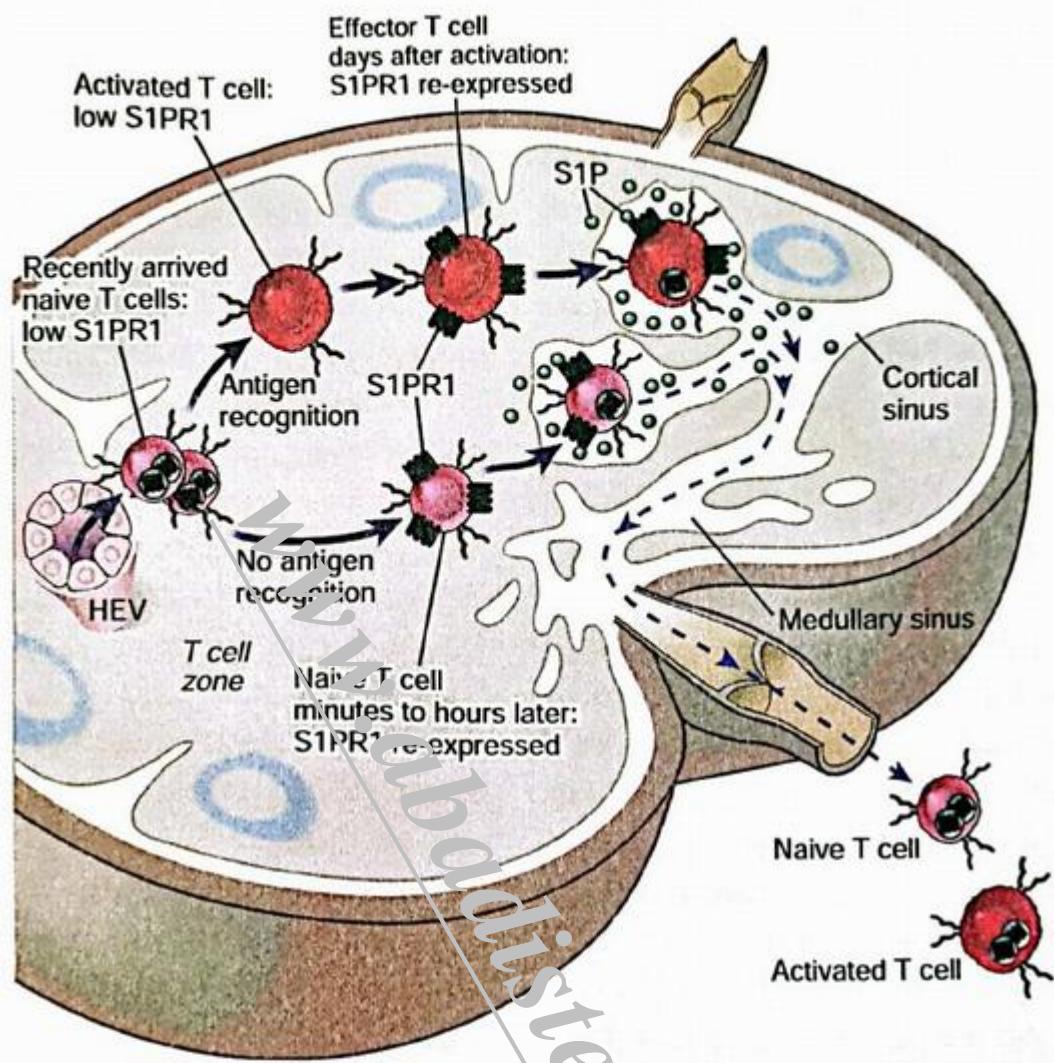


فهرست

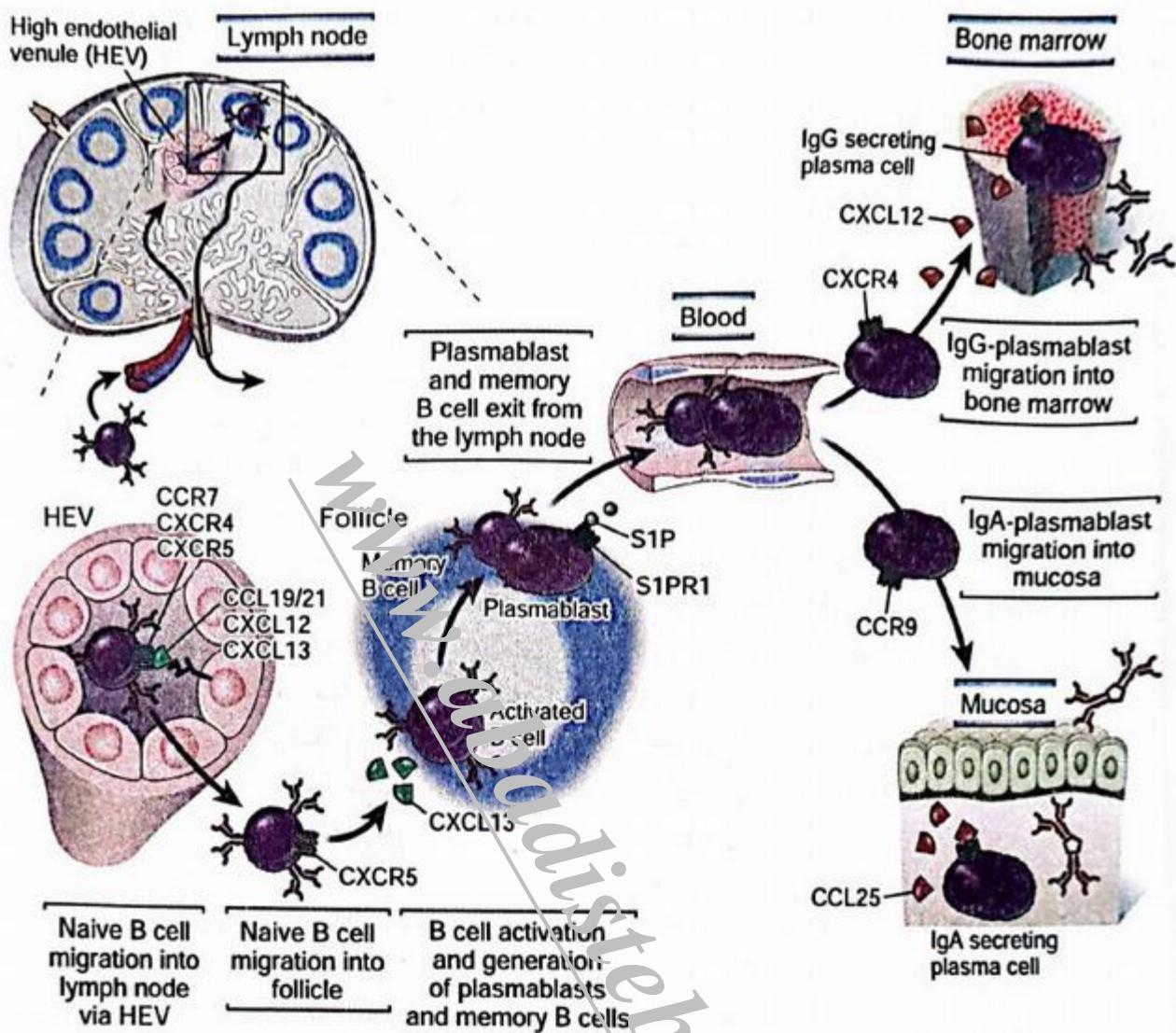
فصل ۱ - خصوصیات و مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی	۱۱
فصل ۲ - سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی	۲۵
فصل ۳ - گردش لوكوسیتی و مهاجرت به بافت‌ها	۶۱
فصل ۴ - ایمنی ذاتی	۸۶
فصل ۵ - آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها	۱۴۳
فصل ۶ - عرضه آنتی‌ژن به لنفوسيت‌های T و عملکرد مولکول‌های کدبند سازگاری بافتی اصلی	۱۷۰
فصل ۷ - گیرنده‌های ایمنی و انتقال سیگنال	۲۰۹
فصل ۸ - تکامل لنفوسيتی و بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژنی	۲۵۷
فصل ۹ - فعال شدن لنفوسيت‌های T	۲۹۷
فصل ۱۰ - تمایز و عملکردهای سلول‌های T اجرایی CD ¹⁺	۳۱۸
فصل ۱۱ - تمایز و عملکردهای سلول‌های T اجرایی CD ⁸⁺	۳۴۳
فصل ۱۲ - فعال شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی	۳۵۴
فصل ۱۳ - مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هوموتوپی	۳۸۸
فصل ۱۴ - ایمنی اختصاصی در سدهای آغازی و بافت‌های مصنون از سیستم ایمنی	۴۲۱
فصل ۱۵ - تولرنس ایمونولوژیک و خود‌امسی	۴۵۴
فصل ۱۶ - ایمنی در برابر میکروب	۴۹۰
فصل ۱۷ - ایمونولوژی پیوند	۵۲۳
فصل ۱۸ - ایمنی در برابر تومورها	۵۵۷
فصل ۱۹ - اختلالات ازدیاد حساسیت	۵۸۶
فصل ۲۰ - الرزی	۶۱۴
فصل ۲۱ - نقایص ایمنی مادرزادی و اکتسابی	۶۴۲
واژه‌نامه	۶۸۴
ضمیمه ۱ - ویزگی‌های اصلی مولکول‌های CD منتخب	۷۲۳
ضمیمه ۲ - سایپوتکاین‌ها	۷۴۳
ضمیمه ۳ - تکنیک‌های آزمایشگاهی رایج در ایمونولوژی	۷۴۸
واژه‌یاب	۷۷۰



شکل ۳-۷. مکانیسم‌های خروج لنفوسيت‌ها از اعضاء لنفاوي. SIP در غلظت‌های نسبتاً بالا در خون و لنف و در غلظت‌های پايان‌تر درون بافت‌های لنفاوي وجود دارد. سلول‌های T بكر در گرمش، منسق كمتری از SIPR1 را دارند چون گيرنده، پس از اتصال SIP در خون، به درون سلول فرستاده می‌شود. بنابراین سلول‌های T بگردد که اخيراً وارد يك غده لنفاوي می‌شوند نمى‌توانند گراديان غلطی SIP را بین تاجيه سلول T گرده و لنف موجود در سينوس حمله و لنفاتيک‌های واپران حس کنند و اين سلول‌های T نمى‌توانند از گره خارج شوند. پس از فعال‌سازی سلول T بگردد توسط آنتى زن، بيان سطحي SIPR1 برای چند روز متوقف می‌شود و سلول‌های فعال شده تيز نمى‌توانند گره را ترک کنند. SIPR1 پس از چندين دقيقه تاساعت برای سلول‌های T بگردد یا چندين روز برای سلول‌های T اجرائي تمايز یافته و فعال، دوباره بيان می‌شود و سپس اين سلول‌ها می‌توانند گراديان SIP را حس کرده و از غده خارج شوند. متوسط مدت زمان حضور سلول‌های T بگردد تحریک شده با آنتى زن در گره لنفي، به ترتیب حدود ۱۲ ساعت (برای T بگر) و حدود ۲ روز (برای T تحریک شده با آنتى زن) می‌باشد. اما این مدت زمان‌ها بسته به شرایط متغير است.

کوکائين است. پسياري از اعمال حفاظتي و ضد ميكروبی سلول‌های T اجرائي باید به صورت موضعی در محل عفونت‌ها اجرا شود (فصل ۱۰ و ۱۱ را ببینيد) و بنابراین اين سلول‌ها باید قادر به ترك اندام‌های لنفاوي لانه گريني می‌كنند تا بافت‌های لنفاوي، اين مهاجرت کنند. در طلي تمايز لنفوسيت‌های بگر به اجرائي،

مهاجرت لنفوسيت‌های T اجرائي به محل‌های عفونت سلول‌های T اجرائي بيشتر ترجيحاً به سمت بافت‌های محبطي عفونتی لانه گريني می‌كنند تا بافت‌های لنفاوي، اين امر به دليل تغيير در بيان مولکول‌های گيرنده و گيرنده‌های



شکل ۳-۸. مهاجرت سلول B سلول‌های B بکر از $\text{CD}45^+$ به گره‌های لنفاوی و بافت‌های مخاطی وارد می‌شوند، به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند، فعال می‌شوند، و سلول‌های تولید کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند، برخی از آنها پلاسمابلاست‌هایی هستند که به جریان خون وارد شده و به مغز استوان، بافت‌های مخاطی مهاجرت می‌کنند و در آنجا به پلاسماسل‌ها کاملاً تمایز می‌یابند پلاسماسل‌های ترشح کننده IgG در هر بافت لنفاوی ممکن است تولید شوند. پلاسماسل‌های ترشح کننده IgA عمدها در گره‌های لنفاوی می‌زانتریک یا بافت‌های مخاطی باز می‌گردند. سایر سلول‌های B که وارد فولیکول‌ها می‌شوند به سلول‌های B خاطره‌ای تمایز می‌یابند، که برخی از آنها وارد جریان خون می‌شوند. گیرنده‌های کموکاین و کموکاین‌هایی که در این مراحل در گیرنده نشان داده شده‌اند، مولکول‌های چسبان نیز در مهاجرت به خارج از HEV و عروق خونی در بافت‌ها شرکت دارند که در متن توضیح داده شده‌اند.

به ترتیب به VCAM-1 و CXCL12 بیان شده بر سطح سلول‌های اندوتیال سینوزوئیدی مغز استخوان متصل می‌شوند. بر عکس، پلاسماسل‌های ترشح کننده IgA مستقر در مخاط، سلول B است. برای مثال، پلاسماسل‌های ترشح کننده IgG مستقر در مغز استخوان ۴ و VLA-4 و CXCR-4 بیان می‌کنند که

هستند که برای مهاجرت به بافت‌های خاص در مورد سلول‌های T اجرایی شرح نادیدم و باسته به بیان ترکیبات مجزای مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های کموکاین روی هر زیرگروه سلول B است. برای مثال، پلاسماسل‌های ترشح کننده IgG مستقر در مغز استخوان ۴ و VLA-4 و CXCR-4 را بیان می‌کنند که

وجود دارد.

ما در این فصل بحث خود را در مورد ایمنی ذاتی این گونه آغاز می‌کنیم که این سیستم به چه صورت میکروبها و سلول‌های آسیب دیده میزبان را شناسایی می‌نماید. سپس بحث را با اجزاء منحصر به ایمنی ذاتی و عملکرد آنها در دفاع میزبان ادامه خواهیم داد.

شناسایی میکروبها و آسیب‌های خودی توسط سیستم ایمنی ذاتی

ویژگی‌های شناسایی ایمنی ذاتی برای تحریب میکروبها تکامل یافته است و با ویژگی‌ایم، سیستم ایمنی اکتسابی از جهات بسیاری متفاوت می‌باشد (جدول ۴-۱).

داشته باشد. به عنوان مثال، پاسخ‌های سلول کشنده طبیعی به برخی عفونت‌های ویروسی طی مواجهه بی‌در پی با ویروسی یکسان از نظر شدت افزایش می‌باشد. مشخص نشده است که این تقویت پاسخ‌ها چقدر اختصاصی هستند، کلام ویروس‌ها و چه تعداد از آنها قادرند این پاسخ‌ها را برانگیزنند، یا اینکه آیا این پاسخ‌ها در افزایش حفاظت در برابر عفونت‌های مکرر شرکت می‌کنند یا نه.

● پاسخ‌های ایمنی ذاتی با شناسایی یک سری ساختارهای مولکولی نسبتاً محدود، فعال می‌شوند که یا محصولات میکروبی هستند و یا توسط سلول‌های مرده یا آسیب دیده میزبان بیان می‌شوند که در ادامه بحث خواهد شد.

تکامل ایمنی ذاتی

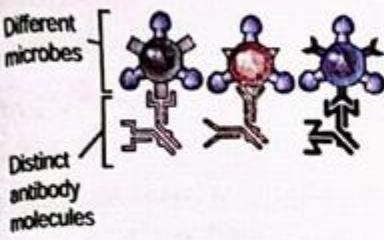
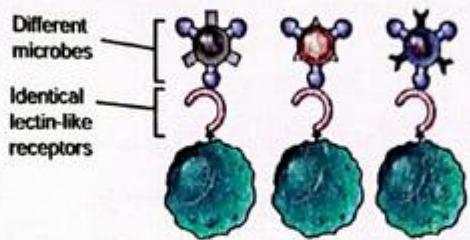
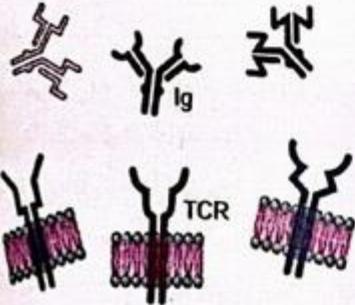
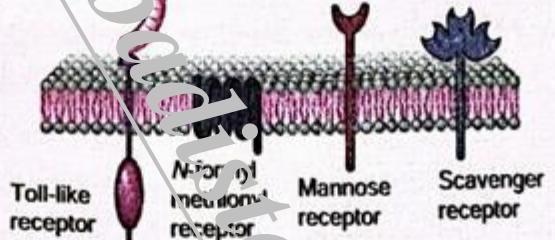
ایمنی ذاتی، خط نخست دفاع علیه عفونت‌ها است و از لحاظ فیلوزنیک، قدیمی‌ترین جزء سیستم ایمنی می‌باشد. ایمنی ذاتی به منظور محافظت از ارگانیسم‌های چند سلولی در برابر عفونت‌ها و همزمان با میکروب‌ها تکامل یافته است. برخی اجزاء سیستم ایمنی ذاتی در پستانداران شباهت قابل توجهی به اجزایی در گیاهان و حشرات دارند که نشان می‌دهد این اجزاء از اجداد مشترک در طول تکامل به وجود آمده‌اند. برای مثال پیتیدهایی که برای باکتری‌ها و قارچ‌ها سمی هستند و دیفسین^(۱) نام‌ده می‌شوند، در گیاهان و پستانداران نیز یافت شده‌اند و این ساختار سوم مشابهی در هر دو شکل حیات دارند. خاندانه‌ی از گیرنده‌ها که با جزئیات بیشتر در این فصل بحث خواهد شد، گیرنده‌های شبه - Toll^(۲) نامیده می‌شوند. این گیرنده‌ها، میکروب‌های پاتوژن را شناسایی و مکانیسم «- دخانی ضد میکروبی را فعال می‌سازند و در هر شکلی از حیات در درخت تکاملی از حشرات تا پستانداران یافت شده‌اند. مسیر انتقال سیگنال اصلی که گیرنده شبه - Toll برای فعال کردن سلول مورد استفاده قرار می‌دهد، مسیر NF-κB در پستانداران است که در طی تکامل نیز به نحو چشمگیری حفظ شده است. در حقیقت اغلب مکانیسم‌های دفاعی ایمنی ذاتی که ما در این فصل مورد بحث قرار خواهیم داد، در اوایل روند تکامل و پس از پیدایش اولین موجودات پرسلوی حدود ۷۵۰ میلیون سال پیش از این ایجاد شده‌اند. در مقابل، سیستم ایمنی آدپتیو فقط در مهره‌داران به طور آشکارا قابل شناسایی است که حدود ۳۵۰ تا ۵۰۰ میلیون سال قبل پدیدار شده است. گواه بر اهمیت ایمنی ذاتی حضور حدوداً ۸۵ زن در زنوم انسان است که گیرنده‌های ایمنی ذاتی را کد می‌کنند، در مقابل آن تنها حدود ۵۷۵ زن برای ایمنی آدپتیو

● پاسخ‌های ایمنی ذاتی با شناسایی مولکولی محدود و مرتبط بهم فعال می‌شوند که ترکیبات میکروبی یا محصولات آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده میزبان را شناسایی می‌کنند. ۱۰۰۰ پیش‌یافتن می‌شود که سیستم ایمنی ذاتی تنها حدود ۱۰۰۰ متصول میکروبی و آسیب دیده سلول را شناسایی می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی اکتسابی (آدپتیو) توانایی شناسایی میلیون‌ها مولکول میکروبی مختلف را دارد و همچنین می‌تواند آنتی‌زن‌های محیطی غیرمیکروبی و آنتی‌زن‌های خودی در بافت‌های سالم را نیز شناسایی کند.

● سیستم ایمنی ذاتی برای شناسایی محصولات میکروبی و دیگر مولکول‌ها، از گیرنده‌هایی که توسط ژرم‌لاین کد می‌شوند، استفاده می‌کند. در مقابل، سیستم ایمنی اکتسابی با کمک گیرنده‌هایی بسیار متنوع و متغیر آنتی‌زن‌های بیگانه را شناسایی می‌کند. ویژگی‌ها و گیرنده‌های ایمنی ذاتی در ادامه بحث خواهند شد.

سیستم ایمنی ذاتی، ساختارهای مولکولی که توسط میکروب‌های بیماری‌زا تولید می‌گردد را شناسایی می‌کند. مواد میکروبی که ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند، اغلب در گروههای میکروب‌ها مشترک هستند و الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن^(۳) (PAMPs) نام دارند. انواع مختلف میکروب‌ها (مثل ویروس‌ها، باکتری‌های گرم منفی، باکتری‌های گرم مثبت و قارچ‌ها)، PAMP‌های مختلف را بیان می‌کنند (جدول ۴-۲). این ساختارها شامل نوکلئیک اسیدهایی بوده که

جدول ۲-۱. ویژگی ایمنی ذاتی و اکتسابی

ایمنی ذاتی	ایمنی اکتسابی
برای ساختارهای مشترک با رده‌های میکروبی (الگوهای میکروبی) ممکن است آنتی‌زن‌های غیرمیکروبی را شناسایی کند	برای جزئیات ساختاری مولکول‌های میکروبی (الگوهای میکروبی) ممکن است آنتی‌زن‌های غیرمیکروبی را شناسایی کند
	
بیش از 10^7 آنتی‌زن	در حدود ۱۰۰۰ الگوی مولکولی (تخمینی)
تعداد مولکول‌های میکروبی که شناسایی می‌شوند	میکروبی که شناسایی می‌شوند
در زرماین کدمی شود، تنوع محدودی دارد (گیرنده‌های شناسایی کننده الگو)	گیرنده‌ها
	
تعداد و نوع گیرنده‌ها	۱۰۰ > نوع متفاوت از 10^{10} ملاری غیرمتعدد
توزیع گیرنده‌ها	غیرکلونال: گیرنده‌ای نسبان روی تمام سلول‌های یک رده کلونال: کلون‌های لنفوцитی با ویژگی‌های مجزا گیرنده‌گوناگونی را بیان می‌کنند.
زن‌های گذشتہ	کد شده در زرماین، در تمامی سلول‌ها
گیرنده‌ها	T
افتراق خودی از غیر خودی	بله، سلول‌های سالم میزان شناسایی نمی‌شوند یا ممکن است مولکول‌های را بیان کنند که از واکنش‌های ایمنی ذاتی خودی پاسخ‌دهنده به خود؛ ممکن است ناقص انجام شود و خودایمنی منجر می‌شود.
یا: ایمونوگلوبولین، TCR: گیرنده آنتی‌زن سلول T	

میکروب‌ها یافت می‌شود مانند شروع با N فرمیل متیونین (لوموپروتئین تیبیک باکتریایی است) یا لیپیدها و کربوهیدرات‌های پیچیده‌ای که توسط میکروب‌ها و نه توسط سلول‌های ساخته می‌شوند. به عنوان مثال، لیپوپولی‌ساکارید (LPS) ا

منحصر به میکروب‌ها هستند یا در میکروب‌ها نسبت به سلول‌های میزان فراوان ترند، مثل RNA دو رشته‌ای در ویروس‌های در حال همانندسازی و توالی‌های CpG غیرمتیله DNA که در باکتری‌ها یافت می‌شوند، یا ترکیبات پروتئینی که در