۳۷۰۸۵ ۲

ابوالعباس

# ایمونولوژی سلولی و مولکولی

## تجدیدنظر هشتم

## ۲۰۱۵

تالیف
ابوالعباس
آندرو لیچمن
شیو پی لای

ترجمه
دکتر رضا فریدحسینی
استاد و مدیرگروه ایمونولوژی و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فرهاد سیف
دانشجوی دکترای ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

انتشارات فریمان

| | | |
|---|---|---|
| سرشناسه | : | عباس، ابول ک. (Abbas, Abul K). |
| عنوان و نام پدیدآور | : | ایمونولوژی سلولی و مولکولی |
| مشخصات نشر | : | تهران : ابن‌سینا، ۱۳۹۳. |
| مشخصات ظاهری | : | ۷۷۶ص.: مصور(رنگی) ،جدول(رنگی)،نمودار(رنگی). |
| شابک | : | ۵۰۰۰۰۰ ریال 978-964-7150-89-7 |
| وضعیت فهرست نویسی | : | فیپای مختصر |
| یادداشت | : | فهرستنویسی کامل این اثر در نشانی: http://opac.nlai.ir قابل دسترسی است |
| یادداشت | : | عنوان اصلی:.Cellular and molecular immunology,8th ed,[2015] |
| یادداشت | : | واژه‌نامه. |
| شناسه افزوده | : | لیچمن، اندرو اچ. (Lichtman, Andrew H). |
| شناسه افزوده | : | پیلای، شیو (Pillai, Shiv) |
| شناسه افزوده | : | سیف، فرهاد،۱۳۶۵ - |
| شناسه افزوده | : | فریدحسینی، رضا، ۱۳۲۰ -، مترجم |
| شماره کتابشناسی ملی | : | ۳۷۷۷۳۳۰ |

انتشارات ابن‌سینا

| | |
|---|---|
| **نام کتاب:** | ایمونولوژی سلولی و مولکولی ۲۰۱۵ |
| **تألیف:** | ابوالعباس، آندرو لیچمن، شیو پی لای |
| **ترجمه:** | دکتر رضا فریدحسینی، فرهاد سیف |
| **ناشر:** | انتشارات ابن سینا |
| **صفحه‌آرا و طراح داخل متن:** | فاطمه نویدی |
| **طراح جلد:** | سروناز اخوان‌صالح |
| **مدیر تولید:** | حسین افشار |
| **چاپ:** | غزال |
| **صحافی:** | افشین |
| **نوب چاپ:** | اول، فروردین ۱۳۹۴ |
| **شمارگان:** | ۳۰۰۰ جلد |
| **شابک:** | ۹۷۸-۹۶۴-۷۱۵۰-۸۹-۷ |
| **بها:** | ۵۰۰۰۰ تومان |



تمامی حقوق مادی و معنوی این اثر برای انتشارات ابن سینا محفوظ است، لذا هرگونه تکثیر و بازنویسی مطالب به هر نحو ممکن در هر گونه رسانه، کتاب، مجله، جزوه و لوح فشرده بدون اجازه کتبی ناشر **شرعاً حرام** است و موجب **پیگرد قانونی** می‌شود.



## مرکز پخش

تهران: خیابان انقلاب، خیابان منیری جاوید (اردیبهشت)، خیابان وحیدنظری غربی، پلاک ۱۵۰، واحد ۵
تلفن ۶۶۴۱۸۳۱۹، فکس: ۶۶۴۱۸۳۰۹ مدیر پخش افشار ۰۹۱۲۴۳۶۱۲۰۶

## نمایندگی‌های فروش

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| مشهد: انتشارات مجد دانش | تلفن: | ۰۵۱۱-۸۴۴۱۰۱۶ | بندرعباس: کتابفروشی سروش | تلفن: | ۰۷۶۱-۲۲۴۵۲۹۴ |
| شیراز: کتابفروشی جمالی | تلفن: | ۰۷۱۱-۲۳۱۸۳۸۸ | تبریز: کتابفروشی شبرنگ | تلفن: | ۰۴۱۱-۳۳۴۱۹۰۸ |
| کرمانشاه: جهان کتاب | تلفن: | ۰۸۳۱-۷۲۸۴۸۳۷-۸ | ارومیه: شاهد و ایثارگران | تلفن: | ۰۴۴۱-۲۲۲۰۵۳۴ |
| شاهرود: کتابسرای معین | تلفن: | ۰۲۷۳-۲۲۲۱۴۱۰ | اصفهان: مانی | تلفن: | ۰۳۱۱-۶۶۸۳۴۰۵ |
| قزوین: کتابفروشی ابن‌سینا | تلفن: | ۰۲۸-۳۳۳۴۹۲۰۸ | اصفهان: کتابفروشی کیا | تلفن: | ۰۳۱۱-۶۶۸ |

# مقدمه

ای خدای پاک و بی انباز و یار — دست گیر و جرم ما را درگذار
هم دعا از تو اجابت هم ز تـو — **ایمنی** از تو مهابت هـم ز تـو

سپاس و ستایش خداوند حکیم راکه توفیق یار شد تا بتوانیم در مدت زمان کوتاه ترجمه جدید کتاب ارزشمند ایمونولوژی سلولی و مولکولی ۲۰۱۵ را به پیشگاه اهل علم تقدیم کنیم.

ایمنی شناسی (ایمونولوژی) درسی سال گذشته در آستانه عصر طلایی خود قرار دارد و در حوزه پزشکی مولکولی با چنان شتابی به پیش می‌رود که تـوانسـته است افـق‌های روشـنی در فـهم مکـانیزم بـیماری‌ها و درمان‌های نوین راه کارهای ارزنده‌ای را ارائه دهد و به عنوان چهارراه علوم بیومدیکال معرفی شود.

اولین ترجمه کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی تالیف اسـتاد ابـوالعـباس عـضو هـیئت عـلمی دانشگـاه استانفورد آمریکا در سال ۱۳۷۶ توسط ایـنجانب و آقـای دکـتر رضـائی و اسـتاد فـقید دکـتر بـرادران تـقدیم دانش‌پژوهان شد و در آن سال ترجمه آن به عنوان کتاب سال جمهوری اسلامی ایران برگزیده و مترجمین مورد تقدیر قرار گرفتند. اکنون خداوند را شاکریم که با هـمکاری دکـتر فـرهاد سـیف ویـرایش جـدید آن را تـقدیم دانش‌پژوهان و دانشجویان عزیز نمائیم. در ویرایش پیش روی شما همچنان پژوهش‌های جدید ایمونولوژی و متدولوژی در آن نهفته است که می تواند راهگشای پژوهشگران باشد.

بر خود لازم می‌دانم که از جناب آقای حسین افشار مسئول انتشارات ابن سینا که با دقت بسیار به چاپ این کتاب اقدام نموده‌اند تقدیر و تشکر نمایم. امید آنکه این اثر در خور نقد همکاران و دانشجویان عزیز باشد.

**رضا فرید حسینی**
استاد و مدیر گروه ایمونولوژی و آلرژی
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

# فهرست


فصل ۱. ویژگی‌ها و مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی ..... ۷

فصل ۲. سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی ..... ۲۶

فصل ۳. گردش و مهاجرت لکوسیت‌ها به درون بافت‌ها ..... ۵۸

فصل ۴. ایمنی ذاتی ..... ۸۲

فصل ۵. آنتی‌بادی و آنتی‌ژن‌ها ..... ۱۳۳

فصل ۶. مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی و عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T ..... ۱۶۲

فصل ۷. گیرنده‌های ایمنی و انتقال پیام ..... ۲۰۶

فصل ۸. تکامل لنفوسیت و بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن ..... ۲۵۴

فصل ۹. فعال‌شدن لنفوسیت‌های T ..... ۲۹۷

فصل ۱۰. تمایز و کارکردهای سلول‌های T اجرایی CD4+ ..... ۳۱۹

فصل ۱۱. تمایز و کارکردهای سلول‌های T اجرایی CD8+ ..... ۳۴۵

فصل ۱۲. فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی ..... ۳۵۷

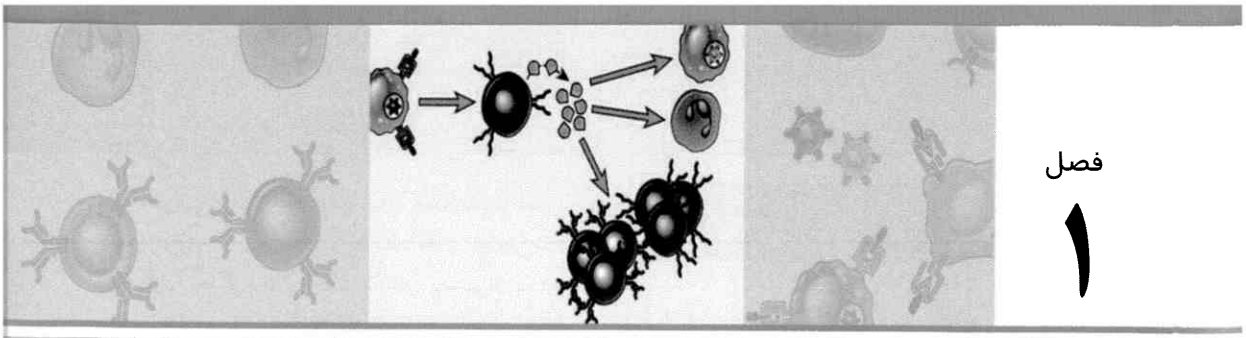
فصل ۱۳. سازوکارهای اجرایی ایمنی هومورال ..... ۳۹۳

فصل ۱۴. ایمنی ناحیه‌ای: پاسخ‌های اختصاصی ایمنی در بافت‌های اپی‌تلیالی و بافت‌های ممتاز ایمنی .... ۴۲۸

فصل ۱۵. تحمل ایمونولوژیک و خودایمنی ..... ۴۶۶

فصل ۱۶. ایمنی بر ضد میکروب‌ها ..... ۵۰۰

فصل ۱۷. ایمنی‌شناسی پیوند ..... ۵۲۸
فصل ۱۸. ایمنی در مقابل تومور ..... ۵۶۳
فصل ۱۹. اختلالات ازدیاد حساسیت ..... ۵۸۷
فصل ۲۰. آلرژی‌ها ..... ۶۱۲
فصل ۲۱. نقص ایمنی مادرزادی اکتسابی ..... ۶۴۱
پیوست ۱. واژه‌نامه ..... ۶۸۳
پیوست ۲. سایتوکاین‌ها ..... ۷۳۷
پیوست ۳. ویژگی‌های اساسی مولکول‌های خوشه تمایزی (CD) ..... ۷۴۲
پیوست ۴. روش‌های آزمایشگاهی رایج در ایمنی‌شناسی ..... ۷۵۱
نمایه ..... ۷۷۱



فصل

# ۱

# ویژگی‌ها و مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی


**ایمنی ذاتی و تطبیقی، ۸**
**انواع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، ۱۱**
**ویژگی‌های برجسته پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، ۱۴**
**اجزای سلولی سیستم ایمنی تطبیقی، ۱۷**
**مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها، ۱۹**
پاسخ زودهنگام ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، ۱۹
پاسخ ایمنی تطبیقی، ۲۰
**چکیده، ۲۴**


اصطلاح ایمنی از واژه لاتین immunitas برگرفته شده است که به مصونیت از پیگرد قانونی نمایندگان روم باستان در دوره تصدی آنان اشاره دارد. از گذشته ایمنی، برای محافظت از بیماری و به‌ویژه بیماری‌های عفونی به کار می‌رفت. سلول‌ها و مولکول‌های پاسخگو برای محافظت ایمنی، سیستم ایمنی را شکل می‌دهند و پاسخ دسته‌جمعی و هماهنگ آن‌ها در هنگام برخورد با مواد بیگانه پاسخ ایمنی نامیده می‌شود. سلول‌ها و مولکول‌هایی را که باعث ایجاد مصونیت می‌شوند، سیستم ایمنی[1] و پاسخ هماهنگ و کامل آن‌ها به مواد بیگانه را پاسخ ایمنی[2] می‌گویند.

***کارکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر میکروب‌های عفونت‌زا می‌باشد. اگرچه حتی مواد بیگانه غیرعفونی نیز می‌توانند پاسخ ایمنی را برانگیزند.***

افزون بر این، سازوکارهایی[3] که به‌طور طبیعی در برابر عفونت از افراد محافظت می‌کنند و مواد بیگانه را از بین می‌برند، در برخی شرایط خاص موجب آسیب بافتی و بیماری نیز می‌گردند. بنابراین تعریف جامع‌تر پاسخ ایمنی واکنش بدن به اجزای میکروب‌ها، هم‌چنین ماکرومولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها و مواد شیمیایی کوچک که به‌عنوان بیگانه‌شناسی شده‌اند؛ بدون در نظر گرفتن پیامد فیزیولوژیک یا آسیب‌شناسی آن می‌باشد. در برخی شرایط حتی مولکول‌های خودی نیز می‌توانند ایمنی را برانگیزند (پاسخ خودایمنی). بنابراین، ایمنی‌شناسی مطالعه پاسخ‌های ایمنی و در مفهوم گسترده‌تر آن رویدادهای سلولی و مولکولی پس از برخورد بدن با میکروب‌ها و ماکرومولکول‌های بیگانه است.

مورخین، اغلب از توسایدید[4] ـ در قرن پنجم پیش از میلاد در آتن می‌زیسته است ـ به‌عنوان کسی که برای نخستین‌بار از ایمنی به یک عفونت که او آن را طاعون نامید (اما به احتمال زیاد طاعون خیارکی که امروزه می‌شناسیم نبوده است) یاد می‌کنند. مفهوم ایمنی محافظتی از مدت‌ها پیش نیز وجود داشته باشد. هم‌چنانکه یک رسم باستانی چینی برای مقاوم کردن کودکان به آبله بوده است که آنان را مجبور به تنفس پودرهای زخم‌های پوستی بیماران بهبودیافته از آبله می‌کرده‌اند. ایمنی‌شناسی در شکل نوین

1. Immune system
2. Immune response
3. Mechanism
4. Thucydides

خود علمی تجربی است که بر پایه مشاهدات تجربی و نتایج حاصل از آن به تشریح پدیده‌های ایمنی‌شناختی می‌پردازد. تکامل دانش ایمنی‌شناسی به‌عنوان یک روش تجربی توانایی ما به دست‌کاری کارکرد سیستم ایمنی در شرایط کنترل شده وابسته بوده است. از نظر تاریخی، نخستین نمونه روشن از این نوع دست‌کاری ـ که از مهیج‌ترین یافته‌هایی است که تاکنون ثبت شده است ـ واکسیناسیون موفقیت‌آمیز ادوارد جنر بر ضد بیماری آبله بود. جنر، پزشک انگلیسی بود که دریافت زنان شیردوشی که از بیماری آبله گاوی بهبود یافته‌اند هرگز به بیماری خطرناک آبله انسانی مبتلا نمی‌شوند. او بر پایه این مشاهده، عصاره پوست‌های زخم آبله گاوی را به بازوی پسربچه هشت ساله‌ای تزریق نمود. هنگامی که این پسربچه پس از مدتی به‌طور عمدی مورد تلقیح آبله انسانی قرار گرفت، به بیماری آبله مبتلا نشد. مقاله تاریخی جنر درباره **واکسیناسیون**[1] برگرفته از (واژه لاتین Vaccinuts به معنی گاو ماده) در سال ۱۷۹۸ میلادی انتشار یافت که به پذیرش گسترده این روش برای القای ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی منجر شد و واکسیناسیون هنوز کارآمدترین روش برای پیشگیری از عفونت‌ها به‌شمار می‌آید (جدول ۱-۱). سندی گویا در رابطه با اهمیت ایمنی‌شناسی، اعلامیه سال ۱۹۸۰ سازمان بهداشت جهانی (WHO) می‌باشد که طی آن اعلام کرد، آبله نخستین بیماری ریشه‌کن شده توسط برنامه واکسیناسیون جهانی بوده است. پیشرفت‌هایی در روش‌های کشت سلولی (شامل تولید آنتی‌بادی مونوکلونال)، ایمونوشیمی، روش‌شناسی[2] DNA نوترکیب، کریستالوگرافی اشعه X و ایجاد حیوانات تغییر یافته ژنتیکی (به‌ویژه موش‌های دارای ژن انتقالی یا حذف ژن شده) ایمنی‌شناسی را از دانش توصیفی محض به دانشی تبدیل نمود که می‌توان پدیده‌های گوناگون ایمنی را براساس روندهای بیوشیمیایی و ساختاری شرح داد. در این فصل ویژگی‌های کلی پاسخ‌های ایمنی که سنگ‌بنای ایمنی‌شناسی نوین را ساخته و در سراسر این کتاب بازگو خواهند شد، معرفی می‌شوند.

**جدول ۱-۱ اثربخشی واکسیناسیون در کنترل برخی از بیماری‌های عفونی شایع**

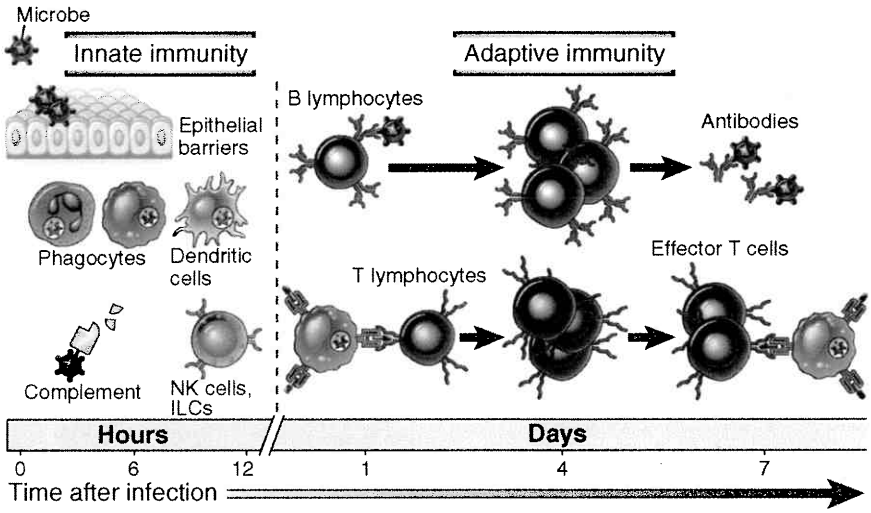
| بیمار | حداکثر موارد (سال) | تعداد نمونه بیماری در سال | درصد تغییر |
|---|---|---|---|
| دیفتری | (۱۹۲۱) ۲۰۶۹۳۹ | ۰ | -۹۹/۹۹ |
| سرخک | (۱۹۴۱) ۸۹۴۱۳۴ | ۶۱ | -۹۹/۹۹ |
| اوریون | (۱۹۶۸) ۱۵۲۲۰۹ | ۹۸۲ | -۹۹/۳۵ |
| سیاه‌سرفه | (۱۹۳۴) ۲۶۵۲۶۹ | ۱۳۵۰۶ | -۹۴/۷۲ |
| پولیو (نوعی فلج) | (۱۹۵۲) ۲۱۲۶۹ | ۰ | -۱۰۰/۰۰ |
| سرخجه | (۱۹۶۹) ۵۷۶۸۶ | ۴ | -۹۹/۹۹ |
| کزاز | (۱۹۲۳) ۱۵۶۰ | ۱۴ | -۹۹/۱۰ |
| هموفیلوس آنفلوانزا نوع B | (۱۹۸۴) ۲۰۰۰۰- | ۲۵ | -۹۹/۸۸ |
| هپاتیت نوع B | (۱۹۸۵) ۲۶۶۱۱ | ۳۰۲۰ | -۸۷/۶۶ |

این جدول کاهش قابل ملاحظه بروز برخی از بیماری‌های خونی در آمریکا را نشان می‌دهد که برای هر کدام واکسن‌های کارآمدی ساخته شده است.

## ایمنی ذاتی و تطبیقی

***دفاع در برابر میکروب‌ها با واکنش‌های اولیه ایمنی ذاتی میانجی‌گری شده و با پاسخ‌های ایمنی تطبیقی دنبال می‌شود*** (شکل ۱-۱ و جدول ۲-۱). ایمنی ذاتی[3] (ایمنی **طبیعی** یا **فطری**) خط آغازین دفاع در برابر میکروب‌ها است. ایمنی ذاتی شامل سازوکارهای دفاعی سلولی و بیوشیمیایی بوده که حتی پیش از ورود عفونت در محل وجود دارند و می‌توانند به سرعت به عفونت‌ها پاسخ دهند. این سازوکارها به فرآورده‌های میکروبی و سلول‌های آسیب‌دیده واکنش می‌دهند و در اصل به برخوردهای

1. Vaccination
2. Methodology
3. Adaptive immunity




**شکل ۱-۱. ایمنی ذاتی و تطبیقی.** سازوکارهای ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی بر ضد عفونت‌ها هستند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به دنبال آن ایجاد می‌شوند و مربوط به فعال شدن لنفوسیت‌های می‌باشد. کینتیک (پویایی) پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سازگاری به‌طور تقریبی نمایش داده شده است و در عفونت‌های مختلف فرق دارد.

پی‌درپی، پاسخ‌های یکسان می‌دهند. این سازوکارهای ایمنی ذاتی برای ساختارهای مشترک گروهی از میکروب‌های مرتبط، اختصاصیت داشته و امکان تشخیص تفاوت دقیق بین آن‌ها را ندارند. اجزای اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از (۱) سدهای فیزیکی ـ شیمیایی مانند بافت‌های پوششی و مواد ضدمیکروبی تولید شده از سطوح پوششی؛ (۲) سلول‌های بیگانه‌خوار[1] (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی[2] (NK) و دیگر سلول‌های شبه لنفوئید ایمنی ذاتی؛ و (۳) پروتئین‌های خون شامل اجزای کمپلمان و دیگر میانجی[3]های انتهایی.

برخلاف ایمنی ذاتی، پاسخ‌های ایمنی دیگری وجود دارد که پس از برخورد با عوامل عفونی تحریک می‌شوند و با هر برخورد موفقیت‌آمیز به یک میکروب مشخص، از لحاظ ظرفیت دفاعی و بزرگی افزایش می‌یابد. چون این شکل از ایمنی، در نتیجه پاسخ به عفونت و سازکاری با آن ایجاد می‌شود، بنابراین به آن، **ایمنی تطبیقی** (هم‌چنین ایمنی **اختصاصی** یا ایمنی **اکتسابی**) نیز گفته می‌شود. ویژگی معروف ایمنی تطبیقی توانایی آن برای تشخیص مواد مختلف است (بنابراین **اختصاصیت** نیز نامیده می‌شود) و نیز توانایی آن برای پاسخ‌های نیرومندتر در برخوردهای پی‌درپی به همان میکروب است که به‌عنوان **خاطره** شناخته می‌شود. سیستم ایمنی تطبیقی می‌تواند شمار زیادی از مواد میکروبی و غیرمیکروبی را شناسایی کند و در مقابل آن‌ها واکنش نشان دهد.

اجزا منحصر به فرد ایمنی تطبیقی، سلول‌هایی که **لنفوسیت**[4] نامیده می‌شوند و نیز فرآورده‌های ترشحی آن‌ها که مانند **آنتی‌بادی‌ها**، می‌باشند. مواد بیگانه‌ای که پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را بر می‌انگیزند یا توسط لنفوسیت‌ها یا آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، **آنتی‌ژن** نامیده می‌شوند.

**سایتوکاین‌ها** یک گروه بزرگ از پروتئین‌های ترشحی یا ساختارها و کارکردهای گوناگون می‌باشند که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی را تنظیم و هماهنگ می‌کنند.

تمام سلول‌های سیستم ایمنی دست‌کم بعضی از

1. Phagocytic cells
2. Natural killer cells
3. Mediator
4. Lymphocyte

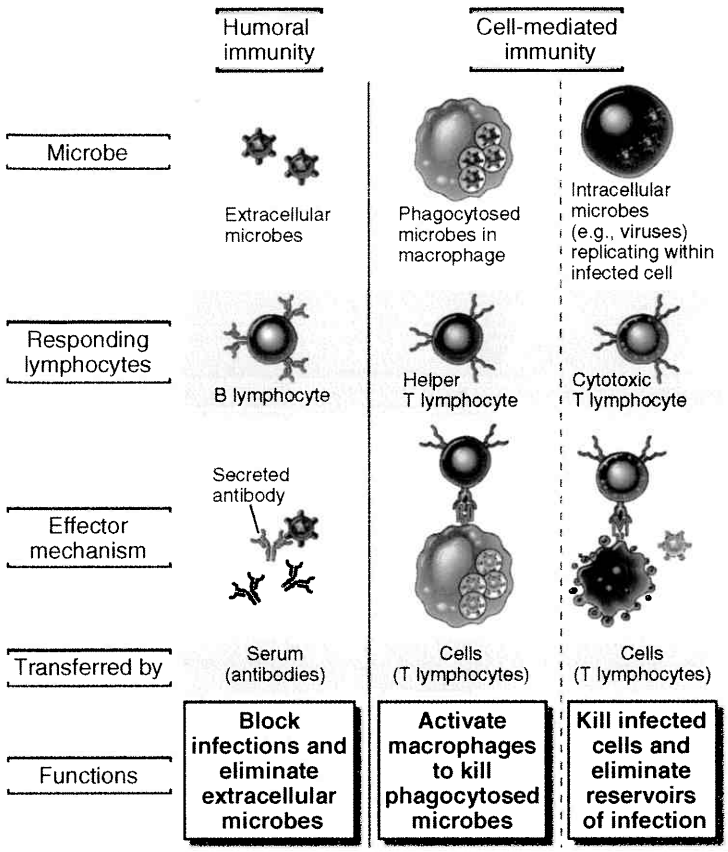
جدول ۲-۱ ویژگی‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی

| | ذاتی | تطبیقی |
|---|---|---|
| **ویژگی‌ها** | | |
| اختصاصی بودن | برای ساختارهای مشترک گروه‌های میکروبی هم‌خانواده و یا ذرات تولیدشده از سلول‌های آسیب‌دیده میزبان | برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی |
| تنوع | محدود یا مجموعه ژنی پایه میزبان رمز می‌شوند | بسیار، گیرنده در اثر نوترکیبی سوماتیک قطعات ژنی تولید می‌شوند |
| خاطره | خیر | بله |
| بی‌واکنش به خود | بله | بله |
| **اجزا** | | |
| سدهای سلولی و شیمیایی | پوست، اپی‌تلیوم مخاطی، مواد شیمیایی ضدمیکروبی | لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی، آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده در سطوح اپی‌تلیال |
| پروتئین‌های خون | کمپلمان و غیره | آنتی‌بادی‌ها |
| سلول‌ها | بیگانه‌خوارها (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها)، سلول‌های کشنده طبیعی | لنفوسیت‌ها |

سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و گیرنده‌های ویژه پیام‌رسانی را برای چندین سایتوکاین بروز می‌دهند. نام‌گذاری سایتوکاین‌ها به‌صورت ناهماهنگی است. بعضی از آن‌ها اینترلوکین نامیده می‌شوند که به‌دنبال آن‌ها عدد گذاشته می‌شود و بعضی دیگر به‌علت نخستین فعالیت بیولوژیکی که به آن‌ها نسبت داده شد نامیده می‌شوند. مانند عامل نکروزدهنده تومور (TNF) یا اینترفرون. از میان کارکردهایی که در این کتاب بحث خواهیم کرد می‌توان به رشد و تمایز تمام سلول‌های ایمنی، فعال شدن کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌ها و بیگانه‌خوارها و حرکت جهت‌دار سلول‌های ایمنی از خون به سمت بافت‌ها و یا درون بافت‌ها اشاره نمود. زیرگروه بزرگی که از لحاظ ساختاری با سایتوکاین‌ها مرتبط می‌باشند مهاجرت و حرکت سلولی را تنظیم می‌کنند، کموکاین نامیده می‌شوند.

بعضی از کارآمدترین داروهایی که به تازگی توسعه یافته‌اند و برای درمان بیماری‌های ایمونولوژیک به‌کار می‌روند، سایتوکاین‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند که اهمیت این پروتئین‌ها، در پاسخ‌های ایمنی بازتاب می‌کنند. سازوکارهای دفاع از میزبان در برابر میکروب‌ها همه ارگانیسم‌های جانداران چند سلولی وجود دارند. از لحاظ فیلوژنیک، کهن‌ترین سازوکاری سیستم ایمنی میزبان آن‌هایی می‌باشند که در ایمنی ذاتی وجود دارند و حتی در گیاهان و حشرات نیز حضور دارند. نزدیک به ۵۰۰ میلیون سال پیش، در ماهیان بدون آرواره مانند لامپری‌ها و مارماهی دهان گرد یک سیستم ایمنی ایجاد شد، این سیستم شامل سلول‌های شبه لنفوسیت بود که مانند لنفوسیت‌های گونه‌های جانوری تکامل یافته‌تر عمل می‌نمودند و حتی نسبت به ایمنی‌زایی پاسخ نشان می‌دادند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی که در سطح این سلول‌ها قرار داشتند غنی از اسیدآمینه لوسین بودند و توانایی شناسایی بسیاری از آنتی‌ژن‌ها داشتند ولی با آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های لنفوسیت T که بعدها در طی تکامل به‌وجود آمدند، فرق داشتند. سازوکارهای دفاعی تخصص یافته‌تر که سیستم ایمنی تطبیقی را شکل دادند، تنها در مهره‌داران یافت می‌شوند. بیش‌تر اجزا سیستم ایمنی تطبیقی، شامل لنفوسیت‌ها با گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیار متنوع، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌های لنفوئیدی اختصاص یافته، به‌طور هماهنگی در طی یک زمان کوتاه در مهره‌داران آرواره‌دار (مانند کوسه‌ها) و نزدیک به ۳۶۰ میلیون سال پیش، تکامل یافتند.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی، از اجرای سیستم دفاعی یکپارچه میزبان می‌باشند که در آن سلول‌ها و مولکول‌های بی‌شماری با یکدیگر، همکاری می‌کنند. سازوکارهای ایمنی ذاتی دفاع اولیه کارآمدی بر ضد عفونت‌ها فراهم می‌آورند. با وجود این، بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا در برابر ایمنی ذاتی مقاومت می‌کنند و حذف آن‌ها نیازمند سازوکارهای قوی‌تری ایمنی تطبیقی با یکدیگر می‌باشند. پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی



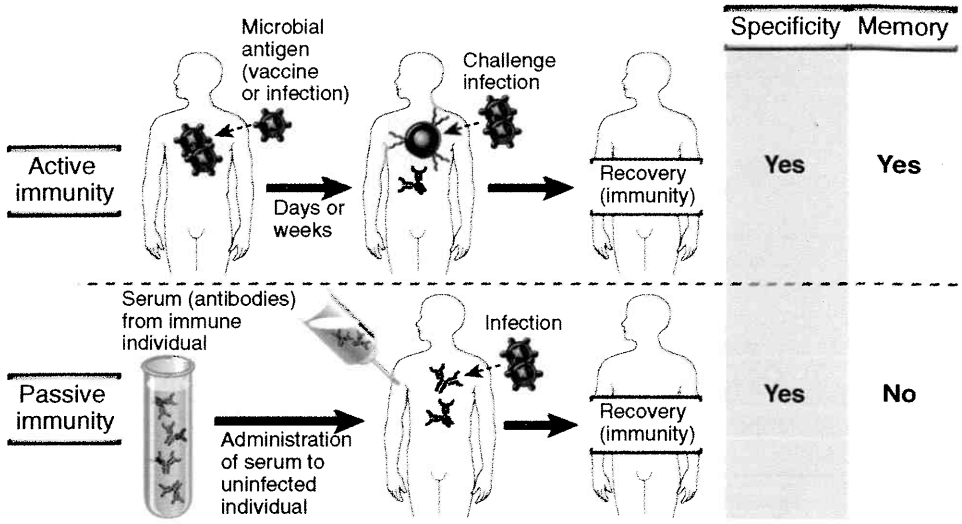

**شکل ۲-۱. انواع ایمنی تطبیقی.** در ایمنی هومورال لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌نمایند که با حذف میکروب‌های خارج سلولی از ایجاد عفونت‌ها جلوگیری به‌عمل می‌آورند. در ایمنی با میانجی‌گری سلول، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده شده فعال می‌نمایند. هم‌چنین لنفوسیت T سلول‌کش (CTLs) به‌طور مستقیم سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند.

می‌شود و بر ماهیت این پاسخ‌ها تأثیر می‌گذارد. بر عکس، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی اغلب با تقویت سازوکارهای حفاظتی ایمنی ذاتی، آن را در مبارزه با میکروب‌های بیماری‌زا کارآمدتر می‌سازد.

## انواع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

***دو نوع از پاسخ‌های ایمنی تطبیقی عبارتند از: ایمنی هومورال[1] و ایمنی با میانجی‌گری سلول که با اجزای متفاوتی در سیستم ایمنی میانجی‌گری می‌شوند و کارکرد آن‌ها در حذف انواع مختلف میکروب، متفاوت می‌باشند*** (شکل ۲-۱). ایمنی هومورال با میانجی‌گری مولکول‌هایی در خون و ترشحات مخاط به نام آنتی‌بادی ایجاد می‌گردد که توسط لنفوسیت‌های B (یا سلول‌های B تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی کرده، عفونت‌زایی آن‌ها را خنثی می‌کنند و میکروب‌ها را به‌صورت اهدافی برای حذف به کمک سازوکار اجرایی مختلف تبدیل می‌کنند. ایمنی هومورال سازوکارهای اصلی دفاعی بر ضدمیکروب‌های خارج سلولی و سموم آن‌ها است، زیرا آنتی‌بادی‌های ترشحی قادرند که به این میکروب‌ها و سموم آن‌ها متصل شده و در حذف آن‌ها همکاری نمایند. آنتی‌بادی‌ها خودشان اختصاص یافته می‌باشند و ممکن است سازوکارهای متفاوتی را برای مبارزه با میکروب‌ها فعال کنند (سازوکارهای اجرایی). به‌عنوان نمونه انواع مختلف آنتی‌بادی‌ها بلعیدن میکروب‌ها را با کمک سلول‌های میزبان (بیگانه‌خواری) تسریع می‌کنند و بعضی دیگر سبب رهاشدن میانجی‌های التهابی از این سلول‌ها می‌شوند.

1. Humoral immunity




**شکل ۳-۱. ایمنی فعال و غیرفعال.** ایمنی فعال معرف پاسخ میزبان به یک میکروب یا آنتی‌ژن میکروبی است، درحالی‌که ایمنی غیرفعال (پاسیو) با انتقال انتخابی آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اختصاصی برای میکروب ایجاد می‌شود. هر دو شکل ایمنی، در مقابل عفونت مقاومت ایجاد می‌کنند و برای آنتی‌ژن‌های میکروبی اختصاصی هستند. اما فقط پاسخ‌های ایمنی فعال خاطره ایمونولوژیک دارند. انتقال غیرفعال آنتی‌بادی به منظور درمان (و نه انتقال لنفوسیت‌ها)، به‌طور معمول انجام می‌گیرد و هم‌چنین در هنگام دوره بارداری نیز رخ می‌دهد (از مادر به جنین).

آنتی‌بادی‌ها به‌طور فعال از اپی‌تلیال مخاط و جفت ترشح شده و به ترتیب موجب خنثی شدن میکروب‌ها در مجاری تنفسی و گوارشی و هم‌چنین محافظت از نوزاد می‌شوند.

**ایمنی با میانجی‌گری سلول**[1]، **ایمنی سلولی**[2] نیز گفته می‌شود زیرا توسط لنفوسیت‌های T (یا سلول‌های T) ایجاد می‌شود. میکروب‌های درون سلولی مانند ویروس‌ها و بعضی از باکتری‌ها قادرند در درون سلول‌های بیگانه‌خوار و انواع دیگر سلول‌های میزبان زنده مانده و تکثیر می‌یابند که در آنجا از دسترس آنتی‌بادی‌های گردشی دور هستند. بنابراین دفاع بر ضد چنین عفونت‌هایی افزون بر ایمنی با میانجی‌گری سلول خواهد بود که سبب تخریب میکروب‌های درون بیگانه‌خوارها یا کشتن سلول‌های آلوده، برای ریشه کنی مخازن عفونت می‌شود. هم‌چنین برخی لنفوسیت‌های T در ریشه کنی میکروب‌های خارج سلولی با فراخوانی گلبول‌های سفید شرکت می‌کنند که افزون بر نابود کردن این عوامل بیماری‌زا به سلول‌های B برای ساخت آنتی‌بادی‌های کارآمد نیز کمک می‌کنند.

به‌طور معمول ایمنی محافظتی بر ضد یک میکروب توسط پاسخ میزبان به همان میکروب برانگیخته می‌شود (شکل ۳-۱). نوعی از ایمنی که برخورد با آنتی‌ژن بیگانه به‌وجود می‌آید، **ایمنی فعال**[3] نامیده می‌شود. زیرا شخص ایمنی یافته، نقش فعالی را در پاسخ به آن آنتی‌ژن بازی می‌کند. افراد و لنفوسیت‌هایی که با آنتی‌ژن خاصی برخورد نداشته‌اند، مبتدی[4] خوانده می‌شوند که به بی‌تجربه بودن ایمونولوژیک آن‌ها اشاره دارد. افرادی که به آنتی‌ژن میکروبی پاسخ داده و در مقابل تماس‌های بعدی به همان میکروب حفاظت می‌شوند، ایمن گفته می‌شوند.

هم‌چنین ایمنی را می‌توان با گرفتن لنفوسیت‌ها یا سرم فردی که به‌طور اختصاصی در شرایط تجربی ایمن شده است، به فرد دیگر منتقل نمود. این روند به‌عنوان انتقال

1. Cell-mediated immunity
2. Cellular immunity
3. Active immunity
4. Naive

انـــتخابی[1] نـامیده مـی‌شود (شکـل ۳-۱ را بـبینید). دریافت‌کننده چنین انتقالی، بدون آن که با آنتی‌ژن برخورد داشته باشد یا به آن پاسخ دهد، برای آن آنتی‌ژن خاص مقاوم یا ایمن می‌شود، بنابراین، این شکل از ایمنی، **ایمنی غیرفعال**[2] نامیده می‌شود. ایمنی غیرفعال روش سودمندی برای ایجاد مقاومت سریع در فرد است، بدون آن‌که لازم باشد منتظر ایجاد پاسخ فعال ضدآنتی‌ژن شویم. یک نمونه مهم فیزیولوژیک ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از جفت به جنین است که نوزادان را توانا می‌سازد، پیش از ایجاد توانایی تولید آنتی‌بادی‌ها با عفونت‌ها مبارزه کنند. هم‌چنین درمان حیات‌بخش در مقابل سموم باکتری‌ها و عفونت‌های بالقوه مرگ‌بار نظیر کزاز و هاری، ایجاد ایمنی غیرفعال با تجویز آنتی‌بادی‌های اختصاصی از حیوانات ایمن شده می‌باشد. هم‌چنین تکنیک انتقال انتخابی، تعیین نوع سلول‌ها و مولکول‌های ایجادکننده پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را ممکن ساخته است. در واقع ایمنی هومورال نخست این‌گونه تعریف شد و نوعی از ایمنی است که می‌توان آن را با قسمت‌های بدون سلول دارای آنتی‌بادی از خون (مانند پلاسما یا سرم) افرادی که پیش‌تر ایمن شده‌اند به افراد غیرایمن یا مبتدی انتقال داد. هم‌چنین ایمنی با میانجی‌گری سلولی این‌گونه تعریف می‌شود: نوعی از ایمنی است که با انتقال سلول‌های گرفته شده از حیوانات ایمن به حیوانات غیرایمن ایجاد می‌شود، اما توسط پلاسما یا سرم انتقال نمی‌یابد [دقت شود که adaptive به معنای تطبیقی و adoptive به معنای انتخابی، ترجمه شده است ـ مترجم].

نخستین مدارک ایمنی هومورال توسط امیل فون بهرینگ[3] و شیباسابورو کیتاساتو[4] در سال ۱۸۹۰ فراهم آمد. آن‌ها نشان دادند اگر سرم حیوانات ایمنی در برابر یک شکل ضعیف شده از سم دیفتری، به حیوانات غیرایمن منتقل شود، گیرندگان سرم به‌طور اختصاصی به عفونت دیفتریایی مقاوم می‌شوند. بخش‌های فعال سرم ضد سم نامیده شدند؛ زیرا اثر سم باکتری را خنثی می‌کردند نتیجه آزمایش منجر به درمان دیفتری کشنده با استفاده از تجویز ضد سم گردید، دستاوردی شد که نخستین جایزه نوبل در فیزیولوژی یا پزشکی را برای فون بهرینگ به ارمغان آورد. اما اغلب اصطلاح آنتی‌ژن و ایمونولوژی به‌جای یکدیگر به‌کار می‌روند. پاول ارلیش[5] ادعا کرد سلول‌های ایمنی برای شناسایی سموم باکتریایی، گیرنده‌ها یا همان زنجیره‌های جانبی خود را به‌کار گرفته و سپس برای مبارزه با میکروب‌ها آن گیرنده‌ها را ترشح می‌کنند. او هم‌چنین نخستین شخصی بود که واژه آنتی‌بادی[6] (آنتی‌کور در زبان آلمانی) و آنتی‌ژن[7] را به ترتیب برای پروتئین‌های سرمی که به سموم متصل می‌گردند و ذراتی که باعث تحریک تولید آنتی‌بادی می‌گردند، به کار برد. تعریف امروزی آنتی‌ژن‌ها عبارتست از موادی که به‌طور اختصاصی به گیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل شوند، چه موجب تحریک و چه موجب عدم تحریک آن‌ها گردند. با نگاهی دقیق‌تر، موادی که پاسخ ایمنی را تحریک می‌کنند **ایمونوژن**[8] نام دارند. مفاهیم نظریه ارلیش، مدلی را مطرح کرد که کارکرد سلول‌های B را در ایمنی هومورال به شیوه شگفت‌آوری پیش‌گویی کرد. توجه بیش از حد به آنتی‌بادی‌ها در آن زمان منجر به پذیرش عمومی نظریه ایمنی هومورال گردید که براساس آن ایمنی با میانجی‌گری مواد موجود در مایعات بدن ایجاد می‌شود (humor نامیده شد).

نظریه ایمنی سلولی را نخستین‌بار الی مچنیکوف[9] به ارمغان آورد، که بیان کرد سلول‌های میزبان میانجیانیان اصلی سیستم ایمنی می‌باشند. او اثبات کرد که اطراف یک خار فرورفته در یک لارو نیمه‌شفاف ستاره دریایی را بیگانه‌خوارهایی فرا گرفته‌اند. او یافته‌های خود را که احتمال می‌رود نخستین شواهد تجربی برای پاسخ‌های سلولی در برابر مهاجمین خارجی بود، در سال ۱۸۸۳ منتشر نمود. به پاس تلاش‌های ارلیش و مچنیکوف در به اثبات رساندن اصول بنیادی ایمنی، جایزه نوبل سال ۱۹۰۸ به‌طور مشترک به آن دو اهدا گردید. آزمایش‌های آلمروث رایت[10] در اوایل دهه ۱۹ در مورد تقویت روند بیگانه‌خواری با میانجی‌گری عوامل موجود در سرم ایمن، روندی که **تسهیل بیگانه‌خواری (اوپسونیزه کردن)** نامیده شد. اما اغلب اصطلاح آنتی‌ژن و ایمونولوژی به‌جای یکدیگر به‌کار می‌روند. اما این طرفداران اولیه "نظریه سلولی" نتوانستند ایجاد ایمنی اختصاصی بر ضد

---

1. Adoptive transfer
2. Passive immunity
3. Emil Von Behring
4. Shibasaburo Kitasato
5. Paul Ehrlich
6. Antibody
7. Antigen
8. Immunogen
9. Elie Metchnikoff
10. Almroth Wright

کتابخانه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی
بیرجند
ثبت: ۲۹۶۶۲



میکروب‌ها را با میانجی‌گری سلول‌ها به‌طور دقیق ثابت کنند. نظریه ایمنی سلولی بالاخره در دهه ۱۹۵۰ پذیرفته شد، زمانی که نشان داده شد، مقاومت بر ضد باکتری درون سلولی، **لیستریا مونوسایتوژنز**[1]، فقط با روش انتقال انتخابی سلولی و نه با انتقال سرم فقط با روش انتقال سلولی و نه با انتقال سرم منتقل می‌شود. اکنون ما می‌دانیم، اختصاصی بودن ایمنی سلولی مربوط به لنفوسیت‌ها است که با همکاری دیگر سلول‌ها مانند بیگانه‌خوارها باعث کنترل عفونت‌های میکروبی و یا ریشه‌کنی میکروب‌ها می‌شوند.

در زمینه بالینی، ایمنی به میکروبی که پیش‌تر با سیستم ایمنی برخورد داشته است را می‌توان به‌طور غیرمستقیم با سنجش مقدار فرآورده‌های پاسخ‌های ایمنی (نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های میکروبی) یا با تجویز مواد خالص شده میکروبی و سپس سنجش واکنش‌ها به این مواد، اندازه‌گیری نمود. واکنش به آنتی‌ژن میکروبی فقط در افرادی که از قبل با آن آنتی‌ژن برخورد داشته‌اند، قابل شناسایی است. این افراد «**حساس شده**» به آنتی‌ژن خوانده می‌شوند و واکنش ایجاد شده نشانگر «**حساسیت**» می‌باشد. اگرچه واکنش به آنتی‌ژن خالص شده عمل حفاظتی ندارد اما افراد حساس‌شده[2] توانایی ایجاد پاسخ ایمنی محافظتی در مقابل میکروب را دارند.

## ویژگی‌های برجسته پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

تمام پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال برای آنتی‌ژن‌های بیگانه چند ویژگی بنیادی دارند که بازتابی از ویژگی‌های لنفوسیت‌ها می‌باشد (جدول ۳-۱).

- ***ویژگی***[3] ***و تنوع***[4]. پاسخ‌های ایمنی برای آنتی‌ژن‌های مختلف و در حقیقت برای بخش‌های مختلف یک پروتئین پیچیده، پلی‌ساکارید و یا دیگر ماکرومولکول‌ها اختصاصی هستند (شکل ۴-۱) قسمت‌هایی از آنتی‌ژن را که لنفوسیت‌ها به‌طور اختصاصی شناسایی می‌کنند. شاخص[5] یا اپی‌توپ[6] می‌نامند. دلیل اختصاصی بودن، وجود گیرنده‌های غشایی لنفوسیت‌ها است که می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به‌دقت از یکدیگر تشخیص دهند. بنابراین در افرادی که با آنتی‌ژن برخورد نداشته‌اند، کلون‌های لنفوسیتی با اختصاصی بودن

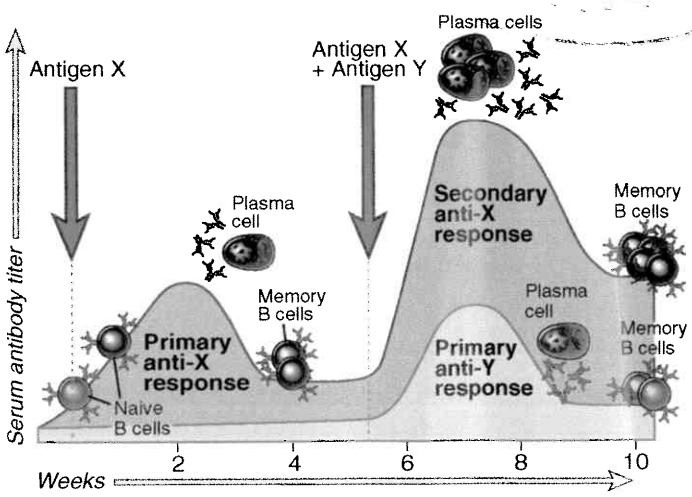
**جدول ۳-۱ ویژگی‌های برجسته پاسخ‌های ایمنی تطبیقی**

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

متفاوت آماده خواهند بود تا پس از برخورد با آنتی‌ژن و شناسایی آن، پاسخ مناسب را ایجاد کنند. این اصل پایه نظریه انتخاب کلون است که در همین فصل تشریح خواهد شد.

تعداد کل لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های گوناگون در یک فرد را گنجینه لنفوسیتی[7] می‌نامند که بسیار بزرگ است. برآورد می‌شود که سیستم ایمنی پستانداران حداقل ۱۰۷ تا ۱۰۹ شاخص آنتی‌ژنی مختلف را شناسایی می‌کند. به این ویژگی گنجینه لنفوسیتی، تنوع گفته می‌شود که نتیجه تغییرپذیری جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در گیرنده لنفوسیت‌ها است. به بیان دیگر، دسته‌های لنفوسیتی مختلفی وجود دارند که از نظر ساختار گیرنده‌های آنتی‌ژنی و در نتیجه اختصاصی بودن برای آنتی‌ژن بسیار متفاوت هستند. بنابراین لنفوسیت‌های مختص

1. Listeria monocytogenes
2. Sensitized
3. Specificity
4. Diversity
5. Determinant
6. Epitope
7. Lymphocyte repertoire




**شکل ۴-۱. اختصاصی بودن، خاطره و کاهش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی.** آنتی‌ژن‌های X و Y موجب القای آنتی‌بادی مختلفی شده‌اند (اختصاصی بودن). پاسخ ثانویه به آنتی‌ژن X سریع‌تر و بزرگ‌تر از پاسخ اولیه می‌باشد (خاطره). سطح آنتی‌بادی با گذشت زمان پس از هر ایمنی‌زایی کاهش می‌یابد (کاهش، روندی که موجب برقراری هوموستاز می‌شود). همین ویژگی‌ها در پاسخ‌های ایمنی سلولی نیز وجود دارند.

آنتی‌ژن‌ها، گنجینه‌ای را می‌سازند که بی‌نهایت متنوع خواهد بود. سازوکارهای مولکولی ایجاد تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی در فصل هشتم بیان می‌شود.

- ***خاطره***[1]. برخورد سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن بیگانه توانایی آن را در پاسخ دوباره به همان آنتی‌ژن افزایش می‌دهد. پاسخ‌های ثانویه و برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن که پاسخ‌های ایمنی ثانویه نامیده می‌شوند به‌طور معمول سریع‌تر، قوی‌تر و از نظر کمی بیش‌تر از پاسخ اولیه به آن آنتی‌ژن خواهد بود (شکل ۴-۱). این ویژگی ایمنی اختصاصی که خاطره ایمونولوژیک[2] نام دارد به‌دلیل آن است که هر بار برخورد با آنتی‌ژن موجب تولید سلول‌های خاطره با عمر طولانی و اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌شود که از تعداد لنفوسیت‌های مبتدی اختصاصی پیش از برخورد با همان آنتی‌ژن، بیش‌تر می‌باشند. افزون بر این، سلول‌های خاطره ویژگی‌های خاصی دارند که آن‌ها را برای حذف آنتی‌ژن از لنفوسیت‌های مبتدی، که پیش‌تر با آن برخورد نداشته‌اند، کارآمدتر می‌سازد. به‌عنوان نمونه لنفوسیت‌های B خاطره نسبت به لنفوسیت‌هایی که با آنتی‌ژن برخورد نداشته‌اند، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بیش‌تر نسبت به آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ‌های ایمنی اولیه ساخته شده‌اند، تولید می‌کنند و سلول‌های T خاطره در رقابت با سلول‌های T مبتدی، با سرعت و قدرت بیش‌تری به آنتی‌ژن واکنش می‌دهند.
- ***گسترش کلونی***[3]. لنفوسیت‌های اختصاصی برای یک آنتی‌ژن پس از برخورد با آن دچار تکثیر قابل ملاحظه‌ای می‌گردند. اصلاح گسترش کلون یعنی افزایش شمار سلول‌هایی که گیرنده‌های آنتی‌ژنی یکسانی را برای آنتی‌ژن بروز می‌دهند و متعلق به یک کلون (دودمان) هستند. این افزایش در سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن باعث می‌شود پاسخ ایمنی تطبیقی با تقسیم سریع عوامل بیماری‌زای عفونی، همگام پیش رود.
- ***تخصصی بودن***[4]. هم‌چنان‌که پیش‌تر بیان شد، سیستم ایمنی با راه‌های جداگانه و ویژه‌ای به میکروب‌های گوناگون پاسخ می‌دهد تا بیش‌ترین کارایی برای سازوکارهای ضدمیکروبی ایجاد شود. بنابراین گروه‌های متفاوت میکروبی یا هر نوع میکروب در مراحل مختلف عفونتی (خارج سلولی یا درون سلولی) ایمنی هومورال یا ایمنی با میانجی‌گری سلول را برمی‌انگیزند و هر نوع پاسخ ایمنی، میزبان را در مقابل آن دسته از میکروب‌ها محافظت می‌کند. حتی در

1. Memory
2. Immunologic memory
3. Clonal expansion
4. Specialization

هر یک از پاسخ‌های ایمنی، هومورال یا سلولی، ماهیت لنفوسیت‌ها یا آنتی‌بادی‌هایی که تولید می‌شود ممکن است از یک دسته میکروب یا دسته دیگر متفاوت باشد. ما بار دیگر در فصل‌های بعدی به سازوکارها، کارکردها و اهمیت چنین اختصاصیتی باز خواهیم گشت.

- **کاهش[1] و هومئوستاز[2]**. همه پاسخ‌های ایمنی طبیعی پس از تحریک آنتی‌ژنی با گذشت زمان رو به کاهش می‌گذارند و به حالت پایه و استراحت خود بر می‌گردند. این روند را هوموستاز می‌گویند (شکل ۴-۱). این کاهش پاسخ‌های ایمنی به آن دلیل رخ می‌دهد که پاسخ‌های آغاز شده توسط آنتی‌ژن‌ها که موجب از بین رفتن آن آنتی‌ژن‌ها می‌گردند، پس از حذف آنتی‌ژن‌ها موجب از بین رفتن محرک‌های اساسی برای بقا و فعال‌سازی لنفوسیت‌ها می‌گردند. لنفوسیت‌هایی که از این محرک‌ها محروم بمانند در اثر آپوپوتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده) از بین می‌روند.
- **بی‌واکنشی به خود[3]**. یکی از برجسته‌ترین ویژگی‌های سیستم ایمنی هر فرد، ریشه‌کنی بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) و در عین حال پاسخ غیرآسیب‌زا به مواد بی‌ضرر خود فرد (آنتی‌ژن خودی) می‌باشد. بی‌پاسخی ایمونولوژیک را تحمل یا تولرانس[4] نیز می‌گویند. تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی یا تحمل خودی با چندین سازوکار متفاوت حفظ می‌شود. این‌ها شامل حذف لنفوسیت‌هایی است که گیرنده‌های اختصاصی برای بعضی آنتی‌ژن‌های خودی بروز می‌دهند. هم‌چنین غیرفعال کردن لنفوسیت‌های خود واکنش‌گر یا بیماران سلول‌های خود واکنش‌گر با فعالیت دیگر سلول‌ها (مانند سلول‌های تنظیمی) از راه‌های حفظ تحمل می‌باشند. اگر روندهای القا و حفظ تحمل به خود مختل شوند، پاسخ ایمنی ضدآنتی‌ژن‌های خودی (آنتی‌ژن‌های اتولوگ) ایجاد می‌شود و در نتیجه اغلب سبب بروز اختلال‌هایی با نام بیماری‌های خودایمن[5] می‌شود. سازوکارهای ایجاد و شکست تحمل در فصل ۱۵ به بحث گذارده می‌شود.

این ویژگی‌های اصلی ایمنی تطبیقی برای فعالیت طبیعی و کارکردهای دفاعی میزبان لازم است (جدول ۳-۱ را ببینید). اختصاصی بودن و خاطره باعث ایجاد پاسخ‌های قوی ضدتحریک‌های برگشت‌پذیر و پایدار هر آنتی‌ژن یا عفونت‌های پی‌درپی می‌شود. تنوع برای مقابله سیستم ایمنی فرد با عوامل بسیار متعدد محیطی ضروری است. تخصصی بودن این توانایی را به میزان می‌دهد که برای بهترین مبارزه با انواع گوناگون میکروب‌ها، طرحی سفارشی دراندازد. فاز کاهشی پاسخ‌های ایمنی، این اجازه را به سیستم ایمنی می‌دهد که پس از حذف هر آنتی‌ژن بیگانه پاسخ‌ها به حالت پایدار خود برگردد تا قادر باشد به آنتی‌ژن‌های دیگر پاسخ دهد. تحمل به خود برای جلوگیری از واکنش بر ضد بافت‌ها و سلول‌های خودی و حفظ گنجینه لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های بیگانه حیاتی است.

پاسخ‌های ایمنی با سیستمی از بازخورد (فیدبک) مثبت که سبب تقویت واکنش می‌گردد و کنترل سازوکارهای جلوگیری‌کننده که از واکنش‌های نامناسب و آسیب‌رسان جلوگیری می‌کند، تنظیم می‌گردد. هنگامی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، سازوکارهایی را به راه می‌اندازند که باعث افزایش قدرت پاسخ می‌گردد. این بازخورد مثبت، در توانمند ساختن تعداد کمی از لنفوسیت‌ها که در ایجاد پاسخ اختصاصی برای از بین بردن عفونت ناشی از یک میکروب خاص نقش دارند، اهمیت دارد.بسیاری از سازوکارهای کنترلی در پاسخ‌های ایمنی برای جلوگیری از فعال شدن بیش از حد لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند که احتمال دارد هم‌زمان به بافت‌های طبیعی نیز آسیب وارد کنند. این سازوکارها هم‌چنین برای جلوگیری از ایجاد پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی فعال می‌گردند. در حقیقت ویژگی‌های همه پاسخ‌های ایمنی توازن بین پیام‌های فعال‌کننده و مهاری است. نمونه‌های خاصی از این ویژگی اساسی سیستم ایمنی در سراسر کتاب نام برده خواهد شد.

---

1. Contraction
2. Homeostasis
3. Nonreactivity to self
4. Tolerance
5. Autoimmune diseases

## اجزای سلولی سیستم ایمنی تطبیقی

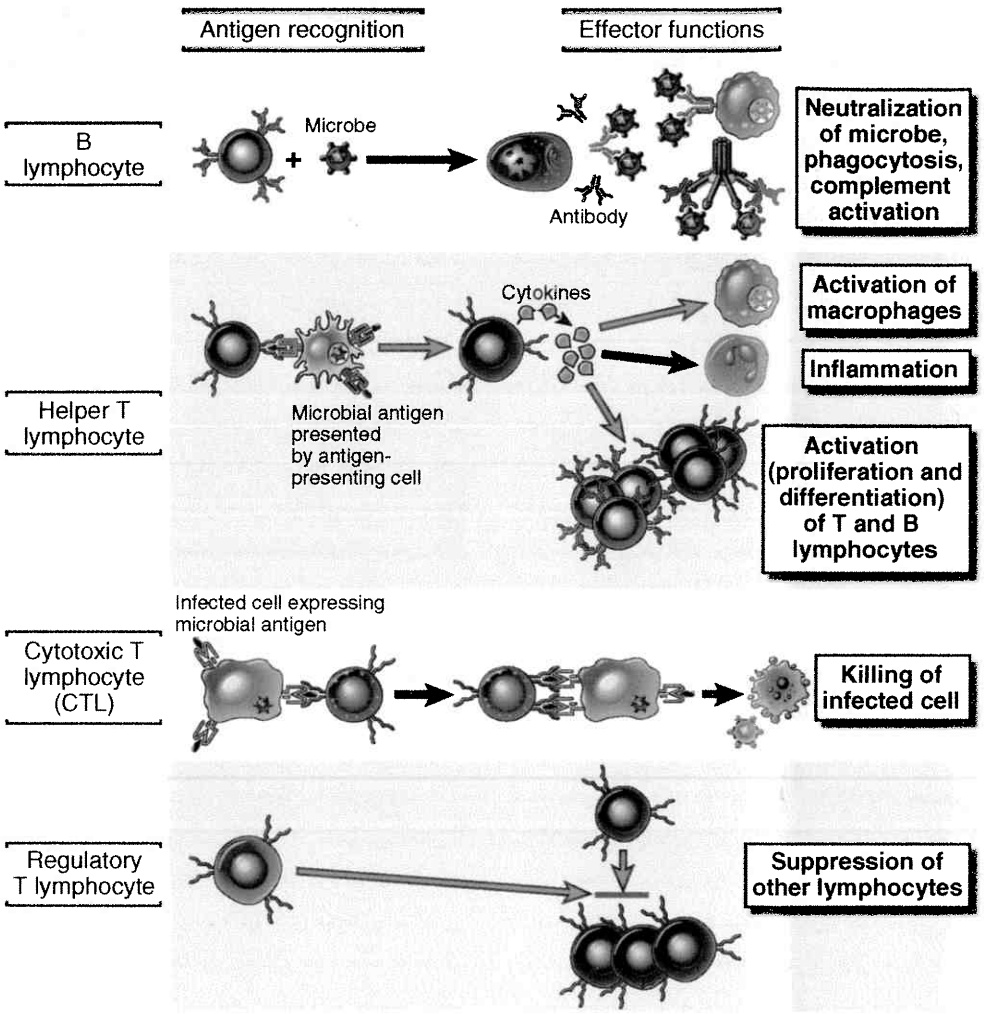
***سلول‌های اصلی سیستم ایمنی لنفوسیت‌ها، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های اجرایی هستند.***

لنفوسیت‌ها سلول‌هایی هستند که به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی و به آن‌ها پاسخ می‌دهند. بنابراین میانجیان ایمنی سلولی و ایمنی هومورال می‌باشند. لنفوسیت‌ها زیر جمعیت‌های سلولی مجزایی دارند که در شیوه شناسایی آنتی‌ژن‌ها و کارکردهای اجرایی متفاوت هستند (شکل ۵-۱). لنفوسیت‌های B تنها سلول‌های بدن هستند که توانایی ساخت آنتی‌بادی‌ها را دارند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های خارج سلولی (مانند آنتی‌ژن‌های سطح سلول) را شناسایی می‌کنند و به سلول‌های ترشح کننده آنتی‌بادی تمایز می‌شوند. بنابراین سلول‌های مزبور مسئول ایجاد ایمنی هومورال می‌باشند. لنفوسیت‌های T سلول‌های مسئول ایجاد ایمنی سلولی هستند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های میکروب‌های درون سلولی را شناسایی نموده و در از بین بردن میکروب‌ها و کشتن سلول‌های آلوده نقش دارند. سلول‌های T آنتی‌بادی نمی‌سازند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی آن‌ها مولکول‌های غشایی بوده که از نظر کارکرد با آنتی‌بادی‌ها اختلاف دارند ولی از لحاظ ساختاری وابسته به آن‌ها هستند (بازگشت به فصل ۷). لنفوسیت‌های T اختصاصیت محدودی برای آنتی‌ژن‌ها دارند، آن‌ها فقط پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به پروتئین‌های میزبان را شناسایی می‌کنند که این پروتئین‌ها از ژن‌هایی در مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) رمزدهی شده و بر سطح دیگر سلول‌ها بارز می‌شوند. در نتیجه سلول‌های T آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده در سطح سلول را شناسایی می‌کنند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند و قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های محلول نمی‌باشند (بازگشت به فصل ۶). لنفوسیت‌های T جمعیت‌های کارکردی متمایزی را تشکیل می‌دهند؛ شناخته‌شده‌ترین این جمعیت‌ها، سلول‌های T کمکی[1] و لنفوسیت‌های T سلول‌کش[2] یا سایتولیتیک (CTLs) می‌باشند سلول‌های T کمکی در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، پروتئین‌هایی به نام سایتوکاین‌ها[3] را ترشح می‌کنند که در نقش «مولکول‌های پیام‌بر» مسئول بسیاری از پاسخ‌های سلولی در ایمنی سلولی و تطبیقی می‌باشند. فعالیت آن‌ها تحریک تکثیر و تمایز خود سلول‌های T و دیگر سلول‌ها مانند سلول‌های B، ماکروفاژها و دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) فعالیت‌شان تخریب سلول‌هایی نظیر سلول‌های آلوده به ویروس‌ها و دیگر میکروب‌های درون سلولی است، که آنتی‌ژن‌های بیگانه را تولید می‌کنند. بعضی از لنفوسیت‌های T که سلول‌های T تنظیمی (Treg) نامیده می‌شوند، به‌طور عمده موجب مهار پاسخ‌های ایمنی می‌گردند. جمعیت کوچکی از لنفوسیت‌های T به نام سلول‌های NKT وجود دارند که پروتئین سطحی مشابه آن‌چه که در سلول‌های NK بروز می‌گردند، تولید می‌کنند. نقش ویژه این سلول‌ها در سیستم دفاعی میزبان هنوز به‌درستی مشخص نشده است. در فصل ۲ و فصل‌های بعدی جزئیات بیش‌تر ویژگی‌های لنفوسیت‌ها مورد بحث قرار می‌گیرد. گروه‌های مختلف لنفوسیت‌ها را می‌توان براساس بروز پروتئین‌های سطحی با نام مولکول‌های CD، شناسایی و شماره‌بندی نمود (بازگشت به فصل ۲).

شروع و گسترش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی نیازمند گرفتن آنتی‌ژن‌ها و عرضه آن‌ها به لنفوسیت‌های اختصاصی می‌باشد. سلول‌هایی که این نقش را برعهده دارند، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن[4] (APCs) تخصصی‌ترین APC ها سلول‌های دندریتیک می‌باشند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های میکروبی را که از محیط بیرون وارد شده‌اند، گرفته و آن‌ها را به اعضای لنفاوی انتقال می‌دهند. در اعضای لنفاوی APC ها آنتی‌ژن‌های میکروبی را به لنفوسیت‌های T مبتدی عرضه نموده و سبب آغاز پاسخ‌های APC، در مراحل مختلف پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال عمل می‌نماید. در فصل ششم کارکردهای APC ها را توصیف خواهیم کرد.

فعال شدن لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن منجر به ایجاد سازوکارهای بی‌شماری می‌شود که کار آن‌ها از بین بردن آنتی‌ژن می‌باشد. حذف آنتی‌ژن اغلب نیازمند همکاری سلول‌هایی به نام سلول‌های اجرایی[5] می‌باشد. این سلول‌ها واسطه تأثیر نهایی پاسخ ایمنی می‌باشند که همان خلاص‌شدن از میکروب است. لنفوسیت‌های T فعال‌شده،

1. Helper T cells
2. Cytotoxic
3. Cytokine
4. Antigen presenting cell
5. Effector cells




**شکل ۵-۱. انواع لنفوسیت‌ها.** لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های T کمکی آنتی‌ژن‌ها را بر سطح APC ها شناسایی کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند که سازوکارها سازوکارهای مختلفی از ایمنی و التهاب را تحریک می‌نمایند. CTL ها آنتی‌ژن‌ها را بر سطح سلول‌های آلوده شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های T تنظیمی پاسخ ایمنی را مهار کرده و از ایجاد آن (به‌عنوان نمونه در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی) جلوگیری می‌کنند.

بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و دیگر لکوسیت‌ها در پاسخ‌های ایمنی در نقش سلول‌های اجرایی کار می‌کنند.

لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید تمرکز یافته‌اند که از لحاظ آناتومیک جدا از هم می‌باشند و در این جایگاه‌ها با یکدیگر برهم‌کنش داشته و موجب آغاز پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. لنفوسیت‌ها هم‌چنین در خون نیز حضور دارند، آن‌ها می‌توانند از خون خارج شده و در بین اعضای لنفوئید بازگردش کنند و برای از بین بردن آنتی‌ژن به جایگاه‌های برخورد آنتی‌ژن رفته و در آن بافت‌ها لانه‌گزینی کنند (بازگشت به فصل ۳).

سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی در طی مراحل ابتدایی و اجرایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی با همدیگر و با دیگر سلول‌های میزبان برهم‌کنش می‌دهند. بیش‌تر این برهم‌کنش‌ها با سایتوکاین‌ها میانجی‌گری می‌شوند. هنگام بحث پیرامون پاسخ‌های ایمنی به کارکرد تک‌تک این سایتوکاین‌ها خواهیم پرداخت که چه نقش‌های مهمی را بازی می‌کنند.

## مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها

اکنون که اجزای اصلی سیستم ایمنی و ویژگی‌های آن‌ها معرفی شده‌اند، شرحی مختصر از اصول پاسخ‌های ایمنی به انواع گوناگون میکروب‌ها خالی از لطف نیست. چنین خلاصه‌ای، پایه‌ای برای موضوعاتی خواهد بود که در این کتاب مورد بحث قرار گرفته‌اند. سیستم ایمنی باید با میکروب‌های بسیار گوناگونی پیکار کند. همان‌طور که به زودی بیان خواهد شد، بعضی از ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی برای همه عوامل بیماری‌زای عفونی مشترک است در حالی که دیگر ویژگی‌ها برای گروه‌های خاصی از این میکروب‌ها منحصر به فرد می‌باشند. چگونگی شروع واکنش‌های ایمنی تطبیقی، هماهنگی و کنترل آن‌ها، از پرسش‌های اساسی در ایمنی‌شناسی می‌باشند. ما بحث را با شرح پاسخ ایمنی ذاتی آغاز می‌نماییم.

### پاسخ‌های زودهنگام ایمنی ذاتی به میکروب‌ها

سیستم ایمنی ذاتی ورود میکروب‌ها را مهار کرده و آن‌ها را از بین برده و یا این که رشد بسیاری از میکروب‌ها را که توانایی تجمع در بافت‌ها را دارند، محدود می‌سازد. جایگاه‌های اصلی برهم‌کنش بین افراد و محیط پیرامونشان ـ پوست و پوشش مجاری دستگاه گوارشی و تنفس‌ها ـ با سطوح اپی‌تلیال پیوسته پوشیده شده‌اند که همانند سدی از ورود میکروب‌ها از محیط بیرون به درون بدن جلوگیری می‌کنند. اگر میکروب‌ها بتوانند با موفقیت از سدهای پوششی عبور نمایند، با دیگر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی روبه‌رو می‌شوند. پاسخ سلولی ایمنی ذاتی به میکروب‌ها شامل دو نوع واکنش اصلی التهاب و دفاع ضدویروسی می‌باشد. التهاب[1]؛ به فرآیند فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما از رگ‌های خونی و تجمع آن‌ها در بافت‌ها و فعال شدن آن‌ها برای از بین بردن میکروب‌ها گفته می‌شود. در بسیاری از این واکنش‌ها، سایتوکاین‌ها درگیر هستند که توسط سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و دیگر انواع سلول‌های در طی واکنش‌های ایمنی ذاتی، تولید می‌گردند. سلول‌های بیگانه‌خوار شامل نوتروفیل (یا نیمه عمر کم در بافت‌ها) و مونوسیت (که در بافت به ماکروفاژ تبدیل می‌گردد)، لکوسیت‌های اصلی هستند که به محل التهاب فراخوانده می‌شوند.

بیگانه‌خوارها میکروب‌ها و سلول‌های مرده را بلعیده و این وزیکول‌های درون سلولی را از بین می‌برند. دفاع ضدویروسی شامل واکنشی با میانجی‌گری سایتوکاین است که در آن مقاومت بر ضد عفونت ویروسی و کشته شدن سلول‌های آلوده به ویروس با اثر سلول‌های NK (که از سلول‌های تخصصی سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند) به‌دست می‌آید.

میکروب‌هایی که قادرند بر ضد این واکنش‌های دفاعی مقاومت نمایند، وارد جریان خون می‌شوند و در آنجا پروتئین‌های گردشی ایمنی ذاتی شناسایی نمی‌شوند. از میان مهم‌ترین پروتئین‌های پلاسمایی ایمنی ذاتی، اعضای سیستم کمپلمان می‌باشند. وقتی پروتئین‌های کمپلمان با سطوح میکروبی فعال شوند، پیامد آن تولید فرآورده‌های شکسته شده کمپلمان می‌باشد که این فرآورده موجب تحریک التهاب، پوشیده‌شدن میکروب‌ها برای افزایش بیگانه‌خواری (اوپسونیزه) و ایجاد منافذی در غشاهای سلولی میکروب‌ها برای متلاشی شدن آن‌ها می‌گردند. دیگر پروتئین‌های پلاسما در طی واکنش‌های التهابی به جایگاه عفونت وارد شده و بدین ترتیب در بافت‌های بیرون رگی به مبارزه با میکروب‌ها کمک می‌کنند.

واکنش‌های ایمنی ذاتی به‌طور قابل‌توجهی در کنترل و حتی حذف بسیاری از عفونت‌ها کارآمد می‌باشند. بااین‌حال، همچنان‌که پیش‌تر گفته شد میکروب‌های بیماری‌زایی وجود دارند که قادرند بر ضد ایمنی ذاتی مقاومت کنند. دفاع در برابر این‌گونه عوامل بیماری‌زا نیازمند

1. Inflammation

وجود سازوکارهای قوی‌تر و تخصصی‌تر ایمنی تطبیقی می‌باشند.

## پاسخ ایمنی تطبیقی

سیستم ایمنی تطبیقی از سه روش اصلی برای نبرد با بیش‌تر میکروب‌ها استفاده می‌کند.

- ***آنتی‌بادی‌ها.*** ترشحی به میکروب‌های برون سلولی متصل گردیده و توانایی آن‌ها را در آلوده‌ساختن سلول‌های میزبان مهار می‌کنند. هم‌چنین آنتی‌بادی‌ها، بلع و تخریب میکروب‌ها را با کمک بیگانه‌خوارها تقویت می‌کنند.
- ***بیگانه‌خواری.*** بیگانه‌خوارها میکروب‌ها را بلعیده و آن‌ها را از بین می‌برند؛ سلول‌های T کمکی توانایی میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها را افزایش می‌دهند.
- ***کشتن سلولی.*** لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) سلول‌های آلوده به میکروب‌ها را که دور از دسترس آنتی‌بادی‌ها و بیگانه‌خوارها هستند، از بین می‌برند.

هدف پاسخ ایمنی تطبیقی فعال نمودن یک یا بیش‌تر از سازوکارهای دفاعی بر ضد میکروب‌های مختلف می‌باشد که ممکن است در جایگاه‌های آناتومی مختلفی نظیر مجاری روده، گردش خون یا درون سلول‌های آن قرار داشته باشند.

همه پاسخ‌های ایمنی تطبیقی طی مراحلی به هم پیوسته که هر کدام به واکنش خاصی از لنفوسیت‌ها مرتبط است، ایجاد می‌شوند (شکل ۶-۱). ما مرور مراحل مختلف پاسخ ایمنی تطبیقی را با شرح مرحله نخست یعنی شناسایی آنتی‌ژن‌ها، آغاز می‌نماییم.

### برداشت و عرضه آنتی‌ژن‌های میکروبی

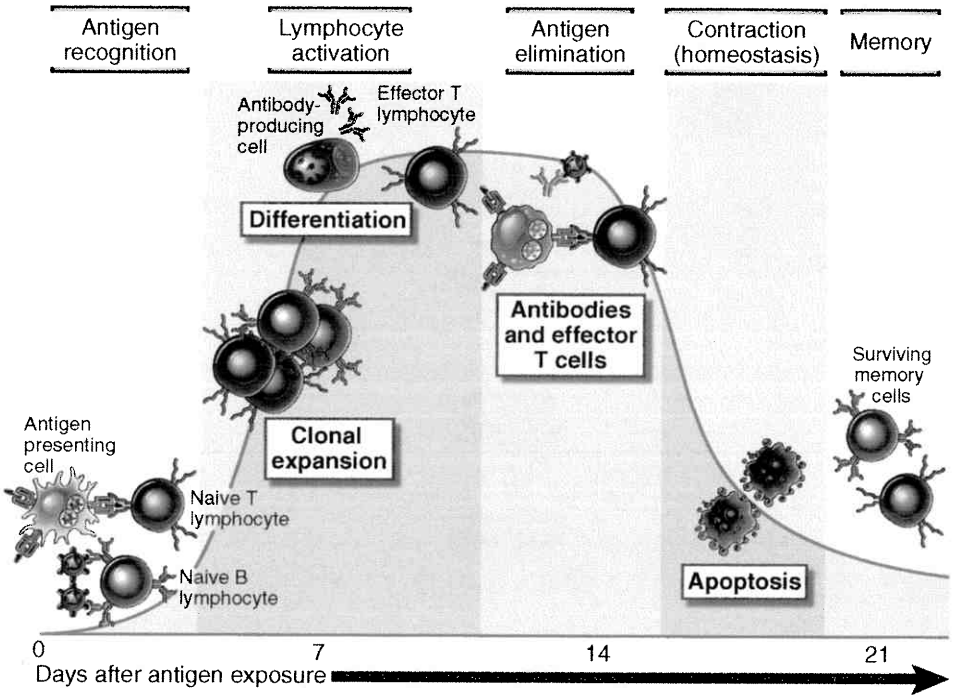
به‌دلیل آن‌که تعداد لنفوسیت‌های مبتدی اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بسیار اندک (در حدود یک در $10^5$ تا $10^6$ لنفوسیت) می‌باشد و ممکن است مقدار آنتی‌ژن قابل دسترس نیز اندک باشد، بنابراین برای برداشت میکروب‌ها، متمرکز کردن آنتی‌ژن‌های آن‌ها در محل مناسب و تحویل آنتی‌ژن‌های آن‌ها به لنفوسیت‌های اختصاصی، به سازوکارهای خاصی نیاز می‌باشد. سلول‌های دندریتیک، از جمله سلول‌های عرضه‌کننده سلول‌های دندریتیک که در بافت‌های اپی‌تلیال و همبند قرار دارند) که میکروب‌ها را برداشت نموده و پس از تجزیه پروتئین‌های میکروبی به پپتیدها، آن‌ها را بر سطح خود بارز می‌کنند. در سطح این سلول‌ها، پپتیدها به مولکول‌های MHC که مولکول‌های تخصص‌یافته برای عرضه آنتی‌ژن هستند، متصل می‌باشند. سلول‌های دندریتیک محوله آنتی‌ژن‌های خود را به گره‌های لنفی حمل می‌کنند که در آغاز سلول‌های T مبتدی به‌صورت پیوسته در حال بازگردش هستند. بنابراین با افزایش غلظت بسیاری از آنتی‌ژن‌ها و سلول‌های T متمرکز در همان ناحیه آناتومیک، شانس یافتن یک آنتی‌ژن خاص توسط گیرنده‌های لنفوسیت T، افزایش می‌یابد. سلول‌های دندریتیک پپتیدهای میکروبی را که وارد طحال می‌شوند، نیز عرضه می‌نمایند.

میکروب‌های دست‌نخورده یا آنتی‌ژن‌های میکروبی که وارد گره‌های لنفی و طحال می‌شوند، به شکل غیرپردازش شده (طبیعی) با لنفوسیت‌های B اختصاصی شناسایی می‌گردند. هم‌چنین APC های تخصص یافته‌ای وجود دارند که ممکن است آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های B عرضه نمایند.

### شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌ها

برای شمار زیادی از آنتی‌ژن‌ها پیش از برخورد با آنتی‌ژن، لنفوسیت‌های اختصاصی وجود دارند و هنگامی که آنتی‌ژن وارد یک عضو لنفوئید ثانویه شد به سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن متصل شده (گزینش می‌کند) و آن‌ها را فعال می‌نماید (شکل ۷-۱). این مفهوم بنیادی، **فرضیه گزینش کلونی**[1] نامیده می‌شود. این فرضیه را نخست نیلزیرنه[2] در سال ۱۹۵۵ و سپس مک‌فارلین برنت[3] به‌طور بسیار روشن و دقیق در سال ۱۹۵۷ تشریح کرد. این نظریه، چگونگی ایجاد پاسخ ایمنی را در مقابل آنتی‌ژن‌های بسیار زیاد و متنوع توضیح می‌دهد. براساس این فرضیه، کلون لنفوسیتی ویژه هر آنتی‌ژن پیش از برخورد با آنتی‌ژن و مستقل از آن ایجاد می‌شود. یک کلون به یک لنفوسیت و دودمان آن

1. Clonal selection hypothesis
2. Niels jerne
3. Macfarlane Burnet

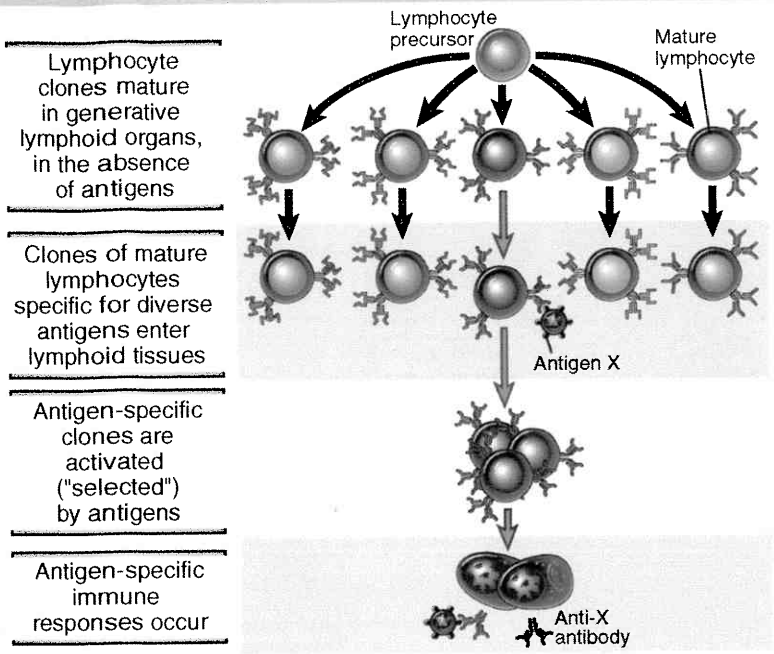



**شکل ۶-۱. مراحل پاسخ‌های ایمنی تطبیقی.** پاسخ‌های ایمنی تطبیقی از مراحل متمایزی تشکیل شده‌اند، سه مرحله اول شامل شناسایی آنتی‌ژن، فعال شدن لنفوسیت‌ها و حذف آنتی‌ژن (مرحله اجرایی) می‌باشد. پاسخ با از بین رفتن لنفوسیت‌های تحریک شده با آنتی‌ژن طی روند مرگ برنامه‌ریزی شده، کاهش می‌یابد و هومئوستاز برقرار می‌شود. در این مرحله سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن بقا یافته مسئول ایجاد خاطره می‌باشند. در پاسخ‌های ایمنی ممکن است طول مدت هر مرحله متفاوت باشد. محور Y دامنه پاسخ را نشان می‌دهد. این اصول برای ایمنی هومورال (که با میانجی‌گری لنفوسیت‌های B ایجاد می‌شود) و ایمنی با میانجی‌گری سلول (که با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود) کاربرد دارند.

اشاره دارد که فقط برای یک آنتی‌ژن اختصاصیت دارند. از ویژگی‌های سیستم ایمنی آن است که شمار بسیار زیادی از کلون‌ها در طی بلوغ لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شوند، بنابراین بر توانایی آن در شناسایی میکروب‌های متنوع افزوده می‌گردد.

فعال شدن لنفوسیت‌های T مبتدی نیازمند شناسایی مجموعه‌های پپتید همراه MHC عرضه شده بر سطح سلول‌های دندریتیک می‌باشد. زیرا گیرنده‌های سلول T برای پپتیدهای همراه با MHC، اختصاصیت دارند، بنابراین لنفوسیت‌های T تنها با آنتی‌ژن‌های همراه با سلول (زیرا مولکول‌های MHC، پروتئین‌های سطح سلولی می‌باشند) و نه با آنتی‌ژن‌های آزاد، برهم‌کنش می‌دهند. این ویژگی بسیار ضروری است زیرا همه فعالیت‌های لنفوسیت‌های T به برهم‌کنش فیزیکی آن‌ها با دیگر سلول‌ها بستگی دارد. برای پاسخ مناسب، سلول‌های T باید آنتی‌ژن‌ها و هم‌چنین مولکول‌های دیگری به نام کمک محرک‌ها را نیز، که میکروب‌ها بر سطح APC ها القا می‌کنند، شناسایی نمایند. شناسایی آنتی‌ژن، اختصاصی بودن پاسخ ایمنی را نشان می‌دهد و نیاز به کمک محرک اطمینان می‌دهد که سلول‌های T به میکروب‌ها (القاکننده‌های کمک محرک) و نه مواد بی‌ضرر، پاسخ خواهند داد.

لنفوسیت‌های B از گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود




**شکل ۷-۱. فرضیه گزینش کلونی.** هر آنتی‌ژن (X یا Y) کلون لنفوسیت‌های اختصاصی از پیش ساخته شده را انتخاب می‌کند و موجب تحریک تکثیر و تمایز کلون مزبور می‌شود. این شکل فرضیه انتخاب کلون را فقط برای لنفوسیت B و تمایز آن به سلول‌های اجرایی ترشح‌کننده آنتی‌بادی نشان می‌دهد، اما همین اصل برای لنفوسیت‌های T نیز تعمیم‌پذیر است.

(مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به غشا) برای شناسایی انواع آنتی‌ژن‌های موجود در ترکیبات شیمیایی که بسیار گوناگون هستند، استفاده می‌کنند.

اشغال گیرنده‌های آنتی‌ژنی به همراه پیام‌های دیگر، تکثیر و تمایز لنفوسیت را القا می‌نماید. واکنش‌ها و فعالیت‌های لنفوسیت‌های T و B از جنبه‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است و به‌طور جداگانه بررسی می‌شود.

### ایمنی با میانجی‌گری سلول: فعال‌شدن لنفوسیت‌های T و ریشه‌کنی میکروب‌های درون سلولی

لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ پس از فعال شدن، تکثیر یافته و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. سلول‌های اجرایی به‌طور عمده کار خود را از راه ترشح سایتوکاین‌ها انجام می‌دهند. هنگامی که سلول‌های $CD4^+$ با آنتی‌ژن فعال می‌شوند، سایتوکاین IL-2 را ترشح می‌کنند که عامل رشد است که بر لنفوسیت‌های فعال‌شده با آنتی‌ژن اثر کرده و تکثیر شدن (گسترش کلون) آن‌ها را تحریک می‌کند. بعضی از این سلول‌های تکثیر یافته، به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که این سلول‌های فعال‌شده، می‌توانند انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها را ترشح کرده و بنابراین فعالیت‌های مختلفی را انجام دهند. بسیاری سلول‌های اجرایی اعضای لنفاوی را که در آنجا تولید شده‌اند، ترک نموده و به جایگاه‌های عفونت مهاجرت می‌نمایند و در التهاب شرکت می‌کنند. هنگامی که این سلول‌های اجرایی تمایز یافته دوباره با میکروب‌ها برخورد می‌کنند، فعال‌شده و فعالیت آن‌ها موجب حذف میکروب‌ها می‌گردد. بعضی از سلول‌های T اجرایی که از رده سلول کمکی $CD4^+$، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌نمایند که باعث فراخوانی لکوسیت‌ها و تحریک ساخت مواد میکروب‌کش در بیگانه‌خوارها می‌گردند. بنابراین، این سلول‌ها می‌توانند سلول‌های بیگانه‌خوار را برای کشتن عوامل بیماری‌زای عفونی یاری دهند. دیگر سلول‌های T اجرایی $CD4^+$، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که تولید کلاس خاصی از آنتی‌بادی به نام ایمونوگلوبولین E (IgE) و لکوسیتی به نام ائوزینوفیل را فعال می‌کنند که ائوزینوفیل قادر است انگل‌های بزرگ که قابل بلعیدن (بیگانه‌خواری) نیستند را از بین ببرد. همان‌طور که بعدها بیان می‌شود، بعضی سلول‌های T کمکی $CD4^+$ در اعضای لنفوئید

باقی‌مانده و پاسخ‌های سلول B را تحریک می‌نمایند.

لنفوسیت‌های $CD8^+$ پس از فعال‌شدن، تکثیر یافته و به لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) تمایز می‌یابند. سلول‌های CTL سلول‌هایی را که در سیتوپلاسم خود دارای میکروب هستند، از بین می‌برند. این میکروب‌ها احتمال دارد ویروس‌هایی باشند که قادرند بسیاری از انواع سلول‌ها را آلوده سازند و یا این که باکتری‌هایی باشند که ماکروفاژها بلعیده‌اند اما از وزیکول‌های بیگانه‌خواری در درون سیتوپلاسم ماکروفاژها (جایی که از دسترس ماشین کشندگی بیگانه‌خوارها که به‌طور عمده محدود به وزیکول‌ها است، دور باشند) می‌گریزند. سلول‌های CTL با از بین بردن سلول‌های آلوده، مخازن عفونت را حذف می‌کنند.

### ایمنی هومورال: فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و حذف میکروب‌های خارج سلولی

لنفوسیت‌های B پس از فعال‌شدن تکثیر یافته و به سلول‌های ترشح‌کننده کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی با کارکردهای مختلف تمایز می‌یابند. پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن پروتئینی نیازمند پیام‌های فعال‌کننده («کمک») از سلول‌های $CD4^+$ می‌باشد (این سلول‌های T را به همین دلیل سلول‌های «کمکی» می‌نامند). سلول‌های B قادرند بدون حضور دیگر انواع سلول‌ها به بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی پاسخ دهند.

بعضی از کلون‌های سلول B تکثیر یافته، به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. هر پلاسماسل آنتی‌بادیی تولید می‌کند که دارای جایگاه اتصال به آنتی‌ژن همانند آنتی‌بادی‌های سطح سلولی (گیرنده‌های سلول B) که در ابتدا آنتی‌ژن را شناسایی کرده‌اند، می‌باشد. آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و لیپیدی به‌طور عمده ترشح کلاسی از آنتی‌بادی به نام IgM را تحریک می‌نمایند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی به کمک سلول T کمکی، تولید آنتی‌بادی‌های کلاس‌های مختلف (IgG، IgA و IgE) را القا می‌نمایند. روند تولید آنتی‌بادی‌ها با کارکرد متفاوت و اختصاصی بودن یکسان، تعویض کلاس زنجیره سنگین نامیده می‌شود. این فرآیند، نیازمند فعالیت سلول‌های T می‌باشد. این روند موجب ایجاد قابلیت انعطاف‌پذیری در پاسخ آنتی‌بادی و در نتیجه بروز کارکردهای بسیاری برای این نوع پاسخ هم‌چنین سلول‌های T کمکی سبب القای تولید آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی افزایش یافته، می‌شوند. این روند را بلوغ میل پیوندی[1] گویند که باعث افزایش کیفیت پاسخ ایمنی هومورال می‌شود.

پاسخ ایمنی هومورال به شیوه‌های گوناگونی به نبرد با میکروب‌ها می‌پردازد. آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل شده و از آلوده‌شدن سلول‌ها را با میکروب‌ها جلوگیری می‌کند. بنابراین میکروب‌ها را «خنثی» می‌نمایند. در حقیقت، تنها سازوکاری از ایمنی تطبیقی که عفونت را پیش از جای‌گیری در بدن مهار می‌کند، آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. به همین دلیل است که چرا برانگیختن تولید آنتی‌بادی‌های قوی، هدف کلیدی واکسیناسیون می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند و آن‌ها را به‌صورت اهدافی برای برداشت بیگانه‌خوارهایی (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) که گیرنده‌های دنباله‌های IgG را بارز می‌کنند، می‌سازند. IgG و IgM سیستم کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند و فرآورده‌های کمپلمان بیگانه‌خواری و تخریب میکروب‌ها را افزایش می‌دهند. برخی از آنتی‌بادی‌ها در جایگاه‌های آناتومیک خاص دارای نقش‌های اختصاصی می‌باشند. IgA از اپی‌تلیال مخاط می‌گذرد و موجب خنثی شدن میکروب‌ها در مجاری تنفسی و گوارشی (و دیگر بافت‌های مخاطی) می‌شود. IgG به‌طور فعال از جفت عبور نموده نوزاد را تا زمان بلوغ سیستم ایمنی محافظت می‌کند. اکثر آنتی‌بادی‌ها دارای نیمه عمر چند روزه هستند، ولی برخی از آنتی‌بادی‌های IgG نیمه عمری حدود ۳ هفته دارند. بااین‌حال بعضی از پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان مهاجرت نموده و برای سال‌ها زنده می‌مانند و به‌طور پیوسته در حد کم، آنتی‌بادی تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌هایی را که این پلاسماسل‌های با عمر طولانی ترشح می‌کنند، نوع حفاظت فوری در مقابل ورود مجدد میکروب را برای فرد ایجاد می‌کنند. سلول‌های خاطره فعال‌شده با میکروب، حفاظت کارآمدتری را با تبدیل‌شدن سریع به تعداد پلاسماسل تولید می‌کنند.

---

1. Affinity maturation

### خاطره ایمونولوژیک

یک پاسخ ایمنی کارآمد، موجب حذف میکروب‌هایی می‌گردد که آن پاسخ را آغاز نموده‌اند. پس از پاسخ و حذف آنتی‌ژن، فاز کاهشی پدید آمده که در آن کلون‌های لنفوسیتی تکثیر یافته، می‌میرند و هوموستاز برقرار می‌شود.

فعال شدن اولیه لنفوسیت‌ها موجب تولید سلول‌های خاطره با عمر طولانی می‌شود. این سلول‌ها برای سال‌های طولانی پس از حذف عفونت باقی می‌مانند. سلول‌های خاطر در نبرد با میکروب‌ها از لنفوسیت‌های مبتدی کارآمدتر می‌باشند، زیرا همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، سلول‌های خاطره نتیجه تکثیر لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن (با تعدادی بیش‌تر از سلول‌های مبتدی، برای آنتی‌ژن) می‌باشند. سلول‌های خاطره نسبت به سلول‌های مبتدی، به آنتی‌ژن سریع‌تر و کارآمدتر پاسخ می‌دهند. به‌همین دلیل دومین هدف مهم واکسیناسیون، ایجاد پاسخ‌های خاطره می‌باشد. جزئیات بیش‌تر ویژگی‌های لنفوسیت‌های خاطره در فصل‌های بعدی مورد بحث قرار می‌گیرد.

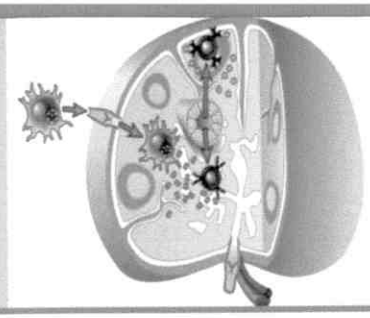
در ادامه کتاب جزئیات روند شناسایی، فعال‌شدن، تنظیم و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی توصیف شده است. اصول معرفی شده در این فصل در سراسر کتاب بارها تکرار خواهند شد.

## چکیده

- ایمنی محافظتی بر ضد میکروب‌ها را ابتدا ایمنی‌ذاتی و سپس پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ایجاد می‌کند. ایمنی ذاتی را ساختارهای مشترکی از گروه‌های میکروبی و یا مولکول‌های بروز یافته توسط سلول‌های آسیب‌دیده میزبان، تحریک می‌کنند، درحالی‌که ایمنی تطبیقی برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی اختصاصی عمل می‌کند و در برخوردهای پی‌درپی با همان آنتی‌ژن تقویت می‌شود (خاطره ایمونولوژیک).
- ایمنی هومورال را لنفوسیت‌های B و فرآورده‌های ترشحی آن‌ها یعنی آنتی‌بادی‌های به‌وجود می‌آورند و بر ضد میکروب‌های خارج سلولی عمل می‌کنند. ایمنی با میانجی‌گری سلول را لنفوسیت‌های T و فرآورده‌های آن‌ها نظیر سایتوکاین‌ها، ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها در دفاع در مقابل میکروب‌های درون سلولی نقش بسزایی دارند.
- احتمال دارد که ایمنی به‌طور فعال در پاسخ به آنتی‌ژن به‌وجود آید (ایمنی فعال) یا با انتقال آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌ها از فرد ایمن به فرد غیرایمن ایجاد شود (ایمنی غیرفعال).
- سیستم ایمنی چندین ویژگی دارد که برای فعالیت‌های طبیعی آن بسیار با اهمیت هستند. این ویژگی‌ها عبارتند از: اختصاصی بودن برای آنتی‌ژن‌های مختلف، تنوع گنجینه لنفوسیتی برای شناسایی طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها، خاطره از برخورد با آنتی‌ژن، پاسخ‌های اختصاصی برای میکروب‌های مختلف، حفظ هوموستاز و توانایی جداسازی آنتی‌ژن‌های بیگانه از آنتی‌ژن‌های خودی. لنفوسیت‌ها تنها سلول‌های بدن می‌باشند که می‌تواند آنتی‌ژن‌ها را به‌طور اختصاصی شناسایی کنند و بنابراین سلول‌های اصلی ایمنی تطبیقی می‌باشند. تمام جمعیت‌های لنفوسیتی شامل کلون‌های بی‌شماری می‌باشند که هر کدام یک گیرنده آنتی‌ژنی منحصر به فرد و اختصاصی دارند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌ها، سلول‌های B و Tهستند که کارکردها و گیرنده‌های آنتی‌ژنی متفاوت دارند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) تخصص یافته آنتی‌ژن‌های میکروبی را برداشت نموده و برای شناسایی به لنفوسیت‌ها عرضه می‌نمایند. حذف آنتی‌ژن‌ها اغلب نیازمند همکاری سلول‌های اجرایی مختلف می‌باشد.
- پاسخ ایمنی تطبیقی با شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه با میانجی‌گری لنفوسیت‌های اختصاصی آغاز می‌گردد. لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده تکثیر می‌یابند و سپس به

سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که فعالیت آن‌ها حذف همان آنتی‌ژن می‌باشد. دسته‌ای دیگر از لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده به سلول‌ها خاطره تمایز می‌یابند که سبب تقویت پاسخ‌ها در برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن می‌شوند. فعال‌شدن لنفوسیت‌ها نیاز به آنتی‌ژن و پیام‌های اضافی دارد که به احتمال زیاد با میکروب‌ها یا پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها فراهم می‌گردد.

- لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ به ماکروفاژها برای حذف میکروب‌های بلعیده شده و به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی کمک می‌نمایند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) $CD8^+$ سلول‌های دارای عوامل بیماری‌زای درون سلولی را حذف می‌کنند که این کار خود موجب حذف مخازن عفونت می‌شود.
- آنتی‌بادی‌ها که محصول لنفوسیت‌های B به‌شمار می‌آیند، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی کرده، باعث تقویت حذف میکروب‌ها به کمک بیگانه‌خوارها و هم‌چنین فعال شدن سیستم کمپلمان می‌شوند.



فصل

# ۲

# سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی


**سلول‌های سیستم ایمنی، ۲۶**
بیگانه‌خوارها، ۲۷
ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، ۳۱
سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، ۳۲
لنفوسیت‌ها، ۳۴
سلول‌های لنفوئید ذاتی، ۴۳
**آناتومی و فعالیت‌های سلول‌های لنفوئید ذاتی، ۴۳**
مغز استخوان، ۴۴
تیموس، ۴۶
سیستم لنفاوی، ۴۸
گره‌های لنفاوی، ۴۹
طحال، ۵۳
سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای، ۵۵
**چکیده، ۵۵**


سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی به‌طور طبیعی به شکل سلول‌های گردشی در خون و لنف، به‌صورت مجموعه سلولی مشخص در اعضا لنفوئید محیطی و هم‌چنین به شکل سلول‌های پراکنده به‌طور تقریبی در همه بافت‌های بدن حضور دارند. سازمان‌یابی آناتومیک این سلول‌ها در اعضای لنفوئید و قابلیت آنها برای گردش و تبادل بین خون، لنف و بافت‌ها در شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی نقش مهمی دارد. سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های محافظتی کارآمد درمقابل عوامل بیماری‌زا با چالش‌های بسیاری مواجه است. نخست آن‌که، سیستم ایمنی باید بتواند به تعداد اندکی از انواع مختلف میکروب‌هایی که ممکن است به‌هر نقطه‌ای از بدن وارد شده باشند، پاسخ دهد. دوم این‌که، در پاسخ ایمنی تطبیقی شمار بسیار اندکی از لنفوسیت‌های مبتدی به‌کار اختصاصی آنتی‌ژن خاصی را شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند، و درنهایت سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی تطبیقی (آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T اجرایی) ممکن است مجبور به جای‌گیری و تخریب میکروب‌ها در جایگاه‌هایی باشند که از جایگاه ایجاد عفونت فاصله داشته باشد. توانایی سیستم ایمنی در رفع این چالش‌ها و انجام کارهای حفاظتی بهینه، به‌سرعت و تنوع پاسخ‌های سلول‌های ایمنی و نیز به شیوه‌ای سازمان‌یابی این سلول‌ها در بافت‌های لنفوئید بستگی دارد که قابلیت مهاجرت از یک بافت به بافت دیگر را به آن‌ها می‌دهد.

در این فصل به شرح سلول‌ها و بافت‌هایی که سیستم ایمنی را می‌سازند، می‌پردازیم. در فصل سوم، در مورد الگوهای عبور و مرور لنفوسیت‌ها در سراسر بدن و سازوکارهای مهاجرت لنفوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها بحث می‌نماییم.

## سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌هایی که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش‌های اجتماعی دارند، عبارتند از: بیگانه‌خوارها، سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن و دیگر

لکوسیت‌های مختلف که وظیفه آن‌ها از بین بردن آنتی‌ژن‌ها است. این سلول‌ها در فصل یک به‌طور خلاصه معرفی شدند. در این فصل از لحاظ ریخت‌شناسی[1] و ویژگی‌های کاربردی سلول‌های بیگانه‌خوار، دیگر لکوسیت‌ها، APC ها و لنفوسیت‌ها و هم‌چنین چگونگی سازمان‌یابی این سلول‌ها در بافت‌های لنفوئید تشریح خواهد شد. شمارش برخی از انواع سلول‌های خونی در جدول ۱-۲ فهرست شده‌اند. اگرچه بیش‌تر این سلول‌ها در خون دیده می‌شوند ولی پاسخ‌های آن‌ها در برابر میکروب‌ها به‌طور معمولی در بافت‌های لنفوئید و دیگر بافت‌ها رخ می‌دهد و بنابراین ممکن است هیچ‌گونه تغییری در تعداد آن‌ها در گردش خون، یافت نگردد.

جدول ۱-۲ شمارش طبیعی سلول‌های خون

| | تعداد متوسط هر میکرولیتر | محدوده طبیعی |
|---|---|---|
| گلبول‌های سفید (لکوسیت‌ها) | ۷۴۰۰ | ۴۵۰۰-۱۱۰۰۰ |
| نوتروفیل‌ها | ۴۴۰۰ | ۱۸۰۰-۷۷۰۰ |
| ائوزینوفیل | ۲۰ | ۰-۴۵۰ |
| بازوفیل‌ها | ۴۰ | ۰-۲۰۰ |
| لنفوسیت‌ها | ۲۵۰۰ | ۱۰۰۰-۴۸۰۰ |
| مونوسیت‌ها | ۳۰۰ | ۰-۸۰۰ |

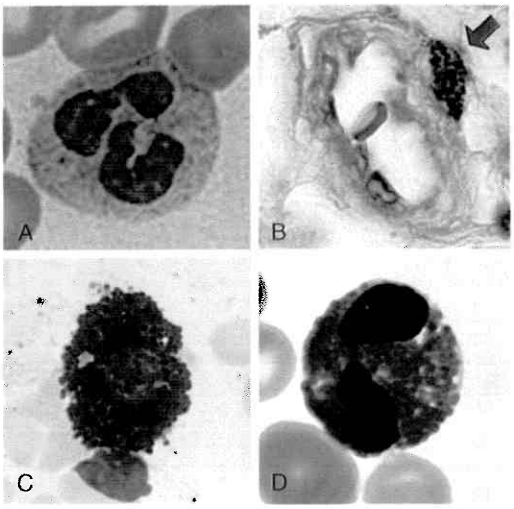
## بیگانه‌خوارها

***بیگانه‌خوارها، شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، سلول‌هایی هستند که وظیفه نخستین آن‌ها شناسایی، بلع و تخریب میکروب‌هاست و رهایی از بافت‌های آسیب‌دیده است.*** پاسخ‌های کاربردی بیگانه‌خوارها در دفاع از میزبان از مراحل پیوسته‌ای تشکیل شده است؛ این مراحل عبارتند از: فراخوانی فعال سلول‌ها به جایگاه‌های عفونت، شناسایی و فعال شدن با میکروب‌ها، بلعیدن میکروب‌ها طی روند فاگوسیتوز (بیگانه‌خواری) و سرانجام تخریب میکروب‌ها. افزون بر این، از راه تماس مستقیم و با تولید سایتوکاین‌ها، بیگانه‌خوارها یا دیگر سلول‌ها به‌گونه‌ای ارتباط برقرار می‌کنند که باعث افزایش و تنظیم پاسخ‌های ایمنی می‌گردند. این فعالیت‌های اجرایی بیگانه‌خوارها نه تنها در ایمنی ذاتی اهمیت دارند (در فصل چهارم تشریح شده است)، بلکه در مراحل اجرایی برخی از پاسخ‌های ایمنی نی دارای اهمیت می‌باشند (این موضوع در فصل دهم بحث خواهد شد). به‌عنوان پیش‌درآمدی بر جزئیات هر چه بیش‌تر نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ایمنی که در فصل‌های بعدی ارائه می‌شود، در ادامه به ویژگی‌های ریخت‌شناسی این سلول‌ها و معرفی مختصر پاسخ‌های کاربردی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌پردازیم.

### نوتروفیل‌ها

***نوتروفیل‌ها که لکوسیت‌های با هسته چند شکلی نیز نامیده می‌شوند. فراوان‌ترین گلبول‌های سفید موجود در گردش خون هستند و مراحل اولیه از پاسخ‌های التهابی را شروع می‌کنند.*** نوتروفیل‌های در گردش خون سلول‌های کروی هستند که ۱۲ تا ۱۵ میکرومتر قطر و زوائد غشایی متعددی دارند. هسته نوتروفیل‌ها به‌صورت قطعه قطعه در ۳ تا ۵ لوبول متصل به‌هم قرار گرفته و به همین دلیل لکوسیت‌های با هسته چند شکلی[2] نامیده می‌شوند (شکل A۱-۲). سیستوپلاسم این سلول‌ها دارای دو نوع گرانول می‌باشد. بیش‌تر گرانول‌ها که گرانول‌های اختصاصی نام دارند سرشار از آنزیم‌هایی نظیر لیزوزیم[3]، کلاژناز[4] و الاستاز[5] می‌باشند. این گرانول‌ها با رنگ‌های قلیایی یا اسیدی (به ترتیب نظیر هماتوکسیلین و ائوزین) رنگ نمی‌گیرند، بنابراین می‌توان آن‌ها را از دو نوع دیگر از گرانولوسیت‌های خون یعنی **بازوفیل‌ها** و **ائوزینوفیل‌ها** باز شناخت. گرانول‌های آزروفیلیک[6] به دیگر گرانول‌های نوتروفیلی گفته می‌شود که لیزوزوم‌هایی حاوی آنزیم‌ها و دیگر مواد ضدمیکروبی شامل دفنسین[7] و کاتلیسیدین[8] دارند و در فصل ۴ مورد بحث قرار می‌گیرند. نوتروفیل‌ها در مغز استخوان تولید می‌شوند و با بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای پیش‌ساز[9] مشترکی دارند. تولید نوتروفیل‌ها یا عامل محرک رده گرانولوسیتی[10] (G-CSF) تحریک

1. Morphology
2. Polymorphonuclear
3. Lysozyme
4. Collagenase
5. Elastase
6. Azurophilic
7. Defensin
8. Cathelicidin
9. Precusor
10. Granu,ocyte colony-stimulating factor



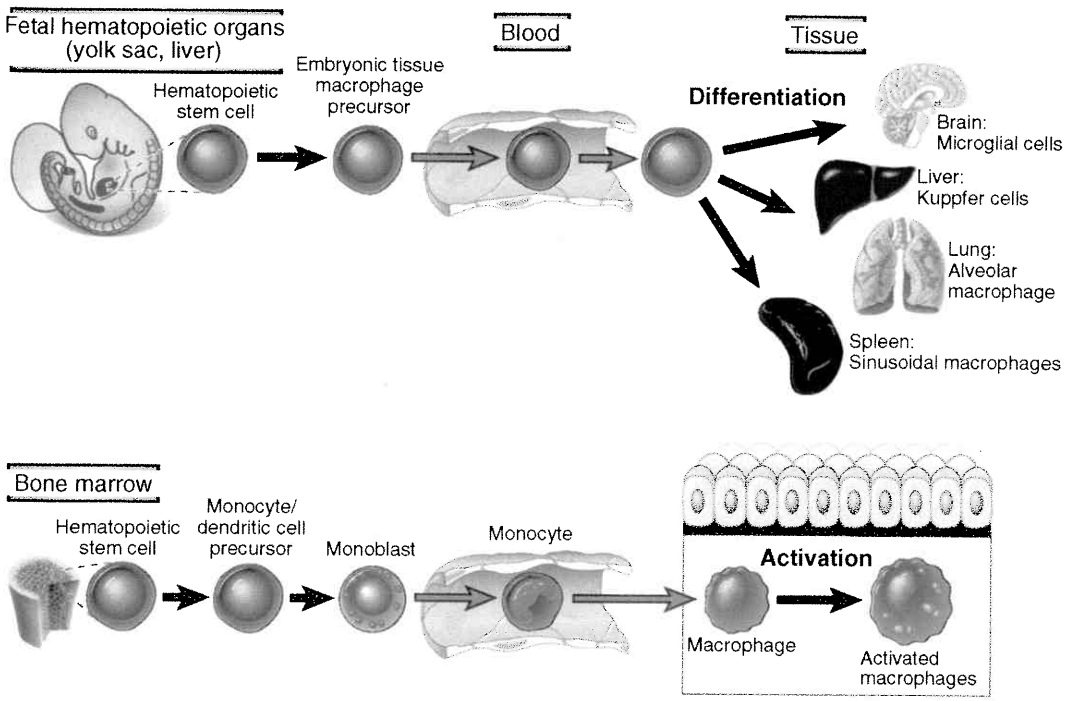

**شکل ۱-۲. شکل ظاهری نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها A.** تصویر میکروسکوپ نوری از نوتروفیل خون با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که نشان‌دهنده هسته لوبوله در این سلول می‌باشد، به همین دلیل این سلول‌ها لکوسیت‌های چندهسته‌ای نامیده شده و دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی اندکی هستند. **B.** تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع پوست با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که ماست سل (پیکان) را در مجاورت رگ خونی کوچک که با گلبول‌های قرمز درون مجرا قابل شناسایی است، نشان می‌دهد. گرانول‌های سیتوپلاسمی در ماست‌سل‌ها با رنگ بنفش، سرشار از هیستامین و دیگر میانجی‌هایی هستند که با تأثیر بر رگ‌های خونی مجاور موجب افزایش به درون بافت می‌شوند. **C.** تصویر میکروسکوپ نوری از بازوفیل خون با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که مشخصه آن یعنی گرانول‌های سیتوپلاسمی آبی رنگ را نشان می‌دهد. **D.** تصویر میکروسکوپ نوری از ائوزینوفیل خون با رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا که مشخصه آن یعنی هسته قطعه قطعه و گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ را نشان می‌دهد.

می‌شود. هر فرد بالغ روزانه بیش از $10^{11}$ نوتروفیل تولید می‌کند که هر یک از آن‌ها به مدت چندین ساعت تا چند روز در خون گردش می‌کنند. نوتروفیل‌ها ممکن است در مدت چند ساعت پس از ورود میکروب‌ها، به جایگاه‌های عفونت مهاجرت کنند. پس از ورود به بافت‌ها، نوتروفیل‌ها به مدت ۱ تا ۲ روز کارهای اجرایی خود را انجام داده و سپس می‌میرند.

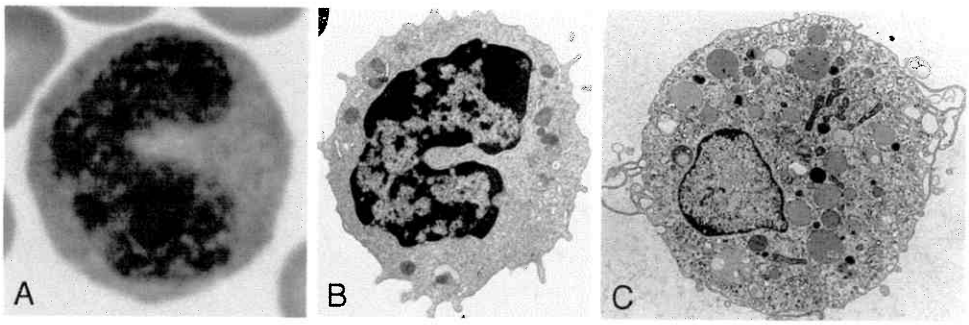
### بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای

***سیستم بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای شامل سلول‌های موجود در گردش خونی به نام مونوسیت‌ها و نیز سلول‌های موجود در بافتی به نام ماکروفاژها می‌باشد.*** ماکروفاژها که به‌طور گسترده‌ای در اعضای بافت‌های همبند پخش شده‌اند، نقش‌هایی مرکزی در ایمنی ذاتی و تطبیقی بازی می‌کنند. بسیاری از بافت‌ها مملو از ماکروفاژهایی با عمر طولانی می‌باشند که منشا آن‌ها کیسه زرده یا پیش‌سازهای کبد جنینی می‌باشد که در طی نمو جنینی به‌وجود آمده‌اند و به نظر می‌رسد براساس عضوی که در آن جای دارند، ویژگی‌های ظاهری خاصی داشته باشند (شکل ۲-۲). به‌عنوان نمونه سلول‌های کوپفر که سینوزوئیدهای کبدی را می‌پوشانند، ماکروفاژهای سینوزوئیدی در طحال، ماکروفاژهای آلوئولار در ریه و سلول‌های میکروگلیال در مغز. در افراد بالغ سلول‌های تشکیل‌دهنده رده ماکروفاژ، از سلول‌های پیش‌ساز متعهد موجود در مغز استخوان و به کمک یک پروتئین به نام عامل محرک کلونی مونوسیتی (یا ماکروفاژ) (M-CSF) مشتق می‌شوند (شکل ۲-۲). سپس به بافت‌ها و به‌ویژه طی واکنش‌های التهابی به آن جایگاه‌ها مهاجرت کرده و پس از بلوغ بیش‌تر به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند.

قطر مونوسیت‌ها ۱۵-۱۰ میکرومتر می‌باشد و دارای هسته لوبیایی شکل و سیتوپلاسم با گرانول‌های کوچک دارای لیزوزوم، واکوئل‌های بیگانه‌خواری و رشته‌های اسکلت سلولی می‌باشند (شکل ۳-۲). مونوسیت‌ها از لحاظ ظاهری ناهمگون (هتروژن) بوده و دارای زیرگروه‌های مختلفی هستند که براساس شاخص‌های سطحی و کارکردی قابل شناسایی می‌باشند. هم در انسان و هم در موش، بیش‌ترین تعداد مونوسیت‌ها که گهگاه مونوسیت‌های کلاسیک خوانده می‌شوند، میانجی‌های التهابی فراوانی را می‌سازند و به‌دنبال عفونت یا آسیب بافتی، به سرعت به آن جایگاه‌ها، فراخوانده می‌شوند. در انسان‌ها، این مونوسیت‌ها با بروز بسیار بالای شاخص




**شکل ۲-۲. بلوغ بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای.** ماکروفاژهای مقیم بافت را نشان می‌دهد که در هر بافت خاص به اشکال خاص، تمایز می‌یابند. این سلول‌ها از پیش‌سازهای موجود در کیسه زرده و کبد جنینی در طی زندگی جنینی، مشتق می‌شوند. مونوسیت‌ها از پیش‌سازهای رده میلوئید در مغز استخوان مشتق می‌شوند که در خون گردش نموده و هنگام واکنش‌های التهابی به درون بافت‌ها فراخوانده می‌شوند که در آنجا دچار بلوغ بیش‌تر شده و به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند. زیرگروه‌های مونوسیت موجود در خون دارای کارکردهای التهابی یا ترمیمی جداگانه می‌باشند (در شکل نشان داده نشده است).




**شکل ۳-۲. شکل ظاهری بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای. A.** تصویر میکروسکوپ نوری از مونوسیت در گسترش خون محیطی. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از مونوسیت خون محیطی. **C.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از ماکروفاژ بافتی فعال‌شده که در آن تعداد بی‌شماری واکوئول بیگانه‌خواری و گرانول‌های سیتوپلاسمی مشاهده می‌شود.

سطحی CD14 و عدم بروز CD16 ($CD14^{++}CD16^{-}$) قابل شناسایی بوده و در موش، زیرگروه معادل آن با بیان بالای Ly6 ($Ly6^{high}$) قابل شناسایی می‌باشد. مونوسیت‌های غیر کلاسیک که جمعیت اندکی از مونوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند، در انسان‌ها $CD14^{+}CD16^{++}$ و در موش‌ها $Ly6c^{Low}$ می‌باشد. این سلول‌ها در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده شرکت داشته و به نگهبانی از سطوح اندوتلیالی می‌پردازند. البته یک زیرگروه حد واسط نیز در انسان توصیف شده است که دارای فنوتایپ ($CD14^{++}$ $CD16^{+}$) می‌باشد. ماکروفاژهای بافتی چندین کار مهم را در ایمنی ذاتی و تطبیقی انجام می‌دهند.

- یکی از کارهای مهم ماکروفاژها در سیستم دفاعی میزبان، بلع و از بین بردن میکروب‌ها است. سازوکارهایی که برای کشتن به کار می‌رود و بعدها در فصل ۴ بحث خواهد شد، شامل تولید آنزیمی گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و نیتروژن، با خاصیت سمی برای میکروب‌ها، و هم‌چنین هضم پروتئولیتیک می‌باشد.
- ماکروفاژها افزون بر بلع میکروب‌ها، برای پاک‌سازی محل عفونت و ضدعفونی بافت آسیب‌دیده، سلول‌های مرده میزبان را می‌بلعند. به‌طور مثال، آن‌ها نوتروفیل‌های مرده را که در محل بروز عفونت مرده‌اند یا تجمع می‌یابند و در اثر ضربه یا اختلال در خون‌رسانی می‌بلعند. هم‌چنین شناسایی و بلع سلول‌های مرده ناشی از آپوپتوز[1]، پیش از آزادسازی محتویات‌شان و القای پاسخ‌های التهابی با کمک ماکروفاژها انجام می‌پذیرد. روند آپوپتوز سلول‌ها در نقش بخشی از فرآیندهای فیزیولوژیک مانند تکامل، رشد و نوسازی بافت‌های سالم در همه جای بدن و در سرتاسر عمر فرد رخ می‌دهد. این سلول‌های مرده را ماکروفاژها پاکسازی می‌کنند.
- ماکروفاژهای فعال‌شده، چندین سایتوکاین مختلف را ترشح می‌نند که با اثر بر سلول‌های پوشاننده ژن‌های خونی، موجب افزایش فراخوانی مونوسیت‌های بیش‌تر و دیگر لوکوسیت‌ها از خون به جایگاه التهابی می‌شوند. بنابراین موجب تقویت پاسخ محافظتی بر ضد میکروب‌ها می‌گردد. بعضی از سایتوکاین‌های مشتق از ماکروفاژها در فصل ۴ بحث خواهد شد.
- ماکروفاژها به‌عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده و آن‌ها را فعال می‌سازند. این کار در مرحله اجرایی پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول T اهمیت دارد (بازگشت به فصل ۱۰).
- فعالیت مهم دیگر ماکروفاژها، افزایش ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده است. این عمل همراه با تحریک رشد رگ خونی جدید (یا رگ‌سازی[2]) و تولید ماده زمینه بیرون سلولی سرشار از کلاژن (یا فیبروز[3]) است که با سایتوکاین‌های خاصی که بر سلول‌های بافت‌های مختلف اثر می‌گذارند، میانجی‌گری می‌شود.

***ماکروفاژها با شناسایی انواع مختلف مولکول‌های میکروبی و هم‌چنین مولکول‌های تولیدشده میزبان در پاسخ به بروز عفونت برای انجام نقش‌های اجرایی خود، فعال می‌شوند.*** این مولکول‌های فعال‌کننده مختلف به گیرنده‌های پیام‌رسان خاصی که در سطح یا درون ماکروفاژها قرار دارند، متصل می‌شوند. نمونه‌ای از این گیرنده‌ها، TLR ها هستند که نقش حیاتی در ایمنی ذاتی دارند و به‌طور کامل در فصل ۴ تشریح خواهند شد. وقتی اپسونین‌های سطح میکروب‌ها به گیرنده‌های خود در سطح غشای پلاسمایی ماکروفاژها متصل می‌گردند، ماکروفاژها را فعال می‌کنند. اپسونین‌ها[4] موادی هستند که ذرات را برای انجام عمل بیگانه‌خواری می‌پوشانند. گیرنده‌های کمپلمان و گیرنده‌های Fc آنتی‌بادی، نمونه‌هایی از گیرنده‌های اپسونین هستند که در فصل سیزدهم بیان خواهند شد. در ایمنی تطبیقی، سایتوکاین‌های ترشح‌شده و هم‌چنین پروتئین‌های غشایی تولیدشده از لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها را فعال می‌کنند که در فصل دهم تشریح خواهد شد.

***ماکروفاژها براساس نوع محرک فعال‌کننده‌ای که با آن برخورد پیدا می‌کنند، قابلیت‌های اجرایی متفاوتی را به‌دست می‌آورند.*** بارزترین نمونه آن پاسخ ماکروفاژها به سایتوکاین‌های مختلفی است که توسط زیرگروه‌های سلول

1. Apoptosis
2. Angiogenesis
3. Fibrosis
4. Opsonins

T ساخته می‌شوند. برخی از سایتوکاین‌ها با فعال‌سازی ماکروفاژها، آن‌ها را در کشتن میکروب‌ها کارآمدتر می‌سازند. این عمل، **فعال‌سازی کلاسیک** گفته می‌شود. بعضی دیگر از سایتوکاین‌ها موجب فعال شدن ماکروفاژها در جهت ترمیم و بهبودی بافت می‌شوند که به این نوع فعال شدن ماکروفاژ، **فعال شدن آلترناتیو** (فرعی) می‌گویند. جزئیات انواع مختلف فعال‌سازی و سایتوکاین‌های مربوطه در فصل دهم تشریح شده است. هم‌چنین احتمال دارد ماکروفاژها پس از فعال شدن با محرک‌های بیرونی مانند میکروب‌ها، اشکال ظاهری مختلفی به خود بگیرند برخی سیتوپلاسم فراوان دارند که به‌علت شباهتشان به سلول‌های اپی‌تلیال پوست به آن‌ها سلول‌های اپی‌تلیوئید[1] می‌گویند. ماکروفاژهای فعال‌شده گاهی می‌توانند با ادغام یکدیگر به سلول‌های غول‌پیکر چندهسته‌ای[2] تبدیل گردند.

ماکروفاژها تا حدودی به‌سرعت نوتروفیل‌ها به میکروب‌ها پاسخ می‌دهند ولی در محل التهاب بیش‌تر دوام می‌آورند. برخلاف نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها به‌طور کامل تمایز نیافته‌اند و قادرند در محل التهاب تقسیم شوند. بنابراین ماکروفاژها سلول‌های اجرایی غالب در مراحل نهایی پاسخ ایمنی ذاتی، یعنی چند روز پس از آغاز عفونت محسوب می‌گردند.

## ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها سه سلول دیگر هستند که در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش دارند. هر سه نوع این سلول‌ها ویژگی مشترکی دارند و آن دارا بودن گرانول‌های سیتوپلاسمی سرشار از میانجی‌های مختلف التهابی و ضدمیکروبی است. ویژگی مشترک دیگر این سلول‌ها، به ترتیب محافظت در مقابل کرم‌ها و بروز بیماری‌های آلرژیک است که هر دو با ایجاد پاسخ‌های ایمنی ناشی از سلول‌ها مرتبط است. ویژگی‌های اصلی این سلول‌ها در این قسمت و کارکرد آن‌ها با جزئیات بیش‌تر در فصل بیستم بحث خواهد شد.

### ماست سل‌ها

***ماست سل‌ها سلول‌هایی با منشأ مغز استخوان هستند که در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی حضور دارند و دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی فراوان سرشار از هیستامین و دیگر میانجی‌ها می‌باشند.*** عامل سلول بنیادی (که لیگاند c-Kit نیز نامیده می‌شود) سایتوکاینی است که برای تکامل ماست‌سل ضروری است. در شرایط طبیعی ماست سل‌های بالغ در جریان خون یافت نمی‌شوند، ولی در بافت‌های سالم و به‌ویژه در نزدیکی رگ‌های کوچک خونی و اعصاب بیش‌تر دیده می‌شوند. سلول‌های ماست سل انسانی اشکال مختلفی دارند. هسته در این سلول‌ها گرد و سیتوپلاسم حاوی گرانول‌های غشایی می‌باشد (بازگشت به شکل ۱B-۲). گرانول‌ها حاوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند. ماست سل‌ها در سطح غشای پلاسمایی خود برای یک نوع آنتی‌بادی به نام IgE گیرنده دارند و به‌طور معمول پوشیده از این آنتی‌بادی‌ها هستند. اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی‌های سطح ماست سل‌ها منجر به القای مسیرهای پیام‌رسانی و در نهایت آزادسازی محتویات گرانول سیتوپلاسمی آن به فضای بیرون سلولی می‌گردد. محتویات آزادشده گرانول‌ها، شامل سایتوکاین‌ها و هیستامین، با ایجاد تغییرات در رگ‌های خونی باعث التهاب می‌گردد. ماست سل‌ها به‌عنوان پیش‌قراولان دفاعی در بافت‌ها می‌باشند که در آنجا پس از شناسایی میکروب‌ها با تولید سایتوکاین‌ها و دیگر میانجی‌ها به آن‌ها پاسخ می‌دهند و در نهایت باعث ایجاد التهاب می‌شوند. ماست سل‌ها در دفاع بر ضد کرم‌ها نقش دارند و مسئول ایجاد علایم ناشی از بیماری‌های آلرژیک نیز می‌باشند (بازگشت به فصل ۲۰).

### بازوفیل‌ها

***بازوفیل‌ها گرانولوسیت‌های خون با ساختمان و کارکرد بسیار مشابه ماست سل‌ها هستند.*** بازوفیل‌ها شبیه دیگر گرانولوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌تاز در مغز استخوان (رده‌ای متفاوت ماست سل‌ها) منشأ می‌گیرند و در آن‌جا بالغ شده و سپس به گردش خون وارد می‌شوند. بازوفیل‌ها کم‌تر از یک درصد کل لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند (بازگشت به جدول ۱-۲). اگرچه در شرایط

1. Epithelioid cells
2. Multinucleated giant cells

طبیعی در بافت‌ها حضور ندارند، اما ممکن است به بعضی از جایگاه‌های بروز التهاب فراخوانده شوند. بازوفیل‌ها، حاوی گرانول‌هایی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۱C-۲) و قادرند بسیاری از میانجی‌های شیمیایی ماست سل‌ها را بسازند. همانند ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها گیرنده‌های IgE در سطح خود دارند و به IgE فعال می‌شوند. از آن‌جا که تعداد بازوفیل‌ها در بافت‌ها اندک می‌باشد، اهمیت آن‌ها در سیستم دفاعی میزبان و واکنش‌های آلرژیک نامشخص است.

### ائوزینوفیل‌ها

***ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌های خون با گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی آنزیم هستند که افزون بر آسیب‌رسانی به دیواره سلولی انگل‌ها، قادرند به بافت‌های میزبان نیز آسیب بزنند.*** گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها حاوی پروتئین‌های قلیایی است که به رنگ‌های اسیدی نظیر ائوزین متصل می‌شود (شکل ۱D-۲). ائوزینوفیل‌ها، همانند نوتروفیل‌ها و بازوفیل‌ها، گرانولوسیت‌هایی با منشأ مغز استخوان می‌باشند. IL-3، GM-CSF و IL-5 همگی سبب پیشبرد بلوغ ائوزینوفیل‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی می‌شوند. برخی از ائوزینوفیل‌ها، در حالت طبیعی در بافت‌های محیطی به‌خصوص پوشش مخاطی دستگاه تنفس، گوارش و ادراری ـ تناسلی یافت می‌شوند و تعداد آن‌ها در شرایط التهابی به‌دلیل فراخوانی از خون افزایش می‌یابد.

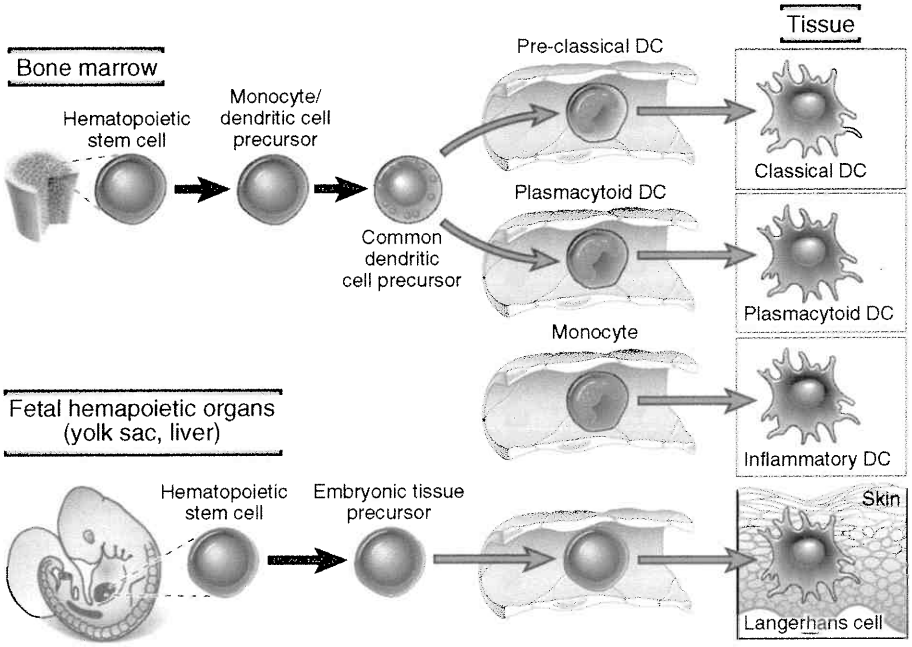
## سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

***سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) جمعیت سلولی هستند که برای به‌دام انداختن میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها، عرضه آن‌ها به لنفوسیت‌ها و ایجاد پیام‌هایی که موجب تحریک تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها می‌شود، تخصص یافته‌اند.*** به‌طور قراردادی اصطلاح APC به‌طور معمول به سلول‌هایی گفته می‌شود که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌نمایند. نوع اصلی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که در تحریک پاسخ‌های سلول T نقش دارد، **سلول دندریتیک** می‌باشد. ماکروفاژها و سلول‌های B آنتی‌ژن را به‌ترتیب برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال به سلول‌های T عرضه می‌کنند. نوعی سلول تخصص یافته به نام سلول **دندریتیک فولیکولی**[1] (FDC)، آنتی‌ژن‌ها را طی مراحل خاصی از پاسخ‌های ایمنی هومورال به لنفوسیت‌های B عرضه می‌نماید. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن پاسخ‌های ایمنی ذاتی را به پاسخ‌های ایمنی تطبیقی مرتبط می‌سازند و بنابراین آن‌ها را می‌توان بخشی از هر دو سیستم محسوب نمود. افزون بر این مقدمه‌ای که ارائه شد، جزئیات بیش‌تر در مورد کارکرد APC ها در فصل ششم بیان خواهد شد.

### سلول‌های دندریتیک

***سلول‌های دندریتیک مهم‌ترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی هستند و نقش مهمی در ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی در عفونت‌ها و مرتبط نمودن پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی دارند.*** آن‌ها زوائد سیتوپلاسمی بلند و قابلیت بیگانه‌خواری داشته و به‌طور گسترده در بافت‌های لنفوئید، اپی‌تلیوم مخاطی و پارانشیم اعضا بافت می‌شوند. بیش‌تر سلول‌های دندریتیک بخشی از رده میلوئید سلول‌های خونساز می‌باشند و از یک پیش‌ساز منشأ می‌گیرند که می‌توانند به مونوسیت‌ها هم تمایز یابد اما به گرانولوسیت‌ها تمایز نمی‌یابد (شکل ۴-۲). بلوغ سلول‌های دندریتیک به سایتوکاینی به نام لیگاند Flt3 است که به گیرنده تیروزین کیناز Flt3 بر روی سلول‌های پیش‌ساز متصل می‌گردد. مشابه ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک گیرنده‌هایی در سطح خود بروز می‌دهند که توانایی شناسایی مولکول‌هایی ساخته شده از میکروب‌ها را دارند. این مولکول‌ها در پستانداران ساخته نمی‌شوند. هم‌چنین سلول‌های دندریتیک با ترشح سایتوکاین‌ها به میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. بیش‌تر سلول‌های **دندریتیک که کلاسیک** (یا **معمولی**) نامیده و در پوست، مخاط و پارانشیم اعضا یافت می‌شوند، با مهاجرت به گره‌های لنفاوی و عرضه کردن آنتی‌ژن‌های پروتئین برای سلول‌های T، به میکروب‌ها پاسخ می‌دهند. زیرگروهی از سلول‌های دندریتیک، به نام سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید[2]،

1. Follicular dendritic cell
2. Plasmacytoid




**شکل ۴-۲. بلوغ سلول‌های دندریتیک.** سلول‌های دندریتیک از سلول پیش‌ساز مشترک رده میلوئید از مغز استخوان مشتق می‌شوند و در اثر تمایز بیش‌تر به نوع گروه‌هایی تقسیم می‌شوند که مهم‌ترین آن‌ها سلول‌های دندریتیک کلاسیک و پلاسماسیتوئید می‌باشند. سلول‌های دندریتیک التهابی ممکن است از مونوسیت‌های موجود در بافت‌های ملتهب مشتق شوند و برخی سلول‌های دندریتیک مقیم بافت مانند سلول‌های لانگرهانس در پوست نیز ممکن است از پیش‌سازهای بافت جنینی به‌وجود آیند.

نخستین پاسخ‌دهنده‌های سلولی به عفونت ویروسی‌های درون سلول را شناسایی کرده و پروتئین‌های محلول با فعالیت ضدویروسی قوی به نام اینترفرون‌های نوع یک (I) تولید می‌کنند. جمعیت‌های سلول‌های دندریتیک هم‌چنین ممکن است از پیش‌سازهای دوره جنینی و به هنگام التهاب از مونوسیت‌ها مشتق شوند. نقش سلول‌های دندریتیک به‌عنوان میانجی‌های ایمنی ذاتی و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌ترتیب در فصل‌های چهارم و ششم تشریح خواهد شد.

### دیگر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

افزون بر سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B نیز نقش مهمی در ارائه آنتی‌ژن در پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T کمکی $CD4^+$ دارند. ماکروفاژها در محل عفونت، آنتی‌ژن را به لنفوسیت‌های T کمکی ارائه می‌کنند. این عمل منجر به فعال‌سازی سلول T کمکی گشته و مولکول‌هایی تولید می‌گردد که در ادامه ماکروفاژها را فعال می‌کنند. این فرآیند در حذف میکروب‌هایی که بیگانه‌خوارها بلعیده‌اند ولی به‌طور کامل از بین نمی‌روند، اهمیت دارد. در این موارد، سلول‌های T به‌شدت فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را تقویت می‌کنند. سلول‌های B، در گره‌های لنفاوی و طحال، آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T کمکی ارائه می‌نمایند که مرحله‌ای کلیدی در همکاری سلول‌های T کمکی با لنفوسیت‌های B در ایجاد پاسخ‌های ایمنی خونی نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی محسوب می‌گردد. این نوع فعالیت‌های ماکروفاژها و سلول‌های B به ترتیب در فصل‌های دهم و دوازدهم تشریح خواهد شد. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) سلول‌های T اجرایی $CD8^+$ هستند که توانایی شناسایی آنتی‌ژن را بر روی هر نوع سلول هسته‌دار داشته و برای از بین بردن آن فعال

می‌گردند. بنابراین، همه سلول‌های هسته‌دار به‌طور بالقوه سلول ارائه‌کننده آنتی‌ژن (APC) برای لنفوسیت‌های T سلول‌کش محسوب می‌گردند.

### سلول‌های دندریتیک فولیکولی

سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) زواید غشایی بلند دارند و در فولیکول‌های لنفاوی، گره‌های لنفی، طحال و بافت‌های لنفوئید مخاطی یافت می‌شوند. این سلول‌ها در این نواحی در تماس با مجموعه تخصص یافته‌ای از سلول‌های B فعال‌شده، به‌نام مراکز زایا، هستند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی از پیش‌سازهای موجود در مغز استخوان منشأ نگرفته‌اند و با سلول‌های دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، ارتباطی ندارند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی مجموعه آنتی‌ژنی متصل به آنتی‌بادی یا متصل به فرآورده‌های کمپلمان را به دام انداخته و این آنتی‌ژن‌ها را بر سطح خود برای شناسایی شدن به لنفوسیت‌های B عرضه می‌کنند. این امر برای گزینش آن دسته از لنفوسیت‌های B فعال‌شده که دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن هستند، دارای اهمیت می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). (بعدها خواهیم دید) که سلول‌های FDC در سازماندهی ساختارهای فولیکولی شرکت دارند.

## لنفوسیت‌ها

***از بین سلول‌های بدن فقط لنفوسیت‌ها، به‌عنوان سلول‌های بی‌نظیر ایمنی تطبیقی هستند که گیرنده‌های آنتی‌ژنی را به‌صورت دودمانی (کلونی) بروز می‌دهند که برای هر شاخص آنتی‌ژنی متفاوت می‌باشند.*** هر کلون سلول B و T گیرنده‌هایی با اختصاصیت برای تنها یک نوع آنتی‌ژن را بروز می‌دهند که از گیرنده‌های اختصاصی بارز شده در کلون‌های دیگر، متفاوت می‌باشند. بنابراین گیرنده‌های آنتی‌ژنی این لنفوسیت‌ها به‌صورت کلونی (دودمانی) توزیع شده‌اند. همان‌گونه که در این فصل و فصل‌های بعدی بیان خواهد شد، میلیون‌ها کلون لنفوسیتی در بدن وجود دارد که فرد را قادر می‌سازد تا میلیون‌ها آنتی‌ژن بیگانه را شناسایی کرده و به آن‌ها پاسخ دهد.

بر طبق چندین شواهدی که طی سال‌ها پژوهش گردآوری شده‌اند، نقش لنفوسیت‌ها در میانجی‌گری ایمنی تطبیقی اثبات شده است. از نخستین سرنخ‌هایی که از مشاهدات به‌دست آمد می‌توان به افرادی که نقص مادرزادی یا اکتسابی سیستم ایمنی دارند و دچار کاهش در تعداد لنفوسیت‌ها در خون محیطی و بافت‌های لنفوئید شده‌اند، اشاره نمود. با انجام آزمایش بر روی موش‌ها مشخص شد که ایمنی محافظتی بر ضدمیکروب‌ها با انتقال انتخابی ایمنی[1] از جانور ایمن به جانور غیرایمن فقط با انتقال لنفوسیت‌ها با فرآورده‌های ترشحی آن‌ها امکان‌پذیر است. تحریک لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن در محیط کشت باعث بروز پاسخ‌های ایمنی در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) می‌شود که مشابه ویژگی‌های پاسخ ایمنی در شرایط فیزیولوژیک بدن در یک موجود زنده (in vivo) است. پس از شناسایی لنفوسیت‌ها به‌عنوان میانجیان ایمنی ذاتی و تطبیقی، بسیاری از اکتشافات درباره انواع مختلف لنفویت‌ها، منشأ آن‌ها در مغز استخوان و تیموس و هم‌چنین پیامدهای ناشی از فقدان هر کدام از لنفوسیت‌ها به‌سرعت انجام گرفت. از میان همه یافته‌ها، مهم‌ترین آن‌ها، گیرنده‌های اختصاصی، بسیار متنوع و توزیع شده به‌صورت دودمانی است که تنها به سطح لنفوسیت‌ها پیدا می‌شود و در دیگر انواع سلولی، این گیرنده‌ها وجود ندارد. در طی سه دهه گذشته حجم گسترده‌ای از اطلاعات درباره ژن‌ها، پروتئین‌ها و کارکردهای لنفوسیت‌ها به‌دست آمد. به‌طوری که دانسته‌های ما درباره لنفوسیت‌ها بیش‌تر از هر نوع سلول دیگر در زیست‌شناسی است.

یکی از جالب‌ترین پرسش‌ها درباره لنفوسیت‌ها همواره این بوده است که چگونه گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن با چنین گنجینه گسترده‌ای، محصول تعداد اندکی از ژن‌های رمزکننده این گیرنده‌ها در ژن رده زاینده[2] (ژرم‌لاین) هستند. اکنون مشخص شده‌ست که در طی مراحل تکاملی لنفوسیت‌ها، قطعاتی از DNA دچار نوترکیبی می‌شود و بدین ترتیب ژن‌های رمزدهنده گیرنده آنتی‌ژن در آن‌ها شکل می‌گیرد. نوترکیبی سوماتیک DNA منجر به تنوع فراوان در میلیون‌ها ژن رمزکننده گیرنده آنتی‌ژن سطح لنفوسیت‌ها می‌گردد. در نتیجه کلون‌های مختلف لنفوسیت با گیرنده‌های سطحی اختصاصی و متفاوت از یکدیگر به‌وجود می‌آیند (بازگشت به فصل ۸).

---

1. Adoptive transfer
2. Germ line

تعداد کل لنفوسیت‌ها در یک فرد بالغ سالم در حدود $۵\times۱۰^{۱۱}$ عدد است. از این تعداد در حدود ۲ درصد در خون ۴٪ در پوست، حدود ۱۰ درصد در مغز استخوان، حدود ۱۵ درصد در بافت‌های لنفوئید مخاط مجاری گوارشی و تنفسی و حدود ۶۵ درصد از اعضای لنفوئید (به‌ویژه گره‌های لنفاوی و طحال) وجود دارند. ابتدا ویژگی‌های این سلول‌ها و سپس سازمان‌دهی آن‌ها در بافت‌های لنفوئید مختف توصیف می‌گردد.

### زیرگروه لنفوسیت‌ها

***لنفوسیت‌ها زیرگروه‌های متفاوتی را از نظر کارکرد و فرآورده‌های پروتئنی دارند*** (جدول ۲-۲). در فصل یکم گروه‌های اصلی لنفوسیت‌ها معرفی شدند (بازگشت به شکل ۵-۱). از لحاظ آن‌ها بازتابی از ناهمگونی یا کارکرد متنوعشان نمی‌باشد. نوعی از لنفوسیت‌ها به‌دلیل منشأ گرفتن آن‌ها در پرندگان از کیسه فابریسیوس، *لنفوسیت B* خوانده می‌شوند، این سلول‌ها آنتی‌بادی تولید می‌کند. در پستانداران از لحاظ آناتومی عضوی معادل کیسه فابریسیوس وجود ندارد و مراحل اولیه بلوغ سال‌های B در مغز استخوان طی می‌شود؛ بنابراین حرف "B" از اول واژه Bursa یا Bone marrow (مغز استخوان) گرفته شده است. دومین نوع لنفوسیت که از سلول‌های اجرایی ایمنی سلولی می‌باشد، *لنفوسیت T* است که پیش‌سازهای آن از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و سپس برای طی مراحل بلوغ به تیموس وارد می‌شوند. از آن‌جا که سلول‌ها در تیموس تکامل می‌یابند، لنفوسیت "T" نامیده می‌شوند. لنفوسیت‌های B و T هر کدام از زیرگروه‌هایی که از ویژگی‌های ظاهری و کارکردی متمایزی برخوردارند، تشکیل شده‌اند. زیرگروه‌های اصلی سلول‌های B، سلول‌های B فولیکولی، سلول‌های B ناحیه‌ای حاشیه‌ای[1] (مارژینال) و سلول‌های B نوع B-1 می‌باشند که هر کدام از لحاظ آناتومی در جای خاصی از بافت‌های لنفوئید قرار می‌گیرند. سلول‌های B فولیکولی، دسته‌هایی از آنتی‌بادی‌های بسیار متنوع با توزیع دودمانی گسترده‌ای را نمایان می‌کنند که هم به‌عنوان گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سطح و هم به‌عنوان مولکول‌های کلیدی ترشحی که فعالیت‌های اجرایی در ایمنی هومورال دارند، نقش دارند. در عوض، سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای و B-1 آنتی‌بادی‌هایی را می‌سازند که تنوع بسیار محدود دارند. دو زیرگروه اصلی سلول T، لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ می‌باشند. این سلول‌ها گیرنده آنتی‌ژنی به نام گیرنده آلفا بتا ($\alpha\beta$) را بارز می‌کنند. اکنون سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ را در نقش زیرگروه سوم و منحصر به فرد سلول‌های T بارزکننده گیرنده آلفا بتا: در نظر می‌گیرند که نقش آن‌ها مهار پاسخ‌های ایمنی است. افزون بر این سلول‌های NKT و نیز سلول‌های $T\gamma\delta$ دوزیرگروه دیگر از سلول‌های T می‌باشند که گیرنده‌های لنفوسیت T (TCR) را با تنوع محدود بروز داده و شبیه آنتی‌بادی‌هایی می‌باشند که توسط سلول‌های B-1 ساخته می‌شوند. نقش انواع این سلول‌های B و T در فصل‌های بعدی بحث خواهد شد.

***برای تشخیص جمعیت‌های لنفوسیتی مجزا، از بروز پروتئین‌های غشایی مختلف، استفاده می‌شود*** (بازگشت به جدول ۲-۲). برای نمونه بیش‌تر سلول‌های T سلول‌کش پروتئین متفاوت دیگری را به نام CD8 بروز می‌دهند. از آن‌جا که این پروتئین‌ها و دیگر پروتئین‌های سطحی سبب شناسایی و افتراق (یا علامت‌گذاری) بین جمعیت‌های مختلف سلولی می‌گردند اغلب به آن‌ها شاخص گفته می‌شود. این شاخص‌ها نه تنها در تعیین گروه‌های مختلف لنفوسیتی نقش دارند بلکه نوع کارکرد سلولی که آن شاخص را بروز داده است، مشخص می‌کنند. معمول‌ترین روش برای مشخص نمودن بروز هر شاخص فنوتایپی سطحی در سلول، انجام آزمایش اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی آن شاخص به سلول می‌باشد. از این رو آنتی‌بادی‌ها به‌عنوان ابزار تحلیلی برای محققین و متخصصین بالینی کاربرد دارند. هزاران آنتی‌بادی مختلف به نام آنتی‌بادی تک‌دودمانی در دسترس می‌باشند که هر کدام از این آنتی‌بادی‌ها به مولکولی مشخص و به‌طور اختصاصی متصل می‌شوند و یا با پروب‌هایی (کاوش‌گرهایی[2]) نشان‌دار می‌شوند که به‌راحتی با ابزارهای مناسب در سطح سلول ردیابی گردند. آنتی‌بادی‌هایی که بر ضد این مولکول‌های سطحی ساخته می‌شوند، برای شناسایی و جداکردن گروه‌های مختلف لنفوسیتی مورد

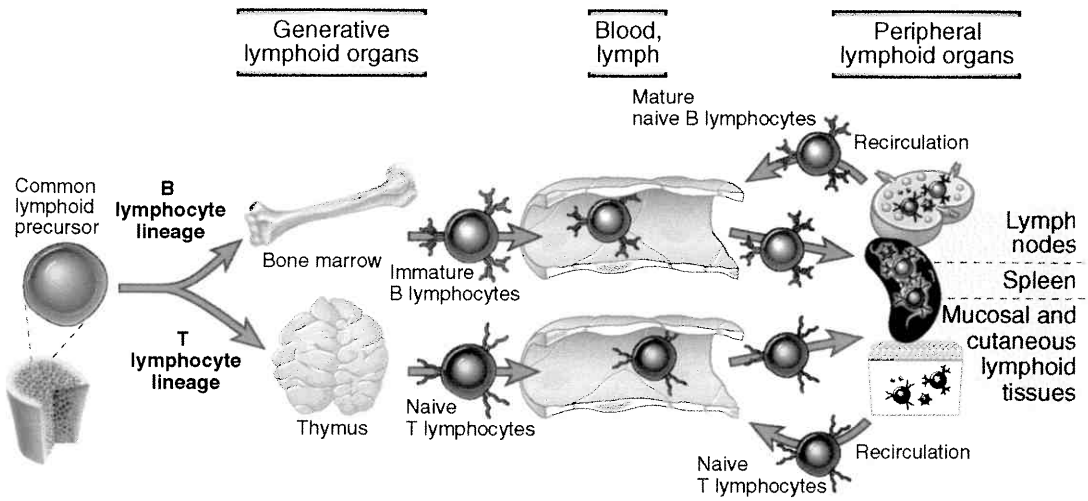
1. Marginal 2. Probes

جدول ۲-۲ رده‌ها یا کلاس‌های لنفوسیتی

| نوع | فعالیت‌ها | گیرنده آنتی‌ژن و اختصاصی بودن | شاخصهای انتخابی فنوتیپ خون | درصد کل لنفوسیت‌ها (انسان) خون | گره‌های لنفاوی | طحال |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **لنفوسیت‌های T آلفا بتا** | | | | | | |
| لنفوسیت‌های T کمکی $CD_4^+$ | تمایز سلول B (ایمنی هومورال) فعال‌سازی ماکروفاژ (ایمنی سلولی) تحریک التهاب | دوزنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن متنوع برای مجموعه پپتید - MHC نوع II | $CD4^+$ , $CD3^+$, $CD8^-$ | ۳۵-۶۰ | ۵۰-۶۰ | ۵۰-۶۰ |
| لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD_8^+$ | کشتن سلول‌های آلوده به ویروس یا باکتری درون سلولی؛ رد پیوند آلوگراف | دو زنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن متنوع برای مجموعه پپتید - MHC نوع I | $CD4^-$, $CD3^+$, $CD8^+$ | ۱۵-۴۰ | ۱۵-۲۰ | ۱۰-۱۵ |
| سلول‌های T تنظیمی | سرکوب فعالیت دیگر سلول‌های T (تنظیم پاسخ‌های ایمنی، حفظ تحمل به خود) | دو زنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن نامعین | $CD4^+$, $CD3^+$, $CD25^+$ (شایع‌تر، ولی فنوتیپ‌های دیگر هم وجود دارند) | به‌ندرت | ۱۰ | ۱۰ |
| سلول‌های NKT | سرکوب یا فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی ذاتی یا تطبیقی | دو زنجیره ناهمسان $\alpha\beta$ اختصاصی بودن محدود برای مجموعه گلیکولیپید - CDI | CD56 (گیرنده Fc برای IgG)؛ CD3 | ۵-۳۰ | به‌ندرت | ۱۰ |
| لنفوسیت‌های T گاما دلتا | کمک کردن و سلول‌کشی (ایمنی ذاتی) | دو زنجیره ناهمسان $\gamma\delta$ اختصاصی بودن محدود برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی و غیرپپتیدی | $CD3^+$, CD4, و CD8 متغیر | به‌ندرت | به‌ندرت | به‌ندرت |
| **لنفوسیت‌های B** | | | | | | |
| سلول‌های B فولیکولی | تولیدآنتی‌بادی (ایمنی هومورال) | آنتی‌بادی سطح اختصاصی بودن متنوع برای همه انواع مولکول‌ها | گیرنده‌های Fc؛ نوع II MHC ، CD19 ؛ CD23 | ۵-۲۰ | ۲۰-۲۵ | ۴۰-۴۵ |
| سلول‌های B حاشیه‌ای | تولید آنتی‌بادی (ایمنی هومورال) | Ig سطحی، اختصاصیت محدود برای یک دسته محدود از مولکول‌ها | CD27, IgM | ۲-۳ | ۳-۵ | ۷-۱۰ |
| در اکثر موارد، نسبت $CD4^+CD8^-$ به $CD4^-CD8^+$ حدود ۲ به ۱ می‌باشد. اختصارات: IgG ،ایمونوگلوبولین G ؛ MHC ، مجموعه اصلی سازگاری بافتی | | | | | | |

استفاده قرار می‌گیرند (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در فصل پنجم و روش‌های مورد استفاده برای شناسایی آنتی‌بادی‌های نشان‌دار در پیوست IV تشریح شده است). سیستم نام‌گذاری CD یا «خوشه تمایزی[1]» روشی یکسان و مورد قبول برای نام‌گذاری مولکول‌های سطح لنفوسیت‌ها است که معرف گروه خاصی از لنفوسیت‌ها یا مرحله تمایز آن‌ها می‌باشد. این مولکول‌های سطحی ساختار مشخصی دارند و با دسته‌ای (یا گروهی) از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی می‌شوند. بنابراین به هر مولکول سطحی با

1. Cluster of differentiation



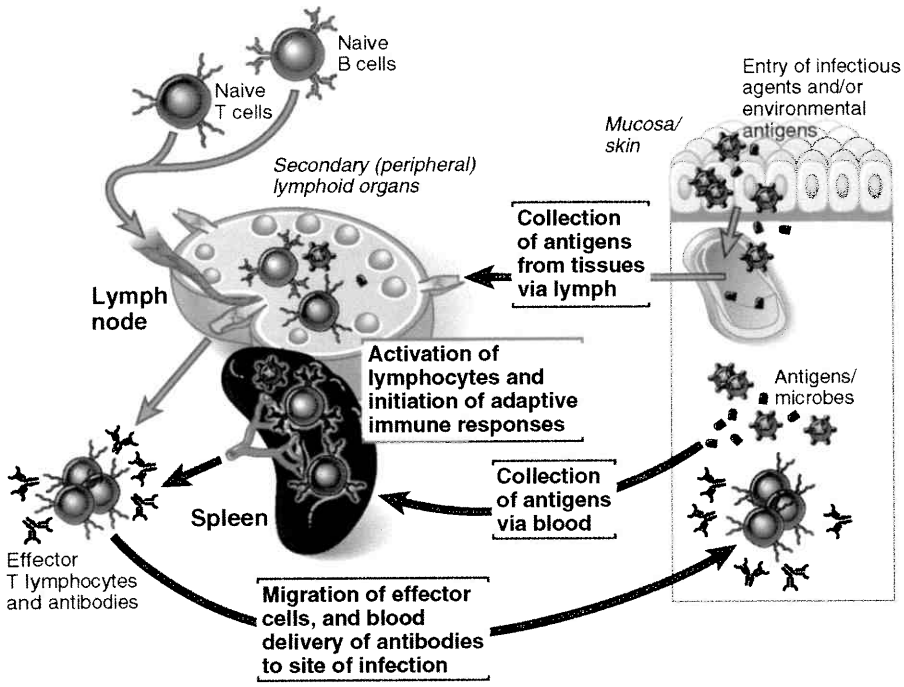

**شکل ۵-۲. بلوغ لنفوسیت‌ها.** لنفوسیت‌ها از سلول‌های بنیادی مغز استخوان منشأ گرفته و در اعضای لنفوئید زایاد (مغز استخوان و تیموس به ترتیب برای سلول‌های B و T) بالغ می‌شوند. سپس از طریق گردش خون به اعضای لنفوئید ثانویه (گره‌های لنفاوی، طحال و بافت‌های لنفوئید ناحیه‌ای مانند بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط) می‌روند. سلول‌های T با بلوغ کامل، تیموس را ترک می‌کنند ولی از سلول‌های B نابالغ پس از ترک مغز استخوان در اعضای لنفوئید ثانویه به بلوغ کامل می‌رسند. لنفوسیت‌های مبتدی در این بافت‌های لنفوئید ثانویه به آنتی‌ژن‌های خارجی پاسخ می‌دهند و یا از راه سیستم لنفاوی دوباره به جریان خون بازگشته و به دیگر اعضای لنفوئید ثانویه انتقال می‌یابند.

ساختاری که به‌طور کامل تعریف‌شده باشد، یک شماره CD (به‌عنوان مثال CD1، CD2) اختصاص یافته است. اگرچه هدف نخست چنین طرحی، نام‌گذاری لکوسیت‌ها بود؛ اما شاخص‌های CD بر سطح همه انواع سلول‌های بدن یافت می‌شوند. جدیدترین فهرست شاخص‌های دسته تمایزی یاملکول‌های CD در پیوست III کتاخوشه تمایزی

## تکامل لنفوسیت‌ها

پس از تولد، مشابه همه سلول‌های خونی، لنفوسیت‌ها نیز از سلول‌های بنیادی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. منشأگرفتن لنفوسیت‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان ابتدا با انجام آزمایش‌های پرتوتابی در مدل‌های موشی کیمرا، نشان داده شد. از آن‌جا که لنفوسیت‌ها و پیش‌سازهای آن‌ها به پرتوتابی حساس هستند، همگی بر اثر تابش اشعه گاما با دوز زیاد از بین رفتند. سلول‌های مغز استخوان در موشی از نژاد خالص تحت تابش اشعه رادیواکتیو قرارگرفت و سپس موش سلول‌های مغز استخوان یا شمار اندکی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز موشی از گونه دیگر را دریافت کرد. همه لنفوسیت‌هایی که پس از مدتی در بدن موش اشعه دیده یافت می‌شد مربوط به موش دهنده سلول‌های مغز استخوان با سلول‌های بنیادی خون‌ساز بودند. این قبیل آزمایش‌ها برای تحقیق پیرامون بلوغ لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌های خونی مفید بوده است.

همه لنفوسیت‌ها برای بالغ شدن از مراحل پیچیده می‌گذرند که طی آن گیرنده‌های آنتی‌ژن خود را بارز می‌سازند و ویژگی‌های فنوتایپی و مهارت‌های کارکردی لازم را کسب می‌کنند. محل‌هایی که مراحل اصلی تکامل لنفوسیت‌ها در آن‌جا رخ می‌دهد، اعضای لنفوئید زایا نامیده می‌شود که شامل مغز استخوان و تیموس می‌باشد. مغز استخوان منشأ پیش‌سازهای همه لنفوسیت‌ها و هم‌چنین محل بلوغ سلول‌های B و تیموس محل بلوغ سلول‌های T است (شکل ۵-۲). جزئیات بیش‌تر روندهای تکامل




**شکل ۶-۲. مراحل فعال‌شدن لنفوسیت.** سلول‌های T مبتدی از تیموس و سلول‌های B نابالغ از مغز استخوان منشأ گرفته و به اعضای لنفوئید ثانویه شامل گره‌های لنفاوی و طحال مهاجرت می‌کنند. در مکان‌های اخیر، بلوغ سلول‌های B کامل می‌گردد. سلول‌های B و T مبتدی با آنتی‌ژن‌ها فعال‌شده و به لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند. بعضی از لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره به جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مترشحه از سلول B اجرایی در گره‌های لنفاوی، طحال و مغز استخوان (در شکل نشان داده نشده است) وارد گردش خون شده و به محل عفونت می‌روند.

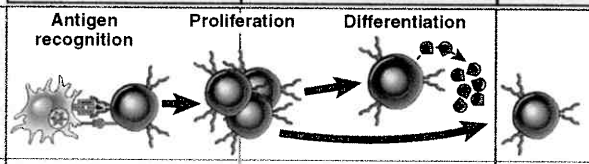
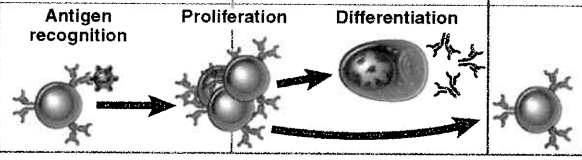
لنفوسیت B و T در فصل هشتم مورد بحث قرار می‌گیرد. لنفوسیت‌های B و T بالغ، لنفوسیت‌های مبتدی[1] خوانده می‌شوند. در پی فعال شدن با آنتی‌ژن، لنفوسیت‌ها دچار تغییراتی متوالی در فنوتایپ و توانایی کارکردی خود می‌شوند.

### *جمعیت‌های لنفوسیتی شناسایی شده براساس سابقه برخورد با آنتی‌ژن*

***در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، لنفوسیت‌های مبتدی که از مغز استخوان یا تیموس منشأ گرفته‌اند به اعضای لنفوئید ثانویه مهاجرت می‌نمایند. لنفوسیت‌های مبتدی در این اعضا با آنتی‌ژن‌ها فعال‌شده و پس از تکثیر به سلول‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند که برخی از این سلول‌ها به بافت‌ها مهاجرت می‌نمایند*** (شکل ۶-۲ و جدول ۳-۲). فعال شدن لنفوسیت‌ها به‌دنبال مراحل متوالی صورت می‌گیرد. این مراحل با ساخت پروتئین‌های جدید نظیر گیرنده‌های سایتوکاینی و سایتوکاین‌ها که برای بسیاری از تغییرات بعدی ضرورت دارند، آغاز می‌شوند. سپس سلول‌های مبتدی تکثیر می‌یابند که پیامد آن افزایش اندازه کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد که موسوم به گسترش کلونی[2] می‌باشد. در بعضی عفونت‌ها تعداد سلول‌های T اختصاصی میکروب بیش از ۵۰۰۰۰ برابر و شمار سلول‌های B اختصاصی به بیش از ۵۰۰۰ برابر حالت طبیعی می‌رسد. این گسترش

1. Navie lymphoctytes 2. Clonal expansion

جدول ۳-۲ ویژگی‌های لنفوسیت‌های مبتدی، اجرایی و خاطره

| Cell type | Stage | | |
|---|---|---|---|
| | Naive | Activated or effector | Memory |
| Helper T lymphocytes |  | | |
| B lymphocytes |  | | |



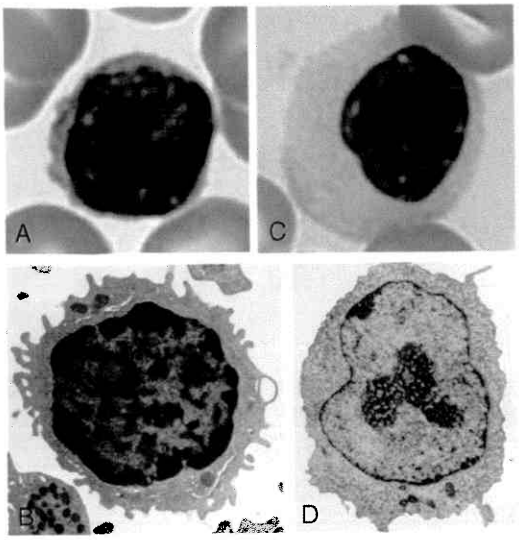
| | سلول مبتدی | لنفوسیت‌های فعال‌شده یا اجرایی | لنفوسیت‌های خاطره |
|---|---|---|---|
| **لنفوسیت T** | | | |
| الگوی مهاجرت | بیش‌تر به گره‌های لنفوئید محیطی | بیش‌تر به بافت‌های التهابی | بیش‌تر به بافت‌های التهابی و مخاطی |
| فراوانی سلول‌های پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن خاص | خیلی کم | زیاد | کم |
| فعالیت‌های اجرایی | ندارد | ترشح سایتوکاین؛ تخریب سلولی | ندارد |
| چرخه سلولی | ندارد | دارد | − / + |
| بیان پروتئین سطحی | | | |
| IL-2R (CD25)زیاد | کم | زیاد | کم |
| L-selectin (CD62L) | زیاد | کم | متغیر |
| IL-7R (CD127) | تا حدودی زیاد | کم | زیاد |
| مولکول‌های چسبان: اینتگرین‌ها، CD44 | کم | زیاد | زیاد |
| گیرنده کموکاین: CCR7 | زیاد | کم | متغیر |
| ایزوفرم CD45 (فقط در انسان‌ها) | CD45RA | CD45RO | CD45RO (متغیر) |
| شکل ظاهری | کوچک: سیتوپلاسم کم | بزرگ: سیتوپلاسم بیش‌تر | کوچک |
| **لنفوسیت B** | | | |
| ایزوتایپ‌ایمونوگلوبولین (Ig) غشایی | IgM و IgD | بیش‌تر IgG و IgA و IgE | بیش‌تر IgG و IgA و IgE |
| میل پیوندی ایمونوگلوبولین‌های تولید شده | به‌طور نسبی کم | در طی پاسخ ایمنی زیاد می‌شود | به‌طورنسبی زیاد |
| فعالیت اجرایی | ندارد | ترشح آنتی‌بادی | ندارد |
| شکل ظاهری | کوچک؛ سیتوپلاسم کم | بزرگ؛ سیتوپلاسم بیش‌تر؛ پلاساسل | کوچک |
| بیان پروتئین سطحی | | | |
| گیرنده کموکاین: CXCR5 | زیاد | کم | ؟ |
| CD27 | کم | زیاد | زیاد |

کلونال سریع لنفوسیت‌های اختصاصی میکروب، برای همگام‌شدن لنفوسیت‌ها با توانایی میکروب‌ها در تکثیر سریع و افزایش تعداد آن‌ها لازم است. هم‌زمان با گسترش کلونال، لنفوسیت‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن به **سلول‌های اجرایی**[1] تمایز می‌یابند. سلول‌های خاطره[2] با عمر طولانی تمایز می‌یابند. سلول‌های خاطره مسئول پاسخ‌های سریع و افزایش یافته (یعنی پاسخ‌های ثانویه) در برخوردهای بعدی آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. بنابراین، جمعیت‌های لنفوسیتی مختلف (مبتدی، اجرایی و خاطره) در تمام نواحی بدن حضور دارند و این جمعیت‌ها را می‌توان براساس معیارهای کارکردی و فنوتایپی مختلف شناسایی نمود (جدول ۳-۲).

جزئیات فعال‌شدن و تمایز لنفوسیت و هم‌چنین کارکرد هر کدام از این جمعیت‌های لنفوسیتی در فصل‌های بعدی این کتاب بحث خواهد شد. اکنون ویژگی‌های فنوتایپی هر جمعیت بیان می‌گردد.

## لنفوسیت‌های مبتدی

لنفوسیت‌های مبتدی، سلول‌های T یا B بالغ تمرکزیافته در اعضای لنفوئید محیطی و گردش خون هستند که هرگز با آنتی‌ژن بیگانه مواجه نشده‌اند (اصطلاح مبتدی به‌علت مواجه‌نشدن با آنتی‌ژن و بی‌تحریکی از دیدگاه ایمنی‌شناسی اشاره دارد). این سلول‌ها اگر آنتی‌ژنی را شناسایی نکنند پس از ۱ تا ۳ ماه از بین می‌روند. هر دو لنفوسیت مبتدی و خاطره که در ادامه شرح داده شده‌اند را لنفوسیت‌های در حال استراحت می‌نامند، زیرا آن‌ها به‌طور فعال تکثیر نمی‌یابند و کارکرد اجرایی نیز ندارند. لنفوسیت‌های B و T مبتدی (و خاطره) را نمی‌توان از لحاظ ریخت‌شناسی به‌سادگی از یکدیگر متمایز کرد. هر دوی این سلول‌ها در گسترش (اسمیر) خونی یا فلوسایتومتری (پیوست I) به‌عنوان لنفوسیت‌های کوچک نامیده می‌شوند. قطر لنفوسیت کوچک ۸ تا ۱۰ میکرومتر است و دارای هسته‌ای بزرگ با هتروکروماتین متراکم و یک حلقه نازک از سیتوپلاسم می‌باشد. سیتوپلاسم این سلول‌ها دارای میتوکندری، ریبوزوم و لیزوزوم بوده ولی فاقد اندامک‌های اختصاصی قابل دیدن می‌باشد (شکل ۷-۲) پیش از تحریک آنتی‌ژنی، لنفوسیت‌های مبتدی، در حالت استراحت، یا در مرحله $G_0$ از چرخه سلولی هستند. در




**شکل ۷-۲. شکل ظاهری لنفوسیت‌ها. A.** تصویر میکروسکوپ نوری لنفوسیت در گسترش (اسمیر) خون محیطی. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از لنفوسیت کوچک. **C.** تصویر میکروسکوپ نوری از لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست). **D.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از لنفوسیت بزرگ (لنفوبلاست).

پاسخ به تحریک، پیش از تکثیر یافتن، آن‌ها وارد مرحله $G_1$ چرخه سلولی می‌شوند. لنفوسیت‌های فعال‌شده بزرگ‌تر (با قطری حدود ۱۰ تا ۱۲ میکرومتر) هستند. سیتوپلاسم و اندامک‌های بیش‌تری دارند؛ آن‌ها هم‌چنین دارای مقدار RNA سیتوپلاسمی بیش‌تری می‌باشند. چنین لنفوسیت‌های فعال‌شده‌ای را لنفوسیت‌های بزرگ یا لنفوبلاست[3] می‌نامند (بازگشت به شکل ۷-۲).

بقای لنفوسیت‌های مبتدی به دو نوع پیام بستگی دارد که یکی از آن‌ها با گیرنده‌های آنتی‌ژنی و دیگری با سایتوکاین‌ها ایجاد می‌گردد، چنین فرض شده است که گیرنده آنتی‌ن سلول‌های B مبتدی، حتی در فقدان آنتی‌ژن، پیام‌های بقا تولید می‌کند و لنفوسیت‌های T مبتدی آنتی‌ژن‌های خودی مختلف را به‌طور ضعیف شناسایی

1. Effector cells
2. Memory cells
3. Lymphoblast

می‌کنند. این امر موجب فراهم شدن پیام‌های بقا، بدون ایجاد پیام‌های قوی‌تر برای گسترش کلون و تمایز به سلول‌های اجرایی، می‌شود. ضرورت بروز گیرنده آنتی‌ژنی برای بقای مجموعه لنفوسیت‌های مبتدی در اعضای لنفوئید محیطی یا مطالعه موش‌ها مشخص گردید. در این آزمایش ژنی که گیرنده آنتی‌ژن سطح سلول‌های B یا T را رمز می‌کرد، پس از بالغ شدن لنفوسیت‌ها حذف شد. لنفوسیت‌های مبتدی بالغی که فاقد گیرنده آنتی‌ژنی در سطح خود بودند پس از ۲ تا ۳ هفته از بین رفتند.

هم‌چنین انواعی از پروتئین‌های ترشحی موسوم به سایتوکاین‌ها، برای بقای لنفوسیت‌های مبتدی ضروری هستند؛ سلول‌های T و B مبتدی به‌طور ذاتی گیرنده‌های این سایتوکاین‌ها را بارز می‌کنند. در میان این سایتوکاین‌ها، اینترلوکین -۷ (IL-7) موجب بقا و شاید تکثیر سلول‌های T مبتدی به میزان کم می‌گردد و عامل فعال‌کننده سلول B (BAFF)، که متعلق به خانواده TNF (عامل نکروز تومور)، است. نیز برای بقای سلول B مبتدی ضروری می‌باشد.

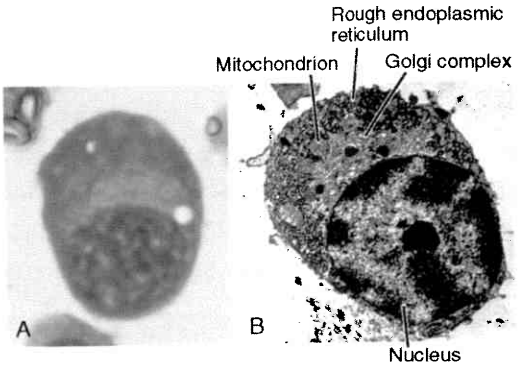
در حالت پایدار به علت توازنی که بین مرگ لنفوسیت‌های مبتدی و هم‌چنین تولید آن‌ها در اعضای لنفوئید زایا وجود دارد، تعداد این سلول‌ها به‌طور نسبی ثابت باقی می‌ماند. هرگونه کاهش لنفوسیت‌ها منجر به تکثیر جبرانی انواع باقی‌مانده در اعضای زایا و افزایش برون‌ده از این اعضا می‌گردد. برای نشان دادن توانایی جمعیت لنفوسیتی در «پرنمودن» فضای موجود می‌تواند به پدیده **تکثیر هومئوستازی**[1] اشاره نمود. اگر لنفوسیت‌های مبتدی به میزبانی که به‌علت نقص ارثی یا پرتودهی دارای کمبود لنفوسیت است (لنفوپنیک گفته می‌شود)، منتقل گردند، شروع به تکثیر نموده و شمار آن‌ها به حدی زیاد می‌شود که نزدیک به تعداد لنفوسیت‌های موجود در جاندار طبیعی خواهد رسید. این فرآیند در زمینه‌های بالینی انتقال سلول‌های بنیادی خون برای درمان برخی بدخیمی‌های خاص و بیماری‌های ژنتیکی رخ می‌دهد. به نظر می‌رسد تکثیر هومئوستازی ناشی از پیام‌هایی است. این پیام‌ها شامل شناسایی ضعیف برخی از آنتی‌ژن‌های خودی و هم‌چنین سایتوکاین‌ها به‌ویژه IL-7 می‌باشد.

## لنفوسیت‌های اجرایی

پس از فعال شدن لنفوسیت‌های مبتدی، آن‌ها بزرگ‌تر شده و تکثیر می‌یابند. در این حالت لنفوبلاست خوانده می‌شوند. بعضی از این سلول‌ها به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های اجرایی قادرند مولکول‌هایی تولید کنند که آنتی‌ژن‌های بیگانه را حذف می‌نمایند. لنفوسیت‌های اجرایی شامل سلول‌های T کمکی، لنفوسیت‌های T سلولکش (CTLs) و پلاساسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌باشند. سلول‌های T کمکی که به‌طور معمول $CD4^+$ هستند، مولکول‌های سطحی نظیر لیگاند (CD154) را بارز نموده و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که با ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B برهم‌کنش داده و آن‌ها را فعال می‌نمایند. سلول‌های CTL تمایز یافته دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی پروتئین‌هایی می‌باشند که سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری را از بین می‌برند. هر دو نوع سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ و $CD8^+$ به‌طور معمول پروتئین‌های سطحی را بارز می‌نمایند که نشان‌دهنده فعال‌شدن آن‌ها می‌باشد. از جمله این پروتئین‌های سطحی می‌توان به CD25 (بخشی از گیرنده عامل رشد سلول T یعنی IL-2) و الگوهای تغییریافته مولکول‌های چسبان (سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها که در فصل سوم بیان شده‌اند) اشاره نمود. بخش عمده‌ای از لنفوسیت‌های T اجرایی تمایز یافته عمر کوتاهی داشته و دچار خودنوسازی نمی‌شوند.

بسیاری از سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی از نظر ریخت‌شناسی در نقش **پلاسما سل** شناسایی می‌شوند که سلول‌هایی با هسته واضح و سیتوپلاسم فراوان و شبکه اندوپلاسمی خشن و متراکم و دستگاه گلژی مشخص در اطراف هسته هستند. در شبکه اندپلاسمی خشن، آنتی‌بادی‌ها (و دیگر فرآورده‌های ترشحی و غشایی) ساخته می‌شوند و در دستگاه گلژی مولکول‌های آنتی‌بادی شکل نهایی خود را به‌دست می‌آورند و برای ترشح بسته‌بندی می‌گردند (شکل ۸-۲) گمان می‌رود که نیمی (یا تعداد بیش‌تری) از mRNA پلاسما سل‌ها برای رمزدهی پروتئین‌های آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. پلاسما سل‌ها در

1. Homeotatic proliferation




شکل ۸-۲. شکل ظاهری پلاسما سل‌ها. A. تصویر میکروسکوپ نوری پلاسما سل در بافت. B. تصویر میکروسکوپ الکترونی از پلاسما سل.

اعضای لنفوئید و کانون‌های ایجاد پاسخ‌های ایمنی تکامل می‌یابند و سپس اغلب به مغز استخوان مهاجرت می‌کند. برخی از آن‌ها برای مدت طولانی پس از ایجاد پاسخ ایمنی و حتی پس از حذف آنتی‌ژن زنده می‌مانند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به نام پلاسمابلاست به‌ندرت در گردش خون یافت می‌شوند و احتمال دارد پیش‌سازهای پلاسماسل‌های با عمر طولانی در بافت‌ها باشند.

## لنفوسیت‌های خاطره

سلول‌های خاطره ممکن است سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن بقا یافته و به‌صورت فعال اما خاموش یا در حالت تکثیر آهسته بدون نیاز به تحریک آنتی‌ژنی وجود داشته باشند. سلول‌های خاطره با توجه به پروتئین‌های سطحی‌شان از لنفوسیت‌های مبتدی و اجرایی تازه فعال‌شده قابل افتراق هستند. با وجود این هنوز به‌طور قطعی مشخص نیست چه پروتئین‌هایی شاخص‌های اصلی لنفوسیت‌های خاطره هستند (بازگشت به جدول ۳-۲). سلول‌های T خاطره مانند سلول‌های T مبتدی و برخلاف سلول‌های T اجرایی مقادیر زیادی از گیرنده‌های IL-7 (CD127) را بارز می‌سازند. هم‌چنین سلول‌های T خاطره مولکول‌های سطحی را بارز می‌کنند که مهاجرت آن‌ها را به جایگاه عفونت در هر مکانی از بدن تسهیل می‌نماید (در ادامه همین فصل بیان می‌شود). در انسان، اکثر سلول‌های T مبتدی ایزوفروم ۲۰۰ کیلودالتونی از نوعی مولکول سطحی به نام CD45 را بارز می‌کنند که این مولکول دارای قطعه‌ای است که از اگزونی به نام A رمزدهی می‌شود. این ایزوفرم CD45 را می‌توان با آنتی‌بادی‌های اختصاصی قطعه A شناسایی کرد بنابراین آن را CD45RA (برای «محدود بودن به A») می‌نامند. در مقابل، بیش‌تر لنفوسیت‌های T فعال‌شده و خاطره ایزوفرم ۱۸۰ کیلودالتونی CD45 را بارز می‌کنند که فاقد قطعه رمز شده از اگزون A می‌باشد. این ایزوفرم CD45 را CD45RO می‌نامند. بااین‌حال، این روش تشخیص سلول‌های T مبتدی از خاطره کامل نیست، زیرا تبدیل جمعیت‌های $CD45RA^+$ به $CD45RO^+$ به یکدیگر اثبات شده است.

به نظر می‌آید سلول‌های T خاطره از جنبه‌های مختلف ناهمگون (هتروژن) می‌باشند. زیرگروه‌های مختلفی از آن‌ها وجود دارد که محل استقرار و ویژگی‌هایشان با یکدیگر متفاوت است. جزئیات بیش‌تر درباره سلول‌های T و B خاطره به ترتیب در فصل‌های نهم و دوازدهم تشریح خواهد شد.

ویژگی‌های متمایزکننده لنفوسیت‌های مبتدی، اجرایی و خاطره بازتابی از برنامه‌های متفاوت بروز ژن است که با عوامل رونویسی و هم‌چنین تغییرات ثابت اپی‌ژنتیک شامل متیله‌شدن DNA و تغییر وضعیت کروماتین تنظیم می‌گردد. در حال حاضر درک ما از این عوامل مولکولی تعیین‌کننده فنوتایپ لنفوسیت بالغ، ناقص و در مراحل ابتدایی است. به‌عنوان مثال، عامل رونویسی به نام عامل دوم شبه کروپل[1] (KLF-2) برای حفظ فنوتایپ سلول T مبتدی ضروری است. هم‌چنین فنوتایپ انواع مختلف سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ از لحاظ نوع فعالیت به نام سلول‌های $T_H1$، $T_H2$ و $T_H17$ به‌ترتیب به عوامل رونویسی T-bet، GATA-3 و RORγT و هم‌چنین به تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژن سایتوکاین‌ها مربوط می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰).

برای حفظ فنوتایپ سلول‌های T و B خاطره دیگر عوامل رونویسی نیز لازم است. شناخت ما از شاخص‌های

1. Krupple-lije factor 2

مولکولی بارز شده در جهت تعیین فنوتیپ لنفوسیت‌ها ناقص و رو به رشد می‌باشد.

## سلول‌های لنفوئید ذاتی

***سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILCs) شامل چندین زیرگروه از سلول‌های مشتق از مغز استخوان می‌باشندکه مرتبط با سلول‌های لنفوئید بوده و از لحاظ ریخت‌شناسی و کارهای اجرایی بیش‌تر سلول‌های T می‌باشند اما گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T را ندارند.*** از کارکردهای اساسی سلول‌های ILC ایجاد پاسخ اولیه در برابر عوامل بیماری‌زای عفونی، شناسایی سلول‌های دچار استرس شده و آسیب‌دیده میزبان و کمک به از بین بردن این سلول‌ها و در نهایت جهت دادن به ماهیت پاسخ ایمنی تطبیقی است که در پی این پاسخ‌ها ایجاد می‌شود.

نخستین و بهترین سلول‌های لنفوئید ذاتی شناخته شده، سلول‌های کشنده ذاتی (NK) می‌باشند که سایتوکاین IFN-$\gamma$ را ترشح کرده و سلول‌های آلوده و یا آسیب‌دیده را از بین می‌برند. هم‌چنان‌که گفته شد سلول‌های NK، IFN-$\gamma$ ترشح می‌کنند و یک سایتوکاین می‌باشد که هم‌چنین از سلول‌های $T_H17$ (زیرگروهی از سلول‌های T کمکی اجرایی) نیز ترشح می‌شود. ما در فصل چهار با جزئیات بیش‌تر به توصیف سلول‌های NK می‌پردازیم.

در زیرگروه‌های سلول‌های لنفوئید ذاتی سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که از زیرگروه‌های خاصی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ ساخته می‌شوند و عبارتند از: IL-5، IL-13، IL-17 و IL-22. کارکردهای این سایتوکاین‌ها در فصل ۱۰ و هنگامی که کارکردهای سلول‌های T $CD4^+$ شرح داده شود، بیش‌تر توصیف می‌شود. سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید زیرگروهی از سلول‌های لنفوئید ذاتی هستند که سایتوکاین‌های لنفوتوکسین و TNF را ساخته و برای شکل‌گیری و سازماندهی بافت‌های لنفوئیدی ثانویه ضروری می‌باشد. بعدها در همین فصل بیش‌تر به آن‌ها می‌پردازیم.

## آناتومی و فعالیت‌های بافت‌های لنفوئید

برای بهینه‌سازی برهم‌کنش‌های سلولی در مراحل شناسایی و فعال شدن لنفوسیت در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در بافت‌ها و اعضای لنفوئید مشخص که همان محل نقل و انتقال و تمرکز آنتی‌ژن‌های خارجی است. مستقر و متمرکز شده‌اند. در فصل سوم خواهید خواند که این تمرکز ثابت و دائمی نیست، بلکه بسیاری از لنفوسیت‌ها به‌طور مداوم در خون و بافت‌ها جابجا می‌شوند.

***بافت‌های لنفوئید در هرگروه اعضای زایا یا اعضای لنفوئید اولیه یا مرکزی اعضای لنفوئید زایا مکان‌هایی هستندکه در آن‌جا لنفوسیت‌ها برای نخستین‌بار گیرنده‌های آنتی‌ژنی را در سطح خود بارز می‌سازند و بلوغ ریخت‌شناختی و کارکردی خود را به‌دست می‌آورند. اعضای لنفوئید محیطی، محل آغاز پاسخ لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های بیگانه و تمایز آن‌ها می‌باشند*** (بازگشت به شکل ۵-۲). اعضای لنفوئید زایا در پستانداران بالغ عبارتند از مغز استخوان و تیموس که به ترتیب خاستگاه سلول‌های B و سلول‌های T می‌باشند. لنفوسیت‌های B پس از طی برخی از مراحل بلوغ در مغز استخوان وارد گردش خون شده و برای رسیدن به بلوغ کامل در اعضای لنفوئید محیطی شامل طحال و گره‌های لنفاوی مستقر می‌گردند. لنفوسیت‌های T به‌طور کامل در تیموس بالغ می‌شوند و از طریق گردش خون وارد اعضای لنفوئید محیطی و بافت‌ها شده و در آن‌جا مستقر می‌گردند. تأمین فاکتورهای رشد و دیگر پیام‌های مولکولی برای بلوغ لنفوسیت‌ها و ارائه آنتی‌ژن‌های خودی برای شناسایی و انتخاب لنفوسیت‌های در حال بلوغ، دو فعالیت مهم اعضای زایا می‌باشد (بازگشت به فصل ۸). اعضای لنفوئید محیطی شامل گره‌های لنفاوی، طحال، سیستم ایمنی وابسته به پوست (جلد) و سیستم ایمنی مخاطی می‌باشند. افزون بر این توده‌های لنفوسیتی با حدود نامشخص در بافت‌های همبند و به‌طور تقریبی همه اعضای بدن وجود دارند. همه اعضای لنفوئید محیطی اعمال مشترکی انجام می‌دهند. از آن جمله، دریافت آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌دهی لنفوسیت‌های مبتدی به نقطه‌ای مشخص است که موجب آغاز ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و تفکیک لنفوسیت‌های B و T می‌گردد. فقط در شرایط خاص که نیاز به برهم‌کنش این دو نوع لنفوسیت است، تفکیکی صورت نمی‌پذیرد.

## مغز استخوان[1]

***مغز استخوان در افراد بالغ محل تولید اکثر سلول‌های خونی بالغ شامل گلبول‌های قرمز، گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها و هم‌چنین محل وقایع اولیه روند بلوغ لنفوسیت‌های B می‌باشد.*** در طی زندگی جنینی، تولید همه سلول‌های خونی، به نام **خون‌سازی**[2] (شکل ۹-۲)، ابتدا از جزایر خونی کیسه زرده و بافت مزانشیمی اطراف آئورت آغاز شده و سپس بین ماه‌های سوم و چهارم بارداری در کبد صورت می‌گیرد. به‌تدریج این فرآیند دوباره به مغز استخوان واگذار می‌شود. در هنگام تولد، خون‌سازی به‌طور عمده در استخوان‌های اسکلتی به‌ویژه مغز استخوان‌های پهن رخ می‌دهد. بنابراین در سن بلوغ، خون‌سازی بیش‌تر در استخوان جناغ، مهره‌ها، استخوان‌های ایلیاک و دنده‌ها انجام می‌گیرد. مغز قرمز استخوان که در این استخوان‌ها یافت می‌شود، داربستی اسفنجی شکل است که در لابه‌لای بافت استخوانی طویل قرار دارد. فضای داربست با شبکه متراکم سینوس‌های رگی که آستری از سلول‌های اندوتلیال داشته و به غشای پایه منقطع اتصال دارند، پر شده است. در خارج از سینوس‌های رگی گروهی از پیش‌سازهای سلول‌های خونی در مراحل مختلف رشد به همراه سلول‌های چربی بالغ قرار دارند. سلول‌های پیش‌ساز خونی بالغ می‌شوند و از طریق غشای پایه سینوس‌های رگی و از بین سلول‌های اندوتلیال خارج می‌شوند و به گردش خون می‌پیوندند. هنگامی که مغز استخوان آسیب می‌بیند و یا نیاز به تولید سلول‌های خونی زیاد می‌شود، کبد و طحال در نقش مکان‌هایی برای خون‌سازی خارج از مغز استخوان وارد عمل می‌شوند.

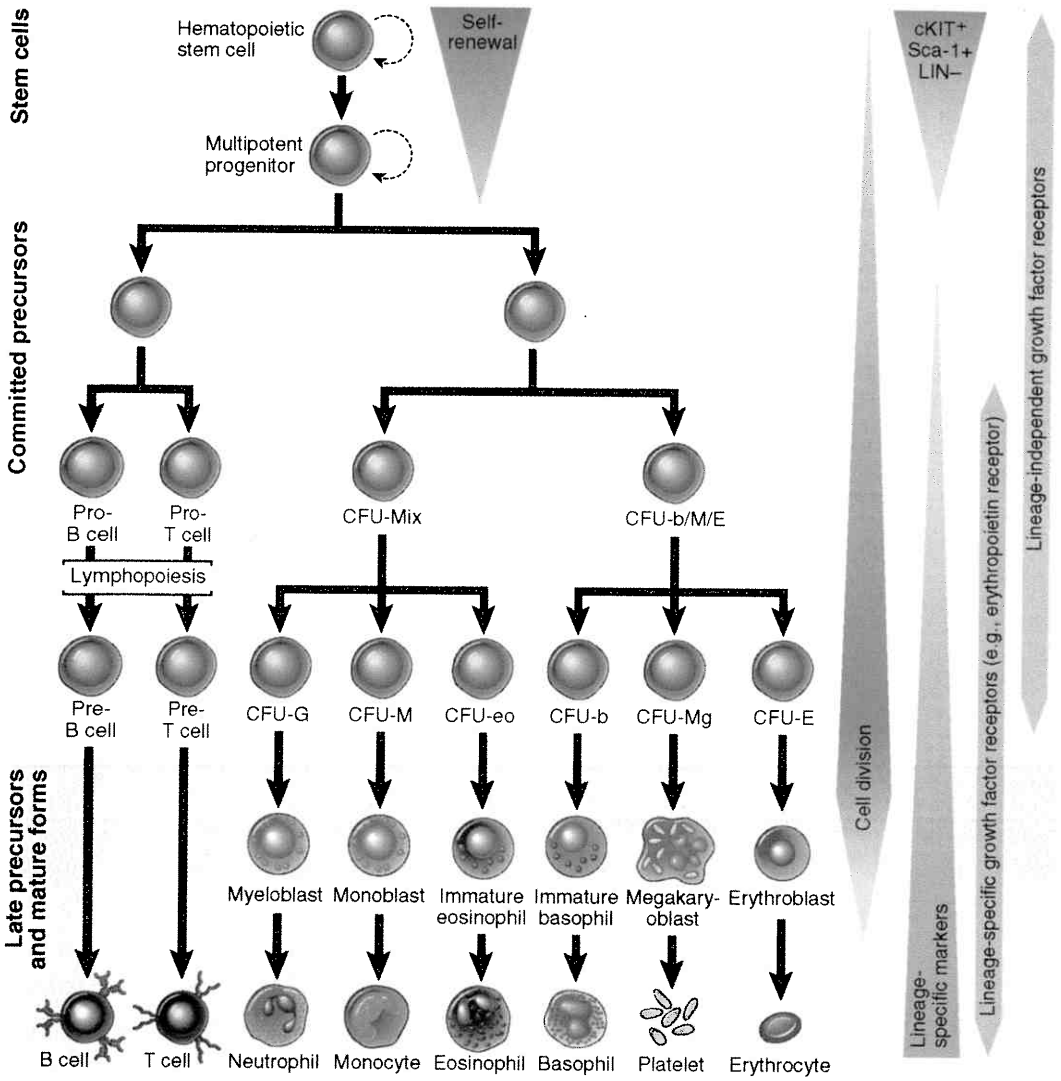
منشأ همه سلول‌های خونی، سلول بنیادی خون‌ساز[3] (HSC) است که در مغز استخوان به گلبول قرمز، گرانولوسیت، مونوسیت، سلول دندریتیک، پلاکت، لنفوسیت‌های B و T و سلول NK تبدیل می‌گردد (بازگشت به شکل ۹-۲). این سلول چندتوانه[4] است، بدین معنی که قابلیت ایجاد همه انواع سلول‌های بالغ خون را دارد. هم‌چنین سلول بنیادی خون‌ساز، خودنوساز است زیرا پس از هر تقسیم، حداقل یکی از سلول‌های دختری ویژگی‌های هر سلول بنیادی را حفظ می‌کند و دیگری به رده خاص سلولی تمایز می‌یابد (این حالت تقسیم ناقرینه نامیده می‌شود) سلول بنیادی خون‌ساز فاقد شاخص‌های سطحی سلول‌های تمایز یافته خونی می‌باشد. اما دو نوع پروتئین با نام‌های CD34 و c-Kit در سطح خود بروز می‌دهد HSC‌ها در مغز استخوان در محل‌های خاص میکروسکوپی نگهداری می‌شوند. در این نقاط سلول‌های استرومال غیرخون‌ساز پیام‌های وابسته به تمایز نزدیک و عوامل محلول لازم برای تقسیم خودسازی HSC‌ها را تأمین می‌کنند.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز به دو نوع سلول چندتوانه پیش‌ساز تبدیل می‌شوند. یکی از آن‌ها سلول‌های لنفوئید و برخی از سلول‌های میلوئید را می‌سازد. و نوع دوم، دیگر سلول‌های رده میلوئید، گلبول‌های قرمز (اریتروسیت) و پلاکت‌ها را می‌سازد. پیش تاز مشترک لنفوئید و میلوئید، پیش‌سازهای متعهد سلول T، سلول B و یا رده سلول‌های لنفوئید ذاتی و هم‌چنین برخی از سلول‌های رده میلوئید را می‌سازد.

پیش‌تازهای مشترک میلوئید ـ مگاکاریوسیت ـ اریتروئید، پیش‌سازهای متعهد یکی از رده‌های ارتیروئید، مگاکاریوسیت، گرانولوسیت و مونوسیت تبدیل شده و در نهایت به ترتیب به گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها، گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها) و مونوسیت‌های بالغ تکامل می‌یابند. اکثر سلول‌های دندریتیک از رده مونوسیتی تکامل می‌یابند.

***سایتوکاین‌ها، تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز در مغز استخوان را تحریک می‌کنند*** (بازگشت به شکل ۹-۲). به‌دلیل توانایی سایتوکاین‌ها در تحریک رشد و تکامل انواع کلونی‌های لکوسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز از سلول‌های بنیادی، به بسیاری از این سایتوکاین‌ها، **عوامل محرک کلونی** می‌گویند. سایتوکاین‌های کارآمد در خون‌سازی از سلول‌های استرومال و ماکروفاژهای مغز استخوان ترشح می‌شوند، بنابراین در مغز استخوان محیطی موضعی مساعدی برای خون‌سازی فراهم می‌گردد. هم‌چنین ترشح این سایتوکاین‌ها از لنفوسیت‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن، ماکروفاژهای تحریک‌شده با

1. Bone marrow
2. Hematopoiesis
3. Hematopoietic stem cell
4. Pluripotent




**شکل ۹-۲. خون‌سازی.** تکامل رده‌های مختلف سلول‌های خونی در این «درخت خون‌سازی» به تصویر کشیده شده است. هم‌چنین سایتوکاین‌های اصلی که عامل بلوغ این رده‌ها هستند در جدول ۴-۲ نمایش داده شده‌اند. تکامل لنفوسیت‌ها با ایجاد پیش‌ساز مشترک لنفوئیدی در ادامه این فصل و در شکل ۲-۸ تشریح شده است. بیش‌تر سلول‌های دندریتیک نیز از همان پیش‌ساز مشترک میلوئید که مونوسیت‌ها را می‌سازد (نشان داده نشده است)، مشتق می‌شوند. ماست‌سل‌ها، سلول‌های NK و دیگر سلول‌های لنفوئید ذاتی (نشان داده نشده است) نیز از پیش‌تازهای متعهد مغز استخوان منشأ می‌گیرند.

سایتوکاین یا میکروب، سازوکارهای نوسازی لکوسیتی را برای جایگزینی لکوسیت‌های مصرف‌شده در طی واکنش‌های ایمنی و التهابی فعال می‌کند. اسامی و ویژگی‌های سایتوکاین‌های اصلی کارآمد در خون‌سازی در جدول ۴-۲ نشان داده شده است.

افزون بر سلول‌های خودنوساز بنیادی و دودمان‌های

جدول ۴-۲ سایتوکاین‌های خون‌ساز

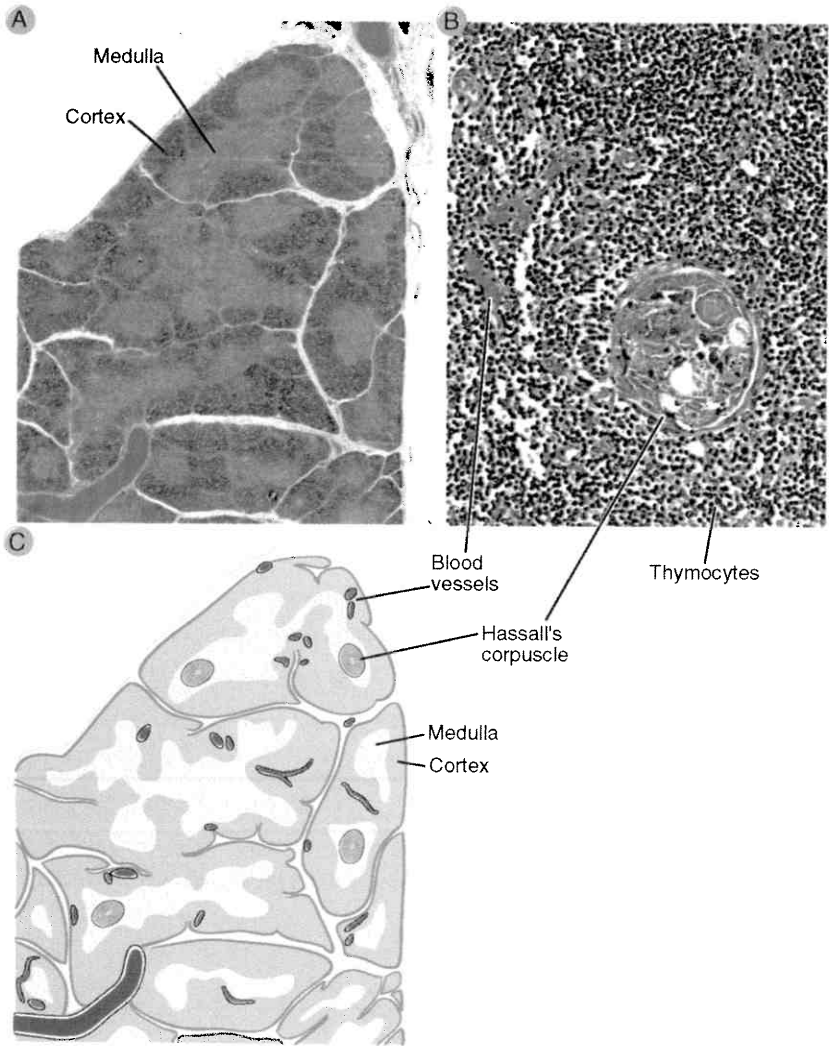
| سایتوکاین | وزن مولکولی | منابع سلولی عمده | اهداف سلولی عمده | جمعیت‌های سلولی القاشده عمده |
|---|---|---|---|---|
| عامل سلول بنیادی (لیگاند c-Kit) | ۲۴kD | سلول‌های استرومال مغز استخوان | سلول‌های بنیادی خون‌ساز | همه جمعیت‌های سلولی |
| اینترلوکین ۷ (IL-7) | ۲۵kD | فیبروبلاست‌ها و سلول‌های استرومال مغز استخوان | پیش‌تازهای نابالغ لنفوئیدی | لنفوسیت‌های T |
| اینترلوکین ۳ (IL-3) | ۲۰-۲۶kD | سلول‌های T | پیش‌تازهای نابالغ | همه جمعیت‌های سلولی |
| عامل محرک کلونی گرانولوسیتی - مونوسیتی (GM-CSF) | ۱۸-۲۲kD | سلول‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها | پیش‌تازهای نابالغ و متعهد میلوئیدی، مکروفاژهای بالغ | گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها، فعال‌سازی ماکروفاژ |
| عامل محرک کلونی مونوسیتی (M-CSF) | دو زنجیره ۷۰-۹۰kD با زیرواحدهای ۴۰kD | ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های مغز استخوان و فیبروبلاست‌ها | پیش‌تازهای متعهد | مونوسیت‌ها |
| عامل محرک کلونی گرانولوسیتی (G-CSF) | ۱۹kD | ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال | پیش‌تازهای متعهد گرانولوسیتی | گرانولوسیت‌ها |
| لیگاند Flt-3 | 3.kD | سلول‌های زمینه‌ای مغز استخوان | سلول‌های بنیادی مغز استخوان، پیش‌تازهای سلول‌های دندریتیک و سلول B | سلول‌های دندریتیک کلاسیک و پلاسماسیتوئید و سلول‌های B |

تکامل یافته آن‌ها در مغز استخوان، تعدادی پلاسماسل ترشح‌کننده آنتی‌بادی نیز موجود می‌باشد. این سلول‌ها، لنفوسیت‌های B هستند که در اعضای لنفوئید پس از مواجه با آنتی‌ژن به پلاسماسل تبدیل شده و به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند. پلاسماسل‌ها در محل اخیر ممکن است برای سال‌ها زنده باقی بمانند و به‌طور پیوسته آنتی‌بادی تولیدکننده مغز استخوان هم‌چنین دارای سلول‌های B فولیکولی می‌باشد که پیوسته در گردش باشند و ممکن است به میکروب‌های خونی پاسخ دهند. افزون بر این برخی از لنفوسیت‌های T خاطره با عمر طولانی نیز به مغز استخوان مهاجرت نموده و در آن‌جا مستقر شوند.

## تیموس

تیموس محل بالغ شدن لنفوسیت‌های T است. این عضو دو لوب دارد که در قسمت قدامی قفسه سینه جای دارند. هر لوب تیموس با تیغه‌های فیبری به چندین لوبول تقسیم می‌شود و هر لوبول نیز دارای بخش قشری[1] و مرکزی[2] است (شکل ۱۰-۲). بخش قشری حاوی مجموعه متراکمی از لنفوسیت‌های T می‌باشد و در ناحیه مرکزی که در رنگ‌آمیزی روشن‌تر دیده می‌شود، لنفوسیت‌ها به‌طور پراکنده قرارگرفته‌اند. ماکروفاژهای مشتق از مغز استخوان و سلول‌های دندریتیک به‌طور تقریبی همگی در بخش مرکزی تیموس بافت می‌شوند. هم‌چنین سلول‌های اپی‌تلیال که سیتوپلاسم فراوان و منشأ غیرلنفاوی دارند، از سلول‌هایی هستند که در سراسر تیموس پراکنده‌اند. IL-7 که در مراحل اولیه برای ایجاد سلول T لازم است، از **سلول‌های اپی‌تلیال قشری** تیموس تولید می‌گردد. زیرگروه‌های جدایی از این سلول‌های اپی‌تلیال به نام **سلول‌های اپی‌تلیال مرکزی تیموس** (بیش‌تر به اختصار TMEC گفته می‌شوند) فقط در ناحیه مرکزی تیموس یافت می‌شوند. این سلول‌ها نقش ویژه‌ای در ارائه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T در حال رشد دارند و باعث حذف

1. Cortex
2. Medullary




**شکل ۱۰-۲. شکل ظاهری تیموس.** A. تصویر میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی کم از یک لوب تیموس که در آن بخش قشری (کورتکس) و مرکزی (مدولا) نشان داده شده است. قشر خارجی با رنگ آبی تیره و مدولای درون با رنگ آبی روشن مشخص می‌باشند. B. تصویر میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی زیاد از مدولای تیموس. سلول‌های کوچک متعدد با رنگ آبی همان سلول‌های در حال تکامل هستند که تیموسیت نامیده می‌شوند و ساختار صورتی بزرگ‌تر جسم هاسال است که مشخصه منحصر به فرد مدولای تیموس می‌باشد، اما کارکرد آن به‌طور کامل مشخص نشده است. C. نمای شماتیک از تیموس که بخشی از یک لوب را که با تیغه‌های فیبری به لوبول‌های متعددی تقسیم شده است، نشان می‌دهد.

آن‌ها می‌شوند. این نوعی سازوکارها تحمل سیستم ایمنی نسبت به خود است که جزئیات آن در فصل پانزدهم مورد بحث قرار می‌گیرد در بخش مرکزی تیموس ساختارهای ویژه‌ای به نام اجسام هاسال وجود دارد که از حلقه‌های به هم فشرده سلول‌های مرده باشند. در تیموس رگ‌های خونی زیادی وجود دارد و هم‌چنین دارای رگ‌های لنفاوی وابران برای تخلیه به گره‌های لنفاوی قفسه‌سینه است. تیموس در دوران جنینی طی تکامل قفسه‌سینه و گردن، از به درون

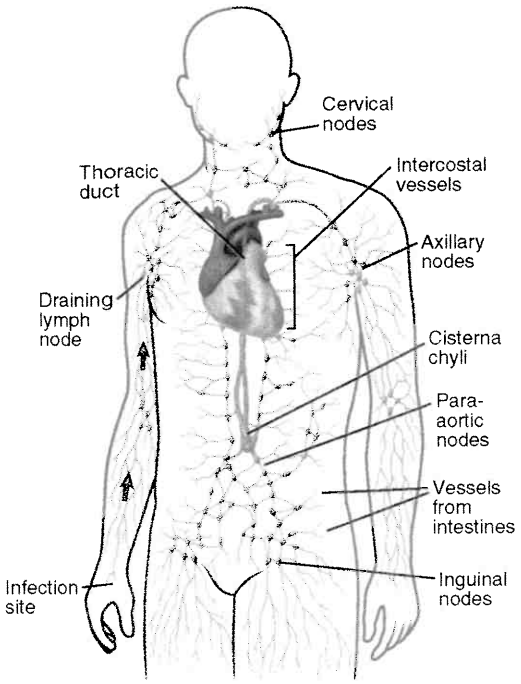
کشیده شدن اکتودرم در شکاف‌های حلقی ایجاد می‌شود. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و پیش‌سازهای لنفوسیتی از مغز استخوان مشتق می‌شود.

افراد مبتلا به سندرم دی‌جرج[1] به‌علت جهش در ژنی که برای تکامل تیموس ضروری است، دچار کمبود لنفوسیت‌های T هستند (بازگشت به فصل ۲۱). در موش «برهنه»[2] که به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات ایمونولوژیک استفاده می‌شود، جهش در ژن سازنده یکی از عوامل رونویسی از DNA باعث اختلال در تمایز و شکل‌گیری انواع خاصی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود که برای تکامل طبیعی تیموس و فولیکول‌های مو، ضروری هستند؛ بنابراین، این موش‌ها سلول T و مو ندارند.

لنفوسیت‌های تیموس را **تیموسیت**[3] می‌نامند. این سلول‌ها، لنفوسیت‌های T هستند که در مراحل مختلف بلوغ قرار دارند. بیش‌تر سلول‌های نابالغ به تیموس وارد شده و در ناحیه قشری (کورتکس) بلوغ خود را آغاز می‌کنند. هم‌چنان‌که تیموسیت‌ها بالغ می‌شوند به سمت ناحیه مرکزی (مدولا) مهاجرت می‌کنند، بنابراین قسمت مرکزی تیموس بیش‌تر حاوی لنفوسیت‌های T بالغ است. فقط لنفوسیت‌های T بالغ می‌توانند تیموس را ترک و وارد جریان خون یا بافت‌های لنفوئید محیطی گردند. جزئیات روند بلوغ تیموسیت‌ها در فصل هشتم بیان خواهد شد.

## سیستم لنفاوی

سیستم لنفاوی از رگ‌های ویژه تشکیل شده است. این رگ‌ها مایع بافتی را به گره‌های لنفاوی و از آن‌جا به خون انتقال می‌دهند. این عمل برای هومئوستاز مایع بافتی و بروز پاسخ‌های ایمنی ضروری است (شکل ۱۱-۲). مایع میان‌بافتی به‌طور پیوسته در همه بافت‌ها ایجاد می‌گردد. آسیب بافتی یا بروز عفونت، به‌شدت سبب افزایش میزان موضعی این مایع می‌گردد. پوست، پوشش‌های دیگر بدن و اعضای پارانشیمی، مویرگ‌های لنفاوی فراوانی دارند که مایع میان‌بافتی تراوش یافته از پلاسما را جذب می‌کنند. مویرگ‌های لنفاوی کانال‌های رگی با انتهای بسته هستند که با سلول‌های پوششی چندلایه از درون پوشیده شده‌اند. این مویرگ‌ها فاقد اتصالات محکم بین سلول‌های غشای پایه مشابه آن‌چه که در رگ‌های خونی دیده می‌شود، می‌باشند.




**شکل ۱۱-۲. سیستم لنفاوی.** در این شکل، رگ‌های لنفاوی اصلی که به بزرگ سیاهرگ زیرین (و بزرگ سیاهرگ زبرین که در شکل نشان داده نشده است) می‌پیوندند و مجموعه گره‌های لنفاوی نشان داده شده است. آنتی‌ژن‌ها در جایگاه عفونت به دام افتاده و به گره‌های لنفی موضعی انتقال داده می‌شوند و پاسخ ایمنی در آن‌جا آغاز می‌گردد.

مویرگ‌های لنفاوی انتهایی به مایع میان‌بافتی اجازه ورود به درون رگ می‌دهند، از طرفی دیگر پوشش چندلایه سلول‌های اندوتلیال و هم‌چنین دریچه‌های یک‌سویه در درون فضای رگ مانع جریان رو به عقب مایع می‌گردد. به این مایع جذب‌شده **لنف**[4] می‌گویند که در رگ‌های لنفاوی به جریان می‌افتد. در اثر انقباض سلول‌های عضلات صاف پیرامون رگ و فشار ناشی از حرکت بافت‌های عضلانی - اسکلتی، لنف به درون رگ‌های لنفاوی بزرگ‌تر می‌ریزد.

1. DiGeorge syndrome
2. Nude mouse
3. Thymocyte cells
4. Lymph

رگ‌های لنفاوی که لنف را به گره‌های لنفاوی می‌برند، رگ‌های لنفاوی آوران[1] و رگ‌هایی که لنف را از گره‌های لنفاوی خارج می‌کنند. وابران[2] نام دارند. از آن‌جا که گره‌های لنفاوی به‌صورت پشت سر هم در مسیر رگ‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند، رگی که برای یک گره وابران تلقی می‌شود، احتمال دارد برای گره دیگری آوران باشد. رگ‌های وابران سرانجام به یک رگ لنفاوی بزرگ با نام مجرای سینه‌ای[3] می‌ریزند. لنفی که وارد مجرای صدری می‌شود، در نهایت به بزرگ سیاهرگ زبرین[4] می‌ریزد. سپس لنف قسمت راست بالای تنه، بازوی راست و سمت راست سر به مجرای لنفاوی راست و از آن‌جا به بزرگ سیاهرگ زبرین می‌ریزد. روزانه حدود ۲ لیتر لنف به‌طور طبیعی به گردش خون باز می‌گردد و اختلال سیستم لنفاوی به‌سرعت باعث تورم بافتی می‌شود.

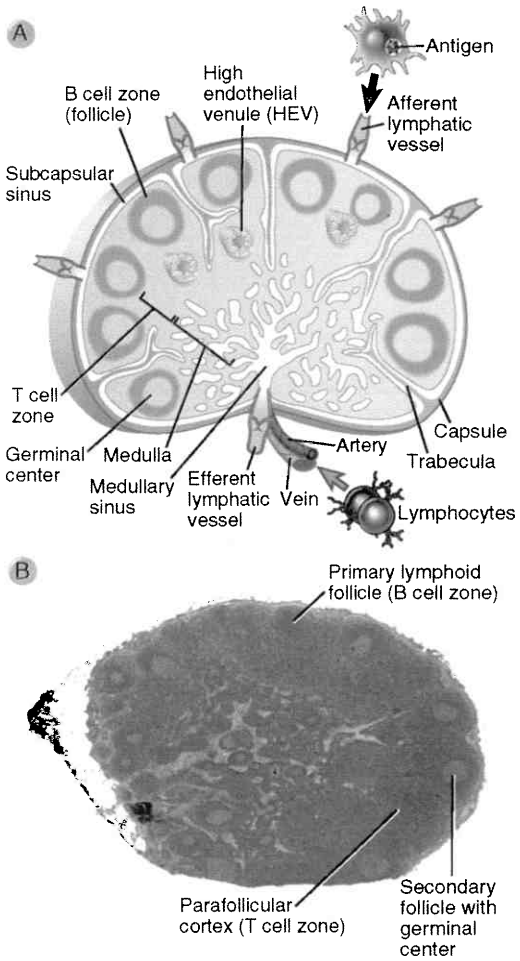
سیستم لنفاوی عمل جمع‌آوری آنتی‌ژن‌های میکروبی از محل‌های ورود و تحویل آن‌ها به گره‌های لنفاوی، جایی که سبب تحریک و ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌گردد، را انجام می‌دهد. میکروب‌ها به‌طور عمده بیشتر از طریق پوست و مجاری گوارشی و تنفسی وارد بدن می‌گردند. همه این بافت‌ها دارای لایه اپی‌تلیال هستند و واجد سلول‌های دندریتیک و رگ‌های لنفاوی می‌باشند. سلول‌های دندریتیک بعضی از آنتی‌ژن‌های میکروبی را به دام انداخته و وارد رگ‌های لنفاوی می‌شوند، دیگر میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های محلول به شکل آزاد و مستقل از سلول‌های دندریتیک وارد رگ‌های لنفاوی می‌شوند. افزون بر این، میانجی‌های التهابی محلول، همانند کموکاین‌ها، که در جایگاه‌های عفونت تولید شده‌اند، وارد مجاری لنفاوی می‌شوند. گره‌های لنفاوی در امتداد رگ‌های لنفاوی واقع شده‌اند و به‌صورت صافی‌هایی عمل می‌کنند که در نقاط مختلف بدن قبل از آن‌که لنف به جریان خون برسد، از آنتی‌ژن‌های محلول و آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول‌های دندریتیک نمونه‌برداری می‌نمایند. سپس سیستم ایمنی این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کند (این فرآیند در فصل ۶ توصیف می‌شود).

## گره‌های لنفاوی[5]

***گره‌های لنفاوی، اعضای لنفوئید ثانویه دارای کپسول و رگ هستند. از لحاظ آناتومی این گره‌ها ویژگی‌هایی دارند که آن‌ها را برای آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در برابر آنتی‌ژن‌هایی که از راه لنف از بافت‌ها وارد گره شده‌اند، مناسب می‌سازد*** (شکل ۱۲-۲). گره‌های لنفاوی در امتداد مجاری لنفاوی در سراسر بدن قرار گرفته‌اند و به آنتی‌ژن‌هایی که از طریق سطوح پوشش وارد شده‌اند و یا در مایع بینابینی در اکثر بافت‌ها وجود دارند، دسترسی دارند. هر گره لنفاوی با یک کپسول فیبری احاطه می‌گردد. در زیر کپسول سیستم سینوسی وجود دارد. در درون سینوس سلول‌های رتیکولی قرار دارند که با پل‌هایی از رشته‌های کلاژن و دیگر پروتئین‌های زمینه‌ای خارج سلولی با یکدیگر در ارتباط هستند. این سیستم سینوسی از لنف، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و دیگر انواع سلول‌ها اشباع شده است. لنف از راه رگ‌های لنفاوی آوران وارد سینوس زیرکپسولی (حاشیه‌ای[6]) می‌شود و از آن‌جا به طرف سینوس مرکزی حرکت می‌کند و سپس گره لنفاوی را از طریق رگ لنفاوی وابران ترک می‌کند. درست در زیر سینوس زیرکپسولی ناحیه قشر[7] وجود دارد که غنی از لنفوسیت است. در قشر خارجی اجتماعاتی از سلول‌ها به نام فولیکول‌ها[8] قرار دارند. بعضی از فولیکول‌ها، مراکز زایا[9] را در بخش مرکزی خود دارند. که با رنگ‌آمیزی‌های معمولی بافت‌شناسی کم‌رنگ‌تر به نظر می‌آیند. هر مرکز زایا شامل یک ناحیه فشرده و تیره که از سلول‌های B در حال تکثیر به نام سنتروبلاست و نیز یک ناحیه روشن از سلول‌هایی که سنتروسیت نامیده می‌شوند تشکیل شده است که در آن تکثیر متوقف شده و برای بقا و تمایز بیش‌تر در حال گزینش می‌باشد. چگونگی واکنش مرکز زایا در هنگام پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲، بحث می‌شوند. به فولیکول‌های بدون مراکز زایا فولیکول‌های

---

1. Afferent
2. Efferent
3. Thoracic duct
4. Superior vena cava
5. Secondary follicles
6. Subcapsular (marginal) sinus
7. Cortex
8. Germinal centers
9. Germinal centers



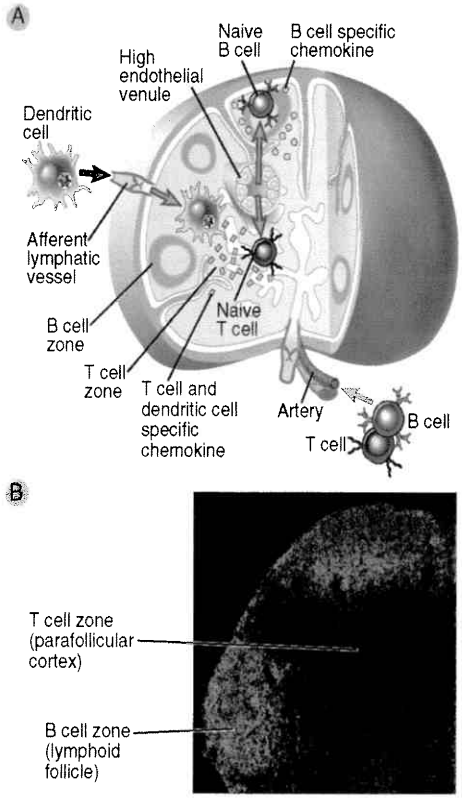

**شکل ۱۲-۲. شکل ظاهری گره لنفی. A.** شکل، شمای گره لنفی را نشان می‌دهد که در آن نواحی غنی از سلول‌های T و غنی از سلول B و هم‌چنین مسیرهای ورود لنفوسیت‌ها و آنتی‌ژن‌ها (به دام افتاده با سلول دندریتیک) مشخص شده است. **B.** تصویر میکروسکوپ نوری از گره لنفی که نواحی سلول T و سلول B مشخص شده است.

اولیه[1] و به فولیکول‌های دارای مراکز زایا فولیکول‌های ثانویه[2] می‌گویند. ناحیه قشری (کورتکس) اطراف فولیکول را ناحیه قشری دور فولیکول یا دور قشری می‌نامند و به‌صورت تجمعات طناب مانند با ساختاری پیچیده حاوی پروتئین‌های زمینه‌ای، فیبرها، لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای می‌باشد.

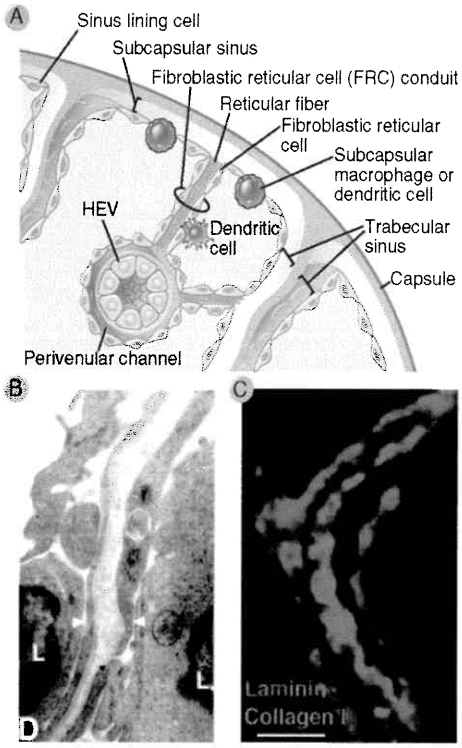
***سازمان‌دهی لنفوسیت B و T از لحاظ آناتومی***

***لنفوسیت‌های B و T در نواحی مجزا در قشر گره لنفاوی قرار دارند. این نواحی ساختاری ویژه دارند و از رشته‌های شبکه‌مانند[3] و سلول‌های زمینه‌ای[4] تشکیل شده‌اند*** (شکل ۱۳-۲). فولیکول‌های مناطق لانه‌گزینی سلول B هستند. آن‌ها در بخش قشری گره لنفاوی و اطراف سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) قرار گرفته‌اند. زواید FDC‌ها در هم تنیده می‌شوند و شبکه‌ای متراکم و طناب‌مانند را می‌سازند. فولیکول‌های اولیه بیش‌تر دارای لنفوسیت‌های B بالغ و مبتدی می‌باشند. مراکز زایا در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی شکل می‌گیرند که جایگاه تکثیر انبوه لنفوسیت‌های B، گزینش سلول‌های B که آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند و هم‌چنین محل تولید سلول‌های خاطر و پلاسماسل‌های با عمر طولانی هستند. لنفوسیت‌های T به‌طور عمده در زیر فولیکول‌ها به‌ویژه فولیکول‌هایی که در سمت مرکز می‌باشند، یعنی در طناب‌های دور قشری (پاراکورتکس) واقع شده‌اند. این نواحی غنی از سلول‌های T، دارای شبکه‌ای از سلول‌های رتیکولی فیبروبلاستیک[5] (FRCs) هستند. این سلول‌ها طوری قرار گرفته‌اند که لایه خارجی ساختارهای لوله‌ای شکل به نام مجاری FRC را می‌سازند (شکل ۱۴-۲). قطر این مجاری بین ۰/۲ تا ۳ میکرومتر است و دارای رشته‌های سازمان‌یافته‌ای از مولکول‌های زمینه‌ای خارج سلولی می‌باشد. این رشته‌ها از دستجات فیبرهای موازی کلاژن تشکیل شده‌اند و در شبکه‌ای از میکروفیبرهای فیبریلین قرار گرفته‌اند و با غشای پایه که از سلول‌های FRC تولید شده است، به‌طور محکم احاطه گشته‌اند. این مجاری از سینوس زیرکپسولی آغاز شده و به رگ‌های لنفاوی سینوس مرکزی و رگ‌های خونی قشری به نام وریدچه‌ها اندوتلیوم بلند[6] (HEV) سوق داده می‌شوند. سلول‌های T مبتدی از طریق HEV‌ها وارد نواحی مخصوص سلول‌های T می‌گردند که جزئیات آن در فصل سوم شرح داده شده است. سلول‌های T در قشر گره لنفی در اطراف مجاری FRC

1. Primary follicles
2. Secondary follocles
3. Riticular fibers
4. Stromal cells
5. Fibroblastic reticular cells
6. High endothelial venules




**شکل ۱۳-۲. جدابودن سلول‌های B و T در گره لنفی. A.** شکل، شمایی از مسیرهایی است که لنفوسیت‌های B و T مبتدی از طریق آن‌ها به نواحی مختلف گره لنفی مهاجرت می‌نمایند. لنفوسیت‌ها از طریق شریان وارد شده و به HEV می‌رسند (در مقطع عرضی نشان داده شده است)، از HEV لنفوسیت‌های مبتدی با کموکاین‌های تولیدی در این نواحی که هر کدام به‌طور انتخابی به سلولی متصل می‌شوند، به قسمت‌های مختلف گره لنفی کشیده می‌شوند. هم‌چنین در شکل مهاجرت سلول‌های دندریتیک نشان داده شده است که آنتی‌ژن‌ها را در محل ورودشان برداشت کرده، از طریق رگ‌های لنفاوی آوران وارد شده و به نواحی غنی از سلول T در گره لنفی مهاجرت می‌نمایند. **B.** در این مقطع گره لنفی، لنفوسیت‌های B در فولیکول‌ها، به رنگ سبز و سلول‌های T در بخش قشری دور (مجاور) فولیکولی، به رنگ قرمز مشخص شده‌اند. روش مورد استفاده برای رنگ‌آمیزی این سلول‌ها، ایمونوفلوئورسانس، نامیده می‌شود (برای جزئیات به پیوست I بازگشت شود). جدابودن سلول‌های T و B در طحال نیز مشاهده می‌شود (شکل ۱۵-۲).




**شکل ۱۴-۲. میکروآناتومی ناحیه قشری گره لنفی. A.** شمای میکروآناتومی از یک گره لنفی که در آن مسیر جریان لنف از سینوس زیرکپسولی، از طریق مجاری تخصص‌یافته سلول فیبروزتیکولی، به کانال دور وریدچه‌ای اطراف HEV نشان داده شده است. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از مجرای FRC که با سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی (نوک پیکان) و لنفوسیت‌های مجاور احاطه شده است. **C.** رنگ‌آمیزی ایمونوفلوئورسانس از مجرای FRC که از پروتئین غشای پایه به نام لامینین (به رنگ قرمز) و فیبریل‌های کلاژن (به رنگ سبز) تشکیل شده است.

به‌طور متراکم قرار گرفته‌اند. اکثر سلول‌های T (حدود ۷۰ درصد) در این ناحیه، سلول‌های T کمکی $CD4^+$ هستند که در لابه‌لای آن‌ها سلول‌های $CD8^+$ به‌صورت پراکنده قرار گرفته‌اند. این نسبت‌ها در طی دوره عفونت به‌طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌نماید. برای نمونه، در طی عفونت ویروسی، احتمال دارد افزایش قابل‌توجهی در سلول‌های T

$CD8^+$ روی دهد. سلول‌های دندریتیک در گره‌های لنفاوی در ناحیه دور قشری (پاراکورتکس) متمرکز شده‌اند. بیش‌تر آن‌ها نزدیک مجاری FRC قرار دارند.

جدا بودن گروه‌های مختلف لنفوسیتی از لحاظ آناتومی در نواحی مختلف گره لنفاوی به سایتوکاین‌ها بستگی دارد. این سایتوکاین‌ها از سلول‌های زمینه‌ای ترشح می‌گردند و مهاجرت لنفوسیت‌ها را هدایت می‌کنند (بازگشت به شکل ۱۳-۲). لنفوسیت‌های T و B مبتدی از راه یک سرخرگ وارد گره لنفی می‌شوند. این سلول‌ها گردش خون را از راه رگ‌های تخصص یافته HEV که در مرکز طناب‌های قشری قرار گرفته‌اند، ترک کرده و وارد استرومای گره می‌شوند. نوعی از سایتوکاین‌ها که محل استقرار سلول‌های B و T را در گره لنفی تعیین می‌کنند، کموکاین[1] (سایتوکاین‌های جاذب شیمیایی[2]) نامیده می‌شوند. کموکاین‌ها به گیرنده‌هایشان در سطح لنفوسیت‌ها متصل می‌گردند. کموکاین‌ها خانواده بزرگی از پروتئین‌های ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که در طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های حرکتی در طی تکامل، بقای ساختار بافت و پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارند. ویژگی‌های کلی کموکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها به تفصیل در فصل سوم تشریح شده است. سلول‌های T مبتدی گیرنده‌ای به نام CCR7 را بارز می‌کنند که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 تولید شده از سلول‌های استرومال (زمینه‌ای) در نواحی سلول T گره لنفی، متصل می‌شود. این کموکاین‌ها سلول‌های T مبتدی را از طریق HEV به درون ناحیه سلول T گره لنفی جذب می‌کنند. سلول‌های دندریتیک که از طریق جریان لنف وارد گره لنفی می‌گردند، CCR7 را بارز می‌نمایند و به این دلیل این سلول‌ها از سینوس زیر کپسولی به همان نواحی از گره لنفی که سلول‌های T مبتدی قرار دارند، مهاجرت می‌کنند (بازگشت به فصل ۶). سلول‌های B مبتدی CCR7 اندکی را بروز می‌دهند و گیرنده کموکاینی دیگری را به نام CXCR5 بارز می‌کنند که کموکاین CXCL13 را شناسایی می‌نماید. CXCL13 فقط از سلول‌های دندریتیک فولیکولی در فولیکول‌ها تولید می‌شود؛ بنابراین سلول‌های B به درون فولیکول‌ها که نواحی سلول B گره‌های لنفاوی می‌باشند، جذب می‌گردند. سایتوکاین دیگری به نام لنفوتوکسین (که در دسته کموکاین‌ها قرار نمی‌گیرد) در تحریک تولید XCXL13 به‌ویژه از فولیکول‌ها نقش دارد. کارهای متعدد کموکاین‌ها و دیگر سایتوکاین‌ها در هدایت حرکت لنفوسیت‌ها در اعضای لنفوئید و در شکل‌گیری این اعضا، به کمک مطالعات بی‌شماری بر روی موش‌ها به اثبات رسیده است. برای نمونه، موش‌هایی که ژن CXCR5 آن‌ها تخریب شده است. فاقد نواحی سلول B در گره‌های لنفاوی و طحال خود هستند. به‌طور مشابه موش‌های با ژن CCR7 حذف شده فاقد نواحی سلول T هستند.

***برای تکامل گره‌های لنفاوی همانند دیگر اعضای لنفوئید محیطی، عمل هماهنگ چندین سایتوکاین، کموکاین، عوامل رونویسی و سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید ضرورت دارد.*** در طی مراحل جنینی، سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید که منشأ آن‌ها سلول‌های لنفوئید ذاتی است که پیش‌تر توضیح داده شد، سبب تکامل گره‌های لنفاوی و دیگر اعضای لنفوئید ثانویه می‌گردند. این کار با پروتئین‌های مختلف به‌ویژه سایتوکاین‌های لنفوتوکسین -$\alpha$ (LT$\alpha$) و لنفوتوکسین -$\beta$ (LT$\beta$) که توسط سلول‌های القاکننده بارز می‌گردند میانجی‌گری می‌شود و مطالعات جامعی روی این سایتوکاین‌ها انجام شده است. در موش‌هایی که ژن مربوط به این سایتوکاین‌ها در آن‌ها حذف شده است. گره‌های لنفاوی یا اعضای لنفوئید ثانویه در روده آن‌ها ایجاد نمی‌گردد. سازمان‌یابی و آرایش پالپ سفید طحال در این موش‌ها کامل نیست. LTB تولید شده از سلول‌های القاکننده، در قسمت‌های مختلف اعضای لنفوئید ثانویه در حال تکامل، با تحریک سلول‌های استرومایی (زمینه‌ای)، موجب ترشح کموکاین‌هایی می‌گردد که برای سازماندهی ساختار اعضای لنفوئید، سودمند است. سلول‌های FDC با LT$\beta$ برای ساخت کموکاین CXCL13 فعال می‌شوند که موجب فراخوانی سلول‌های B و سازماندهی فولیکول‌های در حال تکامل می‌شوند. سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی (FRC که پیشتر نام برده شد) برای ساخت CCL19 و CCL21 فعال می‌شوند که باعث فراخوانی سلول‌های T و دندرتیک و در نهایت تشکیل ناحیه سلول T می‌گردند.

---

1. Chemokine
2. Chemoattractant cytokines

***جدابودن سلول‌های T و B از لحاظ آناتومی سبب می‌شود که هر جمعیت لنفوسیتی در تماس نزدیک با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مناسب باشد. یعنی سلول‌های T در تماس با سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B در تماس با سلول‌های دندریتیک فولیکولی باشند.*** افزون بر این، این چنین جداسازی دقیقی، موجب می‌شود جمعیت‌های لنفوسیت B و T تا پیش از زمان مناسب برهم‌کنش کارآمد با هم، در تماس با یکدیگر نباشند. همان‌طور که در فصل‌های ۹ و ۱۲ بیان شده است، پس از تحریک آنتی‌ژنی، سلول‌های T و B جایگاه خود را رها نموده و شروع به مهاجرت به سوی یکدیگر می‌نمایند. سلول‌های T فعال‌شده، برای کمک به سلول‌های B، به سوی فولیکول‌ها حرکت می‌کنند و یا از گره‌های لنفی خارج شده و وارد گردش خون می‌گردند. سلول‌های B فعال‌شده به سوی مراکز زایای فولیکول‌های لنفاوی مهاجرت نموده و مهاجرت نموده و پس از تمایز، به پلاسما سل‌ها تبدیل می‌شوند. پلاسما سل‌ها ممکن است در مغز استخوان لانه‌گزینی نمایند.

### انتقال آنتی‌ژن از طریق گره‌های لنفاوی

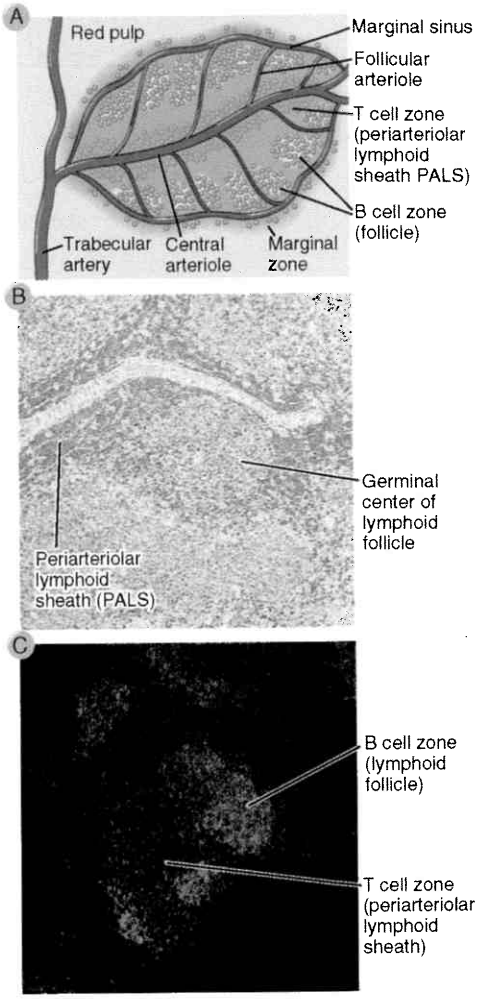
***ذراتی‌که از طریق جریان لنف وارد سینوس زیرکپسولی گره لنفی می‌شوند، براساس اندازه مولکولی دسته‌بندی شده و برای آغاز انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی به سلول‌های مختلف ارائه می‌گردند.*** قسمت زیرین سینوس زیرکپسولی طوری ساخته شده است که به سلول‌های سینوس این اجازه را می‌دهد که با ناحیه قشری مهاجرت نمایند، ولی جابه‌جایی مولکول‌های محلول در لنف به درون قشر به‌راحتی امکان‌پذیر نیست. میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی زیاد به‌وسیله ماکروفاژهای سینوس به دام افتاده و به لنفوسیت‌های ناحیه قشری که در زیر سینوس قشری قرار دارند، ارائه می‌گردند. این، اولین مرحله در پاسخ آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن است. آنتی‌ژن‌های محلول با وزن مولکولی کم از طریق مجاری FRC به خارج از سینوس انتقال یافته و به سلول‌های دندریتیک قشری که در مجاورت این مجاری قرار دارند، منتقل می‌گردند. این سلول‌ها سبب تداوم فرآیندها بین سلول‌های پوشاننده مجاری و فضای درون مجاری شده و آنتی‌ژن‌های محلول درون مجاری را به دام می‌اندازند. این مسیر انتقال آنتی‌ژن برای آغاز پاسخ‌های ایمنی با کمک سلول‌های T بر ضد برخی از آنتی‌ژن‌های میکروبی اهمیت دارد، ولی برای ایجاد پاسخ‌های قوی‌تر و بادامنه‌تر، آنتی‌ژن‌ها باید توسط سلول‌های دندریتیک در گره لنفاوی عرضه شوند که روند آن در فصل ششم شرح داده شده است. افزون بر انتقال آنتی‌ژن‌ها شواهدی دال بر انتقال میانجی‌های التهابی محلول مانند کموکاین‌ها و دیگر سایتوکاین‌ها از طریق جریان لنف در درون مجاری FRC وجود دارد. احتمال دارد برخی از این میانجی‌های التهابی بر سلول‌های دندریتیک مجاور اثر بگذارند و یا بعضی دیگر از طریق این مجاری به HEV‌ها شوند. بدین ترتیب گره لنفاوی در جریان التهاب بافتی قرار می‌گیرد و به خدمت گرفتن لنفوسیت‌ها و فعال‌سازی آن‌ها در گره آغاز می‌گردد.

## طحال[1]

***طحال عضوی با رگ‌های فراوان است که کار اصلی آن حذف سلول‌های پیر و آسیب‌دیده و ذرات (مانند مجموعه ایمنی و میکروب‌های اپسونیزه شده) از گردش خون و آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های موجود در خون می‌باشد.*** طحال عضوی با وزن حدود ۱۵۰ گرم در افراد بالغ می‌باشد. طحال عضوی با وزن حدود ۱۵۰ گرم در افراد بالغ است و در بخش فوقانی ناحیه چپ شکم قرار دارد. پارانشیم طحال از لحاظ آناتومی و کارکردی به دو بخش پالپ قرمز[2] که بیش‌تر متشکل از رگ‌های سیستم زوئیدی پر از خون است و نواحی غنی از لنفوسیت طحال به نام پالپ سفید[3] تقسیم می‌شود. شریان طحالی که از محل ناف عضو وارد کپسول می‌شود، طحال را خونرسانی می‌کند. این شریان در طحال به شاخه‌های کوچک و کوچک‌تری تقسیم می‌شود که تیغه‌های فیبروزی محافظ و نگهدارند، آن‌ها را در بر می‌گیرند (شکل ۱۵-۲). بعضی از انشعابات شریانی سرخرگ طحال سرانجام به رگ‌های سینوزوئید ماکروفاژها و تعداد زیادی گلبول قرمز قرار دارند. این مجموعه پالپ قرمز طحال را می‌سازد.

---

1. Spleen
2. Red pulp
3. White pulp




**شکل ۱۵-۲. شکل ظاهری طحال. A.** نمای شماتیک طحال و نشان‌دهنده نواحی سلول T و B بوده که پالپ سفید راشکل می‌دهند. **B.** تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع طحال انسان که شریان تیغه‌ای با پوشش لنفاوی از مقطع طحال انسان که شریان تیغه‌ای با پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای و فولیکول لنفاوی را با یک مرکز زایا نشان می‌دهد. اطراف این نواحی پالپ قرمز است که غنی از رگ‌های سینوزوئیدی می‌باشد. **C.** تصویر میکروسکوپی با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی از نواحی سلول T و B در طحال که در مقطع عرضی از ناحیه اطراف یک شریانچه نشان داده شده است. لنفوسیت‌های T در پوشش دور شریانچه‌ای به رنگ قرمز و لنفوسیت‌های B در فولیکول‌ها، رنگ سبز به خود گرفته‌اند.

سینوزوئیدها به وریدچه‌ها و وریدچه‌ها به ورید طحالی می‌ریزند و ورید طحالی خون را به ورید باب منتقل می‌کند. ماکروفاژهای پالپ قرمز، صافی مهمی برای خون می‌باشند. آن‌ها خون را از میکروب‌ها، سلول‌های تخریب‌شده و سلول‌ها و میکروب‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی (اپسونیزه شده) پاک‌سازی می‌نمایند. افرادی که طحال ندارند در معرض عفونت با میکروب‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها هستند، زیرا این میکروب‌ها به‌طور معمول با روندهای بیگانه‌خواری و اپسونیزه شدن پاک‌سازی می‌شوند و این عمل در غیاب طحال مختل می‌گردد.

***کارکرد پالپ سفید ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های موجود در خون می‌باشد.*** پالپ سفید متشکل از نواحی متعدد غنی از لنفوسیت است که در بستر پالپ قرمز به شکل ندول‌های سفید دیده می‌شوند. پالپ سفید در اطراف شاخه‌های شریان‌های طحال، به نام شریان‌های مرکزی، که با شاخه‌های تشکیل‌دهنده رگ‌های سینوزوئیدی متفاوت هستند، شکل می‌گیرند. چندین شاخه کوچک‌تر از هر شریان مرکزی از میان این ناحیه غنی از لنفوسیت‌های عبور نموده و سپس وارد یک سینوس حاشیه‌ای[1] می‌شوند ناحیه حاشیه‌ای[2]، ناحیه‌ای است متشکل از سلول‌های تخصص‌یافته که اطراف سینوس حاشیه‌ای را در بر می‌گیرد و مرزی بین پالپ قرمز و سفید تشکیل می‌دهد. سازمان‌یابی پالپ سفید، با نواحی سلول T و B متمایز از هم، شبیه به گره‌های لنفاوی است. در طحال موش، شریان‌های مرکزی با حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها احاطه شده‌اند که اغلب آن‌ها سلول‌های T هستند. به‌دلیل موقعیت این لنفوسیت‌ها از لحاظ آناتومی، مورفولوژیست‌ها این نواحی را پوشش‌های لنفاوی دور شریانچه‌ای[3] (PALS) می‌نامند. فولیکول‌های غنی از سلول B در میان فضاهای بین سینوس حاشیه‌ای و پوشش دور شریانچه‌ای واقع شده‌اند. نواحی دارای سلول‌های T در طحال، همانند گره‌های لنفاوی، شامل شبکه‌ای از مجاری پیچیده است. این شبکه از پروتئین‌های زمینه‌ای که از درون با سلول‌های

1. Marginal sinus 2. Marginal zone
3. Periarteriolar lymphoid sheaths

شبه FRC پوشیده شده‌اند، تشکیل گردیده‌اند. البته تفاوت‌های فراساختاری بین این مجاری در گره‌های لنفاوی و طحال وجود دارد. خارج سینوس حاشیه‌ای ناحیه‌ای متمایز به نام ناحیه حاشیه‌ای وجود دارد. این ناحیه شامل تجمعاتی از سلول‌های B و ماکروفاژهای تخصص‌یافته می‌باشد. سلول‌های B در ناحیه حاشیه‌ای، با محدودیت از لحاظ اختصاصی بودن آنتی‌ژنی، از نظر کارکرد متمایز از سلول‌های B فولیکولی هستند و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای، خوانده می‌شوند. ساختار و سازمان‌یابی پالپ سفید در انسان پیچیده‌تر از موش‌ها بوده و دارای نواحی حاشیه‌ای درونی و خارجی و هم‌چنین ناحیه دور فولیکولی می‌باشند. آنتی‌ژن‌ها در خون همراه سلول‌های دندریتیک گردشی وارد سینوس حاشیه‌ای گردیده و یا با کمک ماکروفاژها در ناحیه حاشیه‌ای برداشت می‌شوند.

آرایش سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سلول‌های B و سلول‌های T در پالپ سفید طحال موجب ایجاد برهم‌کنش‌های ضروری برای تکامل کارآمد پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد که در فصل دوازدهم بحث خواهد شد. جداسازی لنفوسیت‌های T در پوشش‌های دور شریانچه‌ای و سلول‌های B در فولیکول‌ها و نواحی حاشیه‌ای تحت روندی بسیار کنترل‌شده می‌باشد. این روند وابسته به تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های مختلف از سلول‌های استرومال (زمینه‌ای) در این نواحی، مشابه گره‌های لنفاوی، می‌باشد. کموکاین CXCL13 و گیرنده آن یعنی CXCR5 برای مهاجرت سلول B به درون فولیکول‌ها ضروری است. هم‌چنین CCL19 و CCL21 و گیرنده آن‌ها یعنی CCR7 برای مهاجر سلول T مبتدی به پوشش دور شریانچه‌ای لازم می‌باشند. تولید این کموکاین‌ها از سلول‌های استرومال غیرلنفاوی با اثر سایتوکاین لنفوتوکسین تحریک می‌شود.

## سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای

***تمام سدهای پوششی اصلی بدن شامل پوست و سطوح مخاطی مجاری گوارشی و تنفسی دارای سیستم گره‌های لنفاوی، ساختارهای لنفوئیدی غیرکپسوله و سلول‌های ایمنی پراکنده می‌باشند که به‌طور هماهنگ بر ضد عوامل بیماری‌زایی که از این سدها عبور می‌کند، پاسخ‌های ایمنی اختصاصی ایجاد می‌نمایند.*** سیستم ایمنی وابسته به پوست به انواع مختلفی از میکروب‌های محیطی پاسخ می‌دهد. اجزای سیستم‌های ایمنی وابسته به سطوح مخاطی مجاری گوارشی و تنفسی، بافت لنفوئید وابسته به مخاط (MALT) نامیده می‌شوند و با ایجاد پاسخ‌های اینی بر ضد آنتی‌ژن‌ها و میکروب‌های بلع یا تنفس شده ارتباط دارند. نسبت زیادی از سلول‌های سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در پوست و MALT قرار دارند. ویژگی‌های خاص این سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای در فصل چهاردهم تشریح خواهد شد.

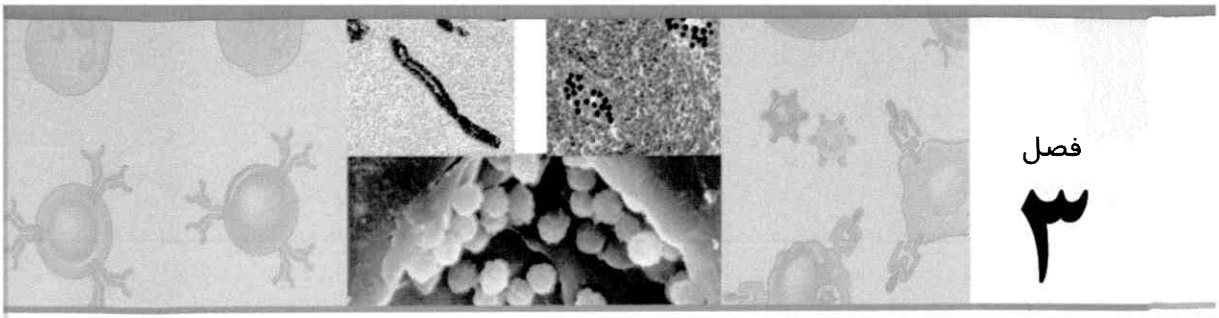
## چکیده

- سازمان‌یابی سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی از لحاظ آناتومی به‌علت نقش آن‌ها در ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی کارآمد، از اهمیت فراوانی برخوردار است. این سازمان‌دهی به سلول‌های اجرایی ذاتی شامل نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها اجازه می‌دهد تا به سرعت به محل عفونت وارد شوند و هم‌چنین به تعداد محدود لنفوسیتی که برای هر نوع آنتی‌ژن ویژه، اختصاصی شده‌اند، اجازه می‌دهد که به آنتی‌ژن از هر نقطه‌ای که وارد بدن شود، پاسخ دهند.
- سلول‌هایی که عمده فعالیت اجرایی سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی را بر عهده دارند، بیگانه‌خوارها (شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (شامل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک) و لنفوسیت‌ها می‌باشند.
- نوتروفیل‌ها با هسته قطعه قطعه متمایز و گرانول‌های لیزوزومی سیتوپلاسمی متعدد، فراوان‌ترین گلبول‌های سفید موجود در گردش خون هستند. این سلول‌ها به‌سرعت به محل عفونت با آسیب بافتی وارد شده و به بیگانه‌خواری می‌پردازند.

- مونوسیت‌های پیش‌سازهای ماکروفاژهای بافتی هستند که در گردش می‌باشند. ماکروفاژهای مقیم بافتی، سلول‌های بیگانه‌خواری هستند که میکروب‌ها و سلول‌های مرده میزبان را می‌بلعند و در همه بافت‌ها وجود دارند. این سلول‌ها سایتوکاین‌ها و کموکاین‌هایی ترشح می‌نمایند که موجب تحریک خروج لکوسیت‌ها از خون می‌گردند.
- نقش سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) ارائه آنتی‌ژن برای شناسایی شدن به لنفوسیت‌ها و تحریک فعال‌سازی لنفوسیت‌ها می‌باشد. سلول‌های دندریتیک، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشند.
- لنفوسیت‌های B و T گنجینه بزرگ و متنوعی از گیرنده‌های اختصاصی را در غشای خود بروز می‌دهند که مسئول دو ویژگی مهم پاسخ‌های ایمنی یعنی اختصاصی‌بودن و خاطر می‌باشند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK) گروه متمایزی از لنفوسیت‌ها هستند که گیرنده‌های اختصاصی متنوع و فراوانی در غشای خود ندارند و بیش‌تر در سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کنند. بسیاری از مولکول‌های غشایی به‌طور خاصی بر سطح لکوسیت‌ها بارز می‌شوند که آن‌ها را بر طبق نام‌گذاری CD، نشان می‌دهند.
- سلول‌های لنفوئید ذاتی، سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند. بعضی از آن‌ها کارهای مشابه با سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ و $CD8^+$ دارند. این سلول‌ها که شامل سلول‌های NK می‌باشند، گیرنده‌های آنتی‌ژنی با تنوع بسیار بالا و به‌صورت دودمانی را بروز نمی‌دهند.
- لنفوسیت‌های B و T هر دو از پیش‌سازهای مشترکی در مغزاستخوان منشأ می‌گیرند. لنفوسیت‌های B در مغزاستخوان تکامل می‌یابند، درحالیکه پیش سازهای لنفوسیت‌های T به تیموس مهاجرت می‌کنند و در آنجا بالغ می‌شوند. پس از بالغ‌شدن، لنفوسیت‌های B و T به‌ترتیب مغز استخوان و تیموس را ترک می‌کنند و وارد گردش‌خون می‌گردند و جمعیت لنفوسیتی ساکن اعضای لنفوئید محیطی را تشکیل می‌دهند.
- لنفوسیت‌های B و T مبتدی لنفوسیت‌های بالغی هستند که با آنتی‌ژن تحریک نشده‌اند. هنگامی که با آنتی‌ژن برخوردکنند تکثیر یافته و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند که وظیفه آن‌ها ایجاد پاسخ‌های ایمنی محافظتی می‌باشد. لنفوسیت‌های B اجرایی، پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی هستند. لنفوسیت‌های T اجرایی شامل زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ ترشح‌کننده سایتوکاین و لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ هستند.
- گروهی از دودمان‌های لنفوسیت‌های B و T تحریک‌شده با آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های خاطره تبدیل می‌شوند که برای مدت‌های طولانی تا برخورد مجدد با آنتی‌ژن به حالت خاموش باقی می‌مانند. سلول‌های خاطره در رویارویی مجدد با آنتی‌ژن پاسخی سریع‌تر و قوی‌تر می‌دهند.
- اعضا لنفوئیدهای سیستم ایمنی در دو دسته اعضا لنفوئیداولیه و ثانویه طبقه‌بندی می‌شوند. در اعضا لنفوئید زایا (شامل تیموس و مغز استخوان) لنفوسیت‌ها بالغ می‌شوند و در اعضای لنفوئید محیطی (شامل گره‌های لنفاوی و طحال) لنفوسیت‌های بالغ مبتدی در برخورد با آنتی‌ژن‌ها تحریک و فعال می‌گردند.
- مغز استخوان دارای سلول‌های بنیادی است که همه سلول‌های خونی از جمله لنفوسیت‌ها را تولید می‌کنند. مغز استخوان محل بلوغ همه انواع سلول‌ها به‌جز سلول‌های T که در تیموس بالغ می‌شوند، می‌باشد.
- مایع بیرون سلولی (لنف) به‌طور پیوسته از طریق رگ‌های لنفاوی از بافت به گره‌های لنفاوی و در نهایت به خون ریخته می‌شود. آنتی‌ژن‌های میکروبی به شکل محلول در درون سلول‌های دندریتیک در لنف به گره‌های لنفاوی حمل می‌گردند و در آن‌جا با کمک لنفوسیت‌ها شناسایی می‌شوند.
- گره‌های لنفاوی اعضای لنفوئید ثانویه کپسول‌دار می‌باشند که در مسیر جریان لنف در سراسر بدن قرار دارند و جایگاه پاسخ لنفوسیت‌های B و T مبتدی به

آنتی‌ژن‌هایی هستند که از رگ‌های لنفاوی بافت‌های محیطی به آن‌جا آورده می‌شوند. طحال عضوی کپسول‌دار در حفره شکمی است که سلول‌های خونی پیر یا اپسونیزه شده را از گردش خون حذف می‌کند. لنفوسیت‌های طحال به آنتی‌ژن‌هایی که وارد خون می‌شوند، پاسخ می‌دهند.

- هم گره‌های لنفاوی و هم پالپ سفید طحال دارای نواحی بسیار مشخصی برای لنفوسیت‌های B (ناحیه فولیکولی) و T می‌باشند. نواحی ویژه لنفوسیت‌های T محل حضور سلول‌های دندریتیک بالغ، که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تخصص‌یافته برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T مبتدی هستند، می‌باشند. البته سلول‌های دندریتیک فولیکولی نیز در فعال کردن لنفوسیت‌های B در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال به آنتی‌ژن‌های پروتئینی کارآمدند و در نواحی مربوط به لنفوسیت‌های B ساکن هستند. تکامل بافت‌های لنفوئید ثانویه مربوط به سایتوکاین‌ها و سلول‌های القاکننده بافت‌های لنفوئید می‌باشد.



فصل

# ۳

# گردش و مهاجرت لکوسیت‌ها به درون بافت‌ها


**مرور کلی بر مهاجرت لکوسیت‌ها، ۶۰**

**نقش مولکول‌های چسبان سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال در فراخوانی لکوسیت، ۶۰**

سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین، ۶۱

اینتگرین‌ها و لیگاندهای اینتگرین، ۶۲

**کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی، ۶۳**

ساختار، تولید و گیرنده‌های کموکاین‌ها، ۶۴

فعالیت‌های زیستی کموکاین، ۶۷

**برهم‌کنش‌های لکوسیت ـ اندوتلیال و فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌ها، ۶۷**

**مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت یا آسیب بافتی، ۷۰**

**مهاجرت و بازگردش لنفوسیت‌های T، ۷۰**

بازگردش لنفوسیت‌های T مبتدی بین خون و اعضای لنفوئید ثانویه، ۷۲

بازگردش سلول T از راه دیگر بافت‌های لنفوئید، ۷۷

مهاجرت لنفوسیت‌های T اجرایی به جایگاه‌های عفونت، ۷۷

مهاجرت سلول‌های T خاطره، ۷۹

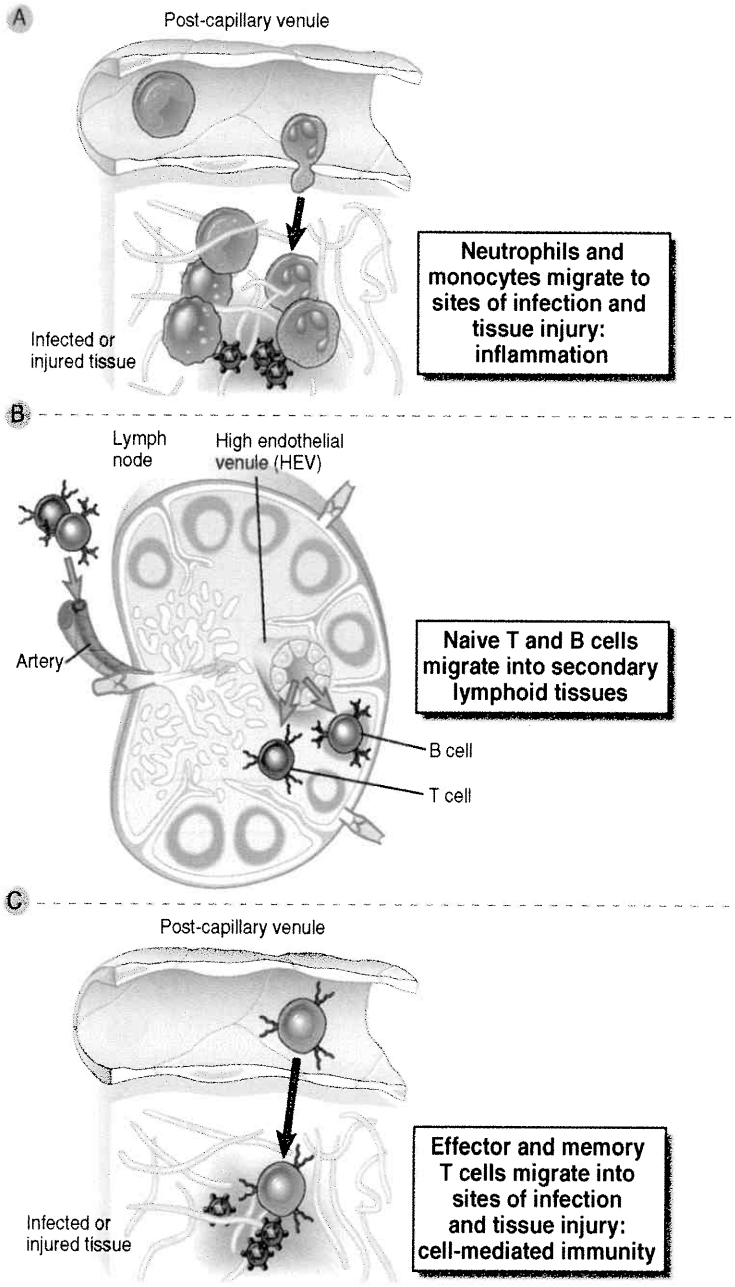
**مهاجرت لنفوسیت‌های B، ۷۹**

**چکیده، ۸۱**


ویژگی منحصربه‌فرد سیستم ایمنی که آن را از دیگر سیستم‌های بافتی بدن متمایز می‌کند، جابه‌جایی پایدار و تنظیم‌شده اجزای سلولی اصلی آن ازطریق خون به درون بافت‌ها و اغلب برگشت دوباره آن‌ها به درون خون است. این جابه‌جایی سه کارکرد اصلی را به همراه دارد (شکل ۱-۳):

- تحویل لکوسیت‌های رده میلوئیدی (به‌طور عمده نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) از محل بلوغ آن‌ها در مغز استخوان به درون جایگاه‌های عفونت یا اسیب است. سلول‌های مزبور در این جایگاه‌ها فعالیت‌های محافظتی خود را در پاک‌سازی عوامل عفونت‌زا، پاک‌سازی بافت‌های مرده و ترمیم آسیب‌دیدگی به انجام می‌رسانند.
- تحویل و هدایت لنفوسیت‌ها از محل بلوغ آن‌ها (مغز استخوان یا تیموس) به اعضای لنفوئید ثانویه، یعنی جایی که آن‌ها با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند.
- تحویل و هدایت لنفوسیت‌های اجرایی از مکان تولید آن‌ها در اعضای لنفوئید ثانویه، به محل عفونت در بافت‌ها، یعنی مکانی که آن‌ها فعالیت محافظتی خود را اعمال می‌نمایند.

خروج لکوسیت‌ها از خون و مهاجرت آن‌ها به درون نوع مشخصی از بافت و یا بافتی که عفونت یا آسیب در آن




شکل ۱-۳. عمده‌ترین کارهای انجام شده برای مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها. A. نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها که در مغز استخوان تولید می‌شوند به جایگاه‌های عفونت بافت یا بافت‌های آسیب‌دیده فراخوانده می‌شوند، جایی که عوامل بیماری‌زای عفونی را از بین برده و موجب پاک‌سازی بافت‌های مرده و ترمیم آسیب بافتی می‌شوند. B. لنفوسیت‌های مبتدی که در مغز استخوان یا تیموس تولید می‌شوند، در اعضای لنفوئید (یا طحال نشان داده نشده است) لانه‌گزینی می‌کنند، جایی که با آنتی‌ژن‌ها، فعال شده و به لنفوسیت‌های اجرایی تمایز می‌یابند. C. لنفوسیت‌های اجرایی که در اعضای لنفوئید ثانویه تولید شده‌اند به جایگاه‌های عفونت بافتی مهاجرت کرده و در آن‌جا در دفاع میکروبی شرکت می‌کنند.

وجود دارد، اغلب لانه‌گزینی لکوسیت[1] خوانده می‌شود، و به روند عمومی جابه‌جایی لکوسیت از خون به درون بافت‌ها فراخوانی (مهاجرت یا فراخوانی) گفته می‌شود. توانایی لنفوسیت‌ها در لانه‌گزینه پی‌درپی و گذرای آن‌ها، در اعضای لنفوئید ثانویه و بازگشت آن‌ها به خون، بازگردش[2] نامیده می‌شود.

فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما از خون به محل عفونت و آسیب بافتی التهاب[3] خوانده می‌شود. التهاب پس از شناسایی میکروب‌ها و بافت‌های مرده توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی آغاز شده و در طی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی بهبود یافته و تداوم می‌یابد. این فرآیند موجب هدایت و ورود سلول‌ها و مولکول‌های دفاعی میزبان به جایگاهی که نیاز به مبارزه با عامل بیگانه است، می‌شود. فرآیندهای مشابه، مسئول ایجاد آسیب بافتی و اساس ایجاد بسیاری از بیماری‌های مهم هستند. در فصل ۴ در مبحث ایمنی ذاتی و در مبحث بیماری‌های التهابی در فصل نوزدهم در مورد التهاب بحث خواهد شد.

## مروری کلی بر مهاجرت لکوسیت‌ها

لانه‌گزینی و فراخوانی لکوسیت در هر بافت با بعضی اصول مشترک صورت می‌گیرد:

- لنفوسیت‌های مبتدی به‌طور عمده به اعضای لنفوئید ثانویه مهاجرت می‌کنند و چه شرایط التهابی برقرار باشد و چه نباشد، به دیگر بافت‌ها مهاجرت نمی‌کنند که این لنفوسیت‌ها از پیش با آنتی‌ژن فعال شده باشند (به‌عنوان نمونه لنفوسیت‌های اجرایی). هم‌چنین لکوسیت‌ها و رده میلوئید به‌طور ترجیحی در بافت‌هایی که دچار عفونت یا آسیب شده باشند، لانه‌گزینی می‌کنند.
- لانه‌گزینی و فراخوانی لکوسیت‌ها نیازمند اتصال موقت لکوسیت‌ها به اندوتلیال پوشاننده رگ‌های خونی است که در این فرآیند مولکول‌های غشایی هر دو طرف یعنی مولکول‌های سطح لکوسیت‌ها (گیرنده‌های لانه‌گزینی و گیرنده‌های کموکاینی) و نیز سطح سلول‌های اندوتلیال (آدرسین‌ها و کموکاین‌ها)، درگیر می‌شوند.
- سلول‌های اندوتلیال موجود در جایگاه‌های عفونت و آسیب بافتی با سایتوکاین‌ها و ترشح شده از ماکروفاژها و دیگر سلول‌های بافتی در این جایگاه‌ها فعال شده، در نتیجه بروز مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها را افزایش می‌دهند.

از آنجا که به‌طور معمول، بروز مولکول‌هایی که چسبندگی لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال را میانجی‌گری می‌کنند، به فعال‌شدن این سلول‌ها وابسته است؛ لکوسیت‌ها به‌طور عمده تنها هنگامی که نیاز باشد مانند برخورد با میکروب‌ها یا بافت‌های نکروزه، به اندوتلیوم مهاجرت می‌کنند. این موارد، مهم‌ترین محرک‌های رایج برای فعال شدن لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال است.

***فراخوانی لکوسیت از خون به درون بافت‌ها ابتدا به چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی و سپس حرکت از میان اندوتلیوم و غشای پایه به درون بافت خارج رگی ارتباط دارد.*** این امر روندی چند مرحله‌ای است که هر مرحله از طریق انواع مختلفی از مولکول‌ها از جمله کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی هماهنگ و هدایت می‌شود. فرآیندی اساسی و مشابه برای لانه‌گزینی انواع مختلفی از لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، و لنفوسیت‌های مبتدی و اجرایی) در انواع مختلفی از بافت‌ها (اعضای لنفوئید ثانویه، بافت‌های آلوده) اتفاق می‌افتد. هر چند که کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبان اختصاصی، سبب مهاجرت انواع مختلف سلول‌ها در مسیرهای متفاوت می‌شوند. پیش از توضیح روند مزبور، ویژگی و عملکردهای مولکول‌های چسبان و کموکاین‌هایی که در فراخوانی لکوسیت‌ها نقش دارند، بیان خواهند شد.

## نقش مولکول‌های چسبان سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیل در فراخوانی لکوسیت

چسبیدن لکوسیت‌های در حال گردش به سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها، با دو گروه از مولکول‌ها که سلکتین‌ها و اینتگرین‌ها نامیده می‌شوند و نیز لیگاندهای آن‌ها

1. Leukocyte homing
2. recirculation
3. Inflammation

میانجیگری می‌شود. بروز این مولکول‌ها در انواع مختلف لکوسیت‌ها و در رگ‌های خونی جایگاه‌های گوناگون، متغیر است و همین تفاوت‌ها است که باعث می‌شود کدام سلول‌ها به‌طور ترجیحی به کدام بافت‌ها مهاجرت کنند.

## سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین

***سلکتین‌ها مولکول‌های چسبان اتصالی به کربوهیدرات‌ها در سطح غشای پلاسمایی هستند که میانجی‌گری چسبیدن اولیه لکوسیت‌های گردشی با میل پیوندی پایین به اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی هستند*** (جدول ۱-۳). دمین خارج سلولی سلکتین‌ها شبیه لکتین‌های نوع C است. به این دلیل به این نام خوانده می‌شوند که آن‌ها به ساختارهای کربوهیدراتی (تعریف لکتین) با واسطه کلسیم متصل می‌شوند. سلکتین‌ها و لیگاندهای آن‌ها بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بروز می‌یابند.

دو نوع از سلکتین‌ها در سلول‌های اندوتلیال بروز می‌یابند، سلکتین -P (CD62P)[1] و سلکتین -E (CD62E)[2]. نخستین‌بار در پلاکت‌ها شناسایی شد و به‌همین دلیل سلکتین -P نام گرفت. این سلکتین در گرانول‌های سیتوپلاسمی سلول‌های اندوتلیال ذخیره شده و در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی، سایتوکاین‌ها، هیستامین از ماست‌سل‌ها و ترومبین حاصل از انعقاد خون دوباره به سطح سلول باز می‌گردد. سلکتین -E در عرض ۱ تا ۲ ساعت در پاسخ به سایتوکاین‌های اینترلوکین -۱ (IL-1)، عامل نکروزدهنده تومور (TNF) و فرآورده‌های میکروبی نظیر لیپوساکارید (LPS) تولید شده و بر سطح سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند. IL-1، TNF و LPS در مبحث التهاب در فصل چهارم بیان می‌شوند.

لیگاندهای سطح لکوسیت‌ها که به سلکتین -E و سلکتین -P بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند، گروه‌های کربوهیدرات‌های پیچیده واجد اسید سیالیک هستند که به خانواده لوئیس X یا لوئیس A تعلق دارند. این گروه‌های کربوهیدراتی در گلیکوپروتئین‌های سطح مختلف گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و برخی از سلول‌های T اجرایی از پیش فعال‌شده و خاطره وجود دارند. شناخته‌شده‌ترین نمونه از این کربوهیدرات‌ها تتراساکارید سیالیل لوئیس X (sLeX) می‌باشد. نوعی گلیکوپروتئین غشایی لکوسیت‌ها به نام لیگاند نوع یک سلکتین -P[3] (PSGL-1)، برای بروز لیگاندهای کربوهیدراتی سلکتین -P تحت تأثیر تغییرات پس از ترجمه قرار می‌گیرد. چندین مولکول نظیر گلیکوپروتئین PSGL-1، لیگاند نوع یک سلکتین -E و برخی از گلیکولیپیدها احتمال دارد که لیگاندهای کربوهیدراتی را برای سلکتین -E نمایان سازد.

سومین سلکتین که سلکتین -L[4] (CD62L) خوانده می‌شود، بر سطح لکوسیت‌ها و نه بر سطح سلول‌های اندوتلیال، بارز می‌شود. لیگاندهای سلکتین -L، سیالوموسین‌های سطح سلول‌های لیگاند سلکتین -L، سیالوموسین‌های سطح سلول‌های اندوتلیال می‌باشند که بیان آن‌ها با فعال‌شدن ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌ها، افزایش می‌یابند. شاخص اصلی شناسایی که موجب اتصال سلکتین -L به این سیالوموسین‌ها می‌شود، ۶- سولفوسیالیل لوئیس X می‌باشد. بروز این لیگاندها پس از فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال تحت تأثیر سایتوکاین‌ها افزایش می‌یابد. سلکتین -L سطح نوتروفیل‌ها واسطه اتصال این سلول‌ها به سلول‌های اندوتلیالی می‌باشد که با اثر IL-1، TNF و دیگر سایتوکاین‌های تولید شده در موضع التهاب فعال شده‌اند. در ایمنی تطبیقی، لنفوسیت‌های T مبتدی برای لانه‌گزینی در گره‌های لنفاوی از طریق سلکتین -L به وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند اختصاص‌یافته‌ای متصل می‌شوند. لیگاندهای سیالوموسینی روی وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند که به سلکتین -L روی لنفوسیت‌های بکر می‌چسبند، در مجموع آدرسین گره محیطی (PNAd)[5] نامیده می‌شود. بنابراین سلکتین -L برای لانه‌گزینی لنفوسیت‌های T مبتدی حائز اهمیت است. لکوسیت‌هایی که سلکتین -L و لیگاندهای کربوهیدراتی سلکتین -P و سلکتین -E را در نواحی رأسی میکروویلی خود بارز می‌کنند، باعث تسهیل برهم‌کنش آن‌ها با مولکول‌های سطح سلول اندوتلیال می‌شوند.

---

1. P-selectin
2. P-selectin
3. P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1)
4. L-selectin
5. Peripheral node addressin

جدول ۱-۳ مولکول‌های اصلی چسبان لکوسیت ـ اندوتلیال

| خانواده | مولکول | توزیع | لیگاند (مولکول؛ نوع سلول) |
|---|---|---|---|
| سلکتین | سلکتین P- (CD62P) | اندوتلیوم فعال‌شده با هیستامین یا ترومبین | سیالیل لوئیس X بر سطح PSGL-1 و دیگر گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره) |
| | سلکتین E- (CD62E) | اندوتلیوم فعال‌شده با سایتوکاین‌ها (TNF, IL-1) | سیالیل لوئیس X (نظیر CLA-1) بر روی گلیکوپروتئین‌ها؛ نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T (اجرایی و خاطره) |
| | سلکتین L- (CD62L) | نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (مبتدی و خاطره مرکزی) و سلول‌های B (مبتدی) | سیالیل لوئیس X/PNAd در سطح GlyCAM-1، CD34، MadCAM-1 و غیره، اندوتلیوم (HEV) |
| اینتگرین‌ها | LFA-1(CD11aCD18) | نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T (مبتدی، اجرایی و خاطره) سلول B (مبتدی) | ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)، اندوتلیوم (افزایش بروز از طریق اثر سایتوکاین) |
| | Mac 1 (CD11bCD18) | نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک | ICAM-1 (CD54)، ICAM-2 (CD102)؛ اندوتلیوم (افزایش بروز از طریق اثر سایتوکاین) |
| | VLA-4(CD49aCD29) | مونوسیت‌ها، سلول‌های T (مبتدی، اجرایی و خاطره) | VCAM-1 (CD106)، اندوتلیوم (افزایش بروز از طریق اثر سایتوکاین) |
| | $\alpha_4\beta_7$(CD49 dCD29) | مونوسیت‌ها، سلول‌های T (لانه‌گزینی در روده، مبتدی، اجرایی، خاطره)، سلول‌های B (لانه‌گزینی کرده در روده) | VCAM-1 (CD106) MadCAM-1، اندوتلیوم در روده و بافت لنفوئید وابسته به روده |

CLA-1= آنتی‌ژن لنفوسیتی ـ جلدی یک؛ GlyCAM-1=مولکول چسبان سلولی حاوی گلیکان نوع یک؛ HEV= وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند؛ ICAM-1= مولکول چسبان بین سلولی نوع یک؛ LFA-1= آنتی‌ژن کارکردی لکوسیتی نوع یک؛ MadCAM-1= مولکول چسبان سلولی ـ آدرسین مخاطی نوع یک؛ PNAd= ادرسین گره محیطی؛ PSGL-1= لیگاند نوع یک گلیکوپروتئین سلکتین P-؛ TNF= عامل نکروزدهنده تومور؛ VCAM-1=مولکول چسبان بین رگ‌های نوع یک؛ VLA-4= آنتی‌ژن بسیار دیررس چهار.

## اینتگرین‌ها و لیگاندهای اینتگرین

***اینتگرین‌ها، پروتئین‌های سطحی سلول هستندکه از دو زنجیره پلی‌پپتیدی ناهمسان تشکیل شده‌اندکه با اتصال غیرکووالان به همدیگر متصل شده‌اند. اینتگرین‌ها از طریق برهم‌کنش اختصاصی با لیگاندهای متنوعی، سبب اتصال سلول به سلول‌های دیگر یا به بستر (ماتریکس) خارج سلولی می‌شوند.*** بیش از ۳۰ نوع اینتگرین متفاوت وجود دارد که همه آن‌ها ساختار پایه مشترکی دارند. اینتگرین‌ها متشکل از یک نوع زنجیره آلفا، از میان بیش از ۱۵ نوع زنجیره آلفا، و یک نوع زنجیره $\beta$، از میان هفت نوع زنجیره بتا، می‌باشند. سر کروی خارج سلولی هر دو زنجیره در اتصال بین دو زنجیره و اتصال به لیگاندهایشان باواسطه کاتیون‌های دوظرفیتی شرکت دارند. دمین‌های سیتوپلاسمی اینتگرین‌ها با اجزای اسکلت سلولی (شامل وینکولین، تالین، اکتین، $\alpha$-اکتینین و تروپومیوزین) برهم‌کنش می‌دهند. نام این خانواده پروتئینی از این ایده منشأ گرفته که این پروتئین‌ها هنگام اتصال به لیگاندهای خارج‌سلولی خود، بین پیام‌هایی که حرکت وابسته به اسکلت سلولی، تغییرشکل و بیگانه‌خواری را سامان‌دهی می‌کند، هماهنگی (یکپارچگی) ایجاد می‌نمایند.

در سیستم ایمنی دو اینتگرین مهمی که بر سطح لکوسیت‌ها بارز می‌شوند، **LFA-1** (آنتی‌ژن وابسته به کارکرد لکوسیت نوع -۱[1] که به‌طور دقیق‌تر $\beta_2\alpha_L$ یا CD11aCD18 نامیده می‌شود) و **VLA-4** (آنتی‌ژن بسیار

1. Leukocyte function-associated antigen-1

دیـررس -۴[1]، یـا $\beta_1\alpha_4$ یـا CD49dCD29) مـی‌باشند (بـازگشت بـه جـدول ۱-۳). لیگـاند مـهم بـرای LFA-1 مـولکول چسـبان بـین سـلولی -۱[2] (ICAM-1، CD54) می‌باشد که گلیکوپروتئینی غشـایی بـر سـطح سـلول‌های اندوتلیال فعال‌شده با سایتوکاین و انواع سـلول‌های دیگـر شامل لنـفوسیت‌ها، سـلول‌های دنـدریتیک، مـاکـروفاژها، فیبروبلاست‌ها و کـراتـینوسیت‌ها مـی‌باشد. بـخش خـارج سلولی ICAM-1 از دمین‌های کروی تشکیل شده است که از لحاظ شباهت توالی و شکل ساختار سـوم دمـین‌ها بـه مـولکول‌های ایـمونوگلوبولین شـباهت دارنـد و دمـین ایمونوگلوبینی (Ig) خوانده می‌شوند. بسیاری از پروتئین‌ها در سیستم ایمنی دارای دمین‌های ایمونوگلوبولینی هستند و به خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی تعلق دارند (بازگشت بـه فصل ۵). اتصال LFA-1 به ICAM-1 برای برهم‌کنش بین لکوسیت با سلول‌های اندوتلیال (در ادامه بـحث خـواهـد شد) و برهم‌کنش لنفوسیت‌های T با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ضروری است (بازگشت به فصل ۶). دو نوع دیگر از لیگاندهای خـانواده بـزرگ ایـمونوگلوبولین بـرای LFA-1 شامل ICAM-2، که بر سطح سـلول‌های انـدوتلیال بـارز مـی‌شود، و ICAM-3، کـه بـر سـطح لنـفوسیت‌ها بـروز می‌کند، می‌باشند. VLA-4 به مولکول چسبان رگ‌ها، نوع -۱ (CD106، **VCAM-1**) اتصال مـی‌یابد. ایـن پـروتئین، عضوی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی بوده و در برخی از بـافت‌ها بـر سـطح سـلول‌های انـدوتلیال فـعال‌شده بـا سایتوکاین بـارز مـی‌شود. ایـن اتـصال بـرای فـراخـوانـی لکوسیت‌ها به جـایگاه‌های التـهاب ضـروری است. دیگـر اینتگرین‌ها در پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش دارند. برای نـمونه Mac-1 (CD11bCD18، $\beta_2\alpha_m$) کـه بـر سـطح مونوسیت‌های گردشی وجـود دارد، بـه ICAM-1 مـتصل شده و باعث اتصال به اندوتلیوم می‌شود. Mac-1 هم‌چنین به‌عنوان گیرنده کمپلمان عمل نموده و بـه ذرات اپسـونیزه شده با محصولی از فعال‌شدن کمپلمان، به نام قـطعه C3b غیرفعال (iC3b)، اتـصال مـی‌یابد (در فـصل‌های ۴ و ۱۳ بحث مـی‌شود). بـنابرایـن مـوجب افـزایش بـیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌شود.

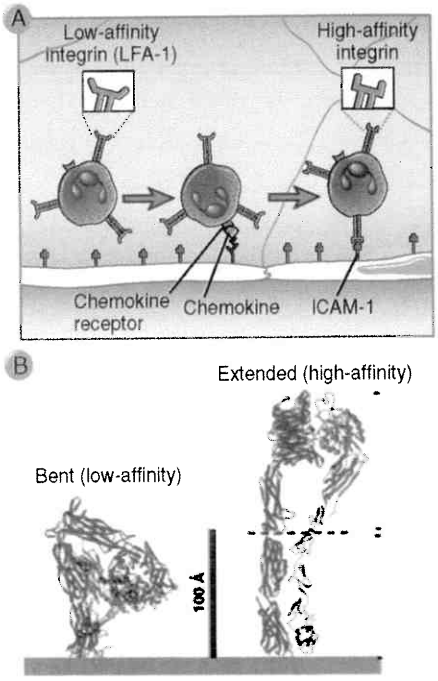
***یکی از ویژگی‌های مهم اینتگرین‌ها توانایی آن‌ها در پاسخ به پیام‌های درون سلولی به‌صورت افزایش سریع میل پیوندی برای لیگاندهایشان است*** (شکل ۲-۳). این ویژگی را فـعال‌شدن ایـنتگرینی مـی‌گویند و در پـاسخ بـه پیام‌های حاصل از اتصال کموکاین به گیرنده‌های کموکاینی و در سلول‌های T هـنگام اتـصال آنـتی‌ژن بـه گـیرنده‌های آنتی‌ژنی رخ می‌دهد. به‌کارگیری کموکاین‌های گـیرنده‌های آنتی‌ژنی باعث القای پیام‌های بـیوشیمیایی درون سـلول‌ها می‌شوند کـه پـروتئین‌های مـتصل بـه GTP (بـا جـزئیات بیش‌تر در فصل ۷ شرح داده می‌شود) را درگیر می‌کند و در نـهایت مـوجب ارتـباط مـولکول‌های خـانواده RAP و پروتئین‌های واکنش دهنده با اسکلت سلولی، با دنباله‌های سیتوپلاسمی پـروتئین‌های ایـنتگرین مـی‌گردد. در نـتیجه باعث تغییرات فضایی در دمین‌های بیرون سلولی اینترین‌ها می‌شود که منجر به افزایش میل پیوندی آن‌ها می‌گردد. در حالت میل پیوندیکم، پایانه‌های دمین‌های خارج سلولی هر یک از زیرواحدهای اینتگرین به‌نظر اندکی خمیده می‌باشند و بدین ترتیب سرهای کروی متصل‌شونده به لیگاند نزدیک غشا هستند. در پاسخ به تغییرات در دنباله سیتوپلاسمی، پایانه‌های دمین‌های خارج سلولی از حالت خمیدگی خارج شده و سبب دورشدن سرهای کروی از غشا می‌گردند و در این وضعیت سرهای کروی به‌طور کـارآمـدتری بـه لیگـاند خود متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۲-۳). فرآیندی که به کمک آن در پاسخ به آنـتی‌ژن‌ها و کـموکاین‌ها پـیام‌های درون سـلولی، ایـجاد مـی‌شود و بـا تـغییر در کـارکردهای دمـین‌های بـیرون سـلولی ایـنتگرین‌ها هـمراه مـی‌باشد، پیام‌رسانی درون به خارج نامیده می‌شود.

کموکاین‌ها هم‌چنین باعث تجمع اینتگرین‌ها در سطح غشـا مـی‌شوند. پـیامد ایـن افـزایش مـیل پـیوندی تـام[3]، برهم‌کنش اینتگرین‌ها با لیگاندهایشان بر سطح سلول‌های اندوتلیال و بنابراین اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌باشد.

## کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی

***کموکاین‌ها خانواده بزرگی از سایتوکاین‌های با ساختار مشابه هستندکه سبب تحریک حرکت لکوسیتی و تنظیم***

1. Very late antigen-4
2. Intercellular adhesion molecule-1
3. Avidity




**شکل ۲-۳. فعال‌شدن اینتگرین. A.** اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌های خون در حالت عادی در شرایط با میل پیوندی کم قرار دارند. اگر لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال نزدیک شوند مانند زمانی که چرش لکوسیت‌ها به‌واسطه سلکتین‌ها اتفاق می‌افتد، کموکاین‌های سطح اندوتلیال به گیرنده‌های کموکاین بر سطح لکوسیت متصل می‌شود. اتصال کموکاین‌ها به گیرنده‌های خود موجب فعال‌شدن اینتگرین‌های لکوسیت و افزایش میل پیوندی برای لیگاندهایشان بر سطح سلول‌های اندوتلیال می‌شود. **B.** دیاگرام‌های نوارهای شکل ساختارهای خمیده و گسترده اینتگرین لکوسیت را به‌ترتیب در حالت میل پیوندی کم و زیاد را نشان می‌دهند.

***مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها می‌شوند.*** واژه کموکاین مخفف «سایتوکاین‌های کموتاکتیک[1]» می‌باشد. پیش‌تر در مبحث سازمان‌یابی بافت لنفوئیدی در فصل ۲ به نقش کموکاین‌ها اشاره گردید. در این‌جا ویژگی‌های کلی این خانواده سایتوکاینی بیان گردیده و هم‌چنین نقش جداگانه آن‌ها در سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی خلاصه شده است. در جدول ۲-۳ انواع اصلی کموکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها فهرست شده است.

## ساختار، تولید و گیرنده‌های کموکاین

حدود ۵۰ نوع کموکاین در انسان وجود دارد. همه آن‌ها پلی‌پپتیدهایی ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی هستند که دارای دو حلقه دی سولفیدی درونی می‌باشند. کموکاین‌ها براساس تعداد موقعیت بنیان‌های سیستئین در انتهای آمینی (N- ترمینال) به چهار خانواده تقسیم‌بندی می‌شوند. دو خانواده اصلی کموکاین‌ها عبارتند از: کموکاین‌های CC (هم‌چنین $\beta$ خوانده می‌شوند) که دو بنیان سیستئین مجاور هم می‌باشند و کموکاین‌های خانواده CXC (یا $\alpha$) که دو بنیان سیستئین با اسیدآمینه دیگری از هم جدا شده‌اند. تفاوت این دو زیرخانواده در سازمان‌یابی آن‌ها در دو مجموعه ژنی مجزا می‌باشد. تعداد اندکی از کموکاین‌ها دارای یک بنیان سیستئین (خانواده C) یا دو بنیان سیستئین که با سه اسیدآمینه از هم جداشده‌اند ($CX_3C$) می‌باشند. کموکاین‌ها در ابتدا براساس نحوه شناسایی و یا پاسخ‌هایی که تحریک می‌کردند، نام‌گذاری می‌شدند. در سال‌های اخیر نوعی نام‌گذاری استاندارد براساس این که کموکاین‌ها به کدام گیرنده‌ها متصل می‌شوند، مورد استفاده قرار می‌گیرند (بازگشت به جدول ۲-۳). اگرچه استثناهایی هم وجود دارد، اما اکثر کموکاین‌های CC و گیرنده‌هایشان موجب فراخوانی نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها و بیش‌تر کموکاین‌های CXC و گیرنده‌هایشان موجب فراخوانی مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها می‌شوند.

کموکاین‌های زیرخانواده CC و CXC از لکوسیت‌ها و انواع مختلفی از سلول‌های بافتی از قبیل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها تولید می‌شوند. در بسیاری از این سلول‌ها، ترشح کموکاین‌ها در نتیجه شناسایی میکروب‌ها با گیرنده‌های مختلف سلولی سیستم ایمنی ذاتی القا می‌شود که در فصل ۴ مورد بحث قرار می‌گیرد. افزون بر این سایتوکاین‌های التهابی، به‌طور عمده، شامل TNF و IL-1 و IL-17 سبب القای تولید کموکاین می‌شوند. هم‌چنین چندین کموکاین CC از سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن تولید می‌شوند که باعث ایجاد ارتباط بین سیستم ایمنی تطبیقی و فراخوانی لکوسیت‌های التهابی می‌گردند.

1. Chemoattractant cytokine

جدول ۲-۳ کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی

| کموکاین | نام اصلی (اولیه) | گیرنده کموکاین | کارکرد اصلی |
|---|---|---|---|
| **کموکاین CC** | | | |
| CCL1 | I-309 | CCR8 | فراخوانی مونوسیت و مهاجرت سلول اندوتلیال |
| CCl2 | MCP-1 | CCR2 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط |
| CCL3 | MIP-1$\alpha$ | CCR1,CCR5 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط |
| CCL4 | MIP-1$\beta$ | CCR5 | فراخوانی سلول T، سلول دندریتیک، مونوسیت، سلول NK، گیرنده HIV |
| CCL5 | RANTES | CCR1,CCR3,CCR5 | فراخوانی لکوسیت مختلط |
| CCL7 | MCP-3 | CCR1,CCR2,CCR3 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط |
| CCL8 | MCP-2 | CCR3,CCR5 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط |
| CCL9 | MIP-1$\gamma$ | CCR1 | فراخوانی سلول دندیتیک و تمایز استئوکلاست |
| CCL11 | ائوتاکسین | CCR3 | فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و $T_H2$ |
| CCL12 | MCP-5 | CCR2 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط |
| CCL13 | MCP-4 | CCR2,CCR3 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط |
| CCL14 | HHC-1 | CCR1,CCR5 | |
| CCL15 | MIP-1$\delta$ | CCR1,CCR3 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط |
| CCL16 | HHC-4 | CCR1,CCR2 | فراخوانی مونوسیت و لنفوسیت |
| CCL17 | TARC | CCR4 | فراخوانی سلول T |
| CCL18 | DC-CKI | CCR8 | لانه‌گزینی لنفوسیت و سلول دندریتیک |
| CCL19 | MIP-3$\beta$/ELC | CCR7 | مهاجرت سلول T و دندریتیک به درون نواحی پارافولیکولی گره‌های لنفی |
| CCL20 | MIP-3$\alpha$ | CCR6 | فراخوانی سلول‌های $T_H1$ جایگیری سلول‌های دندریتیک در بافت‌ها |
| CCL21 | SLC | CCR7 | مهاجرت سلولی T و دندریتیک به درون نواحی پارافولیکولی گره‌های لنفی |
| CCL22 | MDC | CCR4 | فراخوانی سلول T و NK |
| CCL23 | MPIF-1 | CCR1 | مهاجرت مونوسیت، نوتروفیل و سلول T |
| CCL24 | ائوتاکسین -۲ | CCR3 | فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و $T_H2$ |
| CCL25 | TECK | CCR9 | فراخوانی لنفوسیت‌ها لنفوسیت به روده |
| CCL26 | ائوتاکسین -۳ | CCR3 | فراخوانی ائوزینوفیل، بازوفیل و $T_H2$ |
| CCL27 | CTACK | CCR10 | فراخوانی سلول T به پوست |
| CCL28 | MEC | CCR10 | لانه‌گزینی سلول B و T در مخاط |
| **کموکاین‌های CXC** | | | |
| CXCL1 | GPO$\alpha$ | CXCR2 | فراخوانی نوتروفیل‌ها |
| CXCL2 | GR0$\beta$ | CXCR2 | فراخوانی نوتروفیل‌ها |
| CXCL3 | GR$o\gamma$ | CXCR2 | فراخوانی نوتروفیل‌ها |
| CXCL4 | PF4 | CXCR3B | تجمع پلاکت‌ها |
| CXCL5 | ENA-78 | CXCR2 | فراخوانی نوتروفیل‌ها |
| CXCL6 | GCP-2 | CXCR1,CXCR2 | فراخوانی نوتروفیل‌ها |
| CXCL7 | NAP-2 | CXCR2 | فراخوانی نوتروفیل‌ها |

| جدول ۲-۳ کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی (ادامه) | | | |
|---|---|---|---|
| کموکاین | نام اصلی (اولیه) | گیرنده کموکاین | کارکرد اصلی |
| CXCL8 | IL-8 | CXCR1,CXCR2 | فراخوانی نوتروفیل‌ها |
| CXCL9 | Mig | CXCR3 | فراخوانی سلول T اجرایی |
| CXCL10 | IP-10 | CXCR3,CXCR3B | فراخوانی سلول T اجرایی |
| CXCL11 | I-TAC | CXCR3,CXCR7 | فراخوانی سلول T اجرایی |
| CXCL12 | SDF-1$\alpha\beta$ | CXCR4 | فراخوانی لکوسیت‌های مختلط؛ گیرنده HIV |
| CXCL13 | BCA-1 | CXCR5 | مهاجرت سلول B، به درون فولیکول و مهاجرت سلول کمکی T فولیکولی به فولیکول‌ها |
| CXCL14 | BRAK | | مهاجرت مونوسیت و سلول‌های دندریتیک |
| XCXL16 | - | CXCR6 | گیرنده رفتگر ماکروفاژ |
| **کموکاین‌های C** | | | |
| XCL1 | لنفوتاکتین | XCR1 | فراخوانی سلول T و سلول NK |
| XCL2 | SCM-1$\beta$ | XCL2 | |
| **کموکاین‌های $CX_3C$** | | | |
| $CX_3CL1$ | فرکتالکین | $CX_3CR1$ | فراخوانی سلول T، سلول NK و مونوسیت فعال‌سازی CTL و سلول NK |

***گیرنده‌های کموکاین‌ها به خانواده بزرگ گیرنده متصل به پروتئین گوانوزین تری‌فسفات (GTP) تعلق دارند (GPCRها) که هفت بار عرض غشا را طی نموده‌اند.*** این گیرنده‌ها از طریق ارتباط با پروتئین‌های G موجب آغاز پاسخ درون سلولی می‌شوند. در سلول‌های در حال استراحت، گیرنده وابسته به پروتئین G مجموعه پایدار غیرفعالی حاوی GDP تشکیل می‌دهد که به زیرواحد $G\alpha$ متصل است. اشغال این گیرنده با لیگاند، موجب تعویض GDP با GTP می‌شود. شکل متصل به GTP پروتئین G باعث فعال‌شدن چندین آنزیم درون سلولی از جمله ایزوفرم فسفولیپاز C اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول می‌شود که کارکرد آن همراه با افزایش کلسیم درون سلولی و فعال‌شدن پروتئین کیناز C- می‌باشد. پروتئین‌های G سبب تحریک تغییرات اسکلت سلولی و پلیمریزه شدن رشته‌های اکتین و میوزین می‌شود که پیامد آن افزایش تحرک سلولی است. این پیام‌ها هم‌چنین باعث تغییر در ساختار اینتگرین‌های سطحی شده و میل پیوندی اینتگرین‌ها برای لیگاندهایشان را افزایش می‌دهد. گیرنده‌های کموکاین‌ها پس از مواجهه با کموکاین‌ها احتمال دارد به سرعت دچار فروتنظیمی[1] شده که این می‌تواند سازوکاری برای خاتمه پاسخ‌دهی باشد.

***ترکیب متفاوت گیرنده‌های کموکاینی مختلف بارز شده بر سطح انواع لکوسیت‌ها باعث ایجاد الگوهای متفاوت در مهاجرت لکوسیت‌ها می‌شود.*** تاکنون دو نوع گیرنده مجزا برای کموکاین‌های CC (از CCR1 تا CCR10) و شش نوع گیرنده نیز برای کموکاین‌های CXC (CXCR1 تا CXCR6) و یک گیرنده برای $CX_3CL1$ (به نام $CX_3CR1$) شناسایی شده است (بازگشت به جدول ۲-۳). گیرنده‌های کموکاین‌ها بر سطح همه لکوسیت‌ها بارز می‌شوند که بیش‌ترین تعداد و تنوع این گیرنده‌ها در سلول‌های T مشاهده شده است. گیرنده‌های مختلف کموکاینی در اتصال اختصاصی خود به کموکاین با هم همپوشانی دارند. الگوی بروز آن‌ها در سطح سلول‌ها تعیین‌کننده نوع سلول پاسخ‌دهنده به کموکاین‌ها خواهد بود. گیرنده‌های کموکاینی خاصی، به‌ویژ CCR5 و CXCR4، برای اتصال به HIV نقش گیرنده کمکی دارند (بازگشت به فصل ۲۱).

1. Downregulation

## فعالیت‌های زیستی کموکاین‌ها

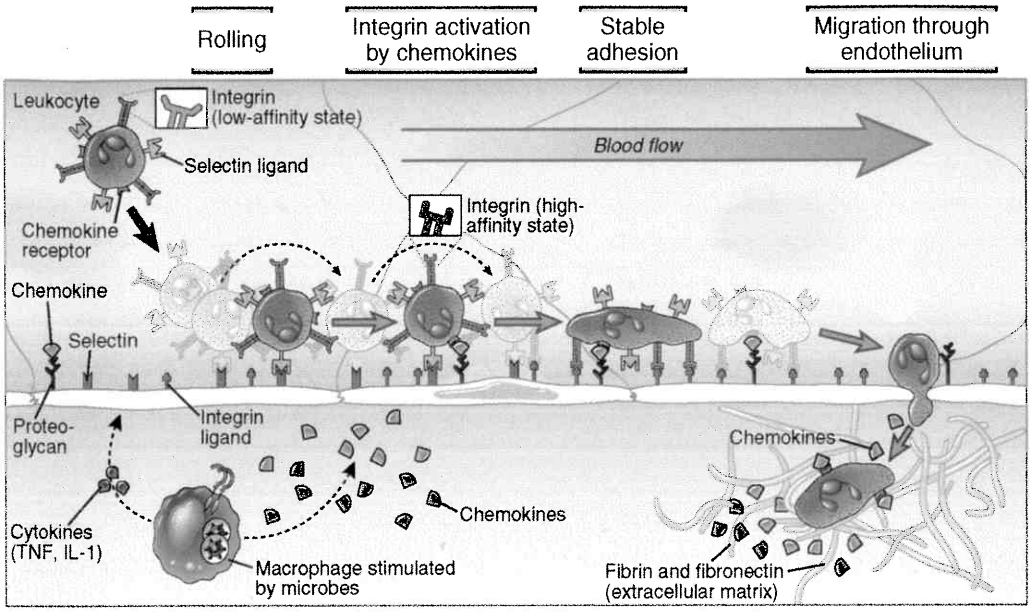
بعضی از کموکاین‌ها در واکنش‌های التهابی از لکوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها و در پاسخ به محرک‌های خارجی تولید می‌شوند. دیگر کموکاین‌ها به‌طور پیوسته در بافت‌ها تولید گردیده و در سازماندهی بافت ایفای نقش می‌کند. فعالیت عمده کموکاین‌ها افزایش چسبندگی لکوسیت‌های در حال گردش به اندوتلیوم به کمک فعال‌سازی اینتگرین‌ها و تحریک جهت‌دار و هدایت لکوسیت‌ها با کمک جذب شیمیایی به بافت‌ها می‌باشد.

- ***کموکاین‌ها برای فراخوانی لکوسیت‌های گردشی از رگ‌های خونی به بافت خارج رگ ضروری است.*** فراخوانی لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها توسط فعالیت چندین کموکاین تنظیم می‌شود. کموکاین‌های مختلف بر سلول‌های گوناگونی اثر کرده و با انواعی از مولکول‌های چسبندگی بروز یافته، همکاری می‌کنند، بنابراین اساس شرایط التهابی و ارتشاح[1] سلول‌ها را کنترل می‌کنند. کموکاین‌ها دارای دو نقش در التهاب می‌باشند:
  - ***افزایش چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم.*** کموکاین‌های ساخته شده در بافت‌ها، به پروتئوگلیکان‌های همپاران سولفات سطح سلول‌های اندوتلیال که وریدچه‌های پس‌مویرگی را می‌پوشانند، متصل می‌شوند. کموکاین‌های متصل، با این روش به لکوسیت‌های در حال گردش شده و موجب چسبندگی آن‌ها به کمک برهم‌کنش‌های مولکول‌های چسبندگی به سطح اندوتلیالی می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال موجب فراهم آمدن یک افزایش غلظت موضعی از کموکاین‌ها می‌گردد که آن را برای اتصال به گیرنده‌های کموکاین روی لکوسیت‌ها، توانا می‌کند. پیام‌های گیرنده‌های کموکاین منجر به افزایش میل پیوندی اینتگرین‌ها شده و در نتیجه موجب اتصال محکم لکوسیت‌ها می‌شود که یک مرحله حیاتی برای مهاجرت لکوسیت‌ها و خروج آن‌ها از رگ‌های خونی به بافت‌های خارج رگی است.
  - ***مهاجرت لکوسیت‌ها به جایگاه عفونت یا آسیب بافتی.*** کموکاین‌های ساخته شده در بافت‌های خارج رگی بر لکوسیت‌ها اثر می‌کنند و افزون بر تحریک جریان خون به آن ناحیه، موجب به حرکت واداشتن لکوسیت‌ها در پی یک شیب غلظتی از پروتئین‌های ترشح شده تا رسیدن به منبع آن می‌شوند به این فرآیند کموکینز یا جنبش کموکاینی می‌گویند. بنابراین لکوسیت‌ها با این شیوه به سمت سلول‌های آلوده یا آسیب‌دیده، مهاجرت می‌کنند.
- ***کموکاین‌ها در تکامل اعضای لنفوئید نقش داشته و عبور و مرور لنفوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها از طریق بافت لنفوئید محیطی را تنظیم می‌کنند.*** کارکرد کموکاین‌ها در سازمان‌یابی بافت لنفوئید از لحاظ آناتومی در فصل دوم مورد بحث قرار گرفت.
- ***کموکاین‌ها برای مهاجرت سلول‌های دندریتیک از جایگاه‌های عفونت به درون گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده ضروری هستند.*** سلول‌های دندریتیک در بافت‌های محیطی با میکروب‌ها فعال شده و سپس برای آگاه نمودن لنفوسیت‌های T از وجود عفونت به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند (در فصل ششم بحث خواهد شد). این مهاجرت مستلزم افزایش بروز CCR7 در سطح سلول‌های دندریتیک در پاسخ به شناسایی میکروب‌ها می‌باشد. CCR7 به سلول دندریتیک این اجازه را می‌دهد که به دو کموکاین تولیدشده در گره‌های لنفاوی یعنی CCL19 و CCL21 متصل شود. هم‌چنین CCR7 به‌عنوان گیرنده کموکاینی بر سطح سلول‌های T مبتدی بیانگر آن است که چگونه تجمع سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T مبتدی در یک مکان در گره‌های لنفاوی موجب می‌شود، سلول‌های دندریتیک بتوانند آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه نمایند.

## برهم‌کنش‌های لکوسیت ـ اندوتلیال و فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌ها

سلکتین‌ها اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها به‌طور هماهنگ با هم عمل نموده تا برهم‌کنش لکوسیت ـ اندوتلیال که برای مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها ضروری است را کنترل

1. Infiltration




**شکل ۳-۳. برهم‌کنش‌های چندمرحله‌ای لکوسیت ـ اندوتلیال باعث فراخوانی لکوسیت به درون بافت‌ها می‌شود.** در جایگاه‌های عفونت ماکروفاژها که با میکروب‌ها برخورد نموده‌اند. سایتوکاین‌هایی (نظیر TNF و IL-1) تولید می‌نمایند که سلول‌های اندوتلیال نزدیک وریدچه‌ها را برای تولید سلکتین‌ها (لیگاندهای اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها) فعال می‌سازند. سلکتین‌ها میانجی اتصال ضعیف و غلتیدن لکوسیت‌های خون در سطح اندوتلیوم می‌باشند و فشار حاصل از جریان خون باعث غلتیدن لکوسیت‌ها بر سطح اندوتلیال می‌شود. کموکاین‌های تولیدشده در بافت‌های محل عفونت با سلول‌های اندوتلیال بر سطح سلول‌های اندوتلیال نمایان شده و به گیرنده‌های کموکاینی بر سطح لکوسیت‌های در حال گردش متصل می‌گردند. این امر موجب فعال‌شدن اینتگرین‌های لکوسیتی به حالت با میل پیوندی زیاد می‌شود. اینتگرین‌های فعال‌شده به لیگاندهای عضو خانواده بزرگ ایمونولگوبولینی بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل شده و سبب اتصال محکم لکوسیت‌ها می‌شوند. لکوسیت‌ها سپس به محل اتصال‌های بین سلولی میان سلول‌های اندوتلیال متصل شده و از طریق دیواره وریدی مهاجرت می‌کند. نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T به اجبار از سازوکارهای مشابهی برای مهاجرت از خون استفاده می‌کنند.

کنند. مطالعه برهم‌کنش‌ها در آزمایشگاه (in vitro) و در شرایط بدن (in vivo)، با استفاده از تکنیک‌های میکروسکوپی Intravital نوعی وقایع متوالی را نشان داده است که برای مهاجرت بیش‌تر لکوسیت‌ها به بیش‌تر بافت‌ها مشترک است (شکل ۳-۳). این وقایع شامل مراحل زیر است:

- ***غلتیدن لکوسیت‌ها بر روی اندوتلیوم با میانجی‌گری سلکتین.*** در پاسخ به میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده (مانند IL-1 و TNF) از ماکروفاژها و دیگر سلول‌های بافتی که با میکروب‌ها مواجهه شده‌اند و دیگر میانجی‌ها مانند هیستامین و ترومبین که ممکن است در واکنش‌های التهابی گوناگون ساخته شوند. سلول‌های اندوتلیال پوشاننده وریدچه‌های پس‌مویرگی فعال می‌شوند.

سایتوکاین‌ها، بروز سطحی سلکتین -E را القا کرده و دیگر میانجی‌ها موجب بروز سلکتین -P در سطح سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. در جایگاه‌های التهاب، رگ‌های خونی گشادشده و جریان خون کاهش می‌یابد.

در نتیجه لکوسیت‌هایی که بزرگتر از گلبول‌های قرمز می‌باشند، تمایل به دور شدن از مرکز جریان خون داشته و به حاشیه رگ‌ها نزدیک‌تر می‌شوند. به این فرآیند حاشیه‌نشینی می‌گویند.

این فرآیند به لیگاندهای سلکتین -E و سلکتین -P بارز شده در سطح میکروویلی‌های لکوسیت‌ها این اجازه را می‌دهد تا به سلکتین‌های سطح سلول‌های اندوتلیال بچسبند. به‌دلیل آنکه برهم‌کنش سلکتین با لیگاندهای خود دارای میل پیوندی کم ($K_d$~ 100$\mu$m) بوده و به آسانی با نیروی حاصل از جریان خون گسیخته می‌شود، در نتیجه، لکوسیت‌ها به‌طور مداوم به سطح اندوتلیال چسبیده و دوباره جدا شده و در طول آن به غلتیدن خود ادامه می‌دهند. این حرکت آهسته لکوسیت‌ها بر سطح اندوتلیوم به عوامل محرک بعدی اجازه می‌دهد که در فرآیند چند مرحله‌ای بر لکوسیت‌ها نمایند.

- ***افزایش میل پیوندی اینتگرین‌ها با مبانجی‌گری کموکاین.*** کموکاین‌های عرضه شده در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی در محل یک عفونت به گیرنده‌های خود که در سطح لکوسیت‌های غلتان قرار دارند، می‌چسبند. همچنان‌که پیش‌تر شرح داده شد، این امر موجب اتصال محکم‌تر اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌ها با لیگاندهای آن‌ها که بر روی سطوح اندوتلیالی قرار دارند، می‌گردد.
- ***اتصال پایدار لکوسیت‌ها به اندوتلیوم با مبانجی‌گری اینتگرین.*** همزمان با فعال شدن اینتگرین‌ها، بیان لیگاندهایشان در سطح سلول‌های اندوتلیال با سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی موجود در جایگاه عفونت فراتنظیم[1] می‌شود. این لیگاندها شامل VCAM-1، لیگاند اینتگرین VLA-4 و ICAM-1، لیگاند اینتگرین LFA-1 و اینتگرین‌های Mac-1 می‌باشد. پیامد نهایی این تغییرات، اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم، سازمان‌یابی دوباره اسکلت سلولی و پهن شدن لکوسیت‌ها در سطح اندوتلیال می‌باشد.
- ***مهاجرت لکوسیت‌ها از میان اندوتلیوم.*** در بیش‌تر موارد، لکوسیت‌ها از لابه‌لای سلول‌های اندوتلیال مهاجرت می‌کنند. این فرآیند، مهاجرت بین سلولی خوانده شده و برای رسیدن به بافت‌های خارج رگی انجام می‌شود. مهاجرت بین سلولی به اینتگرین‌های لکوسیتی و لیگاندهای آن‌ها بر سطح سلول‌های اندوتلیال و به دیگر پروتئین‌ها، به‌ویژه CD31 که بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شود، ارتباط دارد. این فرآیند نیازمند از هم گسیختگی موقتی و برگشت‌پذیر و پروتئین‌های چسبان و پیوندهای آن‌ها، به‌طور عمده مجموعه کادهرین -VE[2] می‌باشد که سلول‌های اندوتلیال مویرگی را به هم متصل می‌کند. سازوکار مسئول از هم گسیختگی مجموعه کادهرین -VE شامل فعال‌شدن کینازها می‌باشد که در نتیجه اتصال اینتگرین‌های لکوسیتی به ICAM-1 یا VCAM-1 روی می‌دهد. کینازها، انتهای سیتوپلاسمی کادهرین -VE را فسفوریله نموده و موجب از هم گسیختگی برگشت‌پذیر مجموعه چسبان می‌شوند. به‌ندرت مشاهده شده است که لکوسیت‌ها به‌جای این‌که از بین سلول‌های اندوتلیال حرکت کنند، از میان سلول حرکت نمایند. این فرآیندی است که کم‌تر شناخته شده و مهاجرت میان‌سلولی[3] نامیده می‌شود.

مراحل پایه‌ای که گفته شد در مهاجرت تمام لکوسیت‌ها از میان اندوتلیوم دیده می‌شوند. اگرچه نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و زیرگروه‌های گوناگون لنفوسیت‌ها در نوع بافتی که بدان مهاجرت می‌کند و یا در هنگام واکنش‌های التهابی یا در شرایط پایه و عادی چنین کاری را انجام می‌دهند، تفاوت دارند. این اختصاصیت در مهاجرت لکوسیت‌ها بر پایه بروز متمایز ترکیبی از مولکول‌های چسبندگی و گیرنده‌های کموکاینی می‌باشد که با جزئیات بیش‌تر شرح داده خواهد شد.

شواهدی برای نقش اساسی سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها در مهاجرت لکوسیت با مطالعه موش‌های حذف ژن شده و بیماری‌های انسانی که ناشی از جهش ژنتیکی هستند، به‌دست آمده است. برای نمونه موش‌هایی

---

1. Upregulate
2. VE-cadherin
3. Transcellular migration

که در فوکوزیل ترانسفراز، آنزیم مورد نیاز برای سنتز لیگاندهای کربوهیدراتی که به سلکتین‌ها متصل می‌شوند، نقص دارند، در مهاجرت لکوسیتی و پاسخ‌های ایمنی دارای اختلال بسیار می‌باشند. هم‌چنین کسانی که در یکی از آنزیم‌های ضروری برای بروز لیگاندهای کربوهیدراتی سلکتین -E و سلکتین -P بر سطح نوتروفیل‌ها نقص دارند، مشکلات مشابهی داشته، که موجب ایجاد سندرمی به نام نقص چسبان لکوسیتی نوع -۲ (LAD-2)[1] خواهد شد. (بازگشت به فصل ۲۱). به‌طور مشابه نقص ارثی اتوزوم مغلوب در ژن CD18 که زیرواحد بتای LFA-1 و Mac-1 را رمزدهی می‌کند، علت ایجاد نوعی بیماری نقص ایمنی می‌باشد که نقص چسبان لکوسیتی نوع -۱ (LAD-1)[2] خوانده می‌شود. ویژگی این اختلال‌ها، عفونت‌های مکرر باکتریایی و قارچی، نقص در تجمع نوتروفیل در جایگاه عفونت و نقص در فعالیت‌های وابسته به چسبیدن لنفوسیت می‌باشد. جهش‌های ژنی نادر در انسان که مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط کننده گیرنده‌های کموکاین با فعال‌سازی اینتگرین‌ها را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، نیز موجب چسبیدن ناقص لکوسیت‌ها و فراخوانی ناقص آن‌ها به بافت‌ها شده، بنابراین دفاع لکوسیتی ناکارآمدی در برابر عفونت‌ها به‌وجود می‌آید که سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳ نامده می‌شود (LAD-3).

## مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت یا آسیب بافتی

پس از بلوغ نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها در مغز استخوان، آن‌ها وارد خون می‌شوند و در همه بدن گردش می‌کنند. اگرچه این سلول‌ها در خون می‌توانند بعضی از فعالیت‌های بیگانه‌خواری را انجام دهند، اما کارکرد عمده آن‌ها بیگانه‌خواری میکروب‌ها و سلول‌های مرده، در جایگاه‌های بیرون رگی عفونت و در اصل همه نقاط بدن است.

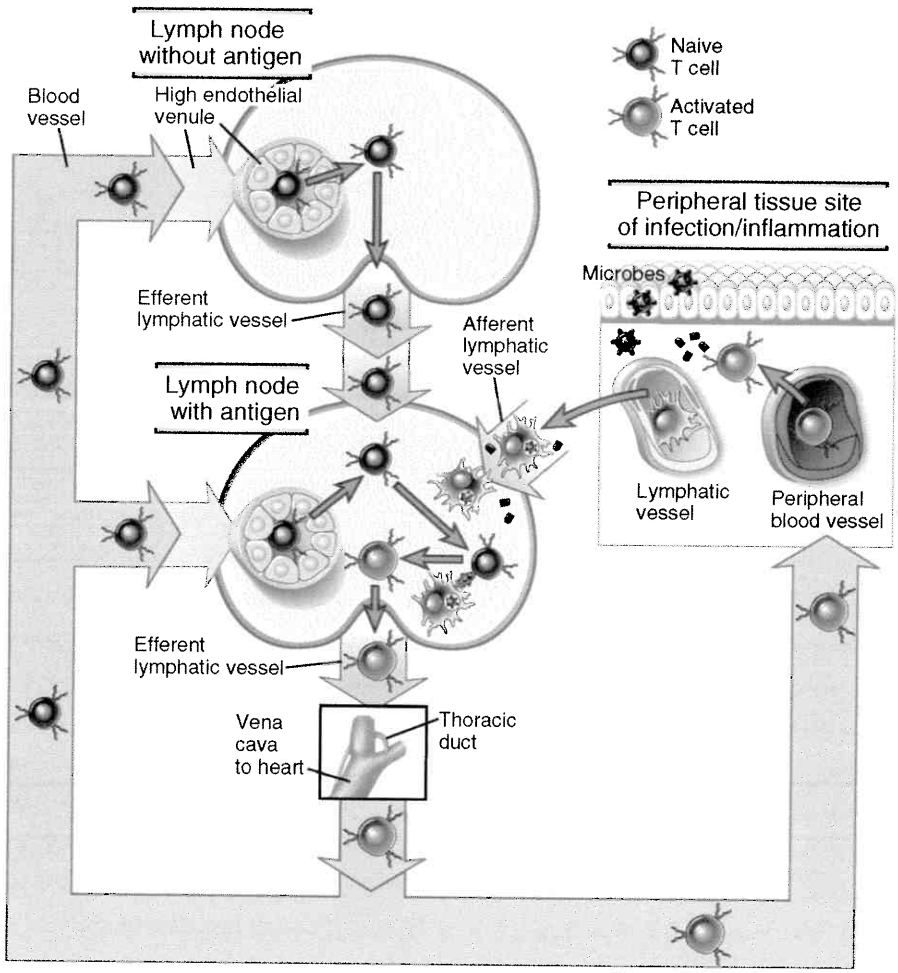
***نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های خون با سلکتین، اینتگرین و کموکاین، طی فرآیندی چندمرحله‌ای که برای مهاجرت همه لکوسیت‌ها به درون بافت‌ها مشترک است*** و پیش‌تر بیان شد و هم‌چنین در فصل ۴ با جزئیات بیش‌تر بحث خواهد شد، به جایگاه عفونت و آسیب بافتی فراخوانده می‌شود. فراخوانی مونوسیت‌ها چند ساعت بعد، یعنی پس از توقف فراخوانی نوتروفیل‌ها آغاز گردیده و این روند به‌صورت پیوسته برای چندین روز ادامه می‌یابد. افزون بر این، نوتروفیل‌ها برخلاف مونوسیت‌ها به برخی از جایگاه‌های التهابی هیچ‌گاه فراخوانده نمی‌شود. این تفاوت در مهاجرت نشان‌دهنده اختلاف در بروز مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاینی در سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد.

نوتروفیل‌ها، گیرنده‌های CXCR1 و CXCR2 را بروز می‌دهند. گیرنده‌های مزبور به کموکاین‌های خانواده GRO از قبیل CXCL8 (IL-8) که کموکاین اصلی مهاجرت نوتروفیل‌ها به بافت‌ها است، متصل می‌شوند (بازگشت به جدول ۲-۳). بنابراین فراخوانی زودهنگام نوتروفیل‌ها نشان‌دهنده تولید سریع و زیاد CXCL8 از ماکروفاژهای ساکن در بافت در پاسخ به عفونت‌ها می‌باشد. برخلاف نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌های کلاسیک که عمده‌ترین نوع مونوسیت‌های فراخوانده شده بر جایگاه‌های التهابی می‌باشند، CCR2 را بروز می‌دهند. این گیرنده به چندین کموکاین متصل می‌شود، هر چند که کموکاین اصلی برای فراخوانی مونوسیت CCL2 (MCP-1) می‌باشد. بنابراین فراخوانی مونوسیت زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های ساکن در بافت در پاسخ به عفونت CCL2 را بروز دهند. جمعیت دیگر مونوسیتی که گاهی غیرکلاسیک خوانده می‌شوند، فاقد CCR2 بوده ولی $CX_3CR1$ را بارز می‌کنند. لیگاند این گیرنده، $CX_3CL1$ (فرکتالکین نیز گفته می‌شود) می‌باشد که به دو صورت محلول و مولکول متصل به غشا تولید می‌شود و باعث اتصال مونوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌شود.

## مهاجرت و بازگردش لنفوسیت‌های T

***لنفوسیت‌ها به‌طور مداوم و متناوب در گردش خون، مجاری لنفاوی، بافت‌های لنفوئید ثانویه و بافت‌های لنفوئید محیطی گردش می‌کنند. جمعیت‌های متمایز لنفوسیتی این جایگاه‌ها، الگوهای عبور و مرور متفاوتی را دارا می‌باشند*** (شکل ۴-۳). وقتی که سلول T مبتدی

1. Type-2 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-2)
2. Type-1 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-1)




**شکل ۴-۳. مسیرهای بازگردش لنفوسیت T.** سلول‌های T مبتدی خون را ترک کرده و به‌طور ترجیحی از طریق HEV وارد گره‌های لنفی می‌شوند. سلول‌های دندریتیک حامل آنتی‌ژن، از طریق رگ‌های لنفاوی وارد گره لنفی می‌گردند. اگر سلول‌های T آنتی‌ژن را شناسایی کنند، فعال می‌شوند و دوباره از طریق مجاری لنفاوی وابران و مجرای صدری که به بزرگ سیاهرگ زبرین می‌پیوندد و سپس به قلب می‌رود، به گردش شریانی باز می‌گردند. سلول‌های T اجرایی و خاطره به‌طور ترجیحی خون را ترک کرده و از طریق وریدچه‌های جایگاه‌های عفونت به بافت‌های محیطی می‌روند. بازگردش از طریق اعضای لنفوئید محیطی دیگر به‌غیر از گره‌های لنفاوی نشان داده نشده است.

بالغ، از تیموس وارد خون می‌شود در گره‌های لنفاوی، طحال یا بافت‌های لنفوئید مخاطی لانه‌گزینی کرده و به نواحی سلول T این بافت‌های لنفوئید ثانویه وارد می‌شود. چنان‌چه سلول T آنتی‌ژن را در این جایگاه‌ها شناسایی نکند به‌صورت مبتدی باقی‌مانده و از طریق لنف گره یا بافت مخاطی را ترک کرده و در نهایت به درون جریان خون باز می‌گردد. سلول T مبتدی زمانی که به درون خون باز گردد، دوباره لانه‌گزینی را در دیگر گره‌های لنفاوی ثانویه تکرار می‌کند. این الگوی عبور و مرور لنفوسیت‌های مبتدی

را بازگردش لنفوسیت[1] می‌گویند. بازگردش لنفوسیتی سبب می‌شود که شانس مواجهه با آنتی‌ژن که احتمال دارد در هر جای بدن یافت شود، برای تعداد محدودیت لنفوسیت‌های مبتدی تولید شده در تیموس که اختصاصی آنتی‌ژن بیگانه هستند، افزایش یابد. لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن را شناسایی نموده و فعال شده‌اند، تکثیر و تمایز یافته و هزاران سلول اجرایی و خاطره را در بافت‌های لنفوئید ثانویه تولید می‌کنند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره احتمال دارد به درون خون باز گشته و سپس به درون جایگاه عفونت یا التهاب در بافت‌های محیطی (غیرلنفوئید) مهاجرت کنند. برخی از زیرگروه‌های لنفوسیت‌های اجرایی به‌طور ترجیحی به بعضی از بافت‌های خاص، نظیر پوست یا روده مهاجرت می‌کند (بازگشت به فصل ۱۴). با وجود الگوی لانه‌گزینی[2] مختلف می‌توان مطمئن بود که زیرگروه‌های متفاوت لنفوسیتی در بافتی که به آن‌ها نیاز است، به محیط میکروشیمیایی وارد می‌شوند تا با انواع مختلف میکروب‌ها مقابل کنند و در بافتی که به آن‌ها نیاز نیست بیهوده باقی نمانند. در ادامه این فصل، سازوکارها و مسیرهای بازگردش لنفوسیتی و لانه‌گزینی تشریح خواهد شد. البته بحث بیش‌تر درباره لنفوسیت‌های T خواهد بود، زیرا دانسته‌های ما درباره جابه‌جایی آن‌ها در بافت‌ها بیش‌تر از بازگردش لنفوسیت‌های B است. اما به نظر می‌رسد بسیاری از همان سازوکارها در هر دو نوع سلول اجرا می‌شوند.

## بازگردش لنفوسیت‌های T مبتدی بین خون و اعضای لنفوئید ثانویه

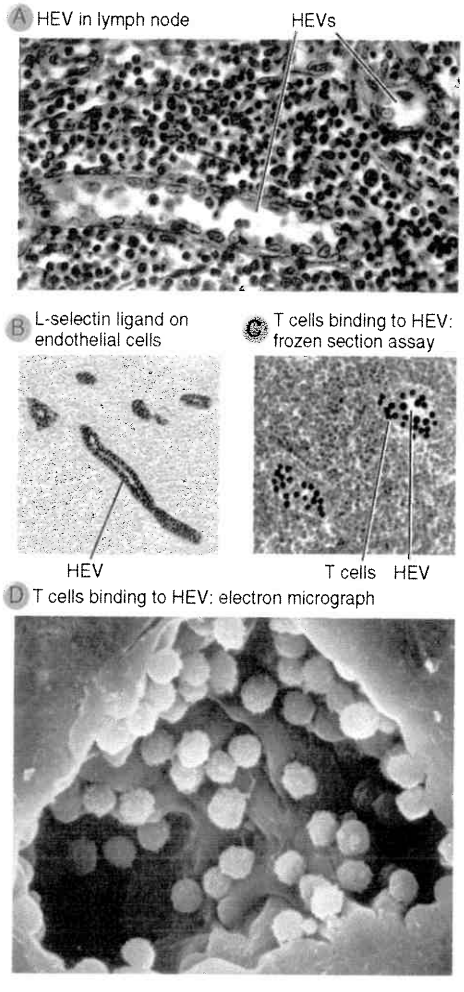
بازگردش لنفوسیت T به سازوکارهایی که باعث کنترل ورود سلول‌های T مبتدی از خون به گره‌های لنفاوی و هم‌چنین به پیام‌های مولکولی که خروج سلول‌های Tمبتدی را از گره‌ها کنترل می‌کنند، مربوط می‌شود. ما این دو سازوکار را به‌طور جداگانه بررسی خواهیم کرد.

### مهاجرت سلول‌های T مبتدی به گره‌های لنفی

سازوکارهای لانه‌گزینی که سلول‌های T مبتدی را به گره‌های لنفی می‌کشاند، بسیار کارآمد هستند. به‌طوری که روزانه $۲۵\times۱۰^{۹}$ لنفوسیت از گره‌های لنفاوی عبور می‌کنند. هر لنفوسیت به‌طور میانگین روزانه یک‌بار از یک گره لنفی عبور می‌کند. التهاب بافت محیطی که به‌طور معمول همراه با عفونت است باعث افزایش چشمگیر جریان خون گره‌های لنفی شده و پس از آن، هجوم سلول T به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده در محل التهاب، افزایش می‌یابد. در همین زمان خروج سلول‌های T در گره‌های لنفاوی وابران به‌طور گذرا با سازوکاری که در ادامه بیان خواهد شد، کاهش می‌یابد. بنابراین سلول‌های T در گره‌های لنفاوی جایگاه التهاب، نسبت به دیگر گره‌های لنفاوی برای مدت طولانی‌تری باقی می‌مانند. آنتی‌ژن‌ها در اعضای لنفوئید ثانویه شامل گره‌های لنفاوی، بافت‌های لنفوئید مخاطی و طحال، تغلیظ شده و در این مکان‌ها با سلول‌های دندریتیک بالغ، که تواناترین APC برای القای پاسخ‌های ایمنی در سلول T مبتدی هستند، عرضه می‌شوند (بازگشت به فصل ۶). بنابراین عبور و حبس شدن گذرای سلول‌های مبتدی در اعضای لنفوئید ثانویه احتمال برخورد اختصاصی آن‌ها با آنتی‌ژن و شروع پاسخ ایمنی تطبیقی را به حداکثر می‌رساند.

***لانه‌گزینی سلول‌های T مبتدی در گره‌های لنفاوی و بافت لنفوئید وابسته به مخاط از طریق وریدهای اختصاص یافته پس مویرگی که وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs) نام داشته و در نواحی سلول T قرار دارند، صورت می‌گیرد.*** لنفوسیت‌های T مبتدی از طریق جریان خون شریانی وارد بافت‌های لنفوئید ثانویه شده و جریان خون را از طریق وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEV) ترک می‌کنند و به درون استرومای گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌نمایند. این رگ‌ها با سلول‌های اندوتلیالی گرد، و نه مسطح، مفروش شده‌اند و با سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های معمولی که مسطح هستند، فرق دارند (شکل ۵-۳). HEV‌ها در بافت‌های لنفوئید مخاطی نظیر پلاک‌های پی‌یر در روده نیز وجود دارند، ولی طحال فاقد HEV می‌باشد. سلول‌های اندوتلیال در HEV‌ها برای بروز مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها بر سطح خود تخصصی شده‌اند و موجب لانه‌گزینی انتخابی جمعیت‌های لنفوسیتی خاصی

1. Lymphocyte recirculation
2. Homing




**شکل ۵-۳. وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs). A.** تصویر میکروسکپ نوری از HEV در گره لنفی که نشان‌دهنده سلول‌های اندوتلیال بلند می‌باشد. **B.** بروز لیگاند سلکتین -L بر سطح HEV که با نوعی آنتی‌بادی اختصاصی با روش ایمونوپراکسیداز رنگ‌آمیزی شده است (محل آنتی‌بادی با محصول قهوه‌ای رنگ واکنش پراکسیداز که به آنتی‌بادی متصل شده مشخص گردیده است. برای جزئیات این روش بازگشت شود به پیوست ۱). HEV ها در ناحیه سلول T گره لنفی به فراوانی وجود دارند. **C.** در آزمایش اتصالی، لنفوسیت‌ها با مقاطع انجماد یافته گره لنفی انکوبه شده‌اند. لنفوسیت‌ها (با رنگ آبی تیره) به‌طور انتخابی به HEV ها متصل شده‌اند. **D.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک HEV با لنفوسیت‌های متصل به سطح مجرایی سلول‌های اندوتلیال.

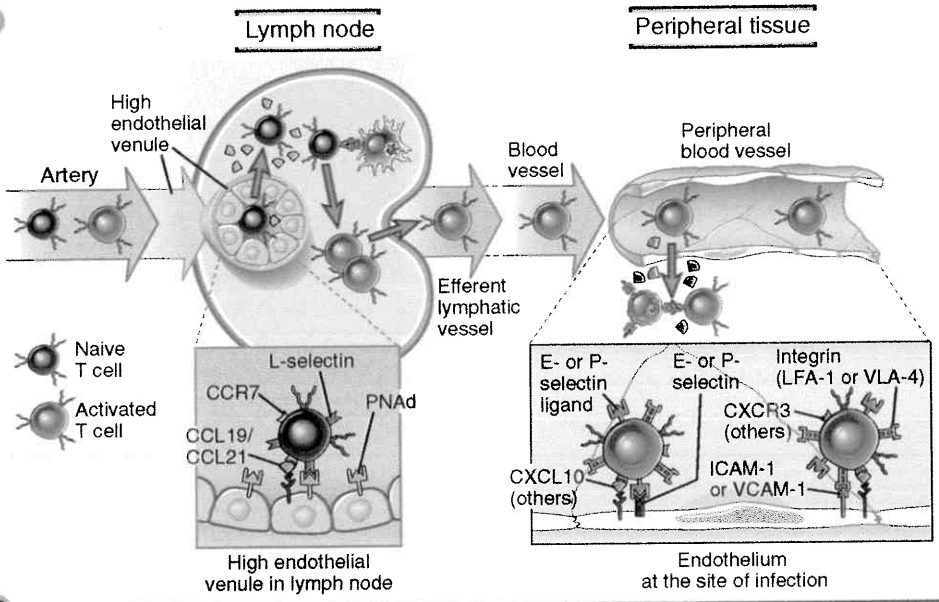
می‌شوند. سایتوکاین‌های مشخصی مانند لنفوتوکسین برای تکامل HEV ها مورد نیاز هستند. در حقیقت احتمال دارد HEV ها در جایگاه‌های لنفاوی خارج از مکان‌های التهاب مزمن که سایتوکاین‌های مزبور به مدت‌های طولانی تولید می‌شوند، نیز ایجاد شوند.

***مهاجرت سلول‌های T مبتدی از طریق HEV‌ها از خون به درون پارانشیم گره لنفی روندی چند مرحله‌ای است که عبارت است از: غلتیدن سلول‌ها با میانجی‌گری سلکتین، فعال‌سازی اینتگرین‌ها با میانجی‌گری کموکاین‌ها، اتصال محکم با میانجی‌گری اینتگرین‌ها و عبور سلول‌ها از طریق دیواره رگ.*** این فرآیندها مشابه مهاجرت دیگر لکوسیت‌ها است که پیش‌تر بیان شد (بازگشت به شکل ۳-۳). اما بعضی از مولکول‌های درگیر در مهاجرت به نسبت برای لانه‌گزینی سلول‌های T مبتدی در گره‌های لنفاوی، اختصاصی هستند (شکل ۶-۳).

- غلتیدن سلول‌های T مبتدی روی HEV ها در اعضای لنفوئید محیطی به واسطه اتصال سلکتین -L سطح لنفوسیت‌ها به لیگاند کربوهیدراتی خود بر سطح HEV می‌باشد، که این لیگاند ادرسین[1] گره محیطی (PNAd)[2] خوانده می‌شود. گروه‌های کربوهیدراری PNAd متصل به سلکتین -L احتمال دارد به سیالوموسین‌های مختلف سطح HEV در بافت‌های مختلف متصل شوند. برای نمونه، بر سطح HEV های گره لنفی، PNAd دارای دو سیالوموسین به نام‌های GlyCAM-1 (مولکول چسبان نوع یک دارای گلایکان)[3] و CD34 می‌باشد. در پلاک‌های پی‌یر در جداره روده، لیگاند سلکتین -L مولکولی به نام MadCAM-1 (مولکول چسبان سلولی ادرسین مخاطی نوع -۱)[4] می‌باشد.
- همانند مهاجرت لکوسیت‌ها به دیگر بافت‌ها، چسبیدن محکم سلول‌های T مبتدی به HEV ها به کمک اینتگرین‌ها، به‌ویژه LFA-1، میانجی‌گری می‌شود.

1. Addressin
2. Peripheral node addressin
3. Glycan-bearing cell adhesion molecule
4. Mucosal addressin cell adhesion 1

A




B

| T cell homing receptor | Ligand on endothelial cell | Function of receptor: ligand pair |
|---|---|---|
| **Naive T cells** | | |
| L-selectin | PNAd | Initial weak adhesion of naive T cells to high endothelial venule in lymph node |
| CCR7 | CCL19 or CCL21 | Activation of integrins and chemokinesis |
| LFA-1 (β2-integrin) | ICAM-1 | Stable arrest on high endothelial venule in lymph node |
| **Activated (effector and memory) T cells** | | |
| E- and P-selectin ligand | E- or P-selectin | Initial weak adhesion of effector and memory T cells to cytokine activated endothelium at peripheral site of infection |
| CXCR3 | CXCL10 (others) | Activation of integrins and chemokinesis |
| CCR5 | CCL4 (others) | Activation of integrins and chemokinesis |
| LFA-1 (β2-integrin) or VLA-4 (β1 integrin) | ICAM-1 or VCAM-1 | Stable arrest on cytokine-activated endothelium at peripheral site of infection |

**شکل ۶-۳. مولکول‌های درگیر در مهاجرت لنفوسیت‌های T مبتدی و اجرایی. A.** لنفوسیت‌های مبتدی T در گره‌های لنفی لانه‌گزینی می‌نمایند. این روند در اثر اتصال سلکتین -L به آدرسین (PNAd) بر روی HEV ها که فقط در اعضای لنفوئید ثانویه عرضه می‌شوند و هم‌چنین اتصال به کموکاین‌های (CCL21 و CCL19) عرضه شده در سطح HEV ها می‌باشد. لنفوسیت T فعال‌شده شامل سلول‌های اجرایی، در جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی لانه‌گزینی می‌کنند. این مهاجرت به واسطه سلکتین -E و سلکتین -P و اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها می‌باشد که جایگاه‌های عفونت ساخته می‌شوند. در کنار آنچه نشان داده شده است، کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی دیگری نیز در مهاجرت سلول T اجرایی خاطره نقش دارند. **B.** مولکول‌های چسبان کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی درگیر در مهاجرت سلول T اجرایی خاطره و مبتدی شرح داده شده‌اند.

کموکاین‌هایی که اینتگرین‌های سلول T مبتدی را به حالت میل پیوندی زیاد فعال می‌کنند، CCL21 و CCL19 می‌باشند که به‌طور منحصر به فردی در لانه‌گزینی سلول‌های T بکر در مناطق غنی از سلول T بافت‌های لنفوئید درگیر می‌باشند (بازگشت به فصل ۲). منبع مهم CCL19 و CCL21 سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی موجود در ناحیه سلول T می‌باشد و CCL19 هم‌چنین به‌طور پیوسته توسط HEV ها ساخته می‌شود. این کموکاین‌ها در سطح HEV ها نمایان می‌شوند و توسط لکوسیت‌های غلتان شناسایی می‌شوند. هر دو این کموکاین‌ها به گیرنده کموکاین CCR7 می‌چسبند که در مقادیر بالا در سطح لنفوسیت‌های T مبتدی وجود دارد. برهم‌کنش این کموکاین‌ها با CCR7 افزایش میل پیوندی تام اینتگرین را جهت چسبیدن محکم به HEV ها، تضمین می‌کند، به یاد دارید که CCR7 هم‌چنین مهاجرت سلول‌های دندرتیتک از راه رگ‌های لنفاوی به گره‌های لنفاوی را مدیریت می‌کند.

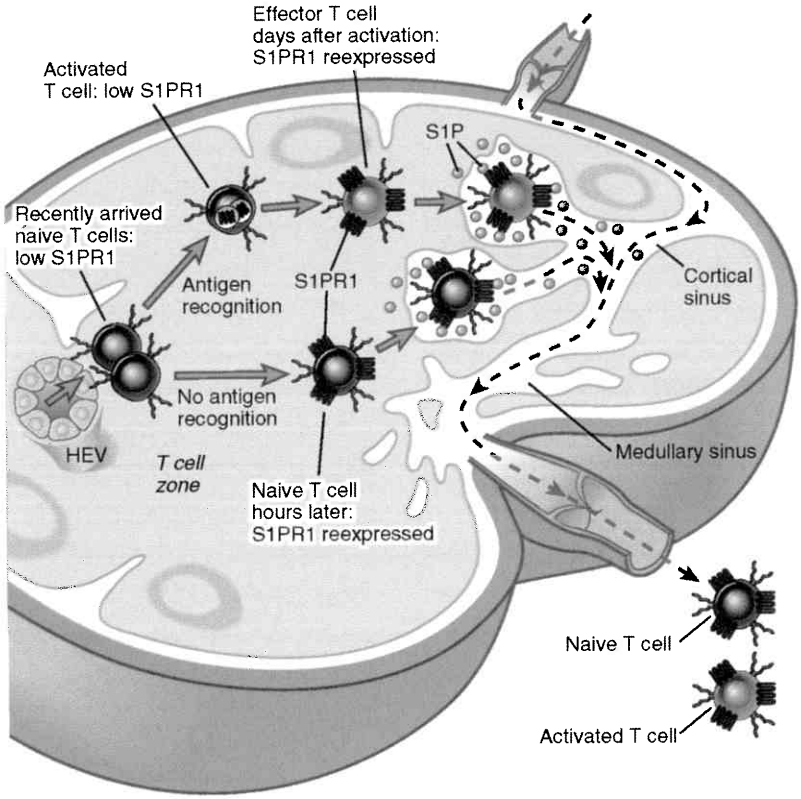
اهمیت نقش سلکتین -L و کموکاین‌ها در لانه‌گزینی سلول T مبتدی در بافت‌های لنفوئید ثانویه با مشاهدات تجربی مختلف و متعددی اثبات شده است. لنفوسیت‌های موش‌هایی که ژن سلکتین -L آن‌ها حذف شده است به HEV های گره لنفی محیطی متصل نمی‌شوند و موش‌های مزبور کاهش بسیار محسوسی در تعداد لنفوسیت‌های گره‌های لنفاوی محیطی دارند. تعداد سلول‌های T مبتدی در موش‌هایی که در CCL19، CCL21 یا CCR7 نقص ژنتیکی دارند، بسیار کم می‌باشد.

### خروج سلول‌های T مبتدی از گره‌های لنفاوی

***سلول‌های T مبتدی که در درون گره‌های لنفاوی جای گرفته‌اند و هنوز آنتی‌ژنی را شناسایی ننموده و فعال نشده‌اند، سرانجام به جریان خون باز می‌گردند.*** این بازگشت سلول‌های T مبتدی به جریان خون حلقه بازگردش را کامل می کند و موجب فراهم شدن فرصت دیگری برای سلول‌های T مبتدی برای ورود به بافت‌های لنفوئید ثانویه و جستجوی آنتی‌ژن‌های قابل شناسایی با آن‌ها خوانده شد. مسیر اصلی ورود مجدد سلول‌های T به جریان خون به واسطه مجاری لنفاوی وابران، شاید از طریق گره‌های لنفاوی دیگر در همان زنجیره باشد. سپس سلول‌ها از طریق شبکه رگ‌های لنفاوی به مجرای صدری یا مجرای لنفاوی راست و سرانجام به درون بزرگ سیاهرگ زیرین یا سیاهرگ زیرترقوه‌ای[1] وارد می‌شوند.

***خروج سلول‌های T مبتدی از گره‌های لنفاوی به نوعی لیپید جاذب شیمیایی به نام اسفنگوزین -۱ فسفات[2] (S1P) مربوط است که به گیرنده اسفنگوزین -۱ فسفات نوع یک[3] (S1PR1) که نوعی گیرنده و انتقال‌دهنده پیام بر سطح سلول‌های T است، متصل می‌شود*** (شکل ۷-۳). در مقایسه با بافت‌ها، در خون و لنف با غلظت‌های به نسبت بیش‌تری حضور دارد. این شیب غلظتی ثابت می‌ماند زیرا آنزیم تجزیه‌کننده S1P یعنی S1P لیاز، به‌طور مداوم در بافت‌ها حضور داشته و بنابراین غلظت بافتی این لیپید کم‌تر از خون و لنف می‌باشد. S1PR1 نوعی گیرنده متصل به پروتئین - G است. پیام‌های تولیدی از S1P متصل شده به S1PR1 حرکت سلول‌های T مبتدی را در امتداد شیب غلظتی S1P به خارج پارانشیم گره لنفی تحریک می‌کند. سلول‌های T مبتدی در حال گردش، S1PR1 سطحی بسیار اندکی دارند زیرا سطح خونی بالای S1P باعث به درون کشیده‌شدن گیرنده می‌شود. پس از ورود سلول T مبتدی به گره لنفی، به‌دلیل غلظت اندک S1P چند ساعت طول می‌کشد تا S1P1R دوباره بروز کند. این وقفه سبب می‌شود پیش از آنکه شیب غلظت S1P به سمت مجاری لنفاوی وابران کاهش یابد، سلول‌های T مبتدی زمان کافی را برای برهم‌کنش با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن داشته باشند. اگر یک سلول T مبتدی با آنتی‌ژن و در گره لنفاوی فعال شود، بروز دوباره S1PR1 برای چندین روز مهار می‌شود و بنابراین توانایی این سلول‌ها برای ترک بافت‌های لنفوئید در پاسخ به شیب S1P، به تأخیر می‌افتد. این مهار S1PR1 با همکاری سایتوکاین‌هایی که اینترفرون‌های نوع نامیده می‌شوند و در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها بیان

1. Subclavian
2. Sphingosine-1-Phosphate
3. Sphingosine-1-Phosphate Receptor




**شکل ۷-۳. سازوکارهای خروج لنفوسیت‌ها از اعضای لنفوئید.** سلول‌های T در حال گردش سطوح پایینی از S1PR1 را بیان می‌کنند زیرا این گیرنده پس از اتصال S1P موجود در خون به د اخل کشیده می‌شود. بنابراین سلول‌های T بکر که به تازگی وارد گره لنفاوی شده‌اند، نمی‌توانند اختلاف شیب غلظت بین ناحیه سلول T در گره و نیز لنف در سینوس مرکزی و رگ‌های لنفاوی را حس کنند و این سلول‌های T نمی‌توانند از گره خارج شوند. پس از فعال‌شدن سلول T مبتدی با آنتی‌ژن، S1PR1 برای چندین روز بیان نمی‌شود و بنابراین سلول‌های فعال‌شده را ترک نخواهند کرد. پس از چندین ساعت برای سلول‌های T مبتدی یا چندین روز برای سلول‌های T فعال‌شده و سلول‌های T اجرایی تمایز یافته، S1PR1 دوباره بیان شده و پس از آن این سلول‌های می‌توانند شیب غلظتی S1P را حس کرده و از گره خارج شوند.

می‌شوند، کنترل می‌شود که در فصل ۴ بیش‌تر پیرامون آن بحث خواهد شد.

تحریک آنتی‌ژن و اینترفرون‌ها در کل موجب افزایش یک پروتئین غشایی سلول T به نام CD69 می‌شوند که به S1PR1 وصل شده و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. بنابراین سلول T فعال‌شده به‌طور موقت به شیب S1P غیرحساس می‌شود. این امر به سلول‌های T فعال‌شده، اجازه می‌دهد تا در بافت‌های لنفوئید باقی‌مانده و دچار تکثیر کلونی و تمایز به سلول‌های T اجرایی شوند. این فرآیند ممکن است چندین روز طول بکشد. هنگامی که تمایز سلول‌های مبتدی به سلول‌های اجرایی کامل می‌شود، سلول‌ها CD69 را کاهش داده و دوباره S1PR1 را بروز می‌دهند و بنابراین به شیب غلظتی S1P که خروج سلول‌ها از گره لنفی را میانجی‌گری می‌کند، پاسخگو خواهند شد. S1P و S1p1R برای خروج سلول T مبتدی بالغ از تیموس، مهاجرت سلول‌های T فعال‌شده به خارج از

گره‌های لنفاوی و مهاجرت سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی از اعضای ثانویه ضروری می‌باشند.

دانش ما از نقش S1P و S1PR1 در عبور و مرور سلول T، براساس پژوهش‌هایی است که برای بررسی نقش داروی فینگولیمود[1] (FTY720) صورت گرفته است. این دارو به S1PR1 متصل شده و باعث تعدیل یا کاهش آن از سطح سلول می‌شود. فینگولیمود، خروج سلول‌های T از اعضای لنفوئید را مهار کرده و داروی سرکوب‌گر ایمنی می‌باشد. هم‌اکنون این دارو برای درمان مالتیپل اسکلروزیس، بیماری خودایمن سیستم اعصاب مرکزی، مجوز مصرف را کسب کرده است. هم‌چنین علاقه فراوانی برای استفاده از داروی فینگولیمود و دیگر داروهای با سازوکار مشابه در درمان بیماری‌های خودایمن مختلف یا رد پیوند وجود دارد. مدارک تجربی برای اثبات نقش مرکزی S1P در عبور و مرور سلول T مبتدی از مطالعه بر روی موش‌های دارای نقص ژنتیکی در S1PR1 حاصل شده است. در این موش‌ها خروج سلول‌های T از تیموس و تجمع در اعضای لنفوئید ثانویه دچار نقص می‌باشد. در صورتی‌که سلول‌های T موش‌های دارای نقص در S1PR1 به درون جریان خون دیگر موش‌ها تزریق شود، این سلول‌ها به گره‌های لنفاوی وارد شده اما توانایی خروج از آن را ندارند.

## بازگردش سلول T از راه دیگر بافت‌های لنفوئید

لانه‌گزینی سلول T مبتدی در بافت‌های لنفوئید وابسته به روده شامل، پلاک‌های پی‌یر و گره‌های لنفاوی مزانتریک، به‌طور اساسی شبیه به لانه‌گزینی در دیگر لنفاوی می‌باشد. همانند دیگر بافت‌ها این لانه‌گزینی براساس برهم‌کنش سلول‌های T با HEVها با واسطه سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها صورت می‌گیرد. یکی از ویژگی‌های خاص لانه‌گزینی سلول T مبتدی در گره‌های لنفاوی مزانتریک و پلاک‌های پی‌یر بر حضور مولکولی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی به نام MadCAM-1 (مولکول ادرسین چسبان سلول مخاطی نوع -۱) می‌باشد. این مولکول بر سطح HEVها در این نواحی بارز می‌گردد، اما به‌طور معمول در مناطقی دیگر از بدن بروز نمی‌یابد. سلول‌های T مبتدی دو لیگاند سلکتین -L و اینتگرین $\alpha 4\beta_7$، را بارز می‌کنند، که این دو لیگاند به MasCAM-1 متصل می‌شوند و هردو در مرحله غلتیدن در روند لانه‌گزینی سلول T مبتدی در بافت‌های لنفوئید وابسته به روده ایفای نقش می‌کنند.

مهاجرت سلول T مبتدی به درون طحال به‌دقت لانه‌گزینی این سلول‌ها در گره‌های لنفاوی نمی‌باشد. طحال فاقد HEV می‌باشد، بنابراین به‌نظر می‌رسد سلول‌های T مبتدی به سازوکارهای غیرفعال بدون دخالت سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها یا کموکاین‌ها، وارد ناحیه حاشیه‌ای[2] و سینوس‌های پالپ قرمز[3] می‌شوند. با وجود این، کموکاین‌های متصل‌شونده به CCR7 در هدایت سلول‌های T مبتدی به پالپ سفید[4] نقش دارند. اگرچه روند لانه‌گزینی سلول‌های T مبتدی در طحال به دقت تنظیم لانه‌گزینی این سلول‌ها در گره‌های لنفاوی نیست ولی میزان عبور لنفوسیت‌ها از طحال بسیار زیاد است، به‌طوری‌که در هر ۲۴ ساعت حدود نیمی از تعداد کل جمعیت لنفوسیت‌های بدن از طحال می‌گذرند.

## مهاجرت لنفوسیت‌های T اجرایی به جایگاه‌های عفونت

***سلول‌های T اجرایی که از فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی یا آنتی‌ژن ایجاد شده‌اند از طریق مجاری لنفاوی تخلیه‌کننده از بافت‌های لنفوئید ثانویه خارج شده و به گردش خون باز می‌گردند.*** بسیاری از کارکردهای محافظتی ضدمیروبی سلول‌های T اجرایی باید به‌طور موضعی در جایگاه‌های عفونت انجام شود و بنابراین این سلول‌ها باید توانایی ترک بافت‌های لنفوئید را داشته باشند. در طی تمایز سلول‌های T مبتدی به سلول‌های اجرایی که در اعضای لنفوئید محیطی صورت می‌گیرد، سلول‌ها دچار تغییر در بروز گیرنده‌های کموکاین‌ها، S1PR1 و مولکول‌های چسبان می‌شوند که خروج لنفوسیت‌ها را از گره لنفی، تقویت می‌کنند. سلول‌های T اجرایی از راه رگ‌های لنفاوی به درون جریان خون تخلیه می‌شوند و

1. Fingolimod
2. Marginal zone
3. Red pulp sinuses
4. White pulp

سپس می‌توانند در سراسر بدن گردش نمایند.

***سلول‌های T اجرایی در حال گردش به‌طور ترجیحی طی یک فرآیند چند مرحله‌ای به کمک سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و کموکاین‌ها به جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی لانه‌گزینی می‌کنند.*** فرآیند لانه‌گزینی لنفوسیت‌های اجرایی درون بافت‌های آلوده در وریدچه‌های پس‌مویرگی اتفاق می‌افتد و با همان فرآیند چندمرحله‌ای وابسته به سلکتین، اینتگرین و کموکاین میانجی‌گری می‌شود که برای دیگر لوکوسیت‌ها بیان شده است (بازگشت به شکل ۶-۳). همانند نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها، سلول‌های T اجرایی در گردش، اما نه سلول‌های T مبتدی لیگاندهای سلکتین، اینتگرین و گیرنده‌های کموکاین که به‌ترتیب به انواع سلکتین‌ها، لیگاندهای اینتگرینی و کموکاین‌ها متصل می‌شوند که در سطح سلول‌های اندوتلیال فعال‌شده بارز می‌شوند (بازگشت به شکل ۶-۳). برعکس، دو مولکول مورد نیاز برای ورود انتخابی سلول‌های T مبتدی به اعضای لنفوئید ثانویه از راه HEVها (CCR7 و سلکتین -L) در سطوح سلول‌های T اجرایی کاهش می‌یابند، بنابراین، این سلول‌ها به راحتی به بافت‌های لنفوئید وارد نمی‌شوند.

فعال‌شدن سلول‌های T اجرایی در اثر آنتی‌ژن در بافت‌های التهابی و حضور مداوم کموکاین‌ها، باعث القای اینتگرین‌ها با میل پیوندی زیاد در سطح این سلول‌ها می‌شود. این امر منجر به ماندن سلول‌های T اجرایی در این جایگاه‌ها می‌شود. بیش‌تر سلول‌های اجرایی که به جایگاه عفونت وارد می‌شوند، سرانجام پس از انجام کارکرد اجرایی خود در این جایگاه‌ها، از بین می‌روند.

***زیرگروه‌های مختلفی از سلول‌های T اجرایی با کارکردهای متمایزی وجود دارد. این زیرگروه‌ها با وجود تفاوت، اغلب دارای الگوی مهاجرتی مشابهی هستند.*** سلول‌های T اجرایی شامل سلول‌های T سلول‌کش $CD8^+$ و سلول‌های T کمکی $CD4^+$ می‌باشند. سلول‌های T کمکی شامل زیرگروه‌های $T_H1$، $T_H2$ و $T_H17$ می‌باشند که هر کدام انواع مختلفی از سایتوکین‌ها را تولید نموده و در مقابل میکروب‌های مختلف دفاع می‌کنند. مشخصات و کارکردهای این زیرگروه‌ها به تفصیل در فصل دهم بحث خواهد شد. اما باید بدانیم مهاجرت هر کدام از این زیرگروه‌ها متفاوت است. این امر به‌دلیل چگونگی بروز گیرنده‌های کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبان بر سطح هر کدام از زیرگروه‌ها بوده که در نهایت باعث فراخوانی ترجیحی هر زیرگروه به جایگاه‌های التهابی می‌شود که با انواع مختلفی از عفونت‌ها تحریک می‌گردد.

***برخی از سلول‌های اجرایی، گرایشی طبیعی برای مهاجرت به انواع خاصی از بافت‌ها دارند.*** این توانایی مهاجرت انتخابی در طرح تمایز سلول‌های T اجرایی از پیش‌سازهای مبتدی در بافت‌های لنفوئید ثانویه به‌دست می‌آید. با وجود چنین توانایی که زیرگروه‌های مختلف سلول‌های اجرایی برای مهاجرت به جایگاه‌های متفاوت دارند، سیستم ایمنی تطبیقی، سلول‌های با کارکردهای اجرایی خاص را به مکان‌هایی هدایت می‌کند که بهترین انتخاب برای مقابله با انواع خاصی از عفونت‌ها می‌باشد. واضح‌ترین نمونه از جمعیت‌های سلول T اجرایی که به‌طور اختصاصی در برخی از بافت‌ها استقرار می‌یابند، سلول‌های T مستقر شده در پوست و یا روده هستند. سلول‌های T اجرایی مستقر در پوست، نوعی لیگاند کربوهیدراتی برای سلکتین -E به نام CLA-1[1] (آنتی‌ژن نوع یک لنفوسیت وابسته به پوست یا جلدی) را بارز می‌نمایند. این سلول‌ها هم‌چنین گیرنده‌های کموکاینی CCR4 و CCR10 که به کموکاین‌های CCL17 و CC127 متصل می‌شوند را بروز می‌دهند. کموکاین‌های مزبور به‌طور شایع در پوست ملتهب بارز می‌شوند. سلول‌های T اجرایی مستقر در روده، اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ که به MadCAM-1 در سلول‌های اندوتلیال روده متصل می‌شود را بارز می‌کنند. این سلول‌ها هم‌چنین CCR9 را که به CCL25 متصل می‌شود، بروز می‌دهند. CCL25 کموکاینی است که در روده ملتهب بروز می‌یابد. شایان توجه است که این فنوتایپ‌های مهاجرتی متمایز سلول‌های T اجرایی پوست و روده، احتمال دارد در اثر پیام‌های متفاوتی باشد که سلول‌های T مبتدی در هنگام عرضه آنتی‌ژن به ترتیب با سلول‌های دندریتیک گره‌های لنفاوی زیرجلدی یا بافت‌های لنفوئید وابسته به روده دریافت نموده‌اند. اگرچه اساس مولکولی این فنوتایپ مهاجرتی متمایز شناخته نشده است

1. Cutaneous lymphocyte antigen

ولی شواهد موجود نشان می‌دهد که سلول‌های دندریتیک در پلاک‌های پی‌یر، اسید رتینوئیک تولید می‌کنند که سبب تسریع بروز $\alpha_4\beta_7$ و CCR9 در سلول ای T پاسخ‌دهنده می‌شوند. به‌طور مشابه سلول‌های دندریتیک در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست، ویتامین D تولید می‌نمایند که باعث بروز CLA-1، CCR4 و CCR10 از سلول‌های T اجرایی می‌شود. دیگر سلول‌های T نوعی اینتگرین به نام CD103 ($\alpha_E\beta_7$) را بارز می‌کنند که می‌تواند به مولکول‌های کادهرین E-[1] بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل شود و سبب گردد تا سلول‌های T در نقش لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال در پوست و روده باقی بمانند. در فصل سیزدهم درباره لانه‌گزینی اختصاصی لنفوسیت‌ها بحث خواهد شد.

## مهاجرت سلول‌های T خاطره

***سلول‌های T خاطره در الگوهای بروز مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاین و هم‌چنین در گرایش مهاجرت به بافت‌های مختلف ناهمگون (هتروژن) می‌باشند.*** به‌دلیل ناقص بودن روش‌های شناسایی هنوز در پژوهش‌های تجربی، افتراق سلول‌های T اجرایی از خاطره صورت نمی‌گیرد (بازگشت به فصل‌های ۲ و ۹). شناسایی و افتراق دو زیرگروه سلول‌های T خاطره یعنی سلول‌های T خاطره مرکزی و اجرایی در ابتدا براساس تفاوت‌های آن‌ها در بروز CCR7 و سلکتین -L می‌باشد. سلول‌های T خاطره مرکزی در انسان به‌عنوان سلول‌های $CD45RO^+$ T خون، با بروز زیاد CCR7 و سلکتین -L توصیف می‌شوند. درحالی‌که سلول‌های T خاطره اجرایی به‌عنوان سلول‌های $CD45RO^+$ T خون، با بروزاندک CCR7 و سلکتین -L و هم‌چنین بروز دیگر گیرنده‌های کموکاینی متصل‌شونده به کموکاین‌های التهابی شناسایی می‌شوند. این فنوتایپ‌ها نشان می‌دهد که احتمال دارد سلول‌های T خاطر مرکزی در اعضای لنفوئید ثانویه لانه‌گزینی نمایند. درحالی‌که سلول‌های T خاطره اجرایی در بافت‌های محیطی مستقر می‌شوند. اگرچه جمعیت‌های سلول T خاطره مرکزی و اجرایی در موش نیز شناسایی شده‌اند ولی پژوهش‌های تجربی الگوهای لانه‌گزینی نشان می‌دهند که بروز CCR7 شاخص کاملی برای شناسایی زیرگروه‌های سلول‌های T خاطره مرکزی و اجرایی به‌شمار نمی‌آید. با وجود این مشخص است که برخی از سلول‌های T خاطره در اعضای لنفوئید ثانویه باقی می‌مانند و یا دارای تمایل لانه‌گزینی در این اعضا هستند. دیگر سلول‌های T خاطره به بافت‌های محیطی به‌خصوص بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند. به‌طورکلی سلول‌های T خاطره اجرایی مستقر در بافت‌های محیطی، در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، به‌سرعت سایتوکاین‌های اجرایی را تولید می‌نمایند، درحالی‌که سلول‌های T مرکزی بافت‌های لنفوئید با سرعت بیش‌تری تکثیر می‌یابند که گنجینه‌ای از سلول‌ها برای پاسخ‌های خاطره ایجاد می‌کند.

## مهاجرت لنفوسیت‌های B

***سلول‌های B مبتدی از همان سازوکارها پایه سلول‌های T مبتدی برای لانه‌گزینی در بافت‌های لنفوئید ثانویه در سراسر بدن استفاده می‌کنند. این امر موجب افزایش احتمال پاسخ‌دهی آن‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی در جایگاه‌های متفاوت می‌شود. سلول‌های B نابالغ، مغز استخوان را از طریق جریان خون ترک کرده و وارد پالپ قرمز طحال می‌شوند.*** سپس وقتی بالغ گردیدند در پاسخ به کموکاین CXCL13 که به گیرنده کموکاینی CXCR5 بر سطح سلول B متصل می‌شود، به پالپ سفید مهاجرت می‌کند. پس از کامل شدن روند بلوغ سلول‌های B در پالپ سفید طحال، سلول‌های B فولیکولی مبتدی دوباره وارد جریان خون می‌شوند و در گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفوئید مخاطی لانه‌گزینی می‌نمایند. لانه‌گزینی سلول‌های B مبتدی از خون به درون گره‌های لنفاوی، شامل غلتیدن بر سطح HEV، فعال‌شدن اینتگرین‌ها در اثر کموکاین‌ها و توقف پایدار می‌باشد که این سازوکارها پیش‌تر برای سلول‌های T مبتدی مورد بحث قرار گرفت. این فرآیند به گیرنده کموکاین CXCR4 و CCR7 روی سلول B و لیگاندهای آن‌ها که به ترتیب CXCL12 و CCL19/CCL21 می‌باشند، نیاز دارد. سلول‌های B مبتدی پس از ورود به استرومای اعضای لنفوئید ثانویه، به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند و در فولیکول‌ها با آنتی‌ژن برخورد نموده و فعال می‌شوند. این مهاجرت سلول‌های B

1. E-cadherin

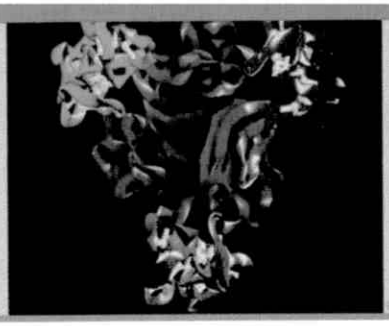
مبتدی به درون فولیکول‌ها به‌واسطه CXCL13 تولیدشده از فولیکول‌ها صورت می‌گیرد و به گیرنده CXCR5 بر سلول‌های B مبتدی متصل می‌شود. CXCL13 در سطح سلول رتیکولار فیبروبلاستی (FRC) مجاری ناحیه سلول T و نیز سلول دندریتیک فولیکولی مجاری فولیکول‌های لنفاوی نمایان می‌شود که هر دوی آن‌ها موجب حرکت جهت‌دار سلول‌های B می‌شوند. در لانه‌گزینی سلول‌های B مبتدی در پلاک‌های پی‌یر، CXCR5 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ که به مولکول MadCAM-1 متصل می‌شوند، نقش دارند. در طی پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلولهای B و T کمکی باید به‌طور مستقیم برهم‌کنش دهند و این امر نیازمند حرکت کنترل‌شده هر دو سلول B و T در اعضای لنفوئید ثانویه می‌باشد. این وقایع مهاجرتی موضعی و کموکاین‌های هماهنگ‌کننده آن‌ها به تفصیل در فصل دوازدهم مورد بحث قرار گرفته است.

***خروج سلول‌های B از اعضای لنفوئید ثانویه به S1P1 وابسته می‌باشد.*** برای سلول‌های B تمایز یافته ترشح‌کننده آنتی‌بادی به‌وضوح نشان داده شده است که این سلول‌ها اعضای لنفوئید ثانویه را که در آن در اثر مواجهه با آنتی‌ژن از سلول‌های B مبتدی ایجاد شده‌اند، ترک نموده و به مغز استخوان یا جایگاه‌های بافتی وارد می‌شوند. سلول‌های B فولیکولی موجود در طحال به ناحیه حاشیه‌ای مهاجرت کرده و سپس توسط مایعات درون پالپ قرمز حمل شده و در نهایت به جریان خون حمل می‌شوند، سلول‌های B فولیکولی دارای نقص در S1PR1 توان ترک طحال اندکی دارند. به احتمال زیاد، سلول‌های B فولیکولی مبتدی که به بافت‌های لنفوئید ثانویه وارد شده اما با آنتی‌ژن فعال نشده‌اند، مانند سلول‌های T مبتدی به گردش خون باز می‌گردند و هر چند چگونگی کنترل این فرآیند، روشن نیست. سلول‌های B ناحیه مارژینال طحال در جوندگان بین ناحیه حاشیه‌ای و فولیکولی اما خارج نشده و به جریان خون وارد نمی‌شوند.

***زیرگروه‌های سلول‌های B متعهد، به بروز انواع خاصی از آنتی‌بادی‌ها، از اعضای لنفوئید ثانویه به بافت‌های اختصاصی مهاجرت می‌نمایند.*** همان‌طور که در فصل‌های بعد بیان خواهد شد، جمعیت‌های متفاوت سلول‌های B فعال‌شده، انواع مختلفی از آنتی‌بادی‌ها را، با نام ایزوتایپ، ترشح می‌کنند. هر کدام از این ایزوتایپ‌ها کارکردهای اجرایی متمایزی دارند. بسیاری از پلاسماسل‌های سازنده آنتی‌بادی، به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و در این جایگاه برای سال‌ها به ترشح آنتی‌بادی‌ها ادامه خواهند داد. بیش‌تر پلاسماسل‌های مستقر در مغز استخوان آنتی‌بادی IgG را تولید می‌کنند که از طریق جریان خون در سراسر بدن توزیع می‌گردند. سلول‌های B در بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط به‌طور معمول برای بروز ایزوتایپ IgA متعهد می‌باشد و این سلول‌های متعهدشده احتمال دارد به‌طور اختصاصی در بافت‌های مخاطی پوششی لانه‌گزینی نماید. این الگوی لانه‌گزینی همراه با تمایز سلول‌های B مخاطی به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA، موجب بهینه‌شدن پاسخ‌های IgA به عفونت‌های مخاطی و هم‌چنین موجب تضمین نقش اساسی و محافظتی IgA در سدهای مخاطی می‌شود. این روند با جزئیات بیش‌تر در فصل ۱۴ مورد بحث قرار می‌گیرد، IgA به‌طور کارآمدی به بحران بافت‌های پوشیده شده از اپی‌تلیوم‌های مخاطی مانند روده و مجرای تنفسی، ترشح می‌شود. سازوکارهایی که به کمک آنها جمعیت‌های مختلف سلول B به بافت‌های متفاوت مهاجرت می‌کنند. بدون تعجب شبیه با سازوکارهایی است که پیش‌تر برای مهاجرت سلول‌های T اجرایی به بافت‌های اختصاصی بیان شد. این مهاجرت به بروز ترکیب متفاوتی از مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاینی بر سطح هر زیرگروه سلول B مربوط می‌شود. برای نمونه پلاسما سل‌های ترشح‌کننده IgG مستقر در مغز استخوان VLA-4 و CXCR4 را بارز می‌کنند که به‌ترتیب به VCAM-1 و CXCL12 سطح سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدهای مغز استخوان متصل می‌گردند. در مقابل پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA مستقر در مخاط $\alpha_4\beta_7$، CCR9، CCR10 را بارز می‌کنند، که به ترتیب به MadCAM-1، CCL25 و CCL28 سطح سلول‌های اندوتلیال مخاط متصل می‌شوند. سلول‌های B ترشح‌کننده IgG به جایگاه‌های التهابی مزمن در بافت‌های مختلف فراخوانده می‌شوند. این الگوی لانه‌گزینی به‌واسطه اتصال CXCR3 و VLA-4 سطح سلول‌های B به VCAM-1، CXCL9 و CXCL10 که اغلب بر سطح اندوتلیال جایگاه‌های التهاب مزمن بارز می‌شوند، صورت می‌گیرد.

## چکیده


- مهاجرت لکوسیت از خون به بافت‌ها از طریق وریدچه‌های پس‌مویرگی، به بروز مولکول‌های چسبان بارزشده بر سطح لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها به‌ویژه کموکاین‌ها ارتباط دارد.
- سلکتین‌ها، مولکول‌های چسبان متصل به کربوهیدرات هستند که موجب اتصال با میل پیوندی کم لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال در مراحل اولیه مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها می‌شوند. سلکتین ـ E و سلکتین ـ P سطح سلولی‌های اندوتلیالی فعال‌شده به لیگاندهای سلکتین در سطح لکوسیت‌ها متصل می‌شوند و سلکتین ـ L سطح لکوسیت‌ها به لیگاندهای آن بر سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند.
- اینتگرین‌ها خانواده بزرگی از مولکول‌های چسبان هستند که برخی از آن‌ها در مرحله بحرانی مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به بافت‌ها، واسطه اتصال محکم لکوسیت‌ها با اندوتلیوم فعال‌شده هستند. اینتگرین‌های مهم لکوسیتی شامل LFA-1 و VLA-4 می‌باشند که به ترتیب ICAM-1و VCAM-1 سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند. کموکاین‌ها و دیگر پیام‌های موجود در جایگاه عفونت، سبب افزایش میل پیوندی اینتگرین‌های روی لکوسیت‌ها و نیز سایتوکاین‌های گوناگون (مانند TNF و IL-1) موجب افزایش بروز لیگاندهای اینتگرین در سطح اندوتلیوم می‌شود.
- مهاجرت لکوسیت از خون به درون بافت‌ها شامل مراحلی پیوسته است که در آن میان کنش با سلول‌های اندوتلیال صورت می‌گیرد و با اتصال با میل پیوندی کم و غلتیدن بر سطح سلول‌های اندوتلیال (با میانجی‌گری سلکتین‌ها و لیگاندهای سلکتین) شروع می‌شود. در مرحله بعد، لکوسیت‌ها از طریق برهم‌کنش اینتگرین‌های لکوسیتی با لیگاندهای عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی سطح سلول‌های اندوتلیال به‌طور محکم به اندوتلیوم متصل می‌شوند.
- بازگردش لنفوسیتی، فرآیندی است که در آن لنفوسیت‌های مبتدی به‌طور پیوسته از طریق HEV ها از خون به اعضای لنفوئید ثانویه می‌شوند. این فرآیند احتمال برخورد سلول‌های T مبتدی با آنتی‌ژن و شروع پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهد و برای آغاز پاسخ‌های ایمنی ضروری می‌باشد.
- سلول‌های B و T مبتدی، به‌طور ترجیحی به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند. این روند با میانجی‌گری اتصال سلکتین -L لنفوسیت‌ها به ادرسین گره لنفاوی محیطی در HEV ها در گره‌های لنفاوی و هم‌چنین اتصال گیرنده CCR7 سطح لنفوسیت‌ها که به کموکاین‌های CCL21، CCL19 تولیدشده در گره‌های لنفاوی متصل می‌شوند، صورت می‌گیرد.
- لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره که پس از تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های T مبتدی تولید می‌شوند از گره لنفی خارج می‌گردند. این فرآیند به گیرنده اسفنگوزین -۱ فسفات سطح لنفوسیت‌ها و شیب غلظتی اسفنگوزین -۱ فسفات مربوط می‌شود. سلول‌های T اجرایی، بروز سلکتین -L و CCR7 را کاهش داده و بروز لیگاندهای سلکتین -E و P را افزایش می‌دهند و این مولکول‌ها میانجی اتصال لنفوسیت‌های T اجرایی و خاطره به اندوتلیوم جایگاه‌های التهاب محیطی می‌باشند. لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره هم‌چنین گیرنده‌هایی برای کموکاین‌ها که در بافت‌های محیطی عفونی تولید می‌شوند، بارز می‌کنند.



فصل

# ۴

# ایمنی ذاتی


**مروری کلی بر ایمنی ذاتی، ۸۲**
کارکردها و واکنش‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی، ۸۳
ویژگی‌های مقایسه‌ای ایمنی ذاتی و تطبیقی، ۸۳
تکامل ایمنی ذاتی، ۸۴
**شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده خودی با سیستم ایمنی ذاتی، ۸۴**
**گیرنده‌های شناساگر الگوی وابسته به‌سلول در ایمنی‌ذاتی، ۸۸**
گیرنده‌های شبه Toll، ۸۸
گیرنده‌های سیتوزولی برای PAMP ها و DAMP ها، ۹۲
دیگر گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگوی وابسته به سلول، ۹۸
**اجرای سلولی سیستم ایمنی ذاتی، ۱۰۰**
سدهای اپی‌تلیال، ۱۰۰
بیگانه‌خوارها، ۱۰۲
سلول‌های دندریتیک، ۱۰۲
سلول‌های کشنده طبیعی و دیگر سلول‌های لنفوئید ذاتی، ۱۰۳
لنفوسیت‌های T و B دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی که تنوع محدود دارند، ۱۰۹
ماست سل‌ها، ۱۱۰
**مولکول‌های محلول شناساگر و اجرایی در ایمنی ذاتی، ۱۱۰**
سیستم کمپلمان، ۱۱۰
پنتراکسین‌ها، ۱۱۳
کالکتین‌ها و فیکولین‌ها، ۱۱۳
**پاسخ التهابی، ۱۱۴**
سایتوکاین‌های اصلی پیش‌التهابی: TNF، IL-1 و IL-6، ۱۱۵
فراخوانی لکوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت، ۱۱۹
بیگانه‌خواری و میکروب‌کشی با ماکروفاژهای فعال شده، ۱۱۹
پیامدهای سیستمیک و آسیب‌رسان پاسخ‌های التهابی حاد، ۱۲۳
**پاسخ ضدویروسی، ۱۲۵**
**تحریک ایمنی تطبیقی، ۱۲۸**
**سازوکارهایی که پاسخ‌های ایمنی‌ذاتی را محدودمی‌کنند، ۱۳۰**
**چکیده، ۱۳۱**


## مروری کلی بر ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی که به‌طور خلاصه در فصل ۱ معرفی شد، شامل بسیاری از انواع سلولی و مولکول‌های محلول در بافت‌ها و خون است که به‌طور پیوسته مانع تهاجم میکروب‌ها و ایجاد عفونت پایدار می‌شوند. اگر میکروب‌ها بخواهند پایگاهی پایدار در بدن ایجاد کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی پیش از گسترش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، دفاع اولیه را فراهم می‌کنند (بازگشت به شکل ۱-۱). در این فصل، ما با جزئیات بیش‌تر در مورد اجزا، اختصاصیت و سازوکارهای ضدمیکروبی سیستم ایمنی ذاتی را شرح خواهیم داد. اگرچه بیش‌تر تمرکز این کتاب بر روی پاسخ‌های عینی تطبیقی در سیستم دفاعی میزبان و بیماری است ولی در کل ما به تأثیر سیستم ایمنی ذاتی بر روی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و چگونگی مشارکت سیستم ایمنی ذاتی در محافظت در برابر عفونت‌ها، خواهیم پرداخت.

## کارکردها و واکنش‌های پاسخ‌های ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی سه کارکرد اساسی دارد که موجب محافظت ما در برابر میکروب‌ها و آسیب بافتی می‌شود.

- ***ایمنی ذاتی نخستین پاسخ ضدمیکروبی است که موجب جلوگیری کنترل با حذف بسیاری از عفونت‌های میکروبی در میزبان می‌شود.*** اهمیت ایمنی ذاتی در دفاع میزبان با مشاهدات بالینی و مطالعات تجربی به‌دست می‌آید که نشان می‌دهد نقایص، مهار یا حذف هر کدام از چندین سازوکار ایمنی ذاتی به‌شدت موجب افزایش عفونت‌ها می‌گردد، حتی هنگامی که سیستم ایمنی تطبیقی دست‌نخورده و کارکردی باشد. بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا، روش‌هایی برای مقاومت به ایمنی ذاتی را به‌وجود آورده‌اند که به بیماری‌زایی آن‌ها کمک می‌کند. در مواجهه با این میکروب‌ها ایمنی ذاتی موجب مهار موقت عفونت تا فعال‌شدن پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شود. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به دلیل فعال‌تر و اختصاصی‌تر بودن قادر به حذف میکروب‌هایی می‌باشند که در مقابل ایمنی ذاتی مقاومت کرده‌اند.
- ***فرآیندهای ایمنی ذاتی، مولکول‌های آزاد شده از سلول‌های آسیب‌دیده و یا مرده را شناسایی و با حذف این سلول‌ها، فرآیند ترمیم بافت را آغاز می‌کنند.*** این سازوکارها مولکول‌های میزبان را که از سلول‌های استرس‌دیده، آسیب‌دیده و مرده میزبان به‌وجود آمده یا آزادشده و یا تجمع‌یافته را شناسایی کرده و به آن‌ها پاسخ می‌دهند. آسیبی که این پاسخ‌های ذاتی را برمی‌انگیزد ممکن است در بستری از هر دو حالت عفونت و یا آسیب سلولی یا بافتی استریل و در غیاب یک عفونت به‌وجود آید.
- ***پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شده و باکاراتر نمودن پاسخ ضدمیکروبی آن‌ها، در واقع ماهیت این پاسخ‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند.*** بنابراین ایمنی ذاتی نه تنها کارکرد دفاعی اولیه بر ضد عفونت‌ها داشته، بلکه با اعلام خطر وجود عفونت، موجب فعال‌شدن پاسخ ایمنی تطبیقی می‌شود. افزون بر این اجزای مختلف پاسخ ایمنی ذاتی اغلب بر ضدمیکروب‌های مختلف (باکتری یا ویروس) پاسخ متمایزی می‌دهند. بنابراین نوع پاسخ ایمنی تطبیقی را نیز تعیین می‌کنند. این موضوع در انتهای فصل تشریح خواهد شد.

***پاسخ‌های التهابی و دفاع ضدویروسی دو نوع پاسخ اصلی حفاظتی سیستم ایمنی ذاتی ضدمیکروب‌ها است.*** التهاب فرآیندی است که طی آن لکوسیت‌های در حال گردش و پروتئین‌های پلاسما به جایگاه‌های عفونت آمده تا برای تخریب و حذف عامل آسیب‌رسان فعال شوند. التهاب هم‌چنین واکنش اصلی به سلول‌های آسیب‌دیده یا مرده و نیز تجمع مواد غیرطبیعی در درون سلول‌ها و بافت‌ها می‌باشد. دفاع ضدویروسی با ایجاد تغییراتی در سلول از تکثیر ویروس جلوگیری و نیز موجب افزایش حساسیت سلول به کشته‌شدن با لنفوسیت‌ها و در نتیجه حذف مخازن عفونی می‌شود. افزون بر التهاب فعال و پاسخ ضدویروسی به عفونت‌ها، سیستم ایمنی ذاتی شامل دفاع شیمیایی و فیزیکی در سدهای اپی‌تلیالی مانند پوست و سطوح پوشاننده مجاری تنفسی و گوارشی می‌باشد که همیشه از ورود میکروب‌ها جلوگیری می‌کنند. افزون بر این، سیستم ایمنی ذاتی شامل چندین سلول در گردش خون می‌باشد مانند نوتروفیل‌ها و چندین پروتئین مانند کمپلمان که می‌توانند به ریشه کنی میکروب‌ها از خون کمک کنند.

## ویژگی‌های مقایسه‌ای ایمنی ذاتی و تطبیقی

برای دانستن این‌که چگونه ایمنی ذاتی و تطبیقی همدیگر را جهت محافظت بر ضدعوامل بیماری‌زا تکمیل می‌کنند، بهتر است تفاوت‌های مهم آن‌ها را گوشزد کنیم. پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها سریع بوده و به برخورد پیشین با آن‌ها نیازی ندارد. به بیان دیگر، سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی و مولکول‌هایش هر دو به‌صورت کامل کاربردی می‌باشند، حتی پیش از عفونت و با میکروب‌ها به سرعت فعال‌شده تا از عفونت‌های جلوگیری کرده یا آن را کنترل و یا ریشه‌کن کنند. درعوض، در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی کارآمد به یک میکروب که تازه مورد شناسایی قرار گرفته است، چندین روز بعد یک کلون از لنفوسیت‌ها دچار تکثیر و تمایز

شده و به سلول‌های اجرایی کاربردی تبدیل می‌شوند.

- تغییر محسوسی در کیفیت یا بزرگی پاسخ ایمنی ذاتی به یک میکروب طی پاسخ‌های پی‌درپی یافت نمی‌شود، بنابراین خاطره اندک داشته یا بدون خاطره می‌باشند. در مقابل برخوردهای پی‌درپی با یک میکروب، سرعت، بزرگی و کارآیی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را افزایش می‌دهد.
- پاسخ‌های ایمنی ذاتی با شناسایی گروه به نسبت محدودی از ساختارهای مولکولی فعال می‌شوند که یا از فرآورده‌های میکروبی بوده و یا توسط سلول‌های مرده یا آسیب‌دیده میزبان بروز می‌یابند.
- برآورد می‌شود که سیستم ایمنی ذاتی تنها نزدیک به ۱۰۰۰ فرآورده‌های میکروبی و سلول آسیب‌دیده را شناسایی می‌کند. در مقابل سیستم ایمنی تطبیقی به‌طور بالقوه توانایی شناسایی میلیون‌ها ساختار مولکولی گوناگون از میکروب‌ها را دارا می‌باشد و همچنین می‌توانند آنتی‌ژن‌های خودی را که در بافت‌های سالم و به‌صورت طبیعی عرضه می‌شوند را نیز شناسایی کند. انواع گوناگون گیرنده‌هایی که دارای اختصاصیت‌های متفاوت در سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌باشند، در این فصل و فصل‌های بعدی شرح داده می‌شوند.

## تکامل ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی در برابر عفونت است و از لحاظ فیلوژنتیک کهن‌ترین بخش سیستم ایمنی است. سیستم ایمنی ذاتی همگام با میکروب‌ها در تمام موجودات چند سلولی، به منظور محافظت از عفونت‌ها تکامل پیدا کرد. برخی اجزا سیستم ایمنی ذاتی پستانداران بیمار شبیه به اجزا گیاهان و حشرات می‌باشند که گمان می‌رود که این سیستم‌ها و سالیان دراز گذشته در طی تکامل در نیاهای مشترک آشکار شده‌اند. برای نمونه پپتیدهایی که برای باکتری‌ها و قارچ‌ها سمی می‌باشند و دیفنسین‌ها نامیده می‌شوند، در گیاهان و پستانداران یافت شده و در اساس، ساختار سوم آن در هر دو موجود زنده، یکسان است. یک خانواده از گیرنده‌هایی که بعدها در این فصل به شرح آن‌ها می‌پردازیم و گیرنده‌های شبه Toll نامیده می‌شوند، میکروب‌های بیماری‌زای خاصی را شناسایی کرده و سازوکارهای دفاعی ضدمیکروبی را فعال می‌کنند. گیرنده‌های شبه Toll در هر موجود زنده در درخت تکاملی، از حشرات گرفته تا پستانداران یافت می‌گردند.

مسیر انتقال پیام اصلی که گیرنده‌های شبه Toll در پستانداران از آن بهره می‌گیرند تا سلول را فعال کنند، مسیر NF-$\kappa$B نامیده می‌شود و هم‌چنین در طی تکامل بیمار محافظت شده است. در حقیقت، بیش‌تر سازوکارهایی دفاعی ایمنی ذاتی که در این فصل بحث می‌کنیم، در گذشته‌ای دور در تکامل و هنگامی به‌وجود آمد که نخستین موجودات چندسلولی شروع به تکامل کردند، یعنی در حدود ۷۵۰ میلیون سال پیش؛ در مقابل یک سیستم ایمنی تطبیقی نزدیک به ۳۵۰ تا ۵۰۰ میلیون سال پیش فقط در مهره‌داران شناسایی شد.

در اینجا بحث خود را پیرامون این‌که چگونه سیستم ایمنی ذاتی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده میزبان را شناسایی می‌کند، آغاز می‌کنیم. سپس به تک‌تک اجزا ایمنی ذاتی و کارکردهای آن‌ها در دفاع میزبان خواهیم پرداخت.

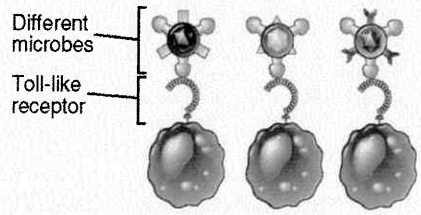
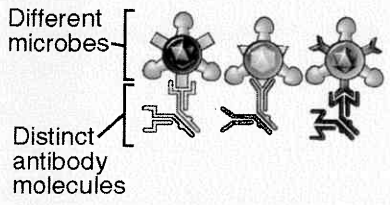
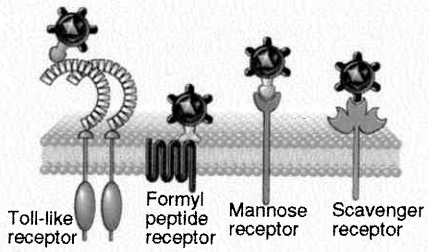
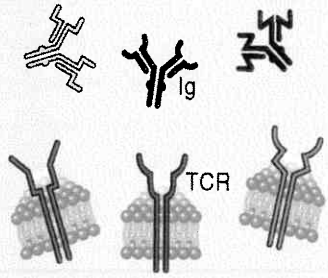
## شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده خودی با سیستم ایمنی ذاتی

اختصاصیت ایمنی ذاتی در شناسایی و مبارزه با میکروب‌ها از چندین وجه با اختصاصی بودن سیستم ایمنی تطبیقی متفاوت است (جدول ۱-۴).

***سیستم ایمنی ذاتی ساختارهای مولکولی را شناسایی می‌کند که فقط در میکروب‌های بیماری‌زا وجود دارند و در سلول‌های میزبان وجود ندارند.*** این ترکیبات میکروبی که ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند «الگوهای مولکولی وابسته به عامل بیماری‌زا[1]» (PAMPs) نامیده می‌شوند. انواع مختلف میکروب‌ها (مانند ویروس‌ها، باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت و قارچ‌ها)، انواع متفاوتی از این الگوهای مولکولی را بروز می‌دهند. این ساختارها عبارتند از اسیدهای نوکلئیک خاص میکروب‌ها مانند RNA دورشته‌ای در ویروس‌های در حال

1. Pathogen-associated molecular patterns

جدول ۱-۴ اختصاصی بودن ایمنی ذاتی و تطبیقی

| | ایمنی ذاتی | ایمنی تطبیقی |
|---|---|---|
| اختصاصی بودن | برای ساختارهای موجود در میکروب‌ها (الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا)   | برای مولکول‌های کوچک موجود در ساختار میکروب‌ها (آنتی‌ژن‌ها)؛ آنتی‌ژن‌های غیرمیکروبی را نیز شناسایی می‌کنند.   |
| گیرنده‌ها | از ژن‌های موجود در رده پایه (ژرم‌لاین) ساخته می‌شوند؛ تنوع محدود دارند (گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو)   | از بازآرایی قطعات ژنتیکی حاصل می‌شوند؛ تنوع بیش‌تری دارند.   |
| توزیع گیرنده‌ها | غیرکلونی؛ همهٔ سلول‌های با نیای مشترک، گیرنده مشابهی نیز دارند. | کلونال؛ مجموعه لنفوسیتی یا اختصاصی بودن متفاوت، گیرنده‌های متفاوتی نیز دارا می‌باشند. |
| تشخیص خودی از غیر خودی | بله؛ سلول‌های سالم شناسایی نمی‌شوند و یا مولکول‌هایی را بارز می‌سازند که از واکنش ایمنی ذاتی جلوگیری می‌کند. | بله؛ به‌دلیل حذف یا غیرفعال کردن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر احتمال ایجاد نقص فعالیت وجود دارد (احتمال بیماری‌های خودایمنی) |

تکثیر و توالی‌های CpG DNA غیرمتیله در باکتری‌ها، پروتئین‌های خاص میکروب‌ها مانند اسیدآمینه N- فرمیل متیونین در پروتئین‌های باکتریابی و همچنین مجموعه‌های لیپیدی و کربوهیدراتی خاص میکروب‌ها مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) در باکتری‌های گرم منفی، اسید لیپوتایکوئیک در باکتری‌های گرم مثبت و الیگوساکاریدهای غنی از مانوز در گلیکوپروتئین‌های میکروبی (جدول ۲-۴). ایمنی ذاتی توانایی شناسایی تعداد محدودی از مولکول‌ها را دارد درحالی‌که سیستم ایمنی تطبیقی قادر به شناسایی طیف بسیار وسیعی از مولکول‌های بیگانه میکروبی و غیرمیکروبی است.

***سیستم ایمنی ذاتی فرآورده‌های میکروبی را شناسایی می‌کند که اغلب برای بقای میکروب‌ها ضروری‌اند.*** این ویژگی شناسایی ایمنی ذاتی بسیار مهم است چرا که میکروب‌ها با وجود تلاش برای فرار از شناسایی میزبان نمی‌توانند این مولکول‌های حیاتی را کنار بگذارند. مثالی از این اهداف ایمنی ذاتی که برای میکروب‌ها ضروری است شامل RNA دورشته‌ای ویروسی می‌باشد که نقش حیاتی در تکثیر برخی از ویروس‌ها دارد. LPS و اسید لیپوتایکوئیک نیز که با ایمنی ذاتی شناسایی می‌شوند از اجزای دیواره سلولی باکتری‌ها بوده که برای بقای باکتری‌ها لازم می‌باشند. با این وجود،

هم‌چنان‌که در فصل ۱۶ خواهیم دید، میکروب‌ها می‌توانند با جهش یا از دست دادن بسیاری از آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی سیستم ایمنی تطبیقی، از دفاع بگریزند و بدون این‌که حیات خود را به‌خطر اندازند، حیات میزبان را تهدید کنند.

***سیستم ایمنی ذاتی مولکول‌های خودی تولیدشده و یا آزادشده از سلول‌های آسیب‌دیده و در حال مرگ را نیز شناسایی می‌کند.*** این ترکیبات «الگوی مولکولی وابسته به آسیب[1]» (DAMPs) نامیده می‌شوند (بازگشت به جدول ۲-۴). سلول‌های آسیب‌دیده ناشی از عفونت یا دیگر عوامل (سموم شیمیایی، سوختگی‌ها، ضربه و کاهش خون‌رسانی) این ترکیبات را تولید می‌کنند. این مواد به‌طور معمول از سلول‌هایی که با مرگ برنامه‌ریزی شده می‌میرند، آزاد نمی‌شوند. در برخی از موارد سلول‌های سیستم ایمنی تحریک شده و DAMPها را تولید و آزاد می‌کنند که موجب افزایش پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌ها می‌شوند.

***سیستم ایمنی ذاتی از چندین نوع گیرنده سلولی که در نقاط مختلف سلول موجود می‌باشند و هم‌چنین مولکول‌های محلول در خون و ترشحات مخاطی برای شناسایی PAMPها و DAMPها استفاده می‌کند*** (جدول ۳-۴). مولکول‌های شناساگر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی، در بیگانه‌خوارها (یعنی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها)، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های اپی‌تلیال بروز می‌کنند. این سلول‌ها در واقع لایه و مرزی بین بدن و محیط خارج، و بین بدن و دیگر انواع سلول‌های بافت‌ها و اعضا تشکیل می‌دهند. به این گیرنده‌های سلولی که میکروب‌های بیماری‌زا و سلول‌های آسیب‌دیده را شناسایی می‌کنند؛ «گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو[2]» می‌گویند. این گیرنده‌ها در سطح غشای پلاسمایی، غشاهای اندوزومی و نیز در درون سیتوپلاسم انواع سلول‌ها وجود دارند. تنوع توزیع این گیرنده‌ها موجب می‌شود تا سیستم ایمنی ذاتی به میکروب‌های خارج و درون سلولی پاسخ دهد (شکل ۱-۴). این گیرنده‌ها به PAMPها و DAMPها، آبشار انتقال پیام درون سلولی فعال می‌شود که سبب بروز فعالیت ضدمیکروبی و پیش‌التهابی در سلول‌های دارای این گیرنده‌ها می‌شود. افزون بر این بسیاری از پروتئین‌های موجود در خون و مایعات خارج سلولی نیز می‌توانند این الگوهای مولکولی را شناسایی کنند (بازگشت به جدول ۳-۴). این گیرنده‌های محلول با افزایش جذب سلولی و نیز فعال کردن فرآیندهای کشندگی خارج سلولی به پاک‌سازی میکروب‌های موجود در خون و مایعات خارج سلولی کمک می‌کند.

***گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی از روی ژن رده زاینده (ژرم‌لاین) رمز می‌شوند، درحالی‌که گیرنده‌های ایمنی تطبیقی از راه بازآرایی سوماتیک ژن‌های گیرنده در پیش‌سازهای لنفوستی ایجاد می‌شوند.*** در نتیجه میزان اختصاصی بودن گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی در مقایسه با لنفوسیت‌های B و T در سیستم ایمنی تطبیقی

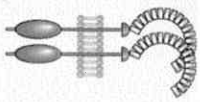
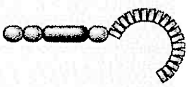
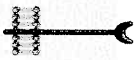
**جدول ۲-۴ مثال‌هایی از الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا وابسته به سلول‌های آسیب‌دیده**

| الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا (PAMPs) | | نوع میکروب |
|---|---|---|
| اسیدهای نوکلئیک | ssRNA | ویروس |
| | dsRNA | ویروس |
| | CPG | ویروس، باکتری |
| پروتئین‌ها | پیلین | باکتری‌ها |
| | فلاژلین | باکتری‌ها |
| لیپیدهای دیواره سلولی | LPS | باکتری‌های گرم منفی |
| | اسید لیپوتایکوتیک | باکتری‌های گرم منفی |
| **الگوهای مولکولی وابسته به آسیب (DAMPs)** | | |
| پروتئین‌های القا شده در استرس | HSPها | |
| کریستال‌ها | مونوسدیم اورات | |
| پروتئین‌های هسته‌ای | HMGB1 | |

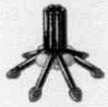
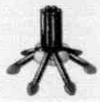
CpG= سیتیدین - گوانین دی نوکلئوئید؛ dsRNA= RNA دورشته‌ای؛ HMGB1= جعبه گروهی شماره ۱ بسیار متحرک؛ HSPs= پروتئین‌های شوک حرارتی؛ LPS= لیپوپلی‌ساکارید؛ ssRNA= RNA تک‌رشته‌ای.

1. Damage-associated molecular patterns
2. Pattern recognition receptors

جدول ۳-۴ مولکول‌های شناساگر الگوها در سیستم ایمنی ذاتی

| گیرنده‌های سلولی شناسایی‌کننده الگو (PRR) | جایگاه | نمونه‌های ویژه | لیگاندهای PAMP/DAMP |
|---|---|---|---|
| **سلول‌های پیوندی** | | | |
| گیرنده‌های شبه Toll (TLRs)  | غشای پلاسمایی از غشاهای اندوزومی دندریتیک‌ها، بیگانه‌خوارها، سلول‌های B، سلول‌های اندوتلیال و بسیاری از دیگر انواع سلولی | TLR از ۱ تا ۹ | مولکول‌های گوناگون میکروبی مانند LPS باکتریایی و پپتیدوگلیکان‌ها، اسیدهای نوکلئیک ویروس |
| گیرنده‌های شبه NOD (NLRs)  | سیتوپلاسم بیگانه‌خوارها، سلول‌های اپی‌تلیال و دیگر سلول‌ها | NOD 1/2 خانواده NLRP (جسم التهابی) | پپتیدوگلیکان‌های دیواره سلولی باکتری‌ها کریستال‌های درون سلولی (اورات، سیلیکا) تغییرات در ATP سیتوپلاسمی و غلظت‌های یونی، آسیب لیزوزومی |
| گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) | سیتوپلاسم بیگانه‌خوارها و دیگر سلول‌ها | RIG-1 و MDA-5 | RNA ویروسی |
| حس‌گرهای DNA سیتوزولی (CDSs) | سیتوزول بسیاری از سلول‌ها | AIM-2 ، CDS‌های همراه با STING | DNA باکتریایی و ویروسی |
| گیرنده‌های شبه لکتینی نوع C (CLR)  | غشاهای پلاسمایی بیگانه‌خوارها | گیرنده مانوز<br>دکتین | کربوهیدرات‌های سطح میکروبی دارای انتهای مانوزی و فروکتوزی<br>گلوکان‌های موجود در دیواره سلول‌های قارچی |
| گیرنده‌های رفتگر | غشاهای پلاسمایی بیگانه‌خوارها | CD36 | دی‌آسیل گلیسریدهای میکروبی |
| گیرنده‌های با انتهای آمین حاوی فرمیل متیونین لوسین - فنیل‌آلانین | غشاهای پلاسمایی بیگانه‌خوارها | FPR و FPRL-1 | پپتیدهای حاوی بنیان‌های فرمیل متیونین در انتهای آمین |
| **مولکول‌های محلول** | | | |
| پنتراکسین‌ها | پلاسما | پروتئین‌های واکنش‌دهنده با C (CRP) | فسفریل کولین و فسفاتیدل اتانول آمین میکروبی |
| کالکتین‌ها | پلاسما | لکتین اتصالی به مانوز (MBL) | کربوهیدرات‌های دارای مانوز و فروکتوز انتهایی |
| | آلوئول‌ها | پروتئین‌های سورفکتانت SP-A و SP-D | ساختارهای گوناگون میکروبی |

جدول ۳-۴ مولکول‌های شناساگر الگوها در سیستم ایمنی ذاتی (ادامه)

| گیرنده‌های سلولی شناسایی‌کننده الگو (PRR) | جایگاه | نمونه‌های ویژه | لیگاندهای PAMP/DAMP |
|---|---|---|---|
| فیکولین‌ها  | پلاسما | فیکولین | N- استیل‌کولین گلوکز آمین و اسید لیپوتایکوئیک موجود در دیواره باکتری‌های گرم مثبت |
| کمپلمان  | پلاسما | پروتئین‌های گوناگون کمپلمان | سطوح میکروبی |

محدودتر است. افزون بر این درحالی‌که سیستم ایمنی تطبیقی قادر به تشخیص میکروب‌های مختلف از یک خانواده و حتی آنتی‌ژن‌های مختلف یک میکروب است، ایمنی ذاتی فقط می‌تواند میکروب را از سلول خودی و یا سلول آسیب‌دیده را از سلول سالم تفکیک کند و قادر به تشخیص گونه‌های مختلف میکروبی و یا نوع سلول نیست.

***سیستم ایمنی ذاتی بر ضد سلول‌ها و بافت‌های سالم واکنش نشان نمی‌دهد.*** این ویژگی برای حفظ سلامت هر موجود زنده ضروری است. ناتوانی در شناسایی خودی در حالت سلامت با سه سازوکار عمده ایجاد می‌شود ـ سلول‌های طبیعی لیگاندهایی برای گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی بروز نمی‌دهند، این گیرنده‌ها در بخش‌های مجزای سلولی قرار دارند که با مولکول‌های میزبان برخورد نمی‌کنند و در نهایت پروتئین‌های مهاری که توسط سلول‌های طبیعی بیان می‌شوند، از فعال‌شدن اجزا گوناگون ایمنی ذاتی، جلوگیری می‌کنند.

با این مقدمه، اکنون توصیف مولکول‌های بسیار متنوع، ویژگی‌های آن‌ها، جایگاه و کارکرد آن‌ها در بدن را در پیش می‌گیریم که توانایی شناسایی PAMP و DAMPها را دارا می‌باشند. ما با مولکول‌های همراه سلول بارز شده در سطح غشاها یا درون سیتوزول‌های سلولی، بحث را آغاز می‌کنیم. مولکول‌های شناساگر محلول و اجرایی ایمنی ذاتی که در خون یا مایعات خارج سلولی یافت می‌گردند، کمی بعد شرح داده می‌شوند.

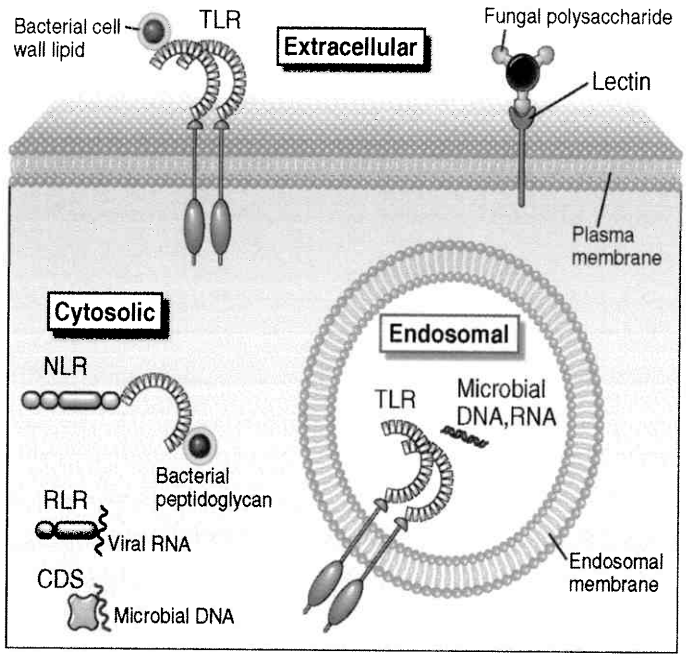
## گیرنده‌های شناساگر الگوی وابسته به سلول در ایمنی ذاتی

بسیاری از سلول‌ها، گیرنده‌های شناساگر الگو را بروز می‌دهند و در نتیجه در پاسخ‌های ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند. بیگانه‌خوارهایی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها و نیز سلول‌های دندریتیک بیش‌ترین تعداد و تنوع را از این گیرنده‌ها را بروز می‌دهند و بنابراین بیگانه‌خوارها نقش بنیادی در شناسایی و بلع و تخریب میکروب‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده داشته و نیز سلول‌های دندریتیک در واکنش به میکروب‌ها و راه‌اندازی التهاب و بعد از آن ایمنی تطبیقی، نقش دارند. گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو به مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام درون سلول متصل و از طریق آن‌ها پاسخ‌های متعدد سلولی، از جمله تولید مولکول‌های پیشبرنده التهاب و دفاع ضدمیکروبی را راه‌اندازی می‌کنند.

در این مبحث به چند گروه متمایز از این نوع گیرنده‌ها و هم‌چنین ساختارهای متفاوت و اختصاصی بودن منحصر به فرد هر کدام برای انواع مختلف میکروب‌ها اشاره می‌کنیم.

### گیرنده‌های شبه Toll

***گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) از خانواده گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو بوده‌که در طول تکامل حفظ شده، در سطح بسیاری از سلول‌ها بارز شده و طیف وسیعی از فرآورده‌های میکروبی هم‌چنین مولکول‌های***




**شکل ۱-۴. جایگاه‌های سلول مولکول‌های شناساگر موجود در سیستم ایمنی ذاتی.** تعدادی از گیرنده‌های شناساگر که از خانواده TLR می‌باشند (شکل ۲-۴) در سطح سلول بروز کرده و به مولکول‌های میکروب‌های خارج سلولی بیماری‌زا متصل می‌شوند. درحالی‌که دیگر TLR ها روی غشاهای اندوزومی وجود داشته و اسیدهای نوکلئیک میکروب‌های بلعیده شده را شناسایی می‌کنند. در سلول‌های حس‌گرهای سیتوپلاسمی عفونت‌ها نیز وجود دارند (ادامه همین فصل). این حس‌گرها شامل پروتئین‌های خانواده NLR که پپتید و گلیکون‌های باکتریایی را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌های شبه RIG که به RNA ویروس‌ها متصل می‌شوند و نیز گیرنده‌های غشایی شبه لکتینی که به گلیکان‌های قارچی متصل می‌شوند، هستند. شکل ۴-۴. گیرنده‌های سیتوپلاسمی که به فرآورده‌های سلول‌های آسیب‌دیده و برخی میکروب‌ها متصل می‌شوند را نشان می‌دهد.

***بازشده یا رهاشده توسط سلول‌های دچار استرس یا در حال مرگ را شناسایی می‌کنند.*** Toll در ابتد در دروزوفیلا (مگس سرکه) به‌عنوان ژنی که در تشکیل محور پشتی ـ شکمی در مراحل جنینی مگس سرکه دخالت دارد، شناسایی شد ولی بعدها نقش آن در پاسخ‌های ضدمیکروبی مشخص گردید. افزون براین دیده شد دمین سیتوپلاسمیک Toll شبیه ناحیه سیتوپلاسمی گیرنده سایتوکاین ایمنی ذاتی، اینترلوکین -۱ (IL-1) می‌باشد. این اکتشافات منجر به شناسایی هومولوگ‌های Toll در پستانداران شد که گیرنده‌های شبه Toll نامیده شدند. ۹ گیرنده کارکردی از این خانواده در انسان شناسایی شده که به‌صورت TLR1 تا TLR9 نامیده می‌شوند (شکل ۲-۴). این خانواده از گلیکوپروتئین‌های درون غشایی نوع یک بوده که در ناحیه خارج سلولی حاوی تکرارهای غنی از لوسین و الگوهای نیز از سیستئین در کنار هم می‌باشند. در انتهای سیتوپلاسمی دارای دمین شبه‌گیرنده Toll/IL-1 (TIR)[1] می‌باشند. ناحیه بیرون سلولی وظیفه اتصال به لیگاند و دمین درون سیتوپلاسمی در انتقال پیام نقش دارد. دمین‌های TIR در انتهای سیتولاسمی سایتوکاین‌های IL-1 و IL-18 نیز وجود دارد، در نتیجه مسیر انتقال پیام مشترکی بین این سایتوکاین‌ها و TLR ها وجود دارد.

1. TIR homology domain

***TLRهای پستانداران در پاسخ به طیف وسیعی از مولکول‌ها در سلول‌های سالم پستانداران وجود ندارند.*** لیگاندهایی با TLRهای مختلف شناسایی می‌شوند از لحاظ ساختمانی متنوع هستند و با انواع میکروب‌ها تولید می‌شود (بازگشت به شکل ۲-۴). LPS در دیواره باکتری‌های گرم مثبت و فلاژلین، پروتئین موجود در تاژک باکتری‌های متحرک، مثال‌هایی از لیگاندهای باکتریایی می‌باشند. نمونه‌هایی از فرآورده‌های ویروسی عبارت است از RNAهای دورشته‌ای، که در دوره‌ای از چرخه زندگی بیش‌تر ویروس‌های RNA دار دیده می‌شود (در سلول‌های سالم یوکاریوتی دیده نمی‌شود) و RNAهای تک‌رشته‌ای که از RNAهای تک‌رشته‌ای سیتوپلاسمی یوکاریوت‌ها به‌علت جایگاه اندوزومی آن‌ها و تعداد زیاد گوآنوزین و یوریدین متمایز است و دی‌نوکلئوئیدهای CPG غیرمتیله که در پروکاریوت‌ها مشترک بوده اما در ژنوم مهره‌داران نادر می‌باشد، نیز از لیگاندهای TLR می‌باشد.

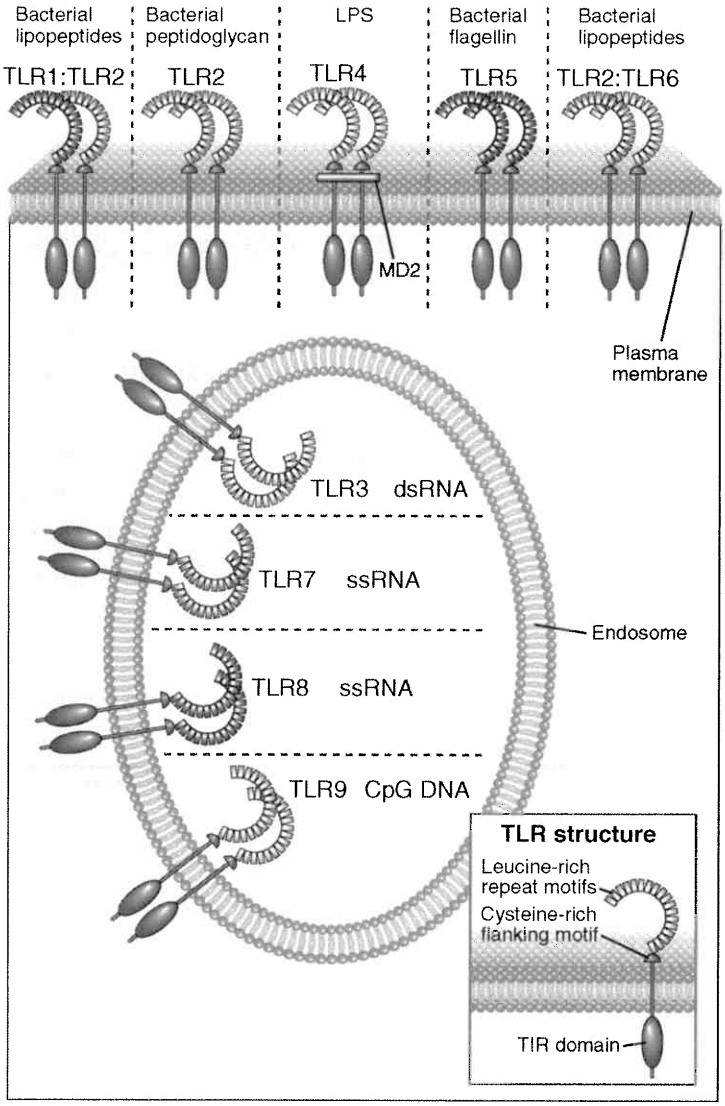
***TLRها در پاسخ به مولکول‌های درون سلولی که وجود و جایگاه آن‌ها نشان‌دهنده آسیب سلولی می‌باشد، نیز نقش دارند.*** از نمونه مولکول‌های میزبان که به TLRها متصل می‌شوند می‌توان به پروتئین‌های شوک حرارتی[1] (HSPs)، چاپرون‌های (مولکول‌های نگهبان[2]) القاشده در پاسخ به استرس‌های سلولی، و جعبه گروهی شماره ۱ بسیار متحرک[3] (HMGB1)، پروتئین اتصالی به DNA که به مقدار زیاد در سلول وجود داشته و در رونویسی و ترمیم DNA نقش دارد، اشاره نمود. این دو گروه مولکولی به‌طور طبیعی در درون سلول وجود دارند و به‌دنبال آسیب یا مرگ سلولی از سلول خارج و با اتصال TLR2 و TLR4 سطح سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و دیگر انواع سلولی، موجب فعال‌شدن آن‌ها می‌شوند.

***اساس ساختاری اختصاصی بودن TLRها به علت وجود دمین‌های غنی از لوسین در این گیرنده‌ها است که به‌طور مستقیم به PAMPها و یا مولکول‌های سازواگر[4] متصل به PAMPها اتصال می‌یابند.*** در TLRها بین ۱۶ تا ۲۸ تکرار غنی از لوسین وجود دارد که هر تکرار از حدود ۲۰ تا ۳۰ اسیدآمینه تشکیل شده است. در بین این اسیدآمینه‌ها، الگوهای ثابت LxxLxLxxN (L نماد لوسین، N نماد آسپاراژین و x نماد هر اسیدآمینه‌های دیگر است) و تعدادی اسیدآمینه متغیر وجود دارند. اسیدآمینه‌های متغیر در این واحدهای اتصالی به لیگاند، در سطح محدب ساختار حاصل از مارپیچ آلفا یا پیچ‌های بتا یا حلقه‌ها[5] قرار می‌گیرند. این توالی‌های تکراری موجب اتصال بعضی از TLRها به مولکول‌های آبگریزی (هیدروفوبی) مانند LPS باکتری‌ها می‌شوند. اتصال لیگاند به دمین‌های غنی از لوسین موجب میان کنش‌های فیزیکی بین مولکول‌های TLR و شکل‌گیری دایمرهای TLR می‌شود. TLRها توانایی تشکیل هترودایمر (دو رشته ناهمگون) با یکدیگر را نیز داشته و گنجینه اختصاصی بودن خود را افزایش می‌دهند. به‌عنوان مثال برای پاسخ به پپتیدوگلیکان، دایمر TLR2 یا TLR6 شکل می‌گیرد.

اختصاصی بودن TLRها تحت تأثیر تعدادی از مولکول‌های کمکی غیر TLR نیز می‌باشد. بهترین نمونه از این مورد اتصل TLR4 به LPS می‌باشد. LPS در ابتدا به پروتئین اتصال به LPS که به‌صورت محلول در خون و مایعات خارج سلولی موجود است، متصل و این مجموعه سبب تسهیل در تحویل LPS به گیرنده‌های سطح سلولی می‌شود. پروتئین خارج سلولی به نام MD2 (پروتئین شماره ۲ تمایز یافته از درون میلوئید[6]) با اتصال به لیپید A در ساختمان LPS، تشکیل مجموعه اتصالی با TLR4 و در نتیجه فعال کردن آن را می‌دهد. CD14، پروتئین دیگری است که برای حداکثر کارایی انتقال پیام ناشی از LPS مورد نیاز است. اغلب سلول‌ها غیر از سلول‌های اندوتلیال CD14 را هم به شکل محلول و هم به شکل غشایی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول بروز می‌دهند. CD14 و MD2 با دیگر TLRها هم همراه شوند. بنابراین ترکیب نمودن‌های مختلف مولکول‌های کمکی با مجموعه‌های TLR ممکن است، دامنه شناسایی مولکول‌های میکروبی که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی ذاتی را القا کنند، گسترده کند.

***مولکول‌های TLR هم در سطح سلول و هم در سطح غشاهای درون سلولی یافت شده و در نتیجه میکروب‌های موجود در نوحی مختلف سلول را***

1. Heatshock proteins 2. Chaperones
3. High-mobility group box 1
4. Adaptor 5. 5-loop
6. Myeloid differentiation protein 2




**شکل ۲-۴. ساختار، جایگاه و اختصاصی بودن گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) پستانداران.** نکته مهم این که برخی از TLR ها در سطح سلول و بعضی در غشاهای اندوزومی بروز می‌کنند.

***شناسایی می‌کنند*** (بازگشت به شکل ۲-۴). TLR های ۱، ۲، ۴، ۵ و ۶ در سطح غشای پلاسمایی بارز شده در نتیجه به الگوهای مولکولی موجود در محیط خارج سلولی متصل می‌شوند. تعدادی از مهم‌ترین محرک‌های ایمنی ذاتی به این TLR ها‌ی غشایی متصل می‌شوند. از جلمه LPS با کتریایی (در اتصال به TLR4) و اسید لیپوتایکوئیک (در اتصال به TLR2). مولکول‌های TLR ۳، ۷، ۸ و ۹ به‌طور عمده در درون سلول در سطح غشای شبکه اندوپلاسمی و غشاهای اندوزومی بارز شده و به لیگاندهای اسید نوکلئیکی متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۲-۴). تعدادی از این لیگاندهای اسید نوکلئیکی به مقدار فراوان‌تر در میکروب‌ها در مقایسه با سلول‌های پستانداران بارز می‌شوند از جمله RNA دورشته‌ای (ویروس‌های RNA دار و در اتصال به TLR3) و الگوهای CpG غیرمتیله (در DNA پروکاریوتی در اتصال به TLR9). RNA تک‌رشته‌ای که به TLR8 متصل می‌شود و در

DNA تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای که به TLR9 متصل می‌شوند و فقط در میکروب‌ها بارز نمی‌شوند ولی علت به اختصاصی بودن نسبی TLR ها به انواع میکروب‌ها، جاگیری آن‌ها در اندوزوم‌ها است. DNA و RNA سلول میزبان در حالت طبیعی در درون اندوزوم‌ها وجود ندارند ولی انواع میکروبی در صورت بیگانه‌خواری با نوتروفیل‌ها اندوزومی می‌شوند. البته DNA سلول‌هایی که در اثر عفونت یا دیگر عوامل مرده‌اند. پس از بیگانه‌خواری وارد بخش‌های اندوزومی می‌شوند. بنابراین، TLR ها اندوزومی ممکن است بین اسیدهای نوکلئیک سلول‌های طبیعی و میکروبی براساس جایگاه این مولکول‌ها، تمایز قابل شود. یک پروتئین در قرارگیری اندوزومی و کارکرد صحیح TLR های ۳، ۷، ۸ و ۹ مورد نیاز است که UNC-93B نامیده می‌شود و نقص ژنتیکی در آن به حساس شدن در برابر عفونت‌های ویروسی به‌ویژه آنسفالیت مربوط به ویروس هرپس سیمپلکس، منجر می‌شود. این امر اهمیت جایگیری اندوزومی TLR ها را برای دفاع ذاتی بر ضدویروس‌ها، اثبات می‌کند.

***با اتصال TLR‌ها به لیگاندهای میکروبی، چندین مسیر انتقال پیام و در نهایت عوامل رونویسی فعال می‌شوند که موجب بروز ژن‌های مورد نیاز در پاسخ‌های التهابی و ضدویروسی می‌شوند*** (شکل ۳-۴).

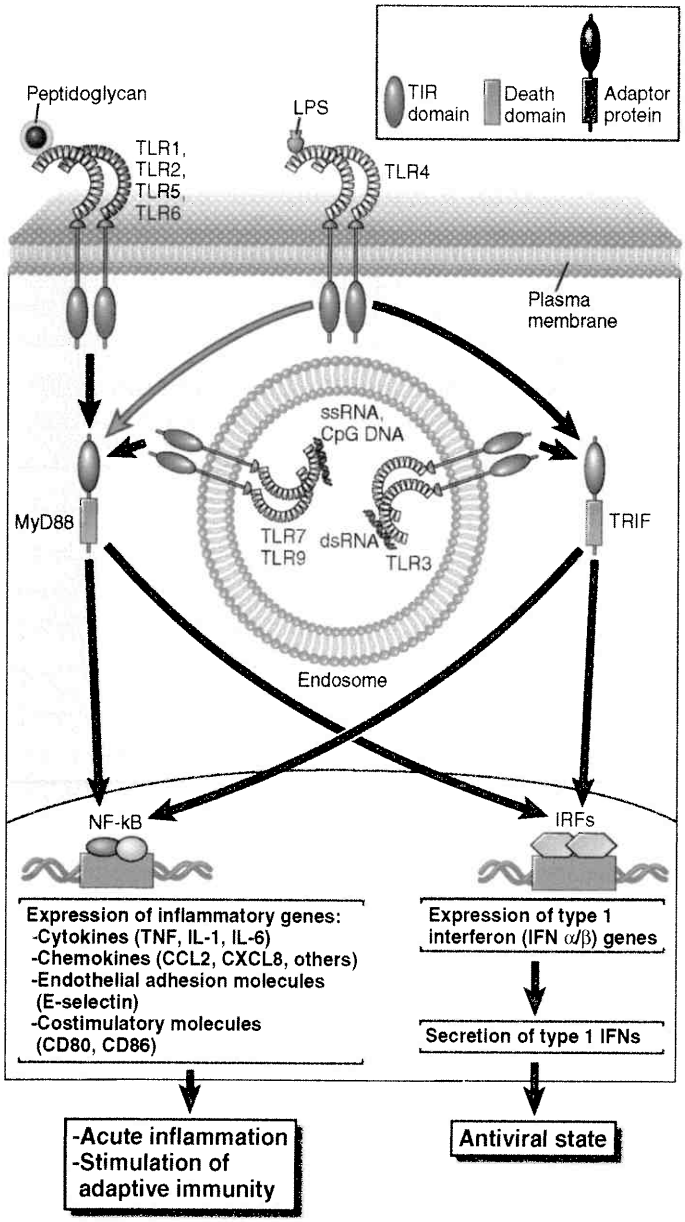
با اتصال TLR ها به لیگاندشان در سطح سلول و یا غشای شبکه اندوپلاسمی و اندوزوم‌ها، TLR ها دایمریزه شده و سپس مسیرهای انتقال پیام آغاز می‌شوند. این دو رشته‌ای شدن ناشی از لیگاند، منجر به تجمع دمین‌های TIR موجود در دنباله‌های سیتوپلاسمی TLR ها می‌شود که با به‌کارگیری پروتئین‌های سازواگر[1] دارای دمین TIR، پروتئین کینازها فعال‌شده که موجب فعال‌شدن عوامل رونویسی می‌گردند. عوامل رونویسی عمده که با مسیرهای انتقال پیام TLR فعال می‌شوند عبارتند از عامل هسته‌ای زنجیره کاپا لنفوسیت B (NF-κB)، پروتئین شماره ۱ فعال‌سازی[2] (AP-1)، عامل شماره ۳ و شماره ۷ پاسخ‌دهنده به اینترفرون (IRF7,IRF3). NF-κB و AP-1 موجب بیان ژن‌های مورد نیاز در پاسخ‌های التهابی می‌شوند از جمله سایتوکاین‌های التهابی (از قبیل TNF و IL-1)، کموکاین‌ها (مانند CC12 و CXCL8) و مولکول‌های چسبان سطح اندوتلیال (مانند سلکتین E)، IRF3,7 با اثر بر بروز اینترفرون نوع ۱ (IFN-α و IFN-β) در پاسخ ایمنی ذاتی به ویروس‌ها نقش‌آفرینی می‌کنند.

TLR های مختلف با استفاده از مولکول‌های مختلف از سازواگرها و مسیرهای انتقال پیام، موجب ایجاد آثار مشترک و نیز منحصر به فرد خود می‌شوند. به‌عنوان نمونه، TLR های سطح سلولی که از پروتئین سازواگر MyD88 استفاده می‌کنند، NF-κB را فعال کرده و آن‌هایی که از پروتئین TRIF (القاکننده تطابق‌دهنده IFN-β که دارای دمین TIR است[3]) بهره می‌برند. عامل IRF را فعال می‌کنند. همه TLR ها غیر از TLR3 قادر به پیام‌دهی از طریق MyD88 و در نتیجه فعال کردن TLR3 با استفاده از TRIF و فعال کردن TRF3 موجب تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شود. TLR4 به‌دلیل استفاده هم‌زمان از MyD88 و TRIF قادر به القای هر دو نوع پاسخ می‌باشد. TLR های اندوزومی ۷ و ۹ که به میزان زیاد در سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (بازگشت به فصل ۶) وجود دارند از طریق مسیری وابسته به MyD88 و مستقل از TRIF موجب فعال‌شدن هم‌زمان NF-κB و IRF ها می‌شوند. بنابراین TLR7 و TLR9، مشابه TLR4 هم پاسخ التهابی و هم پاسخ ضدویروسی را القا می‌کنند. جزئیات فعال‌شدن NF-κB در فصل هفتم مورد بحث قرار می‌گیرد.

## گیرنده‌های سیتوزولی برای PAMP ها و DAMP ها

افزون بر TLR های غشایی که میکروب‌های بیماری‌زای جای گرفته در بیرون سلول یا در اندوزوم‌ها را شناسایی می‌کنند، سیستم ایمنی ذاتی سلول‌های را به انواع دیگری از گیرنده‌های شناسایی کننده الگو مجهز نموده است که می‌توانند وجود عفونت یا آسیب سلولی را در سیتوزول تشخیص دهند (بازگشت به شکل ۱-۴ و جدول ۳-۴). دو نوع اصلی از این گیرنده‌های سیتوپلاسمی شامل گیرنده‌های شبه NOD[4] و گیرنده‌های شبه RIG[5] می‌باشند. این گیرنده‌های سیتوپلاسمی نیز مانند TLR ها با راه‌اندازی

1. Adaptor proteins 2. Activation protein 1
3. TIR-domain-cortaining adaptor inducing
4. NOD-like receptors 5. RIG-like receptors




**شکل ۳-۴. کارکرد انتقال پیام گیرنده‌های شبه Toll.** گیرنده‌های شبه Toll ۱، ۲، ۵ و ۶ با استفاده از پروتئین سازواگر MyD88، عوامل رونویسی NF-κB و AP-1 را فعال می‌کنند. TLR3 با استفاده از پروتئین سازواگر TRIF، عوامل رونویسی IRF3 و IFR7 را فعال می‌کند و TLR4 از هر دو مسیر فوق استفاده می‌کند. هم‌چنین TLR7 و TLR9 در اندوزوم‌ها با MyD88 هر دو نوع عامل رونویسی NF-κB و IRF7 را فعال می‌کنند.

مسیرهای انتقال پیام موجب ایجاد التهاب و تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شوند. توانایی سیستم ایمنی ذاتی در شناسایی عفونت سیتوپلاسمی بسیار حائز اهمیت است، چرا که بخشی از چرخه زندگی تعدادی از میکروب‌ها در درون سیتوپلاسم رخ می‌دهد، مانند ترجمه ژن‌های ویروسی و یا هم‌آوری ذره ویروسی، تعدادی از باکتری‌ها و انگل‌ها نیز با فرار از وزیکول‌های بیگانه‌خواری وارد سیتوپلاسم می‌شوند. میکروب‌ها با تولید سموم حفره‌ساز در غشاهای پلاسمایی و غشاهای اندوزومی، موجب آزادشدن مولکول‌های میکروبی به درون سیتوپلاسم می‌شوند. این حفره‌های غشایی در اثر تغییر غلظت مولکول‌های خودی درون سلول ناشی از عفونت یا

آسیب نیز ایجاد می‌شوند. این مولکول‌ها سپس با گیرنده‌های سیتوپلاسمی شناسایی می‌شوند.

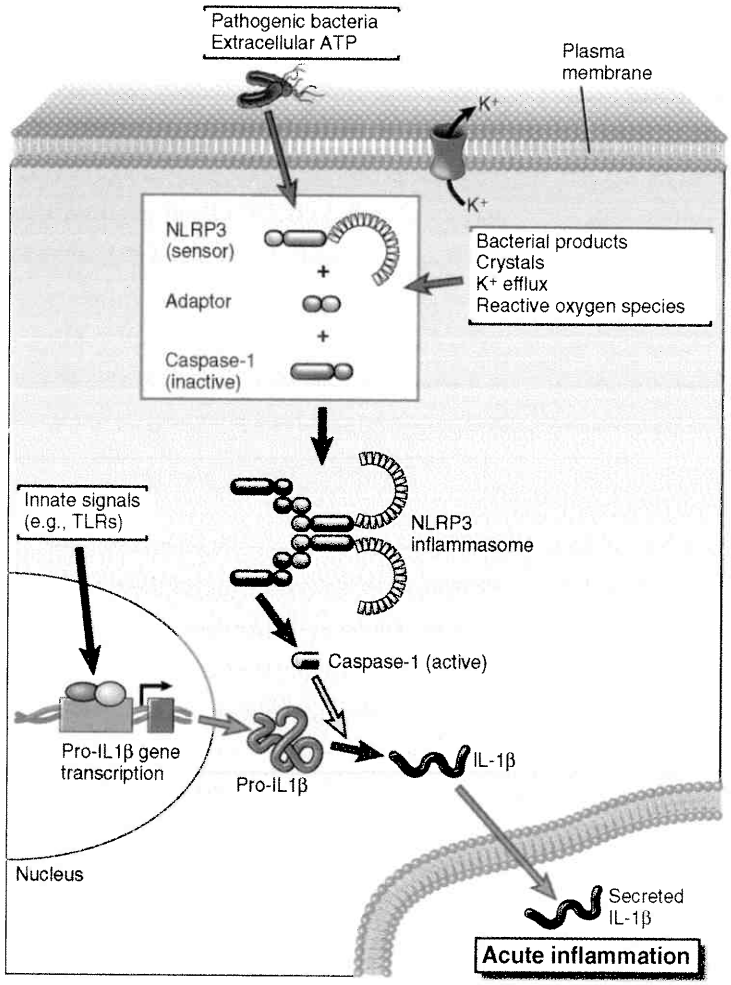
## گیرنده‌های شبه NOD

***گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) خانواده‌ای با بیش از بیست پروتئین سیتوپلاسمی‌اند که با شناسایی PAMPها و DAMPها و فراخوانی دیگر پروتئین‌ها سبب تشکیل مجموعه انتقال پیام و در نتیجه راه‌اندازی التهاب می‌شوند.*** علت نام‌گذاری این خانواده داشتن NOD (پروتئین‌های حاوی دمین اولیگومریزه کننده نوکلئوتیدها) در ساختمان خودشان است. پروتئین‌های این خانواده به‌طور طبیعی حداقل دارای سه دمین با ساختار و کارکرد متفاوت می‌باشند. این دمین‌ها عبارتند از دمین غنی از لوسین (مشابه TLR ها) که لیگاندها را شناسایی می‌کند، دمین NACHT (پروتئین نورونی مهارکننده آپوپتوز[1] [NAIP]، CIITA، HET-E و TP1) که با اتصال به دمین مشابه خود در دیگر NLR ها موجب اولیگومریزه شدن می‌شود و دمین اجرایی که با فراخوانی دیگر پروتئین‌ها مجموعه انتقال پیام را تشکیل می‌دهد. سه زیر خانواده از NKR ها وجود دارد که اعضای هر کدام دمین اجرایی مختص خود به نام‌های دمین CARD (دمین فراخوانی کاماپاز) دمین Pyrin و دمین BIR را دارند. علی‌رغم این که تعدادی از NLR ها فقط در بافت‌ها خاصی موجود می‌باشند، اغلب آن‌ها در انواع سلول‌ها یافت می‌شوند. بیش‌ترین پژوهش‌ها در مورد NLR های سلول‌های ایمنی و التهابی و سلول‌های سطوح اپی‌تلیالی انجام شده است.

مولکول‌های NOD1 و NOD2 دو عضو از زیرخانواده NLRs یا دمین اجرایی CARD می‌باشند که در سیتوپلاسم چندین نوع سلول از جمله سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و بیگانه‌خوارها وجود داشته و به پپتیدوگلیکان دیواره سلول‌های باکتریایی پاسخ می‌دهند. NOD2 به مقدار زیاد در سلول‌های پانت[2] روده‌ای وجود داشته و با تحریک تولید مواد ضدمیکروبی به نام دفنسین در دفاع بر ضد میکروب‌های بیماری‌زا نقش‌آفرینی می‌کند. NOD1 دی‌آمینوپی‌ملیک اسید (DAP) موجود در باکتری‌های گرم منفی را شناسایی می‌کند درحالی‌که NOD2 با شناسایی مولکول مورامیل‌دی‌پپتید هر دو نوع باکتری گرم مثبت و منفی را شناسایی می‌کند. این پپتیدها از باکتری‌های درون و بیرون سلولی آزاد می‌شوند. برای ورود پپتیدهای باکتری‌های بیرون سلولی به درون سیتوپلاسم سلول میزبان، این باکتری‌ها را سازوکارهای تحویل‌دهنده‌ای به نام سیستم‌های ترشحی نوع III و IV بهره می‌برند که سبب وارد نمودن سموم به درون سلول می‌شوند. NOD ها با شناسایی لیگاندهای پپتیدی خود مانند سموم باکتریایی، اولیگومریزه شده و با ایجاد تغییر ساختاری موجب فراخوانی چندین نسخه از کیناز RIP2 با دمین CARD اجرایی خود شده که در نهایت یک مجموعه انتقال پیامی به نام NOD[3] را تشکیل می‌دهند. کینازهای RIP2 موجود در این مجموعه با فعال کردن NF-κB سبب بروز ژن‌های راه‌اندازی کننده التهاب می‌شوند (مشابه TLR هایی که با MyD88 پیام انتقال می‌دهند). NOD1 و NOD2 هر دو برای پاسخ ایمنی ذاتی به باکتری‌های بیماری‌زای مجرای گوارش مانند هلیکوباکتر پیلوری و لیستریا مونوسیتوژنز ضروری باشند. پلی‌مورفیسم در ژن NOD2 موجب افزایش خطر ابتلا به بیماری التهابی بورده به نام بیماری کرون می‌شود که شاید به‌علت نقص در پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌های طبیعی و بیماری‌زای روده باشد. اگر این میکروب‌ها به دیواره روده دسترسی پیدا کنند، ممکن است موجب التهاب مزمن شوند. هم‌چنین جهش‌های به‌دست آوردن کارکرد[4] (کسب کارکرد) در ژن NOD2 که منجر به افزایش انتقال پیام NOD شود با بیماری التهابی سیستمیک به نام سندرم Blau مرتبط می‌باشند (برخلاف جهش‌های ازدست‌دادن کارکرد[5] [فقدان کارکرد] در NOD2 که موجب بیماری کرون می‌شود).

***مولکول‌های NLRP زیرخانواده‌ای دیگر از پروتئین‌های NLR بوده که در پاسخ به الگوهای مولکولی سیتوپلاسمی، تشکیل مجموعه انتقال پیامی به نام اجسام التهابی (اینفلمازوم) می‌دهند که این مجموعه سبب ایجاد شکل فعال سایتوکاین التهابی IL-1 و IL-18 می‌شود*** (شکل ۴-۴). چهارده پروتئین، عضو زیرخانواده NLRP (خانواده NLR دارای دمین

1. Neuronal apoptosis inhibitory protein
2. Paneth cells
3. NOD-signalosome
4. gain of function
5. loss of function




**شکل ۴-۴. جسم التهابی.** فعال‌سازی جسم التهابی NLRP3 که فرآیند تبدیل شدن پیش‌ساز IL-1$\beta$ فعال را پیش می‌برد، در شکل نشان داده شده است. اجسام التهابی با دیگر پروتئین‌های NLRP با شیوه‌ای مشابه کار می‌کنند. PAMP ها و DAMP های گوناگونی با کمک پیام‌های گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو موجب القای بیان پیش‌ساز IL-1$\beta$ می‌شوند.

پیرین) بوده که اغلب دارای دمین اجرایی پیرین (Pyrin) می‌باشند. نام پیرین از ریشه یونانی (Pyro) به‌معنای حرارت گرفته شده است چرا که نخستین‌بار در ژنی جهش‌یافته که منجر به بیماری ارثی تب‌دار شده بود، شناسایی شد. بیش‌ترین مطالعات در مورد سه نوع جسم التهابی صورت گرفته که هرکدام حاوی یکی از سه پروتئین زیرخانواده NLRP به نام‌های IPAF/NLRC4، NLRP3 (کرایوبیرین نیز گفته می‌شود) و NLRP1 می‌باشند. با شناسایی فرآورده‌های میکروبی و یا تغییر مقدار یون‌ها و مولکول‌های خودی در سیتوپلاسم، این NLRP ها فعال شده و از طریق دمین‌های مشابه با دیگر پروتئین‌ها متصل و با فراخوانی آن‌ها مجموعه جسم التهابی[1] را تشکیل می‌دهند. به‌عنوان نمونه با اتصال لیگاند، چندین NLRP3 به هم متصل و تشکیل اولیگومر را می‌دهند. هر پروتئین NLRP3 در این اولیگومر به پروتئینی سازواگر به نام ASC متصل می‌شود. سپس این پروتئین‌های سازواگر از طریق دمین CARD خود به همین دمین در پیش‌ساز غیرفعال آنزیم کاسپاز -۱[2] متصل می‌شوند. کاسپازها، پروتئازهای دارای ریشه اسیدآمینه سیستئین در جایگاه فعال خود بوده که پروتئین‌ها را در ریشه اسیدآمینه آسپارتات برش

1. Inflammasome 2. Caspase-1

می‌دهند. کاسپاز -۱ فقط پس از فراخوانی در مجموعه جسم التهابی فعال می‌شود. هر چند چندین کاسپاز دیگر در شکل‌گیری نوعی از مرگ سلولی به نام آپوپتوز[1] نیز شرکت دارند (بازگشت به فصل ۱۵). کارکرد اصلی کاسپاز -۱ برش اشکال سیتوپلاسمی پیش‌سازهای غیرفعال دو سایتوکاین مشابه به نام‌های IL-1$\beta$ و IL-18 می‌باشد. برش ایجاد شده با کاسپاز -۱ منجر به فعال شدن این سایتوکاین‌ها، خروج آن‌ها از سلول و ایجاد کارکردهای پیش‌التهابی می‌شود. در این فصل در مورد جزئیات فعالیت این سایتوکاین‌ها و پاسخ التهابی آن‌ها بحث خواهیم کرد. در اینجا فقط به همین بسنده شود که التهاب ایجادشده با IL-1 نقشی محافظتی بر ضدمیکروب‌های ایجادکننده جسم التهابی ایفا می‌کند.

***محرک‌های سیتوپلاسمی متعددی سبب القای پاسخ‌های اجسام التهابی حاوی NLRPها می‌شوند که شامل فرآورده‌های میکروبی، کریستال‌های مشتق از مولکول‌های خودی یا محیطی و کاهش غلظت سیتوپلاسمی یون پتاسیم ($K^+$) می‌باشند. این محرک‌ها اغلب به‌دنبال عفونت‌ها و استرس‌های سلولی به‌وجود می‌آیند*** (بازگشت به شکل ۴-۴). فرآورده‌های میکروبی فعال‌کننده جسم التهابی حاوی NLRPها، عبارتند از مولکول‌های باکتریایی مانند فلاژلین، مورامیل دی‌پپتید LPS، سموم ایجادکننده حفره و RNA باکتریایی و ویروسی. مواد کریستالی نیز از فعال‌کنندگان بالقوه اجسام التهابی بوده که احتمال دارد که این کریستال‌ها از محیط منشأ گرفته باشند، مانند آزبست و سیلیکات و یا از سلول‌های خودی مرده مشتق شده باشند مانند مونوسدیم اورات و پیروفسفات کلسیم دهیدراته، کلسترول و ATP بیرون سلولی نیز از دیگر محرک‌های درون‌زاد[2] می‌باشد که شاید از سلول‌های مرده آزاد و درون سلول میزبان منتقل شده باشد.

تنوع ساختاری محرک‌های فعال‌کنند اجسام التهابی گویای این واقعیت است که آن‌ها به‌طور مستقیم به پروتئین‌های NLRP متصل نشده بلکه با القای تغییرات کوچک در سیتوپلاسم سلول، سبب فعال شدن NLRPها می‌شوند. کاهش غظت یون پتاسیم درون سلولی شاید یکی از فرآیندهای مشترک است چرا که کاهش غلظت با سموم باکتریایی حفره‌ساز، موجب فعال‌شدن اجسام التهابی می‌شود. از طرف دیگر، بسیاری از دیگر فعال‌کنندگان اجسام التهابی نیز موجب افزایش خروج $K^+$ از سلول می‌شوند. از دیگر سازوکارهای مشترک فعال‌کنندگی اجسام التهابی، تولید گروه‌های اکسیژن فعال می‌باشد که رادیکال‌های آزاد و سمی اکسیژن هستند که در طی آسیب سلولی تولید می‌شوند.

فعال‌شدن کاسپاز -۱ توسط جسم التهابی هم‌چنین ممکن است باعث ایجاد یک شکل از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده به نام پیروپتوز[3] گردد که ویژگی‌های آن عبارتند از تورم سلول‌ها، کاهش یکپارچگی غشا پلاسمایی و رهاسازی میانجی‌های التهابی. پیروپتوز موجب مرگ برخی از میکروب‌های خاص می‌شود که به سیتوزول راه یافته‌اند و نیز موجب افزایش رهاسازی IL-1$\beta$ ساخته شده به کمک جسم التهابی می‌شود که فاقد قطعه راهبر آبگریز مورد نیاز برای ترشح مرسوم پروتئین‌ها از سلول‌ها می‌باشد. افزون بر پیروپتوز وابسته به کاسپاز -۱، یک مسیر وابسته به کاسپاز -۱۱ برای پیروپتوز وجود دارد که برای محافظت در برابر باکتری‌های خاصی که به سیوزول راه یافته‌اند، مورد نیاز است. البته محرک‌های ایمنی ذاتی که این مسیر را فعال می‌کنند، هنوز شناخته نشده‌اند.

کشف این واقعیت که برخی از اجسام کریستالی می‌توانند اجسام التهابی را فعال کنند، درک ما را در مورد تعدادی از بیماری‌های التهابی تغییر داده است. نقرس، التهاب دردناک مفاصل که سال‌هاست می‌دانیم به‌علت رسوب کریستال‌های مونوسدیم اورات در مفاصل ایجاد می‌شود. براساس این واقعیت که کریستال‌های اورات از فعال‌کنندگان جسم التهابی‌اند، استفاده از آنتاگونیست‌های IL-1 در درمان نقرس حاد مقاوم به داروهای ضدالتهابی معمول مورد توجه قرار گرفته است. به شکل مشابه، نقرس کاذب با رسوب کریستال‌های پیروفسفات کلسیم (از دیگر فعال‌کنندگان جسم التهابی) ایجاد می‌شود. جلوگیری از فعال‌شدن جسم التهابی یا استفاده از داروهای ضد IL-1 در درمان بیماری شغلی التهاب مزمن و فیبروزشونده ریه‌ها که

1. Apoptosis
2. Endogenous
3. Pyroptosis

در اثر تنفس آزبست و سیلیکات ایجاد می‌شود نیز مورد توجه قرار گرفته است.

فعال‌شدن نامنظم جسم التهابی به‌دلیل جهش‌های به‌دست آوردن کارکرد اتوزوم در یک یا چند جز پروتئینی‌اش، منجر به آغاز شدن و در نهایت ساخت زیاد IL-1 می‌گردد. نتیجه آن حملات پی‌درپی تب و التهاب موضعی می‌شود که شایع‌ترین آن‌ها در مفاصل و روده به‌وجود می‌آید. این اختلالات سندرم‌های دوره‌ای همراه با کرایوپیرین (CAPS) نامیده می‌شوند و یک زیرگروه از گروه بزرگتر سندرم‌های تب دوره‌ای با علائم مشابه می‌باشند که بر اثر ساخت بیش از حد سایتوکاین‌ها یا پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی به‌وجود می‌آید.

این مجموعه از اختلالات سندرم‌های خودالتهابی[1] نیز نامیده می‌شوند، زیرا با التهاب خودبه‌خودی و بدون یک محرک آغازکننده شناخته می‌شوند. چنین بیماری‌های با بیماری‌های خودایمن فوق دارند. بیماری‌های خودایمن ناشی از اختلالات سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشند که به‌علت آنتی‌بادی‌ها و/یا سلول‌های T خودواکنش‌گر به‌وجود می‌آیند. بیماران مبتلا به CAPS را می‌توانند با آنتاگونیست‌های IL-1 با موفقیت درمان نمود.

به‌تازگی توجه بسیار زیادی به جسم التهابی شده است، زیرا یافته‌ها حاکی از آن است که جسم التهابی ممکن است در پی رسوب مقادیر زیاد مواد با منشأ درون‌زاد درون بافت‌ها نیز فعال شود. این مود شامل کریستال‌های کلسترول در آترواسکلروز، اسیدهای چرب آزاد و لیپیدها در سندرم متابولیک همراه با چاقی و آمیلوئید در بیماری آلزایمر می‌باشد. در تمام این موارد فعال شدن جسم التهابی منجر به ساخت IL-1 و ایجاد التهاب می‌گردد که ممکن است با پاتوژنز این بیمارها در ارتباط باشد. چنین یافته‌های راه را برای کارآزمایی بالینی به‌منظور درمان برخی از این بیماری‌ها (بیماری‌های انسدادی قلب و رگ‌ها، دیابت نوع ۲ همراه با اضافه وزن) با آنتاگونیست‌های IL-1، هموار ساخته است.

## گیرنده‌ها شبه RIG

***گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) از حسگرهای سیتوپلاسمی RNA ویروسی بوده که با القای تولید اینترفرون‌های نوع I، به اسیدهای نوکلئیک ویروسی پاسخ می‌دهند.*** مولکول‌های RLR، RNA دورشته‌ای و تک‌رشته‌ای را شناسایی می‌کنند. این RNA‌ها در ژنوم ویروس‌های RNA‌ها در ژنوم ویروس‌های RNA‌دار و نیز در رونویسی از ژن‌های ویروس‌های RNa و DNA‌دار وجود داشته یا به‌وجود می‌آیند. دو عضو معروف RLR‌ها، RIG-1 (ژن شماره ۱ القاشده با اسید رتینوئیک[2]) و MDA5 (ژن شماره ۵ وابسته به متمایز از ملانوما[3]) می‌باشند. هر دو عضو دارای دو دمین فراخوانی کاسپاز (CARD)[4] در انتهای آمین خود با کارکرد برهم‌کنش با دیگر پروتئین‌های انتقال پیام می‌باشد و یک دمین هلیکاز RNA و یک دمین انتهای کربوکسیل می‌باشند که هر دو در شناسایی RNA درگیر هستند. این دو عضو ویژگی‌های متفاوتی در شناسایی RNA ویروسی دارا می‌باشند که بخشی مربوط به طول ژنوم RNA دورشته‌ای مورد شناسایی می‌باشد که این امر موجب افزایش حساسیت در شناخت RNA‌های دورشته‌ای با طول متفاوت می‌شود. RLR‌ها قادر به تفکیک RNA تک‌رشته‌ای ویروسی ا RNA‌های حاصل از رونویسی در سلول طبیعی نیز می‌باشند. به‌عنوان نمونه، RIG-1 فقط RNA‌هایی که دارای سه فسفات در انتهای ′۵ خود می‌باشند را شناسایی می‌کند که این قسمت در RNA‌های سیتوپلاسمی سلول میزبان وجود ندارد، چرا که یا با کلاهک ۷- متیل‌گوانوزین پوشیده شده است و یا از انتهای ′۵ حذف شده است. RLR‌ها در انواع سلول‌های بافتی و لکوسیت‌های مشتق از مغز استخوان بروزمی کنند. بنابراین این گیرنده‌ها با حساس‌کردن سلول‌های مزبور به عفونت ویروسی RNA‌دار، موجب نقش‌آفرینی این سلول‌ها در پاسخ ایمنی ذاتی ضدویروسی می‌شوند.

با اتصال RLR‌ها به RNA، مسیرهای انتقال پیام فعال و منجر به فسفریلاسیون و فعال‌شدن عوامل رونویسی IRF3 و IRF7 و هم‌چنین NF-κB می‌شود که این عوامل رونویسی ساخت اینترفرون‌های نوع I را القا می‌کند.

---

1. Autoinflammatory syndromes
2. Retinoic acid-inducible gene 1
3. Melanoma differentiation-associated gene 5
4. Caspase recruitment domain

### حسگرهای سیتوزولی و مسیر STING

***حسگرهای DNA سیتوزولی[1] (CDSs) مولکول‌هایی هستند که پس از یافتن DNA سایتوزولی، مسیرهای انتقال پیامی را فعال می‌کنند که پاسخ‌های ضدمیکروبی مانند ساخت اینترفرون‌های نوع یک و اتوفاژی را فعال می‌کنند.*** با سازکارهای متفاوتی ممکن است DNA توسط میکروب‌های سلولی گوناگونی به درون سیتوزول آزاد شود. تاکنون چندین حسگر DNA سیتوزولی مختلف و مسیرهای پیام‌رسانی آن‌ها شناخته شده است که عبارتند از:

- ***مسیر STING (محرک ژن‌های اینترفرون) که یک سازوکار اصی برای فعال‌سازی پاسخ‌های اینترفرون‌های نوع I وابسته به DNA می‌باشد.*** STING یک پروتئین غشایی مستقر در سطح شبکه اندوپلاسمیک است که به‌طور غیرمستقیم توسط DNA میکروبی موجود در سیتوزول فعال می‌شود. DNA سیتوزولی به یک آنزیم به نام GMP-AMP سنتاز (cGAS) که یک دی‌نوکلئوتید حلقوی را به نام GMP-AMP حلقوی (cGAMP) می‌سازد، متصل می‌شود. cGAMP سپس با STING برهم‌کنش داده و موجب تحریک جابه‌جایی STING به غشاهای دستگاه گلژی می‌شود که در آنجا به‌عنوان داربستی برای تقویت فسفریلاسیون IRF3، نقش بازی می‌کند. IRF3 فسفریله، به هسته منتقل شده و بروز اینترفرون‌های نوع I را القا می‌کنند. STING هم‌چنین موجب راه‌اندازی اتوفاژی[2] می‌شود. اتوفاژی یک سازوکار است که در آن سلول‌ها، اندامک‌های خود را (مانند میتوکندری) با وزیکول‌های متصل به غشا برای تجزیه نمودن با وزیکول‌های دارای لیزوزوم‌ها، ادغام می‌کنند. در ایمنی ذاتی، اتوفاژی یک سازوکار برای تحویل میکروب‌های سیتوزولی به لیزوزوم‌ها می‌باشد که در آنجا میکروب‌ها توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک کشته می‌شوند.
- عوامل وابسته به DNA فعال‌کننده تنظیم اینترفرون (DAI) به DNA چندین منبع میکروبی متصل شده و IRF3 را فعال می‌کند که منجر به پاسخ اینترفرون نوع I می‌شود. DAI هم‌چنین موجب فعال‌شدن مسیر NF-κB می‌شود.
- RNA پلیمراز ۳ به DNA میکروبی متصل شده و آن را به RNA، رونویسی معکوس می‌کند که این RNA مسیری را که به‌زودی شرح داده خواهد شد و مسیر RIG نامیده می‌شود را فعال کرده که این مسیر هم منجر به بیان اینترفرون نوع I می‌شود.
- AIM2[3] (غایب در ملانوما -۲) یک حسگر DNA سیتوزولی دیگر می‌باشد که DNA دورشته‌ای سیتوزولی را شناسایی می‌کند. AIM2 یک جسم التهابی کاسپاز -۱ را تشکیل می‌دهد که فرآیند پردازش پیش‌سازهای IL-1β و IL-18 را پیش می‌برد.

### دیگر گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگوی وابسته به سلول

انواع دیگری از گیرنده‌های غشایی و سیتوپلاسمی شناسایی‌کننده مولکول‌های میکروبی نیز در انواع سلول‌ها بارز میشند (بازگشت به جدول ۳-۴). دسته‌ای از این گیرنده‌های با انتقال پیام‌های فعال‌سازی، کارکردی مشابه TLR ها، سبب راه‌اندازی پاسخ‌های التهابی و کشندگی میکروب‌ها می‌شوند و دسته دیگر بیش‌تر در بلع میکروب‌ها به درون سلول‌های بیگانه‌خوار نقش دارند (بازگشت به جدول ۳-۴).

### گیرنده‌های کربوهیدرات

***گیرنده‌هایی که کربوهیدرات‌های سطح میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند سبب تسهیل بیگانه‌خواری میکروب‌ها و تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متعاقب آن می‌شوند.*** این گیرنده‌ها متعلق به خانواده لکتین نوع C می‌باشند. این گیرنده‌ها به خانواده لکتین نوع C متعلق می‌باشند که علت نام‌گذاری آن‌ها پیشتر در توانایی چسبیدن به کربوهیدرات‌ها (لکتین) در حالتی وابسته به $Ca^{++}$ می‌باشد. اما برای نام‌گذاری همتراز با TLR ها و دیگر گیرنده‌ها، به نام گیرنده‌های لکتین نوع C (CLR) نامیده می‌شوند. بعضی از این گیرنده‌ها به‌صورت محلول در خون و مایعات خارج سلولی وجود دارد (در ادامه در مورد آن‌ها

1. Cytoplasmic DNA Sensors
2. Autophagy
3. Absent in melanoma-2

بحث می‌شود) و تعدادی نیز به‌صورت گیرنده‌های غشایی در سطح ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های برخی از بافت‌ها وجود دارند. همه این گیرنده‌ها دارای دمین ثابت شناسایی‌کننده کربوهیدرات می‌باشند. انواع لکتین غشایی نوع C با اختصاصی بودن برای کربوهیدرات‌های متفاوت وجود دارند. این قندها مانوز، گلوکز، N- استیل گلوکزآمین و یا $\beta$گلوکان‌ها هستند. به‌طورکلی این گیرنده‌های غشایی مولکول‌های قندی سطح دیواره سلول‌های میکروبی و نه سلول‌های پستانداران را شناسایی می‌کنند. برخی از این گیرنده‌ها در بیگانه‌خواری میکروب‌ها نقش دارند و بعضی نیز با فعال‌نمودن انتقال پیام، در پاسخ‌های حفاظتی ضدمیکروبی در سلول‌ها نقش دارند.

- ***گیرنده مانوز***[1]. گیرنده مانوز (CD206) از شناخته‌شده‌ترین لکتین نوع C بوده و در بیگانه‌خواری میکروب‌ها نقش دارد. این گیرنده قندهای انتهایی ساختارهای کربوهیدراتی سطحی میکروب‌ها مانند D- مانوز، L- فوکوز و N- استیل -D- گلوکز آمین را شناسایی می‌کند. این قندها اغلب در انتهایی در سطوح میکروبی یافت می‌شوند درحالی‌که کربوهیدرات‌های سلول‌های یوکاریوتی اغلب به گالاکتوز و اسید سیالیک ختم می‌شوند. بنابراین قندهای انتهایی در میکروب‌ها می‌توانند به‌عنوان PAMP شناخته شوند، کارکرد انتقال پیام شناخته‌شده‌ای در گیرنده‌های مانوز دیده نشده است و اتصال آن‌ها به میکروب‌ها، مقدمه بلع آن‌ها را با ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فراهم می‌سازد. اگرچه اهمیت پاک‌سازی میکروب‌ها به‌واسطه گیرنده‌های مانوزی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است.
- ***دکتین‌ها***. دکتین -۱ و ۲ (لکتین نوع C همراه سلول دندریتیک) گیرنده‌های شناسایی‌کننده سطح سلول‌های دندریتیک بوده که دو مرحله از چرخه زندگی قارچ‌ها را شناسایی می‌کنند. دکتین -۱ به $\beta$گلوکان که از بخش‌های اصلی فرم مخمری کاندیدا آلبیکنس است، متصل می‌شود. این قارچ‌ها از انواع بالقوه بیماری‌زا بوده که در همه‌جا یافت می‌شود. دکتین -۲ به الیگوساکاریدهای با مانوز فراوان که در شکل هایفی کاندیدا وجود دارد، متصل می‌شود. لیگاندهای کربوهیدراتی برای دکتین‌ها در سطح برخی باکتری‌ها و دیگر میکروب‌ها نیز بارز می‌شوند. در پاسخ به لیگاندهایشان، هر دو دکتین به لیگاند خود متصل شده و سبب القای مسیرهای انتقال پیام در سلول‌های دندریتیک و در نتیجه تولید سایتوکاین‌ها و دیگر پروتئین‌های التهابی و نیز افزایش پاسخ ایمنی تطبیقی می‌شود. تحریک سلول‌های دندریتیک از طریق دکتین سبب تولید سایتوکاین‌هایی می‌شود که در تمایز سلول $CD4^+$ T مبتدی به نوعی از سلول T اجرایی به نام $T_H17$ نقش دارند. این سلول T اجرایی دارای کارکرد اختصاصی در دفاع بر ضد عفونت‌های قارچی و برخی عفونت‌های باکتریایی است.
- دو نوع دیگر از گیرنده‌های کربوهیدرات‌ها در سطح سلول‌های دندریتیک عبارتند از لانگرین (CD207) که بیش‌تر در سطح سلول‌های لانگرهانس اپیدرمی وجود دارد و DC-SIGN که در سطح اغلب سلول‌های دندریتیک بارز می‌شود. DC-SIGN نقشی آسیب‌رسان در پیش‌برد عفونت سلول‌های T به ویروس HIV-1 را نیز دارد. گلیکوپروتئین پوشش ویروس HIV-1 به نام gp120 به DC-SIGN در سطح سلول‌های دندریتیک مخاطی متصل و با آن‌ها از طریق رگ‌های لنفاوی به گره‌های لنفاوی برده شده و با تحویل به سلول‌های T $CD4^+$ موجب آلوده‌شدن آن‌ها می‌گردد.

## گیرنده‌های رفتگر[2]

گیرنده‌های رفتگر مجموعه‌ای از پروتئین‌های سطح سلولی با ساختار و کارکرد متنوع بوده و به‌علت میانجی‌گری برداشت لیپوپروتئین‌ها به درون سلول به این اسم، نام‌گذاری شده‌اند. برخی از این نوع گیرنده‌ها مانند SR-A و CD36 روی ماکروفاژها بروز می‌کنند و سبب بیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌شوند. افزون بر این، CD36 به‌عنوان گیرنده کمکی در شناسایی و پاسخ به اسید لیپوتایکوئیک و لیپوپپتیدهای دی‌آسیله باکتریایی با TLR2/6، نقش دارند. هر گیرنده رفتگر قادر به شناسایی و اتصال به طیف وسیعی

1. Mannose receptor
2. Dendritic cell-associated C-type lectin 1

از ساختارهای مولکولی مانند LPS، گلوکان و پروتئین‌ها می‌باشد. اهمیت گیرنده‌های رفتگر در ایمنی ذاتی زمانی بیش‌تر مشخص شد که حساسیت به عفونت‌ها در موش‌های فاقد ژن‌های این نوع گیرنده‌ها، افزایش یافت و این‌که بعضی از میکروب‌های بیماری‌زا، عواملی بارز می‌سازند که از شناسایی و بیگانه‌خواری با میانجی‌گری گیرنده‌های رفتگر جلوگیری به‌عمل می‌آورد.

### گیرنده‌های پپتید فرمیل

گیرنده پپتید فرمیل -۱ (FPR1) که در سطح لکوسیت‌ها بروز می‌یابد، پپتیدهای دارای بنیان‌های N- فرمیل متیونین باکتری‌ها را شناسایی کرده و موجب تحریک حرکت جهت‌دار این سلول‌ها می‌شود. از آن‌جا که همه پروتئین‌های باکتریایی و تعداد کمی از پروتئین‌های پستانداران (آن‌هایی که در میتوکندری ساخته می‌شوند) دارای فرمیل میتونین می‌باشند، وجود این گیرنده‌ها در بیگانه‌خوارها سبب شناسایی و پاسخ ترجیحی به پروتئین‌های باکتریایی می‌شود. پپتیدهای باکتریایی که به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند از جلمه نخستین و قدرتمندترین عوامل جاذب لکوسیت‌ها بوده که شناخته شده‌اند. جاذب‌های شیمیایی، چندین نوع از مولکول‌های قابل انتشار بوده که اغلب در جایگاه‌های عفونت تولید و با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول‌ها موجب حرکت هدایت‌شده آن‌ها به سمت کانون‌های عفونت می‌شوند. همان‌طور که در فصل سوم بیان شد، سلول‌های میزبان انواع مولکول‌های جاذب مانند کموکاین‌ها را تولید می‌کنند. مولکول‌های FPR، FPRL1 و دیگر گیرنده‌های کموتاکسی به ابرخانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G و GTP که هفت‌بار از غشا عبور می‌کنند (GPCR)، تعلق دارند. این گیرنده‌ها به‌واسطه پروتئین‌های G سه واحدی متصل به آن‌ها، پاسخ‌های درون سلولی را آغاز می‌کنند (بازگشت به فصل ۷). این پروتئین‌های G با تحریک دیگر انواع پاسخ‌های درون سلولی مانند تغییرات اسکلت سلولی، موجب افزایش حرکت سلولی می‌شوند.

## اجزای سلولی سیستم ایمنی ذاتی

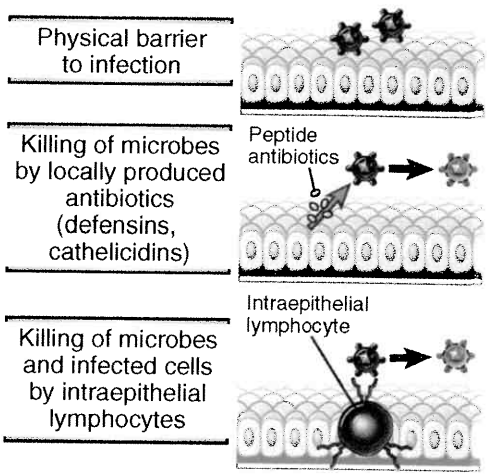
سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی چندین کارکرد ضروری در دفاع ضدمیکروبی به‌عده دارند. برخی از این سلول‌ها با تشکیل سدهای فیزیکی از ورود عفونت‌ها جلوگیری می‌کنند. انواعی از این سلول‌ها با عرضه گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو و اتصال به PAMP‌ها و DAMP‌ها سبب تولید سایتوکاین‌های التهابی و پروتئین‌های ضدویروسی شده و یا سلول‌های عفونی و میکروب‌ها را می‌کشند. به‌علاوه برخی از سلول‌های ایمنی ذاتی برای تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متعاقب آن ضروری‌اند.

### سدهای اپی‌تلیالی

***سطوح اپی‌تلیالی سالم با ایجاد سدی فیزیکی بین محیط خارج و بافت میزبان و نیز با تولید مواد شیمیایی ضدمیکروبی از ورود میکروب‌ها به بدن جلوگیری می‌کنند*** (شکل ۵-۴). پوست و پوشش مخاطی لوله‌های گوارشی، تنفسی و ادراری ـ تناسلی، از مهم‌ترین سدهای بین محیط و میزبان پستانداران می‌باشند. این سدها از کنار هم قرارگرفتن سلول‌های اپی‌تلیال شکل گرفته و اعمال متعدد فیزیولوژیک از جمله جلوگیری از ورود میکروب‌ها را انجام می‌دهند. از بین رفتن یکپارچگی این لایه‌های اپی‌تلیال با ضربه یا دیگر عوامل سبب مستعدشدن شخص به عفونت‌ها می‌شود.

کارکرد حفاظتی این سد بیش‌تر به‌صورت فیزیکی است. سلول‌های اپی‌تلیال با ایجاد اتصالات محکم مانع عبور میکروب‌ها از بین خود می‌شوند. لایه خارجی کراتین که از تجمع سلول‌های مرده کراتینه پوست ایجاد می‌شود، از نفوذ میکروب‌ها به لایه‌های زیرین اپیدرم جلوگیری می‌کند. موکوس، مایعی غلیظ متشکل از گلیکوپروتئین‌های موسین می‌باشد که از سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی، گوارشی و ادراری ـ تناسلی ترشح می‌شود. موکوس به‌طور فیزیکی مانع تهاجم میکروب‌ها شده و موجب تسهیل دفع میکروب‌ها با مژه‌های دستگاه تنفس و حرکات دودی دستگاه گوارش می‌شود. اگرچه این ویژگی‌های فیزیکی در دفاع میزبان نقش مهمی داند، دیگر سازوکارهای دفاعی نیز به کمک سلول‌های اپی‌تلیال شکل گرفته تا کارکرد فیزیکی آن‌ها تکمیل شود.

***سلول‌های اپی‌تلیال و نیز تعدادی از لکوسیت‌ها پپتیدهای ضدمیکروبی تولید می‌کنند.*** دفنسین‌ها و




**شکل ۵-۴. سدهای اپی‌تلیال.** سلول‌های اپی‌تلیال در محل ورود میکروب‌ها سدهای فیزیکی ایجاد می‌کنند و مواد ضدمیکروبی تولید می‌نایند. هم‌چنین این سلول‌ها در کشتن میکروب‌ها و سلول‌های عفونی به لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال کمک می‌کنند.

کاتلیسیدین‌ها دو خانواده از پپتیدهای ضدمیکروبی با ساختارهای منحصر به فرد می‌باشند.

- ***دفنسین‌ها***[1] پپتیدهای کاتیونی کوچک به طول ۲۹ تا ۳۴ اسیدآمینه بوده که دو ناحیه کاتیونی و آبگریز و سه پیوند دی‌سولفید درون زنجیره‌ای در ساختمان آن‌ها وجود دارد. آلفا و بتا دفنسین دو خانواده از دفنسین‌های انسانی بوده که از نظر جایگاه پیوندهای دی‌سولفید با هم متفاوتند. سلول‌های اپی‌تلیال سطوح مخاطی و لکوسیت‌های گرانول‌دار (مانند نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش) از تولیدکنندگان دفنسین‌ها می‌باشند. سلول‌های مختلف، انواع متفاوتی از دفنسین‌ها را تولید می‌کنند. سلول‌های پانت درون کریپت‌های روده باریک از تولیدکنندگان اصلی دفنسین آلفا می‌باشد. دفنسین‌های سلول‌های پانت که گاهی کریپتیدین نیز نامیده می‌شوند، در محدودکردن تعداد میکروب‌های درون مجاری مخاطی نقش دارند. دفنسین‌ها افزون بر دستگاه گوارش، از سلول‌های مخاطی دستگاه تنفس و هم‌چنین در پوست تولید می‌شوند. برخی از سلول‌ها، دفنسین‌ها را به‌طور دائم تولید می‌کند ولی تولید آن‌ها تحت تأثیر سایتوکاین‌ها و فرآورده‌های میکروبی افزایش می‌یابند ولی در برخی از سلول‌ها تولید دفنسین فقط تحت تأثیر سایتوکادین‌ها و فرآورده‌های میکروبی صورت می‌گیرد. دفنسین‌های هم با اثر سمی مستقیم بر باکتری‌ها و قارچ‌ها و هم با فعال کردن سلول‌های تولیدکننده پاسخ‌های التهابی در دفاع میکروبی نقش دارند. دیفنسین‌های با سازوکارهای گسترده‌ای، میکروب‌ها را می‌کشند. بسیاری از آن‌ها می‌توانند به غشاهای میکروبی وارد شده و باعث ازهم‌گسیختگی این غشاها می‌شوند.
- ***کاتلیسیدین‌ها***[2] از نوتروفیل‌ها و اپی‌تلیوم پوست، مجرای گوارشی و تنفسی تولید می‌گردند. این ترکیب ابتدا به‌صورت پروتئینی پیش‌ساز به وزن ۱۸kD ساخته می‌شود که دارای دو دمین بوده و سپس به دو پپتید با نقش‌های حفاظتی برش می‌خورند. سایتوکاین‌های التهابی و فرآورده‌های میکروبی از محرک‌های تولید هر دو فرم پیش‌ساز و بالغ کاتلیسیدین‌ها می‌باشند. کاتلیسیدین‌های فعال (برش‌خورده) با چند سازوکار کلی به دفاع بر ضد عفونت‌ها می‌پردازند: سمیت مستقیم بر ضد انواعی از میکروب‌ها و فعال‌سازی پاسخ‌های لکوسیتی و دیگر سلول‌ها که در نهایت به پاک‌سازی میکروب‌ها می‌انجامد. قطعه انتهایی کربوکسیل این ترکیبات که LL-37 نامیده می‌شود، به بخش سمی دیواره خارجی باکتری‌های گرم منفی (LPS) متصل و آن را خنثی می‌کند. هم‌چنین LL-37 اتصال به DNA و مهار فعال‌شدن جسم التهابی AIM2، نقشی ضدالتهابی بازی می‌کند.

***در بین سطوح اپی‌تلیال انواع خاصی از لنفوسیت‌ها از جمله لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی وجود دارند که به میکروب‌های معمول آن نواحی پاسخ می‌دهند.*** لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیال در اپیدرم پوست و اپی‌تلیوم سطوح مخاطی قرار دارند. با توجه به نوع و

1. Defensins
2. Cathelicidins

جایگاه بافت، دسته‌های لنفوسیتی متنوع با نسبت‌های متفاوت وجود دارند. این زیردسته‌های لنفوسیتی T براساس نوع گیرنده آنتی‌ژن (TCR) تفکیک‌پذیر می‌باشند.

بعضی از سلوهای T درون اپی‌تلیالی یک مشکل معمول گیرنده سلول T از نوع $\alpha\beta$ بروز می‌دهند که در سطوح بیش‌تر سلول‌های T موجود در بافت‌های لنفوئید و نیز جریان خون، حضور دارد. دیگر سلول‌های T بافت اپی‌تلیال یک شکل از گیرنده آنتی‌ژنی به نام گیرنده سلول T از نوع $\gamma\delta$ را بروز می‌دهند که ممکن است آنتی‌ژن‌های پپتیدی و یا غیرپپتیدی را شناسایی کنند. ویژگی مشترک این سلول‌ها، تنوع محدود گیرنده‌های آنتی‌ژنی آن‌ها در مقایسه با بیش‌تر سلول‌های T موجود در سیستم ایمنی تطبیقی است. عقیده بر این است که لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی تعداد اندکی از ساختارهای میکروبی شایع را شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی ممکن است با ترشح سایتوکاین‌ها، فعال‌کردن بیگانه‌خوارها و نیز کشتن سلول‌های آلوده، در دفاع میزبان شرکت کنند.

## بیگانه‌خوارها

***نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، نخستین سلول‌های تخصص‌یافته برای بیگانه‌خواری بوده و اولین خط دفاعی را در مقابل میکروب‌هایی که از مدل‌های اپی‌تلیالی گذر کرده‌اند، تشکیل می‌دهند.*** در فصل دوم درباره این سلول‌ها بحث شد. در این فصل و دیگر فصل‌ها جزئیات کارکردی آن‌ها بیش‌تر بیان خواهد شد. اهمیت نقش بیگانه‌خوارها در پاسخ‌های ضدمیکروبی ایمنی ذاتی زمانی بیش‌تر مشخص شد که در افراد مبتلا به سرطان‌های مغز استخوان و یا سرطان‌های در حال درمان که دچار کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون شده‌اند و نیز در بیماران مبتلا به نقص‌های ارثی کارکرد بیگانه‌خوارها، میزان عفونت‌های کشنده باکتریایی و قارچی افزایش چشمگیری یافته بود.

## سلول‌های دندریتیک

***سلول‌های دندریتیک در ایمنی ذاتی، نقش‌های شناسایی و اجرایی مهمی را به عهده دارند.*** در فصل دوم سلول‌های دندریتیک معرفی شدند. در فصل ششم نقش آن‌ها در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T نیز بحث خواهد شد. به یاد دارید، سلول‌های دندریتیک خانواده‌ای غیرهمگون از سلول‌های مشتق از بافت مغز استخوان بوده که دارای زوائد سیتوپلاسمی شبه دندریتی می‌باشند و در اپی‌تلیوم و بیش‌تر بافت‌های بدن حضور دائم دارند. سلول‌های دندریتیک به‌خاطر شکل و جایگاه آناتومی خاص، برای شناسایی میکروب‌های مهاجم بسیار مناسبند. افزون بر این، سلول‌های دندریتیک در مقایسه با انواع دیگر سلول‌ها، TLR و گیرنده‌های سیتوپلاسمی شناسایی‌کننده الگوی بیش‌تری را بروز می‌دهند که آن‌ها را به حساس‌ترین سلول‌های با نقش چندگانه در شناسایی PAMP‌ها و DAMP‌ها در میان تمام انواع سلول‌های بدن، تبدیل می‌کنند. نوعی از سلول‌های دندریتیک به‌علت شباهت ظاهری به سلول‌های پلاسمایی تولیدکننده آنتی‌بادی، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نامیده می‌شوند. این سلول‌ها تولیدکننده اصلی سایتوکاین‌های ضدویروسی (اینترفرون‌های نوع I) در پاسخ به ویروس‌ها می‌باشند. بخشی از این توانایی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید به‌علت داشتن مقادیر بیش‌تر TLR‌های اندوزومی (TLR‌های ۳، ۷، ۸ و ۹) نسبت به دیگر انواع سلول‌های دندریتیک است. زیرا این نوع TLR‌ها در شناسایی اسیدهای نوکلئیک ویروس‌های بلعیده‌شده نقش دارند. در این فصل در مورد جزئیات کارکرد ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I بحث می‌گردد.

***سلول‌های دندریتیک با توجه به نقش در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، قابلیت منحصر به فرد در راه‌اندازی و هدایت پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ناشی از سلول‌های T به‌عهده دارند.*** این توانایی سلول‌های دندریتیک ناشی از قابلیت آن‌ها در انجام سه فعالیت است: جذب آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی، انتقال آن‌ها به محل سلول‌های T مبتدی در گره‌های لنفاوی و فرآوری آنتی‌ژن‌ها و قابل شناسایی‌کردن آن‌ها با سلول‌های T (بازگشت به فصل ۶)، پاسخ ذاتی سلول‌های دندریتیک به PAMP‌ها، به‌ویژه پیام‌رسانی TLR، نقش مهمی در افزایش توانایی پردازش و عرضه آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط سلول‌های دندریتیک دارند. از این گذشته، انتقال پیام ناشی از TLR‌ها سبب القای بروز مولکول‌های کمک تحریکی و

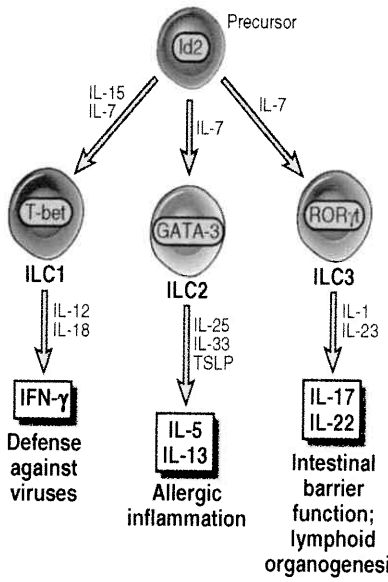
سایتوکاین‌ها در سلول‌های دندریتیک می‌شود. این مولکول‌ها افزون بر آنتی‌ژن، برای فعال‌کردن و تمایز سلول‌های T مبتدی به انواع اجرایی ضروری‌اند. براساس ماهیت میکروب آغازکننده پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سلول‌های دندریتیک قادرند موجب تمایز سلول‌های T مبتدی به انواع سلول‌های اجرایی، مانند $T_H1$ های تولیدکننده IFN-γ یا $T_H17$ تولیدکننده IL-17 شوند. تأثیر سلول‌های دندریتیک در فعال‌شدن و تمایز سلول‌های T در فصل نهم بحث خواهد شد.

## سلول‌های کشنده طبیعی و دیگر سلول‌های لنفوئید ذاتی

سلول‌های لنفوئی ذاتی (ILCs) که در فصل ۲ معرفی شدند، سلول‌های مشتق از مغز استخوان با ظاهری شبیه به لنفوسیت‌ها می‌باشند. کاربردهای ضدمیکروبی گسترده‌ای دارند. این سلول‌ها از یک بیش‌ساز مشترک در مغز استخوان ایجاد می‌شوند که توسط بروز یک عامل رونویسی به نام Id2 قابل شناسایی می‌باشد. این سلول‌های برخلاف لنفوسیت‌های سیستم ایمنی تطبیقی به IL-7 برای رشد خود نیازمند می‌باشند. آن‌ها بدون نیاز به تکثیر کلونی و تمایز می‌توانند به‌طور کامل کارهای اجرایی خود را انجام دهند. سلول‌های لنفوئید ذاتی از سازوکارهای مشابه سلول‌های T به‌ویژه تولید سایتوکاین‌های متعدد، بهره می‌برند اما آن‌ها ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن که بازآرایی کنند را نداشته و نیز گیرنده‌های سلول T را بروز نمی‌دهند. سه زیرگروه اصلی از ILC ها وجود دارد که براساس سایتوکاین تولیدی آن‌ها، قابل شناسایی می‌باشند (شکل ۶-۴). هر نوع از آن‌ها را می‌توان براساس مولکول‌های سطحی و سازوکارهای اجرایی که در فرآیندهای محافظتی از خود نشان دهند، به زیرگروه‌های دیگری تقسیم نمود (مختصر بحث می‌شود).

### سلول‌های کشنده طبیعی NK

***سلول‌های کشنده طبیعی، نخستین و بهترین سلول‌های لنفوئید ذاتی می‌باشند که تابه‌حال شناخته شده‌اند. این سلول‌ها یک زیرگروه از ILC‌های نوع I بوده که نقش‌های مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به‌ویژه بر***



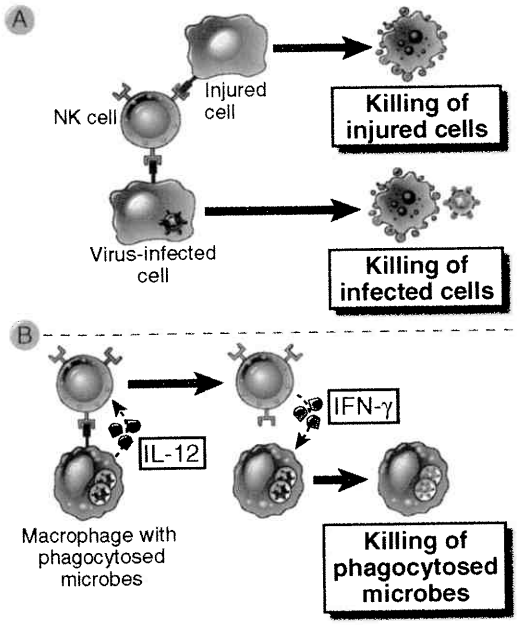

**شکل ۶-۴. سه زیرگروه اصلی از سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILC)، همگی از یک پیش‌ساز مشترک مغز استخوان به‌وجود می‌آیند که باکمک عامل رونویسی Id2 شناسایی می‌شود.** هر زیرگروه تمایز یافته براساس عوامل رونویسی جداگانه و سایتوکاین‌هایی که به هنگام فعالیت می‌سازند، قابل شناسایی‌اند. سایتوکاین‌هایی که موجب تمایز زیرگروه‌های ILC1، ILC2 و ILC3 می‌شوند و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی که ILC ها را برای ساخت سایتوکاین‌های اختصاصی گروه خاصی فعال می‌کنند در شکل نشان داده شده است. کارکردهای اصلی ILC ها نیز شرح داده شده است.

***ضدویروس‌های درون سلولی و باکتری‌ها، بازی می‌کنند.*** اصطلاح سلول کشنده از این حقیقت برگرفته شده است که نقش مهم آن‌ها کشتن سلول‌های آلوده می‌باشد. مشابه آنچه که سلول‌های کشنده ایمنی تطبیقی، یعنی سلول‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) انجام می‌دهند و از آنجا که بدون تمایز بیش‌تر و پس از یک‌بار بالغ شدن این کار را انجام می‌دهند به آن‌ها طبیعی گفته می‌شود. سلول‌های NK شامل ۵ تا ۱۵٪ سلول‌های تک‌هسته‌ای در خون و طحال را شامل می‌شوند. آن‌ها در دیگر اعضای لنفوئید نادر می‌باشند اما در بعضی اعضای خاص مانند کبد و رحم

باردار، به فراوانی یافت می‌شوند. سلول‌های NK در خون به شکل لنفوسیت‌های بزرگ با گرانول‌های سیتوپلاسمی بی‌شماری ظاهر می‌شوند و مانند همه سلول‌های لنفوئید ذاتی، سلول‌های NK گیرنده‌های آنتی‌ژنی توزیع شده به‌صورت دودمانی که در سطح سلول‌های B و T وجود دارند را بروز نمی‌دهند. به‌جای آن، سلول‌های NK از گیرنده‌های رمز شده توسط DNA ژرم‌لاین استفاده می‌کنند (بعدها بحث می‌شود) تا بتوانند سلول‌های سالم را از سلول‌های آلوده شده با عوامل بیماری‌زا، تمایز دهند. این سلول‌ها را می‌توان براساس بروز CD56 و نبود شاخص سلول T یعنی CD3 شناسایی نمود. بیش‌تر سلول‌های NK خون انسان، هم‌چنین CD16 را که در شناسایی سلول‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی، نقش دارند، بروز می‌دهند.

## کارکردهای اجرایی سلول NK

***فعالیت‌های اجرایی سلول‌های NK شامل از بین بردن سلول‌های عفونی و ساخت IFN-γ می‌باشد که ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده شده، فعال می‌کند*** (شکل ۷-۴). سازوکار سلول‌کشی سلول NK مشابه CTL های $CD8^+$ می‌باشد که در فصل ۱۱ جزئیات بیش‌تر آن مورد بحث قرار می‌گیرد. سلول‌های NK مانند CTL ها دارای گرانول‌های حاوی پروتئین‌های کشنده برای سلول‌های هدف می‌باشند. با فعال‌شدن سلول‌های NK، گرانول‌ها به خارج سلول فرستاده شده و پروتئین‌های درون آن‌ها در مجاورت سلول‌های هدف آزاد می‌شوند. پرفورین از پروتئین‌های درون گرانول بوده که سبب تسهیل ورود گرآنزیم‌ها[1] (از دیگر پروتئین‌های درون گرانول) به سیتوپلاسم سلول هدف می‌شود. گرآنزیم‌ها، آنزیم‌های آغازکننده فرآیندهای پیام‌دهی ایجادکننده مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های هدف می‌باشد. کشته‌شد سلول‌های آلوده به ویروس یا باکتری‌های درون سلولی با سلول‌های NK، در واقع حذف مخازن عفونی به کمک آن‌ها است. برخی از تومورها، به‌ویژه انواع مشتق از سلول‌های خون‌ساز، به احتمال زیاد به‌علت بروز ناکافی انواع MHC-1 مورد هدف سلول‌های NK قرار می‌گیرند.




**شکل ۷-۴. کارکردهای اجرایی سلول‌های NK. A.** سلول‌های NK لیگاندهای سطح سلول‌های عفونی یا سلول‌های تحت استرس را شناسایی و آنها را می‌کشند در این حالت سلول‌های NK مخزن‌های عفونت و یا سلول‌های غیرکارکردی را پاک‌سازی می‌کنند. **B.** سلول‌های NK در پاسخ به IL-12 تولیدشده از ماکروفاژها، IFN-γ تولید می‌کنند که با فعال‌کردن ماکروفاژها موجب کشته‌شدن میکروب‌های بلعیده‌شده می‌شوند.

IFN-γ تولیدشده از NK، مانند انواع تولیدشده از سلول‌های T، موجب فعال‌سازی ماکروفاژها و افزایش قابلیت کشندگی باکتری‌های بلعیده‌شده می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۰). این برهم‌کنش سلول NK ماکروفاژ که به IFN-γ وابسته است می‌تواند یک عفونت با باکتری‌های درون سلولی (مانند لیستریا یا مونوسیتوژنز) را برای چندین روز تا چند هفته کنترل کند و بنابراین زمان کافی را برای گسترش ایمنی با میانجی‌گری سلول T و ریشه‌کنی عفونت فراهم آورد. IFN-γ تولیدشده از NK در گره‌های لنفاوی

1. Perforin

هم‌چنین موجب تمایز سلول‌های T مبتدی به انواع $T_H1$ نیز می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰).

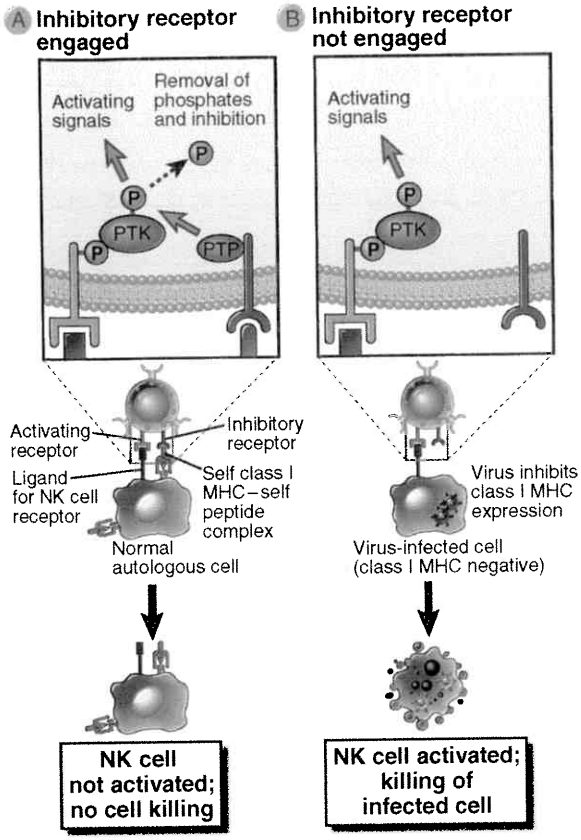
بعضی سلول‌های NK در انسان نه CD16 را بروز می‌دهند و نه سایتوتوکسیک می‌باشند بلکه مقدار فراوانی IFN-γ می‌سازند. می‌توان پیش‌بینی نمود که تخلیه بدن از سلول‌های NK منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت با برخی ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی می‌شود. در موش‌های فاقد سلول T، ممکن است پاسخ سلول NK برای مدت کوتاهی عفونت را تحت کنترل در آورد اما در نهایت در نبود پاسخ ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلول T، این موش‌ها نبرد را واگذار کرده و از بین می‌روند.

### گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌های NK

***سلول‌های NK می‌توانند سلول‌های سالم را از سلول‌های آلوده و استرس‌دیده، تشخیص دهند و کار سلول NK با تعادل بین پیام‌هایی که از گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده ایجاد می‌شوند، تنظیم می‌گردد.*** این گیرنده‌ها مولکول‌های سطحی دیگر سلول‌ها را شناسایی کرده و پیام‌های فعال‌کننده یا مهاری را که موجب افزایش یا مهار پاسخ‌های سلول‌های NK می‌گردند را ایجاد می‌کنند. گیرنده‌های فعال‌کننده پروتئین کینازها را تحریک می‌کنند که پیش‌ماده‌های فرودست[1] را فسفریله می‌کنند درحالی‌که گیرنده‌های مهاری فسفاتاز را تحریک می‌کنند که با کینازها در تعارض‌اند (باعث برداشت فسفر از پیش‌ماده‌های فرودست می‌گردد). ما بعدها در همین فصل در رابطه با پیام‌رسانی گیرنده سلول NK با جزئیات بیش‌تر بحث خواهیم کرد. در کل، گیرنده‌های فعال‌کننده لیگاند خود در سطح سلول‌های آلوده یا آسیب‌دیده که نیازمند حذف می‌باشند، مورد شناسایی شرار داده و گیرنده‌های مهاری سلول‌های سالم را که نیازمند محافظت می‌باشند، شناسایی می‌کنند (شکل ۸-۴). هنگامی که سلول NK با دیگر سلول برهم‌کنش می‌دهد، پیامد آن برآیندی است که ناشی از دسته‌ای از گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری می‌باشد که در سطح سلول NK بروز می‌یابند و با لیگاندهای موجود در سطح دیگر سلول‌ها برهم‌کنش می‌دهند. به‌کارگیری گیرنده‌های فعال‌کننده، موجب تحریک فعالیت کشندگی سلول‌های NK می‌شود که نتیجه آن تخریب سلول‌های استرس‌دیده یا آلوده است. در مقابل، به‌کارگیری گیرنده‌های مهار، کارکرد اجرایی سلول NK را مهار کرده و از تخریب سلول‌های سالم جلوگیری می‌کند. به‌علت ماهیت اتفاقی بروز این گیرنده‌ها، تنوع بسیار بزرگی در دسته‌جات گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری وجود دارد که باعث می‌شود سلول‌های NK متفاوتی در هر شخص به‌وجود آید. نتیجه این امر آن است که حتی سلول‌های NK جداگانه‌ای در همان شخص به‌وجود آید و امکان پاسخ به انواع گوناگون میکروب‌ها یا سلول‌های آلوده را فراهم آورد. افزون بر این ژن‌های رمزکننده بسیاری از این گیرنده‌ها، پلی‌مورف هستند که باعث می‌شود چندین واریانت از این ژن‌ها در جمعیت وجود داشته باشد، بنابراین یک شخص به‌طور متوسط شکل‌های گوناگونی از گیرنده‌ها را نسبت به گیرنده‌های یک شخص دیگر بروز می‌دهد.

***گیرنده‌های فعال‌کننده سطح سلول‌های NK یک گروه ناهمگون از لیگاندها را شناسایی می‌کنند که ممکن است برخی از آن‌ها در سطح سلول‌های سالم بروز پیدا کرده و برخی دیگر از آن‌ها به‌طور عمده در سطح سلول‌هایی که دچار استرس شده یا با میکروب‌ها آلوده شده و یا تغییر شکل یافته‌اند، بروز می‌یابند*** (شکل ۹-۴). بسیاری از گیرنده‌های فعال‌کننده سلول NK، **گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین سلول کشنده (KIR)** نامیده می‌شوند زیرا دارای یک دمین ساختمانی به نام چین‌خوردگی ایمونولگوبولین (نخستین‌بار در مولکول آنتی‌بادی شناسایی شد) که در فصل ۵ بررسی شد. تمام پروتئین‌هایی که دارای چین‌خوردگی ایمونوگلوبولین می‌باشند، اعضای ابرخانواده ایمونولگوبولین می‌باشند. دومین گروه مهم گیرنده‌های فعال‌کننده متعلق به خانواده لکتین‌های نوع C می‌باشند که پروتئین‌هایی با ویژگی‌های متصل شونده به کربوهیدرات‌ها می‌باشند. به نظر می‌رسد برخی از گیرنده‌های فعال‌کننده به مولکول‌های MHC کلاس I (که از ویژگی‌های مهم گیرنده‌های مهاری می‌باشد و اندکی بعد بیش‌تر بحث می‌شوند) متصل می‌شوند. اهمیت شناسایی مولکول MHC کلاس I هنوز مشخص نشده است. دیگر گیرنده‌های فعال‌کننده لیگاندهای غیر از

1. Downstream




**شکل ۸-۴. کارهای گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌های NK. A.** شناسایی لیگاندهای سلول‌های هدف با گیرنده‌های فعال‌کننده سلول‌های NK موجب فعال‌شدن تیروزین کنیازها(PTK) می‌شود. فعالیت این کینازها با تیروزین فسفاتازها (PTP) مهار می‌گردد. گیرنده‌های مهاری فسفاتازها را فعال می‌کنند. سلول‌های NK توانایی کشتن سلول‌های سالم دارای MHC-1 را ندارند. **B.** اگر عفونت ویروسی و یا استرس‌های سلولی بروز MHC-1 سلول‌ها را مهار کنند و هم‌زمان لیگاندهای گیرنده‌های فعال‌کننده NK درگیر شوند، گیرنده‌های مهاری عمل نکرده و سلول‌های NK فعال می‌شوند تا سایتوکاین‌ها را بسازند و سلول هدف را تخریب نمایند. **C.** سلول‌های عفونی و یا تغییرات سرطانی با افزایش لیگاندهای گیرنده‌های فعال‌کننده موجب فسفوریله‌شدن تیروزین‌ها به مقدار زیاد می‌شوند به‌طوری که کارکرد مهاری فسفاتازها را پوشش می‌دهند و در نتیجه سلول هدف با NK ها کشته می‌شود. جزئیات ساختاری لیگاند گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌های NK در شکل ۷-۴ آمده است.

مولکول‌های MHC کلاس I هنوز مشخص نشده است. دیگر گیرنده‌های فعال‌کننده لیگاندهای غیر از مولکول‌های MHC کلاس I و II (کلاسیک) را شناسایی می‌کنند. یکی از گیرنده‌های فعال‌کننده سلول NK که به‌خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است یک لکتین نوع C به نام NKG2D است که به پروتئین‌های شبه MHC کلاس I که شامل MIC-A و MIC-B می‌باشد و در سطح سلول‌های آلوده به ویروس و توموری یافت شده و در سلول‌های سالم وجود ندارند، متصل می‌شود. گیرنده NKG2D با یک زیرواحد انتقال‌دهنده پیام به نام DAP10 همراه می‌باشد که دارای کارکردهای پیام‌رسانی بوده و سایتوتوکسیسیتی سلول NK را بر ضدسلول‌های هدف افزایش می‌دهد.

دیگر گیرنده فعال‌کننده سطح سلول NK، CD16 (FcγRIIIA) می‌باشد که گیرنده‌ای با میل پیوندی پایین برای آنتی‌بادی‌های IgG می‌باشد. مولکول‌های آنتی‌بادی در یک سر خود دارای مناطق بسیار متغیر متصل شونده به آنتی‌ژن می‌باشد و در سر مخالف یک بخش غیرمتغیر دارند که ناحیه Fc خوانده می‌شود و با دیگر مولکول‌های سیستم ایمنی برهم‌کنش می‌دهد. ساختار آنتی‌بادی‌ها را در فصل ۵ شرح دادیم اما اکنون به همین بسنده می‌کنیم که بدانیم CD16 به نواحی Fc انواع خاصی از آنتی‌بادی‌ها (مانند IgG1 و IgG3) متصل می‌شود. CD16 با یکی از سه پروتئین پیام‌رسانی مختلف (برای نمونه FcεRIγ، ζ و DAP12) همراه است. هنگام یک عفونت، سیستم ایمنی تطبیقی IgG1 و IgG3 را ساخته که به آنتی‌ژن‌های میکروبی بروز یافته در سطح سلول‌های آلوده متصل می‌شوند و سلول NK با کمک CD16 به نواحی Fc این آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شود. در نتیجه، CD16 پیام‌های

فعال‌کننده‌ای می‌سازد که از راه زنجیره‌های پیام‌رسانی همراه خود آن را منتقل کرده و ممکن است سلول آلوده‌ای را که پوشیده از مولکول‌های آنتی‌بادی است، بکشد. این فرآیند سایتوتوکسیسیتی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی[1] (ADCC) نامیده می‌شود که این فرآیند یک کارکرد اجرایی سیستم ایمنی است که در فصل ۱۳، هنگامی که ایمنی هومورال را بررسی می‌کنیم، شرح داده خواهد شد.

***بیشتر سلول‌های NK گیرنده‌های مهاری را بروز می‌دهند که مولکول‌های MHC کلاس I را که پروتئین‌های طبیعی سطح سلول بوده و در سطح تمام سلول‌های هسته‌دار بدن بروز می‌یابند، شناسایی می‌کنند*** (شکل ۹-۴). یک کارکرد اساسی مولکول‌های MHC کلاس I، جدا از نقش آن‌ها در تنظیم فعال‌شدن سلول‌های NK، عرضه پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی (مانند میکروب‌ها) در سطح سلول‌ها جهت شناسایی توسط سلول‌های $CD8^+$ T، می‌باشد. پیرامون ساختار و کارکرد مولکول‌های MHC در رابطه با شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T، در فصل ۶ صحبت شده است. اما اکنون، مهم است بدانیم که در اساس، سلول‌های NK از انواع گیرنده‌هایی بهره می‌گیرند که با شناخت مولکول‌های MHC کلاس I، از فعال‌شدن سلول NK جلوگیری می‌کنند. چنین فرآیندی سودمند است زیرا سلول‌های طبیعی مولکول‌های MHC کلاس یک را بیان کرده و بسیاری از ویروس‌ها و دیگر عوامل استرس‌زای سلولی منجر به کاهش بیان سطحی MHC کلاسه I می‌گردد. بنابراین سلول‌های NK حضور مولکول‌های MHC را به‌عنوان شاخصی برای طبیعی بودن و سلامتی سلول‌های خودی تفسیر می‌کنند و غیاب آن‌ها یک نشانگر برای عفونت یا آسیب محسوب می‌شود.

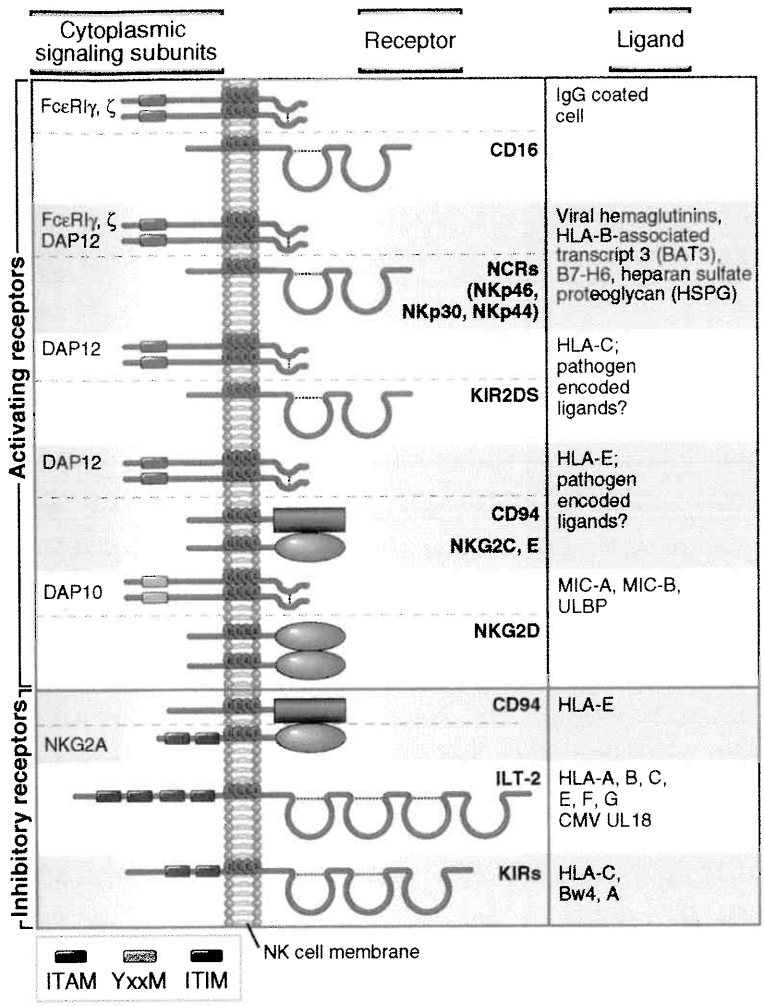
بنابراین سلول‌های NK، توسط سلول‌های سالم مهار می‌شوند اما چنین پیامی را از سلول‌های آلوده یا استرس‌دیده دریافت نمی‌کنند. در این هنگام سلول‌های NK به احتمال زیاد پیام‌های فعال‌کننده را از همان سلول‌های آلوده از راه گیرنده‌های فعال‌کننده دریافت می‌کنند. نتیجه نهایی این امر، فعال شدن سلول‌های NK برای ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول‌های آلوده یا استرس‌دیده است.

این توانایی سلول‌های NK برای فعال‌شدن توسط سلول‌های میزبان که فاقد مولکول MHC کلاس I شده‌اند را **شناسایی سلول ازدست‌رفته خودی** می‌نامند.

بزرگترین گروه گیرنده‌های مهاری سلول NK، KIP ها می‌باشند که به طیف متنوعی از مولکول‌های MHC کلاس I منتقل می‌شوند. از دیگر گیرنده‌های مهاری، لکتین‌ها می‌باشد مانند CD94/NKG2A هترودایمر که یک مولکول MHC کلاسه I با نام HLA-E را شناسایی می‌کند. جالب توجه است که HLA-E پپتیدهای برگرفته از دیگر مولکول‌های MHC کلاس I را عرضه می‌کنند. بنابراین وجود CD94/NKG2A به‌عنوان یک گیرنده بقا برای چندین مولکول MHC کلاس I گوناگون در نظر گرفته می‌شود. سومین خانواده گیرنده‌های مهاری سلول‌های NK که گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین لکوسیتی (LIRs) نامیده می‌شوند نیز از ابرخانواده ایمونوگلوبولین بوده و به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند؛ اگرچه با میل پیوندی پایین‌تری نسبت به KIR ها متصل شده و در سطح سلول‌های B بیش‌تر از سلول‌های NK بروز می‌یابند

***گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری دارای موتیف‌های ساختمانی در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود می‌باشندکه به‌کارگیری مسیرهای پیام‌رسانی به ترتیب موجب افزایش یا مهارکشته‌شده شدن سلول هدف و ترشح سایتوکاین می‌گردند*** (بازگشت به شکل‌های ۸-۴ و ۹-۴). گیرنده‌های فعال‌کننده، دارای **موتیف‌های فعال‌کننده بر پایه تیروزین موجود در گیرنده‌های ایمنی (ITAMs)** می‌باشند که دارای بنیان‌های تیروزینی می‌باشد که پس از اتصال لیگاند به گیرنده‌ها توسط کینازهای سیتوپلاسمی فسفریله می‌شوند. پس از آن‌که ITAM ها تغییر کردند، دیگر پروتئین کینازها به سمت آن‌ها فراخوانده شده و فعال می‌شوند و این پروتئین کینازها در پیام‌رسانی بیش‌تر و فسفریله نمودن پروتئین‌های اضافی مشارکت می‌کنند که در نهایت به فعالیت سایتوتوکسیک و ترشح سایتوکاین منجر می‌شود. هم‌چنین ITAM ها در دنباله سیتوپلاسمی دیگر گیرنده‌های پیام‌رسانی چند زنجیره در سیستم ایمنی یافت می‌شوند که عبارتند از گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T و B و ساختار و

1. Antibody dependent cell mediated cytotoxicity




شکل ۹-۴. ساختمان گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری سلول‌ها NK به همراه معرفی لیگاند آن‌ها. نمونه‌هایی از گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده سلول NK و لیگاندشان CD16 و گیرنده‌های سلول‌کشنده طبیعی (NCRs) به‌طور معمول با هوموداپمر زنجیره ζ یا هوموداپمر FcεRIγ و یا هتروداپمر ζ-FcεRIγ همراه می‌شوند. چندین نوع مختلف از KIR وجود دارد که هر کدام لیگاند اختصاصی خود را دارا می‌باشند.

کارکردهای پیام‌رسانی آن‌ها با جزئیات بیش‌تر در فصل ۷ بررسی خواهد شد.

در برخی گیرنده‌های فعال‌کننده، یک زنجیره پلی‌پپتیدی منفرد شامل ITAM و هم‌چنین بخش خارج سلولی متصل‌شونده به لیگاند می‌باشد. در دیگر گیرنده‌ها، ITAMها در زنجیره‌های پلی‌پپتیدی جداگانه وجود دارند مانند FcεRIγ، ζ و DAP12 که به لیگاند متصل نمی‌شوند اما به‌طور غیرکووالان با زنجیره متصل‌شونده به لیگاند، همراه می‌باشند.

گیرنده‌های مهاری سلول NK دارای موتیف‌های مهارکننده بر پایه تیروزین موجود در گیرنده‌های ایمنی (ITIMs) می‌باشند که مولکول هایی را به‌کار می‌گیرند که مسیرهای گیرنده‌های فعال‌کننده را مهار می‌کنند (بازگشت به شکل ۸-۴ و ۹-۴). ITIMها دارای بنیان‌های تیروزین می‌باشند که پس از اتصال لیگاند به گیرنده‌های مهاری، فسفریله می‌شوند. این امر منجر به فراخوانی و فعاشدن فسفاتازها می‌شود که فسفات‌ها را از چندین پروتئین یا لیپید پیام‌رسانی (توسط پیام‌های فرودست گیرنده‌های فعال‌کننده سلول NK ایجاد شده‌اند) برمی‌دارد. نتیجه نهایی مهار کارکردهای پیام‌رسانی در گیرنده‌های فعال‌کننده است. ITIMها هم‌چنین در دنباله سیتوپلاسمی دیگر گیرنده‌ها غیر از گیرنده‌های مهاری سلول‌های NK یافت می‌شوند که

ساختمان و کارکردهای اجرایی آن‌ها با جزئیات بیش‌تر در فصل ۷ گفته می‌شود.

ژن‌های KIR، پلی‌مورف می‌باشند، به‌عبارت دیگر دارای چندین واریانت آللی در جمعیت‌های انسانی می‌باشند و گروه‌های آلل‌های KIR اغلب از یک والد به ارث می‌رسد. این گروه از ژن‌های مرتبط، هاپلوتایپ‌های KIR نامیده می‌شوند. دو هاپلوتایپ اصلی از KIR‌ها و بعضی موارد نادرتر وجود دارد. هاپلوتایپ‌ها در تعداد گیرنده‌های رمزشده تفاوت دارند و بعضی افراد نسبت به دیگران گیرنده‌های فعال‌کننده کمتر یا بیشتر وجود دارد. برخی هاپلوتایپ‌ها با افزایش استعداد ابتلا به بعضی بیماری‌ها در ارتباط هستند مانند سقط جنین خودبه‌خودی و یووئیت.

***سایتوکاین‌ها می‌توانند پاسخ‌های اجرایی سلول‌های NK را افزایش دهند.*** سایتوکاین‌های اصلی سیستم ایمنی ذاتی که کارکرد سلوله NK را تحریک می‌کنند شامل IL-12، IL-15 و IL-18 و اینترفرون‌های نوع I می‌باشند (بعدها بحث می‌شود). هر کدام از این سایتوکاین‌ها فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های NK را افزایش داده و ترشح IFN-$\gamma$ از سلول‌های NK را تحریک می‌کنند که مستقل از گیرنده‌های فعال‌کننده است. افزون بر این IL-12 و IL-15 عوامل رشد مهمی برای سلول‌های NK به‌شمار می‌روند.

### دیگر سلول‌های لنفوئید ذاتی

***سه زیرگروه از سلول‌های لنفوئید ذاتی، گروه یک (که شامل سلول‌های NK می‌گردد)، گروه دو و گروه سه، دسته‌هایی از سایتوکاین‌ها را می‌سازند، در دفاع میزبان بر ضد عوامل بیماری‌زای جداگانه همکاری کرده و ممکن است در اختلالات التهابی گوناگون درگیر باشند.*** این زیرگروه‌ها آنالوگ (شبیه) زیرگروه‌های لنفوسیت $CD4^+$ T ($T_H17, T_H2, T_H1$) می‌باشند که بعضی از همان سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند(بازگشت به شکل ۶-۴). گروه یک سلول‌های لنفوئید ذاتی IFN-$\gamma$ را ترشح کرده و شامل سلول‌های NK سایتوتوکسیک و غیرسایتوتوکسیک می‌باشند که پیش‌تر شرح داده شد. گروه دوم سلول‌های لنفوئید ذاتی شبیه زیرگروه $T_H2$ از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ می‌باشند، IL-5، IL-9 و IL-13 را ترشح کرده و عامل رونویسی GATA2 را بروز می‌دهد. این سلول‌ها موش‌ها را از عفونت‌های کرم‌های انگلی محافظت کرده و هم‌چنین در بیماری‌های آلرژیک مشارکت دارند. گروه سوم سلول‌های لنفوئید ذاتی IL-22 و/یا Il-17 را ترشح کرده و عامل رونویسی RoR$\gamma$t را بروز می‌دهند که دارای ویژگی‌های مشترک با زیرگروه $T_H17$ از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ می‌باشند. این گروه در جایگاه‌های مخاطی یافت می‌شوند و در دفاع بر ضد باکتری‌های خارج سلولی و هم‌چنین حفظ یکپارچگی پیتیدهای اپی‌تلیال مشارکت دارند. سلول‌های القاگر بافتی لنفوئید جز سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه سه بوده و افزون بر IL-17 و IL-22، لنفوتوکسین -$\alpha$ غشایی را بروزداده و TNF ترشح می‌کنند که این سایتوکاین‌ها برای تکامل طبیعی اعضای لنفوئید مورد نیاز می‌باشند (بازگشت به فصل ۲).

## لنفوسیت‌های T و B با گیرنده‌های آنتی‌ژنی که تنوع محدود دارند

لنفوسیت‌های T و B از سلول‌های سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشند که دارای اختصاصیت متنوع برای انواع مختلف آنتی‌ژن می‌باشند که در فصل‌های آینده بیش‌تر بحث می‌شوند. زیرگروه‌هایی از لنفوسیت‌های T و B وجود دارند که به‌علت نوترکیبی یکسان در قطعات ژنتیکی و نیز فقدان و یا کاهش تغییر توالی نوکلئوتیدی در محل اتصال قطعات ژنتیکی، دارای تنوع محدودی در گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود می‌باشند. به‌نظر می‌رسد که این زیرگروه‌ها در شناسایی ساختارهای اختصاصی گونه‌های میکروبی (PAMP‌ها) نقش داشته باشند. زیرگروه‌های سلول T که گیرنده آنتی‌ژن محدود دارند شامل سلول‌های T کشنده طبیعی نامتغیر (iNKT)، سلول‌های T نوع $\delta\gamma$ و سلول‌های درونی اپی‌تلیالی دارای گیرنده $\alpha\beta$ می‌باشند. زیرگروه‌های سلول B تولیدکننده آنتی‌بادی‌های با تنوع کم شامل B1 و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای می‌باشند. با وجود این‌که این نوع از سلول‌های B و T، کارکردهای اجرایی مشابه انواع با تنوع زیاد دارند، ولی به دلیل ماهیت اختصاصی‌بودن آن‌ها، بیش‌تر در گروه سلول‌های ایمنی تطبیقی که توضیح بیش‌تر در مورد این زیرگروه‌های خاص سلول‌های B و T در فصل‌های دهم و دوازدهم بیان خواهد شد.

### ماست سل‌ها

***ماست سل‌ها در پوست و پوشش مخاطی وجود داشته و در پاسخ به عفونت‌ها و دیگر محرک‌ها به سرعت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و میانجی‌های لیپیدی را ترشح می‌کنند.*** همان‌طور که در فصل دوم اشاره شد، در سیتوپلاسم این سلول‌ها مقادیر فراوانی از گرانول‌های حاوی و میانجی‌های التهابی وجود دارد که در صورت فعال‌شدن این سلول‌ها با میکروب‌ها و یا از طریق فرآیندهای وابسته به آنتی‌بادی اختصاصی گرانول‌های خودرا آزاد می‌کنند. این گرانول‌های حاوی آمین‌های فعال‌کننده[1] (از قبیل هیستامین) که موجب گشادشدن رگ و افزایش نفوذپذیری آن می‌شود و آنزیم‌های لیزکننده پروتئین‌ها که موجب کشته‌شدن باکتری‌ها و سموم غیرفعال میکروبی می‌شوند، می‌باشند. ماست سل‌ها هم‌چنین میانجی‌های لیپیدی (مانند پروستاگلاندین‌ها) و سایتوکاین‌ها (مانند TNF) تولید و ترشح می‌کنند. از آن‌جا که این سلول‌ها به‌طور معمول در مجاورت رگ ساکن هستند (بازگشت به شکل B۱-۲)، آزادشدن گرانول‌ها از آن‌ها به سرعت تغییرات در رگی و التهاب حاد را القا می‌کنند. ماست سل‌ها TLR‌ها را بارز کرده و با اتصال لیگاند به آن‌ها گرانول‌های خود را آزاد می‌کنند. موش‌های فاقد ماست سل به‌دلیل نقص در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، در کنترل عفونت‌های باکتریایی نقص دارند. فرآورده‌های ماست سل‌ها در دفاع بر ضد کرم‌ها و بروز علائم بیماری‌های آلرژیک نیز نقش دارند. در فصل بیستم در مبحث بیماری‌های آلرژیک به بحث بیش‌تری در مورد ماست‌سل‌ها پرداخته می‌شود.

## مولکول‌های محلول شناساگر و اجرایی در ایمنی ذاتی

انواع متعددی از مولکول‌های شناسایی‌کننده میکروب‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی به‌صورت محلول در خون و مایعات خارج سلولی وجود دارند، این مولکول‌ها در دفاع بر ضد میکروب‌های بیماری‌زایی که در دوره‌ای از زندگی خود در خارج از سلول به‌سر می‌برند، نقش دارند. مولکول‌های محلول اجرایی به دو روش اصلی عمل می‌کنند.

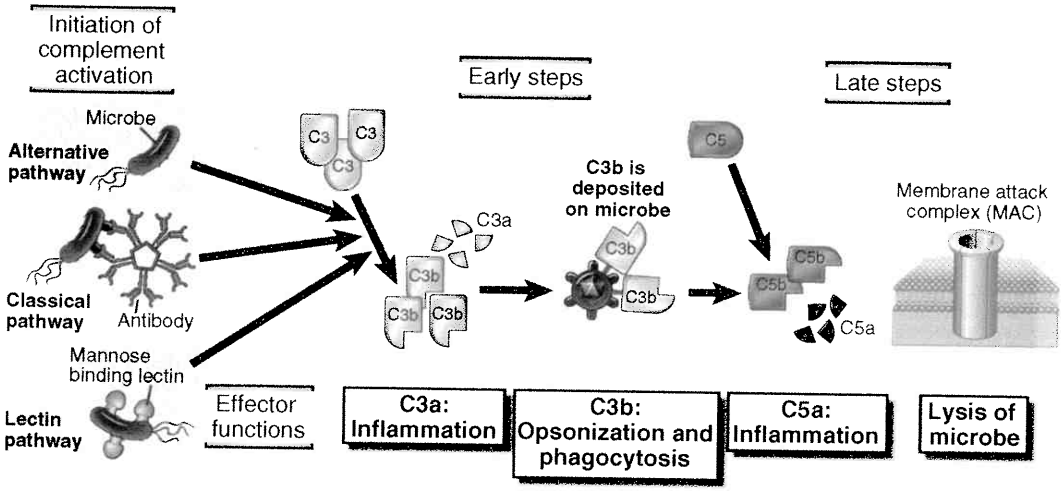
- در نقش **اپسونین**[2]، با اتصال به میکروب‌ها موجب افزایش فعالیت بیگانه‌خواری ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک می‌شوند. از آن‌جا که سلول‌های بیگانه‌خوار دارای گیرنده‌های اختصاصی برای اپسونین‌ها می‌باشند، قادر به بلع میکروب‌های متصل به اپسونین‌ها می‌باشند.
- با اتصال به میکروب‌ها، پاسخ‌های التهابی را در ایمنی ذاتی راه‌اندازی کرده و موجب جلب بیش‌تر بیگانه‌خوارها به جایگاه‌های عفونت و کشتن مستقیم میکروب‌ها می‌شوند. مولکول‌های محلول اجرایی گاهی شاخه سرمی (هومورال) ایمنی ذاتی نیز نامیده می‌شوند (مانند شاخه سرمی ایمنی تطبیقی ایجا شده با آنتی‌بادی‌ها) اجزای اصلی بخش خونی سیستم ایمنی ذاتی شامل آنتی‌بادیهای طبیعی، سیستم کمپلمان، کالکتین‌ها، پنتراکسین‌ها و فیکولین‌ها می‌شوند. در ادامه به بحث در مورد ویژگی‌های اصلی و کارکرد این اجزا پرداخته می‌شود.

### سیستم کمپلمان[3]

***سیستم کمپلمان از چندین پروتئین پلاسمایی تشکیل شده است که در مجموع در اپسونیزه کردن میکروب‌ها، افزایش فراخوانی بیگانه‌خوارها به محل عفونت و کشتن مستقیم میکروب‌ها نقش دارند*** (شکل ۱۰-۴). فعال‌شدن کمپلمان به‌صورت آبشار پروتئینی تخریب‌کننده می‌باشد. بدین‌صورت که هر پیش‌آنزیم غیرفعال (زایموژن) تغییر یافته و به آنزیم فعال پروتئازی تبدیل می‌شود که با برش پروتئین بعدی کمپلمان، منجر به فعال‌شدن فعالیت آنزیمی آن می‌شود. این فرآورده‌ها، مسئول اعمال اجرایی سیستم کمپلمان می‌باشند. از دیگر آبشار پروتئینی تخریب‌کننده می‌توان به مسیرهای انعقادی خون و سیستم کینین - کالیکرئین که در تنظیم نفوذپذیری رگ‌ها نقش دارند، اشاره کرد.

نخستین مرحله فعال‌شده سیستم کمپلمان از طریق شناسایی مولکول‌های سطوح میکروبی (و نه سلول میزبان) صورت می‌گیرد. این اعمال از سه طریق صورت

1. Vasoactive amines
2. Opsonin
3. Complement system

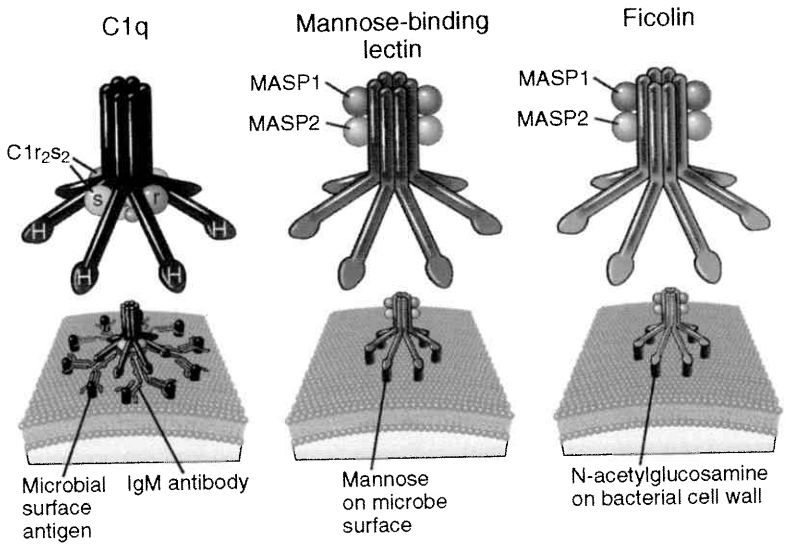



**شکل ۱۰-۴. فعال‌شدن مسیرهای سیستم کمپلمان.** سیستم کمپلمان از سه طریق فعال می‌شود که همگی در مراحل اولیه به تولید C3b منجر می‌گردد. C3b مراحل بعدی و نهایی فعال‌سازی کمپلمان را آغاز می‌کند که عبارتند از حداکثر تولید پپتیدهای محرک التهاب (C5a) و پلیمریزه کردن C9 که این امر منجر به شکل‌گیری مجموعه حمله به غشا شده که در غشای پلاسمایی حفراتی را ایجاد می‌کند. کارکردهای اصلی پروتئین‌های مهم تولیدشده در مراحل مختلف در شکل نشان داده است. در فصل ۱۳ به جزئیات بیش‌تری در مورد فعال‌شدن کارکردها و تنظیم سیستم کمپلمان می‌پردازیم.

می‌گیرد که به مسیرهای فعال‌سازی کمپلمان مشهورند.

- مسیر کلاسیک[1]، نخستین مسیری بود که شناسایی شد (علت نام‌گذاری آن نیز همین است)، از پروتئین پلاسمایی C1q برای شناسایی آنتی‌بادی‌های متصل به سطوح میکروبی و یا دیگر سطوح استفاده می‌کند (شکل ۱۱-۴). با اتصال C1q به بخش Fc آنتی‌بادی‌ها، دو سرین پروتئاز همراه C1q به نام‌های C1r و C1s فعال‌شده و آبشار آنزیمی پروتئین‌های بعدی مسیر را آغاز می‌کنند. مسیر کلاسیک یکی از فرآیندهای اصلی بازوی هومورال پاسخ‌های ایمنی تطبیقی است (بازگشت به فصل ۱۳). پروتئین‌های محلول سیستم ایمنی ذاتی مانند پنتراکسین‌ها نیز به C1q متصل و مسیر کلاسیک را آغاز می‌کنند.
- مسیر آلترناتیو[2] با وجود این‌که زودتر در موجوات پدید آمده است ولی پس از مسیر کلاسیک کشف شده است. این مسیر با اتصال پروتئین C3 به ساختار میکروبی مانند LPS آغاز می‌شود. C3 در مقادیر کم در فاز محلول نیز به‌صورت خودبه‌خودی فعال‌شده و به سطوح سلولی متصل می‌شود ولی در ادامه با مولکول‌های تنظیمی در سطح سلول‌های پستانداران مهار می‌شود. از آن‌جا که میکروب‌ها فاقد پروتئین‌های تنظیمی می‌باشند، فعال‌شدن خودبه‌خودی C3 منجر به فعال‌شدن مسیر در سطوح میکروب می‌شود. بنابراین این مسیر براساس وجود یا فقدان پروتئین‌های تنظیمی، قادر به تشخیص سلول‌های خودی طبیعی از میکروب‌های بیگانه است.
- مسیر لکتین[3] با پروتئینی پلاسمایی به نام لکتین متصل‌شونده به مانوز[4] (MBL) آغاز می‌شود. این لکتین همانند گیرنده مانوز غشای بیگانه‌خوارها به واحدهای مانوز در گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای میکروبی متصل می‌شود (بازگشت به شکل ۱۱-۴).

1. Classical pahway
2. Alternative pathway
3. Lectin pathway
4. Mannose-binding lectin




**شکل ۱۱-۴. لکتین اتصالی به مانوز و فیکولین.** همه این سه پروتئین پنتامری شبیه به هم با اتصال به لیگاند خود در سطح سلول قادر به آغاز فعال‌سازی کمپلمان می‌باشند. سرهای کروی شبه لکتینی نوع C در انتهای ساقه‌های شبه کلاژن در مولکول‌های C1q و لکتین متصل به مانوز به ترتیب به نواحی Fc مولکول IgM و قند مانوز سطح میکروب‌ها متصل می‌شوند. سرهای کروی شبه فیبرینوژن روی فیکولین به N - استیل گلوکز آمین سطح میکروب‌ها متصل می‌شوند. اتصال این سه پروتئین به لیگاندهای خود موجب تغییر شکل در این مولکول‌ها و فعال‌شدن سرین پروتئازی Clr و Cls متصل به C1q یا MASPI و MASP2 متصل به لکتین اتصالی به مانوز و فیکولین می‌شود.

مولکول‌های MBL عضو خانواده کالکتین‌ها بوده که ساختاری شش زنجیره‌ای (هگزامر) شبیه C1q دارد. پس از اتصال MBL به میکروب، دو پیش آنزیم (زایموژن) همراه آن به نام‌های MASP1 (سرین پروتئازهای همراه لکتین اتصالی به مانوز[1]) و MASP2 با کارکردی مشابه Clr و Cls سبب آغاز مسیر تخریبی شبه مسیر نوع کلاسیک می‌شوند.

***با شناسایی میکروب با هر یک از سه مسیر کمپلمان، به‌کارگیری و فراهم‌آوری دیگر پروتئین‌های کمپلمان و تشکیل مجموعه‌های پروتئازی آغاز می‌شود*** (بازگشت به شکل ۱۰-۴). یکی از این مجموعه‌ها، مبدل C3 (C3 کانورتاز[2]) نامیده می‌شود که با برش پروتئین مرکزی سیستم کمپلمان به نام C3 آن را به دو بخش C3a و C3b تبدیل می‌کند. C3b که قسمت بزرگ‌تر است با پیوند محکم به سطوح میکروبی متصل و مسیر را فعال می‌کند. C3b به‌عنوان اپسونین در افزایش بیگانه‌خواری میکروب‌ها نیز نقشدارد. C3a (بخش کوچک‌تر) محلول با جذب شیمیایی نوتروفیل‌ها موجب تحریک التهاب می‌شود. C3b به دیگر پروتئین‌های کمپلمان متصل و تشکیل پروتئازی به نام مبدل C5[3] (C5 کانورتاز) را می‌دهد که C5 را به دو بخش کوچک و محلول (C5a) و بزرگ و متصل به غشای میکروب (C5b) تبدیل می‌کند. C5a نیز جاذب شیمیایی بوده و هم‌چنین با ایجاد تغییرات در رگ‌های موجب نشت پروتئین‌ها و مایع پلاسمایی به جایگاه‌های عفونت می‌شود. C3b با تشکیل مجموعه‌ای از پروتئین‌های C6، C7، C8 و C9، مجموعه حمله به غشا[4] (MAC) را ایجاد کرده و با

1. Mannose-binding lectin-associated serine prorease
2. C3 convertase
3. C5 convertase
4. Membrane attack complex

ایجاد حفره موجب تخریب سلولی می‌شود که کمپلمان روی آن فعال‌شده است.

سیستم کمپلمان از اجزای ضروری سیستم ایمنی ذاتی می‌باشد. بیمارانی که در C3 نقص دارند به عفونت‌های مکرر باکتریایی و اغلب کشنده، بسیار حساس می‌شوند. اما نقص‌های ژنتیکی در مجموعه MHC (محصول نهایی مسیر کلاسیک) فقط موجب استعداد ابتلا به دسته محدودی از میکروب‌ها (به‌طور عمده نایسریاها) می‌شود که به‌دلیل داشتن دیواره سلولی نازک به لیز با کمپلمان حساس می‌باشند. جزئیات بیش‌تر سیستم کمپلمان در فصل سیزدهم مورد بررسی قرار می‌گیرد.

## پنتراکسین‌ها[1]

از پروتئین‌های پلاسمایی شناسایی‌کننده ساختارهای میکروبی و شرکت‌کننده در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، چندین عضو مربوط به خانواده پنتراکسین‌ها می‌باشند. این خانواده که به لحاظ تکاملی قدمت زیادی دارد مجموعه‌ای از پروتئین‌های پنج‌تایی (پنتامری) با ساختاری مشابه است. اعضای این خانواده، پنتراکسین‌های کوتاه شامل پروتئین واکنشی با C[2] (CRP) و آمیلوئید P سرمی[3] (SAP) و پنتراکسین بلند به نام PTX3 می‌باشند. مولکول‌های CRP و SAP هر دو به گونه‌های مختلف باکتری و قارچ متصل می‌شوند. CRP به لیگاند فسفوریل کولین و SAP به لیگاند فسفاتیدیل اتانول آمین در سطح غشاهای میکروبی و سلولهای در حال مرگ متصل می‌شوند. PTX3 به انواع لیگاند مولکولی در قارچ‌ها، ویروس‌ها و برخی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی متصل می‌شود. هر سه پنتراکسین فوق با اتصال به C1q موجب آغاز فعال‌شدن مسیرنوع یک کلاسیک کمپلمان می‌شوند.

غلظت پلاسمایی CRP در افراد سالم بسیار کم است ولی پس از عفونت و التهاب تا ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. به‌دنبال پاسخ ایمنی ذاتی، بیگانه‌خوارها سایتوکاین‌های IL-1 و IL-6 را تولید می‌کنند که با اثر بر سلول‌های کبدی موجب ساخته‌شدن CRP می‌شوند. IL-1 و IL-6 با اثر بر سلول‌های کبدی موجب ساخت و افزایش غلظت پلاسمایی مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به نام واکنش‌گرهای مرحله حاد[4] شده که شامل CRP، SAP و پروتئین‌های خارج از خانواده پنتراکسین‌ها می‌باشند.

رده‌های سلولی متعددی از جمله سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال در پاسخ به لیگاندهای TLR و سایتوکاین‌های التهابی (مانند TNF)، PTX3 را می‌سازند. این پروتئین عضو گروه واکنش‌گرهای مرحله حاد نیست. PTX3 در گرانول‌های نوتروفیل‌ها نیز ذخیره و پس از مرگ آن‌ها آزاد می‌شود. این پروتئین، سلول‌های در حال مرگ و دسته‌ای از میکروب‌ها را شناسایی می‌کند. پژوهش در موش‌های تخریب ژن شده برای این پروتئین مشخص نمود که PTX3 در دفاع بر ضد برخی از میکروب‌ها از جمله قارچ آسپرژیلوس فومیگاتوس نقش دارد. PTX3 در محافظت بر ضد ویروس آنفلوانزا نیز نقش دارد.

## کالکتین‌ها[5] و فیکولین‌ها[6]

کالکتین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های سه زنجیره‌ای (ترایمر) یا شش زنجیره‌ای (هگزامر) می‌باشند. ساختمان هر زیرواحد شامل دنباله شبه کلاژن است که به کمک ناحیه گردن به سر لکتینی (نوع C) وابسته به کلسیم متصل شده است. سه عضو این خانواده از مولکول‌های اجرایی محلو بوده که در ایمنی ذاتی نقش دارند و شامل لکتین اتصالی بهمانوز (MBL) و پروتئین‌های سورفکتانت ریوی SP-A و SP-D می‌باشند.

MBL، گیرنده محلول شناسایی‌کننده الگو می‌باشد که به کربوهیدارت‌های با انتهای مانوز و فوکوز متصل می‌شود (بازگشت به شکل ۱۱-۴). MBL از طریق اتصال به میکروب‌ها و افزایش بیگانه‌خواری آن‌ها در نقش اپسونین نیز عمل می‌کند. یادآوری می‌گردد که اپسونین‌ها از یک طرف به میکروب‌ها و از طرف دیگر به گیرنده سطحی بیگانه‌خوارها متصل می‌شوند. برای نمونه، MBL از یک طرف به میکروب و از طرف دیگر به گیرنده C1q متصل می‌شود. این گیرنده موجب به درون کشیده‌شدن میکروب‌های اپسونیزه شده با MBL می‌شود. ژن مربوط به MBL پلی‌مورف می‌باشد و آلل‌های معین موجب نقص در

1. Pentraxins
2. C-reactive protein
3. Serum amyloid P
4. Acute phase protein
5. Collectins
6. Ficolins

شکل‌گیری هگزامر و کاهش مقدار آن در خون می‌شود. کاهش میزان MBL به‌خصوص اگر با دیگر نقص‌های ایمنی همراه باشد، موجب افزایش استعداد ابتلا به انواع عفونت‌ها می‌شود.

پروتئین‌های سورفکتانت A (SP-A) و (SP-D) مانند دیگر سورفکتانت‌ها خواص چربی‌دوست (لیپوفیل) دارند. این پروتئین‌ها در حبابچه‌های ریوی هستند و به پاسخ های ایمنی ذاتی ریه‌ها کمک می‌کنند. این ترکیبات به انواع میکروارگانیسم‌ها متصل و در نقش اپسونین موجب تسهیل جذب میکروب‌ها با کمک ماکروفاژهای حبابچه‌ای می‌شود. SP-A و SP-D موجب مهار رشد باکتری‌ها و فعال کردن ماکروفاژها می‌شوند. در موش‌های حامل نقص در SP-A و SP-D، مقاومت به انواع عفونت‌های ریوی نیز به‌طور ناقص صورت می‌گیرد.

**فیکولین‌ها** پروتئین‌های پلاسمایی با ساختاری مشابه کالکتین‌ها می‌باشند. یعنی مشابه آن‌ها دمین شبه کلاژنی دارند ولی به‌جای دمین لکتینی نوع C، دمین شناسایی‌کننده کربوهیدرات نوع فیبرینوژنی می‌باشند (بازگشت به شکل ۱۱-۴). فیکولین‌ها همانند MBL قادر به اتصال به انواعی از میکروب‌ها، اپسونیزه کردن آن‌ها و فعال کردن سیستم کمپلمان می‌باشند. لیگاندهای فیکولین، N- استیل گلوکز آمین و اسید لیپوتایکوئیک (بخشی از دیواره باکتری‌های گرم مثبت) می‌باشند.

اکنون که در مورد ویژگی‌های عمومی و اجزای سیستم ایمنی ذاتی (سلول‌ها، گیرنده‌های شناساگر میکروب‌های بیماری‌زا و مولکول‌های اجرایی و شناساگر محلول) مطالبی گفته شد، در مورد کارکردهای دفاعی این اجزا در مقابل میکروب‌ها بحث می‌شود. سه روش اصلی سیستم ایمنی ذاتی در مقابله با میکروب‌ها عبارتند از القای التهاب، القای پاسخ‌های ضدویروسی و تحریک ایمنی تطبیقی.

## پاسخ التهابی

***راه اصلی مقابله، سیستم ایمنی ذاتی با عفونت‌ها و آسیب بافتی، تحریک التهاب حاد است که عبارت است از تجمع لکوسیت‌ها، پروتئین‌ها و مایع پلاسمایی که در محل عفونت با آسیب بافتی از رگ‌های خونی خارج شده‌اند.*** لکوسیت‌ها، و پروتئین‌های پلاسمایی در حالت طبیعی در خون گردش می‌کنند و با ایجاد عفونت یا آسیب بافتی به محل مورد نظر فراخوانده شده و با اجرای کارکردهای متعدد در نهایت سبب کشته‌شدن میکروب‌ها و ترمیم آسیب بافتی می‌شوند. نوتروفیل‌ها، بیش‌ترین لکوسیت‌های خارج‌شده از خون به جایگاه‌های التهاب حاد می‌باشند. تعداد مونوسیت‌ها که با خروج از خون به ماکروفاژهای بافتی تبدیل می‌شوند. با گذشت زمان افزایش یافته و در برخی از واکنش‌ها، جمعیت غالب را تشکیل می‌دهند. از پروتئین‌های پلاسمایی مهم که از خون خارج می‌شوند باید به پروتئین‌های کمپلمان، آنتی‌بادی‌ها و واکنش‌گرهای مرحله حاد اشاره کرد. خروج این ترکیبات از خون به محل التهاب، به تغییرات برگشت‌پذیر در رگ‌های خونی بافت عفونی یا آسیب‌دیده مربوط می‌شود. این تغییرات افزایش جریان خون به بافت ناشی از گشادشدن شریان‌ها، افزایش چسبیدن لکوسیت‌های گردشی به سلول‌های اندوتلیال رگ و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها و رگ‌ها به پروتئین‌ها و مایع پلاسمایی می‌باشد. همه این تغییرات با سایتوکاین‌ها و میانجی‌های کوچک تولیدشده از سلول‌های ساکن بافتی (ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال) در پاسخ به الگوهای مولکولی PAMP یا DAMP القا می‌شوند. با پیشرفت التهاب، لکوسیت‌ها و پروتئین‌های کمپلمان وارد عمل شده و میانجی‌های فعال را آزاد می‌کنند.

التهاب حاد در عرض چند دقیقه تا چند ساعت گسترش یافته و روزها به طول می‌انجامد. اگر عفونت حذف نشود یا آسیب بافتی به طول بیانجامد التهاب حاد به التهاب مزمن تبدیل می‌شود. در التهاب مزمن به‌طور معمول مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها فراخوانده شده و فعال می‌شوند. جایگاه‌های التهاب مزمن اغلب با رگ‌زایی (آنژیونز) و فیبرز، بازسازی می‌شوند. با وجود این‌که محرک‌های ایمنی ذاتی موجب التهاب مزمن می‌شوند ولی سایتوکاین‌های تولید شده از لنفوسیت‌های T نیز محرک‌های قوی این نوع التهاب می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۰). در کتاب‌های آسیب‌شناسی می‌توانید با جزئیات با ویژگی‌ها و کارکردهای آسیب‌شناختی میانجی‌های التهاب حاد و مزمن بیش‌تر آشنا شوید. در این قسمت به جنبه‌های خاصی از فرآیند التهابی حاد که در ایمنی ذاتی و تطبیقی معمول است و

بیماری‌های التهاب به واسطه سیستم ایمنی پرداخته می‌شود.

## سایتوکاین‌های اصلی پیش‌التهابی: TNF، IL-1 و IL-6

تولید سایتوکاین‌های مولد التهاب حاد از سلول‌های بافتی، از نخستین پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مواجهه با عفونت و آسیب بافتی است. سه سایتوکاین مهم پیش‌التهابی در سیستم ایمنی ذاتی عبارتند از TNF، IL-1 و IL-6 (بازگشت به جدول ۴-۴).

### عامل نکروزدهند تومور

***عامل نکروزدهنده تومور (TNF) از میانجی‌های پاسخ‌های التهابی حاد در مقابله با باکتری‌ها و دیگر عفونت‌های میکروبی است.*** علت نام‌گذاری این سایتوکاین به خاطر نخستین نقش شناسایی شده آن به‌عنوان عامل سرمی نکروزدهنده تومور است امروزه می‌دانیم که این امر در نتیجه التهاب موضعی و تشکیل لخته در رگ‌های خونی تومورها رخ می‌دهد. TNF نام TNF-$\alpha$ نیز می‌دهند تا از شکل نزدیک به آن (TNF-$\beta$ و یا لنفوتوکسین) افتراق داده شود. ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و دیگر انواع سلولی از تولیدکنندگان TNF می‌باشند. TNF تولیدشده از ماکروفاژها به‌صورت هومرترایمر غیرگلیکوزیله و به شکل پروتئین غشایی نوع II است که به یکی از اشکال گیرنده TNF متصل می‌شود. شکل غشایی TNF با آنزیم متالوپروتئیناز همراه غشا برش خورده و به‌صورت محلول در می‌آید. سپس سه عدد از این پلی‌پپتیدها تشکیل پلیمری هرمی شکل مثلثی را می‌دهند و به همین صورت در درون خون حرکت می‌کنند (شکل ۴-۱۲). این هرم از سمت قاعده خود به گیرنده متصل شد و موجب اتصال هم‌زمان سایتوکاین به سه مولکول گیرنده می‌شود.

دو نوع گیرنده TNF به نام‌های نوع I (TNF-RI) و نوع II (TNF-RII) وجود دارد. میل پیوندی (افینیتی) TNF در نقش سایتوکاین نسبت به گیرنده‌هایش کم است ($K_D$ به‌طور تقریبی، $1\times10^{-9}$ M برای TNF-RI و $5\times10^{-8}$ M برتی TNF-RII). این دو گیرنده در اکثر سلول‌ها وجود دارند. گیرنده‌های TNF عضو ابرخانواده گیرنده TNF بوده و این خانواده به‌طور عمده در پاسخ‌های ایمنی و التهابی نقش دارد. این گیرنده‌ها به‌صورت سه‌تایی (ترایمر) در غشای پلاسمایی دیده می‌شوند. اتصال سایتوکاین‌ها به تعدادی از اعضای این خانواده (مانند II و TNF-RI و (CD40) و منجر به فراخوانی پروتئین‌های متصل به دمین سیتوپلاسمی این گیرنده‌ها به نام عوامل همراه گیرنده TNF (TRAF) می‌شود. این TRAFها و AP-1 می‌شوند. اتصال سایتوکاین به دیگر اعضای این خانواده از جمله TNF-RI موجب فراخوانی پروتئین سازواگر می‌شود که با فعال کردن کاسپازها، آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده را القا می‌کند. بنابراین اعضای مختلف خانواده گیرنده TNF قادر به القای بروز ژن و یا مرگ سلولی و یا هر دو می‌شوند.

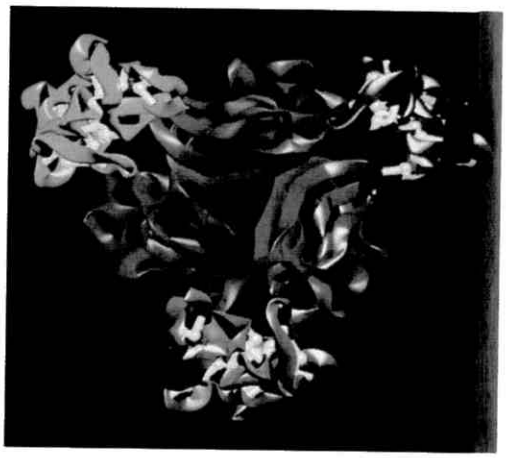
الگوهای مولکولی PAMP و DAMP سبب تولید TNF از ماکروفاژها می‌شوند. گیرنده‌های TLR، NLR و RLR با فعال‌کردن عامل رونویسی NF-$\kappa$B موجب القای بروز ژن TNF می‌شوند. بنابراین فرآورده‌های میکروبی متعددی قادر به القای تولید TNF می‌باشند. مقادیر زیادی از این سایتوکاین در طی عفونت با باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت (دارای LPS و اسید لیپوتایکوئیک در دیواره سلولی به‌عنوان لیگاندهای TLR) تولید می‌شود. شوک عفونی، حالتی مخاطره‌آمیز برای حیات است که به‌علت ورود باکتری به خون ایجاد می‌شود. علت اصلی این شوک تولید بیش از حد TNF است. به‌زودی در مورد شوک سپتیک در این فصل بحث می‌کنیم.

### اینترلوکین -۱

***اینترلوکین -۱ (IL-1) نیز از میانجی‌های پاسخ‌های التهابی حاد با کارکردهای مشابه TNF است.*** مانند TNF منبع اصلی تولیدکننده IL-1، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای فعال شده می‌باشند. ولی IL-1 برخلاف TNF از بسیاری از سلول‌های دیگر، مانند نوتروفیل‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال (از قبیل کراتینوسیت‌ها)، نیز تولید می‌شود. دو شکل از IL-1$\alpha$ به نام‌های IL-1$\alpha$ و IL-1$\beta$ وجود دارد که با وجود این‌که کم‌تر از سی درصد با هم تشابه ساختمانی دارند ولی به گیرنده‌های یکسانی متصل شده و نیز کارکردهای زیست‌شناختی مشابهی دارند. IL-1$\beta$

جدول ۴-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی

| نام سایتوکاین | اندازه (وزن مولکولی) | منبع عمده سلولی | هدف‌های اصلی سلول و آثار زیست‌شناختی |
|---|---|---|---|
| عامل نکروزدهنده تومور (TNF) | ۱۷kD؛ ۵۱kD به‌صورت سه زنجیره همسان | ماکروفاژها و سلول‌های T | سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب و انعقاد)<br>نوتروفیل‌ها: فعال‌سازی<br>هیپوتالاموس: ایجاد تب<br>عضله و چربی: کاتابولیسم (کاشکسی)<br>دیگر انواع سلولی: آپوپتوز |
| اینترلوکین -۱ (IL-1) | شکل بالغ ۱۷kD و پیش‌سازها ۳۳kD | ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، تعدادی از سلول‌های اپی‌تلیال | سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب و انعقاد)<br>هیپوتالاموس: ایجاد تب<br>کبد: ساخت پروتئین‌های مرحله حاد<br>سلول‌های T: تمایز سلول‌های $T_H17$ |
| کموکاین‌ها (بازگشت به جدول ۲-۳) | ۸-۱۲kD | ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های T، فیبروبلاست‌ها، پلاکت‌ها | لنفوسیت‌ها: جذب (کموتاکسی) و فعال‌سازی و مهاجرت به بافت‌ها |
| اینترلوکین -۱۲ (IL-12) | دو زنجیره ناهمسان از ۳۵kD و ۴۰kD | ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک | سلول‌های T: تمایز به $T_H1$<br>سلول‌های NK و T: ساخت IFN-$\gamma$<br>افزایش فعالیت سلول‌کشی |
| اینترفرون‌های نوع I (INF-$\alpha$ و INF-$\beta$) | INF-$\alpha$: ۱۵-۲۱kD<br>INF-$\beta$: ۲۰-۲۵kD | ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک<br>پلاسماسیتوئید: INF-$\alpha$<br>فیبروبلاست‌ها: INF-$\beta$ | همه سلول‌ها: حالت ضدویروسی<br>افزایش بیان MHC-1<br>سلول‌های NK: فعال‌سازی |
| اینترلوکین -۱۰ (IL-10) | دو زنجیره ناهمسان از زیرواحدهای ۱۸kD و در مجموع ۳۴-۴۰kD | ماکروفاژها و سلول‌های T (به‌طور عمده سلول‌های T تنظیمی) | ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک مهار تولید IL-12 و مهار بیان مولکول‌های کمک محرک و MHC-II |
| اینترلوکین -۶ (IL-6) | ۱۹-۲۶kD | ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های T | کبد: تولید پروتئین‌های مرحله حاد<br>سلول‌های T: تمایز سلول‌های $T_H17$<br>سلول‌های B: تکثیر سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی |
| اینترلوکین -۱۵ (IL-15) | ۱۳kD | ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها | سلول‌های NK: تکثیر<br>سلول‌های T: تکثیر (سلول‌های $CD_8^+$ خاطره) |
| اینترلوکین -۱۸ (IL-18) | ۱۷kD | ماکروفاژها | سلول‌های NK و T: تولید INF-$\gamma$ |
| اینترلوکین -۲۳ (IL-23) | دو زنجیره ناهمسان از زیرواحد ۱۹kD و زیرواحد IL-12 kD ۴۰ | ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک | سلول‌های T: حفظ سلول‌های T تولیدکننده IL-17 |
| اینترلوکین -۲۷ (IL-27) | دو زنجیره ناهمسان از زیرواحدهای ۲۸kD و ۱۳kD | ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک | سلول‌های T: تمایز $T_H1$: مهار سلول‌های $T_H1$<br>سلول‌های NK تولید IFN$\gamma$ |



**شکل ۱۲-۴. ساختار گیرنده TNF متصل به لنفوتوکسین.** این شکل نمای بالای مجموعه‌ای متشکل از سه گیرنده TNF (TNF-RI) و یک مولکول سایتوکاین متصل به آن‌ها را نشان می‌دهد که با کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است. لنفوتوکسین مولکولی هوموترایمر است و سه زیرواحد آن به‌صورت آبی تیره رنگ‌آمیزی شده‌اند. این لنفوتوکسین سه زیرواحدی، تشکیل هرم سه ضلعی معکوسی را می‌دهد که قاعده آن به سمت بالا و رأس آن به سمت پایین است. سه مولکول TNF-RI که ارغوانی تیره فیروزه‌ای و قرمز رنگ هستند، درمجموع به یک هوموترایمر لنفوتوکسین متصل می‌شوند. به این ترتیب که هر مولکول TNF-RI به دو مونومر از لنفوتوکسین متصل می‌شود. پیوندهای دی‌سولفید با رنگ زرد مشخص شده‌اند. TNF از نظر ساختمانی شبیه لنفوتوکسین بوده و به طریق مشابه به گیرنده‌های آن متصل می‌شود.

اصلی‌ترین شکل ترشحی و فعال این سایتوکاین است.

تولید IL-1 به‌طور معمول به کمک دو پیام جداگانه صورت می‌گیرد. پیام اول منجر به تحریک رونویسی از ژن و تولید پلی‌پپتید پیش‌سازی به نام Pro-IL-1$\beta$ به وزن ۳۳kD می‌شود. پیام دوم جسم التهابی را فعال می‌کند تا پیش‌ساز را برش داده و فرم بالغ IL-1$\beta$ به وزن ۱۷kD ایجاد شود (بازگشت به شکل ۴-۴). همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، رونویسی از ژن IL-1$\beta$ با مسیرهای انتقال پیام TLR و NLR و فعال شدن NF-$\kappa$B صورت می‌گیرد. درحالی‌که برش Pro-IL-1$\beta$ به‌واسطه جسم التهابی NLRP3 صورت می‌گیرد. IL-1$\alpha$ و IL-1$\beta$ در مسیری غیرمعمول ترشح می‌شوند، چرا که برخلاف دیگر پروتئین‌های ترشحی، فاقد توالی‌های آب‌گریز پیام (که پلی‌پپتیدها را به غشای شبکه اندوپلاسمی هدایت می‌کند) می‌باشند. یکی از علت‌های احتمالی آن است که IL-1 وقتی آزاد می‌شود که سلول‌های آلوده عفونی و یا ماکروفاژهای فعال بمیرند. هم‌چنین برخی از باکتری‌های بیماری‌زا پردازش IL-1$\beta$ و IL-18 در ماکروفاژها با جسم التهابی را القا می‌کند و هم موجب مرگ سلول وابسته به کاسپاز -۱ یا وابسته به کاسپاز -۱۱ می‌شوند (که پیش‌تر توضیح داده شد). TNF نیز قادر به تحریک بیگانه‌خوارها و دیگر سلول‌ها به تولید IL-1 است. این امر مثالی از سایتوکاین‌های با کارکرد زیستی مشابه است.

IL-1 آثار زیستی خود را از طریق اتصال به گیرنده غشایی خود به نام گیرنده IL-1 نوع I اعمال می‌کند. این گیرنده در سطح بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال و لکوسیت‌ها دیده می‌شود. این گیرنده درون غشایی دارای یک دمین ایمونوگلوبولینی متصل‌شونده به لیگاند در خارج از سلول و یک دمین انتقال پیام به دمین گیرنده IL-1 Toll/(TIR) در ناحیه سیتوپلاسمی است. وقایع انتقال پیام ناشی از اتصال IL-1 به گیرنده‌های خود مشابه وقایع ناشی از TLR، یعنی فعال‌شدن عوامل رونویسی NF-$\kappa$B و AP-1، است (بازگشت به فصل ۷)، گیرنده IL-1 نوع II در فعال ژکردن مسیرهای انتقال پیام پایین‌دست نقشی ندارد.

### اینترلوکین -۶

IL-6 از دیگر سایتوکاین‌های مهم ایجادکننده آثار موضعی و سیستمیک التهاب حاد است. از این آثار می‌توان به القای تولید میانجی‌های التهابی از کبد، تحریک تولید نوتروفیل در مغز استخوان و تمایز سلول‌های T کمکی تولیدکننده IL-17 اشاره کرد. IL-6 از بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، سلول‌های اندوتلیال رگی، فیبروبلاست‌ها و دیگر سلول‌ها در پاسخ به الگوهای مولکولی (PAMPs)، IL-1 و TNF تولید می‌شود. IL-6 هومودایمری از پلی‌پپتیدهای خانواده سایتوکاین نوع I است (بازگشت به فصل ۷). گیرنده این

سایتوکاین دارای دو زنجیره یکی برای اتصال به سایتوکاین و دیگری برای انتقال پیام است. زنجیره انتقال پیامی این گیرنده (به نام gp130) در گیرنده تعداد دیگری از سایتوکاین‌ها نیز وجود دارد. اتصال IL-6 به گیرنده خود منجر به فعال‌شدن عامل رونویسی STAT3 می‌شود (بازگشت به فصل ۷).

### دیگر سایتوکاین‌های تولیدشده طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی

سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال‌شده با الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs) افزون بر TNF، IL-1 و IL-6، دیگر سایتوکاین‌های مهم در پاسخ‌های ایمنی ذاتی را نیز تولید می‌کنند (بازگشت به جدول ۴-۴). در این بخش به قسمتی از ویژگی‌ها و نقش این سایتوکاین‌ها در ایمنی ذاتی پرداخته می‌شود. اینترفرون‌ها و سایتوکاین‌های التهابی به‌زودی در این فصل به بحث گذارده می‌شوند.

***IL-12 که از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژ ترشح می‌شود موجب تحریک سلول‌های NK و T به تولید IFN-γ می‌شود. این سایتوکاین در افزایش فعالیت کشندگی سلولهای NK و CTL و تمایز $T_H1$ها نیز نقش دارد.*** IL-12 هترودایمری از زیرواحدهای ۳۵kD (p35) و ۴۰kD (p40) بوده که با پیوندهای دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند. زیرواحد p35 عضو خانواده سایتوکاینی نوع I است و زیرگروه p40 نیز یک جز از سایتوکاین IL-23 است که در تمایز سلول‌های $T_H17$ نقش دارد. بنابراین آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای مهار p40 هر دو سایتوکاین IL-12 و IL-23 را مهار می‌کند و در نتیجه ایجاد سلول‌های $T_H7$ که به IL-12 وابسته است و نیز ایجاد سلول‌های $T_H17$ که به IL-23 وابسته است، مهار می‌گردند. این آنتی‌بادی‌ها برای درمان بیماری‌های التهابی مانند بیماری التهابی روده و پسوریازیس که به‌علت سایتوکاین‌های $T_H7$ و/یا $T_H17$ به‌وجود می‌آیند، مورد تأیید قرار گرفته‌اند. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال‌شده از منابع عمده تولید IL-12 می‌باشند. بسیاری از سلول‌ها زیرواحد p35 را می‌سازند. ولی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک اصلی‌ترین سلول‌های تولیدکننده قطعه p40 و در نتیجه عمده‌ترین تولیدکننده سایتوکاین دارای کارکرد زیستی و فعال می‌باشند. در طول واکنش‌های ایمنی ذاتی، IL-12 در پاسخ TLR و دیگر گیرنده‌های شناساگر الگو به محرک‌های میکروبی (LPS باکتریایی، اسید لیپوتایکوئیک باکتری و عفونت‌های ویروسی) تولید می‌شود. هم‌چنین IFN-γ تولیدشده توسط سلول‌های NK یا سلول‌های T، ساخت IL-12 را با یک حلقه بازخورد مثبت تحریک می‌کند.

گیرنده IL-12 (IL-12R) هترودایمری از زیرواحدهای β1 و β2 است. این زیرواحدها عضو خانواده گیرنده سایتوکاینی نوع I می‌باشند. هر دو زیرواحد برای تشکیل گیرنده با میل پیوندی زیاد و انتقال پیام ضروری بوده و موجب فعال‌شدن عامل رونویسی STAT4 می‌شوند. IL-12 موجب تحریک تولید IFN-γ می‌شود که این سایتوکاین نیز سبب بروز زنجیره β2 گیرنده IL-12 می‌شود که مثالی دیگر از حلقه تولید مثبت در پاسخ‌های ایمنی است. با مطالعه در حیوانات حذف ژن شده و یا بیماران دارای جهش در گیرنده IL-12 مشاهده کردند که وجود IL-12 برای تولید IFN-γ از NK و سلول‌های T و نیز ایجاد مقاومت میزبان به باکتری‌های درون سلولی و تعدادی از ویروس‌ها ضروری است. برای نمونه، بیمارانی که جهش در زیرواحد β1 گیرنده IL-12 دارند، حساسیت زیادی به عفونت با باکتری‌های درون سلولی از قبیل سالمونلا و مایکوباکتریوم‌های غیرمعمول خواهند داشت. تولید IL-12 از سلول‌های دندریتیک $CD4^+$ T مبتدی موجب تمایز آن‌ها به زیرگروه $T_H1$ می‌شود (این زیرگروه در دفاع بر ضد عفونت‌های درون سلولی نقش دارند (بازگشت به فصل ۱۰). این امر یک روش کلیدی است که ایمنی ذاتی با آن ایمنی تطبیقی را شکل می‌دهد.

IL-18 مانند IL-12 موجب افزایش کارکرد سلول‌های NK می‌شود. تولید IL-18 مانند IL-1 تحت تأثیر جسم التهابی صورت می‌گیرد. IL-18 مانند IL-1 با اتصال به گیرنده خود از طریق دمین TIR انتقال پیام را انجام می‌دهد.

IL-15 سایتوکاینی مهم در رشد و بقای کارکردهای سلول‌های NK و T است. این سایتوکاین از نظر ساختاری مشابه عامل رشد سلول‌های T (IL-2) است. در گیرنده هتروترایمری IL-15، دو زیرواحد مشابه با گیرنده IL-2 وجود دارد. ویژگی جالب توجه IL-15 آن است که می‌تواند به زنجیره آلفای گیرنده خود در سطح سلول متصل و به این

شکل به سلول‌های مجاور دارای دو زیرواحد دیگر گیرنده ($\beta$ و $\gamma$) عرضه و موجب تحریک آن‌ها شود. IL-15 با این روش سایتوکاین در گره‌های لنفاوی از سلول‌های دندریتیک به سلول‌های NK عرضه شده و آن‌ها را به تولید IFN-$\gamma$ تحریک می‌کند. IL-15 عامل بقای سلول NK و $CD8^+$ T خاطره نیز می‌باشد.

## فراخوانی لکوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت

در التهاب حاد ناشی از عفونت و آسیب بافتی، تعداد زیادی نوتروفیل و سپس مونوسیت از خون به بافت فراخوانده می‌شوند. در جایگاه‌های عفونت یا آسیب بافتی سایتوکاین‌های TNF، IL-1 و IL-6 و کموکاین‌ها ترشح شده که با اثر بر اندوتلیال رگ‌ها، لکوسیت‌ها و مغز استخوان موجب افزایش ورود سلول‌ها به بافت، مقابله با عفونت و ترمیم بافت می‌شوند (بازگشت به شکل ۳-۳). فراخوانی لکوسیت در فصل سوم مورد بررسی قرار گرفت و در این قسمت فقط به‌طور مختصر به آن اشاره می‌گردد.

***TNF و IL-1 موجب القای سلکتین E و افزایش بروز ICAM-1 و VCAM-1 (لیگاند اینتگرین‌های لکوسیتی) در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی می‌شوند.*** TNF و IL-1 با فعال کردن عوامل رونویسی (مانند NF-$\kappa$B) و در نتیجه رونویسی از ژن‌های خاص موجب تغییر در بروز مولکول‌های چسبان در اندوتلیال‌ها می‌شوند. در جایگاه عفونت و آسیب بافتی، بیان سلکتین ـ P نیز در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌ها القا می‌شود ولی افزایش مقدار سلکتین ـ P بیش‌تر به‌علت حرکت سریع گرانول‌های حاوی این سلکتین از ذخایر درون سلول‌های اندوتلیال به سطح سلول است که با میانجی‌گری هیستامین و ترومبین ایجاد می‌شود.

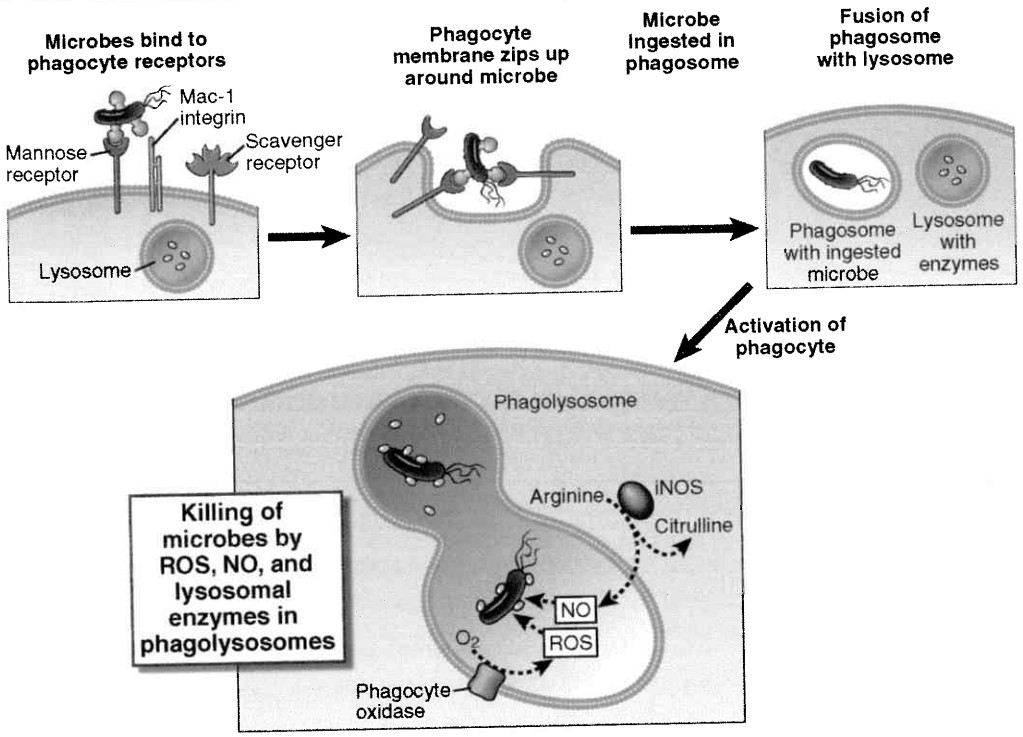
***TNF و IL-1 با تحریک انواع سلول‌ها موجب ترشح کموکاین‌های CXCL1 و CCL2 از آن‌ها می‌شوند. این کموکاین‌ها با اتصال به گیرنده‌های خود در نوتروفیل‌ها (برای CXCL1) و مونوسیت‌ها (برای CCL2) سبب افزایش میل پیوندی اینتگرین‌های لکوسیتی به لیگاندشان شده که در نهایت منجر به حرکت هدایت شده لکوسیت‌ها (از خون به بافت) می‌شود.*** افزایش سلکتین، اینتگرین و کموکاین در سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها موجب افزایش اتصال آن‌ها به سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه عبور آن‌ها از بین دیواره رگ می‌شود. تجمع لکوسیت‌ها در بافت‌ها سبب ایجاد ارتشاح التهابی می‌شود. اثر TNF بر اندوتلیال‌ها و لکوسیت‌ها برای ایجاد پاسخ‌های التهابی موضعی به میکروب‌ها ضروری است. در صورت وجود مقادیر ناکافی از TNF، عفونت‌ها از بین نخواهند رفت (حالتی که در بیماران مصرف کننده داروهای ضد TNF و یا موش‌های فاقد ژن TNF دیده می‌شود).

افزون بر این TNF، IL-1 و IL-6 تولیدشده در جایگاه‌های التهاب به خون رفته و از طریق آن وارد مغز استخوان شده و موجب تحریک تولید نوتروفیل‌ها از پیش‌سازهای خود می‌شوند (در همراهی با عوامل محرک کلونی). بدین صورت، این سایتوکاین‌ها موجب افزایش تعداد سلول‌هایی می‌شوند که به جایگاه‌های التهاب و عفونت فراخوانده می‌شوند.

## بیگانه‌خواری و میکروب‌کشی با ماکروفاژهای فعال‌شده

***نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهایی که به جایگاه‌های عفونت فراخوانده می‌شوند. با فرآیند بیگانه‌خواری موجب بلع میکروب‌ها به درون وزیکول‌ها و تخریب آن‌ها می‌شوند*** (شکل ۱۳-۴). بیگانه‌خواری فرآیندی فعال و انرژی‌خواه است که سبب بلع ذرات بزرگ (با قطر بیش از ۰/۵ میکرومتر) به درون وزیکول‌ها می‌شود. وزیکول‌های بلعیده شده به لیزوزوم‌ها متصل می‌شوند و ذرات درون آن تخریب می‌شوند، بدون این‌که به خود سلول بیگانه‌خوار خطر و آسیبی وارد شود.

***اتصال میکروب‌ها به گیرنده‌های اختصاصی در سطح نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها سبب آغاز بیگانه‌خواری می‌شود.*** برخی از این گیرنده‌ها، که از دسته گیرنده‌های شناسایی کننده الگو هستند، شامل لکتین‌های نوع C و گیرنده‌های رفتگر می‌باشند. این گیرنده‌ها در شناسایی میکروب‌هایی نقش دارند که الگوهای مولکولی را دارا باشند، برای نمونه مانوز که به گیرنده مانوز متصل می‌شود. سلول‌های بیگانه‌خوار برای اپسونین‌هایی چون آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌های کمپلمان و لکتین‌های پلاسمایی نیز گیرنده‌های با میل پیوندی زیاد دارند. این گیرنده‌ها برای




**شکل ۱۳-۴. بیگانه‌خواری و تخریب درون سلولی میکروب‌ها.** میکروب‌ها با گیرنده‌های متعدد سطح سلول‌های بیگانه‌خوار شناسایی و به درون بلعیده می‌شوند. تعدادی از این گیرنده‌ها به‌طور مستقیم به میکروب‌ها متصل می‌شوند و تعدادی نیز به میکروب‌های اپسونیزه‌شده اتصال می‌یابند (شایان توجه است که اینگرین Mac-1 به میکروب‌های اپسونیزه‌شده با پروتئین‌های کمپلمان متصل می‌شود که در شکل نیامده است). میکروب‌ها پس از بلع وارد فاگوزوم‌ها شده که با اتصال به لیزوزوم‌ها تشکیل فاگولیزوزوم‌ها را می‌دهند. این مکانی برای کشتن میکروب‌ها با استفاده از ترکیبات فعال نیتروژن و اکسیژن و آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشند. iNOS: آنزیم قابل القای سازنده اکسید نیتریک؛ NO: اکسید نیتریک؛ ROS: گونه‌های واکنشگر اکسیژن.

بیگانه‌خواری میکروب‌های پوشیده شد با اپسونین‌ها ضروری‌اند. یکی از کارآمدترین سیستم‌های اپسونیزه‌کننده میکروب‌ها پوشاندن آن‌ها با آنتی‌بادی‌ها است. بیگانه‌خوارها دارای گیرنده‌ای با میل پیوندی زیاد برای ناحیه Fc آنتی‌بادی‌های IgG (نوعی آنتی‌بادی) می‌باشند. که FcγRI نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۱۳). اگر در پاسخ به عفونتی آنتی‌بادی‌های IgG ساخته شوند. این آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل شده و از طریق Fc خود به FcγRI در سطح بیگانه‌خوارها متصل و موجب بیگانه‌خواری کارآمد میکروب‌ها می‌شوند. بیگانه‌خواری با میانجی‌گری آنتی‌بادی در واقع پلی بین ایمنی ذاتی و تطبیقی است، چرا که آنتی‌بادی‌های محصول سیستم ایمنی تطبیقی (لنفوسیت‌های B) بوده که به سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی (بیگانه‌خوارها) برای انجام کارکردهای حفاظتی متصل می‌شود.

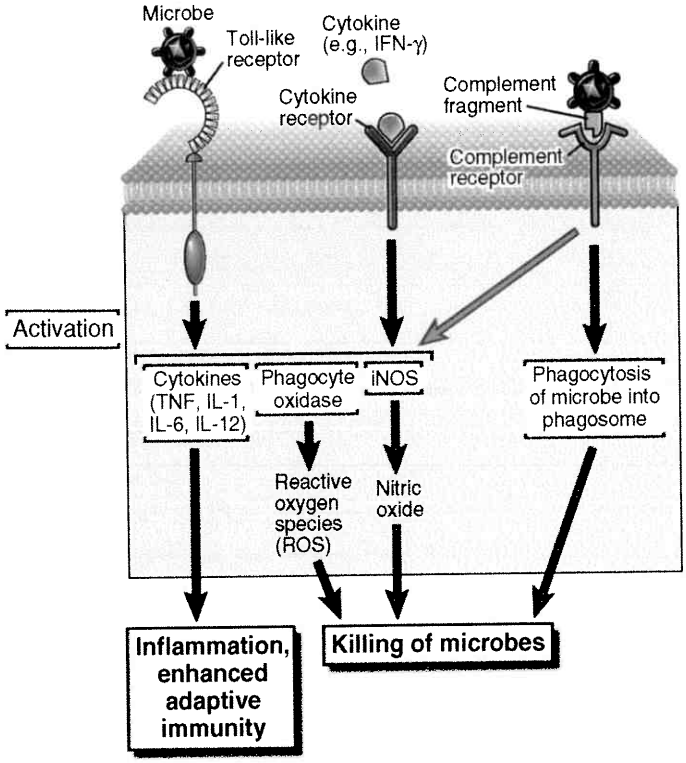
هر بار که یک میکروب یا ذره به گیرنده‌های سطح بیگانه‌خوارها متصل می‌شود، غشا پلاسمایی در آن ناحیه که گیرنده‌ها جای دارند، شروع به توزیع مجدد کرده و یک برآمدگی فنجان مانند را اطرف میکروب، می‌گستراند. وقتی برآمدگی غشایی فنجان‌مانند به اندازه قطر ذره رسید، دو انتهای فنجان به هم نزدیک شده (مانند زیپ بسته می‌شود) و بخش قدامی فنجان باریک‌تر شده تا در نهایت وزیکول

تشکیل و از غشا به درون سلول رها شود (بازگشت به شکل ۱۳-۴). این وزیکول جداشده از غشا که حاوی ذره خارجی بلعیده‌شده است، فاگوزوم[1] نام دارند. گیرنده‌های سطح سلولی نیز با فعال‌کردن پیام‌های سلولی موجب تحریک فعالیت‌های میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها می‌شوند. میکروب‌های بلعیده‌شده تخریب شده و به‌صورت قطعات پپتیدی به لنفوسیت‌های T عرضه می‌گردند تا پاسخ‌های ایمنی تطبیقی آغاز شود (بازگشت به فصل ۶).

***نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال‌شده، به کمک مولکول‌های درون فاگوزوم‌ها سبب کشته‌شدن میکروب‌های بلعیده‌شده می‌شوند*** (بازگشت به شکل ۱۳-۴). چندین گیرنده شناسایی کننده میکروب در فعال کردن بیگانه‌خوارها برای از بین بردن میکروب‌های بلعیده شده با یکدیگر همکاری می‌کنند. این گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو (مانند TLR ها)، گیرنده‌های اپسونین (مانند گیرنده Fc و C3) و گیرنده‌های سایتوکاین‌ها (به‌طور عمده IFN-g) می‌باشد که در کنار یکدیگر موجب فعال‌شدن بیگانه‌خوارها جهت کشتن میکروب‌های بلعیده، می‌گردند. به‌هم پیوستن واکوئل‌های بیگانه‌خواری (فاگوزوم) با لیزوزوم‌ها موجب ساخت فاگولیزوزوم می‌گردد که بسیاری از مولکول‌های میکروب‌کش در آن وجود دارند. سه نوع فرآیند میکروب‌کشی از بقیه مهم‌ترند.

- ***گونه‌های واکنشگر اکسیژن.*** ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فعال، اکسیژن مولکولی را به گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) تبدیل می‌کنند. این ترکیبات اکسیدکننده‌های بسیار فعال بوده که موجب تخریب میکروب‌ها و دیگر سلول‌ها می‌شوند. نخستین سیستم اکسیدازی بیگانه‌خوارها سیستم تولیدکننده رادیکال‌های آزاد است. اکسیداز بیگانه‌خوارها آنزیمی با چند زیرواحد است که به‌دنبال فعال‌شدن بیگانه‌خوارها به‌ویژه در غشای فاگولیزوزوم‌ها هم‌آوری می‌شود. IFN-γ و پیام‌های TLR موجب القای ساخت و فعال‌شدن این آنزیم‌ها می‌شوند. عمل این آنزیم احیای مولکول‌های اکسیژن به‌صورت ROS است (مانند رادیکال‌های آزاد) که این امر به کمک کوفاکتور (NADPH) (نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات[2]) صورت می‌گیرد. سوپراکسید با فعالیت آنزیمی به پراکسید هیدروژن تغییر می‌یابد. آنزیم میلوپراکسیداز یون‌های هالید غیرفعال را به اسیدهای هیپوهالید سمی برای باکتری‌ها تبدیل می‌کند. فرآیندی که طی آن ترکیبات ROS تولید می‌شوند **انفجار تنفسی**[3] نامیده می‌شود، چرا که در طول مصرف اکسیژن در تنفس سلولی رخ می‌دهد. هر چند تولید ROS سمی کارکرد اصلی اکسیداز بیگانه‌خوارها است، کارکرد دیگر این آنزیم ایجاد شرایطی در دخل وزیکول‌ها است تا آنزیم‌های پروتئولیتیک فعال شوند. اکسیدازها به‌صورت پمپ الکترونی موجب تولید شیب الکتروشیمیایی در غشای وزیکول می‌شوند. برای جبران این فرآیند، یون‌ها به درون وزیکول‌ها حرکت می‌کنند. نتیجه این عمل افزایش pH و اسمولاریته درون وزیکول است که این امر برای فعالیت آنزیم الاستاز و کاتپسین G ضروری است. **بیماری گرانولوماتوز مزمن**، نقص ارثی یکی از ترکیبات اکسیداز بیگانه‌خوارها است. در این بیماری قابلیت نوتروفیل‌ها در کشتن دسته‌ای از باکتری‌های گرم مثبت کاهش می‌یابد (بازگشت به فصل ۲۱).
- ***اکسید نیتریک.*** ماکروفاژها افزون بر تولید ROS، به کمک آنزیم قابل القای سازنده اکسید نیتریک (iNOS) گونه‌های فعال نیتروژن مانند اکسید نیتریک تولید می‌کنند. این آنزیم سیتوزولی در ماکروفاژهای در حال استراحت وجود نداشته و به‌دنبال فعال‌شدن TLR ها و تولید IFN-γ در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی، القا می‌شود. این آنزیم با تبدیل آرژینین به سیترولین موجب تولید گاز آزاد اکسید نیتریک می‌شود که به راحتی قابل انتشار است. درون فاگولیزوزوم‌ها، اکسید نیتریک با پراکسید هیدروژن و یا سوپراکسید ترکیب و تولید رادیکال‌های بسیار فعال و میکروب‌کش پراکسی نیتریت می‌کند. کارکردهای هم‌زمان و فراوان ROS و اکسید نیتریک زمانی مشخص گردید که موش‌های فاقد NOS، و هم‌چنین اکسیداز نسبت به عفونت‌های

1. Phagosome
2. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
3. Respiratory burst




**شکل ۱۴-۴. کارکردهای اجرایی ماکروفاژها.** ماکروفاژها با فرآورده‌های میکروبی (مانند LPS) و IFN-γ تولیدشده از سلول NK فعال می‌شوند. روند فعال شدن ماکروفاژ به فعال شدن عوامل رونویسی منجر می‌شود که موجب رونویسی از ژن‌های گوناگون و ساخت پروتئین‌هایی که کارهای این سلول‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، می‌گردد. در ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول، ماکروفاژها با محرک‌های ناشی از لنفوسیت‌های T (لیگاند CD40 و IFN-γ) فعال می‌شوند و به همان شیوه به آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند (بازگشت به شکل ۷-۱۰). همچنین ماکروفاژها ممکن است با دیگر پیام‌ها به منظور ترمیم بافت و فیبروز (نشان داده نشده است) فعال شوند.

باکتریایی بسیار حساس‌ترند تا موش‌هایی که فقط در یکی از آنزیم‌ها نقص دارند.

- ***آنزیم‌های پروتئولیتیک (لیزکننده پروتئین‌ها).*** نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای فعال چندین آنزیم پروتئولیتیک و مخرب میکروب‌ها در درون فاگولیزوزوم‌ها تولید می‌کند. الاستاز، که سرین پروتئاز وسیع‌الطیف است. از آنزیم‌های میکروب‌کش و مهم نوتروفیل‌ها است. کاتپسین G دیگر آنزیم مهم است. مطالعه، در موش‌های فاقد این آنزیم‌ها، ضرورت وجود این آنزیم‌ها در باکتری‌کشی بیگانه‌خوارها را به اثبات رسانده است.
- ***نوتروفیل‌ها هم‌چنین با بیرون ریختن DNA و محتویات گرانولی‌شان تله‌های بیرون سلولی تورمانندی تشکیل می‌دهند که باکتری‌ها و قارچ‌ها در آن گرفتار شده و کشته می‌شوند.*** این محتویات بیرون ریخته شده که تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) نامیده می‌شوند، شامل رشته‌هایی از DNA و هیستون‌ها می‌باشند که با محتویات ضدمیکروبی گرانول‌ها مانند لیزوزیم، الاستاز و دیفنسین‌ها با غلظت‌های بالا اتصال برقرار می‌کنند. NETها هنگامی تشکیل می‌شوند که نوتروفیل‌ها به کمک اینتگرین Mac-1 به ماده زمینه‌ای (ماتریکس) بافت متصل شده و با فرآورده‌های میکروب‌ها فعال می‌شوند. بیرون ریختن محتویات هسته در طی ساخت NET موجب مرگ نوتروفیل خواهد شد.

### دیگر اعمال ماکروفاژهای فعال‌شده

افزون بر میکروب‌کشی، ماکروفاژها نقش‌های دیگری نیز در دفاع بر ضد میکروب‌ها دارا می‌باشند (شکل ۱۴-۴). چند نمونه از این کارکردها با سایتوکاین‌های تولیدی از ماکروفاژها ایجاد می‌شود. همان‌طور که ذکر شد، TNF، IL-1 و کموکاین‌های تولیدشده از بیگانه‌خوارها موجب افزایش التهاب و فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی در پاسخ به میکروب‌ها می‌شوند. ماکروفاژهای

فعال با تولید عوامل رشد فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال در بازسازی بافت‌ها پس از عفونت و آسیب نیز نقش دارند. در فصل دهم به نقش ماکروفاژها در پاسخ ایمنی سلولی اشاره خواهد شد.

ماکروفاژها ممکن است به شیوه‌های مختلفی فعال شوند که کارکردهای ضدمیکروبی و پیش‌التهابی داشته یا برعکس کارکردهای ترمیمی و ضدالتهابی داشته باشند. این انواع گوناگون فعال شدن ماکروفاژها به ترتیب فعال‌شدن کلاسیک و آلترناتیو نامیده می‌شود که با جزئیات بیش‌تر در فصل ۱۰ توضیح داده خواهند شد.

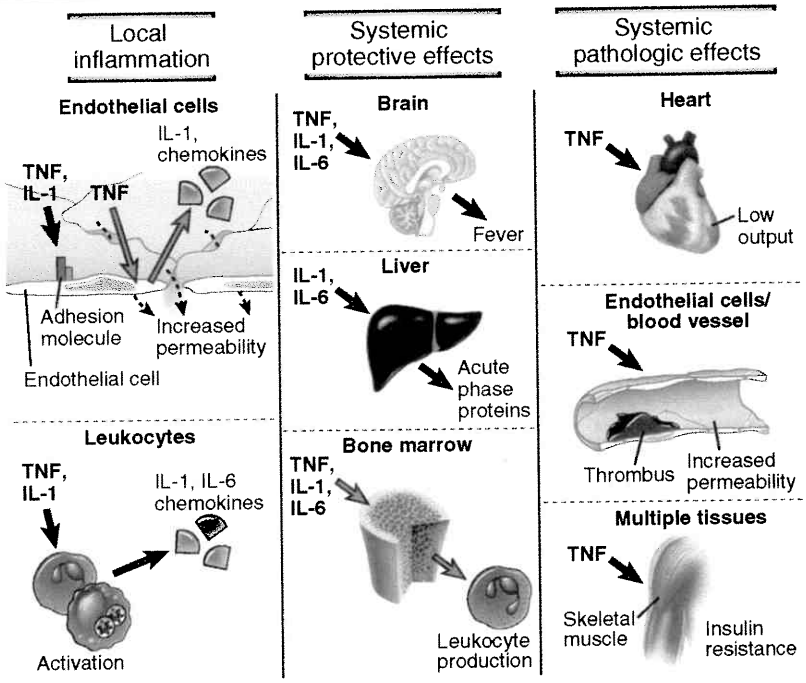
## پیامدهای سیستمیک و آسیب‌رسان پاسخ‌های التهابی حاد

***TNF، IL-1 و IL-6 در طی پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت یا آسیب بافتی تولید و با آثار منتشر خود در دفاع میزبان و ایجاد علایم بالینی ناشی از بیماری‌های عفونی و التهابی ایفای نقش می‌کنند*** (شکل ۱۵-۴).

- ***از آن‌جاکه TNF و IL-1 با اثر بر هیپوتالاموس موجب افزایش درجه حرارت بدن (تب) می‌شوند،*** به تب‌زاهای درونی بدن (درون‌زاد) معروفند (یعنی عواملی که از بدن میزبان مشتق شده و ایجادکننده تب می‌باشند تا از عوامل خارجی مشتق از میکروب‌ها که ایجادکننده تب هستند. مانند LPS، تشخیص‌پذیر باشند). البته این تفکیک بیش‌تر اهمیت تاریخی دارد، چرا که امروزه می‌دانیم حتی LPS نیز با تحریک تولید TNF و IL-1 موجب القای تب می‌شود. TNF و IL-1 با افزایش ساخت پروستاگلندین‌ها در سلول‌های هیپوتالاموس، موجب القای تب می‌شوند. مهارکنندگان ساخت پروستاگلاندین مانند آسپرین از طریق مسدودکردن این کارکرد سایتوکاین‌ها موجب کاهش تب می‌شوند. فواید تب به‌درستی مشخص نشده است ولی می‌توان به مواردی نظیر افزایش اعمال متابولیسمی در سلول‌های ایمنی، اختلال در متابولیسم میکروب‌ها و تغییر در رفتار میزبان تب‌دار که به کاهش خطر وخیم‌ترشدن عفونت و آسیب می‌انجامد، اشاره نمود.
- ***IL-1 و IL-6 با اثر بر سلول‌های کبدی (هپاتوسیت‌ها) موجب ساخت و ترشح «واکنش‌گرهای مرحله حاد» (مانند CRP، SAP و فیبرینوژن) به خون می‌شوند.*** افزایش میزان واکنش‌گرهای مرحله حاد به‌طور معمول به‌عنوان نشانه‌ای از عفونت‌ها و دیگر فرآیندهای التهابی در نظر گرفته می‌شود. همان‌طور که در ابتدای این فصل مطرح شد، پنتراکسین‌هایی مانند CRP و SAP دارای نقش حفاظتی در مقابل عفونت‌ها بوده و فیبرینوژن (پیش‌ساز فیبرین) نیز در هوموستاز و ترمیم بافتی شرکت می‌کند.

***در عفونت‌های شدید، TNF در مقادیر زیاد تولید و موجب عوارض بالینی و آسیب‌رسان سیستمیک می‌شود.*** اگر محرک تولید سایتوکاین قوی باشد، مقدار TNF تولیدشده به‌حدی زیاد می‌شود که وارد خون شده و مانند هورمون اندوکرین در جایگاه‌های دور نیز اثر می‌کند (بازگشت به شکل ۱۵-۴). فعالیت‌های سیستمیک اصلی TNF عبارتند از:

- TNF با مهار قابلیت انقباض عضله قلب و مهار انقباض عضله صاف رگ‌ها، موجب افت واضح در فشارخون و حتی شوک می‌شود.
- TNF با ازبین‌بردن خواص طبیعی ضدانعقادی سلول‌های اندوتلیال موجب تشکیل لخته درون‌رگی می‌شود. TNF موجب تحریک سلول‌های اندوتلیال به تولید عامل بافتی (فعال‌کننده انعقاد) و ازطرف دیگر موجب مهار بروز ترومبومودولین (مهارکننده انعقاد) می‌شود. فعال شدن نوتروفیل‌ها با ایجاد پلاک‌های رگی موجب بدترشدن وضعیت سلول‌های اندوتلیال می‌شود. توانایی این سایتوکاین در نکروز تومورها (علت نام‌گذاری) به‌علت ایجاد لخته در رگ‌های خونی تومورها است.
- تولید طولانی‌مدت TNF موجب ازبین‌رفتن سلول‌های عضلانی و چربی و ایجاد بیماری کاشکسی می‌شود. این عارضه تحلیل‌رونده درنتیجه مهار اشتها و کاهش ساخت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز با اثر TNF ایجاد می‌شود (این آنزیم موجب آزادشدن اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌های گردش خون و مصرف آن در بافت‌ها می‌شود).




**شکل ۱۵-۴. کارکردهای موضعی و سیستمیک سایتوکاین‌ها در فرآیند التهاب.** TNF، IL-1 و IL-6 دارای چندین کارکرد موضعی و سیستمیک در فرآیند التهاب می‌باشند. TNF، IL-1 با اثر بر لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال موجب القای التهاب حاد می‌شوند. این دو سایتوکاین موجب تولید IL-6 از لکوسیت‌ها و دیگر سلول‌ها می‌گردند. کارکردهای سیستمیک محافظتی سه سایتوکاین فوق در فرآیند التهاب عبارتند از: القای تب، القای ساخت پروتئین‌های مرحله حاد در کبد و افزایش تولید لکوسیت‌ها در مغز استخوان TNF منتشر با ایجاد اختلالات آسیب‌رسان در نهایت موجب شوک عفونی نیز می‌شود این اختلالات عبارتند از کاهش کارکرد قلب، تشکیل لخته، نشت مویرگی و اختلالات متابولیسمی به‌علت مقاومت به انسولین.

سندرم شوک عفونی[1] یکی از عوارض عفونت باکتریایی شدید است که به واسطه LPS آزاد شده از باکتری‌های گرم منفی (شوک اندوتوکسین) و یا اسید لیپوتایکوئیک باکتری‌های گرم مثبت ایجاد می‌شود. از ویژگی‌های شوک عفونی می‌توان به کلاپس رگی، انعقاد درون رگی منتشر[2] (DIC) و اختلالات متابولیسمی اشاره کرد. LPS یا اسید لیپوتایکوئیک با القای مسیر انتقال پیام TLR سبب تولید TNF و دیگر سایتوکاین‌ها (IL-12، IFN-γ و IL-1) می‌شود. غلظت سرمی TNF در پیشگویی پیامدهای عفونت‌های باکتریایی شدید اهمیت دارد. شوک عفونی را می‌توان به‌طور تجربی با تزریق LPS، اسید لیپوتایکوئیک و یا TNF به حیوانات القا کرد. استفاده از آنتاگونیست‌های TNF در جلوگیری از مرگ‌ومیر مدل‌های تجربی حیوانی کارآمد بوده است، ولی استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد TNF و یا گیرنده‌های محلول TNF اثر بالینی مهمی در بیماران مبتلا به شوک عفونی ندانسته است. علت شکست این روش درمانی نامشخص است ولی شاید به اثر دیگر سایتوکاین‌ها که پاسخ‌هایی مشابه TNF القا می‌کنند (مثالی از پدیده اثر هم‌افزایی در سایتوکاین‌ها)، مربوط باشد. ممکن است سندرمی شبیه شوک عفونی در اختلالات غیرعفونی و پیچیده رخ دهد.

1. Septic shock
2. Disseminated intravascular coagulation

مانند آنچه در سوختگی‌ها، ضربه، التهاب پانکراس و دیگر شرایط خاص رخ دهد. به این حالت سندرم پاسخ التهابی سیستمیک[1] (SIRS) می‌گویند.

***التهاب حاد سبب ایجاد آسیب بافتی می‌شود چرا که فرآیندهای اجرایی بیگانه‌خوارها در کشتن میکروب‌ها، برای بافت‌های میزان نیز به شدت سمی است.*** اگر میکروب‌ها در مقابل کشته‌شدن مقاومت کنند و موجب تحریک مداوم پاسخ‌های ایمنی ذاتی شوند، تولید بیش از حد آنزیم‌های پروتئولیتیک و گونه‌های فعال اکسیژن از بیگانه‌خوارهای موجود در محل عفونت، موجب آسیب سلول‌های میزبان و تجزیه داربست خارج سلولی می‌شود. در واقع بسیاری از آسیب‌های عفونت در نتیجه پاسخ‌های التهابی، و نه آثار سمی مستقیم میکروب‌ها، ایجاد می‌شوند. التهاب حاد موجب آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمنی نیز می‌شود. به این صورت که سیستم ایمنی تطبیقی با آنتی‌ژن‌های خودی تحریک می‌شود و به‌طور ثانویه موجب فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای تجمع‌یافته می‌شود (بازگشت به فصل ۱۵). TNF، IL-1، IL-6 و IL-12 از عوامل اصلی القاکننده التهاب در عفونت‌ها و بیماری‌های خودایمنی می‌باشند. آنتاگونیست‌های تمام این سایتوکاین‌ها و گیرنده‌هایشان برای کاهش التهاب در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریت، بیماری التهابی روده و پسوریازیس به‌صورت بالینی استفاده شد و یا در مرحله کارآزمایی می‌باشند.

## پاسخ ضدویروسی

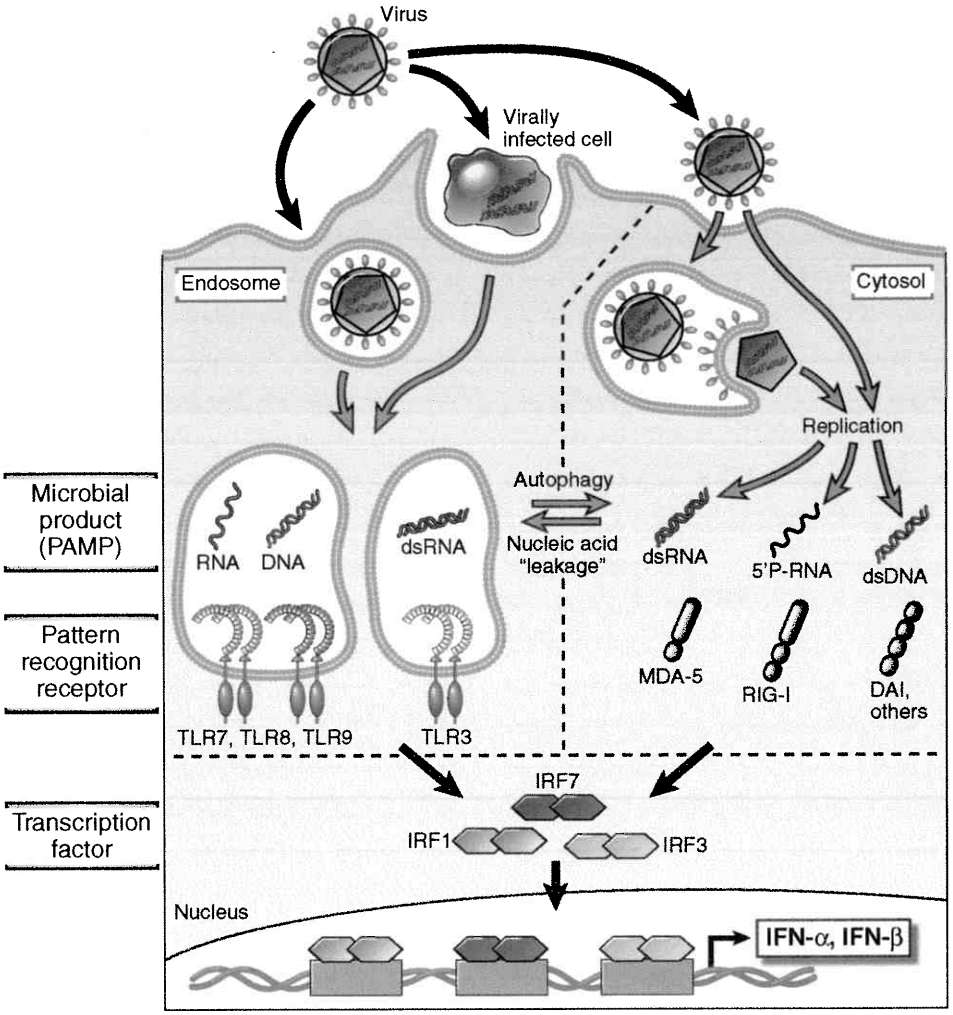
***مسیر اصلی پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های ویروسی، القای تولید اینترفرون‌های نوع I است که مهم‌ترین کار آن‌ها مهار تکثیر ویروس‌ها می‌باشد.*** همان‌طور که در ابتدای این فصل بیان شد، گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو مانند TLR، NLR، RLR و STING سبب ایجاد پیام‌هایی می‌شوند که به بروز IFN-$\alpha$ و IFN-$\beta$ در سلول‌ها می‌انجامند. اینترفرون نوع I از این سلول‌ها ترشح و با اثر بر سلول‌های مجاور از گسترش عفونت ویروسی جلوگیری می‌کنند. در این بحش به ویژگی‌های اصلی این اینترفرون‌ها و آثار ضدویروسی آن‌ها می‌پردازیم.

***اینترفرون‌های نوع I، خانواده بزرگی از سایتوکاین‌های با ساختار مشابه می‌باشند که در مراحل اولیه پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های ویروسی شرکت می‌کنند.*** واژه اینترفرون[2] به‌علت توانایی آن‌ها در تداخل با عفونت ویروسی است. انواع اینترفرون‌های نوع I ساختار مشترک داشته و از مجموعه ژنی در کروموزوم ۹ رمز می‌شوند. مهم‌ترین اینترفرون‌های نوع I در دفاع ضدویروسی عبارتند از: IFN-$\alpha$ (که مجموعه‌ای از ۱۳ پروتئین بسیار مشابه است) و IFN-$\beta$ (که تک پروتئین است). IFN-$\alpha$ به‌طور عمده از سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (PDC) ساخته می‌شود ولی بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای نیز قادر به تولید آن می‌باشند. بسیاری از سلول‌ها IFN-$\beta$ را تولید می‌کنند. اسیدهای نوکلئیک ویروس‌ها مهم‌ترین محرک ساخت اینترفرون‌های نوع I می‌باشند. لازم به یادآوری است که گیرنده‌های سیتوزولی شبه RIG و گیرنده‌های ۳، ۷، ۸ و ۹ وزیکول‌های اندوزومی با شناسایی اسیدهای نوکلئیک ویروسی، مسیرهای انتقال پیام را آغاز و با فعال‌کردن عوامل رونویسی به نام عامل تنظیم‌کننده اینترفرون[3] (IFR)، سبب القای بارزشدن ژن اینترفرون نوع I می‌شوند. در ایمنی تطبیقی، سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن موجب تحریک بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای به تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شوند (شکل ۱۶-۴).

گیرنده اینترفرون‌های نوع I که به اینترفرون $\beta$ و همچین IFN-$\alpha$ متصل می‌شود. هترودایمری از دو رشته پلی‌پپتیدی شبیه به هم به نام‌های IFNAR1 و IFNAR2 است که در همه سلول‌های هسته‌دار وجود دارد. این گیرنده با فعال‌کردن عوامل رونویسی STAT1، STAT2 و IRF9 موجب بارزشدن ژن‌هایی می‌شود که با روش‌های گوناگون زیر در دفاع ضدویروسی نقش دارند.

- ***اینترفرون‌های نوع I با اتصال به گیرنده خود، عوامل رونویسی و چندین ژن را فعال می‌کنند که نتیجه آن ایجاد حالت مقاومت به عفونت ویروسی (حالت ضدویروسی است*** (شکل ۱۷-۴). از ژن‌هایی که با اینترفرون‌های نوع I القا می‌شود می‌توان به

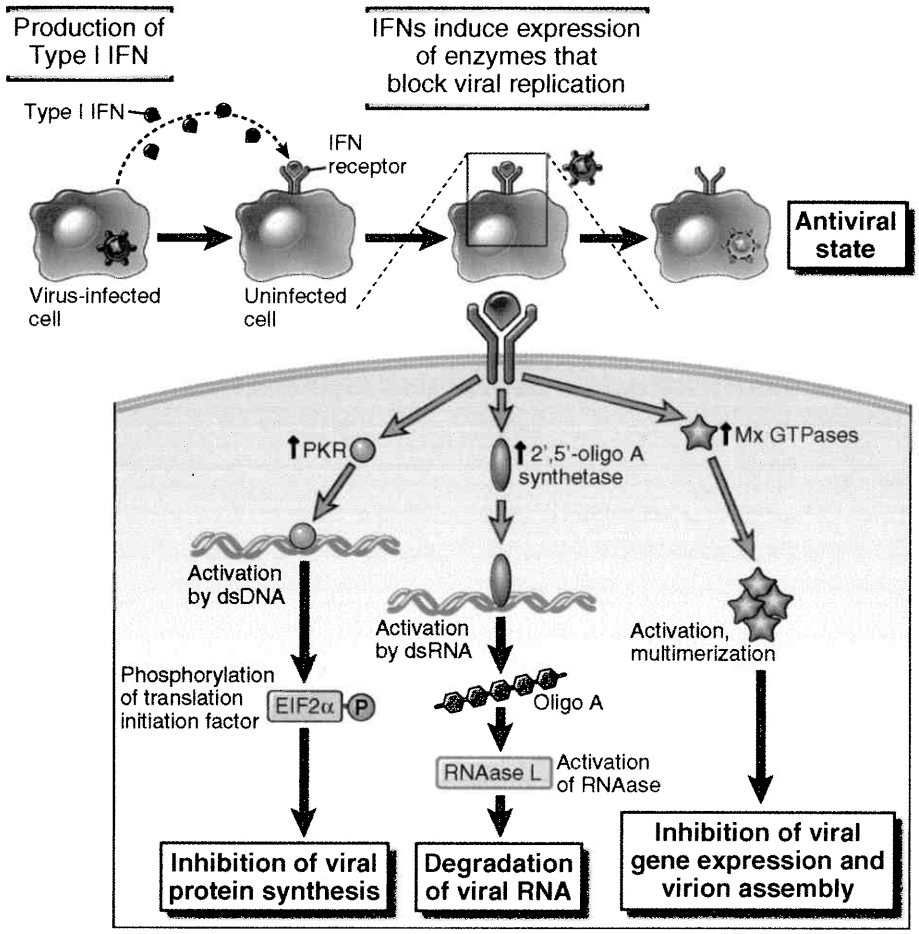
1. Systemic inflammatory response syndrome
2. Interferon
3. Interferon regulatory factor




**شکل ۱۶-۴. سازوکارهای القای اینترفرون نوع I با ویروس‌ها.** نوکلئیک اسیدها و پروتئین‌های ویروسی با چند خانواده گیرنده سلولی (TLR ها، گیرنده‌های شبه RIG سیتوزولی یا RLR ها که شامل MDA-5، RIG-1 و DAI و دیگر گیرنده‌ها می‌باشد و نیز حسگرهای DNA سیتوزولی) شناسایی می‌شوند که عوامل رونویسی (پروتئین‌های IRF) را فعال می‌کنند تا ساخت اینترفرون‌های نوع I (شامل IFN-$\alpha$ و IFN-$\beta$) را تحریک کنند.

پروتئین کیناز سرین / ترئونین فعال‌شونده با RNA دورشته‌ای (PKR) (مهارکننده رونویسی و ترجمه ویروس‌ها) و آنزیم ′۲ و ′۵- اولیگوآدنیلات سنتتاز و RNaseL (تخریب‌کننده RNA ویروسی) اشاره کرد. عمل ضدویروسی اینترفرون‌ها نوع I در واقع اثری پاراکرین است، چرا که این سایتوکاین‌ها از سلول‌های آلوده به ویروس ترشح و با اثر بر سلول‌های مجاور سالم از آلوده‌شدن آن‌ها جلوگیری می‌کنند. این اینترفرون‌ها با عمل اتوکرین خود می‌توانند به مهار تکثیر ویروسی در همان سلول نیز کمک کنند.

- ***اینترفرون‌های نوع I با نگه‌داشتن لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفاوی احتمال برخورد آن‌ها با آنتی‌ژن‌های***




**شکل ۱۷-۴. فعالیت‌های زیستی اینترفرون نوع I.** اینترفرون‌های نوع I (IFN-$\alpha$ و IFN-$\beta$) در پاسخ به پیام‌های TLR درون سلولی و دیگر حس‌گرهای RNA ویروسی، به‌وسیله سلول‌های آلوده به ویروس ساخته می‌شوند. اینترفرون‌های نوع I با اتصال به گیرنده‌های سطح سلول‌های غیرآلوده مجاور، مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT را فعال و با بیان ژن‌های خاص در تکثیر ویروس‌ها تداخل ایجاد می‌کنند. اینترفرون I با اتصال به گیرنده‌های سلول‌های آلوده موجب بروز ژن‌هایی می‌شوند که با افزایش حساس شدن سلول‌ها به کشته‌شدن با واسطه CTL همراه است.

***میکروبی را افزایش می‌دهند.*** سازوکار این عمل از طریق القای مولکول CD69 در سطح لنفوسیت‌ها است. این مولکول با اتصال به گیرنده اسفنگوزین -۱-فسفات (SIRP1) موجب کاهش بروز آن می‌شود. همان‌طور که در فصل سوم اشاره شد لنفوسیت‌ها از طریق اتصال SIP خود با SIRP1 از بافت‌های لنفوئید خارج می‌شود. بنابراین کاهش SIRP1 موجب مهار خروج و در نتیجه نگه‌داشتن لنفوسیت‌ها در اعضای لنفوئید می‌شود.

- ***اینترفرون‌های نوع I فعالیت سلولکشی NK و CTLهای $CD8^+$ را افزایش می‌دهد و نیز موجب تمایز CTLهای $CD4^+$ به زیرگروه $T_H1$ می‌شود.*** این آثار اینترفرون‌های نوع I سبب افزایش فعالیت‌های ضدعفونت درون سلولی (ویروس‌ها و تعدادی از

باکتری‌ها) در سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌شود.

- ***اینترفروها نوع I با افزایش بروز مولکول‌های MHC-1 احتمال شناسایی و کشته‌شدن سلول‌های آلوده به ویروس با CTLهای $CD8^+$ را افزایش می‌دهند.*** CTL های اختصاصی ویروس قادر به شناسایی پروتئین‌های ویروس در کنار مولکول‌های MHC-1 سطح سلول‌های آلوده می‌باشند (جزئیات این شناسایی در فصل‌های ششم و یازدهم آمده است). بنابراین با افزایش ساخت مولکول‌های MHC-1 سطح سلول‌های آلوده به ویروس، اینترفرون‌ها نوع I در واقع تعداد مجموعه پپتید ویروسی ـ MHC-1 در سطح سلول که با CTL ها شناسایی می‌شوند، را افزایش می‌دهد. نتیجه نهایی این فرآیند کشته‌شدن سلول‌های آلوده به ویروس و پاک‌سازی عفونت‌های ویروسی است.

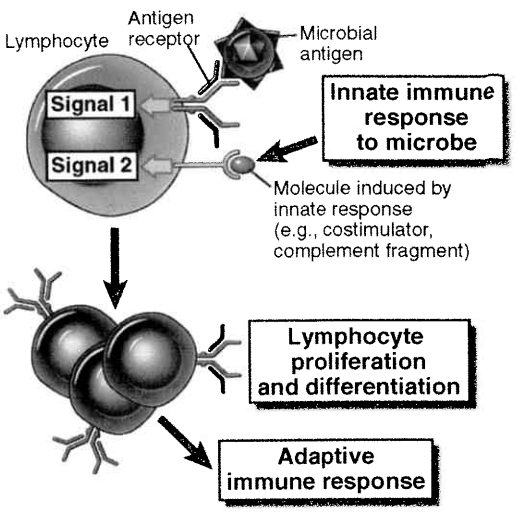
بنابراین کارکرد عمده اینترفرون‌های نوع I مبارزه با عفونت‌های ویروسی است. موش‌های فاقد ژن گیرنده این اینترفرون‌ها به عفونت‌های ویروسی حساس می‌شوند و استفاده بالینی در درمان انواع خاصی از ویروس‌های هپاتیت دارد و در درمان برخی از تومورها نیز استفاده می‌شود، چرا که هم فعالیت CTL ها را تقویت می‌کند و هم در رشد افسارگسیخته سلول‌ها تداخل ایجاد می‌کند IFN-$\beta$ با سازوکاری نامشخص در درمان بیماری MS به کار می‌رود.

بخشی از محافظت در مقابل ویروس‌ها به‌علت فعال‌شدن مسیرهای درونی مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های آلوده و نیز افزایش حساسیت به القاگرهای خارجی آپوپتوز است. پروتئین‌های ویروسی ساخته شده در سلول‌های آلوده، ممکن است تاخوردگی‌های نامناسب داشته باشند و تجمع چنین پروتئین‌هایی، پاسخ در برابر یک پروتئین غیرتاخورده را آغاز می‌کند که در نهایت اگر این تجمع پروتئینی نامناسب، اصلاح نگردد، امکان مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) را در سلول آلوده افزایش می‌دهد. افزون بر این سلول‌های آلوده به ویروس به آپوپتوز ناشی از TNF حساس می‌شوند. در پاسخ به عفونت‌های ویروسی، سلول‌های دندریتیک شبه پلاسماسیتوئید و ماکروفاژها علاوه بر اینترفرون‌های نوع I مقدار زیادی TNF نیز تولید می‌کنند. گیرنده‌های نوع TNF I (TNFR1) هر دو مسیر پیش‌التهابی و مرگ برنامه‌ریزی شده را راه‌اندازی می‌کند. نوع مسیر فعال‌شده در اثر اتصال TNF به گیرنده خود به وضعیت ساخت پروتئین در سلول بستگی دارد و عفونت ویروسی سبب راه‌اندازی مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) می‌گردد.

## تحریک ایمنی تطبیقی

***پاسخ‌های ایمنی ذاتی پیام‌هایی را ایجاد می‌کند که به همراه آنتی‌ژن در تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن نقش دارند.*** همان‌طور که ایمنی ذاتی دفاع اولیه را بر ضد میکروب‌ها آغاز می‌کند. در تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی نیز نقش دارد. برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها دو پیام جداگانه مورد نیاز است. یکی از این پیامدها با آنتی‌ژن و پیام دوم با مولکول‌هایی تأمین می‌شود که در طی پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا سلول‌های آسیب‌دیده ایجاد شده‌اند (شکل ۱۸-۴). این نوع فعال‌شدن لنفوسیت‌ها **فرضیه دو پیامی** نامیده می‌شود. نیاز به آنتی‌ژن (پیام اول) موجب اطمینان از اختصاصی بودن پاسخ ایمنی بعدی می‌شود. نیاز به محرک‌های اضافی به‌وسیله واکنش‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها (پیام دوم) تأمین می‌گردد که موجب اطمینان از تحریک ایمنی فقط در حضور عفونت‌های خطرناک و نه آنتی‌ژن‌های بی‌ضرر (مانند آنتی‌ژن‌های خودی) می‌شود. مولکول‌های تولیدشده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی که پیام دوم فعال‌سازی لنفوسیت‌ها را تأمین می‌کنند عبارتند از، محرک‌های کمکی (فعال‌کننده سلول‌های T). سایتوکاین‌ها (محرک سلول T و B) و فرآورده‌های حاصل از تجزیه کمپلمان (محرک سلول‌های B). پیام دوم فعال‌سازی لنفوسیت‌ها در فصل‌های نهم و دوازدهم تشریح خواهد شد.

***پیام‌های دوم تولید شده در طول پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌های مختلف، نه فقط شدت پاسخ ایمنی تطبیقی متعاقب آن را افزایش می‌دهند بلکه ماهیت این پاسخ‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند.*** کارکرد اصلی ایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T، فعال‌کردن ماکروفاژها برای از بین بردن میکروب‌های درون سلولی و نیز القای پاسخ‌های قدرتمند التهابی حاد است تا گروه بزرگی از




**شکل ۱۸-۴. تحریک پاسخ ایمنی تطبیقی با پاسخ‌های ایمنی ذاتی.** شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌ها، پیام اول فعال‌سازی را ارسال می‌کند. پیام دوم فعال‌سازی با مولکول‌های سطح سلول‌ها میزبان القا می‌شود که در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی ضدمیکروب‌ها به‌وجود آمده‌اند. در این شکل لنفوسیت‌های B به تصویر کشیده شده‌اند ولی اصول فوق در مورد لنفوسیت‌های T نیز صدق می‌کند. ماهیت پیام دوم برای لنفوسیت B و T با هم متفاوت نیست و در فصل‌های بعدی مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

بیگانه‌خوارها به محل عفونت فرخوانده شوند. هنگامی که بیگانه‌خوارها با میکروب‌ها برخورد می‌کنند، TLR‌ها و دیگر گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی سلول T می‌شود که در عوض بیگانه‌خوارها را فعال کرده و فراخوانده و در نهایت موجب کشتن میکروب‌ها می‌گردد. این فرآیندها با میانجی‌گری سایتوکاین‌ها رخ می‌دهند. بنابراین پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها در ماکروفاژها، موجب برانگیختن پاسخ سازش از نوع سلول T می‌گردد که در برابر چنین میکروب‌هایی، کارا می‌باشد. برخلاف آن بسیاری از میکروب‌های خارج سلولی با ورود به خون، مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال و در نتیجه موجب افزایش تولید آنتی‌بادی از لنفوسیت‌های B می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها با اپسونیزه کردن باکتری‌ها موجب تسهیل بیگانه‌خواری آن‌ها با نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌شوند. بنابراین پاسخ ایمنی (هومورال) در حذف میکروب‌های خارج سلول نقش دارد.

***پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل میکروب‌ها با تولید سایتوکاین‌ها موجب تحریک تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شوند.*** مثال‌هایی از سایتوکاین‌های تولیدشده در پاسخ به الگوهای مولکولی (PAMP) که بر سلول‌های B و سلول T $CD4^+$ و T $CD_8^+$ اثر می‌گذارند، در ادامه آمده است. جزئیات پاسخ‌های لنفوسیتی به این سایتوکاین‌ها در فصل‌های بعدی بیان می‌گردد.

- IL-12 موجب تمایز سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی به سلول‌های اجرایی نوع $T_H1$ می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰).
- IL-1، IL-6 و IL-23 موجب تحریک تمایز سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی به سلول‌های اجرایی نوع $T_H17$ می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۰)
- IL-15 موجب افزایش بقای سلول‌های T $CD8^+$ خاطره می‌شود.
- تولید آنتی‌بادی از سلول‌های B فعال در حضور IL-6 افزایش می‌یابد (بازگشت به فصل ۱۲).

همیارها[1] (ادجوانت‌ها)، موادی هستند که به همراه آنتی‌ژن‌های پروتئینی خالص تجویز میگردند تا موجب ایجاد حداکثر پاسخ ایمنی سلول‌های T شوند. (بازگشت به فصل ۶). این ترکیبات با تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی در محل حضور آنتی‌ژن کارکرد خود را به اجرا می‌گذارند. همیارها در پژوهش‌های تجربی سیستم ایمنی و نیز در واکسن‌های بالینی استفاده می‌شوند. بسیاری از همیارهای مورد استفاده در پژوهش‌های تجربی از میکروب‌ها تهیه شده (مانند مایکوباکتریوم‌های کشته‌شده و یا LPS) و به TLR‌ها متصل می‌شوند. همیاری که به‌طور معمول در واکسن‌های انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، ترکیبی به نام آلوم است که از هیدروکسید آلومینیوم و یا فسفات آلومینیوم تشکیل شده است. مهم‌ترین آثار همیارها عبارتند از،

1. Adjuvants

فعال‌کردن سلول‌های دندریتیک در بروز مقادیر بیش‌تری از مولکول‌های MHC که موجب شناسایی آنتی‌ژن با سلول‌های T می‌شود (پیام اول) افزایش بروز کمک محرک‌ها (پیام دوم) و سایتوکاین‌ها در سلول‌های دندریتیک برای تحریک سلول‌های T و تحریک مهاجرت سلول‌های دندریتیک به مناطق غنی از سلول‌های T در گره‌های لنفاوی.

## سازوکارهایی که پاسخ‌های ایمنی ذاتی را محدود می‌کنند

***انواع سازوکارهای مهاری با تنظیم شدت و مدت پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب محدود شدن آسیب‌های احتمالی به بافت‌های می‌گردند.*** هر چند وجود پاسخ التهابی برای مقابله با میکروب‌ها ضروری است. ولی خطر بالقوه آسیب بافتی و بیماری نیز وجود دارد. چندین فرآیند هم‌زمان و یا اندکی پس از آغاز التهاب فعال می‌شوند تا مانع پیشرفت التهاب گردند. افزون بر این، الگوهای مولکولی (PAMP و DAMP) القاکننده التهاب موجب آغاز فرآیندهای تنظیمی نیز می‌شوند. در اینجا گروهی از این سازوکارهای تنظیمی بررسی می‌گردد.

***سایتوکاین IL-10 از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید و موجب مهار فعالیت آن‌ها نیز می‌شود.*** IL-10 موجب مهار ساخت انواع سایتوکاین‌های التهابی تولیدشده از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال می‌شود (مانند مهار تولید IL-1، TNF و IL-12). از آن‌جا که IL-10 هم از ماکروفاژها تولید و هم باعث مهار ماکروفاژها می‌شود، این سایتوکاین نمونه خوبی از تنظیم‌کننده‌ای با سازوکار بازخورد منفی است. ماکروفاژهایی که به صورت آلترناتیو (فرعی) فعال شده‌اند، نسبت به ماکروفاژهایی که به صورت کلاسیک فعال شده‌اند، IL-10 بیش‌تری تولید می‌کنند. IL-10 از بعضی از سلول‌های غیرلنفاوی نیز تولید می‌شود (مانند کراتینوسیت‌ها). IL-10 از سلول‌های T تنظیمی نیز تولید می‌شود. جزئیات بیش‌تر درباره IL-10 در فصل پانزدهم آمده است.

بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای با تولید طبیعی آنتاگونیست IL-1 موجب مهار رقابتی آن می‌شوند، چرا که از نظر ساختمانی شبیه IL-1 بوده و به گیرنده یکسانی متصل می‌شود. این ترکیب غیرفعال، **آنتاگونیست گیرنده IL-1**[1] (IL-IRA) نامیده می‌شود. محرک‌های یکسانی موجب تولید IL-1 و IL-IRA می‌شوند. مطالعه در موش‌های فاقد ژن IL-IRA، اهمیت این سایتوکاین مهاری در جلوگیری از بیماری‌های التهابی مفاصل و دیگر بافت‌ها را نشان داده است. IL-IRA نوترکیب در درمان بیماری‌های ناشی از فقدان تنظیم تولید IL-1 به‌کار می‌رود. از این بیماری‌ها می‌توان به روماتوئید آرتریت و سندرم‌های تب خانوادگی[2] اشاره کرد. این گیرنده نیز در تنظیم التهاب ناشی از IL-1 به‌کار می‌رود. کارکرد اصلی این گیرنده رقابت یا گیرنده نوع I در اتصال به IL-1 است (گیرنده تله).

***به‌نظر می‌رسد ترشح سایتوکاین‌های التهابی از انواع سلول‌ها، توسط فرآورده‌های ژن‌های اتوفاژی تنظیم شوند.*** جهش‌های هدف‌دار در ژن‌های گوناگون اتوفاژی موجب افزایش ترشح IL-1 و IL-8 توسط انواع سلول‌های گوناگون و گسترش بیماری التهابی روده (IBD) می‌گردد. سازوکارهایی که به کمک آن پروتئین‌های اتوفاژی، ساخت سایتوکاین‌ها را مهار می‌کنند هنوز به‌خوبی شناخته نشده‌اند. این پروتئین‌ها ممکن است فعال‌شدن جسم التهابی یا تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن را تنظیم کنند. ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های اتوفاژی در انسان با بیماری التهابی روده ممکن است به‌دلیل تأثیر گذاشتن این پروتئین‌ها بر روند التهاب یا یکپارچگی سلول‌های اپی‌تلیال باشد.

***مسیرهای انتقال پیام تنظیم‌کننده منفی متعددی وجود دارند که پیام‌های فعال‌سازی ایجادشده با گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو و سایتوکاین‌های مهاری را مسدود می‌کنند.*** پروتئین‌های مهارکننده انتقال پیام سایتوکاین‌ها (SOCS) در واقع مهارکننده مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT در گیرنده سایتوکاین‌ها می‌باشند. پیام‌های TLR با القای ساخت پروتئین‌های SOCS در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک موجب محدودکردن پاسخ این سلول‌ها به سایتوکاین‌های خارجی مانند

1. IL-1 receptor antagonist
2. Familial fever syndrome

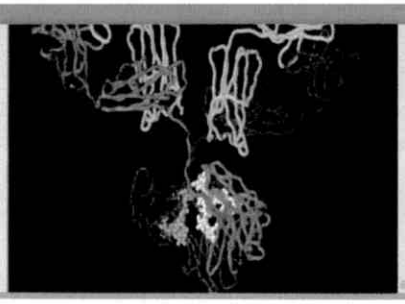
اینترفرون نوع I می‌شود. پاسخ‌های پیش‌التهابی سلول‌ها به پیام‌های TLR با پروتئین SHP-1 تنظیم می‌شود. SHP-1 فسفاتاز درون سلولی است که سبب فروتنظیمی تیروزین کینازها در مسیرهای انتقال پیام لنفوسیتی می‌شود. کینازها و فسفاتازهای متعدد دیگری نیز وجود دارند که پیام‌های TLR، NLR و RLR را مهار می‌کنند.

## چکیده


- سیستم ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی میزان در نبرد با میکروب‌ها است. سازوکارها ایمنی ذاتی پیش از حضور میکروب‌ها نیز وجود دارند. اجزای سلولی سیستم ایمنی ذاتی عبارتند از سلول‌های اپی‌تلیالی، لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های با گیرنده آنتی‌ژن نامتغیر) و ماست‌سل‌ها.
- سیستم ایمنی ذاتی به کمک گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو، ساختارهای مشترک میکروب‌ها به نام PAMP را شناسایی می‌کند. این ساختارها در سطح سلول‌های پستانداران وجود ندارند. این گیرنده‌ها در غشای پلاسمایی، غشاهای اندوزومی و یا درون سیتوزول قرار دارند. MAMP‌ها از مولکول‌های ضروری در بقای میکروب‌ها می‌باشند. بنابراین سازوکارهای فرار میکروب‌ها که ایجاد جهش یا کاهش بروز در مولکول‌های خود است، شامل این مولکول‌ها نمی‌شود. گیرنده‌های الگو، مولکول‌های میزبان موسوم به الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMP) که وجود آن‌ها نشانه آسیب سلولی است را نیز شناسایی می‌کنند.
- گیرنده‌های شبه Toll (TLR) غشایی و اندوزومی از مهم‌ترین خانواده گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو بوده که به لیگاندهای شناسایی‌کننده الگو بوده که به لیگاندهای متعدد میکروبی از جمله ترکیبات دیواره سلولی و اسیدهای نوکلئیک باکتریایی متصل می‌شوند. گیرنده‌های سیتوپلاسمی شناسایی‌کننده میکروب‌ها عبارتند از: گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) که RNA ویروس را می‌شناسند، حس‌گرهای DNA سیتوزولی (CDSs) و گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) که ترکیبات دیواره سلولی باکتری‌ها را می‌شناسند و هم‌چنین کریستال‌های درون سلولی، گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و دیگر شاخص‌های گوناگون عفونت یا آسیب سلولی را شناسایی می‌کنند.
- گیرنده‌های TLR و RLR با فعال‌کردن عوامل رونویسی NF-κB و AP-1 موجب بروز ژن‌های التهابی و با فعال‌کردن IRF سبب ساخت اینترفرون‌های نوع I می‌شوند. جسم التهابی، مجموعه‌ای است که در پاسخ به الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs) تشکیل و موجب تولید انواع فعال سایتوکاین‌های التهابی IL-1 و IL-18 می‌شود. هر مجموعه متشکل از گیرنده‌های شبه NOD، پروتئین سازواگر و آنزیم کاسپاز -۱ است.
- مولکول‌های شناساگر و اجرایی الگو که به‌صورت محلول در پلاسما یافت می‌شوند شامل پنتراکسین‌ها (مانند CRP)، کالکتین‌ها (مانند MBL) و فیکولین‌ها می‌باشند. این گیرنده‌های محلول به لیگاندهای میکروبی متصل و یا سازوکارهای وابسته و غیروابسته به کمپلمان موجب پاک‌سازی میکروب‌ها می‌شوند.
- سلول‌های NK یکی از چندین نوع سلول‌های لنفوئید ذاتی می‌باشند که کارکردهای اجرایی مشترک با سلول‌های T دارند اما گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T را بروز نمی‌دهند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌هایی هستند که با از بین بردن سلول‌های آلوده به عفونت و تولید IFN-γ و فعال‌نمودن ماکروفاژها در دفاع بر ضد میکروب‌های درون سلولی نقش دارند. شناسایی سلول‌های آلوده را گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده سطح سلول NK تنظیم می‌شود. گیرنده‌های مهاری مولکول‌های MHC-I را شناسایی می‌کنند. بنابراین سلول‌های سالم که دارای MHC-I هستند، زنده می‌مانند و

سلول‌های آلوده به ویروس که MHC-I آن‌ها کاهش یافته است با NK تخریب می‌شوند.

- سیستم کمپلمان متشکل از چندین پروتئین پلاسمایی است که با برش‌های پروتئولیتیک به‌طور متوالی فعال‌شده و قطعات پروتئین‌های C3 و C5 را می‌سازند. این قطعات در راه‌اندازی التهاب و اپسونیزه کردن و بیگانه‌خواری میکروب‌ها نقش دارند. فعال‌شدن کمپلمان هم‌چنین با ایجاد حفره در غشای بسیاری از میکروب‌ها آن‌ها را تخریب می‌کند. از آن‌جا که سلول‌های میکروبی فاقد پروتئین‌های تنظیمی مهارکننده کمپلمان می‌باشند، کمپلمان فقط بر سلول‌های میکروبی (و نه سلول‌های میزبان) فعال می‌شود. در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سیستم کمپلمان با فعال‌شدن خودبه‌خودی در سطوح میکروبی و نیز با لکتین اتصالی به مانوز، به‌ترتیب از مسیرهای آلترناتیو و لکتین فعال می‌شود.
- دو کارکرد اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از القای التهاب (با فراخوانی لکوسیت‌های میکروب‌کش و مولکول‌های اجرایی محلول از خون به بافت‌ها) و توقف عفونت ویروسی (با کارکرد ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I). این دو کارکرد با شناسایی الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs) و راه‌اندازی مسیرهای انتقال پیام در بافت‌ها و لکوسیت‌ها آغاز و با فعال کردن عوامل رونویسی برای بروز سایتوکاین‌ها و دیگر میانجی‌های التهاب به انجام می‌رسد.
- سایتوکاین‌های متعددی (که اغلب از ماکروفاژهای فعال تولید می‌شوند) در راه‌اندازی التهاب نقش دارند. IL-1 و TNF موجب فعال شدن سلول‌های اندوتلیال، تحریک تولید کموکاین‌ها و افزایش ساخت نوتروفیل‌ها در مغز استخوان می‌شوند. IL-1 و TNF موجب ساخت IL-6 می‌شوند. این سایتوکاین آثار منتشر از جمله تب ایجاد کرده و نیز سبب ساخت پروتئین‌های مرحله حاد از کبد می‌شوند. IL-12 و IL-18 موجب تولید IFN-$\gamma$ از سلول‌های NK و T و فعال‌کردن ماکروفاژها می‌شوند. این سایتوکاین‌ها در پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها نقش دارند. تعدادی از سایتوکاین‌ها (IL-1,6,12,18) پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متعاقب ایمنی ذاتی را هدایت می‌کنند.
- بافت‌های تحریک‌شده با الگوهای مولکولی (PAMPs و DAMPs)، با تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در طول پاسخ ایمنی ذاتی موجب مهاجرت نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها (پیش‌ساز ماکروفاژها) از خون به بافت‌های ملتهب می‌شوند.
- نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها میکروب‌ها را بلعیده و در درون فاگولیزوزوم‌ها به کمک آنزیم‌ها، ROS و اکسید نیتریک آن‌ها را می‌کشند. ماکروفاژها با تولید سایتوکاین موجب التهاب و بازسازی بافت‌های عفونی نیز می‌شوند. سلول‌های بیگانه‌خوار با انواع گیرنده‌های خود میکروب‌ها و فرآورده‌های آن‌ها را شناسایی و به آن‌ها پاسخ می‌دهند. این گیرنده‌ها عبارتند از: TLR ها، لکتین‌های نوع C، گیرنده‌های رفتگر و گیرنده‌های N- فرمیل متیونین ـ لوسین ـ فنیل‌آلانین.
- مولکول‌های تولیدشده در طول پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و نیز تعیین ماهیت پاسخ آن‌ها می‌شوند. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده با میکروب‌ها با تولید سایتوکاین و مولکول‌های کمک محرک در فعال‌سازی و تمایز سلول‌های T به انواع اجرایی نیز نقش دارند. مسیر آلترناتیو کمپلمان سبب تولید قطعاتی می‌شود که با فراهم‌آوری پیام دوم به فعال‌سازی سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی از آن‌ها کمک می‌کنند.
- پاسخ‌های ایمنی ذاتی با فرآیندهای بازخورد منفی تنظیم شده تا از آسیب بالقوه، بافت‌ها جلوگیری شود. IL-10 سایتوکاینی است که از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک تولید و موجب مهار فعالیت خود آن‌ها می‌شود. ترشح سایتوکاین‌های التهابی با فرآورده‌های ژن اتوفاژی تنظیم می‌شود. مسیرهای انتقال پیام منفی موجب توقف پیام‌های فعال‌سازی ناشی از گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو و سایتوکاین‌های التهابی می‌شود.



فصل

# ۵

# آنتی‌بادی و آنتی‌ژن‌ها


**ساختار آنتی‌بادی، ۱۳۵**

ویژگی‌های کلی ساختار آنتی‌بادی، ۱۳۵

ویژگی‌های ساختاری نواحی متغیر آنتی‌بادی، ۱۳۹

ویژگی ساختاری نواحی ثابت آنتی‌بادی، ۱۴۰

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، ۱۴۵

**سنتز، هم‌آوری و بروز مولکول‌های ایمونوگلوبولین، ۱۴۹**

نیمه عمر آنتی‌بادی‌ها، ۱۵۰

**اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌ها، ۱۵۱**

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های زیستی، ۱۵۲

اصول ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن، ۱۵۴

**روابط ساختاری ـ کارکردی در مولکول‌های آنتی‌بادی، ۱۵۶**

ویژگی‌های مربوط به شناسایی آنتی‌ژن، ۱۵۶

ویژگی‌های مربوط به کارکردهای اجرایی، ۱۵۷

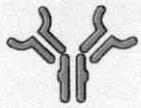
**چکیده، ۱۵۹**


آنتی‌بادی‌ها پروتئین‌های گردشی هستند که در مهره‌داران در پاسخ به تماس با اجزای بیگانه موسوم به آنتی‌ژن‌ها، تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها به‌طور غیرقابل تصوری متنوع هستند و در حد توانایی‌شان برای شناسایی عوامل بیگانه اختصاصی عمل می‌نمایند. آنتی‌بادی‌ها مهم‌ترین و نخستین خط ایمنی هومورال بر ضد همه گروه‌های میکروبی می‌باشند. به‌علت این‌که این پروتئین‌ها نخستین‌بار به‌عنوان مولکول‌های سرمی ایمنی‌زا در برابر سم (توکسین) دیفتری کشف شدند، ضد سم (آنتی‌توکسین) نامیده شدند. هنگامی که مشخص شد پروتئین‌های مشابهی بر ضد بسیاری از مواد، و نه فقط سموم میکروبی، تولید می‌شوند. نام عمومی آنتی‌بادی‌ها را برای آن‌ها برگزیدند. موادی که محرک تولید آنتی‌بادی‌ها[1] بودند و یا بر کمک آن‌ها شناسایی می‌شدند را آنتی‌ژن[2] نامیدند. آنتی‌بادی‌ها، مولکولی مجموعه اصلی سازگاری بافتی یا MCH (بازگشت به فصل ۶) و گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول T (بازگشت به فصل ۷)، سه گروه از مولکول‌هایی هستند که در ایمنی تطبیقی در شناسایی آنتی‌ژن‌ها نقش دارند (جدول ۱-۵). از این گروه‌ها، آنتی‌بادی‌ها به‌طور اختصاصی به طیف وسیعی از ساختارهای آنتی‌ژنی متصل می‌شوند و بیش‌ترین توانایی برای اتصال و افتراق آنتی‌ژن‌های مختلف از همدیگر را دارند. آنتی‌بادی‌ها نخستین گروهی از مولکول‌های متصل‌شونده به آنتی‌ژن هستند که شناخته شدند و ویژگی‌های آن‌ها تعیین شد. بنابراین، ما بحث خود را در مورد چگونگی شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها در سیستم ایمنی با توصیف ساختار و ویژگی‌های اتصال به آنتی‌ژن در مولکول‌های آنتی‌بادی آغاز می‌نماییم.

***آنتی‌بادی‌ها فقط توسط سلول‌های رده لنفوسیت B ساخته می‌شوند و آن‌ها را حداقل به دو شکل***

1. Antibodies
2. Antigen

جدول ۱-۵ ویژگی‌های اتصال به آنتی‌ژن در مولکول‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن در سیستم ایمنی

| ویژگی | اتصال گیرنده مولکول | | |
|---|---|---|---|
| | ایمونوگلوبولین (Ig) | گیرنده سلول T (TCR)* | مولکول‌های MHC* |
| |  | | |
| جایگاه اتصال به آنتی‌ژن | سه CDR در $V_H$ و سه CDR در $V_L$ | سه CDR در $V_\alpha$ و سه CDR در $V_\gamma$ | شکاف اتصال به پپتید آنتی‌ژنی از $\alpha 1$ و $\alpha 2$ (نوع یک) یا $\alpha 1$ و $\beta 1$ (نوع دو) تشکیل شده است |
| ماهیت آنتی‌ژنی که متصل می‌شود | مولکول‌های درشت (پروتئین‌ها، لیپیدها، پلی‌ساکاریدها) و مواد شیمیایی کوچک | مجوعه‌های پپتید و MHC | پپتیدها |
| ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی که شناسایی می‌شوند | شخص‌های خطی و فضایی مولکول‌های درشت و مواد شیمیایی کوچک | شاخص‌های خطی پپتیدها: فقط ۲ یا ۳ اسیدآمینه پپتید به مولکول MHC متصل می‌شود | شاخص‌های خطی: فقط بعضی از اسیدآمینه‌های پپتید |
| میل پیوندی برای اتصال به آنتی‌ژن | ثابت تفکیک ($K_d$) $10^{-7}$ تا $10^{-11}$ مولار، میانگین میل پیوندی ایمونوگلوبولین‌ها طی پاسخ ایمنی افزایش می‌یابد | ($K_d$) $10^{-5}$ تا $10^{-7}$ مولار | ($K_d$) $10^{-6}$ تا $10^{-9}$ مولار؛ اتصال بسیار ثابت |
| سرعت پیوستن و گسستن | پیوستن سریع و گسستن سریع | پیوستن آهسته و گسستن آهسته | پیوستن آهسته و گسستن بسیار آهسته |

* ساختمان و فعالیت مولکول‌های MHC و TCR به ترتیب در فصل‌های ۶ و ۷ تشریح می‌شوند.

CDR= ناحیه تعیین مکمل بودن؛ Ig=ایمونوگلوبولین؛ $K_d$= ثابت تفکیک؛ MHC= مجموعه اصلی سازگاری بافتی؛ TCR= گیرنده سلول T؛ $V_H$= ناحیه متغیر زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین؛ $V_L$= ناحیه متغیر زنجیره سبک ایمونوگلوبولین.

***متفاوت می‌توان یافت: آنتی‌بادی‌های متصل به غشا، که بر سطح لنفوسیت‌های B در نقش گیرنده‌های آنتی‌ژن عمل می‌کنند و آنتی‌بادی‌های ترشحی که در گردش خون، بافت‌ها و سطوح مخاطی به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند و سموم را خنثی می‌کنند تا از ورود و انتشار عوامل بیماری‌زا جلوگیری شود.*** شناسایی آنتی‌ژن با آنتی‌بادی‌های متصل به غشا در سطح سلول‌های B مبتدی یا اختصاصی موجب فعال‌شدن آن‌ها می‌شود و پاسخ ایمنی هومورال آغاز می‌گردد. سلول‌های B فعال‌شده، به پلاسما سل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با همان اختصاصیت گیرنده‌های آنتی‌ژنی تمایز می‌یابند. شکل‌های مختلفی از آنتی‌بادی‌های ترشح شده در پلاسما (بخش مایع خون)، ترشحات مخاطی و هم‌چنین در مایع میان بافتی، حضور دارند. در مرحله اجرایی ایمنی هومورال این آنتی‌بادی‌های ترشحی به آنتی‌ژن متصل شده و چندین سازوکار اجرایی را جهت ریشه کنی آنتی‌ژن آغاز می‌کنند. ریشه کنی آنتی‌ژن اغلب نیازمند برهم‌کنش آنتی‌بادی با دیگر اجزای سیستم ایمنی شامل مولکول‌هایی مانند پروتئین‌های کمپلمان و سلول‌هایی نظیر بیگانه‌خوارها و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. فعالیت‌های اجرایی آنتی‌بادی عبارتند از: خنثی‌سازی میکروب‌ها یا فرآورده‌های سمی میکروبی، فعال‌شدن سیستم کمپلمان، اپسونیزه کردن (تسهیل بلع) عوامل بیماری‌زا برای افزایش بیگانه‌خواری، سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC)، که در آن آنتی‌بادی‌ها میکروب‌ها را مستعد تخریب با سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی می‌کنند و ازدیاد حساسیت زودرس که

در آن آنتی‌بادی‌ها موجب فعال‌شدن ماست سل‌ها در دفع کرم‌های انگلی می‌شوند. این فعالیت‌های آنتی‌بادی با جزئیات بیش‌تر در فصل سیزدهم تشریح شده‌اند.

وقتی خون یا پلاسما لخته شود، آنتی‌بادی‌ها در بخش مایع موسوم به سرم[1] باقی می‌مانند. سرم فاقد عوامل انعقادی است اما همه پروتئین‌های موجود در پلاسما در سرم نیز موجود می‌باشند. هر نمونه سرمی که حاوی مقادیر قابل شناسایی مولکول‌های آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن‌های خاص باشد آنتی‌سرم[2] نامیده می‌شود. مطالعه آنتی‌بادی‌ها و واکنش‌های آن‌ها با آنتی‌ژن‌ها به‌طور معمول سرم‌شناسی[3] نامیده می‌شود. غلظت مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی در سرم برای هر آنتی‌ژن خاص را می‌توان با رقیق‌کردن متوالی سرم تا حدی که پس از واکنش اتصال آنتی‌بادی با آنتی‌ژن قابل مشاهده نباشد، برآورد نمود. به سرم‌های دارای غلظت زیاد مولکول‌های آنتی‌بادی اختصاصی برای هر آنتی‌ژن خاص، سرم با عیار بالا می‌گویند.

هر فرد ۷۰ کیلوگرمی و سالم، ۲ تا ۳ گرم آنتی‌بادی در روز تولید می‌کند که در حدود دو سوم این آنتی‌بادی‌ها از نوع IgA است. این آنتی‌بادی از سلول‌های B فعال و پلاسماسل‌های جدار معده ـ روده‌ای و دستگاه تنفس تولید می‌شود و به‌طور فعال به درون مجاری این نواحی منتقل می‌شود. مقادیر زیاد IgA تولیدی نشان‌دهنده سطح وسیع این اعضا می‌باشد.

## ساختار آنتی‌بادی

شناخت ساختار آنتی‌بادی‌ها اطلاعات مهمی از کارکرد آن‌ها فراهم می‌آورد. آنالیز ساختار آنتی‌بادی هم‌چنین راهی را برای روش ساختن سازوکارهای تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی که از بنیادی‌ترین مسائل ایمنی ذاتی است، هموار نمود. در فصل هشتم در این مورد، ژرف‌تر بحث خواهیم نمود.

پژوهش‌های اولیه ساختمان آنتی‌بادی بر پایه مولکول‌های آنتی‌بادی تخلیص شده موجود در خون افراد ایمن‌شده با آنتی‌ژن‌های مختلف انجام می‌گرفت. این پژوهش‌ها شناخت ساختار دقیق آنتی‌بادی را غیرممکن می‌نمود، زیرا چنین سرمی مخلوطی از آنتی‌بادی‌های متفاوت است که از کلون‌های مختلف لنفوسیت‌های B در پاسخ به پروتئین‌های مختلف (اپی‌توپ‌های) هر آنتی‌ژن ساخته شده است. (هم‌چنین آنتی‌بادی‌هایی، پلی‌کلونال نیز گفته می‌شود. یک راهکار اساسی برای یافتن ساختار آنتی‌بادی‌ها، کشف بیماری مالتیپل میلوما بود. این بیماری در نتیجه تکثیر یک کلون از پلاسماسل‌های بدخیم تولیدکننده آنتی‌بادی ایجاد می‌شود. این بیماران در خون و ادرار خود دارای مقادیر زیادی از مولکول‌های آنتی‌بادی تولیدشده از کلون سرطانی می‌باشند که از نظر بیوشیمیایی یکسان هستند. ایمنی‌شناسان دریافتند که می‌توان این آنتی‌بادی‌ها را به‌صورت هموژن (یک دست) خالص نمود و مورد آنالیز قرار داد. درک این مطلب که سلول‌های میلومایی، ایمونوگلوبولین‌های مونوکلونال تولید می‌کنند، به ابداع فناوری قدرتمند تولید آنتی‌بادی مونوکلونال منجر شد که در ادامه این فصل توضیح داده می‌شود. دسترسی به جمعیت یکنواختی از مولکول‌های آنتی‌بادی و پلاسما سل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی این امکان را فراهم کرد که مولکول‌های آنتی‌بادی از لحاظ ساختاری مورد تجزیه قرار گیرند و هم‌چنین ژن‌های اختصاصی مولکول‌های آنتی‌بادی کلون شود. این پیشرفت موجب افزایش درک ما از سیستم ایمنی تطبیقی شد.

## ویژگی‌های کلی ساختار آنتی‌بادی

پروتئین‌های سرم یا پلاسما را براساس حلالیت آن‌ها به دو گروه آلبومین و گلوبولین دسته‌بندی می‌کنند. افزون بر این می‌توان از آن‌ها را براساس حرکت در میدان الکتریکی با روشی به نام الکتروفورز از یکدیگر جدا کرد. اغلب آنتی‌بادی‌های بدن در میدان الکتریکی در سومین گروه گلوبولین‌ها (گاما) قرار می‌گیرند، به‌همین دلیل برای این گروه، عنوان گاماگلوبولین را انتخاب کردند که سومین حرف الفبای یونانی است. نام رایج دیگر برای آنتی‌بادی با توجه به ایمنی‌زایی بخش گاماگلوبولینی، ایمونوگلوبولین (Ig)[4] می‌باشد. در این کتاب از واژه‌های ایمونوگلوبولین و آنتی‌بادی به‌جای یکدیگر استفاده می‌شود.

***همه مولکول‌های آنتی‌بادی اساس ساختمانی یکسانی دارند اما براساس محل اتصال به آنتی‌ژن تنوع***

1. Serum
2. Antiserum
3. Serology
4. Gamma globulins

**قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهند.** این تنوع برای قدرت آنتی‌بادی‌های متفاوت در اتصال به‌شمار زیادی از آنتی‌ژن‌ها با ساختارهای گوناگون محاسبه می‌شود. بیش از یک میلیون مولکول آنتی‌بادی در هر فرد وجود دارد (از نظر تئوری گنجینه آنتی‌بادی ممکن است بیش از $10^{11}$ نوع مختلف باشد). هر کدام از این مولکول‌های آنتی‌بادی در محل اتصال به آنتی‌ژن اختصاصی خود، توالی اسیدآمینه‌ای متفاوتی دارند. فعالیت‌های اجرایی و ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی معمول آنتی‌بادی‌ها به نواحی از آنتی‌بادی وابسته می‌باشد که به آنتی‌ژن متصل نمی‌شوند و نوع کمی در گنجیه آنتی‌بادی دارند.

هر مولکول آنتی‌بادی دارای ساختار کلی قرینه شامل دو زنجیره سبک یکسان و دو زنجیره سنگین یکسان می‌باشد (شکل ۱-۵). هر دو نوع زنجیره‌های سبک و سنگین از الگویی از واحدهای تکرارشونده و همان ۱۱۰ اسیدآمینه‌ای هستند که هر کدام به‌طور مستقل با الگویی کروی شکل به نام دمین ایمونوگلوبولین (قلمرو ایمونوگلوبولینی)[1] چین خورده‌اند. دمین‌های ایمونوگلوبولینی هر کدام از دو لایه صفحه چین‌دار بتا تشکیل شده‌اند که هر لایه ۳ تا ۵ رشته پلی‌پپتیدی ناهمسو دارد (شکل ۲-۵). دو لایه مجاور صفحات $\beta$[2] یا یک پل‌دی‌سولفیدی مجاور یکدیگر قرار می‌گیرند. هم‌چنین هر کدام از صفحات بتا از طریق یک حلقه به صفحه کناری متصل شده است. در بعضی از این حلقه‌ها اسیدآمینه‌هایی وجود دارند که برای شناسایی آنتی‌ژن حایز اهمیت هستند و در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

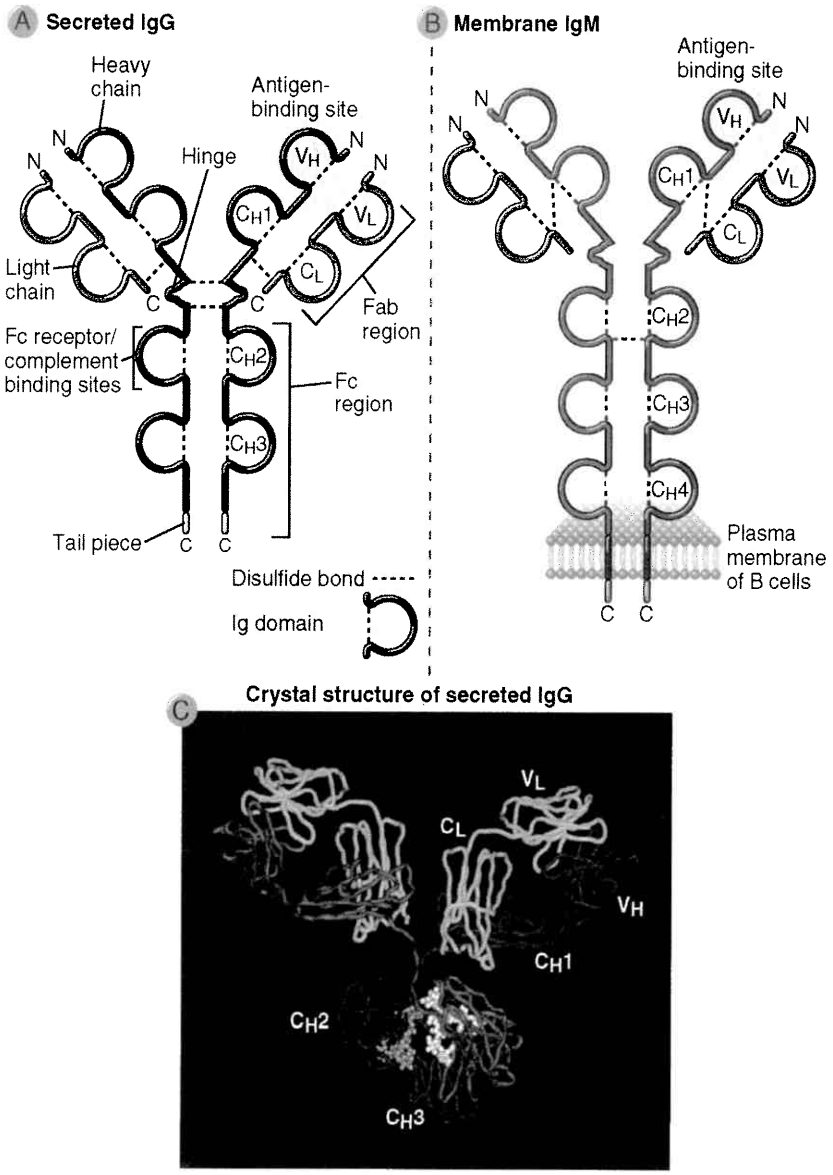
***زنجیره‌های سبک و سنگین هر دو در پایانه آمینی دارای نواحی متغیر (V)[3] بوده که در شناسایی آنتی‌ژن نقش دارند و در پایانه کربوکسیلی خود دارای نواحی ثابت (C)[4] بوده که در فعالیت‌های اجرایی نقش دارند.***

در زنجیره‌های سنگین ناحیه متغیر یک دمین ایمونوگلوبولینی دارد. در زنجیره‌های سبک هر کدام از نواحی متغیر یا ثابت فقط یک دمین ایمونوگلوبولینی دارند. علت نام‌گذاری نواحی متغیر وجود نواحی با توالی‌های اسید آمینه‌ای متفاوت در مولکول‌های مختلف آنتی‌بادی می‌باشد که شاخص خوبی برای تشخیص آنتی‌بادی‌های تولیدشده از کلون‌های متفاوت سلول B می‌باشد. ناحیه متغیر زنجیره سنگین ($V_H$) در مجاورت ناحیه متغیر زنجیره سبک ($V_L$) قرار می‌گیرد و با یکدیگر محل اتصال به آنتی‌ژن را شکل می‌دهند (بازگشت به شکل ۱-۵). از آن‌جا که ساختار پایه هر مولکول آنتی‌بادی دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین دارد، هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دو ناحیه اتصال به آنتی‌ژن خواهد داشت. دمین‌های ناحیه ثابت از جایگاه اتصال به آنتی‌ژن فاصله دارند و در شناسایی آنتی‌ژن شرکت نمی‌کنند. این ناحیه از زنجیره‌های سنگین با مولکول‌های دیگر و سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی واکنش می‌دهند، بنابراین بیش‌تر کارکردهای زیستی آنتی‌بادی‌ها مربوط به این نواحی می‌باشد. افزون بر این، پایانه کربوکسیلی زنجیره‌های سنگین مشابه لنگری سبب پایداری آنتی‌بادی‌ها در غشای پلاسمایی لنفوسیت B می‌شود. نواحی ثابت زنجیره‌های سبک در فعالیت‌های اجرایی دخالتی ندارند و به غشای سلول B نیز به‌طور مستقیم وصل نیستند.

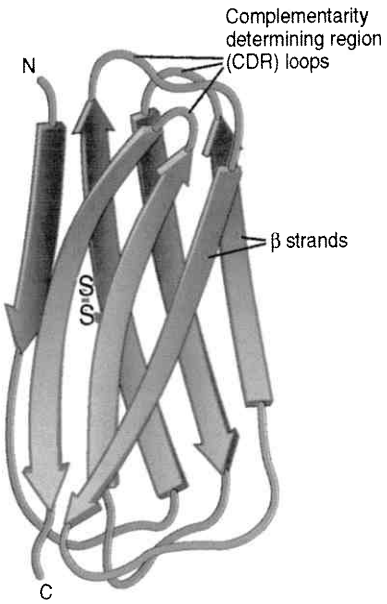
زنجیره‌های سبک و سنگین به‌طور کووالان با پیوندهای دی‌سولفیدی بین بنیان‌های سیستئین در پایانه کربوکسیلی زنجیره سبک و دمین $C_H1$ زنجیره سنگین به هم متصل می‌شوند. برهم‌کنش‌های غیرکووالان دمین‌های $V_L$ و $V_H$ و هم‌چنین دمین‌های $C_L$ و $C_H1$ در اتصال زنجیره‌های سنگین و سبک به همدیگر نقش دارند. دو زنجیره سنگین در هر مولکول آنتی‌بادی از طریق پیوندهای دی سولفیدی به‌طور کووالان به یکدیگر متصل هستند. در مولکول‌های IgG سیستئین در نواحی $C_H2$ نزدیک به ناحیه‌ای به نام لولا شکل می‌گیرند. در ایزوتایپ‌های دیگر پیوندهای دی‌سولفیدی ممکن است در موقعیت‌های دیگر ایجاد شوند. برهم‌کنش‌های غیرکووالان (به‌طور مثال بین سومین دمین $C_H$ یا $C_H3$) نیز احتمال دارد که در جفت‌شدن زنجیره‌های سنگین نقش داشته باشند.

ارتباط بین زنجیره‌های مولکول‌های آنتی‌بادی و فعالیت نواحی مختلف آن‌ها نخستین بار از آزمایشاتی به‌دست آمد که در آن IgG خرگوش با آنزیم‌های پروتئولیتیک به قطعاتی با ویژگی‌های ساختاری و کارکردی مشخص شکسته شد. در مولکول‌های IgG ناحیه لولا حساس‌ترین منطقه به اثر آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشد که بین دمین‌های $C_H1$ و

1. Ig domain
2. $\beta$ sheet
3. Variable region
4. Constant region




**شکل ۱-۵. ساختار مولکول آنتی‌بادی.** A. نمای شماتیک IgG ترشحی که جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از کنار هم قرار گرفتن دمین‌های $V_L$ و $V_H$ تشکیل می‌شوند. موقعیت جایگاه‌های اتصال کمپلمان و گیرنده Fc در نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین به‌طور تقریبی نشان داده شده است. B. نمای شماتیک مولکول IgM متصل به سطح غشا (غشایی) لنفوسیت B مولکول IgM دارای یک دمین $C_H$ اضافی بیش‌تر از IgG می‌باشد. شکل غشایی آنتی‌بادی‌ها واجد بخش‌های درون غشایی و درون سیتوپلاسمی بوده که موجب لنگر انداختن مولکول در غشای پلاسمایی می‌شود. C. نمای ساختاری مولکول IgG انسان با کریستالوگرافی اشعه X، در این نمای نواری از مولکول IgG ترشحی، زنجیره‌های سنگین با رنگ آبی و قرمز و زنجیره‌های سبک با رنگ سبز و کربوهیدرات‌ها با رنگ خاکستری مشخص شده‌اند.




**شکل ۲-۵. ساختار دمین ایمونوگلوبولینی.** هر دمین از دو زنجیره $\beta$ تشکیل شده است که به رنگ زرد و قرمز نشان داده شده است. برای تشکیل دو صفحه بتا با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل شده‌اند. یک دمین C به‌طور شماتیک نشان داده شده که دارای سه و چهار زنجیره $\beta$ در دو صفحه می‌باشد. قابل توجه است حلقه‌هایی که زنجیره‌های $\beta$ را به هم وصل می‌کنند. گاهی اوقات در بعضی از صفحات بتا کنار هم قرار می‌گیرند اما بعضی از حلقه‌ها باعث ارتباط بین دو صفحه بتای متفاوت می‌شوند که باعث ایجاد دمین ایمونوگلوبولینی می‌شوند. سه حلقه در هر دمین متغیر در ایجاد نواحی اتصالی آنتی‌ژن شرکت دارند که نواحی تعیین مکمل (CDRs) نام دارند.

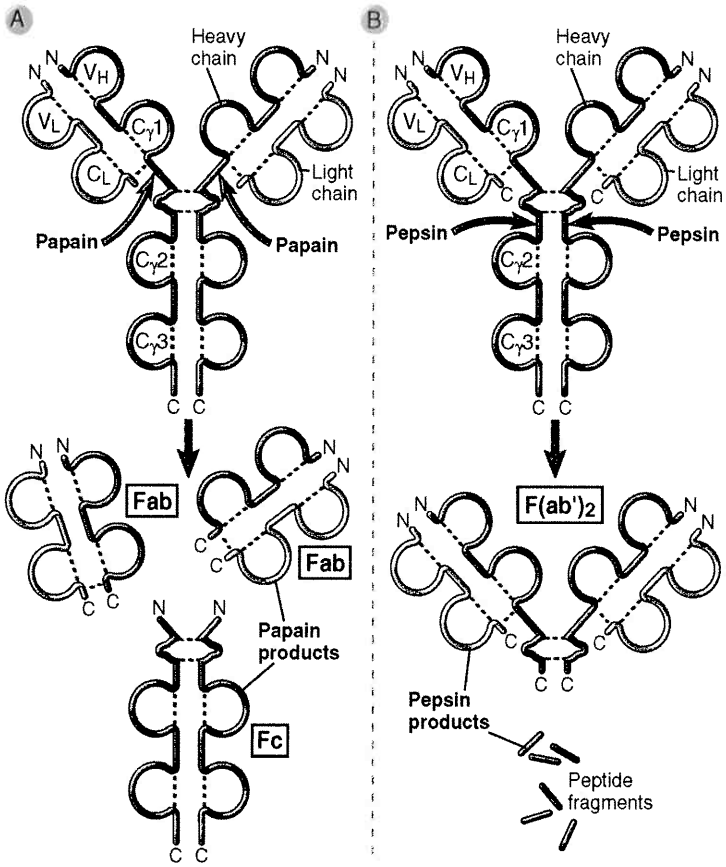
$C_H2$ زنجیره سنگین قرار گرفته است. اگر IgG خرگوش با آنزیم پاپائین در شرایط پروتئولیز محدود مجاور شود، آنزیم بر ناحیه لولا اثر می‌گذارد و IgG را به سه نقطه مجزا می‌شکند (شکل ۳A-۵). که دو قطعه آن مشابه هم می‌باشند. هر قطعه یک زنجیره سبک کامل ($V_L$ و $C_L$) متصل به یک قطعه $C_H$-$C_H1$ از زنجیره سنگین دارد. این قطعات توانایی اتصال به آنتی‌ژن را که وظیفه دمین‌های $V_L$ و $V_H$ می‌باشد، حفظ می‌نمایند. به‌همین دلیل به این قطعات **Fab**[1] (قطعات متصل‌شونده به آنتی‌ژن) می‌گویند.

سومین قطعه از دو پپتید مشابه متصل به هم تشکیل شده است که با پیوندهای دی‌سولفیدی به هم متصل می‌باشند و هر پپتید شامل دمین‌های $C_H2$ و $C_H3$ زنجیره سنگین می‌باشد. این قطعه‌های مولکول IgG به‌دلیل تمایل به مجتمع‌شدن و این‌که به‌صورت شبکه‌ای متبلور در می‌آیند، قطعه **Fc**[2] (کریستالی‌شدنی) نام دارند. اگر برای شکستن مولکول‌های IgG خرگوش از آنزیم پپسین (به جای پاپائین) استفاده شود، نتایج متفاوتی حاصل می‌شود. در شرایط کنترل‌شده آنتی‌بادی در پایانه کربوکسیلی ناحیه لوله می‌شکند و یک قطعه متصل‌شونده به آنتی‌ژن $(Fab')_2$ از مولکول‌های IgG همراه با ناحیه لوله و پیوندهای دی‌سولفیدی بین زنجیره‌های سالم می‌مانند (بازگشت به شکل ۳B-۵).

نتایج حاصل از پروتئولیز محدود IgG با آنزیم‌های پاپائین و پپسین را اغلب نمی‌توان به ایزوتایپ‌های دیگر و یا IgG گونه‌های دیگر به‌غیر از خرگوش تعمیم داد. بااین‌حال سازمان‌بندی پایه مولکول ایمونوگلوبولین که از آزمایشات پروتئولیز IgG خرگوش به‌دست آمد، برای همه مولکول‌های ایمونوگلوبولین حتی در دیگر ایزوتایپ‌ها مشترک است. در حقیقت این آزمایشات، نخستین مدرک برای اثبات این مطلب است که عمل شناسایی آنتی‌ژن و فعالیت‌های اجرایی در مولکول‌های آنتی‌بادی از نظر سازمان‌بندی فضایی جدا از هم می‌باشند.

بسیاری از پروتئین‌های سیستم ایمنی دارای ردیف‌های اسیدآمینه‌ای و ساختمان سوم پروتئینی به‌نسبت مشابهی هستند که ساختاری شبیه مولکول‌های ایمونوگلوبولین دارند. این پروتئین‌های متنوع که از کنار هم قرار گرفتن زنجیره‌های $\beta$ با پیوندهای دی سولفیدی ایجاد شده‌اند. عضو ابرخانواده ایمونوگلوبولین[3] هستند. اعتقاد بر این است که همه ژن‌هایی که دمین‌های شبه ایمونوگلوبولینی این مولکول‌ها را رمز می‌کنند، از یک ژن اجدادی[4] مشترک به‌وجود آمده‌اند. دمین‌های شبه‌ایمونوگلوبولینی براساس نزدیکی و شباهت توالی شدن به دمین‌های IgC و IgV به انواع شبه C و شبه V دسته‌بندی می‌شوند. دمین‌های متغیر

1. Fragment, antigen binding
2. Fragment crystallizable
3. Ig superfamily
4. Ancestral



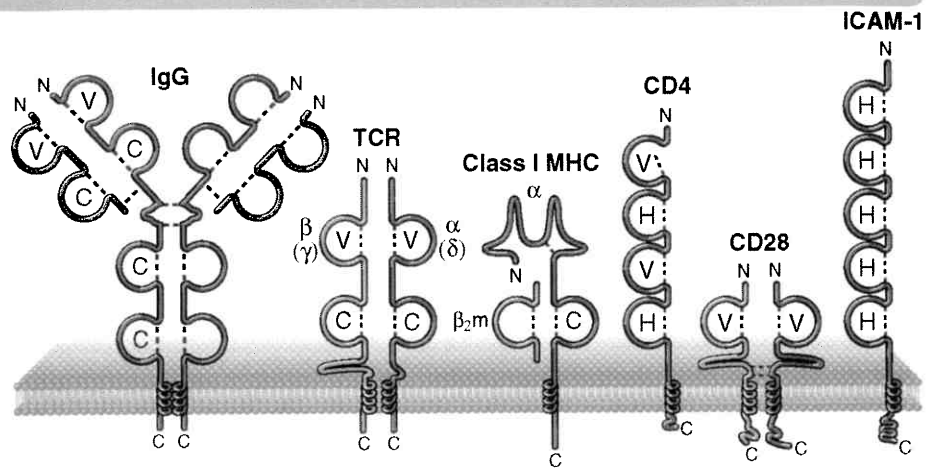

شکل ۳-۵. قطعه‌های پروتئولیتیک حاصل از مولکول‌های IgG. مولکول‌های IgG با آنزیم پاپائین (A) و پپسین (B). در جایگاه‌هایی که با پیکان نشان داده شده است شکسته می‌شوند. پاپائین هر مولکول IgG را به دو قطعه Fab و یک قطعه Fc (FcRs) تقسیم می‌کند، اما پپسین باعث ایجاد یک قطعه دوظرفیتی به نام F(ab′)2 می‌شود. ویژگی‌های ساختاری به‌دست آمده از پروتئولیز IgG خرگوش برای آنتی‌بادی‌های تمام گونه‌ها یکسان است.

در مقایسه با دمین‌های ثابت از پلی‌پپتیدهای بلندتری تشکیل شده‌اند و در ساختمان شبه‌ساندویچی ورقه‌های بتا یک جفت زنجیره بتای اضافی دارند. برخی از اعضای ابرخانواده ایمونوگلوبولین در فصل ۳ (مانند مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال ICAM-1 و VCAM-1) و نیز در فصل ۴ (گیرنده‌های KIR مربوط به سلول‌های NK) شرح داده می‌شوند. نمونه‌هایی از اعضای رایج شبه‌ایمونوگلوبولینی در سیستم ایمنی در شکل ۴-۵ نشان داده شده است.

## ویژگی‌های ساختاری نواحی متغیر آنتی‌بادی

***بیش‌ترین تفاوت در ترتیب اسیدآمینه‌ها در آنتی‌بادی‌های مختلف مربوط به سه قطعه کوچک در نواحی متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک می‌باشد. این قطعات را نواحی بسیار متغیر[1] می‌نامند.*** این نواحی سه حلقه برآمده را شکل می‌دهند. این حلقه‌ها به رشته‌های صفحات بتای مجاور که دمین‌های متغیر پروتئین‌های زنجیره سنگین و سبک را می‌سازند، متصل هستند (شکل ۵-۵). هر یک از نواحی بسیار متغیر دارای حدود ۱۰ اسیدآمینه است که در بین توالی‌های ثابت داربست[2] ناحیه متغیر دمین ایمونوگلوبولینی جای می‌گیرند. در هر مولکول آنتی‌بادی سه ناحیه بسیار متغیر دمین $V_L$ و سه ناحیه بسیار متغیر دمین $V_H$ در کنار همدیگر قرار گرفته و سطح اتصال به آنتی‌ژن را شکل می‌دهند. حلقه‌های بسیار متغیر را می‌توان شبیه انگشتان در نظر گرفت که هر دمین متغیر آن

1. Hypervariable segments
2. Framework




**شکل ۴-۵. نمونه‌هایی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی در سیستم ایمنی.** مثال‌ها شامل: مولکول‌های IgG غشایی، گیرنده سلول T، مولکول MHC نوع I، کمک گیرنده سطح سلول‌های T، مولکول CD4، CD28، مولکول‌های کمک محرک بر سطح سلول‌های T، و مولکول چسبان ICAM-1.

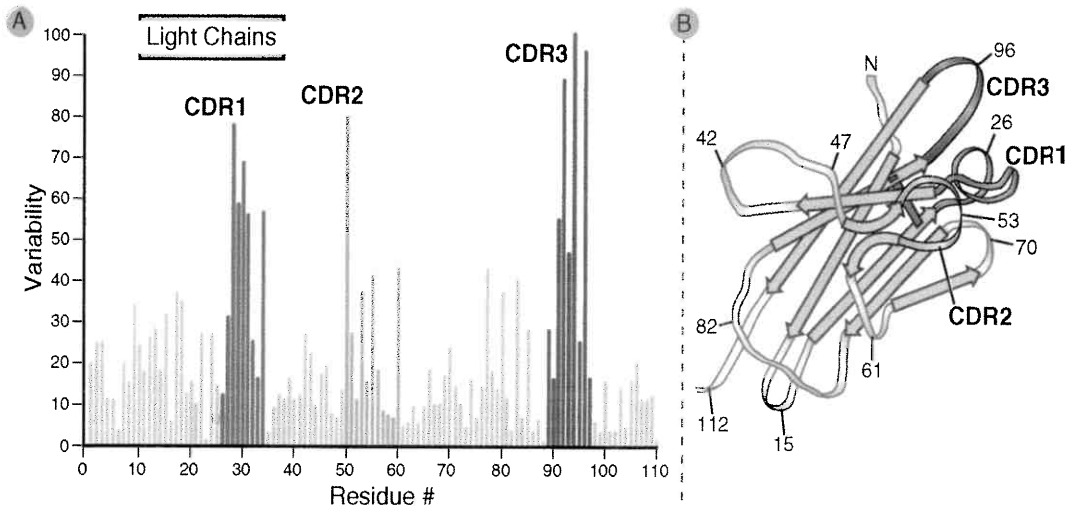
مانند یک انگشت برآمده است. بنابراین سه انگشت از زنجیره سنگین و سه انگشت از زنجیره سبک در کنار هم قرارگرفت و جایگاه اتصالی آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند (شکل ۶-۵). از آنجا که این توالی‌ها، سطحی ایجاد کرده که مکمل شکل فضایی سه‌بعدی هر آنتی‌ژن است به آن‌ها نواحی تعیین‌کننده مکمل[1] (CDRs) می‌گویند که در زنجیره سبک و سنگین از انتهای آمینی $V_L$ یا $V_H$ به ترتیب CDR1، CDR2 و CDR3 هستند. نواحی CDR3 از قطعات $V_L$ و $V_H$ متغیرترین CDR‌ها می‌باشند. همان‌طور که در فصل هشتم خواهید خواند در مقایسه با CDR1 و CDR2 برای ایجاد تنوع در این ناحیه سازوکارهای ژنتیکی بیش‌تری به‌کار گرفته شده است. اختلاف توالی اسیدآمینه‌های قطعات CDR آنتی‌بادی‌های مختلف منجر به پدید آمدن ساختارهای متنوعی شده و موجب اختصاصی‌بودن آنتی‌بادی‌ها برای اتصال به آنتی‌ژن می‌گردد. توانایی چین‌خوردن ناحیه V و شکل‌گیری دمین ایمونوگلوبولینی را به‌طور عمده توالی اسیدآمینه‌های مناطق داربستی مجاور CDR‌ها تعیین می‌کنند. محدودشدن تنوع به سه قطعه کوچک دلیل یکسان‌بودن ساختار پایه همه آنتی‌بادی‌ها برخلاف تنوع در اختصاصیت در میان آنتی‌بادی‌ها گوناگون می‌باشد.

***اتصال مولکول‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن مربوط به فعالیت نواحی بسیار متغیر $V_H$ و $V_L$ است.*** آنالیز مجموعه مجموع آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی با روش کریستالوگرافی نشان می‌دهد که اسیدآمینه‌های نواحی بسیار متغیر، پیوندهای متعددی را با آنتی‌ژن‌ها برقرار می‌سازند (بازگشت به شکل ۶-۵). از آنجا که ردیف اسیدآمینه‌ای CDR3 از دو CDR دیگر متغیرتر است. این CDR بیش‌ترین اتصال را با آنتی‌ژن برقرار می‌کند. به‌هرحال اتصال به آنتی‌ژن فقط حاصل فعالیت CDR‌ها نیست، بلکه احتمال دارد بنیان‌های اسیدآمینه‌ای نواحی داربستی نیز به آنتی‌ژن متصل شوند. افزون بر این در اتصال آنتی‌بادی به برخی از آنتی‌ژن‌ها احتمال دارد که یک CDR یا تعداد بیش‌تری از آن خارج از ناحیه تماس قرار گیرند و در اتصال به آنتی‌ژن شرکت نداشته باشند.

## ویژگی‌های ساختاری نواحی ثابت آنتی‌بادی

***مولکول‌های آنتی‌بادی براساس تفاوت در ساختارهای نواحی ثابت زنجیره سنگین به نوع‌ها و زیرنوع‌های مختلف دسته‌بندی می‌شوند.*** به هر نوع از مولکول‌های

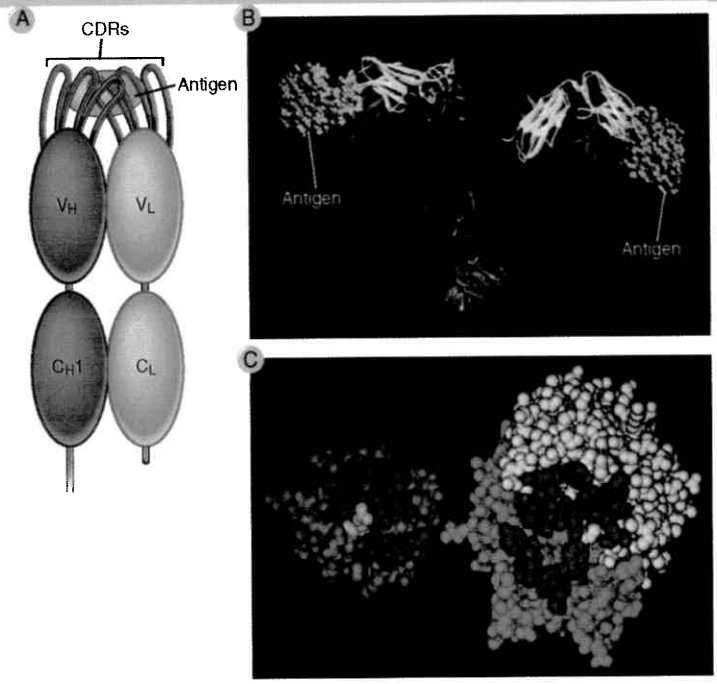
1. Complementary-determining regions




**شکل ۵-۵. نواحی بسیار متغیر در مولکول‌های ایمونوگلوبولین. A.** طرح (Kabat-Wu) از تنوع اسیدآمینه‌ای در مولکول‌های ایمونوگلوبولین هیستوگرام نمایانگر تنوع گسترده بوده که شامل تعداد تفاوت‌ها در هر بنیان اسیدآمینه‌ای در توالی‌های مستقل مختلف زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولینی می‌باشد. نمودار میزان تنوع هر بنیان مزبور در مقابل شماره بنیان از پایانه آمینی را نشان می‌دهد. متغیرترین اسیدآمینه‌ها در سه ناحیه بسیار متغیر به رنگ‌های آبی، زرد و قرمز به ترتیب CDR1، CDR2 و CDR3 قرار می‌گیرند. سه ناحیه بسیار متغیر در زنجیره سنگین نیز وجود دارند. **B.** نمای سه بعدی حلقه‌های بسیار متغیر CDR در دمین V زنجیره سبک. در ناحیه متغیر زنجیره سبک حلقه‌های CDR1، CDR2 و CDR3 به ترتیب به رنگ‌های آبی، زرد و قرمز نشان داده شده‌اند. این حلقه‌ها متناظر نواحی بسیار متغیر در طرح تنوع (الف) می‌باشند. نواحی بسیار متغیر در زنجیره سنگین نیز در سه حلقه قرار گرفته‌اند اما در شکل نشان داده نشده‌اند. همه ۶ حلقه نواحی بسیار متغیر در مولکول آنتی‌بادی در کنار همدیگر قرار می‌گیرند و سطح اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند (بازگشت به شکل ۶-۵).

آنتی‌بادی ایزوتایپ[1] گفته می‌شود که با حروف IgA، IgE، IgG و IgM نشان داده می‌شوند (جدول ۲-۵). در انسان ایزوتایپ‌های IgA و IgG به زیر نوع‌ها یا زیرگروه‌های مرتبط و شبیه به هم به نام‌های IgA1، IgA2، IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4 تقسیم‌بندی می‌شوند (در موش که برای مطالعه پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌شود نیز ایزوتایپ‌های مولکول IgG متفاوت است و به زیرنوع‌های IgG1، IgG2a، IgG2b IgG3 تقسیم می‌شود. برخی از نژادهای موش مثل نژاد C57BL/6 ژن مورد نیاز برای IgG2a را ندارد اما ایزوتایپ مرتبط با آن به نام IgG2c را دارد). نواحی ثابت زنجیره سنگین همه مولکول‌های آنتی‌بادی که متعلق به یک ایزوتایپ یا زیرگروه هستند دارای نواحی اسیدآمینه‌ای مشترک می‌باشند. این توالی‌ها در ایزوتایپ‌ها یا زیرگروه‌های دیگر متفاوت است. زنجیره‌های سنگین با حروف الفبای یونانی که معرف ایزوتایپ آنتی‌بادی است مشخص می‌شوند. برای نمونه، برای زنجیره سنگین IgA1 از حرف $\alpha 1$، IgA2 از $\alpha 2$، IgD از حرف $\delta$، IgE از حرف $\varepsilon$، IgG1 از حرف $\gamma 1$، IgG2 از حرف $\gamma 2$، IgG3 از حرف $\gamma 3$ IgG4 از حرف $\gamma 4$ و برای IgM از حرف $\mu$ استفاده می‌شود. در انسان نواحی ثابت آنتی‌بادی‌های IgM و IgE چهار دمین (بازگشت به شکل ۱-۵) و آنتی‌بادی‌های IgG، IgA و IgD سه دمین دارند. این دمین‌ها را با حروف $C_H$ نمایش می‌دهند که به ترتیب از پایانه آمینی به سمت پایانه کربوکسیلی شماره‌گذاری

1. Isotype



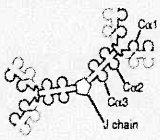
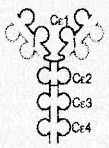
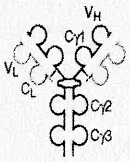
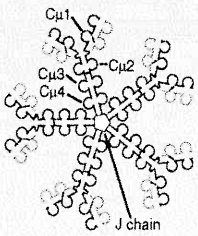

**شکل ۶-۵. اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی. A.** شکل شماتیک نواحی تعیین‌کننده مکلمل (CDRs) که محل اتصال به آنتی‌ژن را ایجاد کرده‌اند. CDR ها از زنجیره سنگین و زنجیره سبک حلقه‌ها هستند که از دمین‌های V ایمونوگلوبولین بیرون زده‌اند و در ترکیب با همدیگر نواحی اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند. **B.** این شکل که مربوط به اتصال آنتی‌ژن پروتئینی کروی (لیزوزیم تخم‌مرغ) به مولکول آنتی‌بادی است. نشان می‌دهد که چگونه جایگاه اتصال به آنتی‌ژن می‌تواند با ماکرومولکول‌های محلول در شکل طبیعی (چین‌خورده) خود سازگار گردد. زنجیره‌های سنگین آنتی‌بادی قرمز رنگ زنجیره‌های سبک زردرنگ و آنتی‌ژن، آبی رنگ می‌باشد. **C.** نمایی از برهم‌کنش سطوح لیزوزیم تخم‌مرغ (سبز رنگ) و قطعه Fab از آنتی‌بادی مونوکلونال ضدلیزوزیم تخم‌مرغ ($V_H$ بی‌رنگ و $V_L$ زردرنگ) نشان داده شده است. بنیان‌هایی از لیزوزیم تخم‌مرغ که با قطعه Fab برهم‌کنش داده‌اند به رنگ قرمز می‌باشد. بنیان گلوتامین در لیزوزیم (قرمز رنگ) که حایز اهمیت می‌باشد، در درون شیار آنتی‌بادی قرار گرفته است.

می‌شوند (به‌طور مثال $C_H1$، $C_H2$ و غیره). در هر ایزوتایپ این نواحی را به‌صورت مشخص‌تر (برای نمونه $C\gamma1$، $C\gamma2$ در IgG) نشان می‌دهند.

***ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های آنتی‌بادی‌های مختلف کارهای اجرایی متفاوتی انجام می‌دهند.*** زیرا اغلب فعالیت‌های اجرایی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها در اثر اتصال نواحی ثابت (C) زنجیره سنگین به گیرنده‌های Fc بر سطح سلول‌های مختلف نظیر بیگانه‌خوارها، سلول‌های NK و ماست‌سل‌ها و یا به پروتئین‌های پلاسما مانند پروتئین‌های کمپلمان انجام می‌گیرد. تفاوت ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های آنتی‌بادی‌ها مربوط به تفاوت اسیدآمینه‌های نواحی ثابت است. به همین دلیل اعمال زیستی آن‌ها نیز متفاوت است. فعالیت‌های زیستی هر کدام از ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی در جدول ۲-۵ ذکر شده‌اند. جزئیات بیش‌تری در این مورد در این فصل و فصل سیزدهم بیان خواهد شد.

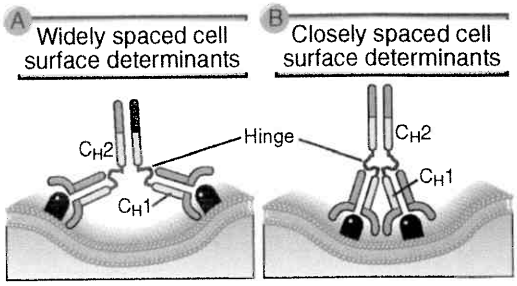
***مولکول‌های آنتی‌بادی انعطاف‌پذیرند و این ویژگی آن‌ها باعث توانایی اتصال آن‌ها به آنتی‌ژن در فواصل مختلف می‌شود.*** هر مولکول ایمونوگلوبولین حداقل دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین دارد، در نتیجه هر مولکول حداقل در جایگاه اتصال به آنتی‌ژن خواهد داشت. هر یک از این جایگاه‌ها از یک زوج دمین $V_L$ و $V_H$ به‌وجود آمده‌اند. بسیاری از مولکول‌های ایمونوگلوبولین

جدول ۲-۵. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی انسانی

| ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی | زیرگروه‌ها (زنجیرهٔ H) | غلظت سرمی (mg/mL) | نیمه‌عمر سرمی (روز) | شکل ترشحی | | فعالیت‌ها |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IgA | IgA1,2 ($\alpha_2$) یا ($\alpha_1$) | ۳/۵ | ۶ | IgA (دایمر) مونومر، دایمر، تریمر |   | ایمنی مخاطی |
| IgD | ندارد ($\delta$) | ناچیز | ۳ | مونومر | | گیرنده آنتی‌ژنی سلول B مبتدی |
| IgE | ندارد ($\varepsilon$) | ۰/۰۵ | ۲ | مونومر |   | دفاع در مقابل انگل‌های کرمی، ازدیاد حساسیت زودرس |
| IgG | ($\gamma$1,$\gamma$2,$\gamma$3,$\gamma$4) IgG1-4 | ۱۳/۵ | ۲۳ | مونومر |   | اپسونیزاسیون، فعال‌کردن کمپلمان، سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی، ایمنی نوزادی، مهار فیدبکی سلول‌های B |
| IgM | ندارد ($\mu$) | ۱/۵ | ۵ | پنتامر |   | گیرنده آنتی‌ژنی سلول B مبتدی (شکل مونومر)، فعال کردن کمپلمان |

می‌توانند موقعیت دو جایگاه خود را به گونه‌ای تنظیم کنند که به دو مولکول آنتی‌ژن موجود در یک سطح (به‌طور مثال سلول) به‌طور هم‌زمان با هر دو جایگاه اختصاصی متصل شوند (شکل ۷-۵). این انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی بیش‌تر مربوط به ناحیه لولا می‌باشد. ناحیه لوله[1] در برخی از ایزوتایپ‌ها در حد فاصل دمین‌های CH2 و CH2 قرار دارد. طول ناحیه لولا در ایزوتایپ‌های مختلف از حدود ۱۰ تا ۶۰ اسیدآمینه متفاوت است. به‌نظر می‌رسد قسمت‌هایی از توالی حالتی انعطاف‌پذیر داشته که سبب تحریک مولکولی قابل توجهی بین دمین‌های $C_H1$ و $C_H2$ می‌شوند. برخی از تفاوت‌های اصلی بین نواحی ثابت زیرنوع‌های IgG در ناحیه لولا متمرکز است. همین امر موجب تفاوت‌های کلی در شکل زیرگروه‌های IgG می‌شود. افزون بر این، انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی، سبب توانایی چرخش هر دمین $V_H$ نسبت به دمین $C_H1$ می‌شود.

1. Hinge region



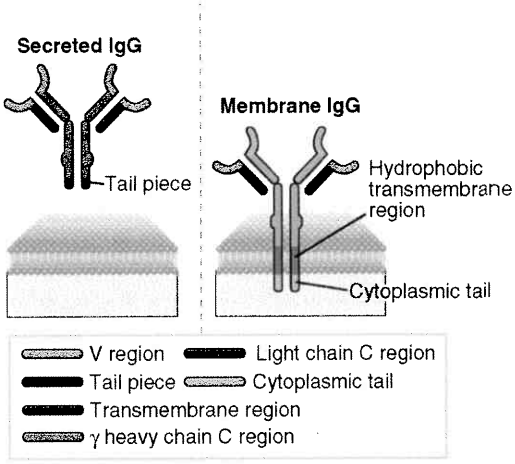

**شکل ۷-۵. انعطاف‌پذیری مولکول‌های آنتی‌بادی هر دو جایگاه اتصالی به آنتی‌ژن در هر مولکول ایمونوگلوبولین قادرند به‌طور هم‌زمان به دو شاخص آنتی‌ژنی جدا از هم با فواصل مختلف متصل شوند.** در شکل (A) هر مولکول ایمونوگلوبولین به دو شاخص دور از هم در سطح سلول متصل شده است. در شکل (B) همان آنتی‌بادی به دو شاخص نزدیک به هم اتصال یافته است. این انعطاف‌پذیری به‌دلیل وجود ناحیه لولا می‌باشد که بین دمین‌های $C_H1$ و $C_H2$ قرار گرفته است. لولا باعث تحرک جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن به‌طور مستقل از دیگر نواحی می‌شود.

زنجیره‌های سبک نیز دو نوع یا ایزوتایپ دارند که کاپا ($\kappa$) و لامبدا ($\lambda$) نامیده می‌شوند. این دو زنجیره سبک با نواحی ثابت پایانه کربوکسیلی (C) از یکدیگر قابل تشخیص هستند. هر مولکول آنتی‌بادی دو زنجیره سبک کاپا و یا دو زنجیره سبک لامبدا به‌طور کامل مشابه دارد. در انسان حدود ۶۰ درصد مولکول‌های آنتی‌بادی دارای زنجیره سبک کاپا و ۴۰ درصد دارای زنجیره سبک لامبدا هستند. تغییر قابل توجه این نسبت در زمان بروز تومورهای مونوکلونال سلول B ایجاد می‌شود. این رده‌های توموری، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که دارای زنجیره سبک یکسانی هستند. بنابراین با تعیین نسبت تغییریافته سلول‌های حامل زنجیره کاپا به سلول‌های حامل زنجیره لامبدا احتمال دارد بتوان به تشخیص لنفوماهای سلول B کمک کرد. در موش تعداد آنتی‌بادی‌های دارای زنجیره کاپا حدود ۱۰ برابر تعداد آنتی‌بادی‌های حاوی زنجیره لامبدا می‌باشد. برخلاف ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین هیچ اختلاف شناخته شده‌ای در کارکرد این آنتی‌بادی‌ها دارای کاپا یا لامبدا مشاهده نمی‌شود.

***تفاوت آنتی‌بادی‌ها در هر دو نوع ترشحی و متصل به غشا، مربوط به توالی اسیدآمینه‌ای پایانه کربوکسیلی ناحیه C زنجیره سنگین می‌باشد.*** در انواع ترشحی که در خون یا دیگر مایعات خارج سلولی یافت می‌شوند. بخش پایانه کربوکسیلی آب‌دوست می‌باشد. شکل غشایی آنتی‌بادی دارای پایانه کربوکسیلی کشیده است که حاوی یک مارپیچ آلفای درون غشایی آب‌گریز و یک توالی اسیدآمینه‌ای با بار الکتریکی مثبت در درون سیتوپلاسم و نزدیک غشا می‌باشد. این اسیدهای آمینه با بار مثبت به قسمت سرگروه‌های فسفات لایه درونی غشا پلاسمایی که بار منفی دارند متصل می‌شوند و به لنگراندازی این پروتئین‌ها در غشا پلاسمایی کمک می‌کنند (شکل ۸-۵). در مولکول‌های IgM و IgD غشایی، بخش سیتوپلاسمی زنجیره سنگین کوتاه است و فقط به اندازه سه بنیان اسیدآمینه طول دارد. در مولکول‌های IgG و IgM غشایی این قطعه بلندتر است و تا ۳۰ بنیان اسیدآمینه طول دارد.

IgG و IgE ترشحی و همه مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی بدون توجه به نوع ایزوتایپ و با در نظر گرفتن ساختار پایه آنتی‌بادی‌ها، تک واحدی می‌باشند (برای نمونه، دارای دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک هستند). اما انواع ترشحی IgM و IgA مجموعه چندواحدی می‌باشند که دو یا بیش‌تر از دو واحد ساختمانی آنتی‌بادی چهار زنجیره‌ای دارند که به‌صورت کووالان به یکدیگر متصل شده‌اند. IgM ممکن است به‌صورت پنج واحدی و شش واحدی ترشح شود. درحالی‌که IgA ترشح می‌شود. این آنتی‌بادی‌های چندواحدی با برهم‌کنش نواحی خاصی موسوم به قطعه‌های دمی که در پایانه کربوکسیلی زنجیره‌های آلفا ($\alpha$) و مو ($\mu$) قرار دارند، ایجاد می‌گردند (بازگشت به جدول ۲-۵). مولکول‌های چندواحدی IgM و IgA هم‌چنین دارای نوعی پپتید ۱۵ کیلودالتونی با نام زنجیره پیونددهنده[1] (J) (اتصالی) هستند که با پیوند دی‌سولفیدی به قطعات دمی وصل می‌شود و موجب پایداری مجموعه چندواحدی و انتقال آن‌ها از عرض سلول‌های اپی‌تلیال از سطح پایه به سطح مجرا می‌گردد. هم‌چنان‌که بعدها خواهیم

1. Joining chain




**شکل ۸-۵. انواع غشایی و ترشحی زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین.** انواع غشایی زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین، اما نه انواع ترشحی، حاوی نواحی درون غشایی شامل بنیان‌های اسیدآمینه‌ای آب‌گریز و دمین‌های سیتوپلاسمی می‌باشند که به‌طور قابل ملاحظه‌ای در انواع ایزوتایپ‌های مختلف است. بخش سیتوپلاسمی نوع غشایی زنجیره مو ($\mu$) حاوی فقط ۳ بنیان اسیدآمینه‌ای است. درحالی‌که ناحیه سیتوپلاسمی زنجیره‌های سنگین IgG حاوی ۲۰ تا ۳۰ بنیان اسیدآمینه‌ای است. ساختار انواع ترشحی آنتی‌بادی‌ها با قطعات دمی در پایانه کربوکسیلی به انتها می‌رسد که این قطعه دمی در میان ایزوتایپ‌های مختلف متفاوت است. زنجیره $\mu$ دارای قطعه دمی بلند (با ۲۱ بنیان) بوده که در تشکیل پنتامر شرکت دارد، درحالی‌که IgG ها دارای قطعه دمی کوتاه (با ۳ بنیان) می‌باشند.

دید، اشکال چندواحدی آنتی‌بادی‌ها با میل ترکیبی تام بیش‌تری نسبت به آنتی‌بادی‌های تک ظرفیتی متصل می‌شوند، این شرایط حتی اگر هر دو نوع آنتی‌بادی دارای Fab ها می‌باشند که به‌صورت جداگانه و به اندازه یکدیگر به آنتی‌ژن متصل شوند، نیز برقرار است.

آنتی‌بادی‌های گونه‌های مختلف در نواحی ثابت (C) و نواحی داربستی قطعات متغیر (V) با یکدیگر تفاوت دارند. بنابراین زمانی که مولکول‌های ایمونوگلوبولین یک گونه به گونه دیگر تزریق شود (برای نمونه، آنتی‌بادی‌های موجود در سرم اسب یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی به انسان تزریق شوند) سیستم ایمنی گیرنده واکنش داده و به‌طور عمده در مقابل نواحی ثابت ایمونوگلوبولین‌های تزریق شده تولید آنتی‌بادی می‌نمایند. این پاسخ در بیش‌تر موارد باعث ایجاد بیماری می‌گردد که بیماری سرم[1] نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۱۹) و بدین روش باعث ایجاد محدودیت درمان افراد با آنتی‌بادی‌های تولیدشده با دیگر گونه‌ها می‌شود. تلاش‌های زیادی برای غلبه بر این مشکل با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال صورت گرفته است که در ادامه با جزئیات بیش‌تر توضیح داده می‌شود.

تفاوت‌های جزیی حتی در توالی آنتی‌بادی‌های افراد مختلف جریی حتی در توالی آنتی‌بادی‌های افراد مختلف از یک گونه نیز وجود دارد که نشان‌دهنده وجود پلی‌مورفیسم‌های ارثی در نواحی ژنی رمزکننده زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد. در این ارتباط زمانی که بتوان یک ژن پلی‌مورف را در بعضی از افراد یک گونه با آنتی‌بادی شناسایی نمود. هر یک از اشکال ژن مزبور آلوتایپ[2] خوانده می‌شود و آنتی‌بادی که این شاخص آلوتایپی را شناسایی می‌کند، آنتی‌بادی آنتی‌آلوتایپ خوانده می‌شود. اختلاف بین نواحی متغیر مولکول‌های آنتی‌بادی در نواحی CDR بوده و تشکیل‌دهنده ایدیوتایپ[3] آنتی‌بادی‌ها می‌باشد. این آنتی‌بادی که نواحی CDR آنتی‌بادی دیگری را شناسایی می‌کند. آنتی‌بادی ضدایدیوتایپ خوانده می‌شود. نظریه جالبی وجود دارد که عنوان می‌کند افراد آنتی‌بادی‌های ضدایدیوتایپ خودی را تولید می‌کنند تا باعث کنترل پاسخ‌های ایمنی شود. البته شواهد کمی برای اثبات اهمیت اثر این سازوکار در تنظیم ایمنی وجود دارد.

## آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

تومور پلاسماسل‌ها (میلوما یا پلاسماسیتوما) مونوکلونال می‌باشد. بنابراین آنتی‌بادی که ایجاد می‌کنند بر ضد یک آنتی‌ژن، اختصاصیت دارد. در بیش‌تر موارد اختصاصی بودن آنتی‌باید مشتق از تومور شناخته نمی‌شود. بنابراین

1. Serum sickness
2. Allotype
3. Idiotype

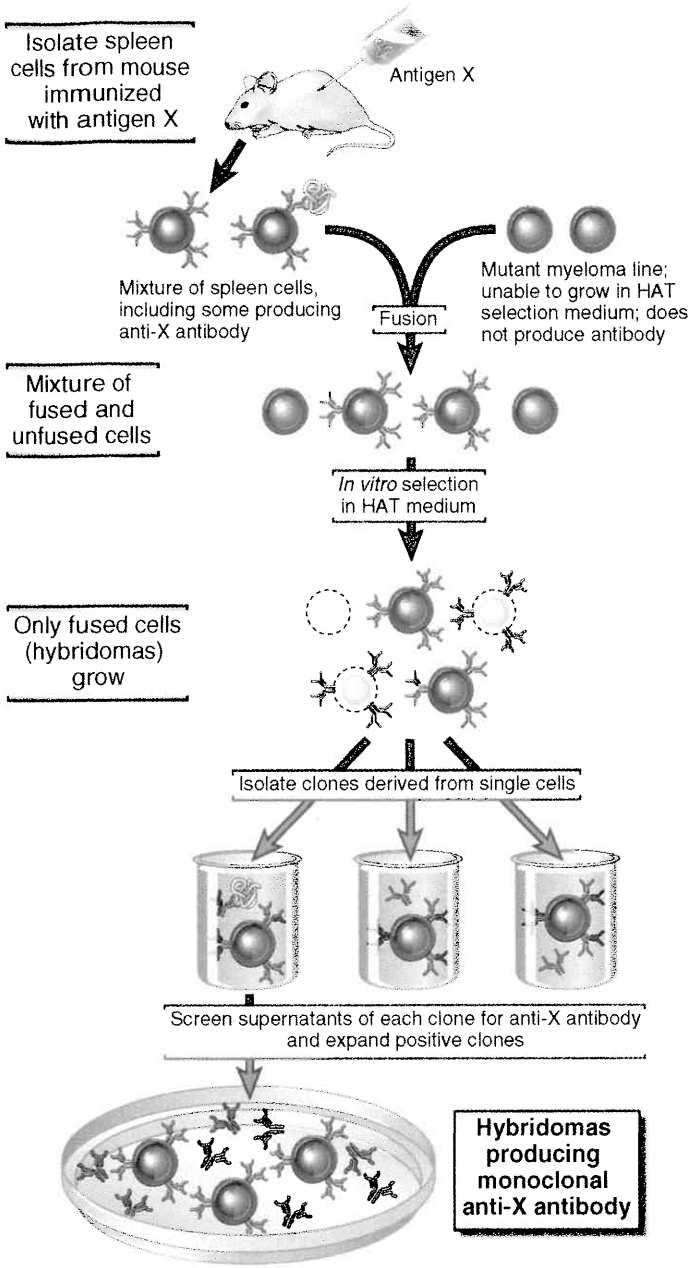
آنتی‌بادی مورد نظر را نمی‌توان برای شناسایی و یا اتصال به مولکول مورد نظر به کار برد. به‌هرحال با کشف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تولید شده از سلول‌های توموری این فکر حاصل شد که می‌توان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد نیاز را از طریق نامیراکردن سلول‌های اختصاصی تولیدکننده آنتی‌بادی به‌دست آورد که این سلول‌ها را از طریق ایمنی‌زایی حیوانات با آنتی‌ژن مورد نظر به‌دست می‌آورند. جورج کهلر[1] و سزار میلشتین[2] تکنیک انجام این کار را در سال ۱۹۷۵ ابداع کردند که یکی از باارزش‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه پژوهش‌ها علمی و علوم بالینی می‌باشد. اصول این تکنیک بر پایه ادغام سلول‌های B حیوانات ایمن‌شده (به‌طور عمده موش) با رده سلول میلومایی می‌باشد که در نهایت سلول‌ها تحت شرایطی کشت داده می‌شوند که سلول‌های ادغام‌نشده طبیعی و توموری توانند رشد کنند (شکل ۹-۵). سلول‌های ادغام‌شده که تکثیر می‌یابند هیبریدوما خوانده می‌شوند. هر هیبریدوما فقط یک نوع ایمونوگلوبولین تولید می‌کند. آنتی‌بادی تولیدشده با هر کلون از سلول‌های هیبریدوما برای اتصال به آنتی‌ژن مورد نظر غربالگری می‌شود و در نهایت تک‌کلونی که آنتی‌ژن مورد نظر را شناسایی می‌کند، انتخاب شده و تکثیر می‌یابد. محصول این کلون اختصاصی آنتی‌بادی مونوکلونال[3] (تک‌دودمانی) است که هر کدام برای یک اپی‌توپ مشخص روی یک آنتی‌ژن که حیوان در برابر آن ایمن شده و با آن می‌توان کلون‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی نامیرا را شناسایی نمود، اختصاصیت دارد.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربردهای گسترده‌ای در پژوهش‌ها، تشخیص‌های پزشکی و درمان دارند. برخی از کاربردهای معمول آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در ادامه آمده است.

- ***شناسایی شاخص‌های منحصر به فرد برخی از انواع رده‌های سلولی.*** اساس دسته‌بندی جدید لنفوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها براساس شناسایی جمعیت‌های اختصاصی سلول‌ها با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها برای مشخص کردن خوشه تمایزی[4] (CD) انواع سلول‌ها به‌کار می‌رود (بازگشت به فصل ۲).
- ***تشخیص ایمنی.*** تشخیص بسیاری از عفونت‌ها و بیماری‌های سیستمیک، براساس آشکارسازی آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی گردشی یا موجود در بافت‌ها با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و با استفاده از تکنیک‌های سنجش ایمنی می‌باشد (پیوست IV).
- ***شناسایی تومور.*** آنتی‌بادی‌های اختصاصی مونوکلونال نشان‌دار برای پروتئین‌های سلولی به‌کار می‌روند که به کمک آن‌ها می‌توان بافت منبع تومورها را با رنگ‌آمیزی برش‌های بافتی تومورها، مشخص کرد.
- ***درمان.*** پیشرفت‌ها در پژوهش‌های پزشکی منجر به شناسایی سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌ها شده است. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌علت اختصاصی بودن زیادی که دارند به‌عنوان ابزاری برای هدف‌گیری این سلول‌ها و مولکول‌ها به‌کار می‌روند. امروزه بسیاری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای درمان به‌کار می‌روند (جدول ۳-۵). برخی از این موارد عبارتند از: استفاده از آنتی‌بادی‌ها بر ضد عامل نکروزدهنده تومور (TNF) در درمان آرتریت روماتوئید آنتی‌بادی‌های ضد CD26 برای درمان لوسمی‌های سلول B، آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده عامل رشد اپیدرمی نوع ۲ در بیماران با سرطان پستان، آنتی‌بادی‌های ضدعامل رشد اندوتلیالی رگی (یک سایتوکاین که رگ‌زایی را افزایش می‌دهد) در بیماران مبتلا به سرطان کولون و غیره.
- ***بررسی فعالیت مولکول‌های سطحی و یا ترشحی سلول.*** در پژوهش‌های ایمنی‌شناسی برای تعیین عمل مولکول‌های سطحی سلول از آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که با اتصال به مولکول‌ها موجب تحریک یامهار فعالیت سلولی می‌گردند، استفاده می‌شود. هم‌چنین آنتی‌بادی‌ها می‌توانند سایتوکاین‌ها را خنثی سازند، به‌طور معمول از آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص حضور این هورمون‌های پروتئینی و نقش عملی آن‌ها در بدن (in vivo) و شرایط آزمایشگاه (in vitro) نیز بهره می‌برند.

---

1. Georges Kohler 2. Cesar Milstein
3. Monoclonal antibody
4. Cluster of differentiation (CD)




**شکل ۹-۵. تولید آنتی‌بادی مونوکلونال** در این فرآیند سلول‌های طحال موش‌هایی که با آنتی‌ژن مشخصی یا مخلوطی از آنتی‌ژن‌ها ایمن شده‌اند با سلول‌ها رده میلوما که از نظر آنزیمی نقص دارند، ادغام می‌شوند. این عمل با مواد شیمیایی مثل پلی‌اتیلن گلیکول صورت می‌گیرد و باعث ادغام غشای پلاسمایی سلول‌ها شده که سلول‌های هیبریدی تشکیل می‌شوند که بسیاری از کروموزوم‌های سلول‌های ادغام‌شده را دارند. سلول‌های میلومایی به این دلیل انتخاب می‌شوند که ایمونوگلوبولین‌ها را ترشح نمی‌کنند. سپس سلول‌های هیبریدی در محلولی قرار می‌گیرند که به سلول‌های نامیرا اجازه رشد می‌دهد. این سلول‌های هیبریدی رشد می‌کنند و از لحاظ تولید آنتی‌بادی مورد نظر بررسی می‌شوند. محلول مورد نظر حاوی هیپوگزانتین، آمینوپترین و تیمیدین می‌باشد و محیط HAT خوانده می‌شود. دو روش برای سنتز پورین در اکثر سلول‌ها وجود دارد. مسیر تازه‌ساز (denovo) که نیازمند تتراهیدروفولات می‌باشد و مسیر بازیافت (Salvage) که از آنزیم هیپوگزانتین ـ گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) استفاده می‌کند، سلول‌های میلومایی که فاقد HGPRT می‌باشند به‌عنوان شریک ادغام به‌کار می‌روند و این سلول‌ها به‌طور معمول برای زنده ماندن از مسیر دنوو برای سنتز پورین استفاده می‌کنند. در حضور آمینوپترین، تتراهیدروفولات ساخته نمی‌شود که باعث ایجاد نقص در مسیر معمول سنتز پورین شده و هم‌چنین نقص اختصاصی در سنتز بیولوژیک پیریمیدن در سنتز TMP از dUMP می‌باشد. سلول‌های هیبریدی، HGPRT را از سلول‌های طحال دریافت می‌کنند و توانایی کنترل تکثیر سلول‌های میلومایی را دارند. اگر این سلول‌ها هیپوگزانتین و تیمیدین دریافت کنند می‌توانند در غیاب تتراهیدروفولات DNA تولید کنند. در آخر فقط سلول‌های هیبریدی می‌توانند در محیط HAT زنده بمانند.

جدول ۳-۵ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استفاده شده در بالین

| هدف | اثر | بیماری‌ها |
|---|---|---|
| **بیماری‌های التهابی (ایمونولوژیک)** | | |
| اینتگرین‌های $\alpha 4$ | مهار خروج سلول‌های ایمنی از خون به روده و VNS | بیماری کرون و MS |
| BAFF | مهار بقای سلول B | SLE |
| CD3 | تخلیه سلول‌های T | پیوند |
| CD11a | مهار مهاجرت سلول‌های التهابی | پسوریازیس |
| CD20 | تخلیه سلول‌های B | لنفومای سلول B، آرتریت روماتوئید، MS و دیگر بیماری‌های التهابی |
| CD25 (IL-2R$\alpha$) | مهار کارکرد سلول T | پیوند |
| IgE | مهار کارکرد IgE | آسم مرتبط با آلرژی |
| گیرنده IL-6 | مهار التهاب | آرتریت روماتوئید |
| TNF | مهار التهاب | آرتریت روماتوئید، کرون و پسوریازیس |
| **سرطان** | | |
| CD30 | تخلیه لنفوسیت‌ها | لنفومای سلول بزرگ آناپلاستیک و لنفومای هوجکین |
| CD33 | تخلیه سلول‌های میلوئید، فعال‌شدن پیام‌های مهاری در سلول‌های میلوئید | لوکمی میلوئید حاد |
| CD52 | تخلیه لنفوسیت‌ها | لوکمی لنفوسیتی مزمن |
| CTLA-4 | فعال شدن سلول‌های T | ملانوما |
| EGFR | جلوگیری از رشد سلول‌های توموری اپی‌تلیال | سرطان‌های کولورکتال، ریه و سر و گردن |
| HER2/Neu | جلوگیری از پیام‌رسانی EGF، تخلیه سلول‌های توموری | سرطان پستان |
| PD-1 | فعال‌شدن سلول‌های T اجرایی | ملانوما، کارسینومای سلول کلیوی، دیگر تومورها |
| PD-L1 | فعال شدن سلول‌های T اجرایی | ملانوما، کارسینومای سلول کلیوی، دیگر تومورها |
| VEGF | مهار آنژیوژنز تومور | سرطان پستان، کولون و دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن |
| CD20 (بازگشت به بالا) | مهار آنژیوژنز تومور | سرطان پستان، کولون و دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن |
| **دیگر بیماری‌ها** | | |
| C5 | مهار لیز با میانجی‌گری کمپلمان | هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)، سندرم اورمی همولیتیک آتیپیک |
| گلیکوپروتئین IIb/IIIa | مهار تجمع پلاکتی | بیماری‌های قلبی - عروقی |
| لیگاند RANK | مهار پیام‌رسانی | پوکی استخوان پس از یائسگی، متاستاز تومورهای سفت به استخوان |
| پروتئین RSV F | مهار ورود ویروس | عفونت ویروس سینسیشیال تنفسی |

یکی از محدودیت‌های استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در درمان این است که این آنتی‌بادی‌ها با ایمن کردن موش به آسانی تولید می‌شوند، اما بیماران تحت درمان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی احتمال دارد که آنتی‌بادی‌هایی بر ضد ایمونوگلوبولین موش به نام آنتی‌بادی ضدموشی انسانی[1] (HAMA) تولید نمایند. این آنتی‌بادی‌های ضدایمونوگلوبولین، سبب حذف

1. Haman anti-mouse antibody

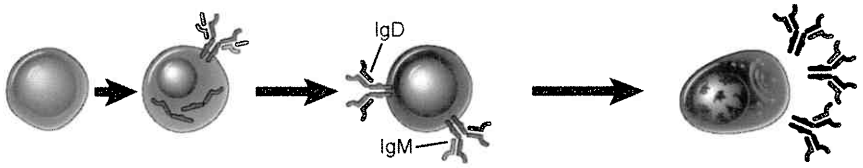
آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تزریق‌شده می‌شوند و بیماری سرم را پدید می‌آورند. برای گسترش استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تکنیک‌های مهندسی ژنتیک به‌کار گرفته شده‌اند. DNA های مکمل[1] (cDNA) که رمزکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند، از سلول‌های هیبریدوما جدا شده و این ژن‌ها می‌توانند در محیط آزمایشگاه به‌کار روند. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد فقط بخش‌های کوچکی از مولکول آنتی‌بادی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و دیگر بخش‌ها، داربست، مولکول را تشکیل می‌دهند. این نوع سازمان‌بندی ساختاری در مولکول آنتی‌بادی به ما امکان می‌دهد که برای ایجاد ژن دورگه[2]، قطعه‌های DNA رمزکننده نواحی اتصال به آنتی‌ژن از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی را به cDNA ناحیه Fc پروتئین (آنتی‌بادی) میلومایی انسان «متصل» نمایند. وقتی محصول این ژن که پروتئینی دورگه است در سلول تولید می‌گردد، اختصاصی بودن آنتی‌بادی حفظ می‌شود. چنین پروتئینی نوعی آنتی‌بادی به‌طورکامل انسانی شده خواهد بود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌طورکامل انسانی شده دارای استفاده بالینی نیز می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها با استفاده از روش‌های نمایش فاژی یا سلول‌های B موش‌های تراریخته‌ای که ایمونوگلوبولین‌های انسانی را بروز می‌دهند، به‌دست می‌آیند. احتمال این‌که آنتی‌بادی‌های به‌طورکامل انسانی شده «بیگانه» شناخته شده و سبب القای پاسخ‌های ایمنی شوند، بسیار اندک است. اگرچه نسبتی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌طورکامل انسانی شده به‌کار رفته در درمان، بنا بر دلایل نامشخص به آنتی‌بادی‌های بلوکان (مهاری) تبدیل می‌شوند.

## سنتز، هم‌آوری و بروز مولکول‌های ایمونوگلوبولین

زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین، همانند اکثر پروتئین‌های غشایی و ترشحی در ریبوزوم‌های متصل به غشای شبکه اندوپلاسمی خشن ساخته می‌شوند. سپس پروتئین به درون شبکه اندوپلاسمی منتقل و در طی این انتقال زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین N- گلیکوزیله می‌شوند. چین‌خوردگی صحیح زنجیره‌های سنگین و هم‌آوری آن‌ها با زنجیره‌های سبک با کمک پروتئین‌هایی در شبکه اندوپلاسمی به نام چاپرون‌ها[3] انجام می‌گیرد. این پروتئین‌ها شامل کالنکسین[4] و مولکولی به نام Bip (پروتئین متصل‌شونده[5]) می‌باشند. این پروتئین‌ها به پلی‌پپتیدهای ایمونوگلوبولینی تازه ساخته شده متصل شده و باعث می‌شوند مولکول‌های ایمونوگلوبولینی حفظ یا تجزیه شوند مگراین‌که به‌طور مناسب چین خورده و به شکل مولکول‌های ایمونوگلوبولینی هم‌آوری شوند. زنجیره‌های سنگین و سبک با به‌وجود آمدن پیوندهای کووالان دی‌سولفیدی در شبکه اندوپلاسمی پایدار می‌شوند. پس از هم‌آوری، مولکول‌های ایمونوگلوبولینی از چاپرون‌ها جدا شده و به سوی کیسه‌های دستگاه گلژی حرکت می‌کنند. در این محل کربوهیدرات‌ها تغییر یافته و آنتی‌بادی‌ها در وزیکول‌هایی به‌سوی غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ترشحی به خارج از سلول (فضای بین سلولی) منتقل می‌گردند.

***بلوغ سلول B و تمایز آن‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان همراه با تغییرات اختصاصی در بروز ژن ایمونوگلوبولین می‌باشد.*** پیامد این امر تولید مولکول‌های ایمونوگلوبولین به اشکال مختلف است (شکل ۱۰-۵). ابتدایی‌ترین سلول در رده لنفوسیت B که توانایی تولید پلی‌پپتیدهای ایمونوگلوبولینی را دارد سلول pre-B[6] (پیش سلول -B) می‌باشد که زنجیره‌های سنگین $\mu$ را به شکل غشایی تولید می‌کند. زنجیره‌های $\mu$ در اتصال با پروتئین‌هایی به نام زنجیره‌های سبک جانشین[7] نقش گیرنده سلول pre-B را دارند. بخش اندکی از گیرنده سلول‌های B نابالغ و بالغ، زنجیره‌های کاپا و لامبدا را نیز تولید می‌کنند که به پروتئین‌های $\mu$ متصل شده و مولکول‌های IgM را به‌وجود می‌آورند. سلول‌های B بالغ انواع غشایی IgM و IgD (زنجیره‌های سنگین مو و دلتای متصل به زنجیره‌های گابا یا لامبدا) را بروز می‌دهند. این مولکول‌های ایمونوگلوبولینی غشایی نقش گیرنده‌های سطحی سلول برای شناسایی آنتی‌ژن را دارند و فعال‌شدن سلول B را

1. Complementary DNAs
2. Hybrid gene
3. Chaperones
4. Calnexin
5. Binding protein
6. Pre-B cell
7. Surrogate light chains




| Stage of maturation | Stem cell | Pre-B cell | Immature B cell | Mature B cell | Activated B cell | Antibody-secreting cell |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pattern of immunoglobulin production | None | Cytoplasmic μ heavy chain and pre-B receptor | Membrane IgM | Membrane IgM, IgD | Low rate Ig secretion; heavy chain isotype switching; affinity maturation | High rate Ig secretion; reduced membrane Ig |

**شکل ۱۰-۵. بروز ایمونوگلوبولین طی تکامل لنفوسیت B.** شکل، مراحل تکامل لنفوسیت B همگام با تغییرات در تولید زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین را نشان می‌دهد. زنجیره‌های سنگی IgM قرمزرنگ، زنجیره‌های IgD آبی‌رنگ و زنجیره‌های سبک سبز رنگ می‌باشند. وقایع مولکولی که همگام با این تغییرات اتفاق می‌افتد، در فصول هشتم و یازدهم مورد بحث قرار می‌گیرند.

رهبری می‌کنند. گیرنده سلول pre-B و گیرنده آنتی‌ژن سلول B با پیوندهای غیرکووالان به دو پروتئین غشایی دیگر موسوم به Ig$\alpha$ و Ig$\beta$ متصل هستند. کارکرد Ig$\alpha$ و Ig$\beta$ ارسال پیام‌های ضروری برای بروی IgM و IgD بر سطح سلول B روی داده و زیربنای تغییر نوع آنتی‌بادی‌های مختلف هستند، به تفصیل در فصل هشتم مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

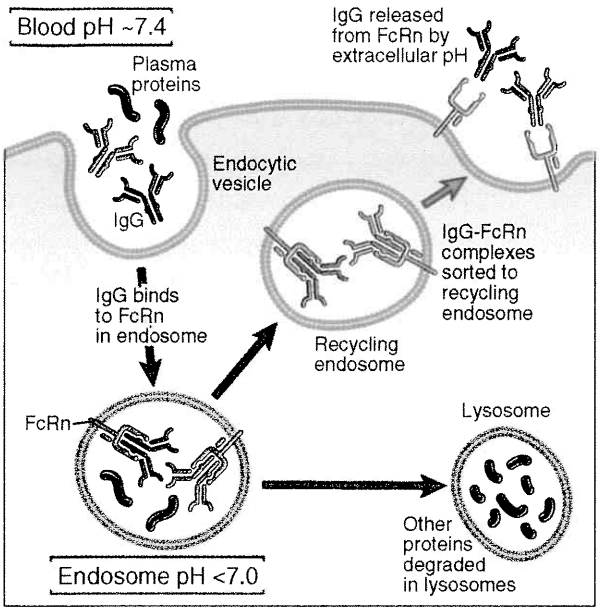
زمانی که لنفوسیت‌های B با آنتی‌ژن و یا دیگر محرک‌ها فعال می‌شوند، سلول‌های B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این روند هم‌چنین هم‌زمان با تغییر در الگوی تولید ایمونوگلوبولین می‌باشد. یکی از این تغییرات افزایش تولید انواع ترشحی ایمونوگلوبولین نسبت به نوع غشایی آن است. این تغییر در سطح پردازش پس از رونویسی ایجاد می‌شود که در فصل یازدهم به تشریح آن خواهیم پرداخت. تغییر دوم بروز ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین به‌غیر از IgM و IgD می‌باشد. این روند موسوم به تعویض ایزوتایپ (نوع) زنجیره سنگین[1] است و در فصل دوازدهم زمانی که در مورد فعال‌شدن سلول B بحث می‌کنیم، بررسی می‌گردد.

## نیمه عمر آنتی‌بادی‌ها

نیمه عمر آنتی‌بادی‌های گردش، راهی برای اندازه‌گیری آن است که چه مدت پس از ترشح این آنتی‌بادی‌ها توسط سلول‌های B (یا پس از تزریق آنتی‌بادی در صورت نیاز) می‌توانند در گردش خون باقی بمانند. نیمه عمر یک آنتی‌بادی میانگین زمانی است که پیش از آن تعداد مولکول‌های آنتی‌بادی به نصف کاهش می‌یابد. ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها در گردش خون نیمه عمرهای مختلفی دارند. IgE کم‌ترین نیمه عمر را دارد که حدود ۲ روز است (البته IgE متصل به سطح سلول که به گیرنده با میل پیوندی زیاد بر سطح ماست‌سل‌ها متصل شده است نیمه عمر بالایی دارد، بازگشت به فصل ۲۰). IgA گردشی نیمه عمری حدود ۳ روز دارد و نیمه عمر IgM گردشی حدود ۴ روز است. برخلاف این، مولکول‌های IgG گردشی نیمه عمری حدود ۲۱ تا ۲۸ روز دارند.

نیمه عمر طولانی IgG مربوط به توانایی اتصال آن به گیرنده Fc اختصاصی به نام گیرنده Fc[2] نوزادی (FcRn) می‌باشد که سبب انتقال IgG گردش خون مادر از طریق جفت و هم‌چنین انتقال IgG مادری از طریق روده نوزاد می‌شود. FcRn از لحاظ ساختاری شبیه مولکول‌های MHC نوع I بوده اما فاقد شیار اتصال به پپتید می‌باشند

1. Heavy chain isotype (or class) switching
2. Neonatal Fc receptor




**شکل ۱۱-۵. FcRn موجب افزایش نیمه عمر مولکول‌های IgG می‌شود.** مولکول‌های IgG میکروپینوسیتوز شده در سلول‌های اندوتلیال در محیط اسیدی اندوزوم به FcRn که به‌عنوان گیرنده IgG است، متصل می‌شوند. در سلول‌های اندوتلیال FcRn مولکول‌های IgG را نگاه داشته و زمانی که وزیکول‌های با سطح ادغام شده و مجموعه IgG-FcRn با pH خنثی مواجه گردید. مولکول‌های IgG را رها می‌سازد.

(بازگشت به فصل ۶). در بافت‌های خاص از جمله جفت و روده باعث انتقال مولکول‌های IgG از عرض سلول‌ها شده و آن‌ها را بر ضد لیزوزوم‌ها محافظت می‌کند. در مهره‌داران بالغ، FcRn بر سطح سلول‌های اندوتلیال و دیگر انواع سلول‌ها یافت شده و در اندوزوم‌های اسیدی به IgG میکروپینوسیتوزی متصل می‌شود. FcRn با اتصال به IgG باعث در امان ماندن آن از تجزیه یا لیزوزیم شده و برای مدتی سبب نگه‌داری (پنهان کردن) IgG شده و سپس موجب بازگشت به جریان خون می‌شود. در pH خنثی، IgG دوباره به سطح سلول برگشته و ورد جریان خون می‌شود (شکل ۱۱-۵). نگه‌داری (پنهان کردن) درون سلولی IgG برای مدت زمان طولانی، باعث جلوگیری از تجزیه آن در مقایسه با دیگر پروتئین‌های سرمی و دیگر ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی‌ها شده، در نتیجه IgG به نسبت، نیمه عمر طولانی‌تری خواهد داشت. در بین ۴ ایزوتایپ IgG انسانی از لحاظ نیمه عمر تفاوت‌هایی وجود دارد، IgG3 نسبت به دیگر ایزوتایپ‌های نیمه عمر کمتری دارد زیرا به صورت ضعیف به FcRn وصل می‌شود. IgG1 و IgG3 بیش‌ترین نیمه عمر و کارآمدترین آنتی‌بادی‌های اجرایی می‌باشد که در فصل ۱۳ بحث خواهد شد. از این نیمه عمر طولانی IgG برای تولید پروتئین‌های ادغامی مفید و درمانی استفاده نموده‌اند که این نوع پروتئین‌ها شامل بخش فعال پروتئین و قسمت Fc مولکول IgG می‌باشد. نمونه‌ای از پروتئین‌های دورگه ترکیبی درمانی مفید TNFR-Ig می‌باشد که شامل دمین خارج سلولی گیرنده نوع II مولکول TNF ادغام‌شده با دمین Fc مولکول IgG می‌باشد. از آن در درمان اختلالات خودایمنی مانند آرتریت روماتوئید و پسوریازیس استفاده می‌شود که در آن‌ها موجب مهار فعالیت‌های التهاب TNF می‌گردد.

پروتئین ادغامی مفید و درمانی دیگر CTLA4-Ig می‌باشند که شامل دمین خارج سلولی گیرنده مهاری CTLA-4 که به کمک محرک‌های B7 متصل می‌شود (بازگشت به شکل ۷-۹) ادغام‌شده با قسمت Fc مولکول IgG انسان می‌باشد که هم‌اکنون برای درمان بیماری آرتریت روماتوئید به‌کار می‌رود و احتمال دارد به‌طور گسترده در نقش سرکوب‌گر ایمنی به‌کار رود.

## اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌ها

همه کارکردهای آنتی‌بادی‌ها به توانایی اتصال اختصاصی آن‌ها به آنتی‌ژن‌ها و چگونگی شناسایی شدن آن‌ها با آنتی‌بادی‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

## ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های زیستی

***به هر ماده‌ای که به‌طور اختصاصی به مولکول آنتی‌بادی و یا به گیرنده آنتی‌ژن در سلول T متصل شود، آنتی‌ژن گفته می‌شود.*** آنتی‌بادی‌ها قادرند هر مولکول زیستی از قبیل متابولیت‌های حد واسط ماده، فندها، لیپیدها، مواد محرک درونی، هورمون‌ها و همچنین ماکرومولکول‌هایی نظیر کربوهیدرات‌های پیچیده فسفولیپیدها، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها را شناسایی کنند. این برخلاف سلول‌های T است که به‌طور عمده پپتیدها را شناسایی می‌کنند (بازگشت به فصل ۶).

***اگرچه همه آنتی‌ژن‌ها را لنفوسیت‌های اختصاصی و یا اتوآنتی‌بادی‌ها (آنتی‌بادی‌های خودی) شناسایی می‌کنند ولی فقط بعضی از آنتی‌ژن‌ها توانایی فعال‌سازی لنفوسیت‌ها را دارند.*** مولکول‌هایی که سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی می‌شوند، ایمونوژن (ایمنی‌زا[1]) خوانده می‌شوند. ماکرومولکول‌ها می‌توانند سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال شوند زیرا برای فعال‌شدن لنفوسیت B، اتصال (اتصال متقاطع) چندین گیرنده آنتی‌ژن نیاز است و یا این که در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی کمک سلول T ضروری می‌باشد. مولکول‌های کوچک شیمیایی مانند دی نیتروفنل قادرند به آنتی‌بادی‌ها متصل شوند ولی نمی‌توانند سلول‌های B را به تنهایی فعال سازند (یعنی ایمنی‌زا نیستند) ایمنی‌شناسان به‌منظور ایجاد آنتی‌بادی‌های اختصاصی در مقابل این‌گونه مواد شیمیایی کوچک، آن‌ها را قبل از ایمن‌سازی به مولکول پروتئینی متصل می‌کنند. در این موارد ماده شیمیایی کوچک را هاپتن[2] و مولکول بزرگ را حامل[3] می‌گویند. مجموعه هاپتن ـ حامل را در مقایسه با مولکول‌های هاپتن آزاد ایمنی‌زا است (بازگشت به فصل ۱۲).

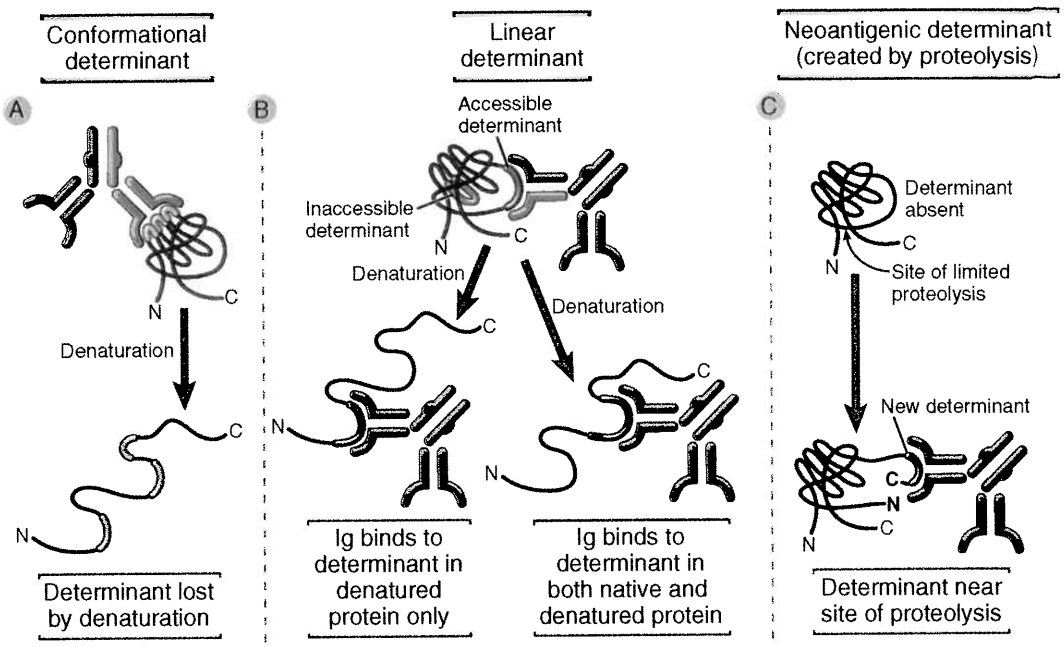
ماکرومولکول‌هایی نظیر پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک به‌طور معمول بزرگ‌تر از ناحیه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی می‌باشند (بازگشت به شکل ۶-۵). بنابراین آنتی‌بادی فقط به بخش‌های خاصی از ماکرومولکول‌ها با نام شاخص[4] یا اپی‌توپ[5] وصل می‌شود. این دو واژه مترادف یکدیگر هستند و در این کتاب از هر دو استفاده شده است. به‌طور معمول ماکرومولکول‌ها دارای چندین شاخص می‌باشند که بعضی از آن‌ها احتمال دارد که در طول مولکول تکرار شده باشند و هر یک از آن‌ها می‌توانند به آنتی‌بادی متصل شوند. اگر آنتی‌ژن چند شاخص یکسان داشته باشد به آن پلی‌والان[6] یا چندظرفیتی[7] می‌گویند. بیش‌تر پروتئین‌های کروی، فاقد این توپ‌های متعدد یکسان هستند و چندظرفیتی نمی‌باشند. مگر این‌که به هم متصل شوند و مجموعه مولکولی را تشکیل دهند. در پلی ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک اپی‌توپ‌های یکسان و مشابه بسیاری با فواصل فضایی منظم وجود دارند. بنابراین به آن‌ها پلی‌والان گفته می‌شود. سطوح سلولی شامل میکروب‌ها، اغلب شاخص‌های آنتی‌ژن پلی‌والان از جنس پروتئین‌ها یا کربوهیدرات دارند. آنتی‌ژن‌های پلی‌والان می‌توانند سبب مجتمع‌شدن گیرنده سلول B شده و روند فعال‌شدن سلول B را تحریک نمایند (بازگشت به فصل ۷).

آرایش فضایی اپی‌توپ‌های مختلف در هر مولکول پروتئین به چندین روش گوناگون روند اتصال به آنتی‌بادی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. وقتی که شاخص‌های آنتی‌ژنی به‌طور کامل از هم جدا شوند، دو مولکول آنتی‌بادی قادرند بدون تداخل اثر با یکدیگر به مولکول آنتی‌ژن متصل شوند. چنین شاخص‌هایی با یکدیگر هم‌پوشانی[8] نخواهند داشت. اگر دو شاخص آنتی‌ژنی نزدیک یکدیگر باشند، احتمال دارد اتصال آنتی‌بادی به اولین شاخص سبب تداخل فضایی برای اتصال آنت بادی دیگر به دمین شاخص شود. در این حالت گفته می‌شود که شاخص‌های آنتی‌ژنی هم‌پوشانی دارند. در موارد نادر احتمال دارد که اتصال آنتی‌بادی اول به روشی غیر از ممانعت فضایی باعث تغییر شکل ساختار آنتی‌ژنی شاخص دوم شود و اثر مثبت یا منفی بر اتصال آنتی‌بادی دوم داشته باشد. به چنین برهم‌کنش‌هایی آثار آلوستریک[9] می‌گویند.

هرگونه شکل یا سطح قابل دسترس در یک مولکول که ممکن است با آنتی‌بادی شناسایی شود، یک شاخص آنتی‌ژنی یا اپی‌توپ را شکل می‌دهد. شاخص آنتی‌ژنی

---

1. Immunogens
2. Hapten
3. Carrier
4. Determinant
5. Epitope
6. Polyvilency
7. Multivalency
8. Overlapping
9. Allosteric effects




**شکل ۱۲-۵. ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی.** اهمیت شاخص‌های آنتی‌ژنی (نارنجی، قرمز و آبی) به چگونگی تاخوردن (شکل فضایی) مولکول پروتئین و نیز ساختمان اولیه آن مربوط است. بعضی از شاخص‌ها در پروتئین‌های طبیعی (دست‌نخورده) در دسترس آنتی‌بادی هستند و در اثر تخریب پروتئین از بین می‌روند (A). درحالی‌که دیگر شاخص‌ها به‌دنبال بازشدن پروتئین باز می‌شوند (B). شاخص‌های جدید به‌دنبال تغییرات پس از ساخت نظیر شکسته‌شدن پیوندهای پپتیدی ایجاد می‌شوند (C).

بسیاری از مواد شامل کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک وجود دارد. در مورد مولکول‌های پروتئینی برخی از شاخص‌ها فقط در نتیجه ترتیب اسیدهای آمینه در ساختمان اول و بعضی دیگر از شاخص‌ها در نتیجه چین‌خوردگی و ساختمان سرم مولکول شکل می‌گیرند (شکل ۱۲-۵). اپی‌توپ‌هایی که از کنار هم قرار گرفتن بنیان‌های اسیدآمینه‌ای ایجاد می‌شوند شاخص‌های خطی[1] نام دارند. به‌طور طبیعی نواحی اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی به شاخص‌های خطی متصل می‌شوند که اندازه آن‌ها حدود شش اسیدآمینه است. اگر شاخص‌های خطی در سطح خارجی آنتی‌ژن و یا در نواحی باز مولکول قرار گیرند، حتی در حالتی که مولکول چین خورده نیز باشد، آنتی‌بادی به آن‌ها دسترسی پیدا می‌کند. اما در اغلب موارد شاخص خطی در مولکول طبیعی پروتئین در دسترس نمی‌باشد و فقط در شرایطی که پروتئین دناتوره شود در دسترس قرار می‌گیرد. در مقابل شاخص‌های فضایی[2] مجموعه‌ای از بنیان‌های اسیدآمینه‌ای غیرهمجوار هستند که فقط در هنگام چین‌خوردگی مولکول پروتئین در کنار همدیگر قرار می‌گیرند. بنابراین برای تشخیص پروتئین طبیعی از نوع دناتوره آن می‌توان به ترتیب از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای شاخص‌های فضایی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای شاخص‌های خطی آن استفاده کرد.

پروتئین‌ها ممکن است هدف تغییراتی از قبیل گلیکوزیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبیکوئیتینه شدن، استیلاسیون و پروتئولیز قرار گیرند. این اصلاحات می‌تواند ساختار پروتئین را تغییر داده و باعث ایجاد اپی‌توپ‌های جدید شود. این قبیل اپی‌توپ‌ها شاخص‌های آنتی‌ژنی

1. Linear determinants
2. Conformational determinants

جدید[1] خوانده می‌شوند که با آنتی‌بادی‌های اختصاصی مورد شناسایی قرار گیرند.

## اصول ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن

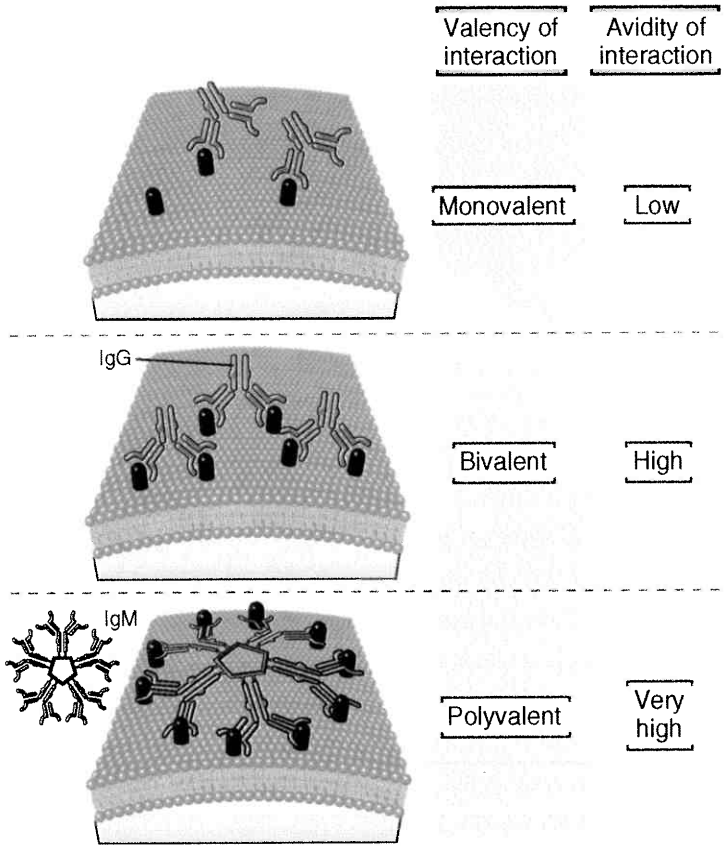
جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در اغلب آنتی‌بادی‌ها حالت مسطح داشته و به اپی‌توپ‌های فضایی ماکرومولکول‌های بزرگ متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۶-۵). شش CDR، سه تا از زنجیره سنگین و سه تا از زنجیره سبک طوری گسترده شده‌اند تا سطح گسترده‌ای را تشکیل دهند. سطح گسترده مشابه این‌ها از مشخصات نواحی اتصالی گیرنده‌های سلول T است. اما برخلاف این‌ها، مولکول‌های MHC دارای شیار اتصالی به آنتی‌ژن است که به پپتیدهای کوچک متصل می‌شود. در بعضی موارد نظیر آنتی‌بادی‌های اختصاصی کربوهیدرات‌ها کوچک و داروها، آنتی‌ژن در شیار بین دمین‌های $V_L$ و $V_H$ جای می‌گیرد.

***روند شناسایی با اتصال آنتی‌ژن به مولکول آنتی‌بادی با پیوندهای غیرکووالان برگشت‌پذیر ایجاد می‌شود.*** ممکن است برهم‌کنش‌های غیرکووالان گوناگونی در اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن شرکت داشته باشند که شامل نیروهای الکترواستاتیک، پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالسی و برهم‌کنش‌های آب‌گریز در مولکول می‌باشند. اهمیت نسبی هر یک از این برهم‌کنش‌ها به ساختار جایگاه اتصال مولکول آنتی‌بادی به آنتی‌ژن یا شاخص آنتی‌ژنی مربوط می‌شود. قدرت پیوند بین هر جایگاه اتصال مولکول آنتی بادی به آنتی‌ژن یا شاخص آنتی‌ژنی مربوط می‌شود. قدرت پیوند بین هر جایگاه اتصال از مولکول آنتی‌بادی و یک اپی‌توپ آنتی‌ژن را میل پیوندی (افینیتی[2]) آن آنتی‌بادی می‌گویند. میل پیوندی آنتی‌بادی را بیش‌تر با ثابت تفکیک ($K_d$)[3] نمایش می‌دهد. این ثابت، سهولت جداشدن مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را به اجزای تشکیل‌دهنده نشان می‌دهد، ثابت تفکیک کوچک‌تر نشان‌دهنده میل پیوندی بیش‌تر یا قوی‌تر است زیرا مشخص می‌کند که غلظت کم‌تری از آنتی‌ژن برای اشغال نیمی از جایگاه‌های اتصال آنتی‌بادی کافی بوده است. ثابت تفکیک برای آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ‌های ایمنی هومورال حدود $10^{-7}$ تا $10^{-11}$ مولار است. در سرم انسان در شرایط طبیعی مخلوطی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی با میل پیوندی متفاوت وجود دارد. میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها به‌ترتیب اولیه اسیدآمینه‌های نواحی CDR مربوط می‌شود.

به‌دلیل وجود ناحیه لوله و خاصیت انعطاف‌پذیری که این ناحیه به مولکول آنتی‌بادی می‌دهد، هر آنتی‌بادی می‌تواند به بیش از یک شاخص در مولکول آنتی‌ژن چندظرفیتی متصل شود. هر مولکول IgG و IgE فقط به دو شاخص آنتی‌ژنی متصل خواهد شد، زیرا هر مولکول فقط دو جایگاه اتصال دارد که هر کدام در یک قطعه Fab قرار دارند. IgM پنج‌واحدی اگرچه مولکولی منفرد است اما می‌تواند به ۱۰ شاخص آنتی‌ژنی متصل شود (شکل ۱۳-۵). آنتی‌ژن‌های پلی‌والان بیش از یک شاخص خاص دارند. اگرچه میل پیوندی هر جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی برای هر اپی‌توپ از آنتی‌ژن پلی‌والان یکسان می‌باشد، اما قدرت اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن بایستی برای همه جایگاه‌های اتصال به اپی‌توپ‌های در دسترس محاسبه شود. به قدرت کل پیوند در اتصال به آنتی‌ژن میل پیوندی تام (اویدیتی[4]) می‌گویند که بسیار قوی‌تر از میل پیوندی (افینیتی) به ازای هر جایگاه اتصال است. بنابراین مولکول IgM با میل پیوندی کم قادر است پیوند محکمی با آنتی‌ژن پلی‌والان برقرار نماید زیرا چند واکنش با میل پیوندی کم (تا ۱۰ به ازای هر مولکول IgM) می‌توانند میل پیوندی تام بسیار قوی ایجاد نمایند.

آنتی‌ژن‌های پلی‌والان همان‌طور که پیش‌تر بیان شد. برای فعال شد برای فعال‌شدن سلول B حایز اهمیت می‌باشند. برهم‌کنش‌های پلی‌والان بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی اهمیت زیست‌شناختی دارند، زیرا بسیاری از فعالیت‌های آنتی‌بادی‌ها به‌طور ایده‌آل زمانی آغاز می‌شوند که ۲ یا تعداد بیش‌تری از مولکول‌های آنتی‌بادی در کنار یکدیگر به یک آنتی‌ژن پلی‌والان متصل شوند. اگر آنتی‌ژن پلی‌والان در لوله آزمایش با آنتی‌بادی اختصاصی مخلوط شود، پیوند بین آن‌ها سبب تشکیل مجموعه‌های ایمنی[5] خواهد شد (شکل ۱۴-۵). در غلظت‌های متناسب آنتی‌ژن و آنتی‌بادی که ناحیه تعادل نامیده می‌شود آنتی‌ژن و آنتی‌بادی با پیوندهای غیرکووالان بین خود شبکه‌های به‌هم‌پیوسته تشکیل

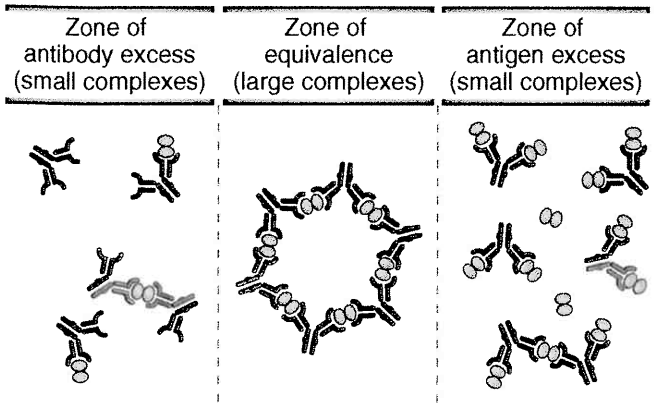
1. Neoantigenic determinants
2. Affinity
3. Dissociation constant
4. Avidity
5. Immune complex




**شکل ۱۳-۵. ظرفیت و میل پیوندی تام برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی.** آنتی‌ژن‌های تک ظرفیتی یا اپی‌توپ‌هایی‌که در سطح سلول دور از هم قرار می‌گیرند، فقط با یکی از جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی برهم‌کنش می‌دهند. اگرچه میل پیوندی این برهم‌کنش ممکن است زیاد باشد ولی میل پیوندی تام آن به‌طور نسبی کم است. اما اگر شاخص‌های تکرارشونده سطح سلول به‌قدر کافی نزدیک به هم باشند، هر دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول IgG می‌توانند به آن‌ها متصل شوند. این امر موجب افزایش میل پیوندی تام برهم‌کنش دوظرفیتی می‌شود. ناحیه لولا، مولکول IgG را طوری تغییر می‌دهد که دو جایگاه اتصال به آنتی‌ژن بتوانند به‌طور هم‌زمان به شاخص‌های آنتی‌ژنی متصل شوند. مولکول IgM ده جایگاه اتصال به آنتی‌ژن دارد که از نظر تئوری می‌توانند به‌طور هم‌زمان به ۱۰ شاخص تکرارشونده مشابه در سطح سلول متصل شوند. این برهم‌کنش چندظرفیتی میل پیوندی تام بسیار زیادی دارد.

می‌دهند به‌طوری که اکثر مولکول‌های آنتی‌ژنی و آنتی‌بادی و یا حتی همه آن‌ها به صورت توده‌های بزرگی در می‌آیند. مجموعه ایمنی را می‌توان با افزایش غلظت آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی به مجموعه کوچک‌تر تجزیه نمود. به‌طور کلی با افزایش غلظت آنتی‌ژن، مولکول‌های آزاد آنتی‌ژن‌های موجود در شبکه را از آنتی‌بادی جدا می‌نمایند (ناحیه فزونی آنتی‌ژن[1]) و یا افزایش آنتی‌بادی موجب می‌شود که مولکول‌های آزاد، آنتی‌بادی‌های متصل در شبکه را از

1. Zone of antigen excess




**شکل ۱۴-۵. مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی.** اندازه مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (مجموعه ایمنی) به غلظت نسبی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی مربوط می‌شود. مجموعه بزرگ در غلظتی از آنتی‌ژن چند ظرفیتی و آنتی‌بادی تکشیل می‌شود که ناحیه تعادل نام دارد. با افزایش نسبی آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن اندازه مجموعه نیز کوچک‌تر خواهد شد.

شاخص‌های آنتی‌ژنی جدا نمایند (ناحیه فزونی آنتی‌بادی[1]). اگر در شرایط بدن نیز غلظت آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به نقطه تعادل برسد، مجموعه ایمنی بزرگ در گردش خون شکل می‌گیرند. مجموعه ایمنی در بافت‌ها شکل گرفته و یا به دام می‌افتند و می‌توانند سبب ایجاد واکنش التهابی شده و در نتیجه بیماری‌های مجموعه ایمنی (کمپلکس ایمنی) را ایجاد نمایند (بازگشت به فصل ۱۹).

## روابط ساختاری ـ کارکردی در مولکول‌های آنتی‌بادی

بسیاری از ویژگی‌های ساختاری آنتی‌بادی‌ها برای شناسایی آنتی‌ژن و دیگر فعالیت‌های اجرایی ضروری می‌باشند. در ادامه ارتباط ساختار آنتی‌بادی‌ها و فعالیت‌های آن‌ها به‌طور خلاصه آورده شده است.

### ویژگی‌های مربوط به شناسایی آنتی‌ژن

آنتی‌بادی‌ها قادرند به‌طور اختصاصی طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را با میل پیوندی متفاوت شناسایی نمایند. ویژگی‌های شناسایی آنتی‌ژن به ویژگی‌های نواحی متغیر (V) آنتی‌بادی مربوط می‌شوند.

#### *اختصاصی بودن*

آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به شدت برای آنتی‌ژن‌ها اختصاصی باشند و تفاوت‌های جزئی در ساختار شیمیایی آنتی‌ژن‌ها را شناسایی نمایند. آزمایشات انجام شده در اوایل قرن ۲۰ نشان داد آنتی‌بادی‌های که در پاسخ به هاپتن آمینوبنزن[2] تولید می‌شوند به‌طور قوی به هاپتنی مشابه که گروه سولفات را در موقعیت متا دارد، متصل خواهند شد. در حالی‌که اتصال همین آنتی‌بادی‌ها به ایزومرهای ارتو و پارای این ماده شیمیایی که فقط در قرارگرفتن گروه سولفات در حلقه بنزنی یا ایزومر تفاوت دارند، ضعیف است. این آنتی‌ژن‌ها از لحاظ ساختاری مشابه بوده و فقط در محل قرارگرفتن گروه سولفات بر روی حلقه بنزنی با یکدیگر تفاوت دارند.

این اختصاصی بودن دقیق آنتی‌بادی‌ها برای شناسایی انواع مولکول‌ها می‌باشد. برای نمونه آنتی‌بادی‌ها می‌توانند دو شاخص پروتئینی خطی را که فقط در یک اسیدآمینه با هم اختلاف دارند حتی زمانی که این اختلاف تأثیر بسیار اندکی بر ساختمان ثانویه دارد، از یکدیگر تفکیک کنند. از آنجا که اساس ساختار بیوشیمیایی همه موجودات زنده به‌طور تقریبی شبیه به هم می‌باشند، این درجه از اختصاصی بودن برای شناسایی آنتی‌ژن‌ها ضروری است. بنابراین آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به مولکول‌های میکروبی تولید می‌شوند با مولکول خودی که از نظر ساختاری شبیه آن‌ها هستند، واکنش نمی‌دهند. با این حال بعضی از آنتی‌بادی‌ها که بر ضد آنتی‌ژن مشخص

1. Zone of antibody excess
2. Aminobenzene

تولید می‌شوند به دیگر آنتی‌ژن‌هایی که از نظر ساختاری با آن مشابه‌اند نیز متصل می‌شود، به این حالت **واکنش متقاطع**[1] می‌گویند. گاهی آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به آنتی‌ژن میکروبی خاص تولید می‌شوند با آنتی‌ژن‌های خودی نیز واکنش متقاطع دارند. این واکنش‌ها اساس بروز برخی از بیماری‌های ایمنی‌شناسی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۹).

### تنوع

همان‌طور که در ابتدای فصل بیان شد هر فرد قادر به تولید شمار بسیار زیادی از انواع مختلف آنتی‌بادی‌ها شاید تا $10^9$ آنتی‌بادی که از نظر ساختاری و اختصاصی بودن تفاوت دارند، می‌باشد. در هر فرد توانایی آنتی‌بادی‌ها که می‌توانند به‌طور اختصاصی به‌شمار عظیمی از آنتی‌ژن‌های مختلف متصل شوند، بازتابی از **تنوع**[2] آنتی‌بادی است به کل انواع آنتی‌بادی‌های بدن با اختصاصی بودن متفاوت، گنجینه آنتی‌بادی[3] گفته می‌شود. سازوکارهای ژنتیکی که باعث ایجاد چنین گنجینه عظیمی از آنتی‌بادی‌ها می‌شوند فقط در لنفوسیت‌ها فعالیت دارند. اساس این سازوکارهای نوترکیبی اتفاقی (تصادفی) می‌باشد و در نواحی مشخصی از توالی DNA در ژن‌های رده زاینده روی می‌دهد. این امر موجب تبدیل این ژن‌ها به ژن‌های اجرایی می‌شود که نواحی متغیر (V) زنجیره‌های سنگین و سبک را رمز می‌کنند. هم‌چنین اضافه‌شدن توالی‌های نوکلئوتیدی در طی روند نوترکیبی از سازوکارهای دیگر ایجاد تنوع می‌باشد. این سازوکارها در فصل ۸ به تفصیل مورد بحث قرار گرفته‌اند. تنوع میلیونی در نواحی بسیار متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک متمرکز شده است و تعیین‌کننده اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای هر آنتی‌ژن خاص می‌باشد.

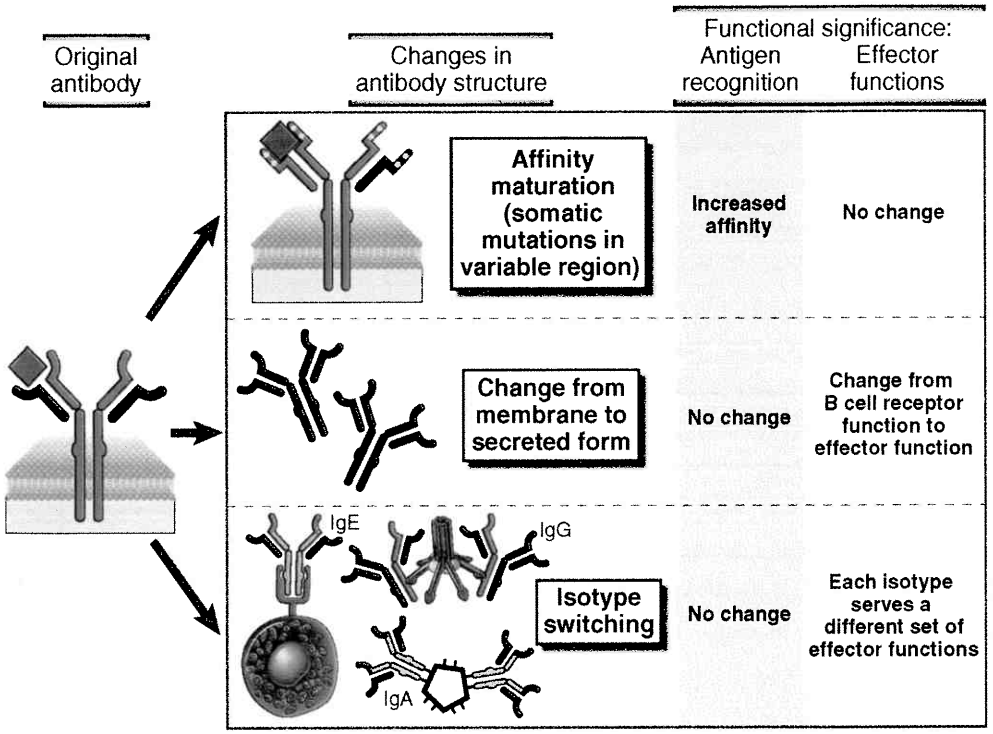
### بلوغ میل پیوندی

توانایی آنتی‌بادی برای خنثی‌سازی سموم و میکروب‌های عفونت‌زا، به اتصال محکم آن‌ها به این آنتی‌ژن‌ها مربوط می‌شود. هم‌چنان‌که بیان شد اتصال محکم نتیجه میل پیوندی و میل پیوندی تام زیاد می‌باشد. سازوکارهای ایجاد آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد تغییرات بسیار دقیقی است که طی پاسخ‌های هومورال وابسته به سلول T در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی در نواحی متغیر آنتی‌بادی‌ها به وقوع می‌پیوندد. این تغییرات بیش‌تر مربوط به جهش‌های سوماتیک می‌باشند که در لنفوسیت‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن ایجاد می‌شوند و دمین‌های متغیر جدید (V) تولید می‌کنند. بعضی از این دمین‌های متغیر جدید با میل پیوندی قوی‌تری در مقایسه با دمین‌های متغیر قبلی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند (شکل ۱۵-۵). آن دسته از سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد به‌طور ترجیحی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و به‌دلیل گزینش آن‌ها، سلول‌های B شاخص در برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن به‌شمار می‌آیند. این روند موسوم به بلوغ میل پیوندی[4] می‌باشد. پیامد این روند افزایش قدرت متوسط میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن می‌باشد که باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال گردیده است. بنابراین آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ ایمنی اولیه اغلب ثابت تفکیکی در حدود $10^{-7}$ تا $10^{-9}$ مولار دارد درحالی‌که قدرت میل پیوندی آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ‌های ثانویه افزایش می‌یابد به‌طوری که ثابت تفکیک آن به $10^{-11}$ مولار و یا حتی کم‌تر می‌رسد. سازوکارهای جهش سوماتیک و بلوغ میل پیوندی در فصل دوازدهم مورد بحث قرار خواهند گرفت.

## ویژگی‌های مربوط به کارکردهای اجرایی

***بسیاری از فعالیت‌های زیست‌شناختی ایمونوگلوبولین‌ها مربوط به نواحی Fc آن‌ها می‌باشد و ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی یا نواحی Fc متفاوت فعالیت‌های اجرایی مختلفی دارند.*** همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، فعالیت‌های اجرایی آنتی‌بادی‌ها مستلزم اتصال نواحی ثابت (C) زنجیره سنگین که نواحی Fc را شکل می‌دهند به دیگر سلول‌ها و پروتئین‌های پلاسما می‌باشد. برای نمونه IgG سطوح میکروبی را می‌پوشاند و آن‌ها را به هدفی برای بیگانه‌خواری با واسطه نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تبدیل می‌کند. دلیل تسهیل فعالیت بیگانه‌خواری در این شرایط آن است که مولکول‌های IgG متصل به آنتی‌ژن از طریق ناحیه Fc زنجیره گاما به گیرنده‌های Fc

1. Cross-reaction
2. Diversity
3. Antibody repertoire
4. Affinity maturation




**شکل ۱۵-۵. تغییرات در ساختار آنتی‌بادی طی پاسخ‌های ایمنی هومورال.** تصویر، تغییرات ساختار آنتی‌بادی‌ها را که در اخلاف سلول‌های B فعال شده (کلون) صورت گرفته و تغییرات کارکردی وابسته به آن‌ها را نشان می‌دهد. طی بلوغ میل پیوندی، جهش‌هایی در ناحیه متغیر (V) روی می‌دهد که تغییری در ناحیه ثابت (C) که مسئول انجام فعالیت‌های اجرایی است، ایجاد نمی‌کند. سلول‌های B فعال‌شده تولید خود را از مقادیر زیاد آنتی‌بادی‌های غشایی که حاوی نواحی درون غشایی و سیتوپلاسمی هستند به آنتی‌بادی‌های ترشحی تغییر می‌دهند. آنتی‌بادی‌های ترشحی ممکن است دچار جهش‌هایی در ژن V شوند (یعنی ترشح آنتی‌بادی‌ها هم قبل و هم پس از بلوغ میل پیوندی روی می‌دهد). البته ممکن است در آنتی‌بادی‌ها این نوع جهش روی ندهد. در تعویض ایزوتایپ، نواحی ثابت تغییر می‌کنند بدون آن‌که تغییری در ناحیه V اتصال به آنتی‌ژن صورت گیرد. سازوکارهای مولکولی این تغییرات در فصل دوازدهم مورد بحث قرار می‌گیرد.

اختصاصی (FcR‌ها) موجود در غشای نوتروفیل‌ها یا ماکروفاژها متصل می‌شوند. از طرف دیگر IgE به ماست سل‌ها اتصال می‌یابد و سبب دگرانوله‌شدن آن‌ها می‌شود زیرا ماست سل‌ها گیرنده ناحیه Fc اختصاصی IgE را دارند. از دیگر سازوکارهای اجرایی وابسته به Fc در ایمنی هومورال، فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان می‌باشد. فعال‌شدن سیستم کمپلمان موجب تولید میانجی‌های التهابی می‌شود که آن‌ها نیز روند بیگانه‌خواری و تخریب میکروبی را تقویت می‌نمایند. این روند با اتصال پروتئین C1q از سیستم کمپلمان به IgG یا IgM متصل به آنتی‌ژن آغاز می‌گردد. جایگاه‌های اتصالی برای اجزای کمپلمان و گیرنده‌های Fc در دمین‌های ثابت (C) زنجیره سنگین ایزوتایپ‌های مختلف قرار دارند (بازگشت به شکل ۱-۵). جزئیات ساختاری و فعالیت گیرنده‌های Fc و پروتئین‌های کمپلمان در فصل سیزدهم مورد بحث قرار می‌گیرند.

***فعالیت‌های اجرایی آنتی‌بادی‌ها فقط پس از اتصال آنتی‌بادی‌های اختصاصی به آنتی‌ژن‌ها و نه آنتی‌بادی‌های آزاد آغاز می‌گردد.*** دلیل آن‌که فقط

آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها می‌توانند سازوکارهای اجرایی را فعال نمایند آن است که در این حالت دو یا تعداد بیش‌تری از نواحی Fc آنتی‌بادی کنار هم قرار می‌گیرند. زیرا برای فعال‌ساختن سیستم‌های اجرایی مختلف نظیر پروتئین‌های کمپلمان یا گیرنده‌های Fc بیگانه‌خوارها به دو یا تعداد بیش‌تری از نواحی Fc نیاز است (بازگشت به فصل ۱۳). چنین شرطی برای حضور مولکول‌های آنتی‌بادی نزدیک به هم سبب می‌شود که فعالیت‌های زیست‌شناختی به‌طور اختصاصی فقط بر آنتی‌ژن‌هایی متمرکز شوند که مورد شناسایی آنتی‌بادی‌ها قرار گرفته‌اند. به بیان دیگر آنتی‌بادی‌های گردشی آزاد نمی‌توانند به‌طور افسار گسیخته و نادرست پاسخ‌های اجرایی را القا نمایند.

***تغییر ایزوتوپ‌های آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال به چگونگی فعال‌شدن و مکان‌هایی که پاسخ‌ها باید آنتی‌ژن‌ها را حذف کنند، مربوط می‌شود.*** پس از هر تحریک آنتی‌ژنی، هر کلون اختصاصی سلول B قادر است آنتی‌بادی‌هایی از ایزوتایپ‌های مختلف را بسازد بدون آن‌که دمین‌های متغیر آن‌ها (V) دستخوش تغییر شوند. برای نمونه سلول‌های B مبتدی به‌طور هم‌زمان آنتی‌بادی‌های IgM و IgD را تولید می‌کنند که جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن مشابهی دارند. وقتی‌که این سلول‌های B فعال می‌شوند، احتمال دارد فرآیندی با نام تعویض ایزوتایپ[1] (کلاس) روی دهد که سازوکاری برای تغییر در نواحی ثابت می‌باشد که پیامد تغییر ایزوتایپ آنتی‌بادی در سلول B است، بدون آن‌که تغییری در نواحی متغیر (V) یا اختصاصی بودن آنتی‌بادی ایجاد شود (بازگشت به شکل ۱۵-۵). یکی از نتایج تعویض ایزوتایپ تولید ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های آنتی‌بادی از آن دسته از سلول‌های B می‌باشد که در ابتدا IgM و IgD غشایی را بروز می‌دهند. چنین آنتی‌بادی‌هایی به بهترین نحو قادر به حذف آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. برای نمونه پاسخ آنتی‌بادی به بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌ها از نوع IgG است که سبب تسهیل بیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌شود. در حالی‌که پاسخ به کرم‌های انگلی به‌طور عمده با واسطه آنتی‌بادی IgE است که به تخریب انگل‌ها کمک می‌کند. تغییر به ایزوتایپ IgG باعث دوام (کارآمدی) پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌شود که به‌خاطر نیمه عمر طولانی آنتی‌بادی‌های IgG است.

سازوکارها و اهمیت عملی تعویض ایزوتایپ در فصل دوازدهم مورد بحث قرار می‌گیرد.

***نواحی ثابت (C) زنجیره سنگین آنتی‌بادی‌ها هم‌چنین تعیین‌کننده توزیع بافتی مولکول‌های آنتی‌بادی می‌باشد.*** همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، سلول‌های B پس از فعال‌شدن به‌تدریج از بروز آنتی‌بادی‌های متصل به غشا می‌کاهند و به‌جای آن بروز آنتی‌بادی‌های ترشحی افزایش می‌یابد (بازگشت به شکل ۱۵-۵). IgA به‌طور کارآمدی از طریق پوشش‌های مخاطی ترشح می‌شود و نوع اصلی آنتی‌بادی در ترشحات مخاطی و شیر می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۴). نوزادان با آنتی‌بادی‌های Iga که در طی دوران حاملگی یا روزهای ابتدایی پس از تولد از مادرشان دریافت کرده‌اند، در مقابل عفونت‌ها محافظت می‌شوند. انتقال IgG مادری از طریق نوع خاصی از گیرنده Fc نوزادی صورت می‌گیرد که در مبحث گیرنده مربوط به افزایش نیمه عمر IgG به شرح آن پرداختیم.

## چکیده

- آنتی‌بادی‌ها یا ایمونوگلوبولین‌ها خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌های با ساختار مشابه هستند که از لنفوسیت‌های B به‌صورت متصل به غشا یا ترشحی تولید می‌گردند.
- آنتی‌بادی‌های متصل به غشا به‌عنوان گیرنده‌هایی عمل می‌کنند که باعث فعال‌سازی سلول‌های B پس از تحریک با آنتی ژن می‌شوند.
- آنتی‌بادی‌های ترشحی میانجی‌های ایمنی اختصاصی هومورال هستند که با اتصال به آنتی‌ژن و فعال‌سازی سازوکارهای اجرایی مختلف موجب حذف آنتی‌ژن‌ها می‌شوند.
- نواحی اتصال به آنتی‌ژن مولکول‌های آنتی‌بادی بسیار متغیر می‌باشد، به‌طوری که هر فرد توانایی ساخت میلیون‌ها نوع آنتی‌بادی مختلف با اختصاصی بودن متمایز از هم تولید می‌کند.

1. Isotype (or class) switching

- همه آنتی‌بادی‌ها ساختار مرکزی متقارن و مشترکی دارند که متشکل از دو زنجیره سنگین مشابه و دو زنجیره سبک مشابه می‌باشند و هر زنجیره سبک با پیوندهای دی سولفیدی بین زنجیره‌ای به زنجیره سنگین متصل است. هر زنجیره دارای ۲ یا تعداد بیش‌تری از دمین‌های ایمونوگلوبولینی ۱۱۰ اسیدآمینه‌ای مستقل می‌باشد که ترتیب اسیدآمینه‌های آن‌ها به‌طور تقریبی ثابت است.
- دمین‌های پایانه آمینی زنجیره‌های سبک و سنگین نواحی متغیر (V)، مولکول‌های آنتی‌بادی را می‌سازند که در آنتی‌بادی‌های مختلف تفاوت دارند. هر ناحیه متغیر زنجیره سنگین یا سبک سه ناحیه بسیار متغیر متشکل از ۱۰ اسیدآمینه دارد که از نظر فضایی طوری کنار هم قرار می‌گیرند که جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی را پدید می‌آورند.
- آنتی‌بادی‌ها براساس اختلاف نواحی ثابت زنجیره سنگین که سه یا چهار دمین ایمونوگلوبولینی آن‌ها می‌باشد در ایزوتایپ‌ها و زیرگروه‌های مختلفی دسته‌بندی می‌شوند. هم‌چنین هر ایزوتایپ و یا زیرگروه نیز ویژگی‌های کارکردی متفاوتی دارد. انواع آنتی‌بادی شامل IgD، IgM، IgE و IgA می‌باشند. هر دو زنجیره سبک در مولکول ایمونوگلوبولین به‌طور یکسان دارای زنجیره کاپا و یا زنجیره لامبدا هستند که اختلاف این دو زنجیره مربوط به دمین‌های ثابت می‌باشد.
- بیش‌تر فعالیت‌های زیست‌شناختی آنتی‌بادی‌ها با میانجی‌گری نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین انجام می‌گیرد. اما این فعالیت به دنبال اتصال آنتی‌ژن‌ها به جایگاه اتصال در ناحیه متغیر (V) مولکول آنتی‌بادی که دارای ساختار فضایی مجزایی است، آغاز می‌شود.
- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از کلون مشخصی از سلول‌های B تولید می‌شوند و فقط شاخص آنتی‌ژنی خاصی را شناسایی می‌کند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان در آزمایشگاه (in vitro) تهیه نمود که به‌طور گسترده در پژوهش‌ها، تشخیص و درمان به‌کار می‌روند.
- آنتی‌ژن‌هایی یا موادی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند، طیف وسیعی از مولکول‌های بیولوژیک از قبیل قندها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را تشکیل می‌دهند. این موضوع در مورد گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T صادق نیست.
- ماکرومولکول‌های آنتی‌ژنی دارای چندین اپی‌توپ یا شاخص می‌باشند که هر کدام ممکن است با آنتی‌بادی خاصی شناسایی شوند. اپی‌توپ‌های خطی آنتی‌ژن‌های پروتئینی، از کنار هم قرار گرفتن اسید آمینه در مولکول شکل می‌گیرند، اما شاخص‌های فضایی پس از چین‌خوردن زنجیره پلی‌پپتیدی ایجاد می‌شوند.
- میل پیوندی برهم‌کنش بین جایگاه اتصال مولکول آنتی‌بادی و اپی‌توپ منفرد با ثابت تفکیک ($K_d$) محاسبه می‌شود. به آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی که دارای چند اپی‌توپ همسان هستند، آنتی‌بادی‌های یکسانی نیز متصل خواهند شد. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به‌طور هم‌زمان به دو و یا در مولکول IgM به ۱۰ اپی‌توپ مشابه متصل شوند که این امر باعث افزایش میل پیوندی تام (اویدیتی) برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌شود.
- غلظت‌های نسبی آنتی‌ژن‌های پلی‌والان یا آنتی‌بادی باعث ایجاد مجموعه ایمنی می‌شود. احتمال دارد این مجموعه ایمنی در بافت‌ها رسوب نموده و سبب بروز واکنش‌های تخریبی گردد.
- اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن بسیار اختصاصی است به‌طوری که حتی اختلاف‌های بسیار جزیی در ساختمان شیمیایی آنتی‌ژن‌ها را نیز تشخیص می‌دهند. با وجود این، احتمال ایجاد واکنش‌های متقاطع آنتی‌بادی بین دو و یا تعداد بیش‌تری از مولکول‌های آنتی ژن باعث می‌شود که آنتی‌ژن‌های متفاوت به آنتی‌بادی‌های یکسانی نیز متصل شوند.
- در طی هر پاسخ ایمنی احتمال دارد که تغییرات ساختاری در آنتی‌بادی‌های تولیدی از کلون مشخصی از لنفوسیت‌ها به‌وجود آید. سلول‌های B در ابتدا فقط

ایمونوگلوبولین غشایی تولید می‌کنند اما پس از فعال‌شدن سلول‌های B و پلاسما سل‌ها تولید ایمونوگلوبولین غشایی اولیه القا می‌شود. تغییرات در قطعات ژن ناحیه ثابت (C) بدون تغییر در نواحی متغیر (V) اساس تعویض نوع می‌باشد. تعویض نوع موجب تغییر در فعالیت اجرایی، بدون تغییر در اختصاصی بودن می‌گردد. جهش‌های نقطه‌ای در نواحی V آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی برای آن آنتی‌ژن می‌شود (بلوغ میل پیوندی).