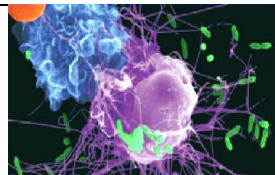


فصل سوم

ایمنی ذاتی

- سدهای آناتومیک
- ارتباط بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی
- التهاب
- پذیرنده‌های شبه Toll
- انواع سلول‌های ایمنی ذاتی
- مسیرهای انتقال پیام
- وسعت ایمنی ذاتی



مهره‌داران توسط دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی محافظت می‌شوند. ایمنی ذاتی^۱، دفاع‌هایی را شامل می‌شود که پیش از تهاجم پاتوژن آماده فعالیت می‌باشند. سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای فیزیکی، شیمیایی و سلولی می‌باشد. مهم‌ترین سدهای فیزیکی، پوست و غشاهای مخاطی می‌باشند. سدهای شیمیایی شامل قدرت اسیدی محتویات معده و مولکول‌های تخصص یافته محلول با خاصیت ضد میکربی می‌باشند. سطح سلولی دفاع ایمنی ذاتی، شامل آرایشی از سلول‌های با پذیرنده‌های حساس می‌باشند که محصولات میکربی را شناسایی نموده و بر ضد آنها تحریک می‌شوند. پاسخ به تهاجم عامل عفونت‌زا، که بر موانع ابتدایی پوست و غشاهای مخاطی، فائق آمده است بسیار سریع (دقائق پس از تهاجم) می‌باشد.

علیرغم وجود چندین لایه سیستم ایمنی ذاتی، برخی از پاتوژن‌ها قادرند از دفاع ذاتی فرار کنند. سیستم گوش به زنگ دومی با نام ایمنی تطابقی^۲ یا اکتسابی^۳ که در پی مواجهه با عوامل بیماری‌زا تحریک شده و با پاسخی مناسب و اختصاصی با پاتوژن مقابله کرده و بواسطه جمعیت‌های بزرگی از لنفوسیت‌های T و B آن را مورد تهاجم قرار می‌دهد. پاسخ ایمنی اکتسابی قبل از این که کاملاً کارآمد شود، یک هفته یا بیشتر زمان می‌برد. ایمنی اکتسابی پدیده‌ای با نام خاطره ایمنی را نشان می‌دهد که تنها توسط پاتوژن خاصی به راه می‌افتد و در مواجهه بعدی، فراخوانی سریع‌تر و اغلب پاسخ شدیدتری را به دنبال خواهد داشت. شناخت مهاجم توسط آنتی‌بادی‌ها و پذیرنده‌های سلول T انجام می‌گیرد. این

1- innate immunity
2-adaptive immunity
3-acquired immunity

مولکول‌ها، از ژن‌هایی با خصوصیات بسیار ویژه تولید می‌شوند و تحت تغییر و تنوع (بازآرایی) قرار می‌گیرند.

ایمنی ذاتی یکی از قدیمی‌ترین سدهای دفاعی مهره‌داران علیه میکروب‌ها می‌باشد. برخی از اشکال ایمنی ذاتی در تمام گیاهان چند سلولی و جانوران یافت شده‌است. ایمنی اکتسابی در مهره‌داران آرواره‌دار، تکامل یافته و نسبت به ایمنی ذاتی بسیار دیر تکامل یافته است. جدول ۳-۱ ایمنی ذاتی و اکتسابی را بایکدیگر مقایسه می‌کند.

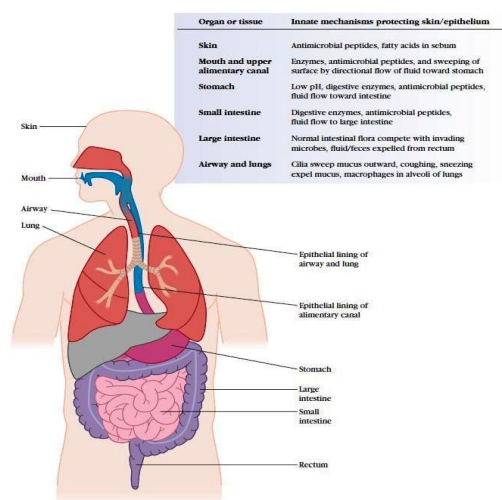
TABLE 3-1 Innate and adaptive immunity		
Attribute	Innate immunity	Adaptive immunity
Response time	Minutes/hours	Days
Specificity	Specific for molecules and molecular patterns associated with pathogens	Highly specific; discriminates even minor differences in molecular structure; details of microbial or nonmicrobial structure recognized with high specificity
Diversity	A limited number of germ line-encoded receptors	Highly diverse; a very large number of receptors arising from genetic recombination of receptor genes
Memory responses	None	Persistent memory, with faster response of greater magnitude on subsequent infection
Self/nonself discrimination	Perfect; no microbe-specific patterns in host	Very good; occasional failures of self/nonself discrimination result in autoimmune disease
Soluble components of blood or tissue fluids	Many antimicrobial peptides and proteins	Antibodies
Major cell types	Phagocytes (monocytes, macrophages, neutrophils), natural killer (NK) cells, dendritic cells	T cells, B cells, antigen-presenting cells

تحقیقات گسترده نشان می‌دهد، از آنجایی که ایمنی ذاتی و اکتسابی همزمان تکامل یافته‌اند، وابستگی متقابل و برهمکنش قابل توجهی بین این دو سیستم به وجود آمده است. در حقیقت، اگر یک پاتوژن به طور کامل از خط اولیه دفاعی عبور کند، پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی بسیار ضعیف خواهد بود. شناسایی توسط ایمنی ذاتی مرحله‌ای برای پاسخ مؤثر ایمنی اکتسابی می‌باشد.

در این فصل اجزای سیستم ایمنی ذاتی (سدهای فیزیکی و فیزیولوژیک، عوامل شیمیایی محلول و انواع گوناگون سلول‌ها و پذیرنده‌های آنها) را توصیف می‌کنیم و نشان خواهیم داد چگونه اینها با هم در دفاع از بدن مشارکت می‌کنند و سپس با مروری بر ایمنی ذاتی در راسته گیاهان و جانوران، فصل را به پایان خواهیم برد.

– سدهای آناتومیک

یکی از آشکارترین اجزای سیستم ایمنی ذاتی در برابر میکروب‌های مهاجم، سدهای خارجی می‌باشند که شامل پوست و سطوح مخاطی مانند اپی‌تلیال مخاطی مفروش کننده مجاری تنفسی، گوارشی و تناسلی می‌باشند و محیط‌های داخلی بدن را از پاتوژن‌های دنیای خارج جدا می‌کنند (شکل ۱-۳).



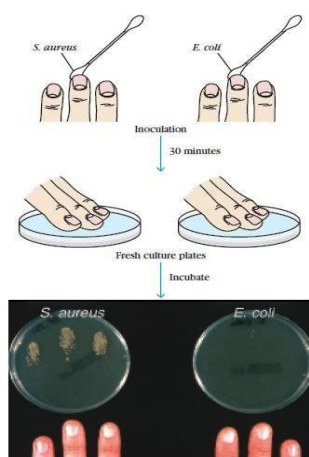
شکل ۱-۳: سدهای پوستی و اپی‌تلیال در برابر عفونت. لایه‌های اپی‌تلیال مخاطی و پوست با سازوکارهای متعددی در برابر کلونیزاسیون میکروب‌ها مقاومت می‌کنند که عبارتند از: سازوکارهای شیمیایی (آنزیم‌ها، پپتیدهای ضد میکربی و PH)، مکانیکی (مژه و جریان مایعات مخاطی) و سلولی (ماکروفاژهای آلوئولی)

پوست، شامل دو لایه مجزای اپیدرم ۱ (لایه نازک خارجی) و درم ۲ (لایه ضخیم‌تر داخلی) می‌باشد. اپیدرم از چندین لایه سلول‌های اپی‌تلیال به هم فشرده تشکیل شده است. خارجی‌ترین لایه اپیدرم، انباشته از سلول‌های مرده و پروتئین ضد آبی با نام کراتین

1- epidermis

2- dermis

می‌باشد. درم از بافت پیوندی تشکیل شده و حاوی عروق خونی، فولیکولهای مو و غدد چربی و مولد عرق می‌باشد. پوست و اپی‌تلیوم، پوششی را برای محافظت بخش‌های داخلی بدن از دنیای خارج فراهم می‌کنند. اما این سدهای فیزیکی بیشتر از یک روبوش غیر فعال می‌باشند. آنها همچنین با تولید و به کارگیری پروتئین و پپتیدهای با فعالیت ضد میکربی، دفاع فعال بیوشیمیایی را تدارک می‌بینند. در میان عوامل بسیاری که توسط پوست انسان تولید می‌شود، تحقیقات اخیر، پسونیزین ۱ (پروتئین کوچکی با خاصیت ضد میکربی و علیه *E.coli*) را شناسایی کرده است. این یافته به یک سؤال قدیمی پاسخ می‌دهند: چرا علیرغم مواجهه دائمی با *E.coli*، پوست انسان نسبت به استقرار *E.coli* مقاوم می‌باشد؟ همان‌طور که شکل ۲-۳ نشان می‌دهد،



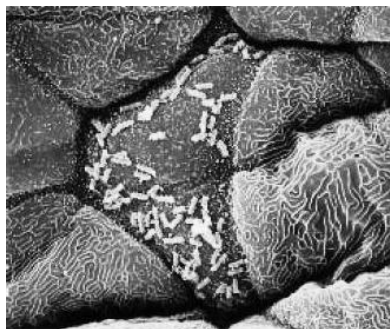
شکل ۲-۳: پسونیزین که یک پروتئین ضد میکربی می‌باشد، مانع از کلونیزاسیون *E.coli* در پوست می‌شود. تلقیح/استافیلوکوک اورئوس و *E.coli* به انگشتان یک فرد سالم: پس از ۳۰ دقیقه انگشتان در یک پلیت نوترینت آگار گذاشته شده و تعداد کلونی‌های استافیلوکوک و *E.coli* شمارش شد. تقریباً تمام *E.coli* ها از بین رفته و اکثر استافیلوکوک ها زنده ماندند.

مجاورت E.coli با پوست انسان تنها به مدت ۳۰ دقیقه، به طور اختصاصی این باکتری را از بین خواهد برد. توانایی پوست و اپی‌تلیوم در تولید محدوده وسیعی از عوامل ضد میکربی با اهمیت می‌باشند زیرا تخریب پوست در نتیجه خراش یا جراحت، مسیری برای ورود میکرب‌های پاتوژن به وجود می‌آورد و در صورتی که این شیوه‌های دفاع بیوشیمیایی با آن‌ها مقابله نکنند، به راحتی عفونت ایجاد می‌کنند. پوست همچنین به وسیله نیش حشرات (پشه، مایت، کنه، کک، پشه خاکی) نفوذپذیر می‌شود که می‌توانند ارگانیسم‌های پاتوژن را در هنگام تغذیه وارد بدن کنند. برای نمونه، پروتوزوای عامل مالاریا، توسط پشه وارد بدن انسان می‌شود، همانگونه که ویروس عامل تب نیل غربی عمل می‌نماید. به طور مشابه، باکتری عامل طاعون خیارکی نیز توسط نیش کک و باکتری عامل لایم در اثر نیش کنه منتقل می‌شوند.

برخلاف پوست، مجاری گوارش، تنفسی و تناسلی و چشم‌ها توسط غشاهای مخاطی پوشیده شده‌اند که از یک لایه اپی‌تلیال خارجی و یک لایه بافت همبند در زیر آن تشکیل می‌شوند. بسیاری از پاتوژن‌ها، با نفوذ به این غشاها وارد بدن می‌شوند؛ دفاع در مقابل این ورود شامل شماری از مکانیسم‌های دفاعی غیر اختصاصی می‌باشد. برای نمونه، ترشحات بزاق، اشک و مخاط با شستشو سبب دور شدن عوامل بالقوه مهاجم می‌شوند و همچنین حاوی مواد ضد باکتریایی و ضد ویروسی می‌باشند. مایع چسبنده‌ای که **موکوس** نامیده می‌شود و توسط سلول‌های اپی‌تلیال غشاهای مخاطی ترشح می‌شود، میکروارگانیسم‌های خارجی را به دام می‌اندازد. در مجاری تنفسی تحتانی، غشای مخاطی توسط مژک‌ها^۱ پوشیده شده است. حرکت ضربانی مژه‌ها، میکروارگانیسم‌های به دام افتاده در مخاط را از این مجاری به بیرون می‌راند. با هر وعده غذا، مقادیر بالایی از میکروارگانیسم‌ها را می‌بلعیم اما آنها برای ورود باید از دفاع‌های ابتدایی مانند ترکیبات ضد میکربی بزاق و اپی‌تلیوم دهان و مخلوطی از اسید و آنزیم‌های هضم کننده معده عبور کنند. علاوه بر صفوفی از دفاع‌های

1- cilia

بیوشیمیایی و آناتومیک، میکروب‌های پاتوژن برای بدست آوردن منابع بدن باید با بسیاری از ارگانیسم‌های غیرپاتوژن که در سطوح مخاطی استقرار یافته‌اند، رقابت کنند. این فلورنرمال با محیط اطراف خود فوق‌العاده سازگاری یافته‌اند و معمولاً برای جایگاه اتصال و تأمین احتیاجات غذایی خود از سطوح اپی‌تلیال نسبت به پاتوژن‌های خارجی برتری دارند. برخی ارگانیسم‌ها برای فرار از دفاع غشاهای مخاطی مسیرهای تکامل یافته‌ای دارند؛ برای نمونه ویروس آنفولانزا مولکولی سطحی دارد که آن را قادر می‌سازد به طور محکم به سلول‌های غشاهای مخاطی مجاری تنفسی اتصال یابد و ویروس را از بیرون رانده شدن توسط سلول‌های مژک‌دار اپی‌تلیال محافظت می‌کند. ارگانیسم عامل سوزاک، با برآمدگی‌های سطحی خود به سلول‌های اپی‌تلیال غشای مخاطی مجاری تناسلی متصل می‌گردد. به طور کلی، اتصال باکتری به غشاهای مخاطی، توسط برآمدگی‌های موماند سطح باکتری با نام **فیمبریه**^۱ یا **پیلی**^۲ میانجی‌گری می‌شود (شکل ۳-۳).



شکل ۳-۳: میکروگراف الکترونی باکتری‌های E.coli باسیلی شکل بر سطوح اپی‌تلیال مجاری ادراری

به این دلیل و دلایل دیگر، علیرغم کارآمدی دفاع سدهای اپی‌تلیال، برخی از بافت‌ها نسبت به تهاجم پاتوژن‌های خاص، حساس‌ترند.

1- fimbriae

2-pili

- ارتباط بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی

زمانی که پاتوژن از سدهای غیر اختصاصی فیزیولوژیک و آناتومیک بدن عبور می‌کند، بدن‌بال آن عفونت و بیماری ایجاد می‌گردد. سیستم ایمنی با دو عملکرد عمده (شناسایی مهاجم و حمله به آن) به تهاجم پاسخ می‌دهد. شناسایی ابتدایی پاسخ ایمنی، زمانی صورت می‌گیرد که مهاجم با مولکول‌های محلولی یا متصل به غشای میزبان که قادرند به طور دقیق بین خودی و بیگانه تمایز قائل شوند، میانکنش دهد. این حسگرهای مولکولی، محدوده وسیعی از توالی‌های ساختاری را شناسایی می‌کنند. بدلیل این که آنها الگوهای مولکولی خاصی را شناسایی می‌کنند، چنین پذیرنده‌هایی را **پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو**^۱ (PRRs) می‌نامند و این الگوهای میکربی، **الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن**^۲ (PAMPs) نامیده می‌شوند. PAMP های شناسایی شده توسط PRRها، شامل ترکیبات قندی، برخی پروتئین‌ها، مولکول‌های حاوی لیپیدهای ویژه و برخی توالی‌های اسیدنوکلئیک می‌باشند. محدودیت سیستم ایمنی ذاتی در شناسایی الگوهای مولکولی موجود بر روی میکرب‌ها موجب شده تا این سیستم، بیشتر از این که بر روی عواملی که صرفاً غیرخودی می‌باشند، بر روی ماهیت این الگوها تمرکز نماید.

با شناسایی PAMPها توسط واسطه‌های محلول و غشایی ایمنی ذاتی، سایر اجزای ایمنی فراخوانده می‌شوند. واسطه‌های محلول شامل آغازگرهای **سیستم کمپلمان**^۳ مثل **لکتین متصل شونده به مانوز**^۴ (MBL) و **پروتئین واکنشگر C**^۵ (CRP) می‌باشند. اگر پاتوژن حاوی PAMP توسط این واسطه‌ها شناسایی شود، سیستم کمپلمان فعال خواهد شد (فصل ۷). بخشی از سیستم کمپلمان از پروتئین‌هایی تشکیل شده که با فعال شدنشان منافذی در

1-pattern recognition receptors

2-pathogen associated molecular pattern

3-complement system

4-mannose-binding lectin

5-C-reactive protein

غشای میکرب ایجاد گردیده که سبب کشتار با واسطه لیز سلول می‌گردد. سیستم کمپلمان همچنین حاوی گلیکوپروتئین‌های سرمی بوده که وقتی فعال می‌شوند، برداشت میکروارگانیسم‌ها توسط فاگوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. سیستم کمپلمان، واسطه‌ای بین ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشد؛ به گونه‌ای که فعال شدن آبشار کمپلمان می‌تواند هم توسط مولکول‌های شناساگر PAMP و هم بوسیله آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن بیگانه، صورت پذیرد. درمجموع، برخی از محصولات جانبی حاصل از فعال شدن کمپلمان، سبب افزایش التهاب شده و از این طریق لکوسیت‌ها را به محل عفونت فرا می‌خواند که مرحله دیگری از پاسخ را آغاز می‌کنند.

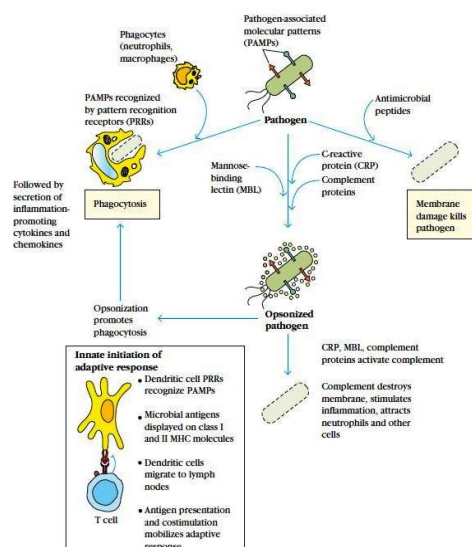
سلول‌های دندریتیک نابالغ و ماکروفاژهای بافت مورد تهاجم، پذیرنده‌های گوناگونی دارند. یکی از مهمترین پذیرنده‌های ذاتی، **پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs)** بوده که محصولات میکربی را شناسایی می‌کنند. بیش از ۱۲ نوع از این پذیرنده‌ها درموش و ۱۱ نوع در انسان شناسایی شده‌اند. هر TLR با یک محصول میکربی مشخص واکنش می‌دهد. این پذیرنده‌های چند کاره به سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها امکان شناسایی طیف وسیعی از پاتوژن‌ها را اعطا می‌کنند. پیام‌های به راه افتاده از TLR ماکروفاژها، فعالیت بیگانه‌خواری را تحریک نموده و سبب تولید عوامل شیمیایی می‌گردد که برای میکرب‌های بلیعه شده سمی می‌باشند. ماکروفاژها همچنین رده خاصی از مولکول‌های گوناگون را ترشح می‌کنند که در مجموع **سایتوکاین**^۱ نامیده می‌شوند؛ سایتوکاین‌ها پروتئین‌های شبه هورمون یا شبه فاکتور رشد می‌باشند که با واسطه پذیرنده‌های سلولی خاصی فعالیت‌های ویژه سلولی را القا می‌کنند (فصل ۱۲).

در جایگاه عفونت، سلول‌های دندریتیک نابالغ با به داخل کشیدن و عرضه آنتی‌ژن، بالغ شده و سپس به بافت‌های لنفوئیدی مهاجرت می‌کنند و در آنجا آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند که مرحله کلیدی در آغاز پاسخ ایمنی اکتسابی علیه عامل مهاجم به شمار

1-cytokine

می‌آید. بنابراین، این فعالیت پلی بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشد. سلول‌های دندریتیک همچنین سایتوکاین‌های متنوعی را ترشح می‌کنند که سبب افزایش التهاب شده و به طور مستقیم به پاسخ ایمنی اکتسابی میزبان کمک می‌کنند.

تمام عملکردهای ایمنی ذاتی، در ابتدای عفونت رخ می‌دهند؛ پیش از این که جمعیت‌های اختصاصی سلول‌های T و آنتی‌بادی‌های اختصاصی پاتوژن تولید شوند. با این حال، سایتوکاین‌های رها شده از سلول‌های درگیر در پاسخ ذاتی، روی ماهیت پاسخ‌های ایمنی اکتسابی ایجاد شده علیه عفونت تأثیر می‌گذارند. مولکول‌ها و سلول‌های اجرایی که توسط سیستم ایمنی ذاتی علیه عفونت به خدمت گرفته می‌شوند در شکل ۳-۴ خلاصه شده‌اند.



شکل مروری ۳-۴: آثار پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت

در بسیاری از موارد سیستم ایمنی ذاتی به تنهایی می‌تواند سبب تخریب و حذف عامل عفونی شود. در صورت عدم موفقیت، پاتوژن با دفاع سیستم ایمنی اکتسابی روبرو خواهد شد. در طی پاسخ ایمنی اکتسابی سلول‌های T سایتوتوکسیک، پاتوژن داخل سلولی را

شناسایی و تخریب می‌کنند و آنتی‌بادی‌ها نیز توان تهاجمی پاتوژن برای آلوده سازی سایر سلول‌های میزبان را خنثی نموده و همچنین احتمال فاگوسیتوز مهاجم توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهند. آنتی‌بادی‌ها همچنین با همکاری سیستم کمپلمان سبب لیز میکرب‌های پاتوژن می‌شوند. پس از پاکسازی عفونت، برخی از سلول‌های B و T تولید شده طی مرحله ایمنی اکتسابی، به عنوان سلول‌های خاطره‌ای B و T به مدت طولانی در میزبان باقی می‌مانند. عفونت‌های بعدی با همان عامل پاتوژن، با ذخیره‌ای آماده از لنفوسیت‌های اختصاصی پاتوژن، مواجه خواهد شد که قادر به پاسخ‌دهی سریع می‌باشند.

– التهاب

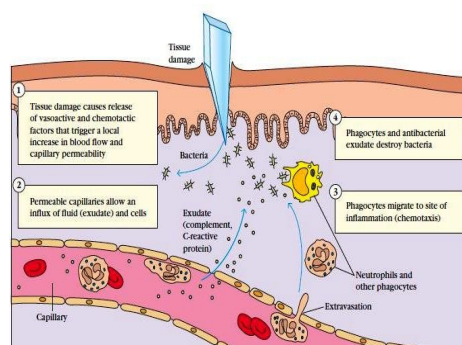
وقتی پاتوژن‌ها از سدهای ایمنی ذاتی (پوست و غشاهای مخاطی) عبور می‌کنند، در پی عفونت یا آسیب بافتی، سلسله وقایع پیچیده‌ای با نام **پاسخ التهابی**^۱ تحریک می‌گردد. التهاب ممکن است حاد یا مزمن باشد (فصل ۱۳). پاسخ التهابی حاد، در مراحل ابتدایی عفونت وارد عمل می‌شود و مسیری را آغاز می‌کند که منجر به ترمیم بافت آسیب دیده می‌گردد. شاخص‌های پاسخ التهابی موضعی، برای اولین بار توسط رومی‌ها در ۲۰۰۰ سال پیش توصیف شده بود که تورم، سرخی، گرمی و درد می‌باشند. یک شاخص اضافی برای التهاب با نام کاهش عملکرد نیز در قرن دوم بوسیله گالن^۲ به آن اضافه شد. دقایقی پس از آسیب بافتی، قطر عروق افزایش می‌یابد و موجب افزایش حجم خون در موضع می‌گردد. افزایش حجم خون سبب گرم شدن و سرخی بافت می‌شود. نفوذپذیری عروق نیز افزایش یافته و منجر به نشست مایع از عروق خونی می‌گردد. این تجمع مایع منجر به **ادم**^۳ یا تورم بافت می‌شود.

1-inflammatory response

2-Galen

3-edema

پس از چند ساعت، لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال ناحیه ملتهب چسبیده و از خلال دیواره مویرگ‌ها عبور کرده و وارد بافت می‌شوند. این مرحله **خروج از رگ**^۱ خوانده می‌شود (شکل ۵-۳).



شکل ۵-۳: فعالیت ماکروفاژها و عوامل ضد میکربی در جریان خون.

این لکوسیت‌ها پاتوژن‌های مهاجم را بلعیده و واسطه‌هایی را رها می‌کنند که در پاسخ التهابی شرکت داشته و سبب فراخوانی و فعال شدن سلول‌های اجرایی می‌شوند. یکی از این واسطه‌ها، خانواده سایتوکاین‌ها بوده که به آن اشاره شد. سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های سفید خونی و سایر سلول‌های بدن، در پاسخ به محرک‌ها ترشح می‌شوند و نقش مهمی در تنظیم تکوین و رفتار سلول‌های اجرایی ایمنی دارند. **کموکاین‌ها**^۲ (فصل ۱۳) زیرگروه اصلی سایتوکاین‌ها می‌باشند و به عنوان **جاذب شیمیایی**^۳ (عواملی که سبب جذب سلول‌ها به سمت غلظت بیشتر خود می‌باشند) عمل می‌کنند. با این حال، تمام جاذب‌های شیمیایی، کموکاین نمی‌باشند. سایر جاذب‌های شیمیایی مهم شامل محصولات حاصل از شکست کمپلمان (C5a, C3a) و پپتیدهای N-فرمیل متیونین حاصل از تخریب پروتئین‌های باکتری در طول التهاب می‌باشند. اتصال کموکاین‌ها یا سایر جاذب‌های شیمیایی

1-extravasation

2-chemokines

3-chemoattractants

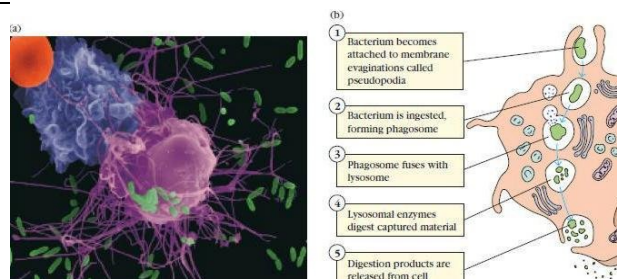
به پذیرنده‌های خود روی غشای نوتروفیل، سبب به راه افتادن آبشاری از پیام‌ها می‌شود که منجر به تغییر شکل فضایی مولکول‌های غشایی نوتروفیل با نام **اینتگرین**^۱ می‌گردد، این عمل میل پیوندی آنها برای اتصال به **مولکول‌های چسبان بین سلول**^۲ (ICAMs) موجود روی اندوتلیوم را افزایش می‌دهد.

اگر چه انواع گوناگونی از جاذب‌های شیمیایی وجود دارند، ولی کموکاین‌ها مهمترین آنها می‌باشند و به طورانتخابی، اتصال، کموتاکسی و فعال شدن زیرگروه خاصی از لکوسیت‌ها را کنترل می‌کنند. کموکاین‌های التهابی معمولاً در پاسخ به عفونت یا در نتیجه پاسخ سلول‌ها به سایتوکاین‌های پیش‌التهابی القا می‌شوند. کموکاین‌ها با تحریک چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم عروق خونی، منجر به حرکت این سلول‌های به جایگاه‌های گوناگون در بافت می‌شوند. پس از مهاجرت به بافت‌ها، لکوسیت‌ها به سمت غلظت‌های بیشتر کموکاین در جایگاه عفونت حرکت می‌کنند. بنابراین فاگوسیت‌ها و جمعیتی از لنفوسیت‌های اجرایی به کانون التهاب جذب می‌شوند.

یکی از وظایف عمده سلول‌های جذب شده به جایگاه التهاب، فاگوسیتوز ارگانسیم‌های مهاجم می‌باشد. الی مچنیکوف فرآیند فاگوسیتوز را در سال ۱۸۸۰ شرح داد و نقش اساسی آن را در التهاب توضیح داد. او این گونه فرض کرد که گلبول‌های سفید خونی که پاتوژن‌ها را به داخل کشیده و ازبین می‌برند، سلول‌های اجرایی اصلی در ایمنی بوده و براساس قضاوت او بسیار مهم‌تر از دفاع با واسطه اجزای سرم (آنتی‌بادی‌ها) بودند. مچنیکوف در نسبت دادن نقش حیاتی فاگوسیتوز سلول‌ها، قضاوتی صحیح داشت و امروزه می‌دانیم که فقدان این عملکرد منجر به نقایص شدید ایمنی می‌گردد. فرآیند عمومی فاگوسیتوز باکتری‌ها در شکل ۳-۶ نشان داده شده است.

1-integrin

2-intracellular adhesion molecules (ICAMS)



شکل ۳-۶: (a) میکروگراف الکترونی از یک ماکروفاژ که به باکتری *E. coli* حمله کرده است. منوسیت ها توسط فاکتورهای محلول مترشحه از ماکروفاژها فعال می شوند. (b) مراحل فاگوسیتوز یک باکتری

میکروارگانیزم ها به درون کشیده شده و در داخل ماکروفاژ لیز می شوند و محصولات حاصل از لیز، به خارج می ریزند. این محصولات شامل مولکول های PAMP می باشند که به پذیرنده های سلولی متصل شده و برای حضور پاتوژن ها اعلام خطر می کنند.

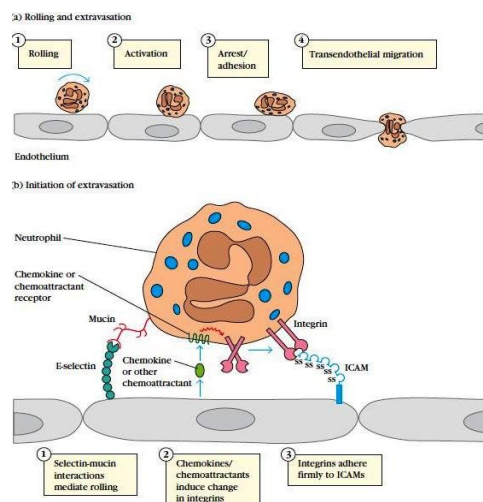
- خروج لکوسیت از رگ ، فرآیندی چند مرحله ای و بسیار تنظیم شده می باشد

فرآیند شدت تنظیم شده خروج از رگ ، مسئول مهاجرت لکوسیت ها از گردش خون به جایگاه عفونت می باشد. زمانی که پاسخ التهابی شکل می گیرد، سایتوکاین های مختلف و سایر واسطه های التهابی، روی اندوتلیوم عروق خونی موضعی اثر گذاشته و باعث افزایش بیان مولکول های چسبان سلولی^۱ (CAMs) می شوند. اپی تلیوم تحت تأثیر قرار گرفته، اپی تلیوم ملتهب یا فعال شده خوانده می شود. از آنجایی که به طور کلی، نوتروفیل ها اولین سلول هایی می باشند که به اندوتلیوم ملتهب متصل شده و به سمت بافت از عروق خارج می شوند. خروج از رگ، نوتروفیل ها را با چالش های زیادی مواجه می کند. ابتدا آنها باید اندوتلیوم ملتهب را شناسایی کرده و سپس محکم به آن اتصال یابند به طوری که با جریان خون جدا

1-cell adhesion molecules

نشوند؛ و نوتروفیل‌ها در حالی که به دیواره رگ چسبیده‌اند باید به لایه اندوتلیال نفوذ کرده و به بافت‌های زیرین دسترسی پیدا کنند.

خروج از رگ نوتروفیل را می‌توان به چهار مرحله تقسیم نمود: ۱- غلتیدن ۲- فعال شدن توسط تحریک جاذب شیمیایی ۳- توقف و چسبیدن ۴- مهاجرت از بین اندوتلیال (شکل ۳-۷a). در گام نخست، نوتروفیل‌ها توسط واکنش با میل پیوندی پایین بین گلیکوپروتئین‌های موسینی روی نوتروفیل و سلکتین‌های روی سلول‌های اندوتلیال به شکل ضعیفی به اندوتلیوم می‌چسبند (شکل ۳-۷b).



شکل ۳-۷: (a) غلتیدن نوتروفیل و خروج آن از رگ. (b) مولکول‌های چسبان سلولی و کموکاین‌های دخیل در خروج نوتروفیل از رگ.

در غیاب پیام‌های اضافی، میانکنش‌های ضعیف بین نوتروفیل و اندوتلیال به سرعت توسط نیروی حاصل از جریان خون شکسته می‌شوند. همچنان که نواحی سطح نوتروفیل پی‌درپی متصل و جدا می‌شوند، نوتروفیل در طول اندوتلیوم می‌غلتد.

زمانی که نوتروفیل در طول اندوتلیوم می‌غلتد، با کموکاین‌ها یا سایر مواد جاذب شیمیایی جایگاه التهاب مواجه می‌شود. برهمکنش‌های بعدی بین اینتگرین‌ها و ICAM‌ها، سبب

پایداری چسبندگی نوتروفیل به سلول اندوتلیال می‌گردد و سلول را قادر می‌سازد تا از بین سلول‌های اندوتلیوم عبور کند.

– مولکول‌های محلول و پذیرنده‌های غشایی

سیستم ایمنی ذاتی برای اعمال اجرایی خود هم از پذیرنده‌های متصل به غشا هم از مولکول‌های محلول بهره می‌برد. برخی از مولکول‌های محلول در جایگاه عفونت تولید شده و به طور موضعی عمل می‌کنند. این مولکول‌های محلول شامل پپتیدهای ضد میکربی، دفن‌سین‌ها و کاتلیسیدین‌ها می‌باشند و همانند اینترفرون‌ها که گروه مهمی از سایتو کاین‌های با فعالیت ضد ویروسی می‌باشند، در زیر و به طور کاملتر در فصل ۱۲ بحث خواهند شد. سایر عوامل محلول اجرایی، در جایگاه‌های دورتری تولید شده و از طریق گردش خون به بافت‌های هدف خود می‌رسند. پروتئین‌های کمپلمان و پروتئین‌های مرحله حاد نیز در این گروه قرار می‌گیرند. ماهیت این عوامل اجرایی و همراهی آنها در دفاع میزبان در زیر بحث شده است.

– پپتیدهای ضد میکربی در دفاع ذاتی علیه باکتری‌ها و قارچ‌ها شرکت دارند

پپتیدهای با فعالیت ضد میکربی از انسان، قورباغه، حشرات، نماتود و برخی گونه‌های گیاهی جدا شده‌اند (جدول ۲-۳).

TABLE 3-2 Some antimicrobial peptides		
Peptide	Typical producer species*	Typical microbial activity*
Defensin family α -Defensins	Human (found in paneth cells of intestine and in cytoplasmic granules of neutrophils)	Antibacterial
β -Defensins	Human (found in epithelia and other tissues)	Antibacterial
Cathelicidins	Human, bovine	Antibacterial
Magainins	Frog	Antibacterial; antifungal
Cecropins	Silk moth	Antibacterial
Drosomycin	Fruit fly	Antifungal
Spinigerin	Termite	Antibacterial; antifungal

*In many cases, production of the indicated antimicrobial peptide or family is not limited to the typical producer but is produced by many different species. Also, some members of the indicated peptide or family may have broader antimicrobial activity than the typical one indicated.

این شیوه دفاعی کم‌تر تکامل یافته و حفاظت شده، بیش از ۸۰۰ پپتید ضد میکربی گوناگون از آن شناخته شده که گواهی بر کارآمدی آن می‌باشد. طول این مولکول‌ها از ۶۰ تا ۵۹ اسید آمینه متغیر بوده و بیشتر آنها بارالکتریکی مثبت دارند. دفسین‌های انسانی پپتیدهای کاتیونی با ۲۹ تا ۳۵ زیر واحد اسید آمینه دارای شش واحد سیستمین ثابت و دو یا سه پیوند دی‌سولفید بوده که موجب پایداری ساختار سه بعدی آن می‌گردند. آنها طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها مثل استافیلوکوک اورئوس، استرپتوکوک پنومونیه، E.coli، سود و موناس ائروجینوزا و هموفیوس آنفولانزا را نابود می‌کنند. نوتروفیل‌ها منابع غنی این پپتیدها بوده در حالی که منابع دیگری نیز وجود دارند. مثلاً سلول‌های پانت^۱، آنها را به داخل روده و سلول‌های اپی‌تلیال پانکراس و کلیه دفسین‌ها^۲ را به داخل سرم ترشح می‌کنند. به طور معمول دفسین‌ها، میکرب‌ها را به سرعت و در عرض چند دقیقه می‌کشند حتی پپتیدهای ضد میکربی با سرعت عمل پایین نیز میکرب‌ها را طی ۹۰ دقیقه از بین می‌برند.

پپتیدهای ضد میکربی بیشتر با تخریب غشای میکرب‌ها عمل خود را انجام می‌دهند. اگرچه مکانیسم اصلی عملکرد آنها تخریب غشا می‌باشد ولی این پپتیدها موجب وقایع دیگری مانند مهار سنتز DNA، RNA و پروتئین‌ها و فعال کردن آنزیم‌های ضد میکربی نیز می‌گردند. پپتیدهای ضد میکربی نه تنها به قارچ‌ها و باکتری‌ها حمله می‌کنند، بلکه نشان داده شده که لیپوپروتئین‌های پوشش برخی از ویروس‌ها مثل ویروس آنفولانزا و هر پس ویروس‌ها نیز، اهداف کارآمدی برای عملکرد آنها می‌باشند.

- پروتئین‌های پاسخ فاز حاد در ایمنی ذاتی شرکت دارند

در طی سال‌های ۱۹۲۰ تا ۱۹۳۰ (قبل از شناسایی آنتی‌بیوتیک‌ها) توجه زیادی به کنترل پنومونی ناشی از پنوموکوک می‌شد. محققان شاهد تغییراتی در غلظت چندین پروتئین سرمی

1-paneth cells

2-defensins

در طول فاز حاد بیماری بودند. این تغییرات سرمی، در مجموع پاسخ فاز حاد^۱ (APR) خوانده می‌شوند؛ خصوصیات فیزیولوژیک بسیاری از پروتئین‌های فاز حاد^۲ هنوز ناشناخته می‌باشند. اما می‌دانیم که برخی از آنها مانند اجزای سیستم کمپلمان و پروتئین واکنشگر C بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت می‌باشند. پاسخ فاز حاد از طریق پیام‌های تولید شده در جایگاه عفونت تحریک شده و از طریق گردش خون منتقل می‌گردند. کبد یکی از جایگاه‌های اصلی تولید پروتئین‌های APR می‌باشد و سایتوکاین‌های پیش التهابی $TNF-\alpha$ ، IL-1 و IL-6 پیام‌های اصلی مسئول القای پاسخ فاز حاد می‌باشند. تولید این سایتوکاین‌ها یکی از پاسخ‌های ابتدایی فاگوسیت‌ها می‌باشد.

پروتئین واکنشگر C به خانواده پروتئین‌های پنتامر به نام پنتراکسین‌ها^۳ تعلق داشته که واکنش آن با بیگانه، به کلسیم وابسته می‌باشد. از میان لیگاندهای CRP می‌توان به پلی ساکاریدهای کپسول بسیاری از سویه‌های پنوموکوک و فسفوریل کولین موجود در سطح بسیاری از میکرب‌ها اشاره کرد. اتصال CRP به این لیگاندها موجب افزایش فاگوسیتوز و فعال شدن حمله با واسطه کمپلمان می‌گردد. لکتین متصل شونده به مانور (MBL) پروتئین فاز حادی می‌باشد که الگوهای مولکولی حاوی مانند سطح میکرب‌ها را شناسایی کرده و با اتصال به آنها موجب هدایت حمله کمپلمان می‌گردد.

- ایمنی ذاتی از پذیرنده‌های گوناگونی جهت شناسایی پاتوژن استفاده می‌کند

تعدادی از مولکول‌های شناسایی کننده الگو شناسایی شده‌اند و چندین نمونه از آنها در جدول ۳-۳ آورده شده‌اند.

1-acute phase response

2-acute phase response proteins

3-pentraxins

TABLE 3-3 Receptors of the innate immune system		
Receptor (location)	Target (source)	Effect of recognition
Complement (bloodstream, tissue fluids)	Microbial cell wall components	Complement activation, opsonization, lysis
Mannose-binding lectin (MBL) (bloodstream, tissue fluids)	Mannose-containing microbial carbohydrates (cell walls)	Complement activation, opsonization
C-reactive protein (CRP) (bloodstream, tissue fluids)	Phosphatidylcholine, pneumococcal polysaccharide (microbial membranes)	Complement activation, opsonization
Lipopolysaccharide (LPS) receptor;* LPS-binding protein (LBP) (bloodstream, tissue fluids)	Bacterial lipopolysaccharide (gram-negative bacterial cell walls)	Delivery to cell membrane
Toll-like receptors (cell surface or internal compartments)	Microbial components not found in hosts	Induces innate responses
NOD [†] family receptors (intracellular)	Bacterial cell wall components	Induces innate responses
Scavenger receptors (SRs) (cell membrane)	Many targets; gram-positive and gram-negative bacteria, apoptotic host cells	Induces phagocytosis or endocytosis

* LPS is bound at the cell membrane by a complex of proteins that includes CD14, MD-2, and a TLR (usually TLR4).

[†] Nucleotide-binding oligomerization domain.

شاید پذیرنده‌های شبه Toll مهم‌ترین آنها باشند. سایر آنها پروتئین‌های محلول در گردش می‌باشند که در خون و مایعات بافتی حضور دارند یا پروتئین‌های غشایی روی سطح ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک هستند. MBL و CRP پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو بوده که به سطح میکرب‌ها متصل شده و فاگوسیتوز آنها را افزایش داده یا آنها را به اهدافی جهت لیز با واسطه کمپلمان تبدیل می‌کنند. یکی از پذیرنده‌های محلول سیستم ایمنی ذاتی، پروتئین متصل شونده به LPS (LBP) هنوز یکی از مهم‌ترین بخش‌های سیستم شناسایی و پیام‌رسانی در پاسخ به LPS باکتری‌های گرم منفی می‌باشد. پروتئین‌های NOD (دومین اولیگومریزه شونده متصل به نوکلئوتید) جزو گروهی از پذیرنده‌ها بوده که در ایمنی ذاتی نقش دارند. این پروتئین‌ها سیتوبلاسمی بوده و دو عضو از این خانواده (NOD1, NOD2) محصولات مشتق از پپتیدوگلیکان باکتری‌ها را شناسایی می‌کنند. NOD1 به تری پپتید ناشی از شکست پپتیدوگلیکان دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت را شناسایی می‌کند. پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو در غشا شامل پذیرنده‌های رفتگر^۱ (SRs) نیز می‌باشند که بر اتصال و فاگوسیتوز باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی و همچنین فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک توسط ماکروفاژها و بسیاری از سلول‌های دندریتیک نقش دارند.

- پذیرنده‌های شبه Toll

پروتئین Toll اولین بار طی دهه ۱۹۸۰ هنگامی که محققان آلمانی دریافتند که مگس‌های سرکه فاقد Toll نمی‌توانند به خوبی محور پستی - شکمی را تشکیل دهند، مورد توجه قرار گرفت (Toll اشاره به مگس‌های جهش یافته‌ای دارد که آناتومی غیر معمول داشته و به زبان عامیانه آلمانی به معنای عجیب و غریب می‌باشد). Toll یک پروتئین پذیرنده و پیام‌رسان می‌باشد؛ این مولکول‌ها در ایمنی ذاتی نقش داشته و با نام پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) شناخته می‌شوند. در سال ۱۹۹۶ جولز هافمن^۱ و برونولمایتر^۲ دریافتند که جهش در Toll، مگس‌های سرکه را مستعد ابتلا به عفونت‌های کشنده با آسپرژیلوس فومیگاتوس می‌کند (شکل ۸-۳).



شکل ۸-۳: عفونت قارچی شدید در یک مگس میوه با یک جهش در مسیر پیام‌رسانی ضروری جهت تولید پپتید ضد قارچی دروزومايسين.

یک سال بعد در سال ۱۹۹۷ روسلان مدژیتوف^۳ و چارلز جینوی^۴ پروتئین انسانی Toll را کشف کردند که دومن سیتوپلاسمی آن با دومن سیتوپلاسمی Toll همسانی داشت. بعدها

1-Jules Hoffman

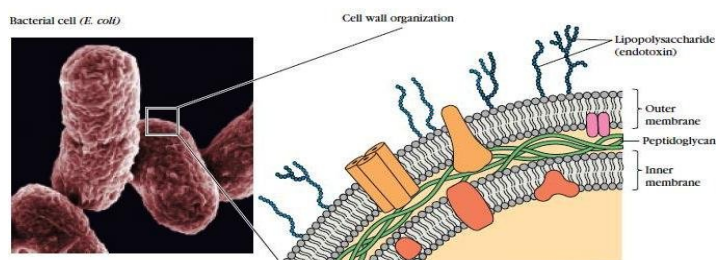
2-Bruno Lemaitre

3- Ruslan Medzhitov

4-Charles Janeway

این پروتئین انسانی TLR4 نامیده شد. این اولین شاهدهی بود که یک مسیر پاسخ ایمنی در میان مگس‌های سرکه و انسان‌ها حفظ شده باقی مانده بودند. در سال ۱۹۹۸ با بررسی موش‌های جهش یافته مشخص گردید که TLRها بخشی از فیزیولوژی طبیعی ایمنی در پستانداران می‌باشند.

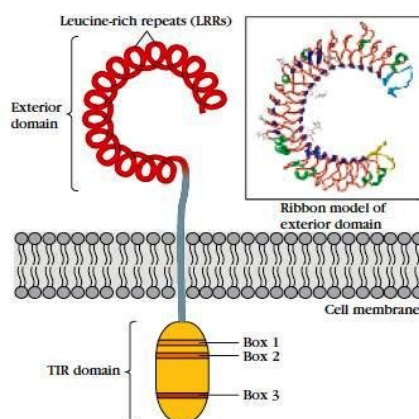
موش‌های هموزیگوت در جایگاه lps به لیپوپلی ساکارید مقاوم بودند؛ LPS با نام اندوتوکسین نیز شناخته می‌شود که در دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی حضور دارد (شکل ۹-۳).



شکل ۹-۳: لیپوپلی ساکارید (LPS) در دیواره سلولی *E. coli*

در انسان، اندوتوکسین ناشی از عفونت شدید باکتریایی می‌تواند منجر به شوک سپتیک گردد. هر ساله تقریباً ۲۰۰۰۰ نفر در اثر شوک سپتیک ناشی از باکتری‌های گرم منفی جان خود را از دست می‌دهند، بنابراین قابل توجه است که برخی از سویه‌های جهش یافته موش به دوزهای کشنده LPS مقاوم می‌باشند. تعیین توالی DNA آشکار ساخت که ژن lps موشی یک شکل جهش یافته از پذیرنده شبه Toll (TLR4) را کد می‌کند که تنها در یک اسید آمینه با شکل طبیعی خود متفاوت می‌باشد. این بررسی به وضوح آشکار ساخت که TLR4 نقش مهمی در شناسایی LPS بازی می‌کند. در سال‌های اخیر بسیاری از محققان نشان داده‌اند که TLRهای متعددی وجود دارند و تاکنون ۱۱ عضو انسانی و ۱۲ عضو موشی این خانواده کشف شده‌اند.

پذیرنده‌های شبه Toll جزو پروتئین‌های غشایی بوده که دارای یک دومن ساختمانی خارج سلولی با توالی‌های تکراری ۲۴ تا ۲۹ اسید آمینه‌ای می‌باشند. این توالی‌های ساختاری، توالی‌های غنی از لوسین^۱ (LRRs) نام دارند (شکل ۱۰-۳).



شکل ۱۰-۳: ساختار یک پذیرنده شبه Toll. TLR یک ناحیه خارجی با توالی‌های تکراری غنی از لوسین (LRR)، یک دومن داخلی غشایی و یک دومن تحت عنوان TIR دارند. جایگاه اتصال به لیگاند در بین LRRها می‌باشد. دومن TIR با دومن‌های TIR سایر اعضای مسیر انتقال پیام TLR واکنش می‌دهد. سه توالی بسیار حفاظت شده از اسیدهای آمینه تحت عنوان جعبه‌های ۱، ۲ و ۳ برای این واکنش ضروری بوده و مشخصه دومن‌های TIR می‌باشد.

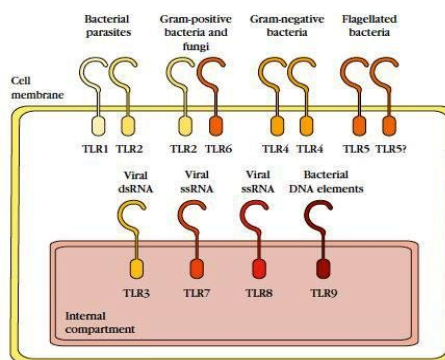
تمام TLRها دارای چندین LRR بوده و بخشی از این LRRها، دومن اتصال به لیگانه TLR را تشکیل می‌دهند. دومن داخلی سلولی TLRها، دومن TIR (پذیرنده Toll/IL-1) خوانده می‌شود و اشاره به همسانی بین دومن‌های سیتوپلاسمی TLRها و معادن آن در پذیرنده IL-1 دارد.

همان‌گونه که شکل ۱۰-۳ نشان می‌دهد، دومن TIR سه ناحیه داشته که در بین تمام اعضای خانواده TLR بسیار حفاظت شده می‌باشند و جعبه‌های ۱، ۲ و ۳ نامیده می‌شوند. این

1-leucine reach repeats

جعبه‌ها به عنوان جایگاه اتصال پروتئین‌های داخل سلولی شرکت کننده در مسیرهای انتقال پیام TLRها عمل می‌کنند.

عملکرد ۹ عضو از TLRهای انسانی شناخته شده است، به طوری که هر TLR، گنجینه‌ای متمایز از مولکول‌های بسیار حفاظت شده پاتوژن را شناسایی می‌کند. سری کامل TLRهای موشی یا انسانی قادرند محدوده گسترده‌ای از ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و حتی برخی از بیروتوزوآها را شناسایی کنند. عملکرد ولیگاندهای TLRهای انسانی در شکل ۳-۱۱ مشخص شده است.



TLRs	Ligands	Target microbes
TLR1	Triacyl lipopeptides	Mycobacteria
TLR2	Peptidoglycans GPI-linked proteins Lipoproteins Zymosan	Gram-positive bacteria Trypanosomes Mycobacteria Yeasts and other fungi
TLR3	Double-stranded RNA (dsRNA)	Viruses
TLR4	LPS F-protein	Gram-negative bacteria Respiratory syncytial virus (RSV)
TLR5	Flagellin	Bacteria
TLR6	Diacyl lipopeptides Zymosan	Mycobacteria Yeasts and fungi
TLR7	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR8	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR9	CpG unmethylated dinucleotides Dinucleotides Herpesvirus infection	Bacterial DNA Some herpesviruses
TLR10,11	Unknown	Unknown

شکل ۳-۱۱: TLRها و لیگاندهای آن‌ها. TLRهایی که با لیگاندهای خارج سلولی واکنش می‌دهند در غشای پلاسمایی مستقر می‌باشند. TLRهایی که به لیگاندهای داخل سلولی متصل می‌شوند در غشاهای داخلی واقع شده‌اند. برخی از TLRها با TLRهای دیگر دایمرهایی تشکیل می‌دهند. TLR4 با خودش یا با TLR5 دایمر تشکیل می‌دهد. TLRهای دیگر به صورت مونومر یا دایمر عمل می‌کنند.

لیگاندهای TLR ها، اجزای ضروری پاتوژن ها می باشند. مثلاً یک ویروس نمی تواند بدون اسیدنوکلیک خود فعالیت کند، باکتری گرم منفی نمی تواند بدون دیواره های حاوی LPS ایجاد شود و قارچ ها می بایست پلی ساکراید زیموزان را در ترکیب دیواره سلولی خود به کاربرند. برای پاتوژن ها به سادگی این امکان وجود ندارد که شکل جهش یافته ای از ساختارهای ضروری خود را بیان کنند و از این طریق مانع از شناسایی توسط TLR ها شوند. همان گونه که شکل ۱۱-۳ نشان می دهد، TLR هایی که لیگاندهای خارج سلولی را شناسایی می کنند در سطح سلول ها قرار داشته، در حالی که آنهایی که لیگاندهای داخل سلولی را شناسایی می کنند (مثل RNA ویروسی یا قطعات DNA باکتریایی) در داخل سلول حضور دارند.

چندین پذیرنده شبه Toll مثل TLR های ۱، ۲، ۴ و ۶ به صورت دایمر عمل می کنند. TLR4 هومودایمر تشکیل داده و سایرین، با دیگر TLR ها هتروداایمر ایجاد می کنند. جفت های TLR های ۳، ۷، ۸، ۹ هنوز یافت نشده اند و ممکن است به صورت منومر عمل کنند. برخی داده ها حاکی از آن هستند که TLR5 نیز ممکن است به صورت هومودایمر باشد.

جفت شدن TLR ها، روی ویژگی آنها اثر می گذارد؛ TLR2 جفت شده با TLR6 به طیف وسیعی از مولکول های میکرب ها مثل پپتید و گلیکان، زیموزان و لیپوپپتید باکتری ها متصل می گردد، در حالی که TLR2 جفت شده با TLR1 لیپو پروتئین باکتریایی و برخی از پروتئین های سطحی ویژه انگل ها را شناسایی می کند. TLR5 فلاژلین را که ترکیب عمده ساختار تازک باکتری ها می باشد را شناسایی می کند.

TLR3، RNA دو رشته ای (dsRNA) که پس از عفونت ویروسی در سلول ها نمایان می شود را شناسایی کرده و RNA تک رشته ای (ssRNA) لیگاندی برای TLR7، TLR8 می باشد. در نهایت، TLR9 توالی سیتوزین غیر متیله متصل به گوانین (CGP) را در

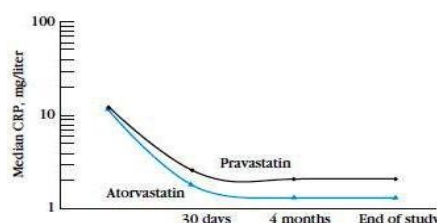
DNA شناسایی کرده و پاسخ‌های مربوط به آن را راه‌اندازی می‌کند. چنین توالی‌های غیر متیله‌ای در DNA میکربی به وفور یافته شده و در DNA مهره‌داران بسیار نادر می‌باشد.

- تمرکز بالینی

CRP شاخص کلیدی خطرات قلبی - عروقی می‌باشد

بیماری‌های قلبی عروقی عامل اصلی مرگ در اروپا و آمریکا بوده و پس از بیماری‌های عفونی عامل عمده مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشند. شایع‌ترین علت بیماری‌های قلبی - عروقی، تصلب شرایین می‌باشد که تجمعی پیش‌رونده از لیپیدها و عوامل رشته‌ای در شریان می‌باشد. تصلب شرایین بیماری پیچیده‌ای می‌باشد که هنوز کاملاً شناخته نشده است با این وجود، شواهد نشان می‌دهند که التهاب، عامل مهمی در پیشرفت تصلب شرایین می‌باشد. با بررسی جانورانی که با رژیم غذایی القا کننده تصلب شرایین تغذیه شده بودند و مقایسه دیواره عروق آنها با حیوانات کنترل، برای اولین بار ارتباط میان التهاب و این بیماری را مطرح کرد. یافته‌های میکروسکوپی نشان می‌دادند که دیواره عروقی حیوانات کنترل فاقد لکوسیت بود، در حالی که لکوسیت‌های فراوانی به طور محکم به دیواره عروق حیوانات چسبیده بودند. بررسی‌های بیشتر نشان داد که لکوسیت‌ها نقش مهمی در شکل‌گیری پلاک‌های عروقی دارند. در مراحل ابتدایی بیماری، منوسیت‌ها به دیواره شریان‌ها چسبیده و پس از عبور از سلول‌های اندوتلیال به ماکروفاژ تمایز می‌یابند. پذیرنده‌های رفتگر ماکروفاژها، به ذرات لیپوپروتئین متصل می‌شوند و آنها را به درن می‌کشند و قطرات چربی در آنها تجمع یافته و ظاهری کف‌آلود به این سلول‌های می‌دهند. این ماکروفاژها، آنزیم‌های پروتئولیتیک، سایتوکاین‌ها و واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS) را ترشح می‌کنند. پروتئازها، ماتریکس خارج سلولی را به صورت موضعی تخریب کرده که این ماتریکس طی فرآیندهای ترمیمی دوباره ساخته می‌شود. سایتوکاین‌ها و ROS، التهاب را تشدید کرده، سلول‌ها و لیپیدهای بیشتری به پلاک‌های تازه تشکیل شده

اضافه می‌شوند که این امر موجب باریک شدن شریان گشته و آن را در معرض انسداد قرار می‌دهد. انسداد عروق قلب، انفارکتوس قلبی نامیده می‌شود. توقف جریان خون در قلب بدلیل انسداد عروق، مانع از اکسیژن رسانی به عضله قلب می‌شود (حمله قلبی). در بسیاری از موارد، اولین حمله قلبی کشنده می‌باشد. بنابراین، شناسایی اشخاصی که در معرض خطر اولین حمله قلبی هستند بسیار سودمند خواهد بود، به گونه‌ای که درمان‌های پیشگیرانه و تغییرات سبک زندگی در مورد آنها اعمال می‌گردد.



درمان با استاتین‌ها سبب کاهش CRP می‌شود.

ارتباط بین التهاب و تشکیل پلاک، محققان را بر آن داشت تا شاخص‌های التهابی را به عنوان پیش‌بینی کننده حوادث قلبی عروقی بررسی کنند. در یک بررسی، میزان چندین شاخص التهابی مثل IL-6، پذیرنده محلول $\text{TNF-}\alpha$ و CRP در سرم مردان و زنان اندازه‌گیری شد. علاوه بر شاخص‌های التهابی فوق، عامل خطر مشهور به نام کلسترول و شاخص‌های مرتبط با آن^۱ (HDL, LDL) نیز بررسی شدند. سابقه پزشکی بیماران نیز طی دوره‌ای بررسی گردید و داده‌های مربوط به سابقه پزشکی و روش‌های زندگی که در زیر آمده و خطر بیماری قلبی را افزایش می‌دهند، مقایسه شدند:

- مصرف بالای الکل

۱ - HDL (لیپوپروتئین‌های باکالی بالا) که اغلب به طور نادرستی، کلسترول خوب و LDL (لیپوپروتئین‌های باکالی پایین) که اغلب کلسترول بد خوانده می‌شود، ترکیبی از کلسترول و پروتئین می‌باشد. افزایش LDL عامل خطری برای بیماری قلبی عروقی می‌باشد.

- سیگار
- چاقی
- عدم فعالیت فیزیکی کافی
- فشار خون بالا
- دیابت

گروه‌ها به مدت ۶ تا ۸ سال بررسی شدند و میزان حملات قلبی کشنده و غیر کشنده ثبت گردید. از شاخص‌های التهابی مورد بررسی تنها CRP با خطر بالای بیماری عروق کرونر قلب ارتباط داشت. با مقایسه مقدار مورد انتظار CRP در بیماران با نسبت‌های مختلف (کلسترول تام بر کلسترول متصل به HDL) مشخص شد که این شاخص التهابی با افزایش خطر ابتلا به بیماری در ارتباط می‌باشد.

در دهه گذشته استفاده از داروهای کاهنده کلسترول با نام Statin ها رو به افزایش گذاشته است. این داروها سنتز کلسترول را سرکوب کرده و التهاب را نیز کاهش می‌دهند. محققان دریافته‌اند که تجویز استاتین‌ها سبب کاهش قابل توجهی در میزان CRP می‌شود. همچنین مشخص شده که در پی درمان با استاتین‌ها میزان CRP افراد تاحد ۲ میلی‌گرم در لیتر یا بیشتر، کاهش می‌یابد. میزان حمله قلبی در چندی افرادی به مراتب کمتر از بیمارانی می‌باشد که CRP بالاتر از ۲ میلی‌گرم در لیتر دارند.

شواهد مربوط به ارتباط میان بیماری قلبی و عروقی و التهاب، طی سالهای متمادی بدست آمده است. نظر به نقش بنیادی CRP به عنوان فاکتوری در ایمنی ذاتی، یافته‌های اخیر این فرضیه را به طور قوی اثبات می‌کنند که مقادیر CRP در ارزیابی خطر حملات قلبی بسیار مفید می‌باشد. مشخص شده است که درمان با استاتین که اساساً به منظور کاهش کلسترول به کار می‌رود، موجب کاهش مقدار CRP نیز می‌گردد و این یافته‌ها مؤید فرضیه ارتباط التهاب با بیماری قلبی – عروقی می‌باشند.

- انواع سلول‌های ایمنی ذاتی

به طور معمول، انواع گوناگونی از سلول‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند. نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، منوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی بازیگران اصلی می‌باشند. نقش انواع سلول‌های دخیل در ایمنی ذاتی در شکل ۱۲-۳ نشان داده شده است.

Cell type	Neutrophils	Macrophages	Dendritic cells	Natural killer cells
Function	Phagocytosis Reactive oxygen and nitrogen species Antimicrobial peptides	Phagocytosis Inflammatory mediators Antigen presentation Reactive oxygen and nitrogen species Cytokines Complement proteins	Antigen presentation Costimulatory signals Reactive oxygen species Interferon Cytokines	Lysis of viral-infected cells Interferon Macrophage activation

شکل ۱۲-۳: لکوسیت‌های اصلی ایمنی ذاتی

- نوتروفیل‌ها جهت فاگوسیتوز و کشتار تخصصی یافته‌اند

نوتروفیل‌ها، اولین سلول‌های مهاجر از خون به جایگاه عفونت می‌باشند و با ابزارهای متنوعی برای مقابله با عوامل عفونی از راه می‌رسند. اگرچه فاگوسیتوز ابزار اصلی نوتروفیل علیه مهاجمان می‌باشد، مکانیسم‌های دیگری نیز برای تحت کنترل در آوردن و حذف پاتوژن‌ها دارند. نوتروفیل‌ها پذیرنده‌های شبه Toll مختلفی را بر سطح خود عرضه می‌کنند. TLR2 به آنها این امکان را می‌دهد تا پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم مثبت را شناسایی کنند و TLR4 ، LPS باکتری‌های گرم منفی را شناسایی می‌کند. علاوه بر TLRها ، PRPهای دیگری نیز روی سطح نوتروفیل‌ها وجود دارند.

اگر چه نوتروفیل‌ها مستقیماً قادر به شناسایی پاتوژن می‌باشند ولی اتصال وفاگوسیتوز آنها زمانی که باکتری‌ها با آنتی‌بادی یا اجزای کمپلمان یا هر دو نشاندار می‌شوند، به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. حتی در غیاب آنتی‌بادی‌های اختصاصی، پروتئین‌های کمپلمان موجود در سرم می‌توانند به صورت قطعاتی روی سطح پاتوژن‌ها رسوب کرده و اتصال نوتروفیل‌ها را تسهیل نمایند و در پی آن ، فاگوسیتوز سریع‌تر صورت می‌گیرد.

دو ابزار ضد میکربی دیگر (حملات اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو) در دفاع بسیار کارآمد و هماهنگ نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و ماکروفاژها نقش دارند. بازوی اکسیداتیو، واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS) و نیتروژن (RNS) را به خدمت می‌گیرد. ROS و RNS توسط مجموعه آنزیمی NADPH فاگزوم اکسیداز (Phox) تولید می‌شوند. میکرب‌های فاگوسیت شده به داخل واکوئول‌هایی با نام فاگزوم کشیده می‌شوند و در آنجا واسطه‌های فعال اکسیژن به عنوان میکرب کش استفاده می‌شوند. اکسیژن مورد استفاده توسط آنزیم Phox برای تولید ROS، از فرآیند متابولیکی با نام **انفجار تنفسی**^۱ تهیه می‌شود که طی آن برداشت اکسیژن توسط سلول چندین برابر می‌گردد. ROS شامل مخلوطی از **آنیون سوپراکسید (OS⁻)**، **پراکسید هیدروژن (H₂O₂)** و **اسید هیپوکلرو (HOCl)** می‌باشند. با شروع روند فاگوسیتوز، NADPH اکسیداز فاگزومی فعال شده و ROS، توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شوند. سپس این مجموعه آنزیمی سوپراکسیدها را تولید می‌کند. (شکل ۱۳-۳). سایر واسطه‌های فعال اکسیژن از سوپراکسیدها مشتق می‌شوند.

همان‌گونه که شکل ۱۳-۳ نشان می‌دهد، میانکنش نیتریک اکساید با سوپراکسید، واسطه‌های فعال نیتروژن را تولید می‌کند. بنابراین، انفجار تنفسی هم در ساخت ROS و هم RNS شرکت دارد. اهمیت دفاع ضد میکربی NADPH اکسیداز فاگزومی و محصولات مشتق از آن با افزایش قابل توجه استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و قارچی در بیماران مبتلا به **بیماری گرانولوماتوز مزمن**^۲ نشان داده شده است.

برخی پاتوژن‌ها مانند مخمر *کاندیدا آلبیکنس* و باکتری *استافیلورئوس*، تنها توسط حملات اکسیداتیو به صورت کامل کشته نمی‌شوند. دفاع غیر اکسیداتیو، ظرفیت دفاعی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را در برابر میکرب‌ها شدیداً افزایش می‌دهد. دفاع غیر اکسیداتیو با الحاق گرانول‌های نوتروفیل‌ها به فاگزوم و اضافه نمودن پپتیدها و پروتئین‌های ضد

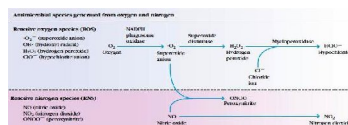
1-respiratory burst

2-chronic granulomatous disease

میکربی خود به آنها، صورت می‌پذیرد. یکی از پروتئین‌ها، پروتئین باکتری کش افزایش دهنده نفوذپذیری (BPI) می‌باشد که ۵۵ کیلو دالتون بوده و با میل پیوندی بالا به LPS دیواره باکتری‌های گرم منفی متصل شده و سبب تخریب غشای داخلی باکتری‌ها می‌گردد. سایر عوامل گرانولی نوتروفیل‌ها شامل آنزیم‌هایی مثل پروتئازها و لیزوزیم‌ها می‌باشند که سبب تخریب هیدرولیتیک اجزای ضروری ساختار میکرب‌ها می‌گردند. پپتیدهای ضد میکروبی شامل دفن‌سین‌ها و کاتلیسیدین‌ها بوده که پپتیدهایی کایتونی با فعالیت گسترده ضد میکربی می‌باشند.

- ماکروفاژها از چندین ابزار ضد پاتوژن بهره می‌گیرند

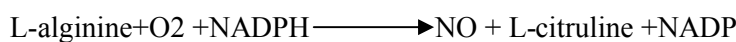
ماکروفاژهای در حال استراحت، با محرک‌های مختلفی فعال می‌شوند. TLR های سطح ماکروفاژها، اجزای میکربی مانند LPS، پپتیدوگلیکان و فلاژلین را شناسایی کرده و پذیرنده‌های سایتوکاین به عنوان بخشی از پاسخ التهابی، سایتوکاین‌های ترشح شده از سایر سلول‌ها را شناسایی می‌کنند. فعالیت بیگانه‌خواری و توانایی کشتن میکرب‌های بلعیده شده در ماکروفاژهای فعال افزایش یافته و واسطه‌های التهابی را نیز ترشح می‌کنند. آنها همچنین مقادیر بالایی از MHC-II را عرضه می‌کنند. پاتوژن‌های بلعیده شده توسط ماکروفاژها نیز توسط همان عوامل میکرب‌کشی که نوتروفیل‌ها از آن بهره می‌گیرند، به گونه‌ای کارآمد در فاگوزوم‌ها کشته می‌شوند. (شکل ۱۳-۳).



شکل ۱۳-۳: تولید واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن ضد میکربی. در نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن تولید شده که خاصیت ضد میکربی دارند. یکی از این محصولات آنیون سوپر اکساید می‌باشد که می‌تواند با یک واسطه نیتروژنی (RNS) واکنش داده و یک پراکسید نیتريت را به وجود آورد که خود RNS دیگری می‌باشد. NO نیز دچار اکسیداسیون شده و یک دی اکسید نیتروژن (NO₂) را به وجود می‌آورد.

علاوه بر آن، جنگ افزارهای شیمیایی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به خوبی شناخته شده‌اند. در پی فعال شدن با واسطه پذیرنده‌هایی مثل TLRها و یا برخورد با سایتوکاین‌های مناسب، فاگوسیت‌ها مقادیر بالایی از نیتریک اکساید سنتتاز القایی^۱ (iNOS) را بیان می‌کنند. این آنزیم با ترکیب کردن اکسیژن با L-آرژانتین، نیتریک اکساید و L-سیترولین را به وجود می‌آورد.

iNos



برای متمایز نمودن این آنزیم از سایر آنزیم‌های موجود در بدن را آنزیم NOS القایی می‌نامند.

نیتریک اکساید، فعالیت ضد میکربی قوی داشته و می‌تواند با سوپراکسید ترکیب شده و مواد ضد میکروبی قوی‌تری را ایجاد نماید. شواهد اخیر حاکی از آن است که نیتریک اکساید و مواد مشتق از آن، مسئول بیشتر فعالیت‌های ضد میکربی علیه باکتری‌ها، قارچ‌ها، انگل‌های کرمی و پروتوزوآها می‌باشند.

ماکروفاژها در کنار کشتار و پاکسازی پاتوژن‌ها، همچنین در ایجاد هماهنگی بین سلول‌ها و اعضای ایمنی نقش ایفا می‌کند.

آنها این اعمال را با ترشح سایتوکاین‌هایی مثل IL-1، TNF- α و IL-6 انجام می‌دهند. این سایتوکاین‌ها نقش عمده‌ای در تقویت پاسخ‌های التهابی بر عهده دارند. IL-1 لنفوسیت‌ها را فعال می‌کند. IL-1، IL-6 و TNF- α با اثر روی مرکز تنظیم دما در هیپوتالاموس موجب تب می‌شوند. این سایتوکاین‌ها همچنین سبب افزایش پاسخ‌های فاز حاد نیز می‌شود. ماکروفاژهای فعال، علاوه بر سایتوکاین‌ها، پروتئین‌های کمپلمان را نیز تولید می‌کنند که التهاب را تقویت نموده و در پاکسازی پاتوژن‌ها مشارکت دارند.

- سلول‌های NK یکی از مهم‌ترین خطوط دفاعی علیه ویروس‌ها بوده و پیام‌های کلیدی جهت فعال شدن سایر سلول‌ها را نیز فراهم می‌کنند.

سلول‌ها کشنده طبیعی (NK) اولین خط دفاعی علیه بسیاری از انواع عفونت‌های ویروسی می‌باشند. با بهره‌گیری از سیستم‌هایی که در فصل ۱۴ بحث خواهد شد، سلول‌های NK، سلول‌های آلوده و غیر آلوده میزبان را شناسایی نموده و سلول‌های آلوده را که مخازن بالقوه ویروس‌ها هستند، از بین می‌برند. لیز با واسطه سلول‌های NK به گونه‌ای کارآمد، عفونت را از بین برده و یا آن را تا چند روز بعد تحت کنترل نگه می‌دارد تا زمانی که سیستم ایمنی اکتسابی با سلول‌های Tc و یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروسی وارد عمل شود. با این وجود، برخی از عفونت‌های ویروسی به طور کامل توسط مکانیسم‌های ذاتی مثل سلول‌های NK، بدون کمک ایمنی اکتسابی پاکسازی می‌شوند. سلول‌های NK فعال، همچنین توانایی تولید سایتوکاین‌های مختلفی را دارند که سایر سلول‌های سیستم ایمنی را تنظیم کرده و از این رو موجب شکل‌گیری و تقویت دفاع‌های کنونی و بعدی در برابر پاتوژن می‌گردد. سلول‌های MK، دوسایتوکاین پر قدرت تنظیم کننده ایمنی ($\text{TNF-}\alpha$) $\text{IFN-}\gamma$ را تولید می‌کنند. این دو سایتوکاین می‌توانند بلوغ سلول‌های دندریتیک را تحریک کرده و هماهنگ کننده‌های کلیدی ایمنی اکتسابی و ذاتی می‌باشند و $\text{IFN-}\gamma$ واسطه قدرتمند فعال‌سازی ماکروفاژها و همچنین تنظیم کننده مهم تکوین سلول‌های T می‌باشد و ارتباط مستقیمی بین سلول‌های NK و سیستم ایمنی اکتسابی برقرار می‌کند.

- سلول‌های دندریتیک، پاتوژن‌ها را به دام انداخته و با فعال‌سازی سلول‌های T، پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را تحریک می‌کنند

میانکشی سلول‌های دندریتیک با سلول‌های T_H ، Tc در مقایسه با سایر سلول‌های ایمنی ذاتی، ارتباط گسترده‌تری بین ایمنی ذاتی و اکتسابی برقرار می‌کنند. سلول‌های دندریتیک بالغ قادرند این سلول‌ها را فعال کنند زیرا می‌توانند آنتی‌ژن‌های بیگانه را در کنار

مولکول‌های MHC کلاس I و II عرضه کرده و همچنین پیام‌های کمک تحریکی قوی را به سلول‌های T منتقل کنند. همانند عوامل ایمنی ذاتی، سلول‌های دندریتیک نابالغ از PRRهای مختلفی (به خصوص TLRها) برای شناسایی پاتوژن‌ها استفاده می‌کنند. شناسایی سبب فعال شدن سلول‌های دندریتیک شده و این سلول‌ها متحمل فرآیند بلوغ شده که در طی آن، توانایی تولید مولکول‌های MHC-II و مولکول‌های کمک تحریکی افزایش می‌یابد. سپس، سلول‌های دندریتیک به بافت‌های لنفوئید مهاجرت کرده و در آنجا آنتی‌ژن را به سلول‌های T_H محدود به MHC-II و سلول‌های Tc محدود به MHC-I عرضه می‌کنند.

پاسخ سلول‌های دندریتیک تنها محدود به نقش حیاتی آنها در مرتبط ساختن ایمنی ذاتی و اکتسابی نمی‌باشد. این سلول‌های چندکاره به صورت مستقیم نیز به پاتوژن‌هایی که شناسایی کرده‌اند، حمله می‌کنند. سلول‌های دندریتیک قادرند ROS و NO تولید کنند و همچنین گزارش شده که قادر به ساختن پپتیدهای ضد میکربی نیز می‌باشند. پاتوژن‌های فاگوسیت شده توسط سلول‌های دندریتیک، بیشتر با همان عوامل مورد استفاده ماکروفاژها از بین می‌روند. به علاوه، زیررده‌ای از سلول‌های دندریتیک به نام **سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید^۱**، توانایی تولید اینترفرون‌های نوع I را دارا می‌باشند. این خانواده سایتوکاین‌های ضد ویروسی، وضعیت نامناسبی را برای تکثیر ویروس در سلول‌های آلوده و سلول‌های مجاور ایجاد می‌کنند. مهم‌ترین عملکرد ویروس‌ها، بیان ژنوم خود در سلول‌های میزبان می‌باشد. اتصال TLRهای سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید با اسید نوکلئیک بیگانه، تولید اینترفرون‌های نوع I را تحریک می‌کند. سایر زیر مجموعه‌های سلول‌های دندریتیک، سایتوکارین‌های التهابی قدرتمند (IL-12, TNF- α , IL-6) را تولید می‌کنند. IL-12 در شکل‌گیری پاسخ‌های سلول T_H در ایمنی اکتسابی نقش مهمی بر عهده دارد.

1-plasmacytoid dendritic cells

- مسیرهای انتقال پیام

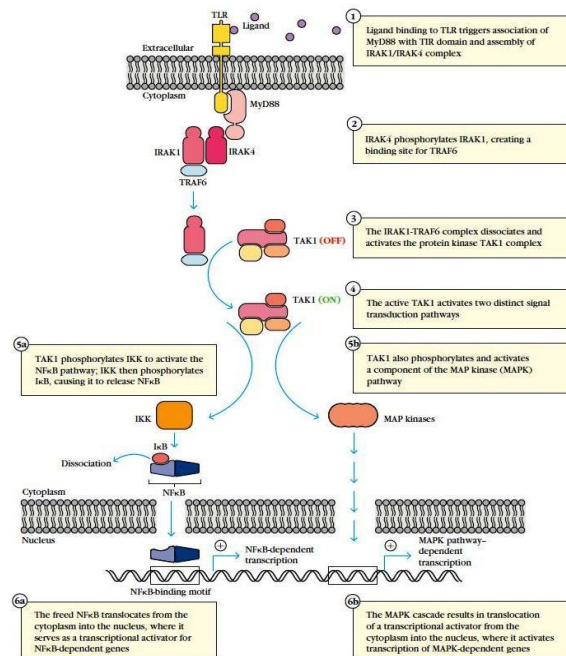
پذیرنده‌های سطحی سلول، پیام‌های آغازین فعال شدن پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی را دریافت می‌کنند. قدم بعدی، انتقال پیام‌ها به داخل سلول می‌باشد که یک موضوع عمومی در سیستم‌های زیستی بوده و در بسیاری از زمینه‌ها مثل ایمنی جای تحقیق دارد. پاسخ به پیام‌ها نیازمند سه عامل می‌باشد: خود پیام، یک پذیرنده و یک مسیر انتقال پیام که بین پذیرنده و مکانیسم‌های اجرایی ارتباط برقرار کند. این مسیر در شکل ۶-۱ به تصویر کشیده شده است.

پیام ← پذیره ← انتقال پیام ← مکانیسم اجرایی

در مورد ایمنی ذاتی، پیام، یک محصول میکربی و پذیرنده یک PRR سطح لکوسیت خواهد بود و انتقال پیام بواسطه میانکنش مولکول‌های داخل سلولی صورت می‌گیرد. مکانیسم‌های اجرایی، منجر به پاکسازی ارگانیسم مهاجم می‌گردد. برخی از جنبه‌های مشترک مسیرهای انتقالی پیام در این جا خلاصه شده و به دنبال آن برای نمونه، انتقال پیام TLR ها آورده شده است.

- پیام‌رسانی TLRها، نمونه‌ای از مسیرهای انتقال پیام

TLR ها و نقش آنها در ایمنی ذاتی به تازگی کشف شده‌اند و مسیرهای انتقال پیام آنها تحت بررسی می‌باشند.



شکل ۱۴-۳: یک مسیر انتقال پیام TLR

MyD88: پروتئین پاسخ اولیه تمایز میلوئیدی ۸۸
 IRAK: کیناز همراه پذیرنده IL-1

در اینجا مسیر پیام رسانی (شکل ۱۴-۳) بکار رفته توسط تعدادی از TLRها را بررسی می‌کنیم، که می‌تواند توسط سایر پذیرنده‌های ایمنی ذاتی نیز (جدول ۳-۳) به کار رود با تمام آنها از یک طرح عمومی مشابه پیروی می‌کنند.

- آغاز شدن مسیر با میانکشی پیام و پذیرنده: محصولات میکربی به بخش خارجی سلول TLR متصل می‌گردند (شکل ۱-۳). در سمت سیتوپلاسمی، یک دومن پروتئینی مجزا با توالی حفاظت شده TIR حضور دارد که در مولکول‌های دخیل در انتقال پیام در جانوران و گیاهان به چشم می‌خورد. دومن TIR جایگاه اتصال سایر اجزای مسیر می‌باشد.

- پیام القا شده توسط یک مولکول تطابقی، سبب تجمع اجزای مسیر می‌گردد؛ پروتئین‌های تطابقی خود دارای دومن‌های TIR بوده که با دومن‌های TIR پذیرنده‌های شبه Toll میانکنش می‌دهند. رایج‌ترین پروتئین تطابقی TLRها MyD88 می‌باشد که پیوند بین دو پروتئین کیناز IRAK1 و IRAK4 را تقویت می‌کند.
 - فسفریلاسیون با واسطه پروتئین کیناز: پروتئین کیناز IRAK4 موجود در مجموعه IRAK1:IRAK4 جفت خود (IRAK1) را فسفریله می‌کند. فسفاتی که به تازگی به IRAK1 اتصال یافته، جایگاه لنگری برای TRAF6 فراهم می‌کند که با اتصال و جدا شدن، مجموعه حد واسطه IRAK1-TRAF6 را تشکیل می‌دهد. پروتئین کیناز دیگری به نام TAK1 همراه با پروتئین‌های دیگری به این مجموعه ملحق شده و در پی آن، عملکرد کینازی TAK1 فعال می‌گردد.
 - آغاز آبخار آنزیمی: TAK1 در این مسیر، حیاتی می‌باشد زیرا عملکرد پروتئین کینازی آن، این امکان را فراهم می‌آورد تا دو مسیر انتقال پیام دیگر را به واسطه فسفریله کردن فعال نماید. یکی از مسیرها، مسیر MAP کیناز (پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوزن) و دیگری مسیر NF-kB می‌باشد. مسیرهای MAP کیناز، آبخارهای آنزیمی انتقال پیام می‌باشند که در انواع سلول‌ها یافت شده و از مخمر تا انسان حفظ شده‌اند. محصول نهایی آبخار وارد هسته شده و موجب فسفریلاسیون یک یا چند فاکتور نسخه‌برداری می‌گردد که این فاکتورها روی چرخه سلولی یا تمایز سلولی تأثیر می‌گذارند.
- فعال شدن مسیرهای انتقال پیام TLR، اثرات زیادی همچون افزایش بیان ژن‌های دخیل در التهاب و تغییر در سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، به گونه‌ای که آنها را در عرضه آنتی‌ژن بسیار کارآمدتر می‌نماید و همچنین سبب تولید و صدور مولکول‌های پیام‌رسان درون سلول می‌شود که روی رفتار لکوسیت‌ها و سایر سلول‌ها تأثیر می‌گذارند. درگیری TLRها می‌تواند فعالیت بیگانه‌خواری ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را افزایش داده و

فیزیولوژی آنها را به گونه‌ای تغییر دهد که توانایی کشتار و پاکسازی پاتوژن‌ها در آنها افزایش یابند. پیام‌رسانی TLR ها در بی‌مهره‌گان، عملکردهای گوناگون سیستم ایمنی را فعال می‌سازد. شکل ۱۴-۳ به طور شماتیک، بیشتر مسیرهای انتقال پیام TLR ها را نشان می‌دهد. TLR3 از مسیری مستقل از MyD88 استفاده می‌کند. TLR4 هم از مسیر توضیح داده شده در بالا و هم از مسیر مستقل از MyD88 استفاده می‌کند.

- وسعت ایمنی ذاتی

بررسی‌ها برای یافتن آنتی‌بادی، سلول B و T، نشان می‌دهد که اثری از هیچ‌کدام از این ویژگی‌های ایمنی اکتسابی در راسته ارگانسیم‌های بی‌مهره وجود ندارد. علیرغم برتری سیستم ایمنی مهره‌داران، این نتیجه‌گیری اشتباه می‌باشد که برای یک ایمنی کارآمد تنها باید خیل عظیمی از این مولکول‌ها و سلول‌های چندکاره حضور داشته باشند. فضا‌های درونی ارگانسیم‌هایی مثل Sea Squirt، مگس سرکه و گوجه فرنگی عاری از جمعیت‌های میکربی می‌باشند. بررسی دقیق این ارگانسیم‌ها و بسیاری از سایر اعضای راسته بی‌مهره‌گان، سیستم‌های ایمنی، تمام ارگانسیم‌های پرسلولی را در برابر عفونت‌های میکربی محافظت می‌کنند. ژنوم Sea Squirt (شکل ۱۵a-۳) بسیاری از ژن‌های دخیل در ایمنی ذاتی شامل لکترین‌های شبه کمپلمان و پذیرنده‌های شبه Toll را کد می‌کند. در مگس سرکه، عفونت با باکتری‌های گرم منفی موجب به راه‌افتادن مسیر انتقال پیام می‌شود که در آن عضوی از خانواده NF-kB دخالت داشته و منجر به تولید یک پپتید ضد میکربی قدرتمند به نام دیپتریسین^۱ می‌گردد. علاوه بر این مسیرها، مگس سرکه و سایر بندپایان دارای روش‌های گوناگون ایمنی ذاتی می‌باشند که شامل فعال شدن آبشار پروفونول اکسیداز می‌باشد که منجر به رسوب ملانین اطراف ارگانسیم‌های مهاجم می‌گردد.



شکل ۱۵-۳: پاسخ ایمنی در گونه های متفاوت (a) sea squirt (b) گوجه فرنگی

در گوجه فرنگی (شکل ۱۵b-۳) مانند سایر گیاهان، گنجه‌ایی از دفاع‌های ایمنی ذاتی برای حفاظت در برابر عفونت‌ها، تکامل یافته است. اینها شامل، انفجار تنفسی، افزایش PH درونی، مرگ ناحیه آلوده و القای پروتئین‌های گوناگون مثل آنزیم‌های هضم کننده دیواره قارچ‌ها (کیتینازها) یا باکتری مهاجم (α - ۳و۱ گلوکوناز) می‌باشند. همچنین گیاهان با تولید طیف گسترده‌ای از پپتیدهای ضد میکربی و مولکول‌های آلی کوچک غیر پپتیدی مثل فیتوالکسین‌ها که عملکرد آنتی‌بیوتیکی دارند به عفونت‌ها پاسخ می‌دهند. جهش‌هایی که سنتز فیتوالکسین‌ها^۱ را مختل می‌کنند سبب فقدان مقاومت علیه بسیاری از پاتوژن‌های گیاهی می‌گردند. در برخی موارد، پاسخ گیاهان به پاتوژن‌ها حتی از حمله با واسطه عوامل شیمیایی هم فراتر رفته و شامل یک پاسخ ساختمانی می‌شود، به گونه‌ای که گیاه با افزایش استحکام دیواره سلول‌های مجاور، سلول‌های نواحی آلوده را قرنطینه می‌کند. جدول ۴-۳ قابلیت‌های سیستم ایمنی در طیف وسیعی از ارگانیسم‌های پرسلولی را با یکدیگر مقایسه می‌کند.

- خلاصه

- دو سیستم ایمنی حفاظت مهره‌داران را برعهده دارند: ایمنی ذاتی که پیش از عفونت برای فعال شدن آماده می‌باشد و ایمنی اکتسابی که توسط عفونت القا شده و برای پاسخ دهی به روزها تا هفته‌ها زمان نیاز دارد.
- پذیرنده‌های ایمنی ذاتی، PAMP ها را شناسایی می‌کنند. در مقابل، پذیرنده‌های ایمنی اکتسابی ویژگی‌های جزئی‌تر ساختار مولکول را شناسایی می‌کنند.
- پذیرنده‌های ایمنی ذاتی در رده زیای میزبان کد می‌شوند اما ژن‌های کد کننده آنتی‌بادی و پذیرنده سلول T طی فرآیند بازآرایی ژنتیکی شکل می‌گیرند.
- پاسخ ایمنی اکتسابی بر خلاف پاسخ‌های ایمنی ذاتی، دارای خاطره می‌باشد.
- التهاب، با افزایش نفوذپذیری عروق به واسطه‌های محلول دفاعی مثل کمپلمان، MBL، CRP و سپس آنتی‌بادی‌ها اجازه می‌دهد که به جایگاه التهاب وارد شوند. به علاوه، التهاب با واسطه روندهای خروج از رگ و کموتاکسی سبب مهاجرت فاگوسیت‌ها و سلول‌های ضد ویروسی به کانون عفونت می‌گردد.
- پپتیدهای ضد میکربی عوامل اجرایی مهم ایمنی ذاتی بوده و درطیف وسیعی از گونه‌ها یافت می‌شوند. این پپتیدها محدوده گسترده‌ای از میکروارگانیزم‌ها را از بین می‌برند.
- سایتوکاین‌های بسیاری توسط سیستم ایمنی ذاتی تولید می‌شوند. این سایتوکاین‌ها شامل اینترفرون‌های نوع I با اثرات ضد ویروسی و $INF-\alpha$ و $INF-\gamma$ با اثرات پر قدرت روی سایر سلول‌ها و بافت‌ها می‌باشند.
- برخی سایتوکاین‌ها پاسخ فاز حاد را تحریک می‌کنند. فرآیندی که طی آن چندین پروتئین ضد میکربی از کبد به گردش خون رها می‌شود. از جمله این پروتئین‌ها MBL، CRP و کمپلمان می‌باشند که می‌توانند باعث کشتن میکرب‌ها شوند.
- سیستم ایمنی ذاتی از PRR ها برای شناسایی عفونت بهره می‌گیرد. TLR ها گروه مهمی از PRR ها می‌باشند. هر TLR مجموعه خاصی از پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کند

وکل آنها می‌توانند طیف وسیعی از ویروس‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌ها و پروتوزوآها را مورد شناسایی قرار دهند.

- فاگوسیت‌ها از شیوه‌های گوناگونی برای کشتار پاتوژن‌ها استفاده می‌کنند. این شیوه‌ها شامل پروتئین‌های سایتولیتیک، پپتیدهای ضد میکربی و تولید ROS و RNS می‌باشند.
- سلول‌های دندریتیک همانند پلی بین ایمنی ذاتی و اکتسابی عمل می‌کنند. اجزای میکربی مورد نیاز برای پاسخ ذاتی، از جایگاه عفونت به غدد لنفاوی آورده شده و آنتی‌ژن‌های میکربی همراه مولکول‌های MHC به سلول‌های T عرضه می‌شوند.
- TLRها از مسیرهای انتقالی پیامی استفاده می‌کنند که در سلسله گیاهان و جانوران مشترک می‌باشند. وقایع اتفاق افتاده در پی انتقال پیام TLR، سلول‌ها را قادر می‌سازد تا عفونت‌ها را کنترل و پاکسازی نمایند.
- ایمنی ذاتی، در ابتدای مسیر تکاملی ارگانیزم‌های پر سلولی ظاهر شده و در تمام گیاهان و جانوران یافت شده است.

- سئوالات درسی

- سؤال تمرکز بالینی: تفسیری در مورد نقش فرآیندهای التهابی در ایجاد و پیشرفت تصلب شرایین ارائه دهید. چگونه التهاب می‌تواند مسبب افزایش سطح CRP شود؟
- ۱- ایمنی ذاتی با ایمنی اکتسابی جهت حفاظت از میزبان همکاری می‌کند. این مشارکت را توضیح دهید و نقاط کلیدی در میانکشی بین این دو سیستم را نام ببرید.
- ۲- شاخص ویژه پاسخ التهابی موضعی چیست؟ چگونه این ویژگی در افزایش کارایی پاسخ ایمنی ذاتی دخالت می‌کند؟
- ۳- از این فهرست برای تکمیل جملات بعدی استفاده کنید. برخی واژه‌ها ممکن است بیش از یک بار استفاده شوند.

TLR8	NO	پپتیدهای ضد میکربی	اینترفرون
آنتی‌بادی	TNF- α	Phox	TLR2
O ₂	TLR4	PAMPS	سلول‌های NK
مولکول‌های MHC-II	مولکول‌های MHC-I	کمپلمان	NOD
پذیرنده‌های سلول T	iNoS	CRP	فاگوسیتوز
APR	ایمنی تطابقی	ایمنی ذاتی	مولکول‌های کمک تحریکی
TLR7	RNS	ROS	PRRs
Tc	T _H	سلول‌های دندریتیک	TLRs
MBL	NADPH	آرژنین	سایتوکاین‌های پیش‌التهابی

الف) هم ----- (یک سایتوکاین) و هم ----- در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی شرکت دارند.

ب) آنزیم ----- از اسید آمینه ----- و ----- برای تولید ----- (یک گاز ضد میکربی) استفاده می‌کند.

پ) آنزیم ----- از ----- برای تولید ----- کشنده میکرب‌ها که می‌تواند در ترکیب با گاز ----- و ----- را تولید کند (که آن هم میکرب کش است) استفاده می‌کند.

ت) در طی پاسخ‌ذاتی سلولی به نام ----- آنتی‌ژن را گرفته و آن را در کنار ----- و ----- برای ارائه به سلول‌های ----- و ----- عرضه می‌کند. در این حال سلول ----- از بافت به غده لنفاوی مهاجرت کرده است.

ث) ----- و ----- پذیرنده‌های شناساگر الگو می‌باشند و می‌توانند کمپلمان را فعال کرده و سبب تسهیل اپسونیزاسیون شوند.

ج) ----- زمانی صورت می‌گیرد که ----- مانند ----- با التهاب تولید شده و به کبد می‌رسند.

(چ) برخی از سلول‌ها از ----- و ----- برای شناسایی RNA ویروس استفاده می‌کنند و ----- عفونت‌های باکتریایی در برخی ویروس‌های DNA دار را شناسایی می‌کند.

(ح) ----- پذیرنده‌های ایمنی ذاتی می‌باشند که توسط رده‌زایا کد می‌شوند. اما ----- و ----- پذیرنده‌های ایمنی اکتسابی بوده و توسط ژن‌هایی که تحت نوترکیبی سوماتیک قرار گرفته‌اند، کد می‌شوند.

(خ) سلول‌های دندریتیک که دارای ----- می‌باشند. می‌توانند آنتی‌ژن را روی ----- و ----- عرضه کنند. در نتیجه یک فعال کننده مناسب برای سلول‌های T_C و T_H محسوب می‌شود.

(د) ----- یک ----- درون سلولی است که اجزای دیواره سلولی باکتری را شناسایی می‌کند.

(ذ) ----- پذیرنده‌های ایمنی ذاتی هستند که ----- را شناسایی می‌کنند.

(ر) ----- باکتری‌های گرم مثبت و ----- باکتری‌های گرم منفی را شناسایی می‌کنند.

(ز) اجزای مشخص از دیواره سلولی میکرب‌ها می‌توانند ----- را فعال کرده و اپسونیزاسیون را به راه انداخته و سبب تخریب غشای پلاسمایی میکرب‌ها گردند.

۴- دو مشاهده آزمایشگاهی که ارتباط بین TLRها و ایمنی ذاتی را مشخص کرد را نام ببرید.

۵- همان‌گونه که ایمنی ذاتی در مهره‌داران تکامل می‌یافت، سیستم‌های قدیمی ایمنی ذاتی حفظ می‌شدند. می‌توانید مضرات داشتن سیستم ایمنی دو تایی را تصور کنید؟ می‌تواند استدلال کنید که کدام سیستم ضروری تر است؟

۷- درمان‌ها و یا تغییرات آزمایشگاهی نشان داده شده در جدول زیر چه اثر روی پاسخ‌های انسان یا موش‌هایی دارد که برای اولین بار با یک باکتری گرم مثبت آلوده می‌شوند؟ استدلال خود را بیان کنید.

Treatment or experimental modification	Induction of adaptive immunity	Leukocyte extravasation	Acute phase response	Induction of complement-mediated lysis	Induction of inflammation	ROS and RNS
a. Injection of antibodies that block integrin-ICAM interactions						
b. Knockout of the gene for TLR4						
c. Antibodies that neutralize TNF- α and IL-1						
d. Mutation in phox enzyme						
e. Mice with class II MHC gene knocked out						
Justifications for your predictions a. _____ b. _____ c. _____ d. _____ e. _____						