مجلهٔ دانشکدهٔ پزشکی تهران
شماره پنجم و ششم ــ بهمن، اسفند ۵۳ ــ صفحه ۱۱۰

# منظرهٔ سلولی سنتز آنتی کرها

دکتر احمد مسعود *

از زمانیکه آنتی‌ژن وارد بدن میشود تا وقتیکه پاسخ ایمونولوژیکی بصورت آنتی‌کرهای هومورال ( humorale ) و یاسلولی ظاهر میشود واکنشهای بسیار پیچیده‌ای در سیستم لنفاوی بدن انجام میگیرد . بجهت تجزیه واکنشهای فوق « Medawar » مراحل مختلفی را پیشنهاد نموده که مجموعا ازیك شاخه بازآورنده ــ یك واکنش درمرکز لنفاوی ــ وبالاخره یك‌شاخه بازبرنده تشکیل یافته‌است . چنانچه بخواهیم مطالعه خودرا درسطح‌سلولی انجام دهیم میبایست ازاصطکاك آنتی‌ژن با سلول شروع وبه‌ارتباط بین سلولها ، تغییریافتن وتقسیم شدن سلولی‌وبالاخره سنتزپروتئینیك ختم‌کنیم .

هرآنتی کرملکول ایمونوگلوبولینی‌است که قادربه‌اتصال اختصاصی‌باآنتی‌ژن مربوطه میباشد ــ انرژی‌این‌پیوندخصوصیت آنتی‌کررامشخص میسازد ــ درآزمایشاتی که‌ذکرخواهد شد سعی شده‌که منشاء وخصوصیت آنتی‌کرمشخص بشود،این‌خصوصیت در ساختمان اولیه یعنی سکانس « Sequence » اسیدهای آمینه تشکیل‌دهنده قسمت‌متغیر زنجیره سنگین وسبك ایمونوگلوبولین نهفته‌است ، با این‌حال خیلی زود متوجه پیچیدگی مسئله با یادآوری این نکته خواهیم‌شد که برای یك شاخص آنتی‌ژنیك با ساختمانی بسیار ساده مثل دینیتروفنیل اکتالیزین ـ Dinitro phenylocatolysine، بدن‌آنتی کرهای متعددی‌بامیل‌ترکیبی متفاوت‌خواهدساخت .

**شکل ظاهری سلولهای صلاحیتدار درایمنی**

مطالعه سلولهائی که درواکنش‌های ایمنی دخالت‌مینمایند بعلت‌استفاده‌ازآنتی‌ژنهای‌خالص‌وازنظرساختمان شیمیائی‌مشخص شده‌تسهیل‌یافته‌است . ازطرف دیگراستفاده ازایمونوفلئورسانس ویا اوتورادیوگرافی‌بعد ازنشاندارکردن بامواد رادیوایزوتوپ مثل ید ۱۲۵ویاداخل نمودن کربن۱۴درترکیب اسیدهای‌آمینه تشکیل‌دهنده ایمونوگلوبولین‌ها و بالاخره‌کاربری میکروسکوپ الکترونیك‌بعدازاستفاده ازموادی مثل Ferritine ــ پروکسیداز یاسیتوکرم تحقیق را دراین زمینه راحت‌تر نموده است .

اصولا سه نوع‌سلول درواکنشهای ایمنی دخالت‌مینمایند:

۱ــ سلولهای دستگاه رتیکولوآندوتلیال ۲ــ لنفوسیتها، ۳ــ پلاسموسیت‌ها

**۱ ــ سلولهای دستگاه رتیکولوآندوتلیال وشاخه بازآورنده**

بمحض اینکه آنتی‌ژن وارد بدن‌شد بوسیله برخی سلولها مثل سلولهای چندهسته‌ای، منوسیت‌ها ، سلولهای جدارعروقی، ماکروفاژها ، هیستیوسیتها جذب میشود . بسیاری ازاین‌سلولها فقط بطور ساده تغییراتی درآنتی‌ژن ایجاد مینمایند .

دخول‌درسلول‌یاآندوسیتوز بوسیله‌فاگوسیتوز،پینوسیتوزویامیکرو پینوسیتوزانجام‌میگیرد، بین‌سلولهای‌فوق که‌به‌سیستم Reticulo-his tiocytaires یا S.R.H تعلق دارند ، ماکروفاژها نقش ویژه‌ای را ایفامیکنند.این سلولها آنتی‌کرنمی‌سازند وبنظرهم نمیرسد که پیشقراولان‌یا « Precurseurs » های‌پلاسموسیتها باشند . ولی دلایل متعددنشان‌میدهند که‌نقش بزرگی رادرایمنی ایفا مینمایند، ازجمله میتوان گفت‌ماده‌ای‌که بوسیله سلولهای فوق خورده‌میشود قدرت ایمنی‌بخشی‌بیشتری ازهمان ماده‌که در جریان خون باقی میماند خواهدداشت ، وسایلی که‌آندوسیتوز

* گروه میکربشناسی وایمونولوژی ــ دانشگاه تهران

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23 ]

را افزایش میدهند مثل پلیمریزاسیون آنتی‌ژن ، آگرگاسیون آنتی‌ژن بوسیله حرارت (Agregation)، پرسپیتاسیون آنتی‌ژن بوسیله مواد مختلف‌مثل آلن « Alun ». استفاده‌از آدجوانها « Adjuvants » ، تولید آنتی‌کـر را نیز افزایش میدهد . بعـلاوه دریـافت پاسخ اولیه « Reponse primaire » بصورت « in_vitro » جز با حضور ماکروفاژ انجام پذیـر نیست .

جایگزینی آنتی‌ژن‌درغده‌لنفاوی‌در دوقسمت‌انجام‌میگیرد :

۱ـ منطقه مرکزی　　یا　　Medulaire

۲ـ منطقه‌غشائی　　یا　　Corticale

هر نوع آنتی‌ژن‌با هر نوع‌مشخصات وهر نوع قدرت‌ایمنی‌ـ بخشی‌چنددقیقه بعدازتزریق‌درداخل ماکروفاژهائی که‌درسینوس مرکزی « Sinus medulaire » قراردارند جای میگیرد. این موضوع با تحقیقاتی‌که بر روی بخشهای مختلف سلولی از جمله لیزوزوم « Lysosomes » ماکروفاژها انجام گرفته بخوبی مشخص شده‌است . مع‌الوصف نقش این مـاکروفاژهای بخش مرکزی غدد‌لنفاوی هنوزبطورمطمئن درایمنی‌بخشی معین نشده‌است .

ازطرف‌دیگر بخش کوچکی‌از آنتی‌ژن بر روی‌ماکروفاژهای دندریتیك « dendritique » فولیکولهای‌غشائی‌ثابت میشود. ساختمان‌مولکولی‌ـ بارالکترواستاتیك آنتی‌ژن «opsonisation» خصوصاً بوسیله حضورمقدارکمی آنتی‌کر ثابت شده برروی سطح سلولی ، نقش مشخص‌کننده‌ای را دراین نوع جـایگزینی ایفا مینماید . در این مرحله که آنتی‌ژن بر روی سطح مـاکروفاژ باقی میماندپیوندهای تشریحی « Anatomiques » بسیارقوی بین‌ماکروفاژ‌لنفوسیتها وپلاسموسیتها بوجودخواهدآمد وتشکیل جزائر « ilots » لنفوئیدی یاجزائرپلاسموسیتی را خواهدداد که‌بدان اصطلاحاً « Cluster » میگویند (Thiery ). تشکیل جزائرفوق درایمنی‌بخشی‌خواه اولیه وخواه ثانویه «Immu_ nisation Primaire et secondaire» تأثیر زیادی‌دارد.

**۲ـ لنفوسیت‌ها**

دراصطکاك ماکروفاژها ، لنفوسیتهای مختلفی را میتوان مشاهده نمود :

۱ـ لنفوسیتهای‌کوچك ، سلولهای متحرکی هستندکه‌در جریان خون گردش میکنند، تغییرات‌زیادی ننموده ولی‌هسته‌ای باکروماتین غلیظ داشته ، سیتوپلاسم آن‌ها کم بوده و ارگانیت « organites » های موجود درداخل‌سیتوپلاسم آن‌ها نیز زیاد نیست. این‌سلولها قادر به‌انجام‌میکروپینوسیتوز بوده ولی‌قدرت فاگوسیتوز ندارند .

۲ـ لنفوسیتهای بزرگ « Pyroninophile » . با هسته‌ای روشن ، کروماتین پراکنده ونوکئولهای بسیارآشکار، سیتوپلاسمشان‌بشدت‌بازوفیل‌بوده‌پر است ازریبوزوم‌هائی‌که‌بشکل « Rosettes » قرارگرفته‌اند ، سلولهای فوق عاری از دستگاه رتیکولواندوپلاسمیك منظم میباشند .

۳ـ لنفوسیتهائی‌که بین دودسته قـرار دارند عبارتند از لنفوسیتهای متوسط، لنفوبلاستها وغیره ....

سلولهای فوق دائم درمیتوز هستند . « Govans » با کمك نشانهای رادیوایزوتوپ مشخص نمودکه این سلولها دائم ازلنفوسیت‌ها به‌سلولهای‌بزرگ « Pyroninophile » وبرعکس تبدیل میشوند .

**۳ـ پلاسموسیت‌ها**

سلولهای فوق یا سلولهای تولید کننده آنتی‌کرساختمان مخصوصی دارند ، هسته‌آنها بیضوی است‌که ازمرکز بطرف‌جدار داخلی سلول تمایل‌دارد ومحتوی ۶ تا ۸ دانه کروماتین‌بوده ، شبکه‌ارگاستوپلاسمیك‌آنها بسیارتکامل‌یافته ، دارای پلی‌ریبوزوم های متعدد بوده‌که درطول دستگاه رتیکولوآندوپلاسمیك قرار دارند وبالاخره جسم گلژی « Golgi »آنهابسیار تکوین‌یافته و حاوی میتوکندریهای بزرگ است .کاراین سلولهاسنتز، ترشح و خارج‌نمودن‌آنتی‌کرهاست. مراحل‌مختلفی ازتکوین سلولهای فوق را میتوان مشاهده نمودکه ازپلاسموسیتهای‌کوچك شروع و به‌پلاسموسیتهای بزرگ ختم میشوند . مطالعه جایگزینی داخل سلولی‌آنتی‌کرها میتواندبا استفاده ازپراکسیدازنزد حیوانات بوسیله میکرسکپ الکترونیك انجام‌گیرد ( Leduc ). نتایج این مطالعات نشانداده‌که‌آنتی‌کرها ابتدا درفضای خارجی‌هسته سلولی وسپس درطول رتیکولوآندوپلاسم وبالاخره درکیسه‌های ترشحی بشکل دانه‌هائی مشاهده میشوند.

**مطالعه دینامیك تولیدآنتی‌کر**

با بهره‌برداری ازروشهای جدید میتوان نقش‌هرکدام از سلولها را درتولیدآنتی‌کرمشخص ساخت. ازمیان روشهای فوق چهار روش زیرجالبتر هستند:

۱ـ روش میکروگوت « microgoutte » با استفاده از این روش مبادرت به‌جدانمودن یك سلول نموده و پس ازآن آنتی‌کرهای آزادشده درمحیط‌راانداره میگیرند . باهمین‌روش توانسته‌اند اثریك ویروس راخنثی‌کنندیا اینکه‌فقط یك‌باکتری راآگلوتینه نمایند . ( Nossal_Lederberg 1958 )

۲ـ روش ایمنوفلوئورسانس ـ « Coons » با استفاده از همین روش بطریق « ساندویچ » مطالعات خودرا برروی یك آنتی‌ژن خالص شده‌انجام داد ولی‌بعداً «Pernis» با بهم‌پیوندی

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23 ]

روش فوق وروش « autoradiographie » بااستفاده ازاسیدهای نوکلئیك نشاندارازیك طرف واسیدهای آمینه نشاندار ازطرف دیگر نقش اسیدهای فوق را درسنتز آنتی کرهامشخص ساخت.

۳ـ روش پلاك یا پلاژ همولیز، که عبارت ازمشاهده سلولهائی است که درحضور کمپلمان قادر به همولیز گلبولهای قرمز درمحیط ژلز هستند (Jerne _Ingraham, Bossard ۱۹۶۳) ،روش فوق به روش مستقیم معروف است که قادر به نشان دادن همولیزین ۱۹S یا IgM میباشد. دراین مورد ۳ تا ۶ مولکول همولیزین ۱۹S کافی است تادرحضور کمپلمان همولیزرا مشاهده نمائیم وحال آنکه برای مشاهده چنین پدیده‌ای با آنتی کر ۷S حدود ۶۰۰۰ ملکول لازم است اما با تغییر مختصری درتکنیك فوق که بروش غیرمستقیم معروف شده میتوان آنتی کرهای ۷S را مشاهده نمود وآن عبارتست ازاضافه نمودن آنتی کر آنتی ایمنوگلوبولین ۷S به محیط که علاوه برنشان دادن آنتی کر ۷S اثر آنرا نیز افزایش میدهد . (Dresser ۱۹۶۵).

۴ـ روش Immunocytoadherence ـ یا روش Rosette s که عبارتست ازمطالعه سلولهائی که قادر به آگلوتینه کردن گلبولهای قرمز خون در محیط مایع بدور خود هستند . (Biozzi _Zaalberg ۱۹۶۴ )

_آزمایشهای In_vivo

بااستفاده ازروشهائی که درپیش یادآورشدیم ابتدا به مطالعه سلولهای لنفوئیدی حیواناتی که بوسیله گلبولهای قرمز گوسفند بصورت « in_vivo » ایمن شده‌اند میپردازیم و بدین وسیله به نکات جالبی برخوردمینمائیم .

۱ـ سلولهائی که بوسیله روشهای پلاك همولیز وروزت تشخیص داده‌اند بسیارهتروژن هستند دراین میان لنفوسیتهای کوچك ، متوسط حتی پلاسموسیت نیزدیده میشوند .

۲ـ درتقسیم و افزایش سلولی ابتدا یك مرحله لاتانس « Latence » دیده میشودکه متعاقباً منجر به افزایش شدید سلولهاشده مثلادرمدت ۷ تا ۹ ساعت تعدادسلولها دوبرابر میشوند سپس این افزایش سلولها به حدماگزیمم میرسد وبالاخره برحسب آنتی‌ژن دیر یا زودکاهش مییابد . منحنی پلاکهای ۷S حداقل ۲۴ ساعت تأخیرنسبت به پلاکهای ۱۹S نشان میدهد و بعلاوه پائین آمدن آن نیز کندتر است.

۳ـ مقدار آنتی کر ۱۹S و ۷S که در داخل پلاسمای حیوانات اندازه گرفته میشود افزایش شدیدی را نشان میدهد وبهمان نسبت تعداد پلاکهای همولیز وروزتها زیاد میشوند، اما ازپنجمین روز منحنی مربوط به مقدار آنتی کروسلولهای تشکیل دهنده پلاك همولیز پائین میآید .

۴ـ مختصات ماکزیمم ودربعضی شرایط شیب منحنی پلاك همولیز تابع مقدار آنتی‌ژنی است که برای ایمن نمودن بکارمیرود بعد ازدومین تزریق آنتی‌ژن زمان Latence کاهش مییابد ولی شیب منحنی همان شیب قبلی است و ماکزیمم گاهی خیلی بالاتر قرارمیگیرد وسلولهای مربوط به آنتی کر ۷S نسبت به سلولهای تشکیل‌دهنده آنتی کر ۱۹S ارجحیت دارند.

(پاسخ ثانوی یا secondaire یا Reponse Anamnestique)

۵ـ توزیع محلهای دریافت پلاك همولیز وروزت دراعضاء لنفاوی بستگی به راه ورود آنتی‌ژن دربدن دارد . بعد از تزریق داخل وریدی پاسخ مربوطه بوسیله سلولهای طحالی وبعدازتزریق زیر جلدی یا داخل عضلانی پاسخ مربوطه بوسیله سلولهای غدد لنفاوی منطقه‌ای جستجو میشود. با این حال حدود ششمین روز ایمنی تعدادی روزت بااستفاده ازسلولهای جریان خون میتوان بدست آورد که بعد ازچندی میتوان روزت را بوسیله سلولهای غدد لنفاوی و سلولهای مایع پری‌توان ایجادکرد. (Biozzi )

۶ـ درحیوانات طبیعی قبل ازتزریق آنتی‌ژن ـ سلولهائی وجوددارند که تشکیل پلاك همولیز (بتعداد حدود ۵/. در ۱۰۰۰) وروزت ( بتعداد حدود ۳/۰ در ۱۰۰۰) را میدهند . تعداد این سلولها در نوزادان کم بوده ولی در حیوانات Germ _ Free ( یعنی درحیوانـاتی که از اصطکاك آنتی‌ژنیك دورنگه داشته‌شده‌اند) که اعضاء لنفاوی آنها رشدزیادی نکرده است تناسب روزت و یا پلاك همولیزبر ۱۰۰۰ سلول همان مقداری است که گفته شد اما تعداد مطلق آن خیلی کمتراست . وقتی منحنی بدست آمده را بامنحنی اصلی مقایسه کنیم تعداد سلولهائی که بوسیله آنتی‌ژن در افزایش ستون سلولـی برانگیخته شده‌اند مشخـص میشود ( antigen sensitive cells ) و این تعدادکمتر ازتعداد پلاك همولیز و یا روزت‌های طبیعی است . درحال حاضر هیچ وسیله‌ای وجود ندارد تا دخالت antigen sensitive cells را درآنها بدانیم. با اینحال تجربیات فوق نشان میدهـد که ستز آنتی کرهائی که بعد ازورود یك آنتی‌ژن صورت میگیرد همیشه مرادف با افزایش تعدادسلولهای تـولیدکننده این آنتی کرها میباشد. بعلاوه روشهای موجود تاآن انـدازه حساس نیستند که بتوان تغییرات حاصل در هـرسلول را ازنظر تعداد آنتی کر مشاهده کرد .

آزمایشهای In_vitro

برای تشخیص بهترمکانیسم افـزایش سلولی درجـریان پاسخ اولیه وثانویه مبادرت به تولیدناقص ویاکامل آن دریك سیستم کشت سلولهای لنفوئیدی درلوله آزمایش مینمائیم . نتایج اولیه دراین راه بوسیله R.Dutton بدست آمده افزودن آنتی‌ژن که

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23 ]

حیوان بدان وسیله ایمن شده است بیك سوسپانسیون سلول طحالی اجبارا تولید ARN و ADN ( اسید ریبونوکلئیك و اسید دزاکسی ـ ریبونوکلئیك ) مینماید که اسیدهای فوق بوسیله پیشقراولان یا « Precurseurs » های نشاندار اندازه گرفته میشوند . هر عملی که این سنتز را ازمیان ببرد مثل اشعه x بامقدار ۱۵۰۰ Rads ، افزودن آنتی متابولیت یا آنتی بیوتیك و غیره افزایش سلولی را نیز حذف مینماید. واردکردن یك اسید آمینه نشاندار در محیط کشت منجر به دریافت آنتی کر نشاندار درمحیط محلول روئی خواهد شد . خصوصیت آنتی ژنیك این ایمنی بخشی در این پاسخ ثانوی درست مانند موردی است که بوسیله سیستم هاپتن کاریر ( Hapten ـ Carrier ) موردمطالعه قرارمیگیرد مثلا اگر حیوانی بوسیله دی نیتروفنیل ـ آلبومین گاوی ایمن شده باشد دریافت پاسخ ثانوی بصورت in-vitro منوط به استفاده همین ماده فوق است. چنانچه هاپتن دی نیتروفنیل بر روی پروتئین دیگری پیوند خورده مورد استفاده قرارگیرد پاسخی برعلیه آلبومین گاوی دریافت نخواهد شد برعکس آنتی کر ساخته شده فقط مخصوص هاپتن بوده و میتواند با گروپمان دی نیتروفنیل که بر روی هر پروتئین دیگر ثابت شده باشد رسوب بدهد .

R.Dotton درسال ۱۹۶۷ توانست پاسخ اولیه کاملی را بصورت in-vitro بکمك سلولهای طحال طبیعی موش که در حضور گلبول قرمز گوسفند کشت داده شده بودند بدست بیاورد ، مصونیت هر روز باشمارش سلولهای طحالی که قادر به تشکیل پلاك همولیز با گلبول قرمز گوسفند درمحیط ژلوز میباشند اندازه گرفته شدند ( P.F C یا Plaque forment cells ) زمان لاتانس وقسمت پائین رونده منحنی افزایش پلاك همولیز درحالت in-vitro و in_vivo مشابه هم بودند ولی منحنی حاصل از مطالعه in_vivo درچهارمین روز نقطه اوج خود را نشان میدهد. این حالت درروش in_vitro بعداز چهارمین روز بوقوع میپیوندد. مطالعه این روش دلایل متعددی بر له نظریه افزایش clonale سلول‌های تولید کننده آنتی کر ارائه میدهد . بوسیله همین آزمایش است که نشان داده اند دو آنتی ژن بدون واکنش متقاطع ، دو گروه سلولهای جدا ازهم را تحریك میکنند .

**نقش مصرف پاسیو آنتی کر درجلوگیری از ایجاد آنتی کر**

J.Uhr در سال ۱۹۶۱ بااستفاده از فاژ تتا ۱۷۴ ـX و مصون نمودن موش ، نشان داد که مصرف غیرفعال آنتی کر ۷S در جریان ایمنی بخشی جلوی ساخت و تولید آنتی کر ۱۹S را میگیرد. نتایج فوق امکان درك اینکه چگونه آنتی کرهای ۷S جای آنتی کرهای ۱۹S را تدریجاً درجریان پاسخ اولیه بوسیله آنتی ژنهای متعدد میگیرند روشن ساخت .

این پدیده ممانعت بوسیله آنتی کر یك موضوع Feed_bakc ساده درحد یك سلول همانطور که باروشهای پلاك همولیز وروزت آنها را نشان داده اند نیست . آنتی کرهای ۷S تحت شرایطی خواه in_vitro و خواه in_vivo تعداد سلولهای تولیدکننده ۱۹S را کاهش میدهند. درمورد نقش آنتی کرهای ۱۹S بسیار بحث شده ومشاهده گردید که نقش آن برحسب آنتی ژن مصرف شده تفاوت مینماید . Jerne بدان نقش تحریك کننده میدهد ولی Moller آنرا ممانعت کننده مینامد. ظهور آنتی کر درجریان خون بهنگام ایمنی بخشی کاهش تعداد سلولهای تشکیل دهنده پلاك همولیز وروزت را بیان مینماید . نتایج حاصل در جریان پاسخ اولیه بصورت in_vitro نشان میدهد که افزایش سلولی تا زمانی که آنتی ژن بصورت آزاد ومؤثر وجود دارد باقی میماند و جلوگیری آن بوسیله آنتی کر ، نشان دهنده ازمیان رفتن آنتی کر است.

بنابراین میتوان گفت که یك رقابت درسطح آنتی ژن بین سلولهای هدف یا سلولهای حساس به آنتی ژن و آنتی کر ساخته شده وجوددارد و بنابراین میل ترکیبی آنتی کرها درجریان ایمنی افزایش مییابد وغلظت آنتی ژن بهمان اندازه که تشکیل آنتی کر های اولیه بالامیرود کاهش پیدا میکند ( Jerne,Eison, Siskind ) وبدین صورت فقط سلولهای حساس به تحریك شدن بوسیله غلظت کم آنتی ژن افزایش مییابند . مسئله بصورت دیگری قابل بیان است وآن اینکه سلولهای فوق درسطح خود پذیرنده‌هائی دارند که میل ترکیبی آنها با آنتی ژن، مشابه آنتی کرهائی است که بعداً بوسیله سلولهای نوزاد ازهمان ستون سلولی ایجاد میشوند وبدین ترتیب هتروژن بودن آنتی کرهائی که بعداز تزریق یك آنتی ژن ساخته شده اند ، هتروژن بودن سلولهای تحریك شده بوسیله همین آنتی ژن را روشن میکنند .

بعلاوه ایمن نمودن با مقادیر ضعیف آنتی ژن باعث ایجاد آنتی کر‌هائی با میل ترکیبی بالامیشود وحال آنکه بعد ازمصرف مقادیر بالائی از آنتی ژن غلظت آنتی کرهای حاصل بسیار بالا بوده ولی از میل ترکیبی ضعیفی برخوردارند .

**منظره ژنتیکی وملکولی سنتز آنتی کرها**

**« یك سلول فقط یکنوع آنتی کر میسازد »**

درمورد موضوع فوق مدتها بصورت گوناگون اظهار نظر میشده است ولی بااصلاح روشهای مطالعه درحال حاضر بااطمینان بیشتری دراین مورد صحبت میشود .

Nossal با استفاده ازروش microgoutte نشان داد حیوانی که باآنتی ژنهای متعدد ایمن شده است مخلوطی از آنتی‌کرهای متعدد میسازد ولی ۹۸٪ سلولهای جدا شده تولید

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23 ]

آنتی کرهائی با یك خصوصیت مینمایند . مطالعه سینتیك پاسخ اولیه نشان میدهد بین دو آنتی‌ژن که هیچگونه واکنش متقاطع سرولوژیك چه درحالت in_vivo ( Jerne ) وچه‌درحالت in-vitro ( Dutton ) ندارند هیچگونه رقابتی دیده نمی شود . مشاهده روزت درحیوانات ایمن شده با دو نـوع گلبول قرمز نشان میدهدکه بسیاری از روزتهای مختلط از سلولهائی تشکیل یافته‌اندکه بطور غیرفعال آنتی کرسیتوفیل را دور خود ثابت نموده‌اند. « Biozzi » و همکارانش با استفاده از روش ایمونوفلوئورسانس درغدد لنفاوی ۱۵۶۹ حیوان‌که با دونوع آنتی‌ژنی که‌هیچگونه‌واکنش‌متقاطع نداشتند (مثل‌دی نیتروفنیل پلی‌لیزین،وسرم آلبومین گاوی)حتی یك سلول که‌دونوع آنتی کر با خصوصیت‌های مختلف ایجادکند پیدا ننمودند . علاوه‌بردلایل فوق تجربیات‌دیگری نیز انجام شده که هموژن بودن ایمونوگلوبولین‌های ساخته‌شده بوسیله یك سلول رانشان میدهد ازآن جمله بااستفاده‌ازایمونوفلوئورسانس‌بکمك دوآنتی‌سرم‌اختصاصی نشان داده‌اندکه زنجیرهای‌کاپا (K) و لاندا (λ) بهیچوجه در یك سلول ساخته نمیشوند ( Bernei ۱۹۶۴ ) و یا اینکه نشانهای آلـوتیپیك زنجیره های سنگین مثل $A\alpha_1$ $A\alpha_2$ ( Cebra ۱۹۶۶ ) و یا زنجیره های سبك مثل $B_4$ و $B_5$ (Perins۱۹۶۵ )هیچگاه بوسیله‌یك‌سلول‌درخرگوش‌هتروزیگوت ساخته نمیشوند. موضوع دیگری‌که بوسیله Sell و Gell در سال ۱۹۶۷ مورد مطالعه قرارگرفت این بودکه آنتی سرمهای ضدآلوتیپ $B_4$ و $B_5$ هیچگاه بـرروی یك سلول ثابت نمیشوند. همه سلولهای‌یك‌کلن سلولی‌همان‌آنتی‌کری رامیسازند که‌سلول‌مادرمیسازد. تائید این‌موضوع مربوط‌به تعریفی‌است‌که‌از کلمه clone-cellulaire صورت میگیرد . ولی موضوع فوق تا کنون موردتحقیق عمیقی قرارنگرفته‌است .

**سلولهای پیش‌قراول** (Cellules Precurseurs)

سلول پیشقراول‌سلول لنفوئیدی است‌که پس ازتحریك با یك آنتی‌ژن تولید یك‌کلن سلولی بکند و سلولهای اخیر تولید آنتی کرمخصوص آنتی‌ژن فـوق‌را بنمایند . خصوصیات متعددی امکان میدهندکه بین این سلولها و سلولهائی‌که طبیعتاً قبل از تحریك آنتی‌ژنیك تولید آنتی کرمینمایند تمایز قایل بشویم( بوسیله پلاك همولیز یاروزت طبیعی ) .

تشکیل پلاك همولیز بوسیلهٔ سلولهای‌دسته اخیر بهیچوجه با تزریق آنتی‌کر یابرداشتن تیموس کاهش نمی‌یابد . سلولهای پیشقراول احتمالا ناشی ازیك سلول سوش‌هستند ( Souche ) کهممکن است‌درداخل‌کبد جنینی ویامغزاستخوان باشند(Ford) درپرندگان‌تکامل‌آنها بوسیله Bourse_fabricius کنترل میشود ( Good ) ، درپستانداران‌نقش‌دقیق‌تیموس(Miller)وتشکیلات لنفوئیدی مجرای‌گوارشی ( Cooper ) ، در کنترل سلولهای فوق بخوبی‌مشخص نشده واحتمالا بستگی به طبیعت ماده ایمنی‌بخش دارد .

برای بعضی از آنتی‌ژنها حضورمقارن سلولهای با منشاء تیموس یا حداقل‌تابع تیموس وسلولهای با منشاء مدولر برای ایمن‌نمودن ضرورت دارد( Miller ). تعداد سلولهای‌پیشقراول هربارکه یك ماده ایمونودپرسور ( Immunodeppressur ) یا اشعه X استفاده میشود، همگام‌تجدید حیات ساختمان لنفاوی افزایش میبابند ودرغیاب تیموس این تجدید حیات تأخیر دارد ویا انجام نمیگیرد.

این دلایل تجربی امکان‌میدهندکه سلولهای پیشقراول‌را جزء لنفوسیت‌های‌گردش کننده‌درجریان‌خون‌بدانیم (Cowans) و ازاینکه بوسیله آنتی‌ژنها‌تحریك میشوندمیتوان گفت‌که‌درسطح آنها پذیرنده‌هائی قرارگرفته‌که ازجنس آنتی کر است.

**واکنش بینابینی ماکروفاژوسلول‌پیشقراول**

نقش ماکروفاژها درالقاءپاسخ‌اولیه بخاطرمنظره‌ظاهری جزائرلنفوئیدی تخمین‌زده‌شد ، این موضوع بوسیله آزمایشات in-vivo تـوسـط Mitchison ، Feldman ، Galliy ، Askonas ازیکطرف وآزمایشات in-vitro توسط Fishman و Talmage از طرف دیگرموردتأئید قرارگرفت. بااین‌حال طبیعت این واکنش بینابینی ونقش اصلی ماکروفاژ بطوروضوح مشخص نشده است . Unanue و Humphrey ضمن مطالعه مصونیت موشهابا هموسیانین‌های مختلف مشاهده نمودند کـه قسمتی ازماده فوق درتمام دوره ایمنی برسطح ماکروفاژ ثابت میماند بنابراین‌نقش‌اساسی‌ماکروفاژهامعرفی‌آنتی‌ژن‌تحت‌شکلی که بتواند برروی سلولهای پیشقراول ثابت شده وباعث‌تحریك آنها بشود خواهد بود مع‌الوصف نقش فوق فقط برای‌بعضی از آنتی‌ژنها انجام پذیربوده بعلاوه ممکن است ماکروفاژباتحویل ملکول تحریك‌کننده ویاملکول depresseur که احتمالا یك اسیدنوکلئیك خواهدبود باعث تحریك‌سلولهای لنفوئیدی که آنتی‌ژن رابرسطح‌خودثابت‌نموده‌اندبشود (Bona,Friedman, Alder, Fishman). بنابراین برمبنای این نظریه خصوصیت این واکنش‌بینابینی بستگی مستقیم به‌خود تحریك‌نخواهدداشت بلکه مربوط به‌اتصال بین ماکروفاژ ولنفوسیت خواهدبود وفقط لنفوسیت‌هائی‌که برروی سطح خودپذیرنده اختصاصی نسبت به آنتی‌ژن حاضربرروی جدار خارجی ماکروفاژرا دارند تحریك خواهند شد .

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23 ]

**سنتز آنتی کر بوسیله پلاسموسیت**

سنتز ایمونوگلوبولین در پلاسموسیتها بسیار شدید وسریع بوده بطوریکه درهر ثانیه حدود ۲۰۰۰ ملکول آنتی کر بوسیله سلولهای فوق ساخته میشود . این رقم ۸٪ سنتز پروتئینیکی پلاسموسیت را تشکیل میدهد و بعقیده Sharffer و UHR قسمت متغیر و ثابت ایمونوگلوبولین بوسیله یك ARN پیام آور کد (code) میشود زنجیرهٔ سنگین در سطح پلی‌ریبوزومهای ۱۸ تا ۴۰ واحد بمقدار ۴۰۰۰ درهر ثانیه ساخته میشوند زنجیره سبك بر روی پلی‌ریبوزومهای ۶ تا ۷ واحد با مقدار بیشتر ساخته میشوند بطوریکه ۱۰۶ زنجیره سبك آزاد با نیمه عمر کوتاه درسلول وجود دارند. اتصال زنجیرها بوسیله پلهای دی سولفور انجام گرفته واشکال ( H_L )( Sharffer ) یا L_L و H-H ( Askonas ) را ایجاد مینمایند و بدین ترتیب مخلوطی از حدود ۱۰۷ ملکول آنتی کر در داخل سلول ایجاد میشود. قسمت پلی‌ساکاریدی هر آنتی کر در مدت ۸ دقیقه بدان می‌چسبد و بدین صورت ملکول کامل ایمونوگلوبولین وارد جریانات ترشحی میشود.

## References


1_ Antibodies: Gold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology No 32. 1958

2_ Antibodies : British Medical Bulletin 1963 19 3

3_ Cellular commitments to Immune reponses_Stone M.S. in Annual Review of Microbiology 1967: 21, 18_204

4_ Dutton R.W_in_vitro studies of immunological responses of lymphoid celles. in.Adv. In Immunology 1967,6, 254.

5_ Gamma globulins _ Structure and control of biosynthesis Nobel symposium no 3-J_Killander ed. Almquist and Wiksell Stockholm 1967 .

6_ Germinal centers in immune responses .H. Cottier ed.Springer Berlin 1966.

7_ Immunity cancer and chemotherapy Basic Relationship on the cellular Level. E,Mihich ed Academic Press, New York London 1967.

8_ Molecular and cellular Basis of antibody formation J.Sterzl and al_ed publishing house of the Czechoslovak Academy of Science Prague and academic Press.New York, London 1965.

9_ Nossal _ G.J.V. - Mechanismes of antibody production_in Annual Review of Medecin 1967, 18, 81

10_ Regulation of the antibody response. B.Cinader ed.Charles C.Thomas Springfield III 1968.

11_ The immune response .and its Suppression. Antibiotica et Chemotherapia vol 15, E Sorkin ed S.Korger Basel New York 1969.


[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-23 ]