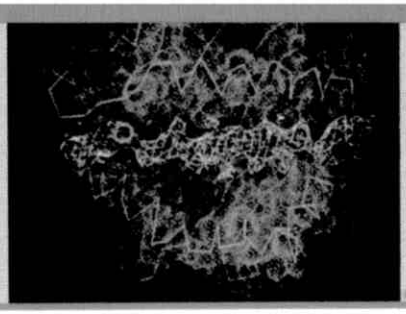


فصل

٦

مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی و عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی که لنفوسیت T شناسایی می‌کند، ۱۶۳

برداشت آنتی‌ژن و کارکردهای سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، ۱۶۴

نقش سلول‌های دندریتیک در برداشت و عرضه آنتی‌ژن، ۱۶۷

کارکردهای دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، ۱۷۳

مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC)، ۱۷۴

کشف MHC، ۱۷۴

ژن‌های MHC، ۱۷۷

مولکول‌های MHC، ۱۸۲

اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC، ۱۸۶

پردازش آنتی‌ژن‌های پروتئینی، ۱۸۹

پردازش و عرضه پروتئین‌های سیتوزولی از مسیر MHC کلاس I، ۱۹۰

پردازش و عرضه پروتئین‌های وزیکولی از مسیر MHC کلاس II، ۱۹۵

عرضه متقاطع، ۱۹۹

اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن مرتبط با MHC، ۲۰۰

عرضه‌آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی به زیرده‌های سلول T، ۲۰۲

چکیده، ۲۰۳

فعالیت‌های اصلی لنفوسیت‌های T، پاک‌سازی میکروب‌های درون سلولی و فعال‌سازی سلول‌های دیگر مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B است. برای انجام این کارکردها، سلول‌های T با چند مشکل مواجهه می‌باشند.

- تعداد سلول‌های T مبتدی اختصاصی هر آنتی‌ژن بسیار محدود می‌باشد و همین تعداد کم باید آنتی‌ژن‌های خارجی را شناسایی کرده، به آن‌ها پاسخ داده و آن‌ها را حذف کنند. میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها ممکن است در هر کجای بدن جای بگیرند. برای این سلول‌های T اختصاصی اندک غیرممکن است تا به‌طور پیوسته از تمام بافت‌هایی که احتمال دارد آنتی‌ژن‌ها بدان وارد شده یا در آن‌ها ساخته شوند، نگهداری کنند. برای حل این مشکل به سیستمی اختصاصی نیاز داریم که آنتی‌ژن را برداشته و به اعضایی منتقل کند که محل شروع پاسخ‌های سلول T است. این سلول‌های اختصاصی که آنتی‌ژن‌ها را جذب و عرضه کرده و موجب فعال‌شدن لنفوسیت‌های T می‌شوند، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن[1] نام دارند.
- کارکردهای بسیاری از انواع لنفوسیت‌های T نیازمند برهم‌کنش با دیگر سلول‌های سیستم ایمنی شامل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های یا هر سلول آلوده میزبان باشد. از آن‌جا که گیرنده‌های آنتی‌ژن در سلول‌های T فقط برای شناسایی آنتی‌ژن‌هایی که در سطح سلول‌های میزبان عرضه می‌شوند (و نه آنتی‌ژن‌های سطح میکروب‌ها و یا آنتی‌ژن‌های آزاد در گردش خون و مایع خارج سلولی)،

1. Antigen-presenting cells

طراحی شده‌اند. بنابراین سلول‌های T به‌طور مستقیم با میکروب‌ها برهم‌کنش نمی‌کند و پاسخ آن‌ها فقط در حضور دیگر سلول‌های میزبان پاسخ می‌دهند. این ویژگی سلول‌های T برخلاف لنفوسیت‌های B است که گیرنده آنتی‌ژنی و فرآورده‌های ترشحی آن‌ها، یعنی آنتی‌بادی‌ها، قادرند افزون بر آنتی‌ژن‌های سطح سلول، آنتی‌ژن‌های سطح میکروب و آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کنند. پروتئین‌های خاصی موسوم به مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی[1] (MHC) که در سطح سلول‌های میزبان بروز می‌یابند، وظیفه عرضه آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های میزبان به سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ را بر عهده دارند.

انواع سلول‌های T باید به آنتی‌ژن‌های میکروبی موجود در بخش‌های مختلف سلول پاسخ دهند. به‌عنوان نمونه، دفاع بر ضد ویروس‌های درون خون، به‌واسطه آنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد و تولید این آنتی‌بادی‌های کارآمد نیازمند کمک سلول T $CD4^+$ کمکی است. ولی اگر همین ویروس، سلول بافتی را آلوده کند چون از دسترس آنتی‌بادی خارج می‌شود، پاک‌سازی نیازمند فعالیت لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ است (CTLs) که سلول‌های آلوده را از بین برده و مخزن عفونت را حذف کند. این تفکیک مناسب پاسخ‌ها به این دلیل قابل انجام است که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن از بخش‌های مختلف (درون و خارج سلول)، به‌طور متفاوت آنتی‌ژن‌ها را آماده و به سلول‌های T نیز در عمل تفکیک آنتی‌ژن از بخش‌های متنوع از لحاظ آناتومی و عرضه آن‌ها به جمعیت‌های مختلف سلول T، نقش دارند.

بنابراین برداشت و عرضه آنتی‌ژن به سلول T فرآیندی بسیار تخصصی و دقیق است که اهمیت کارکردی فراوانی دارد. شرح اساس مولکولی و زیست‌شناسی سلولی این فرآیند پیچیده از کارهای بسیار جالب توجه بوده که شامل آزمایشات کارکردی، آنالیزهای بیوشیمیایی و زیست‌شناسی ساختاری می‌شود. در این فصل در مورد چگونگی برداشت عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T بحث خواهد شد. در فصل هفتم به شرح گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T و در فصل‌های نهم و دهم و یازدهم به فعال‌سازی و فعالیت‌های اجرایی لنفوسیت‌های T پرداخته می‌شود.

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی که لنفوسیت T شناسایی می‌کنند

دانش امروزه ما درباره شناسایی آنتی‌ژن با واسطه سلول T از پژوهش‌های بسیار در زمینه ماهیت آنتی‌ژن‌های تحریک‌کننده ایمنی سلولی حاصل شده است. پژوهش‌ها اولیه نشان داد که ویژگی‌های فیزیکی - شیمیایی آنتی‌ژن‌هایی که با سلول‌های T شناسایی می‌شوند با آن‌هایی که لنفوسیت‌های B و آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌نمایند، متفاوت است. این یافته‌ها به کشف نقش MHC در شناسایی آنتی‌ژن با سلول T منجر شد. چندین ویژگی شناسایی آنتی‌ژن برای لنفوسیت‌های T منحصر به فرد می‌باشد (جدول ۱-۶).

بیش‌تر لنفوسیت‌های T فقط پپتیدهای خطی کوتاه را شناسایی می‌کنند؛ در حالی‌که سلول‌های B به‌طور اختصاصی قادرند پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و مواد شیمیایی کوچک را شناسایی نمایند. بنابراین پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول T فقط با آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه (منبع طبیعی پپتیدهای بیگانه) القا می‌شوند. در حالی‌که پاسخ‌های ایمنی هومورال، هم با پروتئین‌ها و هم آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی تحریک می‌گردند. برخی از سلول‌های T به هاپتن‌های شیمیایی کوچک نظیر دی‌نیتروفنل، اروشیول پیچک سمی[2] و بتالاکتام‌های آنتی‌بیوتیک‌های پنی‌سیلین و حتی یون‌های فلز نیکل به‌طور اختصاصی پاسخ می‌دهند. در چنین شرایطی، به نظر می‌رسد که این هاپتن‌ها به پروتئین‌های خودی، مانند مولکول‌های MHC، متصل می‌شوند و سلول‌های T پپتیدهای متصل به این هاپتن‌ها را شناسایی می‌کنند. اختصاصی بودن سلول‌های T به پپتیدها در هر دو نوع سلول $CD4^+$ و $CD8^+$ دیده می‌شود. همان‌طور که در انتهای این فصل بیان می‌شود، جمعیت‌های کوچکی از سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی را شناسایی می‌کنند.

گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با مولکول‌های MHC اختصاصی هستند و این مولکول‌ها به پپتیدها (و نه دیگر

1. Major Histocompatibility Complex
2. Urushiol ofpoison ivy

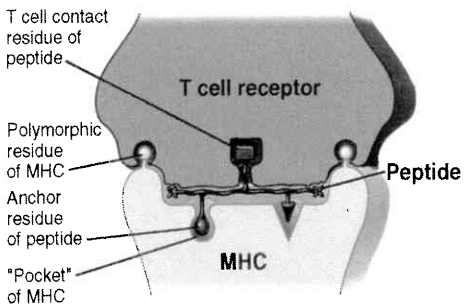
جدول ۱-۶ ویژگی‌های آنتی‌ژن‌هایی را که لنفوسیت‌های T شناسایی می‌کنند

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های شناسایی شونده با لنفوسیت‌های T	توضیح
بیش‌تر سلول‌های T پپتیدها (و نه دیگر مولکول‌ها) شناسایی می‌کنند.	فقط پپتیدها متصل به MHC مود شناسایی قرار می‌گیرند.
سلول‌های T پپتیدهای خطی را شناسایی می‌کند و قادر به شناسایی شاخص‌های فضایی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی نمی‌باشند.	پپتیدهای خطی به شیار مولکول‌های MHC متصل می‌شود و ساختمان فضایی پروتئین طی تولید این پپتیدها از بین می‌رود.
سلول‌های T آنتی‌ژن‌های متصل به سلول (و نه آنتی‌ژن‌های محلول) را شناسایی می‌کنند.	سلول‌های T اشکال شبیه MHC را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC پروتئین‌های غشایی بوده که به‌طور پایدار به پپتیدها در سطح سلول متصل می‌شوند.
سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ به‌طور ترجیحی به آنتی‌ژن‌هایی متصل می‌شوند که به ترتیب از جایگاه‌های خارج سلولی و درون سلولی (سیتوزولی) مشتق شده باشند.	مسیرهای سرهم آوری شدن مولکول‌های MHC این اطمینان را حاصل می‌کند که مولکول‌های MHC II فقط پپتیدهایی که از پروتئین‌های خارج سلولی بلعیده شده به درون وزیکول‌های سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مشتق شده‌اند را عرضه کنند و مولکول‌های MHC I تنها پپتیدهای پروتئین‌های سیتوزولی را عرضه می‌کنند؛ CD4 و CD8 به ترتیب به بخش‌های غیرپلی‌ورفیک مولکول‌های MHC نوع I و II متصل می‌شود.

ساختارهای شیمیایی) متصل می‌شوند (شکل ۱-۶). گیرنده‌ها و سلول T (TCR) برای واکنش اختصاصی با مولکول‌های MHC که کار طبیعی آن‌ها عرضه پپتیدها است، تکامل یافته‌اند. همان‌طور که در فصل ۸ خواهیم دید، برای بلوغ کامل سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ به شناسایی مولکول‌های MHC نیاز داریم و چنین فرآیندی تضمین می‌کند که تمام سلول‌های T بالغ تنها محدود به شناسایی مولکول‌های MHC متصل به آنتی‌ژن گردند، مولکول‌های MHC می‌توانند به پپتیدها متصل شده و آن‌ها را عرضه کنند و دیگر ساختارهای شیمیایی را عرضه نمی‌کنند و به این دلیل بیش‌تر سلول‌های T فقط پپتیدها را شناسایی می‌کنند. مولکول‌های MHC بسیار چند شکل (پلی‌مورف) هستند و گوناگونی بین مولکول MHC افراد بر اتصال پپتید و نیز شناسایی سلول T تأثیر می‌گذارد. هر سلول T فقط قادر به شناسایی یک پپتید اختصاصی آن هم در سطح فقط یکی از انواع بسیار متنوع مولکول MHC است. این پدیده محدودیت به MHC[1] نام دارد و اساس مولکولی آن در ادامه همین فصل شرح داده خواهد شد. بحث مربوط به عرضه آنتی‌ژن با شرح چگونگی برداشت و انتقال آنتی‌ژن به سلول‌های T به کمک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آغاز می‌گردد.

برداشت آنتی‌ژن و کارهای سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

درک این مطلب که به سلول‌های گوناگونی غیر از سلول‌های T برای عرضه آنتی‌ژن‌ها به لنفوسیت‌های T نیاز داریم. نخستین‌بار از پژوهش‌هایی به‌دست آمد که در آن‌ها



شکل ۱-۶. مدلی برای شناسایی مجموعه پپتید MHC با کمک سلول T. شکل شماتیک نحوه اتصال مولکول MHC را نشان می‌دهد. گیرنده سلول T دو ناحیه پلی‌مورفیک را در مولکول MHC و یک بخش از پپتید را شناسایی می‌کند.

1. MHC-restriction

آنتی‌ژن‌های پروتئینی محرک پاسخ‌های سلول T، نشان‌دار شده و به موش تزریق شدند تا مشخص شود که کدام سلول‌ها این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کرده و به آن‌ها متصل می‌شوند. نتایج غیرمنتظره حاکی از همراهی سلول‌های غیر T با این آنتی‌ژن‌های تزریق‌شده بود. این تجربیات به‌سرعت با پژوهش‌ها دیگر تأیید شد. در این پژوهش‌ها مشخص شد که آنتی‌ژن‌های پروتئینی تزریق‌شده به موش در حالت متصل به ماکروفاژها در مقایسه با آنتی‌ژن‌های آزاد (با مولاریته یا غلظت یکسان)، خاصیت ایمنی‌زایی بیش‌تری دارند. احتمال دارد جمعیت‌های ماکروفاژی که در این پژوهش‌ها شناسایی شدند، دارای سلول‌های دندریتیک بودند چرا که همان‌طور که در ادامه می‌آید، سلول‌های T مبتدی در حضور سلول‌های دندریتیک بیش‌ترین فعال‌شدگی را از خود نشان می‌دهند. در تجربیات بعدی، سلول‌های $CD4^+$ T در محیط کشت سلولی قادر به پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نبودند ولی با افزودن سلول‌های T، مانند سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به محیط کشت، پاسخ‌های خیلی خوبی از خود نشان می‌دادند. این نتایج منجر به این یافته شد که مرحله حیاتی در القای پاسخ سلول T، عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T در سطح دیگر سلول‌ها است، بنابراین واژه سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) ابداع شد. ماکروفاژها نخستین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بودند که شناسایی و سلول‌های T $CD4^+$ کمکی به آن‌ها پاسخ می‌دادند. به‌زودی روشن شد که چندین جمعیت سلولی در موقعیت‌های مختلف می‌توانند کارکرد APC داشته باشند (در ادامه بحث می‌شود). به‌طور قراردادی هنوز واژه APC به سلول‌های تخصص‌یافته عرضه‌کننده آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T $CD4^+$ گفته می‌شود. در این فصل می‌خوانید که همه سلول‌های هسته‌دار می‌توانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به لنفوسیت‌های T $CD8^+$ عرضه کنند. ولی به آن‌ها APC، گفته نمی‌شود. در ادامه برخی از ویژگی‌های سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T $CD4^+$ آمده است.

حال بحث خود را پیرامون بعضی از ویژگی‌های کلی APC ها و لنفوسیت‌های T $CD4^+$ آغاز می‌کنیم.

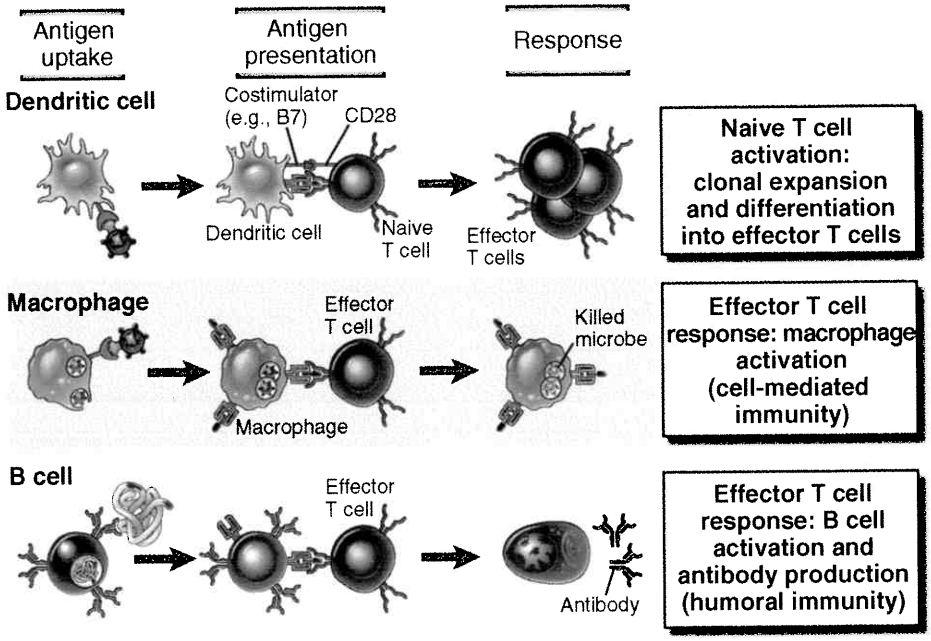
انواع مختلفی از سلول‌ها در نقش سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن قادر به فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی و هم‌چنین سلول‌های T اجرایی تمایزیافته می‌باشند

(شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶). سلول‌های دندریتیک[1] کارآمدترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی و بنابراین برای آغاز پاسخ‌های سلول T هستند. ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B نیز دارای نقش عرضه‌کنندگی آنتی‌ژن، البته بیش‌تر برای سلول‌های T $CD4^+$ کمکی خاطره (تا سلول‌های T مبتدی) می‌باشند. این نقش (عرضه آنتی‌ژن) آن‌ها در ادامه این فصل و نیز در فصل‌های دهم و دوازدهم با جزئیات بیش‌تر بررسی می‌شود. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B مولکول‌های MHC کلاس II و دیگر مولکول‌های محرک سلول‌های T را بارز می‌سازد و بنابراین قادر به فعال‌سازی لنفوسیت‌های T $CD4^+$ می‌باشند. به همین دلیل این سه دسته سلول را سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن[2] می‌گویند. بااین‌حال گاهی این واژه فقط برای سلول‌های دندریتیک به‌کار می‌رود زیرا این سلول‌ها فقط برای برداشت و عرضه آنتی‌ژن تخصص یافته‌اند و با توجه به این امر آن‌ها توانایی آغاز پاسخ‌های سلول T را دارند.

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، مجموعه‌های پپتید ـ MHC را برای شناسایی شدن با سلول‌های بیش‌تری که برای پاسخ کامل سلول‌های T مورد نیاز است را فراهم می‌کنند.

از آنجا که آنتی‌ژن نخستین پیام می‌باشد، این محرک‌ها گاهی پیام‌های ثانویه[3] نامیده می‌شوند. بیش‌تر برای فعال سازی سلول‌های T مبتدی اهمیت داشته و برای سلول‌های اجرایی از پیش فعال‌شده و سلول‌های خاطره از اهمیت کم‌تری برخوردارند. این مولکول‌های غشایی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که سلول‌های T را فعال می‌سازند، کمک محرک سلول‌های T[4] نامیده می‌شوند چرا که با آنتی‌ژن‌ها برای تحریک سلول T همکاری می‌کنند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با ترشح

1. Dendritic cells
2. Professional antigen-presenting cells
3. Second signals
4. Costimulator



شکل ۲-۶. فعالیت‌های سلول‌های عرضه کننده مختلف آنتی‌ژن. سه نوع سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های $CD4^+$ T در مراحل مختلف و انواع متفاوت پاسخ‌های ایمنی نقش دارند. نکته‌ای که می‌بایست مورد توجه قرار گیرد آن که سلول‌های T اجرایی با تولید سایتوکاین‌ها و نیز بیان مولکول‌های سطحی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B را فعال می‌کنند؛ این موضوع در فصل‌های بعدی توصیف می‌شود

سایتوکاین‌ها نیز نقش مهمی در تمایز سلول T به سلول‌های اجرایی دارند. این کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها در فصل دهم تشریح می‌شوند.

- ***کارکرد عرضه آنتی‌ژن در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در برخورد با فرآورده‌های میکروبی افزایش می‌یابد.*** دلیلی که سیستم ایمنی به میکروب‌ها بهتر از مواد بی‌ضرر غیرمیکروبی پاسخ می‌دهد، همین است. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها گیرنده‌های شبه Toll و دیگر حس‌گرهای میکروبی را بارز می‌سازند (بازگشت به فصل ۴). این گیرنده‌ها و حس‌گرها با افزایش بروز مولکول‌های MHC و کمک محرک‌ها (و در نتیجه افزایش کارایی عرضه آنتی‌ژن)، و نیز با تحریک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به تولید سایتوکاین‌ها، پاسخ سلول‌های T و پاسخ به میکروب‌ها را تحریک می‌کنند. افزون بر این، سلول‌های دندریتیکی که با میکروب‌ها فعال شده‌اند، گیرنده‌های کموکاینی را بارز می‌سازند. این امر سبب تحریک مهاجرت آن‌ها به جایگاه‌های حضور سلول‌های T به آنتی‌ژن خالص پروتئینی، باید آنتی‌ژن را به همراه موادی موسوم به همیار (ادجوانت[1]) تجویز کرد. همیارها با فرآورده‌های میکروبی نظیر مایکوباکتریوم‌های کشته‌شده (که در آزمایش‌ها تقلید می‌کنند و سبب افزایش کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها و نیز افزایش کارکردهای عرضه آنتی‌ژن در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌شوند.
- ***سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن با عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T پیامی از این لنفوسیت‌ها دریافت می‌کنند که کارکرد عرضه آنتی‌ژن را در آن‌ها افزایش***

1. Adjuvant

جدول ۲-۶ ویژگی‌ها و کارکردهای سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن

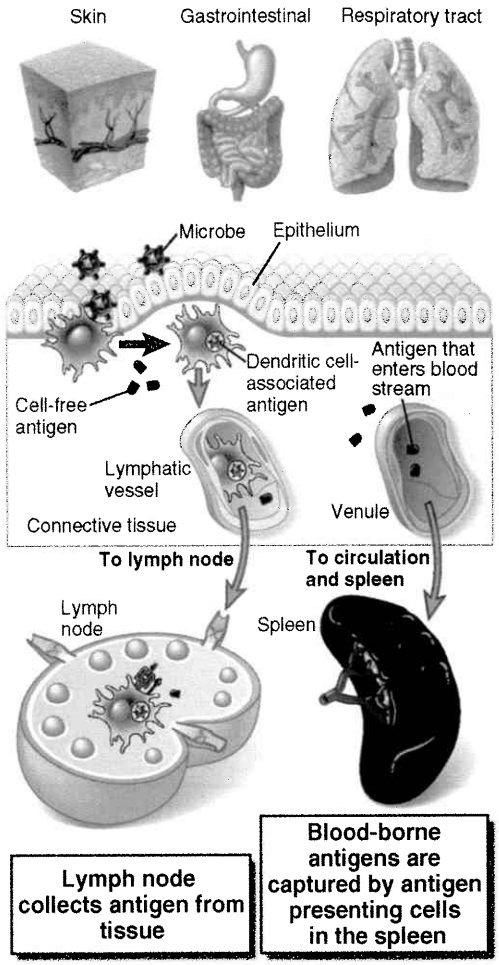
نوع سلول	بیان مولکول‌های MHC نوع II	بیان مولکول‌های کمک محرک	کارکرد اصلی
سلول‌های دندریتیک	بطور ذاتی؛ افزایش ناشی از بلوغ سلولی؛ افزایش تحت تأثیر IFN-γ	به‌طور ساختاری؛ افزایش به دنبال بلوغ؛ القاشدنی تحت تأثیر IFN-γ و CD40-CD40L	آغاز پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های
ماکروفاژها	کم و یا منفی؛ قابل القا با IFN-γ	القاشدنی تحت تأثیر LPS، IFN-γ و برهم‌کنش CD40-CD40L	از مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی سلولی (افزایش کشندگی میکروب‌های بلعیده شده تحت تأثیر سلول T)
لنفوسیت‌های B	به‌طور ذاتی؛ افزایش تحت تأثیر IL-4	القاشدنی به‌واسطه سلول‌های T (برهم‌کنش CD40-CD40L) و اتصال متقاطع گیرنده آنتی‌ژن	عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T کمکی (CD^+) در پاسخ‌های ایمنی هومورال (برهم‌کنش‌های سلول B و T هم‌جنس)
سلول‌های اندوتلیال رگی	القاشدنی با IFN-γ؛ به‌طور ذاتی در انسان	کم، ممکن است قابل القا باشد	در افزایش احتمال فعال‌سازی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در جایگاه‌های حضور آنتی‌ژن نقش دارند
انواع سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیال	قابل القا با IFN-γ	شاید وجود نداشته باشد	کارکرد فیزیولوژیک مشخصی شناسایی نشده است، نقش احتمالی در بیماری‌های التهابی

IFN-γ= اینترفرون گاما؛ IL-4= اینترلوکین -۴؛ LPS= لیپوپلی‌ساکارید

می‌دهد. به‌طور ویژه، سلول‌های $CD4^+$ T با شناسایی آنتی‌ژن و دریافت پیام‌های کمک محرکی، در سطح خود مولکول‌هایی بروز می‌دهد. از جمله مهم‌ترین این CD40 در سطح سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها متصل می‌شود. سلول‌های T، سایتوکاین‌هایی از قبیل اینترفرون گاما (IFN-γ) نیز تولید می‌کنند که به گیرنده این سایتوکاین‌ها بر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل می‌شوند. برآیند پیام‌های CD40 و سایتوکاین‌ها که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را فعال می‌کنند، به افزایش توانایی این سلول‌ها در پردازش و عرضه آنتی‌ژن و در نتیجه به افزایش بروز کمک محرک‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها از آن‌ها می‌انجامد. این امر افزایش فعال‌سازی سلول‌های T را به همراه دارد. این برهم‌کنش دوطرفه بین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و لنفوسیت‌های T شناسایی‌کننده آنتی‌ژن، چرخه بازخورد (فیدبک) مثبتی است که به تقویت اسخ ایمنی کمک می‌کند (بازگشت به فصل ۹).

نقش سلول‌های دندریتیک در برداشت و عرضه آنتی‌ژن

پاسخ‌های اولیه سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی در اعضای لنفوئید محیطی آغاز می‌گردد، جایی که آنتی‌ژن‌های پروتئینی پس از جمع‌آوری از محل‌های ورودشان به این مکان‌ها انتقال می‌یابند (شکل ۳-۶). معمول‌ترین راه‌هایی که آنتی‌ژن‌های بیگانه مانند میکروب‌ها از آن وارد بدن میزبان می‌شوند، پوست و پوشش‌های مخاطی معده‌ای - روده‌ای و تنفسی می‌باشد. افزون بر این، احتمال دارد آنتی‌ژن‌های میکروبی در هر بافتی که میکروب‌ها در آن جایگزین شود نیز وجود داشته باشند. پوست و پوشش‌های مخاطی و اندام پارانشیمی دارای مویرگ‌های لنفاوی فراوانی هستند که لنف را از این مناطق به گره‌های لنفاوی انتقال می‌دهند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (به‌ویژه در ابتدا سلول‌های دندریتیک) با برداشت بخشی از آنتی‌ژن‌ها، آن‌ها را وارد رگ‌های لنفاوی و مایع لنف می‌کنند. بخش دیگر آنتی‌ژن‌ها به شکل آزاد وجود خواهد داشت. بنابراین لنف حاوی آنتی‌ژن‌های وابسته به سلول‌ها و محلول



شکل ۳-۶. راه‌های ورود آنتی‌ژن. آنتی‌ژن‌های میکروبی به‌طور معمول از طریق پوست و لوله گوارشی و تنفسی وارد بدن شده، محلی که آن‌ها به نام سلول‌های دندریتیک افتاده و به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای برده می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که از طریق جریان خون وارد بدن می‌شوند را سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در طحال برداشت می‌کنند.

موجود در این بافت‌ها است. گره‌های لنفاوی که در طول مسیر رگ‌های لنفاوی قرار دارند مانند فیلتری در نقاط متعدد، لنف و آنتی‌ژن‌های تغلیظ شده در آن را پیش از رسیدن به خون تصفیه می‌نمایند (بازگشت به فصل ۲). آنتی‌ژن‌هایی که از صافی‌های گره‌های لنفاوی عبور می‌کنند و وارد جریان خون می‌شوند با شیوه‌های مشابهی در طحال تصفیه خواهند شد.

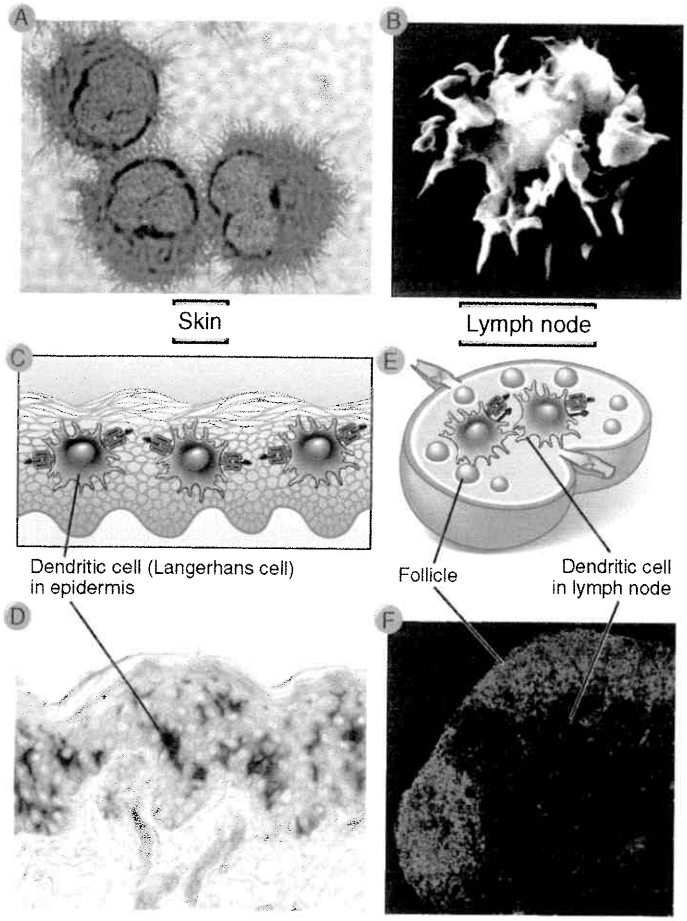
سلول‌های دندریتیک بهترین سلول‌هایی هستند که برای برداشت. انتقال و عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T طراحی شده‌اند. در ادامه به شرح ویژگی‌های اصلی و کارکرد آن‌ها در آغاز پاسخ‌های سلول T پرداخته می‌شود.

ریخت‌شناسی[1] و جمعیت‌های مختلف سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک (DC) نخست به‌عنوان جمعیتی از سلول‌ها در طحال موش کشف شدند و از لحاظ ریخت‌شناسی دارای ویژگی‌هایی بودند که شامل برجستگی‌های غشایی یا برآمدگی‌های خارمانندی بود که شبیه دندریت‌های نورون‌ها بودند (شکل ۴-۶). این سلول‌ها در بیش‌تر بافت‌های بدن حضور داشته، اعضای لنفوئید غنی از آن‌ها می‌باشند و نیز در مناطقی که با عوامل بیرونی محیطی مانند پوست، مجاری گوارشی و تنفسی در تماس می‌باشند، یافت می‌گردند. بیش‌تر سلول‌های دندریتیک به استثنای **سلول‌های لانگرهانس** پوست که از پیش‌سازهای جنینی منشأ گرفته و پیش از تولد در پوست جای می‌گیرند، به‌نظر می‌رسد که از پیش‌سازهای بالغ مغز استخوان ایجاد می‌شوند بازگشت به شکل ۴-۲). اکنون روشن شده است که دو جمعیت اصلی از سلول‌های دندریتیک وجود دارد که در ویژگی‌های ظاهری (فنوتیپی) و کارهای اصلی‌شان متفاوت هستند (جدول ۳-۶).

- سلول‌های دندریتیک کلاسیک (هم‌چنین سلول‌های دندرتیک معمول) نخستین‌بار براساس ویژگی‌های ریخت‌شناسی و توانایی آن‌ها در تحریک نیرومند پاسخ‌های سلول T شناسایی شدند و بیش‌ترین تعداد سلول‌های دندریتیک در اعضای لنفوئید مربوط به این گروه می‌باشد. بیش‌تر آن‌ها از پیش‌سازهای میلوئید می‌باشند که از مغز استخوان به اعضای لنفوئید و غیرلنفوئید مهاجرت کرده و در آن نواحی به سلول‌های دندریتیک مقیم تمایز می‌یابند. مشابه ماکروفاژهای بافتی، آن‌ها پیوسته محیطی را که در آن جای گرفته‌اند،

1. Morphology



شکل ۴-۶. سلول‌های دندریتیک. (A) تصویر میکروسکوپ نوری از سلول‌های دندریتیک از محیط کشت از پیش‌سازهای مغز استخوان می‌باشد. **(B)** تصویر میکروسکوپ الکترونی از برآمدگی‌های بزرگ غشای یک سلول دندریتیک. **(D,C)** سلول‌های دندریتیک در پوست که به‌طور شماتیک **(C)** و در مقطعی از پوست **(D)** نشان داده شده است. سلول‌ها با آنتی‌بادی اختصاصی سلول‌های لانگرهانس رنگ‌آمیزی شده‌اند (آبی‌رنگ). **(F,E)** سلول‌های دندریتیک در گره لنفاوی که به‌طور شماتیک **(E)** و در مقطعی از گره لنفاوی موشی **(F)** نشان داده شده است. این سلول‌ها با آنتی‌بادی‌های فلوئورسانس‌دار ضد سلول‌های B در فولیکول‌ها (سبز) و ضد سلول‌های دندریتیک در ناحیه سلول T (قرمز) رنگ‌آمیزی شده‌اند.

نمونه‌برداری می‌کنند. برای نمونه، در روده به‌نظر می‌رسد سلول‌های دندریتیک زوائدی را از خود به بیرون رانده که از میان سلول‌های اپی‌تلیال روده عبور کرده و به درون مجرا گسترانده می‌شوند، سپس ممکن است در آن‌جا آنتی‌ژن‌های موجود در مجرای روده را برداشت کنند. سلول‌های لانگرهانس جمعیتی از سلول‌های دندریتیکی هستند که در اپی‌درم قرار دارند. آن‌ها چنین نقشی را در برخورد با آنتی‌ژن‌های پوستی، ایفا می‌کنند.

زمانی که عفونت یا التهاب وجود ندارد، سلول‌های دندریتیک کلاسیک، آنتی‌ژن‌های بافتی را برداشت کرده و به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده مهاجرت می‌کنند اما سایتوکاین‌ها و مولکول‌هایی را که برای القای کارآمد پاسخ‌های ایمنی مورد نیاز است، نمی‌سازند. کارکرد این سلول‌های دندریتیک ممکن است عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T غیرخودواکنش‌گر باشد که نتیجه آن غیرفعال‌سازی یا مرگ سلول‌های T و یا تولید سلول‌های T تنظیمی می‌باشد.

این سازوکارها برای پایداری تحمل به خود و جلوگیری از خودایمنی مهم هستند (بازگشت به فصل ۱۵). در برخورد با میکروب‌ها یا سایتوکاین‌ها، سلول‌های دندریتیک فعال می‌شوند یعنی مولکول‌های کمک محرک خود را فراتنظیم[1] می‌کنند (افزایش می‌دهند)، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌سازند و از بافت‌های محیطی به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده،

1. Upregulate

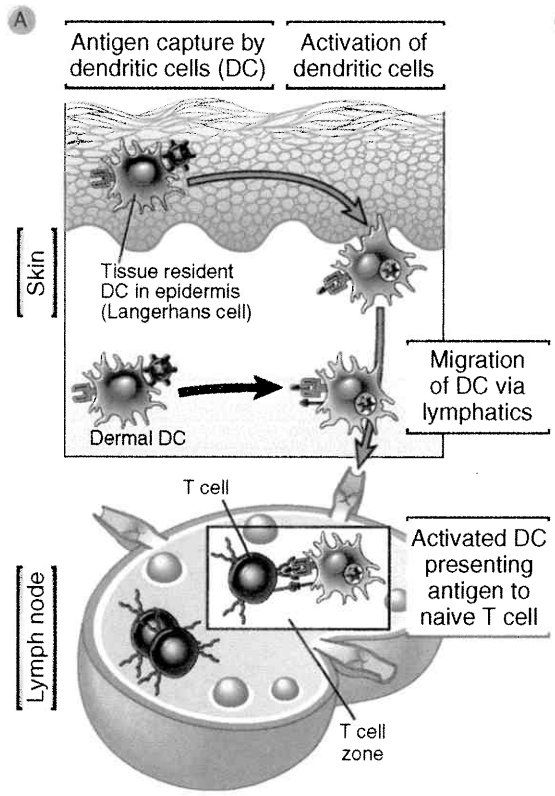
جدول ۳-۶ زیر جمعیت‌های اصلی سلول‌های دندریتیک

ویژگی	DCهای کلاسیک (معمول)		DCهای پلاسماسیتوئید
	اصلی	عرضه‌کننده متقاطع	
شاخص‌های سطحی	$BDCA\text{-}1^+ CD1c^+$ (انسان) $CD11c^+$ $CD11b^+$ (موش)	$BDCA\text{-}3/CD141^+, CLEC9A^+$ (انسان) $CD11c^+, CD8^+$ در تیموس و $CD103^+$ در بافت‌های محیطی (موش)	$BDCA\text{-}2/CD303^+$ (انسان) CD11b و CD11c کم یا منفی $B220^+$ (موش)
TLRهای بروز یافته	مقادیر بالای TLR2,3,4,5,8,9	TLR3,11	مقادیر بالای TLR7,9
سایتوکاین‌های اصلی تولید شده	IL-6 و TNF و IL-23 و IL-12	IL-6 و TNF و IL-23 و IL-12	اینترفرون نوع I
کارهای اصلی که گمان می‌رود انجام دهند	ایمنی ذاتی: منبع سایتوکاین‌های التهابی ایمنی تطبیقی: برداشت و عرضه آنتی‌ژن‌ها، به‌طور عمده به سلول‌های $CD8^+$ T	ایمنی تطبیقی: برداشت و عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD8^+$ T	ایمنی ضدویروس: پاسخ ذاتی اولیه، آماده‌سازی سلول‌های T برای پاسخ‌های ضدویروسی
دیگر زیر گروه‌های سلول‌های دندریتیک براساس بروز شاخص‌های سطحی گوناگون یا مهاجرت به جایگاه‌های بافتی توصیف شده‌اند (DCهای شبه لانگرهانس از اپی‌تلیوم و DCهای بینابینی از بافت‌ها). توجه داشته باشید که تمام DCهامولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند. سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت که می‌توانند از مونوسیت‌های خونی کشت داده شده با سایتوکاین‌های گوناگون ایجاد شوند، DC14 و DC-SIGN را بروز می‌دهند. این سلول‌ها از زیرگروه‌های فوق، مجزا می‌باشند و ممکن است در بدن زنده (in vivo) در طی واکنس‌های التهابی به‌وجود آیند. تمام DCهای غیرفعال شده ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را عرضه کرده و در حفظ تحمل به خود نقش داشته باشند. این کارکرد فرضی در جدول گفته نشده است.			

مهاجرت می‌کنند که در آن‌جا پاسخ‌های سلول T را آغاز می‌کنند (بعدها بحث خواهد شد).

سلول‌ها دندریتیک کلاسیک است به دو گروه اصلی تقسیم شوند، زیرگروه که براساس بروز بالای BDCA-1/CD1c در انسان‌ها یا بروز اینتگرین CD11b در موش‌ها شناسایی شد، قوی‌ترین آغازکننده پاسخ‌های سلول $CD4^+$ می‌باشد. زیرگروه دیگر، که براساس برخوز BDCA-3 در انسان‌ها یا در موش‌ها به‌علت بروز CD8 در بافت‌های لنفوئید یا اینتگرین CD103 در بافت‌های محیطی شناسایی شدند، در فرآیند عرضه متقاطع (بعدها در این فصل شرح داده می‌شود) بسیار کارآمد می‌باشند. برخی سلول‌های دندریتیک ممکن است در شرایط خاصی مانند التهاب از مونوسیت‌ها مشتق شوند.

- سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید، از لحاظ ریخت‌شناسی شبیه پلاسماسل‌ها بوده که فقط پس از فعال‌شان ویژگی‌های ظاهری و کارکردی سلول‌های دندریتیک را به‌دست می‌آورند. این سلول‌ها از همان پیش‌سازی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند که سلول‌های دندریتیک کلاسیک را می‌سازند و در خون و به تعدادکم در اعضای لنفوئید یافت می‌شوند. این سلول‌ها برخلاف سلول‌های دندریتیک کلاسیک خاصیت بیگانه‌خواری ضعیفی داشته و از آنتی‌ژن‌های پیرامون خود نمونه‌برداری نمی‌کنند. کارکرد اصلی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید ترشح مقادیر فراوان اینترفرون‌های نوع I در پاسخ به عفونت‌های ویروسی است (بازگشت به فصل ۴). هم‌چنین در پاسخ‌های ویروسی سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید به سلول‌هایی شبیه سلول‌های دندریتیک کلاسیک تمایز می‌یابند و در عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T اختصاصی ویروس نقش بازی می‌کنند.



B

	Tissue resident dendritic cell	Activated dendritic cell
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	–
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	– or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10^6	~7×10^6

شکل ۵-۶. نقش سلول‌های دندریتیک در برداشت و عرضه‌آنتی‌ژن. سلول‌های دندریتیک نابالغ در پوست (سلول‌های لانگرهانس) یا درم (DC های درمی) آنتی‌ژن‌های اپیدرمی را برداشت کرده و به گره‌های لنفاوی مجاور منتقل می‌کنند. طی این مهاجرت سلول‌های دندریتیک بالغ شده و به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با صلاحیت تبدیل می‌شوند. جدول مقابل بعضی از تغییراتی را که طی بلوغ سلول دندریتیک رخ می‌دهند و برای اعمال این سلول‌ها حایز اهمیت می‌باشند را به‌طور خلاصه نشان می‌دهد.

برداشت و انتقال آنتی‌ژن با سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک که در اندام‌های پوششی و بافت‌ها قرار دارند. آنتی‌ژن‌ها را برداشت می‌کنند و به گره‌های لنفاوی انتقال می‌دهند (شکل ۵-۶). سلول‌های دندریتیک در حال استراحت (نابالغ)، گیرنده‌های غشایی نظیر لکتین‌های نوع C بارز می‌کنند که به میکروب‌ها متصل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک از این گیرنده‌ها برای برداشت و اندوسیتوز میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های آن‌ها و به راه‌اندازی فرآیندی که طی آن پروتئین‌ها به پپتیدهای قابل اتصال به مولکول‌های MHC تبدیل می‌شوند، استفاده می‌نمایند. جدا از اندوسیتوز و بیگانه‌خواری به کمک گیرنده، سلول‌های دندریتیک قادر به جذب آنتی‌ژن‌ها بامیکروپینوسیتوز و ماکروپینوسیتوز می‌باشند. فرآیندهای فوق به گیرنده‌های شناساگر اختصاصی نیاز نداشته و هر آنچه که در نزدیکی سلول‌های دندریتیک است را به صورت مایع جذب می‌کنند. هم‌زمان با برداشت آنتی‌ژن‌ها، سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌ها با شناسایی فرآورده‌های میکروبی از طریق گیرنده‌های شبه Toll و دیگر حس‌گرهای میکروبی در تکامل پاسخ‌های ایمنی ذاتی ایفای نقش می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). این پیام‌ها و نیز سایتوکاین‌های تولیدشده در پاسخ به میکروب‌ها مانند عامل نکروزدهنده تومور (TNF)، موجب فعال شدن

سلول‌های دندریتیک می‌شوند. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده که سلول‌های دندریتیک بالغ نیز نامیده می‌شوند، چسبندگی خود را به سطوح اپی‌تلیال و بافت‌ها از دست داده و به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کند. سلول‌های دندریتیک هم‌چنین بروز نوعی گیرنده کموکاینی به‌نام CCR7 را آغاز می‌کنند که برای دو کموکاین تولیدی در نواحی سلول T گره‌های لنفاوی (CCL19 و CCL21) اختصاصی است. این کموکاین‌ها، سلول‌های دندریتیک حامل آنتی‌ژن‌های میکروبی را به نواحی سلول T گره‌های لنفاوی منطقه‌ای، جذب می‌نمایند. همان‌طور که در فصل سوم بیان شد، سلول‌های T مبتدی نیز CCR7 را بروز می‌دهند و این امر علت مهاجرت سلول‌های T مبتدی به نواحی از گره‌های لنفاوی است که سلول‌های دندریتیک حامل آنتی‌ژن تمرکز یافته‌اند (بازگشت به فصل ۳). استقرار سلول‌های دندریتیک فعال‌شده حامل آنتی‌ژن و سلول‌های T مبتدی، احتمال شناسایی آنتی‌ژن با گیرنده‌های سلول‌های T را به حداکثر می‌رسد.

روند بالغ‌شدن هم‌چنین باعث می‌شود که سلول‌های دندریتیک از سلول‌هایی با کارایی برداشت آنتی‌ژن به سلول‌هایی با توانایی عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T مبتدی و فعال‌سازی آن‌ها، تبدیل گردند. سلول‌های دندریتیک بالغ مقدار فراوانی مولکول‌های MHC متصل به پپتید و هم‌چنین مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای فعال‌سازی سلول T را بارز می‌کنند. بنابراین سلول‌های ساکن در گره‌های لنفاوی به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن کارآمد با توانایی فعال‌کردن لنفوسیت‌های T، تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های T مبتدی که در گره‌های لنفاوی بازگرش می‌کنند. با این سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مواجه شده و آن‌هایی که برای مجموعه عرضه‌شده پپتید ـ MHC اختصاصی باشند، فعال می‌گردند. این فرآیند نخستین مرحله القای پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی است.

ممکن است، آنتی‌ژن‌هایی که به گره‌های لنفاوی منتقل می‌شوند به‌صورت محلول نیز باشند. سلول‌های دندریتیک ساکن در گره‌های لنفاوی و طحال به ترتیب با برداشت آنتی‌ژن‌های موجود در لنف و خون، امکان بالغ‌شدن با این فرآورده‌های میکروبی را دارند. لنف از طریق رگ‌های آوران وارد گره لنفاوی و ناحیه سینوس زیرکپسولی آن می‌شود. مقداری از لنف وارد مجاری سلول شبکه‌ای فیبروبلاست (FRC) می‌شود. این مجاری از سینوس‌ها منشأ گرفته و عرض ناحیه قشری (کورتکس) را می‌پیمایند (بازگشت به فصل ۲). در این مجاری، در بین سلول‌های شبکه‌ای، سلول‌های دندریتیک بین انگشتی قرار دارند که آنتی‌ژن‌های با وزن مولکولی کم را استخراج می‌کنند. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیکی که آنتی‌ژن‌ها را به ناحیه قشری منتقل کرده‌اند، دیگر آنتی‌ژن‌های موجود در سینوس زیرکپسولی را برداشت می‌کنند. سلول‌های B گره‌های لنفاوی نیز احتمال دارد که آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کرده و آن‌ها را برداشت کنند. سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های B پس از برداشت آنتی‌ژن، آن را پردازش و به سلول‌های T مبتدی و سلول‌های T اجرایی که در برخورد قبلی با آنتی‌ژن تحریک شده‌اند. عرضه می‌نمایند.

جمع‌آوری و غلیظ سازی آنتی‌ژن‌های بیگانه در گره‌های لنفاوی با دو سازگاری دیگر از لحاظ آناتومی، البته با کارکردی مشابه، کامل می‌شود. نخست آن‌که، سطوح مخاطی دستگاه گوارش و تنفس افزون بر مویرگ‌های لنفاوی ثانویه هستند که می‌توانند به‌طور مستقیم محتویات درون مجرا را از نظر وجود آنتی‌ژن بررسی کنند. شناخته‌شده‌ترین این اندام‌های لنفوئیدی مخاطی پلاک‌های پی‌یر درون ایلئوم و لوزه‌های حلقی می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۴). دوم این‌که، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در طحال، جریان خون را از نظر وجود آنتی‌زن وارسی می‌کنند. ممکن است چنین آنتی‌ژن‌هایی به‌طور مستقیم از بافت‌ها و یا از طریق لنف مجرای سینه‌ای، وارد خون شده باشند.

عمل عرضه کنندگی آنتی‌ژن در سلول‌های دندریتیک

بسیاری از پژوهش‌ها در شرایط آزمایشگاه (in vitro) و بدن زنده (in vivo) ثابت کرده‌اند که القای پاسخ‌های ایمنی ولیه با واسطه سلول T در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، نیازمند برداشت و عرضه این آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T توسط سلول‌های دندریتیک است. این حالت اولین‌بار در مورد پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T دیده شده ولی امروزه می‌دانیم که درمورد پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T نیز صدق می‌کند.

چندین ویژگی، سلول‌های دندریتیک را به کارآمدترین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای برانگیختن پاسخ‌های اولیه سلول T تبدیل کرده است.

- سلول‌های دندریتیک از نظر استراتژیک در محل‌های معمول ورود میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های بیگانه (در مناطق پوششی) و یا در اعضایی که احتمال دارد میکروب‌ها در آن‌ها تجمع یابند، مستقر می‌شوند.
- سلول‌های دندریتیک گیرنده‌هایی را بارز می‌کنند که آن‌ها را قادر به برداشت و پاسخ به میکروب‌ها می‌نماید.
- این سلول‌ها به‌طور ترجیحی به نواحی سلول T در گره‌های لنفاوی مهاجرت کرده که در آن لنفوسیت‌های T مبتدی برای جستجوی آنتی‌ژن‌های بیگانه گردش می‌کنند و هم‌چنین سلول‌های T مبتدی از جریان خون به همان نواحی گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک بالغ مقادیر زیادی از مجموعه پپتید ـ MHC، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌های مورد نیاز برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T مبتدی را بروز می‌دهند.

سلول‌های دندریتیک قادرند سلول‌های آلوده را ببلعند و آنتی‌ژن‌های این سلول‌ها را به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T عرضه نمایند. سلول‌های دندریتیک بهترین سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای القای پاسخ‌های اولیه در سلول‌های $CD8^+$ T می‌باشند. اما مشکل خاصی ایجاد شود زیرا آنتی‌ژن‌هایی که این لنفوسیت‌ها شناسایی می‌کنند را هر نوع سلول آلوده به ویروس (و نه به‌طور الزامی سلول‌های دندریتیک) تولید می‌کنند. برخی از سلول‌های دندریتیک تخصص‌یافته توانایی خاصی برای بلعیدن سلول‌های آلوده به ویروس یا اجزای سلولی و عرضه آنتی‌ژن‌های این سلول‌ها به لنفوسیت‌های $CD8^+$ T دارند. این روند به نام عرضه متقاطع یا آماده‌سازی متقاطع موسوم بوده و در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرد.

کارکردهای دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

هر چند سلول‌های دندریتیک در آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T نقش مهمی دارند. دیگر انواع سلول‌ها نیز سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در موقعیت‌های دیگری می‌باشند (شکل ۲-۶ و جدول ۲-۶).

- ***در پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول، ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های حاصل از میکروب‌های بلعیده شده را به سلول‌های T اجرایی عرضه می‌نمایند. سلول‌های T اجرایی، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌نمایند.*** این روند مسیر اصلی پاسخ‌های ایمنی سلولی و ازدیاد حساسیت دیررس می‌باشد (بازگشت به فصل ۱) مونوسیت‌ها در گردش خون نیز قادرند به هر جایگاه عفونت و التهاب مهاجرت نمایند. در این جایگاه‌ها مونوسیت به ماکروفاژ تمایز یافته و میکروب‌ها را پس از بلعیدن، از بین می‌برد. هم‌چنین سلول‌های $CD4^+$ T آنتی‌ژن‌های میکروبی عرضه‌شده با ماکروفاژها را شناسایی و با ایجاد پیام‌هایی موجب افزایش فعالیت‌های میکروب‌کشی این ماکروفاژها می‌شوند.
- ***در پاسخ‌های ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به درون کشیده و پپتیدهای پردازش‌شده حاصل از این پروتئین‌ها را به کمک سلول‌های T کمکی عرضه می‌نمایند.*** این کارکرد سلول‌های B در عرضه کردن آنتی‌ژن برای تولید آنتی‌بادی وابسته به سلول T[1] ضروری می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲).
- ***همه سلول‌های هسته‌دار قادرند پپتیدهایی که از آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی منشأ گرفته‌اند را به لنفوسیت‌های CD_8^+ T عرضه کنند.*** به‌طور کلی همه سلول‌های هسته‌دار به عفونت‌های ویروسی و جهش‌های سرطان‌زا مستعد هستند. بنابراین بسیار مهم است که سیستم ایمنی بتواند آنتی‌ژن‌های سیتوزولی مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی و پروتئین‌های جهش یافته را در هر نوع سلول شناسایی کند. لنفوسیت‌های T $CD8^+$ (CTL) قادرند این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی و سلول‌های تولیدکننده آن را حذف کنند. سلول‌های T سلول‌کش $CD8^+$ برخی از میکروب‌های بلعیده‌شده را نیز شناسایی می‌کنند. زیرا بعضی از این میکروب‌ها و یا

1. T cell-dependent antibody

آنتی‌ژن آن‌ها از درون وزیکول‌های بیگانه‌خواری به سیتوزول می‌گریزند.

- ***دیگر سلول‌هایی که مولکول‌های MHC کلاس I را بروز می‌دهند و ممکن است آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه کنند شامل سلول‌های اندوتلیال و برخی سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند.*** سلول‌های اندوتلیال رگ در انسان مولکول‌های MHC کلاس II را بارز می‌نمایند و احتمال دارد که آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T موجود در گردش خون که به دیواره رگ‌ها متصل شده‌اند، عرضه کنند. این امر در فراخوانی و فعال‌سازی سلول‌های T در واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول نقش دارد. سلول‌های اندوتلیال در عضو پیوندی نیز مورد هدف سلول‌های T واکنش‌دهنده با آنتی‌ژن‌های پیوند قرار می‌گیرد (بازگشت به فصل ۱۷). سلول‌های مختلف اپی‌تلیالی و مزانشیمی، مولکول‌های MHC کلاس II را در پاسخ به IFN-γ بارز می‌نمایند. اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن از طریق این جمعیت‌های سلولی نامشخص است. از آن‌جا که این سلول‌ها مولکول‌های کمک محرک را بارز نمی‌کنند و نیز در پردازش پروتئین‌ها برای تشکیل مجموعه پپتید ـ MHC، کارا نمی‌باشند. بنابراین بعید است که نقش مهمی در اغلب پاسخ‌های سلول T داشته باشند. سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی به‌طور ذاتی مولکول‌های MHC را بارز نموده و نقش مهمی در عرضه مجموعه‌های پپتید ـ MHC به سلول‌های T در حال بالغ شدن در تیموس دارند. این امر در نقش بخشی از فرآیندهای گزینش که سبب شکل‌گیری گنجینه اختصاصی بودن سلول‌های T می‌شود، به‌شمار می‌آید (بازگشت به فصل ۸).

مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC)

کشف نقش مهم مولکول‌های MHC در روند شناسایی آنتی‌ژن با سلول‌های T $CD8^+$ و $CD4^+$، شاخه ایمنی‌شناسی را متحول نمود و مسیر درک امروزه ما را در مورد فعال‌سازی و کارکرد لنفوسیت‌ها هموار ساخت.

کشف MHC

موش MHC (مجموعه H-2)

پیش از روشن‌شدن ساختار و کارکرد مولکول‌های MHC، وجود آن‌ها در پژوهش‌های مربوط به پیوند بافتی کشف شد. تجربیات پیوند پوست نشان داد که پیوند میان افراد نژادهای خالص مختلف پس‌زده می‌شود در صورتی‌که پیوند بین حیوانات یک نژاد خالص پذیرفته می‌شود. بنابراین مشخص شد که رد پیوند تحت کنترل ژن‌ها و ارثی است. در دهه ۱۹۴۰ جرج اسنل و همکارانش برای تحلیل اساس ژنتیکی رد پیوند، نژادهای موش خالص را با آمیزش‌های مکرر بین موش‌های هم‌نژاد به‌وجود آورند. موش‌های خالص در همه جایگاه‌های ژنی هموزایگوت هستند (به این معنی که آن‌ها فقط یک آلل از هر ژن حتی ژن‌های پلی‌مورف را بروز می‌دهند). همه موش‌های خالص از یک نژاد، از نظر ژنتیکی نسبت به دیگر موش‌های همان نژاد یکسان (هم‌ژن) خواهند بود (یعنی همه آن‌ها آلل‌های یکسانی را بروز می‌دهند. نژادهای مختلف، آلل‌های گوناگون را بروز خواهند داد. در این حالت گفته می‌شود که موش‌های دو نژاد نسبت به هم آلوژن[1] هستند. موش‌های کانژنیک[2]، نژادهایی هستند که پیوند دیگر نژادها را رد می‌کنند، زیرا موش‌های دو نژاد کانژنیک مختلف در همه جایگاه‌های ژنی مشابه هستند و فقط از نظر جایگاه ژنی مورد آزمایش، با هم تفاوت دارند. محققین با پرورش موش‌های کانژنیک نشان دادند که ناحیه ژنی منفردی مسئول اصلی رد سریع پیوند می‌باشد. این ناحیه جایگاه اصلی سازگاری بافتی نامیده شد (histo به معنای بافت است). جایگاه ژنی خاصی که در موش کشف شد با یک ژن بر ری کروموزوم ۱۷ در ارتباط بود و آنتی‌ژن گروه خونی موسوم به آنتی‌ژن II را رمز می‌کرد. بنابراین، این جایگاه ناحیه سازگاری بافتی ـ ۲، یا به‌طور اختصار H-2 نامیده شد. در ابتدا گمان می‌کردند که این ناحیه فقط یک ژن دارد که سازگاری بافتی را کنترل می‌کند. ولی وقوع نوترکیبی در جایگاه ژنی H-2 در طی آمیزش نژادهای مختلف، بیانگر این واقعیت بود که چند ژن متفاوت ولی به هم پیوسته باید وجود داشته باشد که اغلب در رد پیوند نقش دارند. این

1. Allogeneic 2. Congenic

ناحیه ژنی به هم پیوسته که رد پیوند را کنترل می‌کرد، به نام مجموعه اصلی سازگاری[1] یا MHC نامیده شد. در زمان آزمایشات اولیه هنوز مشخص نشده بود که بخش اعظم رد پیوند با میانجی‌گری سلول T است (بازگشت به فصل ۱۷). در نتیجه تعجب‌آور نیست که بین ژن‌های MHC که مولکول‌های متصل‌شونده به آنتی‌ژن را می‌سازند و مورد شناسایی سلول‌های T قرار می‌گیرند. ارتباط وجود داشته باشد.

MHC انسان (HLA)

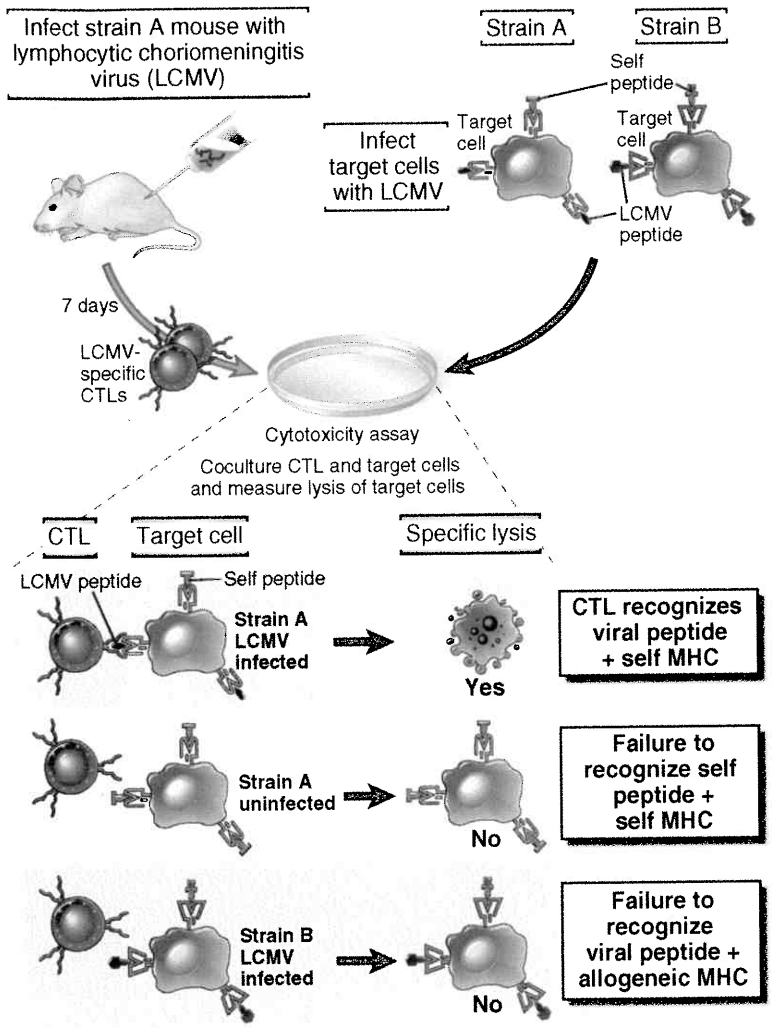
در طی پژوهش‌هایی که به جستجوی مولکول‌های سطح سلولی یک فرد که برای فرد دیگر بیگانه شناخته می‌شد، می‌پرداختند، MHC انسان کشف شد. این امر وقتی محقق شد که نشان داده شد در سرم بیمارانی که مکرر انتقال خون داشتند و یا پیوند کلیه دریافت کرده‌اند، آنتی‌بادی‌هایی وجود دارد که با سلول‌های خونی و یا سلول‌های کلیوی اهداکنندگان واکنش می‌دهند. در سرم زنان چندزا نیز آنتی‌بادی‌های گردشی وجود دارند که سلول‌های پدری را شناسایی می‌کنند. پروتئین‌هایی که این آنتی‌بادی‌ها شناسایی کردند را آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی[2] (HLA) نامیدند (از آن‌جا که آنتی‌بادی‌ها با اتصال به لکوسیت‌های افراد دیگر سنجش شدند از واژه لکوسیت و چون این مولکول‌ها با آنتی‌بادی‌ها شناسایی شدند از واژه آنتی‌ژن استفاده شد). آنالیزهای بعدی نشان دادند که همانند موش، آلل‌های ویژه و ارثی HLA، شاخص اصلی قبول یا رد پیوند است (بازگشت به فصل ۱۷). پژوهش‌های بیوشیمیایی، شباهت ساختاری اساسی را بین پروتئین‌های H-2 موش و پروتئین‌های HLA نشان داد. از این نتایج به این جمع‌بندی رسیدند که ژن‌هایی که سرنوشت بافت‌های پیوندی را تعیین می‌کنند، در همه گونه‌های پستانداران وجود داشته و مشابه ژن‌هایی می‌باشند که در ابتدا در موش شناسایی شدند. این ژن‌ها، ژن‌های MHC نامیده شدند. دیگر ژن‌های چندشکل (پلی‌مورف) که در رد پیوند اهمیت کم‌تری دارند ژن‌های فرعی سازگاری بافتی[3] گفته شد. به این موضوع در فصل هفدهم و در بحث مربوط به ایمنی‌شناسی پیوند پرداخته خواهد شد.

ژن‌های پاسخ ایمنی

حدود ۲۰ سال پس از کشف MHC، تنها نقش اثبات شده آنها، رد پیوند بود. این مسأله به معمایی برای ایمونولوژیست‌ها تبدیل شده بود، زیرا پیوند پدیده‌ای طبیعی نبود که در طبیعت روی دهد. بنابراین چرا باید گروهی ژن که وظیفه آن‌ها کنترل رد پیوند از بیگانه است. در روند تکامل جانوران حفظ شده باشند. در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ مشخص شد که ژن‌های MHC برای ایجاد پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی اهمیت اساسی دارند. دریافتند که نژادهای خالص (موش و خوکچه‌هندی) از نظر توانایی تولید آنتی‌بادی در مقابل پلی‌پپتیدهای صناعی ساده، متفاوت هستند و این توانایی به‌صورت صفت غالب مندلی به ارث می‌رسد. ژن‌های مسئول این قابلیت مهم به‌نام ژن‌های پاسخ ایمنی[4] (Ir) نامیده شدند و مشخص گردید که در ناحیه MHC قرار دارند. امروزه می‌دانیم که ژن‌های پاسخ ایمنی در واقع همان ژن‌های MHC هستند که مولکول‌های MHC را رمزدهی می‌کنند و این مولکول‌ها از نظر توانایی اتصال به پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف و عرضه نمودن آن‌ها با هم تفاوت دارند. نژادهای پاسخ‌دهنده که توانایی پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های پپتیدی خاصی را دارا می‌باشد. آلل‌هایی از MHC ـ پپتید را ایجاد نمایند که سلول‌های T کمکی آن‌ها را شناسایی می‌کنند. سپس سلول‌های T کمکی به سلول‌های B کمک می‌کنند که آنتی‌بادی ضد آن پپتید را تولید نمایند. در نژادهای بی‌پاسخ[5]، مولکول‌های MHC قادر به اتصال با پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن پلی‌پپتیدی نیستند، بنابراین پاسخ سلول‌های T کمکی و به‌دنبال آنتی‌بادی اختصاصی بر ضد آنتی‌ژن ایجاد نمی‌گردد. با مشخص شدن این امر که بسیاری از بیماری‌های خودایمنی با وراثت آلل‌های خاصی از MHC همراه هستند. بر نقش محوری در فرآیندهای کنترل پاسخ ایمنی صحه گذاشته شد. این‌گونه پژوهش‌ها انگیزه‌ای را برای آنالیز جزئی‌تر ژن‌ها و پروتئین‌های MHC فراهم آورد.

---

1. Major histocompatibility complex
2. Human Leukocyte Antigens
3. Minor histocompatibility genes
4. Immune response genes
5. Nonresponder

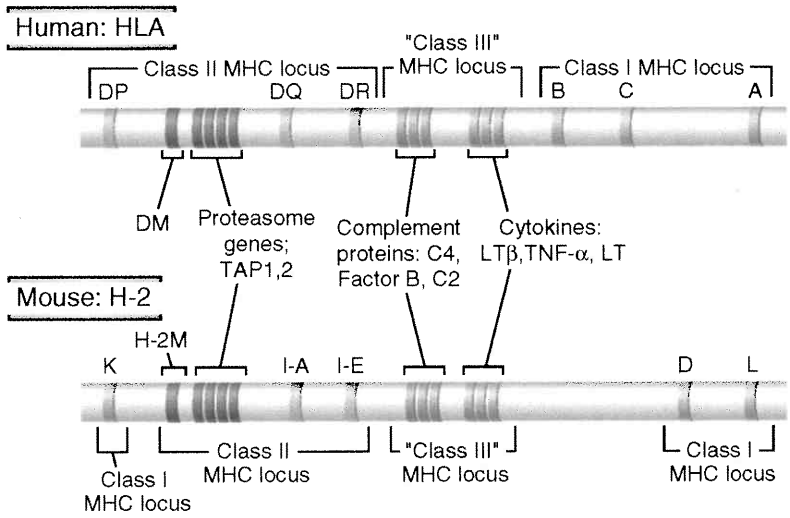


شکل ۶-۶. اثبات تجربی پدیده محدودیت به MHC در لنفوسیت‌های T. لنفوسیت‌های T سلولکش (CTLs) اختصاصی ویروس که از موش‌های نژاد A آلوده به ویروس به‌دست آمده‌اند، تنها سلول‌های هدف مشتق به‌دست آمده‌اند، تنها سلول‌های هدف مشتق از همان نژاد موشی (نژاد A) که با همان ویروس آلوده شده‌اند را می‌کشند. CTL‌ها هدف‌های آلوده نشده از نژاد A را (که پپتیدهای خودی اما نه ویروسی بروز می‌دهند) را نمی‌کشد. با استفاده از نژادهای موشی با ژنتیک یکسان که تنها در جایگاه‌های MHC یکسان که تنها در جایگاه‌های MHC کلاس I سلولکش $CD8^+$ فقط آنتی‌ژن‌ها را در حالتی محدود به MHC کلاس I خودی شناسایی می‌کنند.

پدیده محدودیت به MHC[1]

اثبات قطعی نقش MHC در شناساندن آنتی‌ژن به سلول‌های T از توصیف محدودیت به MHC در پژوهش‌ها رالف زینکرناگل[2] و پیتر دورتی[3] به‌دست آمد. در این مطالعات کلاسیک که نتایج آن در ۱۹۷۴ منتشر شد، محققین روند شناسایی سلول‌های آلوده به ویروس را با سلول‌های T سلولکش (CTLs) اختصاصی ویروس، در موش‌های نژاد خالص بررسی نمودند. آزمایش‌ها نشان داد که اگر موشی با ویروسی خاص آلوده شود، سلول‌های T سلولکش $CD8^+$ اختصاصی برای آن ویروس در حیوان تکثیر خواهند یافت. این CTL‌ها در صورتی سلول‌های آلوده به ویروس را شناسایی و از بین می‌برند که سلول‌های آلوده، آلل‌هایی از مولکول‌های MHC را بروز دهند که در همان حیوانی که این لنفوسیت‌ها گرفته شده، نیز وجود داشته باشد (شکل ۶-۶). با به‌کارگیری نژادهای موش کانژنیک (موش‌هایی که در تمام جایگاه‌های ژنتیکی غیر از جایگاه MHC یکسان بودند)، نشان داده شد که لنفوسیت‌های T سلولکش (CTLs) و سلول هدف آلوده بایستی از موش‌هایی گرفته شوند که آلل‌های MHC کلاس

1. MHC-restriction
2. Rolf Zinkernagel
3. Peter Doherty



شکل ۷-۶. **نقشه‌های شماتیک جایگاه‌های MHC انسان و موش.** اساس جهت‌گیری ژن‌ها در جایگاه MHC بین انسان و موش یکسان است. اندازه این ژن‌ها و نیز اندازه قطعه‌های DNA مابین آن‌ها در این شکل نشان داده نشده است. جایگاه‌های کلاس II به‌صورت قطعه‌ای واحد نشان داده شده‌اند ولی هر جایگاه شامل چندین ژن می‌شود. جایگاه کلاس III ژن‌هایی دارد که پروتئین‌هایی را می‌سازند که در عرضه و شناسایی پپتیدها نقشی ندارند. این اصطلاح به‌طور معمول استفاده نمی‌شود.

I مشترکی داشته باشند. بنابراین شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های T سلول‌کش، محدود به آلل‌های MHC کلاس I خودی است. در آزمایشات مشابه ثابت شد که پاسخ‌های لنفوسیت $CD4^+$ T کمکی نیز محدود به آلل‌های MHC کلاس II خودی می‌باشد.

بحث در مورد MHC با تشریح ویژگی‌های ژن‌ها و پروتئین‌های آن ادامه می‌یابد و در نهایت به توصیف طریقه اتصال و عرضه آنتی‌ژن‌های خارجی با MHC‌ها می‌پردازیم.

ژن‌های MHC

جایگاه ژنی MHC حاوی ژن‌های پلی‌مورف MHC، در دو گروه با نام‌های ژن‌های MHC کلاس I و کلاس II است که هر گروه از این ژن‌ها، پروتئین‌هایی با ویژگی‌های ساختمانی متمایز اما مشابه را رمز می‌کنند. این جایگاه هم‌چنین ژن‌هایی غیرپلی‌مورف را که فرآورده‌های آن‌ها در عرضه آنتی‌ژن نقش دارند، رمز می‌کند (شکل ۷-۶). مولکول‌های MHC کلاس I پپتیدها را به سلول‌های $CD8^+$ T و مولکول‌های MHC کلاس II پپتیدها را به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند. هر کدام از این نوع سلول‌های T، کارکردهای متفاوتی را در محافظت بر ضدمیکروب‌ها بر عهده دارند.

ژن‌های MHC نوع I و II پلی‌مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم هر پستانداری محسوب می‌شوند. پژوهش‌ها بر روی MHC موش در تعداد محدودی از نژادها انجام گرفت. هر چند که می‌دانستند که ژن‌های MHC موش پلی‌مورف هستند، اما فقط در حدود ۲۰ آلل از هر ژن MHC در نژادهای خالص موش مورد شناسایی قرار گرفت. پژوهش‌های سرم‌شناسی در انسان در جمعیت‌های ناخالص صورت گرفت. ویژگی برجسته‌ای که از پژوهش‌های مربوط به ژن‌های MHC انسان به دست آمد، مربوط به میزان غیرقابل پیش‌بینی تغییرات در افراد بود که پلی‌مورفیسم نامیده می‌شود. در جمعیت انسانی، تعداد کل آلل‌های HLA با توالی‌های متفاوت اسیدآمینه بیش از ۵۰۰۰ آلل برآورده شده است که تنها بیش از ۲۵۰۰ آلل آن مربوط به جایگاه ژنی HLA-B می‌باشد. این تغییرات

موجود در مولکول‌های MHC (پلی‌مورفیسم‌ها) در نتیجه وراثت توالی‌های جداگانه DNA می‌باشد و با نوترکیبی ژن القا نمی‌شوند (مانند آنچه که در مورد گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B و T اتفاق می‌افتد؛ بازگشت به فصل ۸). همان‌طور که در ادامه این فصل بحث خواهیم کرد، بخش‌های پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC تعیین‌کننده اختصاصی بودن اتصال به پپتید و شناسایی آنتی‌ژن با سلول T می‌باشند. این امر به این پرسش که چرا ژن‌های MHC پلی‌مورف هستند، منجر شد. حضور آلل‌های متعدد MHC در جمعیت این اطمینان را ایجاد می‌کند که دست کم برخی از افراد جمعیت قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی بوده و در نتیجه احتمال تهاجم عامل بیماری‌زا به سیستم دفاعی همه افراد آن‌گونه کاهش می‌یابد. اما فشارهای انتخابی که چنین آلل‌های بی‌شماری را در جمعیت‌های انسانی به‌وجودآورده‌اند، هنوز مورد شناسایی واقع نشده‌اند.

ژن‌های MHC در هر فرد به‌صورت هم غالب[1] بارز می‌شوند. به‌عبارت دیگر در مورد هر ژن MHC، هر فرد آلل‌های پدری و مادری، هر دو را بروز می‌دهد و این روند بر تعداد مولکول‌های MHC در دسترس برای اتصال به پپتیدها و عرضه آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T می‌افزاید.

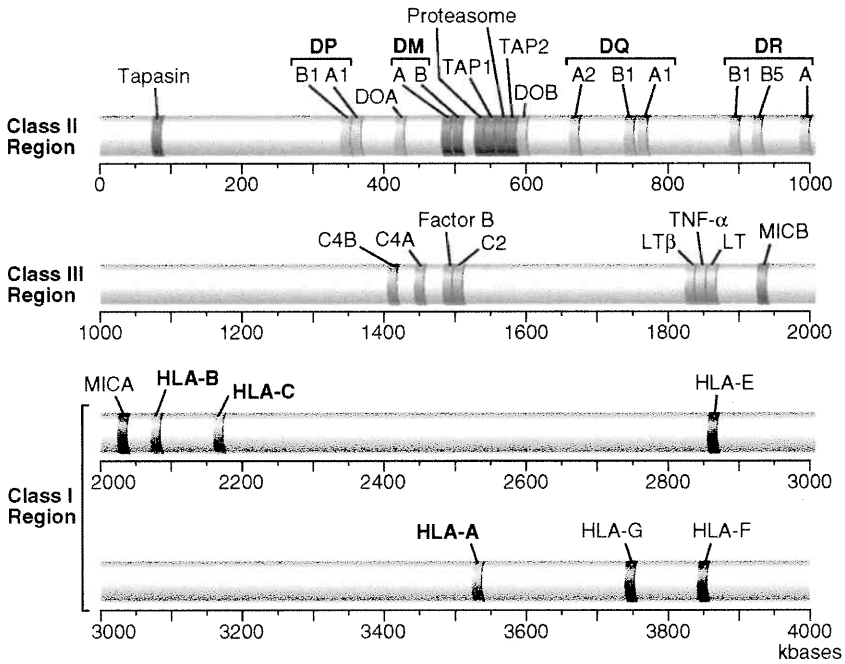
جایگاه ژنومی MHC انسان و موش

در انسان ناحیه MHC در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار دارد و قطعه بزرگی از DNA در حدود ۳۵۰۰ کیلوباز (kb) را اشغال می‌کند (در مقام مقایسه، هر ژن بزرگ انسانی بین ۵۰ تا ۱۰۰ کیلوباز طول دارد و اندازه کل ژنوم E.coli در حدود ۴۵۰۰ کیلوباز است). در واژگان علم ژنتیک کلاسیک MHC حدود ۴ سنتی‌مورگان[2] طول دارد، یعنی احتمال کراسینگ اُور[3] در ناحیه MHC در هر تقسیم میوز حدود ۴ درصد است. شکل ۸-۶ نقشه مولکولی MHC انسان را نشان می‌دهد.

ژن‌های HLA نوع I نخستین‌بار با روش‌های سرم‌شناختی از روش‌های اتصال به آنتی‌بادی) شناسایی شدند. سه ژن HLA I به نام‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C وجود دارند که سه مولکول کلاس I به همین نام را می‌سازند. ژن‌های HLA کلاس II نخستین‌بار با آزمایش واکنش مختلط لکوسیتی[4] (MLR) شناسایی شدند که در آن سلول‌های T یک فرد با سلول‌های فرد دیگر فعال می‌شود (بازگشت به فصل ۱۷). سه ژن به نام‌های HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR در جایگاه ژنی HLA کلاس II وجود دارد. هر مولکول MHC کلاس II از پلی‌پپتیدهای دو زنجیره ناهمسان (هترودایمر) آلفا و بتا ساخته شده است. هر جایگاه ژنی DP، DQ و DR حاوی دو ژن مجزا به نام‌های A و B است که به‌ترتیب زنجیره‌های آلفا و بتا را رمز می‌کنند. هر فرد دارای ۲ ژن HLA-DP (DPA1 و DPA2 نامیده می‌شوند که به ترتیب زنجیره‌های α و β را رمز می‌کنند)، ۲ ژن HLA-DQα (DQA1,2)، یک ژن HLA-DQβ (DQB1)، یک ژن HLA-DRα (DRA1) و یک یا دو ژن HLA-DRβ (DRB1 و DRB3,4,5) می‌باشد. نام‌گذاری جایگاه ژنی HLA در بر گیرنده پلی‌مورفیسم (تفاوت بین افراد) فوق‌العاده آن است که با روش‌های سرم‌شناسی و مولکولی شناسایی شده است. بنابراین براساس نوع آزمایش‌های مولکولی پیشرفته، آلل‌های فرد احتمال دارد که به‌صورت HLA-A*0201 به معنای زیر نوع 01 از آلل HLA-A2 و یا به نام HLA-DRB1*0401 اشاره به زیر نوع 01 از آلل DR4 در ژن B1 و غیره نام‌گذاری شوند.

ناحیه MHC موش در کروموزوم ۱۷ قرار دارد و حدود ۲۰۰۰ کیلوباز از DNA را اشغال نموده است و سازمان‌دهی آن اندکی با MHC انسانی تفاوت دارد. در موش یکی از ژن‌های کلاس I (H-2K) در مقایسه با MHC کلاس II در فاصله نزدیک‌تری به سانترومر قرار دارد ولی دیگر ژن‌های کلاس I در مقایسه با ناحیه MHC کلاس II به تلومر نزدیک‌تر هستند. سه ژن MHC کلاس I در موش به نام‌های H-2K، H-2D و H-2L وجود دارد که پروتئین‌های K، D و L را می‌سازند و مشابه ژن‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C در انسان هستند. آلل‌های MHC موش‌های نژاد خالص با حروف کوچک (از قبیل a و b) مشخص می‌گردند. که براساس نوع ژن‌های MHC در نژادی که ژن‌های مزبور برای نخستین‌بار در آن یافت شده

1. Codominant
2. Centimorgan
3. Crossing over
4. Mixed lymphocyte reaction



شکل ۸-۶. نقشه MHC انسان. ژن‌های واقع در جایگاه MHC انسانی نشان داده شده‌اند. علاوه‌بر ژن‌های MHC کلاس I و II ژن‌های HLA-E و HLA-F و HLA-G و ژن‌های MHC که مولکول‌های شبه کلاس I را رمزدهی می‌کنند، وجود دارند که مولکول‌های توسط سلول‌های NK شناسایی می‌شوند؛ ژن‌های C4، C2 و عامل B پروتئین‌های کمپلمان را می‌سازند؛ تاپاسین، DM، DO، TAP و پروتئازوم، پروتئین‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن را می‌سازند؛ LT-α LT-β و TNF در ساخت سایتوکاین‌ها نقش دارند. بسیاری از ژن‌ها و ژن‌های کاب که در پاسخ‌های ایمنی نقش دارند نیز در میان مجموعه MHC واقع شده‌اند که برای ساده‌تر شدن نقشه از ذکر آن‌ها اجتناب شده است.

بود، نام‌گذاری می‌شود. متخصصین علم ژنتیک، آلل ژن H-2K در نژادی با MHC نوع k را K^k نامیدن (K از k تلفظ می‌گردد) در حالی که آلل ژن H-2K در نژادی با MHC نوع d K^d (K از d) نامیده می‌شود. نام‌گذاری مشابهی برای آلل‌های H-2D و H-2L به‌کار برده می‌شود. موش دو ژن MHC کلاس II به نام‌های I-A و I-E دارد که مولکول‌های I-A و I-E را می‌سازند. این ژن‌ها در واحد A و B از ناحیه پاسخ ایمنی (Ir) در MHC واقع شده‌اند و به‌عنوان ژن‌های پاسخ ایمنی کشف شدند (قبلاً بحث شده است). ژن‌های نوع H موش مشابه ژن‌های HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR انسان هستند. آلل I-A در نژاد موش خالص با آلل‌های K^k، D^k موسوم به $I\text{-}A^k$ است (IA از k خوانده می‌شود). نام‌گذاری آلل I-E نیز مشابه I-A است. همانند انسان دو ژن متفاوت به نام‌های A و B در جایگاه I-A و I-E وجود دارد که زنجیره‌های آلفا و بتای هر مولکول MHC کلاس II را رمز می‌کنند.

به مجموعه آلل‌های MHC هر کروموزوم هاپلوتایپ[1] MHC می‌گویند. برای نمونه هاپلوتایپ HLA فردی احتمال دارد به‌صورت HLA-A2، HLA-B5، HL-DR3 و غیره باشد. البته همه افراد هتروزیگوت دو هاپلوتایپ HLA دارند. موش‌های نژاد خالص که هموزیگوت هستند. یک هایلوتایپ دارند. بنابراین هاپلوتایپ موش $H\text{-}2^d$ به صورت $H\text{-}2K^d$ $I\text{-}A^d$ $I\text{-}E^d$ D^d L^d خواهد بود.

1. Haplotype

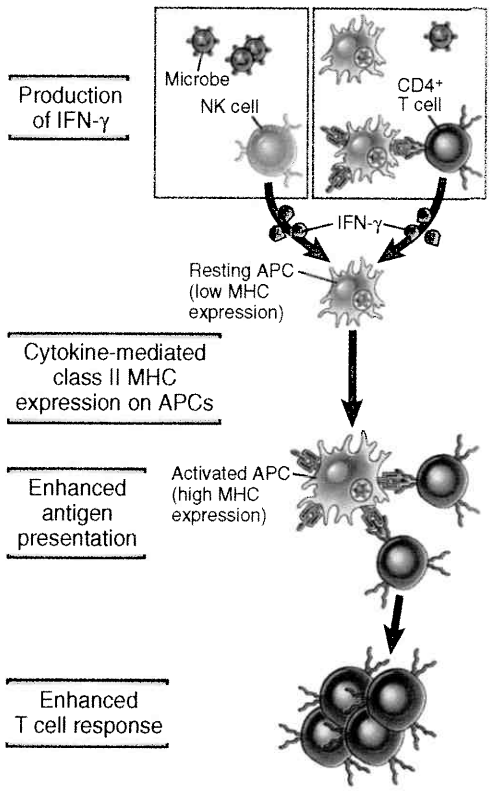
بروز مولکول‌های MHC

از آن‌جا که مولکول‌های MHC برای عرضه آنتی‌ژن‌ها به لنفوسیت‌های T ضروری هستند. بروز ژن‌های MHC در سلول تعیین می‌کند که آنتی‌ژن‌های بیگانه (برای نمونه میکروبی) در آن سلول را سلول‌های T شناسایی خواهند کرد. بروز مولکول‌های MHC ویژگی‌های متعدد و مهمی دارد که موجب ایفای نقش آن‌ها در حفاظت افراد مقابل عفونت‌های متعدد میکروبی می‌شود.

در حقیقت مولکول‌های کلاس I در سطح غشای همه سلول‌های هسته‌دار حضور دارند. درحالی‌که مولکول MHC نوع II در شرایط طبیعی فقط در غشای سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و چندین سلول دیگر بروز می‌کنند. این الگوی بروز مولکول‌های MHC با کارکرد سلول‌های T محدود به MHC نوع I و محدود به MHC نوع II رابطه تنگاتنگی دارد. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد کارکرد اجرایی سلول‌های کشنده $CD8^+$ T محدود به MHC نوع I، کشتن سلول‌های آلوده به میکروب‌های درون سلولی نظیر ویروس‌ها و نیز تومورهای بروزدهنده آنتی‌ژن‌های توموری و هر سلول هسته‌داری که با یک ویروس خطرناک مواجه شده یا به سلول سرطانی تبدیل شود، است. بنابراین بروز مولکول‌های MHC نوع I در سطح همه سلول‌های هسته‌دار به‌طور کامل این هدف را تأمین می‌کند و سیستمی برای عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی و توموری ایجاد می‌کند. برعکس لنفوسیت‌های $CD4^+$ T کمکی محدود به کلاس II دارای کارکردهایی هستند که برای شناسایی آنتی‌ژن عرضه‌شده از انواع محدودی از سلول‌ها ضروری می‌باشند. به‌خصوص، سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی نیازمند شناسایی آنتی‌ژن‌هایی هستند که با سلول‌های دندریتیک برداشت شد و در اعضای لنفوئید محیطی عرضه شده‌اند. عمل لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ تمایز یافته، به‌طور عمده فعال‌سازی (یا کمک) ماکروفاژها برای حذف میکروب‌های خارج سلولی است که با روند بیگانه‌خواری برداشت شده‌اند و هم‌چنین کمک به فعال‌سازی لنفوسیت‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌هایی است که آن‌ها نیز بتوانند میکروب‌های خارج سلولی را از بین ببرند. مولکول‌های کلاس II به‌طور عمده بر سطح سلول‌های مزبور بروز می‌کنند و سیستمی را برای عرضه پپتیدهای حاصل از میکروب‌ها و پروتئین‌های خارج سلولی ایجاد می‌کنند.

سایتوکاین‌های تولید شده در پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی سبب تقویت بروز مولکول‌های MHC می‌شود. اگرچه مولکول‌های MHC کلاس I به‌طور پیوسته در سطح سلول‌های هسته‌دار بروز می‌کنند اما اینترفرون α، اینترفرون β و اینترفرون γ سبب افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس I در سطح اغلب سلول‌ها می‌شوند. اینترفرون‌ها سایتوکاین‌هایی هستند که در مراحل اولیه پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل اغلب ویروس‌ها تولید می‌شوند (بازگشت به فصل ۴). بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها، مولکول‌های MHC را که سبب عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی به سلول‌های T اختصاصی بر ضد ویروس می‌شوند، افزایش می‌دهند. این روند یکی از سازوکارهایی است که ایمنی ذاتی موجب برانگیختن پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شود.

سایتوکاین‌ها و دیگر پیام‌ها نیز بروز مولکول‌های کلاس II در سلول‌های مختلف را تنظیم می‌کنند. IFN-γ سایتوکاین اصلی برای تحریک بروز مولکول‌های MHC کلاس II در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها است.(شکل ۹-۶). احتمال دارد سلول‌های NK طی ایمنی ذاتی و هم‌چنین سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن در واکنش‌های ایمنی تطبیقی IFN-γ تولید نمایند. توانایی IFN-γ با افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس II در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن یکی از سازوکارهای تقویتی ایمنی تطبیقی است. همان‌طور که بیش‌تر گفته شد بروز مولکول‌های MHC کلاس II در پاسخ به پیام‌های حاصل از گیرنده‌های شبه Toll پاسخ‌دهنده به اجزای میکروبی نیز افزایش می‌یابد که این امر خود سبب تشدید عرضه آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌گردد. لنفوسیت‌های B به‌طور پیوسته مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند ولی بروز این مولکول‌ها می‌تواند در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن و تولید سایتوکاین‌ها از سلول‌های T افزایش یابد. این حالت سبب افزایش عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T کمکی می‌شود (بازگشت به فصل ۱۳). در سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها و دیگر انواع سلول‌های غیرایمنی نیز بروز مولکول‌های MHC کلاس II در پاسخ



شکل ۹-۶. افزایش بیان MHC کلاس II تحت تأثیر IFN-γ. سلول‌های NK و دیگر انواع سلول در طی پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل میکروب‌ها و یا سلول‌های T طی واکنش‌های ایمنی تطبیقی با تولید IFN-γ، بروز MHC کلاس I را بر روی سلول‌های APC تحریک می‌کند و بنابراین فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T را افزایش می‌دهد IFN-γ و اینترفرون‌های نوع I آثار مشابهی بر روی بروز مولکول‌های MHC کلاس I و فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T دارند.

به تولید IFN-γ افزایش می‌یابد. نقش این سلول‌ها در عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T تاکنون نامشخص است. برخی از سلول‌ها نظیر سلول‌های عصبی (نورون‌ها) هرگز مولکول‌های MHC کلاس II را بروز نمی‌دهند. در انسان اما نه در موش، سلول‌های T نیز پس از فعال‌شدن مولکول‌های MHC کلاس II را بروز می‌دهند. اما سایتوکاین‌ها مسئول در این فرآیند شناخته نشده و اهمیت کاربردی آن نیز هنوز روشن نشده است.

میزان رونویسی از ژن‌های MHC مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده میزان ساخت مولکول‌های MHC و بروز آن‌ها در غشای سلول است. سایتوکاین‌ها در طیف وسیعی از سلول‌ها بروز مولکول‌های MHC را با تحریک رونویسی از ژن‌های کلاس I و II افزایش می‌دهند. این آثار با اتصال عوامل رونویسی فعال‌شده با سایتوکاین به توالی‌های تنظیمی DNA در نواحی پروموتر (راه‌انداز) ژن‌های MHC ایجاد می‌شود. به این صورت که عوامل متعدد رونویسی به هم پیوسته و به پروتئینی به نام فعال‌کننده رونویسی از ژن‌های کلاس II (CIITA) متصل می‌شوند. همه این مجموعه به ناحیه راه‌انداز کلاس II متصل می‌شود و رونویسی را فعال می‌کنند. CIITA با نگه‌داشتن مجموعه عوامل رونویسی در کنار هم عامل اصلی تنظیم بروز ژن کلاس II می‌باشد. CIITA تحت تأثیر IFN-γ ساخته می‌شود. بنابراین IFN-γ با این اثر خود قادر است که بروز مولکول‌های MHC کلاس II را افزایش دهد. ایجاد جهش در برخی از این عوامل رونویسی عوامل بروز بیماری‌های نقص ایمنی انسانی ناشی از نقص در بروز مولکول‌های MHC می‌باشد. مهم‌ترین اختلال مورد مطالعه در این گروه سندرم لنفوسیت برهنه[1] است (بازگشت به فصل ۲۱). در موش‌هایی که ژن CIITA در آن‌ها تخریب می‌شود، مولکول‌های MHC کلاس II در سطح سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های B کاهش یافته و یا بروز نمی‌کنند. هم‌چنین این حیوانات قادر به القای بروز مولکول‌های کلاس II تحت تأثیر IFN-γ نیستند.

بروز بسیاری از پروتئین‌هایی که در روند پردازش و عرضه آنتی‌ژن‌ها شرکت می‌کنند به‌طور هماهنگ تنظیم می‌شود. برای مثال IFN-γ به‌طور هم‌زمان سبب افزایش رونویسی از ژن‌های کلاس I و II و هم‌چنین چندین ژن دیگر می‌شود که فرآورده‌های آن‌ها در هم‌آوری MHC کلاس I و عرضه پپتید مورد نیاز است. از این ژن‌ها می‌توان به ژن‌های سازنده انتقال‌دهنده TAP و ژن‌های رمزکننده تعدادی از زیرواحدهای پروتئازوم اشاره نمود که در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرند.

1. Bare lymphocyte syndrome

جدول ۴-۶. ویژگی مولکول‌های MHC نوع یک و دو

ویژگی	MHC کلاس I	MHC کلاس II
زنجیره‌های پلی‌پپتیدی	α (۴۷-۴۴ کیلودالتون) بتا - ۲ - میکروگلوبولین (۱۲ کیلودالتون)	α و β
جایگاه‌های واحدهای پلی‌مورفیک	دمین‌های $\alpha 1$ و $\alpha 1$	دمین $\alpha 1$ و $\beta 1$
جایگاه اتصال به کمک گیرنده سلول T	CD8 به‌طور عمده به دمین $\alpha 3$ متصل می‌شود	CD3 به یک پاکت که با بخش‌هایی از دمین‌های $\alpha 2$ و $\beta 3$ ایجاد می‌شود، متصل می‌گردد
اندازه شیار اتصال به پپتید	پپتیدهای به طول ۱۱-۸ اسید آمینه در آن جای می‌گیرند	پپتیدهای به طول ۳۰-۱۰ اسیدآمینه و یا بیش‌تر در آن جای می‌گیرند
نام‌گذاری در		
انسان	HLA-A, HLA-B, HLA-c	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
موش	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

مولکول‌های MHC

مطالعات بیوشیمیایی مولکول‌های MHC با مشخص کردن ساختمان کریستالی بخش‌های خارج سلولی مولکول‌های MHC کلاس I و II به اوج خود رسید. در نتیجه، بسیاری از مولکول‌های MHC و پپتیدهای متصل به آن‌ها کریستالیزه شدند و جزئیات مولکولی آن‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. امروزه، بر پایه این یافته‌ها می‌دانیم که چگونه مولکول‌های MHC پپتیدهای آنتی‌ژنی را عرضه می‌کنند. در این قسمت ابتدا به‌طور خلاصه ویژگی‌های مشترک بیوشیمیایی مولکول‌های کلاس I و II که برای فعالیت آن‌ها مهم است، بررسی می‌شود و سپس شباهت‌ها و تفاوت‌های ساختاری پروتئین‌های نوع I و II تشریح خواهد شد (جدول ۴-۶).

ویژگی‌های عمومی مولکول‌های MHC

همه مولکول‌های MHC از ویژگی‌های ساختمانی معین و مشترکی برخوردارند که برای نقش آن‌ها در عرضه پپتید و شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های T ضروری است.

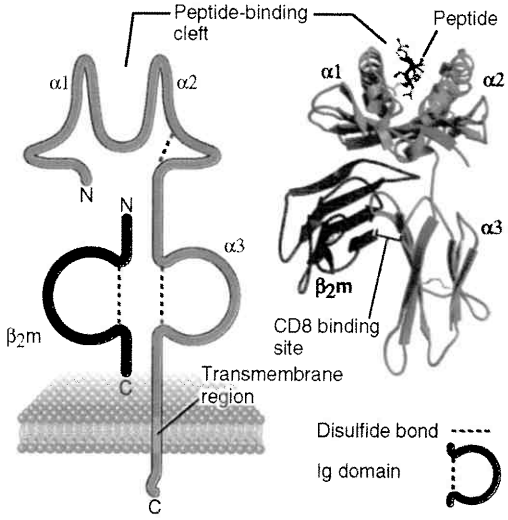
- ***هر مولکول MHC یک شیار یا شکاف اتصال به پپتید آنتی‌ژنی و در ادامه آن دمین‌های شبه ایمونوگلوبولینی (Ig-like)، دمین‌های درون غشایی و سیتوپلاسمی دارد.*** مولکول‌های کلاس I از یک زنجیره پلی‌پپتیدی که از ناحیه ژنی MHC و یک زنجیره که از ناحیه‌ای خارج از منطقه MHC رمز می‌شود، تشکیل شده‌اند. اما مولکول‌های کلاس II از دو زنجیره پلی‌پپتیدی که هر دو از ناحیه ژنی MHC رمز می‌شوند، ایجاد می‌گردند. با وجود چنین تفاوت‌هایی، ساختمان کلی سه بعدی مولکول‌های MHC کلاس I و II مشابه است.
- ***بنیان‌های پلی‌مورف اسیدآمینه‌ای مولکول‌های MHC در درون و نزدیکی شیار اتصال به پپتید واقع شده‌اند.*** پایانه آمینی پروتئین‌های رمز شده از ناحیه MHC چین می‌خورند و شیار اتصال را ایجاد می‌کنند به‌طوری که یک جفت مارپیچ آلفا دیواره شیار و هشت صفحه مسطح بتا کف این شیار را می‌سازند. بنیان‌های پلی‌مورف، اسیدآمینه‌هایی هستند که در آلل‌های مختلف MHC تفاوت دارند و در درون یا اطراف شیار واقع شده‌اند. این قسمت از مولکول MHC به پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل می‌گردد و آن‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌نماید. گیرنده‌های آنتی‌ژن در سلول‌های T با پپتیدهای عرضه‌شده و مارپیچ‌های آلفای مولکول‌های MHC برهم‌کنش دارند (بازگشت به شکل ۱-۶). تفاوت اسیدآمینه‌های محل اتصال مولکول‌های مختلف MHC سبب می‌شود که این مولکول‌ها به پپتیدهای متفاوتی متصل شوند و به‌طور اختصاصی مورد شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژن

سلول‌های T مختلف قرار گیرند.

* ***دمین‌های شبه‌ایمونوگلوبولینی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC جایگاه‌های اتصال به مولکول‌های CD4 و CD8 سلول‌های T بالغ بروز می‌کنند*** و همراه با گیرنده آنتی‌ژنی، در شناسایی آنتی‌ژن شرکت می‌نمایند؛ به عبارتی دیگر مولکول‌های CD4 و CD8 گیرنده‌های کمکی سلول T به‌شمار می‌آیند (بازگشت به فصل ۷). مولکول‌های CD4 به‌طور انتخابی به مولکول‌های MHC کلاس II و مولکول‌های CD8 به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. به همین دلیل است که ***سلول‌های T $CD4^+$ کمکی فقط پپتیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس II را شناسایی می‌کنند. درحالی‌که سلول‌های T $CD8^+$ قادر به شناسایی پپتیدهای عرضه‌شده در کنار مولکول‌های MHC کلاس I هستند.*** به‌عبارت دیگر سلول‌های T $CD4^+$، محدود به MHC کلاس II و سلول‌های T $CD8^+$، محدود به MHC کلاس I می‌باشند.

مولکول‌های MHC کلاس I

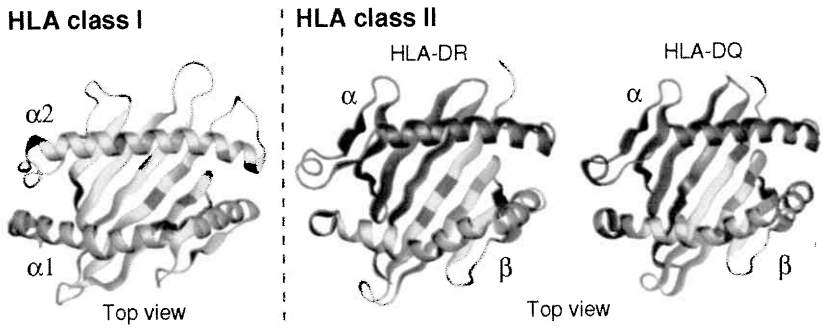
مولکول‌های MHC کلاس I از دو زنجیره پلی‌پپتیدی که با پیوند غیرکووالان به هم متصل هستند، تشکیل شده‌اند. زنجیره آلفا (یا زنجیره سنگین) که از ناحیه ژنی MHC رمز می‌شود. وزن مولکولی این زنجیره ۴۴ تا ۴۷ کیلودالتون است. زیرواحد دیگر بتا دو میکروگلوبولین[1] است که ۱۲ کیلودالتون وزن دارد و از ژنی در خارج از ناحیه MHC رمز می‌شود (شکل ۱۰-۶). هر زنجیره آلفا طوری در غشا قرار گرفته که حدود سه چهارم آن بیرون سلول، ناحیه کوتاه آب‌گریز آن در درون غشا و پایانه کربوکسیلی آن درون سیتوپلاسم قرار می‌گیرد. پایانه آمینی (پایانه N) زنجیره آلفا متشکل از دمین‌های α_1 و α_2 است. هر یک از این دمین‌ها حدود ۹۰ اسیدآمینه طول دارند و طوری چین می‌خورند که هشت صفحه مسطح بتا را تشکیل می‌دهند. این صفحه به‌موازات هم ولی در جهت مخالف در کنار هم قرار گرفته‌اند و دو زنجیره موازی مارپیچ آلفا نیز روی آن‌ها قرار می‌گیرند. چنین ساختاری، شیار اتصال به پپتید را در مولکول MHC کلاس I به‌وجود می‌آورد. اندازه تقریبی



شکل ۱۰-۶. ساختار مولکول MHC کلاس I. شکل شماتیک سمت چپ، نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (بدون رعایت مقیاس). مولکول‌های MHC کلاس I از یک زنجیره آلفای پلی‌مورف تشکیل شده‌اند که به‌طور غیرکووالان به زنجیره بتا -۲- میکروگلوبولین (β_2m) متصل است. زنجیره آلفا گلیکوزیله است: واحدهای کربوهیدراتی در شکل نشان داده نشده‌اند. شکل روبان مانند (سمت راست) که طرحی از کریستالوگرافی با اشعه x می‌باشد، ساختار ناحیه خارج سلولی مولکول HLA-B27 در اتصال به پپتید را نشان می‌دهد.

شیار (حدود ۱۱×۱۰×۲۵ آنگستروم) در حدی است که می‌تواند به پپتیدهای ۸ تا ۱۱ اسیدآمینه‌ای خطی و قابل انعطاف متصل گردد. دو انتهای شیار[2] اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس I بسته است، به‌طوری که پپتیدهای بزرگ‌تر نمی‌توانند به آن متصل شوند. بنابراین پروتئین‌های کروی طبیعی باید طوری «پردازش» گردند که به قطعه‌های کوچک تبدیل شوند تا بتوانند در شیار قرار گیرند. فقط در چنین شرایطی است که سلول‌های T می‌توانند آن‌ها را مورد شناسایی قرار دهند (در ادامه تشریح می‌شود). بنیان‌های پلی‌مورف مولکول‌های کلاس I فقط در دمین‌های α_1 و α_2 قرار دارند و سبب بروز تفاوت در

1. β2 Micro globulin 2. Cleft or groove



شکل ۱۱-۶. واحدهای پلی‌مورفیک در مولکول MHC. واحدهای پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC کلاسیک I و II در شیارهای اتصال به پپتید و مارپیچ‌های آلفای اطراف شیارها، واقع شده‌اند. برخی که در آلل‌های مختلف HLA بسیار متغیرند به رنگ زرد، نواحی که تغییرات حد وایط دارند به رنگ سبز و نواحی با تغییرات کم به رنگ آبی مشخص شده‌اند.

آلل‌های مختف کلاس I از نظر اتصال به پپتید آنتی‌ژنی و شناسایی سلول T می‌شوند (شکل ۱۱-۶). قطعه α_3 از زنجیره آلفا، ساختاری مشابه دمین ایمونوگلوبولینی دارد و توالی اسیدآمینه‌ای آن در همه مولکول‌های MHC کلاس I ثابت است. این قسمت محل اتصال مولکول CD8 می‌باشد. در پایانه کربوکسیلی قطعه α_3 حدود ۲۵ اسیدآمینه آب‌گریز قرار دارند که از غشای دولایه سلول عبور می‌کنند و بلافاصله پس از آن ۳۰ اسیدآمینه در سیتوپلاسم قرار می‌گیرند. در بخش سیتوپلاسمی، مجموعه‌ای از اسیدهای آمینه بازی وجود دارد که با سرهای فسفولیپیدی لایه درون غشای سلول برهم‌کنش می‌دهد و مولکول‌های MHC را در غشای پلاسمایی تثبیت می‌نمایند.

زنجیره سبک مولکول MHC کلاس I که از ژنی خارج از MHC رمز می‌شود، بتا دو میکروگلوبولین نام دارد زیرا طی الکتروفورز در ناحیه بتا دو (β_2) قرار می‌گیرد، اندازه آن کوچک (میکرو) و کروی و محلول (گلوبولین) می‌باشد. β_2 میکروگلوبولین با پیوند غیرکووالان به دمین α_3، α متصل می‌شود. همانند قطعه α_3، β_2 میکروگلوبولین نیز ساختمانی مشابه دمین ایمونوگلوبولینی دارد و در همه مولکول‌های MHC کلاس I یکسان می‌باشد.

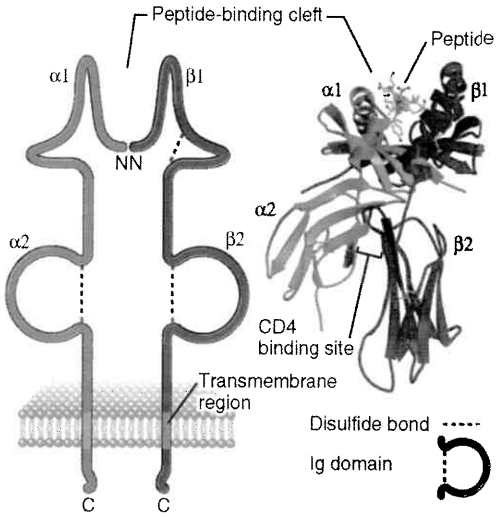
مولکول‌های سرهم‌بندی شده[1] کامل MHC کلاس I از سه واحد غیرهمسان تشکیل شده‌اند یعنی زنجیره آلفا، β_2 میکروگلوبولین و پپتید آنتی‌ژنی شایان توجه است که حضور هر سه قسمت برای بروز و پایداری مولکول‌های MHC کلاس I ضروری است. به این دلیل که اتصال پپتید آنتی‌ژنی به شیار ساخته‌شده با دمین‌های α_1 و α_2 سبب پایداری اتصال زنجیره آلفا به مولکول β_2 میکروگلوبولین می‌شود. برعکس، اتصال β_2 میکروگلوبولین به زنجیره آلفا موجب تحکیم اتصال پپتید خواهد شد. به دلیل آن که پپتیدهای آنتی‌ژنی برای پایدار نمودن مولکول‌های MHC ضروری هستند، بنابراین فقط مولکول‌های MHC که به پپتید مناسب متصل شده‌اند در سطح غشای سلول‌ها بروز می‌کنند.

بیش‌تر افراد برای ژن‌های MHC هتروزیگوت هستند، بنابراین شش نوع مختلف از مولکول‌های MHC کلاس I را در سطح سلول‌های خود بروز می‌دهند. این گوناگونی ناشی از تفاوت در آلل‌های زنجیره آلفا به ارث رسیده از دو والد در ژن‌های HLA-A، HLA-B و HLA-C می‌باشد.

مولکول‌های MHC کلاس II

مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره تشکیل شده‌اند که با پیوند غیرکووالان به هم متصل می‌باشند؛ زنجیره آلفا با وزن مولکولی ۳۲ تا ۳۴ کیلودالتون و زنجیره بتا با وزن مولکولی ۲۹ تا ۳۲ کیلودالتون (شکل ۱۲-۶) هستند. برخلاف مولکول‌های MHC کلاس I، هردو زنجیره کلاس II از ژن‌های پلی‌مورف ناحیه ژنی MHC رمز می‌شوند.

1. Fully assembled



شکل ۱۲-۶. ساختار مولکول MHC کلاس II. شکل شماتیک سمت چپ نواحی مختلف مولکول MHC را نشان می‌دهد (بدون در نظر گرفتن مقیاس). مولکول‌های MHC کلاس II از دو زنجیره پلی‌مورف آلفا و بتا تشکیل شده‌اند که به‌صورت غیرکووالان به هم متصلند. هر دو زنجیره گلیکوزیله هستند که در شکل نیامده است. شکل روبان مانند سمت راست که طرحی از کریستالوگرافی با اشعه X می‌باشد، ساختار ناحیه خارج سلولی مولکول HLA-DR1 در حالت متصل به پپتید را نشان می‌دهد.

پایانه آمینی قطعات α_1 و β_1 زنجیره‌های کلاس II در تشکیل شیار اتصال به پپتید شرکت می‌کنند که از نظر ساختمانی مشابه شیار اتصالی در مولکول‌های کلاس I می‌باشد. چهار رشته مسطح بتا و یک مارپیچ آلفا از دمین α_1 و چهار رشته مسطح بتا و یک مارپیچ آلفا از دمین β_1 کف و دیواره شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی را می‌سازند. بنیان‌های پلی‌مورف اسیدآمینه‌ای در دمین‌های α_1 و β_1 در درون و اطراف شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی نظیر مولکول‌های کلاس I، قرار می‌گیرند (بازگشت به شکل ۱۱-۶). در مولکول‌های کلاس II انسان پلی‌مورفیسم زنجیره β بیش‌تر می‌باشد. در مولکول‌های MHC کلاس II هردو انتهای شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی باز است. به طوری که پپتیدهایی به طول ۳۰ اسیدآمینه یا بیشتر در آن جای می‌گیرند.

قطعات α_2 و β_2 مولکول‌های کلاس II مشابه قطعات α_3 و β_2 میکروگلوبولین از کلاس I، به شکل ساختارهای شبه ایمونوگلوبولینی چین می‌خورند و در همه آلل‌های ژن‌های کلاس II غیرپلی‌مورف هستند، یعنی در بین آلل‌های یک ژن خاص نوع II یکسان می‌باشند. دمین β_2 مولکول‌های کلاس II دارای محلی برای اتصال به مولکول CD4 (مشابه محل اتصال به مولکول CD8 در قطعه α_3 زنجیره سنگین کلاس I) می‌باشد. به‌طورکلی زنجیره‌های آلفای هر جایگان ژنی MHC کلاس II (به‌طور مثال DR) با زنجیره‌های بتای همان جایگاه ژنی جفت می‌شوند و کم‌تر با زنجیره‌های جایگاه ژنی جفت می‌شوند و کم‌تر با زنجیره‌های بتای دیگر جایگاه‌های ژنی (نظیر DQ یا DP) جفت خواهند شد. پایانه کربوکسیلی قطعات α_2 و β_2 با قطعه‌ای کوتاه به توالی از حدود ۲۵ اسیدآمینه آب‌گریز (هیدروفوب) متصل می‌شود که از غشا عبور می‌کنند و به مجموعه‌ای از اسیدآمیه‌ای بازی درون غشایی می‌رسند که در پی آن‌ها دنباله سیتوپلاسمی آب‌دوست (هیدروفیل) کوتاه قرر می‌گیرد.

مولکول سرهم‌بندی شده کامل MHC کلاس II سه واحد ناهمسان یعنی زنجیره آلفا، زنجیره بتا و پپتید آنتی‌ژنی تشکیل شده است و حضور هر سه قسمت این مجموعه برای بروز پایدار مولکول در سطح سلول ضروری است. همانند مولکول‌های کلاس I این روند موجب خواهد شد که فقط مولکول‌هایی از MHC که قادر به ایفای نقش طبیعی خود یعنی عرضه پپتید آنتی‌ژنی هستند، در سطح غشای سلول بارز شوند.

انسان از هر یک از والدین خود، یک ژن DPA1 و یک ژن DPB1 می‌دهند به‌ترتیب برای زنجیره‌های α و β مولکول HLA-DP به ارث می‌برد. به‌همین ترتیب یک ژن DQA1 و یک ژن DQB1 برای HLA-DQ و هم‌چنین یک ژن DRB1 و یک جفت DRB مجزا که رمز آلل‌های DRB3 و ۴ یا ۵ می‌باشند را نیز به ارث خواهد برد. بنابراین هر فرد هتروزیگوت شش و یا هشت آلل از MHC کلاس II را به ارث می‌برد (۳ یا ۴ آلل از هر یک از والدین شامل یک مجموعه از هر کدام از جایگاه‌های DP و DQ و یک یا دو مجموعه آلل از DR). به‌طور معمول نوترکیبی زیادی بین ژن‌های جایگاه‌های ژنی مختلف روی نمی‌دهد (یعنی

DRα با DQβ و غیره). هم‌چنین هر هاپلوتایپ به‌صورت یک واحد منفرد به ارث می‌رسد. با وجود این، به‌دلیل این که برخی از هاپلوتایپ‌ها دارای جایگاه‌های DRB بیش‌تری هستند. زنجیره‌های β بیش‌تری تولید می‌کنند که به زنجیره‌های DRα متصل می‌شوند. هم‌چنین به‌دلیل آن‌که برخی از مولکول‌های DQα رمز شده از جایگاه ژنی یکی از کروموزوم‌ها می‌توانند به مولکول‌های DQβ رمز شده از کروموزوم دیگر متصل گردد، بنابراین تعداد کل مولکول‌های کلاس II بروز یافته به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیش‌تر از شش مولکول خواهد بود.

اتصال پپتیدها به مولکول MHC

با مشخص شدن نقش مولکول‌های MHC در عرضه پپتیدهای آنتی‌ژنی در سیستم ایمنی، کوشش بسیاری صورت گرفت که اساس مولکولی برهم‌کنش پپتید و مولکول MHC، هم‌چنین ویژگی پپتیدهایی که با MHC متصل می‌شوند، را مشخص کنند. این مطالعات بر پایه سنجش فعالیت سلول‌های T کمکی و سلولکش در پاسخ‌دهی به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بود که با پپتیدهای مختلف مجاور می‌شدند. با خالص‌سازی مولکول‌های MHC، این امکان به‌وجود آمد که برهم‌کنش مستقیم آن‌ها با پپتیدهای نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو یا فلوئورسنت در محلول مورد بررسی قرار گیرد و هم‌چنین با استفاده از روش‌هایی نظیر فیلتراسیون در ژل یا دیالیز تعادلی، سنجش کمی پپتیدهای متصل و آزاد نیز امکان‌پذیر گردد. بررسی کریستالوگرافی مجموعه پپتید متصل به MHC با اشعه X، اطلاعات با ارزشی در مورد چگونگی قرار گرفتن پپتیدها در شیار مولکول‌های MHC و بنیان‌هایی از هر مولکول که در پیوند شرکت می‌کنند، فراهم نموده است. در این مبحث ویژگی‌های کلیدی برهم‌کنش پپتیدها و مولکول‌های MHC کلاس I یا II به اختصار آمده است.

ویژگی‌های برهم‌کنش‌های پپتید ـ MHC

مولکول‌های MHC برخلاف گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها که دارای اختصاصیت دقیق در شناسایی آنتی‌ژن‌ها هستند، اختصاصیت گسترده‌ای برای اتصال به پپتیدها دارند. به بیان دیگر، یک آلل منفرد MHC مانند HLA-A2 می‌تواند هر یک از پپتیدهای بسیار گوناگونی را به سلول‌های T عرضه کند، اما یک سلول T منفرد، تنها یکی از این همه مجموعه‌های MHC/ پپتیدهای آنتی‌ژنی را شناسایی خواهد کرد. برهم‌کنش‌های مولکول MHC و پپتیدهای آنتی‌ژنی دارای چندین ویژگی مهم می‌باشند:

- ***هر مولکول MHC کلاس I یا II یک شیار اتصال به پپتید دارد که در هر زمان فقط به یک پپتید متصل می‌شود.*** اما می‌تواند پپتیدهای متفاوتی را در خود جای دهد. یکی از نخستین شواهد تجربی مؤید این مطلب، از پژوهشی به‌دست آمد که در آن پپتیدهای مختلفی که به مولکول MHC یکسانی متصل می‌شدند. به‌طور رقابتی اتصال و عرضه یکدیگر را مهار می‌کردند که این امر حاکی از آن است که فقط یک شیار اتصال به پپتید در هر مولکول MHC وجود دارد. دست‌یابی به ساختمان کریستالی مولکول‌های MHC کلاس I و II وجود یک شکاف اتصالی مشخصی را در این مولکول اثبات نمود (بازگشت به شکل‌های ۱۰-۶ و ۱۲-۶). جای شگفتی نیست که چرا هر مولکول MHC می‌تواند به پپتیدهای مختلفی متصل گردد، زیرا هر فرد فقط انواع محدودی از مولکول‌های MHC (در افراد هتروزیگوت ۶ نوع مولکول کلاس I، ۱۰-۸ نوع مولکول کلاس II) دارد و این تعداد اندک باید قادر به عرضه طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی موجود در محیط که برخورد و مواجهه با آن‌ها محتمل است، باشند.
- ***پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند ویژگی‌های ساختاری مشترکی دارند که این برهم‌کنش را تسهیل می‌نماید.*** یکی از این ویژگی‌ها، اندازه پپتید است زیرا مولکول‌های MHC کلاس I فقط می‌توانند به پپتیدهایی که ۸ تا ۱۱ اسیدآمینه طول دارند، اتصال یابند و مولکول‌های کلاس II قادرند به پپتیدهای به طول ۱۰ تا ۳۰ اسیدآمینه یا بیش‌تر متصل شوند؛ هر چند که طول مناسب در حد ۱۲ تا ۱۶ بنیان اسیدآمینه‌ای است. افزون بر این، پپتیدهایی که به فرم آللی خاصی از مولکول MHC متصل می‌شوند دارای بنیان‌هایی هستند که مکمل شیار اتصال می‌باشند. بنیان‌های اسیدآمینه‌ای از پپتید که به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند با

بنیان‌هایی از پپتید که سلول‌های T شناسایی می‌کنند، متفاوت هستند.

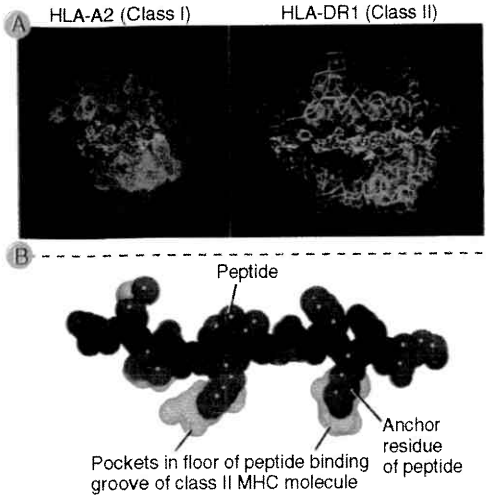
- ***مولکول‌های MHC در طول ساخت و هم‌آوری در درون سلول به محموله پپتیدی خود نیاز دارند.*** بنابراین مولکول‌های MHC پپتیدهای مشتق از میکروب‌های درون سلول میزبان را عرضه می‌کنند. این امر دلیل این است که چرا سلول‌های T محدود به MHC میکروب‌های مرتبط با سلول را شناسایی کرده و پاسخ‌های ایمنی ضدمیکروب‌های درون سلولی را ایجاد می‌کنند. مولکول‌های MHC کلاس I به پپتیدهای پروتئین‌های سیتوزولی و مولکول‌های کلاس II به پروتئین‌های درون وزیکول‌های سلولی نیازمندند. فرآیندها و اهمیت آن‌ها در ادامه این فصل بحث می‌شود.
- ***پیوند بین پپتیدهای آنتی‌ژنی و مولکول‌های MHC برهم‌کنشی اشباع‌پذیر با سرعت تجزیه بسیار آهسته می‌باشد.*** در هر سلول، چندین چاپرون و آنزیم روند اتصال پپتیدها را به مولکول‌های MHC تسهیل می‌نمایند (در ادامه بحث می‌شود). پس از ایجاد اتصال، مجموعه پپتید ـ MHC پایدار می‌ماند و ضریب تفکیک، نشانگر ماندگاری طولانی‌مدت این پیوند از چند ساعت تا چندین روز می‌باشد. سرعت تفکیک بسیار آهسته و غیرعادی پپتید از مولکول‌های MHC سبب می‌گردد که مجموعه پپتید ـ MHC آن‌قدر در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن باقی بماند تا برهم‌کنش‌های مناسب با سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن روی دهد.
- ***تعداد کمی از مجموعه‌های پپتید ـ MHC توانایی فعال‌کردن لنفوسیت‌های T اختصاصی را دارند.*** از آن‌جا که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌طور پیوسته پپتیدهای مشتق از همه پروتئین‌های برداشته شده را عرضه می‌کنند، فقط بخش کوچکی از مجموعه پپتید ـ MHC سطح سلول حاوی پپتید یکسان خواهند بود. برآورده شده است که فقط ۱۰۰ مجموعه از هر پپتید خاص با مولکول‌های MHC کلاس II در سطح APC قادر به فعال‌کردن سلول T اختصاصی است. این میزان کم‌تر از ۰/۱ درصد تعداد کل مولکول‌های کلاس II سطح APC ها می‌باشد.
- ***مولکول‌های MHC هر فرد قادر به افتراق پپتیدهای بیگانه (آن‌هایی که از آنتی‌ژن‌های میکروبی مشتق می‌شوند) از پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های خود فرد (آنتی‌ژن خودی) نیستند.*** بنابراین مولکول‌های MHC هر دو نوع پپتیدهای بیگانه و خودی را عرضه می‌کنند و سلول‌های T همه پپتیدهای عرضه‌شده را از نظر حضور آنتی‌ژن بیگانه بررسی می‌نمایند. اگر پپتیدهایی که به‌طور معمول از APC ها عرضه می‌شود را خالص کنیم، مشاهده می‌کنیم که بیش‌تر آن‌ها از پروتئین‌های خودی مشتق شده‌اند. ناتوانی مولکول‌های MHC در افتراق آنتی‌ژن بیگانه، از خودی دو سؤال را در ذهن برمی‌انگیزد. سؤال اول این‌که، با وجود این که APC ها به‌طور معمول مقادیر زیادی از مجموعه پپتید / MHC خودی را عرضه می‌کنند، پس چگونه یک سلول T قادر به شناسایی و فعال‌شدن از طریق هر پپتید بیگانه است؟ همان‌طور که پیش‌تر گفته شد پاسخ این پرسش به‌علت حساسیت و اختصاصی بودن بسیار قابل توجه سلول‌های T به مقادیر بسیار اندک مجموعه پپتید / MHC برای فعال‌شدن است. بنابراین هر آنتی‌ژن تازه ارائه‌شده احتمال دارد به پپتیدهایی تبدیل شود که بتوانند با بارگذاری تعداد کافی از مولکول‌های MHC در سطح APC ها به فعال‌شدن سلول‌های T اختصاصی آن آنتی‌ژن بیانجامد، حتی اگر بیش‌تر مولکول‌های MHC با پپتیدهای خودی پر شده باشند. سؤال دوم آنکه، در حالی‌که پپتیدهای خودب به‌طور پیوسته در کنار MHC خودی عرضه می‌شوند. چرا افراد به‌طور معمول پاسخ‌های خودایمن بر ضد پروتئین‌های خودی را نشان نمی‌دهند؟ پاسخ به این پرسش آن است که با وجود شکل‌گیری مجموعه‌های پپتید / MHC خودی، چون سلول‌های T اختصاصی این مجموعه کشته و یا غیرفعال شده‌اند، پاسخ خودایمنی ایجاد نمی‌شود. بنابراین سلول‌های T به‌طور معمول نمی‌توانند به آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ دهند (بازگشت به فصل ۱۵).

اساس ساختاری اتصال پپتید به مولکول‌های MHC

اتصال پپتید به مولکول‌های MHC برهم‌کنشی غیرکووالان است که با کمک بنیان‌های اسیدآمینه‌ای موجود در پپتید و بنیان‌های شیار مولکول MHC ایجاد

مـی‌شود. هـمان‌طور کـه در ادامـه ایـن فـصل مـی‌آید، آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بـا فـرآیـند پـروتئولیتیکی شکسـته مـی‌شوند و پـپتیدهایی را بـه‌وجود مـی‌آورند کـه بـه مـولکول‌های MHC مـتصل و مجموعه حاصل عرضه مـی‌گردند. ایـن پـپتیدها در شکـل خـطی و کشـیده خـود در شـیار مـولکول MHC جـای می‌گیرند. پپتیدهای متصل به مولکول‌های آب، شیار اشغال می‌کنند و تماس کارآمدی با بنیان‌های اسیدآمینه زنجیره‌های بتای کف و مارپیچ‌های آلفای دیواره شـیار بـرقرار مـی‌کنند (شکل ۱۳-۶). اتصال پپتید بـه شـیار MHC کـلاس I بـه واکنش‌های الکتروستاتیک بین پایانه آمین با بـار مـثبت و پایانه کربوکسیلی با بار منفی پپتید و مولکول MHC مربوط است. در بـیش‌تر مـولکول‌های MHC مـربوط است. در بیش‌تر مولکول‌های MHC، صفحات مسطح بتا کف شیار فرورفتگی‌هایی دارند. ایـن فـرورفتگی‌ها در مـولکول‌های MHC نوع I آب‌گریز بوده و اسیدآمینه‌های آب‌گریز (مانند والین، ایزولوسین، لوسین یا متیونین) که در پایانه کربوکسی پـپتیدها قـرار دارنـد را شـناسایی مـی‌کنند. تـعدادی از مولکول‌های MHC نوع I تمایل به بنیان‌های اسیدآمینه‌ای بازی (لیزین یا آرژنین) در پایانه کربوکسیلی دارند. افزون بر این ممکن است که دیگـر بـنیان‌های اسـیدآمینه‌ای پـپتید، زنجیره‌های جانبی داشته باشند که در ایـن فـرورفتگی‌های اختصاصی به‌خوبی جای بگیرند و به اسیدآمینه‌های مکمل در مولکول MHC با پـیوندهای الکـتروستاتیک (پـل‌های نمکی بادارد)، هیدروژنی یـا وانـدروالس مـتصل شـوند. چنین بنیان‌هایی از پپتید را بنیان‌های لنگر[1] مـی‌نامند. زیـرا باعث اتصال مناسب پـپتید آنـتی‌ژنی بـه مـولکول MHC می‌شوند (به بیان دیگر مانند لنگـری در اتـصال پـپتید بـه مولکول MHC عمل می‌کند). هر پـپتید مـتصل‌شونده بـه MHC به‌طور معمول فقط یک تا دو بنیان لنگری دارد. این موضوع سـبب تـنوع بـیش‌تر در دیگـر بـنیان‌های پـپتیدی می‌شود که در شناسایی سلول‌های T اختصاصی شـرکت می‌کنند. در اتصال برخی از پپتیدها به مولکول‌های MHC به‌ویژه به مولکول‌های کلاس II، پیوندهای هیدروژنی یـا یونی بین پپتید و دیواره‌های رشته‌های مارپیچ آلفای شـیار MHC نیز در اتـصال اخـتصاصی پـپتید بـه مـولکول‌های MHC شرکت می‌کنند. مولکول‌های MHC کـلاس II در مقایسه با کلاس I به پپتیدهای بزرگتری متصل می‌شوند. دو انتهای این پپتیدهای بزرگ از کف شیار بیرون می‌زنند.

از آن‌جا که بیش‌تر اسیدآمینه‌های درون و یـا پـیرامـون شیار مولکول MHC پلی‌مورف هستند (یعنی در آلل‌هـای مختلف MHC متفاوت می‌باشند) آلل‌های مختلف تمایل به اتصال به پپتیدهای گوناگون را خواهند داشت. این روند اساس ساختاری کارکرد ژن‌های MHC را در نقش «ژن‌های پاسخ ایمنی» ایجاد می‌کند. زیرا تنها افرادی مـی‌تواننـد بـه یک پپتید خاص پاسخ دهـند کـه آلل‌هـای MHC را بـروز



شکل ۱۳-۶. اتصال پپتید به مولکول‌های MHC. A. این نمای از بالا که ساختار کریستالی مولکول‌های MHC را نشان می‌دهد طریقه قرارگیری پپتیدها در شیارهای اتصال به پپتید را مطرح می‌سازد. مولکول MHC نوع یک نشان داده شده HLA-A2 و از کلاس دو HLA-DR1 می‌باشند. شیار مولکول MHC کلاس یک بسته و در کلاس دو باز است. در نتیجه پپتیدهای بلندتری روی مولکول‌های MHC کلاس دو در مـقایسه بـا کـلاس یک قرار می‌گیرند. **B.** نمای جانبی از برش اتصال پپتید به مـولکول MHC کلاس دو در شکل نشان داده است که در واقع بـیان‌گر طریقه جای‌گیری واحـدهای لنگـر پـپتید در پـاکت‌هـای شـیار مولکول MHC است.

1. Anchor residues

می‌دهند، در نتیجه می‌توانند به یک پپتید متصل شده و آن را به سلول‌های T عرضه کنند.

گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T به‌طور هم‌زمان هم پپتید آنتی‌ژنی و هم مولکول‌های MHC را شناسایی می‌نمایند. پپتید، مسئول اختصاصی بودن بسیار دقیق روند شناسایی آنتی‌ژن است و بنیان‌های MHC در محدودیت سلول‌های T به MHC دخالت دارند. بخشی از پپتید متصل به مولکول MHC از شیار اتصال به پپتید بیرون می‌آید؛ به‌طوری‌که اسیدآمینه‌های این بخش از پپتید، مورد شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T اختصاصی قرار می‌گیرند. البته همین گیرنده سلول T به بنیان‌های پلی‌مورف رشته‌های مارپیچ آلفای مولکول MHC نیز متصل می‌گردد (بازگشت به شکل ۱-۶). بنابراین پیش‌بینی می‌شود که هرگونه تغییر در پپتید آنتی‌ژنی، یا شیار اتصال به پپتید در مولکول MHC، عرضه آن پپتید به سلول‌های T و یا شناسایی آن را تحت تأثیر قرار دهد. در حقیقت می‌توان با وارد نمودن یک بیان اسیدآمینه به پپتید که سبب تحکیم اتصال پپتید به مولکول‌های MHC معمول در آن جمعیت می‌گردد، ایمنی‌زایی پپتید مزبور را تقویت کرد.

از آن‌جا که بیش‌تر آنتی‌ژن‌ها، پروتئین‌های بزرگ بوده ولی مولکول‌های MHC فقط به پپتیدها متصل می‌شوند، بنابراین باید راهی برای تبدلی این پروتئین‌ها به پپتید وجود داشته باشد. این تبدیل به پردازش آنتی‌ژن[1] مشهور است و در ادامه فصل به آن پرداخته می‌شود.

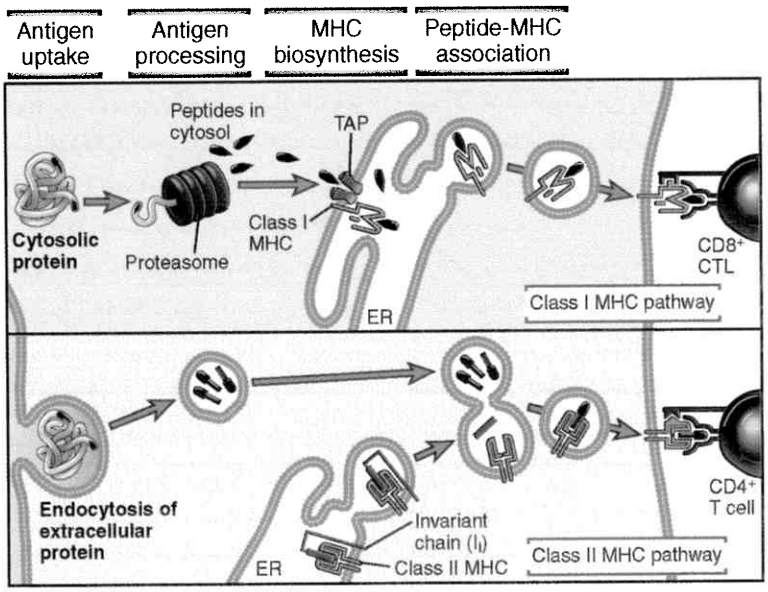
پردازش آنتی‌ژن‌های پروتئینی

کار مسیرهای پردازش آنتی‌ژن، تبدیل آنتی‌ژن‌های پروتئینی ***فضای خارج سلولی یا سیتوزولی به پپتیدهای آنتی‌ژنی و عرضه آن‌ها همراه مولکول‌های MHC به لنفوسیت‌های T است*** (شکل ۱۴-۶). سازوکارهای پردازش آنتی‌ژن به‌منظور تولید پپتیدهایی با ویژگی‌های ساختاری مناسب برای اتصال به MHC و نیز به منظور انتقال این پپتیدها به مکان‌هایی در سلول که بتواند به شیارهای اتصال به پپتید مولکول‌های MHC مناسب متصل شوند، طراحی شده‌اند. اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC پیش از عرضه آن‌ها بر سطح سلول روی می‌دهد که بخش مهم و بی‌بدیلی در فرآیند بیوسنتز و سازمان‌یابی مولکول‌های MHC محسوب می‌شوند. در حقیقت، همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، پیوند پپتید آنتی‌ژنی به مولکول‌های هر دو کلاس I و MHC II برای پایداری، سازمان‌یابی و عرضه این مولکول‌ها بر سطح سلول ضروری است.

آنتی‌ژن‌های موجود در سیتوزول که به‌طور معمول در سلول تولید می‌شوند، پپتیدهای وابسته به کلاس I، را ایجاد کرده و لنفوسیت‌های T $CD8^+$ آن‌ها را شناسایی می‌کنند. در حالی‌که آنتی‌ژن‌هایی که از محیط خارج سلولی به درون وزیکول‌های سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) وارد شده‌اند، پپتیدهای وابسته به کلاس II را ایجاد کرده و لنفوسیت‌های T $CD4^+$ آن‌ها را شناسایی می‌کنند. سرنوشت متفاوت آنتی‌ژن‌های وزیکولی و سیتوزولی به‌علت مجزابودن مسیرهای بیوسنتز و سازمان‌یابی مولکول‌های MHC کلاس I و II می‌باشد (شکل ۱۴-۶ و جدول ۵-۶). تفاوت اساسی آنتی‌ژن‌های وزیکولی و سیتوزولی به‌طور تجربی با آنالیز فرآیند عرضه آنتی‌ژن پس از اضافه کردن آنتی‌ژن یکسان ولی به روش‌های متفاوت به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مشخص شده است (شکل ۱۵-۶). اگر یک آنتی‌ژن پروتئینی به درون سیتوپلاسم سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن یا فن‌آوری انتقال ژن (به‌نحوی وارد مسیر ترشحی نگردد) وارد شود و یا به‌طور مستقیم به درون سیتوپلاسم سلول (با تغییر نفوذپذیری غشا) با شوک اسمزی وارد شود، پپتیدهای حاصل از آن به شکل پپتیدهای متصل به MHC کلاس I عرضه خواهند شد و سلول‌های T $CD8^+$ آن‌ها را شناسایی می‌نمایند. در مقابل با افزودن همان پروتئین به شکل محلول به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، پروتئین ابتدا به درون وزیکول‌ها اندوسیتوز می‌شود، سپس پپتیدهای حاصل از شکستن آن به شکل پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شوند و بالاخره با سلول‌های $CD4^+$ اختصاصی آنتی‌ژن شناسایی می‌گردند. نخست این دو مسیر پردازش آنتی‌ژن معرفی و سپس به اهمیت کاربردی آن‌ها پرداخته می‌شود.

---

1. Antigen processing



شکل ۱۴-۶. مسیرهای پردازش و عرضه آنتی‌ژن. در مسیر MHC کلاس I (شکل بالایی)، پروتئازوم آنتی‌ژن‌های پروتئینی درون سیتوزول را پردازش کرده، سپس پپتیدهای حاصل به درون شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل و در آن‌جا به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. در مسیر MHC کلاس II (شکل پایین)، آنتی‌ژن‌های پروتئینی درون سلولی به درون وزیکول‌ها اندوسیتوز و در آن‌جا پردازش می‌شوند و به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند. جزئیات این مسیرها در شکل‌های ۱۶-۶ و ۱۷-۶ آمده است.

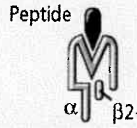
پردازش و عرضه پروتئین‌های سیتوزولی از مسیر MHC کلاس I

پپتیدهایی که به MHC کلاس I متصل می‌شوند از تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های سیتوزولی تولید می‌شوند. پپتیدهایی که در این مسیر تولید می‌شوند به شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل شده و در آن‌جا به مولکول‌های MHC کلاس I تازه ساز متصل می‌شوند. شکل ۱۶-۶ نیز ترتیب این وقایع را نشان می‌دهد. جزئیات هر کدام از مراحل در ادامه بیان خواهد شد.

منابع آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی

بیش‌تر آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی در درون سلول ساخته می‌شوند و یا بلعیده شده و سپس به درون سیتوزول گریخته‌اند. احتمال دارد که آنتی‌ژن‌های بیگانه در سیتوزول، فرآورده‌های ویروس‌ها و یا دیگر میکروب‌های درون سلولی باشند. در سلول‌های توموری، ژن‌های مختلف جهش یافته یا بیش از حد بروز کرده اغلب آنتی‌ژن‌های پروتئینی را تولید می‌کنند که لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) محدود به مولکول‌های MHC کلاس I آن‌ها را شناسایی می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۸). پپتیدهایی که همراه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند احتمال دارد که از میکروب‌ها یا دیگر آنتی‌ژن‌های خاص باشند که به درون فاگوزوم‌ها بلعیده شده ولی به درون سیتوزول وارد شده‌اند. بعضی میکروب‌ها قادرند غشاهای فاگوزومی را تخریب کرده و سبب ایجاد منافذی در آن شوند که از طریق این منافذ میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های آن‌ها ممکن است از فاگوزوم‌ها خارج شده و وارد سیتوزول گردند. برای نمونه، سوش‌های بیماری‌زای لیستریا مونوسیتوژنز پروتئینی به نام لیستریولیزین تولید می‌نمایند که این باکتری‌ها را قادر می‌سازد از درون وزیکول‌ها به

جدول ۵-۶. مقایسه ویژگی‌های پردازش و عرضه آنتی‌ژن در مسیرهای MHC کلاس یک و کلاس دو

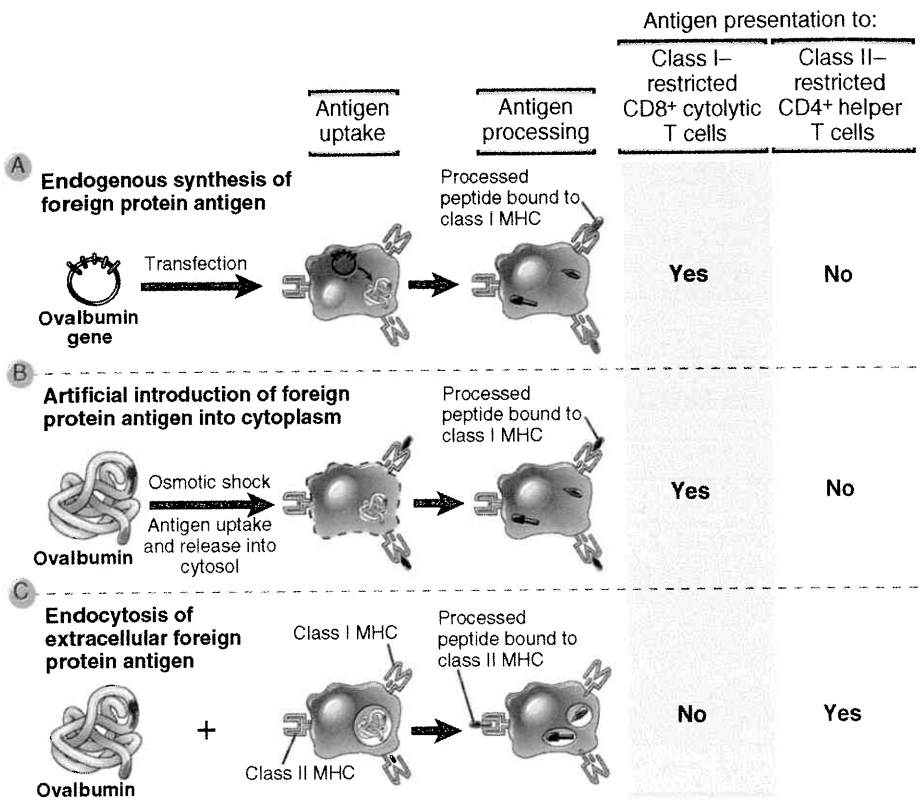
ویژگی	مسیر MHC کلاس یک	مسیر MHC کلاس دو
ساختمان مجموعه پایدار MHC-پپتید	زنجیره آلفای پلی‌مورف، بتا -۲- میکروگلوبولین پپتید 	زنجیره‌های آلفا و بتای پلی‌مورف، پپتید
نوع سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs)	همه سلول‌های هسته‌دار	سلول‌های دندریتیک بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، لنفوسیت‌های B؛ سلول‌های اندوتلیال، سلولهای پوششی تیموسی
سلول T پاسخ‌دهنده	سلول‌های CD_8^+ T	سلول‌های CD_4^+ T
منبع آنتی‌ژن‌های پروتئینی	پروتئین‌های سیتوزولی (که بیش‌تر در خود سلول ساخته شده‌اند ولی ممکن است از فاگوزوم‌ها وراد سیتوزول شوند)	پروتئین‌های اندوزومی و لیزوزومی (که بیش‌تر از محیط خارج سلولی به درون سلول آورده شده‌اند)
آنزیم‌های مسئول بارگیری پپتید روی MHC	پروتئازوم‌ها	پروتئازهای اندورومی و لیزوزومی (مانند کاتپسین‌ها)
جایگاه بارگیری پپتید روی MHC	شبکه اندوپلاسمی	بخش‌های اختصاصی وزیکول مانند
مولکول‌های درگیر در انتقال پپتیدها و بارگیری روی MHC	چاپرون‌ها و TAP در شبکه اندوپلاسمی	چاپرون‌ها در شبکه اندوپلاسمی؛ زنجیره نامتغیر در شبکه اندوپلاسمی، گلژی و وزیکول‌های نوع دو؛ MHC/CIIV,DM

APC= سلول عرضه کننده آنتی‌ژن، CIIV= وزیکول نوع دو، ER= شبکه اندوپلاسمی، MHC= مجموعه اصلی سازگاری بافتی، MDC= سازه مربوط به MHC نوع دو، TAP= انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن

سیتوزول بگریزند (این روند گریز سازوکاری است که سبب می‌شود باکتری‌ها به کشته‌شدن با سازوکارهای میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها، اغلب مربوط به فاگولیزوزوم‌ها، مقاوم گردند). هرگاه آنتی‌ژن‌های میکروب‌های بلعیده‌شده در سیتوزول قرار گیرند، مشابه دیگر آنتی‌ژن‌های سیتوزولی پردازش خواهند شد. در سلول‌های دندریتیک تعدادی از آنتی‌ژن‌های بلعیده‌شده به درون وزیکول، در فرآیندی موسوم به عرضه متقاطع وارد مسیر سیتوزولی کلاس I می‌شوند که در این فصل بحث خواهد شد. اگرچه پروتئین‌های میکروبی که توسط مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌شوند به‌طور معمول سیتوزولی هستند، ممکن است پروتئین‌های دیگر اجزای سلولی نیز وارد مسیر پردازش آنتی‌ژنی MHC کلاس I شوند. توالی راهبر (سیگنال) پروتئین‌های غشایی و ترشحی به‌طور معمول توسط آنزیم سیگنال پپتیداز شکسته‌شده و پس از ساخته‌شدن و جابه‌جایی در شبکه اندوپلاسمی به‌سرعت مورد تجزیه پروتئینی قرار می‌گیرد. این پردازش درون شبکه اندوپلاسمی پپتیدهایی می‌سازد که می‌توانند بدون نیاز برای تجزیه پروتئینی درون سیتوزول به MHC متصل شوند. افزون بر این، پروتئین‌های هسته‌ای نیز ممکن است توسط پروتئازوم‌ها درون هسته مورد پردازش قرار گرفته و در سطح مولکول‌های MHC کلاس I عرضه شوند.

تجزیه پروتئین‌ها درون پروتئازوم‌ها

سازوکار اصلی برای تولید پپتیدها از آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزول، پروتئولیز آنتی‌ژن‌ها در پروتئازوم است. پروتئازوم مجموعه بزرگ آنزیمی متشکل از چند پروتئین با فعالیت پروتئولیتیکی قوی می‌باشد که در سیتوپلاسم و هسته اغلب سلول‌ها وجود دارد. پروتئازوم

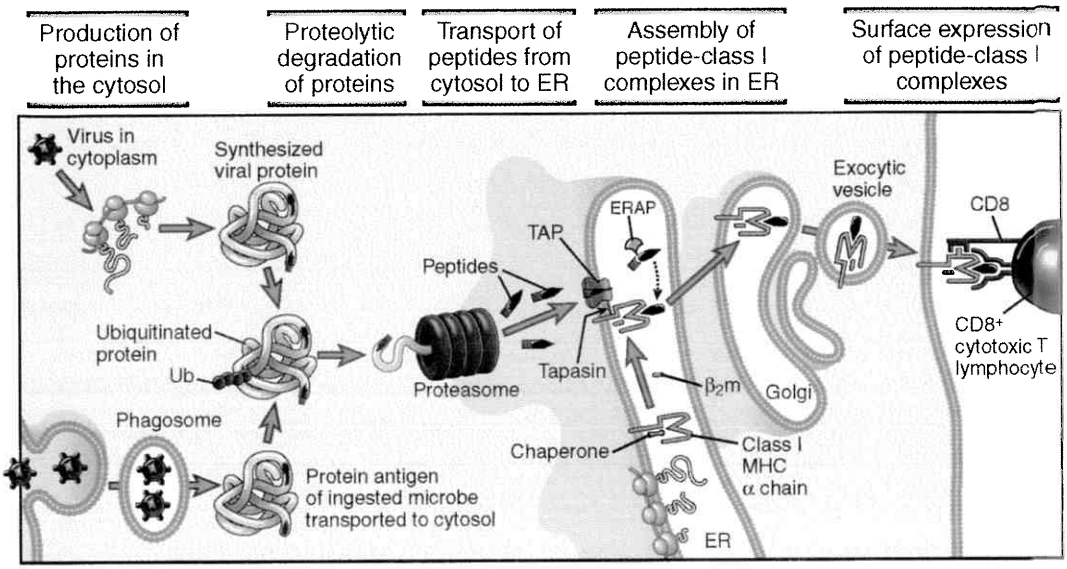


شکل ۱۵-۶. اثبات تجربی پردازش آنتی‌ژن‌های سیتوزولی و خارج سلولی. اگر آنتی‌ژن‌های پروتئینی مانند آلبومین تخم‌مرغ با انتقال ژن و دستکاری آن در درون سلول ساخته شود و فاقد توالی‌های راهبر پایانه آمین باشد (A)، و یا اگر خود این آنتی‌ژن از طریق نفوذپذیر کردن غشا (با شوک اسمزی) وارد سیتوپلاسم شود (B)، پپتیدهای حاصل از آن با MHC کلاس I همراه می‌شوند ولی اگر آلبومین تخم‌مرغ به‌عنوان آنتی‌ژنی خارج سلولی به سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژنی که هر دو مولکول MHC کلاس یک و دو را بروز می‌دهد، افزوده شود پپتیدهای حاصل از آن در همراهی با مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شوند (C)، پاسخ‌های سلولی T سلول‌کش محدود به MHC کلاس I کشندگی است و پاسخ سلول‌های کمکی محدود به MHC کلاس II، ترشح سایتوکاین است.

اندامکی استوانه‌ای شکل بوده و از روی هم قرار گرفتن دو حلقه پروتئینی β درونی و دو حلقه α بیرونی به‌وجود آمده است. هر یک از این حلقه‌ها خود از هفت زیرواحد تشکیل شده‌اند که ساختاری درپوش مانند در دو انتهای استوانه ایجاد می‌کند. پروتئین‌های حلقه‌های بیرونی α نقش ساختاری داشته و فاقد فعالیت پروتئولیتیک می‌باشند. در حلقه‌های درونی β، سه زیرواحد از هفت زیرواحد (β_1، β_2 و β_5). جایگاه فعالیت کاتالیتیکی برای پروتئولیز می‌باشند.

پروتئازها با تجزیه پروتئین‌های آسیب‌دیده و پروتئین‌های با چین‌خوردگی‌های نامناسب، نقش اساسی به‌عنوان خدمتکار و نگهبان سلول بر عهده دارند. به‌طور معمول سنتز پروتئین فرآیندی سریع است (با سرعت افزودن ۸-۶ اسیدآمینه در هر ثانیه به زنجیره‌های در حال طویل شدن). این عمل فرآیندی مستعد خطا[1] است و برآورد می‌شود که در حدود ۲۰ درصد پروتئین‌های تازه ساخته‌شده چین‌خوردگی نامناسب دارند. این پلی‌پپتیدهای

1. Error prone



شکل ۱۶-۶. عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس I. مراحل پردازش پروتئین‌های سیتوزولی درمتن کتاب شرح داده شده است. ERAP= پپتیداز همراه شبکه اندوپلاسمی، GR= شبکه اندوپلاسمی، β_2m بتا -۲- میکروگلوبولین، TAP= انتقال‌دهنده در روند پردازش آنتی‌ژن.

تازه‌ساز اما ناقص، هم‌چنین پروتئین‌هایی که در استرس‌های سلولی آسیب دیده‌اند، پس از ایجاد پیوند کووالان با نسخه‌های متعددی از پلی‌پپتید کوچکی به نام یوبیکوئیتین[1]، برای تجزیه پروتئازومی آماده می‌شوند. پروتئین‌های پوبیکوئیتینه‌شده (با ۴ رشته پوبیکوئیتین و یا بیش‌تر) مورد شناسایی درپوش پروتئازوم قرار گرفته و حالت چین‌خوردگی طبیعی خود را از دست می‌دهند و در ادامه مولکول‌های پوبیکوئیتین از پروتئین جدا می‌شوند. پروتئین در این حالت به‌صورت رشته مانند در آمده و وارد پروتئازوم می‌شود که در مکان اخیر به قطعات پپتیدی تجزیه می‌شوند. پروتئازوم بر بسیاری از سوبستراها به‌طور اختصاصی اثر می‌کند و انواع متفاوتی از پپتیدها را از پروتئین‌های سیتوزولی ایجاد می‌کند (اما باید توجه داشت که پروتئین‌ها به‌طور کامل به اسیدآمینه‌های منفرد تجزیه نمی‌شوند). شایان توجه است که در سلول‌هایی که تحت تأثیر IFN-γ قرار می‌گیرند رونویسی و ساخت سه زیرواحد کاتالیتیک جدید در پروتئازوم به نام‌های βi1، βi2 و β5i افزایش می‌یابد. در نتیجه این زیرواحدها جایگزین سه زیرواحد حلقه β پروتئازوم می‌شوند. این امر باعث تغییر اثر اختصاصی بودن پروتئازوم برای سوبستراهای دیگر خواهد شد به‌طوری که پپتیدهای ایجاد شده حاوی اسیدآمینه‌های آب‌گریز مانند لوسین، والین، ایزولوسین ومتیونین و یا بازی مانند لیزین و آرژینین در پایانه کربوکسیلی خود خواهند بود. چنین ویژگی‌هایی به‌طور معمول مشخصات پپتیدهایی هستند که وارد مسیر کلاس I شده و به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. این یک سازوکار کارآمد برای افزایش عرضه آنتی‌ژن با واسطه IFN-γ می‌باشد. سازوکار دیگر افزایش بروز مولکول‌های MHC می‌باشد (بازگشت به شکل ۹-۶). بنابراین پروتئازوم‌ها نمونه‌های عالی از اندامک‌هایی هستند که برای ایجاد کارکرد اختصاصی در عرضه آنتی‌ژن تخصص یافته‌اند.

انتقال پپتیدها از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمی

پپتیدهای تولیدشده در سیتوزول به کمک انتقال‌دهنده‌ای تخصص‌یافته به درون شبکه

1. Ubiquitin

اندوپلاسمی انتقال می‌یابند. در آن‌جا پپتیدها در دسترس مولکول‌های MHC کلاس I تازه‌ساز قرار می‌گیرند. از آن‌جا که پپتیدهای آنتی‌ژنی مسیر MHC کلاس I در سیتوزول و مولکول‌های MHC کلاس I در شبکه اندوپلاسمی ساخته می‌شوند، باید سازوکاری برای انتقال پپتیدهای سیتوزولی به شبکه اندوپلاسمی وجود داشته باشد. پروتئین‌های انتقال‌دهنده مورد نظر که از خانواده انتقال‌دهنده ABC (پروتئین‌های کارآمد در انتقال فعال با واسطه ATP برای ترکیبات با وزن مولکولی کم از غشاهای سلولی) می‌باشند، مولکول‌های دورشته‌ای به نام انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (TAP) می‌باشند. پروتئین TAP به‌طور عمده در غشای شبکه اندوپلاسمی جای می‌گیرد، جایی که این پروتئین واسطه انتقال فعال (وابسته به ATP) پپتیدها از سیتوزول به درون مجاری شبکه اندوپلاسمی می‌شود. با وجود آن که پروتئین دو رشته‌ای ناهمسان (هتردایمر) TAP قادر است به طیف گسترده‌ای از پپتیدها متصل شود، اما بیش‌ترین کارایی را در انتقال پپتیدهای ۸ تا ۱۶ اسیدآمینه‌ای که در پایانه کربوکسیلی خود اسیدآمینه‌های بازی (در انسان) و یا آب‌گریز (در انسان و موش) داشته باشند، دارد. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد پروتئازوم قادر به تولید پپتیدهایی با ویژگی‌های فوق می‌باشد که قادر به اتصال به مولکول‌های MHC کلاس I می‌باشند.

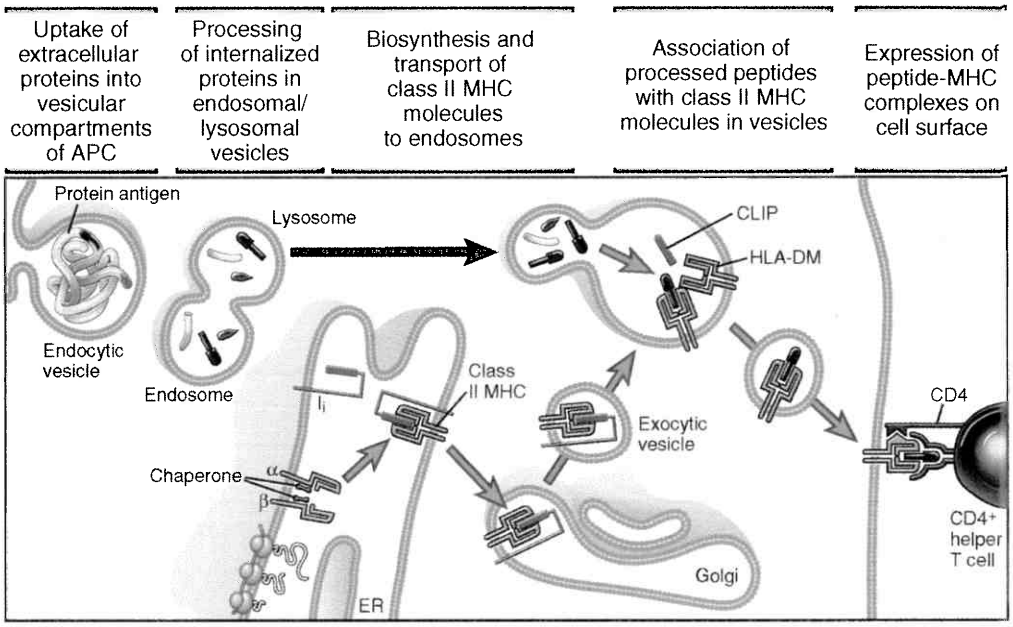
در سمت مجرایی غشای شبکه اندوپلاسمی، پروتئین TAP در اتصال به پروتئین دیگری به نام تاپاسین است. تاپاسین دارای میل پیوندی به مولکول‌های MHC کلاس I تازه ساخته شده و خالی است. بنابراین تاپاسین، TAP را بهکنار مولکول‌های MHC کلاس I می‌آورد که در انتظار آمدن پپتیدها می‌باشند.

سرهم‌بندی مجموعه پپتید-MHC کلاس I در شبکه اندوپلاسمی

پپتیدهای انتقالی به شبکه اندوپلاسمی به مولکول‌های MHC کلاس I متصل به مولکول‌های دورشته TAP با میانجی‌گری تاپاسین متصل خواهند شد. ساخت سرهم‌بندی مولکول‌های کلاس I فرآیندی چندمرحله‌ای است که اتصال پپتید به این مولکول‌ها نقش مهمی دارد. زنجیره‌های آلفای مولکول‌های MHC کلاسه I و بتا دو میکروگلوبولین در شبکه اندوپلاسمی ساخته می‌شوند. چین‌خوردگی صحیح و مناسب زنجیره‌های تازه‌ساز آلفا با کمک گروهی از چاپرون‌های پروتئینی از قبیل کالنکسین[1] غشایی و کالرتیکولین[2] مجرایی روی می‌دهد. در درون شبکه اندوپلاسمی مولکول‌های کلاس I تازه‌ساز که هنوز به پپتیدها متصل نشده‌اند به مجموعه TAP متصل باقی می‌مانند. مولکول‌های MHC کلاس I خالی، تاپاسین و TAP، بخشی از مجموعه بزرگ بارگذاری پپتید بوده که در ER قرار دارند. این مجموعه هم‌چنین شامل کالنکسین، کالرتیکولین می‌شود که همگی آن‌ها و دیگر اجزایی می‌شود که بارگذاری MHC کلاس I مشارکت دارند. پپتیدهایی که از راه TAP وارد ER می‌شوند به همراه پپتیدهایی که در خود ER ساخته می‌شوند مانند پپتیدهای راهبر (سیگنال)، اغلب با آمینوپپتیداز درون ER (ERAP) پیرایش شده و به اندازه مناسب برای اتصال به MHC در می‌آیند. در این حالت، پپتید قادر به اتصال به شیار مولکول MHC کلاس I مجاور خود می‌شود. به محض اتصال پپتید، مولکول‌های MHC نوع I تمایل خود را به تاپاسین از دست داده و در نتیجه این مجموعه از تاپاسین جدا، از شبکه اندوپلاسمی خارج و به سطح سلول منتقل می‌شود. اگر پپتید آنتی‌ژنی به مولکول MHC متصل نشود بسیاری از دایمرهای زنجیره آلفا و بتا دو میکروگلوبولین تازه‌ساز ناپایدار خواهند بود و قادر نیستند که به‌طور کارآمد از شبکه اندوپلاسمی خارج و وارد گلژی شوند. این مجموعه خالی MHC کلاس I که پیچ‌خوردگی نامناسب دارند به درون سیتوزول منتقل و در پروتئازوم‌ها تجربه می‌شوند.

پپتیدهای انتقال یافته به شبکه اندوپلاسمی به دو دلیل به‌طور ترجیحی به مولکول‌های MHC کلاس I و نه کلاس II، متصل خواهند شد. اول آن‌که، مولکول‌های MHC کلاس I تازه‌ساز به قسمت درونی مجرایی متصل می‌باشند. بنابراین به محض انتقال پپتیدها به ER به کمک TAP، مولکول‌های MHC آن‌ها را برداشت می‌کنند. دوم آن‌که، همان‌طور که در ادامه ذکر می‌شود، شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC کلاس II در شبکه اندوپلاسمی را از زنجیره نامتغیر (I_i) اشغال می‌کند.

1. Calnexin
2. Calreticulin



شکل ۱۷-۶. عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس II. مراحل پردازش آنتی‌ژن‌های خارج سلولی در متن شرح داده شده است.
CLIP= پپتید زنجیره نامتغیر مربوط به کلاس دو، ER= شبکه اندوپلاسمی، Ii= زنجیره نامتغیر

بروز مجموعه‌های پپتید-MHC کلاس I در سطح سلول

مولکول‌های MHC کلاس I پس از اعمال به پپتیدهای آنتی‌ژنی از نظر ساختمانی پایدار شده و در سطح سلول بروز می‌کنند. مجموعه پپتید-MHC کلاس I پایدار که در شبکه اندوپلاسمی ساخته می‌شوند، در ادامه روند از دستگاه گلژی به شکل وزیکول‌های اگزوسیتوزی به غشای سلول انتقال می‌یابند. هنگامی که مجموعه پپتید/MHC کلاس I در غشای سلول عرضه شوند، سلول‌های T $CD8^+$ در سطح سلول نقش ساسی در اتصال به نواحی غیر پلی‌مورف مولکول کلاس I را دارد. چندین ویروس سازوکارهای را در خود تکامل داده‌اند که در روند سرهم‌بندی مولکول‌های MHC کلاس I و بارگیری پپتید آن‌ها تداخل ایجاد می‌کنند که این امر در واقع به اهمیت این مسیر در ایمنی‌زایی ضدویروسی تأکید می‌کند (بازگشت به فصل ۱۶).

پردازش و عرضه پروتئین‌های وزیکولی از مسیر MHC کلاس II

ایجاد پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس II از آنتی‌ژن‌های اندوسیتوز شده، نتیجه تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های بلعیده شده در وزیکول‌های اندوسیتوزی و سپس اتصال این پپتیدها به مولکول‌های MHC کلاس II در درون این وزیکول‌ها می‌باشد. شکل ۱۷-۶ ترتیب وقایع این فرآیند را نشان می‌دهد. هر کدام از این مراحل در ادامه مطلب بحث خواهد شد.

ایجاد پروتئین‌های وزیکولی

منشأ بیش‌تر پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس II، آنتی‌ژن‌های پروتئینی است که سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تخصص یافته آن‌ها را از محیط خارج سلولی به دام انداخته، می‌بلعند و به درون اندوزوم‌ها منتقل می‌کنند. مراحل اولیه در عرضه آنتی‌ژن خارج سلولی، اتصال آنتی‌ژن طبیعی به سلول عرضه‌کننده

آنتی‌ژن و به درون کشیده شدن آن می‌باشد. سلول‌های مختلف عرضه‌کننده آنتی‌ژن با سازوکارهای گوناگون با کارآیی و ویژگی‌های متفاوت می‌توانند به آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل شوند. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها انواع گوناگونی از گیرنده‌های سطحی را بارز می‌کنند که ساختارهای مشترک در بسیاری از میکروب را شناسایی می‌نمایند (بازگشت به فصل ۴). بنابراین این سلول‌ها عرضه‌کننده آنتی‌ژن به کمک گیرنده‌هایشان به‌طور کارآمد به میکروب‌ها متصل شده و آن‌ها را می‌بلعند. ماکروفاژها هم‌چنین گیرنده‌هایی را برای بخش‌های Fc آنتی‌بادی‌ها و پروتئین C3b کمپلمان بارز می‌کنند که این گیرنده‌ها به آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان به آنتی‌ژن‌ها اتصال متصل می‌شوند و سبب افزایش روند بلع آنتی‌ژن‌های می‌گردند. نمونه دیگر برای گیرنده‌های اختصاصی در سطح سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن ایمونوگلوبولین سطحی در سلول‌های B است. میل پیوندی زیاد این مولکول‌ها به آنتی‌ژن‌ها آن‌ها را قادر می‌سازد که حتی در غلظت‌های بسیار اندک آنتی‌ژن در مایع خارج سلولی، با روند اندوسیتوز این آنتی‌ژن‌ها را به‌طور کارآمدی به درون بکشند (بازگشت به فصل ۱۲).

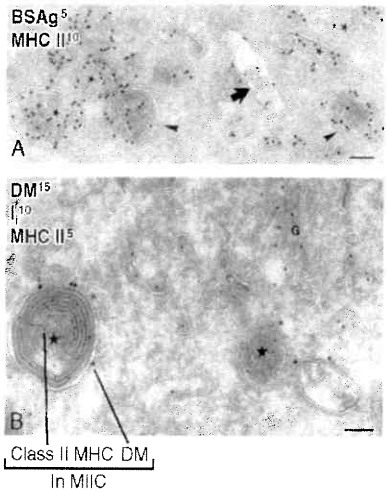
آنتی‌ژن‌های پروتئینی پس از وارد شدن به سلول در وزیکول‌های درون سلولی غشاداری به نام اندوزوم[1] جای می‌گیرند. مسیر اندوزومی[2] پروتئین‌های بلعیده شده با پیوستن آن‌ها به لیزوزوم‌ها که اندامک‌های وزیکولی غشادار، متراکم‌تر و دارای آنزیم‌های شناخته شده هستند، خاتمه می‌یابد. یک زیرگروه از اندوزوم‌های غنی از MHC کلاس II وجود دارد که نقش ویژه‌ای در فرآیند پردازش و عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس II بر عهده دارند؛ این موضوع در ادامه مورد بررسی قرار می‌گیرد. دسته‌ای از میکروب‌ها پس از ورود به درون سلول در وزیکول‌هایی که فاگوزوم نامیده می‌شوند، جای می‌گیرند. این فاگوزوم‌ها در لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند و وزیکول‌های دیگری با نام فاگولیزوزوم یا لیزوزوم‌های ثانویه[3] را ایجاد می‌کنند. برخی میکروب‌ها از جمله مایکوباکتریوم‌ها و لیشمانیاها قادرند در این فاگوزوم‌ها یا اندوزوم‌ها به حیات خود ادامه دهند و حتی تکثیر شوند و بنابراین مخزنی دائمی از عامل عفونت‌زا را در ساختارهای وزیکولی تشکیل دهند.

پروتئین‌های دیگری غیر از پروتئین‌هایی که از محیط خارج سلولی بلعیده شده‌اند نیز وارد مسیر MHC نوع II می‌شوند. تعدادی از پروتئین‌های ترشحی نیز به‌جای ترشح ممکن است وارد این وزیکول‌های حاوی MHC نوع II شده و پردازش شوند. در موارد نادر، پروتئین‌های غشایی و سیتوپلاسمی نیز وارد مسیر پردازش مولکول‌های MHC کلاس II می‌شوند. در بعضی موارد این امر ممکن است که پیامد مسیر طبیعی برای تجزیه آنزیمی محتویات سیتوپلاسمی، با عنوان اتوفاژی[4] باشد. در این مسیر، پروتئین‌های سیتوپلاسمی در وزیکول‌های غشایی که به نام اتوفاگوزوم‌ها موسوم هستند، به دام می‌افتند و سپس با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند. در نتیجه پروتئین‌های سیتوپلاسمی با اثرآنزیم‌ها تخریب خواهند شد. پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های بلعیده شده، به وزیکول‌های حاوی مولکول‌های MHC کلاس II تحویل داده شوند. اتوفاژی در وحله اول سازوکاری برای تجزیه پروتئین‌های سلولی و بازیافت فرآورده‌های آن‌ها به‌عنوان منابع غذایی در هنگام استرس است. این فرآیند در تخریب میکروب‌های درون سلولی با احاطه‌کردن آن‌ها در وزیکول‌ها و تحویل آن‌ها به لیزوزوم‌ها نیز نقش دارد. بنابراین قابل پیش‌بینی است که پروتئین‌های تولید شده در اتوفاژی به عرضه و شناسایی سلول T برسند. برخی از پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند از پروتئین‌های غشایی بازیافتی می‌باشند و ممکن است این پپتیدها به مسیر اندوسیتوزی مشابه پروتئین‌های خارج سلولی وارد شوند. بنابراین، حتی ویروس‌هایی که در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌یابند، احتمال دارد پروتئین‌هایی تولید کنند که پس از تجزیه وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن مولکول‌های MHC کلاس II گردند. این روند در فعال کردن سلول‌های $CD4^+$ T کمکی اختصاصی آنتی‌ژن ویروس نقش دارد.

هضم پروتئولیتیک پروتئین‌ها در وزیکول

پروتئین‌های بلعیده شده، با اثر آنزیم‌ها در اندوزوم‌های ثانویه و لیزوزوم‌ها، به پپتیدها تجزیه می‌شوند و اکنون

1. Endosome
2. Endosomal pathways
3. Secondary lysosmes
4. Autophagy



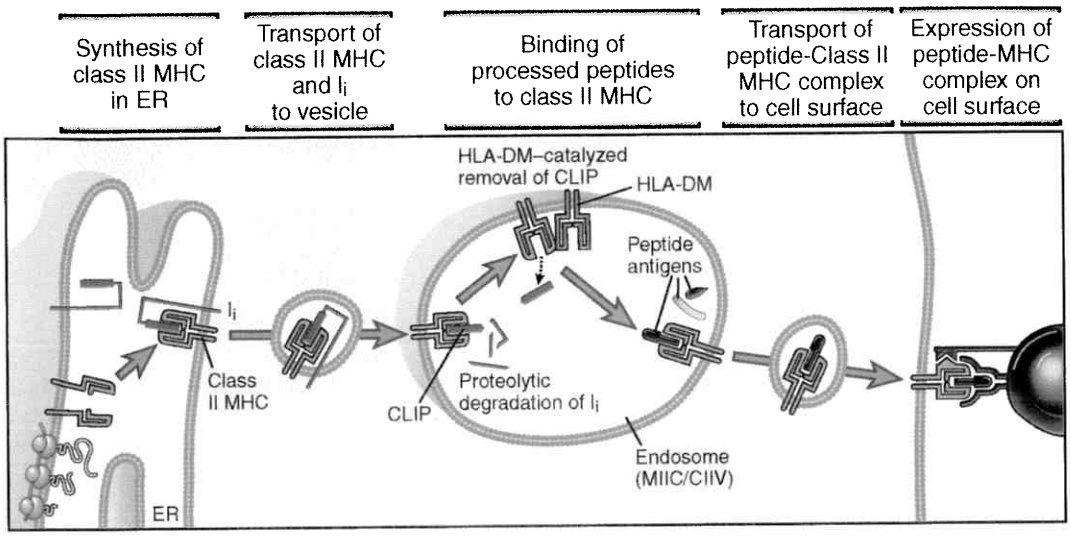
شکل ۱۸-۶. ریخت‌شناسی وزیکول‌های اندوزومی غنی از MHC کلاس II. A. تصویر ایمونوالکترون میکروسکوپی از لنفوسیت B که آلبومین سرم گاوی را به درون اندوزوم‌های اولیه خود وارد کرده است (نشان‌دار شده با ۵ نانومول ذرات طلا، پیکان‌ها) که این لنفوسیت مولکول‌های MHC کلاس دو را نیز در درون سازه‌های مرتبط با MHC کلاس دو (MHC) دارا می‌باشد (نشان‌دار شده با ۱۰ نانومول ذرات طلا، سر پیکان‌ها). آلبومین درون سلول شده در نهایت وارد MHC ها می‌شود. **B.** رزیرنگار ایمونوالکترونی از سلول B که جایگاه مولکول‌های MHC کلاس دو و DM در درون MHC ها (ستاره‌ها) و زنجیره نامتغیر متراکم شده در مجموع گلژی (G) در آن نشان داده شده است. در این مثال، زنجیره نامتغیر در درون MHC شناسایی نشده است. شاید به دلیل برش آن به‌صورت قطعات CLIP باشد.

قادر به جاگیری در شیار اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس II می‌باشد. تجزیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی در وزیکول‌ها، روندی فعال بوده که با اثر پروتئازهایی ایجاد می‌شود که pH بهینه برای آن‌ها اسیدی می‌باشد. فراوان‌ترین پروتئازهای اندوزوم‌های ثانویه کاتپسین‌ها هستند که از نوع پروتئازهای تیول و آسپارتیک می‌باشند. این پروتئازها بر بسیاری از سوبستراها به‌طور اختصاصی اثر می‌کنند. چندین نوع کاتپسین در تولید پپتیدهای اتصالی به MHC کلاس II شرکت می‌کنند. پروتئین‌هایی که به مقدار اندک تجزیه شده و یا برش خورده‌اند به شکاف‌های باز مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند و سپس تحت تأثیر روند آنزیمی به اندازه نهایی خود می‌رسند. با روش ایمونوالکترون میکروسکوپی و شکستن سلول به اجزای تشکیل‌دهنده توانسته‌اند دسته‌ای از اندوزوم‌های ثانویه غنی از مولکول‌های کلاس II که در عرضه آنتی‌ژن نقش مهمی ایفا می‌کنند را مشخص نمایند (شکل ۱۸-۶). در ماکروفاژها و سلول‌های B انسان این اندوزوم‌ها، محفظه‌های MHC کلاس II[1] (یا MIIC) نامیده می‌شوند. در تعدادی از سلول‌های B موش نیز اندامک مشابهی شناسایی شده است که حاوی مولکول‌های MHC کلاس II هستند و به آن‌ها وزیکول‌های کلاس II می‌گویند. MHC با مشاهده میکروسکوپ الکترونی ظاهری چند لایه‌ای دارد. این اندوزوم‌ها همه اجزای لازم برای ایجاد مجموعه MHC کلاس II همراه پپتید آنتی‌ژنی را دارند، یعنی آنزیم‌های تجزیه‌کننده آنتی‌ژن‌های پروتئینی، مولکول‌های MHC کلاس II و دو مولکول دیگر که در بارگیری پپتید بر MHC نوع II نقش دارند، به نام‌های نامتغیر[2] (Ii) و HLA-DM کارکردشان در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

بیوسنتز و انتقال مولکول‌های MHC کلاس II به اندوزوم‌ها

مولکول‌های MHC کلاس II در شبکه اندوپلاسمی سنتز می‌شوند و سپس در همراهی با پروتئینی به نام زنجیره نامتغیر (I_i) که شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی در مولکول‌های تازه‌ساز کلاس II را اشغال می‌کند، به اندوزوم‌ها منتقل می‌شوند (شکل ۱۹-۶). زنجیره‌های α و β مولکول‌های MHC کلاس II به‌طور هماهنگ با یکدیگر ساخته می‌شوند و سپس در شبکه اندوپلاسمی به هم متصل می‌گردند. مولکول‌های دورشته‌ای تازه‌ساز کلاس II از نظر ساختمانی ناپایدارند و چین‌خوردگی و سازمان‌یابی آن‌ها به کمک مولکول‌های چاپرون (نگهبان)

1. MHC class II compartment
2. Invariant chain



شکل ۱۹-۶. کارکردهای قطعه CLIP (زنجیره نامتغیر همراه MHC کلاس II) و HLA-DM. مولکول‌های کلاس II متصل به زنجیره نامتغیر CLIP به درون وزیکول‌ها منتقل شده و در آن‌جا زنجیره Ii تجزیه و قطعه CLIP باقی‌مانده با عمل DM برداشته می‌شود. پپتیدهای آنتی‌ژنی ایجاد شده در این وزیکول‌ها هم‌اکنون قادر به اتصال به مولکول‌های MHC کلاس II می‌باشند. دیگر پروتئین شبه کلاس دو که HAL-DO نام دارد، عمل برداشت قطعه CLIP توسط DM را تنظیم (منفی) می‌کند. CIIV: وزیکول کلاس II.

موجود در شبکه اندوپلاسمی نظیر کالنکسین انجام می‌شود. پروتئینی به نام زنجیره نامتغیر (Ii) روند چین‌خوردگی و سازمان‌یابی مولکول‌های کلاس II را راه می‌اندازد، به‌طوری که مولکولی MHC کلاس II تازه‌ساز را به اندوزوم‌های ثانویه و لیزوزوم‌ها هدایت می‌کنند. این اندامک‌ها محل تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های بلعیده شده و تبدیل آن‌ها به پپتیدهای آنتی‌ژنی می‌باشند. زنجیره نامتغیر (Ii) مولکولی سه واحدی حاوی ۳ زیرواحد ۳۰ کیلودالتونی است که هر سه آن‌ها به یک هترودایمر MHC کلاس II تازه‌ساز متصل می‌شوند و شیار اتصال به پپتید آن را مسدود می‌کنند، بنابراین مانع پذیرش پپتیدها می‌شوند. به بیان دیگر مولکول‌های MHC کلاس II نمی‌توانند به پپتیدهایی که با آن‌ها در شبکه اندوپلاسمی قرار دارند، متصل شده و آن‌ها را عرضه کنند. پپتیدهای مزبور در نهایت با مولکول‌های کلاس I همراه می‌شوند (پیش‌تر مورد بحث قرار گرفت). هم‌زمان با حرکت مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌های اگزوسیتوزی به سمت سطح سلول، وزیکول‌های اندوسیتوزی حاوی پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی بلعیده و پردازش شده به آن‌ها می‌پیوندند. در نتیجه این وقایع مولکول‌های کلاس II با وزیکول‌های حاوی پپتیدهای حاصل از تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های اندوسیتوز شده برخورد خواهد کرد و اتصال پپتید به MHC در این وزیکول‌ها رخ می‌دهد.

اتصال پپتیدهای پردازش شده به مولکول‌های MHC کلاس II در وزیکول‌ها

زنجیره نامتغیر در درون وزیکول‌های اندوزومی با عمل هم‌زمان آنزیم‌های پروتئولیتیک از مولکول HLA-DM از مولکول MHC کلاس II جدا می‌شود. در این حالت پپتیدها قادرند به شیار اتصال به پپتید آنتی‌ژنی در مولکول‌های کلاس II که در دسترس قرار گرفته‌اند، متصل گردند (بازگشت به شکل ۱۹-۶) از آن‌جا که زنجیره نامتغیر (Ii) امکان دسترسی به شیار اتصال به پپتید مولکول کلاس II را غیرممکن می‌سازد. برای تشکیل

مجموعه پپتید آنتی‌ژنی و مولکول‌های کلاس II لازم است که این زنجیره برداشته شود. همان آنزیم‌های پروتئولیتیکی که در ایجاد پپتید آنتی‌ژنی از پروتئین‌های بلعیده‌شده شرکت دارند، نظیر کاتپسین‌ها، بر زنجیره نامتغیر اثر می‌کنند و آن را تجزیه می‌کنند. در نهایت فقط قطعه‌ای شامل ۲۴ اسید آمینه بر جای خواهد ماند که آن را پپتید زنجیره نامتغیر متصل به مولکول MHC کلاس II[1] (CLIP) می‌نامند. پپتید CLIP به همان صورتی که دیگر پپتیدها به مولکول MHC کلاس II متصل می‌شوند، در درون شیار اتصال به پپتید جای می‌گیرد. در مرحله بعد برای اتصال پپتیدهای آنتی‌ژنی حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی، لازم است که قطعه CLIP از شیار برداشته شود. این کار را مولکولی به نام **HLA-DM** (یا معادل آن در موش به نام H-2M) انجام می‌دهد. مولکول HLA-DM از منطقه ژنی MHC رمزدهی می‌شود و ساختمانی شبیه مولکول‌های MHC کلاس II دارد. HLA-DM و مولکول‌های کلاس II پس از سنتز، هر دو در محفظه‌های MHC نوع II (MIIC) درون اندوزوم‌ها جای می‌گیرند. بااین‌حال مولکول HLA-DM تفاوت‌هایی با مولکول MHC کلاس II نیز دارد. مولکول‌های HLA-DM پلی‌مورف نیستند و در سطح سلول نیز بروز نمی‌کنند. LA-DM در نقش تعویض‌گر پپتید[2] عمل می‌نماید و سبب تسهیل برداشت CLIP و متصل‌شدن پپتیدهای دیگر به مولکول‌های MHC کلاس II می‌شود.

بلافاصله پس از برداشت CLIP از شیار، پپتیدهای حاصل از پروتئولیز آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی می‌توانند به مولکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. مولکول HLA-DM باعث افزایش سرعت اتصال پپتید به مولکول‌های MHC کلاس II می‌شود. از آن‌جا که هر دو انتهای شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC کلاس II باز است، پپتیدهای بزرگ خواهند توانست به آن متصل گردند و سپس آنزیم‌های پروتئولیتیک با اثر پیرایش خود آن‌ها را پردازش می‌نمایند تا در نهایت به اندازه مناسب و قابل‌شناسایی برای سلول‌های T تبدیل شوند. پیامد این امر آن است که حذف پپتیدهای جداشده از مولکول‌های MHC کلاس II سطح سلول به‌طور معمول ۱۰ تا ۳۰ اسیدآمینه طول دارند. پپتیدهایی که با مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شوند به‌طور معمول از راه این مرحله پیرایشی تولید می‌گردند.

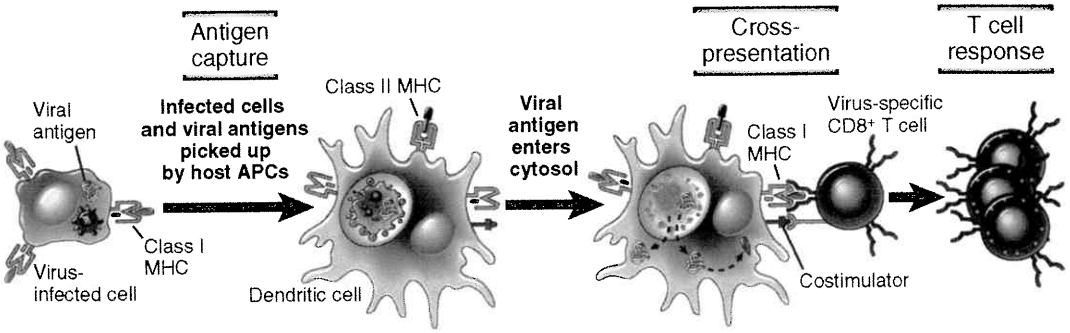
بروز مجموعه پپتید-MHC کلاس II بر سطح سلول

مولکول‌های MHC کلاس II با اتصال پپتیدها به آن‌ها، پایدار می‌شوند. مجموعه پایدار پپتید-MHC کلاس II برای شناسایی شدن با سلول‌های $CD4^+$ T به سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن منتقل می‌گردند. انتقال پپتید/MHC به سطح سلول، با الحاق وزیکولی - توبولی لیزوزوم با غشای پلاسمایی انجام می‌پذیرد که نتیجه آن تحویل مجموعه MHC کلاس II پپتیددار به سطح سلول است. هنگامی که مجموعه پپتید-MHC کلاس II بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بروز می‌کنند، این مجموعه را سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی پپتید شناسایی می‌کنند. گیرنده کمکی CD4 نقش اساسی در اتصال به نواحی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس II بر عهده دارد. شایان توجه است که هنگامی که مولکول‌های اندوزوم‌های ثانویه و لیزوزوم‌ها به سطح سلول انتقال می‌یابند، دیگر مولکول‌های کارآمد در عرضه آنتی‌ژن از قبیل HLA-DM در وزیکول باقی می‌مانند و در غشای سلول بروز نمی‌کنند. سازوکار این نوع نقل و انتقال انتخابی مشخص نیست.

عرضه متقاطع

تعدادی از سلول‌های دندریتیک توانایی برداشت و بلع سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های توموری و عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی یا توموری به لنفوست‌های $CD8^+$ T مبتدی را دارند (شکل ۲۰-۶) در این مسیر، آنتی‌ژن‌های بلعیده شده، از وزیکول‌ها به سیتوزول منتقل و بدین طریق وارد مسیر کلاس I می‌شوند. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد: بیش‌تر پروتئین‌های بلعیده شده وارد مسیر سیتوزولی نوع I در عرضه آنتی‌ژن نمی‌شوند. مجوز چنین عبور و مرور پروتئینی از وزیکول‌های اندوزومی به سیتوزول فقط در سلول‌های دندریتیک داده می‌شود (سلول‌های دندریتیک هم‌زمان می‌توانند پپتیدهایی که در

1. Class II-associated invariant chain pepide
2. Peptide exchanger



شکل ۲۰-۶. عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های T $CD4^+$. سلول‌های آلوده به میکروب‌های درون سلولی (مانند ویروس‌ها) را سلول‌های دندریتیک برداشت کرده و آنتی‌ژن‌های میکروب‌های عفونی پردازش می‌شوند و در کنار مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های T $CD8^+$ عرضه می‌شوند. بنابراین، سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌های وزیکولی اندوسیتوز شده را با مسیر MHC کلاس یک عرضه می‌کنند. نکته شایان توجه اینکه همین سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌صورت متقاطع می‌توانند آنتی‌ژن‌های همراه MHC کلاس II را نیز از آن میکروب عرضه کرده و سلول‌های T $CD4^+$ کمکی را نیز فعال کنند.

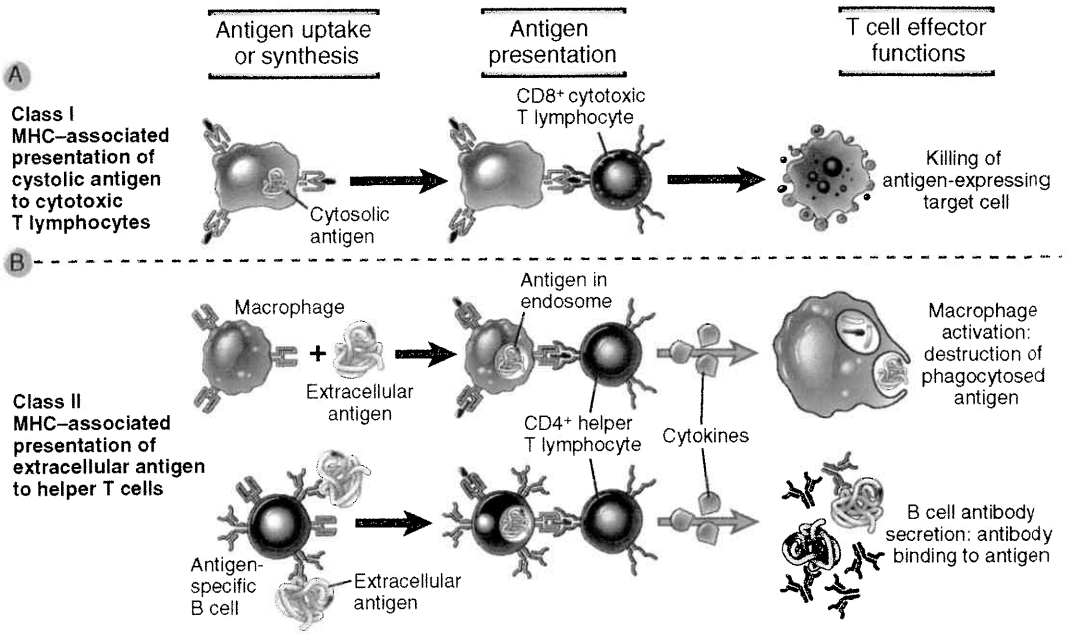
وزیکول‌ها تولید شده و به MHC کلاس II متصلند را نیز به سلول‌های T $CD4^+$ کمکی عرضه کنند. این سلول‌های T برای القای پاسخ کامل در سلول‌های T $CD8^+$ مورد نیازند [بازگشت به فصل ۱۱]. این فرآیند، عرضه متقاطع[1] یا آماده‌سازی متقاطع[2] نامیده می‌شود، زیرا نوعی سلول (سلول دندریتیک)، قادر به عرضه آنتی‌ژن‌های سلول نوع دیگر (سلول آلوده به ویروس یا سلول توموری) بوده و در نتیجه موجب آماده‌سازی یا فعال شدن سلول‌های Tاختصاصی این آنتی‌ژن‌ها می‌شود. به نظر می‌رسد که فرآیند عرضه متقاطع موجب نقض این قانون می‌شود که آنتی‌ژن‌های وزیکولی در اتصال به MHC کلاس II و آنتی‌ژن‌های سیتوزولی در اتصال به MHC کلاس I عرضه می‌شوند. اما این فرآیند، کارکرد طبیعی سلول‌های دندریتیک است، زیرا موجب فعال شدن سلول‌های T $CD8^+$ مبتدی حتی در مواقعی می‌شوند که آنتی‌ژن، درون سلول‌هایی باشد که قابلیت عرضه را ندارند. سلول‌های دندریتیک با بلع این سلول‌های حاوی آنتی‌ژن به درون وزیکول، به عرضه آن آنتی‌ژن می‌پردازند.

در عرضه متقاطع، فاگوزوم‌های حاوی آنتی‌ژن‌های بلعیده‌شده در شبکه اندوپلاسمی ادغام می‌شوند. در مرحله بعد پروتئین‌های بلعیده‌شده از ER به سیتوزول منتقل می‌شوند. مسیرهای این انتقال به خوبی شناخته نشده‌اند، هر چند تا حدی تجزیه وابسته به ER را در ذهن ما تداعی می‌کنند و بدین ترتیب پروتئین‌هایی که در ابتدا به درون فاگوزوم بلعیده‌شده به سیتوزول تحویل شده و در مسیر کلاس I تجزیه می‌شوند. بنابراین پروتئین‌های بلعیده‌شده دستخوش تجزیه پروتئازومی شده و پپتیدهای حاصل از آن از طریق TAP شبکه اندوپلاسمی برگردانده می‌شوند تا با مولکول‌های MHC کلاس I تازه ساخته‌شده همراه شوند (مشابه مسیر کلاس I معمول).

اهمیت فیزیولوژیک عرضه آنتی‌ژن در کنار MHC

تا این‌جا مطالبی درباره اختصاصی بودن لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و T $CD8^+$ برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه متصل به MHC و سازوکارهایی که در تشکیل این پپتید و MHCمجموعه دخالت دارند، گفته شد. در این بخش، نقش مرکزی MHC در عرضه آنتی‌ژن و تأثیر آن بر ماهیت پاسخ سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های مختلف و انواع آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که سلول‌های T شناسایی می‌کنند، بیان خواهد شد.

1. Cross-presentation 2. Cross-priming



شکل ۲۱-۶. عرضه آنتی‌ژن‌های خارج سلولی و سیتوزولی به زیررده‌های مختلف سلول‌های T. A. سلول‌های هسته‌دار، آنتی‌ژن‌های سیتوزولی را به سلول‌های T سلول‌کش $CD4^+$ عرضه کرده که به کشته شدن (لیز) سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌انجامد. **B.** ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های خارج سلولی را به لنفوسیت‌های T $CD8^+$ کمکی عرضه کرده که به فعال شدن ماکروفاژها با سلول‌های B و حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی می‌انجامد.

ماهیت پاسخ‌های سلول T

تفاوت در الگوی عرضه پروتئین‌های سیتوزولی و اندوزومی که به ترتیب از مسیرهای وابسته به MHC کلاس I و II عرضه می‌گردند، تعیین‌کننده نوع سلول‌های T پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های هر گروه و در نهایت کارکرد این سلول‌های T خواهد بود (شکل ۲۱-۶). آنتی‌ژن‌های درون‌زاد مانند پروتئین‌های ویروسی و توموری که در سیتوپلاسم وجود دارند، لنفوسیت‌های T $CD8^+$ سلول‌کش (CTL) محدود به MHC کلاس I را فعال می‌کنند. پس از شناسایی، این لنفوسیت‌ها، سلول‌های مولد آنتی‌ژن‌های درون سلولی را از بین خواهند برد. در مقابل، آنتی‌ژن‌های خارج سلولی به‌طور معمول وارد وزیکول‌های اندوزومی شده و سبب تحریک سلول‌های T $CD4^+$ محدود به MHC کلاس II می‌شوند؛ زیرا پروتئین‌های وزیکولی در حین پردازش در مسیر عرضه آنتی‌ژن وابسته به MHC کلاس II قرار می‌گیرند. این سلول‌های T $CD4^+$، فعالیت کمکی دارند و موجب تحریک سلول‌های B به ساخت آنتی‌بادی‌ها و فعال کردن بیگانه‌خوارها برای افزایش فعالیت بیگانه‌خواری آن‌ها می‌شوند. هر دوی این فرآیندها در حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی نقش دارند. بنابراین آنتی‌ژن‌های حاصل از میکروب‌هایی که در نواحی مختلف سلول مستقر هستند، به‌طور انتخابی جمعیت‌هایی از سلول‌های T را تحریک می‌کنند که بیش‌ترین کارایی را برای حذف و نابودی میکروب‌ها داشته باشند. از آن‌جا که گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سلول‌های T کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش توانایی افتراق میکروب‌های درون و خارج سلولی را ندارند، عرضه آنتی‌ژن در مسیرهای متفاوت بسیار با اهمیت است. با تفکیک پپتیدهای مشتق از این انواع میکروب‌ها، مولکول‌های MHC در نقش راهنما برای پاسخ دادن

زیرگروه‌های سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T به میکروب‌ها که هر زیرگروه بتواند به بهترین شیوه مبارزه کند، ایفای نقش می‌کنند.

ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی

مولکول‌های MHC با دو روش بر ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی اثر می‌گذارند.

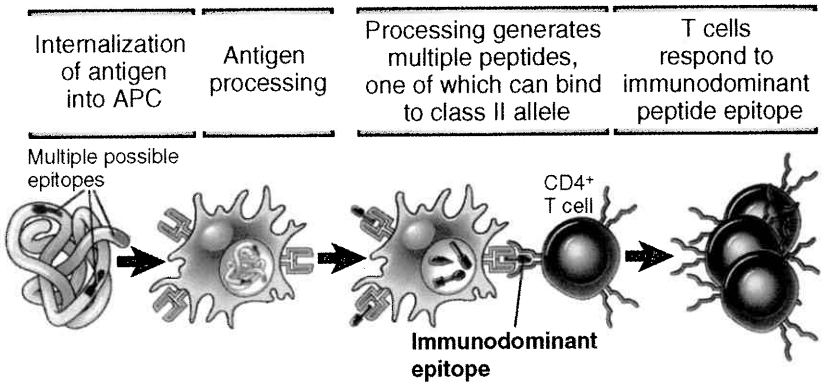
- ***اپی‌توپ‌های پروتئین‌های پیچیده که قوی‌ترین پاسخ‌ها را در سلول‌های T ایجاد می‌کنند، پپتیدهای حاصل از عمل پروتئولیز در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هستند و با حداکثر میل پیوندی به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند.*** هر گاه به فردی آنتی‌ژن پروتئینی تجویز شود، در بسیاری از موارد مشاهده خواهد شد که اکثر سلول‌های T پاسخ‌دهنده، برای یک یا حداکثر چند توالی اسید آمینه‌ای خطی از آن آنتی‌ژن، اختصاصی می‌باشند. این توالی را شاخص‌ها یا **اپی‌توپ‌های غالب ایمنی**[1] می‌گویند. پروتئازهای کارآمد در پردازش آنتی‌ژن‌ها پروتئین‌های طبیعی را به انواعی از پپتیدها تجزیه می‌کنند، اما فقط برخی از آن‌ها ویژگی‌هایی دارند که قادرند به مولکول‌های MHC آن فرد متصل شوند (شکل ۲۲-۶). شناخت اساس ساختمانی شاخص‌های غالب ایمنی دارای اهمیت بسیاری است، زیرا می‌توان با به‌کارگیری پپتیدهای صناعی، سیستم ایمنی را به‌طور کارا دست‌کاری نمود. نمونه واضح برای چنین کاربردهایی طراحی واکسن‌ها خواهد بود. برای مثال پروتئین‌های اسیدآمینه‌ای تشکیل‌دهنده اپی‌توپ‌های غالب ایمنی‌زا که با میل پیوندی زیاد به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند، بررسی نمود. از پپتیدهای صناعی حاوی چنین اپی‌توپ‌ها می‌توان در ساخت واکسن‌های کارآمد برای ایجاد پاسخ‌های سلول T بر ضد پپتیدهای ویروسی عرضه‌شده بر سطح سلول‌های آلوده استفاده کرد.
- ***بروز آلل‌های خاصی از MHC کلاس II، به فرد توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های ویژه‌ای را می‌دهد.*** همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، ژن‌های پاسخ ایمنی (Ii) برای کنترل پاسخ‌های آنتی‌بادی، ژن‌های MHC کلاس II هستند. این ژن‌ها بر پاسخ ایمنی اثر می‌گذارند، زیرا آلل‌های گوناگون مولکول‌های MHC نوع II برای اتصال به پپتیدهای مختلف آنتی‌ژنی و تحریک سلول‌های T کمکی اختصاصی، توانایی متفاوتی دارند. پیامدهای وراثت در آلل MHC در یک فرد به ماهیت آنتی‌ژن‌های پپتیدی که می‌توانند به مولکول‌های MHC رمزشده توسط آن آلل بستگی دارند. برای نمونه، اگر آنتی‌ژن یک پپتید از گرده گیاه ragweed باشد، مولکول‌های MHC کلاس II فرد قادر به اتصال به آن پپتید می‌باشد که از لحاظ ژنتیکی مستعد واکنش‌های آلرژیک بر ضد گرده می‌باشد. برعکس برخی افراد به واکسن‌ها پاسخ نمی‌دهند (مانند واکسن آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B) که گمان می‌رود به‌علت عدم اتصال مولکول‌های MHC این اشخاص و در نتیجه عدم عرضه پپتیدهای اصلی آن آنتی‌ژن می‌باشد.

عرضه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی به زیرده‌های سلول‌های T

تعداد محدودی از سلول‌های T قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی بدون دخالت مولکول‌های MHC کلاس I یا II خود هستند. وجود این سلول‌ها استثنایی بر این قانون هستند که سلول‌های T فقط پپتیدهای متصل را شناسایی می‌کنند. سلول‌های NKT و سلول‌های T گاما ـ دلتا از شناخته‌شده‌ترین این جمعیت‌ها می‌باشند.

سلول‌های NKT شاخص‌هایی که ویژگی هر دو نوع سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) می‌باشند را بروز می‌دهند. این سلول‌ها گیرنده‌های $\alpha\beta$ سلول T البته با تنوع بسیار محدود را نیز بارز می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰) سلول‌های NKT لیپیدها و گلیکولیپیدهای عرضه شده با مولکول‌های MHC غیرکلاسیک شبه کلاس I[2] به نام CD1 را شناسایی می‌نمایند. چندین نوع پروتئین CD1 در انسان و موش بارز می‌شوند. اگرچه مسیرهای عبور و مرور درون سلولی مرتبط با آن‌ها تفاوت‌های ظریفی با هم دارد اما همه مولکول‌های CD1 از مسیر منحصر به فرد به لیپیدها متصل شده و آن‌ها را عرضه می‌کند. مولکول‌های

1. Immunodominant
2. Class I-like non-classical MHC molecule



شکل ۲۲-۶. پپتیدهای ایمنی‌زای غالب. آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش می‌شوند و چندین پپتید تولید می‌کنند؛ پپتیدهای غالب ایمنی‌زا آن‌هایی هستند که بهتر در دسترس مولکول‌های MHC کلاس یک و دو قرار می‌گیرند. شکل، آنتی‌ژن خارج سلولی را نشان می‌دهد که تولید پپتیدی متصل به کلاس II را می‌کند ولی این حالت قابل تعمیم به پپتید حاصل از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی و عرضه همراه مولکول‌های MHC کلاس I نیز می‌باشد.

CD1 تازه ساخته‌شده لیپیدهای سلولی را برداشت نموده و آن‌ها را به سطح سلول حمل می‌نمایند. در این محل، مجموعه لیپید / CD1، به درون اندوزوم‌ها یا لیزوزوم‌ها اندوسیتوز می‌شوند. در این وزیکول‌های لیپیدهایی که از محیط خارج به درون کشیده شده‌اند، برداشت می‌شوند و مجموعه‌های جدید لیپید / CD1 لیپیدهای اندوسیتوز شده را طی بازگردش دریافت کرده و این آنتی‌ژن‌ها را بدون پردازش واضحی، عرضه می‌نمایند. سلول‌های NKT که آنتی‌ژن‌های لیپیدی را شناسایی می‌نمایند احتمال دارد در دفاع بر ضدمیکروب‌ها به‌ویژه مایکوباکتریوم‌ها (که غنی از اجزای لیپیدی هستند)، نقش داشته باشند.

سلول‌های T گاما ـ دلتا جمعیت کوچکی از سلول‌های T هستند که گیرنده‌های آنتی‌ژنی را بروز می‌دهند که با گیرنده‌های سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ مشابه بوده ولی یکسان نیست (بازگشت به فصل ۱۰). سلول‌های T گاما ـ دلتا بسیاری از انواع آنتی‌ژن‌ها شامل تعدادی از پروتئین‌ها و لیپیدها، مولکول‌های کوچک فسفریله و آلکیل آمین‌ها را شناسایی می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها همراه مولکول‌های MHC عرضه نمی‌شوند و سلول‌های T گاما ـ دلتا محدود به MHC نیستند. مشخص نیست که آیا رده سلولی خاص و یا سیستم عرضه‌کننده خاصی برای عرضه این آنتی‌ژن‌ها مورد نیاز است یا خیر.

چکیده

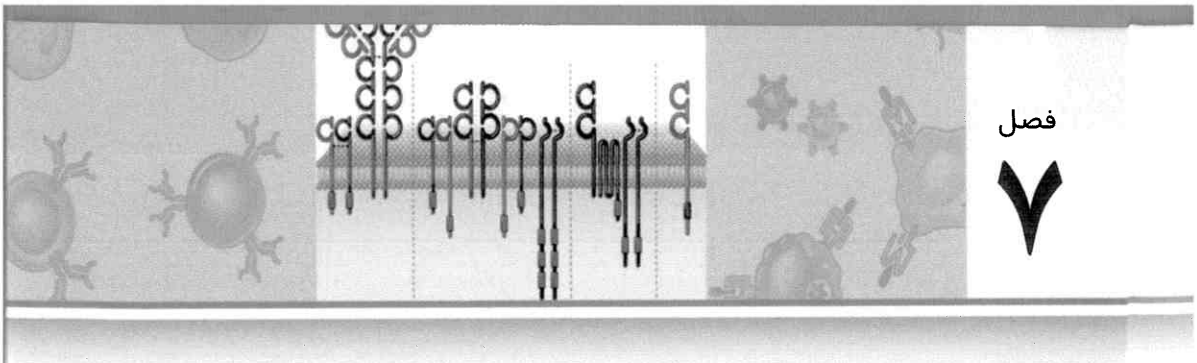
- بیش‌تر سلول‌های T، آنتی‌ژن‌ها را فقط به صورت پپتید، در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و همراه با فرآورده‌های MHC خودی شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ آنتی‌ژن‌ها را همراه با فرآورده‌های ژنی MHC کلاس II شناسایی می‌کنند (شناسایی محدود به MHC کلاس II)، در حالی‌که لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ (CTLs) آنتی‌ژن‌ها را همراه با فرآورده‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند (شناسایی محدود به MHC کلاس I).
- سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) تخصص‌یافته نظیر سلول‌های دندریتیک ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی را به دام می‌اندازند، آن‌ها را به درون می‌کشند و پس از پردازش، همراه مولکول‌های MHC کلاس II به سلول‌های T $CD4^+$ عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک کاراترین سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای برانگیختن پاسخ‌های اولیه به‌واسطه فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی هستند.

ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌ها را به‌ترتیب در مرحله اجرایی ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال به سلول‌های T کمکی تمایز یافته عرضه می‌نمایند. همه سلول‌های هسته‌دار قادرند پپتیدهای وابسته به MHC کلاس I را که از پروتئین‌های سیتوزولی نظیر پروتئین‌های ویروسی و آنتی‌ژن‌های توموری منشأ می‌گیرند، به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه کنند.

- MHC ناحیه ژنتیکی بزرگی است که مولکول‌های MHC کلاس I و II و هم‌چنین پروتئین‌های دیگر را رمزدهی می‌کند. ژن‌های MHC بسیار پلی‌مورف هستند.
- مولکول‌های MHC کلاس I متشکل از یک زنجیره α (یا زنجیره سنگین) هستند که با پیوند غیرکووالان به پلی‌پپتیدی غیرپلی‌مورف با نام بتا دو میکروگلوبولین متصل شده‌اند. مولکول‌های MHC کلاس II، دو زنجیره پلی‌مورف α و β دارند. هر دو کلاس MHC ازناحیه شیار اتصال به پپتید و ناحیه شبه ایمونوگلوبولینی غیرپلی‌مورف در خارج از سلول، ناحیه درون غشایی و ناحیه سیتوپلاسمی تشکیل شده‌اند. شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC از دو رشته مارپیچ α که کناره‌ها را تشکیل می‌دهند و هشت ورقه مسطح β موازی ولی ناهمسو، که کف را می‌سازند، ایجاد می‌شود. شیار اتصال به پپتید در مولکول‌های MHC کلاس I از قطعات $\alpha 1$ و $\alpha 2$ زنجیره آلفا و در MHC نوع II از قطعات $\alpha 1$ و $\beta 1$ دو رشته ایجاد می‌شود. دمین‌های شبه‌ایمونوگلوبولینی در مولکول‌های کلاس I و II، محلی برای اتصال به ترتیب به مولکول‌های CD8 و CD4 ایجاد می‌کنند. بخش‌های پلی‌مورف مولکول‌های MHC در دمین اتصال به پپتید وجود دارند.
- مولکول‌های MHC کلاس I و II به آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل می‌شوند و آن‌ها را به لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن عرضه می‌کنند تا مورد شناسایی قرار گیرند. آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل به مولکول‌های MHC کلاس I را سلول‌های $CD8^+$ T شناسایی می‌کنند، در حالی‌که آنتی‌ژن‌های همراه MHC کلاس II را سلول‌های $CD4^+$ T شناسایی می‌کنند. هر مولکول MHC در هر زمان شخص فقط به یک پپتید متصل می‌شود و همه پپتیدهایی که قادر به اتصال به مولکول معینی از MHC هستند، الگوی ساختمانی مشترکی دارند. هر مولکول MHC برای اتصال به پپتید، اختصاصی بودن گسترده‌ای دارد و می‌توند به چندین پپتید که دارای ویژگی‌های ساختاری مشابه، نظیر بنیان‌های لنگر می‌باشند، متصل شود.
- شیار اتصال به پپتید مولکول‌های MHC کلاس I قادر به اتصال به پپتیدهایی به طول ۶ تا ۱۶ اسیدآمینه می‌باشد، در حالی‌که شیار اتصال به پپتید در مولکول MHC کلاس II به پپتیدهای بزرگ‌تر (با ۳۰ اسیدآمینه یا بیش‌تر) متصل می‌شود. برخی از بنیان‌های اسیدآمینه‌ای پلی‌مورف MHC، با ایجاد فرورفتگی به نام پاکت که به بنیان‌های مکمل از پپتید آنتی‌ژنی با نام بنیان‌های لنگر متصل می‌شوند، در تعیین اختصاصی بودن اتصال نقش دارند. دیگر بنیان‌های پلی‌مورف MHC و تعدادی از بنیان‌های پپتید، در اتصال به MHC نقشی ندارند ولی در تشکیل ساختاری که مورد شناسایی سلول T قرار می‌گیرد، شرکت می‌کنند.
- مولکول‌های کلاس I در سطح همه سلول‌های هسته‌دار بروز می‌کنند، در حالی‌که مولکول‌های کلاس II در سطح سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن از قبیل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B و هم‌چنین در سطح برخی از سلول‌های دیگر از قبیل سلول‌های اندوتلیال رگ و سلول‌های اپی‌تلیال تیموس بروز می‌کنند. بروز فرآورده‌های ژن‌های MHC تحت تأثیر عوامل محرک پاسخ ایمنی و التهابی به‌ویژه سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ که سبب تحریک رونویسی از ژن‌های MHC می‌شوند، افزایش می‌یابد.
- پردازش آنتی‌ژن فرایندی است که طی آن پروتئین‌های طبیعی به پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به MHC تبدیل می‌شوند. این فرآیند شامل ارائه آنتی‌ژن‌های پروتئین‌های خارج سلولی به درون وزیکول‌های

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و یا ساخت آنتی‌ژن‌ها در سیتوزول، تجزیه پروتئولیتیک این پروتئین‌ها و تبدیل آن‌ها به پپتید و اتصال پپتیدها به مولکول‌های MHC و عرضه مجموعه پپتید ـ MHC در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به منظور شناسایی سلول‌های T می‌شود. مسیرهای عرضه آنتی‌ژن، هر دو نوع پروتئین درون و خارج سلولی را برداشت و پردازش می‌کنند و پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های سالم خودی و پروتئین‌های بیگانه را همراه مولکول‌های MHC برای ایجاد روند مراقبت دائم، به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند.

- برای عرضه آنتی‌ژن در کنار MHC کلاس I، پروتئین‌های سیتوزولی به‌طور پروتئولیتیک در پروتئازوم تجزیه می‌شوند. پپتیدهای حاصل از این تجزیه ویژگی‌هایی دارند که به‌راحتی به مولکول‌های کلاس I متصل خواهند شد. این پپتیدهای آنتی‌ژنی با کمک نوعی انتقال‌دهنده وابسته به ATP به نام TAP از سیتوپلاسم به شبکه اندوپلاسمی منتقل می‌شوند. مولکول‌های تازه‌ساز دایمری MHC کلاس I متصل به بتا دو میکروگلوبولین در درون شبکه اندوپلاسمی با مجموعه TAP همراه می‌شوند و پپتیدهایی که به درون شبکه اندوپلاسمی منتقل می‌شوند را دریافت می‌کنند. مجموعه پایدار پپتید / MHC کلاس I از شبکه اندوپلاسمی خارج شده و پس از عبور از دستگاه گلژی به سطح سلول روانه می‌شوند.
- برای عرضه آنتی‌ژن در کنار مولکول‌های MHC کلاس II، ابتدا پروتئین‌های خارج سلولی به درون اندوزوم‌ها کشیده می‌شوند، سپس با آنزیم‌های پروتئولیتیک که در pH اسیدی فعالیت دارند، شکسته و تجزیه می‌شوند. مولکول‌های تازه‌ساز MHC کلاس II در حالی‌که به زنجیره نامتغیر (Ii) متصل هستند از درون شبکه اندوپلاسمی به سمت وزیکول‌های اندوزومی حرکت می‌کنند در آن‌جا زنجیره نامتغیر تحت تأثیر عمل پروتئولیز جدا می‌شود و بخش پپتیدی کوچکی از آن به نام CLIP در درون شیار اتصال به پپتید مولکول MHC باقی می‌ماند که با مولکول HLA-DM بعدتر برداشته می‌شود. این عمل باعث می‌شود که پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی به مولکول‌های MHC کلاس II متصل شوند. در نهایت این مجموعه سه واحدی (متشکل از زنجیره‌های آلفا و بتای مولکول MHC کلاس II و پپتید) به سطح سلول حرکت کرده و عرضه می‌شود.
- مسیرهای عرضه آنتی‌ژن که وابسته به مولکول‌های MHC هستند، باعث خواهند شد که بیش‌تر سلول‌های بدن از نظر احتمال حضور آنتی‌ژن‌های بیگانه بازرسی شوند. از ویژگی‌های میکروب‌های خارج سلولی، پپتیدهایی به‌وجود می‌آورند به سه مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند و سلول‌های T کمکی $CD4^+$ آن‌ها را شناسایی می‌کنند. شناسایی پپتید نیز باعث فعال‌شدن سازوکار اجرایی برای حذف آنتی‌ژن‌های خارج سلولی خواهد شد. در مقابل، پروتئین‌های حاصل از میکروب‌های درون سلولی (سیتوزولی) به پپتیدهایی تبدیل می‌شوند که به MHC کلاس I می‌پیوندند و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) $CD8^+$ آن‌ها را شناسایی می‌کنند و این سلول‌ها، سلول‌های حاوی عفونت‌های درون سلولی را ریشه‌کن خواهند کرد. ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه با توانایی مسیرهای پردازش آنتی‌ژن در ایجاد پپتیدهایی که قادر باشند به مولکول‌های MHC خودی متصل شوند، تعیین می‌شود.



فصل

۷

گیرنده‌های ایمنی و انتقال پیام

مروری کلی بر انتقال پیام، ۲۰۷

پروتئین‌های انتقال پیام واحدی و سازواگرها (آداپتورها)، ۲۱۱

خانواده گیرنده ایمنی، ۲۱۳

ویژگی‌های کلی انتقال پیام از گیرنده آنتی‌ژن، ۲۱۴

مجموعه گیرنده سلول T و انتقال پیام در سلول T، ۲۱۶

ساختار گیرنده سلول T برای آنتی‌ژن، ۲۱۶

آغاز انتقال پیام در گیرنده سلول T، ۲۱۹

نقش‌گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 در فعال شدن سلول T، ۲۲۱

فعال شدن تیروزین کینازها و نوعی لیپید کیناز در طی فعال‌شدن سلول T، ۲۲۲

فراخوانی و تغییر پروتئین‌های سازواگر، ۲۲۴

تشکیل سیناپس (پیوندگاه) ایمونولوژیک، ۲۲۴

مسیرهای انتقال پیام MAP کیناز در لنفوسیت‌های T، ۲۲۶

مسیرهای انتقال پیام با میانجی‌گری کلسیم و PKC در لنفوسیت‌های T، ۲۲۸

فعال‌شدن عوامل رونویسی که بروز ژن در سلول T را تنظیم می‌کنند، ۲۳۰

تعدیل انتقال پیام سلول T با پروتئین تیروزین فسفاتازها، ۲۳۳

گیرنده‌های کمک محرک سلول‌های T، ۲۳۴

تغییرات متابولیک در طی فعال‌شدن سلول T، ۲۳۵

مجموعه گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B، ۲۳۶

ساختار گیرنده سلول B برای آنتی‌ژن، ۲۳۶

آغاز انتقال پیام از طریق گیرنده سلول B، ۲۳۷

گیرنده CR2/CD21 کمپلمان در نقش گیرنده کمکی سلول‌های B، ۲۳۷

مسیرهای انتقال پیام فرودست گیرنده سلول B، ۲۴۰

کاهش انتقال پیام از گیرنده ایمنی، ۲۴۱

گیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های B و سلول‌های T، ۲۴۱

E3 یوبیکوئیتین لیگازها و تخریب پروتئین‌های انتقال پیام، ۲۴۲

گیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال پیام، ۲۴۳

انواع گیرنده‌های سایتوکاینی، ۲۴۴

انتقال پیام JAK-STAT، ۲۴۷

مسیرهای فعال‌شدن NF-κB، ۲۴۹

چکیده، ۲۵۱

اندیشه آن که سلول‌ها، گیرنده‌هایی اختصاصی در سطح خود دارند که می‌توانند با لیگاندهای خارج سلولی، تحریک شوند، برگرفته از افکار یکی از بنیان‌گذاران ایمنی‌شناسی نوین یعنی پل ارلیش[1] می‌باشد. در «نظریه زنجیره جانبی[2]» این دانشمند، که در سال ۱۸۹۷ انتشار یافت، این موضوع که آنتی‌بادی‌ها در سطح سلول‌های ایمنی، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی نموده و سلول‌های ایمنی را برای ترشح بیش‌تر همان آنتی‌بادی‌ها هدایت می‌کنند، مطرح گردید. گیرنده‌های هورمون‌ها بر سطح سلول‌ها، دهه‌ها بعد یعنی در نیمه دوم قرن بیستم کشف شدند.

1. Side chain theory 2. Side chain theory

هرچند که این رویداد پیش از شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح لنفوسیت‌ها، در اوایل دهه ۱۹۸۰ بود.

گیرنده‌های سطح سلول، دو کارکرد اصلی دارند: القای انتقال پیام درون سلولی و چسبیدن یک سلول به سلول دیگر یا بستر (ماتریکس) خارج سلولی. انتقال پیام به‌طور گسترده به پاسخ‌های بیوشیمیایی درون سلولی پس از اتصال لیگاندها به گیرنده‌های اختصاصی، اشاره دارد. بیش‌تر گیرنده‌ها، اما نه همه، بر سطح غشای پلاسمایی قرار دارند. روند انتقال پیام از طریق این گیرنده‌ها به‌طورمعمول متعاقب یک مرحله سیتوزولی اولیه[1]، آغاز می‌شود. در این مرحله گیرنده یا پروتئین‌هایی که با گیرنده برهم‌کنش می‌دهند، احتمال دارد تغییراتی پس از ترجمه داشته باشند. این مرحله اغلب به فعال‌شدن عوامل رونویسی، که در سلول‌های در حال استراحت غیرفعال هستند، ویا انتقال آن‌ها به هسته، منتهی می‌شود. مرحله سیتوزولی اولیه با مرحله هسته‌ای[2] که در آن عوامل رونویسی به‌طور هماهنگ موجب تغییرات در بروز ژن می‌گردند، دنبال می‌شود (شکل ۱-۷). بعضی از مسیرهای انتقال پیام، به‌طور مستقل از مرحله هسته‌ای، محرک جنش سلولی بوه یا اگزوسیتوز گرانول را از سیتوپلاسم، فعال می‌نمایند. انتقال پیام باعث پیامدهای مختلفی در سلول می‌شود که عبارتند از فراگیری فعالیت‌های جدید، القای تمایز، متعهد شدن برای تمایز به یک رده سلولی خاص، محافظت از مرگ سلول، آغاز پاسخ‌های تکثیری و رشد سلول و القای توقف چرخه سلول یا مرگ ناشی از آپوپتوز.

گیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح لنفوسیت‌های B و T از پیچیده‌ترین ماشین‌های انتقال پیام می‌باشند وقسمت قابل توجهی از فصل حاضر نیز به بحث در مورد این گیرنده‌ها اختصاص دارد.

نخست مروری کامل بر روند انتقال پیام خواهیم داشت و سپس به شرح در مورد گیرنده‌های آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌ها و یا گیرنده‌های ایمنی که بر سطح اغلب سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی وجود داشته و از نظر ساختاری مرتبط با گیرنده‌های آنتی‌ژنی هستند، می‌پردازیم. هنگامی که گیرنده‌های سلول‌های T و B مورد بحث قرار می‌گیرند. نقش گیرنده‌های کمکی در فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، انتقال پیام از این نوع گیرنده‌ها در هر یک از راه‌های لنفوسیتی و هم‌چنین نقش گیرنده‌های مهاری در سلول‌های T، B و NK، بیان می‌شود. افزون بر این، انواع مختلف گیرنده‌های سایتوکاینی و سازوکارهای انتقال پیامی که از این گیرنده‌ها آغاز می‌شوند و سرانجام مسیرهای اصلی منتهی به فعال‌شدن NF-κB، نوعی عامل رونویسی مرتبط با ایمنی ذاتی و تطبیقی مورد بحث قرار خواهند گرفت.

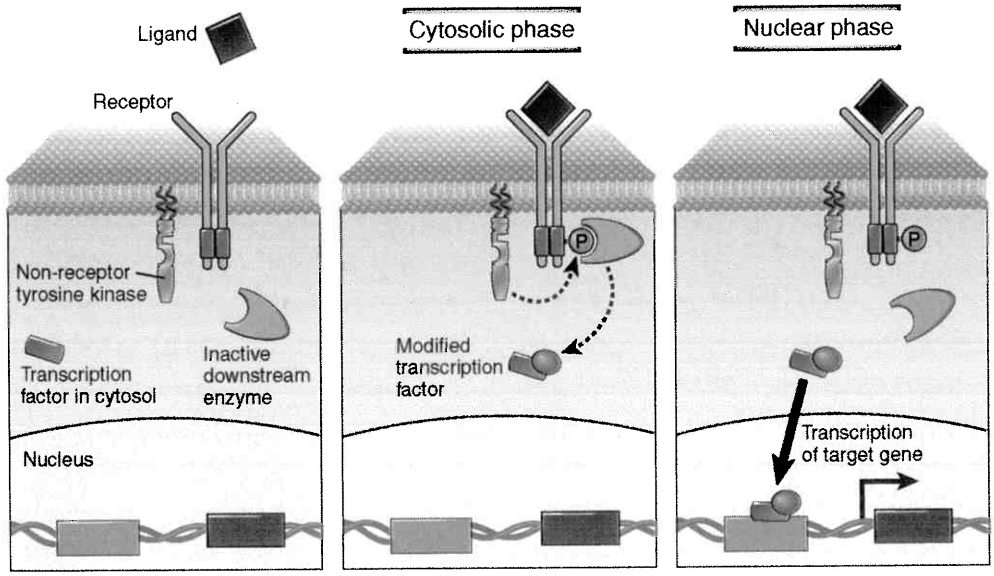
مروری کلی بر انتقال پیام

گیرنده‌هایی که موجب به راه افتادن پاسخ‌های انتقال پیام می‌شوند، به‌طورکلی از پروتئین‌های درون غشایی می‌باشند. دمین‌ها و خارج سلولی این پروتئین‌ها، لیگاندهای ترشحی محلول و یا ساختارهایی که در سطح سلول‌های مجاور و یا دیگر سلول‌ها وجود دارند را شناسایی می‌نمایند. گروه متمایزی از گیرنده‌ها به نام گیرنده‌های هسته‌ای، در حقیقت عوامل رونویسی هستند که برای بروز فعالیت با لیگاندهای محلول در لیپید فعال می‌شوند. لیگاندهای محلول در لیپید مزبور به سهولت می‌توانند از غشای پلاسمایی عبور کنند.

مرحله آغاز روند انتقال پیام احتمال دارد به مجتمع‌شدن گیرنده با واسطه لیگاند، موسوم به اتصال متقاطع گیرنده و یا تغییرات فضایی گیرنده در اثر اتصال به لیگاند، نیاز داشته باشد. هر دو سازوکار آغاز انتقال پیام موجب ایجاد شکل هندسی جدیدی در بخش سیتوزولی گیرنده، که با مولکول‌های انتقال پیام دیگری برهم‌کنش می‌دهد.

یک رویداد مشترک آغازین در انتقال پیام اضافه‌شدن آنزیمی یک بنیان فسفات به زنجیره جانبی اسیدآمینه‌های کلیدی تیروزین، سرین یا ترئونین در بخش سیتوزولی یک گیرنده یا نوعی پروتئین سازواگر خاص، باشد. آنزیم‌هایی که گروه‌های فسفات را در زنجیره‌های جانبی اسیدآمینه‌ها اضافه می‌نند، موسوم به پروتئین کینازها[3] می‌باشند. بسیاری از وقایع اولیه در انتقال پیام در لنفوسیت وابسته به پروتئین کینازهایی است که بنیان‌های کلیدی تیروزین را فسفوریله می‌نمایند. این نوع

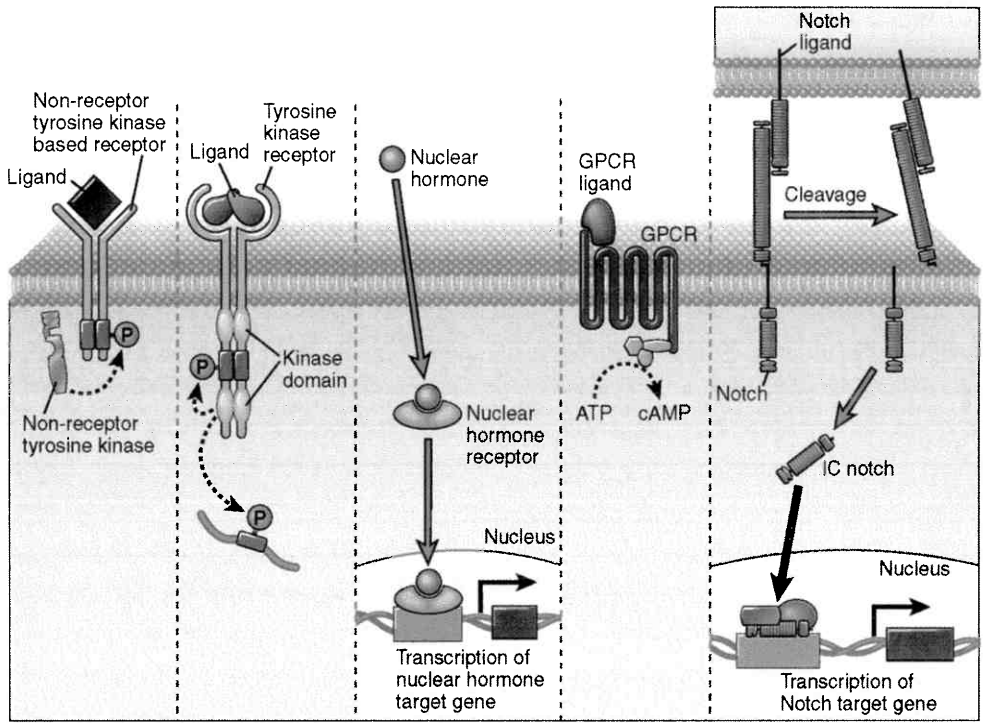
1. Initial cytosolic phase
2. Nuclear phase
3. Protein kinases



شکل ۱-۷. پیام‌دهی از سطح سلول دارای مراحل سیتوزولی و هسته‌ای است. در شکل نوعی گیرنده که پس از اتصال لیگاند به آن تیروزین کیناز غیرگیرنده را فعال نموده، نشان داده شده است. در مرحله سیتوزولی انتقال پیام، کیناز غیرگیرنده بنیان تیروزن کلیدی را در دنباله سیتوپلاسمی گیرنده فسفوریله می‌کند. دراین حالت دنبال گیرنده حاوی فسفوتیروزین می‌تواند آنزیم فرودست را فراخوانده و آن را فعال نماید. در مرحله سیتوزولی آنزیم فعال‌شده یک عامل رونویسی اختصاصی را که در سیتوپلاسم وجود دارد، دچار تغییر پس از مرحله ترجمه می‌کند. در مرحله هسته‌ای عامل تغییر یافته، وارد هسته شده و بیان ژن‌های هدف را القا می‌نماید. این ژن‌ها همگی دارای یک جایگاه اتصال در راه‌انداز و یا در بعضی یک ناحیه تنظیم‌کنندگی بوده که می‌توانند به عامل رونویسی تغییریافته، متصل شود و روند رونویسی را تسهیل کنند.

آنزیم‌ها را **پروتئین تیروزین کیناز**[1] می‌نامند. دیگر پروتئین‌های کینازهایی که در مسیرهای انتقال پیام نقش دارند. سرین / ترئونین کینازها[2] بوده که در فسفوریله نمودن بنیان‌های سرین و ترئونین در سوبستراهای پروتئینی دخالت دارند. بعضی از آنزیم‌هایی که در فرودست گیرنده‌های انتقال پیام فعال می‌شوند سوبستراهای لیپیدی را فسفوریله نموده و بنابراین به آن‌ها **لیپید کینازها**[3] می‌گویند. برای هر نوع رویداد فسفوریلاسیون یک فسفاتاز[4] اختصاصی وجود دارد. فسفاتاز آنزیمی است که می‌تواند بنیان فسفات را برداشته و بدین‌صورت روند انتقال پیام را تعدیل نماید. به‌طور معمول این فسفاتازها نقش مهمی در مهار انتقال پیام دارند. فسفوریلاسیون پروتئین‌ها تنها تغییرات پس از ترجمه که هدایت‌کننده روند انتقال پیام است، نخواهد بود بلکه تغییرات بسیاری دیگر که تسهیل‌کننده وقایع انتقال پیام می‌باشند نیز شناخته شده‌اند. برای نمونه، نوعی از تغییرات که در ادامه همین فصل بیان خواهد شد، یوبیکوئیتینه‌شدن[5] می‌باشد. این تغییر شامل افزوده‌شدن مولکول‌های یوبیکوئیتین به مولکول‌های پروتئین برای تخریب‌شان و یا هدایت انتقال پیام در بسیاری از سلول‌ها مانند لنفوسیت‌ها می‌باشد. بسیاری از مولکول‌های انتقال پیام با اضافه شدن لیپیدها تغییر می‌یابند. ممکن است این تغییر به قرار گرفتن پروتئین در غشای پلاسمایی یا گاهی ناحیه خاصی از جهت برهم‌کنش کارآمدتر آن‌ها با دیگر مولکول‌های پیام‌رسانی کمک کند که

1. Protein tyrosine kinase
2. Serine/threonine kinases
3. Lipid kinases
4. Phosphatase
5. Ubiquitination



شکل ۲-۷. گروه‌های اصلی گیرنده‌های انتقال پیام در سیستم ایمنی. در شکل انواعی از گیرنده‌ها نشان داده شده است. در هر قسمت یک تیروزین کیناز غیرگیرنده، یک تیروزین کیناز گیرنده، یک گیرنده هسته‌ای که به لیگاند خود متصل شده و می‌تواند روند رونویسی را تحت تأثیر قرار دهد، یک گیرنده که هفت بار عرض غشا را طی می‌کند و متصل به پروتئین‌های G هترودایمری است و سرانجام Notch که پس از شناسایی لیگاند خود بر سطح سلول‌های خاص، شکسته می‌شود. قطعه شکسته‌شده درون سلولی آن (IC Notch) وارد هسته می‌شود و رونویسی از ژن‌های هدف خاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

با اتصال به این میکرودمین‌ها کارهای مورد نظر خود را انجام می‌دهند.

گیرنده‌های سلولی، براساس سازوکارهای انتقال پیامی که مورد استفاده قرار می‌دهند و هم‌چنین مسیرهای بیوشیمیایی که آن‌ها را فعال می‌سازند، به چندین گروه تقسیم می‌شوند (شکل ۲-۷):

- گیرنده‌هایی که تیروزین کینازهای غیرگیرنده[1] را مورد استفاده قرار می‌دهند. در این گروه از گیرنده‌های غشایی، زنجیره‌های متصل‌شونده به لیگاند فاقد فعالیت کاتالیتیک درونی می‌باشند، اما تیروزین کیناز درون سلولی جداگانه به نام تیروزین کیناز غیرگیرنده دارند. این تیروزین کیناز با فسفوریله کردن بنیان‌های اختصاصی در گیرنده و یا دیگر پروتئین‌های مرتبط با گیرنده، در فعال‌ساختن گیرنده نقش دارد (بازگشت به شکل ۱-۷). خانواده‌ای از گیرنده‌ها به نام گیرنده‌های ایمنی، بعضی از آن‌هاییکه آنتی‌ژن‌ها را شناسایی نموده و یا آن‌هایی که بخش‌های Fc آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌نمایند، همگی برای آغاز روند انتقال پیام از تیروزین کیناز غیرگیرنده استفاده می‌کنند. بخشی از خانواده گیرنده‌های ایمنی و هم‌چنین برخی از گیرنده‌های سایتوکاینی (در ادامه این فصل بیان می‌شوند) نیز از تیروزین کینازهای غیرگیرنده استفاده می‌کنند. هم‌چنین

1. Non-receptor tyrosine kinases

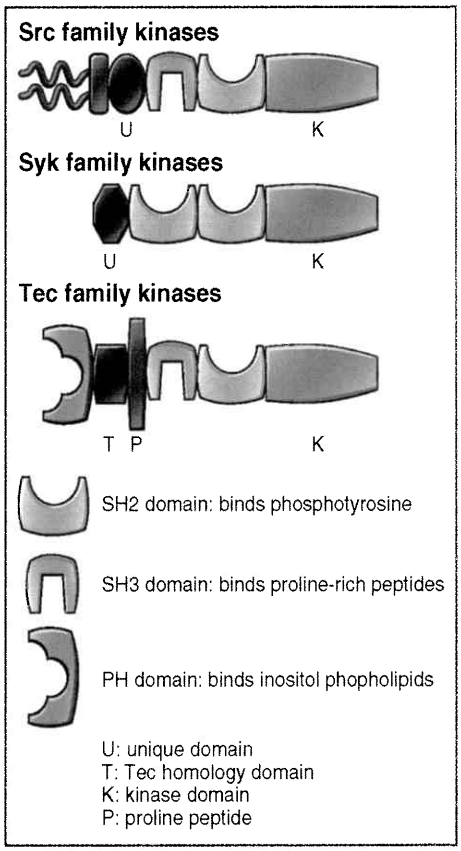
اینتگرین‌ها که از گیرنده‌های چسبان کلیدی در سیستم ایمنی می‌باشند، با فعال‌شدن تیروزین کینازهای غیرگیرنده، پیام را منتقل می‌کند.

- **تیروزین کینازهای گیرنده**[1] **(RTKs)** از پروتیئن‌های غشایی سرتاسری می‌باشند. پس از آنکه چندین تیروزین کیناز گیرنده با لیگاندهای چندظرفیتی خارج سلولی اتصال متقاطع یافتند، یک دمین (یا دمین‌های) تیروزین کیناز دورنی را واقع در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود فعال می‌کنند. مثالی از RTK مرتبط با شکل‌گیری سلول خونی، پروتئین c-Kit می‌باشد. دیگر نمونه‌های RTK شامل گیرنده انسولین، گیرنده عامل رشد اپیدرمی[2] و گیرنده عامل رشد مشتق از پلاکت[3] هستند.
- **گیرنده‌های هسته‌ای**[4]. این گیرنده‌ها به‌طور معمول در هسته جای گرفته یا به هسته مهاجرت می‌کنند و در آن‌جا به‌عنوان فاکتورهای رونویسی کار می‌کند. اتصال لیگاند محلول در لیپید به گیرنده هسته‌ای خود سبب می‌شود که مجموعه اخیر توانایی القای رونویسی یا مهار بیان ژن را به‌دست آورد. گیرنده‌های هسته‌ای هورمون[5]، مانند گیرنده ویتامین D و گیرنده گلوکوکورتیکوئید، می‌توانند در طیف گسترده‌ای از وقایع مختلف، از تکامل سیستم ایمنی تا تعدیل بیان ژن سایتوکاین، نقش داشته باشند.
- **گیرنده‌های همراه با پروتئین G (GPCRs)**، گیرنده‌هایی هستند که پروتئین‌های همراه با GTP را فعال می‌کنند. این نوع گیرنده‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که هفت بار عرض غشای پلاسمایی را طی می‌نمایند؛ به همین دلیل گاهی آن‌ها را گیرنده‌های سرپنتین[6] نیز می‌نامند. تغییر شکل فضایی که متعاقب اتصال لیگاند به این نوع گیرنده ایجاد می‌شود، موجب فعال‌شدن پروتئین G هتروداِیمر مرتبط با گیرنده می‌گردد. پیامد این امر آغاز وقایع انتقال پیام فرودست گیرنده می‌باشد. نمونه‌هایی از این نوع گیرنده‌ها که مرتبط با ایمنی و التهاب هستند، عبارتند از: گیرنده‌های لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، قطعات C3α و C5α کمپلمان، پپتید f-met-leu-phe با کتریایی و همه کموکاین‌ها (بازگشت به فصل سوم)، انواع پروتئین‌های G مختلف متصل به GPCR‌ها، احتمال دارد موجب فعال‌شدن یا مهار عوامل اجرایی فرودست متفاوتی شوند. دو آنزیم مهمی که GPCR‌ها آن‌ها را فعال می‌نمایند آدنیلات سیکلاز[7] و فسفولیپاز C می‌باشند. آدنیلات سیکلاز با تبدیل ATP به مولکول اجرایی cAMP توانای فعال نمودن شماری از پاسخ‌های سلولی را خواهد داشت و فسفولیپاز C محرک چندین پیام بوده که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.
- **دیگر انواع گیرنده‌ها**. انواع دیگری از گیرنده‌ها که از پیش‌تر اهمیت آن‌ها در تکامل جنین و در بعضی از بافت‌های بالغ خاص مشخص بوده است. اکنون نقش آن‌ها در سیستم ایمنی نیز روشن شده است. پروتئین‌های گیرنده خانواده **Notch** در تکامل طیف وسیعی از گونه‌های مختلفنقش دارند. اتصال لیگاندهای اختصاصی به گیرنده‌های این خانواده منجر به شکسته‌شدن پروتئولیتیک گیرنده و انتقال دمین سیتوپلاسمی (Notch درون سلولی) به درون هسته می‌شود. دمین سیتوپلاسمی شکسته‌شده به‌عنوان بخشی از مجموعه رونویسی عمل می‌نماید. پروتئین‌های Notch در تعیین سرنوشت لنفوسیت‌ها در طی روند تکامل آن‌ها نقش داشته (بازگشت به فصل ۸) و هم‌چنین احتمال دارد فعال‌شدن لنفوسیت‌های بالغ را تحت تأثیر قرار دهند. گروهی از لیگاندها به نام پروتئین‌های **Wnt** می‌توانند در لنفوسیت‌سازی (لنفوپوئز) کارآمد باشند. انتقال پیام از گیرنده‌های درون غشایی اختصاصی پروتئین‌های Wnt، می‌توانند موجب تنظیم سطوح β-کاتنین[8] شود. β-کاتنین باعث می‌شود فعالیت رونویسی پروتئین‌هایی که در تکامل سلول B و T نقش دارند، تسهیل گردد. در ادامه در فصل هشتم مورد بحث قرار می‌گیرد. گیرنده‌های انتقال

---

1. Receptor tyrosine kinases (RTKs)
2. Epidermal growth factor receptor
3. Platelet-derived growth factor receptor
4. Nuclear receptors
5. Nuclear hormone receptors
6. Serpentine receptors
7. Adenylate cyclase
8. β-catenin

پیام و مسیرهای متعددی که ابتدا در سلول‌های غیرایمنی کشف شده بودند، اکنون آنالیز آن‌ها در زیست‌شناسی لنفوسیت آغاز شده است. تلاش ما بر این نیست که در این فصل همه این مسیرها به‌طور جامع مورد بحث قرار گیرند.



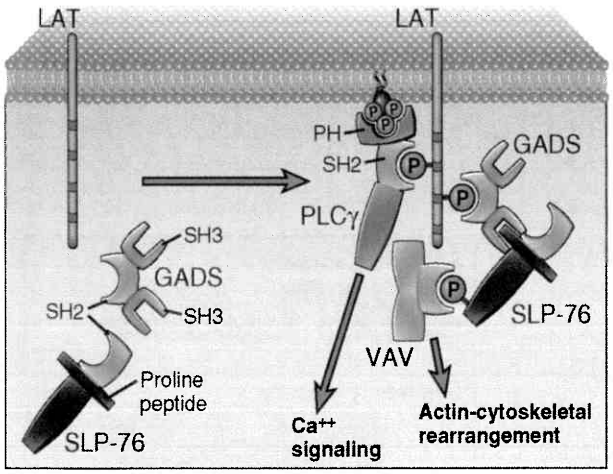
شکل ۳-۷. ساختار مولکولی تیروزین کینازی که بر فعال‌شدن لنفوسیت کارآمد است. طرح‌ها شامل دمین‌های SH2 بوده که به پلی‌پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین اختصاصی متصل می‌شوند. دمین‌های SH3 که توالی‌های غنی از پرولین را در پلی‌پپتیدها شناسایی می‌کنند. دمین‌های PH که PIP3 یا دیگر لیپیدهای مشتق از فسفاتیدیل اینوزیتول را شناسایی می‌نمایند و دمین‌های همان Tec در تیروزین کینازهای خانواده Tec خانواده‌های تیروزین کیناز ترسیم‌شده، کینازهای خانواده Src شامل Sec-c، Lyn، Fyn و Lck و کینازهای خانواده Syk شامل Syk و ZAP-70 و هم‌چنین کینازهای خانواده Tec شامل Tec، Btk و Itk هستند.

پروتئین‌های انتقال پیام واحدی[1] و سازواگرها (آداپتورها)[2]

مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام اغلب از واحدهای متمایزی با کارکرد متصل‌شوندگی یا کاتالیتیک اختصاصی، تشکیل شده‌اند. فسفوریلاسیون تیروزین یکی از کشفیات مهم در زمینه مطالعه مسیرهای انتقال پیام سلولی بود. در پی آن مشخص گردید توالی مجاور بنیان‌های تیروزین فسفوریله شده در برهم‌کنش پروتئین‌هایی که تیروزین آن‌ها فسفوریله شده با دیگر مولکول‌های انتقال پیام، نقش دارد. شناخت ویژگی چند واحدی یا چند دمینی بودن مولکول‌های انتقال پیام که هر یک از این واحدها با دمین‌ها دارای کارکرد خاصی می‌باشند از مطالعه تیروزین کینازهای غیرگیرنده به‌دست آمد. مولکول همسان (همولوگ) سلولی پروتئین تمایزدهنده ویروس سارکومای Rous، به نام Src، نخستین نمونه از خانواده تیروزین کینازهای غیرگیرنده بوده که از نظر ایمنی‌شناسی اهمیت دارند. این گروه از تیروزین کینازها موسوم به کینازهای خانواده Src[3] دارای دمین‌های منحصر به فردی به نام دمین‌های همسان Src دو[4] (SH2) و همسان Src سه[5] (SH3) است. آن‌ها هم‌چنین واحد یک دمین تیروزین کیناز کاتالیتیک و یک دمین اضافه‌کننده لیپید N- ترمینال[6] که موجب اتصال کووالان یک مولکول میریستیک اسید به پروتئین می‌شود، می‌باشند. اسید میریستیک سبب هدایت کینازهای خانواده Src به سوی غشای پلاسمایی می‌گردد. ساختار چند واحدی سه خانواده از تیروزین کینازها که برای سیستم ایمنی اهمیت دارند در شکل ۳-۷ نشان داده شده‌اند.

دمین‌های SH2 از ۱۰۰ اسیدآمینه که به شکل خاصی چین خورده‌اند، تشکیل شده‌اند. این دمین‌ها پپتیدهای حاوی فسفوتیروزین‌های اختصاصی را شناسایی می‌نماید. در انتقال پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی، کینازهای خانواده Src بنیان‌های تیروزین موجود در موتیف‌های خاصی را فسفوریله می‌کنند. این الگوها در دنباله‌های سیتوپلاسمی

1. Modular signaling proteins
2. Adaptors
3. Src family kinases
4. Src homology 2
5. Src homology 3
6. N-terminal lipid addition domain



شکل ۴-۷. سازواگرهای برگزیده‌ای که در فعال‌سازی لنفوسیت نقش دارند. در سمت چپ، LAT نوعی پروتئین سرتاسری غشایی، که به‌عنوان سازواگر نقش داشته و دو سازواگر سیتوزولی، به نام‌های GADS و SLP-76، در سلول T غیرفعال نشان داده شده‌اند. در سمت راست، بعد از فعال‌شدن سلول T، تیروزین LAT فسفوریله شده و سبب فراخوانی PLCγ و سازواگر GADS می‌شود. هر دوی این مولکول‌ها دمین‌های SH2 می‌باشند. نوعی توالی غنی از اسیدآمینه پرولین با دمین SH3 مولکول GADS در ارتباط می‌باشند. SLP-76 که تیروزین آن فسفوریله شده سبب فراخوانی Vav می‌شود.

پروتئین‌هایی قرار دارند که بخشی از مجموعه گیرنده به‌شمار می‌آیند (در ادامه توصیف می‌شوند). این موتیف‌های فسفوتیروزین موجود در مجموعه گیرنده آنتی‌ژن در ادامه دمین‌های SH2 را در تیروزین کینازهای خانواده Syk مانند Syk، ZAP-70 شناسایی می‌کنند (بازگشت به شکل ۳-۷). فراخوانی یکی از کینازهای خانواده Syk به گیرنده آنتی‌ژن یکی از مراحل کلیدی فعال‌شدن گیرنده آنتی‌ژن به‌شمار می‌آید. این امر به واسطه برهم‌کنش دمین SH2 اختصاصی با فسفوتیروزین صورت می‌گیرد. دمین‌های SH3 نیز به طول حدود ۱۰۰ اسیدآمینه بوده و به برهم‌کنش‌های پروتئین ـ پروتئین با اتصال به توالی‌های غنی از پرولین در پروتئین‌های خاص، کمک می‌کند. نوعی دیگر از دمین‌های چند واحدی، دمین همسان پلکسترین[1] (PH) بوده که می‌تواند فسفولیپیدهای اختصاصی را شناسایی نماید. دمین‌های PH در شماری از مولکول‌های انتقال پیام شامل تیروزین کیناز خانواه TEC یعنی Btk، وجود دارد. این تیروزین کنیاز، فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات[2] (PIP3)، گروه لیپیدی در سطح لایه درونی غشای پلاسمایی، را شناسایی می‌کند.

پروتئین‌های سازواگر (آداپتور) در نقش مراکز مولکولی که به‌طور فیزیکی چندین آنزیم مختلف را به هم متصل نموده و سبب پیشبرد هم‌آوری مجموعه مولکولی انتقال پیام می‌شوند، عمل می‌نمایند. سازواگرها احتمال دارد پروتئین‌های غشایی سرتاسری مانند LAT (اتصال دهنده برای فعال‌شدن سلول‌های T[3]) (شکل ۴-۷) یا پروتئین‌های سیتوزولی نظیر BLNK (متصل‌کننده سلول B[4])، SLP-76 (پروتئین متصل‌کننده حاوی دمین SH2 ۷۶ کیلودالتونی[5]) و GADS (پروتئین سازواگر مرتبط با Grb-2 فرودست Shc[6])، باشند. یک مولکول سازواگر معمول دارای چندین دمین اختصاصی مانند دمین‌های SH2 و SH3 بوده که واسطه برهم‌کنش‌های پروتئین ـ پروتئین می‌باشند (انواع متعدد دیگری از دمین‌های چند بخشی یا واحدی وجود دارد که در این‌جا ذکر نشدند). مولکول‌های سازواگر احتمال دارد هم‌چنین واجد بعضی از توالی‌های غنی از پرولین (که می‌توانند به دیگر پروتئین‌های دارای دمین‌های SH3 متصل شوند) نیز باشند. افزون براین، مولکول‌های سازواگر اغلب دارای بنیان‌های تیروزین مهمی

1. Pleckstrin homology (PH) domain
2. Phosphatidylinositol triphosphate
3. Linker for the activation of T cells
4. B cell linker
5. SH2 domain-containing linker protein of 76 KD (SLP-76)
6. Grb-2-related adaptor protein downstream of Shc (GADS)

بوده که احتمال دارد با تیروزین کینازها، فسفوریله شوند. بنیان‌های فسفوریله‌شونده قرار دارند، تعیین‌کننده آن دسته از دمین‌های SH2 اختصاصی بوده که احتمال دارد به این جایگاه اتصال یابند. برای نمونه مولکول سازواگر با الگوی YxxM اسیدآمینه تیروزین، M نشان‌دهنده متیونین و x می‌تواند هر اسیدآمینه‌ای باشد) به دمین SH2 در لیپید کیناز فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز ۳[1] (کیناز PI3) متصل می‌شود. همان پروتئین سازواگر احتمال دارد موجب فراخوانی تیروزین کینازی با دمین SH3 اختصاصی به توالی غنی از پرولین شود. دراین‌حالت، احتمال دارد فسفوریله شدن تیروزین پروتئین سازواگر باعث شود یک تیروزین کیناز و کیناز PI3- در کنار یکدیگر قرار گرفته و بدین شکل فسفوریلاسیون و فعال‌شدن کیناز PI3- روی دهد. بنابراین انتقال پیام نوعی پدیده شبکه‌ای دسته‌جمعی[2] خواهد بود. پیام اولیه (برای مثال فسفوریله‌شدن تیروزین) موجب در کنار هم قرارگرفتن پروتئین‌ها در مراکزی سازواگراها) خاص می‌گردد. پیامد این امر فعال‌شدن آنزیم‌های اختصاصی بوده که محل استقرار و فعالیت عوامل رونویسی فرودست را تحت تأثیر قرار می‌دهند و یا رویدادهای سلولی دیگر مانند پلیمریزه شدن اکتین را القا می‌نمایند.

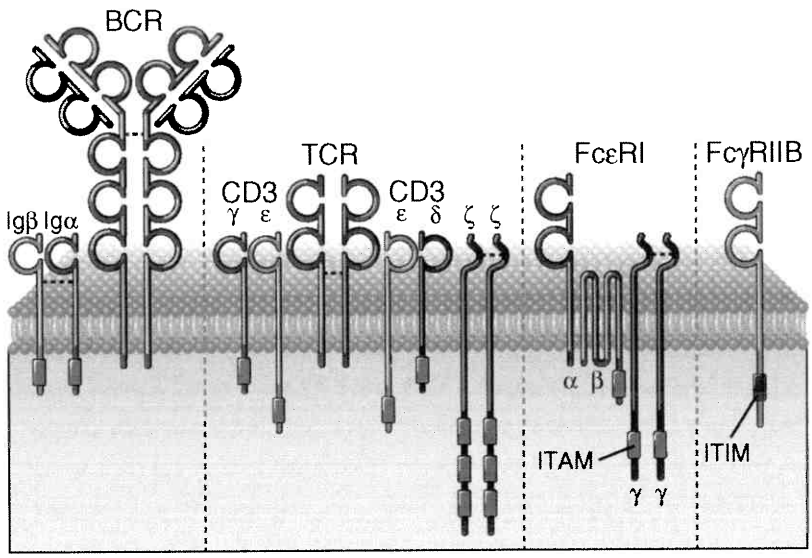
خانواده گیرنده ایمنی

گیرنده‌های ایمنی، خانواده منحصر به فردی از مجموعه گیرنده بوده که به‌طور معمول از پروتئین‌های درون غشایی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی ساخته شده‌اند. این گیرنده‌ها در شناسایی لیگاند نقش دارند و با دیگر پروتئین‌های درون غشایی انتقال پیام که در دنباله سیتوپلاسمی خود دارای موتیف‌های منحصر به فرد حاوی تیروزین می‌باشند، مرتبط هستند. در حالی‌که اجزای انتقال پیام به‌طور معمول از پروتئین‌های شناسایی‌کننده لیگاند جدا هستند، اما در شمار اندکی از اعضای این خانواده گیرنده از زنجیرهای منفرد تشکیل شده است. در این زنجیره دمین‌های خارج سلولی در شناسایی لیگاند و دنباله سیتوپلاسمی، حاوی بنیان‌های انتقال پیام خانواده گیرنده ایمنی اغلب در کنار تیروزین کینازهای غیرگیرنده خانواده Src قرار دارند. تیروزین کینازهای غیرگیرنده خانواده Src دارای واحدهای لنگری لیپیدی در پایانه آمینی بوده که آن‌ها را در لایه درونی غشای پلاسمایی نگاه می‌دارد.

الگوهای سیتوپلاسمی حاوی تیروزین در پروتئین‌های انتقال پیام خانواده گیرنده ایمنی، به‌طور معمول یکی از دو نوع متفاوت می‌باشد که در ادامه بیان شده‌اند. موتیف‌های **ITAM (گیرنده‌های ایمنی دارای موتیف‌های فعال‌کننده بر پایه تیروزین[3])** بر سطح گیرنده‌های کارآمد در فعال‌شدن سلول وجود داشته و دارای توالی $YxxL/I(x)_{6-8}YxxL/I$ می‌باشند. Y برای بنیان تیروزین، L برای بنیان لوسین، I برای ایزولوسین و x می‌توانند هر اسیدآمینه‌ای باشد. الگوهای ITAM می‌توانند با کینازهای خانواده Src هنگامی که گیرنده ایمنی فعال شود، در محل هر دو بنیان تیروزین فسفوریله شوند. ITAM‌های فسفوریله‌شده موجب فراخوانی تیروزین کیناز خانواده Syk/ZAP-70 می‌شوند. این تیروزین کیناز واجد دمین‌های پشت سر هم SH2 بوده که هر کدام به یکی از دو الگوی YxxL/I فسفوریله شده ITAM متصل می‌شوند. اتصال Syk (یا ZAP-70) به فسفر -ITAM منجر به تغییرشکل فضایی این کیناز و فعال‌شدن آن می‌گردد. سپس کیناز Syk یا ZAP-70 فعال‌شده، فعال‌شدن سلول ایمنی را هدایت می‌کند. بعضی از گیرنده‌های ایمنی پاسخ‌های سلولی را مهار می‌کنند. زنجیره‌های انتقال پیام این گیرنده‌ها احتمال دارد دارای موتیفی به نام **ITIM (گیرنده‌های ایمنی دارای موتیف‌های مهارکننده بر پایه تیروزین[4])** بوده که اندکی متفاوت از الگوهای واجد تیروزین می‌باشد. این الگو دارای توالی حفاظت شده V/L/LxYxxL است و در آن V نمایانگر بنیان والین می‌باشد. الگوهای ITIM فسفوریله شده موجب فراخوانی تیروزین یا اینوزیتول‌لیپید فسفوریله می‌شوند. اینوزیتول لیپیدفسفاتاز بنیان‌های فسفات را از گروه‌های فسفوتیروزین یا لیپیدفسفاتازهای خاص برداشته و بدین ترتیب با اثر فعال‌شدن گیرنده ایمنی به‌واسطه ITAM مقابله می‌کند.

---

1. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase)
2. Social networking phenomenon
3. Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motifs
4. Immunoreceptore Tyrosine-based Inhibitory Motifs



شکل ۵-۷. اعضای برگزیده خانواده گیرنده ایمنی. چهار عضو برگزیده از خانواده گیرنده ایمنی در شکل نشان داده شده است. به‌طور معمول، گیرنده‌های ایمنی که سلول‌های ایمنی را فعال می‌نمایند دارای زنجیره‌های جداگانه‌ای برای شناسایی و زنجیره‌های مرتبط با آن‌ها که واحد الگوهای ITAM سیتوزولی هستند، می‌باشد. مثال‌ها در شکل شامل گیرده سلول B (BCR)، گیرنده سلول T (TCR) و گیرنده با میل پیوندی زیاد برای IgE (FcεRI) هستند. گیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی به‌طور معمول دارای الگوهای ITIM در بخش سیتوزولی همان زنجیره‌هایی می‌باشد که از بخش خارج سلولی آن برای شناسایی لیگاند استفاده می‌شود. گیرنده مهاری نشان داده شده در شکل FcγRIIB و سلول‌های میلوئیدی مشاهده می‌گردد.

اعضای خانواده گیرنده ایمنی عبارتند از: گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سطح سلول‌های B و T، گیرنده IgE در سطح ماست‌سل‌ها و گیرنده‌های Fc فعال‌کننده و مهاری در سطح سلول‌های ایمنی ذاتی و لنفوسیت‌های B (شکل ۵-۷). الگوهای ITAM در دنباله سیتوپلاسمی چندین مجموعه گیرنده ایمنی که در انتقال پیام نقش دارند، مشاهده می‌شود؛ این گیرنده‌ها عبارتند از: زنجیره زتا و پروتئین‌های Igα و Igβ مرتبط با مولکول‌های ایمونوگلوبولینی غشایی (گیرنده‌های آنتی‌ژنی) سلول‌های B و اجزای چندین گیرنده Fc و گیرنده فعال‌کننده NKG_2D بر سطح سلول‌های کشنده طبیعی (NK) (بازگشت به فصل ۴). گیرنده‌های مهاری شامل CD22، FcγRIIB و چندین گیرنده مهاری سلول NK می‌باشد که دارای ITIM‌ها در دمین‌های سیتوپلاسمی خود یا همراه با پروتئین‌های دیگر می‌باشند.

ویژگی‌های کلی انتقال پیام از گیرنده آنتی‌ژن

انتقال پیام در فرودست گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T و B شامل توالی از وقایع شبیه به هم می‌باشد، مواردی که در ادامه بیان خواهد شد.

- اتصال لیگاند چند ظرفیتی به گیرنده موجب مجتمع شدن این گیرنده‌ها گردیده و به فعال‌شدن کیناز خانواده Src مرتبط با گیرنده منتهی می‌شود. هم‌چنین اتصال لیگاند به گیرنده موجب بازشدن چین‌خوردگی دنباله سیتوپلاسمی زنجیره پلی‌پپتیدی شده که به‌عنوان بخشی از گیرنده محسوب می‌گردد. رویداد بازشدن چین‌خوردگی (تغییر شکل فضایی) احتمال دارد سبب شود بنیان‌های تیروزینی الگوهای ITAM سیتوزولی که پیش‌تر پنهان بوده‌اند، برای فسفوریله‌شدن در دسترس یکی از اعضای کیناز خانواده Src قرار گیرند.
- کیناز خانواده Src فعال‌شده، تیروزین‌های الگوهای

ITAM موجود در پروتئین‌های انتقال پیام (که بخشی از مجموعه گیرنده می‌باشند) را فسفوریله می‌نمایند.

- دو تیروزین فسفوریله شده در یک ITAM با یکی از تیروزین کینازهای خانواده Syk که دارای دمین‌های پشت سر هم SH2 می‌باشد، شناسایی می‌شوند. هر یک از این دمین‌های SH2 یک فسفوتیروزین ITAM را شناسایی می‌کند.
- فراخوانی تیروزین کیناز خانواده Syk به ITAM فسفوریله موجب فعال‌شدن این تیروزین کیناز و متعاقب آن فسفوریله شدن تیروزین‌های پروتئین‌های سازواگر و آنزیم‌هایی می‌شود که مسیرهای انتقال پیام خاصی را در فرودست گیرنده ایمنی فعال می‌نمایند.

توالی این وقایع با جزئیات بیش‌تر همراه با موضوع انتقال پیام از گیرنده سلول T و B، در همین فصل، مورد بحث قرار می‌گیرند.

تغییرات در شدت انتقال پیام از TCR و گیرنده سلول B (BCR) سرنوشت لنفوسیت‌ها را در طی تکامل و فعال‌شدن آن‌ها تعیین می‌نماید. به‌عبارتی دیگر، حضور تعداد متفاوتی از مولکول‌های انتقال پیام که از طریق گیرنده‌های آنتی‌چنی فعال شده‌اند، در لنفوسیت‌ها به‌طور متفاوتی تفسیر می‌شود. برای نمونه، در طی تکامل سلول‌های T در تیموس، برای آغاز گزینش مثبت به پیام‌های ضعیفی از گیرنده آنتی‌ژن نیاز می‌باشد. گزینش مثبت روندی است که در آن سلول‌های مفید از طریق تطابق مولکول‌های کمک گیرنده آن‌ها با مولکول‌های MHC مناسب، بقا می‌یابند. به‌تدریج با شدت گرفتن پیام‌های حاصل از گیرنده آنتی‌ژن احتمال دارد گزینش مثبت سلول‌های T در حال تکامل برای تبدیل به رده CD4 و CD8، صورت گیرد (بازگشت به فصل ۸). در مقابل، پیام‌های قوی و شدید حاصل از گیرنده آنتی‌چن در طی بلوغ، احتمال دارد موجب مرگ لنفوسیت در اثر آپوپتوز شود. هم‌چنین شدت پیام‌دهی TCR و BCR می‌تواند در القای نوع پاسخ ایمنی که با آنتی‌ژن ایجاد می‌شود، کارآمد باشد.

انتقال پیام از گیرنده آنتی‌ژن از طریق سه سازوکار که برای این نوع گیرنده‌ها منحصر به فرد می‌باشد، به‌طور دقیق تنظیم و تعدیل می‌گردد.

- **استفاده پیش‌رونده از *ITAM*.** یکی از راه‌هایی که میزان متفاوتی پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی ایجاد می‌کند، فسفوریلاسیون شمار متفاوتی از تیروزین‌های ITAM پس از درگیر شدن گیرنده می‌باشد. مجموعه TCR شش زنجیره انتقال پیام و ده موتیف ITAM دارد. تعداد موتیف‌های ITAM که احتمال دارد فسفوریله شوند به موازات افزایش میل پیوندی لیگاندها برای TCR، افزایش می‌یابند. بنابراین تعداد الگوهای ITAM فسفوریله شده و سیتوزول، بازتابی از میل پیوندی آنتی‌ژن برای اتصال به TCR است و این میل پیوندی می‌تواند ماهیت پاسخ سلولی را در مراحل مختلف روند تمایز و فعال شدن سلول تحت تأثیر قرار دهد. مجموعه BCR دو الگوی IATM دارد، اما این تعداد در هنگام اتصال متقاطع گیرنده‌ها با آنتی‌ژن چندظرفیتی افزایش می‌یابد. بنابراین میزان اتصال متقاطع گیرنده با آنتی‌ژن‌ها احتمال دارد تعیین‌کننده تعداد الگوهای ITAM مورد استفاده بوده و در نتیجه پاسخ‌های متفاوتی به آنتی‌ژن‌ها با میل پیوندی و ظرفیت مختلف، ایجاد خواهد شد.
- **افزایش فعالیت سلول با کمک گیرنده‌های کمکی.** گیرنده‌های کمکی[1] یکی گیرنده کمکی نوعی پروتئین انتقال پیام درون غشایی در سطح لنفوسیت بوده که می‌تواند موجب تسهیل و پیشبرد فعال‌شدن گیرنده آنتی‌ژن از طریق اتصال هم‌زمان با همان مجموعه آنتی‌ژنی که با گیرنده آنتی‌ژن شناسایی شده است، گردد. گیرنده کمکی با آنزیم‌های انتقال پیامی که به دنبالیه سیتوپلاسمی آن متصل است می‌تواند هنگامی که در مجاورت گیرنده آنتی‌ژن قرار می‌گیرد، موجب تسهیل فسفوریلاسیون ITAM و در نتیجه فعال‌شدن گیرنده آنتی‌ژن شود. گیرنده‌های کمکی سلول‌های T پروتئین‌های CD4 و CD8 بوده که تعیین‌کننده زیرگروه‌های متفاوت این سلول‌ها از نظر کارکرد می‌باشند. گیرنده کمپلمان نوع ۲[2] (CR2/CD2I)

1. Coreceptors
2. Complement receptor type 2

به‌عنوان گیرنده کمکی سلول‌های B محسوب می‌شود (بازگشت به فصل ۱۲).

- **تعدیل روند انتقال پیام از گیرنده‌های مهاری.** **گیرنده‌های مهاری**[1] کلیدی در سلول‌های T شامل CTLA-4 و PD-I بوده در حالی که پیام‌های مهاری مهم در سلول‌های B، با گیرنده‌هایی نظیر CD22 و FcγRIIB ایجاد می‌شوند. نقش این گیرنده‌های مهاری در ادامه در همین فصل بیان خواهد شد.

افزون بر این گاهی در بعضی از شرایط احتمال دارد پیام‌های ناشی از گیرنده آنتی‌ژن با پیام‌هایی از گیرنده‌های دیگر، به نام **گیرنده‌های کمک محرک**[2] همراه شوند. این امر نقطه کنترلی و نظارتی دیگری برای روند فعال‌شدن لنفوسیت‌ها خواهد بود. گیرنده‌های کمک محرک «پیام دوم» را برای لنفوسیت‌ها (شناسایی آنتی‌ژن به‌عنوان پیام اول) فراهم می‌نمایند. پیام دوم متضمن این است که پاسخ‌های ایمنی به‌طور معمول با عوامل بیماری‌زای عفونی و موادی که مقلد میکروب‌ها می‌باشند، القا شوند (بازگشت به شکل‌های ۱۸-۴ و ۳-۹). برخلاف گیرنده‌های کمکی، گیرنده‌های کمک محرک اجزایی غیر از لیگاندی که گیرنده آنتی‌ژن مورد شناسایی قرار می‌دهد، شناسایی می‌کنند. پیام حاصل از گیرنده‌های با پیام‌های حاصل از گیرنده آنتی‌ژن همراه شده و برای فعال‌شدن کامل لنفوسیت‌ها به‌کار می‌روند. نمونه‌ای از گیرنده کمک محرک، مولکول CD28 بر سطح سلول‌های T می‌باشد. این مولکول با کمک محرک‌های (CD80) B7-1 و B7-2 (CD86) تحریک می‌شود. مولکول‌های B7-1 و B7-2 بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) که در معرض میکروب‌ها قرار گرفته‌اند، بروز می‌یابند (بازگشت به فصل ۹).

مجموعه گیرنده سلول T و انتقال پیام در سلول T

مجموعه گیرنده سلول T (TCR) در اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی مقارن با شناسایی ساختار مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی MHC متصل به پپتیدها (بازگشت به فصل ۶). یعنی لیگاند سلول‌های T، کشف گردید. این کشف سال‌ها پس از شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و ژن‌های ایمونوگلوبولین انجام گرفت. روش‌های مختلف و متمایزی برای شناسایی مولکولی TCR به‌کار رفت. یکی از این روش‌ها، شناسایی ژن‌هایی بود که به‌طور اختصاصی در سلول‌های T بارز شده و می‌توان وقایع بازآرایی را در آن‌ها نشان داد (یعنی یکی از ویژگی‌های خاص ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن که در فصل هشتم بیان شده است). نخستین ژنی که شناسایی گردید، شبیه ژن‌های ایمونوگلوبولینی بود. مشخص گردیده TCR شبیه آنتی‌بادی‌ها است، هر چند که تفاوت‌های مهمی بین این دو گیرنده آنتی‌ژن وجود دارد (جدول ۱-۷).

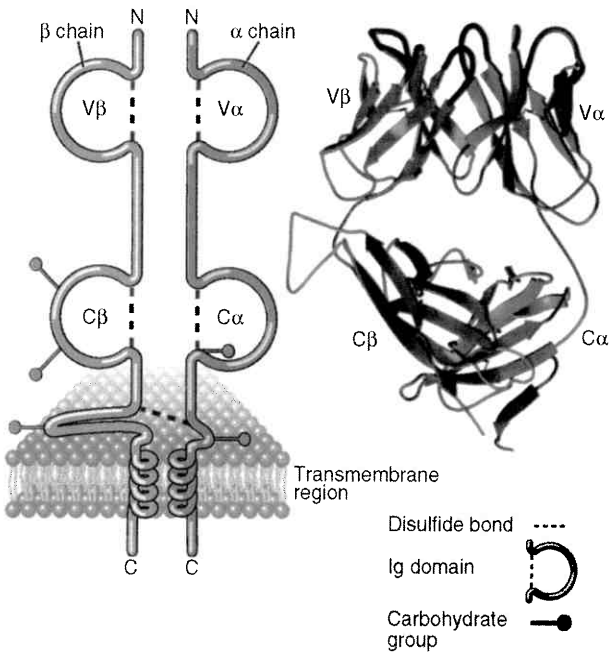
ساختار گیرنده سلول T برای آنتی‌ژن

گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و سلول‌کش $CD8^+$ (CTLs) محدود به MHC، هترودایمری متشکل از دو زنجیره پلی‌پپتیدی درون غشای، به نام‌های آلفا (α) و بتا (β) می‌باشند. این دو زنجیره به‌طور کووالان با یک پل دی‌سولفیدی بین بنیان‌های سیستئین خارج سلولی به یکدیگر متصل هستند (شکل ۶-۷). این نوع سلول T سلول‌های T آلفا بتا نام دارند. نوع دیگری از گیرنده‌های سلول T که کم‌تر دیده می‌شوند و در سطح سلول‌های T گاما دلتا وجود دارند، از زنجیره‌های گاما و دلتا تشکیل شده‌اند. هر کدام از زنجیره‌های آلفا یا بتا از بخش‌های مختلفی تشکیل شده است؛ شامل، دمین متغیر پایانه آمینی شبه‌ایمونوگلوبولینی (V)، یک دمین ثابت شبه ایمونوگلوبولینی (C)، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و سرانجام یک ناحیه کوتاه سیتوپلاسمی بنابراین بخش خارج سلولی هتروداییمر TCR آلفا بتا از نظر ساختاری مشابه با جایگاه اتصال به آنتی‌ژن (Fab) مولکول ایمونوگلوبولین می‌باشد. بخش Fab مولکول ایمونوگلوبولین از نواحی متغیر (V) و ثابت (C) از زنجیره سبک و نواحی F و یک دمین C از زنجیره سنگین شکل می‌گیرد (بازگشت به فصل ۵).

نواحی V زنجیره‌های آلفا و بتای TCR هر کدام توالی‌های کوتاهی از اسیدآمینه‌هایی هستند که تنوع یا تفاوت‌های گیرنده سلول T مختلف در این نواحی متمرکز

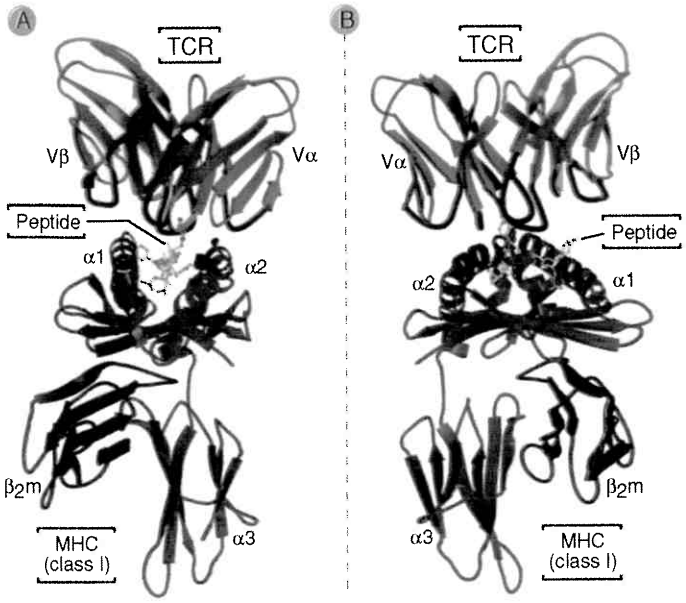
1. Inhibitory receptors 2. Costimulatory receptors

جدول ۱-۷. ویژگی گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت: گیرنده سلول B و ایمونوگلوبولین‌ها		
	گیرنده سلول T (TCR)	ایمونوگلوبولین (Ig)
اجزا	زنجیره‌های آلفا و بتا	زنجیره‌های سنگین و سبک
تعداد دمین‌های ایمونوگلوبولینی	یک دمین و یک دمین در هر زنجیره	زنجیره سنگین: یک دمین V و سه یا چهار دمین C زنجیره سبک: یک دمین V و یک دمین C
تعداد CDR ها	سه در هر زنجیره برای اتصال به آنتی‌ژن	سه CDR در هر زنجیره
مولکول‌های انتقال پیام مرتبط با گیرنده	و زنجیره زتا	Igα و Igβ
میل پیوندی برای آنتی‌ژن (K_d)	10^{-5} تا 10^{-7} مولار	10^{-7} تا 10^{-11} مولار(ایمونوگلوبولین ترشحی)
تغییرات پس از فعال شدن سلول		
تولید شکل ترشحی	خیر	بلی
تعویض ایزوتایپ	خیر	بلی
جهش‌های سوماتیک	خیر	بلی



شکل ۶-۷. ساختار گیرنده سلول T. نمای شماتیک TCR نوع آلفا بتا (چپ) که دمین‌های یک مولکول TCR اختصاصی برای مجموعه پپتید آنتی‌ژن همراه MHC را نشان می‌دهد. جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در TCR را دمین متغیر زنجیره آلفا ($V\alpha$) و دمین متغیر زنجیره بتا ($V\beta$) تشکیل می‌دهند. نمای نواری شکل (راست)، ساختمان ناحیه خارج سلولی مولکول TCR بوده که با استفاده از روش کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است. حلقه‌ها، بخش‌های بسیار متغیر هستند که محل اتصال مولکول TCR به پپتید آنتی‌ژنی همراه MHC را به وجود می‌آورند و بالا قرار گرفته‌اند.

شده است. این توالی‌ها نواحی بسیار متغیر یا نواحی تعیین مکمل (CDRs) را به‌وجود می‌آورند. در زنجیره α، سه ناحیه بسیار متغیر (CDR) با نواحی مشابه خود بر روی زنجیره β بخشی را در TCR شکل می‌دهند که قادر است به‌طور اختصاصی مجموعه پپتید آنتی‌ژنی همراه MHC را شناسایی کند (شکل ۷-۷). دمین V از زنجیره β از مولکول TCR ناحیه بسیار متغیر چهارمی نیز دارد که در ظاهر نقشی در شناسایی آنتی‌ژن ندارد اما محلی برای اتصال فرآورده‌های میکروبی به نام سوپر آنتی‌ژن‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۶). هر زنجیره TCR، مشابه



شکل ۷-۷. اتصال TCR به مجموعه پپتید -MHC. شکل، دمین‌های متغیر (V) از TCR را در اتصال به مولکول MHC کلاس I در انسان (A2-HLA) که پپتید ویروسی را عرضه کرده، نشان می‌دهد (به رنگ زرد). A نمای روبه‌رو و B نمای کناری ساختار سه واحدی مجموعه TCR ـ پپتید آنتی‌ژنی -MHC را نشان می‌دهند که با روش کریستالوگرافی اشعه X تهیه شده است.

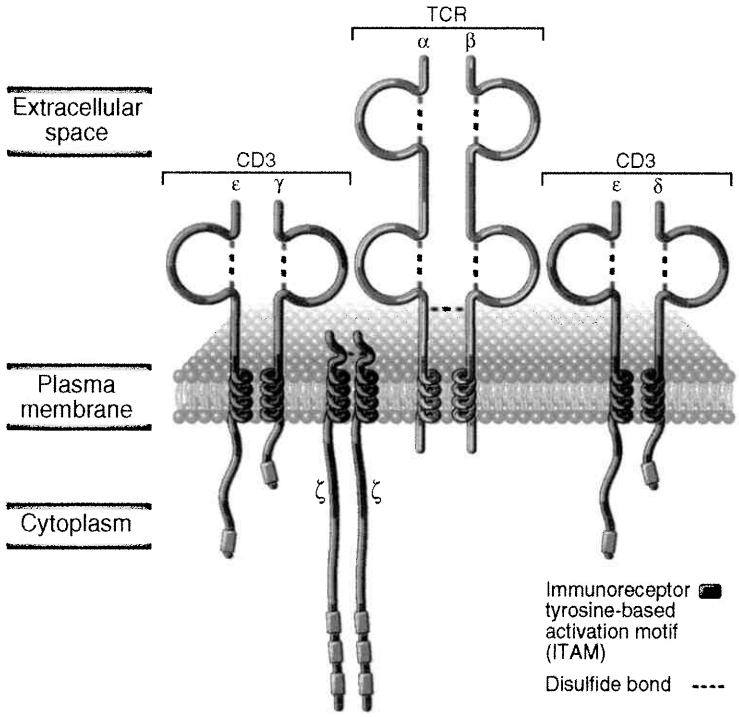
زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولینی، از چندین قطعه ژنی رمزدهی می‌شود که در طی بلوغ لنفوسیت‌های T دچار بازآرایی سوماتیک می‌شوند (بازگشت به فصل ۸).

نواحی ثابت هر دو زنجیره α و β به نواحی کوتاه لولا که دارای اسیدآمینه‌های سیستئین می‌باشند، ادامه می‌یابند. اسیدآمینه‌های سیستئین موجود در نواحی لولا با تشکیل پیوند دی‌سولفیدی سبب اتصال دو زنجیره به یکدیگر می‌شوند. نواحی لولا با بخش درون غشایی آب‌گریز ادامه پیدا می‌کند. از ویژگی‌های غیرمعمول این پروتئین‌های درون غشایی وجود اسیدآمینه‌های با بار مثبت نظیر لیزین (در زنجیره α) و یا لیزین و آرژینین (در زنجیره β) می‌باشد. این اسیدآمینه‌های با بار مثبت با اسیدآمینه‌های دارای بار منفی موجود در قسمت‌های درون غشایی دیگر پلی‌پپتیدها (مجموعه CD3 و زنجیره (زتا) که با هم مجموعه TCR را ایجاد می‌کنند، برهم‌کنش می‌دهند. هر دو زنجیره α و β دنباله‌های سیتوپلاسمی در پایانه کربوکسیلی خود دارند که ۵ تا ۱۲ اسیدآمینه طول دارند. مشابه مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی سلول‌های B (در ادامه بیان می‌شود)، نواحی سیتوپلاسمی در سلول T نیز بسیار کوتاه هستند و نمی‌توانند پیام‌های شناسایی را به درون سلول انتقال دهند. مولکول‌های اختصاصی به‌طور فیزیکی با TCR در ارتباط هستند و در فعالیت‌های پیام‌دهی این مجموعه گیرنده آنتی‌ژنی نقش دارند.

پروتئین‌های CD3 و زتا (ζ) به‌طور غیرکووالان به گیرنده آلفا بتای سلول T متصل هستند. هنگامی‌که TCR آنتی‌ژنی را شناسایی می‌کند، این پروتئین‌ها پیام‌هایی ایجاد می‌کندکه منجر به فعال‌شدن سلول T می‌شوند.

اجزای مجموعه گیرنده سلل T در شکل‌های ۸-۷ و ۹-۷ نشان داده شده است. پروتئین‌های CD3 و زنجیره ζ در همه سلول‌های T بدون توجه به اختصاصی بودن آن‌ها مشابه هستند، زیرا نقش آن‌ها نه در شناسایی آنتی‌ژن، بلکه در انتقال پیام سلولی می‌باشد. پروتئین‌های CD3 افزون بر انتقال پیام در سلول‌های T، برای بروز مجموعه کامل و کارکرددار گیرنده بر سطح سلول‌های T نیز مورد نیاز هستند.

پروتئین‌های زنجیره گاما، دلتا و اپسیلون CD3 همسان یکدیگر هستند. هر کدام از زنجیره‌های گاما، دلتا و اپسیلون یک پایانه آمینی خارج سلولی دارند که این ناحیه حاوی یک دمین شبه ایمونوگلوبولینی است. بنابراین سه پروتئین فوق عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند. بخش‌های درون غشایی هر سه زنجیره CD3 بنیان‌های اسید آسپارتیک با بار منفی دارند و به بنیان‌های با بار مثبت در دمین‌های درون غشایی زنجیره‌های آلفا و بتای TCR



شکل ۸-۷. اجزای مجموعه گیرنده سلول T. مجموعه TCR محدود به MHC سلول‌های T از TCR آلفا بتا که به‌طریق غیرکووالان به پروتئین‌های CD3 و زنجیره زتا متصل‌شده، تشکیل گردیده است. ارتباط این پروتئین به یکدیگر از طریق بنیان‌های باردار در نواحی درون غشایی آن‌ها می‌باشد که نشان داده نشده است.

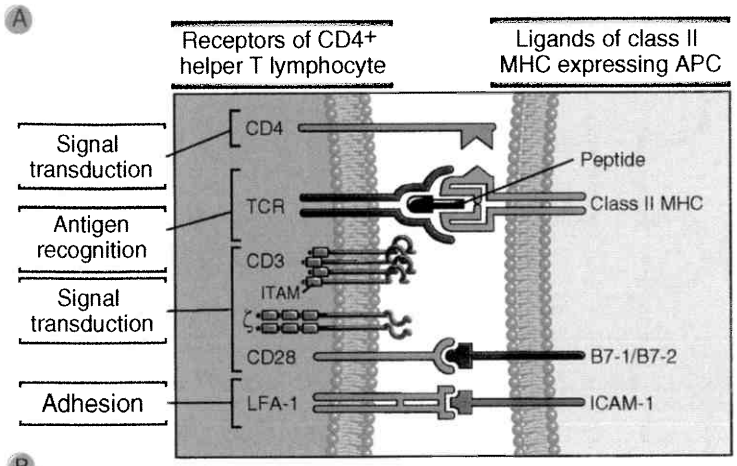
متصل هستند. هر مجموعه TCR دارای یک هتروداپمر آلفا ـ بتا، یک هتروداپمر CD3 گاما ـ اپسیلن یک هتروداپمر CD3 اپسیلون ـ دلتا و یک هموداپمر زتا ـ زتا که با پیوند کووالان دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل هستند، می‌باشد.

دمین‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های گاما، دلتا و اپسیلون مولکول CD3 به طول حدود ۴۴ تا ۸۱ اسیدآمینه بوده و هر کدام دارای یک الگوی ITAM هستند. هر زنجیره زتا یک ناحیه خارج سلولی کوتاه، شامل ۹ اسیدآمینه، یک ناحیه درون غشایی با بنیان اسیدآمینه‌ای اسید آسپارتیک و بار منفی (مشابه زنجیره‌های CD3) و یک ناحیه سیتوپلاسمی بلند (۱۱۳ اسیدآمینه) با سه الگوی ITAM، دارد. این زنجیره به‌طور طبیعی به‌صورت مولکول‌های دورشته‌ای همسان (هموداپمر) بروز می‌کنند. هم‌چنین زنجیره زتا با گیرنده‌های انتقال پیام بر سطح لنفوسیت‌هایی به‌غیر از سلول‌های T، نظیر گیرنده‌های Fcγ (FcγRIII) سلول‌های NK نیز بروز می‌نماید.

آغاز انتقال پیام در گیرنده سلول T

اتصال TCR به لیگاندهای پپتید -MHC موجب مجتمع شدن گیرنده‌های کمکی با گیرنده آنتی‌ژن و همچنین فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین الگوی ITAM می‌شود. فسفوریلاسیون تیروزین‌های ITAM، روندهای انتقال پیام و فعال‌شدن تیروزین کینازهای فرودست را آغاز می‌کند. این تیروزین کینازها باعث فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین دیگر پروتئین‌های سازواگر خواهند شد. مراحل بعدی در انتقال پیام با فراخوانی آنزیم‌های کلیدی، که هر کدام مسیر پیام‌دهی خاصی را فعال می‌کنند، ادامه می‌یابد.

عقیده بر این است که TCR هم همانند دیگر گیرنده‌های ایمنی، زمانی فعال می‌شود که چندین مولکول گیرنده با اتصال به اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی مجاور هم در کنار یکدیگر قرار گیرند. با وجود این، اتصال متقاطع TCR یک موضوع بحث برانگیز را مطرح می‌سازد زیرا مجتمع‌شدن (اتصال متقاطع) گیرنده نیاز به تراکم زیاد مجموعه پپتید ـ MHC بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) دارد. اما APC ها به‌طور معمول تعداد اندکی مجموعه پپتید



B

T cell accessory molecule	Function	Ligand	
		Name	Expressed on
CD3	Signal transduction by TCR complex	None	
ζ	Signal transduction by TCR complex	None	
CD4	Signal transduction	Class II MHC	Antigen presenting cells
CD8	Signal transduction	Class I MHC	All nucleated cells
CD28	Signal transduction (costimulation)	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
CTLA-4	Signal transduction (negative regulation)	B7-1/B7-2	Antigen presenting cells
PD-1	Signal transduction (negative regulation)	PD-L1/PD-L2	Antigen presenting cells, tissue cells, tumor cells
LFA-1	Adhesion	ICAM-1	Antigen presenting cells, endothelium

شکل ۹-۷. مجموعه دوتایی گیرنده لیگاند کارآمد در فعال‌شدن سلول T. A. در شکل مولکول‌های سطحی اصلی سلول‌های (گیرنده‌ها) $CD4^+$ T کارآمد در فعال‌شدن این سلول‌ها (گیرنده‌ها) و مولکول‌های سطح APC ها (لیگاندها) که با گیرنده‌ها شناسایی می‌شوند، نشان داده شده‌اند. سلول‌های $CD8^+$ T اغلب از همان مولکول‌ها استفاده می‌کنند، به استثنای این که TCR آن‌ها مجموعه پپتید -MHC نوع I را شناسایی نموده و گیرنده کمکی آن‌ها CD8 بوده که MHC کلاس I را شناسایی می‌نماید. الگوهای گیرنده ایمنی فعال‌شونده با تیروزین (ITAM) نواحی در پروتئین‌های انتقال پیام بوده که بنیان‌های تیروزین آن‌ها فسوفریله شده و جایگاه‌های جاگیری برای دیگر مولکول‌های انتقال پیام ایجاد می‌کنند. CD3 از سه زنجیره پلی‌پپتیدی گاما، دلتا و اپسیلون تشکیل شده که به‌صورت دو زنجیره جفت ($\gamma\varepsilon$ و $\varepsilon\delta$) سازمان‌دهی شده‌اند. در شکل CD3 به صورت سه زنجیره پروتئینی ترسیم شده است. **B.** ویژگی‌های مهم مولکول‌های «کمکی» اصلی سلول‌های T خلاصه شده‌اند. به این دلیل به این نام خوانده می‌شوند، زیرا در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها شرکت دارند اما گیرنده آنتی‌ژن محسوب نمی‌گردند CTLA-4 (CD152) گیرنده‌ای به برای مولکول‌های B7 بوده که پیام‌های مهاری ایجاد می‌کند. نقش آن در متوقف کردن پاسخ‌های سلول T در فصل نهم بیان شده است. مولکول‌های VLA اینتگرین‌هایی هستند که در اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم نقش دارند (بازگشت به فصل ۳). APC= سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن؛ ICAM-1= مولکول چسبان بین سلولی ۱؛ LFA-1= آنتی‌ژن مرتبط با کارکرد لکوسیت ۱؛ MHC= مجموعه اصلی سازگاری بافتی.

ـ MHC شاید در حد ۱۰۰ مجموعه در هر سلول را بارز می‌سازند که احتمال دارد با TCR شناسایی شود (بازگشت به فصل ۶). سپس، چه موقع پیام از TCR آغاز می‌شود؟ شناسایی مجموعه پپتید ـ MHC احتمال دارد باعث تغییر شکل فضایی TCR شود. به‌طوری که الگوهای ITAM متصل به CD3 و زنجیره‌های زتا به‌منظور فسفوریله‌شدن تیروزین‌های آن‌ها با کینازهای خانواده Src، در دسترس قرار گیرند. گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 (در ادامه توصیف می‌شوند) به مقدار قابل توجهی روند فعال شدن را با آورده Lck به مجاورت الگوهای ITAM پروتئین‌های CD3 و زتا، تسهیل می‌نمایند. Lck به سستی به دنباله پروتئین‌های گیرنده کمکی متصل می‌باشد. سازوکار دقیق انتقام پیام هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. سرانجام نوعی مرز مشترک پایداری بین سلول T و APC شکل می‌گیرد. این مرز مشترک به سیناپس (پیوندگاه) ایمونولوژیک[1] موسوم می‌باشد (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد).

نقش گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 در فعال‌شدن سلول T

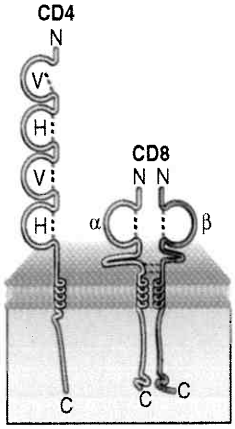
مولکول‌های CD4 و CD8 از گیرنده‌های کمکی سلول T هستند که به نواحی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC متصل می‌شوند و موجب تسهیل پیام‌دهی از مجموعه TCR در طی فعال‌شدن سلول T می‌گردند (بازگشت به شکل ۹-۷). این پروتئین‌های MHC متصل شده و بنابراین قسمتی از همان لیگاند (مجموعه پپتید / MHC) را که با TCR برهم‌کنش می‌دهد، شناسایی می‌کنند. سلول‌های T آلفا بتای بالغ فقط یکی از انواع مولکول‌های CD4 یا CD8، نه هر دو، را در غشای خود بارز می‌سازند. مولکول‌های CD4 و CD9 به ترتیب با مولکول‌های MHC کلاسه I و II برهم‌کنش داده و مسئول ایجاد محدودیت به MHC کلاس I و یا کلاس II در زیرگروه‌های سلول‌های T هستند (بازگشت به شکل ۹-۷ و فصل ششم).

مولکول‌های CD4 و CD8 گلیکوپروتئین‌های درون غشایی عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها هستند (شکل ۱۰-۷). مولکول‌های CD4 به‌صورت مونومر (تک‌رشته‌ای) در سطح سلول‌های T محیطی و تیموسیت‌ها بروز می‌کنند. این مولکول هم‌چنین بر سطح بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و برخی از سلول‌های دندریتیک نیز وجود دارد. هم‌چنین CD4 گیرنده پروتئینی پوششی ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) بر سطح سلول‌های T به‌شمار می‌آید. مولکول CD4 چهار دمین خارج سلولی شبیه ایمونوگلوبولینی، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و یک دنباله سیتوپلاسمی بسیار بازی دارای ۳۸ اسیدآمینه دارد. این مولکول با دو دمین شبه ایمونوگلوبولینی در پایانه آمینی خود به ناحیه غیرپلی‌مورف بتا دو ($\beta 2$) از مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شود.

بیش‌تر مولکول‌های CD4، پروتئینی با دو رشته ناهمسان متشکل از زنجیره‌های CD4α و CD4β می‌باشند که با پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل هستند (بازگشت به شکل ۱۰-۷). در هر دو زنجیره آلفا و بتا یک دمین منفرد خارج سلولی شبیه به دمین ایمونوگلوبولین، یک ناحیه خارج غشایی آب‌گریز و یک دنباله سیتوپلاسمی بسیار بازی با طول ۲۵ اسیدآمینه وجود دارد. دمین ایمونوگلوبولین CD8 به دمین غیرپلی‌مورف آلفا سه ($\alpha 3$) از مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شود و با بخش‌های دمین $\alpha 2$ و $\beta 2$ میکروگلوبولین برهم‌کنش می‌دهد. برخی از سلول‌های T فعال‌شده و خاطره، هومودایمرهای متفاوتی از CD8 $\alpha\alpha$ (آلفا ـ آلفا) را بروز می‌دهند که ممکن است نقش مهاری داشته باشند تا فعال‌کنندگی زیرا بیرون از میکرودمین‌های پیام‌رسانی که کلک‌های لیپیدی نامیده می‌شوند، قرار دارند. هم‌چنین این هومودایمرها در یک زیر گروه سلول‌های دندریتیک موشی نیز حضور دارند (بازگشت به فصل ۶).

دنباله‌های سیتوپلاسمی CD4 و CD8 به Lck از کینازهای خانواده Src متصل می‌شوند. توانایی این گیرنده‌های کمکی برای اتصال به مولکول‌های MHC باعث می‌شود. این پروتئین‌ها به نزدیکی TCR بیایند و با همان مجموعه پپتید ـ MHC سطح APC تماس حاصل نمایند. پیامد این امر در درون سیتوزول، نزدیک‌شدن Lck به الگوهای ITAM در پروتئین‌های CD3 و زتا و سپس

1. Immunologic synapse



شکل ۱۰-۷. نمای شماتیک از ساختار گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8. پروتئین CD4، مولکولی تک رشته‌ای (مونومر) و درون غشایی بوده که از چهار دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی، یک دمین درون غشایی و یک دنباله سیتوپلاسمی تشکیل شده است. پروتئین CD8 یا هترودایمری غشایی $\alpha\beta$ و یا هموداِیمر غشایی $\alpha\alpha$ بوده که در هر دو صورت این دو زنجیره با پیوند دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند (نشان داده نشده است). هر زنجیره دارای یک دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی منفرد می‌باشد. پروتئین‌های سیتوپلاسمی هر دو مولکول CD4 و CD8 می‌توانند با Lck در ارتباط باشند (نشان داده نشده است).

فسفوریله‌شدن این الگوها بوده که در نهایت به تسهیل فراخوانی بعدی و فعال شدن کیناز ZAP-70 منتهی می‌شود.

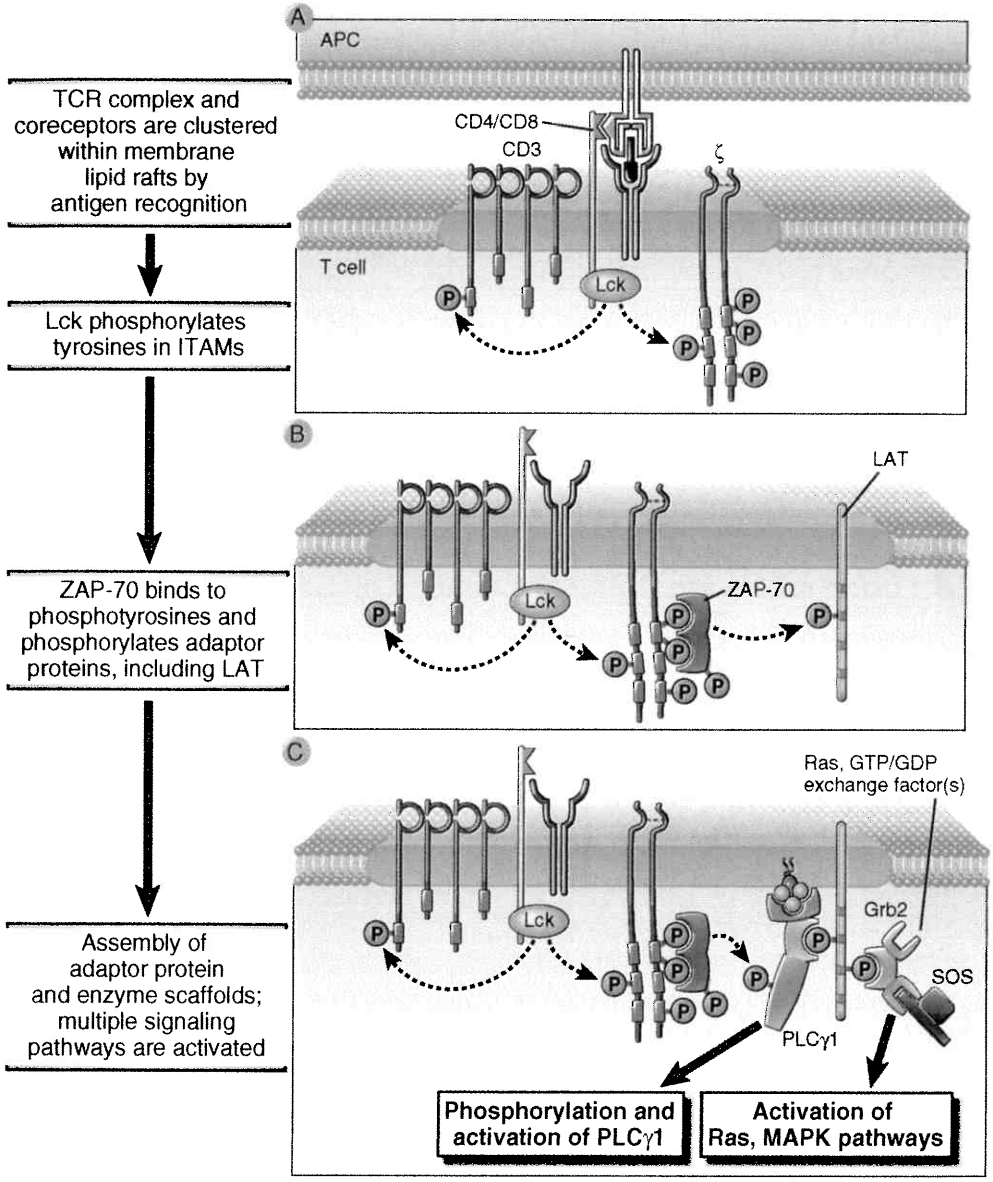
فعال‌شدن تیروزین کینازها و نوعی لیپید کیناز در طی فعال‌شدن سلول T

فسفوریله شدن بنیان‌ها در پروتئین‌ها و لیپیدها نقش مرکزی در انتقال پیام از مجموعه TCR و گیرنده‌های کمکی حتی پیش از فعال‌شدن TCR تعدادی از تیروزین‌های پایه موجود در ITAMها فسفریله می‌باشند و نیز ZAP-70 به میزان اندک به سمت این ITAMهای فسفریله فراخوانی می‌شوند که در زیر شرح داده می‌شود. چند ثانیه بعد از اتصال TCR به لیگاند خود بسیاری از بنیان‌های تیروزین در الگوی ITAM موجود در CD3 و زنجیره‌های زتا فسفوریله می‌شوند (بازگشت به شکل ۱۱-۷). افزون بر Lck متصل به گیرنده کمکی، دیگر کیناز خانواده Src مولکول Fyn متصل به CD3 است. Fyn متصل به CD3 است. Fyn به‌طور فیزیکی با مجموعه TCR در ارتباط بوده و به نظر نقشی شبیه به Lck دارد. موش‌های حذف ژن شده فاقد Lck دچار بعضی اختلال‌ها در تکامل سلول T می‌گردند، در حالی که موش‌های حذف ژن شده‌ای که فاقد هر دو مولکول Lck و Fyn می‌باشند، مبتلا به نقایص شدیدتری می‌شوند.

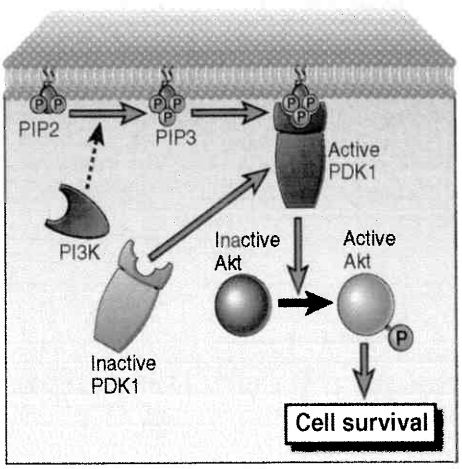
تیروزین‌های فسفوریله‌شده الگوهای ITAM در زنجیره زتا، «جایگاه‌های جاگیری[1]» برای نوعی تیروزین کیناز خانواده Syk، به نام ZAP-70 (پروتئین ۷۰ کیلودالتونی مرتبط با زتا[2]) فراهم می‌کنند. ZAP-7 دارای دو دمین SH2 بوده که می‌توانند به فسفوتیروزین‌های ITAM متصل شوند. هر ITAM واجد دو بنیان تیروزین بوده و هر دوی این بنیان‌ها باید فسفوریه شوند تا جایگاه جاگیری برای مولکول ZAP-70 متصل شده، سوبسترایی برای Lck مجاور خواهد بود. Lck، بنیان‌های تیروزین خاصی از ZAP-70 را فسفوریله می‌نماید. سپس ZAP-70 فسفوریله فعالیت تیروزین کیناز خود را به‌دست آورده و می‌تواند شماری دیگر از مولکول‌های انتقال پیام سیتوپلاسمی را فسفوریله نماید. احتمال دارد پیش از ادامه وقایع انتقال پیام در فرودست به آستانه خاصی از فعالیت ZAP-70 نیاز باشد. این آستانه از طریق فراخوانی چندین مولکول ZAP-70 به الگوهای ITAM در زنجیره‌های زتا و دنباله‌های CD3، به‌دست می‌آید.

در مسیر دیگر انتقال پیام در سلول‌های T، فعال‌شدن کیناز PI3-، که موجب فسفوریله‌شدن نوعی لیپید اینوزیتول مرتبط با غشای[3] ویژه می‌شود، صورت می‌گیرد (شکل ۱۲-۷). این آنزیم به مجموعه TCR فراخوانده شده و به پروتئین‌های سازواگر متصل می‌گردد. سپس در مکان اخیر آنزیم مزبور از فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات[4] (PIP2) در لایه درونی غشای پلاسمایی، فسفاتیدل اینوزیتول تری

1. Docking sites
2. Associated protein of 70kD
3. Membrane-associated inositol lipid
4. Phosphatidylinositol bisphosphate



شکل ۱۱-۷. وقایع اولیه فسفوریلاسیون تیروزین در فعال‌شدن سلول T. شناسایی آنتی‌ژن باعث مجتمع‌شدن مجموعه TCR با گیرنده‌های کمکی (در این مورد CD4) می‌شود. Lck مرتبط با CD4 فعال شده و تیروزین‌های الگوهای ITAM زنجیره‌های CD3 و زنجیره‌های زتا را فسفوریله می‌کند. **(A)**، ZAP-70 به فسفوتیروزین‌های زنجیره‌های زتا متصل شده و خود فسفوریه و فعال می‌گردد (شکل، یک مولکول ZAP-70 را نشان می‌دهد که با دو فسفوتیروزین روزی ITAM در زنجیره زتا متصل شده است اما احتمال می‌رود که برای آغاز پاسخ سلول T به هم‌آوری چندین مولکول ZAP-70 بر روی هر زنجیره زتا، نیاز باشد). ZAP-70 فعال‌شده سپس تیروزین‌های روی مولکول‌های سازواگر مختلف نظیر LAT را فسفوریله می‌کند. **(B)**، سازواگرها محل جاگیری برای آنزیم‌های سلولی مانند PLCγI و عوامل تعویض‌کننده که Ras و دیگر پروتئین‌های G کوچک فرادست MAP کینازها را فعال می‌کنند، خواهند شد. **(C)**، سپس و این آنزیم‌ها پاسخ‌های سلولی مختلفی را فعال می‌کنند.



شکل ۱۲-۷. نقش کیناز PI3 در پاسخ‌های سلول T. PIP3 غشایی با کیناز PI3 (PI3K) ایجاد شده و PDK1 را فعال می‌کند. PDK1 خود کیناز Akt را فسفریله و فعال می‌نماید. آنزیم Akt اهداف فرودست را که در بقای سلول نقش دارند فسفریله می‌کند.

فسفات[1] (PIP3) تولید می‌نماید. برخی از پروتئین‌های انتقال پیام ویژه در سیتوزول واجد دمین‌های PH دمین همسان پلکسترین) اختصاصی بوده که دارای میل پیوندی برای PIP3 می‌باشند. بنابراین پروتئین‌های حاوی دمین PH می‌توانند فقط زمانی که PIP3 تولید شود، به بخش درونی غشای سلول متصل شوند. برای نمونه از پروتئین‌های حاوی دمین PH می‌توان به کینازهایی نظیر Itk در سلول‌های T و Btk در سلول‌های B اشاره نمود. دیگر کیناز وابسته به PIP3 آنزیم PDK1 است. این آنزیم برای فسفوریلاسیون و فعال‌شدن کینازی مهم در فرودست مسیر فعال‌شدن، به نام Akt مورد نیاز می‌باشند. Akt فعال‌شده اهداف بسیار مهمی را فسفوریله نموده و در بقای سلول از مسیرهای مختلف نقش دارد. فسفوریلاسیون با Akt به غیرفعال‌شدن دو عضو پیش آپوپتوز از خانواده Bcl-2 (یعنی BAD و BAX) منتهی می‌شود.

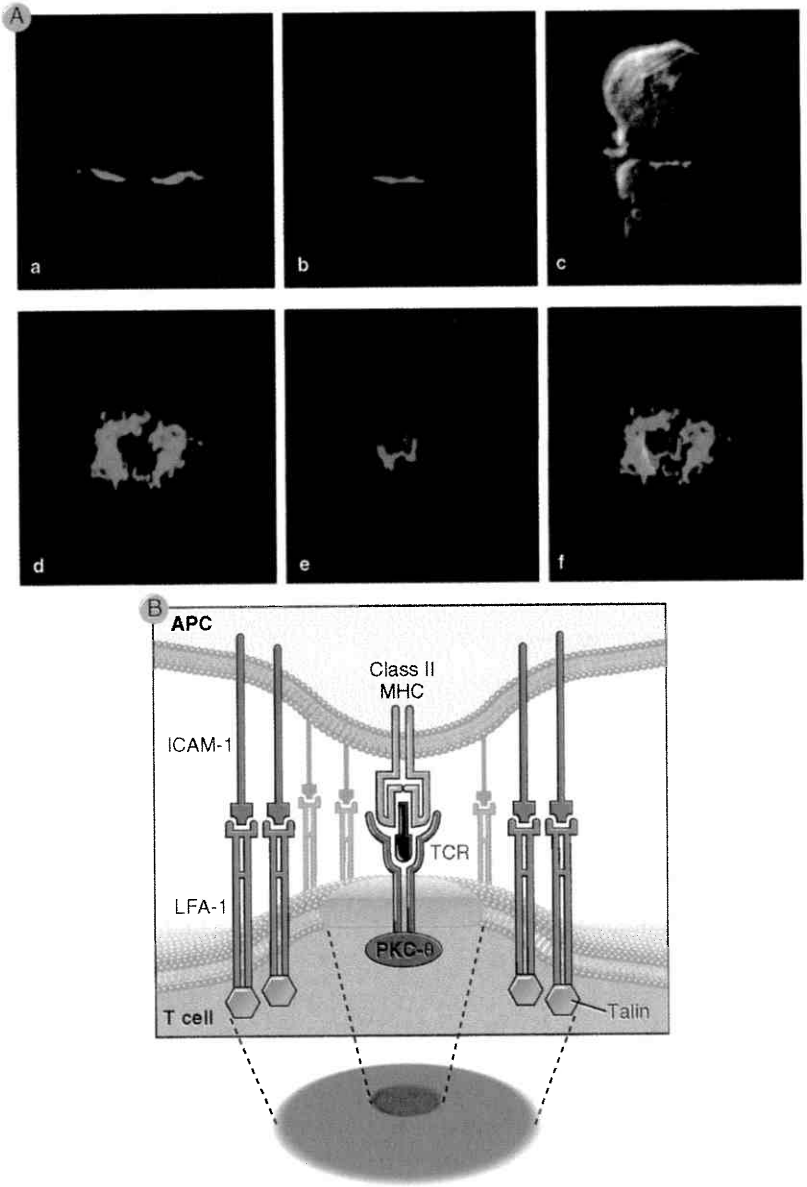
فراخوانی و تغییر پروتئین‌های سازواگر

ZAP-70 فعال‌شده چندین پروتئین سازواگر را که توانایی اتصال به مولکول‌های انتقال پیام را دارند، فسفوریله می‌نماید (بازگشت به شکل ۱۱-۷). رویداد کلیدی اولیه در فعال‌شدن سلول T، فسفوریله‌شدن تیروزین پروتئین‌های سازواگر مانند SLP-76 و LAT با واسطه ZAP-70 می‌باشد. LAT فسفوریله‌شده به‌طور مستقیم به LPCγI، آنزیم کلیدی در فعال‌شدن سلول T (در ادامه توصیف می‌شود)، متصل می‌گردد. هم‌چنین LAT فسفوریله‌شده در فراخوانی چندین پروتئین سازواگر دیگر شامل SLP-76، GADS و Grb-2، به TCR های مجتمع شده و پروتئین‌های مرتبط با TCR، که گاهی سیگنالوزوم[2] گفته می‌شود، شرکت دارد. بنابراین LAT عوامل مختلفی از اجزای فرودست مسیر انتقال پیام از TCR را به مجاورت فعال‌کننده‌های فرادست خود می‌آورد. کارکرد بسیاری از این سازواگرها وابسته به فسفوریله‌شدن تیروزین آن‌ها با ZAP-70 فعال‌شده می‌باشد. بنابراین فقط شناسایی آنتی‌ژن (محرک فیزیولوژیک فعال‌شدن ZAP-70) می‌تواند موجب آغاز مسیرهای انتقال پیام و در نهایت پاسخ‌های اجرایی سلول T شود.

تشکیل سیناپس (پیوندگاه) ایمونولوژیک

هنگامی‌که مجموعه TCR، پپتیدهای متصل به MHC را بر سطح سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن شناسایی می‌کند. چندین پروتئین سطح سلول T و مولکول‌های انتقال پیام درون سلولی به سرعت به سوی جایگاه تماس سلول T با APC حرکت می‌کنند (شکل ۱۳-۷). این ناحیه از تماس شبیه چشم گاو ایجاد می‌کند، پیوندگاه ایمونولوژیک یا مجموعه فعال‌سازی فرامولکولی[3] (SMAC) خوانده می‌شود. مولکول‌های سلول T که به سرعت به مرکز سیناپس حرکت می‌کنند عبارتند از: مجموعه TCR (TCR، CD3 و زنجیره‌های زتا)، گیرنده‌های کمکی CD4 یا CD8، گیرنده‌های کمک محرک‌ها (مانند CD28)، آنزیم‌هایی مانند PKC-θ و پروتئین‌های سازواگر که با دنباله‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های درون غشایی مرتبط می‌باشند. این بخش از سیناپس که c-SMAC (مرکز مجموعه فعال‌سازی

1. Phosphatidylinositol triphosphate
2. Signalosome
3. Supramolecular activation cluster



شکل ۱۳-۷. پیوندگاه (سیناپس) ایمونولوژیک. A. شکل دو نما از پیوندگاه ایمونولوژیک را در اتصال سلول APC-T نشان می‌دهد (در قسمت C تصویر Nomarski نشان داده شده است). تالین، پروتئینی مرتبط با دنباله سیتوپلاسمی اینتگرین LFA-1 با آنتی‌بادی نشان‌دار با رنگ فلوئورسانس سبز مشخص شده است و PKC-θ که با مجموعه TCR در ارتباط است. با آنتی‌بادی‌های کونژوگه با رنگ فلوئورسانس قرمز قابل مشاهده است. در قسمت a و b مقطع دوبعدی از جایگاه تماس سلول در امتداد محور y-x نشان داده شده، که موقعیت مرکزی PKC-θ و موقعیت محیطی تالین را در سلول T نشان می‌دهد. در قسمت d تا F، یک نمای سه بعدی از کل ناحیه تماس سلول به سلول در امتداد محور x-z تهیه شده است. دوباره به موقعیت مرکزی PKC-θ و موقعیت محیطی تجمع تالین توجه کنید. **B.** نمایی شماتیک از سیناپس که تالین و LFA-1 را در p-SMAC (سبز) و PKC-θ و TCR را در c-SMAC (قرمز) نشان می‌دهد.

فرامولکولی) نامیده می‌شود. حدفاصل بین غشای پلاسمایی سلول T و APC بوده و اندازه آن حدود ۱۵ نانومتر است. اینتگرین‌ها در محیط سیناپس باقی می‌مانند، جایی که آن‌ها اتصال سلول T را با APC پایدار می‌کنند. ناحیه محیطی SMAC، p-SMAC نامیده می‌شود. در این بخش از سیناپس فاصله دو غشا حدود ۴۰ نانومتر است. بسیاری از مولکول‌های انتقال پیام که در سیناپس یافت می‌شوند، در نواحی لیپید آن ناحیه از بقیه غشا متفاوت است. این ناحیه از غشای پلاسمایی را **کلک‌های لیپیدی**[1] یا میکرودمین‌های غنی از گلیکولیپید[2] می‌نامند (زیرا مانند کلک‌های کوچک در سطح سلول شناور می‌باشند- مترجم). انتقال پیام از طریق TCR و گیرنده محرک کمکی، از کلک‌های لیپیدی آغاز می‌گردد و بازآرایی اسکلت سلولی را القا می‌نماید. این امر موجب می‌شود که کلک‌های لیپیدی بتواند در هم آمیخته شده و پیوندگاه ایمونولوژیک را شکل دهند.

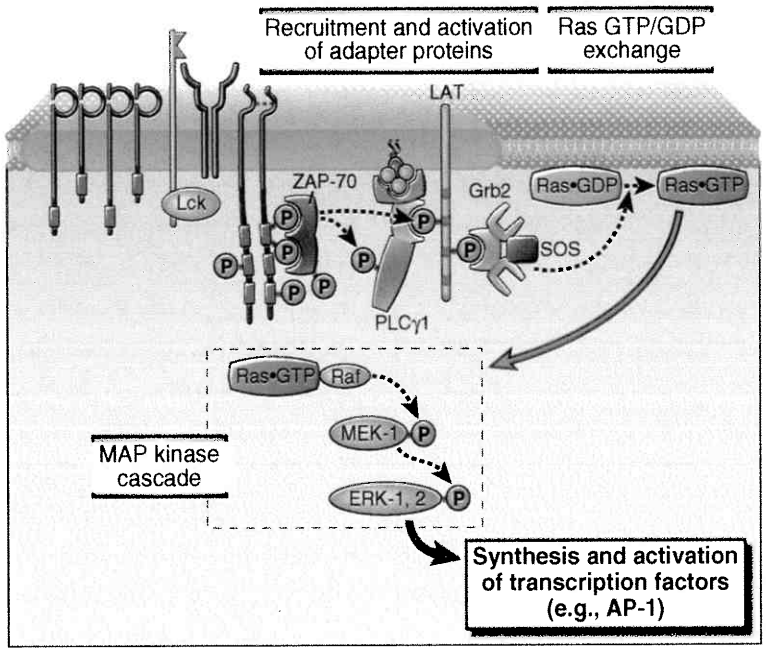
پیوندگاه‌های ایمونولوژیک کارهای گوناگونی را طی و پس از فعال‌شدن سلول T انجام می‌دهد:

- پیوندگاه نوعی تماس پایدار را بین سلول T اختصاصی آنتی‌ژن و APC عرضه‌کننده آن آنتی‌ژن شکل می‌دهد و جایگاهی برای هم‌آوری ماشین انتقال پیام سلول T شامل مجموعه TCR، گیرنده‌های کمکی، گیرنده‌های تحریکی کمکی و سازواگرها خواهد بود. اگرچه انتقال پیام از TCR به‌طور مشخص پیش از تشکیل سیناپس آغاز می‌گردد و برای شکل گرفتن سیناپس ضروری است، ولی ممکن است پیوندگاه ایمونولوژیک خود نوعی فصل مشترک منحصر به فرد برای برانگیختن TCR ایجاد نماید. فعال‌شدن سلول T باید بر مشکلات ناشی از میل پیوندی کم TCR‌ها برای لیگاندهای پپتید ـ MHC و حضور اندک مولکول‌های MHC عرضه‌کننده پپید بر سطح APC، غلبه کند. تشکیل پیوندگاه سبب مرتفع ساختن این مشکلات می‌شود. پیوندگاه جایگاهی است که در آن اشغال مکرر TCR‌ها با تعداد اندک مجموعه‌های پپتید ـ MHC بر سطح APC ادامه می‌یابد و باعث طولانی‌شدن و بروز پیام‌های کارآمد در سلول T می‌شود.
- پیوندگاه تضمین‌کننده تحویل اختصاصی گرانول‌های ترشحی و سایتوکاین‌ها از سلول T به APC یا اهدافی که در تماس با سلول T هستند، می‌باشد. تحویل جهت‌دار گرانول‌های ترشحی دارای پرفورین و گرانزیم‌ها از لنفوسیت‌های T سلول‌کش به سلول‌های هدف در سیناپس روی می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۱). به‌طور مشابه، برهم‌کنش‌های CD40L-CD40 با تجمع این مولکول‌ها در پیوندگاه ایمونولوژیک بین سلول T و APC، تسهیل می‌شوند. برخی از سایتوکاین‌ها نیز بدون واسطه به درون شکاف پیوندگاه ترشح شده و به‌طور ترجیحی به سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن به لنفوسیت T تحویل می‌گردد.
- پیوندگاه ممکن است جایگاه مهمی برای تخریب و بازسازی مولکول‌های انتقال پیام باشد که این عمل به‌طور عمده از طریق مونوبیکوئیتینه‌شدن و تحویل آن‌ها به اندوزوم‌ها و لیزوزوم‌ها صورت می‌گیرد. تجزیه پروتئین‌های انتقال پیام ممکن است در پایان یافتن فعالیت سلول T، نقش داشته باشد، در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

مسیرهای انتقال پیام کیناز MAP در لنفوسیت‌های T

پروتئین‌های کوچک متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین[3] ***(پروتئین‌های G) که متعاقب شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌شوند محرک حداقل سه کیناز پروتئین فعال‌شده با میتوژن***[4] ***(MAP) بوده که این کینازها عوامل رونویسی متمایزی را فعال می‌نمایند.*** پروتئین‌های G در انواع مختلفی از سلول‌ها در پاسخ‌های فعال‌سازی گوناگونی نقش دارند. دو عضو مهم از این خانواده که در فرودست TCR فعال می‌شوند. Ras و Rac می‌باشند. هر یک از این پروتئین‌ها اجزای متفاوت یا گروهی از عوامل رونویسی را فعال نموده و با یکدیگر می‌توانند واسطه بسیاری از پاسخ‌های سلول‌های T باشد.

1. Lipid rafts
2. Glycolipid-enriched microdomain
3. Small guanine nucleotide-binding proteins
4. Mitogen-activated protein kinases



شکل ۱۴-۷. مسیر MAP-Ras کیناز در فعال‌شدن سلول T. ZAP-70 که به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌شود، پروتئین‌های سازواگر غشایی (نظیر LAT) را فسفوریله می‌کند. سپس LAT فسفوریله‌شده به سازواگر دیگری یعنی Grb-2 متصل می‌شود. Grb-2 محل جاگیری برای عامل تعویض‌کننده GDP GTP یعنی SOS فراهم می‌کند. SOS سبب تبدیل GDP Ras به GTP Ras می‌شود. GTP Ras آبشار آنزیمی را فعال می‌کند که خود موجب فعال‌شدن MAP کیناز ERK می‌گردد. مسیر وابسته به Rac به موازات مسیر فوق سبب تولید MAP کیناز فعال دیگری به نام JNK (نشانداده نشده است)، می‌گردد.

مسیر **Ras** در سلول‌های T پس از اتصال TCR به آنتی‌ژن فعال می‌شود. این امر محرک کیناز فعال‌شده گیرنده خارج سلولی[1] (ERK) است و در نهایت باعث فعال‌شدن عوامل رونویسی فرودست خواهد شد. ERK عضو شاخص خانواده MAP کیناز می‌باشد. Ras به‌طور سست به غشای پلاسمایی متصل است. این اتصال از راه لیپیدهایی است که به‌طور کووالان به غشا اتصال دارند. در حالت غیرفعال آن، جایگاه اتصال به نوکلئوتید گوانین در Ras با گوانوزین دی فسفات (GDP) اشغال شده است. زمانی که GTP جایگزین GDP گردید، Ras دچار تغییرات فضایی شده و بدین صورت می‌تواند سبب فراخوانی یا فعال‌سازی آنزیم‌های سلولی مختلفی (مهم‌ترین آن‌ها به نام c-Raf) گردد. فعال‌شدن Ras از طریق تعویض GDP GTP در پاسخ به اشغال بسیاری از انواع گیرنده‌ها در جمعیت‌های سلولی مختلف شامل مجموعه TCR در سلول‌های T، مشاهده می‌شود. پروتئین‌های جهش‌یافته Ras که به‌طور مداوم فعال هستند (یعنی شکل فضایی متصل به GTP دارند)، موجب تمایز سرطانی در بسیاری از سلول‌ها می‌شوند. پروتئین‌های غیرجهش‌یافته Ras، مولکول‌های GTPase فعال بوده که GTP متصل به Ras را به GDP تبدیل می‌نماید و سپس Ras را به حالت طبیعی خود یعنی حالت غیرفعال بر می‌گرداند.

در سازوکار فعال‌شدن Ras در سلول‌های T، پروتئین‌های سازواگر LAT و Grb-2 نقش دارند (شکل ۱۴-۷). هنگامی که LAT با ZAP-70 در جایگاه مجتمع‌شدن TCR، فسفوریله گردید، درنقش

1. Extracellular receptor-activated kinase

محل جاگیری دمین SH2 از پروتئین سازواگر Grb-2 عمل می‌کند. زمانی که Grb-2 به LAT متصل گردید، نوعی عامل تعویض‌کننده Ras GTP GDP غشایی را به نام SOS (به‌دلیل آن است که همولوگ پروتئینی در دروزوفیلا بـه نـام Son of Sevenless مـی‌باشد) فـرا می‌خواند. SOS سبب تعویض GDP یا GTP در Ras می‌شود. این امر سبب ایجاد شکل متصل به GTP در Ras (به‌صورت Ras GTP نوشته می‌شود)، می‌گردد. Ras فـعال مـیانجی فـعال‌شدن آبشـار «MAP کـیناز» مشـتمل بـر سـه کـیناز است. Ras-GTP بـه‌صورت مستقیم کینازی را به‌نام Raf فعال می‌کند که نـخستین کیناز در آبشار پیام‌رسانی می‌باشد. سپس Raf یک کیناز با خاصیت دوگانه کینازی را به نام MEK-1، فسفریله و فعال می‌کند که آن نیز سومین کـیناز ایـن آبشـار را کـه ERK خـوانـده مـی‌شود، در بـنیان‌های تـرئتونین و تیروزین نزدیک به هم از لحاظ فضایی، فسفریه می‌کند. ERK یک MAP کیناز بوده امـا MEK-1 یک MAP کیناز ـ کیناز (کینازی که MAP کیناز را فعال مـی‌کند) می‌باشد. ERK فعال‌شده به درون هسته منتقل شده و نوعی پروتئین بـه‌نام Elk را فسـفوریله مـی‌نماید. Elk فسفوریله خود محرک رونـویسی از c-Fos بـخشی از عـامل رونـویسی پـروتئین فـعال‌سازی یک[1] (AP-1) می‌باشد.

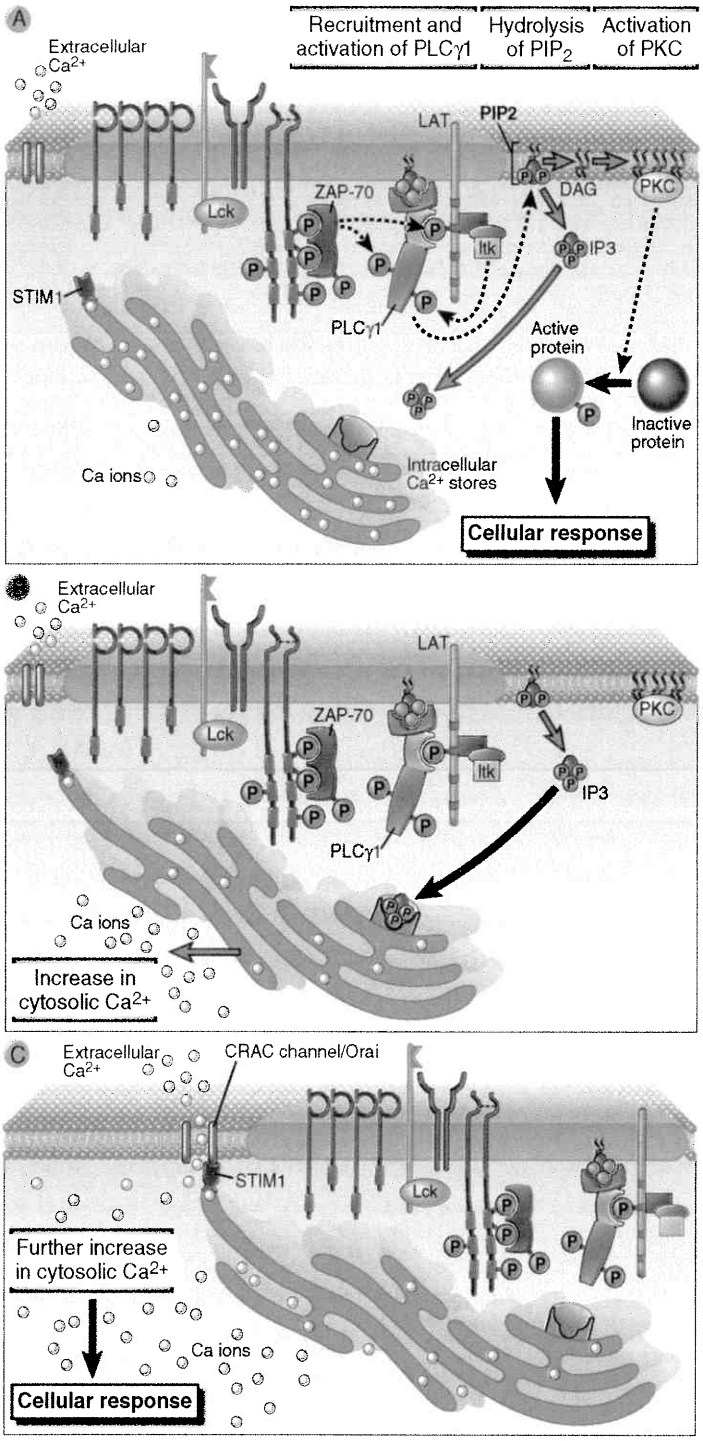
- به موازات فعال‌شدن Ras ازطریق فراخوانی Grb-2 و SOS، سازواگر فسفوریله‌شده با کـینازهای مـرتبط بـا TCR نیز نوعی پروتئین تعویض‌کننده GTP/GDP به نام **Vav** را فراخوانده و فعال می‌نمایند. Vav بر پروتئین کوچک متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین دیگری به نام Rac، اثـر مـی‌کند (بـازگشت بـه شکـل ۱۴-۷). Rac GTP تولیدشده موجب به جریان افتادن نوعی آبشـار آنزیمی موازی با آبشار MAP کیناز می‌شود که پیامد آن فعال‌شدن نوعی MAP کیناز متمایز، به نام کیناز پایانه آمـینی c-Jun[2] (JNK) مـی‌باشد. کـیناز JUN گـاهی پروتئین کیناز فعال‌شده با استرس[3] (SAP) نیز نـامیده مـی‌شود، زیـرا در بسـیاری از سـلول‌ها در اثـر انـواع مختلف محرک‌های زیان‌آور ازقبیل نور ماورای بنفش، استرس اسموتیک یا سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نـظیر TNF و IL-1، فعال می‌گردد. JNK فـعال‌شده سـپس c-Jun، بخش دوم عامل رونویسی AP-1 کیناز، علاوه بر ERK و JUK، پروتئین p38 است که با GTP Ras فعال می‌شود. p38 فعال‌شده عوامل رونویسی مختلفی را فـعال مـی‌کند. Rac GTP هـم‌چنین سـازمان‌یابی مجدد اسکلت سلولی را القا می‌کند و بدین شکـل در مجتمع شدن مجموعه‌های TCR، گیرنده‌های کمکی و دیگر مولکول‌های انتقال پیام مـوجود در سـیناپس، نقش دارد.

فعالیت‌های ERK و JNK سرانجام با عـمل پـروتئین تیروزین ترئونین فسفاتازهای با اخـتصاصی بـودن دوگـانه متوقف می‌شود. این فسفاتازها با ERK و JNK القا یا فعال می‌گردند و بدین ترتیب نوعی سازوکار بازخورد منفی سبب خاتمه دادن به فعال‌شدن سلول T می‌شود.

مسیرهای انتقال پیام با واسطه کلسیم و PKC در لنفوسیت‌های T

انتقال پیام از ECR منجر به فعال‌شدن ایزوفرم $\gamma 1$ آنزیم فسفولیپاز C[4] (PLCγ1) می‌شود. فرآورده‌های حـاصل از هیدرولیز لیپیدهای غشا با واسطه PLCγ1 سبب فعال‌شدن آنـزیم‌هایی مـی‌شوند کـه القـاکـننده عـوامـل رونـویسی اخـتصاصی در سـلول‌های T مـی‌باشند (شکـل ۱۵-۷). PLCγ1 نـوعی آنـزیم سـیتوپلاسمی اخـتصاصی بـرای اینوزیتول فسـفولیپیدها است کـه بـا LAT فسـفوریله، در مدت چند دقیقه پس از اتصال لیگاند به TCR، به غشای پلاسمایی فراخوانده می‌شود. در محل اخـیر ایـن آنـزیم بـا ZAP-70 و دیگر کینازها نظیر کینازی از خانواده Tec به نام Jtk فسفوریله می‌شود. PLCγ1 فسفوریله سبب هیدرولیز نوعی فسفولیپید غشای پلاسمایی بـه نـام PIP2 و تـولید فرآورده‌های حاصل از شکسته‌شدن آن‌ها یعنی نـوعی قـند محلول تری فسفات بـه نـام ایـنوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تـریس فسفات[5] (IP3) و دی‌آسیل‌گلیسرول[6] (DAG) متصل بـه

1. Activation protein 1 2. c-Jun N-termnial kinase
3. Stress-activated protein (SAP) kinase
4. $\gamma 1$ isoform of the enzyme phospholipase C
5. Inositol 1,4,6 trisphosphate (IP3)



شکل ۱۵-۷. مسیر انتقال پیام سلول‌های T پس از PLCγ1. A. پروتئین سازواگر LAT که در طی فعال‌شدن سلول T فسفوریله می‌شود، به آنزیم سیتوزولی PLCγ1 متصل می‌گردد. PLCγ1 با ZAP-70 و دیگر کینازها نظیر Itk فسفوریله و فعال می‌شود. PLCγ1 فعال PIP2 غشایی را هیدرولیز کرده و IP3 (محرک افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی) و DAGs (فعال‌کننده آنزیم PKC)، تولید می‌شوند. **B.** IP3 موجب تخلیه کلسیم درون شبکه اندوپلاسمی می‌شود که STIM1 حس می‌گردد. (C) STIM1 سبب بازشدن کانال CRAC و ورود کلسیم خارج سلولی به درون سیتوزول می‌شود. Orai از اجزای کانال CRAC است. افزایش کلسیم سیتوزولی و PKC سپس عوامل رونویسی مختلفی را که منجر به پاسخ‌های سلولی می‌شوند، فعال می‌نمایند.

6. Diacylglycerol (DAG)

غشا می‌شود. IP3 و DAG سپس خود دو مسیر جداگانه انتقال پیام را در سلول‌های T فعال می‌نمایند.

IP3 موجب افزایش سریع کلسیم آزاد سیتوزولی در مدت چند دقیقه پس از فعال‌شدن سلول T می‌شود. IP3 از طریق سیتوزول به شبکه اندوپلاسمی انتشار می‌یابد و در محل اخیر به گیرنده خود، نوعی کانال کلسیم با ورودی لیگاند[1]، متصل می‌شود و رهاشدن ذخایر کلسیم پنهان غشا[2] را القا می‌نماید. کلسیم رهاشده عامل افزایش سریع (در مدت چند دقیقه) غلظت یون کلسیم آزاد سیتوزولی از حدود ۱۰۰ نانومولار در حالت استراحت به حداکثر ۶۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومولار می‌باشد. تخلیه کلسیم شبکه اندوپلاسمی با نوعی پروتئین غشای شبکه اندوپلاسمی به نام STIM1 حس گردیده و موجب فعال‌شدن نوعی کانال یونی غشای پلاسمایی «عمل‌کننده ذخیره[3]» به نام CRAC (کانال کلسیم فعال‌شده یا رهاشدن کلسیم[4]) می‌شود. این مجرا سبب ورود کلسیم خارج سلولی به درون سیتوزول می‌گردد، به‌طوری که سطح کلسیم را به مدت بیش از یک ساعت در حدود ۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومولار نگاه می‌دارد. بخش کلیدی از کانال CRAC، پروتئینی به نام Orai است. کشف این پروتئین در ابتدا در نقش ژنی که در نوعی بیماری نقص ایمنی نادر در انسان اختلال دارد، صورت گرفت. کلسیم آزاد سیتوزولی با اتصال به نوعی پروتئین تنظیمی وابسته به کلسیم به نام کالمودولین[5] که در همه سلول‌ها موجود است، در نقش پیام‌دهنده عمل می‌کند. مجموعه‌های کلسیم ـ کالمودولین چندین آنزیم را فعال می‌کنند. از جمله این آنزیم‌ها می‌توان به نوعی سرین / ترئونین فسفاتاز به نام کالمودولین[6] اشاره کرد که برای فعال‌سازی یک عامل رونویسی مهم می‌باشد (در ادامه شرح داده می‌شود).

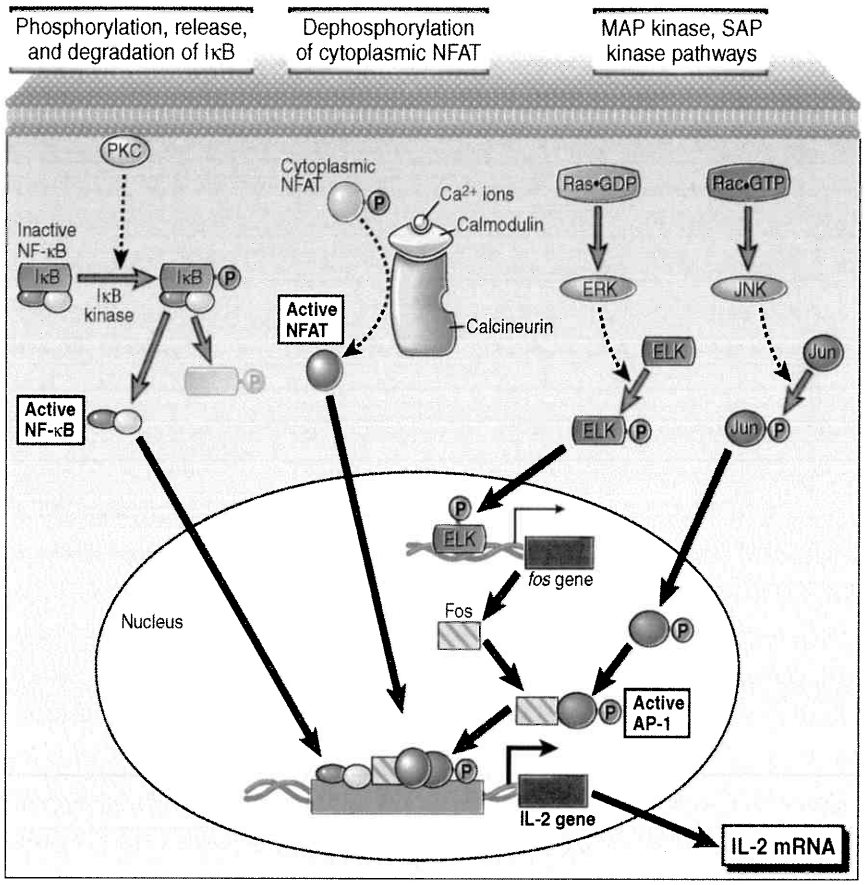
دومین محصول شکستن PIP2 یعنی DAG (لیپید متصل به غشا)، آنزیم پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌کند. PKC چندین ایزوفروم دارد و در تولید عوامل رونویسی فعال که در ادامه توصیف می‌شوند، نقش دارد. کلسیم سیتوزولی افزایش‌یافته، همراه DAG، ایزوفرم‌های خاصی از PKC مرتبط با غشا را فعال می‌کنند. این عمل از طریق القای تغییرشکل فضایی آنزیم که موجب در دسترس قرارگیری جایگاه کاتالیتیک کیناز برای سوبسترا می‌شود، صورت می‌گیرد. شماری از پروتئین‌های فرودست با PKC فسفوریله می‌شوند. ایزوفرم PKC-θ در پیوندگاه ایمونولوژیک قرار دارد و در فعال‌شدن و انتقال نوعی عامل رونویسی، به نام عامل هسته‌ای κB (NF-κB)[7] به درون هسته نقش دارد. مسیرهای فعال شدن NF-κB در ادامه در همین فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

تاکنون چندین مسیر انتقال پیام که با اتصال لیگاند به TCR به جریان می‌افتادند و موجب فعال‌شدن انواع آنزیم‌های مختلف می‌شوند، بیان گردید، که عبارتند از مسیرهای MAP کیناز ـ پروتئین G که منجر به فعال‌شدن کینازهایی نظیر ERK و JNK می‌شوند، مسیر وابسته به کلسیم ـ PLCγ1، که سبب فعال‌شدن فسفاتاز کلسی‌نورین می‌گردد و سرانجام مسیر وابسته به DAG، که باعث فعال‌شدن PKC می‌شود. هر یک از این مسیرها در بروز ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های مورد نیاز برای گسترش کلون، تمایز و فعالیت‌های اجرایی سلول T، نقش دارند. در ادامه این بخش، سازوکارهایی که در این مسیرهای انتقال پیام برای تحریک رونویسی ژن‌های گوناگون در سلول‌های T به‌کار گرفته می‌شوند، بیان خواهند شد.

فعال‌شدن عوامل رونویسی که بروز ژن در سلول T را تنظیم می‌کنند

آنزیم‌های تولیدشده متعاقب انتقال پیام از TCR، عوامل رونویسی را فعال می‌کنند. این عوامل رونویسی به نواحی تنظیمی شماری از ژن‌های سلول T متصل شده و سبب افزایش رونویسی از این ژن‌ها می‌شوند (شکل ۱۶-۷). بیش‌تر دانش ما پیرامون ژن‌های تنظیم رونویسی در سلول‌های T از مطالعه ژن‌های سایتوکاین‌ها حاصل شده است. تنظیم رونویسی از ژن‌های اغلب سایتوکاین‌ها در سلول‌های T، پس از اتصال عوامل رونویسی به توالی‌های نوکلئوتیدی نواحی راه‌انداز و افزاینده فعالیت آن‌ها، صورت می‌گیرد. به‌طور مثال، راه‌انداز ژن IL-2 که در سمت ´۵ ژن

1. Ligand-gated calcium channel
2. Membrane-sequestered calcium
3. Calcium release-activated calcium channel
4. Store-operated
5. Calmodulin
6. Calmodulin
7. Nuclear factor κB (NF-κB)



شکل ۱۶-۷. فعال‌شدن عوامل رونویسی در سلول‌های T. چندین مسیر انتقال پیام در سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن به هم ملحق شده و سبب تولید عوامل رونویسی محرک بروز ژن‌های گوناگون می‌شوند (در این مورد، ژن IL-2). مسیر کلسیم ـ کالمودولین، NFAT را فعال کرده و مسیرهای Ras و Rac موجب تولید دو زیر واحد AP-1 می‌شوند. اطلاعات اندکی در مورد ارتباط بین پیام‌های TCR و فعال‌شدن NF-κB وجود دارد. NF-κB به‌صورت مجموعه‌ای از دو زیرواحد است که در سلول‌های T به‌طور معمول این دو زیرواحد پروتئین‌های p50 و P65 می‌باشند. نام این پروتئین‌ها به‌دلیل وزن مولکولی آن‌ها در مقیاس کیلودالتون است. PKC در فعال‌شدن سلول T حایز اهمیت است و ایزوفرم PKC-θ در فعال شدن NF-κB از اهمیت خاصی برخوردار است. این عوامل رونویسی دارای به‌طور هماهنگ برای کنترل بروز ژن عمل می‌کنند. شایان توجه این که مسیرهای انتقال پیام به‌صورت منحصر به فرد برای فعال‌کردن عوامل رونویسی نشانداده شده‌اند، اما احتمال دارد به‌طور قابل توجهی با هم هم‌پوشانی داشته باشند و هر مسیر ممکن است در فعال‌شدن چندین عامل رونویسی نقش داشته باشد.

قرار دارد، قطعه‌هایی به طول حدود ۳۰۰ جفت باز است و جایگاه‌های متعددی برای اتصال عوامل رونویسی مختلف دارد. برای این که رونویسی از ژن IL-2 به حداکثر برسد باید همه این جایگاه‌ها با عوامل رونویسی اشغال شوند. عوامل رونویسی مختلف از مسیرهای متفاوت انتقال پیام‌های سیتوپلاسمی فعال می‌شوند. به بیان دیگر برای فعال‌شدن چندین مسیر انتقال پیام، پس از شناسایی آنتی‌ژن، عوامل رونویسی متعددی لازم است. احتمال دارد اصول مشابهی برای کنترل بسیاری از ژن‌ها در سلول‌های T از قبیل ژن‌های رمزکننده گیرنده‌های سایتوکاینی و مولکول‌های اجرایی،

وجود داشته باشند. هر چند که ژن‌های دیگری نیز هستند که به ترکیبی از چندین عامل رونویسی مختلف پاسخ می‌دهند.

سه عامل رونویسی که در سلول‌های T پس از شناسایی آنتی‌ژن فعال می‌شوند و به نظر می‌رسد که برای بروز بسیاری از پاسخ‌های سلول T ضروری می‌باشند، عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال شده[1] (NFAT)، AP-1 و عامل هسته‌ای NF-κB می‌باشند.

- NFAT از عوامل رونویسی است که برای بروز ژن‌های IL-2، IL-4، TNF و دیگر سایتوکاین‌ها مورد نیاز می‌باشد. NFAT در سیتوپلاسم سلول‌های T در حال استراحت به حالت غیرفعال سرین فسفریله وجود دارد. NFAT با فسفاتزای به نام کلسی‌نورین که به کلسیم ـ کالمودولین وابسته است، فعال می‌گردد. کلسی‌نورین، NFAT سیتوپلاسمی را دِفسفریله می‌کند؛ بنابراین قسمت پیام جایگیری در هسته[2] را آشکار می‌کنند و به NFAT اجازه نقل مکان به هسته را می‌دهد. هرگاه که NFAT به هسته وارد می‌شود به نواحی ژن‌های IL-2، IL-4 و ژن‌های دیگر سایتوکاین‌ها متصل می‌شد. این کار را به‌طور معمول همراه با دیگر عوامل رونویسی مانند AP-1 انجام می‌دهد.

سازوکار فعال‌شدن NFAT به‌طور غیرمستقیم با مطالعات روی فعالیت داروی سرکوب‌کننده ایمنی سایکلوسپورین کشف شد (بازگشت به فصل ۱۷). این دارو و داروی دیگری که از نظر کارکرد شبیه به آن می‌باشد، یعنی FK506، فرآورده‌های طبیعی قارچ‌ها می‌باشند و به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان عوامل دارویی برای رد پیوند آلوگرافت به کار می‌روند. کارکرد آن‌ها بیش‌تر، مهار رونویسی ژن سایتوکاین‌های سلول T می‌باشد. سایکولسپورین به پروتئینی به نام سایکلوفیلین و FK506 نیز به پروتئینی متصل‌شونده به FK506 (FKBP) متصل می‌شود. سایکلوفیلین و FKBP-FK506 به کلسی‌نورین متصل شده و آن را مهار می‌کنند و بنابراین از نقل مکان NFAT به هسته جلوگیری می‌کنند.

- AP-1 یک عامل رونویسی است که در بسیاری از انواع سلول‌ها به‌ویژه در سلول‌های T فعال‌شده با پیام‌های TCR یافت می‌شود. AP-1 در واقع نامی است که به خانواده‌ای از عوامل متصل‌شونده به DNA گفته می‌شود. این خانواده شامل دایمرهایی از دو پروتئین می‌باشند که با یک موتیف ساختاری مشترک به نام زیپ لوسین به یکدیگر متصل می‌شوند. شناخته شده‌ترین عامل AP-1 شامل Fos و Jun می‌باشند. پیام‌های ناشی از TCR منجر به ظهور AP-1 فعال در هسته سلول‌های T می‌شود. همچنان‌که پیش‌تر گفته شد، AP-1 فعال به‌طور معمول با ساخت پروتئین Fos و فسفریله شدن پروتئین‌های Jun از لحاظ فیزیکی با دیگر عوامل رونویسی درون هسته ارتباط برقرار می‌کند و در ترکیب با NFAT به بهترین شکل، کار می‌کند. بنابراین، فعال شدن AP-1 نمایانگر یک نقطه مشترک با چندین مسیر پیام‌رسانی که TCR آغاز شده است.
- NF-κB عامل رونویسی است که در پاسخ به پیام‌های حاصل از TCR فعال می‌شود و برای سنتز سایتوکاین ضروری است. پروتئین‌های NF-κB از گروه پروتئین‌های هومودایمر یا هترودایمر هستند که مشابه فرآورده‌های انکوژن دیگری با نام c-rel می‌باشند. این پروتئین‌ها در رونویسی از بسیاری از ژن‌های رده‌های مختلف سلولی به‌خصوص در سال‌های ایمنی ذاتی، نقش دارند (بازگشت به فصل ۴). مسیر NF-κB هم‌چنین برای پاسخ‌های TLR و پیام‌رسانی سایتوکاین‌ها مهم می‌باشد که در پایان این فصل ژرف‌گونه به بحث گذارده می‌شود.

اثبات ارتباط بین پروتئین‌های پیام‌رسانی گوناگون، فعال‌سازی عوامل رونویسی و پاسخ‌های کاربردی سلول‌های T اغلب دشوار می‌باشد زیرا بین مسیرهای پیام‌رسان برهم‌کنش‌های پیچیده و به‌طور کامل شناخته نشده‌ای وجود دارند. هم‌چنین جهت آسان‌تر نمودن مفاهیم، ما اغلب پیام‌رسانی را به‌عنوان یک دسته از

1. Nuclear factor of activated T cells (NFAT)
2. Nuclear

مسیرهای خطی بحث می‌کنیم، اما احتمال می‌رود که این کار واقعیت پیچیدگی هر چه بیش‌تر و درهم‌تنیدگی آن‌ها را بازتاب نمی‌دهد. در نهایت، ما بر مسیرهای خاص تمرکز می‌کنیم که چگونگی شناسایی آنتی‌ژن و نیز امکان تغییرات بیوشیمیایی حاصله از این شناسایی را به تصویر می‌کشد. با این وجود روشن است که بسیاری از مولکول‌های پیام‌رسانی دیگر نیز در فعال‌شدن ناشی از آنتی‌ژن لنفوسیت نقش دارند.

یک سازوکار دیگر که با آن فعال‌شدن سلول T تنظیم می‌ردد، درگیرشدن میکرو RNA‌ها (miRNA) می‌باشد. miRNA‌ها، RNA‌های کوچک غیررمزکننده‌ای می‌باشند که از روی DNA رونویسی می‌شوند اما به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. کاربرد miRNA‌ها مهار بیان ژن‌های اختصاصی است. آن‌ها نخست در هسته ساخته می‌شوند و پس از آن این رونوشت‌های اولیه دستخوش پردازش با اندوریبونوکلئازی به نام Drosha می‌گردد و به pre-miRNA هایی کوتاه‌تر تبدیل می‌گردند که ساختاری ساقه ـ حلقه مانند داشته و می‌توانند به سیتوزول منتقل گردند. در سیتوزول، این pre-miRNA با اندوریبونوکلئاز دیگری به نام Dicer پردازش شده و به یک miRNA کوتاه دورشته‌ای با طول ۲۲-۲۱ جفت باز تبدیل می‌گردد؛ هر کدام از رشته‌ها می‌توانند با توالی مکمل خود جفت شده و تعدادی از mRNA‌های سلولی را مهار کنند. این mRNA‌ها با miRNA‌ها و پروتئین‌هایی به نام آروگونات، مجموعه‌هایی با عنوان RISC[1] (مجموعه خاموشگر القاشده با RNA) را می‌سازند. اگر ۶ تا ۸ جفت باز miRNA و توالی هدف به‌طور کامل، با یکدیگر مکمل نباشند، به‌طور کارآمدی از ترجمه mRNA جلوگیری می‌شود، اما هرگاه که به‌طور کامل، با یکدیگر مکمل شوند، MRNA‌ها ممکن است هدف تجزیه قرار گیرند. نتیجه هر دو حالت، کاهش مقدار پروتئین‌های رمز شده توسط ژن‌های مورد هدف miRNA است. در سلول‌های T فعال‌شده، بیان بیش‌تر miRNA‌ها به‌طورکلی، کاهش می‌یابد. افزون بر این، پروتئین آرگونات، یوبیکوئیتینه و تجزیه می‌شود که از طرف دیگر کارکرد miRNA‌ها را مختل کرده و نیز می‌تواند شاهد افزایش بیان تعداد زیادی از پروتئین‌های مورد نیاز برای پیش‌برد مراحل فرودست چرخه سلول‌های T به هنگام فعال‌شدن، بود. هم‌چنان‌که در فصل ۸ گفته خواهد شد، miRNA‌های اختصاصی بروز ژن را در انواع گوناگون سلول‌های T تعدیل می‌کنند.

تعدیل انتقال پیام سلول T با پروتئین تیروزین فسفاتازها

تیروزین فسفاتازها گروه‌های فسفات را از بنیان‌های تیروزین پروتئین‌ها برداشته و به‌طورکلی سبب مهار انتقال پیام از TCR می‌شوند. دو تیروزین فسفاتاز که نقش مهاری مهمی در لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌های خون‌ساز دارند، موسوم به SHP-1 و SHP-2 (فسفاتازهای یک و دوی حاوی دمین SH2) می‌باشند. فسفاتازهای مهاری به‌طور معمول از گیرنده‌های مهاری پس از فعال‌شدن لنفوسیت از طریق تیروزین کینازها، فراخوانده می‌شوند. فسفاتازها روند انتقال پیام را از طریق حذف گروه‌های فسفات از بنیان‌های تیروزین در مولکول‌های کلیدی انتقال پیام، مهار می‌کنند. بنابراین کارکرد آن‌ها مخالف تیروزین کینازها می‌باشد. فسفاتاز مهاری دیگر که به‌جای فسفوپروتئین‌ها، به‌طور اختصاصی بر هر اینوزیتول فسفولیپید اثر می‌کند، SHIP (اینوزیتول فسفاتاز حاوی دمین SH2[2]) نام دارد. SHIP همانند SHP-1 و SHP-2 به توالی‌های فسفوریله توالی‌های ITIM درگیرنده‌های مهاری اختصاصی، متصل می‌شود. SHIP یک گروه فسفات از PIP3، فسفولیپیدی که در لایه درونی غشای پلاسمایی وجود دارد، برمی‌دارد. بنابراین SHIP کارکردی مخالف با انتقال پیام کیناز ـ PI3 در لنفوسیت‌ها دارد.

اگرچه اکثر فسفاتازها روند انتقال پیام را در لنفوسیت‌ها تضعیف می‌کنند، تیروزین فسفاتاز به نام CD45، فعال‌شدن لنفوسیت را تسهیل می‌نماید. پروتئین CD45 نوعی گیرنده تیروزین فسفاتازی بوده که در همه سلول‌های خون‌ساز بارز می‌شود. CD45 نوعی پروتئین درون غشایی است که دنباله سیتوپلاسمی آن دارای دمین‌های پروتئین تیروزین فسفاتاز پشت سر هم می‌باشد. CD45 بنیان‌های تیروزین مهاری را در کینازهای خانواده Src (مانند Lck و Fyn در سلول‌های

1. RNA-Induced Silencer Complex
2. SH2-domain-containing inosito phosphatase

T) دِفسفوریله می‌کند. بنابراین CD45 تولید کینازهای فعال نقش دارد.

گیرنده‌های کمک محرک سلول‌های T

پیام‌های کمک محرک از راه گیرنده‌هایی ایجاد می‌شوند که لیگاندهای القاشده در اثر میکروب‌ها را بر سطح APCها، شناسایی می‌نمایند. این پیام‌ها با پیام‌های حاصل از TCR در افزایش انتقال پیام و فعال شدن سلول‌های T همکاری می‌نمایند. فرضیه دو پیام برای فعال‌شدن سلول T در فصل یک بیان شده است. انتقال پیام از TCR با گیرنده‌های کمکی تقویت شده و پاسخ سلول T را به ساختارهای بیگانه هدایت می‌کند. در واژه‌نامه ایمنی‌شناسی، پاسخ TCR به MHC و پپتید سطح APC در نقش پیام اول شناخته می‌شود. سلول‌های T فقط در زمانی به‌طور کامل فعال می‌شوند که شناسایی پپتید بیگانه در کنار فعال‌شدن سیستم ایمنی ذاتی با عامل بیماری‌زا یا برخی دیگر از عوامل ایجاد التهاب، صورت گیرد. لیگاندهای کمک محرک معرف پیام‌های خطر (یا پیام دوم) بوده که به‌واسطه میکروب‌ها در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن بارز می‌شوند. ویژگی «بیگانگی» باید با «خطر» همراه شده تا سلول T به‌طور کامل فعال گردد.

گیرنده‌های کمک محرک خانواده CD28

شناخته‌شده‌ترین گیرنده‌های کمک محرک در لنفوسیت‌های T یک جفت مولکول پروتئینی هم‌خانواده، با نام B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) بوده که در غشای سلول‌های فعال‌شده دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B می‌باشند. مولکول CD28 در سطح سلول‌های T گیرنده کمک محرک اصلی در انتقال پیام‌های دوم برای فعال‌شدن سلول T به‌شمار می‌آید. جزئیات نقش زیست‌شناختی پروتئین‌های B7 و CD28 در فصل نهم تشریح می‌شود. عضو فعال‌کننده مهم دیگری از خانواده CD28، گیرنده‌ای به نام ICOS (کمک محرک القاشونده[1]) می‌باشد. ICOS نقش مهمی در تکامل سلول T کمکی فولیکولی داشته که در فصول نهم و دوازدهم مورد بحث قرار خواهد گرفت.

گیرنده‌های کمک محرک خانواده CD2/SLAM

اگرچه شناخته‌شده‌ترین و مهم‌ترین خانواده گیرنده کمک محرک بر سطح سلول‌های T خانواده CD28 می‌باشد، اما پروتئین‌های دیگری نیز برای فعال‌سازی و تمایز مناسب سلول T نقش دارند. یکی از خانواده‌های مهم پروتئین‌هایی که در فعال‌شدن سلول‌های T و NK نقش دارند، گروهی هستند که از نظر ساختاری مرتبط با گیرنده‌ای به نام CD2 می‌باشند. CD2 گلیکوپروتئینی است که در سطح بیش از ۹۰٪ سلول‌های T بالغ، ۵۰ تا ۷۰ درصد تیموسیت‌ها، و هم‌چنین بر سطح سلول‌های NK حضور دارد. هر مولکول CD2 دارای دو دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و یک دنباله سیتوپلاسمی بلند (۱۱۶ بنیان اسیدآمینه‌ای) می‌باشد. لیگاند اصلی CD2 در انسان مولکولی به نام آنتی‌ژن فعالیت لکوسیت ـ نوع سه[2] (LFA-3 یا CD58) است. LFA-3 خود عضوی از خانواده CD2 بوده و در سطح بسیاری از سلول‌های خون‌ساز و غیرخون‌ساز بروز می‌کند. این مولکول هم به‌صورت پروتئین درون غشایی و هم به‌صورت مولکول غشایی متصل به فسفاتیدیل اینوزیتول بارز می‌شود. در موش، لیگاند اصلی CD2، مولکول CD48 است. این مولکول از خانواده CD2 است و متمایز از LFA-3 می‌باشد، هر چند که از نظر ساختاری شبیه این مولکول است.

مولکول CD2 نمونه‌ای از مولکول کمکی است که افزون بر فعالیت چسبندگی، انتقال‌دهنده پیام نیز می‌باشد. اگرچه موش‌هایی که تنها فاقد مولکول CD28 می‌باشند، دارای نقایص ایمنی چشمگیر می‌باشند، در حالی‌که موش‌هایی که تنها فاقد مولکول CD2 می‌باشند، چنین نقایص را بروز نمی‌دهند. البته موش‌هایی که در هر دو مولکول CD28 و CD2 دارای نقص می‌باشند، نقایص آشکارتری را بروز می‌دهند. این تجربه‌ها نشان می‌دهند که CD28 یا CD2 احتمال دارد اثر یکدیگر را در فعال‌شدن سلول T جبران کنند. چنین فعالیت‌هایی نمونه‌هایی از اثر فراوانی[3] مولکول‌های کمکی برای یکدیگر در سلول‌های T می‌باشد.

---

1. Inducible costimulator
2. Leukocyte function-associated
3. Redundancy

زیرگروهی متمایز از خانواده CD2، پروتئین‌هایی موسوم به SLAM مولکول پیام‌دهنده فعال‌سازی لنفوسیت[1]) می‌باشند. SLAM نظیر همه اعضای خانواده CD2، پروتئین غشایی می‌باشد. SLAM دارای دو دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی و یک دنباله سیتوپلاسمی به‌طور تقریبی طویل می‌باشد. دنباله سیتوپلاسمی SLAM، اما نه CD2، دارای یک الگو اختصاصی بر پایه تیروزین موسوم به الگوی گیرنده ایمنی تعویض با تیروزین[2] (ITSM) است. این الگو شامل TxYxxV/I برای بنیان ترئونین، Y تیروزین، V والین، I ایزولوسین و x می‌تواند هر اسیدآمینه‌ای باشد) است. ITSM متمایز از الگوهای ITAM و ITIM که در گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری مشاهده می‌شوند، می‌باشد. ITSM با نام الگوی تعویض شناخته می‌شود زیرا در برخی از گیرنده‌ها، این الگو می‌تواند سبب شود حالت اتصال هر تیروزین فسفاتاز، یعنی SHP-2 را در غیاب سازواگر با اتصال دیگر آنزیم‌ها در حضور سازواگری به نام SAP (پروتئین مرتبط با SLAM[3])، تعویض نماید. بنابراین ITSM بالقوه واسطه تغییر از فعالیت مهاری به فعال‌کنندگی خواهد بود.

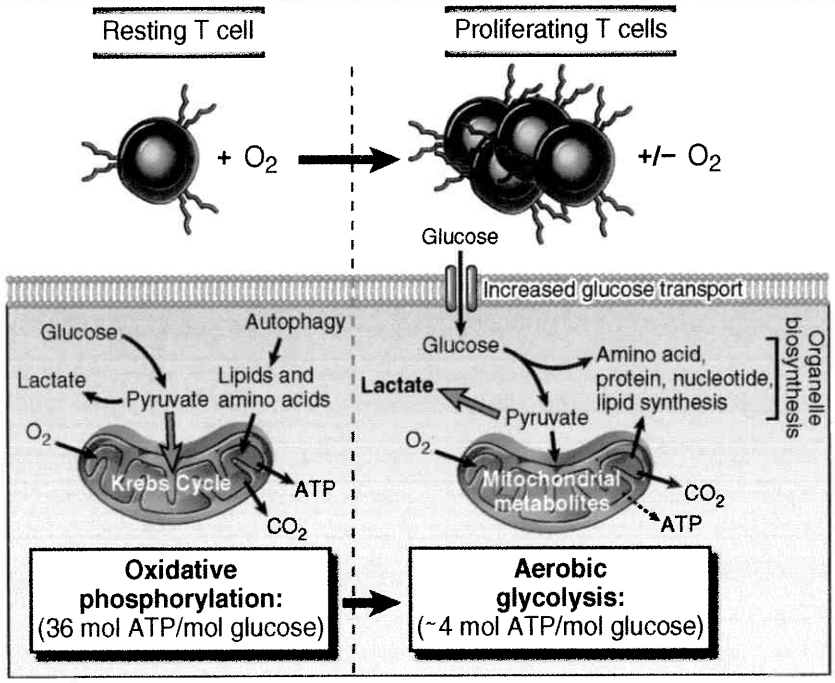
دمین‌های خارج سلولی ایمونوگلوبولینی SLAM در برهم‌کنش‌های هوموفیلیک شرکت دارند. SLAM بر سطح سلول T می‌تواند با الگوی SLAM بر سلول دندریتیک برهم‌کنش دهد. پیامد این امر انتقال پیام از دنباله سیتوپلاسمی SLAM به درون سلول‌های T است. الگوی ITSM به پروتئین‌های سازواگری به نام SAP متصل می‌شود و موجب ایجاد پلی بین SLAM و Fyn (کینازی از خانواده Src که به‌طور فیزیکی به CD3 در سلول‌های T متصل است) می‌گردد. SLAM و دیگر اعضای خانواده SLAM در سلول‌های T، سلول‌های NK و برخی از سلول‌های B در نقش گیرنده‌های کمک محرک عمل می‌نمایند. همان‌طور که در فصل بیستم خواهید خواند، جهش در ژن SH2D1A رمزکننده SAP، عامل بیماری به نام سندرم تکثیر لنفوسیتی وابسته به X[4] (XLP) می‌باشد.

یکی از ااعضای مهم خانواده SLAM در سلول‌های NK، سلول‌های T $CD8^+$ و سلول‌های T گاما دلتا، 2B4 است. 2B4 لیگاند شناخته‌شده‌ای برای CD2 موسوم به CD48 را شناسایی می‌نماید. همانند SLAM، دنباله سیتوپلاسمی مولکول 2B4 دارای الگوی ITSM است که به پروتئین سازواگر SAP متصل می‌گردد. پیامد این امر ایجاد پیام از طریق فراخوانی Fyn می‌باشد. نقص در ارسال پیام به واسطه 2B4 احتمال دارد دلیلی برای نقص ایمنی در بیماران مبتلا به سندرم تکثیر لنفوسیتی وابسته به X باشد.

تغییرات متابولیک در طی فعال‌شدن سلول T

هنگامی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، نیازمند افزایش فعالیت متابولیک خود برای برطرف ساختن نیازهای افزایش یافته پاسخ‌های سلولی می‌باشند. این پدیده بهترین پدیده مطالعه‌شده در سلول‌های T بوده است. در پی فعال‌شدن سلول‌های T با آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها، سلول‌های T، انتقال گلوکز را افزایش داده و تولید انرژی خود را از فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری به گلیکولیز تغییر می‌دهند، یعنی حتی در حضور مقادیر فراوان اکسیژن، پدیده‌ای با عنوان گلیکولیز هوازی را انجام می‌دهند (شکل ۱۷-۷). این پدیده به‌عنوان اثر واربورگ[5] نیز مشهور است که نخستین‌بار در سلول‌های توموری شرح داده شده اما امروزه به‌عنوان یک سازوکار مهم که توسط بسیاری از سلول‌های در حال تکثیر استفاده می‌شود، شناخته شده است. اگرچه گلیکولیز میزان ATP کمتری نسبت به فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌سازد اما گلیکولیز از پیش‌ماده‌ای غیر از گلوکز مانند اسیدهای آمینه و لیپیدها استفاده نمی‌کند و این مواد را برای حمایت از پاسخ‌های لنفوسیت‌های T (مانند آجرهایی برای ساختمان لنفوسیت‌های T!!) نگه‌داری می‌کند. این سازوکار تغییریافته تولید انرژی در لنفوسیت‌ها ممکن است نه تنها برای تکثیر سلولی بلکه برای تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی و نیز ساخت سایتوکاین‌های اجرایی مهم باشد.

1. Signaling Lymphocytic Activation Molecule
2. Immunoreceptor tyrosine-based switch motif
3. SLAM-associated protein (SAP)
4. X-Linked lymphoproliferative syndrome (XLP)
5. Warburg



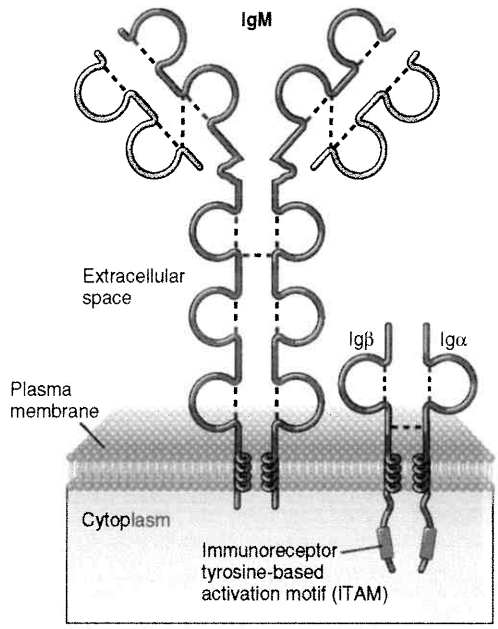
شکل ۱۷-۷. تغییرات متابولیک در طی فعال‌شدن سلول T. در سلول T در حال استراحت، مسیر اصلی ایجاد انرژی فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری است. به‌دنبال فعال‌شدن، یک تعویض مسیر به سمت گلیکولیز هوازی رخ می‌دهد که اگرچه انرژی کمتری می‌سازد اما واحدهای ساختمانی را برای بیوسنتز اندامک‌های سلولی ایجاد کرده و از آن‌ها محافظت می‌کند. این امر برای تکثیر سلولی و پاسخ‌های اجرایی مورد نیاز است.

مجموعه گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B

گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B نوعی مولکول آنتی‌بادی درون غشایی مرتبط با دو زنجیره انتقال پیام است. ساختار آنتی‌بادی‌ها در فصل پنجم توصیف شدند. در این‌جا بر بعضی از ویژگی‌های برجسته اشکال غشایی ایمونوگلوبولین و پروتئین‌های وابسته به آن‌ها، تمرکز شده و هم‌چنین چگونگی انتقال پیام از آن‌ها در سلول‌های B مورد بحث قرار می‌گیرد. از آن‌جا که مسیرهای انتقال پیام در سلول‌های B مشابه با این مسیرها در سلول‌های T می‌باشند، پس بدون ذکر جزئیات به آن‌ها پرداخته خواهد شد. با وجود این شباهت‌ها و تفاوت‌هایی بین گیرنده‌های سلول B و T وجود دارد (بازگشت به جدول ۱-۷).

ساختار گیرنده سلول B برای آنتی‌ژن

به‌طور کلی IgM و IgD، به‌عنوان گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B مبتدی، دارای دنباله‌های سیتوپلاسمی کوتاه شامل فقط سه اسیدآمینه (لیزین، والین و لیزین) هستند. این دنباله‌ها برای انتقال پیام‌های حاصل از شناسایی آنتی‌ژن بسیار کوتاه می‌باشند. پیام‌های با واسطه ایموگلوبولین با دو مولکول دیگر به نام Igα و Igβ منتقل می‌شوند. این دو مولکول از طریق پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر اتصال داشته و بر سطح سلول‌های B به‌طور غیرکووالان به ایمونوگلوبولین غشایی متصل هستند (شکل ۱۸-۷). پروتئین‌های Igα و Igβ هر کدام دارای یک الگوی ITAM در دنباله سیتوپلاسمی بوده و برای انتقال مولکول‌های ایمونوگلوبولین غشایی به سطح سلول مورد نیاز می‌باشند. این پروتئین‌ها همراه با ایمونوگلوبولین غشایی مجموعه گیرنده سلول B (BCR) را شکل می‌دهند. مجموعه گیرنده سلول B در سلول‌های B تعویض شده شامل سلول‌های B خاطره، احتمال دارد دارای ایمونوگلوبولین‌های غشایی



شکل ۱۸-۷. مجموعه گیرنده آنتی‌ژن سلول B. IgM (و IgD) غشایی بر سطح سلول‌های B بالغ در ارتباط با مولکول‌های نامتغیر Igα و Igβ می‌باشند. Igα و Igβ در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود الگوهای ITAM دارند که در روند انتقال پیام کارآمدند. به تشابه‌های این مجموعه با مجموعه TCR توجه نمایید.

مانند آنتی‌بادی‌های نوع IgG، IgA یا IgE باشند (بازگشت به فصل ۱۲).

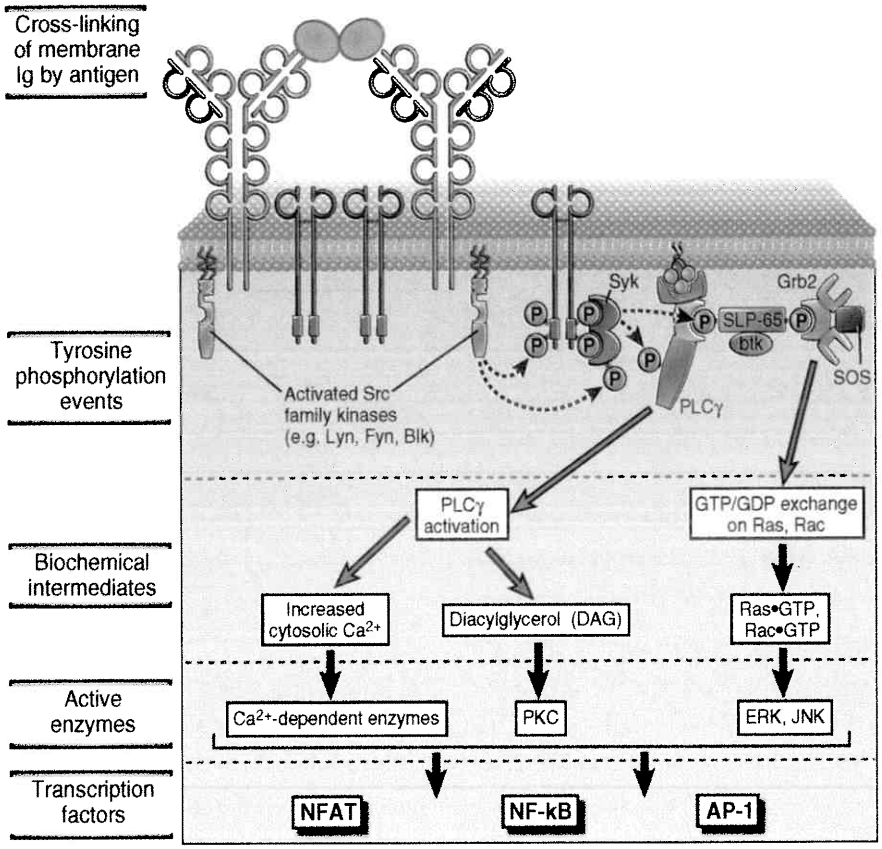
آغاز انتقال پیام از طریق گیرنده سلول B

آغاز انتقال پیام با آنتی‌ژن با میانجی‌گری اتصال متقاطع BCR روی داده و با گیرنده‌کمکی BCR تسهیل می‌شود. اعتقاد بر این است که اتصال متقاطع ایمونوگلوبولین غشایی با آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی، کینازهای خانواده Src را کنار یکدیگر آورده و با برهم‌کنش فیزیکی باهم آنزیم‌های مزبور به‌طور کامل فعال می‌شوند. کینازهای فعال‌شده بنیان‌های تیروزین الگوهای ITAM پروتئین‌های Igα Igβ را فسفوریله می‌نمایند. هم‌چنین به نظر می‌آید آن‌چه که در مورد سلول‌های T وجود دارد، اتصال آنتی‌ژن موجب تغییرات شکل فضایی در الگوهای ITAM مرتبط با BCR شود. در این حالت الگوهای مزبور در دسترس کینازهای Src از پیش فعال‌شده قرار گرفته و تیروزین‌های آن‌ها تغییر می‌یابند. با وجود این تاکنون شواهدی برای اثبات وجود چنین مدلی به‌دست نیامده است. فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین ITAM سرآغاز و محرک همه وقایع انتقال پیام فرودست BCR می‌باشد (شکل ۱۹-۷). گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی که به‌طور متقاطع به هم متصل شده‌اند، وارد کلک‌های لیپیدی[1]، مکانی که بسیاری از پروتئین‌های سازواگر و مولکول‌های انتقال پیام متمرکز شده‌اند، می‌شوند. پروتئین‌های Igα و Igβ به سستی به تیروزین کینازهای خانواده Src مانند Lyn، Fyn و Blk متصل بوده که این آنزیم‌های خود نیز با گروه‌های لیپیدی به لایه درونی غشای پلاسمایی اتصال دارند. فسفوریله شدن بنیان‌های تیروزین در الگوهای ITAM پروتئین‌های Igα و Ibβ، نوعی محل جاگیری برای دمین‌های SH2 پشت‌سرهم تیروزین کیناز Syk فراهم می‌کند. Syk متعاقب اتصال به تیروزین‌های فسفوریه الگوهای ITAM، فعال می‌گردد. احتمال دارد بنیان‌های تیروزین خاصی از Syk با کینازهای خانواده Src مرتبط با BCR فسفوریله‌شده که این امر به فعال‌شدن بیش‌تر این مولکول منتهی شود. اگر آنتی‌ژن تک‌ظرفیتی باشد و نتواند موجب اتصال متقاطع چندین مولکول ایمونوگلوبولین شود، برخی از پیام‌ها احتمال دارد ایجاد شوند. اما به‌هرحال به کمک سلول‌های T برای فعال‌شدن کامل سلول‌های B نیاز می‌باشد (در فصل دوازدهم بیان خواهد شد).

گیرنده CR2/CD21 کمپلمان در نقش گیرنده کمکی سلول‌های B

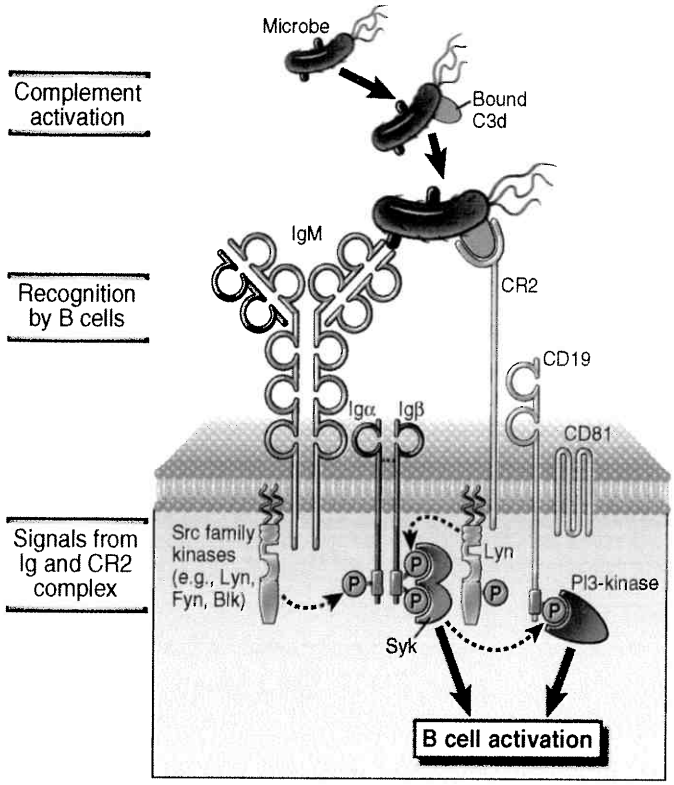
روند فعال‌شدن سلول‌های B با پیام‌های ناشی از پروتئین‌های کمپلمان و مجموعه گیرنده‌کمکی CD21، که ایمنی ذاتی را به پاسخ ایمنی هومورال تطبیقی مرتبط می‌کند، افزایش می‌یابد (شکل ۲۰-۷). سیستم کمپلمان متشکل از مجموعه‌ای از پروتئین‌های پلاسمایی است که در اثر اتصال به مولکول‌های آنتی‌بادی در مجموعه

1. Lipid rafts



شکل ۱۹-۷. انتقال پیام توسط مجموعه BCR. اتصال متقاطع ایمونوگلوبولین سطحی سلول‌های B توسط آنتی‌ژن، منجر به درکنار هم قرار گرفتن و فعال شدن تیروزین کینازهای خانواده Src و فسفریله شدن تیروزین ITAMها در دنباله‌های سیتوپلاسمی مولکول‌های Igα و Igβ می‌گردد. این امر منجر به جایگری (docking) مولکول Syk و رویدادهای فسفریله شدن تیروزین‌های بعدی می‌گردد (همچنان که در شکل نشان داده شده است). همچنان که نشان داده شده‌است، در پی آن چندین آبشار پیام‌رسانی فعال می‌شوند که به فعال شدن چندین عامل رونویسی می‌انجامد. این مسیرهای انتقال پیام شبیه همان‌هایی هستند که در سلول‌های T نشان داده شد.

آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی (مسیر کلاسیک) و یا از طریق اتصال مستقیم به برخی از سطوح پلی‌ساکاریدی و میکروبی، در غیاب آنتی‌بادی (مسیر آلترناتیو) و یا از طریق اتصال مستقیم به برخی از سطوح پلی‌ساکاریدی و میکروبی، در غیاب آنتی‌بادی (مسیر آلترناتیو)، فعال می‌شود (بازگشت به فصول ۱۳ و ۱۴). بنابراین، پلی‌ساکاریدها و دیگر اجزای میکروب‌ها احتمال دارد در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، مستقیم سیستم کمپلمان را فعال نمایند. پروتئین‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌هایی که نمی‌توانند به‌طور مستقیم کمپلمان را فعال نمایند، احتمال دارد به آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته‌شده و یا آنتی‌بادی‌های تولیدی در مراحل اولیه پاسخ، متصل گردند. بنابراین این مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند. فعال‌شدن کمپلمان سبب شکسته‌شدن پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان می‌شود. بخش کلیدی سیستم کمپلمان پروتئینی به نام C3 است C3 در اثر شکسته شدن قطعه‌ای تولید می‌کند که C3b نامیده می‌شود. C3b به‌طور کووالان به میکروب با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی متصل می‌گردد. C3b نیز با



شکل ۲۰-۷. نقش کمپلمان در فعال‌شدن سلول B. سلول‌های B مجموعه‌ای از گیرنده کمپلمان CR2، CD19 و CD81 را بارز می‌کنند. آنتی‌ژن‌های میکروبی متصل به قطعه C3d کمپلمان می‌توانند به‌طور هم‌زمان به هر دو مولکول CR2 و Ig غشایی بر سطح سلول B اتصال یابند. این امر منجر به آغازشدن آبشارهای انتقال پیام از مجموعه BCR و مجموعه CR2 می‌شود. به‌همین دلیل پاسخ به مجموعه آنتی‌ژن C3d- به‌طور قابل توجهی بیش‌تر از پاسخ به آنتی‌ژن به‌تنهایی است.

تجزیه بیش‌تر به قطعه‌ای به نام C3d شکسته می‌شود که قطعه اخیر به سطح میکروب یا در سطح مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی متصل باقی می‌ماند. لنفوسیت‌های B گیرنده‌ای برای C3d به نام گیرنده نوع دو کمپلمان[1] (CR2 یا CD21) دارند. مجموعه C3d و آنتی‌ژن و یا C3d و مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به سلول‌های B متصل می‌شود. این اتصال شامل شناسایی آنتی‌ژن با Ig غشایی و شناسایی C3d با CR2، می‌باشد (بازگشت به شکل ۱۹-۷).

CR2 بر سطح سلول‌های B بالغ به صورت مجموعه با دو پروتئین غشایی دیگر شامل CD19 و CD81 (هم‌چنین TAP-1 نیز نامیده می‌شود)، بارز می‌گردد. مجموعه CR2-CD19-CD81 اغلب موسوم به مجموعه گیرنده کمکی سلول B می‌باشد. زیرا CR2 از طریق C3d به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌گردد و در همان زمان Ig غشایی به‌طور مستقیم به آنتی‌ژن اتصال می‌یابد. اتصال C3d به گیرنده کمپلمان سلول B سبب انتقال CD19 به مجاورت کینازهای مرتبط با BCR فسفوریله می‌گردد. فسفوریلاسیون دنباله سیتوپلاسمی CD19 سبب فراخوانی عضوی از کینازهای خانواده Src به نام Lyn می‌شود. Lyn می‌تواند از طریق فسفوریله کردن تیروزین‌های ITAM در Igβ موجب تقویت پیام‌های حاصل از BCR شود. هم‌چنین CD19 فسفوریله مسیرهای انتقال پیام دیگری را نیز فعال می‌کند. از این مسیرها به‌طور عمده می‌توان به مسیری که وابسته به آنزیم کیناز ـ P13 است، اشاره نمود. کیناز P13- موجب افزایش فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام دیگری که با اتصال آنتی‌ژن به Ig غشایی آغاز شده‌اند، می‌شود. کیناز P13- برای فعال‌شدن Btk و PLCγ2 مورد نیاز است زیرا این آنزیم‌ها برای آن‌که به‌طور کامل فعال شوند، باید به PIP3 در سطح لایه درونی غشای پلاسمایی متصل شوند (به روشی شبیه به آن‌چه در شکل ۱۲-۷ نشان داده شده است). پیامد فعال‌شدن گیرنده کمکی، افزایش قابل توجه پاسخ سلول B تحریک‌شده با آنتی‌ژن می‌باشد.

1. SH2 domain-containinglinker protein 0f 65 kD

مسیرهای انتقال پیام فرودست گیرنده سلول B

پس از اتصال آنتی‌ژن به BCR، Syk و دیگر تیروزین کینازها، سبب فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام متعددی می‌شوند که این مسیرها با پروتئین‌های سازواگر تنظیم می‌گردند (بازگشت به شکل ۱۹-۷). اتصال متقاطع BCR یا فعال‌شدن BCR با سازوکار وابسته به گیرنده کمکی موجب فسفوریله‌شدن ITAM و فراخوانی Syk به ITAM می‌شود. این رویداد با فعال‌شدن کیناز حاوی دمین SH2 دوگانه دنبال می‌گردد. Syk فعال‌شده بنیان‌های تیروزین مهمی را در پروتئین‌های سازواگر مانند SLP-65 (پروتئین متصل‌کننده حاوی دمین ۶۵ SH2 کیلودالتونی[1]، هم‌چنین BLNK، پروتئین متصل‌کننده سلول B[2] نیز گفته می‌شود)، فسفوریله می‌نماید این امر موجب تسهیل فراخوانی دیگر مولکول‌های سازواگر واجد دمین SH2 و آنزیم‌های دارای دمین متصل‌شونده به فسفوتیروزین[3] (PTB) می‌شود. این عوامل، شامل پروتئین‌های تعویض‌کننده نوکلئوتید گوانین، می‌توانند به‌طور جداگانه Ras و Rac، PLCγ2 و تیروزین کیناز BA را فعال کنند. فراخوانی این مولکول‌ها موجب تسهیل فعال شدن این مولکول‌های اجرایی شده که این عوامل در فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام مختلفی نقش دارند.

- **مسیر MAP-Ras کیناز** در اثر تحریک سلول‌های B با آنتی‌ژن فعال می‌شود. عامل تعویض‌کننده GTP/GDP یعنی SOS به مجموعه BLNK فراخوانده می‌شود. این عمل از طریق اتصال پروتئین سازواگر Grb-2 صورت می‌گیرد. سپس Ras با این عامل تعویض‌کننده، از حالت غیرفعال خود که به GDP متصل است به شکل فعال یعنی متصل به GTP تبدیل می‌گردد. Ras فعال‌شده در فعال‌سازی ERK از مسیر MAP کیناز، که بیش‌تر در مبحث انتقال پیام در سلول T بیان شد، نقش دارد. در الگویی دیگر هم‌زمان با این وقایع، فعال شدن پروتئین GTP کوچک، یعنی Rac، احتمال دارد در فعال شدن JNK از مسیر MAP کیناز نقش داشته باشد.
- **نوعی فسفولیپاز C (PLC) اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول** در پاسخ به انتقال پیام از طریق BCR فعال می‌گردد و این آنزیم نیز موجب تسهیل فعال‌شدن مسیرهای انتقال پیام فرودست می‌شود. در سلول‌های B، ایزوفرم غالب PLC، ایزوفرم از γ2 می‌باشد در حالی‌که در سلول‌های T ایزوفرم γ1 آنزیم بارز است. PCLγ2 پس ار اتصال به BLNK و فسفوریله‌شدن با Syk و Btk، فعال می‌گردد. همان‌طور که در مبحث انتقال پیام از TCR بیان شد، PLC فعال سبب تجزیه PIP2 غشا به IP3 و DAG در غشای پلاسمایی می‌شود. IP3 سبب رهاشدن کلسیم از ذخایر درون سلولی می‌گردد که این امر باعث افزایش ناگهانی کلسیم سیتوپلاسمی می‌شود و این وضعیت با ورود کلسیم از محیط خارج سلولی نیز تشدید گردد. در حضور کلسیم، DAG برخی از ایزوفرم‌های پروتئین کیناز C (به‌طور عمده PKC-β در سلول‌های B) را فعال می‌کند، که آنزیم اخیر موجب فسفوریله‌شدن بنیان‌های سرین / ترئونین پروتئین‌های بعدی در مسیر انتقال پیام می‌شود.
- فعال شدن PKC-β در فرودست BCR، در فعال‌سازی NF-κB در سلول‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن نقش دارد. این روند مشابه آن‌چه در سلول‌های T یا PKC-θ (ایزوفرم PKC در سلول‌های T) تحریک می‌گردد، است. مسیر فعال‌شدن NF-κB فرودست پروتئین کینازهای C در ادامه همین فصل بیان خواهد شد.

این آبشارهای انتقال پیام در نهایت منجر به فعال‌شدن عوامل رونویسی شده و این عوامل سبب بروز ژن‌های مورد نیاز برای پاسخ‌های اجرایی سلول‌های B می‌گردند. برخی از عوامل رونویسی که در سلول‌های B با انتقال پیام از طریق گیرنده آنتی‌ژن فعال می‌شوند عبارتند از: Fos (پس از فعال‌شدن Ras و ERK). JunB (پس از فعال‌شدن Rac و JNK) و NF-κB (پس از فعال‌شدن Btk، PLC-γ2 و PKC-β) این عوامل پیش‌تر در مبحث مسیرهای انتقال پیام سلول T توصیف شدند. انواع مختلفی از عوامل رونویسی که در این‌جا بیان نشدند نیز در

1. SH2 domain-containing linker protein of 65 kD
2. B cell linker (BLNK)
3. Phosphotyrosine-binding (PTB) domain-containing enzymes

تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B نقش دارند (بازگشت به فصل ۱۲).

دانسته‌های ما پیرامون مسیرهای انتقال پیام القاشده با آنتی‌ژن در سلول‌های B، همانند سلول‌های T، و ارتباط این مسیرها با پاسخ‌های اجرایی، کامل نیست. در این‌جا بعضی از این مسیرها به‌منظور بیان ویژگی‌های اصلی آن‌ها، بیان شده‌اند، اما دیگر مسیرها نیز احتمال دارد نقش مهمی در فعال‌شدن سلول B داشته باشند. مسیرهای مشابهی با IgM و IgD غشایی بر سطح سلول‌های B مبتدی و IgG، IgA و IgE بر سطح سلول‌های B که روند تعویض ایزوتایپ را طی کرده‌اند، استفاده می‌شوند؛ زیرا همه ایزوتایپ‌های غشایی با مولکول‌های Igα و Igβ در ارتباط هستند.

کاهش انتقال پیام از گیرنده ایمنی

فعال‌شدن لنفوسیت‌ها باید به‌طور دقیق محدود به پاسخ‌های ایمنی بر ضد میکروب‌ها باشد تا بدین طریق از روند «تخریب مجاور» بافت‌های میزبان جلوگیری به‌عمل آید. افزون بر این سیستم ایمنی به سازوکارهایی نیاز دارد که از واکنش بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری نماید. زیست‌شناسی این سازوکارها در فصل‌های بعد به‌ویژه فصل ۱۵ شرح داده می‌شوند. کاهش و تضعیف انتقال پیام برای جلوگیری از التهاب و تکثیر غیرکنترل‌شونده، ضروری می‌باشد. در ادامه سازوکارهای بیوشیمیایی که برای محدود ساختن و خاتمه فعالیت لنفوسیت به‌کار گرفته می‌شوند، بیان خواهند شد.

به‌طور عمده انتقال پیام مهارکننده در لنفوسیت‌ها با گیرنده‌های مهاری و هم‌چنین از آنزیم‌هایی به نام E3 یوبیکوئیتین لیگازها[1]، که مولکول‌های انتقال پیام خاصی را برای تخریب نشانه‌گذاری می‌نمایند، انجام می‌شود. گیرنده‌های مهاری به‌طور معمول فسفاتازهایی را که کارکردی مخالف وقایع انتقال پیام القایی با گیرنده‌های آنتی‌ژنی دارند، فراخوانده و فعال می‌سازند (شکل ۲۱-۷). پاسخ‌های اجرایی همه سلول‌ها از طریق تعادل بین پیام‌های تحریکی و مهاری کنترل می‌شوند. ابتدا براساس یک نگرش ماشینی کلی، چگونگی کارکرد احتمالی گیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B توصیف خواهند شد. سپس چگونگی کاهش انتقال پیام در لنفوسیت‌ها با E3 یوبیکوئیتین لیگازها مورد بحث قرار می‌گیرد. ارتباط زیست‌شناختی کاهش یا تضعیف انتقال پیام از مسیر گیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B به ترتیب در فصول چهارم، نهم و دوازدهم تشریح خواهد شد.

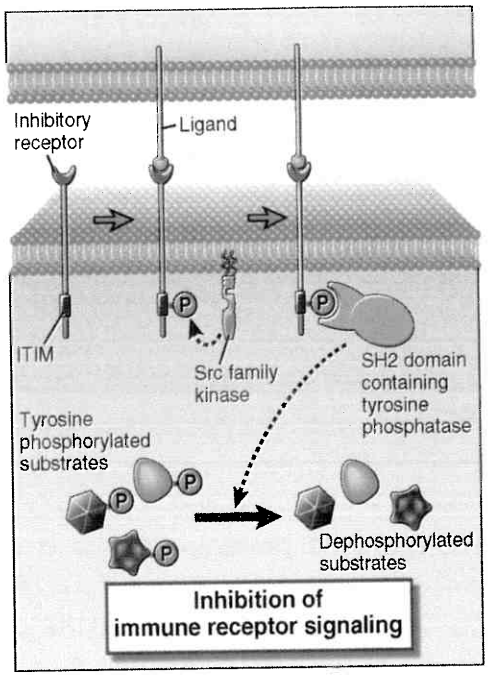
گیرنده‌های مهاری در سلول‌های NK، سلول‌های B و سلول‌های T

بیش‌تر گیرنده‌های مهاری در سیستم ایمنی، اما نه همه آن‌ها، دارای الگوهای ITIM واقع در قسمت سیتوزولی هستند که می‌توانند فسفاتازهای حاوی دمین SH2 را فراخوانند. این امر موجب تضعیف روند انتقال پیام به روشی که اغلب مشابه است، می‌شود (بازگشت به شکل ۲۱-۷). گیرنده‌های مهاری نقشی کلیدی در سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B و هم‌چنین دیگر سلول‌های ایمنی ذاتی، دارند.

در سلول‌های NK انسان، گیرنده‌های مهاری اصلی را به‌طور کلی می‌توان به سه گروه تقسیم نمود: KIRها یا گیرنده‌های کشندگی شبه‌ایمونوگلوبولینی[2] (بازگشت به فصل ۴)، پروتئین‌های خانواده ILT (رونوشت شبه ایمونوگلوبولینی[3]) که مرتبط با KIRها هستند و لکتین‌های نوع C، که یک عضو اصلی آن هترودایمری متشکل از لکتین نوع C (NKG_2A) و CD94 است. این نوع گیرنده‌های مهاری انحصاری سلول‌های NK نیستند و می‌توان آن‌ها را در سطح برخی از سلول‌های T فعال‌شده نیز مشاهده نمود. KIRها دارای دمین‌های ایمونوگلوبولینی خارج‌سلولی بوده که می‌تواند مولکول‌های HLA کلاس I را شناسایی نمایند. دایمر CD94/NKG2A به مولکول MHC کلاس I غیر معمولی به نام HLA-E متصل می‌شود و زنجیره NKG2A این دایمر دارای الگوهای ITIM سیتوزولی است.

بنیان‌های تیروزین الگوهای ITIM گیرنده‌های مهاری می‌توانند با کینازهای خانواده Src مرتبط با فعال‌سازی لنفوسیت‌ها، که بیش‌تر بیان شد، فسفوریله شوند. پیامد این

1. E3 ubiquitin ligases
2. Killer g-like receptors
3. Ig-like transcript



شکل ۲۱-۷. انتقال پیام مهاری در لنفوسیت‌ها. نمای شماتیک از گیرنده مهاری بادمین متصل‌شونده به لیگاند خارج سلولی و الگوی ITIM سیتوزولی، اتصال لیگاند به گیرنده موجب فسفوریله‌شدن تیروزین ITIM با کیناز خانواده Src می‌شود. این امر با فراخوانی تیروزین فسفاتازهای حاوی دمین SH2 دنبال شده که می‌توانند انتقال پیام از گیرنده ایمنی را تضعیف یا کاهش دهند.

امر فراخوانی تیروزین فسفاتازهای واجد دمین SH2 مانند SHP-1 و SHP-2 و هم‌چنین نوعی اینوزیتول فسفاتاز واجد دمین SH2 به نام SHIP، می‌باشد. SHP-1 و SHP-2 موجب تضعیف انتقال پیام ناشی از تیروزین کیناز از گیرنده‌های فعال‌کننده سلول‌های NK و از BCR و TCR به ترتیب در سلول‌های B و T، می‌شوند. SHIP گروه‌های فسفات را از PIP3 بر می‌دارند و بنابراین باعث مهار فعالیت کیناز PIP3- در لنفوسیت‌ها، سلول‌های NK و سلول‌های ایمنی ذاتی می‌گردد.

نمونه‌ای بارز از گیرنده‌های مهاری خانواده CD28، یعنی CTLA-4 (یا به نام CD152)، متعاقب بارزشدن در سطح سلول‌های T فعال‌شده، پاسخ‌های این سلول‌ها را مهار می‌کند. مولکول‌های CTLA-4 برای اتصال به پروتئین‌های B7 دارای میل پیوندی بیش‌تری در مقایسه با CD28 است. CTLA-4 در حفظ حالت بی‌پاسخی (تحمل) به آنتی‌ژن‌های خودی نقش دارد که این موضوع در فصل پانزدهم بیان خواهد شد. گیرنده مهاری دیگر از خانواده CD28، موسوم به PD-1 (مرگ برنامه‌ریزی شده [1]) است که این گیرنده نیز در فصل پانزدهم توصیف می‌شود. مولکول CTLA-4 دارای الگوی واجد تیروزین در دنباله سیتوپلاسمی خود بوده که احتمال دارد مهارکننده باشد. مولکول PD-1 دارای الگوهای ITIM و ITSM سیتوزولی بوده و دنباله سیتوپلاسمی آن نقش مهمی در آغاز روند پیام‌های مهاری دارد. گیرنده‌های مهاری کلیدی در سلول‌های B شامل FcγRIIB و CD22/Siglec-2 می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۲). FcγRIIB نوعی تضعیف‌کننده یا کاهش‌دهنده انتقال پیام در سلول‌های B فعال‌شده، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها است و از طریق دمین‌های ایمونوگلوبولینی خارج سلولی خود به کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgG متصل شود. این گیرنده در ابتدا SHIP را فراخوانده و کارکردی مخالف پیام‌دهی کیناز PI3- خواهد داشت. گیرنده FcγRIIB فعال‌شدن سلول B را در پاسخ ایمنی هومورال تعدیل می‌نماید که این مبحث به تفصیل در فصل دوازدهم بحث شده است.

E3 یوبیکوئیتین لیگازها و تخریب پروتئین‌های انتقال پیام

یکی از راه‌های اصلی تخریب پروتئین‌های سیتوزولی و هسته‌ای، اتصال کووالان بنیان‌های یوبیکوئیتین به پروتئین‌های مزبور است. اگرچه یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌ها اغلب همراه با تخریب این پروتئین‌ها در پروتئازوم‌ها می‌باشد، ولی پروتئین‌ها به روش‌های مختلف یوبیکوئیتینه می‌شوند که هر کدام از این روش‌ها کارکرد بسیار متفاوتی خواهند داشت. در مبحث انتقال پیام، انواع مختلف یوبیکوئیتینه‌شدن از یک‌طرف، واسطه ضعیف‌شدن و کاهش پیام بوده و از طرف دیگر، می‌تواند موجب ایجاد پیام شود.

1. Programmed death 1

یوبیکوئیتینه‌شدن به‌طور مختصر در فصل ششم در مبحث پردازش و عرضه آنتی‌ژن همراه با MHC کلاس I بیان گردید. یوبیکوئیتین پروتئینی ۷۶ اسیدآمینه‌ای است که از طریق روشی وابسته به ATP با آنزیم E3 «حمل» گردیده و به بنیان‌های لیزین در سوبستراهای اختصاصی که مورد شناسایی E3 یوبیکوئیتین لیگازها قرار می‌گیرند، منتقل می‌شود. در بسیاری از موارد پس از آن که پایانه کربوکسیلی گروه یوبیکوئیتین به‌طور کووالان به بنیان لیزین پروتئین هدف متصل شد، انتهای پایانه کربوکسیلی گروه‌های یوبیکوئیتین بعدی ممکن است به‌طور کووالان به بنیان‌های لیزین یوبیکوئیتین قبلی متصل گردیده و زنجیره پلی‌یوبیکوئیتین شکل گیرد. شکل هندسی زنجیره پلی‌یوبیکوئیتین وابسته به اینکه کدام بنیان لیزین در مولکول یوبیکوئیتین جدید در زنجیره، جایگاهی برای اتصال کووالان مولکول یوبیکوئیتین بعدی قرار گیرد. بسیار متفاوت است، شکل زنجیره یوبیکوئیتین برای کارکرد آن اهمیت ویژه‌ای دارد. اگر لیزین در موقعیت ۴۸ از اولین گروه یوبیکوئیتین، اتصال ایزوپپتید با پایانه کربوکسیلی یوبیکوئیتین بعدی و به‌همین صورت برای یوبیکوئیتین‌های دیگر برقرار نماید، زنجیره یوبیکوئیتین نوع لیزین -۴۸[1] ایجاد می‌شود که با سرپوش پروتئازوم شناسایی می‌شود. برخی از E3 لیگازها نوع دیگری از زنجیره‌های پلی‌یوبیکوئیتین تولید می‌کنند که زنجیره نوع لیزین -۶۳[2] نامیده می‌شود. این زنجیره به‌جای نشان‌دارکردن پروتئین‌ها برای تخریب، ساختاری برای نگاه‌داشتن پروتئین‌های یوبیکوئیتینه در پروتئین‌های خاص دیگر ایجاد می‌کند. این نوع یوبیکوئیتینه‌شدن در مسیر انتقال پیام NF-κB، که در ادامه بیان می‌شود، حایز اهمیت است. در برخی از فعالیت‌ها، مانند نشان‌دا کردن پروتئین‌های غشایی برای تخریب در لیزوزوم‌ها، نه در پروتئازوم‌ها، احتمال دارد فقط یک گروه یوبیکوئیتین برای اتصال به پروتئین هدف مورد نیاز باشد.

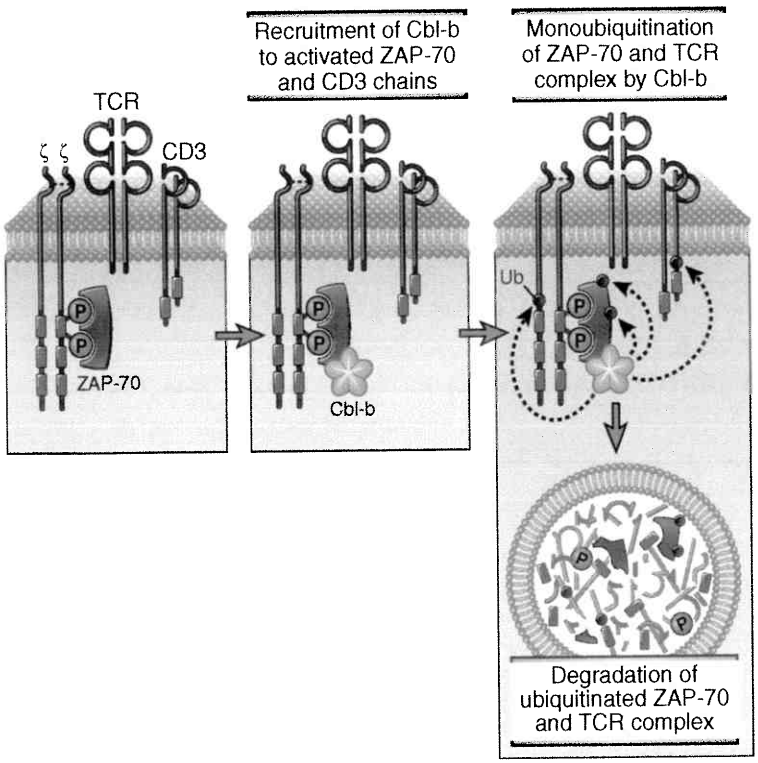
چندین E3 لیگاز در سلول‌های T شناسایی شده است. برخی از این E3 لیگازها در روند انتقال پیام و بعضی دیگردر روند کاهش یا تضعیف انتقال پیام نقش دارند. نمونه شناخته‌شده E3 لیگاز درگیر در پاسخ‌های سلول T، Cbl-b بوده هر چند که لیگازهای دیگری نیز کارکردی مشابه Cbl-b دارند. فراخوانی Cbl-b به مجموعه TCR و ارتباط آن با پروتئین‌های سازواگر به منویوبیکوئیتینه شدن، اندوسیتوز و تخریب مجموعه TCR در لیزوزوم منتهی می‌شود. این رویداد احتمال دارد سازوکاری برای کاهش یا تضعیف روند انتقال پیام از TCR باشد (شکل ۲۲-۷). پیام‌های حاصل از CD28 فعالیت مهارکنندگی Cbl-b را متوقف نموده که این روند سازوکاری است که در آن گیرنده تحریکی کمکی موجب افزایش و تقویت پیام‌های TCR می‌گردد. در موش‌هایی حذف ژن شده فاقد Cbl-b، سلول T حتی بدون تحریک کمکی به‌واسطه CD28 به آنتی‌ژن پاسخ داده و مقادیر غیرطبیعی IL-2 تولید می‌کند. این موش‌ها دچار خودایمنی می‌شود که این حالت پیامد، فعال‌شدن افزایش یافته سلول‌های T در آن‌ها می‌باشد.

گیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال پیام

سایتوکاین‌ها، «مولکول‌های پیام‌بر» ترشحی سیستم ایمنی، در فصل‌های پیشین معرفی شدند و در سراسر کتاب نیز از آن‌ها گفته خواهد شد. اکنون در این‌جا گیرنده‌های سایتوکاین‌ها و سازوکارهای انتقال پیام از این گیرنده‌ها شرح داده خواهد شد.

همه گیرنده‌های سایتوکاینی از یک یا چند زنجیره پروتئین درون غشایی تشکیل شده‌اندکه قسمت خارج سلولی آن‌ها مسئول اتصال به سایتوکاین و قسمت سیتوپلاسمی مسئول آغاز مسیر درون سلولی انتقال پیام است. برای بیش‌تر گیرنده‌های سایتوکاینی، فعال شدن مسیرهای انتقال پیام بعد از اشغال گیرنده با لیگاند اختصاصی، درهم تنیده‌شدن گیرنده‌ها و نزدیک‌شدن بخش سیتوپلاسمی دو یا چند گیرنده، صورت می‌گیرد. بدین شکل فعالیت نوع منحصر به فردی از تیروزین کینازهای غیرگیرنده القا می‌شود. در مورد خانواده گیرنده TNF از گیرنده‌های سایتوکاینی، به نظر ترایمرهای (واحدهای سه‌تایی) ایجاد شده از گیرنده، پس از اتصال به لیگاندهای ترایمری (سه واحدی) دچار تغییرات فضایی می‌گردند.

1. Lysine-48 type ubiquitin chain
2. Lysine-63 type of chain



شکل ۲۲-۷. نقش یوبیکوئیتین لیگاز Cbl-b در پایان دادن به پاسخ‌های سلول T. Cbl-b به مجموعه TCR فراخوانده شده و در مکان اخیر مونویوبیکوئیتینه شدن CD3، ZAP-70 و دیگر پروتئین‌های مجموعه TCR را تسهیل می‌کند. این پروتئین‌ها در نهایت به‌طور پروتئولیتیک در لیزوزوم‌ها و دیگر اندامک‌ها (نشان داده نشده است) تجزیه می‌شوند.

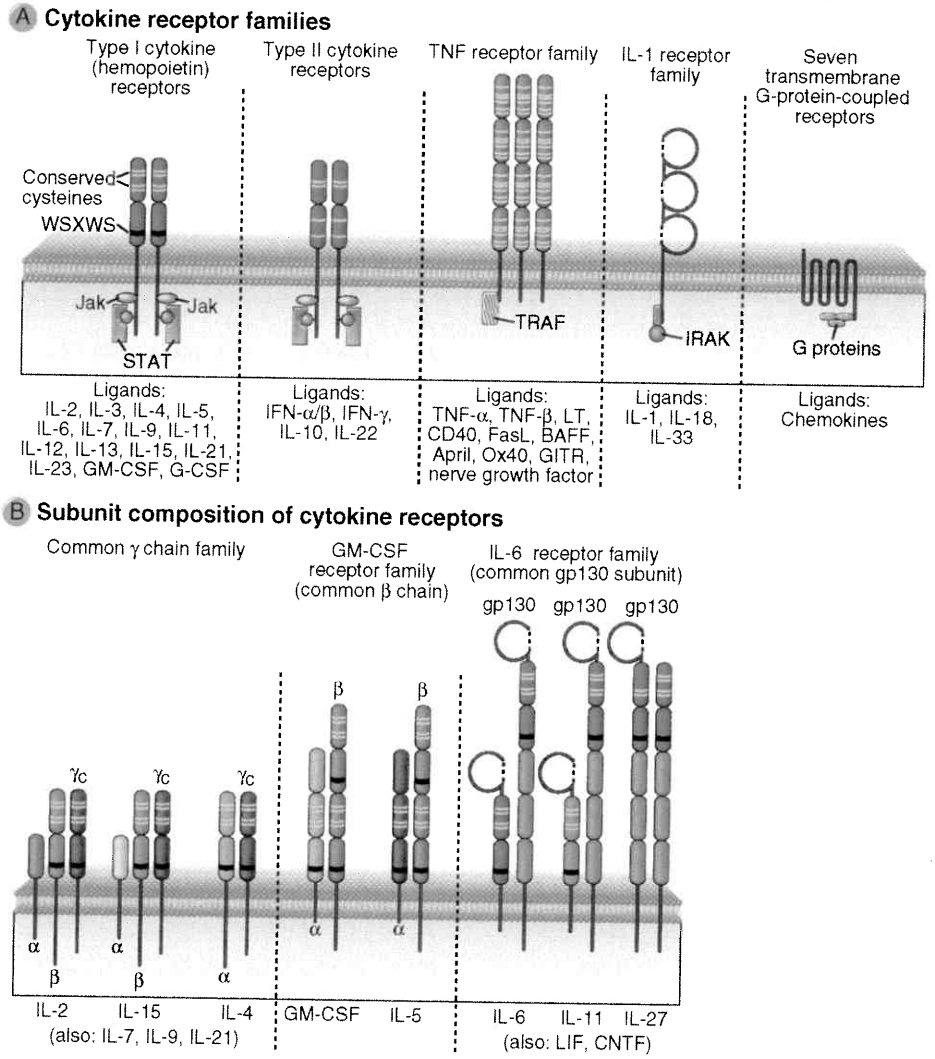
انواع گیرنده‌های سایتوکاینی

رایج‌ترین دسته‌بندی برای گیرنده‌های سایتوکاین‌ها، گروه‌بندی آن‌ها براساس شباهت ساختمانی دمین‌های خارج سلولی و سازوکارهای مشترک درون سلولی انتقال پیام می‌باشد (شکل ۲۳-۷). سازوکارهای پیام‌رسانی توسط خانواده‌های جداگانه سایتوکاین استفاده می‌شوند، در بخش‌های زیر لحاظ شده‌اند.

گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I (خانواده گیرنده اینترفرون)

گیرنده‌های نوع I شبیه به‌صورت دایمر (دو واحدی) یا ترایمر (سه واحدی) بوده و به‌طور معمول از زنجیره‌های متصل شونده به لیگاند منحصر به فرد و یک یا بیش‌تر زنجیره انتقال‌دهنده پیام تشکیل شده‌اند. این زنجیره‌ها اغلب در گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف مشترک می‌باشند. زنجیره‌های مزبور دارای یک یا دو دمین بوده و حاوی دو جفت بنیان حفاظت شده سیستئینی و یک توالی نزدیک به غشا دارای تریپتوفان ـ سرین -X- تریپتوفان ـ سرین (WSXWS) می‌باشند؛ حرف X هر اسیدآمینه‌ای می‌تواند باشد (شکل ۲۳A-۷). ساختارهای ثابت گیرنده‌ها که به سایتوکاین‌ها متصل می‌شوند، دارای چهار رشته مارپیچ آلفا بوده و سایتوکاین‌های نوع یک خوانده می‌شوند. اما اختصاصی بودن گیرنده‌ها برای هر سایتوکاین خاص مربوط به اسیدآمینه‌هایی می‌شود که در گیرنده‌های مختلف با هم تفاوت دارند. این خانواده از گیرنده‌های سایتوکاینی را می‌توان براساس شباهت‌های ساختاری با پلی‌پپتیدی انتقال پیامی که استفاده می‌کنند، به زیرگروه‌های مختلفی تقسیم نمود (شکل ۲۳B-۷). گروهی از این گیرنده‌ها دارای قسمت انتقال پیام به نام زنجیره گامای مشترک[1] (CD132) می‌باشند. در این گروه، گیرنده‌های سایتوکاین‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 قرار دارند. زیرگروه متمایزی از گیرنده‌های نوع I شامل گیرنده‌هایی هستند که

1. Common γ chain



شکل ۲۳-۷. ساختار گیرنده‌های سایتوکاینی. A. گیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف براساس ساختارهای دمینی ثابت خارج سلولی و سازوکارهای انتقال پیام به چند خانواده دسته‌بندی می‌شوند. سایتوکاین‌ها و لیگاندهای دیگری که به هر گروه از این خانواده‌های گیرنده سایتوکاینی متصل می‌شوند، پایین شکل‌ها فهرست شده‌اند. WSXWS، تریپتوفان ـ سرین -X- تریپتوفان ـ سرین. **B.** برخی از گروه‌های سایتوکاینی دارای زنجیره‌های همسان و مشابه مشترکی هستند. مثال‌هایی انتخابی از گیرنده‌های سایتوکاینی در هر گروه نشان داده شده‌اند.

دارای زیرواحد زنجیره بتای مشترک[1] (CD131) هستند. این زیرگروه شامل گیرنده‌هایی برای سایتوکاین‌های IL-3، IL-5 و GM-CSF می‌باشند. زیر گروه دیگری از گیرنده‌ها از قسمت انتقال پیام gp130 استفاده نموده و شامل گیرنده‌هایی برای سایتوکاین‌های IL-6، IL-11 و IL-27 هستند. همه انواع گیرنده‌های نوع I از مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT استفاده می‌نمایند.

1. Common β chain

گیرنده‌های سایتوکاینی نوع II (خانواده گیرنده اینترفرون)

گیرنده‌های نوع II شبیه به گیرنده‌های نوع I می‌باشند، زیرا این گیرنده‌ها نیز واجد دمین خارج سلولی با سیستئین‌های حفاظت شده هستند، هر چند که در گیرنده‌های نوع II الگوی WSXWS وجود ندارد. این گیرنده‌ها از یک زنجیره پلی‌پپتیدی متصل‌شونده به لیگاند و یک زنجیره انتقال پیام تشکیل شده‌اند. همه گیرنده‌های سایتوکاینی نوع II مانند گیرنده‌های نوع I، از مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT، استفاده می‌کنند. این خانواده شامل گیرنده‌های اینترفرون نوع I و II و هم‌چنین سایتوکاین‌های IL-10، IL-20 و IL-22 می‌باشند.

خانواده گیرنده TNF (TNFR)

گیرنده‌های خانواده TNF، گروهی از یک خانواده بزرگ ترایمری (بعضی از آن‌ها گیرنده‌های سایتوکاینی نمی‌باشند) با دمین‌های ثابت خارج سلولی غنی از سیستئین می‌باشند. هم‌چنین این گیرنده‌ها سازوکارهای انتقال پیام درون سلولی مشترکی دارند که بروز ژن را تحریک نموده و یا در بعضی موارد آپوپتوز را القا می‌نمایند. برخی از گیرنده‌های مهم این خانواده، (اغلب آن‌ها در فصل‌های دیگر در مباحث مربوط به ویژگی‌های زیست‌شناختی آن‌ها توصیف شده‌اند)، شامل گیرنده‌های TNF یعنی TNFRI و TNFRII، پروتئین CD40، Fas، گیرنده لنفوتوکسین و خانواده گیرنده BAFF می‌باشد. لیگاندهای این گیرنده‌ها نیز ترایمر (سه واحدی) هستند. برخی از این لیگاندها متصل به غشا بوده در حالی که بعضی دیگر محلول می‌باشند.

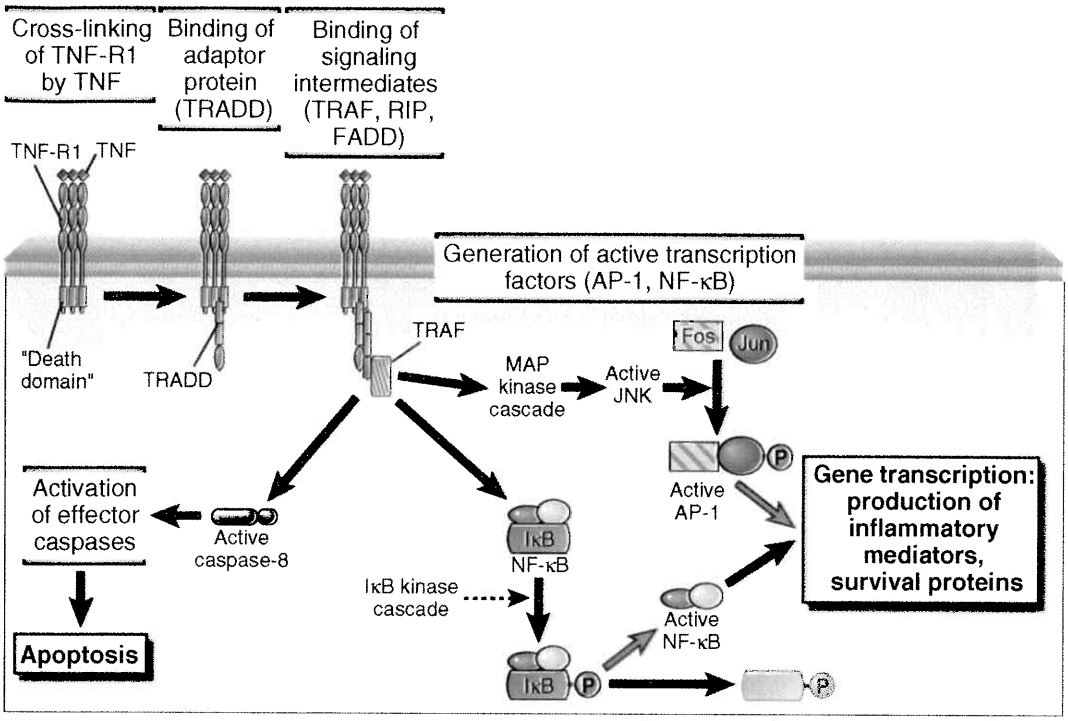
اتصال لیگاندها به گیرنده‌های سه واحدی به‌طور معمول موجب تغییر شکل فضایی و فراخوانی پروتئین‌های سازواگر به مجموعه گیرنده می‌شود. پروتئین‌های سازواگر عامل فراوانی آنزیم‌هایی مانند F3 یوبیکوئیتین لیگاز و پروتئین کینازها می‌شوند. E3 یوبیکوئیتین لیگازها واسطه پلی‌یوبیکوئیتینه شدن غیرتخریب‌کننده بوده و پروتئین کینازها مسیر انتقال پیام فرودست را آغاز می‌کنند. در مورد گیرنده TNF که در شکل ۲۴-۷ ترسیم شده است، گیرنده باعث فراخوانی پروتئین سازواگر TRADD (دمین مرگ مرتبط با گیرنده TNF[1]) می‌گردد. TRADD موجب فراخوانی پروتئین‌هایی به نام TRAF (عوامل مرتبط با گیرنده TNF[2]) شود. TRAFها دارای نوع خاصی از فعالیت E3 لیگاز بوده که در بخش انتقال پیام NF-κB مورد بحث قرار می‌گیرد. گیرنده TNF نوع I (دو نوع گیرنده متفاوت برای TNF وجود دارد) و Fas (CD95) نیز سبب فراخوانی پروتئین‌های سازواگر می‌شوند که این پروتئین‌ها فعال‌شدن کاسپاز ۸- را القا می‌نمایند. پس این گیرنده در بعضی از سلول‌ها می‌توانند آپوپتوز را القا کنند.

خانواده IL-1

گیرنده‌های این خانواده، دارای یک توالی سیتوزولی ثابت به نام دمین شبه IL-1 (Toll)[3] (TIR) می‌باشند و از مسیرهای انتقال پیام مشابهی استفاده می‌کنند که رونویسی ژن جدیدی را القا می‌نمایند. انتقال پیام از گیرنده شبه Toll (TIR) در فصل چهارم مورد بحث قرار گرفت. به‌طور خلاصه، درگیرشدن IL-1R یا TLRها (اتصال لیگاند به این گیرنده‌ها) موجب دو واحدی‌شدن گیرنده و فراخوانی یک یا بیش‌تر از چهار سازواگر حاوی دمین TIR به دمین TIR دنباله سیتوپلاسمی گیرنده می‌شود. سازواگر باعث اتصال TLRها به اعضای مختلف خانواده IRAK (کیناز مرتبط با IL-1R[4]) می‌گردند. IRAKها سازواگرها را به TRAF6 اتصال می‌دهند. TRAF6 نوعی E3 یوبیکوئیتین لیگاز است که برای فعال‌شدن NF-κB مورد نیاز است. مسیرهای دیگری که با انتقال پیام از TLR فعال می‌شوند شامل فعال‌شدن MAP کیناز و فسفوریلاسیون IRF3 و IRF7 (القاکننده‌های رونویسی از اینترفرون‌های نوع I)، می‌باشند. دیدگاه اخیر درمورد انتقال پیام از TLR در مبحث حالت ضدویروسی در فصل ۴ بیان شده است. مولکول‌های سازواگر گوناگونی یا TLRها را به مسیر پیام‌رسانی NF-κB مرتبط ساخته و موجب فعال‌شدن کیناز MAP می‌شوند و یا موجب فعال‌شدن دیررس NF-kB و IRF3 می‌گردند. سازوکارهای مرتبط با انتقال پیام از IL-1R/TLR و فعال‌شدن NF-κB در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

---

1. TNF receptor-associated death domain (TRADD)
2. TNF receptor associated factors (TRAF)
3. Toll-like/IL-1 receptor (TIR) demain
4. IL-1R-associated kinase (IRAK)



شکل ۲۴-۷. انتقال پیام از گیرنده TNF می‌تواند موجب فعال‌شدن NF-κB و MAP کیناز با القای مرگ در اثر آپوپتوز شود. اتصال لیگاند به گیرنده TNF نوع I باعث فراخوانی پروتئین سازواگری به نام TRADD می‌شود. TRADD می‌تواند مولکول‌های TRAF (E3 یوبیکوئیتین لیگاز) و کیناز RIP1 را فعال نماید. پیامدهای بعدی شامل فعال‌شدن مسیر NF-κB و مسیر INKMAP کیناز یا القای مرگ در اثر آپوپتوز خواهد بود.

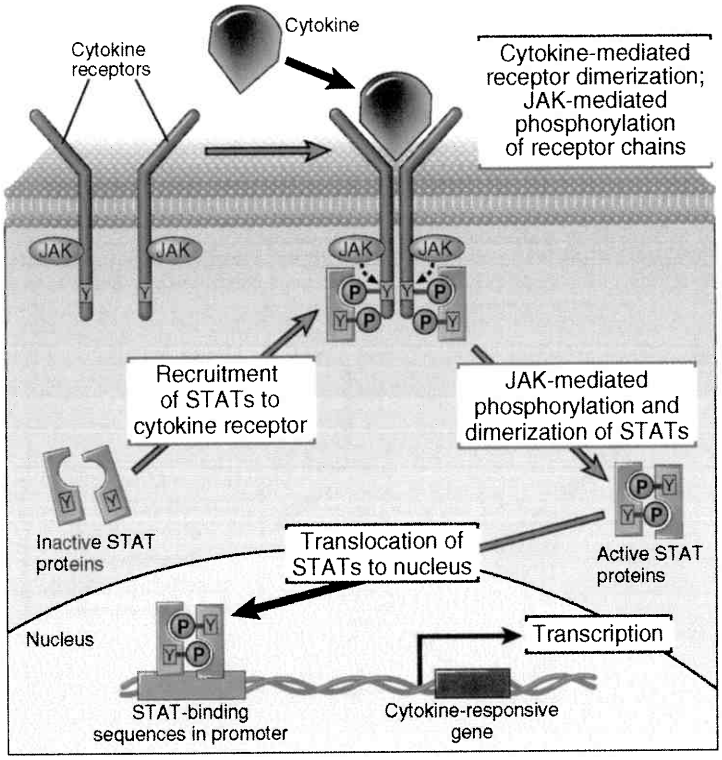
انتقال پیام JAK-STAT

گیرنده‌های سایتوکاینی خانواده‌های گیرنده‌های نوع I و II از مسیرهای انتقال پیامی استفاده می‌کنند که در آن‌ها تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای به نام کینازهای جانوس یا JAKها[1] و عوامل رونویسی به نام انتقال‌دهنده‌های پیام و فعال‌کننده‌های رونویسی[2] (STATS) نقش دارند. کشف مسیرهای JAK-STAT با بررسی بیوشیمیایی و ژنتیکی انتقال پیام اینترفرون (IFN) امکان‌پذیر گردید. چهار کیناز جانوس (JAK-1 تا JAK-3 و TYK2) و هفت STAT (STAT-1 تا STAT-4، STAT-5a، STAT-5b و STAT-6) وجود دارد.

امروزه سیر وقایع در مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT به خوبی توصیف شده‌اند (شکل ۲۵-۷).

آنزیم‌های JAK غیرفعال به‌طور غیرکووالان به دمین‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و II متصل هستند. هنگامی که در اثر اتصال یک مولکول سایتوکاین دو مولکول گیرنده فعال می‌شوند و بنیان‌های تیروزین را در پروتئین‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های مجتمع‌شده فسفوریله می‌کنند. برخی از بنیان‌های فسفوتیروزین این گیرنده‌ها با دمین‌های همسان (هومولوژی) Src دو (SH2) متصل به پروتئین‌های مونومر STAT سیتوزولی، شناسایی می‌شوند. سپس پروتئین‌های STAT به نزدکی JAKها می‌آیند و با کینازهای مرتبط با گیرنده، فسفوریله می‌گردند.

1. Signal Transducers and Activating of Transcription
2. Janus kinases



شکل ۲۵-۷. سایتوکاین‌های القاکننده انتقال پیام از JAK-STAT هستند. اتصال لیگاند به گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I و II سبب فعال‌شدن تیروزین کیناز JAK فسفوریه‌شدن دنباله گیرنده و فراخوانی فعال‌کننده رونویسی دارای دمین SH2 (STAT) به گیرنده می‌شود. STAT فراخوانده شده با JAK فسفوریله شده و پس از دایمر شدن وارد هسته می‌گردد. در درون هسته STAT دایمر شده موجب بروز ژن‌های هدف سایتوکاینی می‌شود.

دمین SH2 پروتئین STAT به بنیان‌های فسفوتیروزین پروتئین‌های STAT مجاور متصل می‌شود. دایمرهای STAT ایجاد شده به هسته مهاجرت می‌کنند. در آن‌جا به توالی‌های DNA اختصاصی در راه‌انداز ژن‌های پاسخ‌دهنده به سایتوکاین متصل می‌شوند و رونویسی از ژن را فعال می‌نمایند.

یک پرسش جالب توجه آن است که چه چیزی تعیین‌کننده ویژگی پاسخ‌ها به سایتوکاین‌های مختلف است، در حالی که تعداد JAK‌ها و STAT‌های مورد استفاده در گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف محدود می‌باشد. پاسخ احتمالی آن است که توالی‌های اسیدآمینه منحصر به فرد در گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف، داربستی برای اتصال اختصاصی و در نتیجه فعالیت اختصاصی مجموعه مختلف JAK‌ها و STAT‌ها به‌وجود می‌آورند. دمین‌های SH2 پروتئین‌های STAT مختلف به‌طور انتخابی به بنیان‌های فسفوتیروزین و نواحی مجاور آن‌ها در گیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف متصل می‌شوند. این حالت تا حدود زیادی مسئول فعال‌شدن STAT‌های خاص با گیرنده‌های سایتوکاین‌های مختلف و در نتیجه، اختصاصی بودن انتقال پیام سایتوکاین است. برخی از گیرنده سایتوکاینی نوع یک و دو، هتروداپمرهایی از دو زنجیره پلی‌پپتیدی مختلف می‌باشند. هر کدام از این زنجیره‌ها به مولکول JAK خاصی متصل می‌شوند. افزون بر این، احتمال دارد که دو مولکول STAT مختلف به‌دنبال فسفوریلاسیون به یکدیگر متصل شوند. بنابراین، بدین طریق تنوع ترکیبی قابل توجهی در پیام‌رسانی وجود دارد که ناشی از تعداد محدودی پروتئین JAK و STAT می‌باشد.

چندین JAK و STAT با بیماری‌های انسانی در ارتباط می‌باشند و به‌عنوان اهداف درمانی در نظر گرفته می‌شوند. زیرگروه اعضای خانواده گیرنده‌های سایتوکاینی نوع I که از زنجیره گامای مشترک (CD132، بازگشت به شکل ۲۳B-۷) استفاده می‌کنند همگی از کیناز JAK3 برای پیام‌رسانی بهره می‌گیرند. JAK3 تنها JAK کینازی است که همه جایی بیان نمی‌شود و به‌طور گسترده‌ای محدود به

سلول‌های ایمنی بوده و تنها با گیرنده‌هایی فعال می‌شود که دارای زنجیره گامای مشترک در ساختمانشان می‌باشد. همچنان‌که در فصل ۲۱ بحث خواهد شد، زنجیره گامای مشترک (γ_c) با یک ژن مرتبط با کروموزوم X رمز می‌شود و جهش‌ها در این ژن موجب بیماری نقص ایمنی مرکب شدید (X-SCID) می‌گردد. جهش‌های اتوزوم مغلوب در ژن رمزکننده JAK3 نیز چنین فنوتایپ مشابهی را ایجاد می‌کند. گیرنده‌های نوع I مربوط به خانواده IL-6 (بازگشت به شکل ۲۳B-۷) از JAK2 برای فعال‌کردن STAT3 بهره می‌گیرند. تعدادی از دیگر سایتوکاین‌ها نیز STAT3 را فعال می‌کنند. هم‌چنان‌که در فصل ۴ و ۱۰ گفته شده است، پیام‌رسانی IL-6 با التهاب ناشی از ایمنی ذاتی و نیز ایجاد پاسخ‌های T_H17 همکاری دارد. جهش‌های منفی غالب هتروزیگوت در STAT3 می‌توانند یکی از دلایل سندرم افزایش IgE و هم‌چنین سندرم جاب می‌گردد که یک نقص ایمنی همراه با نقص در پاسخ‌های T_H17 می‌باشد (بازگشت به فصل ۲۱). جهش‌های فعال‌کننده STAT3 ویژگی بارز لوسمی‌های لنفوسیتی با گرانول‌های بزرگ می‌باشد که تکثیر سلول‌های NK و سلول‌های $CD8^+$ T را باعث می‌گردد. در کل، جهش‌های کاهش کارکرد ژرم‌لاین (رده زاینده) در JAK‌ها و STAT‌های خاص با سندرم‌های نقایص اولیه ایمنی همراه می‌باشند و جهش‌های پیگیری (سوماتیک) فعال‌کننده در STAT‌ها با بدخیمی‌هایی در میزبان همراه هستند. آنتاگونیست‌های JAK برای درمان برخی لوسمی‌ها که در این مسیر دچار جهش شده‌اند، به‌کار می‌رود و به‌تازگی برای بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتوئید نیز به‌کار رفته‌اند.

سایتوکاین‌ها، مسیرهای انتقال پیام و عوامل رونویسی دیگری به‌جز STAT‌ها را نیز فعال می‌کنند. به‌عنوان مثال، زنجیره β گیرنده IL-2، مسیرهای MAP کیناز وابسته به Ras را در رونویسی از ژن و تحریک رشد نقش دارند، فعال می‌کند. دیگر گیرنده‌های سایتوکاینی ممکن است به‌طور مشابه، دیگر مسیرهای ارسال پیام را هم‌گام با مسیرهای JAK-STAT به‌منظور برانگیختن پاسخ‌های زیست‌شناختی به سایتوکاین‌ها، فعال کنند.

چندین سازوکار برای تنظیم منفی مسیرهای JAK-STAT شناسایی شده‌اند. پروتئین‌هایی به‌نام سرکوب‌گرهای انتقال پیام سایتوکاین[1] (SOCS) وجود داشته که آن‌ها را می‌توان از طریق حضور یک دمین SH2 و یک ناحیه حفاظت‌شده ۴۰ اسیدآمینه‌ای در انتهای کربوکسیلی به نام جعبه SOCS[2] به‌عنوان سازواگرهایی برای فعالیت E3 لیگاز چند واحدی عمل می‌نمایند. آن‌ها می‌توانند به STAT‌ها و JAK‌های فعال‌شده متصل شوند. E3 لیگاز مرتبط با آن‌ها می‌تواند JAK‌ها و STAT‌ها را یوبیکوئیتینه نموده و آن‌ها را برای تخریب شدن در پروتئازوم آماده کند. سطح پروتئین‌های SOCS می‌تواند از طریق لیگاندهای TLR، خود سایتوکاین‌ها و محرک‌های دیگر تنظیم شود. به این شکل، SOCS در نقش تنظیم‌کننده با بازخورد منفی برای فعال‌شدن سایتوکاین‌ها عمل می‌کند. مهارکننده‌های دیگر مسیرهای انتقال پیام JAK-STAT شامل تیروزین فسفاتازهایی مانند SHP-1 و SHP-2 هستند، که مولکول‌های JAK را دِفسفوریله و غیرفعال می‌کنند، خانواده دیگری از پروتئین‌های مهارکننده، موسوم به مهارکننده پروتئینی STAT فعال[3] (PIAS)، در ابتدا به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی STAT‌ها شناخته شدند. پروتئین‌های PIAS به STAT‌های فسفوریله متصل شده و از میان کنش آن‌ها با DNA جلوگیری می‌کنند. اکنون مشخص شده است پروتئین‌های PLAS هم‌چنین با دیگر عوامل رونویسی مرتبط با انتقال پیام سایتوکاین شامل NF-κB و SMAD‌ها (عوامل رونویسی فرودست اعضای خانواده گیرنده TGF-β) برهم‌کنش داده و آن‌ها را مهار می‌کنند.

مسیرهای فعال‌شدن NF-κB

NF-κB نوعی عامل رونویسی است که نقش مرکزی در التهاب، فعال‌شدن لنفوسیت، بقای سلول و شکل‌گیری اندام‌های لنفاوی ثانویه دارد. هم‌چنین NF-κB در تکامل لنفوسیت و در بیماری‌زایی بسیاری از سرطان‌ها شامل تومورهای بدخیم با منشأ لنفوسیت‌های فعال‌شده، نقش مهمی دارد. NF-κB از طریق بسیاری از محرک‌های سایتوکاینی و TLR و هم‌چنین با شناسایی آنتی‌ژن فعال

1. Suppressors of cytokine signaling
2. SOCS box
3. Protein inhibitors of activated STAT

می‌شود. در اینجا NF-κB به‌عنوان نمونه مهمی از عامل رونویسی با کارکردهای اساسی در ایمنی ذاتی و تطبیقی مورد بحث قرار می‌گیرد.

پنج نوع پروتئین NF-κB وجود دارد. دمینی که در همه پروتئین‌های NF-κB مشترک است. نوعی دمین متصل‌شونده به DNA به‌نام دمین همان Rel[1] است. برای این که عامل رونویسی فعال شود، باید هم به DNA متصل شود و هم دارای دمین فعال‌شدن[2] باشد تا بتواند رونویسی را تسهیل نماید. سه پروتئین NF-κB شامل RelA/p65، RelB و c-Rel دارای هر دو دمین‌های همسان Rel و دمین‌های فعال‌شدن می‌باشند. پروتئین‌های NF-κB2/p52 و NF-κB/p52 واجد یک دمین همسان Rel متصل‌شونده به DNA بوده اما فاقد دمین‌های فعال‌شدن هستند. NF-κB1 به‌طور معمول هترودایمرهای فعالی با RelA/p65 یا با c-Rel تشکیل داده که این هترودایمرها به‌عنوان هترودایمرهای NF-κB «متعارف» در نظر گرفته می‌شوند (شکل ۲۶-۷). هترودایمرهای NF-κB متعارف در سیتوزول به‌صورت متصل به نوعی مهارکننده NF-κB به‌نام IκBα وجود ندارد.

اغلب گیرنده‌هایی که NF-κB را فعال می‌سازند، این مسیر را القا می‌کنند. دو نوع متفاوت از وقایع پلی‌یوبیکوئیتینه‌شدن برای فعال‌شدن NF-κB متعارف مورد نیاز است. در مسیر متفاوت مراحل مشترک کمی که برای همه پیام‌های فرادست وارده به‌کار رود، وجود دارد.

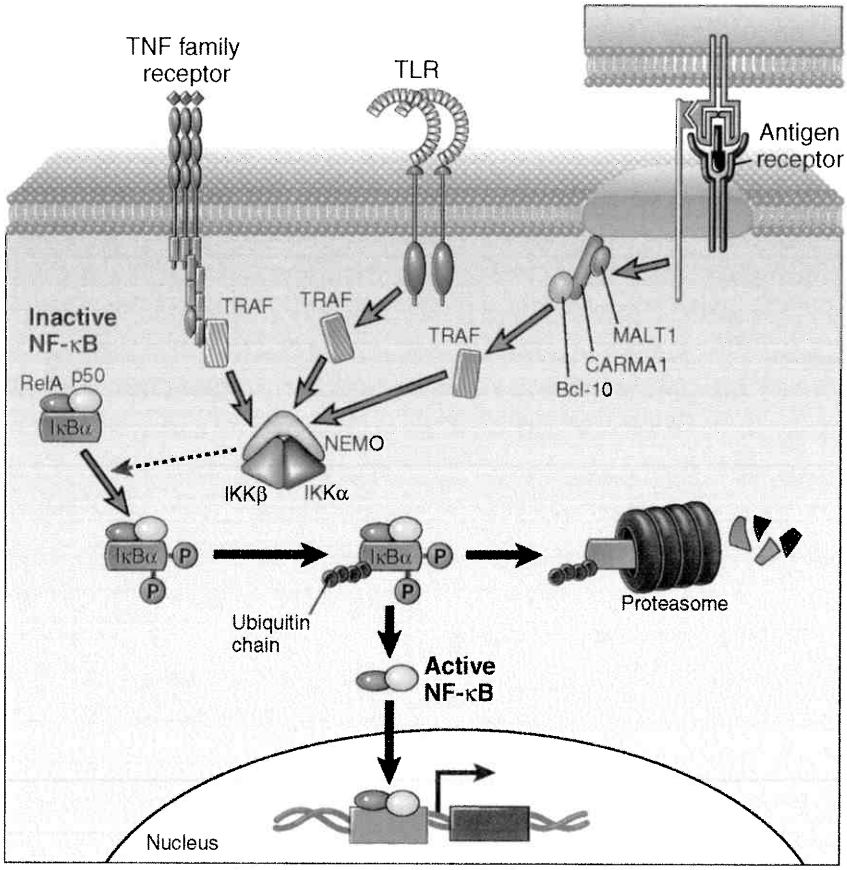
- پیام‌های فرادست به فعال‌شدن نوعی E3 یوبیکوئیتین لیگاز منحصر به فرد منتهی شده که یک زنجیره یوبیکوئیتین نوع لیزین -۶۳ را به پروتئینی به نام NEMO یا IKKγ متصل می‌کند. این پروتئین، زیرواحد غیرکاتالیتیک مجموعه آنزیم ترایمری (سه واحدی) به نام مجموعه کیناز IκB (IKK) است. این مجموعه دارای دو زیرواحد دیگر به نام‌های IKKα و IKKβ است که هر دوی این زیرواحدها توانایی فعال‌ساختن کینازهای سرین/ترئونین را دارند. یوبیکوئیتینه‌شدن NEMO باعث می‌شود IKKβ با کیناز فرادست فعال گردد.
- IKKβ فعال، پروتئین مهارکننده متصل به NF-κB یعنی IκBα را در دو بنیان سرین اختصاصی فسفوریله می‌کند که این امر به یوبیکوئیتینه‌شدن لیزین - ۴۸ منتهی می‌شود.
- IκBα پلی‌یوبیکوئیتینه‌شده برای تخریب در پروتئازوم مورد هدف قرار گرفته و هترودایمر NF-κB متعارف پس از رهاشدن وارد هسته می‌گردد.

پیش‌تر بیان شد که چگونه انتقال پیام از TCR و BCR به ترتیب در فعال‌شدن PKC-θ و PKC-β نقش دارند. این PKC ها پروتئینی به نام CARMA1 (که با دو پروتئین دیگر به نام‌های Bcl-10 و MALT1 مجموعه‌ای را تشکیل می‌دهد)، فسفوریله می‌کنند. مجموعه CARMA1/Bcl-10/MALT1 در فعال‌شدن نوعی E3 یوبیکوئیتین لیگاز نوع لیزین -۶۳ به نام TRAF6 نقش دارد. TRAF6 فعال می‌تواند TAK1 را فعال نموده و هم‌چنین یک زنجیره یوبیکوئیتین لیزین -۶۳ را به NEMO بیافزاید. این امر به تسهیل فعال‌شدن IKKβ منتهی می‌گردد. هم‌چنین TLR ها و IL-IR مولکول TRAF6 را فعال نموده و روند فعال‌شدن IKK را به جریان می‌اندازند. بسیاری از اعضای خانواده گیرنده TNF شامل گیرنده TNF و CD40، می‌توانند از طریق دیگر پروتئین‌های TRAF مانند TRAF2، TRAF3 و TRAF5 موجب فعال‌شدن مسیر انتقال پیام NF-κB متعارف شوند.

هترودایمرهای NF-κB و RelB نوعی از NF-κB «غیرمتعارف» را ایجاد می‌کنند. این هترودایمرها با مسیر انتقال پیام جداگانه‌ای که برای بیوژنز اعضای لنفوئید و بقای لنفوسیت‌های B مبتدی اهمیت دارد، فعال می‌شوند. دو گیرنده کلیدی که موجب القای مسیر غیرمتعارف یا آلترناتیو NF-κB می‌شوند، LTβR (گیرنده لنفوتوکسین بتا[3]) و BAFFR (گیرنده BAFF[4]) را که دارای همودایمرهای IKKα است، فعال می‌کنند. این روند به یوبیکوئیتینه‌شدن و تخریب بخشی از دایمر NF-κB2-RelB و رهاشدن پروتئین فعال منتهی می‌گردد.

---

1. Rel homology domain
2. Activation domain
3. Lymphotoxin β receptor
4. BAFF receptor



شکل ۲۶-۷. مسیر متعارف NF-κB. گیرنده‌های آنتی‌ژنی PKC های اختصاصی را فعال نموده که این آنزیم‌ها مجموعه CARMA1/Bcl-10/MALT1 را فعال می‌نمایند. مجموعه فعال‌شده اخیر در القای E3 لیگاز TRAF نقش داشته و این لیگاز می‌تواند NEMO/IKKγ [جزئی از مجموعه کیناز IκB (IKK)] را پلی‌یوبیکوئیتینه نموده و زنجیره‌های یوبیکوئیتین متصل به لیزین ۶۳- ایجاد کند. این امر منجر به فسفوریله‌شدن و فعال‌شدن IKKβ با نوعی کیناز فرادست می‌شود. IKKβ مهارکننده NF-κB را فسفوریله نموده و آن را به‌صورت هدفی برای پلی‌یوبیکوئیتینه‌شدن لیزین ۴۸- و تخریب در پروتئازوم در می‌آورد. تخریب IκBα منجر به ورود شکل فعال NF-κB به درون هسته می‌شود. TLR ها، اعضای خانواده IL-1R و بسیاری از اعضای خانواده گیرنده TNF، اعضای خانواده TRAF را که می‌توانند مسیر NF-κB را به جریان اندازند، فعال می‌نمایند.

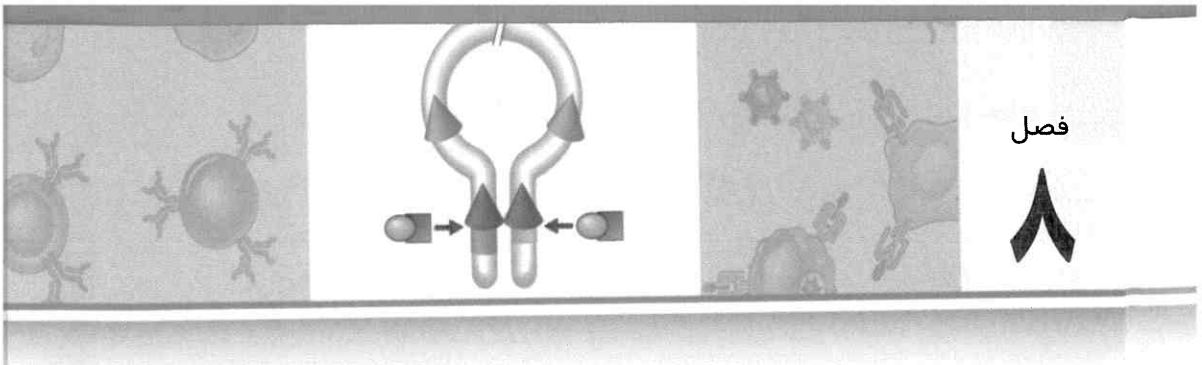
چکیده

- گیرنده‌های انتقال پیام به‌طور معمول در سطح سلول قرار دارند. این گیرنده‌ها آغازگر پیام‌دهی در سیتوزول بوده که با مرحله‌ای در هسته دنبال می‌شود.
- انواع بسیار گوناگونی از گیرنده‌های انتقال پیام مختلف در ایمنی ذاتی و تطبیقی شرکت دارند. مهم‌ترین گروه، گیرنده‌های ایمنی هستند. این گیرنده‌ها متعلق به خانواده‌ای از گیرنده‌ها بوده که تیروزین کینازهای غیرگیرنده، الگوهای ITAM موجود در دنباله سیتوپلاسمی پروتئین‌ها در مجموعه گیرنده را فسفوریله می‌کنند.

- بعضی دیگر از انواع گیرنده‌های مهم در ایمنی‌شناسی عبارتند از: خانواده تیروزین کینازهای گیرنده، گیرنده‌های هسته‌ای، گیرنده‌های سرپنتین جفت‌شده با پروتئین G هترودایمری و گیرنده‌های خانواده Notch.
- گیرنده‌های آنتی‌ژنی آثار بسیار متنوعی دارند که به میل پیوندی و ظرفیت آنتی‌ژن برای فراخوانی تعداد مختلفی از موتیف ITAM ارتباط دارد.
- کمک گیرنده‌هایی مانند CD4 یا CD8 برروی سلول‌های T و نیز CD21 (CR2) برروی سلول‌های B، پیام‌رسانی از گیرنده‌های آنتی‌ژنی را افزایش می‌دهند. کمک گیرنده‌ها به همان مجموعه آنتی‌ژنی که با گیرنده‌های آنتی‌ژنی شناسایی شده است، متصل می‌شوند.
- انتقال پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی با گیرنده‌های مهاری کاهش یا تضعیف می‌شود.
- مجموعه TCR از زنجیره‌های α و β که در شناسایی آنتی‌ژن نقش دارد و زنجیره‌های انتقال پیام حاوی ITAM یعنی زنجیره‌های γ، δ و ε CD3 و همودایمر ζ، تشکیل شده است. هر یک از زنجیره‌های CD3 دارای یک ITAM و زنجیره زتا واجد سه الگوی ITAM می‌باشد.
- اتصال لیگاند به TCR موجب فسفوریله‌شدن تیروزین الگوهای ITAM زنجیره‌های CD3 و زتا شده که این روند با کینازهای خانواده Src و فراخوانی ZAP-70 به الگوهای ITAM فسفوریله‌شده صورت می‌گیرد. هریک از دمین‌های SH2 مولکول ZAP-70 به یک تیروزین فسفوریله ITAM اتصال می‌یابد.
- ZAP-70 فعال‌شده موجب فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین پروتئین‌های سازواگر و آنزیم‌های فرودست فراخوانده شده به سیگنالوزوم می‌شود.
- آنزیم‌هایی که واسطه تعویض GTP به‌جای GDP در پروتئین‌های کوچک G یعنی Ras، Rac می‌شوند به آغازشدن مسیرهای MAP کیناز کمک می‌کند. این مسیرها به القا و فعال‌شدن عوامل رونویسی مانند Jun و Fos (اجزای عامل رونویسی AP-1) منتهی می‌شوند.
- فعال‌شدن PLCγI موجب رهاشدن IP3 از PIP2 می‌شود. IP3 آزادشدن کلسیم را از مخازن درون سلولی القا می‌کند. تخلیه مخازن درون سلولی کلسیم باعث بازشدن CRAC می‌گردد. CRAC نوعی کانال ذخیره در سطح سلول‌ها بوده که سطوح افزایش یافته کلسیم درون سلولی را حفظ می‌کند. کلسیم به کالمودولین اتصال یافته و پروتئین‌های فرودست مانند کالسی‌نورین را فعال می‌کند. کالسی‌نورین فسفاتازی است که ورود عامل رونویسی NFAT را به درون هسته تسهیل می‌نماید.
- هنگامی که PLCγ1 باعث تولید IP3 از PIP2 می‌شود. دی‌آسیل گلیسرول (DAG) در غشا ایجاد می‌گردد. DAG می‌تواند PKC-θ را در کنار مولکول‌های دیگری که موجب فعال‌شدن NF-κB می‌شود، فعال نماید.
- لیپید کینازی به نام کیناز PI3-، PIP2 را به PIP3 تبدیل می‌کند. PIP3 سبب فراخوانی و فعال‌شدن پروتئین‌های واحد دمین pH به غشای پلاسمایی می‌شود. PIP3 هم‌چنین Itk در سلول‌های T و Btk را در سلول‌های B فعال می‌نماید. افزون بر این PIP3 موجب فعال‌شدن PDK1، کینازی که می‌تواند کیناز Akt را فسفوریله نماید، شود. Akt واسطه بقای سلول است.
- گیرنده‌های کمک محرک، روند انتقال پیام را به‌طور جداگانه از گیرنده آنتی‌ژن به جریان می‌اندازند. با وجود این انتقال پیام از گیرنده‌های آنتی‌ژنی و گیرنده‌های کمک محرک در هسته اثر یکدیگر را تقویت می‌نمایند. گیرنده کمک محرک اصلی در سلول‌های T مولکول CD28 است.
- روند انتقال پیام در سلول T با فسفاتازها مهار می‌شود. فسفاتازها احتمال دارد با گیرنده‌های مهاری مانند CTLA-4 و PD-1 فراخوانده شوند.
- روند انتقال پیام در سلول T هم‌چنین با E3 یوبیکوئیتین لیگازها تضعیف می‌شود. این لیگازها در مونویوبیکوئیتینه‌شدن و تخریب پروتئین‌های انتقال پیام فعال شده در لیزوزوم نقش دارند.
- گیرنده سلول B از ایمونوگلوبولین غشایی و

هترودایمر Igα و Igβ (که با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل هستند)، تشکیل شده است. هر دو پروتئین Igα و Igβ دارای الگوهای ITAM در دنباله سیتوپلاسمی خود می‌باشند. مسیرهای انتقال پیام مرتبط با BCR به‌طور قابل توجهی مشابه مسیرهای فرودست TCR هستند.

- کاهش یا تضعیف روند انتقال پیام در سلول‌های B، سلول‌های T و سلول‌های NK با گیرنده‌های مهاری صورت می‌گیرد. این گیرنده‌ها در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود دارای الگوهای حاوی تیروزین مهاری یا ITIM هستند.
- سازوکار مهم دیگر تضعیف روند انتقال پیام، یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌های انتقال پیام با E3 یوبیکوئیتین لیگازها است.
- گیرنده‌های سایتوکاین‌ها براساس ساختار و سازوکارهای انتقال پیام به چندین گروه تقسیم می‌شوند.
- بسیاری از گیرنده‌های سایتوکاینی از تیروزین کینازهای غیرگیرنده به نام JAKها برای فسفوریله نمودن عوامل رونویسی به‌نام STATها استفاده می‌کنند.
- برخی ای‌گیرنده‌های سایتوکاینی مانند خانواده گیرنده TNF یکی از دو مسیر انتقال پیام NF-κB متعارف و نامتعارف را فعال می‌نمایند.
- مسیر انتقال پیام NF-κB متعارف با بسیاری از گیرنده‌های فعال می‌شوند. این گیرنده‌ها عبارتند از: گیرنده‌های سایتوکاینی خانواده گیرنده TNF، TLRها، اعضای خانواده IL-1R و گیرنده‌های آنتی‌ژنی. این مسیر شامل این مراحل است: فعال‌شدن IKKβ در مجموعه IKK، فسفوریله شدن IκBα در پروتئازوم و انتقال NF-κB به درون هسته.



فصل

۸

تکامل لنفوسیت و بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن

مروری کلی بر تکامل لنفوسیت، ۲۵۵

تعهد برای تبدیل به رده‌های سلول B و T و تکثیر پیش‌سازها، ۲۵۶

اپی‌ژنتیک، RNAهای کوچک (microRNA) و تکامل لنفوسیت، ۲۵۸

بازآرایی ژنی و بروز گیرنده آنتی‌ژن، ۲۵۹

روندهای گزینش در تشکیل گنجینه لنفوسیت‌های B و T، ۲۵۹

بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن در لنفوسیت‌های B و T، ۲۶۱

سازمان‌یابی ژن‌های Ig و TCR در ژن‌های پایه (رده زاینده)، ۲۶۲

نوترکیبی (D)J، ۲۶۵

ایجاد تنوع در سلول‌های B و T، ۲۷۱

تکامل لنفوسیت B، ۲۷۴

مراحل تکامل لنفوسیت B، ۲۷۴

گزینش گنجینه سلول B بالغ، ۲۸۲

تکامل لنفوسیت‌های T، ۲۸۳

نقش تیموس از بلوغ سلول T، ۲۸۳

مراحل بلوغ سلول T، ۲۸۵

روندهای گزینش در بلوغ سلول‌های $T\alpha\beta$ محدود به MHC، ۲۸۹

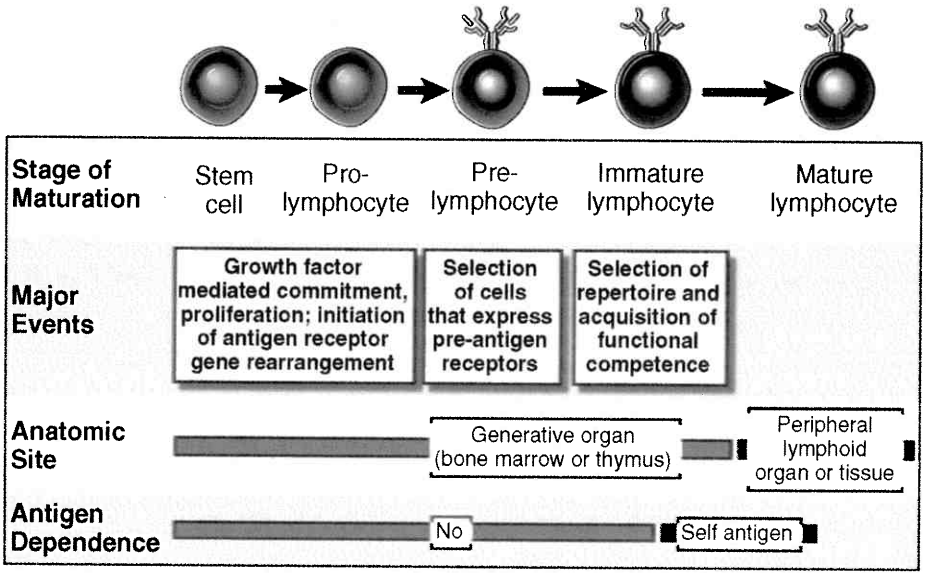
لنفوسیت‌های $T\gamma\delta$، ۲۹۳

چکیده، ۲۹۴

لنفوسیت‌ها با گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیار متنوعی که بروز می‌دهند، انواع گوناگونی از مواد بیگانه را شناسایی می‌کنند. چنین تنوعی طی تکامل لنفوسیت‌های B و T بالغ از سلول‌های پیش‌ساز به‌وجود می‌آید. سلول پیش‌ساز، گیرنده آنتی‌ژنی ندارد و نمی‌تواند آنتی‌ژن را شناسایی و به آن پاسخ دهد. به روندی که طی آن لنفوسیت‌های پیش‌تاز در تیموس و مغز استخوان به لنفوسیت‌های بالغ تمایز می‌یابند و در اعضای لنفوئید محیطی تجمع می‌کنند. **تکامل لنفوسیت**[1] با **بلوغ لنفوسیت**[2] می‌گویند (واژگان تکامل و بلوغ در این بخش به‌جای یکدیگر به‌کار برده می‌شوند). مجموعه گیرنده‌های جداگانه آنتی‌ژنی و در نتیجه، ویژگی اختصاصی بودن که طی بلوغ لنفوسیت‌های B و T ایجاد و بارز می‌شود. **گنجینه ایمنی**[3] را شکل می‌دهند. بلوغ با پیام‌هایی از گیرنده‌های سطح سلول که دو نقش مهم دارند، آغاز می‌گردد. این پیام‌ها موجب پیشبرد تکثیر سلول‌های پیش‌تاز گردیده و هم‌چنین بیان عوامل رونویسی را القا می‌نمایند. کارکرد عوامل رونویسی با هم سبب به راه افتادن بازآرایی ژن‌های گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن و متعهدشدن سلول‌های در حال تکامل به تمایز به سلول B و T، می‌شوند. بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن رویدادی کلیدی در متعهدشدن سلول پیش‌تاز برای تمایز به سلول لنفوئیدی می‌باشد.

فصل را با بیان روند متعهدشدن برای ایجاد رده‌های لنفوسیت B و T آغاز می‌کنیم و سپس به بحث پیرامون

1. Lymphocyte development
2. Lymphocyte maturation
3. Immune repertoire



شکل ۱-۸. مراحل بلوغ لنفوسیت. تکامل لنفوسیت B و T شامل توالی مراحل از بلوغ است که در شکل نشان داده شده است. مراحل بلوغ سلول B مشخص شده است. مراحل اصلی بلوغ سلول T نیز مشابه این مراحل است.

برخی از ویژگی‌های مشترک تکامل سلول B و T می‌پردازیم. در ادامه، روندهای منحصر به فرد بلوغ سلول‌های B و سپس رده لنفوسیت T بیان خواهد شد.

مروری کلی بر تکامل لنفوسیت

بلوغ لنفوسیت B و T از وقایع متوالی تشکیل شده است که در اعضای لنفوئید زایا (مرکزی) روی می‌دهند (شکل ۱-۸) این وقایع به شرح زیر است:

- ***متعهدشدن سلول‌های پیش‌تاز***[1] برای تمایز به رده‌های سلول B یا T.
- ***تکثیر*** سلول‌های پیش‌تاز و متعهد در مراحل اولیه و اختصاصی تکامل، این امر سبب فراهم‌شدن مجموعه بزرگی از سلول‌ها می‌شود که می‌توانند لنفوسیت‌های کارا تولید نمایند.
- ***بازآرایی متوالی و مرتب ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن و بروز پروتئین‌های گیرنده آنتی‌ژن*** (واژگان بازآرایی و نوترکیبی به‌جای یکدیگر به‌کار می‌روند).
- ***رویدادهای گزینش***[2] که موجب حفظ سلول‌های تولیدکننده پروتئین‌های صحیح گیرنده آنتی‌ژن و حذف سلول‌های بالقوه خطرزا که به‌طور قوی آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، می‌گردند. این نظارت در روند تکامل لنفوسیتی باعث می‌شود که فقط لنفوسیت‌های بارزکننده گیرنده‌های کارآمد با اختصاصی بودن مناسب بالغ شده و وارد سیستم ایمنی محیطی شوند.
- ***تمایز سلول‌های B و T به زیرگروه‌های کارکردی مختلف که از نظر فنوتایپ نیز متمایز از هم هستند.*** سلول‌های B به سلول‌های B فولیکولی، ناحیه حاشیه‌ای و B-1 تکامل یافته و سلول‌های T به لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ و سلول‌کش $CD8^+$ و همچنین سلول‌های T گاما دلتا ($\gamma\delta$) تکامل می‌یابند. این تمایز به گروه‌های مختلف موجب تخصصی‌شدن، که یکی از مشخصات اصلی ایمنی تطبیقی است، می‌شود.

در ادامه همین فصل ویژگی‌های هر یک از این وقایع که

1. Commitment of progenitor cells
2. Selection events

در هر دو نوع رده‌های لنفوسیت B و T مشترک و رایج است، توصیف خواهد شد.

تعهد برای تبدیل به رده‌های سلول B و T و تکثیر پیش‌سازها

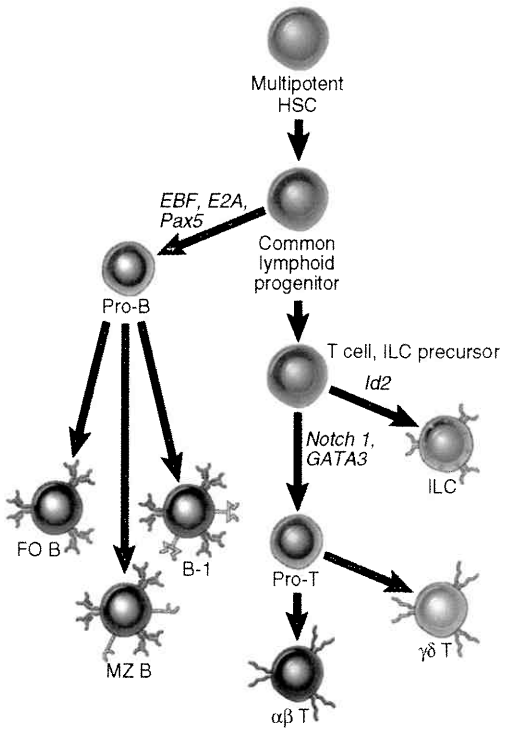
سلول‌های بنیادی چندتوانه [1] ***در مغز استخوان (و کبد در جنین)، از سلول‌های بنیادی خون‌ساز*** [2] ***(HECs) می‌باشند و همه رده‌های سلول‌های خونی از جمله رده لنفوسیتی را تولید می‌نمایند.*** سلول‌های بنیادی خون‌ساز به سلول‌های پیش‌ساز لنفوئیدی مشترک[3] تمایز می‌یابند. سلول‌های فوق می‌توانند به سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و برخی از سلول‌های دندریتیک تکامل یابند (شکل ۲-۸). بلوغ سلول‌های B از سلول‌های پیش‌تاز متعهد به‌طور عمده در مغز استخوان و ژیش از تولد در کبد جنین، صورت می‌گیرد. سلول‌های بنیادی منشأ کبد جنینی به‌طور عمده به نوعی از سلول B به نام سلول‌های B-1 در جوندگان به‌طور کامل توصیف شده‌اند) تبدیل می‌شوند. در حالی که سلول‌های بنیادی خون‌ساز حاصله از مغز استخوان اغلب به سلول‌های B گردشی (سلول‌های B فولیکولی) تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های T پیش‌ساز، قبل از تولد، کبد جنینی و یا پس از تولد مغز استخوان را ترک کرده و به تیموس مهاجرت می‌نمایند. عمده سلول‌های T که سلول‌های T آلفا بتا هستند، از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مغز استخوان منشأ می‌گیرند و اکثر سلول‌های T گاما دلتا از سلول‌های بنیادی خون‌ساز کبد جنینی ایجاد می‌گردند. به‌طور کلی سلول‌های B و T که در مراحل اولیه زندگی جنینی تولید می‌شوند دارای گیرنده آنتی‌ژن با تنوع کمتری می‌باشند. علی‌رغم تفاوت آناتومیک، به‌طور اساسی وقایع اولیه بلوغ هر دو لنفوسیت B و T مشابه است.

متعهد شدن برای تبدیل به رده‌های B یا T مربوط به دستورالعمل دریافتی از گیرنده‌های سطح سلول می‌باشد. روند تکامل به دنبال القای تنظیم‌کننده‌های اختصاصی رونویسی که موجب هدایت روند تمایز سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیتی مشترک به سلول B یا T می‌شوند، مشخص می‌گردد. گیرنده‌های سطحی سلول و عوامل رونویسی که در متعهدشدن سلول‌های پیش‌تاز نقش دارند، پروتئین‌های خاصی را القا می‌نمایند. پروتئین‌های مزبور در بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن و ایجاد جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن در دسترس (برای این پروتئین‌ها)، دخالت دارند. در مورد تکامل سلول‌های B جایگاه زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (Ig)، که دارای کروماتین «بسته» می‌باشد، باز می‌شود و در دسترس پروتئین‌های واسط بازآرایی و بیان ژن گیرنده آنتی‌ژن، قرار می‌گیرد. در سلول‌های T آلفا بتای در حال تکامل، ابتدا جایگاه ژنی زنجیره بتای گیرنده سلول T (TCR) در دسترس قرار می‌گیرد. افزون بر ژن‌هایی که در روند بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن دخالت دارند، ژن‌های دیگری که مراحل بعدی تمایز سلول‌های T و B را هدایت می‌نمایند نیز بارز می‌شوند.

انواع مختلفی از عوامل رونویسی، تکامل رده‌های سلول‌های B و T را از پیش‌سازهای غیرمتعهد هدایت می‌کنند (بازگشت به شکل ۲-۸). پروتئین Notch-1 عضوی از خانواده Notch، در سلول‌های پیش‌تاز لنفوئیدی فعال شده و با نوعی عامل رونویسی به نام GATA-3، لنفوسیت‌های در حال تکامل را برای تمایز به رده T متعهد می‌سازند. این عوامل تنظیم‌کننده رونویسی در القای شماری از ژن‌های مورد نیاز برای مراحل بعدی تکامل سلول‌های T آلفا بتا، نقش دارند. ژن‌های هدف بعدی (فرودست[4]) شامل اجزای Pre-TCR و اجزای ماشین نوترکیبی V(D)J، در ادامه توصیف خواهند شد. در سلول‌های B، عوامل رونویسی EBF و E2A در القای عامل رونویسی دیگری به نام Pax-5 نقش دارند. این سه عامل رونویسی با هم از طریق تسهیل بروز تعدادی از ژن‌ها، در القای روند متعهدشدن به تمایز به رده سلول B کارآمد هستند. ژن‌های مزبور که با جزئیات در ادامه تشریح خواهند شد، شامل آن‌هایی هستند که رمزکننده پروتئین‌های Rag-1 و Rag-2، زنجیره‌های سبک جانشین و پروتئین‌های Igα و Igβ، که در انتقال پیام از گیرنده Pre-B و گیرنده سلول B نقش دارند، می‌باشند. کارکرد این گیرنده‌ها در تکامل سلول B در ادامه در همین فصل مورد بحث قرار می‌گیرد.

---

1. Pluripotent
2. Hematopoietic stem cells (HSCs)
3. Common lymphoid progenitors
4. Downstream



شکل ۲-۸. سلول‌های بنیادی چندتوانه، رده‌های متمایز B و T را تولید می‌کنند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs)، سلول‌های پیش‌تاز خونی را ایجاد می‌کنند. نوعی از این سلول‌های پیش‌تاز به نام پیش‌تاز لنفوئیدی مشترک (CLP) (در شکل نشان داده شده است)، می‌باشد. سلول‌های CLP به‌طور عمده سلول‌های B و T را ایجاد می‌کنند، اما احتمال دارد که در تولید سلول‌های NK و برخی از سلول‌های دندریتیک (نشان داده نشده است) نیز نقش داشته باشند. سرانجام به سلول‌های B فولیکولی (FO) سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (MZ) و سلول‌های B-1 تمایز می‌یابند. سلول‌های pro-T ممکن است متعهد به تولید هر یک از رده‌های سلول T آلفا بتا یا گاما دلتا، شوند. متعهد شدن به رده T وابسته به انتقال پیام با Notch1 می‌باشد. درون‌سلولی Notch-1 واسطه فعال‌شدن رونویسی از ژن‌های T همراه با دیگر عوامل رونویسی درای GATA-3 است. متعهدشدن به رده B ابتدا با واسطه عوامل رونویسی EBF و E2A و سپس Pax-5 صورت می‌گیرد. این عوامل رونویسی با یکدیگر برای القای رونویسی از ژن‌های اختصاصی سلول B و ماشین نوترکیبی عمل می‌نمایند (عوامل رونویسی به‌صورت ایتالیک نشان داده شده‌اند).

طی تکامل سلول B و T، سلول‌های پیش‌تاز متعهد، نخست در پاسخ به سایتوکاین‌ها و سپس در پاسخ به پیام‌های ایجادشده از گیرنده پیش‌گیرنده آنتی‌ژنی تکثیر می‌یابند و آن سلول‌هایی راکه بازآرایی نخستین ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی را با موفقیت گذرانده‌اند، گزینش می‌شوند. تکثیر سلولی باعث می‌شود که تعداد کافی از سلول‌های پیش‌تاز تولید شود و بدین طریق در ادامه، گنجینه بسیار متنوعی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن بالغ ایجاد می‌گردد. در جوندگان سایتوکاین IL-7 تکثیر پیش‌سازهای سلول T و B را هدایت نموده و در انسان این سایتوکاین برای تکثیر پیش‌تاز سلول T و نه سلول B، مورد نیاز است. IL-7 از سلول‌های زمینه‌ای (استرومال) مغز استخوان و سلول‌های اپی‌تلیال و دیگر سلول‌های تیموس تولید می‌شود. موش‌هایی که ژن IL-7 یا گیرنده IL-7 آن‌ها جهش یافته است، دچار نقص در بلوغ پیش‌سازهای لنفوسیتی در ابتدایی‌ترین مراحل تکامل خود هستند، بنابراین مبتلا به کمبود شدید سلول‌های T و B بالغ می‌باشند. جهش‌ها در زنجیره گامای مشترک که یک پروتئین مشترک در ساختار گیرنده‌های چندین سایتوکاین شامل IL-2، IL-7 و IL-15 می‌باشد، موجب بروز نوعی نقص ایمنی به نام بیماری نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به کروموزوم X[1] (X-SCID) می‌شود. مشخصه این بیماری توقف روند کامل سلول T و NK است، اما تکامل سلول B طبیعی است. این عوارض نیاز به IL-7 در تکامل سلول T انسان و نیز IL-15 برای سلول‌های NK می‌باشد.

بزرگترین توسعه تکثیری پیش‌سازهای لنفوسیتی پس از بازآرایی موفقیت‌آمیز ژن‌های رمزکننده یکی از دو زنجیره گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T، رخ می‌دهد که پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژنی را می‌سازند (در ادامه توضیح داده می‌شود). پیام‌های تولید شده از پیش‌گیرنده آنتی‌ژن، مسئول گسترده‌تر شدن تکامل لنفوسیت‌ها نسبت به سایتوکاین‌هایی مانند IL-7 می‌باشند.

1. X-linked severe combined immunodeficiency disease

اپی‌ژنتیک، micro RNA ها و تکامل لنفوسیت

در تکامل لنفوسیت، بسیاری از رویدادهای هسته با سازوکارهای اپی‌ژنتیک تنظیم می‌شوند. اپی‌ژنتیک به مجموعه سازوکارهایی اشاره دارد که بیان ژن را کنترل می‌کند (هم‌چنین بازآرایی ژن در تکامل لنفوسیت‌ها و فراتر از توالی DNA در ژن‌های جداگانه می‌باشد). DNA به‌صورت کروموزوم‌هایی می‌باشد که به‌صورت محکم به هیستون‌ها و پروتئین‌های غیرهیستونی متصل شده است و آنچه امروزه به‌عنوان کروماتین شناخته می‌شود را به‌وجود می‌آورد. DNA در کروماتین به گرد یک هسته پروتئینی از اکتامرهای هیستون (هشت عدد هیستون) چرخیده و ساختارهایی که نوکلئوزوم نامیده می‌شود را به‌وجود می‌آورد. این نوکلئوزوم‌ها ممکن است به‌خوبی از دیگر نوکلئوزوم‌ها جدا شده یا به شدت متراکم باشند. بنابراین کروماتین ممکن است یا به شکل ساختارهای به نسبت شل مانندی دیده شود که به آن یوکروماتین می‌گویند که در آن ژن‌ها حضور داشته و از روی آن‌ها رونویسی صورت می‌گیرد، یا به شکل ساختارهای بسیار متراکمی دیده شود که به آن هتروکروماتین گویند که در آن ژن‌ها در حالت خاموش نگه‌داری می‌شوند. بنابراین سازماندهی ساختارهای بخش‌های کروموزوم در سلول‌های گوناگون، فرق دارد که باعث می‌شود ژن‌های خاصی درمعرض اتصال عوامل رونویسی خاصی قرار گرفته و درعوض همان ژن‌ها ممکن است در دیگر سلول‌ها، از دسترس عوامل رونویسی دور باشند.

سازوکارهایی را که در کروماتین باعث می‌شوند ژن‌ها در دسترس یا دور از دسترس قرار گیرند، سازوکارهای اپی‌ژنتیک در نظر می‌گیرند. این‌ها عبارتند از: میتلاسیون DNA بر روی بنیان‌های خاص تیروزین می‌باشد که در کل، موجب خاموش شدن ژن‌ها می‌گردد، تغییرات پس ترجمه‌ای دنباله‌های هیستونی در نوکلئوزوم‌ها (به‌عنوان استیلاسیون، متیلاسیون و یوبی‌کوئیتیناسیون) که ممکن است برحسب هیستون تغییر یافته و ماهیت تغیرات باعث فعال‌شدن یا غیرفعال‌شدن ژن‌ها گردد، هم‌چنین تغییر وضعیت[1] فعال در کروماتین‌ها با پروتئین‌هایی به نام مجموعه‌های تغییر وضعیت انجام می‌گیرد که هم می‌تواند بیان ژن را افزایش داده و هم مهار کند و در نهایت خاموش کردن بیان ژن‌ها با کمک RNA های غیررمزکنند.

- تغییرات هیستون‌ها در نواحی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن برای فراخوانی پروتئین‌هایی که نوترکیبی ژن‌ها را میانجی‌گری می‌کنند، مورد نیاز است. این کار برای شکل‌گیری ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی کاربردی، ضروری است.
- متعهدشدن به رده CD4 در مقابل CD8 در طی تکامل سلول T به سازوکارهای اپی‌ژنتیک وابسته می‌باشد که بیان ژن CD4 را در سلول‌های T $CD8^+$ خاموش می‌کند. به‌کارگیری تغییرات کروماتین، موجب این خاموشی می‌گردد که ژن CD4 را در حالت هتروکروماتین دور از دسترس قرار می‌دهد.
- در فصل ۷ در مورد microRNA ها و نقش آن‌ها در فعال‌سازی سلول‌های T صحبت کردیم. آن‌ها به شیوه‌های چشمگیر تعدیل بیان ژن و پروتئین را طی تکامل سلول T برعهده می‌گیرند. هم‌چنان‌که در فصل ۷ گفته شد، Dicer آنزیمی کلیدی در ساخت miRNA می‌باشد. حذف Dicer در رده سلول T منجر به نبود ترجیحی سلول‌های T تنظیمی و در نتیجه گسترش یک فنوتایپ خودایمن مشابه با آنچه که در غیاب ژن FoxP3 (در فصول ۱۵ و ۲۱ بیان خواهد شد) دیده می‌شود را موجب می‌شود. نبود Dicer در رده سلول B منجر به توقف گذر از مرحله pro-B به مرحله pre-B می‌شود (با جزئیات بیش‌تر در بخش‌های بعد بحث می‌شود) که به‌طور ابتدایی سلول‌های pre-B مستعد آپوپتوز می‌گردند. اعضای یک خانواده miRNA اختصاصی، یعنی خانواده miR17-92، نقشی کلیدی در جلوگیری از مرگ سلول‌های pre-B بر اثر آپوپتوز دارند. این خانواده به‌صورت مستقیم از بیان Bim که یک پروتئین پیش آپوپتوزی از خانواده Bcl-2 می‌باشد و نیز از بیان PTEN که یک اینوزیتول فسفاتاز می‌باشد و به‌صورت مثبت در القای بیان Bim مشارکت داشته، جلوگیری می‌کند. مطالعات حذف ژن آشکار کرده‌اند که دیگر miRNA های اختصاصی در دیگر مراحل تکامل سلول B و T نیز درگیر می‌باشند.

---

1. Remodeling

بازآرایی ژنی و بروز گیرنده آنتی‌ژن

بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن، رویدادی کلیدی در تکامل لنفوسیت‌ها است و برای ایجاد گنجینه متنوع لنفوسیتی لازم است. همان‌طور که در فصل هفتم بیان شد، هر کلون از لنفوسیت‌های B و T، گیرنده آنتی‌ژنی مخصوص به خود را تولید می‌کنند. احتمال می‌رود در هر فرد 10^7 یا بیش‌تر، کلون لنفوسیتی مختلف از لنفوسیت‌های B یا T یا گیرنده منحصر به فرد وجود داشته باشد. توانایی هر فرد برای سازمان‌دهی چنین گنجینه متنوعی طوری تنظیم می‌شود که به تعداد زیادی ژن، نیاز نباشد؛ در غیر این‌صورت قسمت اعظم ژنوم پستانداران می‌بایست به رمزدهی مولکول‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و گیرنده سلول T (TCR) اختصاص می‌یافت.

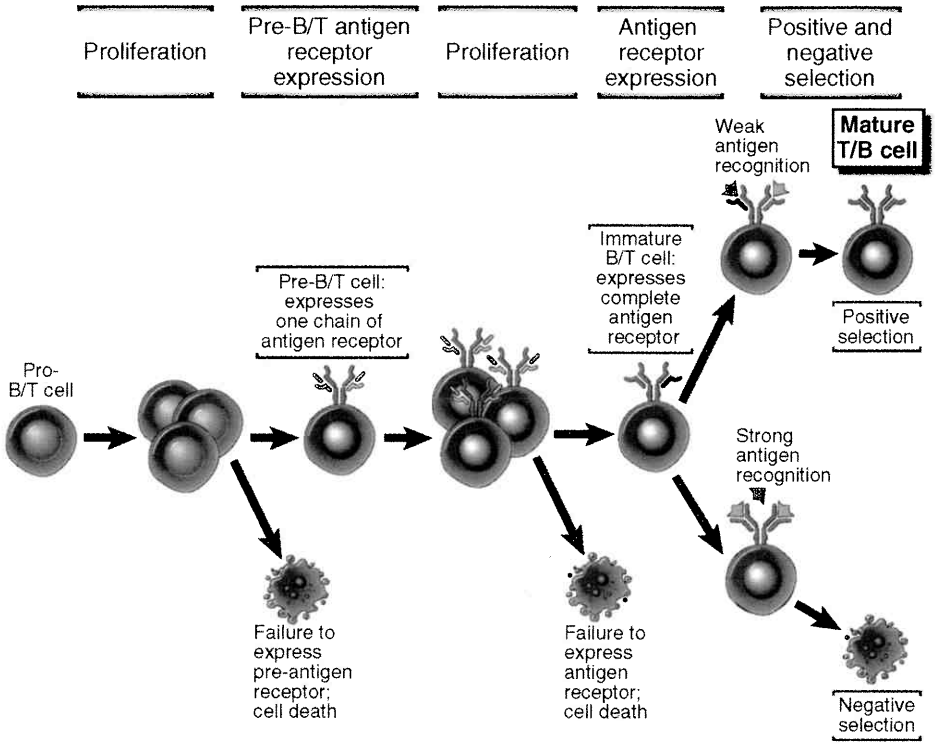
ژن‌های کارآمد گیرنده آنتی‌ژنی در سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان و در سلول‌های T نابالغ در تیموس، طی روندی به نام بازآرایی ژن، تولید می‌شوند. روند بازآرایی ژن سبب تولید شمار عظیمی از اگزون‌های رمزکننده نواحی متغیر از بخش به نسبت کوچکی از ژنوم می‌شود. در هر یک از لنفوسیت‌های در حال تکامل، یکی از قطعات ژنی فراوان ناحیه متغیر به‌طور اتفاقی انتخاب و به فرودست قطعه DNA متصل می‌شود. وقایع بازآرایی ژن که منجر به تولید گیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌شود، مستقل از حضور آنتی‌ژن هستند و تحت تأثیر آن نیز نمی‌باشند. به‌عبارتی دیگر، همان‌طور که فرضیه گزینش کلونی (دودمانی) پیشنهاد می‌کند، گیرنده‌های آنتی‌ژن متنوع پیش از برخورد با آنتی‌ژن‌ها تولید و بیان می‌شوند (بازگشت به شکل ۷-۱ در فصل ۱). جزئیات مولکولی بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن در ادامه همین فصل شرح داده خواهد شد.

روندهای گزینش در شکل‌گیری گنجینه لنفوسیت‌های B و T

روند تکامل لنفوسیت مراحلی به نام نقاط وارسی[1] دارد که در این نقاط سلول در حال تکامل ارزیابی می‌شود و فقط در صورتی که مرحله قبلی با موفقیت تکمیل شده باشد، روند بلوغ ادامه می‌یابد. یکی از این نقاط، تولید موفقیت‌آمیز یکی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی گیرنده آنتی‌ژن دو زنجیره‌ای است و نقطه وارسی دوم وابسته به هم‌آوری کامل گیرنده است. ضرورت عبور از این نقاط وارسی این اطمینان را فراهم می‌آورد که فقط آن دسته از لنفوسیت‌هایی که با موفقیت روند بازآرایی ژنی گیرنده آنتی‌ژن را پشت سر گذاشته و به احتمال زیاد سلول‌های کارآمدی می‌باشند، برای بلوغ انتخاب خواهند شد. روندهای گزینش دیگری پس از بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن وارد عمل شده و موجب حذف لنفوسیت‌های واکنش‌گر با خودی بالقوه زیان‌آور می‌شوند. هم‌چنین این روندهای گزینش سبب متعهدشدن سلول‌های در حال تکامل به تمایز به رده خاصی می‌شوند. اصول کلی این روندها در ادامه به‌طور خلاصه بیان خواهند شد.

پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژنی[2] و گیرنده‌های آنتی‌ژن پیام‌هایی را انتقال می‌دهند که در تکامل لنفوسیت نقش داشته و برای بقای این سلول‌ها و تکثیر و ادامه روند بلوغ آن‌ها ضروری می‌باشد (شکل ۳-۸). گیرنده‌های پیش آنتی‌ژنی که در سلول‌های B به نام pre-BCR و در سلول‌های T به نام pre-TCR خوانده می‌شوند، ساختارهایی را برای پیام‌رسانی طی تکامل سلول‌های B و T ایجاد می‌کنند که تنها یکی از دو زنجیره پلی‌پپتید حاضر در گیرنده آنتی‌ژنی بالغ را دارا می‌باشند. pe-BCRها دارای زنجیره سنگین مو (μ) و pre-TCRها دارای زنجیره β می‌باشند. برای بروز ژن μ در ایمونوگلوبولین‌ها یا بروز ژن β در TCR، سلول‌های B و T باید دچار بازآرایی ژن در گیرنده‌های آنتی‌ژنی شوند. باز آرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن، شامل بازشدن جایگاه ژن گیرنده آنتی‌ژن خاص (مانند جایگاه ژی TCR در سلول‌های T و جایگاه Ig در سلول B) و اتصال قطعات DNA در این جایگاه بوده که موجب ایجاد ژن گیرنده آنتی‌ژن کارآمدی خواهد شد. در طی این روند، بازهای بین دو قطعه ژنی به‌طور تصادفی حذف یا اضافه شده و به دنبال آن دو قطعه به هم وصل می‌شوند. این امر باعث به حداکثر رسیدن تنوع در گیرنده‌ها خواهد شد. در سلول‌های B در حال تکامل، نخستین ژن گیرنده آنتی‌ژن که به‌طور کامل بازآرایی می‌شود، ژن زنجیره سنگین (H) ایمونوگلوبولین (Ig) است. در سلول‌های T آلفا بتا، ابتدا زنجیره بتا از TCR بازآرایی می‌گردد. سلول‌هایی که

1. Check points
2. Pre-antigen receptors



شکل ۳-۸. نقاط وارسی در بلوغ لنفوسیت. طی روند تکامل، لنفوسیت‌هایی که گیرنده‌های لازم برای ادامه تکثیر و بلوغ را بارز می‌کنند، برای بقا گزینش می‌شوند و سلول‌هایی که گیرنده‌های کارآمدی بارز نمی‌کنند در روند آپوپتوز از بین می‌روند. گزینش مثبت و منفی موجب بقای سلول‌ها با اختصاصی بودن مناسب می‌شوند. حضور نقاط وارسی متعدد، ضامن بلوغ سلول‌ها با گیرنده‌های مفید می‌باشند.

ژن‌های زنجیره سنگین Ig آن‌ها به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی شده است. پروتئین زنجیره سنگین H ایمونوگلوبولین (Ig) را بارز کرده و نوعی پیش‌گیرنده آنتی‌ژن با عنوان پیش ـ BCR هم‌آوری می‌گردد. در روشی مشابه، سلول‌های T در حال تکامل که بازآرایی ژن زنجیره بتای TCR موفقیت‌آمیز داشته‌اند، پروتئین زنجیره β را سنتز می‌نمایند. پروتئین مزبور نوعی پیش‌گیرنده آنتی‌ژن را به نام پیش ـ TCR ایجاد می‌کند. فقط در یک سوم سلول‌های B و T در حال تکامل که بازآرایی ژنی گیرنده‌های آنتی‌ژن را طی می‌کنند، بازآرایی به‌طور صحیح انجام می‌شود و فقط تعداد اندکی می‌توانند پروتئینی با اندازه کامل و مناسب تولید نمایند. اگر سلول‌ها بازآرایی ژنی موفقی در جایگاه‌های ژنی زنجیره μ ایمونوگلوبولینی و یا زنجیره بتای TCR نداشته باشند، پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژن بارز نمی‌شوند. بنابراین سلول‌ها پیام‌های مورد نیاز برای بقا را دریافت نمی‌کنند و در نتیجه در اثر مرگ برنامه‌ریزی شده سلول از بین می‌روند. pre-BCR مجموعه و Pre-TCR هم‌آوری شده، موجب فراهم آمدن پیام‌هایی برای بقا، تکثیر و پدیده‌ای به نام حذف آللی[1] (در ادامه بیان خواهد شد) و تکامل بعدی سلول‌های رده B و T اولیه می‌شوند. بنابراین بارزشدن پیش‌گیرنده آنتی‌ژن نخستین نقطه وارسی در روند تکامل لنفوسیت‌ها محسوب می‌گردد.

سپس سلول‌های B و T در حال تکامل، گیرنده‌های آنتی‌ژنی کاملی را بروز می‌دهند و براساس آنچه که این

1. Allelic exclusion

گیرنده‌ها توانایی یا ناتوانی در شناسایی داشته باشند، برای بقا گزینش می‌شوند. لنفوسیت‌هایی که با موفقیت نقطه وارسی پیش‌گیرنده آنتی‌ژنی را پشت سر می‌گذارند، ژن‌های دومین زنجیره BCR یا TCR را بازآرایی و بیان می‌کنند و در نهایت گیرنده آنتی‌ژنی کاملی را بروز می‌دهند. این در حالی است که آن‌ها هنوز نابالغ می‌باشند. در مرحله ای که این سلول‌ها هنوز نابالغ هستند، سلول‌های نامطلوبی که ساختارهای خودی را شناسایی می‌کنند، حذف می‌شوند و یا برای تغییر گیرنده‌های آنتی‌ژن تحریک می‌شوند. سلول‌هایی که گیرنده‌های آنتی‌ژن مفیدی را بارز کرده‌اند، بقا می‌یابند (شکل ۳-۸). حفظ لنفوسیت‌های بالقوه مفید طی روندی به نام گزینش مثبت[1] صورت می‌گیرد. این رویداد تکاملی با متعهدشدن رده، یعنی روندی که در آن زیرگروه‌های لنفوسیتی تولید می‌شوند، همراه است. در رده سلول T، گزینش مثبت سبب بلوغ آن دسته از سلول‌های T می‌شود که مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی را شناسایی می‌کنند و هم‌چنین بیان مولکول‌های کمک گیرنده در سلول T (CD8 یا CD4) مطابق با شناسایی مولکول MHC نوع مناسب (یعنی MHC کلاس I یا II) می‌باشد. سلول‌های T بالغ، که پیش‌سازهای آن‌ها به‌طور مثبت با مولکول‌های MHC خودی در تیموس گزینش شده‌اند، قادرند آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه عرضه‌شده با همان مولکول‌های MHC خودی بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را در بافت‌های محیطی شناسایی کنند. در رده سلول B گزینش مثبت موجب حفظ سلول‌های بارزکننده گیرنده خواهد شد و این رویداد با تولید زیرگروه‌های مختلف این سلول همراه می‌باشد که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

گزینش منفی[2] باعث خواهد شد لنفوسیت‌های در حال تکاملی که گیرنده‌های آن‌ها به آنتی‌ژن‌های خودی عرضه شده در اعضای لنفوئید زایا با میل پیوندی زیاد متصل می‌گردند، حذف شده و یا مجبور به تغییر شوند. سلول‌های B و T در حال رشد مدت کوتاهی پس از بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن، به گزینش منفی حساس خواهند بود. سلول‌های T در حال تکامل با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی یا روند آپوپتوز، طی روندی به نام حذف کلونی[3] (دودمانی)، حذف می‌شوند. سلول‌های B نابالغ که به‌طور قوی با خودی واکنش می‌دهند، ممکن است ژن ایمونوگلوبولین آن‌ها دچار بازآرایی مجدد شده و از حالت خودواکنش‌گری بگریزند. این پدیده را ویرایش گیرنده[4] می‌گویند. اگر ویرایش گیرنده نیز موفقیت‌آمیز نباشد. سلول‌های B خودواکنش‌گر طی روندی به نام حذف کلونال از بین می‌روند. گزینش منفی لنفوسیت‌های در حال تکامل سازوکاری مهم برای حفظ تحمل به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشد؛ این حالت را تحمل مرکزی[5] می‌گویند (بازگشت به فصل ۱۵).

با این مقدمه، بحث را با بیان جزئیات بیش‌تر بلوغ لنفوسیت‌ها و شرح وقایع مهم در بازآرایی و بروز ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن ادامه می‌دهیم.

بازآرایی ژن‌های گیرنده در لنفوسیت‌های B و T

ژن‌هایی که رمزکننده گیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع لنفوسیت‌های B و T هستند، در هر لنفوسیت از طریق بازآرایی قطعات ژنی ناحیه متغیر[6] (V) با قطعات ژنی تنوع[7] (D) و اتصالی[8] (J) تولید می‌شوند. هر اگزون بازآرایی شده برای هر ژن گیرنده آنتی‌ژنی از طریق اتصال یک قطعه ژنی V فرادست (بالادست) به یک قطعه فرودست (پایین‌دست) در همان کروموزوم، ایجاد می‌شود. این روند تخصص‌یافته بازآرایی ژن اختصاصی جایگاه، موسوم به نوترکیبی V(D)J[9] می‌باشد (واژه نوترکیبی و بازآرایی به‌جای هم مورد استفاده قرار می‌گیرند). توضیح سازوکارهای بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن و به‌عبارتی اساس ایجاد تنوع در سیستم ایمنی یک از کشف‌های شگرف در ایمنی‌شناسی نوین می‌باشد.

نخستین دیدگاه‌ها در مورد نحوه شکل‌گیری میلیون‌ها گیرنده آنتی‌ژنی متفاوت از تعداد اندکی ژن، حاصل آنالیز توالی‌های اسیدآمینه‌ای مولکول‌های ایمونوگلوبولین است. این پژوهش‌ها نشان دادند که زنجیره‌های پلی‌پپتیدی

1. Positive selection
2. Negative selection
3. Clonal deletion
4. Receptor editing
5. Central tolerance
6. Variable
7. Diversity
8. Joining
9. V(D)J recombination

آنتی‌بادی‌های ایزوتایپی خاص، پایانه‌های کربوکسیلی (یعنی دمین‌های ثابت زنجیره‌های سنگین و سبک آنتی‌بادی‌ها) مشترکی دارند. در حالی که پایانه‌های آمینی آن‌ها که همان دمین‌های متغیر ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند، تفاوت چشمگیری دارند (بازگشت به فصل ۵). برخلاف نظر غالب در ژنتیک مولکولی یعنی «فرضیه یک ژن ـ یک پلی‌پپتید»، در سال ۱۹۶۵ پیشنهاد شد که هر زنجیره آنتی‌بادی را حداقل دو ژن رمز می‌کند؛ یکی برای ناحیه متغیر و دیگری برای ناحیه ثابت. این دو ژن در سطح DNA یا RNA پیامبر (mRNA) به یکدیگر متصل می‌باشند و در نهایت مولکول‌های ایمونوگلوبولین کارآمدی ایجاد می‌کنند، یک دهه بعد مدرکی رسمی در تأیید این فرضیه ارائه شد. سوسومو تونگاوا[1] با استفاده از سلول‌های تومورزای تولیدکننده آنتی‌بادی موسوم به میلوما یا پلاسماسیتوما نشان داد که ساختمان ژن‌های ایمونوگلوبولین در این سلول‌ها با سلول‌های بافت‌های جنینی یا بافت‌های غیرلنفاوی که آنتی‌بادی ترشح نمی‌کنند، فرق دارد. این تفاوت‌ها در جریان تکامل سلول‌های B به این دلیل به‌وجود می‌آید که قطعات DNA در این جایگاه‌ها به‌طور اختصاصی به یکدیگر متصل می‌شوند. طی تکامل سلول‌های T نیز بازآرایی مشابهی در جایگاه‌های رمزکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی فرق روی می‌دهد. نحوه بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن در طی بلوغ لنفوسیت به بهترین شکل با توصیف سازمان‌یابی ژن‌های Ig و TCR بازآرایی نشده یا در ژن‌های پایه (رده زاینده)، شناخته شده است.

سازمان‌یابی ژن‌های Ig و TCR در ژن‌های پایه[2] (رده زاینده)

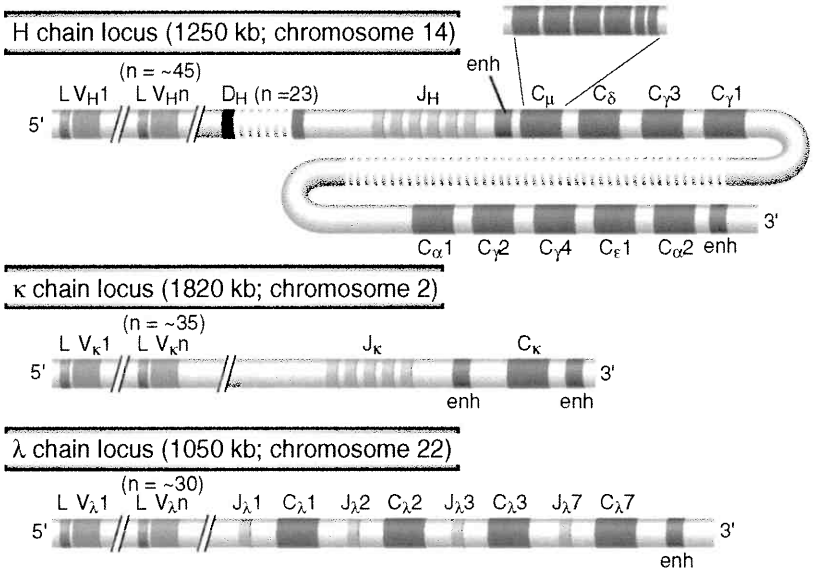
اساس سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی ایمونوگلوبولین و TCR در ژن‌های پایه، شبیه به هم است و مشخصه آن توالی‌های چندگانه جدا از هم بوده که رمزدهند دمین‌های متغیر و ثابت پروتئین‌های گیرنده می‌باشند. در لنفوسیت‌های مختلف توالی‌های ناحیه متغیر به توالی‌های ناحیه ثابت اتصال می‌یابند. نخست جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین (Ig) و سپس جایگاه ژنی TCR مورد بحث قرار می‌گیرد.

سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی ایمونوگلوبولین (Ig)

سه جایگاه ژنی مجزا، رمزکننده زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین، زنجیره سبک کاپا (κ) و زنجیره سبک لامبدا (λ) می‌باشند. هر یک از این جایگاه‌های ژنی در کروموزوم متفاوتی قرار دارند. سازمان‌یابی ژن‌های ایمونوگلوبولین انسان در شکل ۴-۸ و ارتباط قطعه‌های ژنی پس از بازآرایی با دمین‌های زنجیره‌های سبک و سنگین در شکل ۵A-۸ نشان داده شده است. ژن‌های ایمونوگلوبولین در همه پستانداران به شکلی مشابه سازمان‌یابی شده‌اند، هر چند که موقعیت آن‌ها بر روی کروموزوم و تعداد و توالی قطعات ژنی مختلف در هر جایگاه ژنی، ممکن است متفاوت باشد.

در انتهای ′۵ هر جایگاه ایمونوگلوبولینی، قطعه‌های ژنی متغیر (V) با طول هر کدام حدود ۳۰۰ جفت باز قرار دارند. تعداد قطعات ژنی V به‌طور چشمگیری در میان جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین مختلف و در بین گونه‌های متفاوت، متنوع می‌باشند. برای مثال، حدود ۳۵ ژن V در جایگاه ژنی زنجیره سبک کاپای انسان، ۳۰ ژن در جایگاه لامبدا و حدود ۴۵ ژن کارآمد در جایگاه ژنی زنجیره سنگین انسان وجود دارد؛ در حالی که جایگاه ژنی زنجیره سبک κ حدود ۳۰ ژن V و در جایگاه ژنی زنجیره سبک لامبدای موش فقط ۲ ژن V داشته و جایگاه ژنی زنجیره سنگین موش بیش از ۱۰۰۰ ژن V دارد که از آن‌ها حدود ۲۵۰ ژن کاربردی می‌باشند. برای هر جایگاه ژنی قطعات ژنی V طول زیادتری از DNA تا ۲۰۰۰ کیلوباز را به خود اختصاص داده‌اند. در انتهای ′۵ هر اگزون ناحیه V یک رشته نوکلئوتیدی قرار دارد که ۲۰ تا ۳۰ اسیدآمینه پایانه آمینی پروتئین ترجمه شده را رمز می‌کند. این اسید آمینه‌های انتهایی به‌طور معمول آب‌گریز هستند و پپتید راهبر (یا سیگنال)[3] را تشکیل می‌دهند. پپتید راهبر در هر نوع پروتئین ترشحی و درون غشایی تازه‌ساز وجود دارد و پروتئین‌های ساخته‌شده و یا در حال ساخت در ریبوزوم را به درون شبکه اندوپلاسمی هدایت می‌کند. در مکان اخیر پپتید راهبر به سرعت و پیش از آن که پروتئین به‌طور کامل

1. Susumu Tonegawa
2. Germline
3. Leader (or signal) peptide



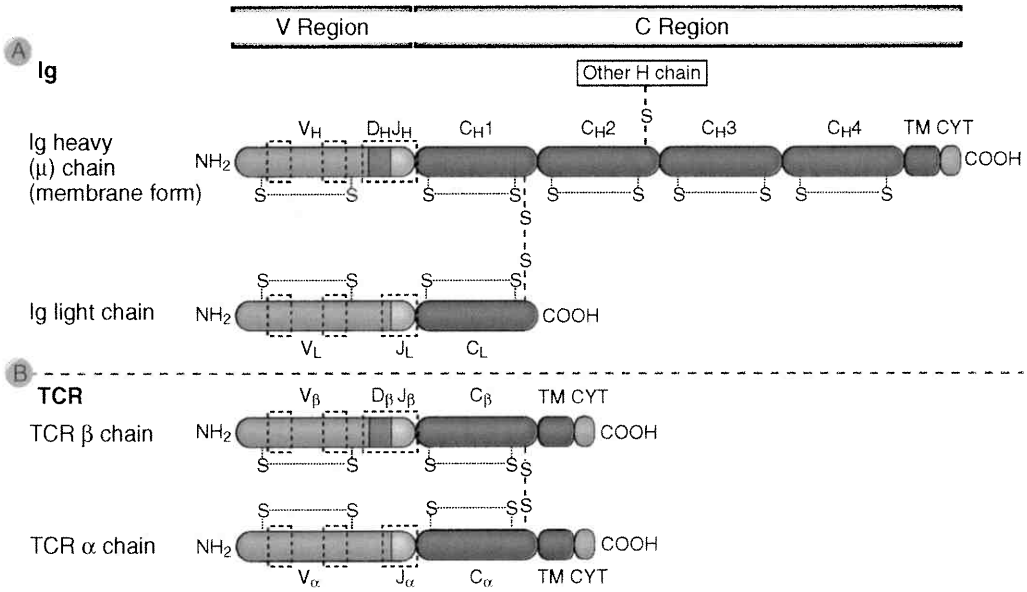
شکل ۴-۸. سازمان‌یابی جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین انسان در ژن رده زاینده. در شکل، جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین، زنجیره سبک کاپا و لامبدا نشان داده شده است. فقط ژن‌های کارکرددار (کارا) ارائه گردیده و برای سادگی، ژن‌های کاذب حذف شده‌اند. اگزون‌ها و اینترون‌ها در مقیاس حقیقی خود ترسیم نشده‌اند. هر ژن C_H به شکل مستطیل منفرد نشان داده شده ولی هر ژن مزبور شامل چندین اگزون می‌باشد که در مورد C_μ مشخص گردیده است. قطعات ژنی به ترتیب زیر نشان داده شده‌اند: L= راهبر (اغلب توالی پیام نامیده می‌شود)؛ V= متغیر؛ D= تنوع؛ J= اتصال؛ C= ثابت؛ enh= افزاینده.

ترجمه شود، تجزیه گردیده و از پروتئین جدا می‌شود، به‌طوری که این قطعه در پروتئین‌های کامل و بالغ وجود ندارد. فرادست هر اگزون راهبر، راه‌انداز V وجود دارد که رونویسی از این ناحیه آغاز می‌گردد، اما این امر پس از بازآرایی، همان‌طور که در ادامه بیان خواهد شد، به‌طور بهینه انجام خواهد شد.

در فواصلی مختلف از انتهای ′۳ ژن‌های V چندین قطعه ژنی J وجود دارد که بلافاصله فرودست آن‌ها اگزون‌های ناحیه ثابت (C) ویژه‌ای را دارد. اندازه قطعات J به‌طور معمول ۳۰ تا ۵۰ جفت باز طول دارند و با توالی‌های غیررمزکننده از یکدیگر جدا شده‌اند. بین قطعات V و J جایگاه ژنی H ایمونوگلوبولینی (Ig)، قطعات دیگری به نام قطعات D وجود دارد. مشابه ژن‌های V، تعداد ژن‌های J و D در جایگاه‌های مختلف ایمونوگلوبولین و در گونه‌های مختلف، متفاوت می‌باشند.

هر جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین دارای آرایش شخص و تعدادی از ژن‌های ناحیه C خاص می‌باشد. در انسان، جایگاه ژنی زنجیره سبک کاپا یک ژن C ($C\kappa$) دارد در حالی که جایگاه ژنی زنجیره سبک لامبدا دارای چهار ژن C ($C\lambda$) کارکردی می‌باشد. جایگاه ژنی زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین ۹ ژن C (C_H) دارد که به‌طور متوالی پشت سر هم قرار گرفته‌اند و رمزکننده ۹ ایزوتایپ و زیرکلاس مختلف می‌باشند (بازگشت به فصل ۵). ژن‌های $C\lambda$ و $C\mu$ هر کدام از یک اگزون تشکیل شده‌اند که رمزکننده کل دمین C زنجیره‌های سبک هستند. در مقابل، هر ژن C_H از ۵ یا ۶ اگزون تشکیل شده است. ۳ یا ۴ اگزون (در اندازه، مشابه قطعه ژنی V) به‌طور کامل رمزکننده ناحیه C هر کدام از ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین می‌باشند. ۲ اگزون کوچک‌تر، پایانه‌های کربوکسیلی شکل غشایی زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین شامل دمین‌های درون غشایی و سیتوپلاسمی را رمز می‌نماید (بازگشت به شکل ۵A-۸).

در پروتئین زنجیر سبک (کاپا یا لامبدا)، دمین V با



شکل ۵-۸. دمین‌های پروتئین‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و TCR. A. دمین‌های زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین (Ig). **B.** دمین‌های زنجیره‌های بتا و آلفای TCR، ارتباط بین قطعات ژنی Ig و TCR و ساختار دمینی زنجیره‌های پلی‌پپتیدی گیرنده آنتی‌ژنی نشان داده شده است. نواحی V و C هر پلی‌پپتید از قطعات ژنی متفاوتی رمزدهی می‌شوند. موقعیت پیوندهای دی سولفیدی (S-S) درون زنجیره‌ای و بین زنجیره‌ای تقریبی است. نواحی درون مستطیل نقطه‌چین، نشان‌دهنده نواحی بسیار متغیر (CDRs) می‌باشند. در زنجیره μ ایمونوگلوبولین و زنجیره‌های آلفا و بتای TCR، دمین‌های درونی درون غشایی (TM) و سیتوپلاسمی (CYT) از اگزون‌های مختلف و جدا از هم رمز می‌شوند.

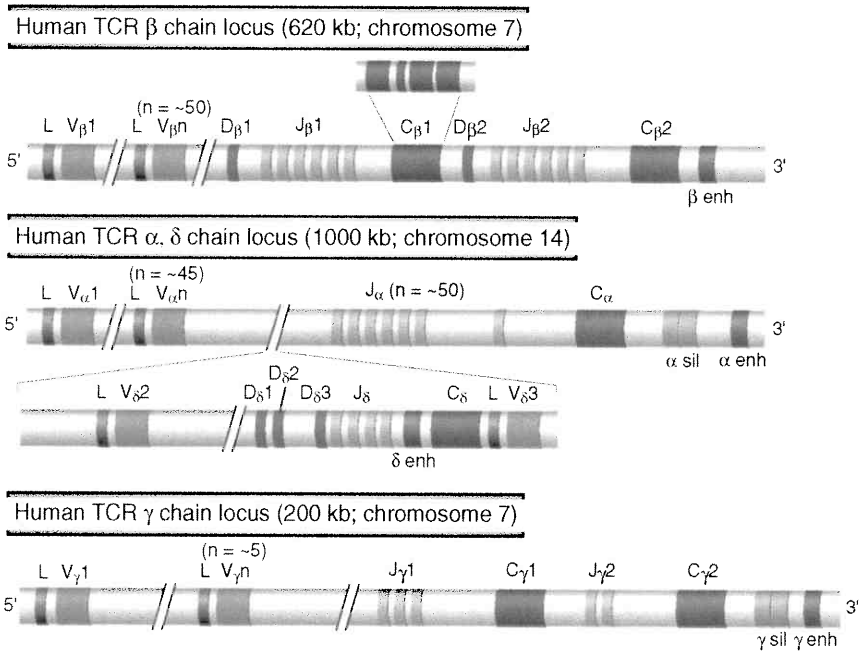
قطعات V و J، سومین ناحیه بسیار متغیر (هم‌چنین ناحیه تعیین‌کننده مکمل سه[1] یا CDR3 نیز نامیده می‌شود) در زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین و دمین‌های متغیر (V) زنجیره بتای TCR را تشکیل می‌دهند. در زنجیره سبک ایمونوگلوبولینی، توالی‌های اتصالی بین قطعات V و J بازآرایی شده و هم‌چنین قطعه J، سومین ناحیه بسیار متغیر را ایجاد می‌کنند. نواحی CRD1 و CRD2 در سلول پایه با قطعه ژنی V رمز می‌شوند. دمین‌های V و C مولکول‌های ایمونوگلوبولینی دارای ویژگی‌های مشترک ساختمانی شامل نوعی ساختمان سوم پروتئینی به نام چین‌خوردگی ایمونوگلوبولینی[2] می‌باشند. همان‌طور که در فصل پنجم بیان شد، پروتئین‌هایی که دارای این ساختار هستند، از اعضای ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها[3] به‌شمار می‌آیند.

توالی‌های غیررمزکننده در جایگاه ژنی ایمونوگلوبولین نقش مهمی در نوترکیبی و بروز ژن دارند. همان‌طور که در ادامه بیان خواهد شد، توالی‌هایی که روند نوترکیبی قطعات ژنی مختلف را هدایت می‌کنند در مجاورت قطعات رمزکننده ژن‌های ایمونوگلوبولینی قرار دارند و عبارتند از: راه‌اندازهای ژن V و دیگر عوامل تنظیم‌کننده Cis-acting نظیر نواحی کنترل جایگاه ژنی، افزایش‌دهنده‌ها[4]، که تنظیم‌کننده بروز ژن در سطح رونویسی می‌باشند.

سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی TCR

جایگاه ژنی TCR در ژن پایه (رده زاینده) شامل قطعات ژنی V و J بوده که قطعات ژنی J در فرادست اگزون‌های

1. Complementarity-determining region 3
2. Ig fold
3. Ig superfamily
4. Enhancers



شکل ۶-۸. سازمان‌یابی جایگاه ژنی TCR انسان در ژن رده زاینده. جایگاه‌های ژنی زنجیره آلفا، بتا، گاما و دلتای TCR نشان داده شده است. اگزون و اینترون‌ها در مقیاس حقیقی خود ترسیم نشده‌اند و ژن‌های کاذب غیرکارکردی (غیرکارا) نیز نشان داده نشده‌اند. هر ژن C به‌صورت مستطیل مجزا نشان داده شده است که خود شامل چندین اگزون می‌باشد، همانند آن‌چه برای جایگاه $C\beta1$ مشخص گردیده است. قطعه‌های ژنی به‌ترتیب زیر می‌باشد: L= راهبر (به‌طور معمول توالی پیام نیز نامیده می‌شود)؛ V= متغیر؛ D= ثابت؛ enh= افزاینده؛ sil= خاموش‌کننده (توالی‌هایی که رونویسی ژن TCR را کنترل می‌کنند).

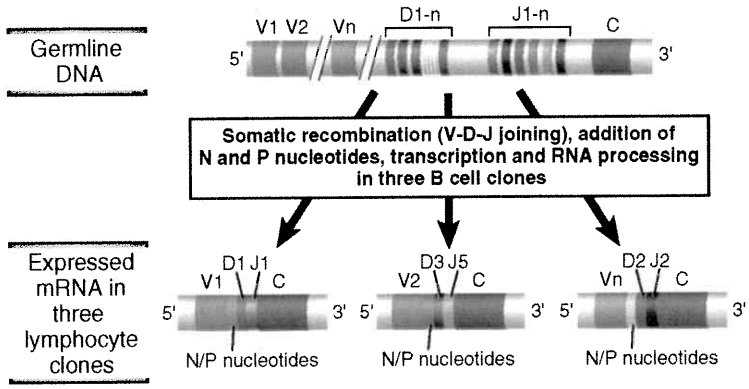
ناحیه C قرار دارند (شکل ۶-۸). در انسان جایگاه ژنی زنجیره β دارای ۵۰ قطعه V، ۲ قطعه D و ۱۲ قطعه ژنی J بوده و نیز در جایگاه ژنی زنجیره α، ۴۵ قطعه ν و ۵۰ قطعه J وجود دارد. جایگاه ژنی زنجیره γ و δ روی‌هم‌رفته قطعات ژنی کمتری نسبت به زنجیره‌های α و β دارند که در کل تنها ۷ قطعه ژن V دارند. فرادست هر ژن V موجود در TCR اگزونی وجود دارد که پپتید راهبر را رمز می‌کند و فرادست هر اگزون راهبر، برای هر ژن V یک پروموتر وجود دارد. پروتئین‌های TCRβ و TCRδ، دمین V با قطعات ژنی V، D و J رمز می‌شود در حالی که در پروتئین‌های TCRα و TCRγ، دمین ν تنها با قطعات ژنی ν و J رمز می‌شود.

در انسان در جایگاه ژنی بتای TCR ($C\beta$) و زنجیره گامای CTR ($C\gamma$) هر کدام دو ژن C و در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR ($C\alpha$) و زنجیره دلتای TCR ($C\delta$) هر کدام از ژن‌های ناحیه C از TCR از ۴ اگزون تشکیل شده است و رمزکننده ناحیه دمین شبه ایمونوگلوبولینی C خارج سلولی، ناحیه کوتاه لولا، قطعه درون غشایی و دنباله سیتوپلاسمی هستند.

ارتباط قطعات ژنی TCR با بخش‌هایی از پروتئین‌های TCR که از این قطعات ژنی رمز می‌شوند در شکل ۸-۵B نشان داده شده است. همانند مولکول‌های ایمونوگلوبولین، دمین‌های V و C در TCR یک چین‌خوردگی ایمونوگلوبولینی با ساختار سوم دارند و بدین ترتیب TCR نیز عضوی از پروتئین‌های ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد.

نوترکیبی V(D)J

سازمان‌یابی جایگاه‌های ژنی Ig و TCR در ژن رده زاینده



شکل ۷-۸. تنوع ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن. از یک DNA ژن رده زاینده (ژن پایه) ممکن است توالی‌های DNA نوترکیب یا mRNA هایی حاصل شوند که در نقاط اتصالی V-D-J با یکدیگر متفاوت هستند. در مثال نشان داده شده، سه mRNA گیرنده آنتی‌ژنی مختلف از یک DNA ژن پایه تولید شده‌اند که این امر از طریق به‌کارگیری قطعات ژنی متفاوت و افزوده شدن نوکلئوتیدها در نقاط اتصال قطعات ژنی صورت می‌گیرد.

که در بخش پیشین بیان شد، در همه انواع سلول‌های بدن یکسان است. ژن‌های پایه نمی‌توانند به mRNA تولیدکننده پروتئین‌های گیرنده آنتی‌ژنی رونویسی شوند. ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی کارآمد، فقط در لنفوسیت‌های B و T در حال تکامل، متعاقب وقایع بازآرایی DNA ایجاد می‌گردند. در بازآرایی DNA به‌طور اتفاقی قطعات ژنی V، (D) و J انتخاب گردیده و در کنار هم قرار می‌گیرند.

روند نوترکیبی V(D)J در هر جایگاه Ig یا TCR شامل انتخاب یک ژن V، یک قطعه J و یک قطعه D زمانی‌که وجود دارد) در هر لنفوسیت و سپس بازآرایی قطعات ژنی مزبور و کنار هم قرار گرفتن آن‌ها برای ایجاد هر اگزون V(D)J می‌باشد. این اگزون V(D)J رمزکننده ناحیه متغیر پروتئین گیرنده آنتی‌ژن است (شکل ۷-۸). در جایگاه‌های ژنی زنجیره سبک Ig و زنجیره‌های آلفا و گامای TCR که فاقد قطعات ژنی D می‌باشند، روند بازآرایی شامل انتخاب تصادفی و اتصال یک قطعه V به قطعه J است. جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین Ig و زنجیره‌های بتا و دلتا TCR واجد قطعات ژنی D می‌باشند و بنابراین در این جایگاه‌ها روند بازآرایی شامل دو مرحله متمایز از هم است. ابتدا اتصال D به J صورت گرفته و سپس یک قطعه V به قطعه ادغام‌شده DJ متصل می‌شود. هر یک از روندهای بازآرایی شامل چندین مرحله متوالی می‌باشد. نخست باید کروماتین در نواحی اختصاصی کروموزوم گیرنده آنتی‌ژن باز شده تا قطعات ژنی در دسترس آنزیم‌های پیش برنده روند نوترکیبی قرار گیرند. سپس دو قطعه ژنی انتخاب شده با وجود آن‌که در کروموزوم دور از هم می‌باشند، باید در کنار هم قرار گیرند. در مرحله بعد در انتهای رمزکننده این دو قطعه، شکستگی ایجاد شده و نوکلئوتیدهایی به انتهای شکسته شده افزوده و یا حذف می‌شود. سرانجام انتهاهای پردازش شده برای تولید ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن منحصر به فرد که به‌طور کارآمدی رونویسی می‌شوند، متصل می‌گردند. نواحی C در فرودست اگزون V(D)J بازآرایی شده قرار داشته و با اینترون J-C در ژن رده زاینده از هم جدا شده‌اند. این اگزون بازآرایی شده برای ایجاد رونوشت RNA اولیه (هسته‌ای) رونویسی می‌شود. برش و پیوند RNA موجب کنار هم قرار گرفتن اگزون راهبر، اگزون V(D)J و اگزون‌های ناحیه C گردیده و mRNAای را شکل می‌دهد که در ریبوزوم‌های متصل به غشا ترجمه می‌شود و یکی از زنجیره‌های گیرنده آنتی‌ژنی را می‌سازد. شکل مختلف پیوند قطعات V، D و J و هم‌چنین اضافه‌شدن و یا حذف نوکلئوتیدها در نواحی اتصال موجب ایجاد تنوعی عظیم در

گیرنده‌های آنتی‌ژن می‌شود (در ادامه با جزئیات شرح داده خواهد شد).

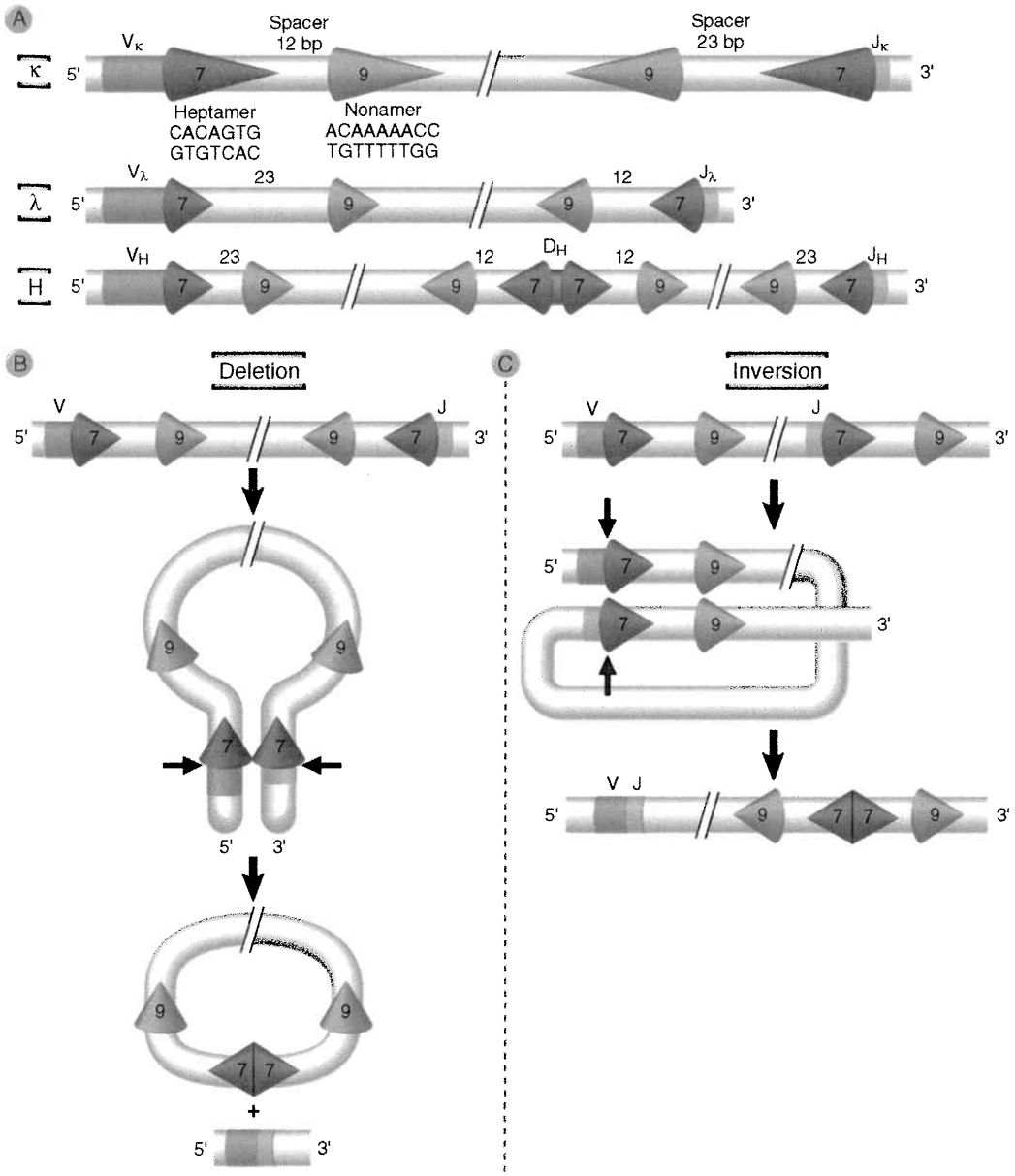
شناسایی پیام‌هایی که نوترکیبی V(D)J را پیش می‌برند

پروتئین‌های اختصاصی لنفوسیت که پیش‌برنده نوترکیبی V(D)J هستند، توالی‌های خاصی از DNA به نام توالی‌های پیام نوترکیبی[1] (RSSs) را شناسایی می‌کنند. این توالی‌ها (RSSها) در سمت ′۳ قطعه ژنی V و ′۵ هر قطعه J و دو طرف قطعات D قرار دارند (شکل ۸A-۸). توالی پیام نوترکیبی از یک قطعه ثابت هفت نوکلئوتیدی به نام هپتامر که به‌طور معمول CACAGTG می‌باشد و در مجاورت رشته رمزکننده قرار دارد؛ و هم‌چنین یک توالی فاصله‌گذار ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتیدی متغیر و یک توالی ۹ نوکلئوتیدی غنی از A-T به نام نونامر، تشکیل شده‌اند. توالی‌های فاصله‌گذار ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتیدی به شکلی هستند که به ترتیب به‌طور تقریبی در یک یا دو چرخش مولکول DNA قرار گرفته و باعث می‌شوند که توالی‌های هپتامر و نانومر در وضعیتی قرار گیرند که به‌طور هم‌زمان در دسترس آنزیم‌های مسئول روند نوترکیبی قرار بگیرند.

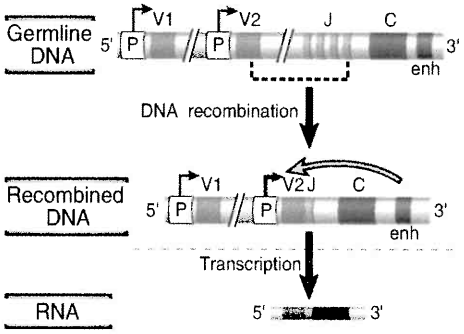
در طی نوترکیبی V(D)J، شکستگی‌ها در دو رشته بین هپتامر RSS و توالی رمزکننده V، D یا J مجاور ایجاد می‌شود. برای مثال در نوترکیبی V به J در زنجیره سبک Ig بخش ′۳ قطعه V و بخش ′۵ قطعه J می‌شکند. DNA دورشته‌ای بین قطعات، شامل انتهاهای پیام (انتهاهایی که دارای هپتامر و باقی‌مانده توالی پیام نوترکیبی هستند) به شکل یک حلقه برداشته می‌شود. این رویداد همراه اتصال انتهاهای رمزکننده V و J به یکدیگر می‌باشد (شکل ۸B-۸). برخی از ژن‌های V به‌خصوص در جایگاه ژنی کاپای Ig، در همان موقعیت قطعات J قرار گرفته‌اند؛ به‌عبارتی، توالی‌های پیام نوترکیبی ′۵ قطعات V و ′۳ قطعات J به سمت یکدیگر نیستند. در این موارد DNA بین قطعات، معکوس شده و اگزون‌های V و J به نحوه صحیحی ردیف می‌شوند. به این صورت توالی‌های پیام نوترکیبی ادغام‌شده با هم حذف نشده و در کروموزوم باقی می‌مانند (شکل ۸C-۸). بیش‌تر بازآرایی‌های ژن Ig یا TCR در نتیجه حذف ایجاد می‌شوند؛ هر چند که بازآرایی با روند معکوس در بیش از ۵ درصد بازآرایی‌های جایگاه ژنی کاپا روی می‌دهد. نوترکیبی فقط در صورتی بین دو قطعه ایجاد خواهد شد که یکی از آن‌ها دارای توالی فاصله‌گذار ۱۲ و دیگری ۲۳ نوکلئوتیدی باشد؛ این امر به قانون ۱۲/۲۳ مشهور است. بنابراین قطعه رمزکننده با RSS «یک چرخش[2]» اغلب با قطعه رمزکننده RSS «دو چرخش» متصل می‌گردد. نوع توالی‌های پیام نوترکیبی (یک چرخش یا دو چرخش) ضامن اتصال قطعه‌های ژنی مناسب به یکدیگر می‌باشند. برای نمونه، در جایگاه ژنی زنجیره سنگین Ig هر دو قطعه V و J دارای ۲۳ نوکلئوتید فاصله‌گذار می‌باشند، بنابراین نمی‌توانند به‌طور مستقیم به هم متصل شوند. در جایگاه ژنی مزبور، ابتدا باید D به J و سپس V به DJ متصل شود. امکان این نوع اتصال وجود دارد، زیرا قطعه D در هر دو طرف حاوی ۱۲ نوکلئوتید فاصله‌گذار است که اتصال D به J و سپس DJ به V را هدایت می‌کند. توالی‌های پیام نوترکیبی (RSSs) فقط در ژن‌های Ig و TCR وجود دارند. بنابراین نوترکیبی V(D)J فقط در ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی و نه ژن‌های دیگر، به‌وقوع می‌پیوندد.

یکی از پیامدهای نوترکیبی V(D)J آن است که در این روند راه‌اندازها در سمت ′۵ ژن‌های V، در مجاورت افزاینده‌های فرودست واقع در ایترون‌های J-C و سمت ′۳ ناحیه C، قرار خواهند گرفت (شکل ۹-۸). این افزاینده‌ها فعالیت رونویسی راه‌اندازهای ژن V را به حداکثر می‌رسانند. بنابراین برای رونویسی حداکثری از ژن‌های بازآرایی شده V در لنفوسیت‌ها اهمیت دارند. ژن‌های Ig و TCR جایگاه‌هایی برای وقایع چندگانه نوترکیبی DNA در سلول‌های B و T هستند و هم‌چنین این جایگاه‌ها پس از نوترکیبی از نظر رونویسی فعال می‌باشند. بنابراین آن‌دسته از ژن‌ها متعلق به جایگاه‌های ژنی دیگر که به‌طور غیرطبیعی در مجاورت جایگاه‌های ژنی Ig و TCR قرار می‌گیرند احتمال دارد به‌طور نابه‌جا رونویسی شوند. چنین جابه‌جایی‌های کروموزومی به‌طور مکرر همراه با افزایش

1. Recombination signal sequences
2. One-turn



شکل ۸-۸.نوترکیبی V(D)J. توالی‌های DNA و سازوکارهایی که در نوترکیبی جایگاه ژنی Ig نقش دارند، نمایش داده شده است. توالی‌ها و سازوکارهای مشابهی در نوترکیبی جایگاه‌های ژنی TCR به‌کار می‌روند. **A**. توالی‌های ثابت هپتامر (۷ جفت باز) و نونامر (۹ جفت باز)، که با توالی‌های فاصله‌گذار ۱۲ یا ۲۳ جفت بازی از هم جدا شده‌اند. در مجاورت اگزون‌های V و J (برای جایگاه ژنی کاپا و لامبدا) یا اگزون‌های V، D و J (در جایگاه ژنی زنجیره H)، قرار دارند. ریکامبیناز V(D)J توالی‌های پیام نوترکیبی را شناسایی نموده و اگزون‌ها را در مجاورت هم قرار می‌دهد. **B,C**. نوترکیبی اگزون‌های V و V و J **(B)**. یا در صورتی که ژن V در راستای مخالف باشد با معکوس شدن DNA و اتصال قطعات ژنی مجاور صورت می‌گیرد **(C)**. پیکان‌های قرمز جایگاه‌های شکستن توالی‌های DNA ژن زاینده اولیه را بیش از اتصال مجدد به دیگر قطعات ژنی Ig یا TCR نشان می‌دهند.



شکل ۹-۸. تنظیم رونویسی ژن‌های Ig. نوترکیبی V-D-J توالی‌های راه‌انداز (در شکل با حرف P نشان داده شده است) را به نزدیکی توالی افزاینده (enh) انتقال می‌دهد. افزاینده رونویسی ژن V بازآرایی شده (N2، راه‌انداز فعال با پیکان سبزرنگ پررنگ نشان داده شده است) افزایش می‌دهد. بسیاری از ژن‌های گیرنده دارای یک ناحیه افزاینده در اینترون C-J و یکی دیگر در ′۳ ناحیه C می‌باشند. فقط افزاینده ′۳ در شکل رسیم شده است.

رونویسی از انکوژن‌ها روی می‌دهد و به‌نظر می‌آید یکی از عوامل ایجاد تومورهای لنفوئیدی باشند.

سازوکار نوترکیبی V(D)J

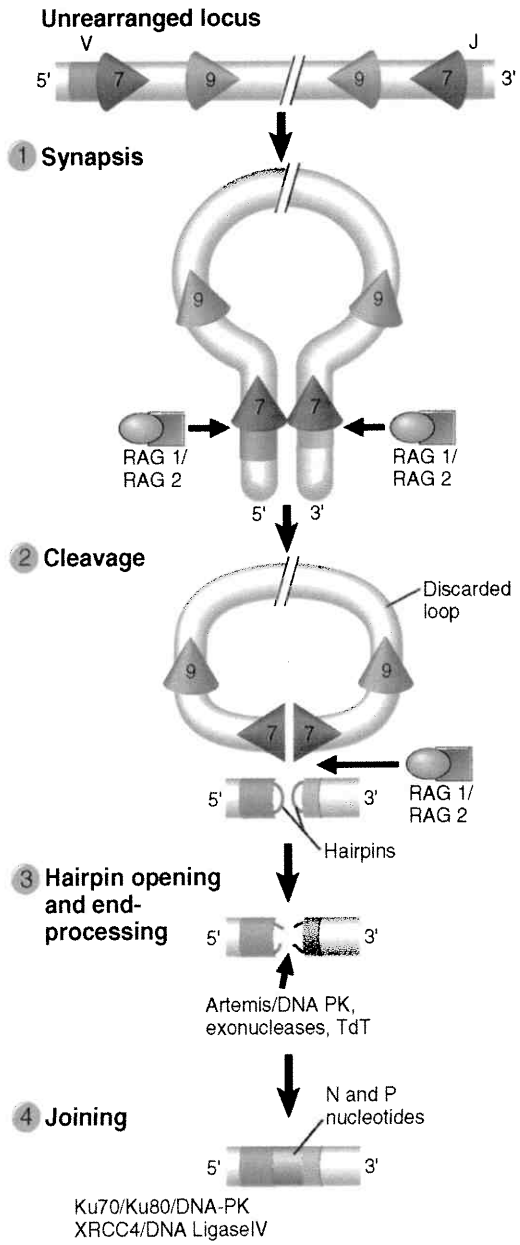
بازآرایی ژن‌های Ig و TCR نوع خاصی از نوترکیبی DNA نامسان[1] (غیرهمولوگ) است که در اثر فعالیت هماهنگ چند آنزیم صورت می‌گیرد. برخی از این آنزیم‌ها فقط در لنفوسیت‌های در حال تکامل وجود دارند و برخی نیز از گروه آنزیم‌های ترمیم شکستگی DNA دو رشته‌ای[2] (DSBR) هستند و در همه سلول‌های یافت می‌شوند. اگرچه سازوکار نوترکیبی V(D)J تا حدودی به خوبی شناخته شده و قرارگرفتن جایگاه اختصاصی برای ماشین نوترکیبی هنوز مشخص نشده است. احتمال دارد در سلول‌های B و T در حال تکامل، دسترسی جایگاه‌های Ig و TCR برای آنزیم‌های میانجی نوترکیبی از طریق چندین سازوکار تنظیم شود. این سازوکارها شامل تغییرات اپی‌ژنتیک در ساختار کروماتین و DNA (پیش‌تر گفته شد) و فعالیت رونویسی پایه در جایگاه ژنی می‌باشند.

روند نوترکیبی V(D)J را می‌توان به چهار رویداد متوالی و متمایز از هم تقسیم نمود (شکل ۱۰-۸).

۱. ***سیناپس (پیوندگاه):*** بخش‌هایی از کروموزوم گیرنده آنتی‌ژن در دسترس ماشین نوترکیبی قرار می‌گیرد. در این مرحله دو قطعه رمزکننده انتخاب شده و RSS های مجاور آن‌ها از طریق حلقه‌شدن کروموزوم کنار یکدیگر قرار می‌گیرد. این حالت برای مراحل برش، پردازش و اتصال بعدی حفظ می‌گردد.

۲. ***برش:*** دو رشته DNA به شکل آنزیمی در نقاط اتصال توالی رمزکننده RSS بریده می‌شود. این آنزیم‌ها مختص سلول‌های لنفاوی می‌باشند. دو پروتئین رمز شده از ژن‌های اختصاصی لنفوئیدی به نام ژن فعال‌کننده نوترکیبی یک[3] و ژن فعال‌کننده نوترکیبی دو[4] (Rag-1 و Rag-2) مجموعه چهارواحدی (تترامری) را شکل می‌دهند که نقش مهمی در نوترکیبی V(D)J ایفا می‌نماید. مجموعه Rag-1/Rag-2 همچنین ریکامبیناز V(D)J[5] نیز خوانده می‌شود. پروتئین Rag-1 در روشی مشابه یک اندونوکلئاز محدودکننده[6]، توالی DNA را در محل اتصال بین هپتامر و قطعه رمزکننده شناسایی می‌نماید و آن را می‌شکند. البته این آنزیم زمانی فعال است که با پروتئین rag-2 مجموعه‌ای را تشکیل داده باشد. احتمال دارد پروتئین Rag-2 در اتصال مجموعه چهار واحدی Rag-1/Rag-2 به دیگر پروتئین‌ها نقش داشته باشد. از جمله این پروتئین‌ها می‌توان به عوامل در دسترس[7] اشاره نمود که باعث می‌شوند مجموعه چهار واحدی Rag-1/Rag-2 در زمان‌های خاص و در مراحل معینی در تکامل لنفوسیت به توالی جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن «باز شده»، متصل گردند. Rag-1 و Rag-2 در نگهداری قطعات ژنی در کنار هم، طی روند

1. Nonhomologous DNA recombination
2. DNA double-stranded break repair (DSBR) enzymes
3. Recombination activating gene 1
4. Recombination activating gene 2
5. V(D)J recombinase
6. Restriction endonuclease
7. Accessibility factors



شکل ۱۰-۸. وقایع متوالی در طی نوترکیبی V(D)J. سیناپس و برش DNA در مرز بین قطعه هپتامر رمزکننده با Rag-1 و Rag-2 صورت می‌گیرد. قسمت رمزکننده و ساختار سنجاقی شکل با اندونوکلئاز Artemis باز شده و انتهاهای شکسته‌شده با ماشین NHEJ ترمیم می‌گردند.

چین‌خوردگی یا سیناپس کروموزومی نقش دارند. سپس Rag-1 برشی (در یک رشته) بین انتهای قطعه رمزکننده و هپتامر ایجاد می‌نماید. گروه OH آزاد شده سمت ۳′ قطعه رمزکننده سپس به اتصال فسفودی‌استر رشته دیگر حمله کرده و ساختار سنجاقی کووالانسی[1] ایجاد می‌کند. انتهای توالی پیام (شامل هپتامر و باقی‌مانده RSS) ساختار سنجاقی ایجاد نمی‌کند، بلکه یک انتهای DNA دورشته‌ای غیرچسبنده[2] (کند یا صاف) شکل داده که پردازش نیز نمی‌گردد. شکستگی DNA دورشته‌ای موجب ایجاد یک ساختار سنجاقی بسته از قطعه رمزکننده می‌شود که در این ساختار قطعه رمزکننده در کنار ساختار سنجاقی بسته انتهای قطعه رمزکننده دیگر قرار می‌گیرد. بدین ترتیب انتهاهای دو توالی پیام غیرچسبنده، پشت سر هم قرار می‌گیرند. Rag-1 و Rag-2 افزون بر برش در DNA دورشته‌ای، موجب نگهداری انتهای ساختارهای سنجاق سری و انتهاهای غیرچسبنده در کنار یکدیگر، پیش از تغییر انتهاهای قطعات رمزکننده و روند اتصال، نیز می‌شوند.

ژن‌های Rag، اختصاصی سلول‌های لنفوئیدی بوده و فقط در سلول‌های B و T در حال تکامل بارز می‌شوند. پروتئین‌های Rag به‌طور عمده در مراحل G_0 و G_1 از چرخه سلولی بارز شده و در سلول‌های در حال تکثیر غیرفعال هستند. به نظر می‌آید محدود بودن برش DNA و نوترکیبی به مراحل G_1 و G_2 از چرخه سلولی خطر تولید برش‌های نامناسب در DNA را طی همانندسازی DNA و هم‌چنین روند میتوز، به حداقل می‌رساند. موش‌های بدون ژن‌های Rag-1 و Rag-2 کارآمد (موش‌های حذف ژن شده در Rag) در تکامل لنفوسیت‌های B و T نقص داشته و نیز نقص در Rag-1 یا Rag-2 به‌ندرت موجب بیماری SCID می‌شود که در آن بیماران هیچ‌کدام از لنفوسیت‌ها را ندارند.

۳. ***بازشدن ساختار سنجاقی و پردازش انتهای توالی رمزکننده:*** انتهای توالی‌های رمزکننده بریده‌شده (اما نه انتهاهای پیام RSS) در اثر اضافه‌شدن یا حذف بازها

1. Covalent hairpin
2. Blunt double-stranded DNA terminus

تغییر می‌یابد، بنابراین باعث ایجاد تنوع می‌گردد. پس از ایجاد برش در دو رشته DNA، ساختارهای سنجاقی باید در ناحیه اتصال قطعات رمزکننده باز شوند. اضافه شدن یا حذف بازها از انتهاهای رمزکننده سبب افزایش تنوع می‌گردد. Artemis* نوعی اندونوکلئاز است که ساختارهای سنجاقی در انتهاهای قطعات رمزکننده را باز می‌کند. در غیاب Artemis، ساختارهای سنجاقی باز نشده و سلول‌های T و B بالغ نیز تولید نمی‌شوند. جهش در ژن ARTEMIS موجب بروز نوعی سلول‌های T و B است (بازگشت به فصل ۲۱). نوعی آنزیم اختصاصی لنفوئیدی دیگر به نام ترمینال داکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز[1] (TdT) بازها را به انتهاهای شکسته DNA اضافه می‌کند. این آنزیم در ادامه همین فصل در قسمت مربوط به تنوع اتصالی مورد بحث قرار می‌گیرد.

۴. ***اتصال:*** انتهاهای توالی رمزکننده بریده‌شده و هم‌چنین انتهاهای توالی‌های پیام، کنار یکدیگر قرار گرفته و با روند ترمیم شکستگی DA دو رشته‌ای، که در همه سلول‌ها وجود دارد، به هم متصل می‌شوند. این روند، اتصال انتهای توالی‌های ناهمسان[2] (غیرهومولوگ) یا NHEJ نامیده می‌شود. عوامل متعددی از اتصال انتهای توالی‌های ناهمسان شرکت دارند. Ku70 و Ku80 پروتئین‌های متصل‌شونده به انتهای DNA هستند. این پروتئین‌ها به نقاط شکاف متصل و سبب فراخوانی زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA[3] (DNA-PK) می‌شوند. DNA-PK نوعی آنزیم ترمیم‌کننده DNA دورشته‌ای است. این آنزیم در موش‌های حامل جهش نقص ایمنی مرکب شدید scid اختلال دارد (بازگشت به فصل ۲۱). همانند موش‌های فاقد Rag، موش‌های SCID قادر به تولید لنفوسیت‌های بالغ نیستند. DNA-PK هم‌چنین Artemis را که در پردازش انتهاهای قطعات رمزکننده دخالت داشته و پیش‌تر بیان شد، فسفوریله و فعال می‌کند. اتصال انتهای شکافته پردازش شده، با کمک DNA لیگاز IV[4] و XRCC4 (زیرواحد غیرکاتالیتیک اما ضروری DNA لیگاز IV) میانجی‌گری می‌باشد.

ایجاد تنوع در سلول‌های B و T

تنوع گنجینه‌های سلول B و T نه فقط از طریق ترکیب‌شدن تصادفی قطعات ژنی در حالت پایه خود ایجاد می‌شود، بلکه اضافه‌شدن یا حذف اتفاقی بازها در محل اتصال بین قطعات نیز در ایجاد این تنوع نقش دارد. سازوکارهای ژنتیکی مختلفی در ایجاد تنوع نقش دارند و اهمیت نسبی هر کدام از این سازوکارها در جایگاه‌های ژنی گیرنده‌های آنتی‌ژن مختلف، با یکدیگر تفاوت دارند (جدول ۱-۸).

- ***تنوع ترکیبی[5]. در وقایع نوترکیبی V(D)J چندین قطعه ژن پایه شرکت دارند که اتصال تصادفی و متفاوت این قطعات موجب تولید گیرنده‌های آنتی‌ژنی مختلف می‌شود.*** حداکثر تعداد ممکن اتصالات این قطعات ژنی به تعداد قطعات ژنی V، J و D (در صورت وجود) برای هر جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژنی مربوط می‌شود. بنابراین میزان تنوع ترکیبی که احتمال دارد در هر جایگاه ژنی ایجاد شود بازتابی از قطعات ژنی V، J و D در ژن پایه می‌باشد. پس از نوترکیبی سوماتیک و بروز زنجیره‌های گیرنده آنتی‌ژن، تنوع ترکیبی در اثر کنار هم قرارگرفتن تصادفی دو ناحیه V مختلف (یعنی V_H و V_L در مولکول‌های Ig و V_H و V_L در مولکول‌های TCR) افزایش می‌یابد. بنابراین ازنظر تئوری، تنوع ترکیبی کل، حاصل مجموع تنوع ترکیبی در هر کدام از دو زنجیره متصل به هم می‌باشد. احتمال دارد میزان واقعی تنوع ترکیبی در گیرنده‌های Ig و TCR بارزشده در هر فرد به مقدار قابل توجهی کم‌تر از میزان حداکثر آن از نظر تئوری باشد. زیرا همه نوترکیب‌های قطعات ژنی احتمال یکسانی برای بروز ندارند. افزون بر این همه ترکیب‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig و زنجیره آلفا و بتای TCR منجر به ایجاد گیرنده‌های کارآمد آنتی‌ژن نمی‌شوند. شایان‌توجه است

---

* نام این آنزیم در متن اصلی کتاب به هر دو شکل Artemis و ARTEMIS نوشته شده است.

1. Terminal deoxyucleotidyl transforase
2. Nonhomologous end joining
3. DNA-dependent protein kinase
4. DNA ligase IV
5. Combinatorial diversity

جدول ۱-۸. سازوکارهای گوناگون در ایجاد تنوع در ژن‌های Ig و TCR

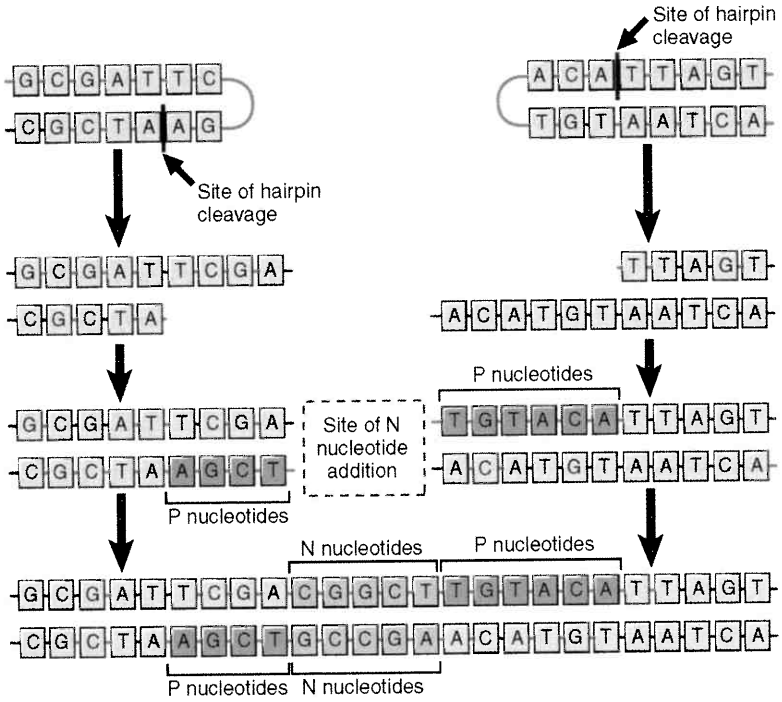
سازوکار		Ig			TCR $\alpha\beta$		TCR $\gamma\delta$	
	زنجیره	κ	λ		α	β	γ	δ
قطعات متغیر (V)	۴۵	۳۵	۳۰		۴۵	۵۰	۵	۲
قطعات تنوع (D)	۲۳	۰	۰		۰	۲	۰	۳
حضور قطعات D در هر سه قالب رمزکننده	نادر	–			–	اغلب	–	اغلب
تنوع ناحیه N	D-J-,V-D	وجود ندارد			V-J	D-J,V-D	V-J	V-D1,D1-D2,D1-J
قطعات اتصال (J)	۶	۵	۴		۵۵	۱۲	۵	۴
کل گنجینه بالقوه ناشی از تنوع اتصالی	حدود 10^{11}				حدود 10^{16}		حدود 10^{18}	

تعداد گیرنده‌های آنتی‌ژنی که به‌طور بالقوه با تنوع اتصالی ایجاد می‌شوند بیش‌تر از تعدادی است که در اثر نوترکیبی قطعات ژنی V و D و J حاصل می‌شوند. اگرچه حداکثر تعداد پروتئین‌های Ig و TCR که ممک است بارز شوند، بسیار زیاد است، اما تخمین زده می‌شود که هر فرد دارای 10^7 کلون از سلول‌های B و T با ویژگی اختصاصی بودن و گیرنده‌های مختلف می‌باشد. به‌عبارتی دیگر، در حقیقت فقط بخش کوچکی از گنجینه بالقوه سلول‌های T و B بارز می‌شوند.

که تعداد قطعات V، J و D در هر جایگاه ژنی محدود است (بازگشت به جدول ۱-۸). بنابراین حداکثر تعداد احتمالی ترکیب‌ها در مقیاس چند صد هزار می‌باشد. این مقدار کمتر از میزان واقعی تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌های بالغ است.

- ***تنوع اتصالی[1]. بیشترین بخش از تنوع در گیرنده‌های آنتی‌ژنی در اثر حذف یا اضافه‌شدن نوکلئوتیدها بین قطعات V و D، D و J یا V و J در هنگام اتصال این قطعات به هم ایجاد می‌گردد.*** یک راه برای ایجاد تنوع در صورتی است که اندونوکلئازها نوکلئوتیدهایی را از توالی‌های ژن پایه در انتهای قطعات درحال نوترکیبی حذف کنند. افزون بر این، توالی‌های نوکلئوتیدی جدیدی که در ژن رده زاینده وجود نداشته‌اند، احتمال دارد در محل اتصال افزوده شوند (شکل ۱۱-۸). همانطورکه پیشتر بیان شد، قطعات رمزکننده‌ای (مانند قطعات ژنی V و J) که با Rag-1 شکسته شده‌اند و حلقه‌های سنجاقی‌شکل را ایجاد کرده‌اند. انتهای آنها با Artemis به‌طور نامتقارنی شکافته می‌شود، به‌طوری‌که یک رشته از DNA طویل‌تر از دیگری است. پیش از اتصال دو قطعه، رشته کوتاه‌تر باید با نوکلئوتیدهای مکمل رشته طویل‌تر کامل شود. نوکلئوتیدهای افزوده‌شده به رشته کوتاه‌تر را نوکلئوتیدهای P[2] می‌گویند و افزوده‌شدن آنها توالی‌های جدیدی را در محل اتصال V-D-J ایجاد می‌کند. سازوکار دیگر تنوع اتصالی، افزوده‌شدن اتفاقی و بدون الگوی حداکثر ۲۰ نوکلئوتید، به نام نوکلئوتیدهای N[3]، می‌باشد (بازگشت به شکل ۱۱-۸). تنوع ناحیه N در زنجیره‌های سنگین Ig و زنجیره‌های گاما و بتای TCR رایج‌تر از زنجیره‌های کاپا و لامبدا در Vg است. افزوده‌شدن نوکلئوتیدهای جدید با آنزیمی به‌نام ترمینال داکسی‌نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهای (TdT) صورت می‌گیرد. در موش‌های حذف ژن‌شده فاقد TdT، تنوع گنجینه‌های سلول B و T به‌طور اساسی کمتر از موشهای طبیعی است. افزوده شدن نوکلئوتیدهای P و نوکلئوتیدهای N در جایگاه‌های نوترکیبی احتمال دارد موجب تغییر قالب[4] شود و از لحاظ تئوری در دوسوم موارد، این ژن‌ها نمی‌توانند پروتئین‌های کارآمدی تولید نمایند، اما چنین رویداد ناکارآمدی هزینه‌ای است که برای ایجاد تنوع پرداخت می‌شود.

1. Junctional diversity
2. P nucleotides
3. N nucleotides
4. Frame shift



شکل ۱۱-۸. تنوع اتصالی. در طی اتصال قطعات ژنی مختلف افزوده شدن یا حذف نوکلئوتیدها منجر به تولید توالی نوکلئوتیدی و اسیدآمینه‌ای جدیدی در ناحیه اتصال می‌شود. نوکلئوتید (توالی‌های P) احتمال دارد به ساختارهای سنجاقی که به‌طور نامتقارن شکافته شده‌اند، به‌طریقه وابسته به الگو افزوده شوند. نوکلئوتیدهای دیگر (نواحی N) احتمال دارد به جایگاه‌های اتصال VD، VJ یا DJ در روشی بدون الگو از طریق فعالیت آنزیم TdT افزوده شوند. این نوکلئوتیدهای افزوده شده توالی‌های جدیدی را که در توالی‌های ژن رده زاینده وجود ندارند، تولید می‌کنند.

به‌علت وقوع تنوع اتصالی مولکول‌های آنتی‌بادی و TCR بیش‌ترین میزان تنوع را در نواحی اتصال ناحیه متغیر (V) و ناحیه ثابت (C) نشان می‌دهندکه این ناحیه شکل‌دهنده سومین ناحیه بسیار متغیر یا CDR3 است (بازگشت به شکل ۵-۸). در حقیقت، به‌دلیل تنوع اتصالی، تعداد توالی‌های مختلفی که در نواحی CDR3 مولکول Ig و TCR حضور دارند به‌مراتب بیش‌تر از تعدادی است که از قطعه‌های موجود در ژن پایه رمز می‌شوند. هم‌چنین نواحی CDR3 مولکول‌های Ig و TCR مهم‌ترین بخش‌هایی از این مولکول‌ها برای تعیین اختصاصی بودن برای اتصال به آنتی‌ژن می‌باشند (بازگشت به فصل‌های ۵ و ۷). بنابراین در گیرنده‌های آنتی‌ژن، بیش‌ترین تنوع در آن نواحی به‌وجود می‌آید که بیش‌ترین اهمیت را برای اتصال به آنتی‌ژن دارند.

اگرچه از نظر تئوری تعداد پروتئین‌های Ig و TCR که قابل تولید هستند بسیار زیاد است (بازگشت به جدول ۱-۸)، ولی شمار واقعی ژن‌های Ig و TCR بارزشده در هر فرد فقط به حدود 10^7 می‌باشد. این امر نشان می‌دهد که اکثر گیرنده‌هایی که به‌طور اتفاقی تولید شده‌اند روندهای گزینش لازم برای بلوغ را طی ننموده‌اند.

یکی از کاربردهای بالینی شناخت تنوع اتصالی، تعیین نوع رده[1] توموری لنفاوی است که از سلول‌های B یا T منشأ می‌گیرند. این تست آزمایشگاهی به‌طور رایج برای تشخیص تومورهای مونوکلونال از تکثیر پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها در پاسخ به برخی از محرک‌های خارجی

1. Clonality

استفاده می‌شود. زیرا هر رده لنفوسیتی یک ناحیه CDR3 منحصر به فرد در گیرنده آنتی‌ژنی خود بروز می‌دهد که توالی نوکلئوتیدهای آن در محل نوترکیبی V(D)J، شاخص اختصاصی برای هر رده سلولی خواهد بود. بنابراین با تعیین طول نواحی اتصال ژن‌های Ig یا TCR در ضایعات مختلف سلول B یا T به کمک روش واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز[1] (PCR)، می‌توان نشان داد که این ضایعات از یک کلون منشأ گرفته‌اند (نشانگر وجود تومور) و یا به‌طور مستقل از کلون‌های مختلف (دلالت بر تکثیر غیرنئوپلازی لنفوسیت‌ها) ایجاد شده‌اند. همین روش احتمال دارد برای شناسایی تعداد اندک سلول‌های توموری در خون یا بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

با این پیش زمینه، بحث بر روی تکامل لنفوسیت B و سپس بلوغ سلول‌های T ادامه خواهد یافت.

تکامل لنفوسیت B

وقایع اصلی در روند بلوغ (لنفوسیت‌های B شامل: بازآرایی و بروز ژن‌های ایمونوگلوبولین با ترتیبی منظم، گزینش و تکثیر سلول‌های B در حال تکامل در نقطه وارسی تولید پیش‌گیرنده آنتی‌ژن و سرانجام گزینش گنجینه سلول B بالغ هستند. پیش از تولد، تکامل لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای رده B در کبد جنین و پس از تولد در مغز استخوان انجام می‌گیرد. طی این روند بخش عمده‌ای از لنفوسیت‌های B از پیش‌ساز مزبور به سلول‌های B نابالغی که مولکول‌های IgM غشایی را بارز می‌کنند، تمایز می‌یابند. سلول‌های اخیر، مغز استخوان را ترک کرده و برای ادامه روند بلوغ به طحال می‌روند. در طحال سلول‌های B مشتق از رده سلول B فولیکولی، IgM و IgD را بر سطح خود بارز می‌نمایند. این سلول‌ها در طحال قابلیت بازگردش و تجمع در هر کدام از اعضای لنفوئید محیطی را کسب می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی که در فولیکول‌های لنفاوی مستقر شده‌اند، توانایی شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه و پاسخ به آن‌ها را دارند. در انسان تکامل یک سلول B بالغ از پیش‌ساز لنفوسیتی، حدود ۲ تا ۳ روز به طول می‌انجامد.

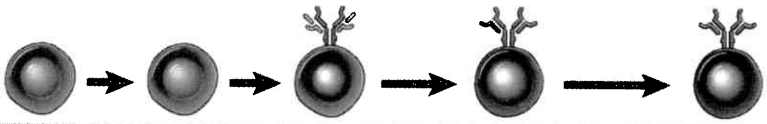
مراحل تکامل لنفوسیت B

سلول‌های رده لنفوسیت B در طی بلوغ، مراحل جداگانه‌ای را پشت سر می‌گذارند که مشخصه این مراحل بروز شاخص‌های سطحی سلول اختصاصی و الگوی خاصی از بروز ژن ایمونوگلوبولین می‌باشد (شکل ۱۲-۸). مراحل اصلی و وقایع در هر یک از این مراحل در ادامه بیان شده‌اند.

مراحل pro-B و پیش‌سلولی B (pre-B) از روند تکامل سلول B

نخستین سلولی که در مغز استخوان برای تبدیل به رده سلول‌های B متعهد می‌شود. سلول pro-B نام دارد. سلول‌های pro-B ایمونوگلوبولین تولید نمی‌کنند اما با تعیین حضور مولکول‌های غشایی اختصاصی رده سلول‌های B مانند CD19 و CD10 می‌توان آن‌ها را از دیگر سلول‌های نابالغ افتراق داد. پروتئین‌های Rag نخستین‌بار در این مرحله ظاهر می‌شوند و نخستین نوترکیبی ژن‌های Ig در جایگاه ژنی زنجیره سنگین به‌وقوع می‌پیوندد. این نوترکیبی، یک قطعه ژنی D و یک قطعه ژنی J را با حذف DNA حد واسط، کنار یکدیگر قرار می‌دهد (شکل ۱۳A-۸). قطعات در سمت ′۵ قطعه D بازآرایی شده و قطعات J در سمت ′۳ بازآرایی شده تحت تأثیر این نوترکیبی قرار نمی‌گیرند (به‌طور مثال J2 D1 تا J6 در شکل ۱۳B-۸). پس از نوترکیبی D-J، یکی از شمار زیاد ژن‌های V به سمت ′۵ به واحد DJ متصل گردیده و اگزون VDJ را به‌وجود می‌آورد. در این مرحله همان قطعات V و D بین ژن‌های V و D بازآرایی شده، حذف می‌گردند. نوترکیبی V به DJ در جایگاه ژنی زنجیره H ایمونوگلوبولین فقط در پیش‌سازهای متعهد لنفوسیت B روی داده و رویدادی مهم در بروز Ig است، زیرا فقط ژن V بازآرایی شده رونویسی می‌گردد. آنزیم TdT که موجب افزوده شدن نوکلئوتیدهای N در نواحی اتصال قطعات ژنی می‌شود، به مقدار زیاد طی مرحله pro-B مقارن با نوترکیبی VDJ در جایگاه ژنی IgH، بارز می‌گردد. مقدار بروز TdT پیش از تکمیل نوترکیبی V-J ژن زنجیره سبک کاهش می‌یابد. بنابراین

1. Polymerase chain reaction

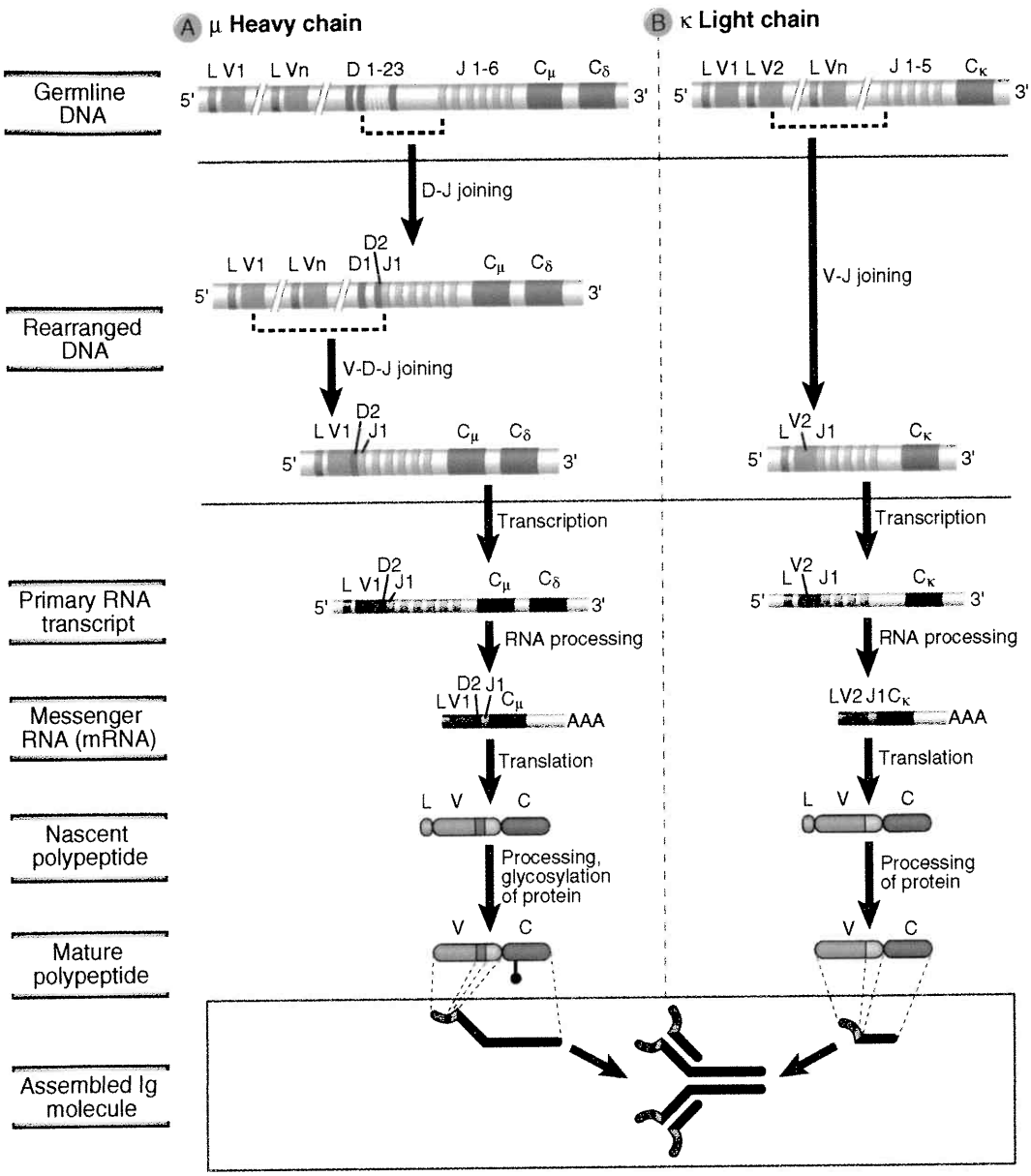


Stage of maturation	Stem cell	Pro-B	Pre-B	Immature B	Mature B
Proliferation					
RAG expression					
TdT expression					
Ig DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined H chain gene (VDJ); μ mRNA	Recombined H chain gene (VDJ), κ or λ genes (VJ); μ or κ or λ mRNA	Alternative splicing of VDJ-C RNA (primary transcript), to form C_μ and C_δ mRNA
Ig expression	None	None	Cytoplasmic μ and pre-B receptor–associated μ	Membrane IgM (μ+ κ or λ light chain)	Membrane IgM and IgD
Surface markers	$CD43^+$	$CD43^+$ $CD19^+$ $CD10^+$	$B220^{lo}$ $CD43^+$	IgM^{lo} $CD43^-$	IgM^{hi}
Anatomic site	Bone marrow			Periphery	
Response to antigen	None	None	None	Negative selection (deletion), receptor editing	Activation (proliferation and differentiation)

شکل ۱۲-۸. مراحل بلوغ سلول B. شکل مراحل تکامل لنفوسیت B را از سلول بنیادی در مغز استخوان تا لنفوسیت B بالغ نشان می‌دهد. شاخص‌های سطحی متعددی، افزون بر آن‌چه نشان داده شده، برای شناسایی مراحل مختلف بلوغ سلول B مورد استفاده قرار می‌گیرند.

تنوع اتصالی ناشی از افزوده‌شدن نوکلئوتیدهای N، در ژن‌های زنجیره سنگین بازآرایی شده در مقایسه با ژن‌های زنجیره سبک، به‌مقدار قابل توجهی بیش‌تر است. اگزون‌های ناحیه C زنجیره سنگین، با DNA دارای قطعات J دوردست و اینترون J-C از مجموعه VDJ جدا می‌مانند. سپس ژن زنجیره سنگین Ig بازآرایی شده، رونویسی می‌شود و یک نسخه اولیه که واجد مجموعه VDJ بازآرایی شده و اگزون‌های $C\mu$ می‌باشد، تولید می‌گردد. RNA هسته‌ای $C\mu$ در فرودست یکی از دو جایگاه پلی‌آدنیلاسیون حفاظت‌شده (ثابت) شکسته می‌شود و چندین نوکلئوتید آدنین، به نام دنباله پلی A، به انتهای ′۳ افزوده می‌شوند. RNA هسته‌ای دچار پیرایش[1] می‌شود. پیرایش نوعی روند برش و اتصال مجدد RNA بوده که در آن اینترون‌ها حذف می‌شوند و اگزون‌ها به یکدیگر اتصال می‌یابند. در مورد RNA مربوط به زنجیره μ، اینترون‌های بین اگزون VDJ و اولین اگزون جایگاه ژنی C و هم‌چنین بین هر یک از اگزون‌های ناحیه ثابت $C\mu$ بعدی، حذف می‌شوند. پیامد این وقایع تولید mRNA برای زنجیره سنگین μ است. اگر mRNA از جایگاه ژنی Ig که به نحوه صحیح بازآرایی شده، منشأ گرفته باشد، ترجمه این زنجیره سنگین μ بازآرایی‌شده منجر به سنتز پروتئین μ می‌گردد. برای این که یک بازآرایی، مولد[2] باشد (توالی‌های رمزکننده مناسب داشته باشد)، بازهای حذف یا اضافه‌شده در نقاط اتصال قطعات ژنی باید مضرب صحیحی از عدد سه باشند. این امر تضمین‌کننده ایجاد ژن Ig ازآرایی شده است که قابلیت تولید نوع خاصی از پروتئین ایمونوگلوبولینی را

1. Splicing
2. Productive



شکل ۱۳-۸. نوترکیبی و بروز ژن زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلوبولین (Ig). توالی وقایع نوترکیبی DNA و بروز ژن زنجیره سنگین μ ایمونوگلوبولین (A) و زنجیره سبک زنجیره کاپای Ig (B) نشان داده شده است. در شکل قسمت (A)، ناحیه V زنجیره سنگین μ از اگزون‌های V1، D2 و J1 رمزدهی شده است. در قسمت (B)، ناحیه V زنجیره کاپا از اگزون‌های V2 و J1 رمزدهی گردیده است.

دارد. به‌طور تقریبی نیمی از سلول‌های pro-B در جایگاه H ایمونوگلوبولینی در حداقل یکی از کروموزوم‌ها، بازآرایی مولد دارند و می‌توانند پروتئین زنجیره سنگین μ را تولید کنند. فقط سلول هایی که بازآرایی مولد داشته‌اند، زنده می‌مانند و دچار تمایز بیش‌تری می‌شوند.

زمانی که بازآرایی مولد در زنجیره μ ایمونوگلوبولین رویداد، سلول pro-B ایجاد می‌گردد و از این پس به مرحله سلول pre-B (پیش سلول B-) تمایز می‌یابد. سلول‌های pre-B سلول‌های رده B در حال تکامل هستند که پروتئین μ تک واحدی را بارز کرده‌اند ولی هنوز باید جایگاه ژنی زنجیره سبک را بازآرایی نمایند. سلول pre-B زنجیره سنگین μ را بر سطح سلول همراه با پروتئین‌های دیگر، در نقش گیرنده سلول pre-B، بروز می‌دهد که این گیرنده در بلوغ سلول B نقش مهمی دارد.

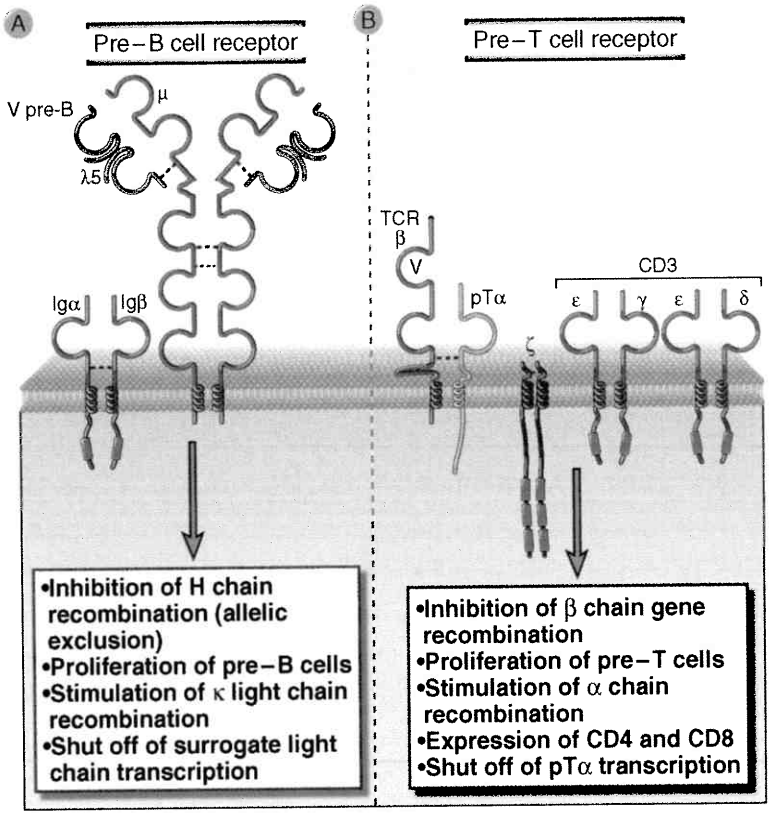
گیرنده سلول pre-B

مجموعه زنجیره سنگین μ، زنجیره‌های سبک جانشین و پروتئین‌های انتقال پیام $Ig\alpha$ و $Ig\beta$، نوعی پیش‌گیرنده آنتی‌ژنی را شکل می‌دهند که گیرنده سلول pre-B (pre-BCR) نامیده می‌شود. زنجیره سنگین μ به پروتئین‌های $\lambda 5$ و V pre-B، زنجیره‌های سبک جانشین[1] نامیده می‌شوند، متصل می‌گردد. زنجیره‌های سبک جانشین از نظر ساختاری، همسان زنجیره‌های سبک کاپا و لامبدا بوده ولی متغیر نیستند (یعنی در همه سلول‌های pre-B یکسان می‌باشند). زنجیره‌های سبک جانشین فقط در سلول‌های pro-B و pre-B سنتز می‌شوند (شکل ۸-۱۴A). هم‌چنین $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ نیز بخشی از گیرنده سلول B در سلول‌های B بالغ را تشکیل می‌دهند (بازگشت به فصل ۷). پیام‌های ناشی از pre-BCR باعث تبدیل سلول pro-B به pre-B گردیده و هم‌چنین عامل تکثیر تکاملی سلول‌های رده B در مغز استخوان هستند. تاکنون مشخص نشده است که pre-BCR چه چیزی را شناسایی می‌کند، اما در حال حاضر اکثر پژوهش‌گران عقیده دارند که این گیرنده فعالیت خود را در روشی مستقل از لیگاند انجام می‌دهد و در اثر روند هم‌آوری فعال می‌گردد (یعنی گیرنده‌ای که به‌طور کامل هم‌آوری شده است فعال خواهد بود). اهمیت pre-BCR با مطالعه موش‌های حذف ژن شده و موارد نادری از نقایص این گیرنده‌ها در انسان، نشان داده شده است. برای نمونه، در موش‌های حذف ژن شده فاقد ژن زنجیره μ یا یکی از زنجیره‌های سبک جانشین، تعداد سلول‌های B بالغ کاهش می‌یابد زیرا روند تکامل در مرحله pro-B متوقف شده است.

بروز pre-BCR نخستین نقطه وارسی در بلوغ لنفوسیت B است. مولکول‌های پیام‌رسان بی‌شماری به pe-BCR و هم‌چنین BCR متصل هستند و برای عبور موفق سلول‌ها از نقطه وارسی pre-BCR یعنی مرحله انتقال از سلول pro-B به pre-B ضروری می‌باشند. نوعی کیناز به نام تیروزین کیناز بروتون[2] (Btk) پس از انتقال پیام از pre-BCR فعال می‌شود. Btk برای ارسال پیام‌های pre-BCR که محرک بقا، تکثیر و بلوغ در مرحله pre-B و پس از آن می‌باشند، ضروری است. در انسان، جهش در ژن Btk موجب ایجاد بیماری به نام آگاماگلوبولینی وابسته به X[3] (XLA) می‌شود. مشخصه این بیماری اختلال در بلوغ سلول B است (بازگشت به فصل ۲۱). در موش، جهش در Btk موجب اختلال در سلول B با شدت کمتری از نژاد موشی به نام Xid (نقص ایمنی وابسته به X)، می‌شود. شدت اختلال از بیماری XLA کم‌تر است، زیرا سلول‌های pre-B موش کیناز شبه Btk دیگر را به نام Tec، کمبود Btk را جبران می‌کند، بارز می‌سازند.

مولکول pre-BCR به دو روش بازآرایی‌های بیش‌تر ژن‌های Ig را تنظیم می‌کند. نخست این‌که اگر پروتئین μ از جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین نوترکیب شده واقع بر روی یکی از کروموزوم‌ها تولید شود، نوعی pre-BCR را می‌سازد که پیام‌های حاصل از آن به‌طور غیرقابل برگشتی بازآرایی جایگاه ژنی زنجیره سنگین Ig را در کروموزوم دیگر مهار می‌کند. اگر بازآرایی اول مولد نباشد، آلل زنجیره سنگین در کروموزوم دیگر می‌تواند نوترکیبی VDJ را در جایگاه ژنی H ایمونوگلوبولین کامل کند. بنابراین، در هر کلون سلول B، یکی از آلل‌های زنجیره سنگین به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی و بارز می‌گردد و آلل دیگر در حالت ژن پایه (رده زاینده) باقی مانده و بازآرایی مولدی نخواهد

1. Surrogate light chains
2. Bruton's tyrosin kinase (Btk)
3. X-linked agammaglobulinemia



شکل ۱۴-۸. گیرنده‌های سلول pre-B و pre-T. A. گیرنده سلول pre-B و (B) گیرنده سلول pre-T به ترتیب در طی مراحل pre-B و pre-T روند بلوغ این سلول‌ها بارز می‌شوند. هر دو گیرنده، ساختمان و کارکرد مشابهی دارند. گیرنده سلول pre-B از یک زنجیره μ و یک زنجیره سبک جانشین نامتغیر تشکیل می‌شود. زنجیره سبک جانشین از دو پروتئین V pre-B، که همسان با دمین V زنجیره سبک هستند، و پروتئین $\lambda 5$ که به‌طور کووالان از طریق یک پیوند دی سولفیدی به زنجیره سنگین μ متصل است، تشکیل شده است. **B.** گیرنده سلول pre-T از یک زنجیره بتای TCR و یک زنجیره نامتغیر pre-T ($T\alpha$) تشکیل شده است. گیرنده سلول pre-B از یک زنجیره $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ که در مجموعه سلول‌های B بالغ نیز وجود دارد، مرتبط است (بازگشت به فصل ۹). گیرنده سلول pre-T با پروتئین‌های CD3 و زتا مرتبط است. این پروتئین‌ها در مجموعه TCR سلول‌های T بالغ نیز وجود دارد (بازگشت به فصل ۷).

داشت. نتیجه این که هر سلول B می‌تواند پروتئین‌های زنجیره سنگین Ig رمزدهی شده از یکی از دو آلل به ارث رسیده را بارز نماید. این پدیده را حذف آللی[1] گویند و سبب می‌گردد که هر سلول B فقط یک نوع گیرنده را بارز کند و بدین ترتیب اختصاصی بودن کلون حفظ می‌شود. اگر هر دو آلل دچار بازآرایی ژن H ایمونوگلوبولینی غیر مولد شوند، سلول‌های در حال تکامل نمی‌توانند زنجیره‌های سنگین Ig را تولید کنند و هم‌چنین قادر نیستند پیام بقای مربوط به pre-BCR را تولید نمایند. بنابراین سلول‌های مزبور دچار مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شوند. حذف آللی زنجیره سنگین Ig شامل تغییرات در ساختار کروماتین جایگاه ژنی زنجیره سنگین است که

1. Allelic exclusion

دسترسی به ریکامبیناز V(D)J را محدود می‌کند.

روش دومی که pre-BCR تولید گیرنده آنتی‌ژن را تنظیم می‌کند، از طریق تحریک بازآرایی ژن زنجیره سبک کاپا صورت می‌گیرد. با وجود این، بروز زنجیره μ برای نوترکیبی ژن زنجیره سبک ضرورتی نیست، به‌طوری‌که نشان داده شده است در بعضی از سلول‌های B در حال تکامل در موش‌های حذف ژن شده فاقد ژن μ بازآرایی ژن زنجیره سبک آغاز می‌گردد (البته سلول‌های مزبور نمی‌توانند گیرنده‌های آنتی‌ژنی کارآمدی بارز نمایند و تکامل یابند). هم‌چنین pre-BCR در غیرفعال کردن بروز ژن زنجیره سبک جانشین در طی بلوغ سلول‌های pre- نیز نقش دارد.

سلول‌های B نابالغ

پس از مرحله سلول pre-B، سلول B در حال تکامل ژن زنجیره سبک کاپا را بازآرایی می‌نماید. اگر بازآرایی صحیح باشد، پروتئین زنجیره کاپا تولید خواهد شد. زنجیره سبک به زنجیره سنگین μ از پیش ساخته‌شده متصل می‌گردد و سپس ژروتئین IgM کامل تولید می‌شود. اگر جایگاه ژنی کاپا به‌طور صحیح بازآرایی نشود، سلول می‌تواند جایگاه ژنی لامبدا را بازآرایی نموده و به این روش امکان تولید مولکول IgM کامل فراهم می‌شود (القای بازآرایی جایگاه ژنی لامبدا به‌طور عمده زمانی روی می‌دهد که گیرنده‌های سلول B بارزکننده زنجیره کاپا، واکنش‌گر با مولکول خودی باشند. این موضوع در ادامه بیان خواهد شد).

سلول B بارزکننده IgM را سلول B نابالغ[1] می‌گویند. نوترکیبی DNA در جایگاه ژنی زنجیره سبک کاپا شبیه به جایگاه ژنی زنجیره سنگین است (بازگشت به شکل ۸-۱۳B). در جایگاه ژنی زنجیره سبک، قطعات D وجود ندارد و بنابراین نوترکیبی فقط شامل اتصال یک قطعه V به یک قطعه J و تشکیل اگزون VJ می‌باشد. اگزون VJ با یک اینترون، از ناحیه C جدا باقی می‌ماند و این حالت تا تولید رونوشت RNA اولیه حفظ می‌شود. پیرایش رونوشت RNA اولیه موجب حذف اینترون بین اگزون‌های VJ و C می‌گردد. به این روش mRNA تولید می‌شود می‌تواند به پروتئین کاپا یا لامبدا ترجمه شود. در جایگاه ژنی لامبدا برش و پیوند متناوب RNA ممکن است منجر به استفاده یکی از چهار ژن $C\lambda$ کارآمد گردد؛ هر چند که تفاوت کارکرد بین انواع زنجیره‌های سبک لامبدا مشخص نیست. تولید پروتئین کاپا از بازآرایی جایگاه ژنی لامبدا جلوگیری می‌کند و در این روند جایگاه ژنی لامبدا فقط زمانی بازآرایی می‌گردد که زنجیره سبک کاپا یا نمی‌تواند تولید شود و یا این‌که به‌علت خودواکنش‌گر بودن آن حذف می‌شود. بنابراین هر کلون سلول B فقط می‌تواند یکی از دو نوع زنجیره سبک را تولید کند. این پدیده را حذف ایزوتایپ زنجیره سبک می‌گویند. همانند جایگاه ژنی زنجیره سنگین، تولید زنجیره سبک کاپا یا لامبدا با یکی از دو کروموزوم والدین، از وقوع نوترکیبی در آلل دیگر جلوگیری می‌کند (حذف آللی). هم‌چنین، همانند زنجیره‌های سنگین، اگر هر دو آلل زنجیره‌های کاپا و لامبدا در سلول B در حال تکامل ناکارآمد باشند، سلول پیام‌های بقا را که به‌طور طبیعی با BCR تولید می‌شوند، دریافت ننموده و از بین خواهد رفت.

مولکول‌های IgM هم‌آوری شده به‌صورت همراه با Igα و Igβ در سطح سلول‌ها بروز می‌کنند. در سطح سلول، IgM در نقش گیرنده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها عمل می‌کند. در سلول‌هایی که به‌طور قوی خودواکنش‌گر نیستند، BCR پیام‌های نیروبخش مستقل از لیگاند را فراهم می‌کند. این پیام‌ها موجب زنده ماندن سلول B و هم‌چنین واسطه خاموش شدن بیان ژن Rag می‌شوند. این امر سبب جلوگیری از بازآرایی بیش‌تر ژن Ig می‌گردد. سلول‌های B نابالغ در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها، تکثیر و تمایز نمی‌یابند. در حقیقت، با برخورد آن‌ها در مغز استخوان با آنتی‌ژن‌های با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد، مانند آنتی‌ژن‌های خودی چند ظرفیتی، احتمال می‌رود به‌جای فعال‌شدن منجر به القای ویرایش گیرنده و یا مرگ سلول شود (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد). این روند برای گزینش منفی سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان حایز اهمیت می‌باشند. سلول‌های B نابالغ مغز استخوان را ترک کرده و بلوغ خود را پیش از مهاجرت به اعضای لنفوئید محیطی در طحال کامل می‌کنند.

---

1. Immature B cell

زیرگروه‌های سلول B بالغ

زیرگروه‌های مختلف سلول‌های B از پیش‌سازهای متفاوتی به‌وجود می‌آیند (شکل ۱۵-۸). سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs) مشتق از کبد جنین، پیش‌سازهای سلول‌های B نوع B-1 می‌باشند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز منشأ گرفته از مغز استخوان بخش عمده‌ای از سلول‌های B را، که گاهی آن‌ها را سلول‌های B-2 می‌نامند، تولید می‌کنند. این سلول‌ها به‌سرعت از دو مرحله گذرا (انتقالی) عبور کرده و می‌توانند به سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای[1] (مارژینال) یا سلول‌های B فولیکولی[2] تمایز یابند. میل پیوندی گیرنده سلول B برای آنتی‌ژن‌های خودی در تمایز سلول B نوع B-2 در حال بلوغ، به سلول B فولیکولی و یا ناحیه حاشیه‌ای، کارآمد است.

سلول‌های B فولیکولی

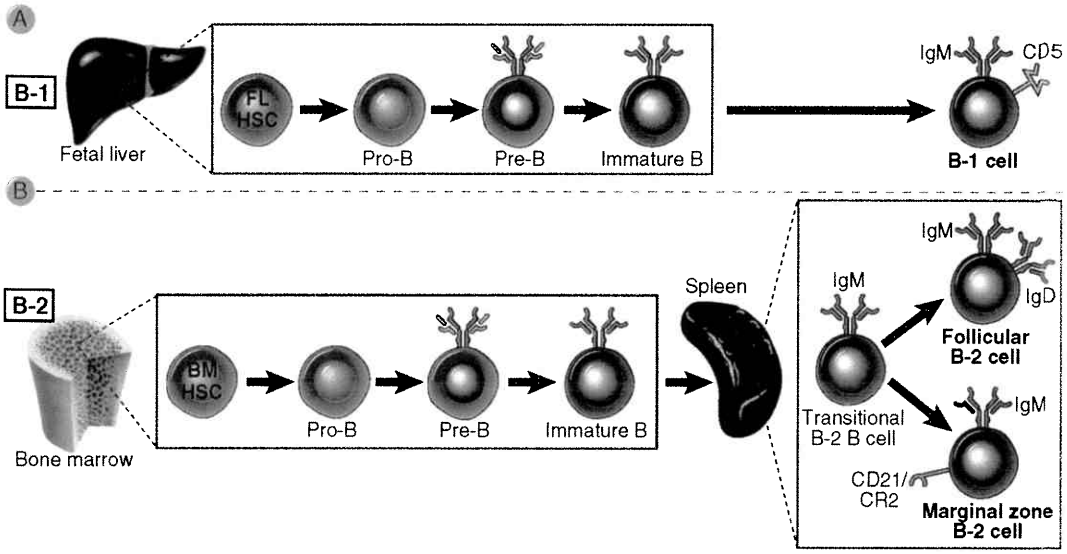
بیش‌تر سلول‌های B بالغ، سلول‌های B فولیکولی هستند. این سلول‌ها هر دو مولکول IgM و IgD را تولید می‌نمایند. هر یک از این سلول‌ها زنجیره سنگین μ و δ را در اتصال به زنجیره سبک کاپا یا لامبدا بارز می‌کنند و در نتیجه هر دو گیرنده غشایی با اختصاصی بودن یکسان را تولید می‌نمایند. در سلول B بروز هم‌زمان دو اگزون VDJ بازآرایی شده بر روی دو رونوشت RNA، یکی شامل اگزون‌های $C\mu$ و دیگری اگزون‌های C، از طریق پیرایش متناوب[3] RNA امکان‌پذیر است (شکل ۱۶-۱۸) یک رونوشت RNA اولیه بلند شامل واحد VDJ بازآرایی شده همراه با ژن‌های $C\mu$ و $C\delta$ تولید می‌شود. اگر رونوشت اولیه برش خورد و بعد از اگزون μ، پلی‌آدنیله شود، اینترون‌ها به گونه‌ای حذف می‌شوند که اگزون VDJ به ژن $C\mu$ متصل می‌گردد. پیامد این امر تولید mRNA رمزکننده زنجیره μ است. اما اگر مجموعه VDJ به اگزون‌های C متصل نشود و طی پیرایش حذف گردد، $M\mu$ mRNA مربوط به زنجیره δ تولید می‌شود. ترجمه این mRNA‌ها موجب سنتز پروتئین کامل زنجیره سنگین μ و δ می‌گردد. بنابراین پیرایش متناوب برای سلول B امکان تولید هم‌زمان mRNA‌های بالغ و پروتئین‌های کامل دو نوع ایزوتایپ زنجیره سنگین مختلف را فراهم می‌کند. سازوکارهای دقیقی که سبب انتخاب روند پلی‌آدنیلاسیون یا انتخاب جایگاه‌های برش و پیوند می‌شوند و عامل اتصال VDJ بازآرایی شده به $C\mu$ یا $C\delta$ می‌باشند، ناشناخته هستند. هم‌چنین پیام‌هایی که تعیین می‌کنند سلول B چه وقت و چرا به‌جای بروز IgM به تنهایی، هر دو نوع مولکول IgM و IgD را بارز کند، به‌درستی مشخص نشده‌اند. بروز هم‌زمان IgM و IgD همراه با کسب صلاحیت کارکردی و توانایی بازگردش می‌باشد. به همین دلیل سلول‌های B IgM^+ IgD^+ را سلولهای B بالغ[4] نیز می‌گویند. ارتباط بین بروز IgD و کسب صلاحیت عملی منجر به ارائه این نظریه شد که IgD گیرنده‌ای مهم برای فعال‌شدن سلول‌های B بالغ می‌باشد. با وجود این، مدرکی برای اثبات تفاوت کارکرد بین IgM غشایی و IgD غشایی وجود ندارد. افزون بر این، تخریب ژن دلتای Ig در موش اثر مهمی بر روی بلوغ یا پاسخ‌های القاشده با آنت ژن سلول‌های B ندارد. سلول‌های B فولیکولی را هم‌چنین سلول‌های B بازگردشی[5] نیز می‌گویند زیرا این سلول‌ها از یک اعضای لنفوئید به اعضای لنفوئیدی دیگر مهاجرت می‌کنند و در نواحی تخصص یافته‌ای به نام فولیکول‌های سلول B[6] مستقر می‌شوند (بازگشت به فصل ۲). سلول‌های B در این نواحی تا اندازه‌ای به واسطه پیام‌های بقای ارسالی با کمک نوعی سایتوکاین از خانواده سایتوکاین عامل نکروزدهنده تومور (TNF) به نام BAFF یا BlyS، حفظ می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲).

سلول‌های B بالغ مبتدی قادر به پاسخگویی به آنتی‌ژن‌ها هستند و در صورت شناسایی نشدن آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد و پاسخ به آن، در عرض چند ماه از بین می‌روند. در فصل دوازدهم، چگونگی تغییرات الگوی بیان ژن Ig طی تمایز سلول B القاشده با آنتی‌ژن، مورد بحث قرار می‌گیرند.

سلول‌های B نوع B-1 و ناحیه حاشیه‌ای

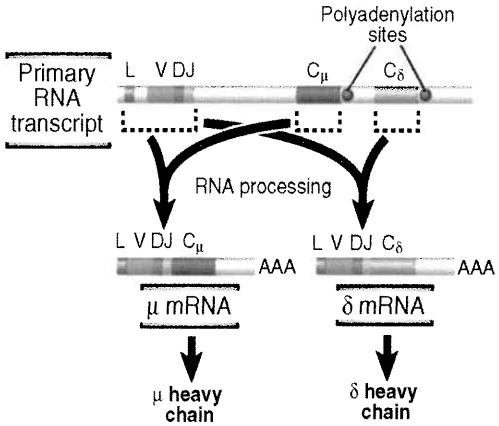
زیرگروهی از لنفوسیت‌های B به نام سلول‌های B-1 با بخش عمده‌ای از لنفوسیت‌های B متفاوت بوده و

1. Marginal B cells
2. Follicular B cells
3. Alternative splicing
4. Mature B cells
5. Recirculating B cells
6. B cell follicules



شکل ۱۵-۸. زیرگروه‌های لنفوسیت B . A. بیش‌تر سلول‌های B که از سلول‌های بنیادی مشتق از کبد جنینی تمایز می‌یابند، رده B-1 هستند. **B.** لنفوسیت‌های تولیدشده از پیش‌سازهای مغز استخوان پس از تولید به رده B-2 تبدیل می‌شوند. دو زیرگروه اصلی لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای B-2 منشأ می‌گیرند؛ سلول‌های B فولیکولی، لنفوسیت‌های در گردش خون هستند، و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای که در جوندگان بیش‌تر در طحال و در انسان بیش‌تر در گره‌های لنفی مستقر می‌باشند.

به‌طور منحصری تکامل می‌یابند. این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مشتق از کبد جنین تکامل می‌یابند. بسیاری از سلول‌های B-1 مولکول CD5 (Ly-1) را بارز می‌کنند. در بالغین، تعداد زیادی از این سلول‌ها در صفاق و جایگاه‌های مخاطی به‌صورت گروه‌های خود احیا مشاهده می‌شوند. سلول‌های B-1 در جریان رشد جنین زودتر از سلول‌های B معمولی تکامل می‌یابند و گنجینه ژن‌های متغیر (V) آن‌ها محدودتر است و در مقایسه با سلول‌های B معمولی، تنوع اتصالی کم‌تری نیز نشان می‌دهند (زیرا TdT در کبد جنینی بارز نمی‌شود). سلول‌های B-1، افزون بر سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای، به‌طور خودبه‌خودی آنتی‌بادی‌های IgM ترشح می‌کنند که اغلب با پلی‌ساکاریدها و لیپیدهای میکروبی واکنش می‌دهند. این آنتی‌بادی‌ها را گاهی آنتی‌بادی‌های طبیعی[1] می‌گویند. زیرا در افراد طبیعی نیز بدون آنکه ایمن شده باشند، وجود دارند. شاید فلور طبیعی میکروبی روده منبع آنتی‌ژنی محرک تولید این آنتی‌بادی‌ها باشد. سلول‌های B-1



شکل ۱۶-۸. بروز هم‌زمان IgM و IgD. پیرایش متناوب رونوشت RNA اولیه موجب تشکیل mRNA مربوط به زنجیره μ یا δ می‌شود. خطوط منقطع نشان‌دهنده قطعات زنجیره H بوده که در اثر پیرایش RNA به هم متصل شده‌اند.

1. Natural antibodies

منبعی برای تولید سریع آنتی‌بادی بر ضد میکروب‌ها در نقاط خاص مانند صفاق می‌باشند. در جایگاه مخاطی، تمایز سلول‌های B-1 به سلول‌های ترشح‌کننده IgA، نیمی از جمعیت سلول‌های اخیر در لامینا پروپریا را به خود اختصاص می‌دهند. سلول‌های B-1 مشابه سلول‌های T گاما دلتا هستند بدین لحاظ که هر دو، گنجینه گیرنده آنتی‌ژن محدود داشته و به آنتی‌ژن‌های میکروبی شایع در سطوح اپی‌تلیالی مرتبط با محیط بیرونی پاسخ می‌دهند.

در انسان، سلول‌های شبه B-1 توصیف شده‌اند اما CD5 یک شاخص قطعی برای شناسایی این سلول‌ها نمی‌باشد، زیرا بر سطح سلول‌های B انتقالی (از یک مرحله به مرحله دیگر) و نقص جمعیت‌های سلول B فعال‌شده مشاهده می‌شود.

سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای بیش‌تر در مجاورت سینوس حاشیه‌ای طحال قرار می‌گیرند و از بعضی خصوصیات نظیر محدود بودن تنوع، توانایی پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی، شبیه سلول‌های B-1هسند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای، هم در موش و هم در انسان وجود داشته و IgM و گیرنده کمکی CD21 را بارز می‌کنند. در موش، سلول B ناحیه حاشیه‌ای فقط در طحال یافت شده در حالی که در انسان این سلول افزون بر طحال در گره‌های لنفاوی نیز مشاهده می‌گردد. آن‌ها به‌سرعت به میکروب‌های موجود در خون پاسخ داده و به پلاسماسل‌های تولیدکننده IgM که عمر کوتاهی دارند، تمایز می‌یابند. اگرچه سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای به‌طور کلی میانجی پاسخ‌های ایمنی مستقل از سلول T بر ضد عوامل بیماری‌زای موجود در گردش خون هستند ولی به نظر می‌رسد قادرند میانجی برخی از پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T نیز باشند.

گزینش گنجینه سلول B بالغ

گنجینه سلول‌های B بالغ از مجموعه سلول‌های B نابالغ، گزینش مثبت می‌شوند. همان‌طور که در ادامه بیان خواهد شد، گزینش مثبت در لنفوسیت‌های T به خوبی شناخته شده است و مسئول مطابقت TCR های سطح سلول‌های تازه‌ساز $CD8^+$ T و $CD4^+$ با توانایی آن‌ها، به ترتیب، در شناسایی MHC کلاس I و II خودی می‌باشد. محدودیت قابل مقایسه‌ای برای سلول B برای شناسایی آنتی‌ژن وجود ندارد. با این وجود به‌نظر می‌آید گزینش مثبت پدیده‌ای عمومی برای شناسایی آن دسته از لنفوسیت‌ها می‌باشد که برنامه بازآرایی خود را با موفقیت پشت سر گذاشته‌اند. اعتقاد بر این است که فقط سلول‌های B که مولکول‌های Ig غشایی کارآمد را بارز نموده‌اند. پیام‌های بقای منشأ گرفته از BCR، به نام پیام‌های «نیروبخش[1]» را دریافت می‌نمایند. پیام‌های نیروبخش BCR واسطه متوقف‌شدن بیان ژن Rag در سلول‌های B نابالغ بوده و هم‌چنین موجب فعال‌شد مسیرهای بقای سلول در سلول‌های B می‌گردند. آنتی‌ژن‌های خودی احتمال دارد قدرت پیام حاصل از BCR و انتخاب بعدی رده سلول B محیطی را رد طی بلوغ سلول B تحت تأثیر قرار دهند.

ممکن است سلول‌های B نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوند تام (اویدیتی) زیاد شناسایی نموده‌اند، اختصاصی بودن خود را طی روندی به نام **ویرایش گیرنده**[2] تغییر دهند. در این روند، شناسایی آنتی‌ژن منجر به فعال‌شدن مجدد ژن‌های Rag، وقایع نوترکیبی V-J زنجیره سبک دیگر و تولید زنجیره سبک Ig جدید، می‌شود. بنابراین طی این روند، سلول BCR متفاوتی بارز می‌نماید که خودواکنش‌گر نیست. ویرایش گیرنده به‌طورکلی در ژن‌های زنجیره سبک کاپای خودواکنش‌گر روی می‌دهد. اگزون‌های $V\kappa J\kappa$ که رمزکننده دمین‌های خودواکنش‌گر زنجیره‌های سبک می‌باشند، حذف گردیده و به‌جای آن اگزون‌های $V\kappa J\kappa$ جدید قرار می‌گیرد. اگزون $V\kappa J\kappa$ احتمال دارد در اثر بازآرایی ژن $V\kappa$ فرادست ژن $V\kappa$ اصلی (که زنجیره سبک خودواکنش‌گر را ایجاد کرده است) و اتصال آن به قطعه $J\kappa$ فرودست قطعه $J\kappa$ قبلی، ایجاد گردد. اگر روند ویرایش نتواند بازآرایی سازنده‌ای در زنجیره سبک کاپای هر دو کروموزوم ایجاد کند، سلول B نابالغ فعال‌شده ممکن است پس از آن بازآرایی جایگاه ژنی زنجیره سبک لامبدا را که روی کروموزومی متفاوت جای گرفته‌اند، در پیش می‌گیرد. بنابراین به‌طور تقریبی تمام سلول‌های B دارای زنجیره سبک لامبدا همان سلول‌ها می‌باشند که روزگاری خودواکنش‌گر بوده و پس از آن دچار ویرایش گیرنده شده‌اند.

---

1. Tonic signals
2. Receptor editing

اگر روند ویرایش گیرنده ناموفق باشد، سلول‌های B نابالغی که گیرنده‌های دارای میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی را بارز می‌نمایند، پس از برخورد با آنتی‌ژن‌ها در مغز استخوان یا طحال حذف می‌شوند. این فرآیند، گزینش منفی[1] نامیده می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که میانجی گزینش منفی هستند به‌طور معمول فراوان بوده و یا آنتی‌ژن‌های خودی چند ظرفیتی (نظیر آنتی‌ژن‌های متصل به غشا) می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها موجب ارسال پیام‌های قوی به آن دسته از لنفوسیت‌های B نابالغ بارزکننده IgM می‌شوند که گیرنده‌های اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌های خودی را بروز می‌دهند. هر دو روند ویرایش گیرنده و حذف، مسئول حفظ تحمل سلول B به آنتی‌ژن‌های خودی بوده که در مغز استخوان حضور دارند (بازگشت به فصل ۱۵).

زمانی که مرحله گذرا (انتقالی) سلول B بالغ IgD^+ IgM^+ آغاز گردید، شناسایی آنتی‌ژن منجر به تکثیر و تمایز، و نه آپوپتوز یا ویرایش گیرنده می‌شود. نتیجه این‌که سلول‌های B بالغی که با میل پیوندی زیاد، آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های لنفوئید محیطی شناسایی کنند، فعال می‌شوند و این روند منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌گردد. سلول‌های B فولیکولی اغلب مسئول پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T کمکی علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند (بازگشت به فصل ۱۲).

تکامل لنفوسیت‌های T

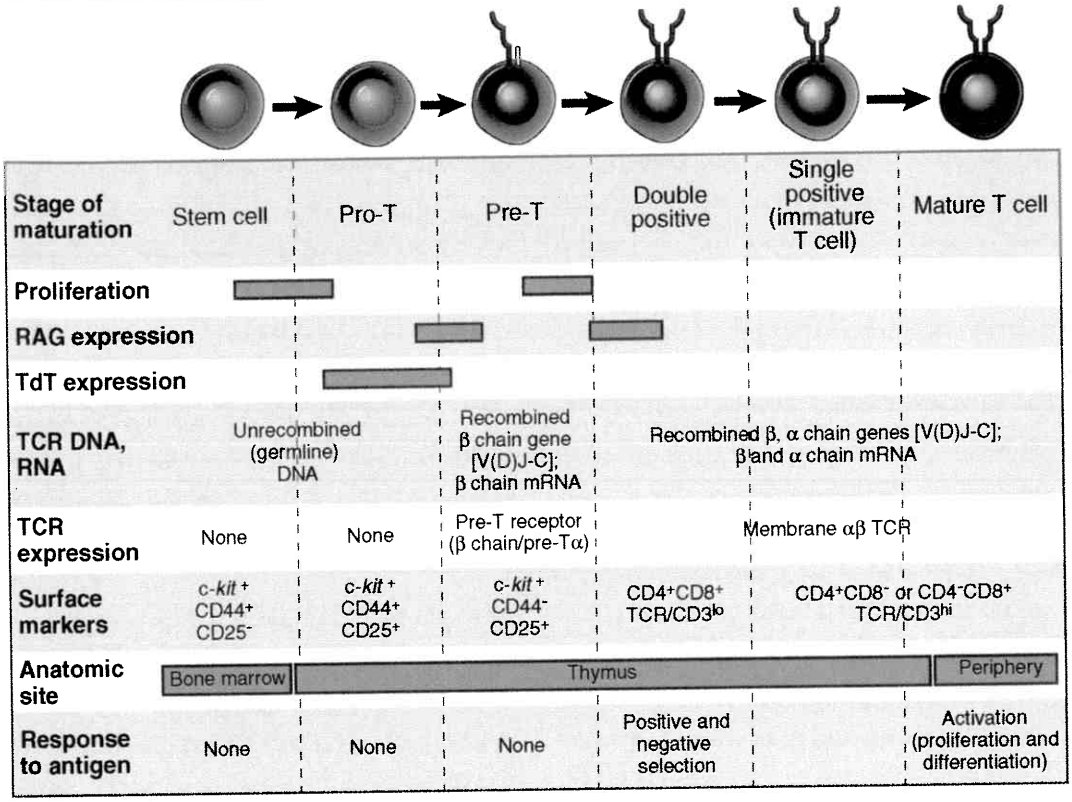
تکامل لنفوسیت‌های T از سلول‌های پیش‌تاز متعهد شده طی چند مرحله پی‌درپی انجام می‌گیرد که عبارتند از: بازآرایی و بروز ژن‌های TCR، تکثیر سلول، گزینش القا شده یا آنتی‌ژن و متعهد شدن به تبدیل به زیرگروه‌های متمایز در فنوتایپ و کارکرد (شکل ۱۷-۸). بسیاری از ویژگی‌های این مراحل شبیه بلوغ سلول T دارای ویژگی‌های منحصر به فردی است که شامل اختصاصی بودن اکثر سلول‌های T برای پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC خودی و نیاز این سلول‌ها به‌نوعی محیط میکروشیمیایی خاص برای گزینش می‌باشند.

نقش تیموس در بلوغ سلول T

تیموس، جایگاه اصلی بلوغ سلول‌های T می‌باشد. کارکرد احتمالی تیموس نخستین‌بار با مشاهده نقص‌های ایمنی در فقدان تیموس، مطرح گردید. فقدان مادرزادی تیموس، در افراد مبتلا به سندرم دی جرج و یا در موش‌های نژاد برهنه، همراه با کاهش مشخصی در تعداد سلول‌های T بالغ در گردش خون و بافت‌های لنفوئید محیطی می‌باشد و کمبود ایمنی شدیدی در ایمنی با میانجی‌گری سلول T نیز وجود دارد (بازگشت به فصل ۲۱). اگر تیموس نوزاد موش برداشته شود حیوان در طول زندگی خود قادر به تولید سلول‌های T بالغ نخواهد بود. تیموس از اندودرم سومین بن‌بست حلقی و ستیغ عصبی منشأ گرفته از مزانشیم، تکامل می‌یابد و در ادامه از پیش‌سازهای منشأ گرفته از مغز استخوان انباشته می‌شود. تیموس با افزایش سن تحلیل می‌رود و در انسان بالغ بافت تیموسی قابل شناسایی نیست. این امر به کاهش اندک سلول‌های T بالغ خروجی منتهی می‌شود. اما بلوغ سلول‌های T در طول زندگی ادامه دارد که مؤید این مطلب بازسازی موفقیت‌آمیز سیستم ایمنی در دریافت‌کنندگان بالغ مغز استخوان می‌باشد. شاید بقایای بافت تیموسی برای بلوغ بعضی از رده‌های سلول T کفایت می‌کند. البته به‌دلیل آن که سلول‌های T خاطره عمر طولانی دارند (شاید طولانی‌تر از ۲۰ سال در انسان)، با افزایش سن تعداد بیش‌تری از آن‌ها در بدن تجمع می‌یابد و به‌تدریج نیاز به تولید سلول‌های T جدید کاهش می‌یابد.

لنفوسیت‌های T از پیش‌سازهای موجود در کبد جنینی و در مغز استخوان افراد بالغ به‌وجود می‌آیند و سپس به تیموس مهاجرت می‌کنند. این پیش‌سازها، پیش‌تازهای چند توانه‌ای[2] هستند و با عبور از اندوتلیوم وریدچه پس‌مویرگی[3] در ناحیه اتصال بخش قشری با بخش مرکزی تیموس، از گردش خون وارد تیموس می‌شوند. در موش، لنفوسیت‌های نابالغ اولین‌بار در روز یازدهم حاملگی طبیعی یعنی روز ۲۱ لانه‌گزینی در رحم، در تیموس قابل شناسایی هستند که مطابق با هفته ۷ یا ۸ لانه‌گزینی در رحم

1. Negative selection
2. Multipotent
3. Postcapillary venule



شکل ۱۷-۸. مراحل بلوغ سلول T. رویدادهای مطابق با هر مرحله بلوغ سلول T از یک سلول بنیادی موجود در مغز استخوان تا یک لنفوسیت T بالغ به تصویر کشیده شده است. افزون بر این، چندین شاخص سطحی نیز برای تفکیک دقیق مراحل بلوغ سلول T نشان داده شده است.

انسان است. به سلول‌های T در حالت تکامل در تیموس، *تیموسیت*[1] می‌گویند. اغلب تیموسیت‌های نابالغ در ناحیه سینوس زیرکپسولی[2] و ناحیه قشر خارجی[3] تیموس یافت می‌شوند. از این نواحی، تیموسیت‌ها به قشر تیموس، جایی که اکثر وقایع بعدی بلوغ در آن اتفاق می‌افتد، مهاجرت می‌نمایند. برای نخستین‌بار در قشر تیموس، تیموسیت‌ها، TCR های گاما دلتا و آلفا بتا را بارز می‌کنند. سلول‌های T آلفا با در طی ترک قشر تیموس و ورود به بخش مرکزی (مدولا)، بلوغ خود را به سلول‌های T $CD4^+$ محدود به MHC کلاس II و سلول‌های T $CD8^+$ محدود به MHC کلاس I، تکمیل می‌نمایند. از بخش مرکزی تیموس، تیموسیت‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ (مثبت منفرد) تیموس را ترک کرده و وارد گردش خون می‌شوند.

در بخش بعدی، بلوغ سلول‌های $T\alpha\beta$ بیان می‌شود و بلوغ سلول‌های $T\gamma\delta$ ادامه در همین فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

محیط تیموس محرک‌هایی راکه برای تکثیر و تمایز تیموسیت‌ها ضروری می‌باشند، تولید می‌کند. بسیاری از این محرک‌ها سلول‌های تیموسی به‌جز سلول‌های T در حال تکامل به‌وجود می‌آیند. درون ناحیه قشری، سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس تیموس[4] یک شبکه درهم پیچیده از روابد طویل سیتوپلاسمی ایجاد می‌کنند که تیموسیت‌ها از لابه‌لای آن‌ها عبور می‌کنند و به ناحیه مرکزی می‌رسند. نوع

1. Thymocyte
2. Subcapsular sinus
3. Outer cortical region
4. Thymic cortical epithelial cells

شخصی از سلول‌های اپی‌تلیال در ناحیه مرکزی به نام سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس[1] نیز وجود دارد. سلول‌های دندریتیک منشأ گرفته از مغز استخوان در محل اتصال ناحیه قشری به ناحیه مرکزی و در مرکز تیموس یافت می‌شوند و ماکروفاژها نیز بیش‌تر در ناحیه مرکزی وجود دارند. مهاجرت تیموسیت‌ها از میان این ساختار آناتومی سبب تماس نزدیک تیموسیت‌ها و سلول‌های دیگری که برای بلوغ و گزینش لنفوسیت‌های T ضروری می‌باشند، خواهد شد.

سلول‌های غیرلنفاوی تیموس دو نوع مولکول تولید می‌کنند که برای بلوغ سلول‌های T اهمیت دارند. نخست، مولکول‌های MHC کلاس I و II که بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک در تیموس بارز می‌شوند. برهم‌کنش‌های بین لنفوسیت‌های در حال بلوغ با مولکول‌های MHC در تیموس برای گزینش گنجینه سلول‌های T بالغ ضروری است (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد).

حرکت سلول‌ها به درون تیموس و سپس در درون آن با کموکاین هدایت می‌شود. سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیت‌ها گیرنده کموکاینی CCR9 را بارز می‌سازند. این گیرنده به کموکاین CCL25 را بارز می‌سازند. این گیرنده به کموکاین CCL25 که در قشر تیموس تولید می‌گردد. متصل می‌شود ورود پیش‌سازها به درون تیموس وابسته به CCL25 و CCR9 است. کموکاین‌هایی نظیر CCL21 و CCL19 که با گیرنده کموکاینی CCR7 بر سطح تیموسیت‌ها شناسایی می‌شوند. حرکت سلول‌های T در حال تکامل را از قشر به بخش مرکزی تیموس هدایت می‌کنند. در نهایت لنفوسیت‌های T تازه ساخته شده که گیرنده اسفنگوزین -۱ فسفات را (بازگشت به فصل ۳) بیان کرده‌اند از بخش مرکزی تیموس خارج شده و به‌دنبال شیب غلظتی اسفنگوزین -۱ فسفات وارد جریان خون می‌شوند.

سلول‌های زمینه‌ای (استرومایی) تیموس، مانند سلول‌های اپی‌تلیال، IL-7 را ترشح می‌کنند که نقش حیاتی آن به عنوان یک عامل رشد لنفوسیت‌ساز، پیش‌تر بیان شد. میزان تکثیر و مرگ آپوپتوزی در تیموسیت‌های قشری تیموس بسیار بالا است. هر سلول پیش‌ساز به سلول‌های زیادی تبدیل می‌شود که از این تعداد ۹۵ درصد آن‌ها پیش از آن که به ناحیه مرکزی تیموس برسند، از بین می‌روند. مرگ سلول به مجموعه‌ای از عوامل مختلف مربوط می‌شود که شامل: عدم بازآرایی کارآمد در ژن زنجیره بتای TCR و با وجود این عدم عبور از نقطه وارسی گزینش pre-TCR یا تولید زنجیره بتا، اختلال در گزینش مثبت با مولکول‌های MHC در تیموس و گزینش منفی القاشده با آنتی‌ژن خودی هستند (بازگشت به شکل ۳-۸).

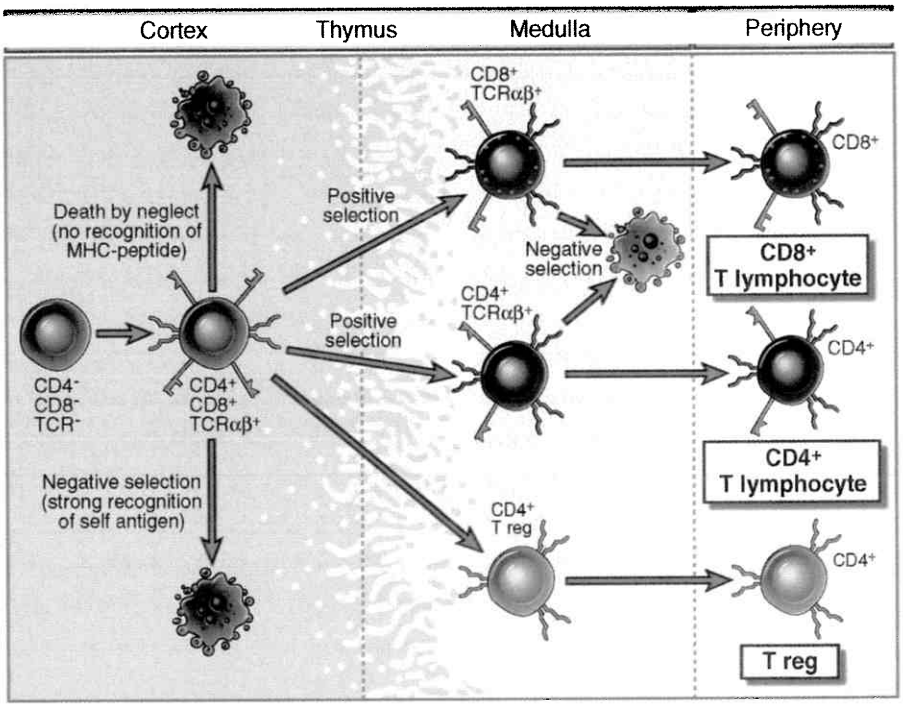
مراحل بلوغ T

طی بلوغ سلول T، ژن‌های TCR با نظمی دقیق بازآرایی شده و TCR و کمک گیرنده‌های CD4 و CD8 بارز می‌شوند (شکل ۱۸-۸ و هم‌چنین بازگشت به شکل ۱۷-۸). در موش، ابتدا بروز TCR گاما دلتا صورت می‌گیرد که ۳ تا ۴ روز پس از رسیدن سلول‌های پیش‌ساز به تیموس روی می‌دهد. بروز TCR آلفا بتا ۲ تا ۳ روز پس از بروز TCR گاما دلتا صورت می‌گیرد. در تیموس جنین انسان، بروز گیرنده TCR گاما دلتا در هفته ۹ پس از لانه‌گزینی در رحم روی می‌دهد و به‌دنبال آن بروز TCR آلفا بتا در هفته دهم به‌وقوع می‌پیوندد.

تیموسیت‌های دوگانه منفی (Double Negative)

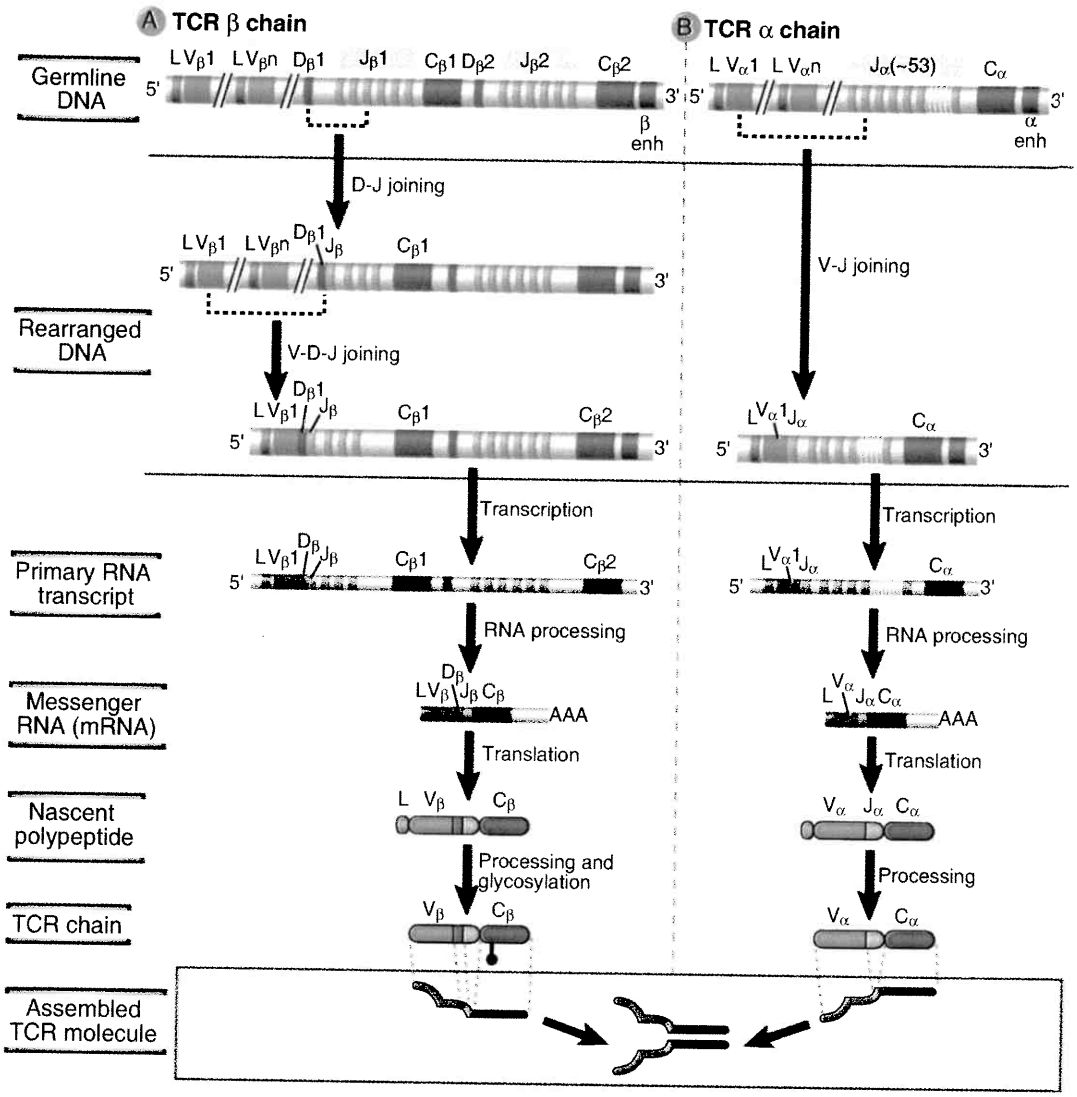
بیش‌تر تیموسیت‌های نابالغ قشر تیموس که به تازگی از مغز استخوان آمده‌اند. دارای ژن‌های TCR در حالت پایه (رده زاینده) خود می‌باشند و هیچ‌یک از مولکول‌های TCR و CD3 یا زنجیره‌های زتا، CD4 و CD8 را بروز نمی‌دهند. این سلول‌ها را تیموسیت‌های دوگانه منفی می‌گویند. هم‌چنین این مرحله را مرحله سلول pro-T از روند بلوغ نیز می‌نامند بخش عمده‌ای (بیش از ۹۰ درصد) از تیموسیت‌های دوگانه منفی که بقا می‌یابند. پس از عبور از روند گزینش تیموسی سرانجام به سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ بارزکننده TCR آلفا بتا و محدود به MHC تبدیل می‌شوند. پروتئین‌های Rag-1 و Rag-2 نخست در این مرحله بارز می‌گردند و برای بازآرایی ژن‌های TCR ضروری هستند. ابتدا در جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR بازآرایی $D\beta$ به $J\beta$ روی می‌دهد. در این بازآرایی یا قطعه

1. Thymic medulary epithelial cells



شکل ۱۸-۸. بلوغ سلول‌های T در تیموس. پیش‌سازهای سلول T از طریق جریان خون، مغز استخوان را به مقصد تیموس ترک می‌کنند. در قشر تیموس، پیش‌سازهای سلول‌های T آلفا بتا، TCR ها و گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 را بارز می‌نمایند. روندهای گزینش موجب حذف تیموسیت‌های خودواکنش‌گر در مرحله دوگانه مثبت (DP) در قشر تیموس و هم‌چنین تیموسیت‌های خودواکنش‌گر یگانه مثبت (SP) بخش مرکزی می‌شوند. این روندها سبب بقای تیموسیت‌هایی که TCR های آن‌ها با میل پیوندی کم آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، می‌شوند. تمایز کارکردی و فنوتایپی سلول‌های T $CD4^+$ $CD8^-$ یا $CD4^-$ $CD8^+$ در ناحیه مرکزی تیموس روی می‌دهد؛ سپس سلول‌های T بالغ وارد جریان خون می‌گردند.

ژنی $D\beta1$ به یکی از شش قطعه ژنی $J\beta1$ متصل می‌شود و یا سبب اتصال $D\beta2$ به یکی از شش قطعه $J\beta2$ می‌گردد (شکل ۱۹-۸). بازآرایی $V\beta$ به $DJ\beta$ در فاصله زمانی بین مرحله pro-T و مرحله بعدی یعنی مرحله pre-T از روند تکامل سلول T آلفا بتا روی می‌دهد. توالی‌های DNA بین قطعات بازآرایی شده، شامل D و J و به احتمال زیاد ژن‌های $C\beta J$ (اگر قطعات $D\beta2$ و $J\beta2$ استفاده می‌شود) در طی روند بازآرایی حذف می‌گردند. رونوشت‌های بین اگزون $VDJ\beta$ نوترکیب و ژن $C\beta$ مناسب، می‌باشند. دنباله‌های Poly-A به فرودست جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون واقع در سمت ′۳ ناحیه $C\beta$ از رونوشت اولیه افزوده می‌شوند. هم‌چنین توالی‌های بین اگزون VDJ و $C\beta$ برش زده شده و mRNA بالغ ایجاد می‌شود. این mRNA شامل قطعات VDJ بوده که در مجاورت یکی از دو ژن $C\beta$ (بسته به این که کدام قطعه J در طی روند بازآرایی انتخاب شده است)، می‌باشد. ترجمه این mRNA موجب سنتز زنجیره کامل بتای TCR می‌شود. به‌نظر می‌رسد دو ژن از نظر کارکرد قابل تبدیل به یکدیگر هستند ولی شواهدی مبنی بر این که سلول T ژن C خود را تعویض کند، وجود ندارد. افزون بر این، استفاده از هر یک از انواع قطعات ژنی $C\beta$ کارکرد یا اختصاصی بودن TCR را تحت تأثیر قرار نخواهد داد. راه‌اندازی زنجیره β واقع در سمت ′۵ ژن‌های $V\beta$ و عامل افزاینده پرقدرتی که در سمت ′۳ ژن $C\beta2$ قرار گرفته است. هنگامی که از طریق نوترکیبی V(D)J، ژن C کنار یکدیگر



شکل ۱۹-۸. نوترکیبی و بروز ژن زنجیره آلفا و بتای TCR. توالی‌های وقایع نوترکیبی و بروز ژن برای زنجیره بتای **(A)** TCR و زنجیره آلفای TCR **(B)** نمایش داده شده است. در قسمت (A)، ناحیه متغیر (V) زنجیره بتای TCR بازآرایی شده شامل قطعات ژنی $V\beta1$ و $V\beta1$ و سومین قطعه ژنی J در مجموعه $J\beta1$ می‌باشد. ناحیه ثابت (C) از اگزون $C\beta1$ رمزدهی می‌شود. شایان توجه این ک در جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR، بازآرایی با اتصال D به J آغاز گردیده و با اتصال V به DJ ادامه می‌یابد. در انسان چهارده قطعه $J\beta$ شناسایی شده است، که همه آن‌ها در شکل نشان داده نشده‌اند. مثال در قسمت **B**، ناحیه V زنجیره آلفای TCR شامل ژن $V\alpha1$ و دومین قطعه J در مجموعه $J\alpha$ می‌باشد (این مجموعه در انسان از ۶۱ قطعه $J\alpha$، که در شکل نشان داده نشده، تشکیل گردیده است).

قرار گرفتند، با هم عمل می‌کنند. این نزدیک شدن راه‌انداز به افزاینده موجب تولید مقادیر زیادی زنجیره β بازآرایی شده TCR می‌شود.

گیرنده سلول pre-T

اگر بازآرایی ژن زنجیره بتای TCR در یک سلول دوگانه منفی موفقیت‌آمیز باشد (برای نمونه در چارچوب[1] باشد) انتظار می‌رود پروتئین زنجیره بتای TCR با اتصال به نوعی پروتئین نامتغیر به نام pre-T و پروتئین‌های CD3 و زتا، گیرنده سلول pre-T را تشکیل داده و بر سطح سلول بارز گردد (بازگشت به شکل ۱۴B-۸). pre-TCR میانجی گزینش سلول‌های pre-T در حال تکامل می‌باشد که زنجیره بتای TCR در آن‌ها به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی شده است. به‌طور تقریبی نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل که در نواحی اتصال بازآرایی شده آن‌ها، بازها افزوده یا حذف شده‌اند. مضربی از ۳ نمی‌باشند (در حداقل یک کروموزوم بتای TCR). بنابراین حدود نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل نمی‌توانند پروتئین بتای TCR را رمز کنند. کارکرد مجموعه pre-TCR در حال تکامل می‌باشد که زنجیره بتای TCR در آن‌ها به‌طور موفقیت‌آمیز بازآرایی شده است. به‌طور تقریبی نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل که در نواحی اتصال بازآرایی شده آن‌ها، بارها افزوده یا حذف شده‌اند، مضربی از ۳ نمی‌باشند (در حداقل یک کروموزوم بتای TCR). بنابراین حدود نیمی از همه سلول‌های pre-T در حال تکامل نمی‌توانند پروتئین بتای TCR را رمزدهی کنند. کارکرد مجموعه pre-TCR در تکامل سلول T مشابه با نقش pre-BCR حاوی زنجیره سبک جانشین در تکامل سلول B است. پیام‌های ناشی از pre-TCR موجب بقای سلول‌های pre-T می‌گردد و در تکثیر زیاد سلول‌ها در طی روند تکامل سلول T نقش دارد. پیام‌های pre-TCR هم‌چنین نوترکیبی را در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR آغاز نموده و تیموسیت‌ها را در روند تکامل، از مرحله دوگانه منفی به مرحله دوگانه مثبت هدایت می‌کنند (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد). این پیام‌ها هم‌چنین به‌طور عمده با محدود کردن دسترسی به دیگر آلل‌ها در ماشین نوترکیبی، بازآرایی بیش‌تر جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR را مهار می‌نمایند. نتیجه این امر حذف آللی زنجیره β می‌باشد (یعنی سلول‌های T بالغ فقط یکی از دو آلل زنجیره β به ارث رسیده را بارز می‌نمایند). همانند سلول‌های pre-B، تاکنون مشخص نشده است که pre-TCR چه لیگاندی را (اگر لیگاندی وجود داشته باشد)، شناسایی می‌کند. اعتقاد بر این است که پیام‌دهی از pre-TCR همانند پیام‌دهی در pre-BCR، به‌طورکلی در روشی مستقل از لیگاند صورت می‌گیرد و به هم‌آوری موفقیت‌آمیز مجموعه pre-TCR مربوط می‌شود. انتقال پیام از pre-TCR از طریق تعدادی کیناز و مولکول‌های سازواگر سیتوزولی که در ارتباط با انتقال پیام از طریق TCR نیز می‌باشند، صورت می‌گیرد (بازگشت به فصل ۷) اهمیت کارکرد pre-TCR در روند بلوغ سلول T به‌واسطه پژوهش‌ها زیادی بر روی موش‌های جهش‌یافته، نشان داده شده است. در موش‌های حذف ژن شده فاقد هر یک از اجزای مجموعه TCR (یعنی زنجیره بتای TCR، pre-Tα، CD3، زنجیره زتا یا Lck) روند بلوغ سلول‌های T در مرحله دوگانه منفی متوقف می‌شود.

تیموسیت‌های دوگانه مثبت (Double Positive)

در مرحله بعد از روند بلوغ سلول T، تیموسیت‌ها هر دو مولکول CD4 و CD8 را بارز می‌کنند. این سلول‌ها را تیموسیت‌های دوگانه مثبت می‌گویند. بروز مولکول‌های CD4 و CD8 برای وقایع گزینشی بعدی (در ادامه بیان می‌شوند) ضروری هستند. بازآرایی زنجیره آلفای TCR و بروز هتروداپمرهای آلفا بتای TCR در جمعیت سلولی دوگانه مثبت ($CD8^+$ $CD4^+$)، بلافاصله پس از این که سلول‌ها از نقطه وارسی pre-TCR عبور نمودند، انجام می‌شود (بازگشت به شکل‌های ۱۷-۸ و ۱۸-۸). موج دوم بروز ژن Rag در مرحله pre-T سبب پیشبرد نوترکیبی ژن آلفای TCR می‌شود. از آن‌جا که قطعات D در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR وجود ندارند، بازآرایی فقط شامل اتصال قطعات V به J می‌باشد (بازگشت به شکل ۱۹B-۸). تعداد زیاد قطعات Jα احتمالات زیادی را برای اتصال V-J روی کروموزوم فراهم می‌کند. بنابراین پیامد این امر افزایش

1. In-frame

احتمال تولید TCR آلفا بتای کارآمد خواهد بود. برخلاف جایگاه ژنی زنجیره بتای TCR، که تولید پروتئین و شکل‌گیری pre-TCR در آن سبب مهار بازآرایی می‌شود، در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR حذف آللی اندکی وجود داشته و یا هیچ‌گونه حذف آللی مشاهده نمی‌شود. بنابراین ممکن است بازآرایی موفقیت‌آمیز زنجیره آلفا در هر دو کروموزوم صورت گیرد. اگر چنین شود، سلول T دو زنجیره آلفا را بروز می‌دهد. حداکثر ۳۰ درصد سلول‌های T بالغ محیطی دو نوع TCR مختلف با زنجیره‌های آلفای متفاوت ولی زنجیره بتای یکسان را بارز می‌کنند. احتمال دارد فقط یکی از دو زنجیره آلفا در شکل‌گیری TCR اختصاصی آنتی‌ژن کارآمد نقش داشته باشد. تنظیم رونویسی از ژن زنجیره α شبیه به زنجیره β است. در سمت ′۵ هر ژن $V\alpha$ راه‌اندازهایی با فعالیت پایین وجود دارد. پس از آن که افزاینده رونویسی زنجیره آلفا که در سمت ′۳ ژن $C\alpha$ قرار دارد، به کنار ژن $V\alpha$ منتقل گردید: رونویسی از ژن زنجیره آلفا افزایش می‌یابد. عدم بازآرایی موفق در جایگاه ژنی زنجیره آلفای TCR در هر یک از دو کروموزوم منجر به اختلال در گزینش مثبت می‌شود (در ادامه بیان خواهد شد) تیموسیت‌هایی که بازآرایی مولد و موفقی در ژن زنجیره آلفای TCR نداشته‌اند با آپوپتوز از بین می‌روند.

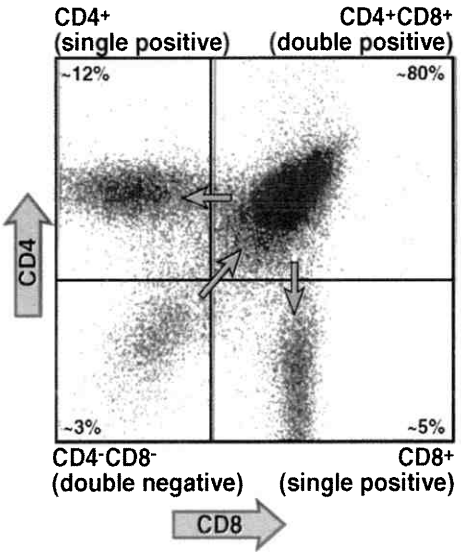
بروز ژن آلفای TCR در مرحله دوگانه مثبت منجر به شکل‌گیری TCR $\alpha\beta$ کامل می‌شود که همراه با پروتئین‌های CD3 و ζ بر سطح سلول بارز می‌شوند. بروز هماهنگ پروتئین‌های CD3 و ζ و هم‌آوری مجموعه TCR برای بروز این مجموعه بر سطح سلول ضروری است. بازآرایی ژن آلفای TCR موجب حذف جایگاه ژنی زنجیره دلتای TCR، واقع بین قطعات V (مشترک با جایگاه ژنی آلفا و دلتا) و قطعات $J\alpha$ می‌شود (بازگشت به شکل ۶-۸). بنابراین سلول T دیگر قادر نیست به سلول $T\gamma\delta$ تبدیل گردد و به‌طور کامل متعهد به تمایز به رده سلول $T\alpha\beta$ خواهد شد. بروز ژن Rag و نوترکیبی بیش‌تر ژن TCR پس از این مرحله از بلوغ متوقف می‌شود.

سلول‌های دوگانه مثبتی که با موفقیت روندهای گزینش را طی نموده‌اند به سلول‌های $CD4^+$ T یا $CD8^+$ تمایز می‌یابند. این سلول‌ها را تیموسیت‌های یگانه مثبت[1] می‌گویند. بنابراین مراحل بلوغ سلول T در تیموس به‌راحتی از راه بروز CD4 و CD8 تشخیص‌پذیر می‌باشند (شکل ۲۰A-۸). این بلوغ فنوتایپی با تعهد به برنامه‌های کاربردی گوناگون در پی فعال‌شدن در اعضای لنفوئید ثانویه همراه است. سلول‌های $CD4^+$ قابلیت تولید سایتوکاین‌ها را در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی کسب نموده و مولکول‌های اجرایی (مانند لیگاند CD40) را بروز می‌دهند. این مولکول‌های اجرایی به لنفوسیت‌های B، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها «کمک» می‌کنند، در حالی که سلول‌های $CD8^+$ قادر خواهند بود مولکول‌های تولید کنند که سلول‌ها را از بین می‌برند. تیموسیت‌های یگانه مثبت بالغ وارد ناحیه مرکزی (مدولای) تیموس شده و از آن‌جا تیموس را ترک می‌کنند و در بافت‌های لنفوئید محیطی تجمع خواهند کرد.

روندهای گزینش در بلوغ سلول‌های $T\alpha\beta$ محدود به MHC

گزینش سلول‌های T در حال تکامل وابسته به شناسایی آنتی‌ژن (مجموعه‌های پپتید -MHC) در تیموس می‌باشد و مسئول حفظ سلول‌های مفید و حذف سلول‌های بالقوه مضر است. گنجینه نابالغ و گزینش نشده لنفوسیت‌های T شامل سلول هایی بوده که شاید گیرنده‌های آن‌ها پپتید آنتی‌ژنی (خودی یا بیگانه) را که با مولکول MHC (خودی یا بیگانه) عرضه می‌شود، شناسایی نمایند. افزون بر این، از نظر تئوری احتمال دارد گیرنده‌هایی بارز شوند که هیچ نوع مجموعه پپتید -MHC را شناسایی ننمایند. در هر فرد، سلول‌های T مفید سلول‌هایی هستند که برای پپتیدهای بیگانه عرضه‌شده با مولکول‌های MHC همان فرد، یعنی مولکول‌های MHC خودی، اختصاصی می‌باشند. هنگامی که تیموسیت‌های دوگانه مثبت برای نخستین‌بار TCR های آلفا بتا را بروز می‌دهند، این گیرنده‌ها با پپتیدهای خودی (فقط پپتیدهایی که به‌طور طبیعی در تیموس حضور دارند) متصل به مولکول‌های MHC خودی (فقط مولکول‌های MHC در دسترس برای عرضه پپتیدها)، مواجه می‌شوند. این مجموعه پپتید -MHC خودی به‌طور عمده بر سطح

1. Single-positive thymocytes



شکل ۲۰-۸. بروز CD4 و CD8 در تیموسیت‌ها و گزینش مثبت سلول‌های در تیموس. بلوغ لنفوسیت‌ها را می‌توان با بررسی تغییراتی که در گیرنده‌های کمکی CD4 و CD8 ایجاد می‌شود، پیگیری نمود. در شکل تجزیه فلوسایتومتری دورنگی تیموسیت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی anti-CD4 و anti-CD8، که هر یک به فلور کروم‌های جداگانه‌ای کونژوگه شده‌اند، مشاهده می‌شود. درصد تیموسیت‌های هر جمعیت اصلی در خانه‌های چهارگوش مشاهده می‌گردد. نابالغ‌ترین زیرگروه سلول‌های $CD4^-$ $CD8^-$ (دوگانه منفی) می‌باشند. پیکان‌ها بیانگر توالی روند بلوغ هستند.

سلول‌های اپی‌تلیالی تیموس در بخش قشری عرضه می‌گردند. پیامد این شناسایی، مربوط به قدرت مواجهه TCR ها و مجموعه آنتی‌ژن -MHC خودی می‌باشد. گزینش مثبت[1] روندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCR آن‌ها با میل پیوندی تام (اویدیتی) کم (یعنی به‌طور ضعیف) به پپتیدهای خودی عرضه‌شده با MHC خودی متصل می‌شوند، بقا خواهند یافت. این شناسایی سلول‌هایی را که می‌توانند آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با مولکول‌های MHC خود فرد را شناسایی کنند، حفظ می‌نماید. در همین هنگام، سلول‌ها براساس این‌که TCR آن‌ها مولکول‌های MHC کلاس II یا I را شناسایی نمایند به ترتیب متعهد به تمایز به رده CD4 یا CD8 خواهند شد. هم‌چنین در هر فرد سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد شناسایی می‌نمایند، بالقوه خطرناک بوده زیرا احتمال دارد چنین شناسایی آغازگر خودایمنی شود. گزینش منفی[2]، روندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCR های آن‌ها به‌طور محکم به آنتی‌ژن‌های پپتید خودی عرضه‌شده با مولکول‌های MHC خودی متصل می‌شوند، حذف می‌گردند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). پیامد نهایی این روندهای گزینش آن است که گنجینه سلول‌های T بالغی که تیموسیت را ترک می‌کنند، محدود به MHC خودی بوده و نسبت به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی تحمل نشان می‌دهند. بنابراین فقط سلول‌های مفید روند بلوغ خود را تکمیل می‌کنند. در بخش‌های بعدی، جزئیات گزینش مثبت و منفی تشریح می‌شود.

گزینش مثبت تیموسیت‌ها: تکامل گنجینه سلول T محدود به MHC خودی

گزینش مثبت روندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCR آن‌ها با میل پیوندی تام (اویدیتی) کم (یعنی به‌طور ضعیف) به مجموعه پپتید -MHC خودی متصل می‌شوند برای بقا تحریک می‌شوند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). تیموسیت‌های دوگانه مثبت بدون تحریک آنتی‌ژنی، تولید شده و شروع به بروز TCR های آلفا بتا با اختصاصیتی که به شکل تصادفی ایجاد می‌شوند، می‌نمایند. این سلول‌های نابالغ در قشر تیموس، با سلول‌های اپی‌تلیال عرضه‌کننده انواع مختلفی از پپتیدهای آنتی‌ژنی متصل به مولکول‌های MHC کلاس I و II مواجه می‌گردند. شناسایی ضعیف این مجموعه پپتید -MHC خودی باعث پیشبرد بقای سلول‌های T خواهد شد. تیموسیت‌هایی که گیرنده‌های آن‌ها مولکول‌های MHC خود را شناسایی نمی‌کنند، از طریق آپوپتوز از بین می‌روند؛ این پدیده به مرگ در اثر نادیده‌انگاری[3]، موسوم می‌باشند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). بنابراین گزینش مثبت ضمانتی

1. Positive selection
2. Negative selection
3. Neglect

است برای این‌که سلول‌های T محدود به MHC باشند.

در طی عبور از مرحله یگانه مثبت به دوگانه مثبت، تیموسیت‌های محدود به MHC کلاس I، $CD8^+$ $CD4^-$ می‌شوند و تیموسیت‌های محدود به MHC کلاس II، $CD4^+$ $CD8^-$ می‌گردند. سلول‌های T دوگانه مثبت نابالغ، TCR هایی بارز می‌کند که MHC کلاس I خوی و یا MHC نوع II خودی را شناسایی نمایند. دو مدل برای توضیح روند متعهدشدن رده، به‌عنوان پیامد سازگاری صحیح گیرنده‌های کمکی با TCR های شناسایی‌کننده اختصاصی مولکول‌های MHC، فرض شده است. مدل «تصادفی[1]» یا «احتمالی[2]» بر این اساس است که متعهدشدن سلول‌های T نابالغ به‌سوی هر یک از رده‌ها، وابسته به احتمال تمایز اتفاقی سلول دوگانه مثبت به یکی از انواع سلول‌های $CD4^+$ T یا $CD8^+$ است. در این مدل سلولی که مولکول MHC کلاس I خودی را شناسایی نموده است احتمال دارد به‌طور تصادفی به سلول $CD8^+$ T (با گیرنده کمکی مناسب) تمایز یافته و بقا یابد؛ و یا این‌که به سلول $CD4^+$ T (با گیرنده کمکی نامناسب و اشتباه) تمایز یافته که در این صورت پیام‌های بقا را دریافت نخواهد کرد. در روند تصادفی تمایز به سلول‌های یگانه مثبت، در نیمی از موارد، کمک گیرنده‌ها با نوع مولکول‌های MHC شناسایی شده مطابقت ندارند. دیدگاهی که بیش‌تر مورد قبول می‌باشد روند متعهدشدن رده را اتفاقی ندانسته، بلکه این روند را «آموزشی[3]» می‌داند. مدل آموزشی بیانگر آن است که TCR های محدود به کلاس I و یا II پیام‌های متفاوتی را انتقال داده که به‌طور فعال بیان گیرنده‌های کمکی صحیح و مناسب را القا نموده و بیان دیگر گیرنده‌های کمکی را متوقف می‌نایند. به‌طورکلی سلول‌های دوگانه مثبت از مرحله‌ای عبور می‌کنند که در آن مولکول CD4 را به میزان بالا و CD8 را به میزان پایین بارز می‌سازند. اگر TCR بر سطح چنین سلول‌هایی محدود به MHC کلاس I باشد، زمانی که با MHC کلاس I و پپتید خودی مناسب مواجه شوند، پیام ضعیفی دریافت می‌نمایند، زیرا سطح کمک گیرنده CD8 پایین است و هم‌چنین CD8 نسبت به CD4 ارتباط کم‌تری با تیروزین کیناز Lck دارد. اما پیام‌های ضعیف موجب فعال‌شدن رونویسی (مانند Runx3) محرک بیان CD8 می‌شوند. پیامد این امر تولید سلول $CD8^+$ T محدود به MHC کلاس I می‌باشد. در مقابل، اگر TCR بر سطح چنین سلول‌هایی محدود به MHC کلاس II باشد زمانی که با مولکول‌های کلاس II مواجه می‌شود، پیام قوی دریافت می‌کند؛ زیرا میزان CD4 بالا بوده و این مولکول به نسبت ارتباط بهتری با Lck نیز دارد. این پیام‌های قوی دسته دیگری از عوامل رونویسی (شامل ThPok) را فعال می‌نمایند که محرک بیان CD4 بوده و سبب توقف بروز CD8 می‌گردند.

پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی در گزینش مثبت نقش اساسی ایفا می‌کنند. در فصل ششم خواندید که مولکول‌های MHC کلاس I و II سطح سلول‌ها همیشه به پپتیدها متصل می‌باشند. پپتیدهای متصل به MHC در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در تیموس شاید دو نقش در گزینش مثبت بر عهده داشته باشند. اول آن‌که، آن‌ها سبب بیان مداوم و پایدار مولکول‌های MHC در سطح سلول می‌شوند، دوم آنکه، آن‌ها احتمال دارد در اختصاصی شدن سلول‌های T که گزینش می‌شوند نیز کارآمد باشند. همچنین براساس پژوهش‌ها تجربی مشخص شده است برخی از پپتیدها در مقایسه با دیگر پپتیدها در روند گزینش مثبت نقش بیشتری دارند و پپتیدهای مختلف در انتخاب گنجینه سلول‌های T، متفاوت هستند. این نتایج نشان می‌دهند که اختصاصی بودن شناسایی آنتی‌ژن، و نه فقط شناسایی MHC، در گزینش مثبت نقش دارد. یکی از پیامدهای گزینش مثبت القاشده با پپتید خودی آن است که سلول‌های T پس از بلوغ توانایی شناسایی پپتیدهای خودی را خواهند داشت. در فصل دوم بیان شد که بقای لنفوسیت‌های مبتدی پیش از برخورد با آنتی‌ژن‌های بیگانه، مستلزم دریافت پیام‌های بقا بوده که به‌نظر حاصل شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اعضای لنفوئید محیطی می‌باشد. احتمال دارد همان پپتیدهای خودی که واسط گزینش مثبت تیموسیت‌های دوگانه مثبت در تیموس هستند در بقای سلول‌های T مبتدی و بالغ (یگانه مثبت) در اعضای محیطی مانند گره‌های لنفاوی و طحال نیز نقش داشته باشند.

---

1. Stochastic
2. Probablilistic
3. Instructional

مدل گزینش مثبت براساس شناسایی ضعیف آنتی‌ژن‌های خودی، از پرسشی اساسی منشأ می‌گیرد: چگونه گزینش مثبت با آنتی‌ژن‌های خودی موجب ایجاد گنجینه‌ای از سلول‌های T پاسخ گردیده که اختصاصی آنتی‌ژن‌های بیگانه هستند؟ پاسخ احتمالی این است که گزینش مثبت به بسیاری از رده‌های سلول T مختلف اجازه بقا می‌دهد؛ بسیاری از این سلول‌های T که پپتیدهای خودی را با میل پیوندی کم شناسایی نموده‌اند پس از بلوغ، به‌طور تصادفی پپتیدهای بیگانه را با میل پیوندی زیاد شناسایی می‌نمایند، به‌طوری که این شناسایی به فعال‌شدن و القای پاسخ‌های ایمنی منتهی می‌گردد.

گزینش منفی تیموسیت‌ها: تحمل مرکزی[1]

تیموسیت‌هایی که گیرنده‌های آن‌ها مجموعه پپتید MHC- را در تیموس با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد شناسایی نمایند دچار آپوپتوز (گزینش منفی) گردیده و یا به سلول‌های T تنظیمی تمایز می‌یابند (بازگشت به شکل ۱۸-۸). از سلول‌های T دوگانه مثبت که در تیموس تولید می‌شوند، احتمال دارد برخی TCR هایی را بارز کنند که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی زیاد شناسایی نمایند. پپتیدهای موجود در تیموس، پپتیدهای خودی مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند که به‌طور گسترده بروز می‌کنند و یا بعضی از آن‌ها به‌نظر محدود به بافت‌های خاصی می‌باشند (شایان توجه است، میکروب‌هایی که از طریق مسیرهای رایج، یعنی سطوح اپی‌تلیالی وارد بدن می‌شوند، پس از برداشت به گره‌های لنفی منتقل شده و تمایلی به ورود به تیموس ندارند).در سلول‌های T نابالغ، پیامد شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی تام زیاد، برانگیخته‌شدن روند آپوپتوز می‌باشد که منجر به مرگ یا حذف این سلول‌ها می‌شود. بنابراین، بسیاری از تیموسیت‌های نابالغی که گیرنده‌های دارای میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی را بروز می‌دهند، حذف می‌گردند. این رویداد گزینش منفی گنجینه سلول T می‌باشد. در این گزینش، سلول‌های T بالقوه مضر خودواکنش‌گر را حذف می‌کند و یکی از سازوکارهایی است که موجب عدم پاسخ سیستم ایمنی به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. این ویژگی را تحمل خودی[2] می‌نامند. تحمل القاشده در لنفوسیت‌های نابالغ به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اعضای لنفوئید زایا (یا مرکزی) موسوم به تحمل مرکزی می‌باشد و در مقابل تحملی است که در لنفوسیت‌های بالغ از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اعضای لنفوئید محیطی، ایجاد می‌شود. جزئیات سازوکارها و اهمیت فیزیولوژیک تحمل ایمنی شناختی در فصل پانزدهم مورد بحث قرار می‌گیرد.

حذف سلول‌های T نابالغ خودواکنش‌گر احتمال دارد در هر دو مرحله دوگانه مثبت در قشر تیموس و سلول‌های T یگانه مثبت تازه ساخته‌شده در ناحیه مرکزی روی دهد. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تیموسی که واسطه گزینش منفی می‌باشند، به‌طور عمده شامل سلول‌های دندریتیک منشأ گرفته از مغز استخوان، ماکروفاژها (که هر دو در بخش مرکزی تیموس به فراوانی یافت می‌شوند) و هم‌چنین سلول‌های اپی‌تلیال ناحیه مرکزی تیموس می‌باشند، در حالی که سلول‌های اپی‌تلیال قشر تیموس (و شاید به‌طور انحصاری) در القای گزینش مثبت کارآمد می‌باشند. سلول‌های T دوگانه مثبت از طریق کموکاین‌های اختصاصی CCR7 یعنی CCL21 و CCL19 به بخش مرکزی تیموس کشیده می‌شوند. در بخش مرکزی، سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس نوعی پروتئین هسته‌ای را به نام AIRE (تنظیم‌کننده خودایمنی[3]) بارز می‌نماید. AIRE موجب القای بروز شماری از ژن‌های اختصاصی بافت در تیموس می‌شود. این ژن‌ها به‌طور طبیعی فقط در اعضای محیطی اختصاصی مانند پانکراس و تیروئید بارز می‌شوند. بروز وابسته به AIRE این ژن‌ها در تیموس، موجب در دسترس قرار گرفتن بسیاری از پپتیدهای اختصاصی بافت‌ها برای عرضه به سلول‌های T در حال تکامل شده و شرایط حذف (گزینش منفی) این سلول‌ها را فراهم می‌آورند. جهش در ژن رمزکننده AIRE موجب بروز نوعی سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن[4] می‌شود. این امر اهمیت AIRE را در تحمل مرکزی برای آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت نشان می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۵).

---

1. Central tolerance
2. Self-tolerance
3. Autoimmune regulator (AIRE)
4. Autoimmune polyendocrine syndrome

سازوکار گزینش منفی در تیموس، القای مرگ از راه آپوپتوز می‌باشد. برخلاف پدیده مرگ در اثر نادیده‌انگاری، که در غیاب گزینش مثبت صورت می‌گیرد؛ در گزینش منفی پیام‌های فعال محرک مرگ، به دلیل اتصال TCR تیموسیت‌های نابالغ به آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد، تولید می‌شوند. احتمال دارد القای نوعی پروتئین پیش (پرو) - آپوپتوزی به نامه Bim، از طریق انتقال پیام با TCR نقش مهمی در القای نشت‌پذیرشدن میتوکندری و آپوپتوز تیموسیت در طی گزینش منفی، دارد (بازگشت به فصل ۱۵). هم‌چنین مشخص شده است که شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی تام (اویدیتی) زیاد در سلول‌های T نابالغ موجب آپوپتوز شده در حالی که همین نوع شناسایی در سلول‌های T بالغ (در کنار دیگر پیام‌ها، بازگشت به فصل ۹). پاسخ‌های این سلول‌ها را القا می‌نماید. اساس بیوشیمیایی این تفاوت مهم ناشناخته می‌باشد.

شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس می‌تواند موجب تولید جمعیت سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ شود. کارکرد این سلول‌ها جلوگیری از واکنش‌های خودایمنی است (بازگشت به فصل ۱۵). مشخص نیست کدام عوامل، تعیین‌کننده انتخاب یکی از دو سرنوشت سلول‌های T نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی تام زیاد شناسایی نموده‌اند، می‌باشند. این دو سرنوشت همان حذف این سلول‌ها یا تمایز آن‌ها به سلول‌های T تنظیمی است. به نظر می‌آید برهم‌کنشی با میل پیوندی تام کم‌تر از آن‌چه که سبب حذف سلول‌ها می‌شود، موجب تکامل سلول‌های T تنظیمی طبیعی می‌گردد. هر چند مدرک آشکاری در تأیید این نوع افتراق ظریف هنوز به دست نیامده است.

لنفوسیت‌های $T\gamma\delta$

تیموسیت‌های بارزکننده TCR آلفا بتا و گاما دلتا رده‌هایی متفاوت با پیش‌سازهای مشترک هستند. در تیموس جنینی، نخستین ژن TCR که بازآرایی می‌شود در جایگاه‌های ژنی گاما و دلتا واقع شده است. نوترکیبی جایگاه‌های ژنی زنجیره‌های گاما و دلتای TCR به روش مشابه با بازآرایی ژن دیگر گیرنده‌های آنتی‌ژنی صورت می‌گیرد. هر چند به‌نظر می‌رسد ترتیب بازآرایی آن‌ها از دقت کم‌تری نسبت به دیگر جایگاه‌های ژنی برخوردار است. در سلول T دوگانه منفی در حال تکامل، بازآرایی جایگاه‌های ژنی زنجیره بتا، گاما یا دلتا امکان‌پذیر است. اگر سلول پیش از بازآرایی زنجیره بتا، بازآرایی موفقی در جایگاه‌های ژنی گاما و دلتا داشته باشد، به رده سلول T گاما دلتا تمایز می‌یابند. این رویداد در حدود ۱۰ درصد از سلول‌های T دوگانه منفی اتفاق می‌افتد. حدود ۹۰ درصد از سلول‌ها، بازآرایی موفقی در ژن بتای TCR دارند. در حالت اخیر، پیام‌دهی pre-TCR موجب هدایت این سلول‌ها به تمایز به رده سلول TCR آلفا بتا می‌شود. سرانجام به‌دنبال بازآرایی ژن آلفا TCR، ژن دلتا حذف می‌گردد (جایگاه ژنی دلتای TCR در میان جایگاه ژنی آلفا قرار دارد) و بنابراین سلول‌ها به‌طور برگشت‌ناپذیری برای تمایز به رده آلفا بتا متعهد می‌شوند.

تنوع گنجینه سلول‌های $T\gamma\delta$ از لحاظ تئوری حتی از تنوع گنجینه سلول‌های $T\alpha\beta$ نیز بیش‌تر است؛ تا حدی به این دلیل که توالی‌های شناسایی هپتامر - نونامتر مجاور قطعات ژنی D موجب اتصال قطعه D به D می‌گردند. اما به‌طور متناقضی تنوع حقیقی TCR های گاما دلتایی که بروز می‌یابند، محدود است زیرا فقط شمار اندکی از قطعات ژنی V، D و J قابل دسترس در سلول‌های T گاما دلتای بالغ مورد استفاده قرار می‌گیرند، که دلیل آن نیز هنوز مشخص نیست. این محدودیت تنوع، یادآور تنوع محدود زیرگره B-1 از لنفوسیت‌های B است و احتمال دارد که سلول‌های T گاما دلتا در نقش نخستین سد دفاعی در مقابل تعداد محدودی از میکروب‌هایی که از سطح اپی‌تلیال وارد شده‌اند، عمل نمایند.

دیگر جمعیت کوچکی از لنفوسیت‌ها که سلول‌های NKT نامیده می‌شوند، نیز در تیموس تکمل می‌یابند که در فصل ۱۰ به‌طور کامل توصیف می‌شوند.

چکیده

- لنفوسیت‌های B و T از پیش‌سازهای مشترکی در مغز استخوان به‌وجود می‌آیند که متعهد به ایجاد رده‌های لنفوسیتی شده‌اند. سلول‌های B در مغز استخوان بالغ می‌شوند، در حالی که اجداد اولیه سلول‌های T به تیموس مهاجرت می‌کنند و مراحل بلوغ خود را در آن‌جا می‌گذرانند. مشخصه بلوغ اولیه، تکثیر سلول‌ها است. این نوع تکثیر با کمک سایتوکاین‌ها، به‌طور عمده IL-7 القا می‌شود و به افزایش چشمگیر تعداد لنفوسیت‌هایی که برای تمایز به رده خاصی متعهد شده‌اند، منتهی می‌گردد.
- پیام‌های خارج سلولی، موجب القای فعال‌شدن عوامل رونویسی محرک بیان ژن‌های اختصاصی رده، می‌شوند. این عوامل رونویسی در سطح کروماتین با در دسترس قرار دادن جایگاه‌های ژنی گیرنده‌های آنتی‌ژن خاص موجب فعال شدن آن‌ها می‌گردند.
- تکامل سلول B و T عبارت است از بازآرایی سوماتیک قطعات ژن گیرده آنتی‌ژنی و بروز ابتدایی پروتئین‌های زنجیره سنگین μ ایمونوگلوبولینی در پیش‌سازهای سلول B و مولکول‌های زنجیره بتای TCR در پیش‌سازهای سلول T می‌باشد. بروز پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژن و گیرنده‌های آنتی‌ژن برای بقا و بلوغ لنفوسیت‌های در حال تکامل و هم‌چنین روندهای گزینش که منجر به تنوع گنجینه اختصاصی بودن آنتی‌ژن مفیدی می‌شوند، ضروری می‌باشد.
- قطعات ژنی محدودی که در ژن‌های پایه به‌صورت مجزا از هم قرار دارند. با نوترکیبی‌های سوماتیک در سلول‌های B و T در حال تکامل، گیرنده‌های متنوع آنتی‌ژن این سلول‌ها را به‌وجود می‌آورند.
- جایگاه‌های ژنی مجزایی، زنجیره سنگین آنتی‌بادی، زنجیره سبک کاپا، زنجیره سبک لامبدا، زنجیره بتای TCR، زنجیره آلفا و دلتای TCR و زنجیره گامای TCR را رمز می‌کنند. این جایگاه ژنی دارای قطعات ژنی V و J هستند. در زنجیره سنگین Ig و جایگاه ژنی بتا و دلتای TCR افزون بر قطعات ژنی V و J قطعات ژنی D نیز وجود دارد. قطعات ژنی J، فرادست اگزون‌های رمزکننده دمین‌های ثابت قرار داشته و قطعات ژنی V در فاصله‌ای دور در فرادست قطعات ژنی J واقع شده‌اند. در صورت وجود قطعات ژنی D، این قطعات بین ژن‌های V و J قرار می‌گیرند. بازآرایی سوماتیک هر دو جایگاه ژنی Ig و TCR شامل اتصال قطعات ژنی D و J در جایگاه‌های حاوی قطعات ژنی D و سپس اتصال قطعه V به قطعات نوترکیب شده DJ می‌باشد. در جایگاه‌های ژنی فاقد قطعه D، بازآرایی سوماتیک شامل اتصال قطعه ژنی V به J است.
- بازآرایی سوماتیک با مجموعه آنزیمی ریکامبیناز که شامل اجزای اختصاصی لنفوسیت یعنی Rag-1 و Rag-2 می‌باشند، انجام می‌شود.
- تنوع گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR به‌علت اتصال قطعات مختلفی از ژن‌های V، D و J رده زاینده (ژرم‌لاین) و هم‌چنین به‌واسطه تنوع اتصالی یا افزوده‌شدن یا حذف تصادفی نوکلئوتیدها در جایگاه‌های نوترکیبی که تنوع اتصالی نام دارد، ایجاد می‌شود. این سازوکارها بیش‌ترین تنوع را در محل اتصال قطعاتی که نواحی بسیار متغیر را در پلی‌پپتیدهای آنتی‌بادی و هم‌چنین TCR تشکیل می‌دهند، ایجاد می‌نمایند.
- بلوغ سلول‌های B طی مراحل مختلفی از نوترکیبی ژن Ig و بروز آن ایجاد می‌شود. در ابتدایی‌ترین پیش‌ساز سلول‌های رده B که pro-B نام دارد. ژن‌های ایمونوگلوبولین در ابتدا در وضعیت ژن‌های پایه (رده زاینده) قرار دارند و در این مرحله بازآرایی D به J در جایگاه ژنی زنجیره سنگین Ig روی می‌دهد.
- در مرحله گذرا (انتقالی) از pro-B به pre-B، نوترکیبی V-D-J و قطعات ژنی ناحیه C ایمونوگلوبولین، تولید می‌شود. اگزون‌های ناحیه C زنجیره μ در RNA زنجیره سنگین طی برش و پیوند به قطعه VDJ متصل شده و به این روش mRNA کامل ایجاد می‌گردد و در نهایت به پروتئین زنجیره μ ترجمه می‌شود. pre-BCR به‌دنبال جفت‌شدن

زنجیره μ با زنجیره‌های سبک جانشین نامتغیر و هم‌چنین اتصال با مولکول‌های پیام‌رسان Igα و Igβ شکل می‌گیرد. این گیرنده پیام‌های بقا و تکثیر و هم‌چنین پیام‌های مهار بازآرایی را در آلل دیگر زنجیره سنگین فراهم می‌کند (حذف آللی)

- در مرحله سلول B نابالغ، نوترکیبی V-J در جایگاه ژنی کاپا و لامبدا روی می‌دهد و پروتئین‌های زنجیره سبک بارز می‌شوند. سپس زنجیره‌های سبک و سنگین به هم متصل می‌شوند و مولکول‌های IgM کامل را به‌وجود می‌آورند که در سطح سلول بارز می‌شوند. سلول‌های B نابالغ، مغز استخوان را ترک کرده و برای تکمیل روند بلوغ خود به بافت‌های لنفوئید محیطی می‌روند. در مرحله سلول B بالغ، ساخت هر دو نوع زنجیره سنگین μ و δ در سلول‌های B روی می‌دهد که این امر در اثر پیرایش متناوب رونوشت‌های RNA اولیه زنجیره سنگین صورت می‌گیرد. پیامد این وقایع بروز IgM و IgD غشایی است.
- طی بلوغ لنفوسیت B سلول‌های B نابالغ که گیرنده‌های آنتی‌ژن بامیل پیوندی زیاد اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان را بروز داده‌اند، یا ژن‌های گیرنده آن‌ها ویرایش شده و یا این سلول‌ها حذف می‌گردند. ویرایش گیرنده بازآرایی بیش‌تر زنجیره کاپا و یا بازآرایی زنجیره سبک لامبدا می‌باشد. سلول‌های B که زنجیره‌های سبک لامبدا را بارز می‌سازند اغلب سلول‌هایی هستند که روند ویرایش گیرنده را پشت سر گذاشته‌اند.
- بلوغ سلول‌های T در تیموس، شامل بروز ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن، بروز مولکول‌های گیرنده کمکی CD4 و CD8 و موقعیت سلول‌ها در تیموس است. نخستین پیش‌ساز رده T که وارد تیموس می‌شود، گیرنده TCR یا مولکول‌های CD4 و CD8 را بروز نمی‌دهد. سلول‌های T در حال تکامل در تیموس، تیموسیت نام دارند و ابتدا در ناحیه قشر خارجی که محل تکثیر، بازآرایی ژن‌های TCR و بروز مولکول‌های CD3، TCR، CD4 و CD8 غشایی است، قرار می‌گیرند. سلول‌ها در حین بلوغ از ناحیه قشری به ناحیه مرکزی تیموس مهاجرت می‌نمایند.
- نابالغ‌ترین تیموسیت‌ها سلول‌های pro-T نام دارند که $CD4^-$ $CD8^-$ (دوگانه منفی) هستند و ژن‌های TCR آن‌ها در وضعیت ژن‌های پایه (رده زاینده) می‌باشند. در این مرحله بازآرایی ژن‌های زنجیره بتا، دلتا و گامای TCR به‌وقوع می‌پیوندد.
- در مرحله pre-T تیموسیت‌ها هنوز دوگانه منفی هستند اما در جایگاه ژنی زنجیره بتا نوترکیبی V-D-J انجام شده است. رونوشت اولیه زنجیره بتا پردازش می‌شود و قطعه Cβ در مجاورت مجموعه VDJ قرار گرفته و پلی‌پپتید زنجیره β تولید می‌گردد. سپس زنجیره β به زنجیره نامتغیر پروتئین pre-Tα متصل شده و گیرنده pre-TCR را به‌وجود می‌آورد. این گیرنده پیام‌هایی را به سلول ارسال می‌کند که از بازآرایی زنجیره بتای آلل دیگر جلوگیری می‌کند (حذف آللی) و بروز مولکول‌های CD4 و CD8 و تکثیر لنفوسیت‌های نابالغ را تحریک می‌نماید. در مرحله $CD4^+$ $CD8^+$ (دوگانه مثبت) سلول‌های T در حال تکامل، نوترکیبی V-J در جایگاه ژنی α انجام می‌شود و پلی‌پپتید α در سلول تولید می‌گردد. این عامل باعث می‌شود که تعداد اندکی از گیرنده‌های آنتی‌ژنی TCR در سطح سلول‌ها بارز شوند.
- روندهای گزینش، بلوغ تیموسیت‌های بارزکننده TCR و دوگانه مثبت را هدایت نموده و گنجینه سلول T محدود به MHC خودی و هم‌چنین با ویژگی تحمل خودی، ایجاد می‌کنند.
- برای گزینش مثبت تیموسیت‌های $CD4^+$ $CD8^+$ با TCR آلفا بتا، لازم است که مجموعه پپتید متصل به MHC در سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی با میل پیوندی تام (اویدیتی) کم شناسایی شود. بدین روش سلول‌ها از مرگ برنامه‌ریزی شده می‌گریزند. در طی بلوغ تیموسیت‌های با TCR آلفا بتا، این سلول‌ها به‌درون‌ناحیه مرکزی تیموس حرکت کرده و تبدیل به سلول‌های $CD4^+$ $CD8^-$ یا $CD4^-$ $CD8^+$ می‌شوند. متعهدشدن رده همراه با گزینش مثبت می‌باشد. این روند باعث می‌شود TCR که MHC کلاس I را شناسایی می‌کند با CD8 سازگار باشد و بروز CD4

متوقف شود و TCR که MHC کلاس II را شناسایی می‌نماید با CD4 سازگار باشد و بروز CD8 مهار می‌گردد.

- گزینش منفی تیموسیت‌های دوگانه مثبت با TCR آلفا بتا و $CD4^+$ $CD8^+$، زمانی‌روی می‌دهد که این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های موجود در تیموس را با میل پیوندی تام زیاد شناسایی نمایند. این روند مسئول تحمل برای بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی است. تیموسیت‌های ناحیه مرکزی تیموس دچار گزینش منفی می‌شوند و سلول‌هایی که به‌طور کلونال (دودمانی) حذف نشده‌اند، توانایی تمایز به سلول‌های T مبتدی $CD4^+$ یا $CD8^+$ را کسب می‌نمایند. این سلول‌ها در نهایت به بافت‌های لنفوئید محیطی مهاجرت می‌کنند.

فصل

۹

فعال‌شدن لنفوسیت‌های T

مروری کلی بر فعال شدن لنفوسیت T، ۲۹۷
پیام‌های مورد نیاز برای فعال‌شدن لنفوسیت T، ۳۰۰
شناسایی آنتی‌ژن، ۳۰۱
نقش مولکول‌های کمک محرک در فعال شدن سلول T، ۳۰۱
پاسخ‌های کارکردی لنفوسیت‌های T، ۳۰۸
تغییر مولکول‌های سطحی طی فعال‌شدن لنفوسیت T، ۳۰۸
سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، ۳۱۰
تولید IL-2 و بروز گیرنده IL-2، ۳۱۰
گسترش کلونی سلول‌های T، ۳۱۳
تمایز سلول‌های T فعال شده به سلول‌های اجرایی، ۳۱۳
تکامل سلول‌های T خاطره، ۳۱۴
کاهش پاسخ‌های سلول T، ۳۱۷
چکیده، ۳۱۸

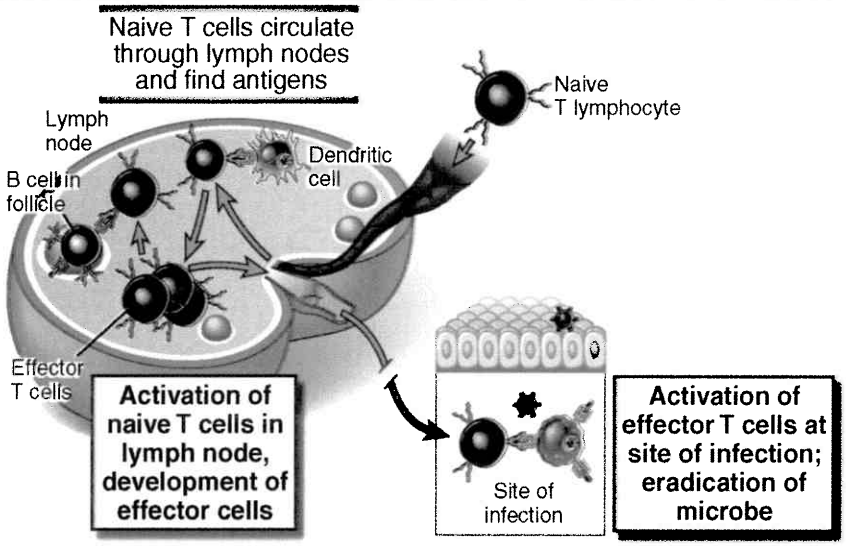
هدف از فعال‌شدن سلول T، تولید تعداد فراوانی از سلول‌های اجرایی دارای کارکرد از مقادیر کم لنفوسیت‌های مبتدی می‌باشد که با گیرنده‌های از قبل ساخته‌شده اختصاصی هر آنتی‌ژن، قادر به حذف آن باشد و جمعیتی از سلول‌های T خاطره با عمر طولانی برای حذف سریع در برخورد مجدد با آنتی‌ژن را تولید نماید. ویژگی اساسی پاسخ سلول T، شبیه به همه پاسخ‌های ایمنی تطبیقی[1]، کارکرد بسیار اختصاصی آن برای آنتی‌ژن محرک پاسخ ایمنی می‌باشد.

به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن با گیرنده لنفوسیت T فعال‌شدن اولیه سلول‌های T مبتدی[2] و مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول T آغاز می‌گردد. در فصل ششم اختصاصی بودن سلول‌های T برای قطعات پپتیدی حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی متصل می‌شوند، مورد بحث قرار گرفته است. در فصل هفتم گیرنده‌های آنتی‌ژن و دیگر مولکول‌های سلول‌های T که در پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌ها شرکت دارند، بررسی شد. در این فصل اساس زیست‌شناختی فعال‌شدن سلول T مورد بحث قرار خواهند گرفت. ما این فصل را با مروری کوتاه بر فعال‌شدن سلول T آغاز می‌کنیم. نقش محرک‌های کمکی و دیگر پیام‌های ایجادشده از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)[3] در فعال‌شدن سلول T مورد بحث قرار می‌گیرد و مراحل تکثیر و تمایز سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T در پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه تشریح خواهد شد. در فصل یازدهم کارکرد سلول‌های اجرایی تمایز یافته در دفاع میزبان مورد بحث قرار خواهد گرفت. بنابراین فصل‌های نهم و دهم و یازدهم زیست‌شناسی کارکرد و فعالیت لنفوسیت‌های T را در ایمنی سلولی پوشش خواهند داد.

مروری کلی بر فعال شدن لنفوسیت T

فعال‌سازی اولیه لنفوسیت‌های T مبتدی به‌طور عمده در اعضای لنفوئید ثانویه رخ می‌دهد که با عبور از آن‌ها،

1. Adaptive immune responses
2. Naive T cell
3. Antigen-presenting cells

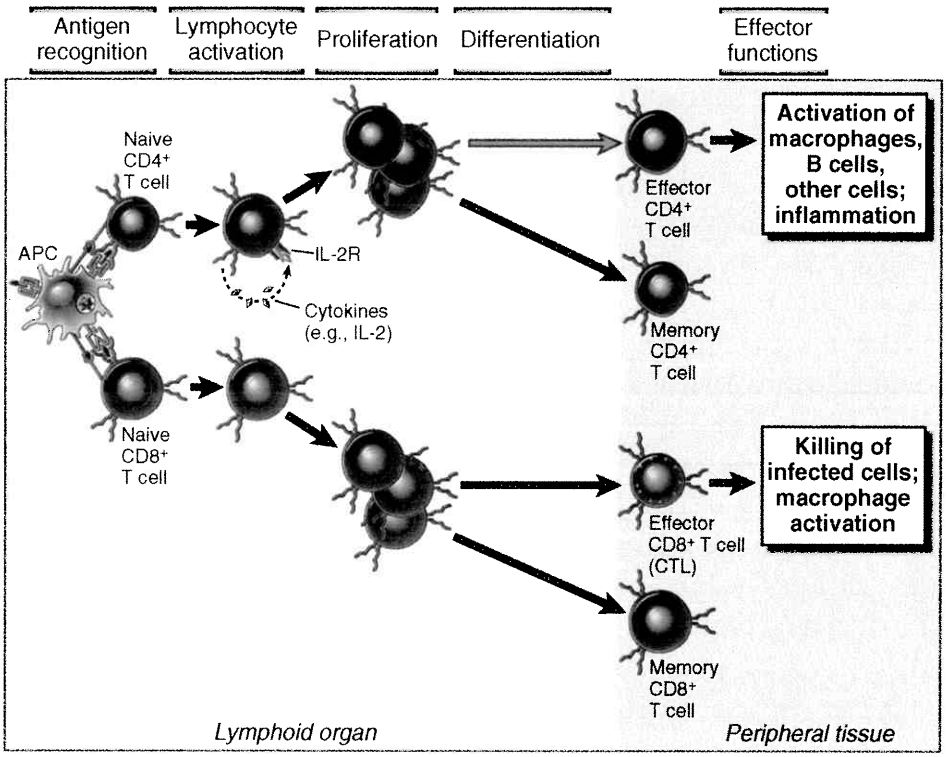


شکل ۱-۹. فعال شدن سلول‌های T مبتدی و اجرایی توسط آنتی‌ژن. آنتی‌ژن‌های‌هایی که توسط سلول‌های دندریتیک به گره‌های لنفی حمل می‌شوند، توسط T مبتدی که از بین این گره‌های لنفی عبور می‌کنند شناسایی می‌شوند. سلول‌های T فعال می‌شوند و به سلول‌های خاطره و اجرایی تمایز می‌یابند که ممکن است در گره‌های لنفاوی باقی بمانند و یا به دیگر اعضای لنفوئید مهاجرت کنند. در محل‌های عفونت، سلول‌های اجرایی دوباره توسط آنتی‌ژن فعال می‌شوند و فعالیت‌های مختلفی نظیر فعال کردن ماکروفاژها را انجام می‌دهند.

سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول‌های دندریتیک بالغ مواجه می‌گردند (شکل ۱-۹). دودمان‌های لنفوسیت‌های T با ویژگی‌های متعدد، قبل از برخورد با آنتی‌ژن در تیموس تولید می‌گردند. لنفوسیت‌های T مبتدی که آنتی‌ژنی را شناسایی نکرده و به آن پاسخ نداده‌اند، در سرتاسر بدن به‌صورت سلول‌های در حال استراحت گردش می‌کنند و فقط پس از فعال‌شدن قابلیت‌های اجرایی را سب می‌نمایند. فعال‌شدن لنفوسیت‌های T مبتدی در اعضای لنفوئید تخصص یافته‌ای که لنفوسیت T مبتدی در کنار سلول‌های APC قرار می‌گیرد رخ می‌دهد (بازگشت به فصول ۲ و ۶).

لنفوسیت‌های T مبتدی به‌طور گذرا وارد اعضای لنفوئیدشده و با بسیاری از سلول‌های دندریتیک برهم‌کنش می‌دهد. هنگامی که با آنتی‌ژنی برخورد کنند که برای آن گیرنده اختصاصی بروز داده باشند، در این اعضا متوقف می‌شوند. سلول‌های دندریتیک ممکن است در اعضای لنفوئید مشغول به عرضه آنتی‌ژن‌های بی‌نهایت گوناگونی باشند. سلول‌های T پیوسته در حال رفت‌وآمد بوده و به‌طور عمده به شبکه‌های رتیکولار فیبروبلاستی هدایت می‌شوند که بستری (ماتریکس) بنیادی برای ناحیه سلول T در اعضای لنفوئید می‌باشد که توسط سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی ساخته می‌شود. نتیجه شناسایی آنتی‌ژن ایجاد سیگنال‌های بیوشیمیایی است که منجر به توقف سریع سلول‌های T می‌شود. این فرآیند تماس بین سلول‌های T و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مرتبط را پایدار نموده و به سلول‌های T اجازه می‌دهد تا برنامه‌های اجرایی خود را آغاز کنند.

شناسایی آنتی‌ژن و دیگر محرک‌های فعال‌سازی موجب القای چندین پاسخ می‌گردد: ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌های T، تکثیر لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن که منجر به افزایش تعداد سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن (گسترش کلونی) می‌گردد و تمایز سلول‌های مبتدی به لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره (شکل ۲-۹). افزون بر این، روند فعال‌شدن لنفوسیت T با



شکل ۲-۹. مراحل پاسخ‌های سلول T. شناسایی آنتی‌ژن با سلول‌های T سبب تحریک ترشح سایتوکاین (مانند IL-2) به‌ویژه در سلول‌های $CD4^+$ T، گسترش کلونی به دنبال تکثیر سلولی و تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی با خاطره می‌شود. در فاز اجرایی پاسخ، پاسخ سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی به آنتی‌ژن‌ها از طریق تولید سایتوکاین‌هایی که چندین فعالیت مانند فراخوانی و فعال کردن لکوسیت‌ها و فعال‌سازی لنفوسیت‌های B را دارند می‌باشد و سلول‌های $CD8^+$ CTL با کشتن دیگر سلول‌ها پاسخ می‌دهند.

تغییراتی در مولکول‌های سطحی همراه است که بسیاری از آن‌ها نقش مهمی در تحریک و یا مهار پاسخ ایفا می‌کنند. به‌علت حضور چندین سازوکار تکثیری با بازخورد مثبت، گسترش کلونی[1] و تمایز بسیار سریع رخ می‌دهد. برای نمونه، تولید سایتوکاین از لنفوسیت T فعال‌شده، تکثیر و تمایز سلول T را به سلول اجرایی تحریک می‌کند. افزون بر این سلول‌های T فعال‌شده پیام‌هایی را در حمایت از APC ها ایجاد می‌کنند که موجب افزایش فعالیت آن‌ها در فعال‌سازی سلول‌های T می‌گردد. به‌طور هم‌زمان برخی مولکول‌های سطحی که در سلول‌های T فعال‌شده بروز یافته‌اند و هم‌چنین سایتوکاین‌های ترشح‌شده از آن‌ها دارای کارکرد اجرایی بوده و در مهار پاسخ‌ها نقش مهمی دارند. مراحل پاسخ سلول T و ویژگی حلقه‌های بازخورد مثبت و منفی در همین فصل بحث خواهد شد.

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نه تنها آنتی‌ژن‌ها را عرضه می‌کنند بلکه محرک‌هایی را ایجاد می‌کنند که بزرگی و ماهیت پاسخ‌های سلول T را جهت‌دهی می‌نمایند. این محرک‌ها شامل مولکول‌های سطحی و سایتوکاین‌های ترشحی می‌باشند. انواع گوناگون سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ممکن است پیام‌های جداگانه‌ای را ایجاد کنند که تکامل انواع گوناگون سلول‌های اجرایی را القا

1. Clonal expansion

کنند. پیرامون نقش این سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در فعال کردن سلول‌های T و چگونگی پاسخ‌های اجرایی آن‌ها در این فصل و فصل ۱۰ توضیحاتی داده خواهد شد.

سلول‌های T اجرایی[1] آنتی‌ژن‌ها را در اعضای لنفوئید و یا بافت‌های غیرلنفوئید محیطی شناسایی می‌کنند و برای انجام اعمال اجرایی خود یعنی ریشه‌کنی میکروب‌ها و در شرایط بیماری، برای التهاب و صدمه بافتی فعال می‌شوند. سلول‌های مبتدی به‌طور عمده در اعضای لنفوئید فعال می‌شوند، اما سلول‌های اجرایی تمایز یافته در هر بافتی می‌توانند فعالیت کنند (بازگشت به شکل ۱-۹). مراحل تمایز از سلول‌های مبتدی به اجرایی با کسب قابلیت اختصاصی و توانایی مهاجرت به هر نقطه‌ای از محل التهاب و عفونت همراه است. در این محل‌ها سلول‌های اجرایی دوباره با آنتی‌ژن روبه‌رو می‌شوند و به‌علت اختصاصی بودن، موجب حذف منبع آنتی‌ژنی می‌شوند. سلول‌های T اجرایی از زیر گروه $CD4^+$ T کمکی[2] براساس کارکرد و تولید سایتوکاین‌ها به چندین زیرگروه تقسیم می‌گردند. برخی از این سلول‌های کمکی تمایز یافته با تولید مولکول‌های سطحی وترشح سایتوکاین‌ها، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلع‌شده فعال (کمک) می‌کنند. دیگر سلول‌های کمکی با تولید سایتوکاین‌ها در فراخوانی لکوسیت‌ها و ایجاد التهاب نقش دارند. بعضی دیگر از این سلول‌ها کارکرد سطح مخاطی را افزایش می‌دهند و تعدادی دیگر در گره‌های لنفاوی باقی مانده و در تمایز سلول‌های B به سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی کمک می‌کنند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش[3] $CD8^+$ (CTLs)، سلول‌های توموری که عرضه‌کننده آنتی‌ژن‌های متصل به MHC کلاس I هستند را از بین می‌برند و نیز سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را فعال کرده و التهاب را موجب می‌شوند.

سلول‌های T خاطره[4] که با فعال‌شدن سلول T ایجاد می‌گردند، سلول‌هایی با عمر طولانی و توانایی افزایش یافته برای پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌ها هستند. این سلول‌ها در جمعیت لنفوسیت‌های در حال گردش حضور دارند و در بافت‌های مخاطی، پوست و اعضای لنفوئید به فراوانی دیده می‌شوند. پس از کاهش پاسخ سلول T، تعداد زیادی سلول خاطره از کلون پاسخ‌دهنده، به نسبت سلول‌های T مبتدی قبل از پاسخ به‌وجود می‌آید. این سلول‌های خاطره در مواجهه بعدی با همان آنتی‌ژن به سرعت پاسخ داده و سلول‌های اجرایی جدیدی را برای حذف آنتی‌ژن تولید می‌کنند.

پاسخ‌های سلول T پس از حذف آنتی‌ژن با سلول‌های اجرایی، کاهش می‌یابد. این کاهش پاسخ برای بازگشت سیستم ایمنی به حالت تعادل و هوموستاز حایز اهمیت است. پاسخ های سلول T، به‌طور عمده به‌لیل مرگ تعداد زیادی از سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن از طریق آپوپتوز، کاهش می‌یابند. دلیل این موضوع آن است که پس از حذف آنتی‌ژن، لنفوسیت‌ها از محرک‌های بقا، که به‌طور طبیعی از آنتی‌ژن، محرک‌های کمکی و سایتوکاین‌های تولیدشده در طی واکنش‌های التهابی در مقابل آنتی‌ژن فراهم می‌شوند، محروم خواهند ماند. تبرآورد می‌شود که بیش از ۹۰ درصد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن که به‌دنبال گسترش کلونی ایجاد شده‌اند، پس از پاک‌سازی آنتی‌ژن، با آپوپتوز از بین می‌روند. افزون بر این، مسیرهای مهاری فعال‌شده توسط شناسایی آنتی‌ژن، بزرگی و مدت پاسخ‌های اجرایی راکنترل می‌کنند.

با این مرور کلی، در ادامه در مورد پیام‌های مورد نیاز برای فعال‌سازی سلول T و مراحل مشترک سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ بحث خواهیم کرد. سپس سلول‌های اجرایی و خاطره از رده سلول T $CD4^+$ و $CD8^+$ را با تأکید بر زیرگروه‌های سلول‌های T $CD4^+$ و سایتوکاین‌های تولیدشده از آن‌ها توضیح خواهیم داد. در نهایت در مورد کاهش پاسخ‌های ایمنی بحث خواهیم کرد.

پیام‌های مورد نیاز برای فعال‌شدن لنفوسیت T

تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T به سلول‌های اجرایی و خاطره نیازمند شناسایی آنتی‌ژن، محرک‌های کمکی، تولید سایتوکاین‌های تولیدشده از سلول‌های T و APC و دیگر سلول‌ها در محل شناسایی آنتی‌ژن می‌باشد. در این قسمت، به‌طور خلاصه به بحث در مورد ماهیت

1. Effector T cells
2. Helper
3. Cytotoxic T lymphocyte
4. Memory T cells

آنتی‌ژن‌های شناسایی شده با سلول‌های T، مولکول‌های کمک محرک و گیرنده‌های آن‌ها که در فعال‌سازی سلول T نقش دارند، خواهیم پرداخت. سایتوکاین‌ها نیز در ادامه این فصل و فصل ۱۰ بحث خواهند شد.

شناسایی آنتی‌ژن[1]

آنتی‌ژن همیشه نخستین پیام ضروری برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها است که نتیجه آن، اطمینان از اختصاصی بودن پاسخ سیستم ایمنی برای آنتی‌ژن‌ها می‌باشد. لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$، فقط قادر به پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و با ترکیبات شیمیایی همراه با پروتئین‌ها هستند زیرا این سلول‌ها مجموعه پپتید-MHC را در سطح APC ها شناسایی می‌کنند. افزون بر TCR که پپتیدهای عرضه شده با MHC را شناسایی می‌کند، چندین پروتئین سطحی دیگر از سلول T در مراحل فعال‌شدن آن دخالت دارند (بازگشت به شکل ۹-۷). این پروتئین‌ها شامل مولکول‌های چسبان[2]، که پایدارکننده برهم‌کنش سلول T با APC بوده و هم‌چنین محرک‌های کمکی که در ادامه توضیح داده خواهد شد، می‌باشند. ماهیت پیام‌های بیوشیمیایی آزادشده از گیرنده‌های آنتی‌ژنی و نقش آن پیام‌ها در پاسخ‌های کارکردی سلول‌های T در فصل هفتم توضیح داده شدند.

فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی نیازمند شناسایی آنتی‌ژن عرضه‌شده با سلول‌های دندریتیک است. نقش حیاتی سلول‌های دندریتیک آغاز پاسخ‌های سلول T است، زیرا این سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در جایگاه مناسبی برای برهم‌کنش با سلول‌های T قرار گرفته‌اند (بازگشت به فصل ۶). افزون بر این فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی وابسته به پیام‌هایی مانند کمک محرک‌ها (پیش‌تر بحث شد) است که به میزان بالایی در سطح سلول‌های دندریتیک بیان می‌شوند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از سدهای اپی‌تلیالی عبور می‌کنند یا در بافت‌ها ایجاد می‌شوند توسط سلول‌های دندریتیک گرفته شده و به گره‌های لنفاوی بوده می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند نیز ممکن است توسط سلول‌های دندریتیک طحالی برداشته شوند. اگر این آنتی‌ژن‌ها بخشی از ساختار میکروب‌ها باشند یا در کنار همیار (ادجوانت‌ها که در ساختار واکسن‌ها به کار می‌روند) به کار بروند، با آغاز پاسخ ایمنی ذاتی سلول‌های دندریتیک فعال‌شده و در نتیجه کمک محرک‌ها را بروز می‌دهند.

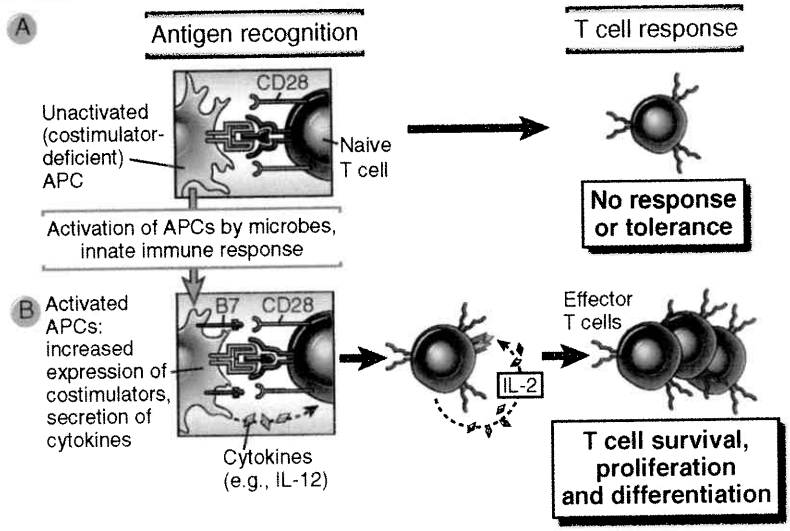
سلول‌های دندریتیک به همراه آنتی‌ژن‌های گرفته‌شده به نواحی سلول T در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده، مهاجرت می‌کند. هم‌چنان‌که در فصل ۶ گفته شد، سلول‌های T مبتدی و سلول‌های دندریتیک بالغ، هر دو به نواحی سلول T در اعضای لنفوئید ثانویه کشانده می‌شوند که توسط کموکاین‌های ساخته شده در این جایگاه‌ها صورت می‌گیرد و گیرنده کموکاینی CCR7 موجود در سطح این سلول‌ها را درگیر می‌کند. هنگامی که سلول‌های دندریتیک بالغ به نواحل سلول T می‌رسند، پپتیدهای آنتی‌ژنی را در سطح مولکول‌های MHC و نیز کمک گیرنده‌ها را بروز می‌دهند. سلول‌های دندریتیک پپتیدهای برگرفته از پروتئین $CD4^+$ و هم‌چنین پپتیدهای برگرفته از پروتئین‌های هسته‌ای و سیتوزولی را با مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های T مبتدی $CD8^+$ عرضه می‌کنند (بازگشت به فصل ۶).

سلول‌های T اجرایی تمایز یافته می‌توانند به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده از سلول‌های دیگر به غیر از سلول‌های دندریتیک پاسخ دهند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال، سلول‌های B آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T کمکی عرضه و پیام‌های فعال‌کنندگی را از آن‌ها دریافت می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۲). در پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول، ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به سلول T عرضه می‌کند و به آن‌ها پاسخ می‌دهند (بازگشت به فصل ۱۰) هر سلول هسته‌داری می‌تواند آنتی‌ژن را به سلول T $CD8^+$ (CTL) عرضه کند اما سرنوشت چنین سلولی مرگ خواهد بود (بازگشت به فصل ۱۱).

نقش کمک محرک‌ها در فعال‌شدن سلول T

تکثیر و تمایز سلول‌های T مبتدی، افزون بر پیام‌های القایی از آنتی‌ژن، به پیام‌های ناشی از مولکول‌های سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به نام کمک محرک‌ها نیز نیاز دارد (شکل ۳-۹). نیاز به پیام‌های کمک محرک نخستین‌بار با یافته‌های تجربی پیشنهاد شد که نشان

1. Recognition of antigen
2. Adhesion molecules



شکل ۳-۹. کارکرد کمک محرک‌ها در فعال‌سازی سلول T. A. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) در حال استراحت، کمک محرک‌هایی را به میزان اندک بارز می‌کند و یا بارز نکرده و لذا نمی‌توانند سلول‌های T مبتدی را فعال کنند. شناسایی آنتی‌ژن بدون محرک کمکی ممکن است سلول T را دچار بی‌پاسخی (آنرژی) نماید، این پدیده در فصل ۱۴ بحث خواهد شد). **B.** میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب فعال‌شدن APC ها برای بروز کمک محرک‌ها از قبیل مولکول B7 می‌شوند. سپس APC ها توانایی فعال‌سازی سلول‌های T را پیدا می‌کند. هم‌چنین APC های فعال‌شده سایتوکاین‌هایی نظیر IL-12 را ترشح می‌کنند که تمایز سلول‌های T مبتدی به اجریی را تحریک می‌نمایند.

می‌داد اتصال گیرنده آنتی‌ژن به تنهایی (به‌طور مثال با اتصال متقاطع[1] با آنتی‌بادی‌های ضد CD3) منجر به ایجاد پاسخ‌های ضعیف‌تری در مقایسه با آنتی‌ژن‌های عرضه شده با APC های فعال‌شده می‌شود. این نتایج نشان داد که APC ها می‌بایستی مولکول‌هایی علاوه بر آنتی‌ژن را بروز دهند که برای فعال‌شدن سلول T مورد نیاز است. این مولکول‌ها، کمک محرک‌ها نام دارند و پیام دوم برای فعال‌شدن سلول T هستند، زیرا به همراه آنتی‌ژن (پیام اول) عمل می‌کنند تا سلول‌های T را تحریک نمایند. سلول T شناسایی کننده آنتی‌ژن در غیاب کمک محرک در پاسخ شکست خورده و با آپوپتوز برنامه‌ریزی شده از بین می‌روند و یا این‌که وارد نوعی حالت بی‌پاسخی به نام آنرژی[2] (فلج) می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۵).

محرک‌های کمکی خانواده B7:CD28

شناخته‌شده‌ترین مسیر کمک محرک در فعال‌شدن سلول

T. گیرنده سطحی سلول T به نام CD28 است که به مولکول‌های کمک محرک (CD80) B7-1 و B7-2 (CD86) بارز شده بر سطح APCهای فعال‌شده متصل می‌شود. مولکول CD28 در جریان مطالعه غربالگری آنتی‌بادی‌هایی که همراه آنتی‌بادی فعال‌کننده Anti-CD3 (در نقش تقلیدکننده عمل آنتی‌ژن)، پاسخ سلول‌های T را فعال می‌کردند، کشف شد. دیری نگذشت که این مطالعات با شناسایی لیگاندهای مولکول CD28 که B7 نامیده شدند دنبال شدند و بعدها نشان داده شد که دو پروتئین همسان با نام‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) می‌باشند. نقش اساسی CD28، B7-1 و B7-2 در فعال‌شدن سلول T نه فقط با آزمایش‌های حاصل از اتصال متقاطع آنتی‌بادی، بلکه با نقص ایمنی شدید سلول T به‌دنبال حذف این مولکول‌ها درموش و هم‌چنین با عوامل متصل‌شونده و سرکوب‌کننده

1. Cross-linking
2. Anergy

مولکول B7 برای مهار بعضی از پاسخ‌های سلول T در حیوانات و انسان‌ها به اثبات رسیده است، معرفی عوامل درمانی بر همین اساس در ادامه بحث می‌شوند.

مولکول‌های B7-1 و B7-2 از لحاظ ساختمانی مشابه گلیکوپروتئین‌های تک زنجیره‌ای درون غشایی هستند و هر کدام از این مولکول‌ها دو دمین[1] شبه ایمونوگلوبولینی خارج سلولی دارند. هر چند که در سطح سلول مولکول B7-1 به‌صورت دایمر و B7-2 به صورت مونومر می‌باشد. CD28 مولکولی هومودایمر با پیوند دی سولفیدی است که هر زیرواحد دارای یک دمین ایمونوگلوبولینی خارج سلولی است. مولکول CD28 در سطح بیش از ۹۰ درصد سلول‌های $CD4^+$ T و ۵۰ درصد سلول‌های $CD8^+$ T در انسان (و در همه سلول‌های T مبتدی در موش) بروز می‌یابد.

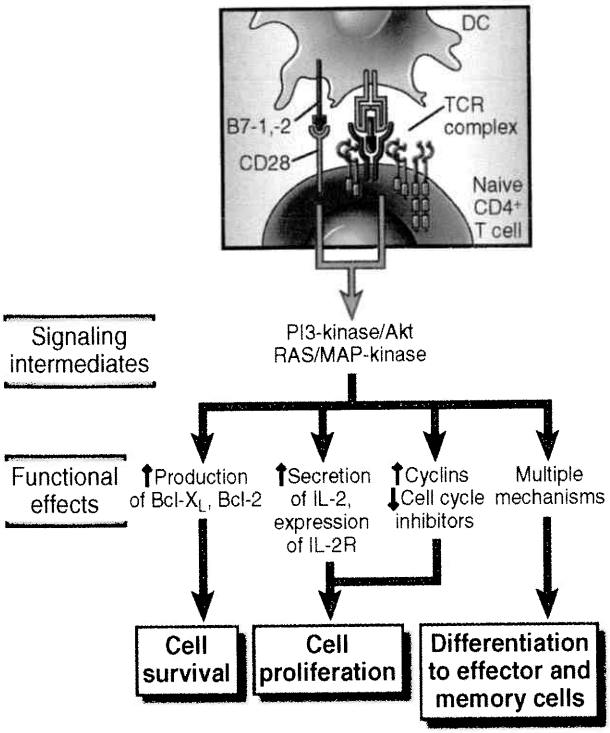
بروز کمک‌محرک‌های B7، تنظیم‌شده می‌باشد و این امر سبب می‌شود که پاسخ‌های لنفوسیت T فقط در زمان و مکان مناسب آغاز گردند. مولکول‌های B7، به‌طور عمده در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شامل سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B بارز می‌شوند. این مولکول‌ها در سطح APC های در حال استراحت یا وجود ندارند و یا به مقدار کم بروز می‌کنند. القای مولکول‌های B7 با محرک‌های مختلف نظیر فرآورده‌های میکروبی متصل‌شونده به گیرنده‌های شبه Toll[2] و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی مانند اینترفرون گاما[3] که در طی واکنش‌های ایمنی ذاتی در مقابل میکروب‌ها تولید می‌شوند، افزایش می‌یابند. القای کمک محرک‌ها با میکروب‌ها و سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی موجب پیش‌برد پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌شود. این مورد توضیح جالبی از نقش پاسخ ایمنی ذاتی در تقویت ایمنی هومورال محسوب می‌شود (بازگشت به فصل ۴). افزون بر این، سلول‌های T فعال‌شده، مولکول CD40L را در سطح خود بارز می‌کنند که به مولکول CD40 سطح APC متصل می‌گردد. پیامد این امر، ارسال پیام‌هایی است که موجب افزایش بروز محرک‌های کمکی B7 در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌شوند. این حلقه تنظیمی در تقویت پاسخ‌های سلول T به‌کار می‌رود (در ادامه بحث می‌شود). در بین APC های نیرومند سلول‌های دندریتیک بالغ بیش‌ترین مقدار مولکول‌های کمک محرک را بارز می‌نمایند. از این رو سلول‌ها محرک‌های قوی سلول‌های T مبتدی می‌باشند.

در فصل ششم نقش اساسی **همیارها (ادجوانت)** در القای پاسخ‌های اولیه سلول T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، نظیر واکسن‌ها، بیان شد. بسیاری از همیارها، فرآورده‌های میکروب‌ها با مقلد میکروب‌ها می‌باشند. یکی از فعالیت‌های اصلی آن‌ها در فعال‌شدن سلول T، تحریک بروز کمک محرک‌ها در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشد.

از آن‌جایی که APC های غیرفعال و یا در حال استراحت می‌توانند در بافت‌های طبیعی آنتی‌ژن‌های خودی را به سلول‌های T عرضه نمایند، بنابراین بروز مقادیر بسیار کم کمک محرک‌ها در سطح این سلول‌ها موجب می‌شود که سلول‌های T خودواکنش‌گر[4] بالقوه، فعال نشده و یا شاید دچار آنرژی شوند (بازگشت به فصل ۱۵). یکی از کارکردهای اصلی مسیر B7-CD28 تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی[5] می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۵). احتمال دارد مقادیر کم از کمک محرک‌های B7 که به‌طور دائم بر سطح سلول‌های APC در حال استراحت بروز می‌یابند، برای حفظ سلول‌های T تنظیمی ضروری باشند که این امر خود برای تحمل[6] به آنتی‌ژن‌های خودی حائز اهمیت است. الگوی زمانی بروز B7-1 و B7-2 متفاوت است. B7-2 به‌طور ذاتی به میزان کم بروز می‌یابد و پس از فعال‌شدن APC ها به سرعت القا می‌گردد، در حالی که B7-1 به‌طور ذاتی بروز نمی‌یابد و چند ساعت یا چند روز بعد القا می‌شود.

پیام‌های ناشی از CD28، همراه با شناسایی آنتی‌ژن بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T اختصاصی را تقویت می‌کند. اتصال CD28 منجر به فعال‌شدن چندین مسیر پیام‌رسان می‌گردد. برخی از آن‌ها پیام‌های ناشی از مجموعه گیرنده TCR را تقویت می‌کنند و برخی دیگر به‌طور مستقل، اما موازی با پیام‌های TCR عمل می‌کنند (شکل ۴-۹). دنباله سیتوپلاسمی مولکول CD28 شامل ناحیه‌ای

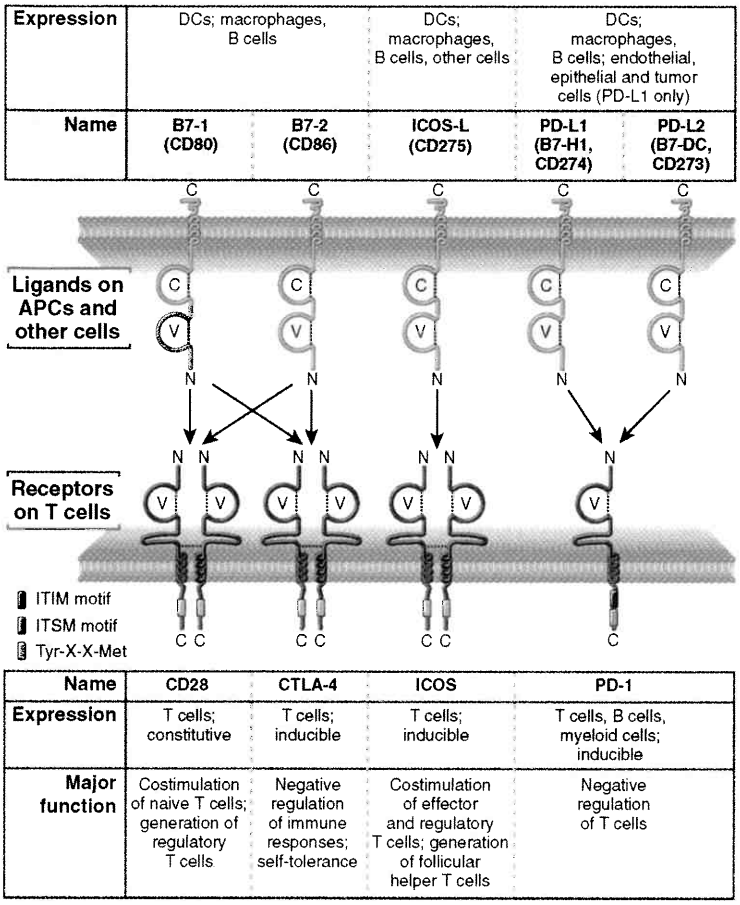
1. Domain
2. Toll-like receptor
3. IFN-γ
4. Self-reactive T cells
5. Regulatory T cell
6. Tolerance



شکل ۴-۹. سازوکارهای تحریک سلول T با CD28. درگیر شدن CD28 موجب تحریک مسیرهای پیام‌دهی می‌گردد که همراه پیام‌های TCR، بیان پروتئین‌های بقای سلولی را افزایش می‌دهد. سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های سایتوکاینی تکثیر سلولی را القا نموده و تمایز سلول را به سمت خاطره و اجرایی تحریک می‌نماید. وقایع تمایز می‌تواند در مقایسه با گسترش کلونی ثانویه باشند. هم‌چنین می‌تواند شامل افزایش عوامل رونویسی گوناگونی باشد.

غنی از تیروزین است که پس از فسفوریلاسیون موجب فراخوانی زیرواحد تنظیمی از فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز[1] می‌شود. دنباله سیتوپلاسمی CD28 شامل دو ناحیه غنی از پرولین نیز می‌باشد که یک ناحیه آن به تیروزین کیناز Itk از خانواده Tec و ناحیه دیگر به کیناز Lck از خانواده Src متصل می‌شود. اتصال CD28 با لیگاندش یعنی B7، منجر به فعال‌شدن PI3 کیناز و Akt کیناز شده و موجب تسهیل فعالیت مسیر MAP کیناز Ras/ERK می‌گردد. همان‌طور که در فصل هفتم توضیح داده شد، مسیر PI3 کیناز، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- فسفات[2] (PIP3) را در سطح درونی غشای پلاسمایی ایجاد می‌کند که در فراخوانی و فعال‌شدن تیروزین کیناز Itk، فسفولیپاز C زیرواحد گاما (PLCγ) و کیناز دیگری به نام PDK1 نقش دارد. PDK1، Akt را فسفوریله و فعال می‌کند. در مقابل، Akt با فسفوریله کردن تعدادی از مولکول‌های هدف موجب غیرفعال شدن پروتئین‌های پیش آپوپتوزی و فعال‌شدن عوامل ضدآپوپتوزی می‌گردد؛ بنابراین در افزایش بقای سلولی نقش دارد. هم‌چنین CD28 مسیر مستقل را برای فعال‌شدن عامل مبادله Vav مهیا می‌کند و منجر به فعال‌شدن مسیر MAP کیناز Rac/JNK پس از آن می‌گردد. افزون بر این نشان داده شده است. پیام‌های ناشی از CD28، اتصال NF-κB را به ناحیه‌ای در راه‌انداز ژن IL-2 (عنصر پاسخ‌دهی CD28) القا می‌کند که این عمل با پیام‌های ناشی از TCR فعال نمی‌شود. نتیجه این مسیرهای پیام‌رسانی، افزایش بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز از قبیل Bcl-2 و Bcl-X_L است که موجب تحریک بقای سلول‌های T، افزایش فعالیت متابولیسم سلول‌های T، افزایش تکثیر سلول‌های T، تولید سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-2 و تمایز سلول‌های T مبتدی به سلول‌های اجرایی و خاطره می‌شود. سلول‌های خاطره و اجرایی از پیش فعال‌شده در مقایسه با سلول‌های T مبتدی وابستگی کم‌تری به تحریک کمکی از طریق مسیر B7-CD28 دارند. این ویژگی سلول‌های اجرایی و خاطره سبب می‌شود که

1. PI3-Kinase
2. Phosphatidylinositol triphosphate



شکل ۵-۹. خانواده‌های B7 و CD28. لیگاندهای شناخته شده خانواده B7 سطح APC ها و گیرنده‌های خانواده CD28 سطح سلول‌های T با الگوی بیان آن‌ها و کارکردهای مهم احتمالی آن‌ها نشان داده شده است. دیگر گیرنده‌های مهاری مانند BTLA پیش‌تر تشریح شده است اما چون به CD28 شباهتی ندارند، در اینجا نشان داده نشده است.

این سلول‌ها به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با APC های مختلف پاسخ دهند. این APCها ممکن است در بافت‌های غیرلنفوئید مستقر باشند و هم‌چنین فاقد مولکول‌های B7 بوده و یا آن را به مقدار اندک بارز کنند. برای نمونه تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به CTL های اجرایی نیازمند کمک محرک است. ولی CTL های اجرایی می‌توانند دیگر سلول‌هایی را که کم کمحرک‌ها را بارز نمی‌کنند، از بین ببرند.

گیرنده‌های بسیاری شبیه به مولکول CD28 و لیگاندهای آن‌ها شبیه به مولکول B7 شناخته شده‌اند. این مولکول‌ها پاسخ‌های سلول T را به شکل مثبت و منفی تنظیم می‌کنند (شکل ۵-۹). در پی اثبات اهمیت B7 و CD28، چندین پروتئین دیگر که از نظر ساختاری با B7-1 و B7-2 یا CD28 قرابت دارند با شیوه‌های کلون کردن ژن براساس همسانی (هومولوژی) شناسایی شدند. نتایج نشان داد بعضی از اعضای خانواده B7:CD28 در فعال‌سازی سلول T دخالت دارند (پس کمک محرک هستند و برخی دیگر مهارکننده‌های حیاتی سلول T محسوب می‌شوند). نوعی گیرنده کمک محرک به‌غیر از CD28، ICOS (محرک کمکی القاشونده، CD278) می‌باشد که کارکرد آن به خوبی شناخته شده است. لیگاند آن ICOS-L (CD275) نامیده می‌شود و بر سطح سلول‌های دندریتیک، سلول‌های B و دیگر جمعیت‌های سلولی بروز می‌یابد. ICOS دارای نقش اساسی در پاسخ آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول T، به‌خصوص در واکنش مراکز زایا[1]

1. Germinal center

می‌باشد. این مولکول برای فعال‌سازی و توسعه سلول‌های T کمکی فولیکولی[1] که پیام‌های حیاتی و کمک‌کننده را برای سلول‌های B مراکز زایا فراهم می‌کند، مورد نیاز است (بازگشت به فصل ۱۲).

پیامد فعال‌شدن سلول T به تعادل میان اتصال گیرنده‌های فعال‌کنندگی و مهاری از خانواده CD28 مربوط می‌شود. از گیرنده‌های مهاری خانواده CD28 می‌توان به CTLA-4[2] (آنتی‌ژن چهار لنفوسیت‌های T سلول‌کش؛ این مولکول چهارمین پروتئینی است که در پژوهشی در مورد مولکول‌هایی که در CTL‌ها بروز می‌یابند، شناخته شد) و PD-1 (مرگ برنامه‌ریزی شده ـ ۱) اشاره کرد (نام این دو پروتئین به‌درستی کارکرد و توزیع سطح سلولی آن‌ها را بازتاب نمی‌دهد). در فصل چهارم در بحث سلول NK، مفهوم تعادل گیرنده‌های مهاری و فعال‌کننده که شدت پاسخ سیستم ایمنی را کنترل می‌نماید، بیان شده است (شکل ۸-۴). اگرچه گیرنده‌های درگیر سلول B و T به‌طور کامل در مقایسه با NK تفاوت دارند اما اصول مشابهی در مورد پاسخ‌های این سلول‌ها وجود دار. از آن‌جایی که گیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 در پدیده تحمل نقش دارند و هرگونه نقص در بروز و یا کارکرد آن‌ها منجر به بیماری‌های خودایمنی می‌شود. در فصل پانزدهم در مباحث خودایمنی و تحمل تشریح می‌شوند. مولکول CTLA-4 و CD28 مثال واضحی از دو گیرنده‌ای هستند که به لیگاند مشابه متصل می‌شوند (مولکول‌های B7)، اما دارای آثار کارکردی مخالف بر فعال‌شدن سلول T هستند. CTLA-4 گیرنده‌ای با میل زیاد برای B7 می‌باشد و زمانی که میزان B7 در سطح APC‌ها کم است، به آن متصل می‌گردد (برای نمونه سلول‌های APC در حال استراحت که آنتی‌ژن خودی را عرضه می‌کنند و یا حذف آنتی‌ژن که منجر به کاهش پاسخ ایمنی ذاتی و برخورد APC به مدت کوتاه با آنتی‌ژن می‌گردد). CD28 دارای میل پیوندی ۲۰ الی ۵۰ برابر کم‌تر برای B7 می‌باشد و زمانی می‌تواند به B7 متصل شود که مقدار آن در سطح سلول APC زیاد باشد (مانند مواجهه با میکروب‌ها و پاسخ‌های ایمنی ذاتی). براساس این مدل، سطح بروز B7 در سلول‌های APC، اتصال نسبی CD28 و یا CTLA-4 و در نتیجه آغاز و یا پایان پاسخ ایمنی را نشان می‌دهد. زمانی که CTLA-4 به B7 متصل شود، با اشغال B7، به صورت رقابتی از اتصال CD28 به آن جلوگیری می‌کند و یا با ایجاد پیام‌های مهاری، پیام‌های فعال‌شدن ناشی از TCR و CD28 را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۱۵).

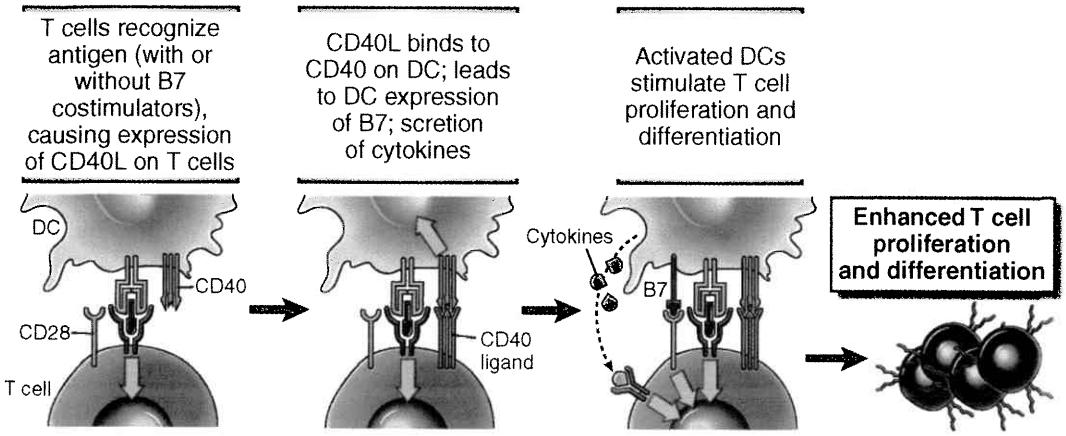
اگرچه بسیاری از کمک محرک‌ها و گیرنده‌های مهاری ممکن است کارکردهای هم‌پوشانی داشته باشند اما نقش‌های اصلی اعضای گوناگون این خانواده‌ها ممکن است با هم متفاوت باشد. عقیده بر این است که برهم‌کنش CD28:B7 مهم‌ترین رکن برای آغاز پاسخ‌های سلول T است که سلول‌های T مبتدی را فعال می‌کند؛ برهم‌کنش‌های ICOS: لیگاند ـ ICOS برای پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول‌های T کمکی حیاتی می‌باشند؛ برهم‌کنش‌های CTLA-4:B7 مانع از فعال‌شدن اولیه لنفوسیت‌ها در اعضای لنفوئید ثانویه گشته و برهم‌کنش‌های PD1: لیگاند ـ PD1 از فعال‌شدن سلول‌های اجرایی به‌ویژه در بافت‌های محیطی جلوگیری می‌کند.

دیگر مسیرهای کمک تحریکی

تعدادی دیگر از مولکول‌های سطحی سلول T مانند CD2 و اینتگرین‌ها که پیام‌های کمک تحریکی را در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) ایجاد می‌نمایند، وجود دارند، اما نقش فیزیولوژیک آن‌ها در تحریک فعال‌سازی سلول T در مقایسه با اعضای خانواده CD28 کم‌تر مشخص شده است. در مورد کارکرد پروتئین‌های خانواده CD2 در فصل هفتم و در مورد اینتگرین‌ها در فصل سوم بحث کردیم. چندین گیرنده دیگر متعلق به خانواده بزرگ گیرنده TNF (TNFR) و لیگاندهای آن‌ها، که شبیه به TNF هستند، تحت شرایط مختلف تجربی می‌توانند سلول‌های T را تحریک و یا مهار نمایند. نقش این پروتئین‌ها در کنترل شراط پاسخ‌های اینی در حالت طبیعی و یا بیماری از زمینه‌های فعال پژوهش محسوب می‌شوند.

گمان می‌رود بسیاری از گیرنده‌های بارزشده در سطح سلول‌های T فعال‌شده در تکامل، حفظ بقا و کارکردهای اجرایی این سلول‌ها نقش دارند. مولکول OX40

1. Folicular helper T cell
2. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4



شکل ۶-۹. نقش CD40 در فعال شدن T. سلول‌های T مبتدی توسط مجموعه پپتید ـ MHC بر سطح APC های فعال‌شده فعال می‌شوند. شناسایی آنتی‌ژن همراه با کمک محرک‌ها (در این شکل نشان داده شده) توسط سلول‌های T، بیان لیگاند CD40 (CD40L) را بر سطح سلول‌های T فعال‌شده تحریک می‌کند. اتصال CD40L به CD40 سطح APC ها رخ می‌دهد و ممکن است موجب تحریک بیان مولکول B7 و ترشح سایتوکاین‌هایی گردد که سلول‌های T را فعال سازد. بنابراین لیگاند CD40 بر سطح سلول‌های T سلول‌های APC به سلول‌های APC بهتری تبدیل می‌کند و بنابراین فعال‌سازی سلول T را تحریک و تقویت می‌کند.

(CD134) یک عضو از خانواده گیرنده TNF است که در سطح سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T فعال‌شده بروز می‌یابد و کارکرد آن حفظ بقا و تقویت پاسخ‌ها است. لیگاند آن در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن فعال‌شده، بروز می‌یابد. دیگر اعضای این خانواده که در تحریک و سرکوب پاسخ‌های لنفوسیتی شرکت دارند مانند 4-1BB (CD137) نیز در سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌یابند که هنوز کارکرد فیزیولوژیک آن‌ها مشخص نشده است. نقش این پروتئین‌ها در کنترل نمودن پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک و طبیعی به‌عنوان بخش فعالی از پژوهش‌ها در آمده است.

برهم‌کنش CD40L سلول‌های T با مولکول CD40 در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سبب افزایش پاسخ‌های سلول T توسط APCهای فعال‌شده می‌شود. لیگاند CD40 (CD40L) پروتئینی غشایی از خانواده TNF است که در سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌یابد. CD40 از اعضای خانواده گیرنده TNF محسوب می‌شود و در سطح سلول‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بروز می‌یابد. کارکردهای CD40 در فعال‌کردن ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی سلولی و سلول‌های B، در پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل‌های دهم و دوازدهم بحث خواهد شد. سلول‌های T کمکی فعال، CD40L را بارز نموده که به CD40 سطح سلول‌های APC متصل می‌شود و APC ها را فعال می‌کند. این امر موجب تقویت آن‌ها در افزایش بروز مولکول‌های B7 و تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-12، که سبب تمایز سلول‌های T می‌گردد، می‌شود (شکل ۶-۹). این پدیده گاهی مجوزدادن[1] نامیده می‌شود، زیرا سلول‌های T فعال‌شده، به APC ها اجازه شرکت در پاسخ ایمنی را می‌دهند. بنابراین مسیر CD40 به‌طور غیرمستقیم پاسخ‌های سلول T را از طریق القای کمک محرک‌های سطح APC ها، تقویت می‌کند اما CD40L به تنهایی نمی‌تواند به‌عنوان کمک محرک برای سلول‌های T عمل نماید.

درمان با موارد کمک محرک‌ها

براساس شناخت مسیرهای کمک محرک‌ها برای سرکوب پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان، عوامل درمانی جدیدی ابداع

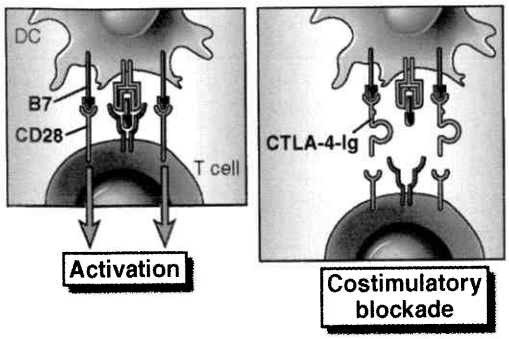
1. Licensing

شده‌اند (شکل ۷-۹). عامل CTLA-4-Ig[1] نوعی پروتئین نوترکیب ادغامی است که شامل دمین خارج سلولی و به مولکول‌های B7-1 و B7-2 متصل شده و سبب مهار برهم‌کنش B7:CD28 می‌شود. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد به‌دلیل میل پیوندی ۲۰ الی ۵۰ برابر بیش‌تر CTLA-4 برای اتصال B7، از دمین خارج سلولی CTLA-4 برای اتصال به B7 و مهار آن، در مقایسه با مولکول CD28 بیشتر استفاده می‌شود. اتصال قطعه Fc از IgG سبب افزایش نیمه عمر پروتئین در بدن می‌گردد. استفاده از CTLA-4-Ig روش درمانی تأییدشده برای آرتریت روماتوئید و رد پیوند محسوب می‌گردد و هم‌اکنون برای پسوریازیس، بیماری کرون اثربخش بوده و در درمان دیگر بیماری‌های التهابی مانند در مراحل کارآزمایی‌های بالینی قرار دارد. آنتی‌بادی‌هایی که گیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 را مهار می‌کنند، برای استفاده در ایمنی درمانی تومورها در مراحل کارآزمایی بالینی قرار دارند. همان‌طور که نقش CTLA-4 در حفظ تحمل خودی پیش‌بینی شده است، مهار این گیرنده مهاری، واکنش‌های خودایمنی را در برخی بیماران تحریک می‌کند. مهارکننده‌ها مسیر CD40L:CD40 برای پس‌زدن پیوند و بیماری‌های خودایمنی التهابی مزمن نیز در مراحل کارآزمایی بالینی قرار دارند.

آنتی‌بادی‌هایی که گیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 را مهار می‌کنند، برای ایمونوتراپی تومورها یا تأیید شده‌اند یا در مرحله کارآزمایی بالینی قرار دارند؛ در واقع آن‌ها موانع (ترمزهای سد راه) سلول‌های T را برداشته و پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری را در افراد دچار سرطان، به‌طور کارآمدتری تقویت می‌کند (بازگشت به فصل ۱۸). از آن‌جا یک نقش قابل پیش‌بینی CTLA-4 پایداری تحمل به خود است، بنابراین مهار این گیرنده مهاری باعث القای واکنش‌های خودایمن در برخی بیماران می‌گردد.

پاسخ‌های کارکردی لنفوسیت‌های T

نخستین پاسخ‌های سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن شامل تغییر در بروز مولکول‌های مختلف سطحی و هم‌چنین ترشح سایتوکاین‌ها و بروز گیرنده‌های سایتوکاینی است. این وقایع با تکثیر سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن، که به‌طور عمده با سایتوکاین‌های ترشح‌شده تحریک می‌شود،



شکل ۷-۹. سازوکار درمان از راه مهار کمک محرک‌ها. پروتئین ادغامی[2] متشکل از قسمت خارج سلولی CTLA-4 و دنباله Fc از مولکول IgG به مولکول B7 متصل شده و آن را مهار می‌کند. این امر موجب جلوگیری از میان‌کنش آن‌ها با گیرنده فعال‌سازی CD28 و در نتیجه موجب مهار فعال‌شدن سلول T می‌شود.

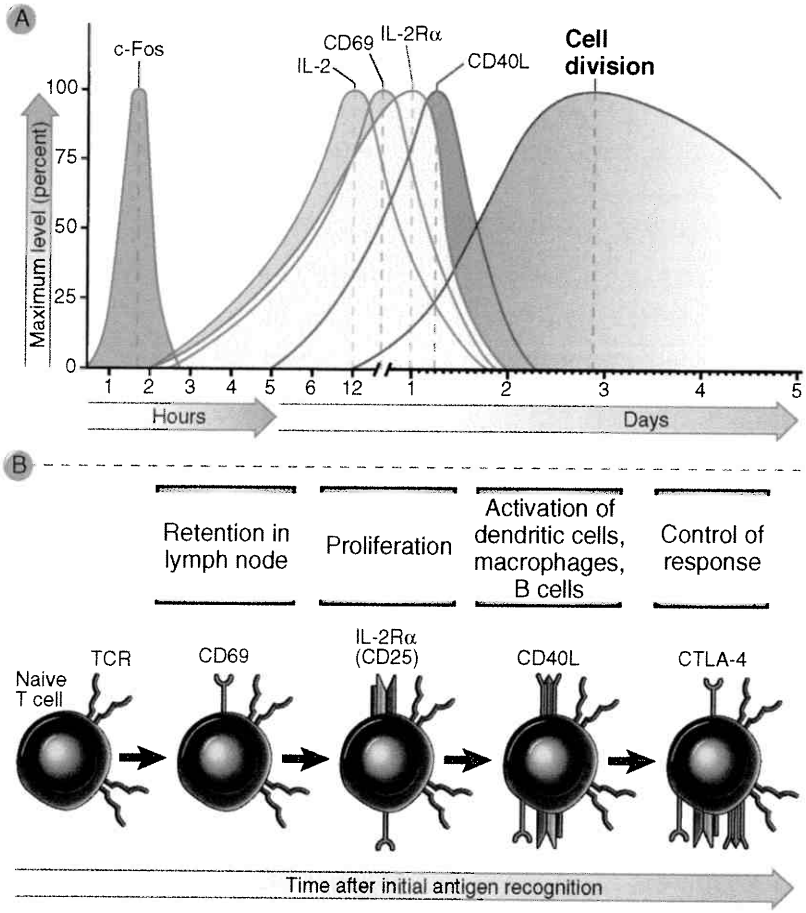
و سپس با تمایز سلول‌های فعال‌شده به سلول‌های خاطره و اجرایی دنبال می‌شود. در ادامه این فصل هر یک از این مراحل، سازوکارهای مهم آن‌ها و نتایج کارکردی آن‌ها را توضیح خواهیم داد.

تغییر مولکول‌های سطحی طی فعال‌شدن سلول T

پس از فعال‌سازی، تغییرات مهمی در بروز مولکول‌های سطحی سلول T که در مورد سلول‌های T کمکی $CD4^+$ بهتر مشخص شده است، رخ دهد (شکل ۸-۹). بسیاری از مولکول‌های بارزشده در سلول‌های T فعال، در اسخ‌های کارکردی سلول T نیز شرکت می‌کنند. برخی از مولکول‌های کارکردی مهم که با فعال‌شدن القا می‌شوند، در ادامه آمده است.

- ***CD69:*** سلول‌های T در مدت زمان کوتاهی پس از بروز CD69، نوعی پروتئین غشای پلاسمایی را افزایش می‌دهند. این پروتئین به گیرنده اسفنگوزین ۱-فسفات[3] (SIPR1) که نقش آن در فصل سوم به‌عنوان گیرنده تنظیم‌کننده خروج سلول‌های T از اعضای

1. CTLA-4 Immunoglobolin
2. Fusion protein
3. Sphingosine 1-phosphate receptor



شکل ۸-۹. تغییرات در مولکول‌های سطحی بعد از فعال‌شدن سلول T. A. کینیتیک تقریبی بروز مولکول‌های انتخاب شده بعد از فعال‌شدن سلول‌های T از طریق آنتی‌ژن‌ها و کمک محرک‌ها نشان داده شده‌اند. مثال‌های شماتیک شامل عامل رونویسی (c-FoS)، سایتوکاین (IL-2) و پروتئین‌های سطحی است. این پروتئین‌ها در سلول T مبتدی در سطح پایین بیان می‌شوند و با پیام‌های فعال‌سازی، القا می‌گردند. CTLA-4 (نشان داده نشده است)، یک تا دو روز پس از فعال‌شدن القا می‌شود. این کینتیک‌ها تقریبی هستند و با نوع آنتی‌ژن، مقدار آن و پایداری آنتی‌ژن و نوع همیار تفاوت می‌کند. **B.** کارکردهای اصلی مولکول‌های سطحی برگزیده نشان داده شده و در متن آورده شده‌اند.

لنفوئید معرفی گردید، متصل می‌شود و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. پیامد این امر، کاهش بروز SIPR1، باقی ماندن سلول‌های T فعال‌شده در اعضای لنفوئید است تا زمان کافی برای دریافت پیام‌هایی که تکثیر و تمایز آن‌ها را به سلول‌های اجرایی و خاطره تحریک می‌نماید، فراهم شود. پس از تقسیم سلولی، بروز CD69 کاهش می‌یابد و سلول‌های T فعال‌شده میزان زیادی از SIPR1 را دوباره بارز کرده و در نتیجه سلول‌های خاطره و اجرایی می‌توانند از اعضای لنفوئید خارج شوند (بازگشت به فصل ۳).

- ***گیرنده نوع آلفای اینترلوکین دو (IL-2Rα) :CD25*** بروز این گیرنده سایتوکاین، سلول‌های T فعال شده را قادر می‌سازد تا به سایتوکاین محرک رشد یعنی IL-2 پاسخ دهند. این روند در ادامه تشریح خواهد شد.

- **لیگاند CD40 (CD40L,CD154)[1]:** سلول‌های T، ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از فعال‌شدن، میزان زیادی از لیگاند CD40 را بروز می‌دهند. بروز CD40L، سلول‌های T فعال‌شده را قادر می‌سازد تا اعمال اجرایی کلیدی در کمک‌رسانی به سلول‌های B و ماکروفاژها را ایجاد نماید. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، CD40L سطح سلول‌های T، سلول‌های دندریتیک را برای تبدیل‌شدن به APC های کاراتر تحریک می‌کند، بنابراین می‌تواند نوعی سازوکار بازخورد مثبت[2] برای تقویت پاسخ‌های سلول T را فراهم نماید.
- **مولکول CTLA-4 (CD152):** سلول‌های T، ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از فعال‌شدن، میزان زیادی از CTLA-4 را در سطح خود بارز می‌کنند. همان‌گونه که بیان کردیم، CTLA-4 عضوی از خانواده CD28 است و همانند یک مهارکننده فعال‌سازی سلول‌های T عمل نموده و بنابراین به‌عنوان نوعی تنظیم‌کننده پاسخ است. سازوکار کارکرد CTLA-4 در فصل چهاردهم توضیح داده شده است (بازگشت به شکل ۵-۱۵).
- **مولکول‌های چسبان و گیرنده کموکاین:** سلول‌های T پس از فعال‌شدن، بروز مولکول‌های کارآمد در فراخوانی به اعضای لنفوئید (از قبیل سلکتین -L و گیرنده کموکاین CCR7) را کاهش می‌دهند. در حالی که بروز مولکول‌هایی که در مهاجرت سلول‌های T به ناحیه اطراف محل عفونت و صدمه بافتی نقش دارند (از قبیل اینتگرین‌های LFA-1 و VLA-4، لیگاند برای سلکتین‌های E و P، و گیرنده‌های کموکاینی مختلف) را افزایش می‌دهند. این مولکول‌ها و نقش آن‌ها در مهاجرت سلول T در فصل سوم توضیح داده شدند. فعال‌شدن CD44 به مولکول هیالورونان منجر به باقی‌ماندن سلول‌های T اجرایی در محل عفونت و بافت‌های صدمه دیده می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۰).

سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

سایتوکاین‌ها نقش‌های حیاتی در ایمنی تطبیقی بازی می‌کنند. این سایتوکاین‌ها دارای برخی ویژگی‌های کلی می‌باشند.

- در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، سلول‌های T کمکی $CD4^+$ بیش‌ترین مقدار و تنوع سایتوکاینی را ایجاد می‌کنند، اما سایتوکاین‌های ساخته‌شده از سلول‌های $CD8^+$ و سلول‌های B نیز نقش‌های مهمی را بازی می‌کند. سایتوکاین‌های ترشح‌شده از سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، کارکردهای مهمی را در گسترش پاسخ‌های سلول T بر عهده دارند.
- سایتوکاین‌های تولیدشده در طی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در تکثیر و تمایز سلول‌های T و B تحریک شده با آنتی‌ژن و نیز کارکردهای اجرایی سلول‌های T، نقش دارند.
- بیش‌تر این سایتوکاین‌ها ما بر روی همان سلول هایی اثر می‌کنند که آن‌ها را می‌سازند (به‌حالت اتوکرین) و یا در نزدیکی آن سلول‌ها قرار دارند (حالت پاراکرین).

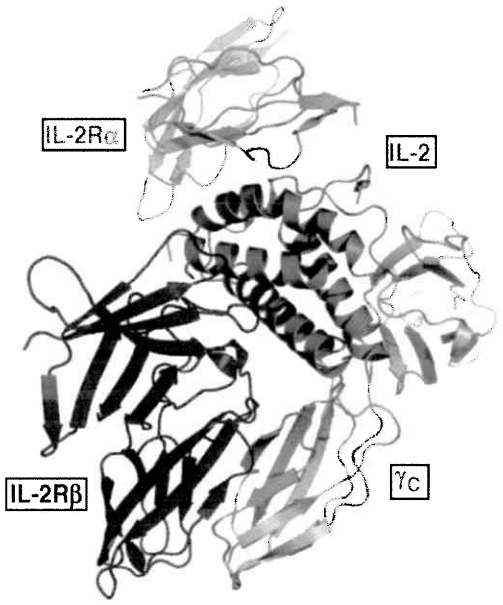
نقش‌های سایتوکاین‌ها در کارکردهای اجرایی سلول‌های T در فصول ۱۰ و ۱۱ گفته شده است. این‌جا پیرامون IL-2 که سایتوکاین شاخص برگرفته از سلول‌های T بوده و پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کند، توضیح می‌دهیم.

تولید IL-2 و بروز گیرنده IL-2

IL-2 عامل رشد، بقا و تمایز لنفوسیت‌های T محسوب می‌شود و نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های سلول T از طریق نقش حیاتی خود در حفظ سلول‌های T تنظیمی دارد. به‌دلیل توانایی IL-2 در حمایت از تکثیر سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن در ابتدا به آن عامل رشد سلول T[3] (TCGF) می‌گفتند. IL-2 قادر است بر سلول‌های ترشح‌کننده خود و یا بر سلول‌های مجاورش تأثیر بگذارد (کارکرد آن به ترتیب اتوکرین[4] و پاراکرین[5] است).

IL-2 به‌طور عمده از لنفوسیت‌های T $CD4^+$ تولید می‌شود. فعال‌شدن سلول‌های T با آنتی‌ژن‌ها و کمک محرک‌ها، موجب تحریک رونویسی از ژن سایتوکاین IL-2

1. CD40 Ligand
2. Positive feedback mechanism
3. T cell growth factor
4. Autocrine
5. Paracrine



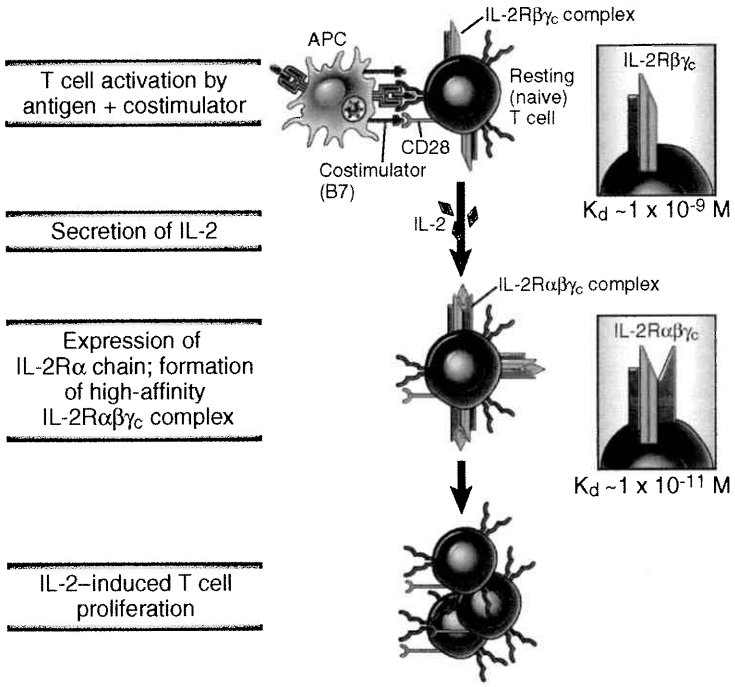
شکل ۹-۹. ساختار IL-2 و گیرنده‌اش. ساختار بلوری (کریستالی) IL-2 و گیرنده تریمر آن، نشان می‌دهد که این سایتوکاین چگونه با سه زنجیره گیرنده خود برهمکنش می‌دهد.

و سنتز و ترشح آن می‌گردد. تولید IL-2 سریع و ناپایدار است و حدود ۲ الی ۴ ساعت پس از فعال‌شن سلول T آغاز و ۸ الی ۱۲ ساعت بعد به حداکثر مقدار خود می‌رسد و سرانجام پس از ۲۴ ساعت کاهش می‌یابد. سلول‌های T $CD4^+$، IL-2 را به فضای سیناپس ایمونولوژیک میان سلول T و APC ترشح می‌کنند (بازگشت به فصل ۷). گیرنده IL-2 در سطح سلول‌های T تمایل به تمرکز یافتن در سیناپس را دارند تا جایی که به حدی برسد که سایتوکاین و گیرنده‌اش در این فضا پاسخ‌های سلولی را آغاز نمایند.

IL-2 ترشحی، پروتئینی ۱۴ الی ۱۷ کیلودالتونی است که به‌صورت کروی چین‌خوردگی پیدا می‌کند و شامل ۴ مارپیچ آلفا است (شکل ۹-۹). IL-2 نمونه‌ای از سایتوکاینی نوع I برهم‌کنش می‌دهد (بازگشت به فصل ۷).

گیرنده‌های کارکردی IL-2 در سطح سلول‌های T مبتدی و اجرایی در پی فعال‌شدن این سلول‌ها به‌طور موقتی بارز می‌شوند، ولی سلول‌های T تنظیمی گیرنده IL-2 را به‌طور دائمی بروز می‌دهند. گیرنده IL-2 (IL-2R) از سه پروتئین متصل به یکدیگر با پیوندهای غیرکووالان تشکیل شده است که شامل (CD25) IL-2Rα، IL-2/15Rβ (CD122) و زنجیره γ مشترک[1] یا γc (CD123) می‌باشد. در این میان فقط IL-2Rα منحصر به IL-2 است. IL-2 به‌تنهایی و با میل پیوندی ضعیف به گیرنده IL-2Rα متصل می‌شود ولی هیچ‌گونه پاسخ زیست‌شناختی و یا انتقال پیام سیتوپلاسمی قابل اندازه‌گیری تولید نمی‌گردد. IL-2/15Rβ که در ساختمان گیرنده IL-15 نیز شرکت دارد در اتصال به IL-2 نیز نقش داشته و در مسیر انتقال پیام وابسته به JAK3/STAT5 شرکت می‌کند (بازگشت به فصل ۷). زنجیره γ_c در تعدادی از گیرنده‌های سایتوکاین‌ها مانند IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 مشترک است و به‌همین علت به آن زنجیره γ مشترک (γ_c) گفته می‌شود. اگرچه زنجیره γ_c به‌طور مستقیم در اتصال به IL-2 نقش ندارد اما همراهی آن با مجموعه گیرنده، برای اتصال IL-2 با میل پیوندی زیاد و فعال‌شدن کامل مسیر انتقال پیام مورد نیاز است. مجموعه IL-2Rβγc به میزان کم در سطح سلول‌های T در حال استراحت وجود دارد (و بر سطح سلول‌های NK) که با ثابت تفکیک (K_d) حدود 10^{-9} مولار به IL-2 متصل می‌شود (شکل ۱۰-۹). بروز IL-2Rα و به میزان کم‌تر IL-2Rβ پس از فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ مبتدی افزایش می‌یابد. سلول هایی که IL-2Rα را بارز و مجموعه IL-2Rαβγc را تشکیل می‌دهند، می‌توانند با اتصال محکم‌تری در حدود ثابت تفکیک 10^{-11} مولار به IL-2 متصل شوند و در نتیجه در غلظت کمتری از IL-2 تحریک می‌شوند. IL-2 تولیدشده در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، محرکی برای القای IL-2Rα محسوب می‌شود این امر سازوکاری برای تقویت پاسخ‌های سلول T فراهم می‌کند. سلول‌های تنظیمی $CD4^+$ T (بازگشت به فصل ۱۵). مجموعه کاملی از IL-2Rα را بارز می‌کنند و به سایتوکاین پاسخ می‌دهند. تحریک مداوم سلول T منجر به جداشدن IL-2Rα از سطح سلول و در نتیجه افزایش سح IL-2Rα در سرم گردیده که این رویداد شاخصی بر تحریک آنتی‌ژنی است (مانند پس‌زدن حاد بافت پیوندی).

1. Common γ chain



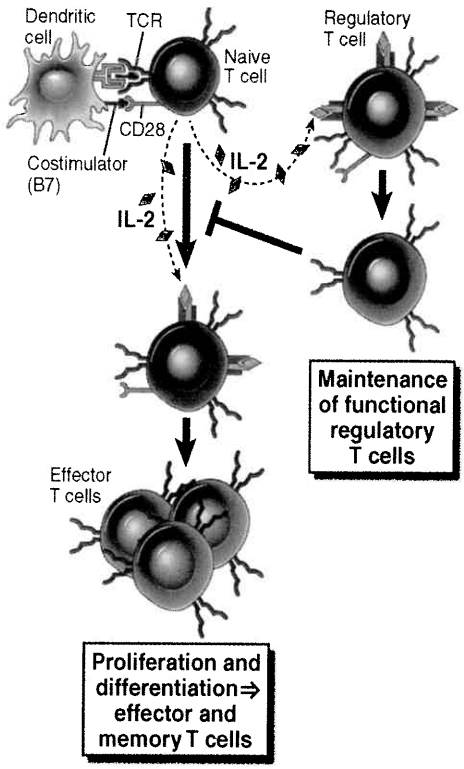
شکل ۱۰-۹. تنظیم بروز گیرنده IL-2. لنفوسیت T در حال استراحت (مبتدی) مجموعه گیرنه IL-2RBγ را بیان می‌کند که میل پیوندی کمی به IL-2 دارد. فعال‌شدن سلول T با آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و IL-2 تولید شده از خود سلول، منجر به بیان زنجیره IL-2Rα و سطح بالایی از مجموعه IL-2RBγ با میل پیوندی زیاد می‌گردد.

کارکردهای IL-2

بیولوژی IL-2 به‌دلیل نقش آن در تحریک پاسخ و نیز در کنترل پاسخ‌ها و کارکردهای سلول T بسیار جالب است (شکل ۱۱-۹).

- ***IL-2، بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن را تحریک می‌کند.*** IL-2 با القای تولید پروتئین‌های ضدآپوپتوز[1] مانند Bcl-2 حیات سلول‌ها را تضمین می‌کند و موجب تحریک پیشرفت چرخه سلولی، با سنتز سایکلین‌ها[2] و حذف مهار چرخه سلولی از طریق تجزیه p27، می‌گردد. افزون بر این، IL-2 تولید سایتوکاین‌های اجرایی مانند IFN-γ و IL-4 را از سلول T تحریک می‌کند.
- ***IL-2 برای بقا و کارکرد سلول‌های T تنظیمی مورد نیاز است*** که موجب سرکوب سیستم ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه می‌شود. در واقع موش‌های فاقد ژن‌های IL-2 و گیرنده‌های (IL-2R)، به‌دلیل نقص در سلول‌های T تنظیمی با افزایش تکثیر کنترل‌شونده سلول B و T و در نتیجه بیماری‌های خودایمنی روبه‌رو هستند. این پژوهش‌ها نشان می‌دهند، می‌توان عوامل رشد دیگری را در گسترش سلول‌های T اجرایی جایگزن کرد هر چند که سایتوکاین دیگری قادر نیست و در حفظ کارکرد سلول‌های T تنظیمی جایگزین IL-2 گردد. این نقش IL-2 را با جزئیات بیش‌تر در مورد ویژگی‌ها و تولید سلول‌های T تنظیمی در فصل پانزدهم مطرح خواهیم کرد. یکی از ویژگی‌های جالب این فعالیت IL-2 آن است که سلول‌های T تنظیمی نمی‌توانند مقادیر قابل‌توجهی از آن را تولید نموده و برای بقای خود به IL-2 تولیدشده از دیگر سلول‌های T پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های بیگانه نیاز دارند.

1. Antiapoptptic 2. Cyclins



شکل ۱۱-۹. فعالیت‌های زیستی IL-2. IL-2 تکثیر و بقای لنفوسیت‌های T را تحریک می‌کند و عامل رشد مؤثر بر خود (اتوکرین) می‌باشد. IL-2 هم‌چنین کارکرد تنظیمی سلول‌های T را حفظ می‌کند و پاسخ‌های ایمنی را کنترل می‌کند.

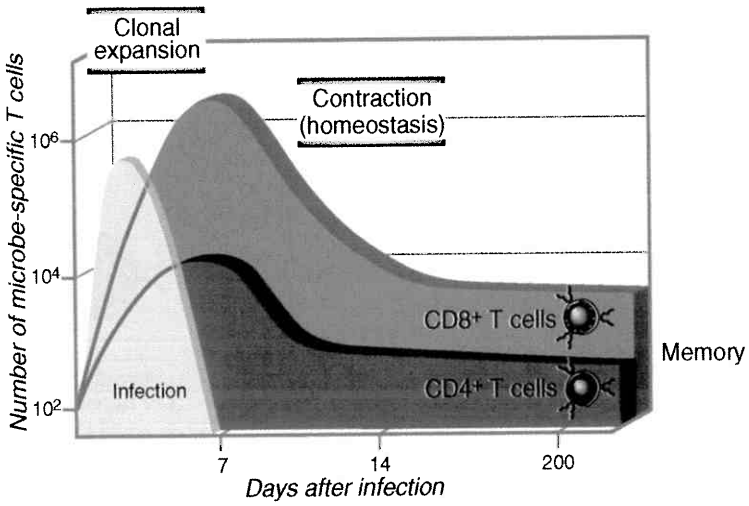
- ***هم‌چنین نشان داده شده است که IL-2 در تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B و NK در شرایط آزمایشگاهی نقش دارد.*** اهمیت فیزیولوژیک این اعمال اثبات نشده است.

گسترش کلونی سلول‌های T

تکثیر سلول T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن به‌طور عمده به کمک مجموعه‌ای از پیام‌ها از گیرنده آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و عامل رشد مؤثر بر خود (اتوکرین) به‌ویژه IL-2 رخ می‌دهد. سلول‌هایی که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند IL-2 تولید نموده و به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. این حالت موجب می‌شود که سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن، سلول‌هایی باشند که بیش‌ترین تکثیر را دارند. پیامد تکثیر سلول‌های T مبتدی **گسترش کلونی** (دودمانی) می‌باشد و سبب می‌شود از مجموعه اندک از لنفوسیت‌های مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن، شمار عظیمی از سلول‌های لازم برای حذف آنتی‌ژن تولید گردد. پیش از برخورد با آنتی‌ژن، تعداد سلول‌های T مبتدی اختصاصی برای آنتی‌ژن، ۱ در ۱۰۵ الی ۱۰۶ لنفوسیت است. پس از برخورد با آنتی‌ژن میکروبی، شمار سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژنی ممکن است به جدول ۱ در ۳ تا ۱۰ سلول افزایش یابد که نشان‌دهنده افزایش بیش از ۵۰ هزار برابری سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن است و شمار سلول‌های T $CD4^+$ اختصاصی آنتی‌ژن ممکن است به حدود ۱ در ۱۰۰ سلول افزایش یابد (شکل ۱۲-۹). بررسی‌ها در موش نشان داد که در طی مرحله حاد عفونت‌های ویروسی، لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن به‌طور غیرمنتظره‌ای افزایش می‌یابند. البته چنین شرایطی در حدود یک هفته پس از عفونت مشاهده می‌شود. یافته شایان توجه دیگر آن است که طی افزایش گسترده کلون‌های اختصاصی، سلول‌های رهگذر که برای ویروس اختصاصی نیستند، تکثیر نمی‌شوند. گسترش رده سلول‌های T اختصاصی برای ویروس اپشتین‌بار (EBV) و ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) در عفونت حاد انسان نیز این میزان افزایش را نشان می‌دهد.

تمایز سلول‌های T فعال‌شده به سلول‌های اجرایی

بسیاری از سلول‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن در یک دودمان به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. سلول‌های اجرایی رده $CD4^+$ مولکول‌های سطحی خاصی را بیان کرده و سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که دیگر سلول‌ها را فعال می‌کنند (لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک). برخلاف سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی که به‌طور عمده IL-2 ترشح می‌کنند، سلول‌های T $CD4^+$ اجرایی توانایی تولید مقادیر زیاد و متنوعی از سایتوکاین‌ها را دارند که دارای فعالیت‌های زیستی گسترده‌ای می‌باشد. سلول‌های $CD8^+$ اجرایی سایتوتوکسیک بوده و سلول‌های آلوده رامی کشند. از آنجا که تفاوت‌های مهمی



شکل ۱۲-۹. گسترش کلونی سلول‌های T. تعداد سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و افزایش و کاهش این سلول‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی نشان داده شده است. تعداد، تقریبی هستند و براساس مطالعات مدل موشی خالص (inbred) با آنتی‌ژن‌های میکروبی و دیگر آنتی‌ژن‌ها می‌باشند.

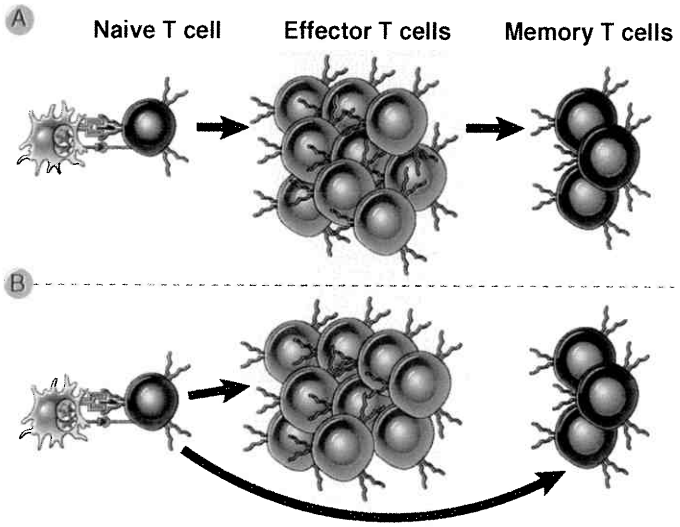
بین سلول‌های اجرایی $CD4^+$ و $CD8^+$ وجود دارد، تکامل و کارکردهای آن‌ها را در فصل‌های ۱۰ و ۱۱ بحث خواهد شد.

تکامل سلول T خاطره

پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول T به یک آنتی‌ژن به‌طور معمول سبب تولید سلول‌های T خاطره اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌گردد که احتمال دارد برای سال‌ها و یا حتی سراسر عمر زنده بمانند. سلول‌های خاطر نوعی دفاع مناسب علیه عوامل بیماریزای شایع در محیط که به‌طور مکرر با سیستم ایمنی مواجه می‌شوند، ایجاد می‌نمایند. موفقیت در واکسیناسیون تا اندازه زیادی به توانایی تولید سلول‌های خاطره در برخورد اولیه آنتی‌ژن نسبت داده می‌شود. تجربه واکسیناسیون موفق ادوارد جنر دریک کودک بر ضد آبله، نشان‌دهنده ایجاد یک پاسخ خاطره است. با وجود اهمیت این یافته تاریخی، پرسش‌های اساسی زیادی درباره تولید سلول‌های خاطره، تاکنون پاسخ داده نشده است. همان‌طور که انتظار می‌رود، میزان جمعیت سلول‌های خاطره متناسب با جمعیت سلول‌های مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن است. احتمال دارد سلول‌های خاطره از سلول‌های اجرایی و در راستای یک مسیر تکامل یابند، یا اینکه جمعیت‌های خاطره و اجرایی به‌طور جداگانه تمایز یافته و دو سرنوشت متفاوت از لنفوسیت‌های فعال‌شده با آنتی‌ژن و دیگر محرک‌ها محسوب می‌شوند (شکل ۱۳-۹). سازوکارهایی که تعیین می‌کند چگونه سلول T تحریک‌شده با آنتی‌ژن به یک سلول اجرایی با طول عمر کوتاه و یا به سلول خاطره با عمر طولانی تبدیل می‌شود تاکنون ثابت نشده‌اند. پیام‌هایی که موجب تکامل سلول‌های T خاطره می‌شوند نیز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. احتمال آن است که سلول‌های خاطره عوامل رونویسی متفاوتی از سلول‌های اجرایی دارند و نوع عوامل رونویسی انتخاب مسیرهای تمایز را تحت تأثیر خود قرار می‌دهند. برای نمونه بروز عامل رونویسی T-bet موجب تمایز به سمت جمعیت‌های سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ شده، در حالی که بروز یک عامل رونویسی متفاوت به نام Blimp-1 ایجاد سلول‌های خاطره را القا می‌کند. این‌که القای این عوامل رونویسی یک روند اتفاقی (شانسی) است یا متأثر از پیام خارجی اختصاصی، هنوز روشن نشده است.

ویژگی‌های سلول‌های T خاطره

از مشخصه‌های بارز سلول‌های خاطره توانایی بقای آن‌ها در یک وضعیت خاموش پس از ریشه‌کنی آنتی‌ژن و ایجاد پاسخ‌های قوی‌تر و سریع‌تر به آنتی‌ژن‌ها نسبت به سلول‌های مبتدی می‌باشد. چندین ویژگی سلول‌های خاطره شامل موارد زیر می‌باشد.



شکل ۱۳-۹. تکامل سلول‌های T خاطره. در پاسخ به آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها، سلول‌های T مبتدی به سلول‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند. برخی از شاخص‌های فنوتایپی این جمعیت‌های سلولی در قسمت یک نشان داده شده است. **A.** بر طبق مدل خطی تمایز سلول T خاطره اغلب سلول‌های اجرایی از بین می‌روند و برخی از باقی‌مانده‌ها به جمعیت‌های خاطر تمایز می‌یابند. **B.** بر طبق تمایز شاخه‌ای، سلول‌های خاطره و اجرایی سرنوشت‌های متفاوتی را برای سلول‌های T فعال‌شده رقم می‌زنند.

- ***سلول‌های خاطره سطوح افزایش یافته‌ای از پروتئین‌های ضدآپوپتوزی را دارند که ممکن است مسئول بقای عمر زیاد آن‌ها باشد.*** درحالی‌که سلول‌های T مبتدی تنها برای چند هفته یا چند ماه زنده می‌مانند و با سلول‌های بالغ که در تیموس تکامل یافته، جایگزین می‌شوند، سلول‌های T خاطره ممکن است برای چندین ماه تا چند سال زنده بمانند. در تیموس جایگزین می‌شوند، سلول‌های T خاطره احتمال دارد برای ماه‌ها و یا سال‌ها زنده باقی بمانند. پس در هر فرد در طول عمر خود با برخورد مکرر با عوامل بیماری‌زای محیطی و پاسخ به عوامل عفونی، نسبت سلول‌های خاطره تحریک‌شده با این میکروب‌ها در مقایسه با سلول‌های مبتدی به‌تدریج افزایش می‌یابد. احتمال دارد در افراد با سن ۵۰ سال به بالا، نیمی و یا تعداد بیش‌تر سلول‌های T در حال گردش، سلول‌های خاطره باشند. پروتئین‌های ضدآپوپتوزی که موجب افزایش بقای سلول‌های خاطره می‌شوند شامل Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$ می‌باشند و از آزادشدن سایتوکروم C موجود در میتوکندری جلوگیری کرده و بنابراین آپوپتوز القا شده در اثر نقص در پیام‌های بقا را مهار می‌کنند (بازگشت به شکل ۷-۱۵). حضور این پروتئین‌ها به سلول‌های خاطره این اجازه را می‌دهد که حتی پس از حذف آنتی‌ژن و فروکش نمودن پاسخ‌های ایمنی ذاتی که در این هنگام پیام‌های طبیعی برای بقا و تکثیر سلول‌های T دیگر وجود ندارند، هم‌چنان زنده بمانند.
- ***سلول‌های خاطره با سرعت بیش‌تری نسبت به سلول‌های مبتدی اختصاصی برای همان آنتی‌ژن، به تحریک آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند.*** پاسخ سریع سلول‌های خاطره به چالش آنتی‌ژنی به کمک بسیاری از مطالعات انسانی و حیوانات آزمایشگاهی به اثبات رسیده است. برای نمونه در مطالعات موش سلول‌های T مبتدی در محیط in vivo به‌مدت ۵ تا ۷ روز به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند اما سلول‌های خاطره پس از ۱ تا

۳ روز (بازگشت به شکل ۴-۱). یک توضیح احتمالی برای این پاسخ‌دهندگی سریع و افزایش یافته آن است که جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌ها و دیگر مولکول‌های اجرایی به حالت پایداری، در دسترس قرار گرفته‌اند. بخشی از این تغییرات ناشی از متیلاسیون و استیلاسیون هیستون‌ها می‌باشد. در نتیجه، این ژن‌ها با سرعت بیش‌تری به چالش آنتی‌ژنی پاسخ می‌دهند.

- ***تعداد سلول‌های خاطره اختصاصی برای هر آنتی‌ژن بیش‌تر از تعداد سلول‌های مبتدی اختصاصی برای همان آنتی‌ژن است.*** همان‌طور که در بخش‌های قبل مطرح شد، تکثیر، منجر به گسترش عظیم کلون سلولی در همه پاسخ‌های ایمنی و تمایز به سلول‌های اجرایی می‌گردد که اغلب سلول‌های اخیر پس از حذف آنتی‌ژن از بین می‌روند. سلول‌های باقی‌مانده از کلون، سلول‌های خاطره هستند و تعداد آن‌ها ۱۰ الی ۱۰۰ برابر نسبت به سلول‌های مبتدی پیش از برخورد با آنتی‌ژن بیش‌تر است. افزایش اندازه کلون، اصلی‌ترین دلیلی است که مقابله با آنتی‌ژن در افرادی که از قبل ایمن شده‌اند، پاسخ قوی‌تری نسبت به اولین ایمنی‌زایی در افراد غیرایمن ایجاد می‌نماید. هم‌چنان‌که انتظار می‌رود، اندازه گنجینه سلول‌های خاطره با اندازه جمعیت سلول‌های مبتدی اختصاصی برای آنتی‌ژن نسبت مستقیم دارد.
- ***سلول‌های خاطره می‌توانند به بافت‌های محیطی مهاجرت کرده و در این جایگاه‌ها به آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهند.*** همان‌طور که پیش‌تر گفته شده، سلول‌های T مبتدی به‌طور ترجیحی به اعضای لنفوئید ثانویه مهاجرت می‌کنند، اما سلول‌های خاطره توانایی مهاجرت به هر بافتی را دارند. چنین تفاوت‌هایی ناشی از تفاوت‌ها در میان مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاینی است. افزون بر این، سلول‌های T خاطره در مقایسه با سلول‌های T مبتدی وابستگی کمتری به کمک محرک‌ها دارند که این امر به سلول‌های خاطره این اجازه را می‌دهد تا به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول‌های عرضه‌کننده بسیار گسترده‌ای که در بافت‌های محیطی وجوددارند، پاسخ دهند. در عوض، هم‌چنان‌که پیش‌تر در این فصل و فصل ششم گفته شد، سلول‌های T مبتدی به عرضه آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید ثانویه توسط سلول‌های دندریتیک بالغ وابسته می‌باشند.
- ***سلول‌های خاطره به آرامی تکثیر می‌یابند و این توانایی تولید سلول‌های جدید در همه طول عمر آن‌ها دیده می‌شود.*** چرخه تولید این سلول‌ها را سایتوکاین‌ها القا می‌کنند. به‌دلیل ظرفیت تولید سلول‌های جدید، سلول‌ها خاطره را به سلول‌های بنیادی[1] شبیه هستند.
- ***حفظ و بقای سلول‌های خاطره به حضور سایتوکاین‌ها وابسته است و به شناسایی آنتی‌ژن نیاز ندارد.*** IL-7 مهم‌ترین سایتوکاین برای حفظ سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌باشد و در مراحل اولیه تکامل لنفوسیتی دارای نقش کلیدی است (بازگشت به فصل ۸) و هم‌چنین در بقای سلول‌های T مبتدی نیز شرکت می‌کند (بازگشت به فصل ۲). پیش‌بینی می‌شود، بروز زیاد گیرنده IL-7 (CD127) یکی از ویژگی‌های سلول‌های T خاطره باشد. هم‌چنین سلول‌های $CD8^+$ T خاطره برای بقا به سایتوکاین IL-15 وابسته می‌باشند. IL-7 و IL-15 بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را تحریک می‌کنند و به میزان کم تکثیر را در سلول القا می‌نمایند. این دو عامل موجب حفظ سلول‌های خاطره T برای دوره‌های طولانی می‌شود. عدم نیاز سلول‌های خاطره به شناسایی آنتی‌ژن با آزمایش‌ها بر روی موش‌هایی که به‌طور ژنتیکی گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های آن‌ها پس از بلوغ حذف شده بودند، اثبات گردید. در این موش‌ها تعداد لنفوسیت‌های مبتدی به سرعت کاهش یافتند ولی سلول‌های خاطره باقی ماندند.

معتبرترین شاخص فنوتایپی برای سلول‌های T خاطره، بروز سطحی گیرنده IL-7 و پروتئینی با کارکرد ناشناخته به نام CD27 و هم‌چنین فقدان شاخص‌های غشا سلول‌های مبتدی و سلول‌هایی که به تازگی فعال شده‌اند، می‌باشند (بازگشت به جدول ۳-۲). در انسان بیش‌تر

1. Stem cell

سلول‌های T مبتدی، ایزوفرم ۲۰۰kD از نوعی مولکول سطحی به نام CD45 را بروز می‌دهند که حاوی قطعه‌ای است که توسط اگزونی به نام اگزون A رمز می‌شود. این ایزوفرم از CD45 با آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای قطعه A شناسایی می‌شود و به همین دلیل به ان CD45RA گفته می‌شود. در مقابل اغلب سلول‌های T خاطره نوع ۱۸۰kD از مولکول سطحی CD45 که فاقد اگزون رمزکننده ناحیه A است را دارا می‌باشند. به این مولکول CD45RO گفته می‌شود (بازگشت به فصل ۲).

هر دو نوع سلول‌های T خاطره $CD4^+$ و $CD8^+$ ناهمگون (هتروژن) هستند و می‌توانند براساس ویژگی‌های لانه‌گزینی و کارکردهای اجرایی به دو زیرگروه کلی تقسیم شوند. سلول‌های T خاطره مرکزی[1] گیرنده کموکاینی CCR7 و سلکتین ـ L را بارز می‌کنند و در گره‌های لنفاوی لانه‌گزینی می‌نمایند. در هنگام برخورد با آنتی‌ژن آن‌ها قابلیت محدودی برای انجام فعالیت‌های اجرایی دارند اما پاسخ‌های تکثیری سریعی از خود نشان می‌دهند که پس از برخورد با آنتی‌ژن موجب تولید سلول‌های اجرایی فراوان می‌شوند. در مقابل سلول‌های T خاطره اجرایی[2]، CCR7 یا سلکتین ـ L را بارز نمی‌کنند و در بافت‌های محیطی به ویژه در مخاط‌ها، لانه‌گزینی می‌کنند. پس از تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های T خاطره اجرایی سایتوکاین‌های اجرایی مانند IFN-γ را تولید می‌نمایند و یا به سرعت به سلول‌های سلول‌کش تبدیل می‌شوند، هر چند که زیاد تکثیر نمی‌یابند. بنابراین، زیرگروه اجرایی می‌تواند پاسخ بسیار سریعی در برخورد با یک عامل مهاجم تکراری ایجاد کند اما ریشه‌کنی کامل عفونت نیازمند شمار زیادی از سلول اجرایی حاصل از سلول‌های T خاطره مرکزی می‌باشد. این که همه سلول‌های خاطره می‌توانند به سلول‌های خاطره اجرایی و مرکزی تقسیم شوند، مشخص نشده است.

سلول‌های خاطره از لحاظ تولید مجموعه سایتوکاین‌های خود نیز ناهمگون می‌باشند. برای مثال، احتمال دارد برخی سلول‌های T خاطره $CD4^+$ از سلول‌های پیش‌ساز، قبل از تعهد به فنوتایپ‌های T_H1 و T_H2 و T_H17 به‌وجود آیند و هنگامی که با برخورد مجدد با آنتی‌ژن و سایتوکاین‌ها فعال می‌شوند، آن‌ها قادرند به هر یک از این سه زیرگروه تمایز یابند. دیگر سلول‌های T خاطره احتمال دارد از T_H1، T_H2 یا T_H17 اجرایی که به‌طور کامل تمایز یافته‌اند، مشتق شوند و به محض فعال‌شدن مجموعه سایتوکاین‌های آن زیرگروه را تولید کنند. هم‌چنین احتمال دارد سلول‌های T $CD8^+$ خاطره نیز وجود داشته باشد که برخی از ویژگی‌های CTL‌های تمایز یافته را حفظ نموده است.

کاهش پاسخ‌های سلول T

حذف آنتی‌ژن منجر به کاهش پاسخ سلول T می‌شود و این کاهش پاسخ، مسئول حفظ هومئوستاز در سیستم ایمنی است. دلایل بسیاری برای کاهش پاسخ ایمنی وجود دارد. به‌محض این‌که آنتی‌ژن کاهش یافت و پاسخ ایمنی ذاتی بر ضد آنتی‌ژن فروکش کرد، پیام‌هایی که به‌طور معمول لنفوسیت‌های فعال را زنده نگاه می‌دارد و به تکثیر هدایت می‌کند. به‌مدت طولانی فعال نمی‌مانند همان‌طور که پیش‌تر گفت شد، کمک محرک‌ها و عوامل رشد مانند IL-2 موجب تحریک بروز پروتئین‌های ضد آپوپتوز مانند Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$ در لنفوسیت‌های فعال‌شده می‌شود و این پروتئین‌ها، سلول‌ها را زنده نگاه می‌دارند. به‌محض آنکه سطح کمک محرک‌ها و مقادیر در دسترس IL-2 کاهش یافت، مقدار پروتئین‌های ضدآپوپتوز در سلول‌ها نیز کاهش می‌یابد. به‌طور هم‌زمان، محرومیت از عامل رشد موجب فعال‌شدن حس‌گرهای استرس سلولی (از قبیل پروتئین Bim که حاوی دمین BH3 است) می‌گردد، که مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را فعال می‌کنند. هم‌چنین این امر موجب عدم برخورد بیش‌تر با پروتئین‌های ضدآپوپتوزی خواهد شد (بازگشت به شکل ۷-۱۵ در فصل ۱۵). برآیند این تغییرات آن است که بیش‌ترین سلول‌هایی که در طی فعال‌شدن ایجاد می‌شوند، از بین می‌روند و تولید سلول‌های فعال‌شده جدید کاهش می‌یابد. بنابراین گنجینه لنفوسیت‌های فعال‌شده با آنتی‌ژن کنترل می‌شود (حالت کاهشی یا انقباضی).

احتمال نقش داشتن سازوکارهای تنظیمی متنوع در کاهش طبیعی پاسخ‌های ایمنی مورد توجه بسیاری واقع

1. Central memory 2. Effector memory

شده است. این سازوکارها شامل گیرنده‌های مهارکننده CTLA-4 و PD-1 و آپوپتوز القاشده با گیرنده‌های مرگ از خانواده گیرنده TNF (مانند TNFR1 و Fas) و سلول‌های T تنظیمی می‌باشند.

چکیده

- پاسخ‌های سلول T با واسطه پیام‌های ناشی از اتصال مجموعه TCR به مجموعه پپتید -MHC در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و هم‌چنین از پیام‌های حاصل از کمک محرک‌ها در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، آغاز می‌گردند.
- شناخته‌شده‌ترین کمک محرک‌ها سلول‌های T، پروتئین‌های B7 هستند که مولکول CD28 را در سطح سلول‌های T شناسایی می‌کنند. بروز کمک محرک‌های B7 در سطح سلول‌های APC در مواجهه با میکروب‌ها افزایش می‌یابد که سازوکاری برای ایجاد پاسخ‌های مناسب بر ضد عوامل عفونت را خواهد بود. برخی از اعضای خانواده CD28 پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کنند و پیامد شناسایی آنتی‌ژن را تعادل بین میزان دخالت گیرنده‌های مهاری و فعال‌کنندگی تعیین خواهد کرد.
- پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها شامل تغییر در بروز مولکول‌های سطحی، سنتز سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های سایتوکاینی، تکثیر سلولی و تمایز به سلول‌های اجرایی و خاطره می‌باشد.
- مولکول‌هایی سطحی که با فعال‌شدن سلول T بارز می‌شوند پروتئین‌هایی هستند، که در باقی ماندن سلول‌های T در اعضای لنفوئید، عوامل رشد برای سایتوکاین‌ها، مولکول‌های تنظیمی و اجرایی و مولکول‌هایی که مهاجرت سلول‌های T را تحت تأثیر قرار می‌دهند نقش دارند.
- مدت کوتاهی پس از فعال‌شدن، سلول‌های T سایتوکاین IL-2 را تولید می‌کنند و مقایر زیادی از گیرنده فعال IL-2 را تولید می‌کنند و مقادیر زیادی از گیرنده فعال IL-2 را بروز می‌دهند. IL-2 تکثیر سلولی را تحریک می‌کند و بدین شکل منجر به گسترش کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌گردد.
- برخی سلول‌های T فعال‌شده، به سلول‌های خاطره تمایز یافته و برای مدت طولانی زنده می‌مانند. این سلول‌ها در برخورد با آنتی‌ژن به سرعت پاسخ می‌دهند. بقای سلول‌های خاطره به سایتوکاین‌هایی مانند IL-7 وابسته است که بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را افزایش می‌دهد و چرخه سلولی را تا حدودی تحریک می‌نماید. سلول‌های T خاطره ناهمگون هستند و شامل جمعیت‌هایی می‌شوند که در ویژگی‌های مهاجرتی و پاسخ‌های کارکردی تفاوت دارند.
- پاسخ‌های سلول‌های T پس از حذف آنتی‌ژن کاهش می‌یابند، بنابراین سیستم ایمنی را به حالت استراحت باز می‌گردانند. این کاهش در مقیاس بزرگ انجام می‌گیرد زیرا پیام‌هایی که برای ادامه فعال‌شدن لنفوسیت‌ها مورد نیاز است نیز، از بین می‌روند.