکیل می شوند.

۲. مولکولهای پلیمر و بهم متصل این ایمونوگلوبولین ها (Aggregated).
 قطعه FC این ایمونوگلوبولین ها نقشی در فعال شدن راه آلترناتیو ندارد ولی وجود قطعه $F(ab)_2$ لازم است. یاد آوری می شود که شدت واکنشهای راه آلترناتیو از کلاسیک بسیار کمتر است.

ب - فعال کننده هایی که دارای منشاء غیر ایمونولوژیک هستند. مانند آنزیمهای شبیه تریپسین، لیپوپلی ساکاریدها، پلی ساکاریدهای گیاهی و باکتریایی، اندوتوکسین باکتریهای گرم منفی، فاکتور سم مارکبری (Cobra Venum Factor (CVF)، فاکتور نفریتیک (C3Nef)، زیموزان دیواره سلولی مخمرها، برخی از انگلها و ویروسها، سلولهای آلوده به ویروس و سلولهای سرطانی .

خواص بیولوژیکی قطعات کمپلمان

پروتئینهای سیستم کمپلمان در حالت طبیعی و دست نخورده فعالیت بیولوژیکی ندارند. با فعال شدن اولین پروتئین سیستم کمپلمان و شکسته شدن آن، علاوه بر از بین رفتن میکروب یا سلول مورد هدف، یک سری اعمال بیولوژیکی نیز توسط این قطعات صورت می پذیرد. مهمترین خواص بیولوژیکی قطعات فعال شده کمپلمان عبارتند از:

۱- فاکتورهای آنافیلاتوکسین (Anaphylatoxin Factors): قطعات کوچک پپتیدی C3a, C4a, C5a و C5a desArg شبیه هورمون می باشند. این قطعات به گیرنده های اختصاصی در سطح سلولها متصل می شوند و سلول را وادار به انجام اعمال بیولوژیکی خود می کنند. خواص بیولوژیکی قطعات آنافیلاتوکسین شامل موارد زیر می باشند:

الف - انقباض ماهیچه های صاف.

ب - افزایش نفوذپذیری مویرگها.

ج - وادار کردن سلولهای ماست سل (Mast cell) و بازوفیل به ترشح آمینهای وازوآکتیو (Vasoactive amines) مانند هیستامین و لوکوترینها.

د - وادار کردن سلولهای گرانولوسیت به ترشح آنزیم لیزوزوم (Lysosomal)

قوی ترین آنافیلاتوکسین C5a و ضعیف ترین آن C4a می باشد. قدرت آنافیلاتوکسین C5a desArg حدود ۲۰۰۰ بار کمتر از C5a می باشد ولی نسبت به سایر آنافیلاتوکسین ها پایدارتر و برخلاف سایر قطعات، قادر است در نسوج بدن نفوذ کرده و تظاهرات آنافیلاکسی سیستمیک را ایجاد نماید.

۲- فاکتورهای شیموتاکتیک (Chemotactic Factors) - قطعات C3a, C5a و مجموعه C5b67 دارای

خاصیت شیموتاکتیک می باشند. این فاکتورها سبب جلب و فراخوانی لوکوسیتها به محلی که سیستم کمپلمان فعال گردیده و این فاکتورها تولید شده اند، می شوند. مهمترین و قوی ترین فاکتور شیموتاکتیک C5a می باشد که برای نوتروفیلها بسیار موثر است و ایجاد یک کاهش موقتی نوتروفیل در خون (Neutropenia) باعث مهاجرت این سلولها از جریان خون به بافتی که این فاکتور در آن بوجود آمده می شود. قطعه C5a همچنین باعث تشدید عمل بیگانه خواری و ترشح لکوترینها خصوصاً لکوترین B4 از نوتروفیلها و تجمع گرانولوسیتها از جمله بازوفیل می شود. C5a باعث چسبندگی غشای فاگوسیتها و تمرکز آنها در بافتها شده که در نتیجه با ترشح آنزیمهای مختلف، بافت را تخریب می کنند

۳- فاکتور بسیج کننده لکوسیتها (Leukocyte mobilizing factor): یکی از خصوصیات وضعیت التهابی، بالا

رفتن تعداد گلبولهای سفید در خون یا لکوسیتوز و همچنین در محل بافت ملتهب شده، می باشد. قطعات شکسته شده C3 کمپلمان خصوصاً C3e نقش مهمی در این افزایش دارند. لکوسیتوز در بیماران و حیوانات فاقد C3 مشاهده نمی شود. در سطح نوتروفیل ها گیرنده برای قطعه C3e وجود دارد.

۴- فاکتورهای شبیه کینین (Kinin-like fragments): به نظر می رسد که قطعه کوچک شکسته شده C2a خواص

شبیه کینین دارد. این قطعه نفوذ پذیری مویرگها را افزایش می دهد و ماهیچه های صاف را منقبض می کند. ولی برخلاف فاکتورهای آنافیلاتوکسین، نمی تواند سلولهای بازوفیل و ماست سل را وادار به ترشح واسطه های شیمیایی کند. فاکتورهای شبیه کینین عامل درد و التهاب هستند. به نظر می رسد، تورمی که در بیماری آنژیوادم ارثی (Hereditary angioedema) ظاهر میشود، در نتیجه فعال شدن قطعه C2 باشد. این بیماران بصورت ژنتیک فاقد مانع کننده C1 (C1 Inhibitor) می باشند.

۵- خاصیت سیتولیتیک: مجموعه قطعات فعال شده C5b تا C9 یا (MAC) سیستم کمپلمان، موجب پاره شدن غشای

سلولی (Lipid bilayer) در اکثر سلولها شده که در نتیجه سلول هدف از بین میرود. از جمله این سلولها میتوان گلبولهای قرمز، لmfوسیت ها، پلاکتها، باکتریها و ویروسهائی که دارای پوشش لیپوپروتئینی (Lipoprotein envelope) می باشند را نام برد. مجموعه MAC علاوه بر از بین بردن سلول هدف، در سطح سلول میزبان نیز ممکن است رسوب کرده (Innocent bystander effect) و ضایعاتی را ایجاد نماید.

۶- تجزیه مجموعه های بزرگ ایمون کمپلکس: اگر چه پروتئینهای سیستم کمپلمان پس از فعال شدن در ایجاد التهاب

نقش مهمی دارند ولی از طرف دیگر یکی از خصوصیات بسیار مهم آنها تجزیه و جلوگیری از تشکیل ایمون کمپلکسهای بزرگ و سنگینتر از ضریب رسوب ۲۵S می باشد. به نظر می رسد این کار بوسیله اتصال شبه استری (Ester-like linkage) قطعه C3b به آنتی بادی در ایمون کمپلکس صورت میگیرد. قطعه C3b با ایجاد مانع فضائی (Steric hindrance) از اتصال بیشتر مولکولهای آنتی بادی به آنتی ژن جلوگیری می کند. در بعضی بیماریها مانند (Systemic Lupus Erythematosus) SLE به علت نقص یا کمبود بعضی از پروتئینهای سیستم کمپلمان، مکانیزم

جداسازی و تجزیه ایمون کمپلکسها متوقف می شود. در نتیجه ایمون کمپلکسهای بزرگ تشکیل می شوند و در بافت‌های مختلف رسوب می کنند و ضایعات شدیدی را در نتیجه فعالیت بیگانه خوارها و ترشح آنزیمهای هضمی بوجود می آورند.

۷- **خاصیت اتصال قطعات کمپلمان به غشای سلولها:** در سطح اکثر سلولهای گردش خون گیرنده برای یک یا تعدادی از قطعات شکسته شده کمپلمان وجود دارد. علاوه بعضی از بافتها نیز مانند کلیه، مفاصل و شبکه مشیمیه (Choroid plexus) ، دارای گیرنده برای بعضی از این قطعات می باشند. بنظر می رسد که تظاهرات روانی در بیماران مبتلا به SLE، بعلت رسوب ایمون کمپلکس ها در ناحیه شبکه مشیمیه صورت می گیرد. پس از اتصال قطعه فعال کمپلمان به سلول، معمولاً یکسری از فعالیتها در سطح سلول آغاز می شود که در نتیجه سلول اعمالی را انجام خواهد داد. لازم به توضیح است که پروتئینهای غیر فعال و دست نخورده کمپلمان، معمولاً نمی توانند به گیرنده های سلولی متصل شوند ولی پس از فعال شدن سیستم کمپلمان و شکسته شدن پروتئینهای این سیستم، قطعات حاصل شده به سلولها متصل می شوند.

گیرنده های مختلف قطعات شکسته شده کمپلمان را به نام (Complement receptor)CR و یا یک عدد مشخص می کنند. مانند گیرنده CR1 برای قطعات C3b, C3c, C4b, iC3b می باشد. این گیرنده بیشترین پراکندگی را در سطح سلولهای بدن دارد. از جمله در سطح لمفوسیت های B ، بعضی از لمفوسیت های T، نوتروفیل ها، مونوسیت ها ، ماکروفاژها، گلبولهای قرمز انسان، سلولهای دندرتیک، سلولهای لانگرهانس (Langerhans) ، ائوزینوفیلها، سلولهای شوان روده (Scheann's cells gut) و سلولهای پودوسیت (Podocyte) گلمرول کلیه قرار دارد. وجود این گیرنده در سطح سلولهای بیگانه خوار باعث تسهیل عمل بیگانه خواری می شود و به همین دلیل به قطعات C3b, iC3b, C4b اصطلاحاً اوپسونین (Opsonin) بمعنی آماده کردن برای خوردن و به این عمل اوپسونیزاسیون یا چسبندگی ایمنی Immune adherence می گویند. بنابراین سلولهای بیگانه خوار از طریق سه گیرنده (آنتی ژن، Fc آنتی بادی و CR1 کمپلمان) به ایمون کمپلکس حمله می کند و سرعت و سهولت آنرا بلع و از بین می برد.

نقش کمپلمان در سلامتی و بیماریها و اهمیت بالینی آن

مهمترین نقش کمپلمان شامل دفاع در برابر عفونتهای میکروبی و از بین بردن آنهاست. پروتئینهای شکسته شده و فعال کمپلمان ، ایجاد التهاب می کنند که این مکانیزم نیز بنوبه خود در از بین بردن عوامل بیماریزا نقش عمده ای دارند. فاکتورهای آنافیلاتوکسین و شیموتاکتیک هریک عامل یکسری از واکنشهای ثانویه هستند که با همکاری سلولهای ماست سل، نوتروفیل، مونوسیت و ماکروفاژ انجام می شود. بنابر این اگر فردی بطور مادرزادی فاقد بعضی از پروتئینهای سیستم کمپلمان باشد در برابر عفونتها بسیار حساس می شود. از طرف دیگر، اگر سیستم کمپلمان از کنترل خارج شده و یا مرتباً فعال شود. ایجاد ضایعات التهابی و تخریب بافتی می کند که به آنها بیماریهای ایمون کمپلکس یا روماتیسمی می گویند. ضایعاتی که در اکثر بیماریهای خود ایمنی (Autoimmune diseases) بوجود می آید، در نتیجه تشکیل و رسوب ایمون کمپلکس در بافتها و فعال شدن سیستم کمپلمان می باشد.

بطور تجربی اگر به یک خرگوش آنتی بادی ضد کلیه اش anti- Glomerular basement membrane تزریق شود، ایجاد بیماری Nephrotoxic nephritis می شود. حال اگر بوسیله فاکتور سم مارکبری (CVF)، پروتئینهای سیستم کمپلمان حیوان را مصرف کرده و از بین ببرند و سپس آنتی بادی را تزریق کنند، دیگر ضایعه ای در کلیه خرگوش بوجود نخواهد آمد. با این آزمایش اهمیت سیستم کمپلمان در ایجاد ضایعات تخریبی ایمون کمپلکس معلوم می شود.

- در تحصیل علم بکوشید که فرا گرفتن آن حسنه و گفتگوش تسبیح و کاوش
 - در آن جهاد و آموختن او به جاهل صدقه و نشرش موجب قربت است.
 - اولین وظیفه ای که به حسابش در روز قیامت می رسند، نماز است.
 - سرآمد حکمت ها، ترس از خداست .
 - دانش را با نوشتن محفوظ بدارید.
 - بخیل ترین مردم آنکس است که از سلام دادن بخل ورزد.
- سخنان گهربار پیامبر اکرم حضرت محمد (ص)

فصل چهارم

اعضای لنگاوی

اعضای لنفاوی

جهت هرچه مطلوب‌تر ساختن تداخلات سلولی مورد نیاز جهت آغاز پاسخ‌های دفاعی اختصاصی، سلول‌های دفاعی در بافت‌های خاص، تجمع یافته‌اند. نظیر سایر اعضای بدن، واحد سازنده اعضای لنفاوی نیز سلول‌ها می‌باشند. عمده‌ترین سلول‌های موجود در این اعضا عبارتند از:

۱. لنفوسیت‌ها که عمدتاً^۱ مشتمل بر لنفوسیت‌های T و لنفوسیت‌های B هستند که این سلول‌ها قادر به شناسایی اختصاصی عوامل محرک بیگانه یا همان آنتی‌ژن‌ها^۲ می‌باشند. لنفوسیت‌های T در تقویت پاسخ‌های سلولی و لنفوسیت‌های B پس از تمایز یافتن به پلاسماسل در تولید پادتن یا آنتی‌بادی^۳ نقش دارند.
۲. ماکروفاژها که مرحله نهایی تکامل منوسیت‌ها هستند. در واقع، منوسیت‌ها پس از ورود به بافت‌های بدن به ماکروفاژها تمایز می‌یابند. وظیفه اصلی ماکروفاژها، بلع عوامل محرک و نابودسازی آنهاست. ضمن آنکه با عرضه عوامل بیگانه به لنفوسیت‌های T به آنها کمک می‌نمایند تا عوامل بیگانه راشناسایی نمایند.
۳. سلول‌های دندریتیک؛^۴ این سلول‌ها به لحاظ زوائد سیتوپلاسمی خود، سلول‌های دندریتیک نامیده می‌شوند. دو نوع اصلی از سلول‌های دندریتیک در اعضای لنفاوی حضور دارند که یکی از آنها در ارتباط با لنفوسیت‌های T است و دیگری در فولیکول‌های^۵ لنفاوی موجود بوده و در ارتباط با لنفوسیت‌های B می‌باشد.

بافت‌های لنفاوی

بافت‌های لنفاوی که عمدتاً^۶ مشتمل بر تجمعات متراکم لنفوسیت‌ها هستند. به طور گسترده‌ای در سراسر بدن انتشار دارند. این تجمعات ممکن است به صورت منتشر^۷ و یا اینکه به صورت تجمعات کروی یا تخم مرغی شکل تحت عنوان فولیکول لنفاوی باشند. در بافت لنفاوی منتشر، لنفوسیت‌های T و در فولیکول‌های لنفاوی، لنفوسیت‌های B غالب هستند. اگر فولیکول‌ها سابقه برخورد با عامل بیگانه را داشته باشند دارای مرکزی به نام مرکز زایا خواهند بود. به بافت‌های لنفاوی بطور مشخص در مناطقی که در معرض عوامل آسیب رسان هستند، برخورد می‌شود. از آنجایی که اپی‌تلیوم باعث جدا ساختن تقریباً^۸ تمامی بافت‌ها از محیط خارج می‌شود، لذا مجاورت اغلب بافت‌های لنفاوی با اپی‌تلیوم، چندان تعجب آور نیست، تمامی این بافت‌های لنفاوی را در گروهی تحت عنوان « بافت‌های لنفاوی وابسته به اپی‌تلیوم^۹ »، طبقه بندی کرده‌اند که برحسب موقعیت دقیق آنها، ممکن است به صورت بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط^{۱۰} باشند یا آنکه مربوط به پوست بوده و سیستم ایمنی پوست^{۱۱} را تشکیل دهند. لوزه‌ها یا پلاک‌های پریر^{۱۲} روده از جمله بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط هستند. بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط نیز برحسب موقعیت مکانی به سه زیرگروه تقسیم می‌شوند:

بافت‌های لنفاوی وابسته به روده^{۱۰} (نظیر پلاک‌های په‌یر و آپاندیس)

بافت‌های لنفاوی وابسته به برونش^{۱۱} که در مجاری تحتانی تنفسی به آنها برخورد می‌شود.

بافت‌های لنفاوی وابسته به حلق بینی یا نازوفارنکس^{۱۲}

1. Antigens
2. Antibody
3. Dendritic cell
4. Follicles
5. Diffused
6. Epithelium-Associated Lymphoid Tissues
7. Mucosa-Associated Lymphoid Tissues (MALT)
8. Skin Immune System (SIS)
9. Peyer's Patches
10. Gut-Associated Lymphoid Tissues (GALT)
11. Bronchial-Associated Lymphoid Tissues (BALT)

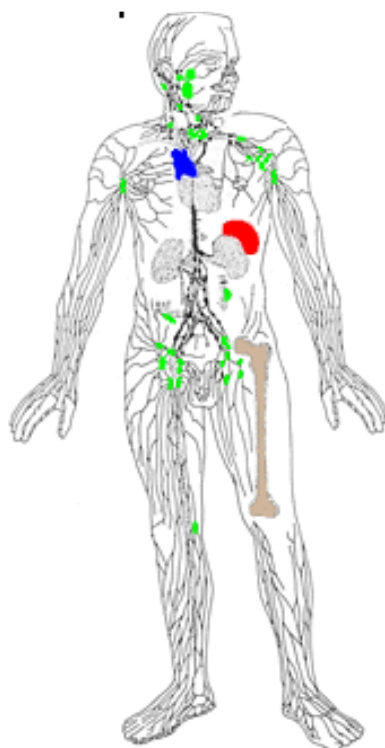
تمامی بافت‌های لنفاوی به عنوان مناطقی برای تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها به حساب می‌آیند.

اعضای لنفاوی عمدتاً "مشمول بر بافت‌های لنفاوی هستند. اعضای لنفاوی به دودسته تقسیم می‌شوند:

- اعضای لنفاوی اولیه یا مرکزی^{۱۳} یا زایا-در این اعضا تکامل لنفوسیت‌ها رخ می‌دهد. به عبارت دیگر، این اعضا به عنوان مراکزی جهت زایش لنفوسیت‌ها به حساب می‌آیند. از جمله این اعضا می‌توان به تیموس، مغز استخوان، کبد جنینی و کیسه زرده^{۱۴} جنین اشاره کرد.

- اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی^{۱۵} - لنفوسیت‌ها پس از تکامل، به این اعضا مهاجرت نموده و منتظر برخورد با عوامل بیگانه (نظیر آنتی‌ژن) می‌شوند. نمونه این اعضا طحال و گره‌های لنفاوی^{۱۶} می‌باشند. شایان ذکر است که در اکثر موارد، بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط و پوست را نیز جزو اعضای لنفاوی ثانویه طبقه بندی می‌کنند.

در شکل ۱، انواع اعضای لنفاوی اولیه و محیطی را مشاهده می‌کنید. در زیر به معرفی اعضای لنفاوی اولیه و محیطی پرداخته شده است.



- Spleen
- Thymus
- Bone Marrow
- Lymph Nodes, Peyer's Patch, Adenoids, and Appendix

شکل ۱: موقعیت اعضای لنفاوی اولیه و محیطی در انسان

12. Nasopharyngeal-Associated Lymphoid Tissues (NALT)

13. Central

14. Yolk Sac

15. Peripheral

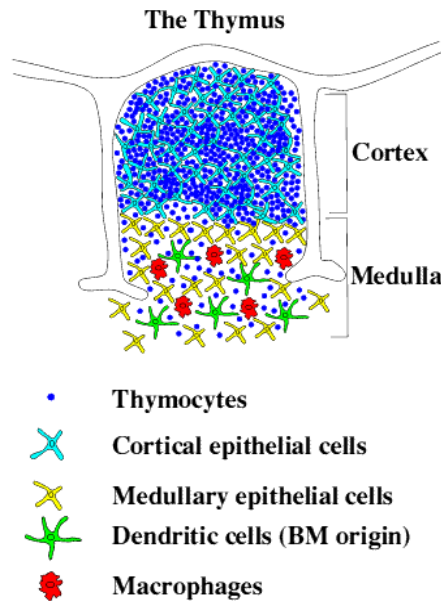
16. Lymph nodes

تیموس

تیموس، محل تکامل لنفوسیت‌های T است. این عضو در ناحیه پشت و فوقانی استخوان جناغ^{۱۷} واقع شده است. اندازه تیموس در طول زندگی متغیر می‌باشد، به طوری که در زمان تولد، حدود ۱۵-۱۰ گرم وزن داشته و حداکثر وزن را در هنگام بلوغ دارد (حدود ۴۰-۳۰ گرم). البته اگر نسبت وزن تیموس به وزن بدن در نظر گرفته شود، باید عنوان کرد که بالاترین رقم این نسبت، به هنگام تولد است، پس از بلوغ، تیموس دچار تحلیل تدریجی می‌گردد، به طوری که به تدریج توسط بافت چربی جایگزین می‌شود و در یک فرد میانسال، وزن آن به حدود ۱۰ گرم می‌رسد. تحلیل تیموس تحت کنترل هورمون‌های استروئیدی است (هم هورمون‌های جنسی و هم کورتیزول). در مورد سایر بافت‌های لنفاوی نیز به تحلیل تدریجی آنها برخورد می‌شود، اما این امر در مورد تیموس، قابل توجه‌تر از سایر بافت‌ها و اعضاست.

تیموس، واجد دو لوب^{۱۸} راست و چپ است که توسط بافت همبندی به یکدیگر متصل شده‌اند. اطراف تیموس را کپسول ظریفی از بافت همبندی احاطه کرده که از این کپسول، تیغه‌های^{۱۹} متعددی جدا شده و به درون تیموس امتداد می‌یابند، هر لوب، به وسیله این تیغه‌های فیبروزه، به لوب‌های^{۲۰} متعددی تقسیم می‌شود که هر لوب، قطری بین ۰/۵ تا ۲ میلی‌متر داشته و مشتمل بر یک قسمت قشری یا کورتکس^{۲۱} و یک قسمت مرکزی یا درونی به نام مدالا^{۲۲} می‌باشد. قسمت قشری یا کورتکس، واجد مجموعه متراکمی از لنفوسیت‌های T است، در حالی که در قسمت مدالا، تعداد کمتری از لنفوسیت‌ها حضور دارند. در سرتاسر تیموس، به سلول‌های اپی‌تلیال نیز برخورد می‌شود که در تولید هورمون‌های تیموسی نقش مهمی دارند. در قسمت مدالا، ساختمان‌هایی به نام جسم هاسل^{۲۳} وجود دارند که مشتمل بر حلقه‌های فشرده از سلول‌های اپی‌تلیال بوده که احتمالاً در حال مرگ هستند. شایان ذکر است که تیغه‌ها فقط تا انتهای ناحیه کورتکس امتداد یافته‌اند، بنابراین لوب‌ها، فقط از ناحیه کورتکس از یکدیگر مجزا می‌باشند و قسمت مدالا ایا مرکزی آنها به یکدیگر پیوسته است (شکل ۲).

-
- 17. Sternum
 - 18. Bilobed
 - 19. Septa
 - 20. Lobules
 - 21. Cortex
 - 22. Medulla
 - 23. Hassal's Corpuscle



شکل ۲: قسمت‌ها و سلول‌های مختلف تیموس

تیموس از لحاظ جریان خون، غنی بوده، همچنین دارای عروق لنفاوی و ابران نیز می‌باشد که لنف تیموس را به داخل گره‌های لنفاوی مדיاستن^{۲۴} حمل می‌نمایند. محل ورود و خروج عروق از طریق تیغه‌هاست.

همانطور که در ابتدا اشاره شد، تیموس محل تکامل لنفوسیت‌های T است که سلول‌های اصلی جهت ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی به حساب می‌آیند. منشأ سلول‌هایی که قرار است تا در تیموس به صورت لنفوسیت‌های T تکامل پیدا کنند، از مغز استخوان است. این سلول‌های اجدادی، از طریق کورتکس وارد تیموس می‌شوند. در آنجا، دستخوش تقسیم شده و از بین سلول‌های تکثیر یافته، تنها درصد کمی از آنها (حدود ۱۰-۳۰ درصد) به صورت لنفوسیت‌های T بالغ، تیموس را ترک می‌کنند، گاه از لنفوسیت‌های T موجود در تیموس، به عنوان تیموسیت^{۲۵} یاد می‌شود. جهت خروج از تیموس، از طریق مدالا وارد جریان خون شده و سپس به سمت اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی مهاجرت می‌نمایند.

شایان ذکر است که در خلال تکامل لنفوسیت‌های T در کورتکس، در ابتداء لنفوسیت‌های T یاد می‌گیرند تا در آینده، آنتی‌ژن را در کنار مولکول MHC^{۲۶} (مجموعه اصلی سازگاری بافتی) شناسایی کنند. سپس آندسته از لنفوسیت‌هایی که قویاً آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کند، توسط ماکروفاژهای قسمت کورتکس حذف می‌شوند تا در آینده، خطری متوجه فرد نگردد.

لنفوسیت‌های T، ضمن تکامل خود در تیموس، مولکول‌های لازم جهت فعالیت‌های آتی خود (نظیر CD3، CD4 یا CD8) را نیز کسب می‌نمایند تا به شکلی کاملاً تکامل یافته، تیموس را ترک کنند.

مغز استخوان (Bone Marrow)

مغز استخوان، مشتمل بر بافت نرمی است که درون بسیاری از استخوان‌های بدن حضور داشته و محل تشکیل تمام سلول‌های خونی و لنفوسیت‌های T نابالغ در بزرگسالان می‌باشد. ضمن آنکه به عنوان مکانی جهت تکامل لنفوسیت‌های B نیز به حساب می‌آید.

24. Mediastinum

25. Thymocyte

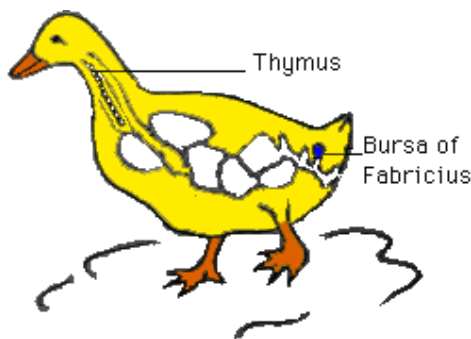
26. Major Histocompatibility Complex

طی تکامل جنینی، تولید تمام سلول‌های خونی که از آن، تحت عنوان هماتوپویز^{۲۷} یاد می‌شود، ابتدا در جزایر خونی کیسه زرده و سپس در کبد و طحال اتفاق می‌افتد. این وظیفه، به تدریج به عهده مغز استخوان، به ویژه مغز مربوط به استخوان‌های پهن، گذاشته می‌شود. به طوری که در زمان بلوغ، هماتوپویز غالباً در استخوان جناغ، مهره‌ها، دنده‌ها و استخوان‌های ایلیاک^{۲۸} روی می‌دهد. مغز قرمز موجود در این استخوان‌ها، مشتمل بر یک شبکه اسفنج مانند است که فضاهای خالی موجود در این شبکه، توسط سلول‌های چربی، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اجدادی سلول‌های خونی، اشغال شده است. اما مغز زرد استخوان، صرفاً شامل سلول‌های چربی است. بدین خاطر، هیچ نقشی در هماتوپویز ندارد و فقط مغز قرمز استخوان به عنوان عضو (بافت) لنفاوی اولیه به حساب می‌آید.

در مغز قرمز، سلول‌های نابالغ، پس از طی مراحل تکامل، از سینوس‌های عروقی موجود در مغز استخوان عبور نموده، سپس وارد گردش خون می‌شوند. در صورت آسیب دیدگی مغز استخوان، کبد و طحال می‌توانند وظیفه هماتوپویز را به عهده گیرند. تمام سلول‌های خونی از یک سلول بنیادی^{۲۹} مشترک نشأت می‌گیرند که این سلول، برحسب اینکه تحت اثر کدامیک از مولکول‌های دخیل در هماتوپویز قرار گیرد، می‌تواند به یکی از رده‌های اریترئوئید (برای تولید گلبول قرمز)، مگاکاربوسیتیک (برای تولید پلاکت)، گرانولوسیتیک (برای تولید نوتروفیل، بازوفیل یا ائوزینوفیل)، منوسیتیک (برای تولید منوسیت‌ها) و لنفوسیتیک (برای تولید لنفوسیت B، T و یا سلول‌های NK) تمایز یابند.

بورسا فابریسیوس^{۳۰}

در پرندگان، یک عضو لنفاوی به نام بورسا فابریسیوس وجود دارد که از جمله بافت‌های لنفاوی وابسته به روده (GALT) بوده (شکل ۳) و محل اصلی تکامل لنفوسیت‌های B در پرندگان می‌باشد. در پستانداران، به این عضو برخورد نمی‌شود، ضمن آنکه هیچ عضوی معادل یا مشابه بورسا در این جانوران، یافت نمی‌گردد.



شکل ۳: موقعیت بورسا فابریسیوس در پرندگان

- 27. Hematopoiesis
- 28. Iliac
- 29. Stem cell
- 30. Bursa of Fabricius

طحال

طحال یک عضو لنفاوی بزرگ و تخم مرغی شکل و عضو اصلی جهت شکل گیری پاسخ ایمنی علیه آنتی ژن‌هایی است که توسط خون حمل می‌شوند. در افراد بالغ، وزن این عضو، حدود ۱۵۰ گرم است و در ربع فوقانی و چپ شکم واقع شده است. برخلاف گره‌های لنفاوی، طحال فاقد رگ‌های لنفاوی آوران است. طحال، توسط یک شریان طحالی، خون رسانی می‌شود که در ناحیه ناف (hilum) وارد این عضو می‌شود و پس از ورود، به شاخه‌های کوچکتر منشعب می‌شود در حالیکه همچنان دورتادور آن را ترابکولای فیروزه حفاظتی احاطه کرده است که این ترابکولاهای شاخه‌هایی هستند که از کپسول فیروزه دور طحال، بداخل طحال منشعب شده‌اند. آرتریول‌های کوچک، توسط پوششی از لنفوسیت‌ها احاطه شده‌اند که این قسمت‌ها به عنوان نواحی مربوط به سلولهای T در طحال محسوب می‌شوند. به لحاظ موقعیت آناتومیک این نواحی مرفولوژیست‌ها آنها را غلاف‌های لنفاوی دور آرتریول‌ها^{۳۱} نامگذاری کرده‌اند.

همچنین می‌توان در اطراف غلاف لنفاوی دور آرتریول، فولیکول‌های لنفاوی را ملاحظه کرد که برخی از آنها دارای مراکز زایا هستند. نظیر گره‌های لنفاوی، این فولیکول‌ها به عنوان نواحی مربوط به سلول‌های B به حساب می‌آیند. فولیکول‌ها توسط حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها احاطه شده‌اند، که از این حلقه به عنوان ناحیه حاشیه‌ای^{۳۲} یاد می‌شود.

این بافت‌های لنفاوی متراکم (نواحی مربوط به سلول‌های T و B و نواحی حاشیه‌ای)، در مجموع، پالپ سفید طحال را تشکیل می‌دهند. آرتریول‌ها در نهایت به سینوزوئیدهای عروقی ختم می‌شوند که در آنها به تعداد بالایی از گلبول‌های قرمز، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های پراکنده و پلاسماسل‌ها برخورد می‌شود که به این قسمت پالپ قرمز گفته می‌شود (شکل ۴). سینوزوئیدها به نوبه خود به ونول‌ها یا وریدچه‌ها ختم می‌شوند که این وریدچه‌ها با پیوستن به یکدیگر، ورید طحالی را بوجود می‌آورند که خون را از طحال خارج نموده و وارد جریان باب^{۳۳} می‌شود.

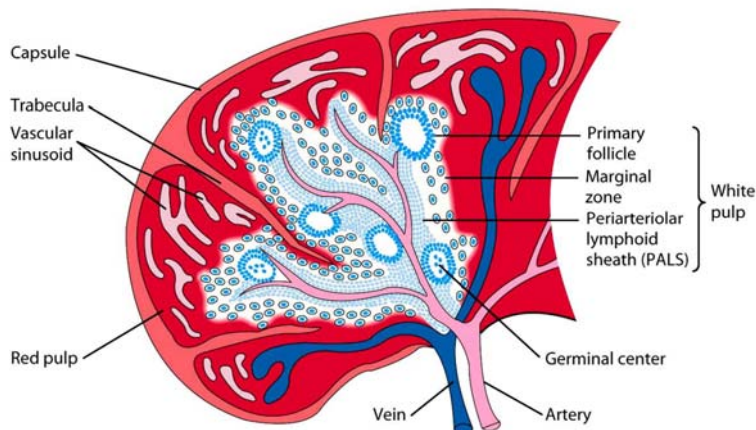
نظیر گره‌های لنفاوی، در طحال نیز انواع مختلف لنفوسیت‌ها در بخش‌های متفاوتی مستقر شده‌اند و مکانیسم استقرار آنها در هر دو این اعضا مشابه یکدیگر است. آنتی ژن‌ها و لنفوسیت‌ها از طریق سینوزوئیدهای عروقی وارد طحال می‌شوند. در پاسخ به عوامل کموتاکتیک، سلول‌های T جذب نواحی مربوط به غلاف دور آرتریول‌ها و سلول‌های B وارد فولیکول‌های لنفاوی می‌شوند.

طحال همچنین به عنوان یک صافی مهم جهت تصفیه خون به حساب می‌آید. ماکروفاژهای پالپ قرمز طحال، خون را از وجود میکرب‌ها و سایر ذرات پاکسازی می‌کنند. در ضمن، طحال، مهمترین منطقه جهت فاگوسیتوز میکرب‌های پوشیده از آنتی‌بادی است. افراد فاقد طحال، نسبت به عفونت توسط میکرب‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها حساس هستند، چرا که این میکرب‌ها در افراد طبیعی، پس از پوشیده شدن توسط آنتی‌بادی از طریق فاگوسیتوز در طحال نابود می‌شوند.

31. Periarteriolar lymphoid sheaths

32. Marginal zone

33. Portal



شکل ۴: پالپ سفید و قرمز طحال

گره‌های لنفاوی (Lymph Nodes)

گره‌های لنفاوی، اعضای هستند که در آنها شاهد شکل‌گیری پاسخ‌های دفاعی اختصاصی بر علیه عوامل محرک یا آنتی‌ژن‌های موجود در لنف هستیم چرا که دارای رگ‌های لنفاوی اوران هستند^{۳۴}. بدین خاطر به عنوان مهمترین عضو جهت شکل‌گیری پاسخ‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های وارد شده به بافت‌های بدن به حساب می‌آید.

گره‌های لنفاوی مشتمل بر تجمعات کوچک کروی یا لوبیایی شکل و غنی از لنفوسیت‌ها هستند که در طول رگ‌های لنفاوی سراسر بدن واقع شده‌اند. اندازه آنها از چند میلی‌متر تا بیش از دوسانتی متر متغیر است.

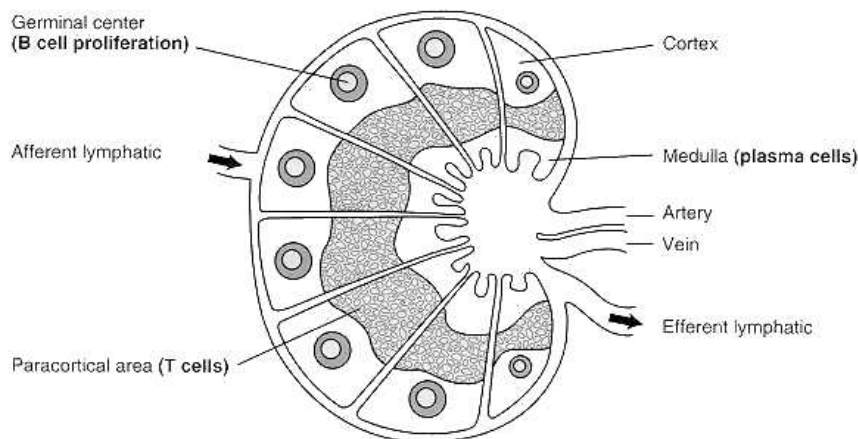
یک گره لنفاوی را می‌توان به سه بخش مختلف تقسیم کرد که عبارتند از قسمت قشری یا کورتکس، قسمت پاراکورتکس^{۳۵} یا قسمت عمقی کورتکس و قسمت مرکزی یا مدالا. این سه قسمت از لحاظ جمعیت‌های سلولی با یکدیگر تفاوت دارند، بطوریکه در خارجی‌ترین قسمت که همان قسمت قشری یا کورتکس است، عمدتاً به لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فولیکولی برخورد می‌شود که فولیکول‌های لنفاوی را تشکیل داده‌اند که برحسب سابقه برخورد آنتی‌ژنیک، بعضی از فولیکول‌ها اولیه و برخی دیگر ثانویه (دارای مرکز زایا) هستند.

در قسمت پاراکورتکس که در زیر ناحیه کورتکس قرار گرفته، عمدتاً به لنفوسیت‌های T و همچنین به سلول‌های دندریتیک معمولی برخورد می‌شود. در موش‌های فاقد تیموس قسمت پاراکورتکس دچار تحلیل شده است. عمقی‌ترین ناحیه، مدالا می‌باشد که شامل جمعیت پراکنده‌ای از لنفوسیت‌ها و به ویژه، پلاسماسل‌هایی که در حال تولید آنتی‌بادی می‌باشند (شکل ۵).

هر گره لنفاوی، توسط کیسولی از جنس بافت همبندی غنی از کلاژن احاطه شده که توسط تعداد زیادی از رگ‌های لنفاوی اوران، در نقاط مختلف سوراخ می‌گردد. رگ‌های لنفاوی، لنف را بداخل فضای موجود در زیر کیسول، تخلیه می‌نمایند. لنف از طریق کورتکس، وارد قسمت مدالا شده و گره لنفاوی را در قسمت ناف^{۳۶} گره لنفاوی و از طریق رگ‌های لنفاوی و ابران^{۳۷} ترک می‌نماید.

34. Afferent
35. Paracortex
36. Hilum
37. Efferent

جریان خون، توسط یک شریان از قسمت ناف وارد گره لنفاوی می‌شود. این شریان در ناحیه کورتکس، انشعاب یافته و مویرگ‌ها را تشکیل می‌دهد. مویرگ‌ها به ونول‌ها ختم شده و در نهایت، از طریق وریدی که از ناف گره خارج می‌شود، گره لنفاوی را ترک می‌کند.



شکل ۵: نمایی از قسمتهای مختلف (کورتکس، پاراکورتکس و مدالا)، عروق خونی و لنفاوی یک عقده لنفاوی

سیستم ایمنی مخاطی

نظیر پوست، در سطوح مخاطی دستگاه‌های گوارش و تنفس نیز به لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کننده Ag، برخورد می‌شود که باعث آغاز پاسخ‌های ایمنی علیه عوامل بیگانه بلع شده و یا استنشاقی می‌شوند. همانند پوست، اپی‌تلیوم مخاطی به عنوان سد فیزیکی بین محیط خارج و داخل بدن به حساب می‌آید. بیشتر دانش ما در مورد ایمنی مخاطی براساس مطالعاتی است که روی دستگاه گوارش انجام شده است. در مقابل، اطلاعات چندانی در زمینه پاسخ‌های ایمنی در دستگاه تنفس در اختیار نمی‌باشد، گو اینکه مجاری تنفسی، یک راه اصلی برای ورود عوامل بیگانه به حساب می‌آیند. به نظر می‌رسد که ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی در انواع مخاطات بدن، احتمالاً مشابه یکدیگر باشند.

اکثر لنفوسیت‌های موجود در اپی‌تلیوم، سلول‌های T هستند. در انسان، اکثریت این سلول‌ها را سلول‌های CD8⁺T تشکیل می‌دهند. در انسان، تنها حدود ۱۰٪ از سلول‌های T داخل اپی‌تلیوم واجد گیرنده‌های $\gamma\delta$ (گاما و دلتا) هستند، البته این رقم از درصد این سلول‌ها در سایر بافت‌ها بالاتر است. سلول‌های T داخل اپی‌تلیوم، تنوع بالایی از گیرنده‌های شناسایی کننده آنتی‌ژن را از خود نشان نمی‌دهند چرا که احتمالاً "صرفاً" در پاسخ به Ag‌های متداول وارد واکنش می‌شوند.

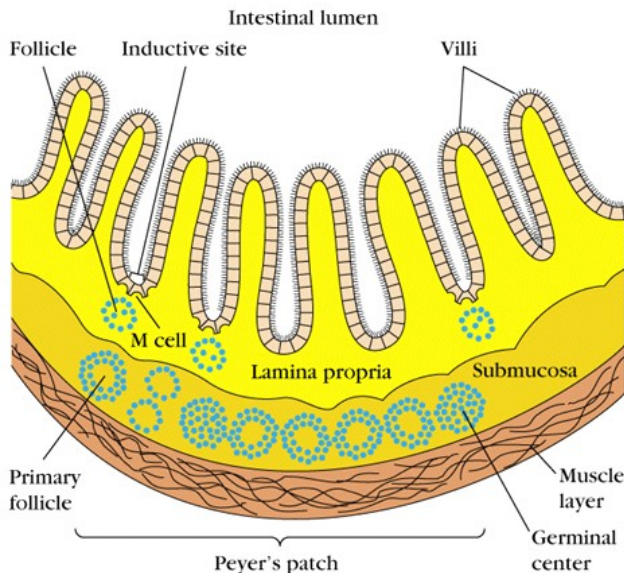
لامینا پروپریای روده واجد جمعیت مختلطی از سلول‌هاست که این سلول‌ها عبارتند از: لنفوسیت‌های T که اکثر آنها CD4⁺ بوده و به صورت فعال در آمده‌اند، تعداد بالایی از سلول‌های B و پلاسماسل‌های فعال، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، اتوزینوفیل‌ها و مست‌سل‌ها.

علاوه بر بافت لنفاوی منتشر، سیستم ایمنی مخاطی واجد بافت‌های لنفاوی سازمان یافته نیز می‌باشد که مهمترین آنها پلاک‌های پeyer در روده کوچک است نظیر فولیکول‌های لنفاوی طحال و گره‌های لنفاوی، نواحی مرکزی این فولیکول‌ها غنی از سلول‌های B بوده و غالباً دارای مراکز زایا هستند. پلاک‌های پeyer، همچنین واجد تعداد اندکی از سلول‌های CD4⁺T نیز می‌باشند که عمدتاً در فضای بین فولیکول‌ها قرار گرفته‌اند. در موش، ۷۰-۵۰٪ از کل لنفوسیت‌های موجود در پلاک‌های پeyer را سلول‌های B و ۳۰-۱۰٪ را نیز لنفوسیت‌های T تشکیل می‌دهند.

بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال که روی پلاک‌های پیر قرار گرفته‌اند، سلول‌های تخصصی M (غشایی)^{۳۸} هستند. این سلول‌ها فاقد میکرو ویلی (پرزهای کوچک) بوده و از لحاظ پینوسیتوز، فعال می‌باشند به طوری که باعث انتقال مولکول‌های بزرگ از لومن روده بداخل بافت‌های زیر اپی‌تلیوم روده می‌گردند. به نظر می‌رسد که سلول‌های M، نقش مهمی در تحویل Ag به پلاک‌های پیر داشته باشند. البته شایان ذکر است که سلول‌های M، فقط نقش حامل داشته و هیچ وظیفه‌ای در زمینه عرضه آنتی‌ژن ندارند (شکل ۶).

در آپاندیس نیز به فولیکول‌هایی مشابه پلاک‌های پیر، به فراوانی برخورد می‌شود ضمن آنکه می‌توان تعداد پاییینی از این فولیکول‌ها را در بخش اعظم دستگاه‌های گوارش و تنفس ملاحظه کرد. لوزه‌ها نیز از جمله بافت‌های لنفاوی مخاطی می‌باشند که به پلاک‌های پیر شباهت دارند.

پاسخ‌های ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خوراکی از چند جنبه اصلی با پاسخ به آنتی‌ژن‌های وارد شده به سایر مناطق بدن تفاوت دارد. دو تفاوت اصلی عبارتند از مقادیر بالای IgA در سطوح مخاطی و القای تحمل در سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن به جای فعال شدن این سلول‌ها.



شکل ۶- اجزای یک پلاک پیر به عنوان یکی از اعضای لنفاوی وابسته به مخاط (MALT)

سیستم ایمنی پوست

پوست، واجد یک سیستم ایمنی خاص است که مشتمل بر لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) می‌باشد. پوست، بزرگترین عضو بدن بوده و به عنوان یک سد فیزیکی مهم در برابر ورود عوامل خارجی به بدن به حساب می‌آید. علاوه بر این، پوست، نقش مهمی در شکل گیری پاسخ‌های ایمنی دارد. بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه از طریق پوست وارد بدن می‌شوند، لذا شاهد بروز بسیاری از پاسخ‌های ایمنی در این بافت می‌باشیم.

اصلی‌ترین جمعیت سلولی موجود در پوست، کراتینوسیت‌ها^{۳۹}، ملانوسیت‌ها^{۴۰}، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیوم هستند. به نظر نمی‌رسد که کراتینوسیت‌ها و ملانوسیت‌ها نقش مهمی در پاسخ‌های دفاعی اختصاصی داشته باشند. البته کراتینوسیت‌ها از طریق تولید انواع مولکول‌های التهابی نظیر سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های غیراختصاصی و التهاب پوست نقش مهمی دارند. سلول‌های لانگرهانس که در بالای سلول‌های لایهٔ بازال واقع شده‌اند، به عنوان سلول‌های دندریتیک نابالغ به شمار می‌آیند. سلول‌های لانگرهانس، شبکه‌ای را در پوست تشکیل می‌دهند که آنها را قادر می‌سازد تا آنتی‌ژن‌هایی را که وارد پوست شده‌اند، به دام اندازند. این سلول‌ها به مجرد تحریک توسط سایتوکاین‌های التهابی، زوائد خود را جمع نموده و چسبندگی خود را به سلول‌های اپیدرم، از دست می‌دهند که این امر، آنها را قادر به مهاجرت به درم می‌سازد. سپس از طریق جریان لنف، خود را به گره‌های لنفاوی می‌رسانند.

لنفوسیت‌های موجود در اپیدرم، تنها حدود ۲٪ از کل لنفوسیت‌های موجود در پوست را تشکیل می‌دهند و اکثر آنها از جمله سلول‌های T CD8⁺ هستند. درم نیز دارای لنفوسیت‌های T است که هم CD4⁺ و هم CD8⁺ بوده و عمدتاً در اطراف عروق خونی مستقر می‌باشند که از این لحاظ، مشابه بافت همبندی سایر اعضا است. لنفوسیت‌های T موجود در درم معمولاً به صورت فعال هستند. بسیاری از این لنفوسیت‌های T واجد یک کربوهیدرات سطحی هستند که نقش مهمی در جذب اختصاصی این سلول‌ها به داخل پوست دارد.

سایتوکاین‌ها

سایتوکاین‌ها^{۴۱}، پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌های ایمنی آزاد می‌شوند و در بروز بسیاری از اثرات این سلول‌ها، نقش دارند. سایتوکاین‌ها در پاسخ به میکروب‌ها و سایر عوامل محرک آزاد می‌شوند. شایان ذکر است که سایتوکاین‌های مختلف در تحریک پاسخ‌های گوناگونی از سلول‌های سیستم ایمنی نقش دارند. سایتوکاین‌ها باعث رشد، تمایز و فعال ساختن سلول‌ها می‌شوند. بدین خاطر، در بعضی موارد از این عوامل، استفاده درمانی می‌شود ولی گاهی بدلیل تولید زیاده از حد این عوامل، ناگزیر به خنثی‌سازی آنها هستیم.

طبقه‌بندی سایتوکاین‌ها در ابتدا براساس منشأ سلولی آنها بوده است. سایتوکاین‌هایی را که توسط فاگوسیت‌های منونوکلر تولید می‌شوند، را منوکاین^{۴۲} و سایتوکاین‌هایی را که توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند، لنفوکاین^{۴۳} می‌نامیدند. بایپشرفت علم، مشخص شد که یک پروتئین، ممکن است هم توسط لنفوسیت و هم توسط منوسیت و حتی توسط انواعی از سلول‌های بافتی (نظیر سلول‌های اندوتلیال و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال) نیز تولید شود. لذا نام ژنریک سایتوکاین به این پروتئین‌ها داده شد. از آنجایی که اکثر سایتوکاین‌ها توسط لکوسیت‌ها تولید شده و روی سایر لکوسیت‌ها اثر می‌گذارند، لذا این سایتوکاین‌ها را اینترلوکین^{۴۴} نیز می‌نامند.

البته این نامگذاری چندان هم ایده‌آل نیست، چرا که سایتوکاین‌هایی داریم که با وجود آنکه فقط توسط لکوسیت‌ها تولید شده و فقط روی لکوسیت‌ها نیز تأثیر می‌گذارند اینترلوکین نامیده نمی‌شوند. در مقابل، سایتوکاین‌هایی داریم که اینترلوکین خوانده می‌شوند، در حالیکه یا توسط سلول‌هایی به غیر از لکوسیت تولید می‌شوند و یا اینکه روی سلول‌هایی به غیر از لکوسیت‌ها اثر می‌گذارند، البته این نامگذاری تا حدی سودمند نیز بوده است، چرا که هر سایتوکاین جدید به مجرد مشخص شدن ساختمان مولکولی آن به عنوان اینترلوکین نامیده می‌شود و ترتیب شماره‌گذاری اینترلوکین‌ها براساس ترتیب زمان کشف آنها می‌باشد، به عنوان مثال، اینترلوکین یک (IL-1) اولین اینترلوکینی است که کشف گردیده است.

39. Keratinocytes
40. Melanocytes
41. cytokines
42. Monokine
43. Lymphokine
44. Interleukin

خصوصیات کلی سایتوکاین‌ها

همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد، سایتوکاین‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که در پاسخ به میکرب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها تولید شده و باعث هدایت و تنظیم واکنش‌های ایمنی یا التهابی می‌شوند. با وجود آنکه سایتوکاین‌ها از لحاظ ساختمانی متنوع می‌باشند، اما واجد خصوصیات مشترکی با یکدیگر می‌باشند:

۱) ترشح سایتوکاین، یک روند گذرا بوده و خود به خود محدود می‌شود، سایتوکاین‌ها معمولاً^{۴۵} به صورت مولکول‌های پیش ساخته و ذخیره وجود ندارند و تولید آنها به مجرد فعال شدن سلول، آغاز می‌شود. سایتوکاین‌ها، به محض تولید شدن، سریعاً ترشح می‌شوند.

۲) هر سایتوکاین قادر به اثر بر چند نوع سلول بوده و برخی اثرات بین چند سایتوکاین، مشترک می‌باشند. به توانایی یک سایتوکاین جهت اثر بر چند سلول مختلف، پلی‌تروپیزم^{۴۵} گفته می‌شود. این خاصیت به سایتوکاین این اجازه را می‌دهد تا اثرات بیولوژیک متنوعی را به جا گذارد. به اثری که بین چند سایتوکاین مشترک است، redundancy گفته می‌شود.

۳) سایتوکاین‌ها غالباً روی تولید واثر سایر سایتوکاین‌ها اثر می‌گذارند. گاه این اثر در جهت تقابل با اثر سایتوکاین دیگر است مثلاً^{۴۶} اینترفرون گاما^{۴۶}، قادر به مقابله با اینترلوکین ۴- می‌باشد. و گاه در جهت تقویت اثر سایتوکاین دیگر است (مثلاً^{۴۷} اینترلوکین یک قادر به تقویت اثر فاکتور نکروز تومور^{۴۷} جهت تشدید التهاب است).

۴) اثرات سایتوکاین ممکن است یا به صورت سیستمیک و یا به صورت موضعی باشد. اثرات سیستمیک تنها در مورد سایتوکاین‌هایی دیده می‌شود که نظیر هورمون‌ها قادر به القای اثرات اندوکراین^{۴۸} باشند. لذا صرفاً^{۴۸} سایتوکاین‌هایی که می‌توانند در غلظت‌های بالا تولید شوند، توانایی به جا گذاشتن اثرات سیستمیک را خواهند داشت، همانند اینترلوکین-۱، TNF و IL-6 که در بروز تب، لرز، تعریق، بالا رفتن میزان کورتیزول و لکوسیتوز در جریان التهاب حاد و شدید نقش دارند. البته، اثر سایتوکاین‌ها اکثراً^{۴۹} به صورت پاراکراین^{۴۹} است، یعنی از یک سلول تولید شده و روی سلول مجاور اثر می‌گذارند و یا اینکه به صورت اتوکراین^{۵۰} است که از یک سلول تولید شده و روی همان سلول اثر می‌گذارند، بدین خاطر عمده^{۵۰} اثراتی که به سایتوکاین‌ها نسبت داده می‌شود، به صورت موضعی است.

۵) سایتوکاین‌ها جهت القای اثرات خود می‌بایست به گیرنده^{۵۱} مربوطه بر سطح سلول متصل شوند. اتصال سایتوکاین به گیرنده^{۵۱} خود، معمولاً^{۵۱} از میل ترکیبی بالایی برخوردار است.

انواع سایتوکاین‌ها

طبقه‌بندی سایتوکاین‌ها به صورت‌های مختلف صورت پذیرفته است. ما در این قسمت، سایتوکاین‌ها را براساس اثرات آنها تقسیم بندی می‌نماییم که عبارتند از:

۱. سایتوکاین‌های التهابی
 ۲. سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز^{۵۱} یا ایجاد سلول‌های خونی
 ۳. سایتوکاین‌های ضد التهابی
 ۴. سایتوکاین‌های دخیل در ترمیم بافت.
- البته باید توجه داشت که یک سایتوکاین ممکن است دارای دو اثر مختلف باشد.

45. Pleiotropism
 46. Interferon-gamma
 47. Tumour Necrosis Factor (TNF)
 48. Endocrine
 49. Paracrine
 50. Autocrine
 51. Hematopoiesis

۱- سایتوکاین‌های التهابی

سایتوکاین‌های این گروه، یا از طریق تحریک عوامل دفاع ذاتی و یا عوامل دفاع اختصاصی و یا هر دو عمل می‌نمایند. در زیر به معرفی مهمترین سایتوکاین‌های این گروه پرداخته شده است:

- **اینترلوکین ۱ (IL-1):** شاید بتوان آن را به عنوان مهمترین سایتوکاین التهابی به حساب آورد. غالباً به همراه فاکتور نکروز تومور (TNF) اثر می‌نماید.

مهمترین سلول‌های تولید کننده IL-1، منوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌باشند. البته این سایتوکاین توسط بسیاری از سلول‌های دیگر نیز تولید می‌شود نظیر نوتروفیل‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌ها، مست‌سل‌ها و سلول‌های دندریتیک. دو نوع از اینترلوکین ۱ موجود می‌باشند که عبارتند از: اینترلوکین ۱- α (IL-1 α) و اینترلوکین ۱- β (IL-1 β). اینترلوکین ۱- β در صورتی که در غلظت‌های پایین، ترشح شود باعث التهاب موضعی می‌شود، به عنوان مثال باعث القای بروز مولکول‌های چسبندگی بر سطح اندوتلیوم عروق خونی موضع التهاب می‌شود تا باعث جذب لکوسیت‌ها به منطقه آزرده شوند. IL-1، قادر به تحریک انواع مختلف از سایر سلول‌ها نیز می‌باشد. به عنوان مثال می‌تواند باعث تحریک لنفوسیت‌های T، به دنبال شناسایی با آنتی‌ژن شود. همچنین سبب القای تکثیر لنفوسیت‌های B، تحریک ماکروفاژها و فعال ساختن سلول‌های NK شود. این سایتوکاین می‌تواند از طریق القای آزاد سازی کلاژناز موجبات تخریب بافت نرم و از طریق همکاری در فعال ساختن استئوکلاست، موجبات تخریب بافت سخت استخوان را فراهم آورد.

اما در صورتی که IL-1، در غلظت‌های بالا اثر نماید، اثرات آن به صورت سیستمیک خواهد بود. چرا که وارد گردش خون شده و باعث القای پاسخ فاز حاد^{۵۲} می‌شود که در نتیجه آن، شاهد بروز تب و لرز، تعریق، بالا رفتن میزان کورتیزول خون، لکوسیتوز و افزایش تولید پروتئین‌های فازحاد (نظیر سرولوپلاسمین، فبرینوژن، پروتئین‌های سیستم کمپلمان و CRP^{۵۳}) خواهیم بود.

- **فاکتور نکروز تومور (TNF):** سایتوکاین اصلی در پاسخ التهابی حاد نسبت به باکتری‌های گرم منفی و سایر عوامل عفونی است. در ابتدا، TNF به عنوان ماده‌ای توصیف گردید که در سرم حیوانات تحریک شده با اندوتوکسین باکتریایی، موجود بوده و باعث نکروز سلول‌های توموری می‌گردید. البته در حال حاضر مشخص شده که این اثر TNF، یکی از اثرات سوء حاصل از غلظت‌های بالای این سایتوکاین است.

TNF نیز همانند IL-1، به دو شکل α (TNF- α) و β (TNF- β) وجود دارد، ضمن آنکه از لحاظ اثرات التهابی، شباهت بسیاری به IL-1 دارد. مهمترین سلول‌های تولید کننده آن نیز همانند IL-1، منوسیت‌ها و ماکروفاژها هستند. البته برخی دیگر از سلول‌ها نیز نظیر لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK و مست‌سل قادر به ترشح TNF می‌باشند. مهمترین عامل محرک تولید TNF توسط ماکروفاژ، اندوتوکسین باکتریایی است. از جمله اثرات مهم این سایتوکاین می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- نظیر IL-1، اندوتلیوم عروق را وادار به بروز مولکول‌های چسبندگی می‌نماید.
- TNF، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال را وادار به ترشح کموکاین‌ها^{۵۴} می‌نماید که این عوامل، خود به عنوان زیرگروهی از سایتوکاین‌های التهابی می‌باشند که باعث تحریک حرکت جهت‌دار یا کموتاکسی^{۵۵} لکوسیت‌ها به سمت موضع آسیب دیدگی می‌شوند.
- TNF همانند IL-1، در صورتیکه در غلظت‌های بالا اثر نماید، موجب بروز پاسخ فاز حاد التهاب می‌شود.

52. Acute Phase Response

53. C. Reactive Protein

54. Chemokines

55. Chemotaxis

- تولید طولانی مدت TNF، از طریق کاهش اشتها و کاهش تولید لیپوپروتئین لیپاز که آنزیم مورد نیاز جهت آزادسازی اسیدهای چرب از لیپوپروتئین های خون است سبب تحلیل عضلات و سلول های چربی یا لاغری می شود که از آن، تحت عنوان کاشکسی^{۵۶} یاد می شود.
- حضور غلظت های بالای TNF در گردش خون، باعث بروز اختلالات متابولیک شدید می شود نظیر کاهش قند خون که علت آن، افزایش مصرف گلوکز توسط سلول های عضلانی و عدم توانایی کبد جهت جایگزین ساختن گلوکز می باشد.
- TNF نیز همانند IL-1، قادر به مشارکت در تخریب بافت های نرم و سخت در جریان التهاب است.
- یکی از عوارض ناشی از عفونت های شدید توسط باکتری های گرم منفی، شوک سپتیک^{۵۷} است که به صورت انعقاد منتشر داخل عروقی^{۵۸}، کلاپس عروق و اختلالات متابولیک تظاهر می یابد که علت اصلی آن، تولید مقادیر بالایی از TNF است.
- **اینترلوکین ۶ (IL-6):** این سایتوکاین توسط منوسیت ها، ماکروفاژها، سلول های اندوتلیال، فیبروبلاست ها و سایر سلول ها در پاسخ به تحریکات التهابی ترشح می شود. اثرات التهابی آن مشابه IL-1 و TNF است. از جمله اثرات آن، می توان به موارد زیر اشاره کرد:
 - در غلظت های بالا، نظیر IL-1 و TNF باعث القای پاسخ فاز حاد می شود.
 - تحریک تولید نوتروفیل ها در مغز استخوان
 - تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت های B
 - همکاری در تخریب بافت سخت استخوان
- در زیر به معرفی سایتوکاین هایی پرداخته می شود که در جریان التهاب، باعث تحریک فعالیت سلول های دفاع اختصاصی یا لنفوسیت ها می شوند:
- **اینترلوکین ۲ (IL-2):** در ابتدا، IL-2 را به عنوان فاکتور رشد لنفوسیت T معرفی کردند، اما بعداً مشخص شد که این سایتوکاین دارای سایر اثرات مهم بر پاسخ های دفاع اختصاصی نیز می باشد.
- IL-2 توسط لنفوسیت های T تولید می شود. لنفوسیت های T بعد از شناسایی آنتی ژن و دریافت پیام دوم تحریکی خود، شروع به تولید IL-2 و گیرنده آن می نمایند تولید IL-2، به صورت گذرا می باشد، از جمله اثرات مهم IL-2، می توان به موارد زیر اشاره کرد:
 - تحریک تکثیر لنفوسیت های T
 - تحریک تکثیر و تمایز سایر سلول های ایمنی نظیر سلول های NK، حاصل اثر IL-2 بر سلول های NK، ایجاد سلول هایی است که اصطلاحاً "از آنها تحت عنوان سلول های کشنده فعال شده توسط لنفوکاین^{۵۹} یاد می شود. IL-2، همچنین باعث تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت B و تحریک تولید آنتی بادی توسط این سلول می شود.
 - تحریک مکرر لنفوسیت های T توسط IL-2، باعث القای مرگ لنفوسیت های T می شود.
- **اینترلوکین ۴ (IL-4):** مهمترین سلول تولید کننده این سایتوکاین، لنفوسیت های T CD4⁺ و مست سل ها می باشند. عمده ترین اثرات IL-4 عبارتند از:
 - تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت های B
 - تحریک تولید IgE و تکثیر مست سل ها، به عنوان مهمترین عوامل دخیل در آلرژی
 - تحریک تمایز لنفوسیت های Th₂ که پاسخ های ایمنی را به سمت ایمنی هومورال سوق می دهند.

56. Cachexia

57. Septic Shock

58. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

59. Lymphokine Activated Killer (LAK) cells

- مقابله با اثرات اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$).
 - **اینترلوکین-۵ (IL-5):** نظیر IL-4 مهمترین سلول‌های تولید کننده این سایتوکاین، لنفوسیت‌های $\text{CD4}^+ \text{T}$ و مست‌سل‌ها می‌باشند.
اثرات عمده IL-5 مشتمل بر موارد زیر می‌باشند:
 - فعال ساختن و تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل‌ها که از جمله اثرات بسیار مهم این سایتوکاین می‌باشد.
 - تحریک رشد و تمایز لنفوسیت‌ها و تحریک تولید IgA .
 - **اینترلوکین-۱۲ (IL-12):** نقش کلیدی در القای پاسخ‌های ایمنی سلولی دارد. البته در دفاع غیراختصاصی علیه میکروب‌های داخل سلولی نیز به عنوان یک سایتوکاین مهم به حساب می‌آید.
مهمترین سلول‌های تولید کننده این سایتوکاین، ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک هستند.
اثرات عمده IL-12 عبارتند از:
 - تحریک تولید اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) توسط لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK
 - تحریک تمایز لنفوسیت‌های $\text{CD4}^+ \text{T}$ به سمت لنفوسیت‌های Th_1 تولید کننده $\text{IFN-}\gamma$
 - تقویت لیز سلول‌ها توسط لنفوسیت‌های $\text{CD8}^+ \text{T}$ و سلول‌های NK
 - **اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$):** به سایتوکاین‌های دسته اینترفرون‌ها تعلق دارد. در ابتدا، به لحاظ مداخله (interference) این گروه از سایتوکاین‌ها در تکثیر ویروس‌ها، از آنها تحت عنوان اینترفرون یاد کردند.
اینترفرون‌ها مشتمل بر دو نوع می‌باشند: نوع I (type I) و نوع II (type II). اینترفرون‌های نوع I مشتمل بر اینترفرون-آلفا ($\text{IFN-}\alpha$) و اینترفرون-بتا ($\text{IFN-}\beta$) می‌باشند که مداخله در رشد ویروس‌ها، در اصل، مربوط به این نوع از اینترفرون‌ها می‌باشد. مهمترین سلول‌های تولید کننده $\text{IFN-}\alpha$ و $\text{IFN-}\beta$ به ترتیب عبارت از لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها می‌باشند.
 $\text{IFN-}\gamma$ ، اینترفرون نوع II است که اثرات قابل توجهی را روی پاسخ‌های دفاع اختصاصی به جا می‌گذارد.
مهمترین سلول‌های تولید کننده $\text{IFN-}\gamma$ ، عبارت از سلول‌های NK ، لنفوسیت‌های Th_1 و سلول‌های T سایتوتوکسیک (CD8^+) می‌باشند.
مهمترین اثرات $\text{IFN-}\gamma$ عبارتند از:
 - فعال ساختن ماکروفاژ، یکی از نام‌های قدیمی $\text{IFN-}\gamma$ ، فاکتور فعال کننده ماکروفاژ^{۶۰} می‌باشد که دلالت بر همین اثر دارد که قبل از سایر اثرات این سایتوکاین، کشف گردیده بود.
 - تحریک بروز مولکول‌های MHC کلاس یک (I) و دو (II) و مولکول‌های کمک تحریکی^{۶۱} بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC)
 - تحریک تمایز سلول‌های $\text{CD4}^+ \text{T}$ به سمت سلول‌های Th_1 و مهار تکثیر سلول‌های Th_2
 - تحریک تولید بعضی از زیرکلاس‌های IgG (مثل IgG2a در موش) و مهار تولید IgE (و IgG1 در موش)
 - فعال ساختن نوتروفیل‌ها
 - تحریک فعالیت سیتولیتیک یا نابودسازی سلول هدف توسط سلول NK
 - بروز نابجای مولکول‌های MHC کلاس دو بر سطح سلول‌هایی که در شرایط طبیعی، فاقد این مولکول بر سطح خود می‌باشند.
- دسته دیگر از سایتوکاین‌های التهابی، مشتمل بر خانواده بزرگی از سایتوکاین‌های شبیه یکدیگر هستند که باعث تحریک حرکت جهت‌دار یا کموتاکسی لکوسیت‌ها از خون به سمت بافت آسیب دیده می‌شوند. به لحاظ اثر فوق، نام این خانواده را

60. Macrophage Activating Factor (MAF)

61. Costimulatory

کموکاین^{۶۲} گذارده‌اند که «کمو» از ابتدای واژه «کمو تاکتیک» و «کاین» از انتهای واژه «سایتوکاین» گرفته شده است. در واقع این عوامل، سایتوکاین‌های کمو تاکتیک^{۶۳} هستند که به اختصار از آنها تحت عنوان کموکاین یاد می‌شود. در زیر به معرفی کموکاین‌ها پرداخته شده است.

- **کموکاین‌ها:** مشتمل بر پلی‌پپتیدهای کوچک هستند. حدود ۵۰ کموکاین مختلف، تاکنون شناسایی شده است. کموکاین‌ها را براساس تعداد و موقعیت اسید آمینه سیستئین^{۶۴} واقع در انتهای آمینی^{۶۵} مولکول، به دو دسته عمده طبقه‌بندی کرده‌اند. این دو خانواده عبارتند از: (۱) کموکاین‌های CC، که سیستئین‌های آنها مجاور یکدیگر می‌باشند و (۲) کموکاین‌های CXC، که در آنها، دو اسید آمینه سیستئین توسط یک اسید آمینه دیگر از یکدیگر جدا شده‌اند. در جریان التهاب، کموکاین‌های CXC، عمدتاً روی نوتروفیل‌ها و کموکاین‌های CC، عمدتاً روی منوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها اثر گذاشته و باعث تحریک مهاجرت این سلول‌ها می‌شوند.
- البته، تعداد اندکی از کموکاین‌ها نیز وجود دارند که یا واجد یک سیستئین بود (C) یا اینکه دارای دو اسید آمینه سیستئین هستند که توسط سه اسید آمینه دیگر، از هم جدا شده‌اند (CX3C).
- کموکاین‌های CC و CXC عمدتاً توسط لکوسیت‌ها و انواع چندی از سلول‌های بافتی نظیر سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها در پاسخ به تحریکات التهابی، همانند میکروب‌ها، IL-1 و TNF، تولید می‌شوند.
- از جمله کموکاین‌های خانواده CXC، می‌توان به اینترلوکین-۸ (IL-8) و از جمله کموکاین‌های خانواده CC، می‌توان به Eotaxin، RANTES و MIP-1^{۶۶} اشاره کرد.
- اثرات مهم کموکاین‌ها عبارتند از:

- جذب سلول‌های دفاعی به موضع عفونت
- تنظیم ترافیک لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها در بافت‌های لنفاوی ثانویه که باعث می‌شوند تا لنفوسیت‌های T و B و سلول‌های دندریتیک به نواحی مختلف از بافت‌های لنفاوی مهاجرت نمایند، به عنوان مثال، استقرار لنفوسیت‌های B در فولیکول‌ها به واسطه اثر کموکاین‌ها می‌باشد.

۲- سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز

در تمایز سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی مغز استخوان، برخی سایتوکاین‌ها نقش دارند که از آنها تحت عنوان فاکتورهای محرک کولونی^{۶۷} یاد می‌شود، چراکه باعث تحریک پیدایش کولونی‌های سلولی در کشت مغز استخوان می‌شوند. حروفی که در سمت چپ واژه CSF، گذاشته می‌شود، دلالت بر نوع کولونی‌های سلولی دارد که تحت اثر آن سایتوکاین، به وجود می‌آیند، نظیر GM-CSF^{۶۸} که باعث تحریک تولید کولونی‌های گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردد. البته تمام سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز به صورت CSF نامگذاری نشده‌اند.

از جمله CSF‌ها می‌توان به GM-CSF، M-CSF^{۶۹} و G-CSF^{۷۰} اشاره کرد که به ترتیب در تحریک تولید گرانولوسیت‌ها- ماکروفاژها، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها نقش دارند.

سایر سایتوکاین‌های محرک هماتوپویز عبارتند از:

- **فاکتور سلول بنیادی (Stem Cell Factor):** پس از تولید توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان، با اثر روی سلول‌های نابالغ بنیادی موجود در مغز استخوان، آنها را جهت اثر CSF‌ها آماده می‌سازد.

62. Chemokine

63. Chemotactic Cytokine

64. Cysteine

65. N-terminal

66. Macrophage Inflammatory Protein-1

67. Colony Stimulating Factors (CSFs)

68. Granulocyte Macrophage-CSF

69. Macrophage- CSF

70. Granulocyte-CSF

- **اینترلوکین-۳ (IL-3)**: از آن تحت عنوان CSF چند رده‌ای^{۷۱} نیز یاد می‌شود، چرا که باعث تحریک تمایز سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز^{۷۲} مغز استخوان به سمت تمامی انواع سلول‌های خونی می‌شود. مهمترین تولید کننده^{۷۳} IL-3، سلول‌های CD4⁺ T است.
- **اینترلوکین-۷ (IL-7)**: توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان تولید می‌گردد و سبب تحریک تمایز سلول‌های پیش‌ساز به سمت لنفوسیت‌های B و T می‌شود.
- **سایر سایتوکاین‌های هماتوپوئیتیک**:
 - اینترلوکین-۹ (IL-9) که در پیدایش بعضی از رده‌های سلول T و مست‌سل‌ها نقش دارد.
 - اینترلوکین-۱۱ (IL-11): که توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان تولید شده و در تحریک تولید مگاکاریوسیت‌ها نقش دارد. بدین خاطر، در بیماران دچار نقص پلاکت‌ها، از این سایتوکاین، استفاده درمانی می‌شود.

۳- سایتوکاین‌های ضد التهابی

- مهمترین سایتوکاین این دسته، TGF- β یا فاکتور رشد ترانسفورمه کننده^{۷۴} است که اثر اصلی آن، مهار تکثیر و فعالیت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها می‌باشد. TGF- β به سه شکل حضور دارد: TGF- β 1، TGF- β 2 و TGF- β 3. سلول‌های دفاعی، عمدتاً^{۷۵} به تولید TGF- β 1 می‌پردازند. از جمله مهمترین اثرات این سایتوکاین، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:
 - مهار تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و مهار فعالیت ماکروفاژها
 - تحریک لنفوسیت B به منظور تولید IgA، چرا که در مقایسه با IgM و IgG، به لحاظ عدم فعال ساختن کمپلمان، قادر به تولید عوامل التهابی از اجزای سیستم کمپلمان نبوده، لذا در جهت فرو نشاندن التهاب عمل می‌نماید.
- **اینترلوکین-۱۰ (IL-10)**: این سایتوکاین را می‌توان به لحاظ مهار ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک به عنوان سایتوکاین مهار کننده ایمنی ذاتی و ایمنی سلولی به حساب آورد. IL-10، عمدتاً^{۷۶} توسط ماکروفاژهای فعال و پس از آن، توسط سلول‌های Th₂ و کراتینوسیت‌ها تولید می‌شود. مهمترین اثرات IL-10 عبارتند از:

- مهار تولید IL-12 توسط ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک و از آنجایی که IL-12، مهمترین سایتوکاین جهت تمایز لنفوسیت‌های Th₁ و لذا شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی سلولی است، لذا IL-10 سبب مهار پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌شود.
- مهار بروز مولکول‌های MHC کلاس II و مولکول‌های کمک تحریکی بر سطح ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک، بدین ترتیب جلوی عرضه آنتی‌ژن و لذا تحریک لنفوسیت‌های T گرفته می‌شود.

۴- سایتوکاین‌های دخیل در ترمیم بافت

- این دسته از سایتوکاین‌ها، عمدتاً^{۷۷} مشتمل بر آن دسته از فاکتورهای رشد هستند که با تحریک رشد، مهاجرت و فعالیت فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضلانی صاف، سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های اندوتلیال، زمینه‌ساز ترمیم بافت می‌شوند. مهمترین سلول‌های تولید کننده آنها عبارتند از: ماکروفاژها، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌های T.
- از جمله این سایتوکاین‌ها می‌توان به فاکتور رشد فیبروبلاست^{۷۸}، فاکتور رشد مشتق از پلاکت^{۷۹}، فاکتور رشد اپیدرمال^{۸۰} و فاکتور رشد اندوتلیوم عروق^{۸۱} اشاره کرد.

71. Multilineage-CSF

72. Progenitor cells

73. Transforming Growth Factor-beta

74. Fibroblast Growth Factor (FGF)

TGF- β نیز علی‌رغم مهار تکثیر تمام سلول‌های دخیل در ترمیم بافت، به لحاظ تحریک فیبروبلاست‌ها جهت تولید کلاژن، به عنوان یک سایتوکاین ترمیمی نیز در نظر گرفته می‌شود.

استفاده درمانی از سایتوکاین‌ها

برخی سایتوکاین‌ها به لحاظ اثراتی که به ویژه در مقابل بیماری‌های عفونی به جا می‌گذارند، مورد استفاده درمانی قرار گرفته‌اند. یکی از مهمترین سایتوکاین‌ها در این زمینه، اینترفرون گاما است که به لحاظ اثرات قابل توجهی که در جهت تقویت ایمنی سلولی و فعالیت ماکروفاژها به جا می‌گذارد جهت درمان انواعی از بیماری‌های عفونی، نظیر عفونت‌های ویروسی (هرپس، آدنوویروس‌ها، پاپیلوماویروس‌های انسانی، HIV، هپاتیت)، عفونت‌های باکتریایی (مایکوباکتریوم‌ها، کلامیدیا)، عفونت‌های تک یاخته‌ای (لیشمانیاز)، عفونت‌های قارچی، بیماری‌های غیربدخیم و غیر عفونی همانند فیبروز ریه، فیبروز کبد، آترواسکلروز^{۷۸}، مالتیپل اسکلروز^{۷۹}، پسوریازیس^{۸۰}، بیماری گرانولوماتوز مزمن^{۸۱}، اختلالات آلرژیک نظیر آسم، لوپوس سیستمیک اریتماتوز^{۸۲} و بیماری‌های بدخیم نظیر سرطان معده، سرطان پروستات، سرطان ریه، سرطان پستان و غیره مورد استفاده قرار گرفته است.

از جمله سایر سایتوکاین‌هایی که مورد استفاده درمانی قرار گرفته‌اند، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- **IL-12**: با توجه به نقش این سایتوکاین در هدایت پاسخ‌های ایمنی سلولی و تقویت تمایز سلول‌های Th₁، لذا در مواردیکه هدف تقویت ایمنی سلولی باشد، نظیر مقابله با پاتوژن‌های داخل سلولی، استفاده از این سایتوکاین، اهمیت می‌یابد. از IL-12 به عنوان ادجوان جهت واکسیناسیون علیه لیشمانیاز جلدی نیز استفاده شده است.
- **GM-CSF و G-CSF**: به لحاظ سیتوپنی در بیماران آلوده به HIV، تجویز GM-CSF و G-CSF جهت جبران این اشکال، کاربرد داشته است. همچنین برای اصلاح عملکرد نوتروفیل‌ها در برخی بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس (DM)، این سایتوکاین‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در این زمینه، نیاز به انجام تحقیقات بیشتر است. همچنین جهت برطرف ساختن نوتروپنی حاد که ممکن است در پاسخ اولیه به بسیاری از عفونت‌های سیستمیک باکتریایی و قارچی اتفاق افتد، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در ضمن برای تقویت پیوند مغز استخوان، به همراه پیوند نیز تجویز شده‌اند.
- **IL-2**: به لحاظ اثرات توکسیک این سایتوکاین علی‌رغم قابلیت زیاد جهت فعال ساختن سلول‌های NK تجویز آن به طور مستقیم صورت نمی‌گیرد. لذا در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های NK بیمار رابا IL-2، مجاور می‌سازند و پس از تشکیل سلول‌های LAK، آن‌ها را در شرایط کاملاً استریل به بدن بیمار انتقال می‌دهند.
- برخی از سایتوکاین‌ها نیز به عنوان ادجوان در طراحی واکسن‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرند نظیر IL-1، IL-12 و IFN- γ تا اثر بخشی واکسن را تقویت کنند.

75. Platelet Derived Growth Factor (PDGF)
 76. Epidermal Growth Factor (EGF)
 77. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
 78. Athero sclerosis
 79. Multiple Sclerosis (MS)
 80. Psoriasis
 81. Chronic Granulomatous Disease
 82. Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

فصل پنجم
کمپلکس اصلی سازگاری نسجی

کمپلکس اصلی سازگاری نسجی

Major Histocompatibility Complex (MHC)

مقدمه :

MHC، گروهی از ژنهای نزدیک بهم است که در تمام گونه‌های مهره‌داران (علی‌الخصوص پستانداران) یافت می‌شود و بصورت یک واحد ژنتیکی به ارث می‌رسد. به عبارت دیگر جایگاه ژنی MHC (MHC Locus) مجموعه‌ای از ژنهاست که بر روی کروموزوم خاصی قرار دارد. همچنین لکوس MHC شامل مجموعه‌ای از لوکوس‌های متعدد است که تشکیل یک هاپلوتیپ را می‌دهد.

کشف مجموعه سازگاری نسجی (MHC) از نتایج جالب توجهی بود که از پایه‌گذاری علم پیوند اعضا به دست آمد. اینکه هر شخصی از لحاظ خصوصیات بیوشیمیایی و آنتی‌ژنیکی منحصر به فرد می‌باشد و در نتیجه تجربیات و تمهیدات پیوند بافت و اعضا، مسبب مشکلاتی می‌گردد. البته تا قبل از دهه ۴۰ قرن بیستم، اختلافات آنتی‌ژنیکی در گروه‌های مختلف خونی نیز به اثبات رسیده بود. در این سالها بود که جرج اسنل (George Snell) و همکاران، تجربیات گرانقدری را بر روی موشهای آزمایشگاهی نژادهای خالص انجام دادند که سرآغاز تحقیقات بعدی بر روی ایمونولوژی پیوند اعضا بود. نژادهای خالص موشی که حاصل آمیزش‌های مکرر بین افراد یک نسل می‌باشند و بعد از حدود ۲۰ دوره، از لحاظ ژنتیکی با یکدیگر هم ژن و یا سین ژنیک می‌گردند، الگوهای مناسب و دقیقی برای مطالعه در زمینه پیوند اعضا می‌باشند. چگونگی قبول پیوند در این موجودات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و این افراد، از آنجائیکه روی جفت کروموزوم خود و در تمام لوکوس‌های ژنتیکی، دارای توالی اسیدهای نوکلئیکی یکسان می‌باشند، با یکدیگر هوموزیگوت بوده و قادر به قبول پیوند بافت می‌باشد.

در این موجودات هیچگونه واکنش رد بافت بروز نمی‌یابد در حالیکه موشهای هم نژاد ولی ناخالص بدلیل وجود ساختار پلی‌مورفیک در ژن‌ها، دچار وقایع تخریبی رد بافت می‌گردند. افراد مختلف یک نژاد خالص، در مورد ژنهای پلی‌مورفیک، تنها یک آلل از جمعیت اصلی را بروز می‌دهند، زیرا کاملاً "هوموزیگوت می‌باشند، در حالیکه در جمعیت‌های ناخالص و نژادهای مختلف، آلل‌های متفاوت بروز یافته و انواع مختلف آلل از یک لکوس ژنتیکی در افراد مختلف نژاد تظاهر می‌یابد. در این حالت، این افراد نسبت به یکدیگر، آلوزن می‌باشند.

وقتی عضوی یا بافتی، از یک حیوان به حیوان دیگر پیوند زده می‌شود، نتیجه به دو صورت مشاهده می‌گردد. در صورت ناخالص بودن حیوان دهنده و گیرنده، نسبت به یکدیگر، سیستم ایمنی طی فرآیندی به نام پس زدن یا رد نمودن (rejection)، پیوند را تخریب می‌نماید. پس می‌توان نتیجه گرفت که پیوند بین حیوانات از یک نژاد خالص پذیرفته می‌شود، در حالیکه پیوند بین حیواناتی که از نژادهای خالص و مختلف هستند (و یا اینکه افراد مختلف یک نژاد ناخالص هستند) پس زده می‌شود. بنابراین پاسخ به بافت پیوندی و روند شناسایی اجزاء مولکولی سطوح دیگر بین بافت دهنده و میزبان گیرنده، بر مبنای اصول ژنتیکی است. ژن‌های مسئول در سطوح آنتی‌ژنتیکی بافت پیوند شده، همان تشکیلات حاصله از جایگاه سازگاری نسجی یا MHC می‌باشد. اینها همان ژنهای سازگاری نسجی می‌باشد. نهایتاً، تفاوت‌های موجود بین بافت بیگانه و خودی به دلیل وجود پلی‌مورفیسم در بین آلل‌های مختلف ژنهای سازگاری نسجی در یک جمعیت ناخالص می‌باشد.

بطور خلاصه :

سرنوشت بافت‌ها و اندام‌های پیوندی، بستگی به تعدادی عوامل دارد که مهمترین آنها، پاسخ ایمنی گیرنده به آنتی‌ژنهایی است که در سطح سلول‌های بافت دهنده سبب تحریک آن می‌گردد. MHC سبب تولید سیستم‌های آنتی‌ژنیکی می‌شود که مستقر در سطح بافت بوده و اساس تفاوت‌های ساختاری بافتی را در بین افراد یک گونه تشکیل می‌دهد. MHC مسئول کُد نمودن پروتئین‌های مخصوصی است که به توسط ژنهای مربوطه بر روی لکوس مربوطه، در تمام سلولهای بدن ظاهر می‌شود.

کلیات در مورد MHC

موش، کامل‌ترین موجودی است که تحقیقات مرتبط با MHC، به دلیل امکان دسترسی به موش‌های خالص و مرکب در این گونه، بر روی آنها انجام گرفته است. در حالیکه امکان ایجاد نژاد خالص در سایر حیوانات و بخصوص انسان، غیرقابل اجرا می‌باشد. ناحیه MHC را در موش بنام H_2 نامگذاری نموده‌اند. این امر به دلیل نزدیکی بسیار این مجموعه با آنتی‌ژنهای گروه خونی بوده و حرف H از کلمه History و نیز Haematology الهام گرفته است. شماره گذاری مربوطه کد ۲ می‌باشد نیز سبب تمایز H_2 از مجموعه اولیه $(H_1)H$ مربوط به گروه خونی است. کشف H_2 (یا همان MHC موش) کمک شایانی به پیشرفت علم ایمونولوژی نموده است. H_2 در موش بر روی کروموزوم شماره ۱۷ می‌باشد. در انسان به دلیل فراوان‌تر بودن پروتئین‌های MHC در سطح لکوسیت‌ها، آن را آنتی‌ژنهای لکوسیتی انسانی یا Human Leukocyte Antigen (HLA) می‌نامند. MHC انسان که مسئول کد نمودن HLA می‌باشد، بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار دارد. لازم به ذکر است که MHC انسان و موش از جمله پلی‌مورف‌ترین ژنهای بررسی شده در این موجودات می‌باشد. در سایر پستانداران نیز MHC تا حدودی از پلی‌مورفیسم بالایی برخوردار است.

چند نمونه از نامگذاری ژنهای سازگاری نسجی عمده در حیوانات:

Cattle (BOLA), RAT (RT), Dog (DLA), Sheep (OLA), Chicken (BLA), Horse (ELA)

O = Ovis

B = Bird

E = Equin

Bo = Bovin

خصوصیات ژنی MHC

MHC قطعه بزرگی از DNA انسانی به طول ۳۶۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می‌کند. این ژن در موش ۲۰۰۰ کیلو باز، طول دارد. این مقدار در مقایسه با سایر ژن‌ها خیلی زیاد است. به عنوان مثال یک ژن بزرگ غیر پلی‌مورف ۵۰ تا ۱۰۰ کیلو باز طول دارد. یاندازه کل ژنوم E. Coli، ۳۵۰۰ کیلو باز می‌باشد. MHC چون بسیار پلی‌مورف است و در آن ژنهای متعددی بفرم آلل در یک لکوس حضور دارند، دارای طول بسیاری است. از طرفی اصطلاحاً، طول MHC را حدود ۴ سانتی مورگان حدس می‌زنند. پس احتمال کراس اور ژنهای MHC در هر تقسیم میوز، حدود ۴٪ می‌باشد. در مورد یکی از لکوس‌های MHC در انسان، لکوس B می‌باشد که دارای ۱۵۰ آلل می‌باشد.

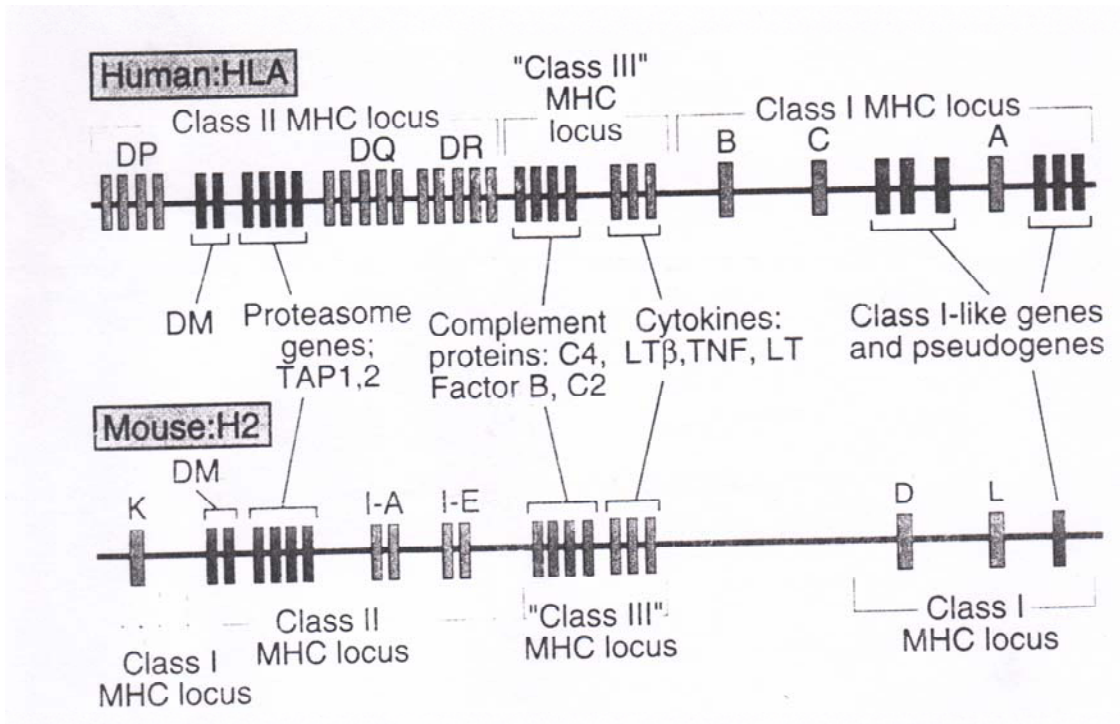
این نکته قابل ذکر است که در کمپلکس MHC ژن‌های غیر پلی‌مورف نیز موجودند که کد کننده پروتئین‌هایی هستند که در برخی پاسخ‌های ایمنی نقش دارند.

در انسان و موش سه لکوس ژنتیکی تحت عنوان کلاس-رژیون در منطقه MHC موجود است. ژنهای حاضر در هر یک از این رژيون‌ها به تناسب اعمال ایمونولوژیک خود، دستخوش پلی‌مورفیسم می‌باشند. مجدداً ذکر می‌نماییم که جایگاه‌های غیر پلی‌مورفیک نیز در مجموعه MHC آنهم در دو کلاس موجود است. نامگذاری برای ژن‌های MHC و پروتئین‌های کد شده توسط آنها براساس توالی و تشابهات ساختاری می‌باشد و در مورد همه گونه‌های مهره‌داران به کار می‌رود.

مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I

کلاس I: شامل ۳ ژن اصلی است که در انسان جایگاه‌های A، B و C نامیده شده است. از آنجائیکه مولکول‌های MHC در همه پستانداران ضرورتاً ساختمان و عمل مشابهی دارند، به عنوان مثال میتوان جایگاه کلاس I را در موش در مقایسه با انسان معرفی نمود. لوکوس شماره ۱ شامل دو جایگاه D و K و L که معادل همان A، B و C انسان است. به همین علت شاخص‌های رد پیوند (به شکل شماره ۱ نگاه کنید، نقشه ژنتیکی لکوس‌های MHC در انسان و موش) در موش را تحت عنوان $H2D, 2K$ و $H2L$ می‌نامند. تحت لکوس K، دورتر از منطقه D و L و مجاور رژيون یا لکوس شماره II می‌باشد. در انسان ۲ ژن شبه کلاس I یا همان مجموعه غیر کلاسیک در دو طرف جایگاه A قرار دارد که تحت عنوان Pseudogenes نیز نامیده می‌شود.

در کنار جایگاه L نیز یک منطقه مشابه فوق، ملاحظه می‌گردد. (شکل شماره ۱) حال به پردازیم به مولکول‌های کود شده توسط این مناطق.



شکل شماره ۱: ژن‌های لوکوس MHC. نقشه‌های شماتیک MHC انسانی (که کمپلکس HLA نامیده می‌شود) و MHC موش (که کمپلکس H2 نامیده می‌شود) نشان داده شده‌اند. ژن‌های عمده‌ای که در پاسخ‌های ایمنی دخیل هستند، شرح داده شده‌اند. اندازه ژن‌ها و فواصل بین آنها کشیده نشده‌اند.

مولکول‌های پروتئینی کلاس I که در سطح تمامی سلول‌های هسته‌دار بدن قرار دارند از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند که به طور غیرکووالان به هم متصل‌اند. زنجیره α یا زنجیره سنگین که توسط قطعات ژنی مربوط به مناطق α_1 ، α_2 ، α_3 کود میشود و با وزن مولکولی ۴۶-۴۷ کیلو دالتون در سطح سلول‌های سوماتیک بدن قرار دارد. ۳/۴ کل پلی‌پپتید α در فضای خارج سلولی است، یک قطعه هیدروفوب در داخل غشاء قرار دارد و انتهای کربوکسیلی در درون سیتوپلاسم است (شکل شماره ۲)



زیر واحد بعدی یا همان دومین زنجیره پپتیدی در کلاس I، به نام $\beta 2$ microglobulin می‌باشد که با ۱۲ کیلودالتون وزن مولکولی به پیوند غیرکووالان با منطقه $\alpha 3$ زنجیره α برقرار می‌کند. (جالب است بدانیم که ژن کد کننده $\beta 2m$ در منطقه‌ای خارج از لکوس MHC قرار دارد. در انسان روی کروموزوم شماره ۱۵ و در موش روی کروموزوم شماره ۲ می‌باشد. زنجیره $\beta 2m$ پلی مورفیسم ندارد. در همه MHC انسانی و سایر پستانداران دارنده آن ثابت می‌باشد.

کلاس II :

اولین لکوسی که در کلاس دو کشف گردید، لکوس D می‌باشد. پروتئین کد شونده توسط لکوس D به نام HLA-DR نامگذاری گردید. دو ژن دیگر در مجاورت لکوس D قرار گرفته‌اند با نام DP ، DQ . معادل این دو لکوس در موش بنام I-E ، I-A می‌باشند که I-A از نظر نقش در پاسخ‌های ایمنی ارزش بسیاری دارد (Immune Associated) . سه جایگاه فرعی در هر دو گونه انسان و موش تحت‌عنوان ژنهایی که در مراحل شناخت و عرضه آنتی‌ژن نقش دارند، کشف گردیده است (Genes encoding proteins involved in antigen processing) در مورد نقش این ژنها و فرآورده‌های آنان در پاسخ‌های ایمنی بعداً "مفصلاً" توضیح داده خواهد شد. مولکول‌ها و پروتئین‌های انکود شده از جایگاه کلاس II نیز ساختار پلی پپتیدی دارند. کلاس II از دو زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده که بصورت هتروداایمر (دو تایی غیر جفت و قرینه) بطور غیر کووالان بهم متصل‌اند. یک زنجیره α با وزن مولکولی ۳۲ الی ۳۴ کیلو دالتون و زنجیره β با وزن مولکولی ۲۹ الی

۳۲ کیلو دالتون . هر دو زنجیره پلی مورفیسم بالا دارند. این تشکیلات در شناسایی و عرضه آنتی ژن نقش به سزائی دارند. این نکته بسیار ویژه است که پروتئین های کلاس II فقط در سطح سلولهای صلاحیت دار ایمنی شامل (سلولهای عرضه کننده Ag ، لنفوسیت های T فعال ، لنفوسیت های B و ماکروفاژها) موجودند. به همین علت عرضه Ag توسط این سلولها از ارزش بالایی برخوردار است (شکل شماره ۲ را نگاه کنید. از حیث ساختار شیمیایی زنجیره ها، دقت لازم بنمائید).

کلاس III :

جالب است که ژنهای کلاس III که در مجموعه MHC واقعند، مسئول تولید پروتئین هایی هستند که به وقایع پیوند بافت و نیز عرضه آنتی ژن ربطی ندارند. در سازگاری نسجی مطرح نمی باشند. این ژنها پروتئین های سیستم کمپلمان را کود می کنند و پروتئین های کمپلمان در پلازما و مایعات بدن قرار می گیرند زیرا از اجزاء مهم ایمنی طبیعی و نیز ایمنی هومورال (با واسطه آنتی بادی) هستند. این منطقه واجد ژنهای پلی مورفیک (فرم های آلیک) نیز می باشد. سایر ژنهای کلاس III تولید کننده پروتئین های دیگری بنام سیتوکاین می باشند که در مباحث آینده ایمونولوژی در مورد آنها بحث می شود.

نکاتی که لازمست در مورد MHC بدانیم:

۱. ژن های MHC در هر فرد به صورت هم غالب (codominant) ظاهر می شود به عبارت دیگر در هر فرد آلل های MHC بر روی هر دو کروموزوم به ارث رسیده از والدین بارز می شوند. به این ترتیب ، حداکثر تعداد مولکولهای MHC در دسترس می باشند که می توانند در اتصال به آنتی ژنها و عرضه آنها بصورت متنوع نقش داشته باشند.
۲. به مجموع آلل های MHC موجود در هر کروموزوم، هاپلوتیپ می گویند. در انسان هر آلل HLA با یک عدد نمایش داده میشود. برای مثال هاپلوتیپ HLA یک فرد می تواند به ترتیب HLA-A₂، HLA-B5 و HLA-DR3 یا چیزی مثل این باشد.
۳. همه افراد هتروزیگوت دارای ۲ هاپلوتیپ HLA هستند. در موش هر آلل H2 با یک حرف مشخص می شود و موش های خالص هموزیگوت فقط با یک هاپلوتیپ منفرد نمایش داده میشوند. مثلاً "IE^KD^KL^K - H-2K^K . در انسان فقط در موارد دوقلوهای مشابه ، هاپلوتیپ منفرد و یکسان به چشم می خورد.
۴. در بین تمام گونه های بررسی شده، ژن های MHC پلی مورف ترین ژن های موجود در ژنوم هستند.
۵. هر چه گونه موجودی از حیث واریاسون ژنتیکی بالاتر باشد، پلی مورفیس MHC گسترده تری دارد و در نتیجه واکنشهای رد پیوند نیز پاسخهای ایمنی گسترش فراوانتری یافته اند.

فصل ششم

سلولهای سیستم ایمنی

سلولهای سیستم ایمنی

مقدمه

ایمنی به عنوان میزان مقاومت بدن در مقابل بیماریها، بخصوص بیماریهای عفونی تعریف می‌شود و مجموعه سلولها، بافتها و مولکولهایی که در برابر عوامل بیماریزا، مقاومت ایجاد می‌کند، سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهند و واکنش هماهنگ شده که همکاری مؤثر این سلولها و مولکولها را در دفاع و مقاومت در مقابل میکروبهای بیماریزا سبب می‌شود، پاسخ ایمنی می‌نامند. آنچه که در این بخش مورد بحث قرار می‌گیرد، سلولهای تشکیل دهنده پاسخ دفاعی می‌باشد این که چگونه تولید می‌شوند، گروهبندی آنها بر چه اساسی است و عمده ترین خصوصیات آنها چیست. بطور کلی سلولهای سیستم ایمنی به عنوان سلولهایی در گردش خون و لنف، بصورت اجتماعات مشخص در اعضا و بافتهای لنفاوی خاص و نیز بصورت پراکنده در تمام نسوج بدن یافت می‌شوند. اینکه در بافتهای خاصی از بدن، گروه مشخصی از سلولهای ایمنی استقرار بیشتری می‌یابند، مربوط به جایگاه آناتومیکی آن ارگان می‌باشد، و نحوه گسترش سلولها در ارتباط با میزان کارائی بافت و نزدیکی به مجاری و محوطه‌های توخالی می‌باشد. مسلماً تشکیلات بافتی در مجاورت سطوح خارجی بدن نیاز عمده‌تری به حضور دائم سلولهای ایمنی دارد. بعنوان مثال، مخاطات از حیث تنوع، گسترش و فراوانی سلولهای ایمنی غنی‌تر می‌باشند. بافت چربی و عضله فاقد بسیاری از سلولهای صلاحیت دار ایمنی است و مغز به دلیل عملکرد ویژه حیاتی خود مانعی برای دخول بسیاری از سلولها می‌باشد، مگر در موارد خاصی از برخی عفونتها و ناهنجاریهای ارگانیک.

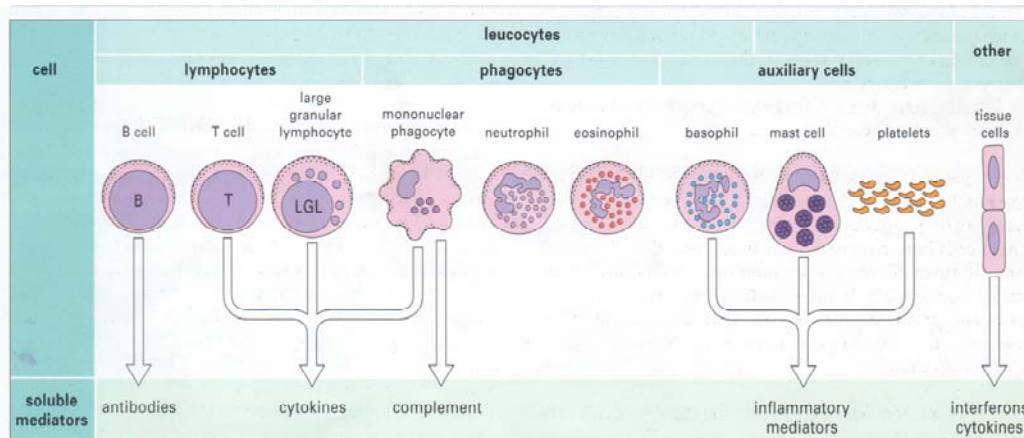
سلولهای سیستم ایمنی بسیار هتروژن می‌باشند، یعنی سیستم ایمنی از مجموعه متنوعی از سلولها تشکیل شده است هرکدام از این سلولها قادرند در فرایندی ویژه، عملکرد شناسایی و تحریک را به اجرا درآورند. اکثریت آنها به دلیل دارا بودن گیرنده قادر به شناسایی اجزاء و فراورده‌های میکروبیولوژیک می‌باشند.

یکی از خصوصیات که سبب می‌شود سلولی به عنوان سلول صلاحیت دار ایمنی معرفی گردد همین پدیده شناسایی است. به همین دلیل است که تحریک پاسخ‌های ایمنی در مقابل میکربها و اجزاء آنها، تحت عنوان واکنش‌های ایمنی، مؤثرترین روش برای حفاظت افراد در مقابل عفونتهاست. سلولهای ایمنی علاوه بر عملکرد شناسایی، روند پویا و گاهی مستمر را در مراحل بعد از شناسایی طی می‌کنند. آنها قادرند تحریک شده و سپس وارد فاز اجرایی گردند. هر دو مرحله شناسایی و تحریک می‌تواند اختصاصی یا غیراختصاصی باشد. بدین معنا که در صورت وجود گیرنده اختصاصی در سطح سلول، سیستم ایمنی فقط در مقابل یک جزء یافراورده خاصی تحریک شود. حتی عوامل حاصله از تحریک سلول، بصورت اختصاصی عمل نماید و این ناشی از تکامل عالی در سلسله جانوران است. مهره داران عالی به دلیل تنوع در مکانیسم‌های شناسایی و تحریک که حاصل تکامل ایمنی در آنهاست مقاومت‌های ویژه‌ای را در مقابل میکروارگانیسم‌های طبیعت دارند. پس ایمنی حاصله، ناشی از شناسایی، تحریک و اجرائی مکانیسم‌های اختصاصی است. این موضوع بدان معنی نیست که مهره‌داران عالی از اجزاء دفاع طبیعی و ذاتی بی‌بهره باشند. البته ایمنی غیراختصاصی به معنای فقدان مکانیسم‌های اختصاصی در بی‌مهرگان و مهره‌داران پست، بطور وسیع‌تری، مجری پاسخ‌های دفاعی است ولیکن میتوان اجزاء، مولکولها و سلولهای مسئول این گروه از ایمنی را نیز در انسان و سایر مهره‌داران عالی جستجو نمود. ایمنی غیراختصاصی در این موجودات، شامل سلولهایی است که در عین غیراختصاصیت به دلیل وجود گیرنده‌هایی خاص، از نوعی اختصاصیت نیز برخوردارند. بدین معنا که عوامل شناسایی کننده قادرند بخشی از اجزاء و ترکیبات میکربها را که در بسیاری از میکروارگانیسمها مشترک است، بشناسند. درحقیقت این عوامل، نوعی بیگانگی را بصورت غیراختصاصی و طبیعی می‌شناسند.

در بعضی از منابع و متون ایمنی شناسی، ذکر گردیده است که سلولهای سیستم ایمنی دو گروه اصلی را تشکیل می‌دهند. اساس این گروه بندی مربوط به نحوه عملکرد سلولهاست. گروه اول سلولهای تخصص یافته که به دلیل وجود گیرنده، آنتی‌ژنهای میکربی را می‌شناسند و مراحل تحریک را آشکار ساخته و سپس به سلولهای گروه دوم که سلولهای مؤثر و اجرایی هستند، پیام لازم بمنظور دفع و نابودی میکربها را ارسال می‌نمایند. این مراحل بیشتر در نوع اکتسابی یا اختصاصی دفاع ایمنی می‌گنجد. چه بسیار حالاتی را در دفاع طبیعی شاهدیم که سلول شناسایی کننده خود مجری دفع و نابودی میکرب است. البته در تعداد محدود آنها در طی روند بیگانه خواری ایمنی طبیعی در صورت وجود میکرب با تعداد بیشتر، نیاز به هماهنگی و همراهی سایر سلولها را اعلام نموده و در این صورت مجریان بیشتری به دفاع می‌پردازند. در این حالت سلولهای مؤثر نیازی به شناسایی اجزاء اولیه میکروب ندارند.

معرفی چند سلولهای صلاحیت دار ایمنی:

- چند خصوصیت را ذکر می‌کنیم تا بدانیم، چه سلولی را می‌توان، سلول صلاحیت دار ایمنی اطلاق نمود:
- توسط تعدادی محدود و یا متنوع از گیرنده‌های سطحی و یا عمقی (داخل سیتوپلاسمی) قادر به شناسایی عامل بیگانه باشد (برطبق تعاریف بالا، این گیرنده یا اختصاصی‌اند یعنی میتواند حتی سکانس‌های آمینواسیدی زنجیره‌ای پپتیدی را تشخیص دهند و یا فقط در مقابل یک واحد شیمیایی خاص، حساسند)
 - پس از شناسایی، متحول و دگرگون شوند. این به معنای راه اندازی یک آبشار بیوشیمیایی و یک تحول فیزیومکانیکال می‌باشد. در این مرحله، تحریک به معنای تولید هرگونه فرآورده مثلاً سیتوکاین است. تحولات مورفولوژیک نیز در این خصوصیت جا دارد. مثلاً فاگوسیتها، پای کاذب می‌یابند. البته آبشار تحریکی نیز در آنها با تولیدات التهابی، کامل می‌شود.
 - پس از طی مراحل شناسایی و تحریک، به نوعی واکنش دفاعی را به مرحله اجرا در آورند. این مرحله نیز می‌تواند بدون توجه به نوع ارگانسیم و عامل تحریکی، غیراختصاصی باشد مانند فعالیت‌های اکسیداتیو در مکانسیم‌های بیگانه‌خواری و تولید رادیکالهای میکرب کش. و یا اینکه بصورت اختصاصی و کاملاً محدود به نوع اجزاء میکروبیولوژیک مثل تولید آنتی‌بادی. در هر دو صورت، یا سلول به عنوان مجری نهائی در نابودی ارگانسیم نقش دارد و به اصطلاح به جنگ تن به تن وادار میشود و یا اینکه با تولید مواد محدود کننده رشد میکرب، دفاع ایمنی را به انتها می‌رساند. خصوصیت حافظه و یادآوری مکانسیم‌های مراحل شناسایی و تحریک، جزء دیگری از روشهای صلاحیت دار شدن توسط سلولهاست که البته در نوع اخیر، تعداد محدودی از سلولهای ایمنی (مثلاً لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک) از مواهب آن بهره جویده‌اند.
- در اینجا لازم به ذکر است که تعداد بسیار زیادی از سلولهای بدن که حداقل یکی از خصوصیات فوق را دارا بوده و توان دفاعی در برخی واکنشهای ایمنی را دارند. به تازگی به لیست سلولها اضافه گردیده است. شکل شماره ۱ به معرفی کامل با تصاویر شماتیک پرداخته و انواع سلولهای ایمنی را نشان داده است.



شکل شماره ۱: اجزاء سیستم ایمنی، این تصویر نشان می‌دهد که لکوسیت‌ها و حتی سایر سلولهای بدن قادرند در شرایط ویژه، اجزاء و مدیاتورهای دفاعی را تولید و ترشح نمایند. گروه لنفوسیتها، فاگوسیتها و سایر دستجات به خوبی معرفی شده‌اند.

این سلولها شامل:

- لنفوسیت‌ها: انواع گروههای مختلف لنفوسیتی که در مباحث بعدی به معرفی آنها می‌پردازیم، سلولهای کشنده طبیعی، تحت رده‌ای از لنفوسیت‌هاست.

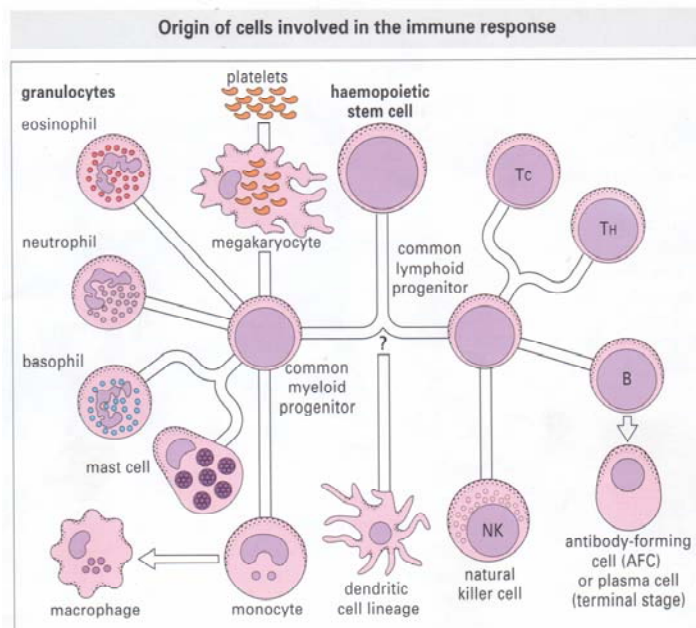
۲. سلولهای گرانولوسیت: (شامل نوتروفیل‌ها- بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها) - نوتروفیل‌ها بیگانه خوارند و بازوفیل - ماست سل‌ها، مجریان اصلی دربروزالتهاب و تقویت واکنشهای علامت دار ایمنی هستند. ائوزینوفیل‌ها نیز در این گروهند که ساختار اصلی مبارزه ضد انگلی می‌باشند.
۳. سلولهای ردهٔ منوسیتی - ماکروفاژی که قدرت تمایز آنها در بافتهای مختلف بسیار پیچیده و پرتوان است. آنها می‌توانند به سلولهای بیگانه خوارقوی و نهایتاً سلولهای عرضه کنندهٔ آنتی ژن تبدیل شوند. عمر بسیار طولانی از مشخصه بارز آنهاست.
۴. Auxillary cell سلولهای چند کاره که شامل تعداد زیادی از سلولهای بافتی می‌باشند. اینها فیبروبلاست‌ها و پلاکت‌ها را در بر می‌گیرند. در مباحث مربوطه به شرح آنها نیز می‌پردازیم.

منشاء سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی:

لنفوسیتها، فاگوسیت‌های تک هسته‌ای و پلی‌مورفونوکلئرها که گروه لکوسیت‌های مسئول در بروز پاسخ ایمنی هستند، تکامل جنینی زودرسی نسبت به سایر سلولهای بافتی در جنین دارند. در طول تکامل جنینی تولید پیش سازهای سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی همچون تولید گویچه‌های قرمز، در حوضچه‌های خونی کیسه زرده و مزانشیم پارائورتیک صورت می‌پذیرد. البته در مراحل بعدی و تأخیری، بلوغ این سلولها در کبد و طحال ادامه یافته و در بعد از تولد و در سنین بزرگسالی مغز استخوان محل تولید تمامی رده‌های لکوسیتی می‌گردد. در صورت نیاز و نیز هرگونه آسیب در مغز استخوان، تولید رده‌ای لکوسیتی همانند سایر رده‌ها با بکارگیری کبد و طحال، عمل خونسازی اکسترا مدولاری انجام می‌پذیرد.

همانگونه که می‌دانیم، تمام سلولهای خونی از یک سلول بنیادی (Stem cell) مشترک منشاء می‌گیرند و متعهد می‌شوند که به رده‌های خاصی تمایز پیدا می‌کنند (مانند رده‌های اریتروئیدی، مگاکاربوسیتی، گرانولوسیتی، منوسیتی و لنفوسیتی) (شکل شماره ۲). این سلول بنیادی فاقد شاخص در سطحی تمایز یافته است. در عوض دو پروتئین سطحی ابتدایی و بنیادین به نامهای CD34 و Sca-1 را عرضه می‌نماید.

این سلول در تجربیات و کشفیات آزمایشگاهی، جایگاه ویژه‌ای دارد. از طرفی به دلیل ساختار چند توانایی بودن، کاربردهای فراوان درمانی در پزشکی دارد. پیوند آلوژنیک یا اتولوگوس مغز استخوان با هدف انتقال این سلول انجام می‌پذیرد. در موارد متعدد همچون نارسائی‌های اکتسابی ویا مادرزادی که همراه با نقص ایمنی، ادامهٔ حیات فرد را به مخاطره می‌اندازد، چاره‌ای جز پیوند مغز استخوان موجود نمی‌باشد. روشهای نوین در تصحیح ناهنجاریها و اختلالات مرتبط با تولید پیش سازهای خونی امید به سلامتی را در این بیماران ارتقاء بخشیده است. فاکتورهای رشد بخصوصی، تکثیر و بلوغ سلولهای پیش ساز را در مغز استخوان تحریک می‌کنند. این عوامل رشد را فاکتورهای محرک کلنی یا Colony Stimulating Factor (CSF) می‌نامند. آنها توسط سلولهای استرومائی مغز استخوان ساخته می‌شوند. به این ترتیب یک محیط موضعی برای خونسازی را فراهم می‌کنند. لکوسیت‌های مصرف شده در جریان وقایع ایمنی و التهابی توسط مغز استخوان باز تولید می‌شوند. لکوسیت‌های مختلف خونی، رده‌های اجدادی در شکل شماره ۲ نشان داده شده است.



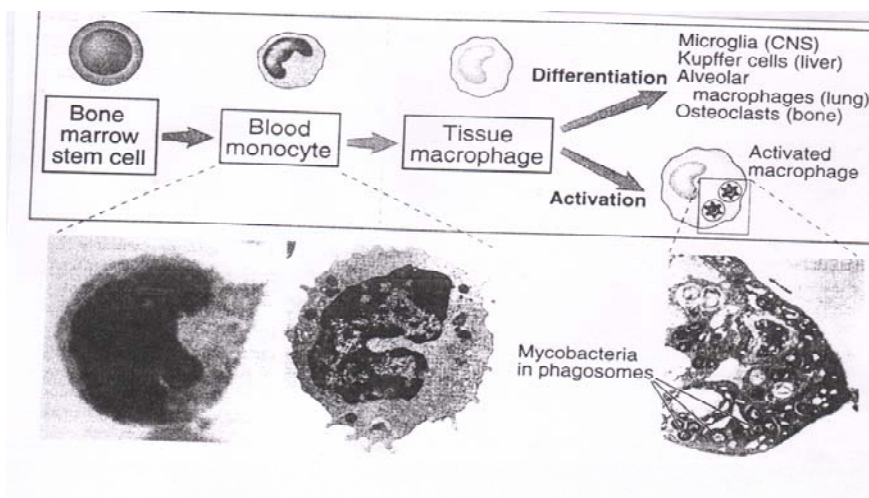
شکل شماره ۲: منشاء اجزای سلولهای ایمنی که در پاسخهای دفاعی نقش دارند. دودمان اولیه به خوبی مشخص شده است. تمام رده‌های میلوئیدی و لنفوئیدی از اتم سل اولیه منشاء گرفته‌اند.

اجزاء سلولی و ساختار بنیادین دفاع طبیعی

حذف میکربها غالباً نیازمند مشارکت بسیاری از سلولهاست. لکوسیت‌های غیرلنفوئیدی از جمله گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها در ایمنی ذاتی و اکتسابی به عنوان سلول مؤثر عمل می‌کنند. بعضی بطور مستقیم میکربها را شناسایی می‌کنند و آنها را از بین می‌برند. در ایمنی اکتسابی، این محصولات لنفوسیه‌است که دیگر لکوسیتها را فراخوانده و آنها را فعال می‌کنند تا میکربها را بکشند.

۱- فاکوسیت‌های تک هسته‌ای: سیستم فاکوسیتی شامل لکوسیت‌هایی است که اجداد مشترک دارند و مهمترین عملکرد آنها به فاکوسیتوز (بیگانه‌خواری) می‌باشد.

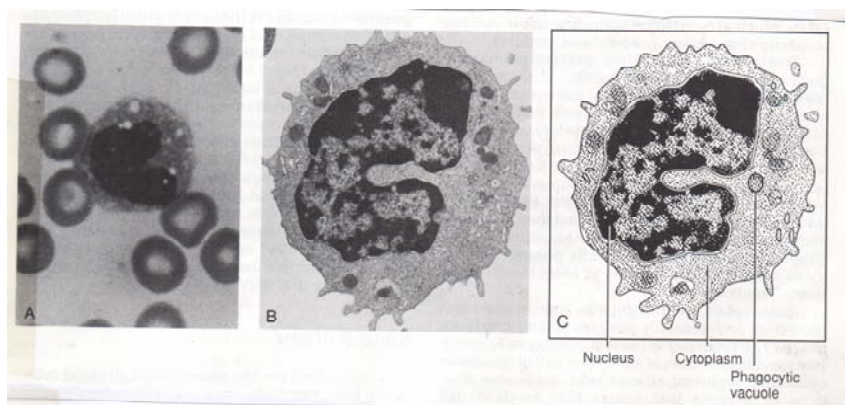
این سلولها اول بار تحت عنوان سلولهای رتیکولر، در اعضا و بافتهای مختلف بدن شناسایی شد. این نامگذاری به دلیل مورفولوژی خاص آنها و حضور دائم و مؤثر در تشکیلات شبکه‌ای توری مانند بافت همبند می‌باشد. مجموعه این دودمان در هر جایگاهی از بدن، تحت عنوان سیستم رتیکولاندوتلیال، نامگذاری گردید.



شکل شماره ۳ : بلوغ فاگوسیت‌های تک هسته‌ای در مغز استخوان - این سلولها در تمام بافت‌ها و اندام‌های بدن ساکن می‌شوند. در بافت‌های خاص، اشکال ویژه و تمایز مربوط به حضور در آن بافت را نشان می‌دهند.

این شبکه به عنوان شبکهٔ ماکروفاژهای بافتی فاگوسیتی همراه با سلولهای اندوتلیال و در آستر زیرعروقی و تشکیلات همبندی معرفی گردیده است. ماکروفاژهای فاگوسیتی در بسیاری از ارگانها یافت می‌شود. در صورت تزریق وریقی ذرات کربن و سپس تجمع آنها در بافت‌ها به سرعت توسط ماکروفاژها بلع حاصل می‌شود. در حقیقت اعمال دفاعی این سلولها از طریق فاگوسیتوز پارتیکل‌ها و اجرام بیگانه صورت می‌گیرد. آنها از مغز استخوان منشاء می‌گیرند، در خون گردش می‌کنند و در بلوغ و فعالیت خود را در بافتهای مختلف کامل می‌نمایند. (شکل شماره ۳) (تنها بافت چربی و عضله است که فاقد ماکروفاژها می‌باشد). پیش ساز میلوئیدی ابتدا به پرومونوسیت و سپس به منوسیت تمایز یافته و از طریق دیواره عروق خونی وارد ارگانها و بافتهای مختلف می‌شود. مورفولوژی این سلول در شکل شماره ۴ نشان داده شده است.

سلولهای این رده دارای گیرنده‌های غیراختصاصی متعدد و متنوع هستند. اصلی‌ترین آنها گیرندهٔ مانوزیل - فوکوزیلی (MFR) می‌باشد که قادر به اتصال به این قندها در سطح میکرب هاست. گاهی اوقات افزایش این قندها در سلولهای پیر و از کارافتاده بدن، منجر به بلع آنها توسط سلولهای ماکروفاژی می‌گردد. این پدیده بخشی از هومئوستاز فیزیولوژیک می‌باشد. از دیگر گیرنده‌های غشایی رده ماکروفاژی، پذیرنده اندوتوکسین یا لیپوپلی ساکارید باکتریال است. که با عملکرد این گیرنده، سلول فرآورده‌های التهابی فراوانی را رها می‌سازد. ماکروفاژها برای بخشهایی از اجزاء کمپلمان و نیز قسمتی از ساختار آنتی‌بادی نیز گیرنده دارند.

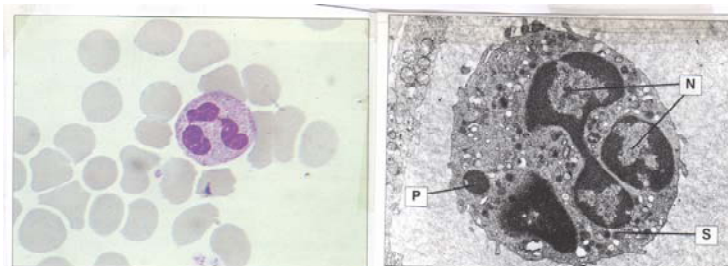


شکل شماره ۴: منوسیت در گردش خون، این تصویر هسته نعل اسبی (N)، حبابهای بینوسیتیک (S) گرانولهای لیزوزومی (L)، میتوکندری (M) و حفرات منفردی از رتیلولوم اندوپلاسمیک خشن (E) را نشان می‌دهد. اینها ابزارهای مهم در ساختار یک فاگوسیت حرفه‌ای هستند. منوسیت غشاء چین دار و گلزی کاملاً تکامل یافته دارد. لیزوزومها حاوی پراکسیداز و چندین اسید هیدرولاز است. این آنزیمها در انهدام داخلی سلولی میکروارگانیسمها مهم هستند.

لازم است که بدانیم، ماکروفاژها حدود دویست نوع فراورده ترشحی دارند. سیتوکاین‌های محرک کولونی، فاکتورهای رشد، انوع مدیاتورهای التهابی، واسطه‌های فعال کننده عروقی به فاکتورهای شیمیوتاکتیک، معروفترین این تولیدات می‌باشند. همکاری این سلولها با لنفوسیت‌های T، مهمترین نقش آنها در دفاع سلولی است. از اعمال اصلی این سلولها می‌توان به نقش آنها در به عمل آوردن و عرضه آنتی‌ژن به سلولهای T نام برد. چنانچه ماکروفاژ در برداشت آنتی‌ژنهای ذره‌ای و پیکره میکربی فعال گردد به آن ماکروفاژ حرفه‌ای گویند در حالیکه این عمل در برداشت و آماده سازی آنتی‌ژن و عرضه به سلول T، خاص ماکروفاژهای غیر حرفه‌ای است که همان سلول عرضه کننده آنتی‌ژن هستند. در انتها ذکر می‌نمائیم که این سلولها مجریان اصلی در ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند. در ضمن سلولهای این سیستم از عمر بسیار طولانی (چند سال) برخوردارند (Long Lived cells)

۲- فاگوسیت‌های چند هسته‌ای: گرانولوسیت‌های چند هسته‌ای با سرعت بسیار زیاد در مغز استخوان ساخته می‌شوند. اجداد آنها ردهٔ میلوئیدی از همان استم سل بنیادی است. از بین آنها نوتروفیل‌ها بالاترین درصد لکوسیت‌های گردش خون را تشکیل می‌دهند (۶۰-۷۰٪) در مقایسه با ردهٔ قبلی، عمر کوتاهی دارند. (Short Living cells) (حداکثر ۳-۲ روز). آنها در مناطق خارج عروقی نیز یافت می‌شوند به سرعت دیاپدز می‌یابند و به فضاهای خارج عروقی راه می‌یابند. پذیرنده‌های مخصوصی برای اتصال آنها به دیواره عروقی و سپس مهاجرت بافتی وجود دارد. گرانولوسیتها هیچگونه ویژگی ذاتی نسبت به آنتی‌ژنها ندارند ولی نقش مهم در التهاب حاد و مقابله با میکروارگانیسمها ایفا می‌کنند. آنتی‌بادیها و اجزاء بسیاری از سیستم کمپلمان آنها را فعال می‌کنند، کموتاکسی و مهاجرت خارج عروقی آنها در این شرایط، شدت می‌یابد. هرگونه اختلال و ناهنجاری در مراحل فوق، استعداد ابتلا به عفونت را افزایش می‌دهد. در مواردی از نقص ایمنی مانند بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)، فعالیت ناقصی را از خود بروز می‌دهند و فاگوسیتوز ناموفق دارند. ساختار یک نوتروفیل در شکل ۵ نشان داده شده است.

نوتروفیل‌ها دارای ۲ نوع اصلی گرانول‌ها هستند. گرانولهای اولیه یا آزوروفیلیک که حاوی اسید هیدرولاز، میلوپراکسیداز می‌باشد که در متابولیسم اکسیداتیو سهم بسزایی دارند. گرانولهای ثانویه یا اختصاصی که حاوی لاکتوفرین و لیزوزیم است که در تخریب دیواره باکتری نقش ویژه‌ای را ایفا می‌کنند.



شکل شماره ۵: مورفولوژی یک نوتروفیل - هسته با لوب‌های متعدد و سیتوپلاسم حاوی گرانولهای فراوان

آنوزینوفیل‌ها: آنوزینوفیل‌های خون

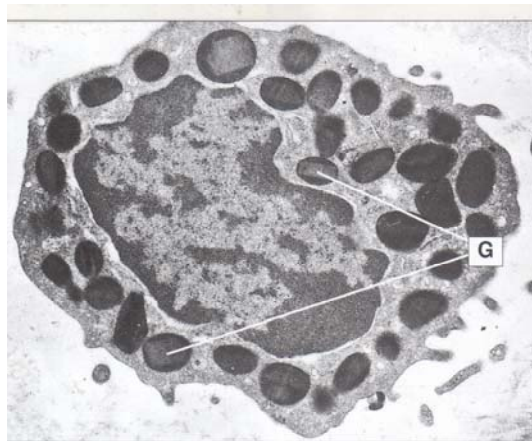
محیطی انسان دارای هسته دو قسمتی و تعداد بسیار زیادی گرانولهای سیتوپلاسمی است شکل شماره ۶، هسته و اجزاء گرانول سلول را نشان می‌دهد. در افراد سالم ۵-۲٪ لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند. نشانه‌هایی از توان فاگوسیتیک را از خود نشان می‌دهند. قادرند میکرب‌های بلع شده را کشته و فعالیت‌های اکسیداتیو ضد میکروبی را نشان دهند. گرانولهای آنوزینوفیلها بسیار منحصر بفردند. هسته کریستالوئیدی این گرانولها از لحاظ کدورت الکترونی با ماتریکس اطراف خود فرق دارد. جالب است بدانیم که آنوزینوفیل جزء معدود سلولهایی است که چنانچه قادر به بلع پارتیکل‌های هدف نباشد، با پرتاب مواد سیتوتوکسیک و آزادسازی محتویات گرانولی در فضای اطراف، سلولهای مجاور هدف را از پای در می‌آورد.

آنوزینوفیل‌ها با استفاده از این مکانیسم، نقش اساسی را در ایمنی برعلیه کرم‌های انگلی و برخی تکه‌یاخته‌ایها ایفا می‌کنند. بطوریکه اهداف غیرقابل فاگوسیتوز، دچار اضمحلال غشایی می‌شوند. پروتئین‌های رها شده از آنوزینوفیل‌ها پس از فیوزن با غشاء

هدف و تخریب لایه‌های لیپیدی، آنها را دچار انهدام می‌نمایند در مقابله با لارو کرم شیستوزوما، ائوزینوفیل، تنها سد دفاعی با حملات سیتوتوکسیک به سمت آنهاست. اصلی‌ترین سم سلول کش آنها پروتئینی بنام « پروتئینی بازی اصلی » Major Basic Protein است که از گرانولها تخلیه می‌شود و قادر به هضم اجزاء لیپیدی غشاء هدف است. ائوزینوفیلها را در دفاع بر علیه سلولهای توموری، مفید و ثمربخش میدانند. از حیث استقرار، گرانولوسیت‌هایی بافتی می‌باشند که در بافت‌های همبند و زیر ساختارهای اپی‌تلیالی، فراوانند. افزایش این سلولها در عفونتهای انگلی، پیامدهای مثبت و حفاظتی را بدنبال دارد و اما بدانییم از اینکه، ائوزینوفیلها در آلرژیها نیز راه می‌یابند.

لنفوسیت‌های T، ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها قادر به ترشح فاکتور کموتاکتیک برای ائوزینوفیل هستند (ECF). ائوزینوفیل نیز با ترشح آنزیم‌هایی همچون هیستامیناز بسیاری از وقایع التهابی را تحت کنترل و تنظیم منفی در می‌آورند. اثرات فاکتورهای ائوزینوفیلی، تضعیف پاسخ التهابی و کاهش مهاجرت سایر گرانولوسیتها به محل واقعه است.

در انسان سندرم هیپراائوزینوفیلیک حاصل عملکرد ناهنجار و کنترل نشده این سلولهاست و پیامدهای وخیم بسیار دارد. ائوزینوفیلها در ترمیم بافت مؤثرند همکاری آنها با فیبروبلاستها منجر به اصلاح ساختار ماتریکس بافت می‌گردد. تنظیم ترشح کلاژن توسط فیبروبلاستها، با عملکرد ائوزینوفیل صورت می‌پذیرد. ائوزینوفیلها قادر به افزایش فعالیت پروليفراتیو سطوح اپی‌تلیال نیز می‌باشند.



شکل شماره ۶ : ائوزینوفیل بالغ حاوی گرانول‌هایی با ساختمان کریستالوئیدی در محور مرکزی می‌باشد

سایر گرانولوسیت‌ها:

بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها : بازوفیل‌ها به مقدار خیلی کم در جریان خون (کمتر از ۰/۲٪ لکوسیتها) یافت می‌شوند. با وجود گرانولهای فراوان، عمل ریزه‌خواری دفاع ضد میکربی ندارند. شکل شماره ۷ یک بازوفیل تیپیک را با گرانولهای تیره نشان می‌دهد. آنها به بافت‌های مختلف مهاجرت می‌کنند. در پوست یافت می‌شوند. ماست سل‌ها اصلاً در جریان خون دیده نمی‌شوند. از لحاظ بعضی خصوصیات، اغلب غیرقابل تشخیص از بازوفیل هستند. ۲ نوع مختلف ماست سل وجود دارد. یکی استقرار بافتی - مخاطی (MMC) که در اپی‌تلیوم مخاطها بفرآوانی موجود است. یکی ماست سل‌های بافت پیوند یا همبند (CTMC). بازوفیل‌های بالغ خون دارای گرانولهای با پراکندگی اتفاقی هستند که توسط غشاء‌هایی احاطه شده‌اند. گرانولهای آنان حاوی مواد محرک التهاب و نیز هپارین می‌باشد.

محرک دگرانولاسیون بازوفیل‌ها یا ماست سل‌ها، اغلب یک آلرژن است. آنتی‌بادی خاصی بنام IgE، میل ترکیبی بسیار به اتصال به ماست سل و بازوفیل دارد زیرا بر روی آنها واجد گیرنده است. پس از اتصال آلرژن به IgE سطح ماست سل یا بازوفیل، عمل رهاسازی و تخلیه گرانولها انجام می‌گیرد. این عمل به سرعت انجام می‌گیرد. واسطه‌هایی مانند هیستامین و سروتونین، علائم زیانبار آلرژی را ظاهر می‌سازند. عوارض التهاب بافتی و عروقی ناشی از همین مواد التهابی آنهاست.



شکل ۷: مورفولوژی بازوفیل در گردش خون عمومی با گرانولهای فراوان - همچنین در سمت راست ساختار فوق ساختمانی یک بازوفیل خوکیچه هندی نشان داده شده است.

پلاکتها : پلاکت‌های خون، علاوه بر نقشی که در انعقاد خون دارند در پاسخهای ایمنی و بخصوص التهاب دخالت می‌نمایند. می‌دانیم که از مگاکاریوسیت مغز استخوان منشاء می‌گیرند. حاوی MHC در سطح خود هستند. التهاب آنها را و دار به دگرانولاسیون می‌نماید. آنها نیز منابعی از واسطه‌های التهابی می‌باشند. (منجمله هیستامین و سروتونین). با عملکرد فاکتور خون ویلبراند رابطه دارند. متعاقب آسیب به سلولهای اندوتلیال به سطوح بافت آسیب دیده می‌چسبند. پلاکت‌های چسبیده شده، موادی را آزاد می‌کنند که نفوذ پذیری عروق را افزایش می‌دهد. با فعالیت سیستم کمپلمان و راه‌اندازی آبشار آنزیماتیک، ارتباط دارند. مواد کموتاکتیک نیز تولید می‌کنند. البته نقش آنها در محدود کردن محوطه التهاب با تولید لخته انعقادی یا همان ترومبوز بسیار اهمیت دارد. پلاکتها منابع خوبی برای تولید اتو آنتی‌ژنها و بروز پدیده‌های خود ایمنی می‌باشند.

جمعیت سلولهای لنفوئیدی که در پاسخهای اختصاصی مؤثرند

لنفوسیت‌ها، تنها سلولهایی هستند که گیرنده‌های اختصاصی برای آنتی‌ژنها دارند. بنابراین سلول میانجی‌های کلیدی ایمنی اکتسابی می‌باشند اگر چه تمامی لنفوسیت‌ها از نظر مورفولوژی شبیه هم هستند و از نظر شکل غیر قابل افتراق‌اند، اما از نظر دودمان، عملکرد، فنوتیپ و قدرت فعالیت و توان پاسخگویی بیولوژیکی، پیچیدگی، اختلافات بسیار بارزی دارند. حتی زیرجمعیتی از آنها، بازوی اجرائی مهمی را در پاسخ سلولی طبیعی تشکیل می‌دهد. امروزه این سلولها بوسیله اجزاء سطحی‌شان که تحت عنوان مارکر و یا CD است، شناسایی می‌شوند. واژه CD (Cluster of differentiation) نامگذاری استاندارد برای پروتئین‌ها و اجزاء‌غشایی سطح سلولهاست. این دسته‌های متمایز کننده به عنوان الگوهای اختصاصی و شاخص‌های سطحی در تمایز رده‌های لکوسیتی بکار گرفته میشوند. بخصوص دودمان لنفوئیدی به شدت به این تمایز بندی وابسته‌اند. لنفوسیت‌های T از روی همین CD هاست که شناسائی و تعیین هویت می‌شوند. این مارکرها در تجربیات و تحقیقات آزمایشگاهی کاربرد فراوان دارند. لنفوسیت‌های T از این حیث به دو گروه عمده تحت عنوان لنفوسیت‌های CD_4^+ و CD_8^+ تفکیک می‌شوند. لنفوسیت‌های B نیز که تنها سلولهایی با قدرت تولید آنتی‌بادی هستند، گروه بندی خاصی را از خود نشان می‌دهند. گروه اول از لنفوسیتها B گیرنده‌های آنتی‌ژنی نسبتاً غیراختصاصی دارند. و گروه دوم با عمل شناسایی و اختصاصیت بالای گیرنده آنتی ژنیک مشخص می‌شوند سعی می‌گردد نکات مهم در خصوص تعاریف سلولی در این ۲ دسته مطرح گردد. شکل شماره ۸، ویژگی‌های سلولی و عملکردی دستجات لنفوسیتی را نشان می‌دهد.

الف	نوع سلول	مرحله		
		دست نخورده	موثر	خاطره‌ای
	سلولهای B			
	سلولهای T کمکی			
ب	ویژگی	مرحله		
		دست نخورده	موثر	خاطره‌ای
	گیرنده آنتی‌ژن	دارد	سلولهای B: کم سلولهای T: دارد	دارد
	طول عمر	ماهها	کوتاه (روزها)	طولانی (سالها)
	عملکرد موثر	ندارد	دارد سلولهای B: ترشح آنتی‌بادی سلولهای T کمکی: ترشح سیتوکین CTLs: لیز سلولی	ندارد
	ویژگیهای اختصاصی - سلولهای B - میل ترکیبی Ig - ایزوتیپ Ig - سلولهای T - مهاجرت	کم IgD , IgM به گره‌های لنفی	متغیر IgE, IgA, IgG, IgM به بافتهای محیطی	بالا (بلوغ میل پیوندی) مختلف به گره‌های لنفی و بافتهای

شکل شماره ۸ : مراحل اولیه و تمایز لنفوسیتها ، شکل الف : آنتی‌ژن‌های خارجی توسط لنفوسیت‌های دست نخورده شناسایی می‌شود. سلولهای موثر از این دودمان تمایز می‌نمایند. سلولهای موثر رده B ، پلاسما سل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی هستند. لنفوسیت‌های T و B در بخش ب تصویر با ویژگیهای مهم توصیف شده‌اند. فرایندهای بلوغ میل پیوندی و تغییر کلاس در سلولهای B مربوط به تحریک سلول در تولید انواع کلاس‌های آنتی‌بادی است که در مباحث بعدی مطرح می‌گردد.

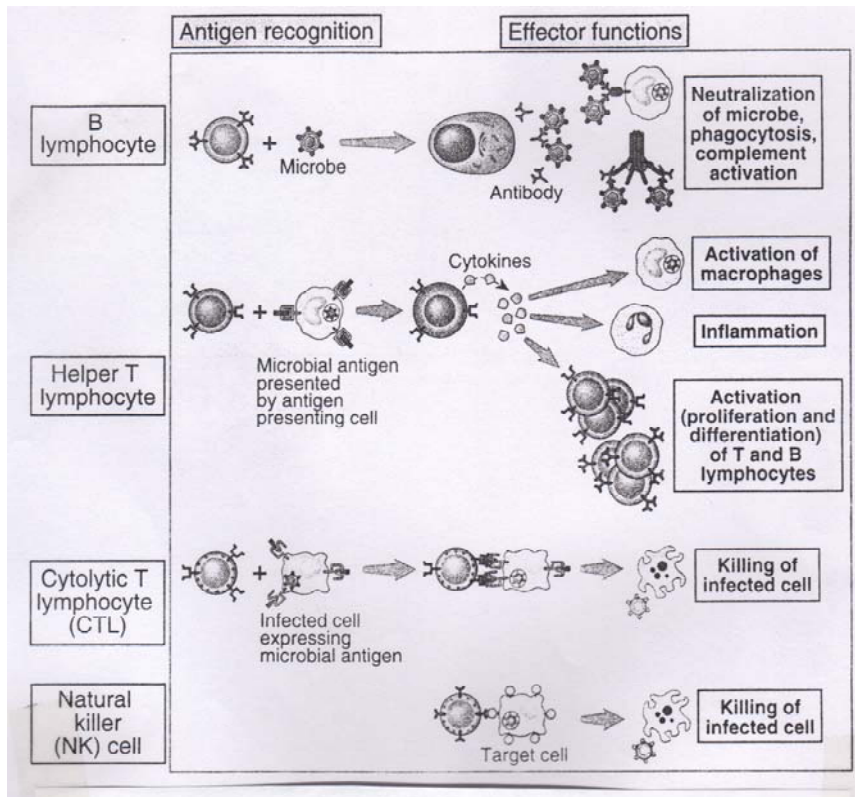
لنفوسیت‌های T

همانگونه که بارها اشاره شد، لنفوسیت‌های T ، مسئول تولید ایمنی سلولی در بدن هستند، آنها فقط قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را شناسایی می‌کنند که به مولکولهای کمپلکس سازگاری نسجی (MHC) متصل شده باشد. به مبحث MHC مراجعه شود. براساس مجموعه آنتی‌ژن -MHC و ترتیب قرار گرفتن هریک از دو کلاس MHC (I و II) گیرنده‌هایی برای شناسایی این مجموعه در سطح لنفوسیت‌های T سلول حضور دارند. همانگونه که اشاره نمودیم، این سلولها براین اساس گروه بندی می‌شوند. گروه اول با مارکر $CD4^+$ T cell)CD4 که پپتید بیگانه را در کنار کلاس دو MHC می‌شناسد. به این معنا که برای تکمیل عمل شناسایی این کمپلکس، سلول دارای مارکر CD4 است. مارکر CD4 بخش ثابت مولکول MHC کلاس II را می‌شناسد. این گروه لنفوسیتی عمدتاً "اعمال کمکی برای ادامه روند ایمنی سلولی (گاهی نیز ایمنی هومورال) را فراهم می‌نمایند. در صورت عرضه مجموعه آنتی ژن به این سلولها، و به کمک مارکر CD4، سلول T فعال شده و تحت عنوان T لنفوسیت

کمکی پاسخهای دفاعی را شتاب میبخشد. گروه دوم، (T helper=Th) لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک هستند. (Cytotoxic T lymphocytes) یا CTL که مارکر CD8 را دارا می‌باشد. عملکرد آنها شناسایی و تخریب سلولهای خودی بدن است که به آلودگی ویروسی دچار گشته است و آنتی‌ژنهای ویروسی را در سطح خود آشکار میسازد. آنتی‌ژنهای ویروسی در سطح سلول و در کنار MHC کلاس I قرار می‌گیرد. مجموعه فوق توسط T لنفوسیت CD8⁺ شناسایی می‌شود. مارکر CD8 برای شناسایی بخش ثابت مولکول MHC کلاس I است. پس سیتوتوکسیسیته به معنای لیز و تخریب سلولی است که به دلیل آلودگی میکربی (ویروسی)، آنتی‌ژن بیگانه را به همراه MHC کلاس I در سطح خود عرضه نموده و هدف برای T لنفوسیت با مارکر CD8 و عملکرد سیتوتوکسیک است. این نکته قابل ذکر است که در شرایطی غیر از آلودگی‌های میکربی، مثلاً ورود یک سلول آلوژنیک (در پیوند و انتقال خون) یا بروز یک موتاسیون و ترانسفورماسیون در بدخیمی‌ها، امکان عرضه یک پپتید آلوژنیک و یا آنتی‌ژن جدید توسط سلول، فراهم آمده و می‌تواند اهداف دیگری از سلولهای T سیتوتوکسیک با مارکر CD8 باشد. علاوه بر دسته‌بندی ذکر شده در مورد لنفوسیت‌های T، نوعی تفکیک و تمایز از حیث عملکرد گیرنده آنتی‌ژن شامل حال این سلول میگردد. این تمایز از حیث عملکرد اختصاصی یا غیراختصاصی سلول است. گروه اول از T لنفوسیتها، که ویژگی گیرنده آنها زیاد نیست و با نام T cell Receptor نوع اول یا (TCR₁) معروف است در بافتهای پوششی بدن فراوانند (پوست و مخاط) و نوع دوم (TCR₂) که اساس اختصاصیت در ایمنی سلولی را تشکیل می‌دهد و در اعضای لنفاوی مستقرند.

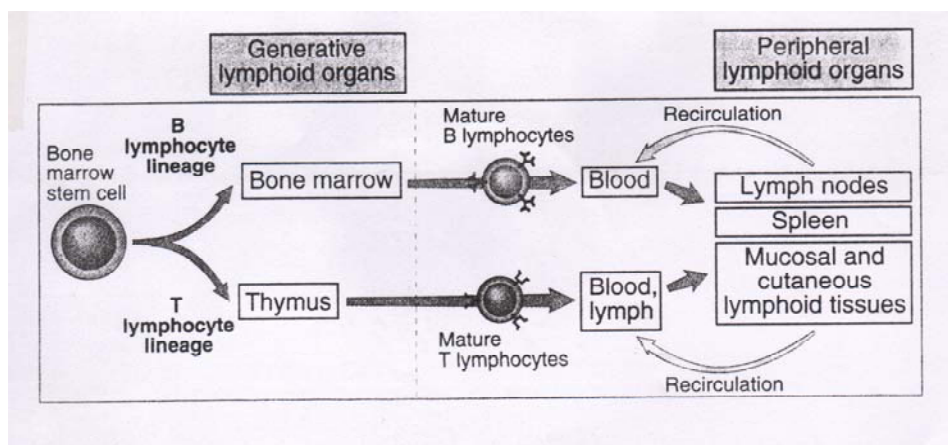
لنفوسیت‌های B:

بطور کلی روند بلوغ و تکامل B سل‌ها در مغز استخوان انجام می‌شود. گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B بالغ که با آنتی‌ژن مواجه نشده‌اند، همان ایمن گلوبولین های M و D متصل به غشاء هستند تاکنون وابستگی مجموعه فوق به مولکولهای MHC ثابت نگردیده است. لنفوسیت‌های B قدرت شناسایی آنتی‌ژن توسط این گیرنده‌ها را بطور مستقل و مستقیم دارند. این سلولها پس از شناسایی آنتی‌ژن، دچار تحول و دستخوش تکامل شده و تبدیل به پلاسما سل تولید کننده آنتی‌بادی می‌شوند. همان آنتی‌بادی که ابتدا بصورت یک ایمن گلوبولین سطحی، مسئول شناسایی آنتی‌ژن است. جالب است بدانیم که B لنفوسیتها خود می‌توانند پردازش کننده آنتی‌ژن بوده و آنرا به قطعات پپتیدی تبدیل نمایند. بهر حال فراوده نهایی B لنفوسیتها همان آنتی‌بادی است که قادر به اتصال به آنتی‌ژن می‌باشد (شکل شماره ۹)



شکل شماره ۹: کلاس‌های مختلف لنفوسیت‌ها - هر گروه از لنفوسیتها، فراورده‌ها و اجزای مختلفی از پاتوژن را شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های B، آنتی‌ژنهای محلول اسطح سلول میکروبیال را شناسایی می‌کنند و سپس تبدیل به سلول تولید کننده آنتی‌بادی می‌شود.

نوعی گروه بندی در مورد لنفوسیت‌های B وجود داد. آنها یا B₁ هستند و یا B₂ - منظور از این گروه بندی، وجود گیرنده‌هایی با اختصاصیت بالا و یا بدون اختصاصیت است. گروه B₁، آنهایی هستند که توان شناسایی مولکولهای محدود را دارند مثلاً پلی ساکارید میکروبیها که به دلیل این خصوصیت، فقط در نواحی خاصی از بدن مثلاً "محوطه پریتونئال یافت می‌شوند. مارکر اصلی در تفکیک این گروه مارکر CD₅ می‌باشد. گروه B₂، لنفوسیت‌های B با هتروژنیسیته بالا و گیرنده آنتی ژنیک برای انواع آنتی ژنها و مواد شیمیایی و ماکرومولکولهاست. در فصل‌های بعد و بخصوص تعاریفی که در پاسخهای ایمنی هومورال خواهد آمد با این سلول بیشتر آشنا می‌شویم. مارکرهای اصلی این لنفوسیتها عبارتند از CD₁₉، CD₂₀، CD₂₁، لنفوسیت‌های B، اکثراً تمایل به استقرار در اعضای لنفاوی مانند مغز استخوان، طحال و غدد لنفاوی را دارند. کمتر به گردش خون وابسته‌اند بطوریکه فقط ۵-۱۵٪ تک‌هسته‌ایهای گردش خون را شامل می‌شوند. در حالت تبدیل به پلاسماسل هم فقط آنها را در اعضای لنفاوی می‌توان جستجو کرد. پلاسماسل، حاصل بلوغ نهائی لنفوسیت B است که آنتی‌بادی تولید می‌کند. مراحل تکامل و بلوغ لنفوسیت B و T در تیموس و مغز استخوان در شکل شماره ۱۰ آمده است.

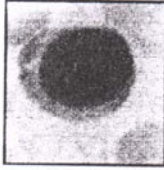





شکل شماره ۱۰: بلوغ لنفوسیتها، لنفوسیتها در بافتهای لنفاوی زایا (مغز استخوان و تیموس) از پیش ساز لنفوسیتها به وجود می‌آیند. لنفوسیت‌های بالغ به اندامهای لنفاوی محیطی وارد می‌شوند و در آنجا به آنتی ژنهای خارجی پاسخ می‌دهند و همچنین از همانجا مجدداً وارد خون و لنف می‌شوند.

سلولهای لنفوسیتی رده سوم

سومین کلاس از لنفوسیتها، سلولهای کشته‌کننده طبیعی یا Natural Killer cell هستند که در گردش خون و لنف و نیز در برخی اعضای لنفاوی مانند طحال فراوانند. همچنین در ارگانهای دیگر مانند کبد و در جدار پوشش اپی‌تلیال نیز یافت می‌شوند. این سلولها به دلیل حضور گرانولهای فراوان در سیتوپلاسم، مورفولوژی خاصی دارند که به آنها Large Granular Lymphocyte نیز می‌گویند آنها در شرایطی مانند تولید یک سلول سرطانی، قبل از بروز تومور فعال می‌شوند. بنابراین جزء اصلی از نوعی پاسخ دفاعی بنام مراقبت ایمنی (Immune Survielence). آنها به برخی تولیدات اولیه سلول‌های بدخیم حساسند. پس در صورت بروز سریعاً آنها از پای در می‌آورند. این سلولها بدون نیاز به گیرنده آنتی ژنی خاص و یا شناسایی مولکولهای MHC کلاسیک، می‌توانند اهداف ترانسفورمه را تخریب نمایند (شکل شماره ۹). در ضمن این سلولها در پاسخهای حفاظتی بر علیه

عفونتهای ویروسی و مایکوباکتریایی نیز نقش عمده دارند. پس می توان ادعا نمود که بازوی عملکردی آنها بیشتر متمایل به ایمنی ذاتی و طبیعی است. البته نشانه‌ای از دخالت این سلول‌ها در پاسخهای اکتسابی نیز موجود است. تعداد آنها بمراتب کمتر از T و B لنفوسیتهاست. (حدود ۱۰٪ از کل تک هسته‌ایهای گردش خون) سلولهای NK در تولید اینترفرون که پروتئین ضد فعالیت و تکثیر میکربهای داخل سلولی است . بسیار توانمندند. با این سلولها در بحث‌های آینده بیشتر آشنا می‌شویم. شکل شماره ۱۱: خلاصه ای از سلولهای اصلی دفاع ایمنی که از آنها نام برده شد را بطور شماتیک نشان می دهد.

اعمال اصلی	نوع سلول
شناسایی اختصاصی آنتی ژنها لنفوسیت‌های B : واسطه‌های ایمنی هومورال لنفوسیت‌های T : واسطه‌های ایمنی سلولی سلولهای کشنده طبیعی: واسطه‌های ایمنی ذاتی	لنفوسیت‌ها: لنفوسیت‌های B : لنفوسیت‌های T ؛ سلولهای کشنده طبیعی 
گرفتن آنتی ژنها برای عرضه به لنفوسیتها سلولهای دندریتیک: شروع پاسخهای سلول T ماکروفاژها: شروع و فاز موثر ایمنی سلولی سلولهای دندریتیک فولیکولی: عرضه آنتی ژنها به لنفوسیت‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال	سلولهای عرضه کننده آنتی ژن سلولهای دندریتیک؛ ماکروفاژها؛ سلولهای دندریتیک فولیکولی  
از بین بردن آنتی ژنها لنفوسیت‌های T : سلولهای T کمکی و لنفوسیت‌های T سیتولیتیک ماکروفاژها و مونوسیت‌ها: سلولهای سیستم بیگانه خوار تک هسته‌ای گرانولوسیت‌ها: نوتروفیلها، ائوزینوفیلها	سلولهای موثر: لنفوسیت‌های T ؛ ماکروفاژها؛ گرانولوسیتها 

شکل شماره ۱۱ : سلولهای اصلی سیستم ایمنی انواع سلولهای اصلی دخیل در پاسخهای ایمنی و عملکرد آنها نشان داده شده است. میکروگرافهای ستن چپ جدول ، مورفولوژی تعدادی از سلولهای هرگونه را نشان می‌دهد

سلولهای عرضه کننده آنتی ژن

این واژه علمی و عملکردی است نه یک فنوتیپ خاص و تحت گروهی مجزا در سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی. عملکرد این سلول مهم است که می‌تواند از برخی از دودمان‌های لنفوئیدی یا غیرلنفوئیدی مشتق شده باشد. اماکن ورودی و رایج میکربها (سطوح خارجی بدن شامل پوست و مخاطات گوارش و تنفس) جایگاههای ورودی و دروازه اصلی میکربهاست. در این محل‌ها سلولهای تخصص یافته‌ای در زیرپای تلیوم و لایلای سلولهای پوششی قرار گرفته‌اند و آنتی ژنها را می‌گیرند و به نزدیک‌ترین بافت لنفاوی منتقل می‌دهند. (مثلاً در پوست سلولی بنام سلول لانگرهانس این عمل را انجام می‌دهد. این سلول خود یک مشتقی از ماکروفاژ ثابت بافتی است). سلولهایی بنام دندریتیک (این نامگذاری به دلیل زوائد سیتوپلاسمی فراوان و دندریت مانند است که عمل بدام اندازی و عرضه آنتی ژن را آسان تر می‌کند)، آنتی ژنهای پروتئینی میکربها را که از طریق اپی تلیوم وارد می‌شوند را بدام اندخته و به نزدیک‌ترین تشکیلات لنفاوی می‌رساند. این سلولها در پوست نیز همین عمل را انجام

می‌دهند. در هنگام تزریق آنتی‌ژن (مثلاً واکسیناسیون یا تجربیات عملی آزمایشگاهی) این سلولها عمل مشابه فوق را انجام می‌دهند. این سلولها نه فقط آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند، بلکه آنرا بلع نموده و به قطعات کوچکتری تبدیل می‌نمایند. آنها بهترین وسایل و امکانات را برای هضم و دگراده کرده قطعات بزرگ دارند. آنتی‌ژن اولیه و دست نخورده، توسط این سلولها به قطعات کوچک پپتیدی تبدیل می‌شوند تا امکان عرضه سلولهای لنفوسیتی (لنفوسیت T) تسهیل یابد. این سلولها نه تنها آنتی‌ژن را آماده و پرورش می‌دهند تا به لنفوسیتها تحویل دهند، بلکه با تولید مولکولها و فرآورده های ایمونولوژیک که عمده‌ترین آنها سیتوکاینها هستند. کمک لازم برای ارسال پیام تحریکی به لنفوسیتها را فراهم سازند (این همان پیام ثانویه است که در روند فعالیت لنفوسیتی از آن ذکر شد) پس بطور خلاصه باید گفت که سلولهای تخصص یافته‌ای که آنتی‌ژنها را به سلولهای T عرضه می‌کنند، پیامهای ثانویه را نیز فراهم می‌نمایند. اینها سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن آنها بطور حرفه‌ای هستند. البته باید غلظت اجزاء سازگار نسبی یا همان آنتی‌ژنهای MHC نیز در سطح آنها، زیاد باشد. نخستین نمونه‌های APC، سلولهای دندریتیک هستند. اما ماکروفاژها و انواع دیگری از سلولها نیز همین عملکرد را دارند.

سلولهای دندریتیک ارائه دهنده آنتی‌ژن به لنفوسیت T کاملاً شناخته شده‌اند. فنوتیپ خاصی پیدا نموده‌اند (مثلاً مارکر CD₁ و CD₈₃). اینها عمدتاً در پوست، غدد لنفاوی و طحال و تیموس وجود دارند. که نمونه بارز آنها همان سلولهای لانگرهانس پوست است و آنتی‌ژن را از طریق جریان لنفاوی به غده لنفاوی هدایت می‌کند. باوجود استقلال لنفوسیت‌های در شناخت و بلع آنتی‌ژنها، گروه اختصاصی دیگری از سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن وجود دارد بنام سلولهای دندریتیک فولیکولی که در بافت‌های لنفاوی و طحال یافت می‌شوند. این سلولها در شرایط خاصی مانند آنتی‌ژن متصل شده به آنتی‌بادی و یا کمپلمان، قادر به شناسایی مجموعه می‌باشد در این حالات، آنتی‌ژن تحول دیگری برای بروز پاسخ‌های سلولی می‌نماید. این گروه‌های سلولی که مورفولوژی دندریتیک دارند از منشاء لنفوئیدی یا منوسیتی می‌باشند. بتازگی دندریتیک سل‌هایی با منشاء میلوئیدی نیز کشف شده است.

فصل هفتم

ژنتیک پاسخهای ایمنی

ژنتیک پاسخهای ایمنی

بطور معمول ژنتیک پاسخهای ایمنی در دو زمینه مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرد:

(۱) ژنتیک ایمنولوگلوبولینها یا به عبارت دیگر ژنتیک پاسخهای ایمنی هومورال.

(۲) ژنتیک لنفوسیت‌های T یا ژنتیک پاسخهای ایمنی سلولی.

هدف از بررسی ژنتیک پاسخهای ایمنی آن است که دریابیم از نظر ژنتیکی چه عوامل یا فاکتورهائی دخیلند تا

سیستم ایمنی اختصاصی بتواند در کنار تنوع (Diversity) پاسخ دهی به ویژگی نیز دست یابد.

بطور کلی : پاسخهای ایمنی را می‌توان به دو گروه عمده تقسیم بندی کرد:

(۱) پاسخهای ایمنی غیراختصاصی یا ذاتی یا غریزی (Natural, native, Innate Immunity).

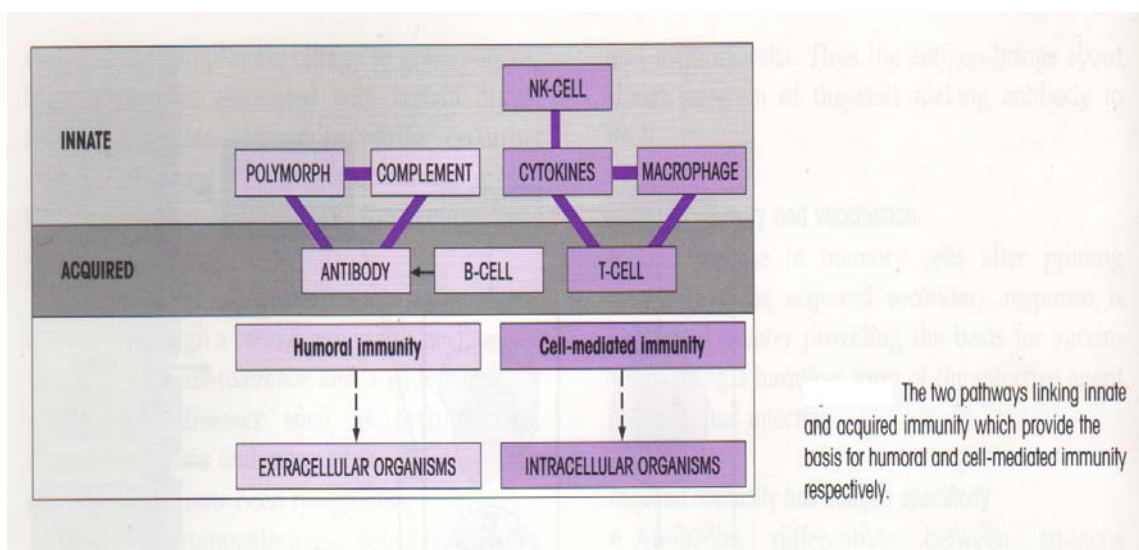
(۲) پاسخهای ایمنی اختصاصی (Acquired, Specific, Adaptive Immunity).

پاسخهای غیراختصاصی اولین سد دفاعی سیستم ایمنی بدن هستند. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی، دفاع اولیه در برابر

عفونتها را فراهم می‌کنند. پاسخهای ایمنی Adaptive دیرتر تکامل می‌یابند و فعال شدن لنفوسیت‌های B و T را

شامل می‌شوند(شکل ۱).

شکل ۱



مقایسه ایمنی ذاتی (غیراختصاصی) و ایمنی Adaptive (اختصاصی):

در پاسخهای ایمنی اختصاصی سه ویژگی بارز وجود دارد که در پاسخهای ایمنی غیراختصاصی دیده نمی‌شود. برای

درک بهتر این مطلب به جدول زیر دقت کنید:

جدول ۱

Characteristics	Innate	Adaptive
Specificity	For Structures shared by groups of related microbes	For antigens of microbes and for nonmicrobial antigens
Diversity	Limited	Very Large
Memory	None	Yes
Nonreactivity to self	Yes	Yes
Components	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial chemicals Complement Phagocytes	Lymphocytes in epithelia, antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins	(macrophages, neutrophils),	Antibodies
Cells	natural killer cells	Lymphocytes

۱) در پاسخهای ایمنی غیراختصاصی ویژگی زیادی برای عامل محرک سیستم ایمنی وجود ندارد و پاسخهای ایمنی غیراختصاصی در برابر همه عوامل برانگیزاننده سیستم، تقریباً به یک صورت ایجاد می‌شوند. در حالیکه در پاسخهای ایمنی اختصاصی، ویژگی فوق العاده زیادی وجود دارد. بدین معنا که لنفوسیت‌های B و T که به Ag های بیگانه پاسخ می‌دهند، دارای گیرنده‌های غشائی هستند که تفاوت‌های اندک بین Ag های مختلف را تشخیص می‌دهند.

۲) در سیستم ایمنی غیراختصاصی تنوع پاسخ‌دهی (Diversity) وجود ندارد یا اگر هم هست به صورت بسیار محدود می‌باشد در حالیکه سیستم ایمنی اختصاصی دارای تنوع بسیار گسترده می‌باشد.

۳) در سیستم ایمنی غیراختصاصی بعد از برخورد با عامل خارجی خاطره ایمنولوژیک ایجاد نمی‌شود در حالیکه در سیستم ایمنی اختصاصی یک رده از لنفوسیت‌هایی که با Ag برخورد داشته‌اند به سلول‌های خاطره‌ای (Memory cell) تمایز می‌یابند که در برخوردهای بعدی با همان Ag وارد عمل شده و بسیار شدیدتر و سریعتر از پاسخ ایمنی اول واکنش نشان می‌دهند.

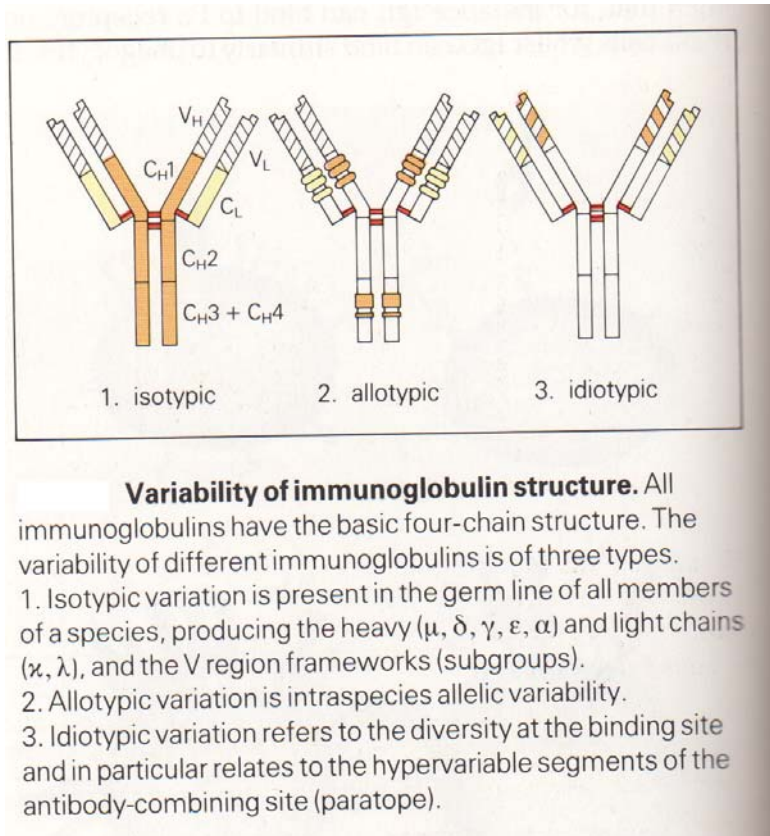
در سیستم ایمنی اختصاصی ۳ جزء وجود دارد که ویژه عمل می‌کنند: لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B و Ab هائی که توسط لنفوسیت‌های B ترشح می‌شوند، این سه جزء که اختصاصیت عمل دارند دارای خاصیت ایدیوتیپی (Idiotypic) هستند.

۱) خواص ایدیوتیپی در آنتی‌بادیها

خواص ایدیوتیپی در ساختمان Ab ها در واقع به خواص آنتی‌ژنیکی بخش Variable زنجیره سبک و سنگین ایمونوگلوبولینها اشاره دارد.

یادآوری: دو بخش Variable زنجیره‌های سبک و سنگین در مقابل هم قرار می‌گیرند و یک Active site یا حفره پاراتوپ را به وجود می‌آورند که Ag به آن متصل می‌شود. در واقع اپی توپ Ag یا شاخص آنتی‌ژنیکی Ag determinant به آن متصل می‌شود (شکل ۲).

شکل ۲



۲) خواص ایدیوتیپی در لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B بر روی غشای خود دارای گیرنده‌های اختصاصی از جنس ایمونوگلوبولین هستند که با نام BCR یا (B cell Receptor) معرفی می‌شوند. هر سلول B در سطح خود فقط یک نوع گیرنده آنتی‌ژنیک دارد که از این یک نوع می‌تواند تعداد زیادی داشته باشد (۱۰۰ هزار تا ۲۰۰ هزار مولکول).
 نکته: باید توجه داشته باشید که ایمونوگلوبولین‌های مستقر بر روی غشای B-cell دیگر Ab نامیده نمی‌شوند بلکه تنها ایمونوگلوبولین‌هایی که از B-cell به بیرون ترشح می‌شوند آنتی‌بادی نامیده می‌شوند. در واقع هر Ab حتماً Ig است ولی هر Ig الزاماً Ab نیست.

۳) خواص ایدیوتیپی در لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T نیز بر روی غشای خود دارای گیرنده اختصاصی به نام (T cell Receptor) TCR هستند.
 TCR ها را بر اساس نوع زنجیره‌های تشکیل دهنده به دو دسته تقسیم می‌کنند:
 الف- TCR₁ که از دو زنجیره δ و γ تشکیل شده است و ۱۰-۵٪ کل لنفوسیت‌های T را تشکیل می‌دهد.

ب- TCR₂ که از دو زنجیره α و β تشکیل شده است و ۹۵-۹۰٪ بقیه جمعیت را تشکیل می‌دهد. در زیر ژنهای سازنده محصولات ایمونولوژیکی که دارای خواص ایدیوتیپی هستند معرفی می‌گردند:

- ژنهای Variable (V)
- ژنهای Joining (J)
- ژنهای Diversity (D)
- ژنهای Constant (C)

ابتدا به چگونگی سازماندهی ژنوم ایجاد کننده Ig ها می‌پردازیم:

بخش Variable زنجیره سبک را دو ژن V و J تولید می‌کنند. پس خاصیت ایدیوتیپی زنجیره سبک محصول دو ژن V و J می‌باشد.

اما بخش ثابت زنجیره سبک مربوط به ژن C است که از این ژن‌ها در انسان دو نوع وجود دارد:

(۱) ژن C کاپاساز (C κ) که تاکنون فقط یک نوع ژن C کاپاساز در انسان کشف شده است.

(۲) ژن C لانداساز (C λ) که تاکنون ۶ نوع در انسان و ۹ نوع در موش کشف شده است.

نکته: در انسان ژن C κ روی کروموزوم شماره ۲ و ژن C λ لانداساز روی کروموزوم شماره ۲۲ قرار دارد (شکل ۳).

شکل شماره ۳

peptide	mouse	human
IgH	12	14
λ	16	22
κ	6	2
TCR α	14	14
TCR β	6	7
TCR γ	13	7
TCR δ	14	14
MHC	17	6
β_2 -microglobulin	2	15

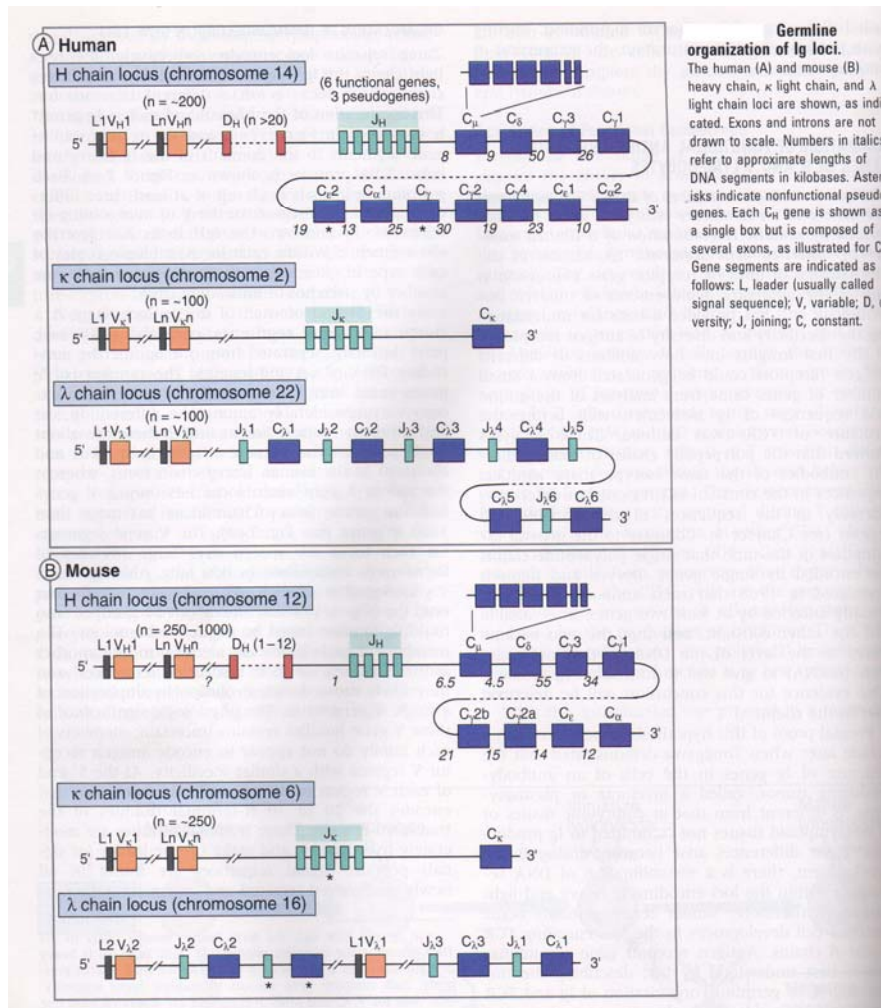
Chromosome location of MHC and antigen receptor genes. The numbers refer to the chromosomal location of the genes for the various peptides in man and mouse. Note that all of the loci are completely separate, with the single exception of the T cell receptor (TCR) δ chain which lies within the TCR α gene loci.

پس کلاً برای ساخت (زنجیره سبک Ig)ها ۳ ژن نیاز داریم. بخش متغیر زنجیره توسط دو ژن V و J و بخش ثابت آن محصول یک ژن K ساز یا یکی از ۶ نوع ژن λ ساز است. پس سه ژن می‌تواند یک پلی‌پپتید زنجیره سبک را ایجاد کند. برخلاف VL بخش Variable زنجیره سنگین محصول سه ژن V و D و J است. به دلیل وجود یک ژن اضافه D در تولید بخش متغیر زنجیره سنگین این زنجیره نسبت به زنجیره سبک از تنوع بیشتری هم برخوردار است و ضمناً در اتصال به Ag نقش بیشتری داشته و قوی‌تر به Ag متصل می‌شود.

قسمت ثابت زنجیره سنگین محصول ژنهای Cμ برای IgM، Cδ برای IgD، Cγ1 تا Cγ4 برای IgG1 تا IgG4، Cα1 و Cα2 برای IgA1 و IgA2 و Cε برای IgE می‌باشد(شکل ۴).

نکته: کلیه ژنهای کدکننده زنجیره سنگین Ig انسانی روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارد. خواص ایدیوتیپی زنجیره سبک را Ig ژنهای V و J و خواص Idiotypic زنجیره سنگین را ژنهای V و D و J ایجاد می‌کنند.

شکل شماره ۴



و اما سوالی که در اینجا مطرح می‌شود این است که از این ژنها در طول تکامل چگونه استفاده می‌شود، تا دو مشخصه ویژگی **Specificity** و **Diversity** (تنوع) تجلی یابد.

برای بدست آوردن جواب این سوال، محققان کروموزومهای سازنده محصولاتی که دارای خاصیت ایدیوتیپی است را از دو نوع سلول جدا کردند:

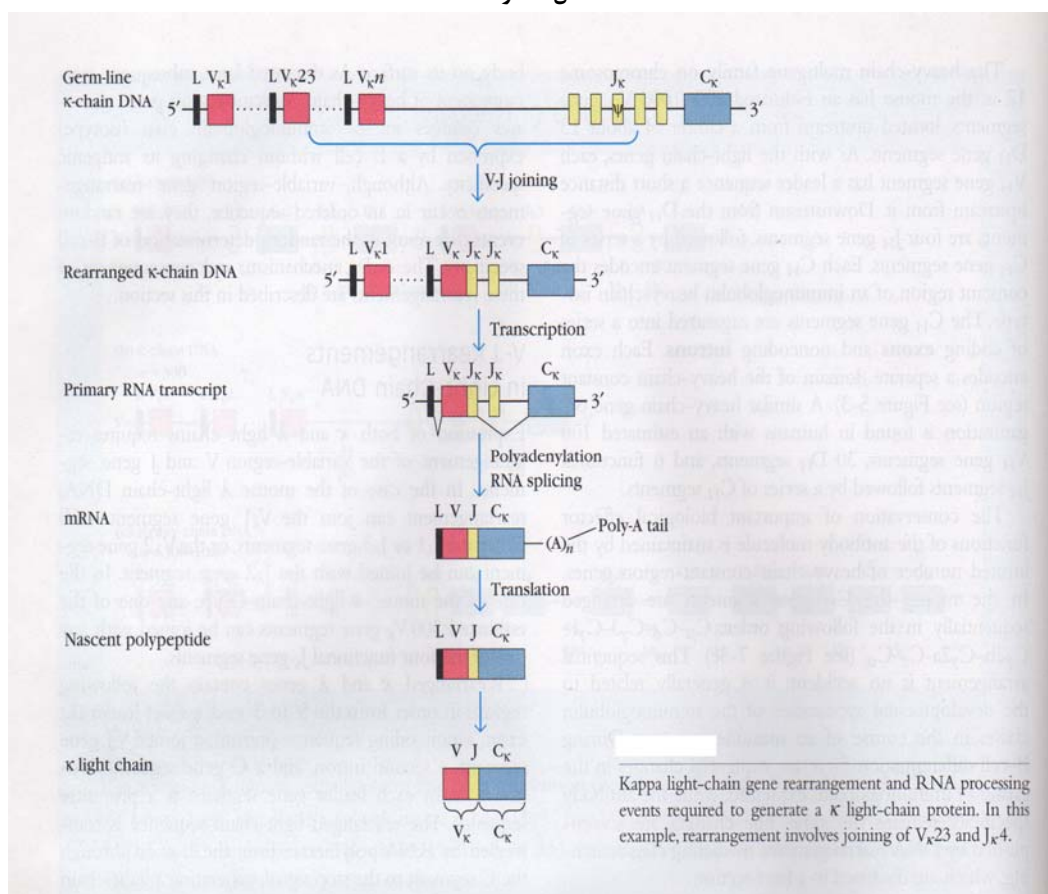
۱- سلول تکامل نیافته در مراحل اولیه تکامل (نابالغ)

۲- سلول تکامل یافته بالغ

سپس نقشه ژنتیکی کروموزومها را کاملا بدست آورده و بعد این دو نقشه را با یکدیگر مقایسه نمودند. مثلاً در

شکل ۵ کروموزوم شماره ۲ کاپاساز انسان را مشاهده می‌کنید که از یک سلول تکامل نیافته جدا شده و نقشه آن بدست آمده است. حال اگر از قسمت 5' به 3' بررسی کنیم:

شکل شماره ۵



ابتدا تعدادی ژن V مشاهده می‌شود که چون تعداد آن زیاد است از V_1 تا V_n نمایش داده می‌شود. ژنهای V از یکدیگر جدا بوده و بین آنها اینترونهایی وجود دارد. بعد از ژنهای V با فاصله یا اینترونی (**Interon**) چند ژن J و بعد با فاصله‌ای تنها ژن C کاپاساز را مشاهده کنید. اما اگر کروموزوم شماره ۲ را از یک سلول تکامل یافته مثل سلول B بالغ جدا نموده و بررسی نمائیم: از 5' به 3' آنچه می‌بینیم به قرار زیر است:

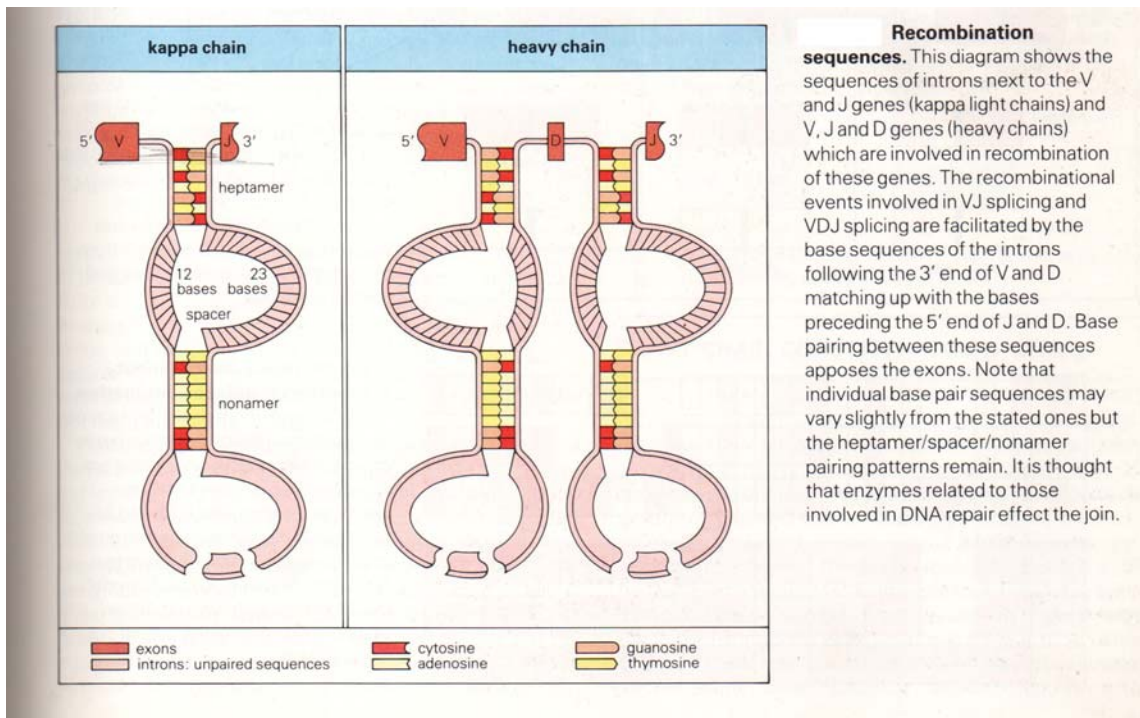
ممکن است ابتدا تعدادی از ژنهای V را مشاهده کنیم سپس می بینیم که یکی از ژنهای V به یکی از ژنهای J متصل شده است و مجموعه دو ژنی VJ را تشکیل داده است. یعنی سلول بعد از تکامل از n تعداد ژن V و n تعداد ژن J که داشته است یک ژن V خاص را به ژن یک J خاص متصل می کند و مجموعه دو ژنی VJ را می سازد. به این عمل Rearrangement ژنی یا نوآرانی ژنی گویند.

بعد از این قسمت یک سری ژن J و بعد با فاصله ای ژن C کاپاساز را می بینیم. در عمل Rearrangement، تمامی ژنهای V بعد از ژن V متصل شده و ژن های J قبل از ژن J متصل به V حذف می شوند. یعنی در نوآرانی یکسری از ژنها را از دست داده ایم تا دو ژن بهم متصل شوند. اما ژنهای V ماقبل ژن V مورد نظر و ژنهای J ما بعد از ژن J مورد نظر باقی می مانند.

نکته: تنها از روی کروموزوم نوآرانی شده امکان رونویسی فراهم می شود و قبل از آن کروموزوم نمی تواند محصولی را تولید کند و به همین خاطر است که مثلاً سلول پوست نمی تواند زنجیره کاپا را بسازد. اما چون در طول تکامل در B cell ها این عمل انجام شده، لنفوسیت های B می توانند زنجیره K را بسازند.

برای انجام عمل نوآرانی باید یک loop در سطح DNA تشکیل شود تا یکی از V های خاص به یکی از J های خاص متصل شود. در این Loop ژنهای بینابینی قرار می گیرند. مثلاً اگر V₃₀ به J₃ ملحق شود. V₁ تا V₂₉ در روی کروموزوم باقی می ماند ولی V_n تا V₃₁ در loop است و J₁ و J₂ در لوپ است و از J₄ تا آخر در روی کروموزوم حفظ می شود. به این عمل لوپ سازی گویند. که برای نوآرانی ژنی لازم است. لوپ تشکیل شده و ژنهای موجود در آن نهایتاً با دخالت آنزیمهای حذف می شود (شکل ۶).

شکل شماره ۶



در مورد ژنهای کد کنند زنجیره سنگین ایمونوگلوبولینها که روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارند باید گفت که چون بخش متغیر این زنجیره محصول سه ژن است عمل الحاق ژنی باید دوبار انجام شود. یک بار از مخازن ژنهای D و J الحاق بین دو ژن D و J صورت می‌گیرد و مجموعه دو ژنی DJ ایجاد می‌شود و بار دیگر الحاق بین یکی از Vها با DJ صورت می‌گیرد لذا در نوآرایی ژنی برای ساخت بخش متغیر زنجیره سنگین دوبار عمل loop سازی اتفاق می‌افتد و نهایتاً "مجموعه سه ژنی VDJ حاصل می‌شود.

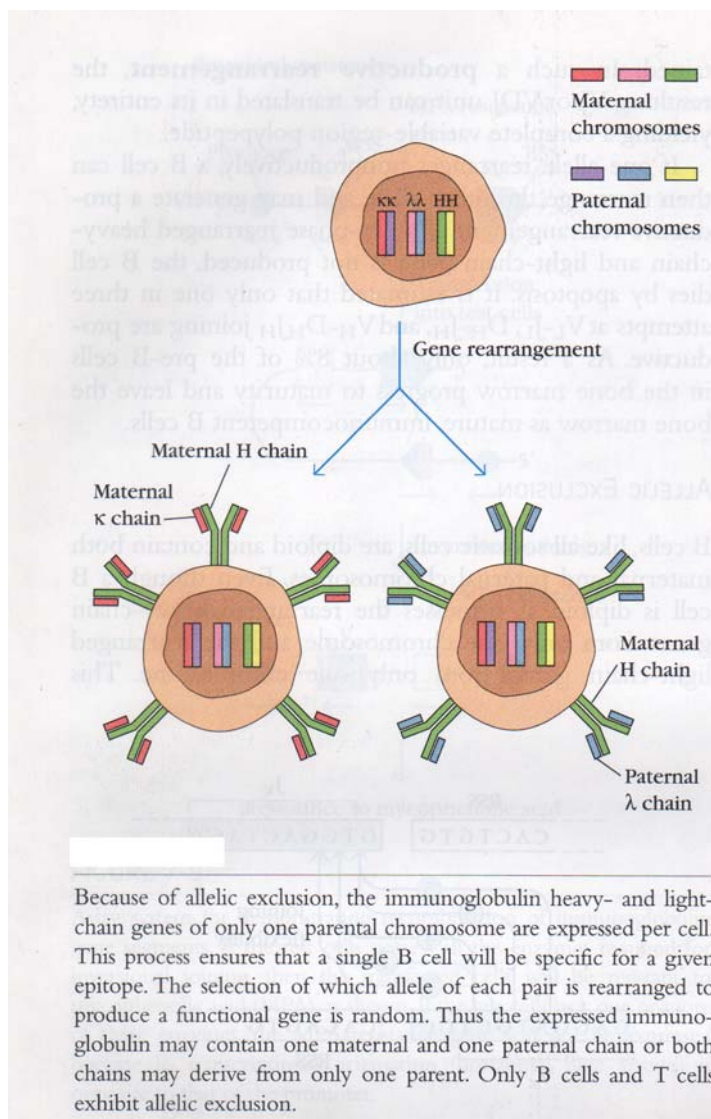
نکته: چون ترتیب قرار گیری ژنهای V، D و J از 5' به 3' به ترتیب V، D، J می‌باشد. لذا پس از نوآرایی، ژنهای V بعد از ژن V ملحق شده، ژنهای J ماقبل از ژن J الحاق یافته و ژنهای D ماقبل و ما بعد از ژن D ملحق شده همگی حذف خواهند شد.

سلول بعد از نوآرایی به نام سلول متعهد نامیده می‌شود. یعنی متعهد می‌شود که فقط به یک آنتی‌ژن خاص پاسخ دهد. به عبارت دیگر خواص ایدیوتیپی آن شکل می‌گیرد. پس ویژگی یک سلول بعد از نوآرایی ژنی ایجاد می‌شود. مثلاً "اگر روی کروموزوم شماره ۲، سیصد ژن Variable و پنج ژن joining داشته باشیم نتیجتاً $300 \times 5 = 1500$ خاصیت ایدیوتیپی در زنجیره‌های سبک K تولید شده توسط سلولهای مختلف در اثر نوآرایی های گوناگون خواهیم داشت.

حذف آلی (Allelic Exclusion):

در یک لنفوسیت B، شش کروموزوم برای ساخت ایمونوگلوبولین وجود دارد. یک جفت کروموزوم ۱۴ برای ساخت زنجیره سنگین، یک جفت کروموزوم ۲۲ برای ساخت زنجیره سبک λ و یک جفت کروموزوم شماره ۲ برای ساخت زنجیره سبک K. اگر تمام این کروموزومها توانایی rearrangement داشته باشند. دو نوع ایدیوتیپ برای زنجیره سنگین و چهار نوع ایدیوتیپ برای زنجیره‌های سبک وجود خواهد داشت. و در اثر الحاق زنجیره‌های سبک و سنگین مجموعاً "هشت نوع خواص ایدیوتیپی در سلول B ایجاد خواهد شد. در حالیکه عملاً این طور نیست و هر لنفوسیت B و یا T می‌تواند یک نوع خاصیت ایدیوتیپی تولید نماید. در نتیجه از شش کروموزوم فوق در نهایت دو کروموزوم می‌تواند نوآرایی شده باشد و تولید محصول کند (یک کروموزوم ۱۴ و یکی از ۴ کروموزوم ۲ و ۲۲) و کروموزوم‌های دیگر بدون نوآرایی باقی می‌مانند. به طور مثال اگر در یک سلول B، کروموزوم ۱۴ مادری، زنجیره سنگین رابسازد، کروموزوم ۱۴ پدری به فرم اولیه باقی می‌ماند و اگر کروموزوم ۲۲ پدری برای ساخت زنجیره سبک نوآرا شود. سه کروموزوم دیگر به صورت Unrearranged باقی می‌مانند. یک سلول B یا λ ساز است یا K ساز. اگر بعد از یک rearrangement، سلول قادر به تولید محصول خوب نباشد، مجدداً این عمل را تکرار می‌کند. تا به یک محصول خوب دست یابد. گاهی هر شش کروموزوم برای ایجاد یک ایمونوگلوبولین مناسب نوآرا می‌شوند ولی باز سلول نمی‌تواند یک Ig مناسب بسازد، در این حالت سلول دچار آپوپتوز می‌شود (شکل ۷).

شکل شماره ۷



توليدات يك سلول از نظر زنجيره سبك و يا سنگين ، يا شبیه مادر است يا پدر. شبیه هردو نیست. احتمال نوآرا شدن کروموزوم ۲ بیش از نوآرائی کروموزوم ۲۲ است. به عبارت دیگر K سازی بیشتر از λ سازی انجام می‌شود. در انسان $\frac{2}{3}$ زنجیره‌های سبك λ است.

سلولی قادر به تولید محصول خواهد بود که در آن عمل rearrangement انجام شده باشد. بعد از تشکیل مجموعه VDJ برای ساخت زنجیره سنگین و VJ برای ساخت زنجیره سبك، نسخه برداری آغاز می‌شود. در هنگام نسخه برداری کروموزوم ۱۴، از اولین C بعد از VDJ نیز نسخه برداری می‌شود. یعنی از Cμ نسخه برداری می‌شود و اولین زنجیره‌ای که ساخته می‌شود، زنجیره سنگین μ است که این عمل در Pre-B cell اتفاق می‌افتد. سپس ختم نسخه برداری پس از Cμ، با اضافه شدن poly A در جایگاه پلی‌آدنیلاسیون صورت می‌گیرد.

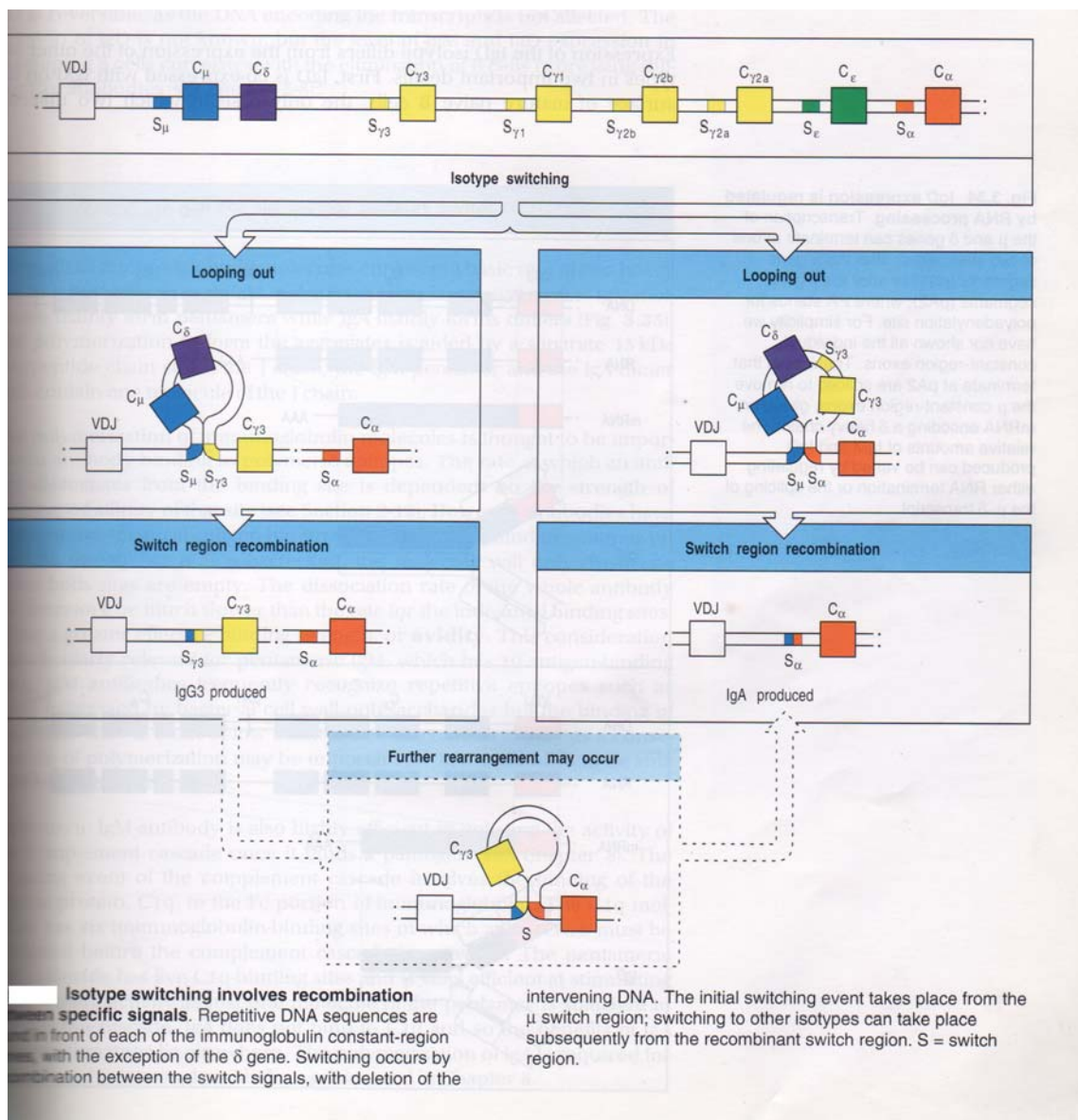
Pre-B cell قدرت ترشح این زنجیره را ندارد و آن را در سیتوپلاسم خود ذخیره می‌کند. اولین ایمونوگلوبولینی که ساخته می‌شود IgM است که توسط immature-B cell ساخته می‌شود. سلول B بالغ، قبل از برخورد با Ag، فقط قادر به ساخت دوکلاس IgM و IgD است ولی سلول بالغ پس از برخورد با Ag اختصاصی، سایر کلاس‌ها و زیرکلاسهای Ig را می‌سازد. به تغییر تولید، از IgM و IgD به سمت تولید سایر کلاس‌ها و زیرکلاس‌ها عمل Switching (Isotype Switching) می‌گویند.

برای انجام این عمل شرایط زیر لازم است:

- ۱- برخورد با Ag اختصاصی
 - ۲- همکاری T-cell با لنفوسیت B برای ایجاد پاسخ هومورال
 - ۳- تولید سایتوکاینهای مختلف عمدتاً توسط T cell
 - ۴- مولکولهای چسبنده خاص که با ارتباط با یکدیگر باعث می‌شوند تا Switching انجام شود.
- با وجود ۴ شرط فوق Switching چگونه رخ می‌دهد؟

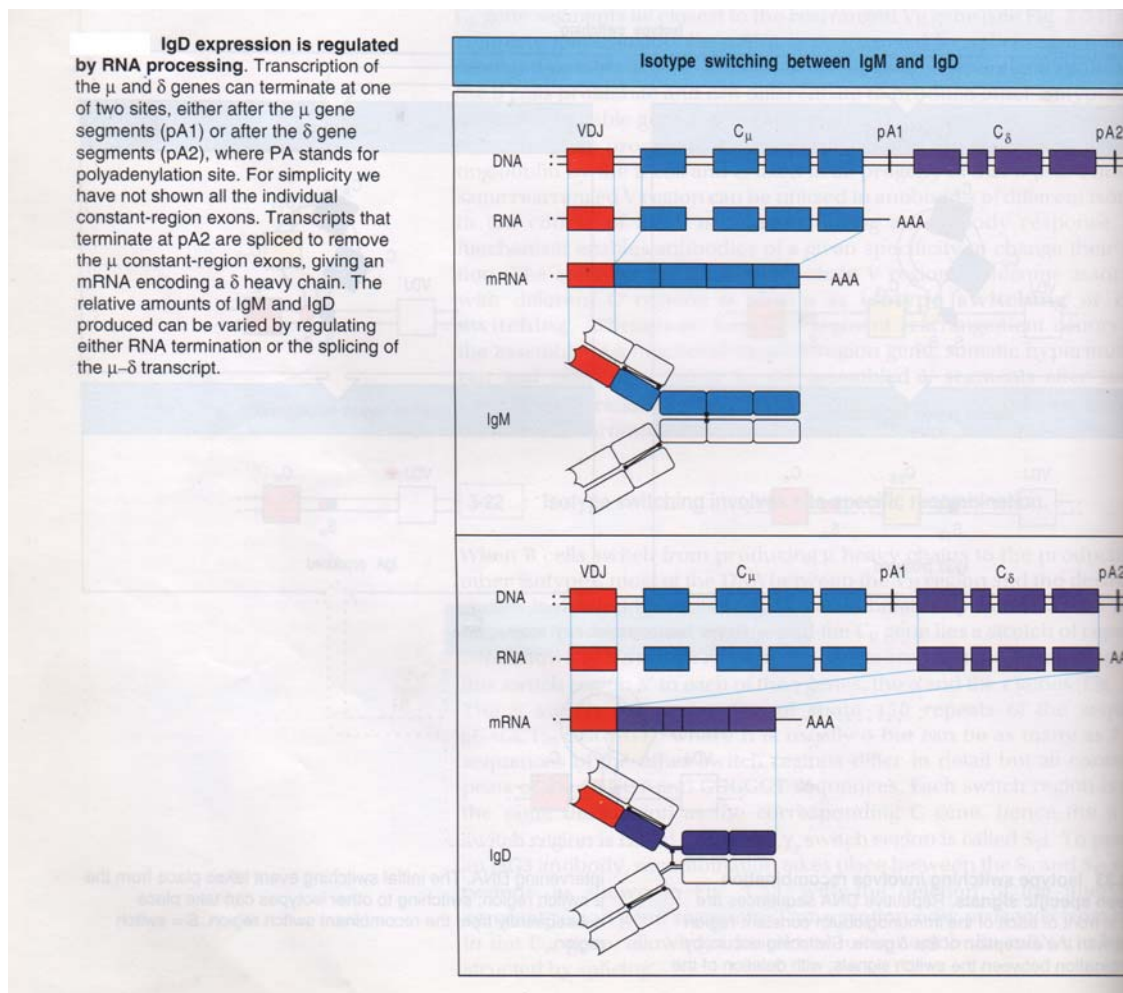
برای انجام این عمل به ژنهای Switch(s) نیازمندیم که در قسمت 5¹ هر یک از ژنهای C قرار دارند. ژنهای S قبل از ژنهای C، از لحاظ سکانس نوکلئوتیدی، فرم تکمیل کننده ژن S قبل از C μ می‌باشند. همه آنها می‌توانند به ژن S، ماقبل C μ باند شوند. برای مثال برای اینکه تولید از IgM به IgG₃ تغییر کند، ژن S μ به ژن S γ_3 باند می‌شود. یک loop تشکیل می‌شود که توسط آنزیم حذف می‌شود و در نهایت VDJ در نزدیکی C γ_3 قرار می‌گیرد و بدین ترتیب نسخه‌برداری از روی VDJ و اولین C بعد از آن (C γ_3) انجام می‌شود (شکل ۸).

شکل شماره ۸



در تولید همزمان IgM و IgD، Switching در سطح mRNA اتفاق می افتد که فقط در سلولهای B بالغ رخ می دهد. در ساخت سایر زیرکلاسها، Switching در سطح mRNA به ندرت رخ می دهد. (برای تولید IgD و Switching، IgM به معنای واقعی آن انجام نمی شود ولی به همان عمل ترجمه از روی mRNA آن، Switching در سطح mRNA می گویند) (شکل ۹).

شکل شماره ۹



همانطور که می‌دانیم، ایمونوگلوبولین‌ها هم به عنوان گیرنده در سطح سلول‌های سنتز می‌شوند و هم به عنوان آنتی‌بادی توسط پلاسماسل‌ها سنتز و ترشح می‌شوند. حال سؤال این است که چه عاملی باعث می‌شود که ایمونوگلوبولین‌ها، به فرم گیرنده و گاهی به عنوان آنتی‌بادی سنتز گردند؟

برای ساخت IgM، ابتدا نسخه برداری از VDJ و سپس از قطعات C μ_1 تا C μ_4 که سازنده چهار Domain بخش ثابت IgM هستند انجام می‌شود. در پایان پس از ژنهای C دو ژن دیگر وجود دارد: این دو ژن که پس از دیگر ژنهای C در قسمت ۳ کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارند عبارتند از:

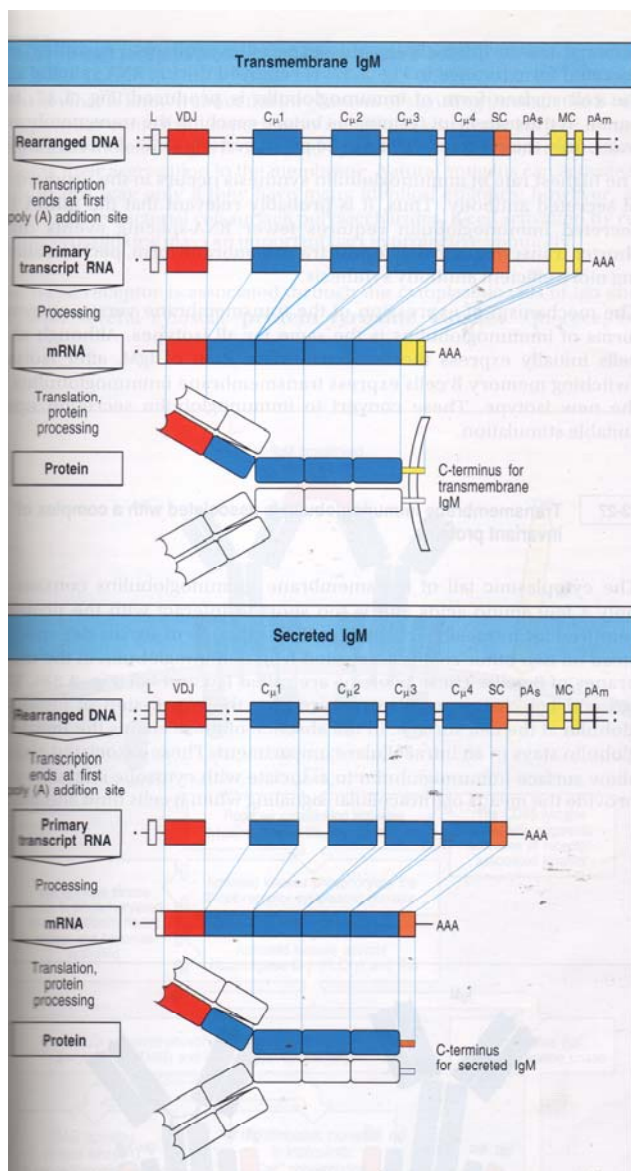
۱. Secreted Component (SC)
۲. Membrane Component (MC)

اگر IgM به عنوان گیرنده بخواند در غشا مستقر شود:

از روی SC و MC نسخه برداری می شود و سپس در primary mRNA، حذف اینترفرونها و اگزون SC انجام می شود. در انتهای mRNA حاصل MC قرار دارد. MC به ۴۱ آمینواسید هیدروفوب ترجمه می شود. پروتئین حاصل توسط این بخش هیدروفوب که در انتهای آن قرار دارد در غشاء مستقر می شود و از آن عبور نمی کند و نقش گیرنده را در غشاء ایفا می کند. انتهای دمی ایمونوگلوبولین غشایی شامل دو بخش داخل غشایی و داخل سیتوپلاسمی است.

اگر IgM به عنوان آنتی بادی سنتز گردد: ابتدا نسخه برداری از روی VDJ - C μ 4 - C μ 1 و SC انجام می گیرد و ختم نسخه برداری پس از SC انجام می شود. با حذف اینترونها در mRNA ترجمه آغاز می شود. SC کد کننده ۲۱ آمینو اسید هیدروفیل است که نمی تواند در غشا مستقر شود. و در نتیجه زنجیره سنگین به فرم آنتی بادی به خارج سلول ترشح می شود (شکل ۱۰).

شکل شماره ۱۰



Transmembrane and secreted forms of immunoglobulins are derived from the same gene by alternative RNA processing. Each immunoglobulin gene has two exons (MC; yellow) that encode the transmembrane region and cytoplasmic tail of the transmembrane form and an SC sequence (orange) encoding the carboxy-terminus of the secreted form. In the case of IgD the SC sequence is present on a separate exon but for the other isotypes, including IgM shown here, the SC sequences are contiguous with the last constant-domain exon. The events that dictate whether an immunoglobulin RNA will encode a secreted or transmembrane immunoglobulin occur during the processing of the initial transcript. Each immunoglobulin gene has two potential transcription termination sites (shown as pA_s and pA_m). In the upper panel, the transcript terminates at the second site (pA_m). The transcript is spliced to an occult splice donor site in the last C-region exon to remove the SC sequences and to join the MC exons, generating the transmembrane form of immunoglobulin. In the lower panel, the transcript terminates at the first site (pA_s), removing the transmembrane exons and giving rise to the secreted variant.

خلاصه مباحث این فصل:

یکی از جفت کروموزوم ۱۴ برای ساخت زنجیره سنگین (یا پدري و یا مادري) و یکی از ۴ کروموزوم ۲ و ۲۲ برای ساخت زنجیره سبک rearrange می‌شوند و مابقی بفرم اولیه (unrrearrange) باقی می‌ماند. که به این پدیده، پدیده حذف آلی می‌گویند. نوآرانی برای رسیدن به یک محصول خوب از روی کروموزوم دیگر ادامه می‌یابد. و اگر سلول نتواند پلی‌پپتید مناسبی را تولید کند، محکوم به نابودیست.

سلول B قبل از Switching قادر به تولید IgM و IgD است و با عمل Switching می‌تواند دیگر کلاس‌های Ig را نیز تولید نماید. برای انجام Switching چهار شرط لازم است.

- ۱) برخورد با Ag اختصاصی
- ۲) همکاری T cell

۳) تولید سایتوکاین‌ها

۴) وجود مولکولهای چسبنده خاص

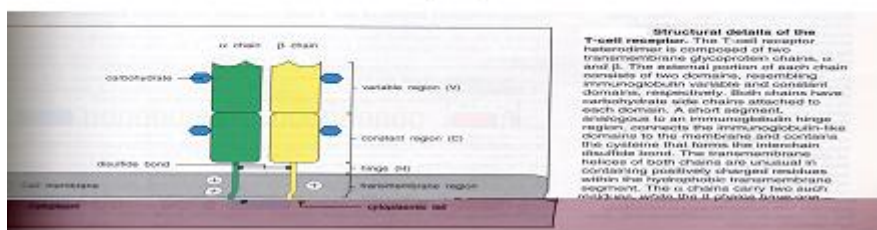
فقط سلول B بالغ می‌تواند دو کلاس IgD و IgM را همزمان تولید کند.
دو ژن SC و MC تعیین کننده ترشحی بودن Ig و یا گیرنده بودن آن است.

ژنتیک لنفوسیت‌های T

رسمتورهای سطح Tcell ها (TCR) دو نوعند:

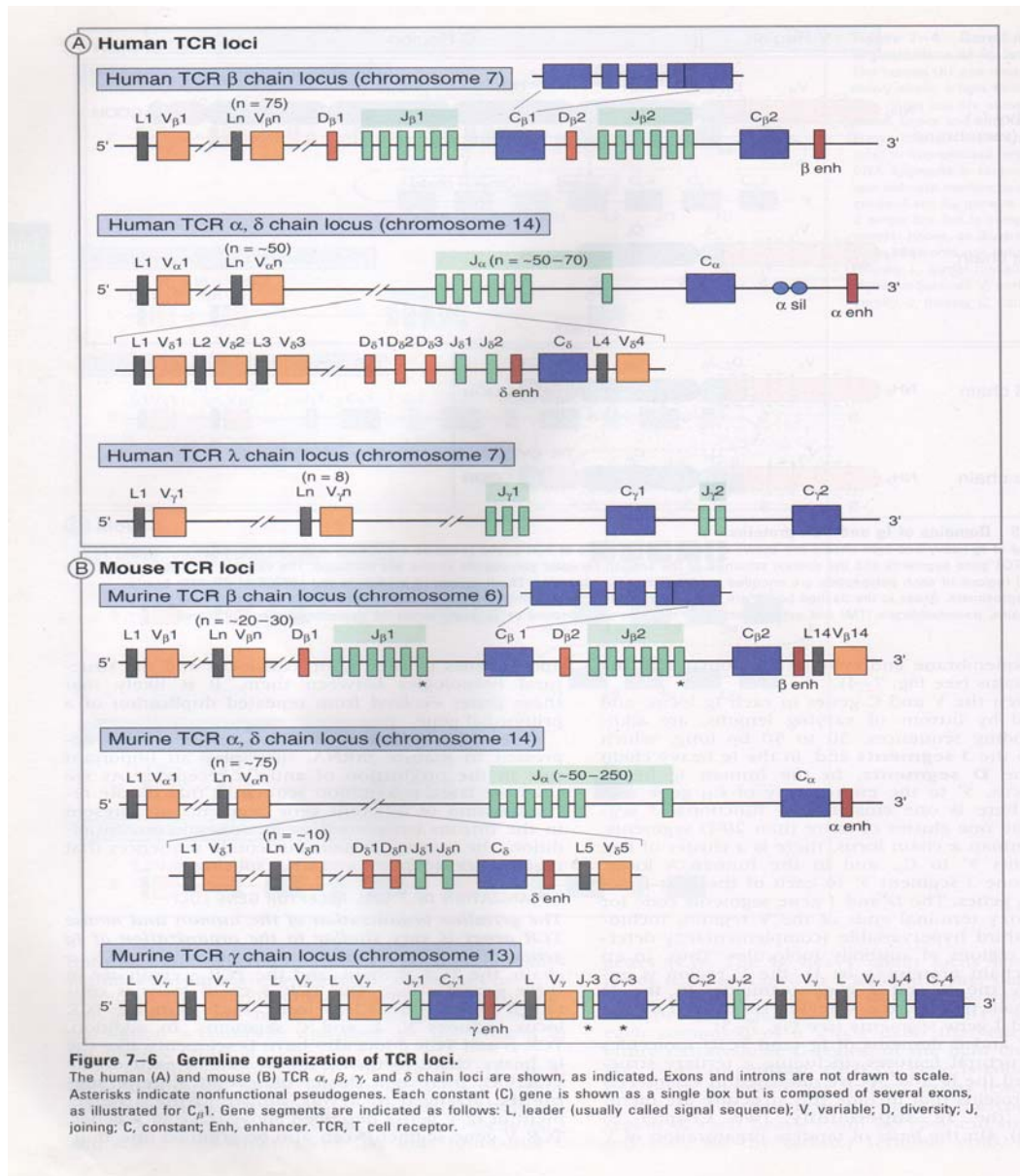
- ۱) TCR₁ که در ۵٪ جمعیت Tcell ها دیده می‌شود و دارای دو زنجیره γ و δ می‌باشد.
- ۲) TCR₂ که در ۹۵٪ جمعیت Tcell ها یافت می‌شود و از دو زنجیره α و β تشکیل می‌شود (شکل ۱۱).

شکل شماره ۱۱



ژن کد کننده زنجیره های β و γ انسانی روی کروموزوم شماره ۷ قرار دارند و ژن کد کننده زنجیره‌های α و δ انسانی روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارند (شکل ۱۲).

شکل شماره ۱۲



اگر نقشه کلی کروموزوم شماره ۷ انسانی (که هنوز بازآرایی نشده است) را از انتهای 5' به 3' بررسی کنیم. ابتدا چندین ژن V دیده می‌شود که به علت کثرت از $V_{\beta 1}$ تا $V_{\beta n}$ نامگذاری شده‌اند. بعد یک اینترون و سپس ژنهای D و J مشاهده می‌شود. بعد از ژنهای J، ژنهای C قرار دارند. در انسان دو نوع ژن ثابت برای زنجیره β شناخته شده است: $C_{\beta 1}$ و $C_{\beta 2}$.

همانطور که در مورد ژنهای سازنده Ig ها گفته شد، برای تولید یک محصول ویژه با خاصیت ایدیوتیپی در لنفوسیت‌های B و T لازمست ابتدا ژنهای سازنده آن محصولات بازآرایی شوند. این واقعه در مورد لنفوسیت T در عضو لنفوئیدی مرکزی یعنی غده تیموس رخ می‌دهد

تفاوتهای موجود بین بازآرایی ژنهای سازنده Ig و ژنهای سازنده TCR

۱. محل بازآرایی ژنی لنفوسیت‌های B در مغز استخوان ولی برای لنفوسیت‌های T در تیموس است.
۲. در سلول‌های B شاهد جهش‌های سوماتیک هستیم در حالیکه T cell ها طبق مکانیسم‌های مختلف از وقوع جهش‌های سوماتیک ممانعت به عمل می‌آورند.
۳. افزایش قدرت اتصال (Affinity maturation) در برابر آنتی‌ژن اختصاصی در کلاس‌های مختلف ایمونوگلوبولین بجز IgM رخ می‌دهد ولی در مورد لنفوسیت‌های T این افزایش که ناشی از وقوع جهش‌های سوماتیک است مشاهده نمی‌شود.

مکانیسم‌های ایجاد تنوع در ایمونوگلوبولینها و TCR :

سیستم ایمنی اختصاصی در کنار عملکرد ویژه از تنوع (Diversity) بالایی نیز برخوردار است. اینک به محاسبه میزان تنوع اجزاء سیستم ایمنی اختصاصی (ایمنی هومورال) و ایمنی سلولی می‌پردازیم:

۱- وجود چندین ژن در ماده ژنتیکی اولیه (Germe line):

هریک از زنجیره‌های H، L، α ، β ، γ و δ دارای چندین ژن V و J (و برخی از آنها D) هستند. اینکه کدامیک از ژنهای V با کدام ژن D و سپس با کدام ژن J متصل شود و اینکه الگوی بازآرایی به چه صورت انجام پذیرد تنوع قابل ملاحظه‌ای را بوجود می‌آورد.

نکته: هر کلون سلول B و سلول‌های اخلاف آن، ترکیب واحدی از ژنهای V، D، J را بارز می‌نمایند و به طور منطقی می‌توان از این مشاهده نتیجه گرفت که هر تومور مونوکلونال که از یک سلول B مشتق شده است باتمامی تومورهای دیگر متفاوت است، بنابراین الگوی بازآرایی ژنهای Ig می‌تواند شاخص مفیدی برای تشخیص کلونی باشد که لنفوم‌ها و لوسمی‌های سلول B از آن مشتق شده است.

۲- اتصال ژنهای D به یکدیگر

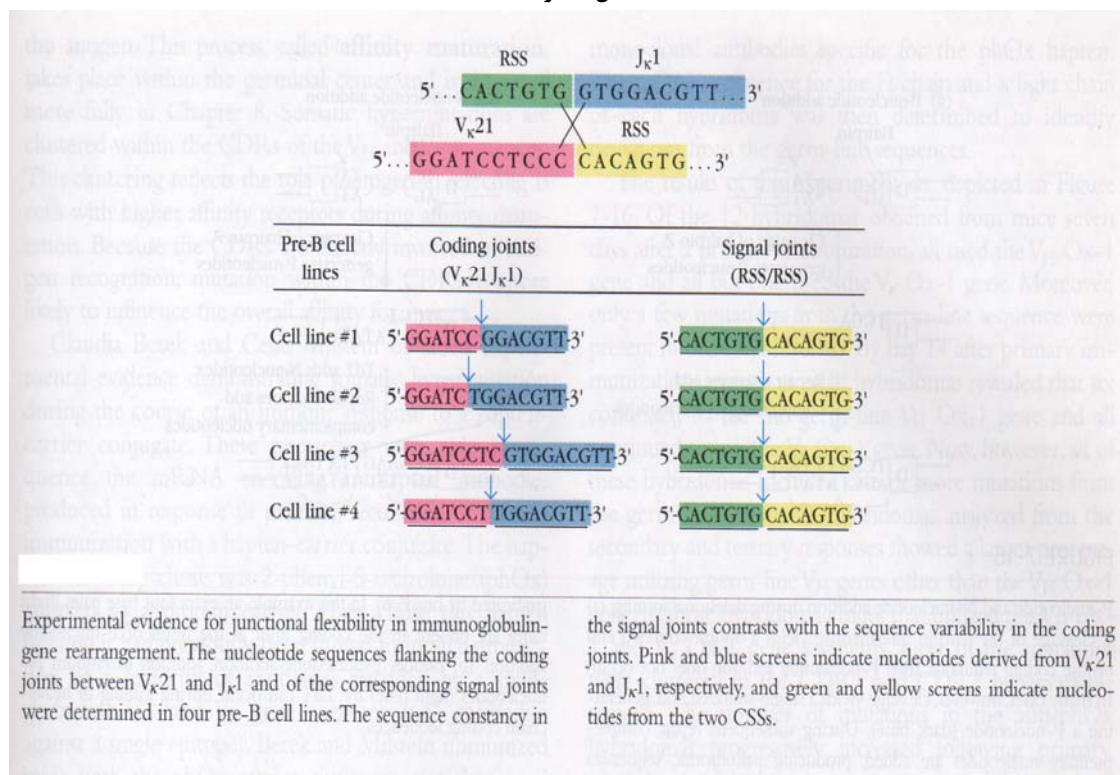
درپاره‌ای از مواقع ژنهای Diversity به هم ملحق شده و عمل بازآرایی بین ژنهای D هم رخ می‌دهد. هر چند که این واقعه زیاد شایع نیست و اغلب در مورد زنجیره δ از TCR₁ صدق می‌کند البته گاهی در مورد زنجیره β از TCR₂ نیز رخ می‌دهد. Rearrangement بین ژنهای Diversity یکی از دلایل عمده علت تنوع بیشتر TCR₁ نسبت به TCR₂ می‌باشد [این واقعه در ژنهای TCR₁ (δ) شایعتر از TCR₂ (β) است].

۳- Junctional Flexibility :

در ضمن بازآرایی ژنهای V، D، J ممکن است ژنهای خاص در نواحی مختلفی به یکدیگر متصل شوند. به این پدیده می‌توانیم نام دیگری هم بدهیم و آن «بی دقتی در بازآرایی DNA» است. به این معنی که توالی نوکلئوتیدی در انتهای ۳' یک ژن V و ۵' یک ژن D (در زنجیره سنگین) یا ۳' یک ژن V و ۵' یک ژن J (در زنجیره سبک و سنگین) ممکن است هر نوترکیبی را با هریک از چند نوکلئوتیدی که در این انتهاها قرار دارند بوجود آورند. یعنی یک قابلیت انعطاف در محل اتصال وجود دارد و به این ترتیب سکانس‌های نوکلئوتیدی متعددی ممکن است حاصل شود. اگر

سکانس حاصل نوترکیبی منجر به تولید کدون بی‌معنی یا خاتمه در RNA نگردد می‌توان انتظار داشت که در نتیجه تنوع توالی نوکلئوتیدها، توالی‌های مختلفی از اسید آمینه بوجود آیند (شکل ۱۳)

شکل شماره ۱۳



۴- اضافه شدن نوکلئوتیدها به ژنهای سازنده خواص ایدیوتیپیک که ممکن است به یکی از دو فرم N یا P رخ دهد که سبب ایجاد تنوع بیشتری در این خواص می‌گردد.

۵- جهش‌های سوماتیک که در ژنهای سازنده بخش V, Ig, ها رخ می‌دهد، منجر به تغییر در ویژگی اتصال به Ag می‌شود. اغلب این جهش‌های سوماتیک سبب افزایش قدرت اتصال (Affinity maturation) در پاراتوپ ایمونوگلوبولینها می‌گردد. جهش‌های سوماتیک در ضمن تکامل B cell ها . در ژنهای سازنده بخش متغیر زنجیره‌ها رخ می‌دهد ولی در ژنهای سازنده TCR₁ و TCR₂ اتفاق نمی‌افتد.

۶- نحوه الحاق زنجیره‌های سبک و سنگین : علاوه بر شرایط فوق که همگی در سطح ژن‌ها عمل می‌کنند، الحاق زنجیره‌های مختلف H و L در سلولهای مختلف B نیز به تنوع ایمونوگلوبولینها کمک می‌کند. چرا که نواحی V هر دو زنجیره در شناسایی Ag شرکت می‌کنند [برای در نظر گرفتن این عامل در محاسبات، تنوع دو زنجیره سبک (K و λ) را باهم جمع کرده و نتیجه حاصل را در تنوع زنجیره سنگین ضرب می‌نمائیم].

Y - Cross reaction: این عامل باعث می شود تنوع واقعی بیشتر از مقدار محاسبه شده در جدول باشد. این اتفاق ناشی از اشتراک شاخصهای آنتی ژنیک در Ag های مختلف است و به سیستم ایمنی اجازه می دهد که متنوعتر پاسخ بدهد بنابراین Cross

Reaction در اینجا به عنوان یک نقطه قوت برای سیستم ایمنی تلقی می شود. این اتفاق حتی در مورد Ab های مونوکلونال نیز رخ می دهد. البته Cross Reaction دارای یک نقطه ضعف نیز می باشد و آن افزایش احتمال وقوع بیماریهای Auto- Immune (خود ایمن) می باشد (جدول ۲، ۳، ۴).

جدول ۲

MECHANISM OF DIVERSITY	HEAVY CHAIN	κ	λ
ESTIMATED NUMBER OF SEGMENTS *			
Multiple germ-line gene segments:			
V	300-1000	300	2
D	13	0	0
J	4	4	3
POSSIBLE NUMBER OF COMBINATIONS †			
Combinatorial V-J and V-D-J joining	$300 \times 13 \times 4 = 1.6 \times 10^4$	$300 \times 4 = 1.2 \times 10^3$	$2 \times 3 = 6$
Junctional flexibility	+	+	+
P-region nucleotide addition	+	+	+
N-region nucleotide addition	+	-	-
Somatic mutation	+	+	+
Combinatorial association of heavy and light chains	$>1.6 \times 10^4 \times (>1.2 \times 10^3 + >6) = \gg 1.9 \times 10^7$		

* The estimated number of variable-region segments in human DNA is as follows: 100 V_H , 30 D_H , and 6 functional J_H ; 100 V_K and 5 J_K ; 100 V_λ and 6 J_λ . The sources of antibody diversity in humans are identical to those in the mouse.

† (+) indicates mechanism makes a significant contribution to diversity but to an unknown extent. (-) indicates mechanism does not operate.

جدول ۳

SOURCE OF VARIATION	CDR1	CDR2	CDR3
Sequence encoded by:	V segment	V segment	V _L -J _L junction V _H -D _H -J _H junctions
Junctional flexibility	-	-	+
P-nucleotide addition	-	-	+
N-nucleotide addition*	-	-	+
Somatic hypermutation	+	+	+

* N-nucleotide addition occurs only in heavy-chain DNA.

جدول ۴

MECHANISM OF DIVERSITY	H CHAIN	κ CHAIN	α CHAIN	β CHAIN	γ CHAIN	δ CHAIN
ESTIMATED NUMBER OF SEGMENTS						
Multiple germ-line gene segments						
V	300	300	100	25	7	10
D	12	0	0	2	0	2
J	4	4	50	12	3	2
POSSIBLE NUMBER OF COMBINATIONS*						
Combinatorial V-J and V-D-J joining	$300 \times 12 \times 4 = 1.4 \times 10^4$	$300 \times 4 = 1.2 \times 10^3$	$100 \times 50 = 5 \times 10^3$	$25 \times 2 \times 12 = 6 \times 10^2$	$7 \times 3 = 21$	$10 \times 2 \times 2 = 40$
Alternative joining of D gene segments	-	-	-	+	-	+
Junctional flexibility	+	+	+	+	+	+
N-region nucleotide addition †	+	-	+	+	+	+
P-region nucleotide addition	+	+	+	+	+	+
Somatic mutation	+	+	-	-	-	-
Total estimated diversity ‡	~ 10 ¹¹		~ 10 ¹⁵		~ 10 ¹⁸	

A plus sign (+) indicates mechanism makes a significant contribution to diversity but to an unknown extent. A minus sign (-) indicates mechanism does not operate.
 See Figure 11-8d for theoretical number of combinations generated by N-region addition.
 Total estimated diversity includes contribution from combinatorial association of chains.

فصل هشتم

انواع لئفوسیت ها و پاسخ های ایمنی

انواع لنفوسیت ها و پاسخ های ایمنی

لنفوسیتها به سه دسته کلی تقسیم می شوند:

۱- لنفوسیت B

۲- لنفوسیت T

۳- TPC= (Large granular lymphocyte) LGL = Null Cell (Third population cell)

لنفوسیت های T و B مسئول پاسخ های ایمنی اختصاصی هستند در حالیکه دسته سوم لنفوسیتها (LGL) در پاسخ های ایمنی غیراختصاصی (ذاتی) نقش دارند. همانطور که می دانیم لنفوسیت های B مسئول پاسخ ایمنی هومورال هستند و Tcell ها در پاسخ ایمنی سلولی (CMI) مشارکت دارند.

در ابتدا به شرح مختصری از خصوصیات لنفوسیت های خنثی (Null) می پردازیم

LGL (Large granular lymphocyte) :

این سلولها که دسته سوم لنفوسیت ها را می سازند در پاسخ های ایمنی غیراختصاصی نقش دارند به عبارت دیگر این سلولها فاقد خاصیت ایدیوتیپی هستند.

LGL ها به دودسته تقسیم می شوند:

۱- سلولهای (NK) Naturl Killer cell:

کارشان نظارت و مراقبت از موجود زنده است. به عبارت دیگر در پاسخ های Immuno-surveillance مشارکت دارند. در بدن ما روزانه هزاران سلول موتاسیون یافته، بدخیم، آلوده به ویروس و آلوده به پاتوژن های داخل سلولی ایجاد می شود که بدون نیاز به تحریک پاسخ ایمنی اختصاصی توسط NKها حذف می شوند.

Killer cell

جمعیت دوم LGL ها را سلولهای Killer شامل می شوند. این سلولها مسئول سیتولیز وابسته به Ab هستند (Antibody Dependent Cell Mediated Cytolysis: ADCC) هنگامی که یک سلول از فرم نرمال خارج شود (توسط عامل پاتوژن آلوده شود، بدخیم شود، دچار موتاسیون گردد و ...) مارکرهای را بر سطح خود بارز می نماید تا توسط سیستم ایمنی قابل شناسایی گردد. به چنین سلولی که از فرم نرمال خارج شده و باید توسط سیستم ایمنی شناسایی شود سلول هدف (target cell) می گویند. بر علیه چنین سلولی که در سطح خود شاخص های جدید آنتی ژنیک را بارز کرده، سیستم ایمنی هومورال فعال شده و بر علیه آن آنتی بادی می سازد. آنتی بادی ساخته شده توسط جایگاه های فعالش (active site) به شاخص های آنتی ژنیک سطح سلول هدف متصل می شود و به این ترتیب کمپلکس ایمنی (Immune Complex) ساخته می شود. آنتی بادی به تنهایی قادر نیست سلول هدف را از بین ببرد بلکه برای این کار واسطه واقع می شود.

کمپلکس ایمنی تشکیل شده به طرق مختلف ممکن است حذف شود که عبارتند از :

الف - (C.M.C) (Complement mediated cytolysis)

یکی از راه های حذف شدن کمپلکس ایمنی، فعال شدن سیستم کمپلمان است. از آنجا که Ab در این وقایع دخیل است، کمپلمان عمدتاً از مسیر کلاسیک فعال می شود ولی گاهی از مسیر آلترناتیو و گاهی تواما از دو مسیر فعال می گردد.

ب - اپسونیزاسیون Opsonization

فاگوسیتوز شدت یافته در حضور اپسونین ها (آنتی بادی و سیستم کمپلمان) را اپسونیزاسیون گویند. اپسونین مانند ادویه ای که به غذا زده می شود شدت بیگانه خواری را افزایش می دهد.

چندین نوع اپسونین وجود دارد:

۱- آنتی بادی ها: که بهترین کلاس برای اینکار IgG است.

۲- اجزاء حاصل از فعالیت سیستم کمپلمان که بهترین آنها برای اینکار C₃b است.

ج - گاهی اوقات مکانیسم های CMC و اپسونیزاسیون به درستی عمل نمی کنند در اینصورت مکانیسم دیگری فعال میشود که با نام ADCC (Antibody Dependent Cell Mediated Cytolysis) معرفی می شود. ADCC ناشی از عملکرد سلولهای killer است. این سلولها دارای دو گیرنده خاص در سطح غشایشان می باشند:

(Fc receptor) FCR (1) : این گیرنده به بخش FC، آنتی بادی ها متصل می شود. FCR ها انواع متعددی دارند که

هر کدام برای FC یک نوع Ig می باشد. عمده ترین آنها FcγR است که به IgG متصل می شود.

(Complement receptor) CR (۲) : این رسپتور عمدتاً به C₃b متصل می شود. نام رسپتوری که به C₃b متصل

می شود CR₁ است.

سلول Killer به کمک این دو گیرنده قادر است در پاسخ ADCC شرکت کند: به این ترتیب که هنگامی که اکتیو سایت

آنتی بادی به سلول هدف متصل شد بخش Fc آنتی بادی توسط FCR در سطح سلول Killer شناسایی می شود.

سلول Killer برخلاف ماکروفاژها قادر به عمل ریزه خواری نیست و لذا وجود مولکول آنتی بادی و یا اجزاء سیستم کمپلمان

فعال شده در این مسیر سبب نزدیکی سلول Killer به سلول هدف می گردد.

بعد از اتصال FCR و یا CR موجود بر سطح سلولهای Killer به آنتی بادی و یا به اجزاء سیستم کمپلمان موجود در

کمپلکس ایمنی، سلول Killer محتویات داخل گرانولهایش را آزاد می نماید. آنزیمها و مواد واسطه ای که به این ترتیب آزاد

می شوند بیشترین اثر را روی سلولهای نزدیک سلول killer می گذارند (بخصوص سلول هدف). البته علاوه بر این سلول که هدف

واقعی سیستم ایمنی است سلولهای سالمی هم که در نزدیکی سلول Killer هستند نیز ممکن است آسیب ببینند. به این سلولها

نظاره گران بی گناه (Inocent bystanders) می گویند.

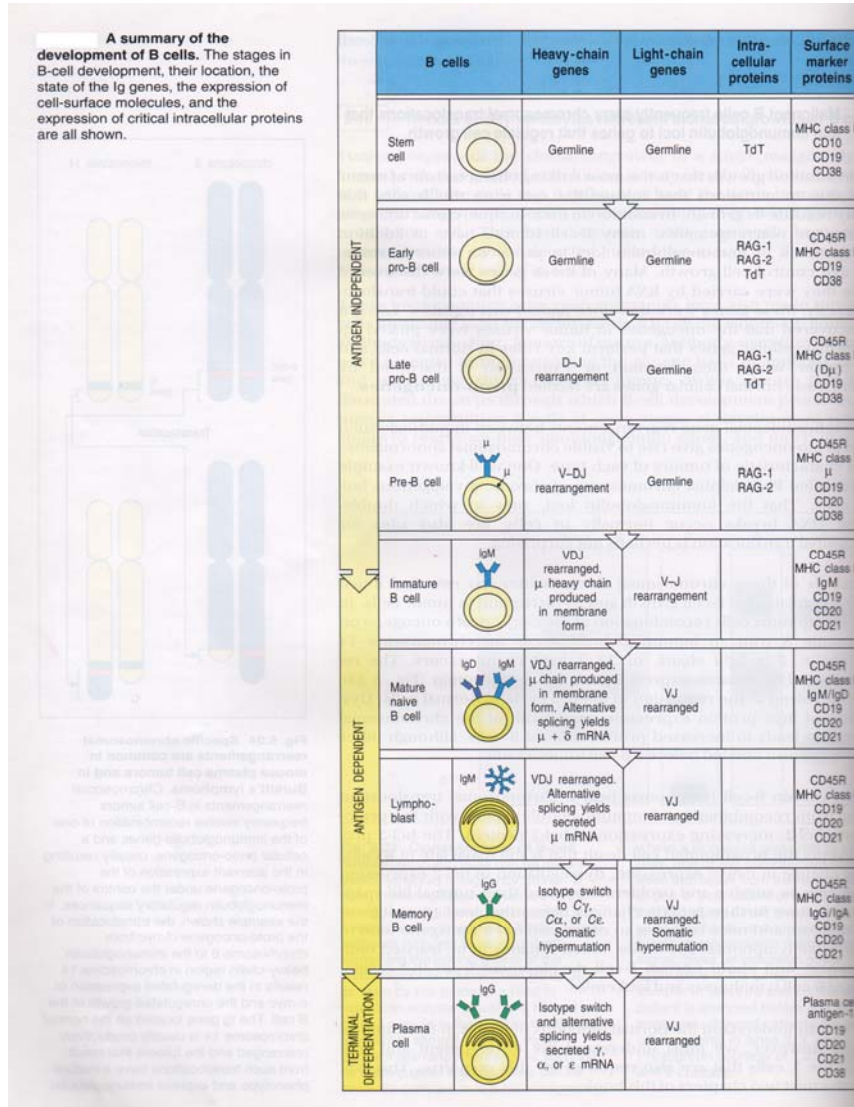
لنفوسیت های B و پاسخ های ایمنی هومورال :

تکامل لنفوسیت های B که عمده سلول های پاسخگودر ایمنی هومورال هستند شامل دو فاز مختلف است:

الف- فاز غیر وابسته به Ag (Antigen independent phase)

ب- فاز وابسته به Ag (Antigen dependent phase) (شکل ۱۴)

شکل شماره ۱۴



الف - فاز غیر وابسته به Ag:

مراحل اولیه تکامل لنفوسیت های B می تواند در غیاب Ag رخ دهند. این فاز در اعضا لنفوئیدی مرکزی (مثل کیسه بورسا در پرندگان و مغز استخوان در پستانداران) رخ می دهد و شامل مراحل زیر است:

۱. تبدیل سلول بنیادی (Stem cell) به pro-B cell

۲. تکامل pro-B cell به pre-B cell

در مراحل تکامل لنفوسیت B، pre-B cell اولین سلولی است که قادر به تولید محصولات ژنهای Ig می باشد. این سلولها قادرند زنجیره سنگین IgM (زنجیره μ) را بسازند و در سیتوپلاسم وارد نمایند ولی از آنجا که این سلولها قادر به سنتز زنجیره سبک نمی باشند نمی توانند رسپتور ایمونوگلوبولینی را بر سطح غشاء خود ظاهر سازند بنابراین pre-B cell فاقد رسپتور ایمونوگلوبولینی بر غشایش است، Ab نیز ترشح نمی کند و فقط در سیتوپلاسم حاوی زنجیره سنگین μ می باشد.

Pre-B cell یک نوع زنجیره سبک می سازد به نام زنجیره سبک موقت (surrogate light chain) که با نام $\lambda 5$ معرفی می شود. کمپلکس μ و زنجیره سبک $\lambda 5$ در مقادیر کم بر سطح سلول بارز می شود که به آن رسپتور موقت می گویند. این رسپتور نقش مهمی در بلوغ B-cell و تحریک آن برای تولید زنجیره های سبک K و λ دارد و در طی تکامل جای خود را به رسپتورهای دائمی از جنس ایمونوگلوبولین می دهد.

۳- تکامل pre-B cell به Immature B cell

اولین سلولی که شروع به ساخت زنجیره های سبک K و λ می کند و رسپتور ایمونوگلوبولینی (از جنس IgM منومر) را در سطح غشاء ظاهر می کند لنفوسیت B نابالغ (Immature B cell) است. این سلول قادر به ساخت IgM است و آنرا به عنوان رسپتور اختصاصی Ag (B cell receptor=BCR) بر سطحش ظاهر می سازد. وجه تسمیه این سلول به سلول نابالغ این است که قادر به تزیاید و تمایز در پاسخ به Ag نمی باشد و در مواجهه با Agها (از قبیل Ag های خودی) به جای فعال شدن، نسبت به آنها متحمل شده و به عبارت دیگر تولرانس پیدا می کند و یا اینکه دچار آپتوز می شود.

نکته: وقتی سلول B واجد رسپتور ایمونوگلوبولینی در غشایش می شود، دارای ویژگی (Specificity) نیز می گردد.

محرک هایی که موجب تکامل pre-B cell به سلول B نابالغ و سپس سلول B بالغ می شوند به خوبی شناخته نشده اند ولی گمان می رود که سایتوکاین هایی مثل IL-7 که فاکتور رشدی برای سلول pre-B cell محسوب میشود، در این تکامل نقش داشته باشند.

۴- تکامل Immature B cell به mature B cell (B بالغ) :

سلول B بالغ قادر است (علاوه بر زنجیره های سبک) زنجیره های سنگین μ و δ را به طور همزمان بسازد. بنابراین سلول قادر است دو رسپتور غشایی IgM و IgD را به طور همزمان بروز دهد. این سلول برخلاف سلول B نابالغ قادر است به Ag ها پاسخ دهد

نکته : سلول B بالغ تنها سلولی است که قادر به تولید دو کلاس Ig به طور همزمان می باشد. هر دو رده Ig های غشایی در B بالغ (IgM و IgD) دارای نواحی V مشابهی هستند و در نتیجه نسبت به Ag واحدی پاسخ اختصاصی می دهند به عبارت دیگر این دو کلاس که دارای دو خاصیت ایزوتیپیک مختلف هستند چون محصول مشترک یک سلول B هستند دارای یک خاصیت ایدوتیپی واحد برای اتصال به یک آنتی ژن خاص می باشند.

تا اینجا مراحل مختلف فاز غیروابسته به Ag را که در عضو لنفوئیدی مرکزی رخ می دهد بررسی نمودیم این مراحل بترتیب عبارت بودند از:

Stem cell → pro-B cell → pre-B cell → Immature B cell → mature B cell

سلول B بالغ از طریق گردش خون عضو لنفوئیدی مرکزی را ترک کرده و به اعضای لنفوی محیطی (ثانویه) می رود. در مرحله بعد اگر سلول با Ag اختصاصیش برخورد کند فاز دوم تکامل لنفوسیت آغاز می شود که فاز وابسته به آنتی ژن می باشد.

ب) فاز وابسته به Ag :

تبدیل mature B cell به Activated B-cell (لنفوبلاست)

۵) تبدیل سلول B بالغ به سلول B فعال شده (لنفوبلاست) تنها پس از برخورد با Ag رخ می‌دهد. لنفوبلاست در اکثر مواقع قدرت ساخت IgD را از دست می‌دهد و تنها قادر است IgM را بسازد ولی درصد جزئی از لنفوبلاست‌ها قدرت ساخت IgD را حفظ می‌کنند این سلولها به پلاسما سلی متکامل می‌شوند که IgD را به عنوان Ab خواهند ساخت.

برای تبدیل سلول B بالغ به لنفوبلاست شرط حضور Ag کافی است اما اگر علاوه بر حضور Ag شرایط دیگر نظیر همکاری Tcell، تولید سایتوکاین‌ها و وجود مولکولهای چسبنده فراهم باشد، سلول B فعال شده متحمل سوئیچینگ (switching) می‌شود و قادر می‌گردد کلاسهای دیگری از زنجیره‌های سنگین (به غیر از μ) مثل γ ، α یا ϵ را بسازد. چنین سلولی در مرحله بعد به سلول پلاسما سلی تبدیل می‌شود که قادر است این کلاسهای Ig را به صورت Ab ترشح نماید.

بنابراین اگر لنفوبلاست در شرایطی متکامل شود که مثلاً همکاری T cell ها وجود نداشته باشد گیرنده سطحی آن از نوع IgM منومر خواهد بود که این سلول در نهایت به پلاسما سلی تبدیل می‌شود که تنها قادر به ساخت Ab از کلاس IgM می‌باشد ولی اگر علاوه بر حضور Ag، سایر شرایط Switching که در فوق اشاره شده فراهم گردد. عمل سوئیچینگ رخ می‌دهد و لنفوبلاستی متکامل می‌شود که واجد گیرنده آنتی ژنیک از سایر کلاس‌های Ig (مثلاً IgG) است این سلول بعداً به پلاسما سلی تکامل می‌یابد که قادر است IgG را ترشح نماید.

نکته: لنفوبلاست پلاسما سلی قدرت تولید فقط یک کلاس از ایمونوگلوبولینها را دارند.

۵/ تکامل B بالغ به سلول خاطره ای (Memory B cell):

سلول B بالغ پس از برخورد با Ag ممکن است به لنفوبلاست شود و یا به سلول خاطره‌ای متکامل گردد (سلولهای خاطره برای هفته‌ها یا ماهها بدون نیاز به تحریک مجدد Ag باقی مانده و به طور فعال بین خون و اعضای لنفاوی در گردش هستند. برای تکامل نفوسیت B بالغ به سلول خاطره‌ای به شرایطی نیاز است که همان شرایط لازم جهت Switching می‌باشد که قبلاً اشاره شد.

بنابراین با حصول این شرایط وقایع زیر به طور همزمان رخ می‌دهد:

- ۱) نفوسیت B بالغ می‌تواند تبدیل به memory cell شود.
- ۲) نفوسیت B متحمل switching شده و قادر می‌شود سایر کلاسهای Ig را بسازد.
- ۳) افزایش میل ترکیبی و قدرت اتصال (Affinity maturation) حاصل می‌شود.
- ۴) جهش سوماتیک (somatic mutation) رخ می‌دهد.

نکته: سلولهای B خاطره در مقایسه با سلولهای پیش ساز همان کلون که تحریک نشده‌اند اغلب ایمونوگلوبولینهای با افینیتی بالاتر (میل پیوندی بیشتر) بارز می‌نمایند.

۶) تبدیل به پلاسما سلی:

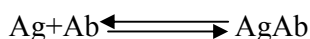
لنفوبلاست در نهایت تبدیل به سلولهای ترشح کننده Ab می‌شوند که به آنها پلاسما سلی می‌گویند. پلاسما سل تنها سلولی است که قادر به Ab سازی می‌باشد. آنتی بادی که پلاسما سلی آنرا ترشح می‌کند از همان کلاس رسپتور غشایی لنفوبلاست است.

افزایش قدرت اتصال (Affinity maturation)

هر کلون از B cell ها در طول حیات، خواص ایدیوتیپی مشخصی را بروز می‌دهند و همواره نسبت به یک Ag خاص پاسخ می‌دهند با این حال در جریان پاسخدهی به Ag، تغییرات جزئی در بخش متغیر مولکول Ab رخ می‌دهد. این تغییرات موجب می‌شوند قدرت اتصال Ab بعد از تحریک توسط Ag افزایش پیدا کرده و در نتیجه میل پیوندی پاسخ ثانویه بیش از پاسخ اولیه خواهد بود. به چنین حالتی افزایش قدرت اتصال می‌گویند که یکی از ویژگیهای پاسخ ایمنی هومورال به Ag های پروتئینی است. چنین افزایشی در قدرت اتصال از جهشهای کوچک در DNA که نواحی متغیر Ig ها را کد می‌کند ناشی می‌شود.

افزایش قدرت اتصال در مورد IgM صادق نیست. IgM مولکولی است با قدرت اتصال پایین که این قدرت هیچ گاه افزایش نمی یابد. یعنی قدرت اتصال IgM همیشه در حد پایین پاسخ اولیه باقی می ماند به همین دلیل به Ab کلاس M ، low Affinity نیز می گویند. از آنجا که قدرت اتصال IgM منومر به Ag کم است این مولکول به صورت پنتامر ترشح می شود تا از جمع Affinity موجود بین پاراتوپ های مختلف عدد بزرگتری حاصل شود (از جمع جبری Affinity ها، Avidity حاصل می شود)

نکته: واکنش بین Ag و Ab یک واکنش دو طرفه است که جهت آن را افینیتی Ab تعیین می کند اگر Affinity پایین باشد واکنش به سمت تولید مولکول Ag و Ab آزاد می رود و اگر Affinity بالا باشد واکنش به سمت تولید کمپلکس Ag-Ab هدایت می شود.



Somatic mutation (جهش های سوماتیک):

گفته شد که جهش های سوماتیک که باعث افزایش قدرت اتصال می شوند، جهش هایی هستند که در ژنهای کد کننده بخش V زنجیره ها رخ می دهند و می دانیم که بخش متغیر زنجیره سبک محصول دو ژن V و J ناحیه متغیر زنجیره سنگین محصول سه ژن V، D و J است. جهش های سوماتیک بیشتر در ژن D و به میزان کمتری در ژنهای V و J رخ می دهد. چند نکته در مورد جهش های سوماتیک:

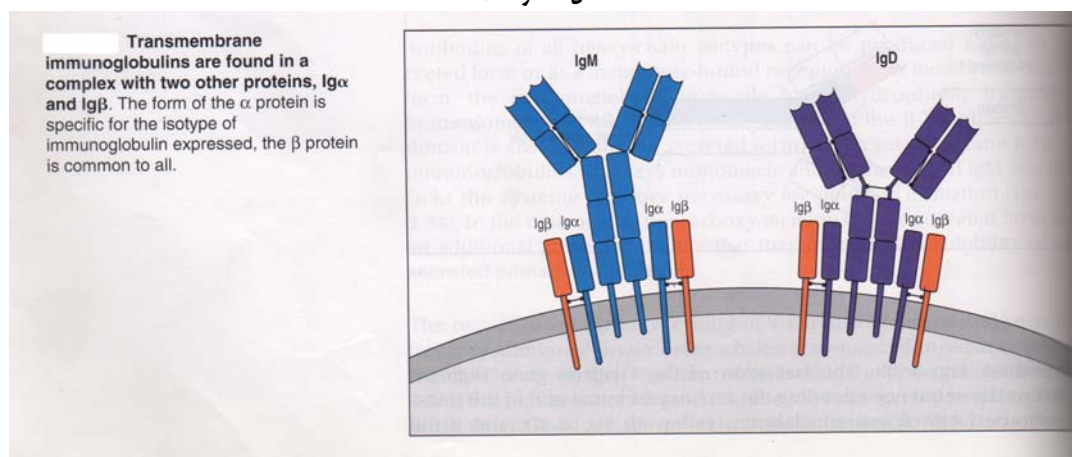
۱. تعداد جهش های سوماتیک با گذشت زمان افزایش می یابد (در ایمونیزاسیون سوم بیشتر از دوم و در دوم بیشتر از اول است .
۲. جهش های نقطه ای تمایل به تجمع در اگزون های V (بویژه ناحیه HV یا بسیار متغیر) دارد و در هر دو زنجیره H و L رخ می دهد. موضعی بودن جهش های سوماتیک را می توان به علت وجود نواحی حساس به جهش در ژن دانست. البته این جهش ها ممکن است به طور تصادفی در هر نقطه از ژنهای V رخ دهد ولی تنها جهش هایی قادرند موجب افزایش قدرت اتصال شوند که در نواحی پاراتوپ رخ داده باشد.
۳. مراکز زایگر فولیکولهای لنفاوی در نسوج لنفاوی محیطی جایگاه اصلی وقوع جهش های سوماتیک در ژنهای سازنده بخش متغیر ایمونوگلوبولینها هستند.
۴. از آنجایی که جهش پس از تحریک آنتی ژنی رخ می دهد می توان انتظار داشت که تعداد جهش ها در Ab های حاصل از سلولهای B خاطره بیشتر باشند بنابراین قدرت اتصال آنتی بادهای حاصل از سلولهای خاطره بیش از Ab های حاصل از سلولهای B دست نخورده (naïve) است که برای بار اول با آنتی ژن برخورد پیدا می کند.
۵. گاهی با جهش های سوماتیک، Ab تولید شده ویژگی خود را برای Ag مربوط از دست می دهد و ویژگی جدیدی برای یک Ag دیگر کسب می نماید این امر یک مکانیسم بالقوه برای افزایش تنوع Ab محسوب می شود.
۶. گاهی جهش های سوماتیک باعث می شوند قدرت اتصال Ab حاصله کاهش یابد یا از بین برود که در این صورت سلول دچار اپوپتوز می شود.
۷. میزان جهش سوماتیک در B cell ها 10^3 تا 10^4 برابر جهش های خودبخودی در سایر ژنهای پستانداران است و بهمین دلیل جهش در این ژنها (hypermutation) نامیده می شود.

پاسخ ایمنی هومورال

گیرنده های سطحی سلول B:

می دانیم که گیرنده های سطحی B cell از جنس ایمونوگلوبولین هستند سلول B بالغ دارای دو نوع رسپتور ایمونوگلوبولینی از کلاس IgM و IgD است، این سلول تنها سلول در رده تکاملی لنفوسیت B است که قادر می باشد دو کلاس ایمونوگلوبولین را بطور همزمان بسازد. IgM و IgD مونومر که هر دو از رسپتورهای سطحی سلول B بالغ هستند واجد بخش Variable یکسانی هستند که باعث می شود این دو، خصوصیات ایدئوتیپیک واحدی را نشان دهند و آنتی ژن واحدی را شناسایی نمایند ولی بخش constant این دو کلاس با هم متفاوتند و این دو خصوصیات ایزوتیپیک متفاوتی را بروز می دهند (شکل ۱۵).

شکل شماره ۱۵



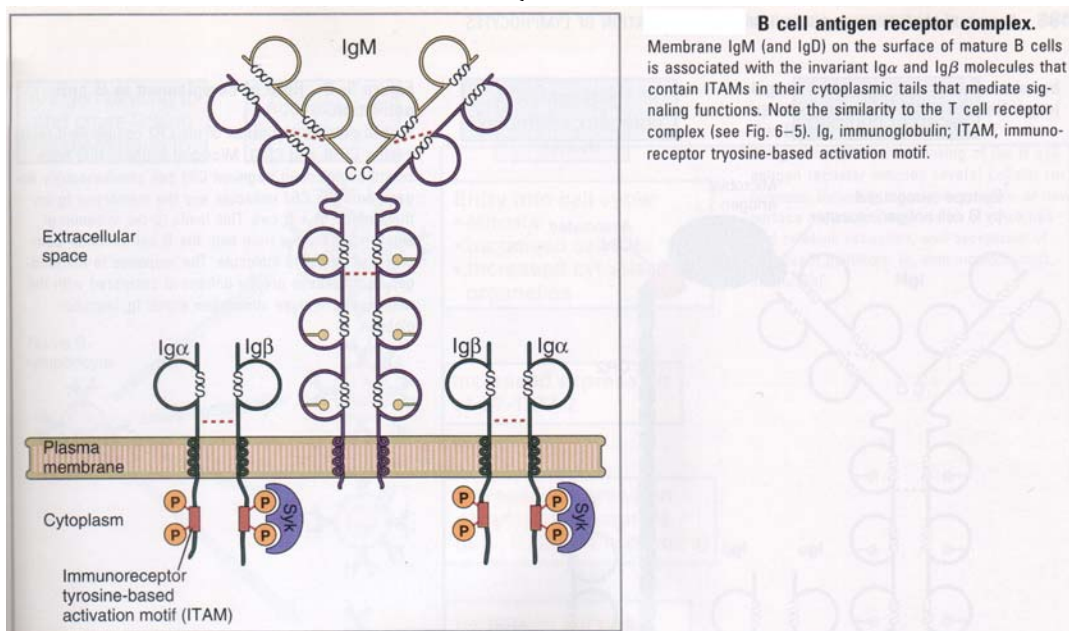
همانطور که در شکل دیده می شود، بخش داخلی سیتوپلاسمی این رسپتورهای غشایی بسیار کوتاه هستند و بنابراین قادر به انتقال سیگنال (ناشی از اتصال بخش V به آنتی ژن) به داخل سیتوپلاسم نمی باشند. برای انتقال این سیگنال ها در طرفین این رسپتورها دو زنجیره به نام های Igα و Igβ حضور دارند. Igα و Igβ برای بیان رسپتورهای ایمونوگلوبولینی در سطح غشاء لازم هستند و این دو مولکول به همراه ایمونوگلوبولین غشایی « کمپلکس گیرنده آنتی ژن در لنفوسیت B » را بوجود می آورند. چند نکته در مورد ایمونوگلوبولین های α و β :

۱. Igα دارای اختصاص ایزوتیپی است بدین معنا که Igα که در کنار IgM در غشاء مستقر می شود با Igα که در کنار IgD یافت می شود متفاوت است.
۲. Igβ فاقد اختصاصیت ایزوتیپی است .
۳. Igβ و Igα توسط پیوند دی سولفید بهم اتصال دارند
۴. بخش داخلی سیتوپلاسمی Igα و Igβ بلندتر از بخش داخلی سیتوپلاسمی IgM و IgD (گیرنده های آنتی ژنیک) است که این مطلب در انتقال سیگنال ها به داخل سیتوپلاسم اهمیت زیادی دارد.
۵. Igα و Igβ فاقد اختصاصیت ایدئوتیپی هستند (چون بخش V ندارند) بنابراین برخلاف IgM و IgD یا TCR در اتصال به آنتی ژن نقشی ندارند.

نقش Ig های α و β

پس از اینکه گیرنده های آنتی ژنیک (مثل IgM یا IgD) به آنتی ژن اختصاصی شان متصل می شوند، مولکول های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ پیامی را به داخل B cell مخابره می کند که موجب فعال شدن سلول B و آغاز فازهای تکثیر و تمایز می شود. یکی از دلایلی که موجب می شود زنجیره های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ برای انتقال سیگنال به داخل سلول از رسپتورهای ایمونوگلوبولینی کارآتر باشند طولی تر بودن بخش داخل سیتوپلاسمی این زنجیره ها است. البته علل دیگری نیز وجود دارند که این زنجیره ها را برای عمل Signaling کارا و مؤثر می سازد. یکی از دلایل تأیید کننده موثر واقع شدن مولکول های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ در عمل signaling وجود اسید آمینه تیروزین در بخش داخل سیتوپلاسمی آنهاست که به محض اتصال آنتی ژن به رسپتور ایمونوگلوبولین سبب آغاز یک پروسه بیوشیمیایی با دخالت آنزیم های مختلف، در سیتوپلاسم سلول می شود. بخش داخل سیتوپلاسمی $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ حاوی یک قسمت خاص به نام Immunoreceptor tyrosine base activation motif (ITAM) است که واجد تعداد زیادی تیروزین است. فسفریله شدن مولکول های تیروزین که متعاقب اتصال آنتی ژن به رسپتور غشایی صورت می گیرد در فعال شدن پروسه شیمیایی داخل سلولی دارای نقش اساسی است. شرط اول در آغاز این پروسه اتصال آنتی ژن به رسپتور است (شکل ۱۶).

شکل شماره ۱۶



B cell antigen receptor complex. Membrane IgM (and IgD) on the surface of mature B cells is associated with the invariant $Ig\alpha$ and $Ig\beta$ molecules that contain ITAMs in their cytoplasmic tails that mediate signaling functions. Note the similarity to the T cell receptor complex (see Fig. 6-5). Ig, immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif.

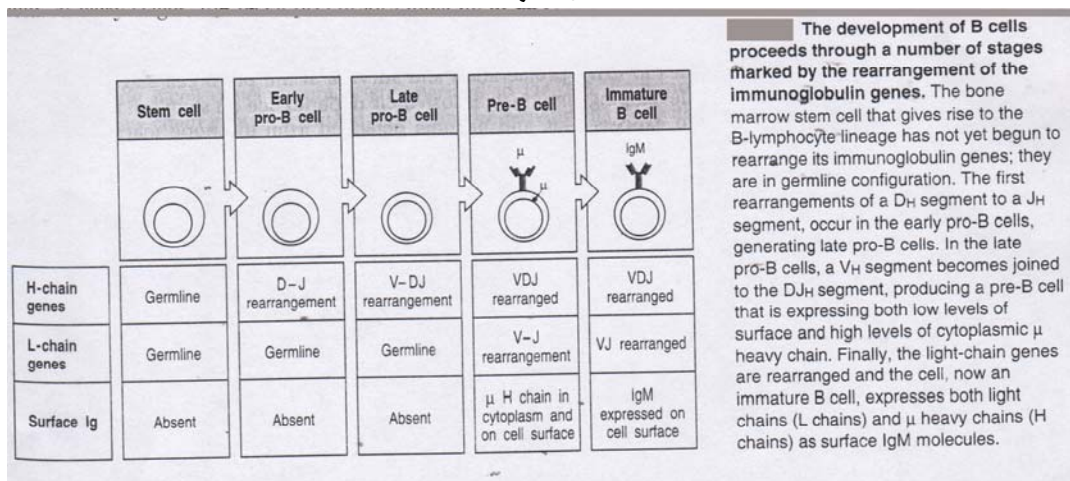
نکته بالینی: نقض ژنتیکی در بروز Ig های α و β باعث پیدایش نوعی نقص ایمنی هومورال می شود در این افراد تعداد لنفوسیت های B طبیعی است و از نظر کمی مشکلی وجود ندارد ولی تولید آنتی بادی در این افراد در حد کافی نمی باشد. تکامل B cell و باز آرایشی ژنی در این افراد، نرمال است.

تکامل لنفوسیت های B

همانطور که قبلاً نیز گفته شد تکامل لنفوسیت های B در دو فاز رخ می دهد.
۱- فاز غیر وابسته به آنتی ژن (Antigen Independent phase)

۲- فاز وابسته به آنتی ژن (Antigen Dependent phase) (شکل ۱۷)

شکل شماره ۱۷



فاز تکامل مستقل از آنتی ژن :

این فاز در ارگانهای لنفوییدی مرکزی (مغز استخوان در انسان و کیسه بورسا در پرندگان) رخ می دهد و شامل مراحل متعددی است که در نهایت منجر به بروز رسپتور آنتی ژنیک بر سطح سلول می شود.

۱- اولین مرحله تکامل Stem cell به early pro B cell (primary pro B cell) است. Stem cell سلول بنیادی است که در مغز استخوان یافت می شود. ژن های ایمونوگلوبولین ساز این سلول هنوز بازآرایی نشده اند بنابراین قادر به ساخت زنجیره های ایمونوگلوبولینی نمی باشد با تکامل این سلول به early pro B cell عمل بازآرایی ژن های سازنده زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین ها آغاز می شود ولی تکمیل نمی گردد. در این سلول ژن های مربوط به زنجیره سبک دست نخورده باقی می ماند.

۲- دومین مرحله تکامل early pro B cell به Late pro B cell است در این مرحله بازآرایی ژن سازنده زنجیره سنگین کامل می شود و کمپلکس VDJ تشکیل می شود ولی ژن های زنجیره سبک در نوع اولیه شان باقی می ماند

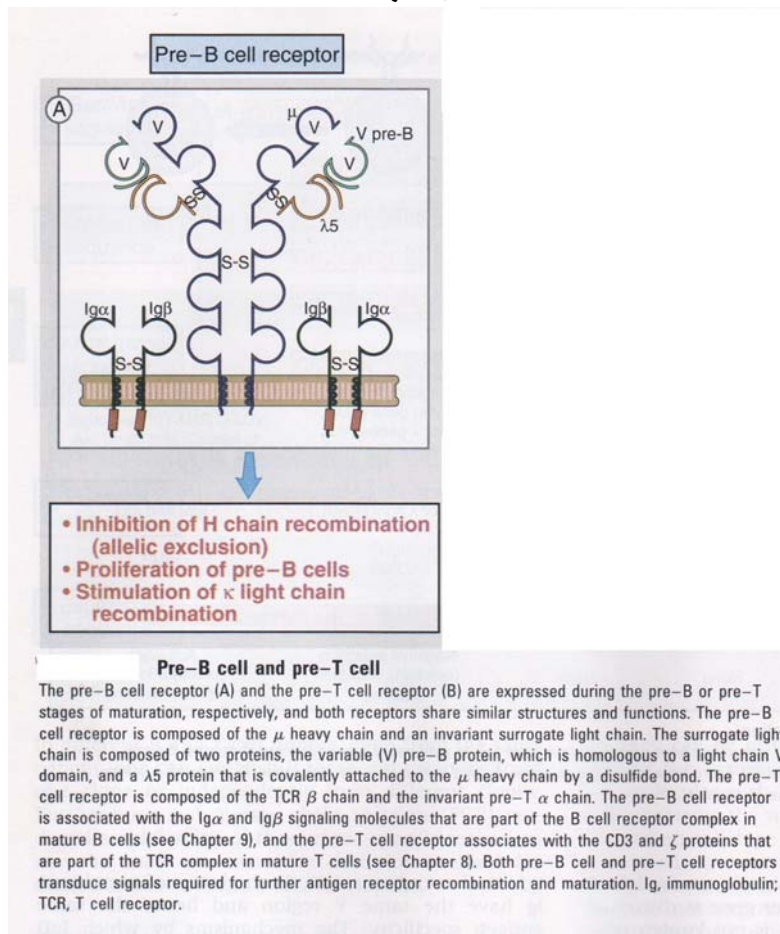
۳- تکامل Late pro B cell به large pre B cell مرحله بعدی تکامل است. این سلول قادر است زنجیره سنگین μ را بسازد و در سیتوپلاسم خود دارای این زنجیره می باشد ولی ژن های زنجیره سبک هنوز در نوع ابتدایی شان می باشند. بنابراین این سلول قادر به سنتز زنجیره سبک K یا λ نمی باشد و نمی تواند رسپتور ایمونوگلوبولینی را عرضه کند ولی واجد یک رسپتور خاص بنام رسپتور موقت می باشد.

رسپتور موقت :

large pre B cell قادر به ساخت زنجیره سنگین μ می باشد (چون ژن های زنجیره سنگین نوآرایی شده اند) ولی قادر به سنتز زنجیره سبک K یا λ نمی باشد ولی این سلول قادر است یک نوع زنجیره سبک خاص به نام « زنجیره سبک موقت » بسازد که به همراه زنجیره μ کمپلکسی تشکیل می دهد که بر سطح سلول بارز می شود که به آن « رسپتور موقت » یا « رسپتور تعویض

شونده» (surrogate receptor) می گویند این رسپتور در طی تکامل جای خود را به رسپتورهای ایمونوگلوبولینی از کلاس IgD یا IgM می دهد و همین امر وجه تسمیه این رسپتور می باشد (شکل ۱۸).

شکل شماره ۱۸



زنجیره سبک موقت از دو بخش ثابت و متغیر ساخته شده است. بخش متغیر آن مخصوص pre-B است که در اکثر pre B cell ها یکسان است بنابراین این زنجیره اختصاصیت آنتی ژنی مشخصی ندارد و خاصیت ایدئوتیپیک آن از تنوع زیادی برخوردار نیست. بخش ثابت این زنجیره ، اکثراً " $\lambda 5$ " است . اینکه این رسپتور قادر به شناسایی چه آنتی ژنی می باشد هنوز مشخص نیست. نقش دقیق گیرنده موقت نیز بدرستی مشخص نشده است.

۴- مرحله بعدی تکامل، تبدیل large pre B cell به small pre B cell است. این سلول گیرنده موقت را از دست می دهد ولی قدرت ساخت زنجیره سنگین μ را همچنان حفظ می کند. عمل rearrangement ژنهای سازنده زنجیره سبک از این مرحله آغاز می شود.

معمولاً زمانی که از واژه pre B cell استفاده می کنیم مقصودمان small pre B cell است.

۵- مرحله بعد، تکامل small pre B cell به immature B cell (سلول B نابالغ) است. در سلول B نابالغ ژن های سازنده زنجیره سبک بطور کامل بازآرایی شده اند و این سلول قدرت ساخت زنجیره سبک را دارد. سلول B نابالغ اولین سلولی است که یک Ig کامل را بعنوان گیرنده آنتی ژنیک بر سطح خود بارز می نماید. گیرنده آنتی ژنیک این سلول از کلاس IgM مونومر است.

نکته مهم: فاز تکاملی B cell ها، از stem cell تا immature B cell غالباً در غیاب آنتی ژن خارجی انجام می شود و این سلول ها قادر به پاسخگویی به آنتی ژنهای خارجی نمی باشند. سلول B نابالغ قدرت برخورد با آنتی ژنهای خودی را دارد. و این امر سبب ایجاد تحمل لنفوسیت های B نسبت به خود می شود. یعنی در این فاز سلول به آنتی ژن پاسخ نمی دهد بلکه نسبت به آن متحمل می شود. اگر در این مرحله B cell نابالغ با یک آنتی ژن غیرخودی نیز برخورد نماید به آن پاسخ نمی دهد بلکه متحمل شده و تبدیل به tolerated B cell می گردد.

۶) آخرین مرحله فاز غیر وابسته به آنتی ژن، تکامل B نابالغ به B بالغ است. B بالغ علاوه بر IgM مونومر قدرت ساخت IgD را هم دارد. این سلول تنها سلولی است که قادر به ساخت همزمان دو کلاس Ig است و واجد دو ایزوتیپ مختلف D و M بعنوان رسپتور است. لیکن نکته مهم در مورد حضور این دو کلاس در سطح یک سلول B بالغ اینست که این دو گیرنده علی رغم تفاوت ایزوتیپی از خواص ایدئوتیپی مشابهی برخوردار هستند (برای کسب بهتر این مطلب به مراحل نوآرایی ژنی در یک سلول B مراجعه فرمائید).

نکته: به محض کسب IgD سلول دیگر قادر نخواهد بود نسبت به آنتی ژنهایی که به آن عرضه می شود متحمل شود بلکه نسبت به آنها پاسخ خواهد داد.

فاز تکاملی وابسته به آنتی ژن

لنفوسیت B بالغ پس از خروج از مغز استخوان به جریان خون وارد شده و به این ترتیب به ارگان های لنفوئیدی ثانویه (محیطی) می رسد و در این ارگانها می تواند دومین فاز تکاملی خود را طی کند.

فاز دوم تکامل B cell ها فاز وابسته به آنتی ژن است. اگر سلول B بالغ بعد از ورود به اعضاء لنفوئیدی ثانویه با آنتی ژن اختصاصی یا cross reactive برخورد نماید وارد دومین فاز تکاملی می شود. سلول B بالغ پس از برخورد با آنتی ژن می تواند به دو سلول زیر تکامل یابد:

۱- سلول ترشح کننده آنتی بادی (AFC) (پلاسماسل plasma cell)

۲- سلول های خاطره ای (memory cell)

تکامل سلول B بالغ به سلول B فعال شده (لنفوبلاست): سلول B بالغ به محض برخورد با آنتی ژن غالباً قدرت ساخت IgD را از دست می دهد ولی قدرت ساخت IgM را حفظ می نماید و به لنفوبلاست واجد رسپتور ایمونوگلوبولینی از کلاس IgM تبدیل می شود. حضور آنتی ژن برای تبدیل سلول B بالغ به لنفوبلاست واجد IgM کافی است ولی برای تولید سایر کلاس های Ig (به غیر از IgM و IgD) نیاز به وجود شرایطی دارد که عبارتند از:

۱. برخورد با آنتی ژن اختصاصی یا cross reactive

۲. همکاری T cell

۳. تولید سایتوکاین ها

۴. وجود مولکول های چسبنده خاص

در حضور این شرایط سلول B بالغ می تواند به لنفوبلاستی متکامل شود که واجد رسپتور ایمونوگلوبولینی از کلاس های دیگر (بغیر از IgM و IgD) است که بعدها به پلاسماسلی تبدیل می شود که آن کلاس Ig را به فرم آنتی بادی سنتز و ترشح می نماید.

درصد جزئی از لنفوبلاست ها قدرت ساخت IgD را حفظ می کنند. این سلول ها واجد IgD به عنوان رسپتور می باشند و به پلاسماسلی تکامل می یابند که IgD را به فرم آنتی بادی ترشح می کنند.

تکامل لنفوبلاست به پلاسماسل: پلاسماسل تنها سلول در رده تکامل B cell ها است که قادر به ترشح آنتی بادی است. این سلول ها شکل تخم مرغی دارند و دارای هسته ای کوچک و غیرمرکزی و سیتوپلاسمی پر از پلی زوم هستند. آنتی بادی که هر پلاسماسل ترشح می کند از همان کلاس رسپتور غشایی لنفوبلاست است.

پلاسماسل ها عمر کوتاهی دارند (۷ تا ۱۰ روز) و در غشایشان گیرنده یافت نمی شود به همین دلیل به این سلول ها Bare lymphocyte (لنفوسیت برهنه) هم می گویند. پلاسماسل ها تنها سلول های ترشح کننده آنتی بادی (Antibody Forming cell=AFC) هستند.

تکامل سلول خاطره ای:

اگر علاوه بر حضور آنتی ژن شرایط دیگر لازم برای ساخت memory cell فراهم باشد. سلول B بالغ می تواند تبدیل به سلول B خاطره ای شود.

زمان مورد نیاز برای پاسخدهی سلول های خاطره ای در مواجهه بعدی بسیار کوتاهتر از زمان پاسخدهی لنفوسیت B بالغ است. با توجه به اینکه شرایط لازم برای ساخت memory B cell همان شرایط لازم برای switching است، B بالغ ضمن تبدیل به B خاطره ای متحمل switching نیز می شود. بنابراین منجر به تولید سلول های خاطره ای می گردد که رسپتور غشایی شان از کلاس های ایمونوگلوبولینی غیر IgM و IgD است (مثلاً IgA، IgG یا IgE).

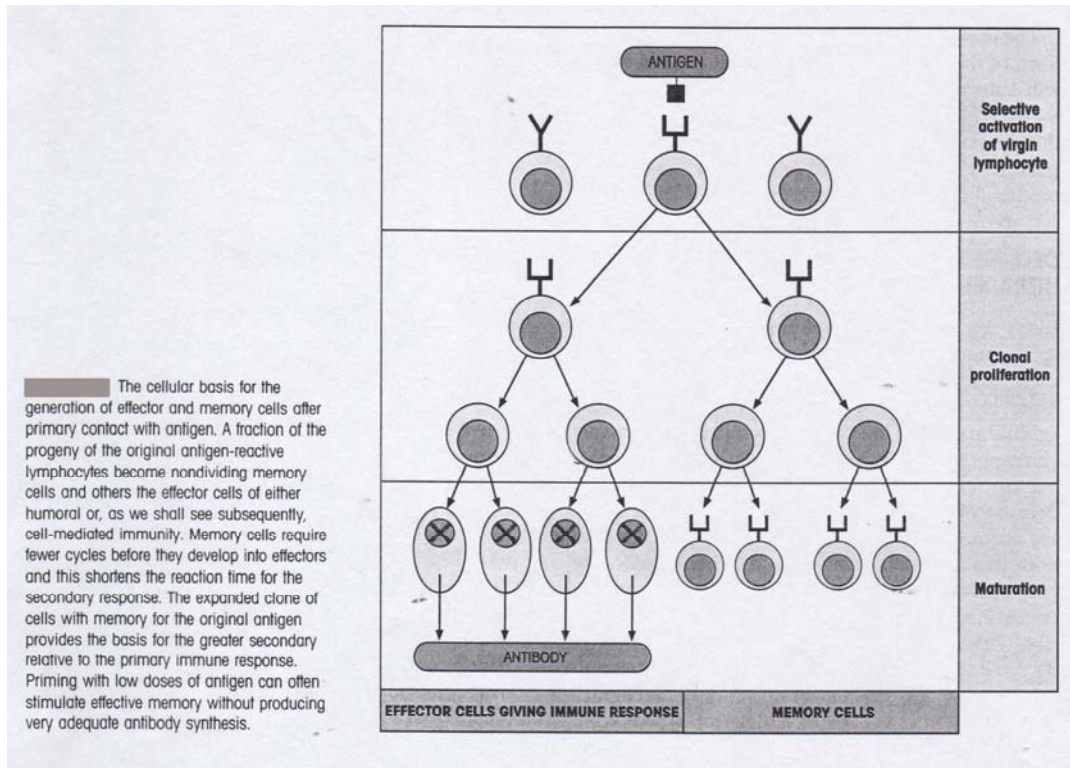
بعد از گذشت مثلاً حدود ۶ ماه از برخورد با آنتی ژن غالباً اثری از آنتی ژن، آنتی بادیها و پلاسماسل ها باقی نمی ماند. چون در طول این مدت تمام انواع آنتی بادیها (حتی IgG که طولانی ترین نیمه عمر را دارد) از بین می روند. پلاسماسل هم که عمر بسیار کوتاهی دارد و آنتی ژن نیز طی فرآیندهای مختلف حذف می گردد و تنها چیزی که از برخورد با آنتی ژن به یادگار می ماند سلول های B خاطره هستند. (البته اگر ساخته شده باشند) که معمولاً در برخورد با آنتی ژن های وابسته به T (T dependent=TD) (مثل آنتی ژن های پروتئینی) ساخته می شوند. اگر آنتی ژن از نوع غیروابسته به T (T independent=TI) باشد (مثل آنتی ژن های پلی ساکارییدی) memory سازی انجام نمی گیرد.

فاز تکثیر و تمایز

هنگامی که یک آنتی ژن به سیستم ایمنی بدن وارد می شود. از بین لنفوسیت های B موجود، لنفوسیت اختصاصی اش را شناسایی می کند. به این عمل «انتخاب کلون» clonal selection می گویند. زمانی که naïve mature B cell (لنفوسیت B بالغ که تا بحال با آنتی ژن اختصاصی اش برخورد نداشته است) با آنتی ژن اختصاصی برخورد کند دو فاز مختلف تکثیر و تمایز را طی می کند (شکل ۱۹).

در نتیجه فاز تکثیر از mature B cell انتخاب شده توسط آنتی ژن یک کلون از سلول های پاسخگوی اختصاصی پدید می آید. بنابراین آنتی ژن قادر است تکثیر را در B cell اختصاصی اش القا کند.

شکل شماره ۱۹



لذا هرآنتی ژنی می تواند میتوزن هم باشد. فاز بعدی فاز تمایز است. در طی این فاز mature B cell که در فاز قبل تکثیر یافته اند تمایز یافته و در مسیری به لنفوبلاست و سپس به پلاسماسل تمایز یافته و یا اینکه تبدیل به سلول B خاطره ای می شود.

نکته: تولید سلول های B خاطره کیفیت و کمیت پاسخ ایمنی را در مواجهه بعدی با آنتی ژن افزایش می دهد.

زیرگروه های سلول B:

در افراد نرمال ۹۵٪ کل B cell ها از نوع conventional (کلاسیک) هستند که به آنها گروه B₂ می گویند (شکل ۲۰).

شکل شماره ۲۰

A comparison of the properties of CD5 B cells and conventional B cells.

Property	CD5 ⁺ B cells	Conventional B cells
Ontogeny	Early	Late
Renewal	Self renewal	Replaced from bone marrow
Production of immunoglobulin	High	Low
Specificity	Degenerate	Precise
Isotypes secreted	IgM >> IgG	IgG > IgM
Somatic hypermutation	Low-none	High
Response to carbohydrate antigen	Yes	Maybe
Response to protein antigen	Maybe	Yes

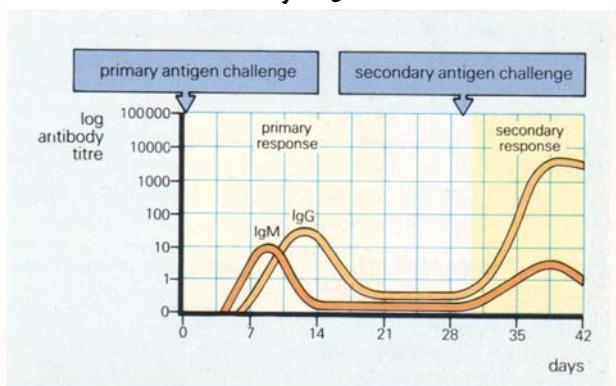
و مابقی مربوط به زیرگروه B₁ هستند. این گروه از B cell ها واجد مارکر CD5 بر غشایشان هستند این مارکر بر سطح زیرگروه B₂ وجود ندارد ولی در سطح تمام T cell ها ظاهر می شود. ویژگی این دسته از لنفوسیت های B عبارتند از:

- (۱) دارای مارکر CD5 هستند
- (۲) تکامل زیرگروه B₁ غالباً در دوران جنینی و مقدم بر تکامل گروه B₂ است. تکامل گروه B₂ عمدتاً بعد از بلوغ انجام می شود. تکامل سیستم ایمنی هومورال تا ۲ سالگی طول می کشد که این امر ناشی از بطول انجامیدن تکامل لنفوسیت های B₂ تا این زمان است.
- (۳) قبل از تکامل سلول های B₂ (قبل از ۲ سالگی و بخصوص در دوران جنینی) ایمنی هومورال عمدتاً بر عهده سلول های B₁ است.
- (۴) قدرت ساخت مقادیر بالایی از Ig ها را دارد در حالیکه در گروه B₂ قدرت ساخت Ig محدود می باشد.
- (۵) اختصاصیت در گروه B₁ محدود است و آنتی بادی های تولید شده توسط آنان Cross reaction بالایی دارند. یعنی اختصاصیت آنها پایین است در حالیکه گروه B₂ عملکرد بسیار اختصاصی دارند.
- (۶) گروه B₁ آنتی بادی کلاس IgM را بیشتر از کلاس IgG می سازد در حالیکه گروه B₂ آنتی بادی های کلاس های دیگر (مثل IgG و IgA) را بیشتر از IgM تولید می کنند.
- (۷) در گروه B₁ somatic hyper mutation یا اصلاً رخ نمی دهد یا بسیار کم اتفاق می افتد در حالیکه جهش های سوماتیک در گروه B₂ اتفاق می افتد.
- (۸) در مقابل آنتی ژن های پلی ساکاریدی اکثراً گروه B₁ پاسخ می دهند.
- (۹) در مقابل آنتی ژن های پروتئینی عمدتاً گروه B₂ پاسخگو هستند.

نکته بالینی: در بیماران مبتلا به بیماری های اتوایمیون تعداد لنفوسیت های گروه B₁ بالاست و گاهی به ده برابر حد نرمال می رسد (یعنی ۵۰٪ کل B cell ها را تشکیل می دهند). آنتی بادی های تولید شده توسط این دسته از B cell ها چون اختصاصی عمل نمی کنند و بسیار cross reactive هستند. بنابراین امکان تداخل آنها با آنتی ژن های خودی وجود دارد و با افزایش تعداد این سلول ها احتمال ابتلای شخص به بیماری های خودایمنی افزایش می یابد. البته هنوز علت افزایش تعداد سلول های B₁ در این افراد مشخص نیست.

مقایسه پاسخ های ایمنی هومورال در برخورد اولیه و مجدد با آنتی ژن T dependent
 وقتی پاسخ های هومورال را در برخوردهای اولیه و مجدد با آنتی ژن های TD با هم مقایسه کنیم اختلافات متعددی به چشم می خورد، به نکات زیر توجه کنید (شکل ۲۱).

شکل شماره ۲۱



Primary and secondary antibody responses.

In comparison with the antibody response following primary antigenic challenge, the antibody level following secondary antigenic challenge in a typical immune response:

1. appears more quickly and persists for longer
 2. attains a higher titre
 3. consists predominantly of IgG.
- In the primary response the appearance of IgG is preceded by IgM.

۱- دوره کمون (lag phase) به زمان قبل از شروع پاسخ ایمنی می گویند. البته دوره کمون برحسب متد بکار رفته در سنجش پاسخ ایمنی می تواند تغییر کند، هرچه روش به کار گرفته شده حساس تر باشد دوره کمون اندازه گیری شده کوتاهتر است. اما به طور کلی دوره کمون پاسخ اولیه طولانی تر از پاسخ های بعدی است و ممکن است از چند روز تا دو هفته به طول انجامد.

۲- دوام پاسخ ایمنی . دوام پاسخ در پاسخ های بعدی بیش از پاسخ اولیه است.

۳- اولین آنتی بادی که در پاسخ اولیه سنتز می شود از کلاس IgM است که نیمه عمر آن ۴-۵ روز است و بعد از آن تیتراژ در سرم کاهش می یابد. بعد از تولید IgM اگر آنتی ژن از نوع TD باشد سنتز آنتی بادی های دیگر آغاز می شود. لازمه این امر وقوع switching است. بنابراین لازم است که آنتی ژن TD باشد تا عمل switching انجام شده و سنتز کلاس های دیگر Ig (بغیر از IgM و IgD) صورت پذیرد علت اینکه نسبت به IgM ، تولید سایر کلاس های Ig نیاز به زمان طولانی تری دارد این است که همکاری T cell، تولید سایتوکاین ها و Switching وقایعی هستند که به زمان نیاز دارند.

بطور کلی در پاسخ اولیه غالباً " IgM ساخته می شود [ممکن است در آخر پاسخ اولیه سنتز سایر کلاسها هم آغاز شود. ولی گاهی زمان برای switching و سنتز کلاس های مختلف در پاسخ اولیه کافی نیست در این شرایط فقط IgM تولید می شود] ولیکن در پاسخ های بعدی نسبت به آنتی ژن TD سایر کلاس های آنتی بادی نیز ساخته خواهد شد.

نکته: برخورد مجدد با آنتی ژن باید زمانی انجام شود که پاسخ اولیه به صفر رسیده باشد و آنتی بادی علیه آن آنتی ژن خاص در سرم وجود نداشته باشد. اگر این نکته در واکسیناسیون رعایت نشود و تزریق یادآور زودتر از وقت انجام شود آنتی ژن هایی که وارد

بدن می شوند با آنتی بادی هایی که قبلاً تولید شده اند ایجاد کمپلکس می کنند که با فعال شدن سیستم کمپلمان برای فرد واکسینه شده ایجاد مشکل می نماید. و ضمناً آنتی ژن تزریقی بسرعت حذف می شود و واکسیناسیون موفقیتی نخواهد داشت.

در برخورد مجدد با آنتی ژن TD آنتی بادی که تولید می شود عمدتاً حاصل برخورد آنتی ژن با memory B cell است. نتیجه این برخورد اغلب تولیدو ترشح IgG است. با توجه به اینکه IgG نسبت به IgM نیمه عمر طولانی تری دارد دوام پاسخ ثانویه طولانی تر از پاسخ اولیه است. در پاسخ های ثانویه مقدار کمی IgM هم تولید می شود که نتیجه برخورد آنتی ژن با mature naïve B cell یعنی سلول های B بالغی که در برخورد قبلی با آنتی ژن برخورد نداشته اند.

۴- مقدار آنتی بادی تولید شده : میزان آنتی بادی تولید شده در برخورد ثانویه چند برابر آنتی بادی تولید شده در برخورد اول است . بنابراین :

در پاسخ ثانویه دوره کمون کوتاهتر است (سرعت پاسخگویی) و مقدار آنتی بادی تولید شده (شدت پاسخگویی) و دوام پاسخ بیشتر از پاسخ اولیه است. آنتی بادی تولید شده در پاسخ ثانویه عمدتاً از کلاس IgG است ولی در پاسخ اولیه غالباً IgM است. پاسخ ثانویه حاصل برخورد آنتی ژن با memory cell است و پاسخ اولیه ناشی از برخورد آنتی ژن با naïve mature B cell است.

شکل شماره ۲۲: مقایسه بین پلاسماسل و (Resting B cell) memory B cell

Property	Property					
	Surface Ig	Surface MHC class II	Growth	Somatic hyper-mutation	Isotype switch	High-rate Ig secretion
B-lineage cell						
Resting B cell	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Plasma cell	No	No	No	No	No	Yes

Plasma cells secrete antibody at a high rate but can no longer respond to antigen or helper T cells. B cells can take up antigen and present it to helper T cells, which induce them to grow, switch isotype or undergo somatic hypermutation; however, they do not secrete significant amounts of antibody. Plasma cells are terminally differentiated antibody secreting cells with a finite life span. They can no longer interact with helper T cells because they lack surface Ig receptors and MHC class II molecules. They have also lost the ability to change isotype or undergo somatic hypermutation.

- ۱- Ig غشایی در سطح B بالغ دیده می شود ولی در سطح plasma cell دیده نمی شود . زیرا سلول پلاسمایی قدرت برخورد مجدد با Ag و ساخت گیرنده را ندارد و به طور کلی نیازی به ساخت گیرنده ندارد فقط قدرت ترشح Ab دارد.
- ۲- MHC-II در B بالغ وجود دارد و بیشترین میزان MHC-II در لنفوسیت های B دیده شده است البته MHC-II در Activated B cell نیز موجود است ولی پلاسماسل فاقد این مارکر است.
- ۳- میزان ترشح Ig به فرم Ab در B بالغ وجود ندارد و در حد صفر است ولی میزان ترشح Ig به فرم Ab در پلاسما سل در حد بسیار بالاست و تنها سلول ترشح کننده Ab است.
- ۴- B بالغ قادر به رشد و تکثیر است ولی پلاسماسل فاقد این قدرت می باشد.
- ۵- تغییرات ژنی هدف دار (somatic hyper mutation) که در B بالغ رخ می دهد در پلاسماسل اتفاق نمی افتد.

جدول شماره ۵: مقایسه پاسخ ایمنی اولیه و ثانویه

	Unimmunized Donor primary response	Immunized donor secondary response
Frequency of specific B cell	1:10 ⁴ -1:10 ⁵	1:10 ³
Isotype of antibody product	IgM>IgG	IgG, IgA
Affinity of Ab	low	high
Somatic hyper mutation	low	high

تعداد سلول‌های پاسخگو و مقدار Ab تولید شده در پاسخ ثانویه از پاسخ اولیه بیشتر است یعنی در پاسخ اول به ازای هر ۱۰^۴-۱۰^۵ لئفوسیت یکی به صورت اختصاصی به Ag پاسخ می‌دهد ولی در پاسخ دوم از هر ۱۰^۲ لئفوسیت یکی به صورت اختصاصی پاسخ می‌دهد و این به دلیل قرار گرفتن Mature B cell در فاز تکثیر و تمایز است که از یک سلول mature B cell تعداد زیادی memory cell بدست می‌آید.

سلولهای B در پاسخ اولیه IgM ترشح می‌کنند در حالی که در پاسخهای ثانویه ایزوتیپ‌های مختلف مانند IgG و IgA و IgE نسبتاً افزایش می‌یابد که در اثر رخداد ایزوتیپ سوئیچینگ می‌باشد. قدرت اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی در پاسخ ثانویه از پاسخ اولیه بیشتر است. که به آن (Affinity Maturation) می‌گویند و در اثر موتاسیونهای سوماتیک در ژنهای سازنده خواص ایدئوتیپی رخ می‌دهد. افزایش قدرت اتصال هم در Ig های غشایی سلولهای memory B و هم در آنتی‌بادی‌های ترشحی دیده می‌شود. با توجه به بلوغ میل پیوندی Ig های غشایی در می‌یابیم که چرا دوز و مقدار مناسب Ag برای تحریک پاسخ ثانویه کمتر از پاسخ اولیه است.

اگر آنتی‌ژن وارد شده به بدن از نوع T-independent باشد منحنی‌هایی که بعد از برخورد اول با این Ag می‌گیریم عیناً مثل منحنی برخورد اول است بنابراین اگر دهها بار با این Ag برخورد شود همان پاسخی ایجاد خواهد شد که در برخورد اول ایجاد شده بود.

هنگامی یک mature B cell می‌تواند فعال شود که حداقل دو گیرنده آنتی‌ژنیک سطحش با مولکول Ag اشغال شده باشد. در واقع مولکول Ag باید بین دو گیرنده در سطح سلول یک پل ارتباطی برقرار کند. به این ارتباط cross linking یا cross binding یا اتصال تقاطعی گفته می‌شود. البته این دو گیرنده ممکن است مجاور هم باشند یا با فاصله در سطح سلول قرار گرفته باشند.

اگر آنتی‌ژن تک شاخصی یا «هاپتن» باشد یا اینکه واحد تکرار شونده نداشته باشد (هتروپلیمر باشد) به لئفوسیت وصل می‌شود و عمل binding نیز انجام می‌شود ولی این نوع اتصال منجر به فعال شدن B cell نمی‌گردد. به این نوع اتصال، اتصال منفرد یا single binding گویند. بهمین دلیل هاپتن‌ها ایمونوژن نیستند و برای ایمونوژن نمودن آن نیاز به (carrier)، یا مولکول حامل داریم .

اثرات آنتی‌ژن‌ها بر لئفوسیت‌های B

اتصال یک آنتی‌ژن به Ig غشایی سطح سلولهای B، آغاز کننده واقعه فعال شدن لئفوسیت B و در نتیجه فعال شدن پاسخهای ایمنی هومورال می‌باشد به نظر می‌رسد Ag های پروتئینی وابسته به تیموس دو نوع پاسخ مجزا را در سلولهای B ایجاد می‌کنند. اول این Ag ها پیامبرهای ثانویه داخل سلولی را تحریک می‌کنند که خودموجب می‌شود سلولهای B از حالت استراحت وارد چرخه سلولی شوند. واکنش سلولهای B با آنتی‌ژن همچنین ممکن است این سلولها را برای پاسخ بعدی به

لنفوسیت های T کمکی ، آماده کند. دوم، آنتی ژنهای پروتئینی به درون سلول های B برده شده بوسیله آنها پردازش شده و سپس به سلول های T کمکی اختصاصی عرضه می گردند که این امر منجر به فعال شدن سلول های T در محل واکنش آنتی ژن اختصاصی و سلول B می شود.

عمل به داخل سلول رفتن Ag های پروتئینی را Internalization گویند. این فرآیند به تولید قطعات پپتیدی از آنتی ژن منجر می شود که به شکل غیر کووالان به مولکول های MHC کلاس II متصل شده و دوباره بر سطح سلول ظاهر می گرد کمپلکس های پپتید- MHC می تواند بوسیله لنفوسیت های T کمکی اختصاصی MHC شناسایی شوند آنتی ژنهای غیروابسته به T مثل پلی ساکاریدها و گلیکولیپیدها نیز ممکن است پس از اتصال به Ig سلول های B اختصاصی، به درون سلول برده شوند ولی این Ag ها پردازش نشده و با مولکول های MHC همراه نمی شوند. و لذا بوسیله سلول های T کمکی شناسایی نمی شوند. سیگنال های ثانویه جهت فعال شدن سلول B، که کاملاً شناخته شده اند، در اثر تماس با سلول های T کمکی بوسیله سابتو کاین های ترشح شده از این سلولها ایجاد می شوند.

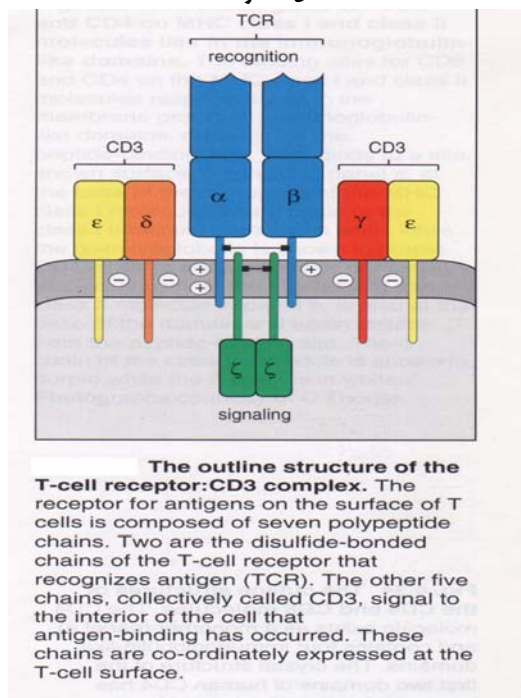
پاسخ ایمنی سلولی (Cell Mediated Immunity)

لنفوسیت های T عمده سلول های دخیل در پاسخ های ایمنی سلولی هستند. تکامل لنفوسیت های T نیز همانند لنفوسیت های B دارای دو فاز وابسته و غیر وابسته به Ag است. فاز تکاملی بدون حضور Ag در عضو لنفوئیدی مرکزی به نام غده تیموس رخ می دهد و نهایتاً Mature T cell ، وارد خون شده و از طریق آن به اعضاء لنفوئیدی ثانویه می رود. در آنجا با Ag برخورد کرده و فاز تکاملی وابسته به آنتی ژن را طی می کند که به Active T cell و نهایتاً به Effector T cell که معادل پلاسماسل است تبدیل شده و سایتوکاین تولید می کند. در جریان به تکامل رسیدن Stem cell به سلول T بالغ درون غده تیموس چندین مارکر و شاخص آنتی ژنیک در سطح این سلول ها بارز می گردند به این شاخصها مارکرهای تمایزی یا Cluster of differentiation = CD می گویند.

این مارکرها عبارتند از : TCR ، CD₃ ، CD₄ ، CD₈ ، CD₂

TCR: (T cell receptor) مشابه ایمونوگلوبولین غشایی در سطح B cell است. سایت فعال TCR در یک سلول T با سایت فعال TCR در سلول دیگر متفاوت است. TCR از جنس ایمونوگلوبولین نیست اما ساختمانی شبیه Ig ها دارد. در ۹۵٪ لنفوسیت های T ، TCR دارای دو زنجیره α و β است که به آن TCR₂ و به سلول های دارای TCR₂ ، TCR₂⁺ می گویند ۵٪ دیگر لنفوسیت های T به جای α و β ، دو زنجیره γ و δ دارند. که به آن TCR₁ گویند و به چنین سلول هایی TCR₁⁺ گفته می شود. زنجیره های سازنده TCR₁ و TCR₂ از قسمت متغیر و ثابت تشکیل شده اند بخش متغیر، بخش ایدیوتیپی بوده که عمل شناسایی آنتی ژن را انجام می دهد (شکل ۲۳).

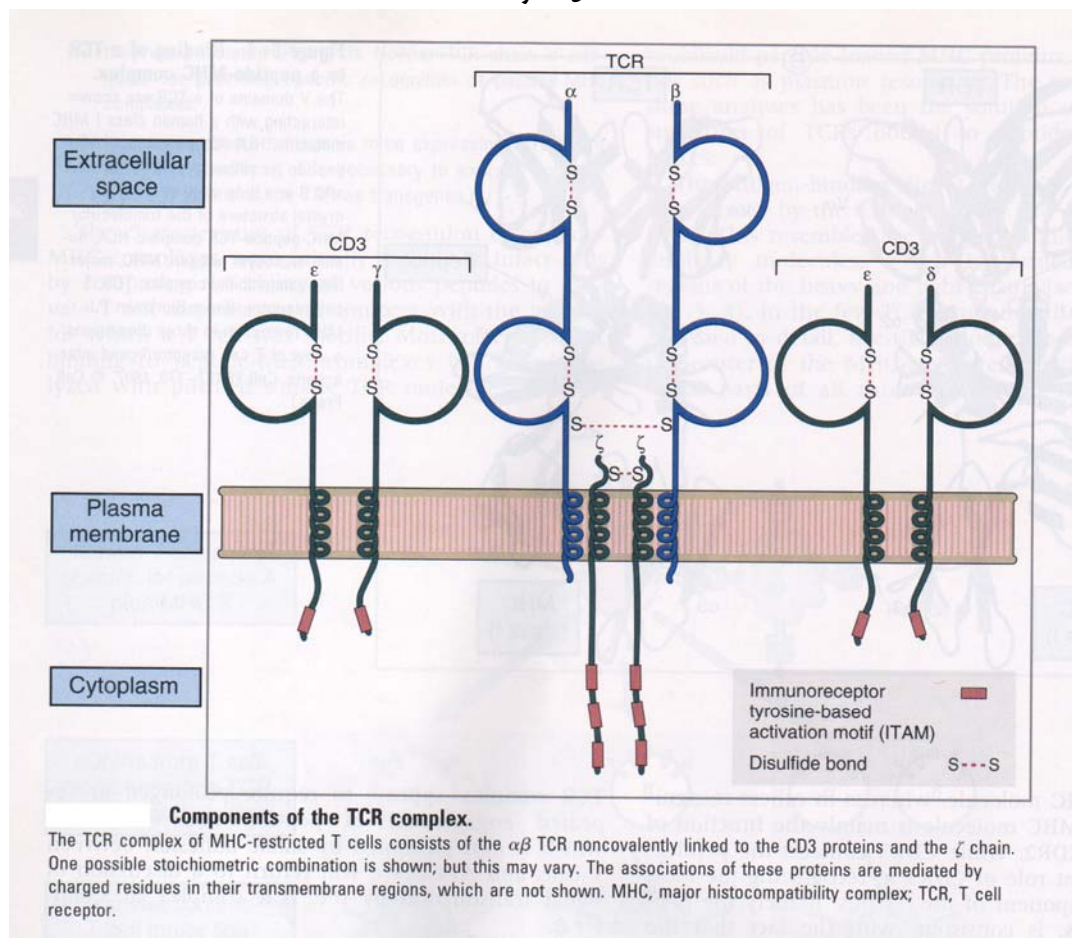
شکل شماره ۲۳



معرفی برخی از مارکرهای مهم در سطح سلول T :

CD₃ : در گذشته تصور می شد که این مارکر سطح T cell از سه زنجیره تشکیل شده است به همین علت به آن CD₃ می گفتند ولی امروزه ثابت شده که CD₃ از پنج نوع زنجیره مختلف تشکیل شده است که عبارتند از: ε، γ، δ، ζ (زتا) و η (نونا). CD₃ در سطح T cell از نظر عملکرد، مشابه با زنجیره های Igα و Igβ است و عملش انتقال سیگنال می باشد. ثابت شده است که زنجیره هایی که گسترش بیشتری به درون سیتوپلاسم دارند و دارای بخش داخل سیتوپلاسمی طولیتری هستند، عمل انتقال سیگنال را بهتر انجام می دهند. براین اساس زنجیره ζ نسبت به زنجیره های دیگر نقش بیشتری در عمل انتقال سیگنال دارد. مارکر CD₃ سایت فعال برای اتصال Ag ندارد بنابراین بین CD₃ یک T cell با T cell دیگر هیچ تفاوتی وجود ندارد و کاملاً مشابه هم هستند. CD₃ فاقد خاصیت ایدیوتیپی است و در CD₃ هیچ وقت دو زنجیره ζ یا γ یا δ در کنار هم قرار نمی گیرند ولی دو زنجیره ζ یا دو زنجیره η و یا یک ζ و یک η می توانند در کنار هم قرار گیرند. مانند β و Igα در B cell. در زنجیره های CD₃ نیز بخشهایی به نام ITAM¹ وجود دارد. فسفریله شدن مولکول تیروزین متعاقب اتصال آنتی ژن به TCR سبب آغاز پروسه آنزیمی و بیوشیمیایی درون سلولی می گردد که سبب انتقال پیام (Signaling) به درون سلول T می شود (شکل ۲۴).

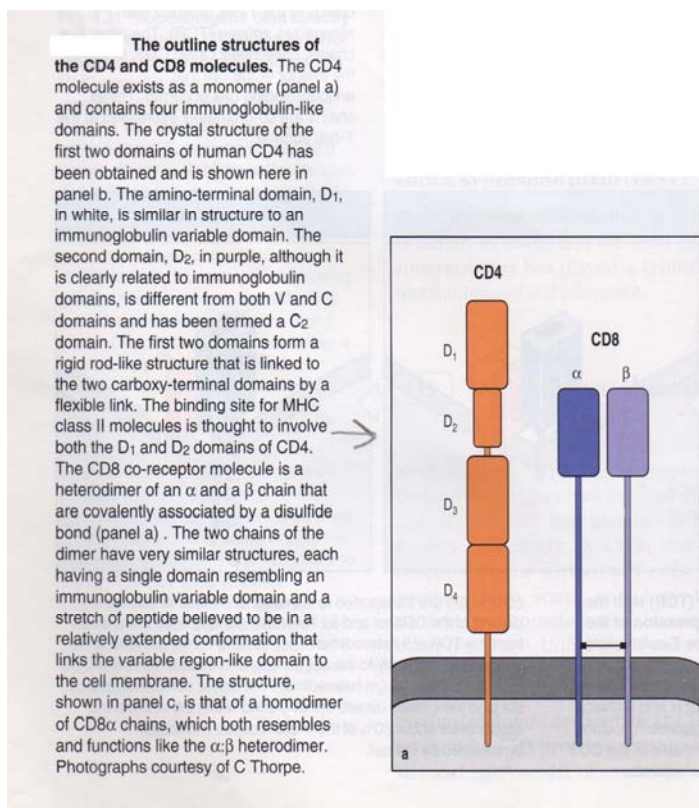
شکل شماره ۲۴



CD₄ و CD₈ : این دو مارکر در سطح زیرگروه های T گیرنده ای هستند ، برای اتصال به MHC خودی (شکل ۲۵) .

1.ITAM: Immunoreceptor Thyrosine base Activation Motif

شکل شماره ۲۵



CD4 مارکری تک زنجیره‌ای است که از چهار Domain (D₁-D₄) خارج سیتوپلاسمی تشکیل شده و دارای یک بخش داخل سیتوپلاسمی است. این گیرنده به بخش ثابت MHC-II خودی متصل می‌شود و در سطح سلولهای T helper و مونوسیتها موجود است سلول دارای مارکر CD4 را CD4⁺ می‌نامند. این مارکر همان گیرنده ویروس ایدز نیز می‌باشد. CD8 مارکری است دو زنجیره‌ای که از زنجیره‌های α و β ساخته شده و این زنجیره‌ها خارج سیتوپلاسمی بوده به بخش ثابت MHC-I خودی متصل می‌شود و در سطح سلولهای T cytotoxic و T suppressor وجود دارد. سلول دارای مارکر CD8 را CD8⁺ نامند.

MHC (Major Histo-Compatibility Complex) یا کمپلکس اصلی سازگاری بافتی:

اکثر سلولهای بدن دارای آنتی‌ژن MHC هستند و عمل رد پیوند بین موجودات مختلف به دلیل عدم تشابه آنتی‌ژنهای MHC است. آنتی‌ژن MHC دارای سه کلاس مختلف I، II و III است.

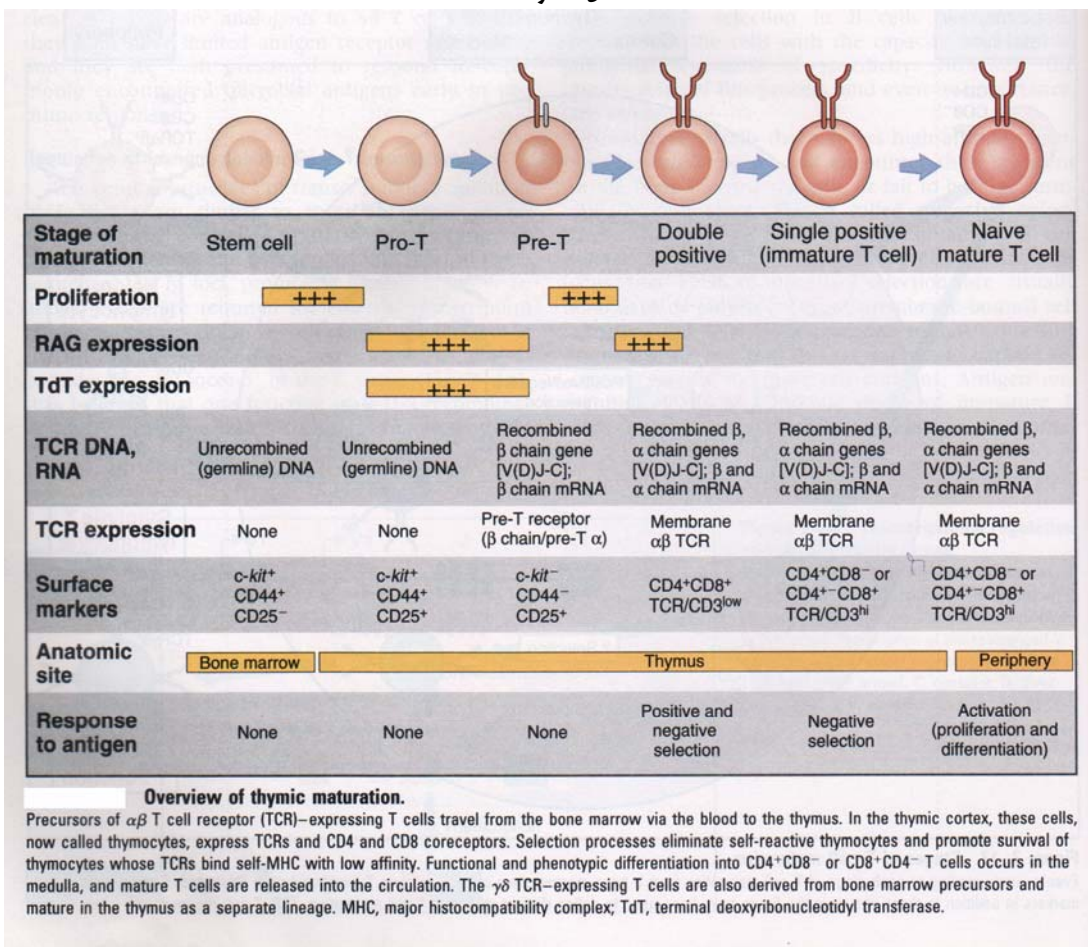
MHC-I: تمام سلولهای هسته دار بدن این نوع آنتی‌ژن را دارند و گسترش این آنتی‌ژن در کل سلولهای هسته‌دار بدن است.

MHC-II: عمدتاً در سلولهای سیستم ایمنی وجود دارد. سلولهای سیستم ایمنی را به ترتیب دارا بودن مقادیر زیاد این Ag به اینگونه می توان نام برد: لنفوسیت های B ، ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک، مونوسیتها، برخی سلولهای اپی تلیال، برخی از سلولهای بدن تحت شرایط خاص، و بالاخره لنفوسیت های T فعال شده.

CD₂: مارکری است در سطح T cell ها که به عنوان یک مولکول چسبنده برای ارتباط T cell با سلولهای مختلف بدن عمل می کند البته مولکولی که به CD₂ متصل می شود خود یک مولکول چسبنده است.

مراحل تکامل سلول T (شکل ۲۶).

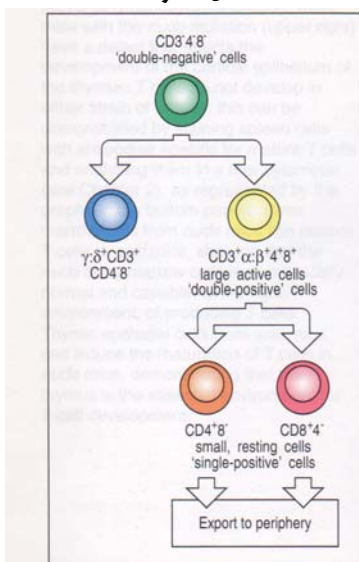
شکل شماره ۲۶



Stem cell که فاقد مارکرهای CD₂، CD₃، CD₄، CD₈ و TCR است به کورتکس تیموس وارد شده و عمق کورتکس را طی می کند. در این مهاجرت تکامل شده و به سلولی تبدیل می شود که تمام مارکرهای فوق را دارا می باشد. سلول اولیه که فاقد اکثر مارکرها بوده به سلول منفی دوگانه Double Negative نیز معروف است و این بدان معنی است که در سطح سلول دو مارکر CD₄ و CD₈ وجود ندارد و در طی روند تکامل این سلول در کورتکس، دو مارکر CD₄ و CD₈ در سطح سلول ظاهر می گردد و سلول مثبت دوگانه (Double positive) خوانده می شود. این سلول هنگامی که از بخش کورتکس وارد بخش

مرکزی غده تیموس (بخش مدولا) می شود در این مهاجرت سلول مثبت دوگانه به سلول های single positive متکامل می گردد. یعنی به دو زیر گروه $TCR_2^+ CD_4^+$ و $TCR_2^+ CD_8^+$ تبدیل می گردد. بهنگام تکامل سلول های T درون غده تیموس، عمل نوآرایی ژنی در کروموزومهای سازنده TCR صورت می پذیرد و سلول های T متعهد که ویژگی کسب نموده اند قدرت ساخت گیرنده آنتی ژن (TCR) را بدست می آورند. اگر چنانچه در این نوآرایی ها، سلول T گیرنده ای با ایدیوتیپ خاصی بدست آورد که قدرت اتصال یا Affinity بالایی برای آنتی ژن های خودی داشته باشند در همان غده تیموس حذف شده و دچار (apoptosis) می شوند و به عبارت دیگر گزینش منفی (Negative selection) می شوند و در همان تیموس از بین می روند ولی آنهایی که توانایی حمله به Ag های خودی را نداشته و یا اتصال ضعیفی با Ag خودی برقرار کنند وارد گردش خون شده و به اعضای لنفوئیدی محیطی می روند در اصطلاح گزینش مثبت (Positive section) می شوند (شکل ۲۷).

شکل شماره ۲۷



Changes in cell-surface molecules allow thymocyte populations at different stages of maturation to be distinguished. The most important cell-surface molecules in identifying thymocyte subpopulations have been the CD4, CD8 and T-cell receptor molecules. The earliest cell population in the thymus does not express any of these molecules. Since these cells do not express CD4 or CD8, they are called 'double-negative'. (In the thymus, $\gamma\delta$ T cells do not express CD4 or CD8, but these are a minor population.) Maturation of $\alpha\beta$ T cells occurs through a stage where both CD4 and CD8, as well as low levels of the T-cell receptor are expressed by the same cell. These cells are known as 'double-positive' thymocytes. Most of these cells become small double-positive cells and die in the thymus. Those whose receptors bind self MHC molecules lose expression of either CD4 or CD8 and increase the level of expression of the T-cell receptor. The outcome of this process is the mature, 'single-positive' T cell that is exported from the thymus.

در دوره جنینی سلول های TCR_1 زودتر از TCR_2 متکامل می شوند

مارکر CD_2 و CD_3 در سطح سلول های TCR_1^+ نیز وجود دارد

گروه TCR_1^+ غالباً در پوست و مخاط قرار داشته و ستون دفاعی هستند که اولین برخورد با Ag را دارند.

Tcell هایی که در غده تیموس دچار گزینش منفی می شوند عمل clonal deletion روی آنها صورت می گیرد و دچار مرگ سلولی شده و غده تیموس گورستان این گروه از سلول های لنفوئیدی است. این سلولها هیچگاه فرصت خروج از غده را نمی یابند زیرا

اولین target این سلول ها خود میزبان است بنابراین ۹۰٪ جمعیت T که درون غده متکامل می شوند محکوم به نابودی هستند چون برای Ag خودی گیرنده دارند اما ۱۰٪ مابقی درون غده تکامل می یابند به آنها اجازه خروج از غده و ورود به خون داده می شود و در واقع این ۱۰٪ گزینش مثبت می شوند.

TCR_1^+ هایی که تکامل یافته و وارد گردش خون می شوند ۵٪ از کل T cell های بدن را شامل می شوند. و ۹۵٪ بقیه مربوط به TCR_2^+ بی است که گزینش مثبت شده اند.

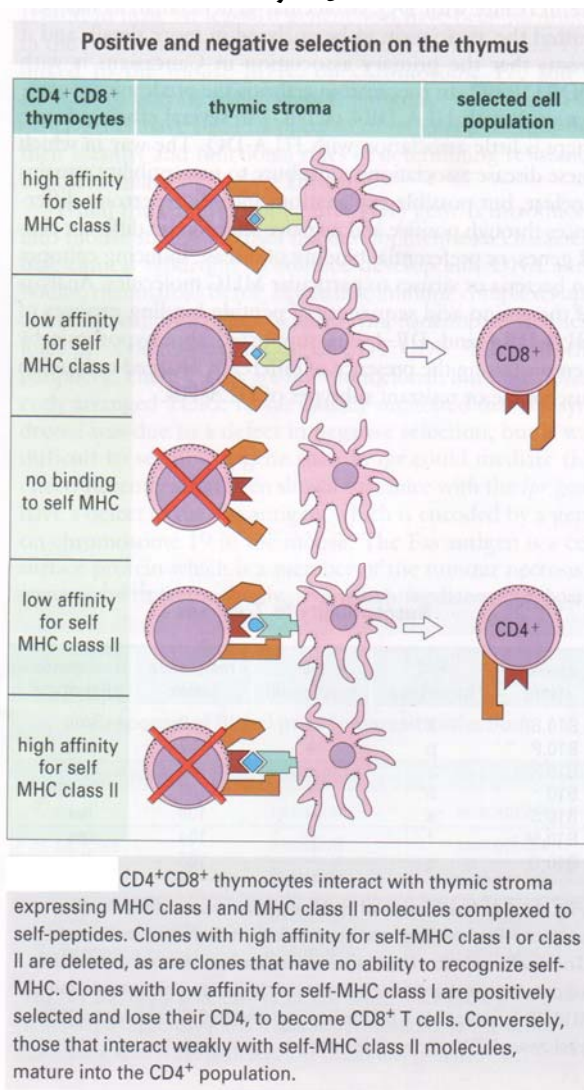
زیرگروهی که CD_4 دارند را $CD_4^+ Tcell$ می گوئیم که ۶۵٪ لنفوسیت های T بالغ را درخون تشکیل می دهند. زیر گروه دیگر که CD_8 دارند $CD_8^+ Tcell$ نام دارند که ۳۰٪ لنفوسیت های T خون هستند. به گروهی که CD_4 دارند، T helper و به گروهی که CD_8 دارند T suppressor یا T cytotoxic گویند.

در دوران جنینی Ts ها بیش از TH ها هستند و زودتر هم متکامل می شوند. در این حالت، شرایط برای عدم پاسخگویی فراهم است و به همین دلیل در دوران جنینی پاسخ ایمنی نداریم و شرایط ایجاد تحمل فراهم است. اما پس از تولد هم در برخی از حالات و در برخی از افراد بیمار، این نسبت باز هم کاهش پیدا می کند مثل بیماران مبتلا به ایدز که در این افراد نسبت TH/TS به ۱ یا حتی ۰/۵ می رسد. وقتی نسبت به ۰/۵ رسید دیگر هیچ امیدی به بهبودی بیمار نیست و فرد تقریباً "فاقد سیستم دفاعی است (باید خاطرنشان کرد در فرد نرمال نسبت CD_4^+ به CD_8^+ ، تقریباً ۲ به ۱ است یعنی سیستم دفاعی انسان به گونه ای متکامل شده است که کمک کننده ها بیش از سرکوب کننده ها باشد و شرایط پاسخگویی فراهم باشد.

به طور کلی گزینش مثبت و منفی را به صورت زیر می توان خلاصه کرد:

- ۱- سلول هایی که هیچ نوع اتصالی به Ag خودی ندارند دچار گزینش منفی شده و حذف می شوند.
 - ۲- سلول هایی که اتصال بسیار قوی با MHC-II خودی دارند دچار گزینش منفی شده و حذف می شوند.
 - ۳- سلول هایی که اتصال بسیار قوی با MHC-I خودی دارند دچار گزینش منفی شده و حذف می شوند (شکل ۲۸).
- و فقط آن دسته از سلول های T که قدرت اتصال ضعیفی با آنتی ژن های خودی از جمله MHC خودی داشته باشند گزینش مثبت می شوند و امکان خروج از غده را می یابند.

شکل شماره ۲۸



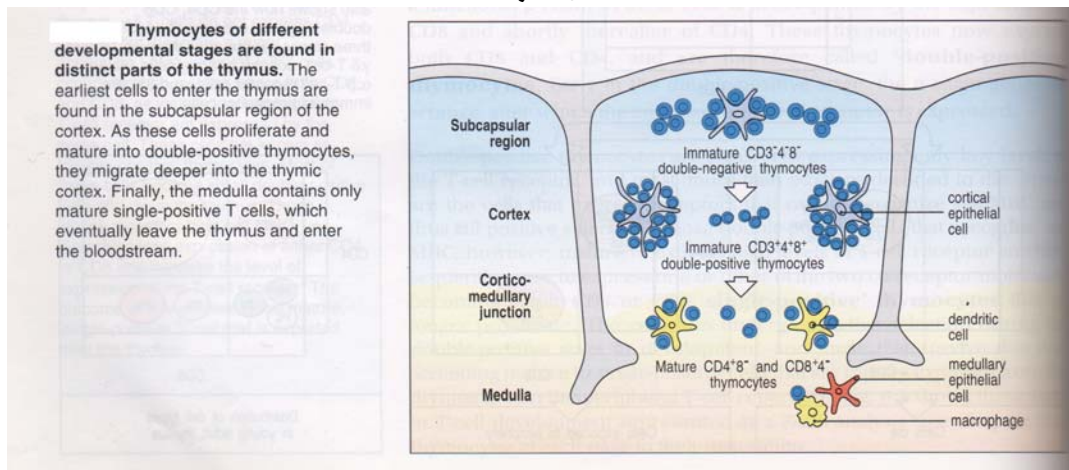
چگونگی بروز CD₄ و CD₈ بر سطح Tcell ها:

Tcell ها همانند لنفوسیت های B و سلول های Natural Killer از یک جد لنفوئید مشترک در مغز استخوان مشتق می شوند. وقتی لنفوسیت T نابالغ مغز استخوان را به قصد تیموس ترک می کند فاقد مارکرهای CD₄ و CD₈ می باشد. به چنین لنفوسیت T که هیچیک از این دو مارکر را ندارد، سلول Double negative (DN) می گویند. با این که سلول فاقد مارکرهای CD₄ و CD₈ است و هم چنین فاقد مارکرهای CD₂، CD₃ و TCR است ولیکن واجد مارکرهایی است که خاص این گروه سلولی است. سلول های DN به دو رده عمده از Tcell ها متکامل می شوند:

۱- دسته ای از آنها مارکر TCR₁ را بر سطح خود بارز می کنند و غالباً "DN باقی می ماند:

۲- دسته‌ای که مارکر TCR_2 را بر سطح خود بارز می‌کند و در طی تکامل ابتدا به سلول (Double positive) DP و سپس به سلول SP (single positive) تکامل می‌گردد (شکل ۲۹).

شکل شماره ۲۹



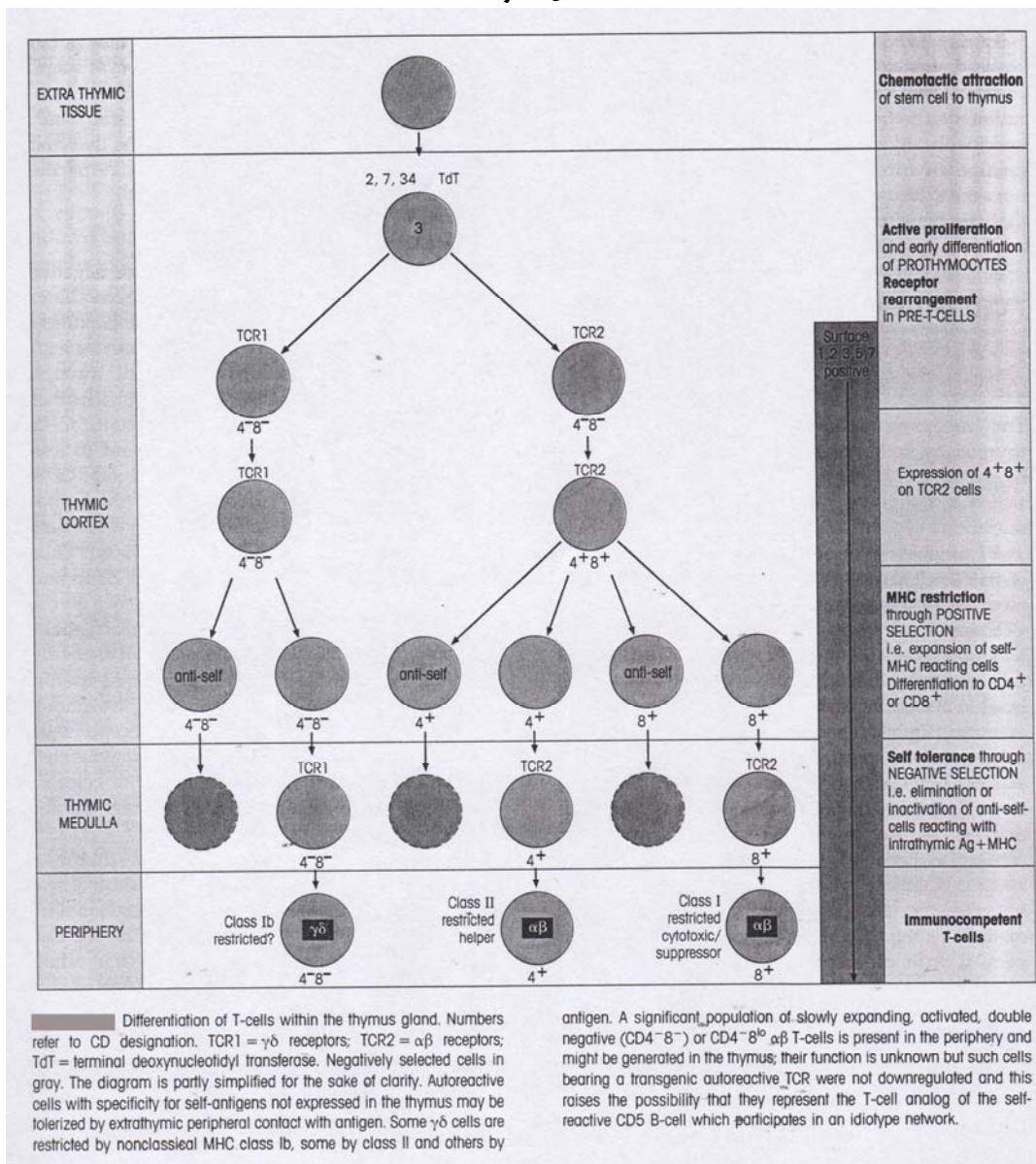
سلول‌های TCR_1^+ :

مارکر TCR_1 از دو زنجیره δ و γ تشکیل شده است. سلول‌های واجد این مارکر را TCR_1^+ می‌گویند. اکثر این سلول‌ها بصورت DN باقی می‌مانند. به این معنا که هیچیک از مارکرهای CD_4 و CD_8 را کسب نمی‌کنند ولی درصد جزئی از آنها (حدود ۵٪) مارکر CD_8 را کسب کرده و CD_8^+ نامیده می‌شوند.

تذکره: سلول‌های TCR_1^+ که مارکر CD_8 را کسب کرده‌اند، برخلاف سلول‌های TCR_2^+ که CD_8^+ هستند، در طول تکاملشان هیچوقت مارکر CD_4 را کسب نکرده‌اند یعنی مستقیماً از DN به $SP(CD_8^+)$ تکامل شده‌اند. درحالی‌که سلول‌های TCR_2^+ ابتدا از DN به Double positive تکامل می‌شوند و سپس به SP تکامل می‌شوند یعنی مارکر CD_4 را کسب کرده و سپس از دست می‌دهند.

اکثر سلول‌های TCR_1^+ (حدود ۹۵٪ آنها) مارکرهای CD_4 و CD_8 را کسب نمی‌کنند و DN باقی می‌مانند. از آنجا که مارکرهای CD_4 و CD_8 فاکتورهای اصلی برای گزینش مثبت هستند، روی این سلول‌ها گزینش مثبت انجام نمی‌شود ولی گزینش منفی انجام می‌شود. به این معنا که آن دسته از سلول‌های TCR_1^+ که دارای رسپتور برای آنتی‌ژن‌های خودی باشند درون غده تیموس دچار آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی یا خودکشی سلولی) می‌شوند و بعبارت دیگر گزینش منفی می‌شوند (شکل ۳۰).

شکل شماره ۳۰



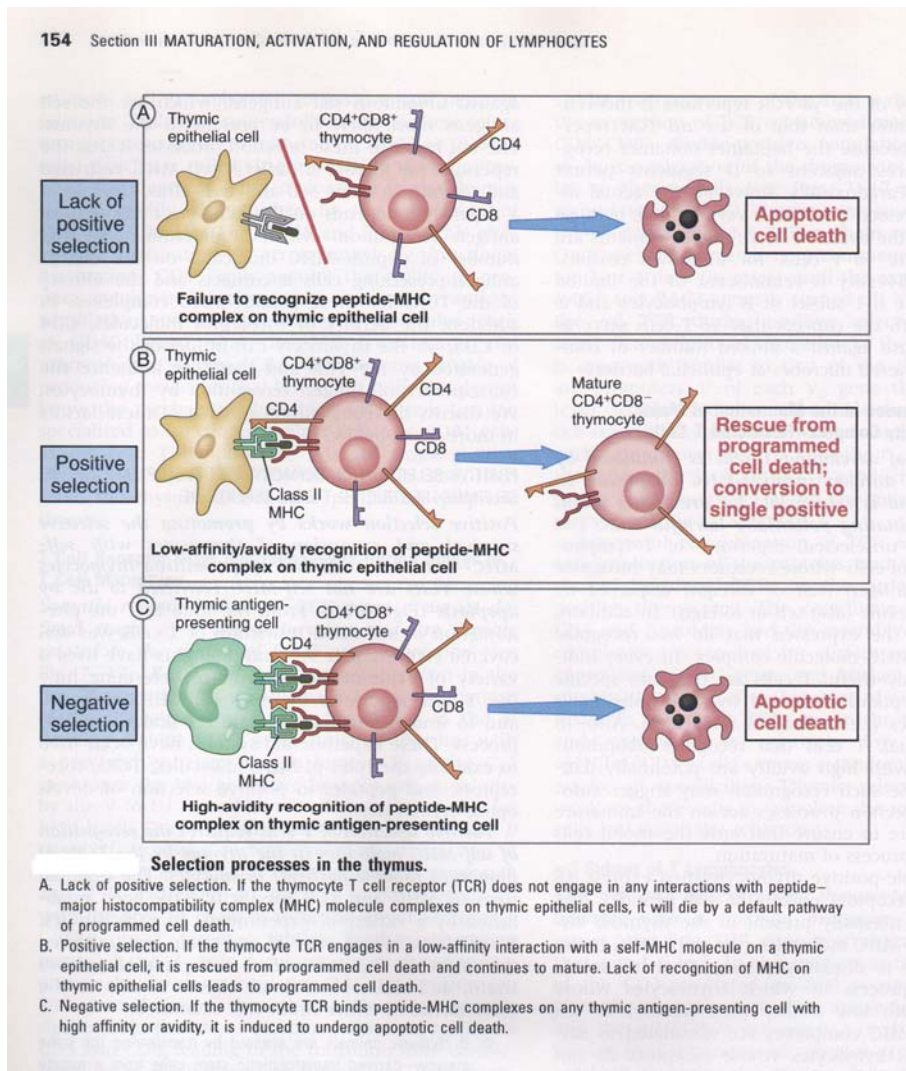
سلول های TCR_2^+ :

۹۵٪ سلول های DN واجد مارکر TCR_2 می شوند. به این جمعیت از سلول ها TCR_2^+ می گویند. این مارکر از دو زنجیره α و β تشکیل شده است. سلول های TCR_2^+ بطور همزمان مارکرهای CD_4 و CD_8 را کسب می کنند، یعنی از حالت DN به DP (Double positive) تبدیل می شوند. یک سلول DP دارای مارکرهای CD_3 ، CD_2 ، CD_8 ، CD_4 و TCR_2 است. حدود ۹۰٪ از سلول های DP گزینش منفی می شوند، این جمعیت دسته ای هستند که در اثر بازآرایی ژنی واجد TCR با ایمنیتی بالا برای آنتی ژن های خودی شده اند، این سلول ها دچار آپوپتوز می شوند.

۱۰٪ از سلول های DP گزینش مثبت می شوند. این سلول ها پس از تکامل در غده تیموس به دو رده از سلول ها متکامل می شوند:

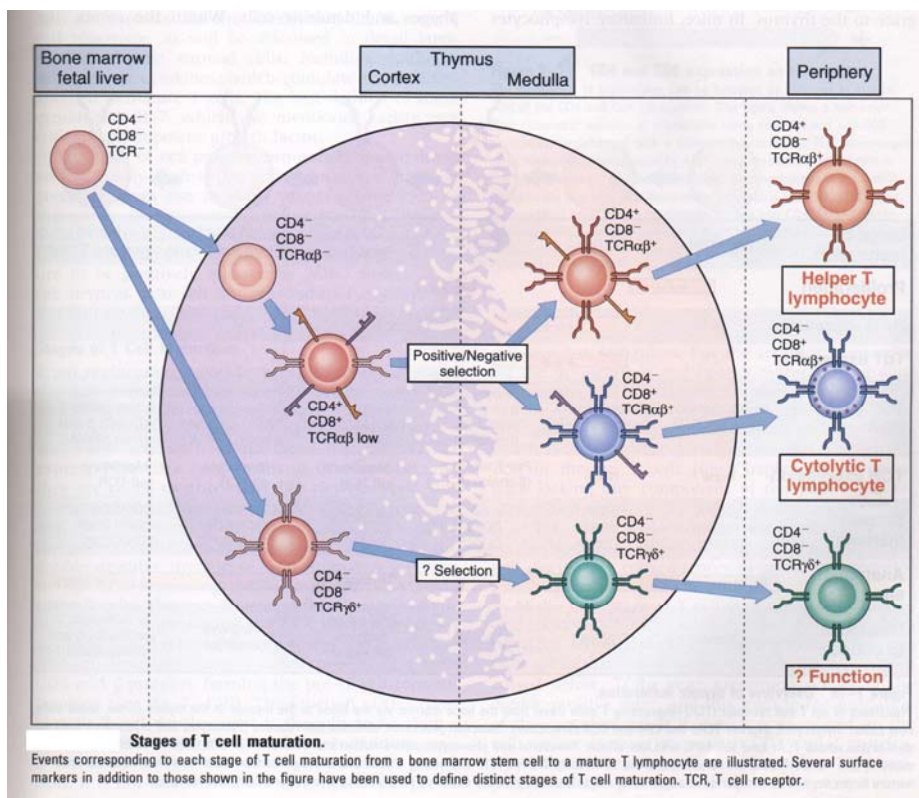
۱. سلول های $CD4+$ که دارای مارکر $CD4$ و فاقد مارکر $CD8$ هستند.
 ۲. سلول های $CD8+$ که دارای مارکر $CD8$ و فاقد مارکر $CD4$ هستند.
- هر دو دسته این سلول ها مارکرهای $CD2$ ، $CD3$ ، و TCR خود را حفظ می کنند.
- این سلول ها از آنجا که یکی از دو مارکر $CD4$ یا $CD8$ را دارا می باشند، می توانند گزینش مثبت شوند [شرط گزینش مثبت در جمعیت TCR^+ وجود یکی از این دو مارکر بر سطح سلول است] در ضمن گزینش مثبت، این سلول ها در تیموس آموزش می بینند که با کمک مارکرهای $CD8$ یا $CD4$ بخش ثابت MHC کلاس I یا II خودی را بترتیب شناسایی کنند.
- سلول هایی که $CD4^+$ هستند آموزش می یابند که به بخش ثابت MHC کلاس II خودی (بخش β_2) متصل شوند.
- سلول هایی که $CD8^+$ هستند آموزش می یابند که به بخش ثابت MHC کلاس I خودی (بخش α_3) متصل شوند. مارکر $CD8$ دارای دو زنجیره α و β است که زنجیره β قادر است به بخش α_3 مولکول MHC کلاس I باند شود (شکل ۳۱).
- نکته مهم:** سلول هایی که یکی از دو مارکر $CD4$ یا $CD8$ را بر سطح خود بارز می کنند را SP (single positive) می گویند. گزینش مثبت سلول های SP به آنها قدرت اتصال به MHC خودی را می بخشد. سلول هایی که نتوانند به هیچیک از MHC های کلاس I یا II متصل شوند انتخاب نمی شوند.

شکل شماره ۳۱



اکثر سلول‌هایی که CD_4^+ هستند جزء لنفوسیت‌های T کمک کننده (T helper) می‌باشند و اکثر جمعیت سلول‌های CD_8^+ را لنفوسیت‌های T سرکوب کننده و سایتوتوکسیک (Cytotoxic و Suppressor) می‌نامند (شکل ۳۲).

شکل شماره ۳۲



تکامل سلول های TCR_2^+ به نحوی است که نسبت $\frac{CD_4^+}{CD_8^+}$ همواره حدود ۲ می باشد. بعبارت دیگر جمعیت سلول های T کمک کننده حدوداً دو برابر لنفوسیت های T سرکوب کننده است. پس نتیجه همواره به نفع فعال شدن سیستم ایمنی است (چون سلول های فعال کننده سیستم ایمنی بیشتر از سلول های سرکوب کننده سیستم ایمنی است) اگر این نسبت معکوس بود یعنی تعداد لنفوسیت های T_S دو برابر TH (T helper) بود هیچگونه پاسخ ایمنی دیده نمی شد. این حالت در دوران جنینی اتفاق می افتد، در این دوران $\frac{CD_8^+}{CD_4^+} = 2$ است بنابراین سیستم ایمنی سلولی در دوران جنینی عمل نمی کند ولی بعد از تولد نسبت به $\frac{CD_8^+}{CD_4^+}$ تدریجاً زیاد می شود تا در زمان بلوغ، در فرد نرمال به عدد ۲ می رسد. اگر این نسبت تغییر کند شخص دچار نقصان در عملکرد ایمنی سلولی خواهد شد. از عللی که ممکن است این نسبت را بهم بزنند می توانیم از ابتلا به بیماری ایدز نام ببریم.

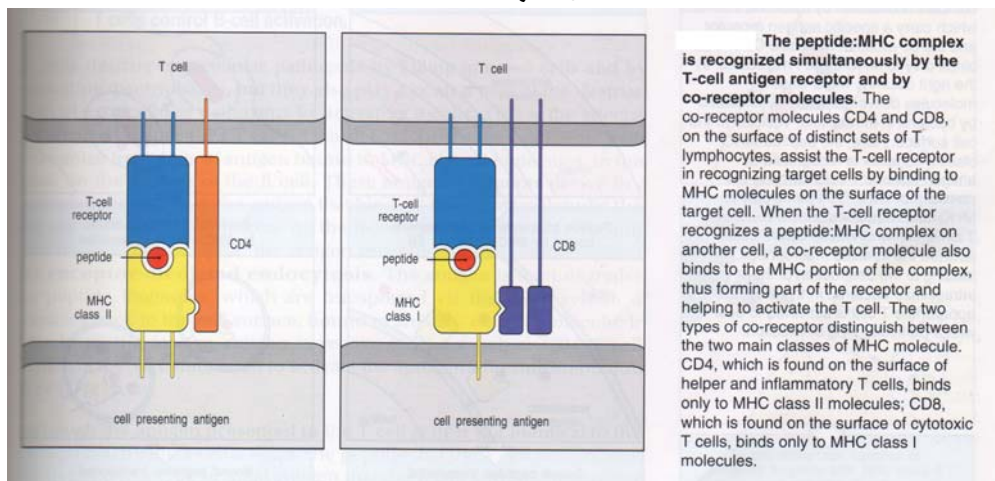
محدودیت به MHC (MHC-Restriction):

لنفوسیت های TCR_2^+ برخلاف لنفوسیت های B و لنفوسیت های TCR_1^+ جهت شناسایی آنتی ژن نیازمند شرایطی هستند از جمله:

- ۱- شناسایی آنتی ژن اختصاصی توسط TCR_2
- ۲- عرضه آنتی ژن توسط MHC خودی بر سطح سلول APC

شرط برخورد با آنتی ژن اختصاصی در بین لنفوسیت ها عمومیت دارد ولی شرط دوم مختص لنفوسیت T، TCR_2^+ است. یعنی سلول TCR_2^+ تنها در شرایطی می تواند آنتی ژن را شناسایی نماید که به MHC خودی متصل شده و توسط سلول عرضه کننده آنتی ژن (APC) به آن عرضه شود. به این ویژگی شناسایی محدود به MHC (MHC Restriction Recognition) می گویند (شکل ۳۳).

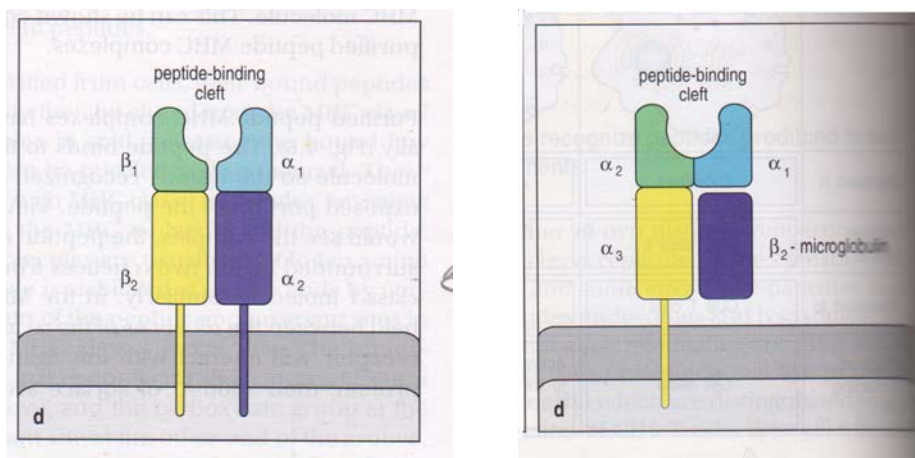
شکل شماره ۳۳



(Antigen Presenting Cell) APC :

لنفوسیت های T تنها در شرایطی قادرند آنتی ژن را شناسایی نمایند که این آنتی ژن به MHC خودی متصل شده باشد و توسط یک سلول عرضه کننده آنتی ژن (APC) به آنها عرضه شود. APC ها سلول هایی هستند که آنتی ژن را در فرم مناسب به T cell عرضه می نمایند (شکل ۳۴).

شکل شماره ۳۴



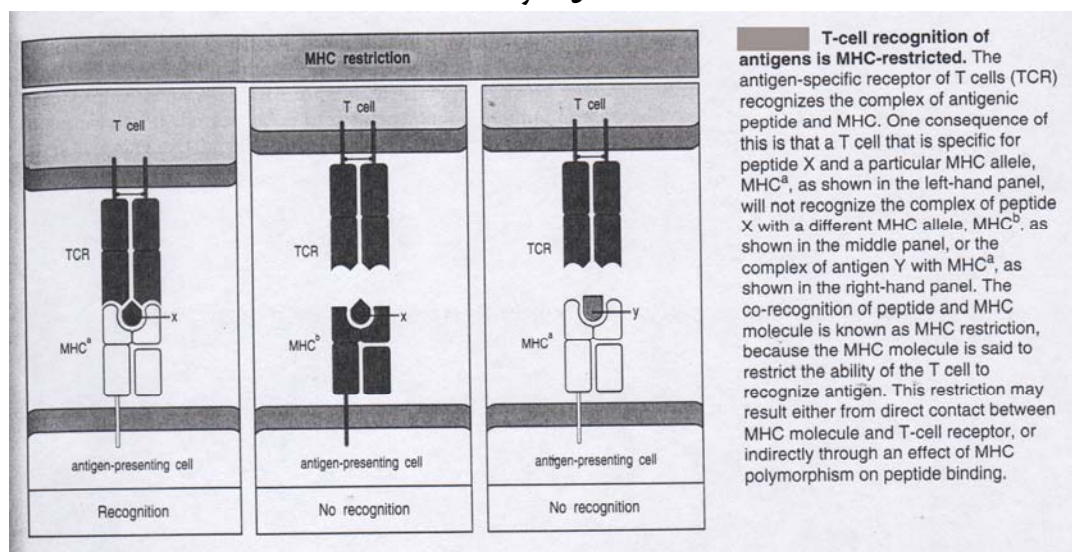
در شکل فوق می بینیم که در سطح APC مولکول MHC کلاس I، آنتی ژن را در پاکت بین domine های α_1 و α_2 که بخش متغیر مولکول است در بر گرفته و به سلول T عرضه می نماید.

یادآوری: مولکول MHC، مثل ایمونوگلوبولین ها دارای یک بخش ثابت و یک بخش متغیر است. در MHC کلاس I، دومین های α_1 و α_2 بخش متغیر مولکول را می سازند و بخش α_3 قسمت ثابت را. β_2 میکروگلوبولین جزئی از MHC کلاس I است ولی محصول ژنهای MHC نیست. این بخش در استقرار I-MHC در غشا نقش مهمی بر عهده دارد

گفتیم برای فعال شدن T cell لازم است اولاً "آنتی ژن اختصاصی توسط TCR شناسایی شود، ثانیاً آنتی ژن به همراه MHC خودی بر سطح APC عرضه شود. در تصویر سمت چپ شکل ۳۵ آنتی ژن اختصاصی توسط MHC خودی بر سطح APC عرضه شده است، لذا T cell آنرا می شناسد و فعال میشود.

در تصویر وسط شکل ۳۵، آنتی ژن اختصاصی به همراه MHC غیر خودی عرضه شده است. در چنین شرایطی گاهی عمل شناسایی انجام می شود ولی T cell فعال نمی شود و این اتصال گذراست (شکل ۳۵). و در سمت راست تصویر آنتی ژن غیر اختصاصی توسط MHC خودی به سلول T عرضه شده است که باز هم شناسایی صورت نمی گیرد.

شکل شماره ۳۵



برای زیر گروه های مختلف T cell، APC های خاصی با MHC مختص به آنها وجود دارند. به این ترتیب که برای لنفوسیت های $CD4^+$ (مثل T کمک کننده) به APC دارای MHC کلاس II نیاز است و این APC ها غالباً "آنتی ژنهای آگزوزن را عرضه می نمایند و برای لنفوسیت های $CD8^+$ به APC های واجد MHC کلاس I که آنتی ژنهای آندوزن را عرضه می نمایند نیاز است. از آنجا که MHC کلاس I بر سطح تمام سلول های بدن وجود دارد لذا تمامی سلول های بدن می توانند برای $CD8^+$ T cell، APC واقع شوند و با توجه به اینکه MHC کلاس II بر سطح اکثر سلول های دخیل در سیستم ایمنی (مثل B cell، ماکروفاژها، سلول های دندریتیک و لنفوسیت های T فعال شده) در حال استراحت فاقد MHC کلاس II هستند ولی T cell فعال شده مقدار کمی MHC کلاس II را بروز می دهند) بارز می شود. لذا این سلولها قادرند برای جمعیت $CD4^+$ T cell، APC واقع شوند. از بین سلول های فوق بیشترین مقدار MHC کلاس II بر سطح لنفوسیت های B وجود دارد و کمترین مقدار آن بر سطح لنفوسیت های T فعال شده دیده می شود.

سایر شرایط لازم برای فعال شدن T cell ها:

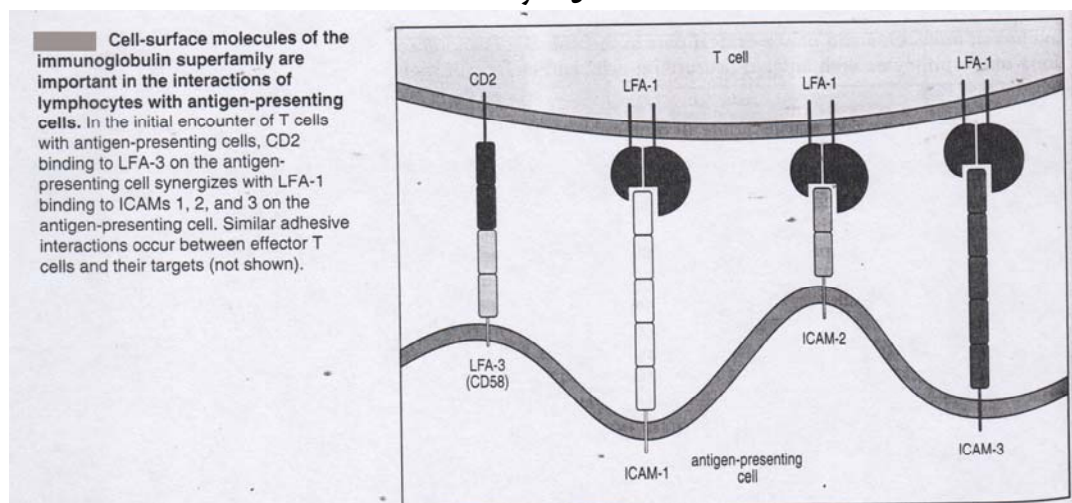
تا اینجا به دو شرط لازم برای فعال شدن T cell ها اشاره کردیم که عبارتند از:

- ۱- عرضه آنتی ژن اختصاصی
 - ۲- عرضه آنتی ژن به همراه MHC خودی
- و اما برای فعالیت بهتر لنفوسیت های T شرایط دیگری می باید وجود داشته باشد که بقرار زیر است:
- ۳- وجود مولکول های کمک محرک (Co-stimulatory molecule) بر سطح سلول ها
- این مولکول ها بر سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن و T cell ها ظاهر می شوند. به مارکرهای سطح سلولی که قادرند با مولکول های چسبنده باند شوند، لیگاند می گویند.
- از میان مولکول های چسبنده می توانیم از ICAM-1 و LFA-3 (CD58) نام ببریم. لیگاند مولکول ICAM-1 بر سطح T cell، LFA-1 است و لیگاند LFA-3، CD2 است.

نکته: ICAM-1، ICAM-2 و ICAM-3 مولکول های چسبنده ای هستند که بر سطح APC ظاهر می شوند لیگاند این سه مولکول بر سطح T cell همان مولکول LFA-1 است.

تذکر: برای شمارش T cell ها می توانیم از «روش روزت» استفاده کنیم. در این روش خون فرد مورد آزمایش را با RBC گوسفند (SRBC) مجاور می کنیم. گلبول قرمز گوسفند قادر است به T cell ها متصل شود. با شمارش تعداد این مجموعه زیر میکروسکوپ می توانیم تعداد تقریبی T cell ها را محاسبه نمائیم. علت اینکه RBC گوسفند قادر است با T cell ها واکنش دهد وجود مولکولی شبیه LFA-3 بر سطح SRBC است که با CD₂ سطح T cell واکنش می دهد. پس در روش روزت از یک cross reaction استفاده می شود (شکل ۳۶).

شکل شماره ۳۶



بسیاری از مولکول های کمکی از جمله ICAM-1، LFA-3 و CD2 عضو ابر خانواده ایمونوگلوبولین ها هستند.

نقش مولکول های چسبنده:

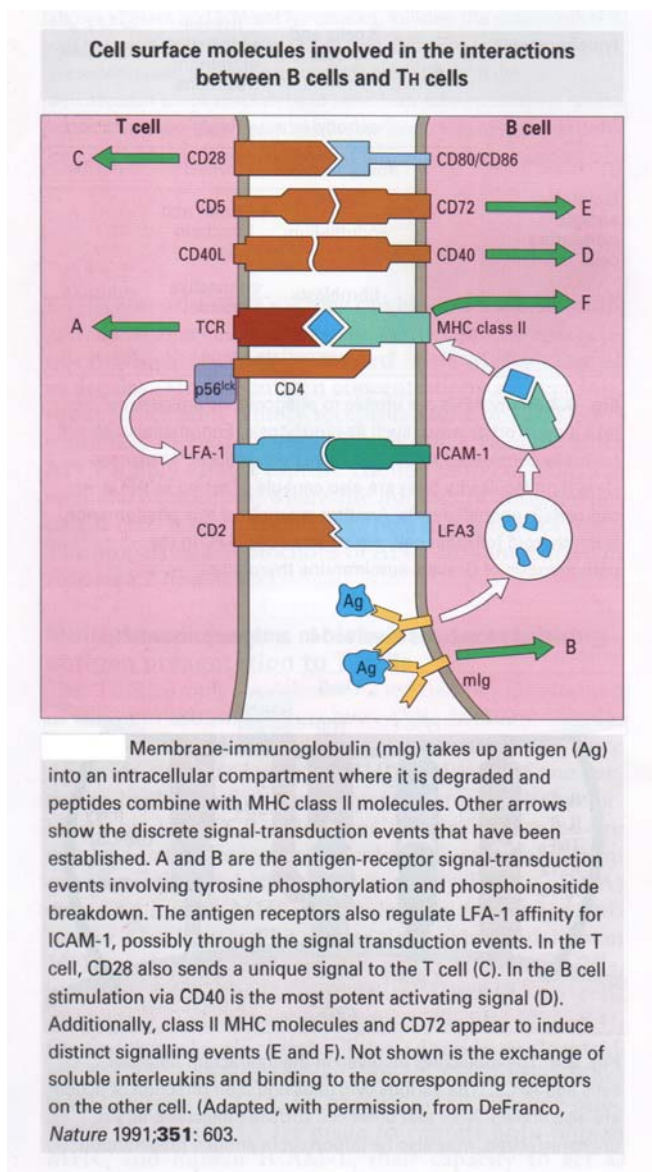
همانطور که قبلاً گفتیم T cell ها ، برخلاف B لنفوسیت ها، از رخداد somatic mutation ممانعت به عمل می آورند. و لذا دچار affinity maturation نمی شوند و به عبارت دیگر قدرت اتصال TCR برای آنتی ژن همواره ثابت است. بنابراین برای تداوم اتصال T cell ها و APC ها نیاز به عوامل دیگری است که از جمله عوامل تقویت کننده پیوند این دو سلول که موجب تقویت تداوم اتصال آنها می شود مولکول های چسبنده می باشند.

می دانیم که لازمه فعال شدن T cell ، عرضه آنتی ژن به همراه MHC خودی بر سطح APC است. برای اینکه APC قادر باشد T cell را فعال کند علاوه بر عرضه آنتی ژن لازم است در غشایش واجد مولکول های چسبنده باشد. علاوه بر این باید قادر به تولید و ترشح سایتوکاین باشد. بهترین APC برای سلول های T لنفوسیت B است .

لنفوسیت B بهترین APC برای T cell است زیرا:

دارای گیرنده اختصاصی (از جنس ایمونوگلوبولین غشایی) برای آنتی ژن است پس قادر است با کارایی زیاد آنتی ژن را به دام بیندازد (trapping) به درون ببرد و سپس عمل processing را روی آن انجام دهد و سپس آنرا توسط MHC خودی به T cell عرضه نماید. سلول B با دارا بودن MHC کلاس I (مثل تمام سلول های هسته دار بدن) و کلاس II (همانند بسیاری از سلول های دخیل در سیستم ایمنی) قادر است هم آنتی ژن آگزوزن و هم آندوزن را عرضه نماید. بنابراین قادر است T های کمک کننده و سرکوبگر را فعال نماید(برحسب نوع آنتی ژن)(شکل ۳۷).

شکل شماره ۳۷



یادآوری: آنتی ژن ممکن است اگزوژن یا آندوژن باشد، بر این اساس آنتی ژنها توسط MHC های مختلفی عرضه می شوند و T cell های متفاوتی را تحریک می کنند. آنتی ژن اگزوژن (چه خودی و چه غیر خودی) به همراه MHC کلاس II بر سطح APC (که عمدتاً سلول های دخیل در سیستم ایمنی هستند) عرضه می شود و فعال کننده لنفوسیت T کمک کننده (CD_4^+) می باشند. آنتی ژن آندوژن (چه خودی و چه غیر خودی) به همراه MHC کلاس I بر سطح APC (که ممکن است هریک از سلول های بدن باشد) عرضه می شود و فعال کننده لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CD_8^+) است.

نکته: وقتی که B cell با آنتی ژن اختصاصی اش برخورد می کند علاوه بر این که آنرا به همراه MHC بر سطحش عرضه می نماید تا توسط T cell شناسایی گردد، خودش نیز شروع به پاسخ دادن به آن آنتی ژن می نماید (فعال شدن، تکثیر و تمایز) و این دو کار را بطور همزمان انجام می دهد.

وجود مقدار زیادی MHC کلاس II بر سطح B cell یکی دیگر از دلایلی است که باعث می شود APC مناسبی برای T cell باشد. B cell با دارا بودن MHC کلاس II قادر است لنفوسیت T کمک کننده را فعال نماید که به دنبال آن کل جمعیت T cell فعال می گردد که نهایتاً فعال شدن کل سیستم ایمنی را به دنبال دارد (البته B cell در صورتی این کار را انجام می دهد که با آنتی ژن اختصاصی اش برخورد کرده باشد)

B cell دارای تعداد زیادی مولکول چسبنده در غشایش است. این مولکول ها می توانند به فعال شدن T cell کمک نماید. از جمله مولکول های چسبنده که بر سطح B cell ها ظاهر می شوند. می توان از ICAM-1، LFA-3، CD80 (B7-1) و CD86 (B7-2) نام برد. (لیگاند CD80 و CD86 بر سطح سلول T مارکری به نام CD28 است)

CD80 و CD86 علاوه بر B cell بر سطح سایر سلول های عرضه کننده آنتی ژن هم دیده می شوند ولی تراکم آنها بر سطح B cell بیشتر است.

از دیگر وظایف مولکول های چسبنده :

مولکول های چسبنده علاوه بر تداوم اتصال T cell و APC وظایف مهم دیگری هم بر عهده دارند بعنوان مثال: اتصال CD80 یا CD86 به لیگاندشان یعنی CD28 باعث آزاد شدن سایتوکاینی به نام اینترلوکین ۲ (IL-2) از T cell می شود که سبب فعالیت بیشتر سلول T می گردد.

هنگامی که سلول T فعال گردید شروع به ساخت و بروز مارکر جدیدی به نام CTLA-4 می کند که همانند CD28 لیگاند مربوط به B7 است. CTLA-4 شباهت زیادی به CD28 دارد و قدرت اتصال آن به B7 بیشتر از CD28 است یعنی زمانی که بر سطح B cell عرضه می شود به CD28 اجازه واکنش با B7 را نمی دهد.

نکته : بروز CD28 بر سطح T cell دائمی است ولی CTLA-4 بر سطح Resting T cell ظاهر نمی شود و تنها بر سطح T فعال شده ظاهر می گردد.

اتصال CTLA-4 به B7 (برخلاف اتصال CD28 به B7) باعث مهار شدن T cell و سبب القاء انرژی (بی پاسخی) آن می شود.

بنابراین یکی از نقش های مولکول های چسبنده تنظیم پاسخ ایمنی است. به این ترتیب اگر CD28 بر سطح سلول بارز شود باعث فعال شدن آن می شود و اگر CTLA-4 بر سطح آن بروز کند باعث مهار شدن T cell می شود.

سایر مولکول های چسبنده سطح B cell :

یکی دیگر از مولکول های چسبنده که بر سطح B cell وجود دارد CD40 است. لیگاند این مولکول بر سطح T cell، CD40L است. اتصال CD40 به CD40L باعث رهائش سایتوکاین های متعددی از T cell می شود که سبب switching در B cell می گردد.

پس در جمع بندی می توان اشاره کرد که مولکول های چسبنده در اعمال زیر نقش دارند:

۱- تداوم و تحکیم اتصال T cell و APC

۲- تنظیم پاسخ های ایمنی

۳- القای عمل switching در B cell

یکی دیگر از مولکول های چسبنده CD5 است که بر سطح تمام T cell ها ظاهر می شود. این مارکر در افراد نرمال در سطح ۲ تا ۵ درصد B cell ها ظاهر می شود. به B cell هایی که واجد مارکر CD5 در غشایشان باشند زیر گروه B1 می گویند. CD5 به مولکول چسبنده ای به نام CD72 متصل میشود که اهمیت این اتصال چندان مشخص نیست.

شاید زیر گروه B1 با داشتن CD5 بر سایر B cell ها نقش القایی داشته باشند و شاید همین نقش در بروز خود ایمنی مؤثر باشد.

نکته بالینی : در بیماری hyper IgM syndrome بیمار دچار نقص ایمنی هومورال است. تعداد لنفوسیت های B و T در حد نرمال است. ترشح سایتوکاین هم طبیعی ولی آنتی بادی تولید شده فقط از کلاس IgM است (البته آنتی بادی از کلاس IgD به مقدار بسیار کم تولید می شود). این سندرم دلایل متعددی دارد (هرعاملی که switching را مختل کند میتواند باعث این بیماری شود) یکی از علل ممکن آن است که نقص ژنتیکی تولید CD40L بر سطح T cell ها باشد. بهمین دلیل پیوند-CD40L وجود نمی آید که یکی از عواقب آن عدم انجام عمل switching در سلول B است.

از فرمایشات حضرت علی (ع) :

العلم لا یتنهی

علم پایانی ندارد

References:

1. Medical Immunology; By: T.G.Parslow, D.P. Stitis, A.I. Terr and J.B.Imboden, 10th edition, 2001, Mc Graw-Hill Companies.
2. Immunobiology; By: C.A.Janeway, P.Travers, M.Walport and M.Shlomchik, 6th edition, 2004, Garland Publishing.
3. Cellular and Molecular Immunology; By: A.K. Abbas, A.H. Lichtman and J. S. Pober, 5th edition, 2003, W.B. Saunders Company.
4. Immunology; By: I. Roitt, J. Brostoff and D.Male, 7th edition, 2004, Mosby publication.