



مدرسان شریف

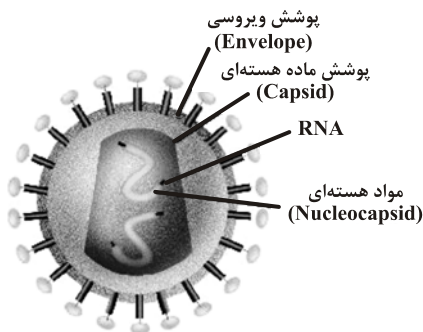
فصل اول

« کلیات ویروس‌شناسی »

تعریف ویروس

ویروس‌ها کوچکترین عوامل عفونی هستند (با قطر ۳۰۰-۲۰ نانومتر) و فقط حامل یک نوع اسید نوکلئیک (DNA یا RNA) در ژنوم خود می‌باشند.

اسید نوکلئیک ویروس توسط پوششی از جنس پروتئین در بر گرفته می‌شود. از سوی دیگر ممکن است در بعضی ویروس‌ها این پوسته یا پوشش پروتئینی درون غشایی حاوی لیپید جای گرفته باشد. ویریون: واحد عفونی کامل ویروس را ویریون می‌نامند.



ساختار تیپیک یک ویریون دارای پوشیده (envelope) و ژنوم RNA

ویروس‌ها تنها در سلولهای زنده تکثیر می‌یابند و در محیط خارج سلولی به صورت غیر فعال در می‌آیند. ویروس‌ها در واقع انگل‌های ژنتیکی هستند. اسید نوکلئیک ویروس حاوی تمام اطلاعات لازم برای برنامه‌ریزی سلول میزبان جهت سنتز ماکرومولکول‌های ویروسی می‌باشد که این ماکرومولکول‌ها برای تولید ویروس‌های جدید ضروری می‌باشند.

طی چرخه تکثیر ویروس، نسخه‌های بیشماری از اسید نوکلئیک ویروسی و پروتئین‌های پوششی تولید می‌گردد، سپس این پروتئین‌های پوششی گرد هم می‌آیند تا کپسید را بوجود آورند. کپسید باعث حفظ و پایداری اسید نوکلئیک ویروسی در برابر محیط خارج می‌شود در ضمن ممکن است سبب تسهیل اتصال و نفوذ ویروس در سلولهای حساس جدید گردد.

نکته ۱: اسید نوکلئیک جدا شده از ویروس هم توسط ریبونوکلاز و هم توسط دزوکسی (داکسی) ریبونوکلاز هیدرولیز و تجزیه می‌شود در حالیکه اسید نوکلئیکی که درون ویروس دست نخورده وجود دارد توسط این آنزیم‌ها هیدرولیز نمی‌شود. برعکس، آنتی سرم ویروس، ویریون را به علت واکنش با آنتی ژنهای پروتئین پوشش ویریون خنثی می‌کند اما همین آنتی سرم بر روی اسید نوکلئیک عفونی آزاد شده از ویریون اثری ندارد.

میزبان‌های یک ویروس خاص می‌توانند متعدد یا اندک باشند. ویروس‌ها قادرند هم ارگانیسم‌های تک سلولی مانند باکتریها را آلوده کنند و هم جلبک‌ها، گیاهان و جانوران عالی را آلوده سازند. بسیاری از اطلاعات ما در مورد ارتباط ویروس - میزبان از مطالعات انجام شده بر روی باکتریوفاژها (ویروس‌هایی که باکتریها را آلوده می‌کنند) به دست آمده است.

کپسید (capsid) پوشش پروتئینی است که اسید نوکلئیک ویروس را در بر می‌گیرد و مجموع کپسید و اسید نوکلئیک ویروس را که درون کپسید قرار گرفته است، نوکلئوکپسید (Nucleocapsid) می‌گویند.

نکته ۲: ویریون (Virion) ذره کامل ویروس است و در برخی موارد همان نوکلئوکپسید ویروس است (مانند آدنو، پاپا و پیکورنا ویروس‌ها) و در ویروس‌های پیچیده‌تر (مانند هرپس ویروس‌ها و اورتومیکسو ویروس‌ها) ویریون شامل نوکلئوکپسید و پوشش احاطه کننده آن یعنی envelope می‌باشد. ویروس ناقص ویروسی است که در برخی جنبه‌های تکثیر و همانندسازی معیوب باشد. ویروس ناقص می‌تواند در همانندسازی ویروس طبیعی مداخله نماید.

مثال ۱: کدام گزینه در ارتباط با ویریون (Virion) صحیح است؟

- ۱) ژنوم ویروس در ویروس‌های فاقد کپسید را ویریون می‌نامند.
- ۲) مجموعه پروتئین‌های سنتز شده ویروس درون سلول میزبان را ویریون می‌نامند.
- ۳) واحد عفونی کامل ویروس را ویریون می‌نامند.
- ۴) ویریون در کلیه ویروس‌ها همان نوکلئوکپسید ویروس است.

پاسخ: گزینه «۳» واحد عفونی کامل ویروس یا ذره‌ی کامل ویروسی را ویریون می‌نامند که در برخی موارد همان نوکلئوکپسید است و در ویروس‌های پیچیده‌تر، ویریون شامل نوکلئوکپسید و پوشش ویروس می‌باشد.

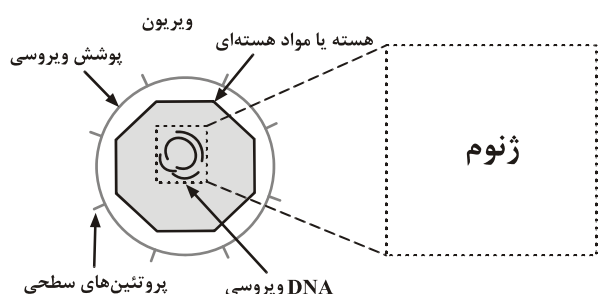
مثال ۲: در کدام یک از ویروس‌های زیر، ویریون فقط شامل نوکلئوکپسید ویروس نمی‌باشد؟

- (۱) پاپا ویروس (۲) آدنو ویروس (۳) پیکورنا ویروس (۴) هرپس ویروس

پاسخ: گزینه «۴» در هرپس ویروس‌ها و دیگر ویروس‌های دارای پوشش، ویریون شامل نوکلئوکپسید و پوشش احاطه کننده آن می‌باشد.

ساختمان ویروس‌ها

همانطور که اشاره شد یک ذره ویروس دارای یک هسته مرکزی (core) اسید نوکلئیکی (DNA یا RNA) به عنوان ماده ژنتیکی می‌باشد. نسبت اسید نوکلئیک به پروتئین در ویروس‌ها متفاوت است. بر خلاف سلولهای پروکاریوت و یوکاریوت که همواره دارای DNA به عنوان ماده ژنتیکی است و RNA در تبدیل اطلاعات DNA به پروتئین‌ها نقش دارد، ویروس‌ها می‌توانند از RNA نیز به عنوان ماده ژنتیکی اصلی و به عنوان ژنوم استفاده کنند. ضمناً در یک سلول یوکاریوتی همزمان DNA و RNA وجود دارد در حالیکه در ساختمان ویریون یکی از این دو فرم اسید نوکلئیک وجود دارد.



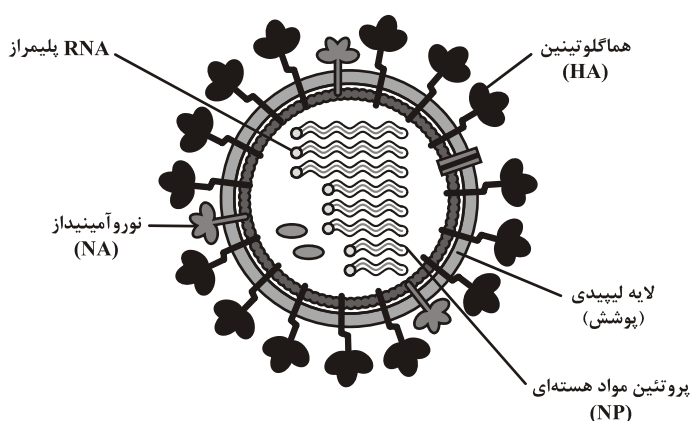
ساختمان تنبیک یک ویریون با نوکلئوکپسید یا core مشخص

اسید نوکلئیک ویروس‌ها (DNA یا RNA) می‌تواند به صورت تک رشته (Single stranded) یا دو رشته (Double stranded) باشد. همچنین برحسب نوع ویروس، اسید نوکلئیک می‌تواند به صورت خطی (linear) یا حلقوی (circular) باشد. ضمناً در برخی ویروس‌ها مانند ویروس آنفلوانزا (اورتومیکسو ویروس‌ها) اسید نوکلئیک به صورت چند قطعه جدا از هم وجود دارد.

مثال ۳: کدام گزینه در مورد ژنوم ویروس‌ها صحیح نمی‌باشد؟

- (۱) ژنوم در ویروس‌ها به صورت DNA یا RNA می‌باشد.
(۲) ژنوم در ویروس‌ها می‌تواند به صورت خطی یا حلقوی باشد.
(۳) ژنوم در ویروس‌ها می‌تواند به صورت تک رشته‌ای یا دو رشته‌ای باشد.
(۴) ژنوم می‌تواند در یک ویروس مجموعه‌ای از DNA و RNA باشد.

پاسخ: گزینه «۴» در یک ویروس خاص ژنوم یا به صورت DNA است یا RNA و در یک ویروس به طور همزمان DNA و RNA ژنومی (هر دو به عنوان ژنوم) وجود ندارد.



زوائد گلیکوپروتئینی (پاپومرها) در سطح ویروس آنفلوانزا

همانطور که گفته شد اسید نوکلئیک ویروس بوسیله غلافی پروتئینی بنام کپسید احاطه می‌شود. کپسید از واحدهای سازنده کوچکتری بنام کپسومر (capsomer) تشکیل شده است. در برخی ویروس‌ها کپسید بوسیله پوششی که معمولاً ترکیبی از لیپیدها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها می‌باشد پوشیده شده است. برخی ویروس‌ها هنگام خروج از سلول میزبان لایه‌ای از غشای سیتوپلاسمی میزبان (یا غشاهای دیگر میزبانی) را به دور خود می‌گیرند و بدین ترتیب پوشش بر روی کپسید این ویروس‌ها با منشا سلول میزبان قرار می‌گیرد. البته در اغلب موارد پوشش دارای پروتئین ساخته شده بوسیله اسید نوکلئیک ویروسی نیز می‌باشد.

برحسب نوع پوشش ویروس ممکن است دارای زوائد خارمانندی باشد که ترکیبات پروتئینی و کربوهیدراتی (گلیکوپروتئینی) بوده و از سطح ویروس به سمت خارج امتداد یافته‌اند. این زوائد در برخی ویروس‌ها به حدی اختصاصی هستند که عاملی برای شناسایی ویروس می‌باشند و یا براساس ویژگیهای آنتی ژنیک این اجزا ویروس را تیپ بندی (Typing) می‌کنند.



مدرس‌ان شریف

فصل دوم

« ویروس‌های دارای ژنوم DNA (DNA ویروس‌ها) »

همانطور که در فصل قبل (کلیات ویروس‌شناسی) اشاره شد (جدول ۲ از فصل کلیات ویروس‌شناسی) ویروس‌های دارای ژنوم DNA براساس خصوصیات اسید نوکلئیک به چهار گروه تقسیم می‌شوند:

- گروه I: ویروس‌های دارای ژنوم DNA خطی دو رشته‌ای (ds DNA خطی) شامل آدنوویروس‌ها، هرپس ویروس‌ها، پاکس ویروس‌ها
- گروه II: ویروس‌های دارای ژنوم DNA حلقوی دو رشته‌ای (ds DNA حلقوی) شامل پاپا ویروس‌ها
- گروه III: ویروس‌های دارای ژنوم DNA خطی تک رشته‌ای (ss DNA خطی) شامل پارو ویروس‌ها
- گروه IV: ویروس‌های دارای ژنوم DNA حلقوی دو رشته‌ای ناقص (ds DNA حلقوی ناقص) شامل هپادنا ویروس‌ها

– مفهوم کلی چرخه تکثیر ویروس‌های دارای ژنوم DNA


- ۱- ویروس‌های دارای DNA همگی بجز پاکس ویروس‌ها درون هسته سلول میزبان تکثیر می‌یابند.
- ۲- DNA در اغلب ویروس‌های دارای ژنوم DNA، عفونی است یعنی به تنهایی قادر به سنتز تمام محصولات ویروسی و تکمیل سیکل عفونی ویروس می‌باشند.
- ۳- مراحل رونویسی و ترجمه در این ویروس‌ها وابسته به یکدیگر نیستند.

تکثیر ویروس‌های دارای ژنوم DNA

گروه I (dsDNA خطی)


۱) آدنوویروس‌ها (Adenoviruses)


آدنوویروس‌ها در سلول‌هایی که منشاء اپیتلیالی دارند به خوبی همانندسازی می‌کنند. ژنوم آدنوویروس‌ها همانطور که گفته شد، DNA خطی دو رشته‌ای است. در هر انتهای ژنوم آدنوویروس‌ها، پروتئین انتهایی وجود دارد. این پروتئین به انتهای ۵' از هر زنجیره به صورت کووالان و به واسطه یک آمینواسید سرین متصل می‌باشد و ۵۵ کیلو دالتن وزن دارد. پروتئین انتهایی (Terminal protein) در همانندسازی ژنوم آدنوویروس‌ها به عنوان پرایمر عمل می‌کند. تکثیر ژنوم آدنوویروس‌ها در دو مرحله انجام می‌شود. در مرحله اول ژنهای مورد نیاز برای چرخه تکثیر ویروس رونویسی می‌شوند. و در مرحله دوم سنتز پروتئین‌های سلول میزبان متوقف شده و پروتئین‌های ساختمانی کپسید ویروس سنتز می‌شوند. لازم به ذکر است که DNA آدنوویروس در هسته تکثیر می‌یابد و پروتئین‌های ویروسی که در سیتوپلاسم سنتز شده‌اند وارد هسته سلول میزبان می‌شوند تا به صورت کپسید تجمع یابند. برای همانندسازی ژنوم آدنوویروس، پروتئین انتهایی، پروتئین متصل شونده به DNA تک رشته (ssDNABP)، DNA پلیمرز ویروس و برخی عوامل هسته‌ای سلول میزبان مورد نیاز می‌باشند.

نکته ۱:  حین همانندسازی، زنجیره در حال رشد باعث جدا شدن زنجیره غیر الگو می‌شود که این زنجیره (غیر الگو) با پروتئین متصل شونده به DNA تک رشته (ssDNABP) پوشیده می‌شود.

نکته ۲:  عوامل هسته‌ای سلولی مانند nuclear factor I و nuclear factor III (oct I) نیز نامیده می‌شود) کارایی شروع همانندسازی را افزایش می‌دهند.

همانطور که اشاره شد حین همانندسازی، یکی از زنجیره‌ها (زنجیره غیر الگو) جدا می‌شود به ssDNABP متصل می‌گردد. این زنجیره به شکل حلقوی در می‌آید و ساختاری تشکیل می‌دهد که ساختار Pan handle نامیده می‌شود. سپس این زنجیره نیز همانندسازی می‌شود و از ssDNABP جدا می‌گردد.

نکته ۳:  همانندسازی در آدنوویروس‌ها به صورت نیمه حفاظتی و غیر متقارن بوده و قطعات اوکازاکی تولید نمی‌شوند.

نکته ۴:  همانندسازی در آدنوویروس‌ها می‌تواند از هر دو انتهای مولکول dsDNA که دارای پروتئین انتهایی است آغاز شود.

هسته سلول آلوده به آدنووایروس به دنبال همانندسازی ویروس، حاوی ردیف‌های پاراکریستالین از ماکرومولکول‌های ویروسی می‌باشد. حدود ۱٪ از ذرات ویروس از سلول آلوده خارج می‌شوند و سلول آلوده به ویروس متلاشی نمی‌شود.

کج مثال ۱: کدام گزینه نوع ژنوم در آدنووایروس‌ها می‌باشد؟

- (۱) dsDNA خطی (۲) dsDNA حلقوی (۳) ssRNA خطی (۴) ssRNA حلقوی
- پاسخ: گزینه «۱» ژنوم آدنووایروس‌ها به صورت DNA دو رشته (dsDNA) و خطی می‌باشد.

کج مثال ۲: نقش پروتئین انتهایی (Terminal protein) در آدنووایروس‌ها کدام است؟

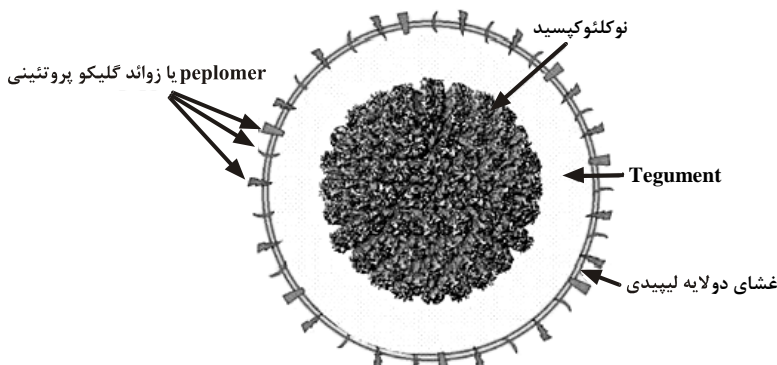
- (۱) محافظت ژنوم از اثر آنزیم‌های اندونوکلاز (۲) عمل به عنوان پرایمر در همانندسازی ژنوم ویروس (۳) مهار سنتز پروتئین‌های سلول میزبان (۴) تحریک رونویسی از ژن‌های ویروسی
- پاسخ: گزینه «۲» به انتهای ۵' از هر رشته از ژنوم آدنووایروس یک پروتئین ۵۵ کیلودالتنی به نام پروتئین انتهایی اتصال دارد که به عنوان پرایمر در همانندسازی ویروس عمل می‌کند.

۲) هرپس ویروس‌ها (Herpes Viruses)

براساس زمان بیان، ژنهای هرپس ویروس را به سه گروه تقسیم کرد:

الف: ژنهای آلفا (α genes) که ژنهای immediate early (اولیه فوری) می‌باشند و طی چند ساعت اولیه عفونت، رونویسی می‌شوند. محصول رونویسی از ژنهای α ، α mRNA ها می‌باشند که به α protein های ویروس ترجمه می‌شوند α protein ها، اغلب پروتئین‌هایی تنظیمی هستند و رونویسی از ژنهای بتا را تحریک می‌کنند.

ب: ژنهای بتا (β genes) که ژنهای early (اولیه) می‌باشند و تا ده ساعت بعد از عفونت، رونویسی می‌شوند محصول رونویسی از ژنهای β ، β mRNA ها می‌باشند که به β protein های ویروس ترجمه می‌شوند. β protein ها، اغلب پروتئین‌ها و آنزیم‌های مورد نیاز برای همانندسازی ژنوم ویروس مانند DNA پلیمراز، تیمیدین کیناز، ریبونوکلوئیدر دوکتاز (برای سنتز نوکلئوتیدها و پیش سازهای DNA)، پرایماز، هلیکاز، پروتئین‌های متصل شونده به DNA (DNABP) و ... می‌باشند.



ساختار شماتیک هرپس ویروس

در این زمان که پیش سازها و آنزیم‌های لازم برای همانندسازی ژنوم ویروس تشکیل و فراهم شده‌اند، ژنوم ویروس توسط آنزیم RNA پلیمراز II سلولی و به وسیله مکانیسم Rolling circle (حلقه چرخان) همانندسازی می‌شود.

ج: ژنهای گاما: (γ genes) که ژنهای تاخیری یا late می‌باشند بعد از همانندسازی ژنوم، رونویسی می‌شوند و بعد از تشکیل γ mRNA، پروتئین‌های γ (proteins) یا پروتئین‌های late بیان می‌شوند که اغلب پروتئین‌های ساختمانی ویروس می‌باشند و در مورفوژنز ویریون نقش دارند. تحریک رونویسی از ژنهای γ بوسیله برخی β protein ها صورت می‌گیرد.

نکته ۵: همانطور که اشاره شد محصول ژنهای α ، رونویسی از ژنهای β و محصول ژنهای β رونویسی از ژنهای γ را تحریک می‌کنند. در آغاز چرخه تکثیر ویروس نیز رونویسی از ژنهای α بوسیله یک پروتئین ویروسی بنام α -TIF (α -trans inducing factor) که VP16 نیز نامیده می‌شود تحریک می‌شود. α -TIF جزئی از پروتئین‌های tegument می‌باشد و tegument یک جزء ساختمانی هرپس ویروس‌ها است که بین کپسید و پوشش (envelop) ویروس قرار دارد.

کج مثال ۳: تمام گزینه‌ها در مورد چرخه تکثیر هرپس ویروس‌ها صحیح است به جز

- (۱) چند ساعت پس از آلودگی سلول، ژنهای آلفا که پروتئین‌های غیر ساختمانی را کد می‌کنند، بیان می‌شوند.
 (۲) ژنهای گاما و بتا پروتئین‌های تنظیمی و آنزیم‌های لازم برای همانندسازی ژنوم هرپس ویروس را کد می‌کنند.
 (۳) α -TIF (VP16) که از پروتئین‌های tegument است، رونویسی از ژنهای آلفا را تحریک می‌کند.
 (۴) محصول ژنهای آلفا رونویسی از ژنهای بتا را تحریک می‌کند و محصول ژنهای بتا رونویسی از ژنهای گاما را تحریک می‌کند.
- پاسخ: گزینه «۲» ژنهای گاما بعد از همانندسازی ژنوم بیان می‌شوند و محصول آنها ژنهای ساختمانی می‌باشند که در مورفوژنز ویروس نقش دارند.



مدرس‌ان شریف

فصل سوم

« ویروس‌های دارای ژنوم RNA (RNA ویروس‌ها) »

همانطور که در فصل کلیات ویروس‌شناسی اشاره شد (جدول ۲ از فصل کلیات ویروس‌شناسی)، ویروس‌های دارای ژنوم RNA براساس خصوصیات اسید نوکلئیک به پنج گروه زیر تقسیم می‌شوند:

- گروه I: ویروس‌های دارای ژنوم یک قطعه‌ای RNA تک رشته‌ای مثبت (یک قطعه ssRNA مثبت) شامل آسترو ویروس‌ها، کالیسی ویروس‌ها، کوروننا ویروس‌ها، فلاوی ویروس‌ها، پیکورنا ویروس‌ها و توگا ویروس‌ها
- گروه II: ویروس‌های دارای ژنوم یک قطعه‌ای RNA تک رشته‌ای منفی (یک قطعه ssRNA منفی) شامل دلتا ویروس، فیلو ویروس‌ها، پارامیکسو ویروس‌ها و رابدو ویروس‌ها
- گروه III: ویروس‌های دارای ژنوم چند قطعه‌ای RNA تک رشته‌ای منفی (چند قطعه ssRNA منفی) شامل آرنا ویروس‌ها (ژنوم ۲ قطعه‌ای) و نیویا ویروس‌ها (ژنوم ۳ قطعه‌ای)، اورتومیکسو ویروس‌ها (ژنوم ۸ - ۶ قطعه‌ای)
- گروه IV: ویروس‌های دارای ژنوم چند قطعه‌ای RNA دو رشته‌ای (چند قطعه dsRNA) شامل رئو ویروس‌ها (ژنوم ۱۲-۱۰ قطعه‌ای)
- گروه V: ویروس‌های دارای ژنوم یک قطعه‌ای RNA تک رشته‌ای مثبت، دیپلوئید (یک قطعه ssRNA مثبت، دیپلوئید) شامل رترو ویروس‌ها

مفهوم کلی چرخه تکثیر ویروس‌های دارای ژنوم RNA

- ژنوم‌های RNA مثبت می‌توانند به عنوان mRNA عمل کنند ولی ژنوم‌های منفی ابتدا باید به زنجیره‌های مثبت رونویسی و سپس ترجمه شود. بنابراین ویروس‌های دارای زنجیره RNA منفی، دارای RNA پلیمرز وابسته به RNA می‌باشند.
- ژنوم RNA مثبت ویروس، عفونت را منتقل می‌کند.
- تمام ویروس‌های دارای ژنوم RNA هاپلوئید هستند بجز رترو ویروس‌ها که دیپلوئید می‌باشند.

کج مثال ۱: تمام ویروس‌های زیر دارای ژنوم به صورت یک قطعه RNA تک رشته‌ای مثبت (ssRNA مثبت، یک قطعه) هستند به جز

- (۱) پیکورنا ویروس‌ها (۲) فلاوی ویروس‌ها (۳) پارامیکسو ویروس‌ها (۴) کوروننا ویروس‌ها

پاسخ: گزینه «۳» پارامیکسو ویروس‌ها دارای ژنوم به صورت یک قطعه RNA تک رشته‌ای منفی (ssRNA منفی، یک قطعه) می‌باشند.

کج مثال ۲: کدام یک از ویروس‌های زیر دارای ژنوم به صورت چند قطعه RNA دو رشته‌ای (چند قطعه dsRNA) می‌باشد؟

- (۱) رئو ویروس‌ها (۲) اورتومیکسو ویروس‌ها (۳) پیکورنا ویروس‌ها (۴) رابدو ویروس‌ها

پاسخ: گزینه «۱» اورتومیکسو ویروس‌ها دارای ژنوم به صورت چند قطعه ssRNA منفی، پیکورنا ویروس‌ها دارای ژنوم به صورت یک قطعه ssRNA مثبت و رابدو ویروس‌ها دارای ژنوم به صورت یک قطعه ssRNA منفی می‌باشند.

کج مثال ۳: کدام یک از ویروس‌های زیر دارای ژنوم به صورت یک قطعه ssRNA مثبت و دیپلوئید می‌باشد؟

- (۱) توگا ویروس‌ها (۲) فیلو ویروس‌ها (۳) آرنا ویروس‌ها (۴) رترو ویروس‌ها

پاسخ: گزینه «۴» ژنوم به صورت دیپلوئید در رترو ویروس‌ها وجود دارد. در توگا ویروس‌ها ژنوم به صورت یک قطعه ssRNA مثبت، در فیلو ویروس‌ها به صورت یک قطعه ssRNA منفی و در آرنا ویروس‌ها به صورت دو قطعه ssRNA منفی است.

مثال ۴: تمام گزینه‌های زیر در مورد تکثیر RNA ویروس‌ها صحیح است به جز

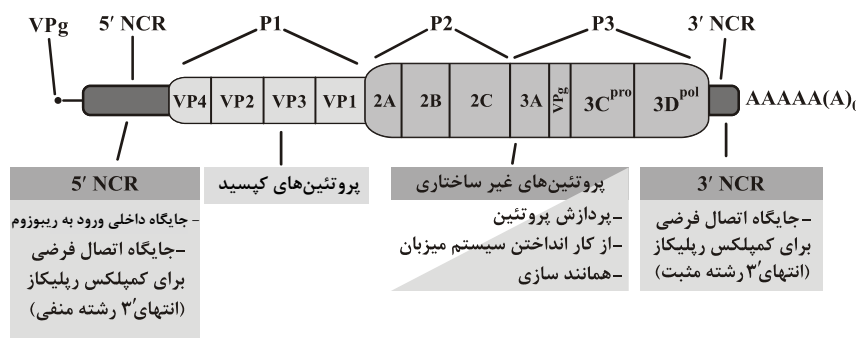
- ۱) ژنوم RNA مثبت مستقیماً می‌تواند به پروتئین ویروسی ترجمه شود.
- ۲) ژنوم RNA منفی در حکم mRNA عمل می‌کند.
- ۳) ژنوم RNA مثبت می‌تواند عفونت را منتقل نماید.
- ۴) ویروس‌های دارای ژنوم RNA منفی دارای RNA پلیمرز وابسته به RNA می‌باشند.

پاسخ: گزینه «۲» ژنوم RNA مثبت می‌تواند در حکم mRNA عمل نماید و مستقیماً به محصولات ویروس ترجمه شود اما ژنوم RNA منفی فقط می‌تواند به عنوان الگو برای سنتز RNA مثبت عمل نماید و سپس RNA مثبت که از روی RNA منفی ژنومی رونویسی شده است به پروتئین‌های ویروس ترجمه می‌شود. بنابراین ویروس‌های دارای ژنوم به صورت RNA منفی دارای آنزیم RNA پلیمرز وابسته به RNA می‌باشند.

تکثیر ویروس‌های دارای ژنوم RNA

گروه I (یک قطعه ss RNA مثبت)

پولیوویروس‌ها مدلی از تکثیر ویروس‌های گروه I هستند. ژنوم پولیوویروس از یک زنجیره RNA مثبت که در انتهای ۵' دارای یک پروتئین ویروسی است تشکیل شده است. این پروتئین VPG نام دارد و به عنوان پرایمر عمل می‌کند. ژنوم پولیوویروس به صورت مستقیم بر روی ریبوزوم‌های سلولی ترجمه شده و یک پلی پروتئین تولید می‌کند که بعدها شکافته شده تا پروتئین‌های متعدد ویروسی از جمله RNA پلیمرز ویروس (مورد نیاز برای رونویسی از ژنوم) حاصل شود. زنجیره مثبت کپی می‌شود تا زنجیره منفی ساخته شود و هر زنجیره منفی به عنوان الگویی برای تولید تعداد زیادی از زنجیره‌های مثبت مورد استفاده قرار می‌گیرد. زنجیره‌های مثبت که به تازگی سنتز شده‌اند می‌توانند به عنوان mRNA عمل کرده یا درون کپسید قرار بگیرند تا ویریون‌های جدید تشکیل شوند.



ژنوم پولیوویروس و محصولات آن

نکته ۱: RNA منفی صرفاً می‌تواند به عنوان الگو برای سنتز RNA مثبت عمل کند ولی RNA مثبت می‌تواند سه نقش داشته باشد. RNA مثبت هم به عنوان ژنوم ویروس، هم به عنوان mRNA و هم به عنوان الگو برای سنتز RNA منفی عمل می‌کند.

مثال ۵: کدام گزینه در مورد چرخه تکثیر پولیو ویروس (ویروس فلج اطفال) صحیح است؟

- ۱) ژنوم ابتدا باید رونویسی شود تا پروتئین‌های ویروس بتوانند تولید شوند.
- ۲) پروتئین VPG در انتهای ۳' ژنوم به عنوان پرایمر عمل می‌نماید.
- ۳) ژنوم در چارچوب‌های مختلف ترجمه شده و محصولات متعدد ویروسی را تولید می‌کند.
- ۴) ژنوم مستقیماً به یک پلی پروتئین ترجمه می‌شود و پروتئین‌های مختلف ویروس حاصل Cleavage این پلی پروتئین هستند.

پاسخ: گزینه «۴»

گروه II (یک قطعه ssRNA منفی)

ویریون این گروه از RNA ویروس‌ها حاوی یک قطعه زنجیره تک رشته منفی و یک RNA پلیمرز است. ویروس وزیکولار استوماتیت مدلی برای تکثیر ویروس‌های گروه II در نظر گرفته شده‌اند.

مجموعه‌ای از پروتئین N، پروتئین NS، پروتئین L و RNA ویروس پیام‌های mRNA را ایجاد می‌کنند که دارای cap هستند و ترجمه می‌شوند. فرآورده RNA پلیمرز معمولاً زنجیره مثبت مکمل را می‌سازد که خود به عنوان الگو برای سنتز رشته‌های منفی ژنومی مورد استفاده قرار می‌گیرد یک کپی از ژنوم همراه با کپی‌هایی از پروتئین‌های NS, N و L درون کپسید قرار می‌گیرند.



مدرسایان شریف

فصل چهارم

« ویروس‌های سرطان‌زا و ویروس‌های مختل‌کننده سیستم ایمنی »

ویروس‌های سرطان‌زا و مختل‌کننده سیستم ایمنی در هر دو گروه ویروس‌های دارای ژنوم RNA و ویروس‌های دارای ژنوم DNA قرار دارند. از گروه ویروس‌های سرطان‌زا و مختل‌کننده سیستم ایمنی با ژنوم RNA می‌توان به ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، ویروس لنفوتروپیک سلول T انسان (HTLV) و ویروس هپاتیت C اشاره کرد. از ویروس‌های سرطان‌زا و مختل‌کننده سیستم ایمنی با ژنوم DNA می‌توان به ویروس هپاتیت B، اپشتین بار ویروس، هرپس ویروس انسانی تیپ ۸ و پاپیلوما ویروس انسانی اشاره کرد. در جدول زیر به این ویروس‌ها و بیماری‌های حاصل از آنها اشاره شده است:

بیماری	ویروس
سرطان کبد	ویروس‌های دارای ژنوم RNA
ایدز	ویروس هپاتیت C
لوسمی سلول T بزرگسالان یا لنفوم و فلج تشنجی گرمسیری	HIV
	HTLV
لنفوم بورکیت، سرطان حلق و حنجره، برخی از لنفوم‌های سلول B و غیر بورکیت	ویروس‌های دارای ژنوم DNA
سارکوم کاپوسی و لنفوم غیرهوکین در مبتلایان به ایدز	اپشتین بار ویروس (EBV)
سرطان نواحی مقعدی - تناسلی، سرطان گردن رحم و پوسته پوسته شدن سلول‌ها (سلول‌های فلسی)	هرپس ویروس انسانی تیپ ۸
	پاپیلوما ویروس انسانی

اصول کلی سرطان‌زایی ویروس‌ها

- ۱- ویروس‌های سرطان‌زا (انکوژن) ویروس‌هایی هستند که قادر به ایجاد سرطان در حیوانات و ترنسفورم کردن سلول‌ها در کشت‌های سلولی می‌باشند.
- ۲- ویروس‌های انکوژن با ژنوم RNA، سلول‌ها را ترنسفورم کرده و در همان سلول‌ها، ویروس‌هایی جدید تولید می‌کنند. ویروس‌های انکوژن دارای ژنوم DNA، عفونت‌های لایتیک در سلول‌های Permissive تولید می‌کنند و سلول‌های nonpermissive را ترنسفورم می‌کنند.
- ۳- ژنوم ویروس‌های انکوژن دارای ژنوم RNA به درون کروموزوم سلول میزبان وارد می‌شوند. ژنوم برخی ویروس‌های انکوژن دارای ژنوم DNA مانند آدنوویروس‌ها، هپادناویروس‌ها و پاپیلوماویروس‌ها به درون کروموزوم میزبان وارد می‌گردند. اما ژنوم سایر ویروس‌های دارای DNA که انکوژن می‌باشند مانند هرپس ویروس‌ها و پاپیلوما ویروس‌ها به حالت اپیزومی (خارج کروموزومی) باقی می‌مانند.
- ۴- برخی از ویروس‌ها سلول‌های انسان را از طریق پروتو انکوژن‌ها (Proto-oncogenes) یا ژن‌های c-onc ترنسفورم نمی‌کنند. عمل ترنسفورمیشن ممکن است با ورود ژن جدید C-ONC سلولی باشد.
- ۵- برخی از ویروس‌ها با غیرفعال کردن ژن‌های متوقف‌کننده تومور (Tumor suppressor genes) سلول‌های میزبان را ترنسفورم می‌کنند. با وجود این، ترنسفورمیشن سلولی و فرآورده‌ی تومور، روندهای حاصل از چندین عامل بوده و ممکن است اثرات ژن C-ONC و ژن متوقف‌کننده‌ی تومور و نیز عوامل دیگری در آن دخالت داشته باشند.

رترو ویروس‌های انکوژن و مختل‌کننده‌ی سیستم ایمنی

طبقه‌بندی و ساختمان

۱- رترو ویروس‌ها تنها ویروس‌های دارای ژنوم RNA شناخته‌شده‌ای هستند که به‌طور مستقیم موجب بروز سرطان می‌شوند. رترو ویروس‌ها، ویروس‌هایی گرد و دارای پوشش بوده که ژنومی با دو کپی از RNA مثبت خطی را در بر می‌گیرد. هر ویرون دارای آنزیم ترنس کریپتاز معکوس است که ویروس را قادر می‌سازد تا کپی‌های DNA را از روی RNA سنتز کند.

۲- در جنس لنتی‌ویروس، تنها ویروس‌های شناخته‌شده‌ای که در انسان بیماری‌زا هستند شامل HIV-۱ و HIV-۲ می‌باشند که عامل سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می‌باشند. بیماری ایدز اولین بار در سال ۱۹۸۱ گزارش گردید، عامل عفونی آن در سال ۱۹۸۳ کشف شد و در سال ۱۹۸۶ رسماً HIV نام گرفت.

نکته ۲: تیپ ۲ ویروس نقص ایمنی انسان (HIV-۲) از آفریقا جدا شده است و عامل عمده‌ی بیماری ایدز در آفریقا است. در حالی که HIV-۱ مسئول اکثر موارد بیماری ایدز در سراسر جهان است.

۳- در خانواده‌ی رترو ویریده، تنها ویروس شناخته‌شده‌ای که عامل سرطان در انسان است HTLV-۱ می‌باشد.

خصوصیات HIV

ژنوم HIV حاوی سه ژن ساختمانی است که عبارتند از: ژن gag که پروتئین‌های هسته‌ی مرکزی ویروس را کد می‌کند. ژن pol که آنزیم ترنس کریپتاز معکوس را کد می‌کند (به‌علاوه آنزیم‌های اینتگرز و پروتئاز) و ژن env که پروتئین‌های پوشش یا envelope ویروس را کد می‌کند.

هسته‌ی مرکزی ویروس دارای سه آنزیم کلیدی به‌نام ترنس کریپتاز معکوس، پروتئاز و اینتگرز است. هسته‌ی مرکزی به‌شکل مخروط بوده و از پروتئین P24/25 (کپسید) ساخته شده است که فرآورده‌ی ژن gag می‌باشد. فرآورده‌ی دیگر ژن gag، پروتئین P16/17 می‌باشد که ماتریکس ویروس را تشکیل می‌دهد.

پوشش ویروس حاوی چندین گلیکوپروتئین است که مهمترین این گلیکوپروتئین‌ها gp120 و gp41 می‌باشند که به‌ترتیب به‌عنوان چسبنده‌ی اولیه یا اصلی برای گیرنده‌های سلولی عمل می‌کند و gp41 که پروتئین فیوژن می‌باشد و باعث ادغام پوشش ویروس با غشای سیتوپلاسمی سلول هدف می‌شود.

نکته ۳: رسپتور و کورسپتور (گیرنده‌ی کمکی) برای HIV در سطح سلول‌های T-helper و ماکروفاژها به‌ترتیب CD4 و کموکاین رسپتور می‌باشد.

نکته ۴: پوشش HIV همچنین دارای پروتئین‌های مجموعه‌ای اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس I و II می‌باشد.

ژن‌های HIV فرآورده‌های آنها و عملکرد این فرآورده‌ها در جداول زیر نشان داده شده‌اند.

الف: ژن‌های ساختمانی

ژن	پروتئین	نام فرآورده‌ی ژن	عملکرد
gag	CA (پروتئین هسته‌ای)	P24/25	پروتئین ساختمانی کپسید
	MA (ماتریکس)	P16/17	پروتئین ماتریکس ویروس
	NC (نوکلئوکپسید)	P9	پروتئین اتصال RNA
		P6	پروتئین اتصال RNA، همکاری در جوانه‌زدن ویروس
pol	RT (ترنس کریپتاز معکوس)	P66/51	DNA پلیمرز وابسته به RNA و RNase H
	PR (پروتئاز)	P15	فرآوری پروتئین‌های ویروس بعد از ترجمه
	IN (اینتگرز)	P32	cDNA (DNA ساخته‌شده از روی cRNA) را وارد ژنوم میزبان می‌کند.
env	Su (پروتئین سطحی)	gp120	به گیرنده‌های سلول اتصال می‌یابد.
	TM (بین‌غشایی)	gp41	با غشای سیتوپلاسمی سلول هدف ادغام می‌شود.

ب: ژن‌های تنظیمی

ژن	پروتئین	نام فرآورده‌ی ژن	عملکرد
tat(tax)	Tat	P14	موجب trans activation می‌شود.
rev	Rev	P19	تنظیم بیان RNAهای ویروس
nef	Nef	P27	کاهش بیان CD4 و اینترلوکین ۲
vpr	Vpr	P18	موجب trans activation می‌شود. به مقدار اندک درون ویروس بسته‌بندی می‌شود.
vpu	Vpu	P15	در رهایی ویروس از سلول میزبان نقش دارد.
vif	Vif	P23	در عفونت‌زایی ویروس نقش دارد.



مدرس‌ان شریف

فصل اول

«بیولوژی و ساختمان قارچ‌ها»

مقدمه

واژه میکولوژی (قارچ‌شناسی) به معنای مطالعه و بررسی قارچ‌ها، دارای ریشه یونانی است. قارچ‌ها، به واسطه‌ی نوع ساختمان سلولی و به ویژه هسته مشخص خود در گروه موجودات یوکاریوتیک قرار گرفته و از نظر متابولیکی، موجوداتی هتروتروف یا مصرف کننده می‌باشند. قارچ‌ها به عنوان موجودات جذب کننده (Absorptive)، با ترشح آنزیم‌های خارج سلولی مواد غذایی را تجزیه و بخش‌های کوچکتر آن را جذب می‌کنند. دیواره سلولی قارچ‌ها از پلیمرهای پلی ساکاریدی مانند کیتین، مانان، گلوکان، کیتوزان و مقدار کمی سلولز تشکیل شده است. قارچ‌ها فاقد کلروفیل بوده، در چرخه زندگی آنها تکثیر جنسی و غیر جنسی وجود دارد و در شرایط نامطلوب تولید اسپور می‌کنند. مواد غذایی ذخیره در پیکر قارچ‌ها بر خلاف گیاهان که به صورت نشاسته می‌باشد، به شکل گلیکوژن است. اکثر قارچ‌ها هوازی اجباری یا اختیاری هستند و به دو فرم اصلی یعنی مخمر (Yeast) و کپک (mold) رشد می‌کنند.

بیولوژی قارچ‌ها

قارچ‌ها به دلیل عدم وجود کلروفیل در ساختارشان، توانایی فتوسنتز را نداشته و لذا منبع کربن و انرژی مورد نیاز آنها مواد آلی خواهند بود. اساساً قارچ‌ها را از نظر تغذیه به سه گروه قارچ‌های انگلی، قارچ‌های گندرو (سaprofیت) و قارچ‌های همزیست طبقه‌بندی می‌کنند. تفاوت قارچ‌های انگلی و گندرو در آن است که قارچ‌های انگلی از موجود جاندار و قارچ‌های گندرو از موجودات بی‌جان کسب انرژی می‌کنند. قارچ‌های گندرویی که تنها از این راه زندگی می‌کنند، قارچ‌های اجباری (obligate saprobe) و آنهایی که علاوه بر این مسیر، قادر به بیماری‌زایی در موجودات زنده هستند، انگل‌های اختیاری یا گندروهای اختیاری (Facultative parasite or saprobe) گفته می‌شوند. در نهایت قارچ‌هایی که جز بر روی سلول‌های موجود زنده، قابلیت رشد ندارند، انگل‌های اجباری (obligate parasite) نامیده می‌شوند. قارچ‌های همزیست قادرند اجتماعات خاصی را با برخی جلبک‌ها در غالب گل‌سنگ‌ها یا ریشه برخی گیاهان (در رابطه میکوریزا) ایجاد کرده و از این رابطه طرفین سود خواهند برد.

نکته ۱: مهم‌ترین منبع کربن برای قارچ‌ها، کربوهیدرات‌ها و بهترین منبع ازت آنها، مواد آلی ازت دار می‌باشند، ترکیبات آمونیوم و اکسیدهای نیتروژنی که از مواد معدنی‌اند، در درجه دوم اهمیت قرار دارند. محصول اصلی به دست آمده از متابولیسم قارچ‌ها، الکل و اسیدهای چرب غیرفرار می‌باشند. CO_2 هم با درصد کمی تولید شده اما هیدروژن تولید نمی‌کنند و از این رو با باکتریها تفاوت دارند.

نکته ۲: گاهی در برخی مسیرهای متابولیکی، میان قارچ‌ها و مخمرها با سایر موجودات زنده تفاوت‌هایی دیده می‌شود. مثلاً در بسیاری از گیاهان، جانوران و جلبک‌ها، مسیر آلفا آدیپیک اسید (AAA) برای کاتابولیسم لیزین مورد استفاده قرار می‌گیرد در حالی که در قارچ‌ها و مخمرها از مسیر آنابولیک AAA برای بیوسنتز لیزین استفاده می‌شود.

کلمه مثال ۱: منبع کربن و انرژی مورد نیاز قارچ‌ها به ترتیب کدام است؟

- (۱) CO_2 - مواد آلی (۲) مواد آلی - مواد آلی (۳) مواد آلی - نور خورشید (۴) CO_2 - مواد معدنی

پاسخ: گزینه «۲» قارچ‌ها، از نظر متابولیکی موجوداتی هتروتروف یا مصرف کننده می‌باشند و منبع کربن و انرژی مورد نیاز آنها مواد آلی است. این موجودات با ترشح آنزیم‌های خارج سلولی، مواد غذایی را تجزیه کرده و بخش‌های کوچکتر آن را جذب می‌کنند.

اثر عوامل محیطی بر رشد قارچ‌ها

درجه حرارت مناسب برای رشد اکثر قارچ‌ها، ۲۰ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد است اما تعداد کمی از آنها، دارای دمای دلخواه بالای این محدوده هستند، مثلاً کپک اسپرژیلوس فومیگاتوس می‌تواند در دمای بالاتر از ۵۰ درجه رشد کرده و در دمای ۴۰ درجه هم رشد مطلوب خود را داشته باشد. تولید اسپور در قارچ‌ها، از راههای مقاومت آنها به تغییرات دمائی محیطی می‌باشد، البته مقاومت این اسپورها به اندازه‌ی اسپورهای باکتریائی نیست. کپک *Byssochlamyces fulva* که موجب فساد کمپوت میوه‌ها می‌شود، اسپورهائی را می‌سازد که بیش از ۳۰ دقیقه در حرارت بالای ۸۰ درجه سانتی‌گراد مقاوم‌اند.

نکته ۳: البته تحمل شرایط سرما برای قارچها مساعدتر از گرما بوده، حتی درجه حرارت‌های زیر صفر مثلاً درجه حرارت ۱۹۵- درجه سانتی‌گراد را تا چندین ساعت تحمل می‌کنند. قارچها در برابر فشار اسمزی مقاوم‌تر از باکتریها می‌باشند، به طوری که قارچهای Xerophile، در رطوبت نسبی ۱۵ الی ۳۰ درصد رشد می‌کنند.

قارچها بر خلاف باکتریها محیط کشت اسیدی با $pH = 5 - 6$ را برای رشد و نمو ترجیح می‌دهند؛ نور برای رشد قارچها ضرورتی ندارد اما گاهی برای برخی از آنها در فاز اسپورزائی لازم است.

نکته ۴: گاهی حضور برخی عناصر در محیط، برای رشد قارچها الزامی است: مثلاً حذف عنصر مس (Cu) از محیط کشت آسپرژیلوس نایجر، موجب کاهش میزان رشد این قارچ شده و به علاوه باعث تغییر رنگ کونیدیاهای آن از سیاهی به قهوه‌ای یا زرد می‌شود، به علاوه حضور عناصری چون آهن و روی نیز به تقویت رشد این قارچ کمک می‌کنند.

کلمه مثال ۲: کدام گزینه در مورد قارچها صحیح است؟

(۱) قارچها یوکاریوت‌های فاقد میتوکندری‌اند

(۳) قارچها یوکاریوت‌های دارای کلروپلاست‌اند
(۴) در دیواره سلولی قارچها پروتئین‌هایی مانند کیتین و مانان قرار دارند

پاسخ: گزینه «۴» قارچها از جمله سلول‌های یوکاریوت بوده و از اینرو در ساختمان سلولی آنها اندامک‌های غشاداری چون هسته، میتوکندری، شبکه آندوپلاسمی و... وجود دارد، اما به دلیل عدم وجود کلروفیل در ساختارشان، کلروپلاست ندارند. در دیواره سلولی قارچها پلیمرهای پلی ساکاریدی مانند گلوکان، کیتین، مانان و کمی سلولز وجود دارد و نوع ریبوزوم آنها، مانند سایر یوکاریوتها از نوع ۸۰S است.

ساختمان پیکر قارچها

در پیکر قارچها مانند بسیاری از موجودات زنده می‌توان دو بخش مجزای رویشی و زایشی در نظر گرفت، در این میان سلول‌های رویشی که به عنوان منشأ تولید سلول‌های زایشی به‌شمار می‌روند در بین قارچها تفاوت چندانی با یکدیگر نداشته و تفاوت سلول‌های زایشی مبنای طبقه‌بندی قارچها است. اصلی‌ترین اندام رویشی در قارچها، ریشه، تال یا hyphae است که به صورت رشته‌های ساده یا منشعب بوده و اجتماع آنها با هم توده‌ای به نام میسلیم را که پیکر قارچ است می‌سازند.

نکته ۵: برخی از ریشه‌ها به وسیله‌ی دیواره‌های عرضی موسوم به تیغه (septum) به سلول‌های مجزایی تقسیم می‌شوند، اما هیف رویشی در رده‌هایی مانند زیگومیستها و اوومیستها فاقد دیواره عرضی بوده و هسته‌ها در یک زمینه‌ی سلولی به صورت شناور قرار دارند. این حالت که تحت عنوان سنوسیت (Coenocyte) نامیده می‌شود مخصوص قارچهای ابتدائی (پست) می‌باشد.

در مقابل در گروه‌های دیگری مانند آسکومیستها و بازیدیومیستها، ریشه‌ها واجد دیواره عرضی بوده و لذا این قارچها سپتومیست نامیده می‌شوند. گاهی برخی از دیواره‌های عرضی واجد منافذی در ساختار خود هستند که موجب تبادل سیتوپلاسمی دو سلول مجاور می‌شود، به طوری که در آسکومیستها انتقال هسته‌ها بین دو سلول مجاور وجود دارد اما در بازیدیومیستها که منافذ آنها ساختار خاصی بنام **دولی پور** با پوشش **پارتنزوم** دارند مهاجرت هسته‌ها دیده نمی‌شود. علاوه بر ریشه‌های رویشی یا سوبسترای که وظیفه تغذیه پیکر قارچ را از طریق جذب مواد غذایی از محیط ایفا می‌کنند، ساختار قارچ دارای ریشه‌های هوایی نیز بوده که از سطح میسلیم برآمده می‌شوند و معمولاً حاوی اندام‌های زایشی قارچها هستند. در چرخه زندگی قارچها، نخست ریشه‌ها از هاگ (اسپور یا کونیدیا) به وجود می‌آیند. اسپورها در محیط مناسب به هایفه و در شرایط نامطلوب به مخمر تبدیل می‌شوند. اسپور پس از جوانه زنی در محیط مناسب **لوله زایا** یا germ tube را می‌سازد که در ادامه جوانه‌های دیگری ظاهر می‌شوند.

نکته ۶: در روند رشد یک قارچ ابتدا میسلیم‌های سطحی، سپس عمقی (برای کسب مواد غذایی) و در نهایت میسلیم‌های هوایی ظاهر می‌شوند. در این حالت کلونی ظاهر کپک را به خود می‌گیرد؛ بعد از طی این مراحل اسپورساخته می‌شود و چرخه‌ی جدیدی آغاز می‌گردد.

نکته ۷: گاه برای اسپورزائی قارچها، علاوه بر بهینه بودن مواد غذایی، شرایط دیگری نیز مورد نیاز است، مثلاً در اسپورزائی میکسومیستها حضور نور آبی به همراه pH اسیدی، از عوامل محرک می‌باشند.



ساختارهای سلولی پایه در قارچها

کلمه مثال ۳: کدام یک از قارچهای زیر در ساختار هایفه خود به ترتیب ساختمان سنوسیت و سپتوسیت دارند؟

(۱) زیگومیست - اوومیست (۲) زیگومیست - آسکومیست (۳) اوومیست - زیگومیست (۴) آسکومیست - بازیدیومیست

پاسخ: گزینه «۲» ساختار سنوسیت، به ساختمان فاقد دیواره عرضی در هایفه و در نقطه‌ی مقابل سپتوسیت، به هایفه‌های دارای دیواره عرضی اشاره می‌کند. قارچهای پست مانند زیگومیست و اوومیستها دارای ساختار سنوسیتی و در مقابل قارچهای تکامل یافته‌تر مانند آسکومیست و بازیدیومیست، ساختار سپتوسیت دارند.

انواع میسلیم‌های قارچی

میسلیم‌های قارچی در مراحل مختلفی از چرخه زندگی قارچ و بسته به نوع شرایط محیطی ممکن است به یکی از فرم‌های زیر تغییر شکل دهند:

– پروزانشیم (Prosenchyma): فرم تغییر یافته‌ای از میسلیم قارچی است که در آن رشته‌های سازنده میسلیم به موازات یکدیگر قرار گرفته و منجر به تولید بافت رویشی دیگری به نام استروما می‌شود.

نکته ۸: استروما، با ظاهر تشک مانند خود بستری برای قرارگیری اسپورهای قارچی در سطح یا داخل خود فراهم کرده و وظیفه‌ی حفاظت این ساختارها را برعهده دارد.

– سودوپارانشیم (Pseudoparenchyma): در این بافت ساختار رشته رشته‌ی هایفه‌های قارچی نامشخص بوده و رشته‌های سازنده‌ی آن به صورت کاملاً فشرده و متراکم در آمده‌اند که منجر به تولید بافت رویشی سختی به نام اسکروتیوم می‌شود.

نکته ۹: اسکروتیوم، بافت رویشی متراکمی با پوسته‌ی ضخیم و انواع غذاهای ذخیره‌ای بوده که موجب حفاظت از قارچ و بقای آن در شرایط نامساعد محیطی می‌شود و با مساعد شدن شرایط، این بافت از حالت کمون خارج شده و قارچ مولد خود را به وجود می‌آورد.

– ریزومورف (Rhizomorpe): در برخی از انواع قارچ‌های عالی، میسلیم قارچ تحت شرایط محیطی نامطلوب به صورت رشته‌های نسبتاً ضخیمی به نام ریزومورف در می‌آید. این رشته‌ها دارای دیواره‌ی سختی هستند که بسیار مقاوم بوده و از سوی دیگر فعالیت متابولیکی این رشته‌ها ناچیز است. به علاوه در ساختمان این بافت بر خلاف استروماها و اسکروتیوم که مشبک‌اند، هایفه‌ها به صورت مجزا دیده نمی‌شوند، بلکه به شکل یک بافت منسجم و مختلط در آمده‌اند، البته در ساختار ریزومورف سلول‌های انتهائی (مانند مریستم‌های گیاهی) فعال بوده و به نمو طولی خود ادامه می‌دهند.

– هاستوریوم (Haustorium): هاستوریوم یا اندام مکند، نوع تغییر یافته‌ای از میسلیم است که به نظر می‌رسد در تماس هایفه قارچ‌های انگل با دیواره سلول میزبان تولید می‌شوند تا با ترشح ماده‌ای آن دیواره را از سر راه برداشته و پس از ورود به درون سلول از ذخیره آب و مواد غذایی آن بهره‌مند شوند. البته این قارچ‌ها گاهی بدون نفوذ به سلول‌های میزبان و تنها در بین این سلولها (میسلیم بین سلولی) مواد غذایی مورد نیاز خود را از غشای سلول‌ها جذب می‌کنند. به علاوه گاهی در نفوذ قارچ‌ها به درون سلول‌ها، بدون نیاز به اندام مکند، سیتوپلاسم سلولی ذخایر ضروری قارچ را در اختیار آن قرار می‌دهد. اندام مکند که به شکل‌های مختلف انگشتی، لوله‌ای، گریزی، شاخه دار و... ظاهر می‌شود، هیچ‌گاه در شرایط آزمایشگاهی دیده نشده است و از طرفی در قارچ‌هایی که انگل انسان و حیوانات می‌باشند هم دیده نمی‌شود. هم چنین قارچ‌های ساپروفیت به طور مستقیم با ترشح آنزیم‌های هیدرولازی به خارج از سلول، مواد غذایی را در محیط تجزیه و جذب می‌کنند.

نکته ۱۰: با رشد طولی هایفه‌ها و منشعب شدن آنها هایفه‌های قدیمی در اثر ترشح ماده‌ای به نام **woronin** که منجر به ایجاد دیواره‌های عرضی کاذب بین هایفه‌های پیر و جوان می‌شود، از بین می‌روند.

مثال ۴: کدام بخش از ساختمان قارچ‌های رشته‌ای در تشخیص هویت قارچ اهمیت دارد؟

- ۱) میسلیم‌های رویشی ۲) میسلیم‌های زایشی و اسپورزائی ۳) میسلیم‌های هوائی ۴) میسلیم‌های استریل

پاسخ: گزینه «۲» در بررسی قارچ‌های رشته‌ای، علاوه بر ساختار هایفه، وجود انشعابات و بررسی وجود یا عدم وجود تیغه‌های عرضی، اسپورهای جنسی و ساختارهای تولید کننده آنها که مهم‌ترین بخش‌های این بررسی هستند همواره مورد توجه قرار می‌گیرد.

مثال ۵: کدام یک از ساختارهای زیر در قارچ‌های انگلی جهت کسب مواد غذایی از میزبان کاربرد دارد؟

- ۱) اسکروتیوم ۲) استروما ۳) هاستوریوم ۴) ریزومورف

پاسخ: گزینه «۳» هاستوریوم یا اندام‌های مکند، میسلیم‌های تغییر فرم داده‌ای هستند که قارچ‌های انگل (البته به جز انگل مهره داران) از آنها جهت کسب مواد غذایی از میزبانان خود استفاده می‌کنند. آنها با کمک این ساختارها، در غشای سلول میزبان روزنه‌ای ایجاد کرده و پس از نفوذ به درون سلول‌ها، از آنها کسب انرژی می‌کنند. اسکروتیوم و ریزومورف از ساختارهای مقاوم قارچی در شرایط نامطلوب محیطی هستند و استروما به بستری جهت قرارگیری و حمایت از اندام‌های زایشی قارچ‌ها اشاره می‌کند.

دیواره سلولی قارچ‌ها

دیواره سلولی در تمام قارچ‌ها به جز مراحل فلاژی یا آمیوبیدی برخی از گونه‌های فیکومیست‌ها و میکسومیست‌ها به صورت یک دیواره سخت سلولی بوده که در آن میکروفیبریل‌ها در یک زمینه بی‌شکل قرار دارند.

نکته ۱۱: در قارچ‌های رشته‌ای بخش میکروفیبریلی از پلی ساکاریدهایی چون کیتین و همی سلولز ساخته شده، در حالی که در مخمرها پلی ساکاریدهای غیر سلولزی این ساختار را می‌باشد.

از سوی دیگر جنس ماده زمینه که اسکلت‌های میکروفیبریلی را پوشش می‌دهد، از پلی ساکاریدهایی چون مانان، گلوکان، گالاکتان و نیز برخی پروتئین‌ها می‌باشد. بنابراین کربوهیدرات‌ها، حدود ۹۰ درصد از وزن خشک دیواره قارچ‌ها را تشکیل می‌دهند به طوری که اصلی‌ترین آنها در قارچ‌های رشته‌ای، گلوکز و N – استیل گلوکز آمین و در مخمرها D – مانوز می‌باشند. به طور معمول دیواره سلولی مخمرها، ضخیم‌تر از دیواره قارچ‌های رشته‌ای بوده و از طرفی دیواره سلولی سلول‌های مسن‌تر، ضخیم‌تر و مقاوم‌تر می‌باشد.



مدرس‌ان شریف

فصل دوم

« تولیدمثل و رده‌بندی قارچ‌ها »

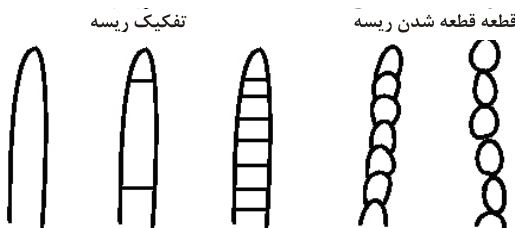
تولید مثل قارچ‌ها

تولید مثل در قارچ‌ها به هر دو روش جنسی و غیر جنسی روی می‌دهد. قارچ‌هایی که تنها دارای تولید مثل غیر جنسی هستند قارچ‌های ناقص *Anumorphe* و قارچ‌هایی که فقط دارای تولید مثل جنسی هستند قارچ‌های *Telemorphe* نامیده می‌شوند. قارچ‌های کامل به قارچ‌هایی گفته می‌شود که تولید مثل جنسی و غیر جنسی در آن‌ها دیده شود، به این قارچ‌ها *Holomorphe* هم گفته می‌شود. در تولید مثل غیر جنسی یا رویشی، اسپورها یا کونیدیایا و در تولید مثل جنسی، گامت‌ها شرکت می‌کنند.

نکته ۱: قارچی که در ضمن تولید مثل جنسی یا غیر جنسی آن، تمام هایفه تبدیل به یک یا چند اندام زایشی شود، به قارچ هلوکارپیک معروف است. در اکثر قارچ‌ها که به یوکارپیک معروفند، اندام زایشی تنها از تغییر شکل یک یا چند سلول رویشی به وجود می‌آید. قارچ‌های هلوکارپیک نسبت به یوکارپیک پست‌تر می‌باشند.

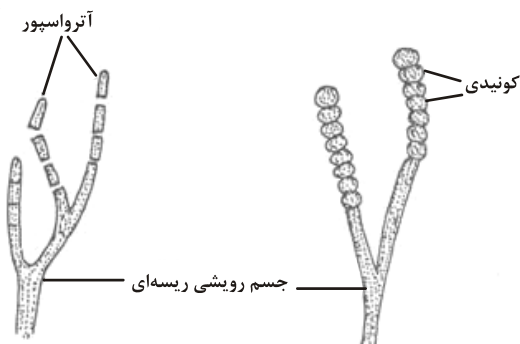
روش‌های مختلف تولید مثل غیر جنسی در قارچ‌ها عبارتند از:

۱- **روش قطعه قطعه شدن نال‌ها (Fragmentation):** این روش در قارچ‌های واجد دیواره عرضی در ساختار ریشه‌ها صورت می‌گیرد، که در آن هایفه‌ها از محل تیغه‌ها قطعه قطعه شده و هر قطعه را یک اوئیدیوم (*Oidium*) و مجموع آن را *Oidia* می‌نامند. تقریباً تمام قارچ‌های رشته‌ای از این طریق می‌توانند تکثیر پیدا کنند.



قطعه قطعه شدن

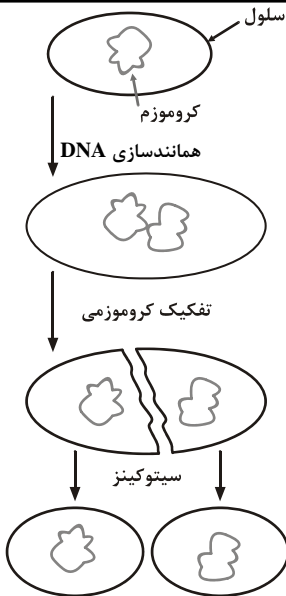
۲- **تولید آرتروسپور (Arthrospore) یا آرتروکونیدیا (Arthroconidia):** تولید آرتروسپور، هنگامی صورت می‌گیرد که منافذ موجود در ساختار تیغه‌ای عرضی ریشه‌ها بسته شده و به این ترتیب هسته و سیتوپلاسم در هر یک از سلول‌های میسلیوم به همان وضعیتی که قرار دارند، محبوس شده و سیتوپلاسم هر سلول تغلیظ شود. در این صورت سلول‌هایی که در یک ردیف به دنبال هم قرار گرفته‌اند، رفته رفته از هم جدا شده و یک سری سلول‌های مکعبی، استوانه‌ای یا گرد ایجاد می‌کنند. در برخی منابع آرتروسپور را معادل اوئیدیوم در نظر می‌گیرند و روند تولید آن را نیز قطعه قطعه شدن معرفی می‌کنند. ژئوتریکوم از این شیوه برای تکثیر غیر جنسی خود استفاده می‌کند.



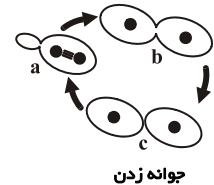
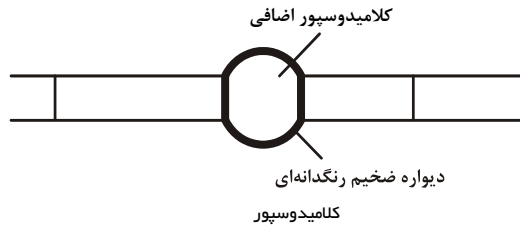
مقایسه آرتروکونیدیا و کونیدیا

۳- **تولید کلامیدوسپور (Chlamidospore) یا کلامیدوکونیدیا (Chlamidoconidia):** متورم و ضخیم شدن دیواره سلولی برخی از سلول‌های ریشه‌های رویشی است که می‌تواند انتهائی، بینابینی یا در مسیر میسلیوم باشند. این سلول‌ها فرم‌های مقاومی هستند که شرایط نامساعدی مانند حرارت پائین و کمبود مواد غذایی را تحمل می‌کنند. در کلامیدوسپورها بر خلاف آرتروسپورها ارتباط بین سلول‌ها هم چنان برقرار است. در برخی منابع قید شده که کلامیدوسپورها پس از پایان یافتن شرایط نامساعد، از طریق قطعه قطعه شدن از هم جدا می‌شوند.

۴- **جوانه زدن (budding):** جوانه زدن، مکانیسمی است که عمدتاً در مخمرها وجود دارد اما ممکن است در سایر قارچ‌ها تحت شرایط خاصی به وجود آید. به سلول رویشی حاصل از جوانه زدن، بلاستوسپور گفته می‌شود. در این فرآیند، سلول مادر متورم شده، یک جوانه ظاهر می‌شود و سپس سلول دختر از سلول مادر جدا می‌شود. گاهی در این روند سلول دختر از مادر جدا نشده، بلکه در حالت اتصال با سلول مادر کشیده می‌شود، در نتیجه شبکه‌ای از سلول‌های کشیده شده به وجود می‌آید که به آنها میسلیوم کاذب (*Pseudomycelium*) یا شبه مخمر (*Yeast like*) گویند.

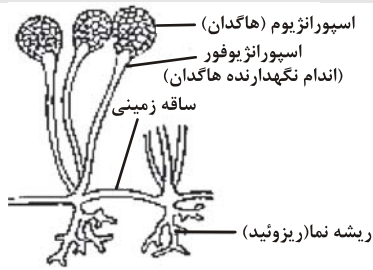


۵- تقسیم دو تایی (binary fission): این روش ساده ترین نوع تکثیر و خاص تک سلولی های پست مانند باکتری ها و پروتوزوئرهاست ولی مخمرها که جزء قارچ های حقیقی به شمار می روند نیز به این طریق تکثیر می یابند: در این روش پس از تقسیم هسته، غشائی بین دو هسته و سیتوپلاسم به وجود آمده و سلول مادر به دو سلول دختر که از هر جهت به هم شبیه اند، تبدیل می شود.



۶- تشکیل اسپور: این روش متداول ترین نوع تکثیر غیر جنسی در قارچها بوده که در آن اسپورها درون ساختار بسته ای به نام اسپورانژیوم (Sporangium) که نتیجه حجیم شدن یکی از سلول های هایفه است به وجود می آید. اسپورها ممکن است از نظر رنگ، شکل و اندازه انواع مختلفی داشته باشند. تعداد اسپورهای تشکیل شده به گونه قارچ بستگی دارد و به طریق تصاعد هندسی افزایش می یابد. پس از تقسیمات هسته اسپورانژیوم، سیتوپلاسم آن نیز به مقدار هسته ها تقسیم شده و هر بخش، هسته ای را در بر می گیرد و ساختمان اسپور کامل می شود. اسپورها با ایجاد شکاف در دیواره اسپورانژیوم و یا از طریق سربوش اسپورانژیوم در برخی قارچها خارج می شوند؛ غشای خارجی اسپورها دارای تزئیناتی مانند خاردار، مشبک، صاف و... است که خاص گونه می باشند. هایفه حامل اسپورانژیوم را، اسپورانژیوفور می نامند.

نکته ۲: در قارچ های پست مانند Allomyces ها، اسپورها اغلب متحرک بوده که به آنها Zoospore یا Planospore گویند، اسپورهائی که فاقد حرکت باشند Aplanospore گفته می شوند که از طریق آب، باد، حشرات و... منتقل می شوند. اسپورهای متحرک دارای یک یا دو عدد تاژک بوده که ممکن است شلاقی یا پر مانند باشند.



اسپورانژیوم های دارای اسپورهای غیر جنسی

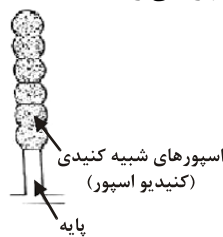
به اسپورهائی که درون اسپورانژیومها تولید می شوند، اسپورانژیوسپور هم گفته می شود. ریزوپوس و موکور از مهم ترین جنس های تولیدکننده اسپورانژیوم می باشند.

نکته ۳: در تولیدمثل جنسی قارچ های Allomgces، هورمونی به نام Sirenin توسط گامت ماده ترشح شده که موجب تجمع گامت های نر و تشکیل سلول ۲۸ کروموزومی می شود.

۷- تشکیل کونیدی (Conidia): اگر کیسه محتوی اسپورها یا اسپورانژیوم به وجود نیاید، اسپورها به صورت برهنه در انتها یا کنار هیف های مخصوصی به نام کونیدیوفور (Conidiophore) به صورت منفرد یا مجتمع تشکیل می شوند و به این اسپورهای غیر جنسی کونیدی گفته می شود.

نکته ۴: کونیدی اسپوری خارجی، تک هسته ای و عاری از ذخایر گلیکوژنی است.

کونیدیوفورها، ساختارهای کوزه ای شکلی هستند که خود به صورت چند تائی روی یک پایه واقع شده اند. گاهی کونیدیوفورها، پس از آزاد شدن کونیدی ها، نابود می شوند (کونیدیوفور محدود) و گاه دارای ساختمان های مشخصی هستند و پس از آزاد کردن کونیدی ها، مجدداً رشد کرده، استریگما و کونیدی دیگری می سازند (کونیدیوفور نامحدود) سلول های منفرد کوچک تک سلولی را میکروکونیدیا و سلول های بزرگ چند سلولی را ماکروکونیدیا گویند. بسیاری از کپکها نظیر پنی سیلیوم، اسپرژیلوس، فوزاریوم، آلترناریا و ... از این شیوه برای تولیدمثل غیرجنسی خود بهره می برند.



(a) کونیدیا، (b) قارچ های اسپرژیلوس و پنی سیلیوم



پنی سیلیوم کوفیدیوفور



آسپرژیلوس کونیدیوفور

کلمه مثال ۱: کدام یک از گزینه‌های زیر محصول تکثیر غیر جنسی در قارچ‌ها محسوب نمی‌شود؟

- (۱) بلاستوسپور (۲) کلامیدوسپور (۳) آرتروسپور (۴) زیگوسپور

پاسخ: گزینه «۴» زیگوسپور از محصولات تکثیر جنسی قارچ‌ها می‌باشد و سه گزینه دیگر مربوط به تکثیر غیر جنسی آنها هستند.

کلمه مثال ۲: ژئوتریکوم از کدام یک از روش‌های زیر جهت تولیدمثل غیر جنسی استفاده می‌کند؟

- (۱) جوانه زدن (۲) تولید آرتروسپور (۳) تولید اوئیدیوم (۴) تقسیم دوتایی

پاسخ: گزینه «۲» تولید آرتروسپور، هنگامی صورت می‌گیرد که منافذ موجود در ساختار تیغه‌ی عرضی ریشه‌ها بسته شده و سیتوپلاسم هر سلول تغلیظ می‌شود. ژئوتریکوم از این شیوه برای تکثیر غیر جنسی خود استفاده می‌کند.

کلمه مثال ۳: اکثر قارچ‌های رشته‌ای از کدام روش تکثیر غیر جنسی می‌توانند استفاده کنند؟

- (۱) قطعه قطعه شدن (۲) تولید کلامیدوسپور (۳) جوانه زدن (۴) تقسیم دوتایی

پاسخ: گزینه «۱» قطعه قطعه شدن، روشی است که قارچ‌های واجد دیواره عرضی عمدتاً از آن طریق جهت تولید مثل غیر جنسی خود استفاده می‌کنند.

کلمه مثال ۴: سلول‌های مقاومی هستند که قادر به تحمل شرایط نامساعد بوده و برخلاف ارتباط بین سلول‌ها در آنها برقرار است.

- (۱) آرتروسپورها - اوئیدیا (۲) میسلیوم‌های کاذب - کونیدیا (۳) اوئیدیا - کلامیدوسپور (۴) کلامیدوسپورها - آرتروسپورها

پاسخ: گزینه «۴» کلامیدوسپورها، سلول‌های مقاومی هستند که در اثر متورم و ضخیم شدن دیواره سلولی برخی از سلول‌های ریشه‌های رویشی حاصل می‌شوند و در آنها، برخلاف آرتروسپورها، ارتباط بین سلول‌ها هم‌چنان برقرار است.

کلمه مثال ۵: کدام یک از قارچ‌های زیر در تولیدمثل غیر جنسی خود اسپورانژیوم می‌سازد؟

- (۱) ریزوپوس (۲) پنی سیلیوم (۳) آلترناریا (۴) فوزاریوم

پاسخ: گزینه «۱» تفاوت اسپور و کونیدیا، ذخیره اسپورها در کیسه‌ای به نام اسپورانژیوم بوده که نتیجه حجیم شدن یکی از سلول‌های هایفه است، در صورتی که کونیدیایا به صورت برهنه در انتها یا کنار هیف‌های مخصوصی به نام کونیدیوفور تشکیل می‌شوند. قارچ‌های ریزوپوس و موکور از مهم‌ترین جنس‌های تولید کننده اسپورانژیوم می‌باشند.

تولید مثل جنسی

زادآوری جنسی در قارچ‌ها مشابه سایر موجودات زنده به ادغام دو سلول نر و ماده با هم و تلفیق هسته‌هایشان گفته می‌شود و طی سه مرحله به شرح زیر رخ می‌دهد:

۱- مرحله‌ی پلاسموگامی: در این مرحله گامت‌های نر و ماده به یکدیگر نزدیک شده و با حل شدن غشای مشترک بین آنها، پروتوپلاسم دو سلول با یکدیگر آمیخته می‌گردد. به نظر می‌رسد حل شدن غشا در نتیجه ترشح ماده خاصی توسط گامت نر باشد.

۲- مرحله‌ی کاریوگامی: دو هسته‌ی سلول‌های نر و ماده پس از مرحله‌ی پلاسموگامی در کنار هم قرار گرفته و محتویات آنها پس از از بین رفتن غشای محل تماس آنها، با یکدیگر ادغام می‌شوند. در این مرحله یک هسته دیپلوئید حاصل می‌شود که البته این حالت بیشتر در قارچ‌های پست دیده می‌شود. چرا که در قارچ‌های عالی حد فاصل دو مرحله‌ی پلاسموگامی و کاریوگامی، مرحله‌ای تحت عنوان دی کاریوفاز وجود دارد که در این مرحله، سلول‌ها دو هسته‌ای می‌باشند و خبری از ادغام محتویات هسته‌ای آنها نیست. این سلول دو هسته‌ای گاه با همین حالت تقسیم شده و سلول‌های دو هسته‌ای دیگری را به وجود می‌آورد. بنابراین گاهی در قارچ‌ها مرز مراحل هاپلوئیدی و دیپلوئیدی شفاف نیست.

۳- مرحله‌ی هاپلوئیدی: در این مرحله سلولی که در مرحله‌ی کاریوگامی تشکیل می‌گردد با تقسیم میوز دچار کاهش کروموزومی شده و سلول هاپلوئید (n) می‌سازد. اندام‌های جنسی قارچ‌ها را گامتانژیا (Gametangia) می‌نامند که در آنها سلول‌های جنسی یا گامت‌ها تولید می‌شوند. در قارچ‌های پست که گامتانژ و گامت‌های نر و ماده از نظر شکل با هم اختلاف دارند، گامتانژیوم نر را آنترییدیوم (Antheridium) و گامتانژیوم ماده را اووگونیوم (Oogonium) می‌نامند.

نکته ۵: به طور کلی تولید مثل جنسی در مقایسه با تولید مثل غیر جنسی در قارچ‌ها کمتر صورت گرفته و طی این فرآیند گاهی یک رشته از یک میسلیوم با یک رشته از میسلیوم دیگر با هم تلفیق شده (هتروتالیک) و تخم ایجاد می‌کنند؛ اما گاهی دو انتهای یک رشته بر می‌گردد و یکی انتهای نر و دیگری انتهای ماده می‌سازد (هوموتالیک)، سپس دو انتها با هم تلفیق شده و تخم را می‌سازند.



مدرسان شریف

فصل سوم

« قارچ شناسی پزشکی »

مقدمه

به طور کلی قارچ‌های مهم در پزشکی را براساس محیط زیست آنها به دو دسته تقسیم می‌کنند:
اندوژن (Endogenous): قارچ‌هایی که روی بدن انسان یا داخل آن زندگی می‌کنند مانند انگل‌های اجباری عامل کچلی که همواره روی پوست و مو یافت می‌شوند.

اگزوژن (Exogenous): قارچ‌هایی که در محیط زندگی کرده و در صورت انتقال به بدن، بیماری‌زایی می‌کنند.
 شناسایی قارچ‌های بیماری‌زا به دو روش کلی ماکروسکوپی و میکروسکوپی امکان‌پذیر است. در روش ماکروسکوپی، از شکل ظاهری کلنی‌ها، میزان رشد قارچ، رنگ کلنی، وجود رنگدانه و... برای تشخیص استفاده می‌کنند مثلاً رنگ تیره و منظره دانه دانه کلنی‌های آسپرژیلوس نایجر راه مهم تشخیص این قارچ بوده که بالای ۵۰ درصد در تشخیص مؤثر است. در روش میکروسکوپی ابتدا قارچ‌ها را به روش slide culture (کشت روی لام) کشت داده و پس از مشخص شدن حدود رشد، نمونه را با لاکتوفنل کاتن بلو رنگ‌آمیزی کرده و زیر میکروسکوپ ساختمان قارچ را بررسی می‌کنیم.

نکته ۱: رنگ‌آمیزی‌های رایج در قارچ‌شناسی: گرم، گیمسا، بلدومتیلن، کانین (زبل - نلسون سرد) می‌باشند. نمونه‌های بافتی را با روش‌های PAS (پریودیک اسید شیف) و H & E (هماتوکسین وائوزین) رنگ‌آمیزی می‌کنند.

کلمه مثال ۱: منظور از روش slide culture یا کشت روی لام چیست؟

۲) رنگ‌آمیزی نمونه روی لام

۱) تهیه گسترش روی لام

۴) تثبیت نمونه روی لام

۳) مطالعه میکروسکوپی نمونه بدون دستکاری آن

پاسخ: گزینه «۳» کشت روی لام روشی است که در آن بدون دستکاری نمونه، آن را تا مدت زمان معینی روی لام کشت داده و به بررسی دقیق ماهیت نمونه می‌پردازند.

محیط کشت قارچ‌ها

محیط‌های کشت مناسب برای رشد قارچ‌ها متنوع‌اند که برخی جزء محیط‌های انتخابی و عده‌ای دیگر نیز غنی شده می‌باشند. از مهم‌ترین این محیط‌ها عبارتند از:

محیط سابورو دکستروز آگار (محیط S): در فرم ابتدائی این محیط، پپتون به عنوان منبع نیتروژن و مالتوز یا عسل به عنوان منبع کربن وجود داشت. این محیط برای عمده‌ی قارچ‌ها مناسب بوده و باکتری‌ها به دلیل پائین بودن pH، در این محیط رشد نمی‌کردند. اما بعدها با کاربرد دکستروز با غلظت ۲٪ رشد قارچ‌ها بهینه شد اما pH محیط افزوده شده و لذا برای مهار رشد قارچ‌های ساپروفیت و باکتری‌ها با موادی مانند سیلکوهگزامید و کلرامفنیکل محیط را برای قارچ‌ها انتخابی نمودند. به این محیط که با افزودن کلرامفنیکل (C) به محیط S حاصل شدند، محیط SC و محیطی که با اضافه کردن سیکلوگزامید (C) به محیط SC حاصل شد، SCC می‌گویند. به مجموع این دو محیط، محیط‌های مایکوزیل آگار یا مایکوبیوتیک آگار گویند. این سه محیط، از محیط‌های معمول کشت قارچ‌ها هستند.

نکته ۲: بازیدیوبولوس راناروم از قارچ‌های شاخه‌ی زیگومیسیت‌ها بوده و انگل انسان است که در اندام‌های تحت جلدی (سینه، شکم، دست و پا) ایجاد التهاب مزمن کرده و کلنی‌های آن روی محیط S، کرک‌دار و به رنگ سفید تا خاکستری یا قهوه‌ای در می‌آیند.

محیط BHI (Brain Heart Infusion Agar): محیطی غنی شده است و برای نمونه‌های احشائی، سیستمیک و دو شکلی (Dimorphic) کاربرد دارد. قارچ‌های دو شکلی، قارچ‌هایی هستند که در بدن موجود زنده به صورت مخمرند (بیماری‌زا) ولی در طبیعت به فرم غیر بیماری‌زا و رشته‌ای یافت می‌شوند. این قارچ‌ها در محیط BHI در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به صورت مخمر و روی محیط S در دمای پائین‌تر به صورت رشته‌ای رشد می‌کنند.

نکته ۳: هیستوپلاسماکپسولاتم، بلاستومایسس درماتیدیس و اسپوروتریکس شنکئی نمونه‌هایی از قارچ‌های دو شکلی‌اند. این محیط‌ها، از پر کاربردترین محیط‌های کشت برای قارچ‌ها محسوب می‌شوند. انواع بسیار زیادی از محیط‌های کشت وجود دارد که هر یک کاربرد ویژه‌ای دارند. مثلاً محیط مالت اکسترکت آگار برای جدا کردن زیگومیست‌ها و تشخیص انواع آسپرژیلوس مفید است و یا محیط کورن میل آگار (CMA) جهت اسپورزایی قارچ‌ها کاربرد دارد.

کلمه مثال ۲: کدام یک از محیط‌های زیر به ترتیب جهت کشت قارچ‌های دوشکلی و اسپورزایی قارچ‌ها مناسب‌اند؟

(۱) BHI-SC (۲) SC-CMA (۳) S-BHI (۴) CMA-BHI

پاسخ: گزینه «۴» محیط‌های BHI و CMA، محیط‌هایی هستند که به ترتیب جهت کشت قارچ‌های دوشکلی و اسپورزایی قارچ‌ها مناسب‌اند.

کلمه مثال ۳: سیکلوهگزامید (آکتی دیون) به چه منظور به محیط‌های کشت اضافه می‌شود؟

(۱) جلوگیری از رشد انگل‌ها (۲) جلوگیری از رشد ساپروفیت‌ها (۳) جلوگیری از رشد باکتری‌ها (۴) جلوگیری از اسپورزایی قارچ‌ها

پاسخ: گزینه «۲» سیکلوهگزامید یا آکتی دیون ماده‌ای سمی است که به میزان ۵/۰ گرم در لیتر جهت حذف آلودگی قارچ‌های ساپروفیت مورد استفاده قرار می‌گیرد.

طبقه‌بندی بیماری‌های قارچی

بیماری‌های قارچی را جدا از سویه‌های مولد آن می‌توان براساس جایگزینی قارچ‌ها در قسمت‌های مختلف بدن به چهار گروه تقسیم کرد:

- بیماری‌های قارچی سطحی (Superficial mycosis): در اثر حمله قارچ‌ها به طبقه شاخی پوست و ساقه آزاد مو ایجاد شده که این بخش‌ها از سیستم ایمنی دور هستند.
- بیماری‌های قارچی جلدی و جلدی مخاطی (Cutaneous & mucocutaneous mycosis): در این بیماری‌ها عوامل قارچی به لایه‌های زیرین طبقه شاخی و گاهی به لایه‌های گرانولوزا حمله می‌کنند.
- بیماری‌های قارچی زیر جلدی (Subcutaneous mycosis): عوامل قارچی در این حالت به عمق پوست یا Subderm نفوذ کرده و می‌توانند در لوله گوارش و واژن و... استقرار پیدا کنند.
- بیماری‌های قارچی احشائی (Systemic mycosis): در این بیماری‌ها، عمدتاً راه ورود قارچ‌ها، دستگاه تنفس بوده که اسپور یا کونیدی پس از جایگزینی در ریه‌ها، از آنجا به سایر ارگان‌ها منتقل می‌شود.

بیماری‌های قارچی سطحی

در این نوع بیماری‌ها، ارگانیسم‌ها خارج از بافت زنده رشد کرده و لذا موجب تحریک پاسخ ایمنی میزبان نمی‌شوند. عوارض این بیماری‌ها عمدتاً به صورت از بین رفتن زیبایی ظاهری پوست یا مو بوده که برای بیمار نگران کننده است. قارچ‌های ساپروفیت، درماتوفیت‌ها و مخمرها در این عفونت‌ها نقش دارند.

نکته ۴: پروتئین کراتین در سلول‌های شاخی مواد غذایی لازم برای درماتوفیت‌ها را فراهم کرده و این عفونت‌ها معمولاً خاص طبقات اول یا دوم پوست (stratum corneum) یا ساقه آزاد مو ایجاد می‌شوند.

در این بیماری‌ها واکنش‌های التهابی و آلرژیک نداریم و عفونت‌ها به صورت لکه تغییر رنگ یافته یا ماکول هستند. این ماکول‌ها یا هیپوپیگمانته (کم رنگ) یا هایپر پیگمانته (پر رنگ) هستند. گاهی پاپول یا برآمدگی‌های سطحی کوچک و سفت و گاهی نیز وزیکول که بزرگتر از پاپول و حاوی مایع شفاف و بی‌رنگ است، ممکن است دیده شود. در برخی مواقع ندول یا گره‌های سفت‌تر از پاپول اما عمقی‌تر و گاهی نیز پوستول که حاوی مایع است می‌توانند دیده شوند، حتی پوسته ریزی (scale) هم ممکن است وجود داشته باشد.

کلمه مثال ۴: کدام گزینه در مور بیماری‌های قارچی سطحی نادرست است؟

(۱) موجب تحریک پاسخ ایمنی میزبان می‌شوند. (۲) عمدتاً زیبایی ظاهری پوست یا مو را از بین می‌برند.

(۳) علاوه بر طبقات اول و دوم پوست، ساقه آزاد مو را نیز درگیر می‌کنند. (۴) در این عفونت‌ها، واکنش‌های آلرژیک وجود ندارد.

پاسخ: گزینه «۱» از آنجا که بیماری‌های قارچی سطحی، خارج از بافت زنده روی می‌دهند، لذا موجب تحریک پاسخ ایمنی میزبان نشده و در نتیجه واکنش‌های التهابی و آلرژیک نیز ندارند. این عفونت‌ها که اغلب توسط درماتوفیت‌ها و مخمرها ایجاد می‌شوند، عمدتاً زیبایی ظاهری پوست یا مو را از بین برده و در این حالت، عفونت در Stratum corneum و یا ساقه آزاد مو ایجاد شده است.

تی‌نه آ ورسیکالر (Tinea Versicolor): نام یک عفونت قارچی سطحی است که توسط پی تی روسپوروم اوربیکولر (Pityrosporum orbiculare) یا مالاسزیا فورفور (Malassezia furfur) ایجاد می‌شود.

نکته ۵: شایع‌ترین بیماری در گروه عفونت‌های قارچی سطحی بوده و عامل قارچی آن اندوژن پوست و چربی دوست است. تی‌ن‌آ در لغت به معنای کچلی و ورسیکالر به معنای رنگ‌های گوناگون است، چون در این عفونت، لکه‌های رنگی در نقاط پوشیده بدن مانند سینه، شکم و پشت و بیشتر در جوانان به وجود می‌آید.

ظاهر این لکه‌ها شبیه نقشه‌های جغرافیایی است که سطح و اطراف آن شوره‌هایی دارد که در انتقال این بیماری از راه تماس مؤثرند. رنگ این ضایعات در تابستان و با تابش نور خرمایی و در پاییز و زمستان متمایل به سفید است. این عفونت بیشتر در مناطق گرمسیری دیده شده و به ندرت می‌تواند فولیکول مو را نیز درگیر کند. **Pityriasis versicolor** نام دیگر این عفونت سطحی است و به دلیل اندوژن بودن عامل مولد آن، درمان دارویی خاصی نداشته و گاهی از ترکیبات گوگردار، کلوتریمازول، کتوکونازول و مایکونازول برای جلوگیری از انتشار عفونت استفاده می‌شود.

Pityrosporiasis

عامل این عفونت سطحی، قارچی به نام مالاسزیا اووالیس یا پی تی روسپوروم اووال می‌باشد. این قارچ چربی دوست بوده و فلورنرمال پوست سر، صورت و بدن است. این عفونت به صورت شوره و پوسته در سر و صورت می‌باشد و خارش از علائم آزار دهنده آن است. ترکیبات گوگردار در کنترل این عفونت نقش دارند.

Otomycosis

یک عفونت قارچی سطحی در مجرای گوش خارجی بوده که عوامل قارچی آن متنوع‌اند، از دسته ساپروفیت‌ها، اسپریژیلوس به خصوص اسپریژیلوس نایجر عامل بیش از ۸۰ درصد موارد این بیماری است، از دیگر ساپروفیت‌ها، پنی سیلیوم، موکور، ریزوپوس، از گروه مخمرها و شبه مخمرها، کاندیداها و در نهایت درماتوفیت‌ها و عوامل کچلی در این عفونت نقش دارند.

نکته ۶: البته ۲۰ درصد عفونت‌های گوش خارجی منشأ قارچی داشته و در اکثر موارد عفونت‌های باکتریایی جنس‌های پروتئوس، سودوموناس، استافیلوکوکوس و... و یا عفونت همزمان عوامل قارچی و باکتریایی دخیل‌اند.

خارش، شوره، پوسته‌ترشح، درد، تورم غدد لنفاوی و قرمزی محل ضایعه از علائم بارز بوده و برای درمان آن از تجویز یک آنتی بیوتیک همراه با کلوتریمازول و نیستاتین استفاده می‌شود، تخلیه گوش هم لازم است.

Mycotic keratitis

یا زخم قرینه از دیگر عفونت‌های سطحی است که توسط قارچ‌های ساپروفیت مانند فوزاریوم ایجاد می‌شود و به صورت لکه‌های رنگی روی سطح قرینه ظاهر می‌شود که می‌تواند بینائی را، حتی به صفر برساند. برای درمان این عارضه از آمفوتریسین B، کتوکونازول و ناتامایسین استفاده می‌شود.

Tinea nigra (کچلی سیاه) :

عفونت سطحی است که بیشتر در کف دست‌ها و روی انگشتان ایجاد شده و توسط یک قارچ ساپروفیت به نام فئوآنلوماپسیس (اگزوفیلیا) ورنکی ایجاد می‌شود. ضایعات این عفونت، لکه‌های تیره رنگی است که به صورت ماکول یا وزیکول دیده می‌شود.

White Piedra (پیدرای سفید):

عفونت قارچی ساقه موست که در اثر شبه مخمری به نام تریکوسپورون بژی یا تریکوسپورون کوتانثوم ایجاد می‌شود و به صورت ندول‌های روشنی در غلاف موهای سر، ریش و زیر بغل دیده می‌شود.

Black Piedra (پیداری سیاه):

عفونت دیگر سطحی موست که نام دیگر آن **Tinea nudosa** بوده و توسط پیدرا هورتئی ایجاد می‌شود. این عفونت به صورت ندول‌های سیاه رنگی روی کوتیکول مو ظاهر شده و باعث شکستن مو می‌شود.

مثال ۵: در عفونت‌های قارچی سطحی، ارگانسیم در کدام لایه پوست مستقر می‌شود؟

- (۱) خاردار (۲) شاخی (۳) بازال (۴) دانه دار

پاسخ: گزینه «۲» عفونت‌های قارچی سطحی در نتیجه تهاجم قارچ به لایه‌ی شاخی پوست ایجاد می‌شوند که از نظر مسئله زیبایی مورد توجه می‌باشند.

مثال ۶: بیماری پیدرا در کدام ناحیه بدن ایجاد می‌شود؟

- (۱) اندام‌ها (۲) زیر جلد (۳) سطح پوست (۴) موی سر

پاسخ: گزینه «۴» پیدرا عفونت قارچی سطحی در ساقه مو است که به صورت گره‌های نامنظم (ندول) در طول ساقه مو ایجاد می‌شود.

مثال ۷: کچلی سیاه کدام ناحیه‌ی بدن را بیشتر درگیر کرده و عامل ایجاد آن کدام قارچ است؟

- (۱) گوش خارجی - اسپریژیلوس نایجر (۲) کف دست‌ها و روی انگشتان - فئوآنلوماپسیس ورنکی
(۳) سینه و شکم - مالاسزیا فورفور (۴) سر و صورت - مالاسزیا اووالیس

پاسخ: گزینه «۲» کچلی سیاه، نوعی عفونت قارچی سطحی بوده که بیشتر در کف دست‌ها و روی انگشتان ایجاد شده و توسط یک قارچ ساپروفیت به نام فئوآنلوماپسیس (اگزوفیلیا) ورنکی ایجاد می‌شود.

بیماری‌های قارچی جلدی

بیماری‌های قارچی جلدی به دو صورت کلی درماتوفیتوز و درماتومایکوز ایجاد می‌شوند که اولی توسط درماتوفیت‌ها و دیگری توسط قارچ‌های غیر درماتوفیت‌ها ایجاد می‌شوند. درماتوفیتوز که به نام‌های Ring worm و Tinea نیز نامیده می‌شود، بیماری کچلی است که در لایه‌ی شاخی پوست ایجاد شده و توسط سه گروه قارچ انسان دوست، حیوان دوست و خاک دوست به انسان انتقال می‌یابد.

نکته ۷: از مهم‌ترین جنس‌های ایجاد کننده درماتوفیتوز می‌توان به تریکوفیتون (T)، میکروسپوروم (M) و اپیدرموفیتون (E) اشاره کرد. کلنیزه شدن این قارچ‌ها در قسمت‌های کراتین‌دار ناخن، مو و طبقه شاخی پوست منجر به واکنش میزبان در برابر متابولیت‌های این قارچ‌ها می‌شود. این ارگانسیم‌ها در ملتحمة چشم ضایعه‌ای ایجاد نمی‌کنند.

α_2 - ماکروگلوبولین سرم که مهار کننده آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشد باعث ایجاد مصونیت در برابر کچلی می‌شود. ترانسفرین غیر اشباع، آهن را که برای رشد ارگانسیم ضروری است در اختیارش قرار نمی‌دهد. کمپلمان نیز یکی از عوامل دفاعی بدن در برابر این ارگانسیم‌هاست. به علاوه حرکت لایه‌های پوست از عمق به سطح و وجود اسیدهای چرب با طول زنجیره متوسط از عوامل دفاعی پوست در برابر کچلی محسوب می‌شوند.

کج مثال ۸: شایع‌ترین بیماری در گروه عفونت‌های قارچی سطحی کدام است؟

- (۱) زخم قرنیه (۲) کچلی سیاه (۳) پیدرای سفید (۴) کچلی رنگارنگ

پاسخ: گزینه «۴» کچلی رنگارنگ یا تینه آ ورسیکالر، شایع‌ترین بیماری قارچی سطحی بوده که در نقاط پوشیده بدن و توسط پی تی روسپوروم اوربیکولر یا مالاسزیا فورفور ایجاد می‌شود.

Tinea capitis (کچلی سر): به بیماری مدارس موسوم است چرا که در سنین کودکی رخ می‌دهد. این بیماری توسط تریکوفیتون‌ها و میکروسپوروم‌ها ایجاد شده و به سه شکل دیده می‌شود:

۱- اسپوره‌های خارج مویی (اکتوتریکس): به بیماری کچلی لکه‌های خاکستری معروف است که در آن اسپوره‌های قارچ در سطح پوست به میسلیم تبدیل و ساقه‌ی مو را سوراخ می‌کنند و پس از تکثیر در آن از ساقه مو خارج شده و به صورت اسپور و میسلیم در خارج ساقه مو قرار می‌گیرند. عوامل این بیماری T. وروکوزوم، T. منتاگروفیتس، M. کانیس (هر سه حیوان دوست)، T. روبروم (انسان دوست) و M. ژپیسٹوم (خاک دوست) می‌باشند. در این عفونت ضایعات ماکولی و پاپولی ایجاد شده و ساقه مو شکننده و خاکستری رنگ می‌شود.

۲- اسپوره‌های داخل موئی (اندوتریکس): در این حالت بر خلاف اکتوتریکس، عامل بیماری پس از نفوذ به ساقه مو، قادر به خروج از آن نمی‌باشد و ساقه مو به صورت انفجاری شکسته و در مقطع آن لکه‌های سیاه (Black dot) دیده می‌شود. عوامل این نوع کچلی تماماً انسان دوست بوده و شامل T. ویولاستوم، T. تونسورنس و T. سودانسیس می‌باشند. در این عفونت خارش و ریزش مو شایع است.

۳- میسلیم‌های داخل مویی (فاووس): در این حالت اسپورها پس از ورود به ساقه مو، فقط به صورت میسلیمی تکثیر می‌یابند. در این حالت موهای آلوده شکننده نیستند ولی رنگ آن‌ها کدر و خاکستری به نظر می‌رسد. عامل بیماری عمدتاً T. شوئن لاینی از گروه انسان دوست‌ها و گاهی T. ویولاستوم و M. ژپیسٹوم می‌باشند. این عفونت ایجاد خارش کرده و ضایعات ضخیم و زرد رنگی به شکل فنجان وارونه (Scuclate) از خود به جای گذاشته که بویی شبیه لانه‌ی موش یا پنیر مانده دارد. بهترین داروی درمان کچلی، گریزئوفولوین به صورت خوراکی و پمادهای حاوی ایمیدازول یا یدوره می‌باشند.

کج مثال ۹: کدام یک از عوامل زیر در ایجاد مصونیت علیه درماتوفیتوز نقش مهم‌تری دارند؟

- (۱) ترانسفرین غیر اشباع (۲) کمپلمان (۳) α_2 - ماکروگلوبولین (۴) اسیدهای چرب پوست

پاسخ: گزینه «۳» پروتئین کراتین موجود در ناخن، مو و طبقه شاخی پوست، مواد غذایی لازم برای درماتوفیت‌ها را فراهم کرده و α_2 - ماکروگلوبولین سرم با مهار آنزیم‌های پروتئولیتیک قارچ، باعث ایجاد مصونیت در برابر کچلی می‌شود. سایر عوامل مطرح شده در دیگر گزینه‌ها نیز اگرچه از عوامل دفاعی بدن در برابر درماتوفیت‌ها می‌باشند، اما نقش α_2 - ماکروگلوبولین سرم در این زمینه پررنگ‌تر است.

کج مثال ۱۰: ضایعات ضخیم و زرد رنگی شبیه فنجان وارونه در کدام یک از عفونت‌های قارچی زیر دیده می‌شود؟

- (۱) کچلی سر - فاووس (۲) کچلی بدن - اکتوتریکس (۳) کچلی ناخن - اندوتریکس (۴) کچلی پا - سودوماستوما

پاسخ: گزینه «۱» فاووس (میسلیم‌های داخلی موئی)، اندوتریکس و اکتوتریکس فرم‌های مختلف کچلی سر هستند که به ترتیب با ضایعاتی شبیه فنجان وارونه با بوئی شبیه لانه موش یا پنیر مانده، لکه‌های سیاه و لکه‌های خاکستری مشخص می‌شوند.

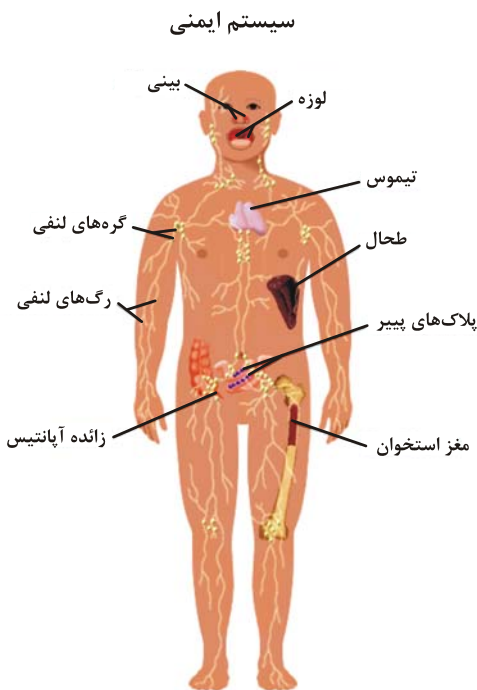


مدرسان شریف

فصل اول

« ارگان‌های لنفاوی »

ارگان‌های لنفاوی



در هر لحظه حداکثر یک درصد از کل جمعیت لنفوسیت‌ها در خون یافت می‌شود و اکثریت باقیمانده در ارگان‌های لنفاوی مانند غدد لنفاوی، تیموس، پولپ سفید طحال و مخاط مجاری تنفسی و گوارشی وجود دارند. بافت‌های لنفاوی در دو گروه ارگان‌های لنفاوی اولیه (زایا) و ارگان‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) طبقه‌بندی می‌شوند. ارگان‌های لنفاوی اولیه، مکان‌هایی هستند که در آنجا لنفوسیت‌ها برای اولین بار گیرنده‌های آنتی‌ژن را در سطح خود بارز می‌کنند و به بلوغ شکلی (phenotypic) و عملکردی (functional) می‌رسند. ارگان‌های لنفاوی ثانویه، محل آغاز پاسخ لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشند. ارگان‌های لنفاوی اولیه در پستانداران شامل مغز استخوان (خاستگاه تمام لنفوسیت‌ها)، تیموس (محل بلوغ و کسب قابلیت‌های عملکردی سلول‌های T) و ارگان‌های لنفاوی ثانویه شامل غدد لنفاوی، طحال و بافت‌های لنفاوی مخاطی می‌باشد. شکل زیر توزیع بافت‌ها و ارگان‌های لنفاوی را در بدن نشان می‌دهد.

شایان ذکر است علاوه بر ارگان‌های فوق، توده‌های لنفوسیتی با حدود نامشخص در بافت‌های همبند تقریباً تمام اعضای بدن به جز سیستم اعصاب مرکزی وجود دارند. در اینجا ابتدا به تشریح ارگان‌های لنفاوی اولیه می‌پردازیم.

الف) ارگان‌های لنفاوی اولیه

– مغز استخوان (Bone marrow): مغز استخوان در افراد بالغ، محل تولید همه سلول‌های خونی از جمله لنفوسیت‌های نابالغ و همچنین محل بلوغ لنفوسیت‌های B می‌باشد. (لنفوسیت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند).

شایان ذکر است طی دوران جنینی، سلول‌های خونی یا خونساز (هماتوپوئیتیک) ابتدا از جزایر خونی کیسه زرده و بافت مزانشیمی پارا آئورتیک و سپس از کبد و طحال منشأ می‌گیرند. به تدریج این فرآیند به مغز قرمز استخوان‌های پهن واگذار می‌شود، بنابراین در افراد بالغ خونسازی بیش‌تر در مغز استخوان جناغ، مهره‌ها، استخوان‌های ایلیاک و دنده‌ها انجام می‌گیرد. البته هنگامی که مغز استخوان آسیب ببیند و یا نیاز به تولید سلول‌های خونی زیاد باشد، کبد و طحال می‌توانند به عنوان مکان‌هایی برای خونسازی خارج از مغز استخوان وارد عمل شوند.

کج مثال ۱: طی دوران جنینی سلول‌های خونی از تمام نواحی زیر منشأ می‌گیرند به جز.....

۴) طحال

۳) تیموس

۲) کبد

۱) کیسه زرده

✓ پاسخ: گزینه «۳» طی دوران جنینی سلول‌های خونی از نواحی زیر منشأ می‌گیرند.

کیسه زرده، بافت مزانشیمی پارا آئورتیک، کبد، طحال منشأ تمام سلول‌های خونی که طی رشد و دگرگونی به رده‌های اریترئوئیدی، مگاکاریوسیتی، گرانولوسیتی، مونوسیتی و لنفوسیتی تبدیل می‌شوند، سلول بنیادی (Stem Cell) مغز استخوان است. مارکرهای سطحی سلول بنیادی شامل CD34 و Sca-1 (آنتی‌ژن شماره یک سلول بنیادی) می‌باشند که با استفاده از این مارکرها می‌توان سلول‌های بنیادی مغز استخوان را خالص‌سازی و برای پیوند مغز استخوان استفاده کرد.

مثال ۲: در سطح سلولهای بنیادی مغز استخوان کدام دو مارکر زیر قابل ردیابی هستند؟

- (۱) CD۸ و CD۴ (۲) CD۲۵ و Sca-۱ (۳) CD۱ و CD۲ (۴) CD۳۴ و Sca-۱

پاسخ: گزینه «۴» CD۳۴ و Sca-۱ مارکرهای سطحی سلولهای بنیادی مغز استخوان هستند.

تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان تحت تأثیر سایتوکاین‌های ویژه‌ای می‌باشد. این سایتوکاین‌ها از سلول‌های داربستی و ماکروفاژهای مغز استخوان ترشح می‌شوند، بنابراین در مغز استخوان محیط موضعی مساعدی برای خونسازی فراهم می‌شود. (سایتوکاین‌های مؤثر در خونسازی در فصل سایتوکاین‌ها به تفصیل شرح داده شده‌اند). علاوه بر سلول‌های پیش‌ساز و خونساز، در مغز استخوان تعدادی سلول ترشح‌کننده آنتی بادی نیز دیده می‌شود که لنفوسیت‌های B هستند که در ارگانهای لنفاوی ثانویه پس از مواجهه با آنتی‌ژن به پلاسماسل تبدیل شده و به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند. شایان ذکر است در پرندگان عضوی بنام بورسافابرسیوس (Bursa of fobricius) که در نزدیکی کلواک قرار دارد و کیسه زلالی نیز نامیده می‌شود، محل تکامل سلول‌های B و تمایز آن‌ها به سلول‌های B بالغ است، یعنی نقش این عضو در تکامل سلول‌های B در پرندگان، معادل نقش مغز استخوان در پستانداران است. برداشت این عضو در پرندگان باعث کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی و نقص ایمنی سلولی می‌شود.

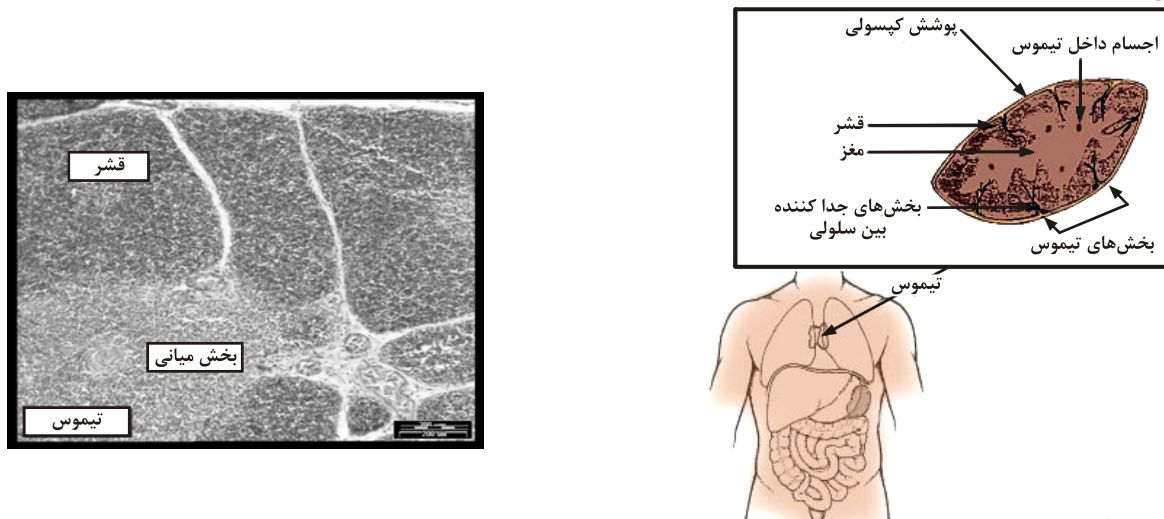
مثال ۳: در پرندگان..... به لحاظ محل تکامل لنفوسیت‌های B معادل..... در پستانداران است.

- (۱) بورسافابرسیوس - طحال (۲) بورسافابرسیوس - کیسه زلالی (۳) کیسه زلالی - مغز استخوان (۴) کلواک - کیسه زلالی

پاسخ: گزینه «۳» بورسافابرسیوس که نام دیگر آن کیسه زلالی است در پرندگان محل تکامل سلول‌های B می‌باشد و به همین دلیل نقش آن معادل مغز استخوان در پستانداران است.

- تیموس (Thymus): این ارگان لنفاوی اولیه که محل تکامل و تمایز لنفوسیت‌های T است دارای دو لوب می‌باشد و در قسمت قدامی قفسه سینه جای دارد. تیموس از هفته ششم جنینی و با منشأ گرفتن از کیسه سوم و چهارم حلقی تدریجاً تشکیل می‌شود که نقص تکامل تیموس (مثل سندرم دی‌جورج) از همین زمان آغاز می‌شود. شایان ذکر است که با افزایش سن بتدریج تیموس دچار آتروفی می‌شود. در سندرم دی‌جورج تیموس سالم وجود ندارد و بیمار از نقص سلول‌های T رنج می‌برد.

سطح خارجی تیموس بوسیله کپسولی از بافت همبند احاطه شده است و انشعابات از کپسول بنام ترایکولا (Trabecula) هر لوب تیموس را به چندین لوبول تقسیم می‌کنند. هر لوبول از یک بخش قشری (Cortex) و یک بخش مرکزی (Medulla) تشکیل شده است. در شکل زیر وضعیت ظاهری تیموس را مشاهده می‌کنید.



تیموس فاقد رگ لنفی‌آوران ولی دارای رگ لنفی‌وایران است تیموس بوسیله یک شریان، تغذیه می‌شود و لنفوسیت‌های T نارس که در مغز استخوان ایجاد شده‌اند بواسطه کموکاین‌های تولید شده توسط تیموس (TECK) به قشر تیموس وارد می‌شوند. شایان ذکر است که سلول‌های T نارس از طریق انشعابات نهایی رگ تغذیه‌کننده تیموس، بنام وریدچه با سلول اندوتلیال بلند، (High endothelial venul) وارد قسمت خارجی کورتکس (ناحیه زیر کپسولی) می‌شوند. از ناحیه زیر کپسولی به سمت مرکز (مدولا) یک شیب تمایزی وجود دارد یعنی سلول‌های T نارس (تیموسیت‌ها) از قشر به مرکز، مراحل تکاملی و تمایزی را پشت سر می‌گذارند. از اولین مارکرهای بیان شده سطح تیموسیت‌ها CD۲، CD۴۴، CD۵، CD۷ و لیگاند C-Kit می‌باشند. همانطور که در شکل زیر مشاهده می‌کنید، تیموسیت‌ها در داربستی از سلول‌های اپی‌تلیال تیموس و ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک (با منشأ از مغز استخوان) مراحل تمایزی را تحت تأثیر سایتوکاین‌ها و میان‌کنش با سلول‌های ذکر شده طی می‌کنند.



مدرسایان شریف

فصل دوم

« آنتی‌ژن »

تعریف آنتی‌ژن: آنتی‌ژن مولکولی است که می‌تواند به طور اختصاصی به گیرنده سلول T (TCR) یا گیرنده سلول B (BCR) متصل شود.

انواع آنتی‌ژن از نظر منشأ

آنتی‌ژن می‌تواند دارای منشأ داخلی (اندوژنوس) یا دارای منشأ خارجی (اکزوژنوس) باشد. از آنتی‌ژن‌های دارای منشأ داخلی می‌توان به آنتی‌ژن‌های تومورال و از آنتی‌ژن‌های دارای منشأ خارجی می‌توان به آنتی‌ژن‌های میکروارگانیزم‌ها اشاره کرد.

ماهیت ژن و آنتی‌ژن

آنتی‌ژن‌ها معمولاً مولکول‌های بزرگ و دارای ساختار پیچیده هستند و توسط سیستم ایمنی بدن بعنوان مولکول‌های بیگانه یا غیرخودی، تلقی می‌شوند. اولین ویژگی از یک آنتی‌ژن که مورد شناسایی سیستم ایمنی قرار می‌گیرد، شکل فضایی آن است نه ماهیت فیزیکی شیمیایی آن. آنتی‌ژن، مجموعه‌ای است از ترکیبات آلی شامل پروتئین، قند، چربی و اسیدنوکلئیک ولیکن آنتی‌ژن‌ها عمدتاً پروتئینی یا پلی‌ساکاریدی (قند) هستند و بخش عمده یک مولکول آنتی‌ژن را پروتئین تشکیل می‌دهد.

ویژگی‌های ایمونولوژیک یک مولکول آنتی‌ژن

- ۱) آنتی‌ژنیسیته (**Antigenicity**): به معنای توانایی یک مولکول در اتصال اختصاصی به TCR یا BCR است.
- ۲) ایمونوژنیسیته (**Immunogenicity**): به معنای توانایی یک مولکول در تحریک پاسخ ایمنی اختصاصی است. برای اینکه یک مولکول بتواند دارای این ویژگی باشد (ایمونوژن باشد) باید بتواند به گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها متصل شود باید (Ag باشد) بنابراین می‌توان گفت هر مولکول ایمونوژن، الزاماً یک آنتی‌ژن است ولیکن یک مولکول آنتی‌ژن ممکن است ایمونوژن نباشد. ضمناً ایمونوژنیسیته ویژگی ذاتی یک مولکول نیست و به ویژگی‌ها و شرایط بیولوژیک میزبان، وابسته است.
- ۳) آلرژنیسیته (**Allergenicity**): به معنای توانایی یک مولکول در تحریک پاسخ سلول‌های TH_1 و تولید IgE، تمایز بازوفیل‌ها و مست سل‌ها و انوزینوفیل‌ها می‌باشد. همانطور که ذکر شد یک آلرژن می‌تواند به طور اختصاصی پاسخ ایمنی را تحریک کند، بنابراین یک آلرژن حتماً دارای ویژگی‌های آنتی‌ژنیسیته و ایمونوژنیسیته می‌باشد.
- ۴) تولرژنیسیته (**Tolergenicity**): به معنای توانایی یک مولکول در القاء بی‌پاسخی می‌باشد. به عبارتی یک مولکول تولرژن فاقد ویژگی ایمونوژنیسیته می‌باشد.

کلمه مثال ۱: گزینه صحیح را انتخاب نمایید.

- ۱) هر آنتی‌ژن یک ایمونوژن و هر ایمونوژن یک آنتی‌ژن می‌باشد.
- ۲) یک آلرژن لزوماً می‌تواند یک آنتی‌ژن نباشد.
- ۳) هر ایمونوژن یک آنتی‌ژن می‌باشد در حالیکه یک آنتی‌ژن می‌تواند ایمونوژن نباشد.
- ۴) ایمونوژنیسیته و تولرژنیسیته ویژگی‌های ذاتی یک مولکول می‌باشند.

پاسخ: گزینه «۳» هر آنتی‌ژن الزاماً ایمونوژن نیست یعنی هر ترکیبی که بتواند به گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها اتصال یابد الزاماً نمی‌تواند منجر به القای پاسخ ایمنی شود در حالیکه به منظور القای پاسخ ایمنی اختصاصی (یعنی ایمونوژن بودن) باید ابتدا اتصال و واکنش با لنفوسیت‌ها صورت گیرد (یعنی باید آنتی‌ژن باشد).

اپی‌توپ

لنفوسیت‌ها نمی‌توانند با کل یک مولکول، میان‌کنش انجام دهند، بلکه بواسطه شناسایی نواحی کوچکتر از یک مولکول آنتی‌ژنیک که اپی‌توپ نامیده می‌شوند با آن مولکول، میان‌کنش انجام می‌دهند. به عبارت دیگر، اپی‌توپ کوچکترین واحد آنتی‌ژنیک یک مولکول است که توسط سیستم ایمنی شناسایی می‌شود. اپی‌توپ‌ها تحت عنوان‌های شاخص‌های آنتی‌ژنیک (Antigenic determinants) و نقاط فعال (Active regions) یک مولکول آنتی‌ژن نیز خوانده می‌شوند. علیه یک نوع اپی‌توپ، یک نوع سلول T، یک نوع سلول B و یک نوع آنتی‌بادی (مونوکلونال) ایجاد می‌شود. به عبارت دیگر، هر اپی‌توپ خاص، منجر به تحریک پاسخ مونوکلونال سیستم ایمنی شود.

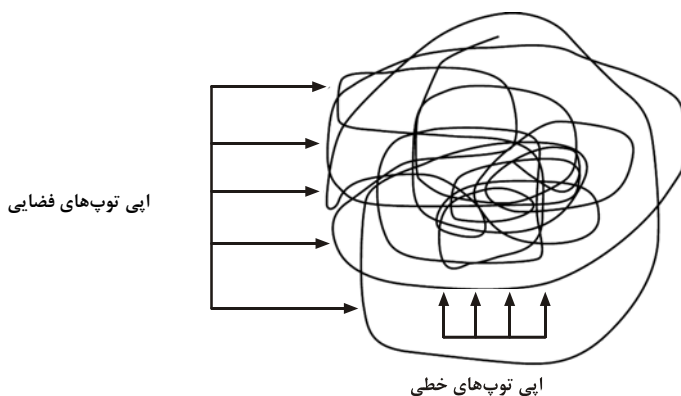
بر حسب جنس مولکول آنتی‌ژن، اپی‌توپ می‌تواند محصول کنار هم قرار گرفتن چند آمینواسید یا چند مونوساکارید باشد. اگر در ساختار یک اپی‌توپ خاص، تغییری ایجاد شود پاسخ سیستم ایمنی نیز علیه این اپی‌توپ، تغییر خواهد کرد.

انواع اپی‌توپ‌ها از نظر ساختمانی

۱) اپی‌توپ خطی (ترتیبی، پیوسته، غیر فضایی): در یک آنتی‌ژن پروتئینی، در اثر کنار هم قرار گرفتن چند آمینواسید بر اساس ساختمان اول، اپی‌توپ‌های خطی تشکیل می‌شوند. به عبارتی دیگر می‌توان گفت ترتیب کدون‌های موجود در ژن هر پروتئین، تعیین کننده اپی‌توپ‌های خطی آن پروتئین می‌باشد. تنها پیوندهای تشکیل دهنده اپی‌توپ‌های خطی، پیوندهای پپتیدی هستند که بین آمینواسیدها تشکیل می‌شوند و ساختمان اولیه هر پروتئین را تشکیل می‌دهند. این اپی‌توپ‌ها به دناتوراسیون و هر عامل تخریب‌کننده آرایش‌های فضایی مقاوم هستند (حرارت و برخی آنزیم‌ها)، یعنی با دناتوراسیون یک پروتئین، این اپی‌توپ‌ها از بین نمی‌روند. در یک آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی نیز اپی‌توپ‌های پیوسته در اثر کنار هم قرار گرفتن چند مونوساکارید ایجاد می‌شوند. جایگاه اتصال به آنتی‌ژن در یک آنتی‌بادی، معمولاً می‌تواند شاخص خطی با طول حدود ۴ اسیدآمینو را در خود جای دهد.

۲) اپی‌توپ فضایی (شکلی، غیر ترتیبی، ناپیوسته): این اپی‌توپ‌ها به دنبال پیدایش ساختارهای فراتر از ساختمان اول و ساختمان دوم، سوم و چهارم، ایجاد می‌شوند. در واقع دنبال پیدایش آرایش فضایی در یک پروتئین بر اثر ایجاد پیوندهای هیدروژنی، هیدروفوب، الکتروستاتیک و دی‌سولفید و در کنار هم قرار گرفتن آمینواسیدهایی که در ساختمان اول، دور از یکدیگر قرار داشته‌اند، این اپی‌توپ‌ها ایجاد می‌شوند. این اپی‌توپ‌های فضایی یک پروتئین، دنبال دناتوراسیون این پروتئین از بین می‌روند. اگر امکان رناتوراسیون (بازگرداندن به حالت طبیعی) پروتئین وجود داشته باشد می‌توان مجدداً این اپی‌توپ‌ها را به حالت اول و آرایش فضایی خود بازگرداند. از آنجا که علاوه بر پیوندهای پپتیدی، تنوعی از پیوندهای دیگر نیز در تشکیل اپی‌توپ‌های فضایی نقش دارند، این اپی‌توپ‌ها به هر عاملی که این پیوندها یا آرایش فضایی مولکول را تحت تأثیر قرار دهد (آنزیم‌ها یا حرارت)، بسیار حساس می‌باشند. اپی‌توپ‌های فضایی غالباً ویژه پروتئین‌ها هستند.

همانطور که در شکل مقابل مشاهده می‌شود در یک پروتئین با آرایش فضایی طبیعی، هم اپی‌توپ‌های پیوسته خطی و هم اپی‌توپ‌های ناپیوسته (فضایی) وجود دارند. دنبال دناتوراسیون این پروتئین، فقط اپی‌توپ‌های خطی حفظ می‌شوند.



مثال ۲: در مورد انواع اپی‌توپ تمام گزینه‌های زیر صحیح است به جز.....

- ۱) اپی‌توپ‌های خطی نسبت به دناتوراسیون مقاوم هستند
 ۲) اپی‌توپ‌های ناپیوسته در پروتئین‌ها به وفور وجود دارند.
 ۳) اغلب اپی‌توپ‌های یک آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی، فضایی می‌باشند
 ۴) اپی‌توپ‌های خطی به دنبال برقراری پیوندهای پپتیدی ایجاد می‌شوند
- پاسخ: گزینه «۳» اپی‌توپ‌های شکلی یا فضایی یا ناپیوسته اغلب در آنتی‌ژن‌های پروتئین و دنبال ایجاد ساختارهای فراتر از ساختار اول ایجاد می‌شوند. اپی‌توپ‌های آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی اغلب خطی هستند.

اپی‌توپ‌ها را می‌توان از جنبه‌های دیگر نیز بررسی و تقسیم‌بندی کرد:

- اپی‌توپ غالب از نظر ایمونولوژیک (Immunodominant): در یک مولکول آنتی‌ژن، اپی‌تویی که بیشترین پاسخ ایمنی علیه آن تحریک می‌شود، اپی‌توپ ایمونودومینانت می‌باشد همچنین افینیتی اتصال این اپی‌توپ‌ها (نسبت به سایر اپی‌توپ‌های یک آنتی‌ژن) به آنتی‌بادی یا TCR بیشتر می‌باشد.
- اپی‌توپ محافظت‌کننده (Protective): در یک مولکول آنتی‌ژن، اپی‌تویی که پاسخ ایمنی تحریک شده علیه آن، منجر به مصونیت فرد میزبان در برابر آن مولکول آنتی‌ژن می‌شود را اپی‌توپ پروتکتیو می‌گویند.



مدرسان شریف

فصل سوم

« لنفوسیت‌های B و آنتی‌بادی‌ها »

لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای لنفوئید مغز استخوان، منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها در دوران جنینی در کبد و مغز استخوان و بعد از تولد در مغز استخوان، تکامل می‌یابند. لنفوسیت‌های B، مغز استخوان را به صورت بالغ ترک می‌کنند و سپس در ارگان‌های ثانویه، جایگزین می‌شوند. شایان توجه است که در اوایل دوران جنینی، کبد مهمترین مرکز سازنده پیش‌سازهای سلول B قلمداد می‌شود و تمایز سلول‌های B نیز در اوایل دوران جنینی در کبد صورت می‌گیرد ولی به دنبال پیدایش و آغاز کار مغز استخوان (در دوران جنینی و پس از آن تا پایان عمر)، تولید و تمایز لنفوسیت‌های B در مغز استخوان صورت می‌گیرد.

تولید، تکامل و تمایز لنفوسیت‌های B

یک سلول B از زمان تولید در ارگان اولیه تا برخورد با آنتی‌ژن در ارگان ثانویه، دو مرحله را پشت‌سر می‌گذارد.

۱) لنفوئوتز: این مرحله در ارگان اولیه (در اوایل دوران جنینی کبد و بعد از آن مغز استخوان) و بدون حضور آنتی‌ژن صورت می‌گیرد، به همین علت این مرحله مستقل از آنتی‌ژن (antigen independent) است. طی لنفوئوتز، مراحل تکاملی مختلف از یک سلول B، قابل تشخیص است، یعنی یک سلول بنیادی خونساز در مغز استخوان، مراحل را طی می‌کند و در نهایت به لنفوسیت B بالغ تبدیل می‌شود. در هر مرحله از تکامل سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیت B، مولکول غشایی خاصی (CD مارکر) را بیان می‌کنند که بواسطه شناسایی این مارکرها توسط آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی می‌توان مرحله تکاملی پیش‌ساز سلول B را تشخیص داد. طی لنفوئوتز اولین سلول قابل تشخیص، سلول Pro - B می‌باشد. در سطح سلول Pro - B مارکرها CD43، CD19، CD10 و CD43 بیان می‌شوند. از بین پیش‌سازهای سلول B، سلول Pro - B دارای بیشترین میزان تکثیر می‌باشد. دومین سلولی که طی لنفوئوتز قابل تشخیص است، سلول Pre - B نامیده می‌شود. در سطح این پیش‌ساز، مارکروهایی مانند CD19، CD20، CD40، CD43 (در کتاب ROitt، CD43 صرفاً مارکر Pro - B cell معرفی شده و اشاره شده است که در هیچکدام از مراحل دیگر تکامل سلول B بیان نمی‌شود) و B220 (ابولعباس) (در کتاب ابوالعباس) (2003 و 2000) CD43 و B220 به عنوان مارکرها سلول Pre - B معرفی شده‌اند) بیان می‌شوند، همچنین سلول Pre - B دارای زنجیره μ (مو) سیتوپلاسمی است که آنرا به همراه یک زنجیره سبک جانشین (Surrogate light chain) بیان می‌کند. پس سلول Pre - B، اولین سلول بارز کننده محصولات ایمونوگلوبولینی، طی روند لنفوئوتز سلول B می‌باشد. همانطور که گفته شد و در شکل بعد نیز مشاهده می‌کنید، گیرنده سلول Pre - B، از یک زنجیره سنگین μ و یک زنجیره سبک جانشین (شامل V_{pre-B} و λ_5) تشکیل شده است.

📌 مثال ۱: طی روند تکامل لنفوسیت‌های B در مغز استخوان، اولین سلول قابل افتراق چه نام دارد؟

- ۱) سنتروبلاست (۲) سلول Pro - B (۳) سنتروسیت (۴) سلول Pre - B

☑ پاسخ: گزینه «۲» اولین سلول قابل تمایز طی تکامل لنفوسیت‌های B در مغز استخوان سلول Pro - B است.

📌 مثال ۲: کدام گزینه مارکرها سطحی Pro - B cell را نشان می‌دهد؟

- ۱) CD19 - CD32 - CD16 (۲) CD4 - CD8 - CD10 (۳) CD10 - CD43 - CD19 (۴) CD19 - CD32 - CD16

☑ پاسخ: گزینه «۳»

📌 مثال ۳: اولین سلول بیان کننده محصولات ایمونوگلوبولین غشایی در فرآیند تکامل سلولهای B کدام است؟

- ۱) Pre - B cell (۲) Pro - B cell (۳) سنتروسیت (۴) سنتروبلاست

☑ پاسخ: گزینه «۱» اولین سلول طی تکامل لنفوسیت‌های B که محصولات ایمونوگلوبولینی را بر سطح خود بیان می‌کند سلول Pre - B است که گیرنده بنام Pre - B cell receptor را که از یک زنجیره سنگین μ و یک زنجیره سبک جانشین تشکیل شده است، بر سطح خود بیان می‌کند.



مدرسان شریف

فصل چهارم

«مجموعه اصلی سازگاری بافتی و عرضه آنتی‌ژن»

مجموعه اصلی سازگاری بافتی و عرضه آنتی‌ژن

Major histocompatibility complex and antigen presentation

از آنجا که گیرنده آنتی‌ژن سلول‌های T فقط آنتی‌ژن‌هایی را که توسط دیگر سلول‌ها (سلول‌های آلوده میزبان، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B) عرضه می‌شوند، شناسایی می‌کند عمده فعالیت‌های سلول‌های T نیازمند به میان کنش این سلول‌ها با سلول‌های دیگر می‌باشد. این ویژگی لنفوسیت‌های T با لنفوسیت‌های B و فرآورده‌های ترشحی آن‌ها، یعنی آنتی‌بادی‌ها که قادرند علاوه بر آنتی‌ژن‌های سطح سلولی، آنتی‌ژن‌های محلول را هم شناسایی کنند، متفاوت است. وظیفه عرضه آنتی‌ژن در سلول‌هایی که آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند به عهده مولکول‌هایی است که ژن‌های رمزگردان آن‌ها در لکوس مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) قرار دارند. لکوس یا جایگاه ژنی MHC از پلی‌مورفیسم بسیار بالایی برخوردار است و ابتدا بعنوان جایگاه تعیین کننده سرنوشت پیوند افراد یک‌گونه شناسایی شد ولی امروزه می‌دانیم که وظیفه فیزیولوژیک مولکول‌های MHC، عرضه پپتیدهای آنتی‌ژنی به سلول‌های T است. این مولکول‌ها در انسان تحت عنوان آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان (HLA یا Human leukocyte antigens) نامیده می‌شوند که معادل H-2 در موش هستند.

ویژگی مولکول‌های MHC

مولکول‌های MHC از جنس گلیکوپروتئین هستند و اختصاصی برای هر فرد می‌باشند، یعنی آرایش و ساختار این مولکول‌ها از فردی به فردی دیگر متفاوت است و مولکول‌های MHC هر فرد برای فرد دیگر دارای ایمونوژنیسیته می‌باشد. این مولکول‌ها در سطح سلول‌ها و سرم مهره‌داران وجود دارند. ویژگی‌های اتصال آنتی‌ژن به مولکول‌های MHC: مولکول‌های MHC دارای یک شیار (Cleft یا groove) اتصال به آنتی‌ژن می‌باشند که به طور انتخابی (غیراختصاصی) و با نیروهای غیرکوالانسی به آنتی‌ژن متصل می‌شود. در واقع آنتی‌ژنی که فرآوری شده است درون سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن به شیار مولکول MHC متصل می‌شود و در سطح این سلول قرار می‌گیرد. در داخل این شکاف، منطقه پلی مورفیک (متغیر) MHC قرار دارد. شیار مولکول MHC دارای فرورفتگی (Pocket)‌هایی است که زنجیره‌های جانبی آمینواسیدهای پپتید آنتی‌ژنی که بنیان‌های لنگر (Anchor residues) نامیده می‌شوند در آن‌ها قرار می‌گیرند. پپتید آنتی‌ژن همچنین دارای بنیان‌هایی است که به گیرنده سلول T متصل می‌شود. (T-cell contact residue of peptide) اتصال پپتید آنتی‌ژنی و MHC قابل اشباع است و affinity (میل ترکیبی) پایین دارد.

کج مثال ۱: در مورد اتصال آنتی‌ژن به شیار مولکول MHC کدام گزینه اشتباه است؟

۱) اتصال پپتید آنتی‌ژن به شیار مولکول MHC یک اتصال غیر اختصاصی است.

۲) پپتید آنتی‌ژنی به واسطه پیوندهای کووالانسی به شیار مولکول MHC اتصال می‌یابد.

۳) زنجیره‌های جانبی آمینواسیدهای موجود در پپتید آنتی‌ژنی در اتصال آنتی‌ژن به شیار مولکول MHC نقش دارند.

۴) پپتید آنتی‌ژنی به صورت خطی درون شیار MHC قرار می‌گیرد و عمدتاً شامل اپی توپ‌های پیوسته است.

پاسخ: گزینه «۲» اتصال پپتید آنتی‌ژنی به شیار مولکول MHC به صورت غیر کووالانسی و به کمک پیوندهای هیدروفوب، هیدروژنی و واندروالسی می‌باشد.



مدرس‌ان شریف

فصل پنجم

«سایتوکاین‌ها»

معرفی

سایتوکاین‌ها، پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌هایی هستند که از سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی (لکوسیت‌ها) و همچنین سایر سلول‌های بدن (مانند هپاتوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها) ترشح می‌شوند. سایتوکاین‌ها در پاسخ به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها تولید می‌شوند و سایتوکاین‌های مختلف، پاسخ‌های ایمنی مختلفی را تحریک می‌کنند. سایتوکاین‌ها علاوه بر تنظیم و تحریک پاسخ‌های ایمنی و التهابی، در ترمیم زخم‌ها، خونسازی (هماتوپوئز)، رگسازی (آنژیوژنز) و بسیاری فرآیندهای بیولوژیک دیگر نیز نقش دارند.

ویژگی‌های کلی سایتوکاین‌ها

- در غلظت کم ترشح می‌شوند و می‌توان آن‌ها را هورمون‌های لکوسیت‌ها نامید.
- به طور انفجاری و ناگهانی (dramatic) ترشح می‌شوند.
- نیمه عمر کوتاه دارند و به همین علت اغلب دارای عملکرد صورت اتوکراین و پاراکراین هستند (بجز TNF و IL-1 که دارای اثرات اندوکراین نیز می‌باشند).
- سایتوکاین‌ها عمدتاً فاقد ذخیره گرانولی هستند ولی برخی از آن‌ها مانند TNF- α - که در گرانول‌های مستسل‌ها ذخیره می‌شود - دارای ذخیره گرانولی می‌باشند.
- دارای آثار تحریکی، تنظیمی و مهارتی (Stimulatory, Regulatory, Inhibitory) می‌باشند.
- به آنتی‌ژن متصل نمی‌شوند به همین دلیل برای هیچ آنتی‌ژنی، اختصاصی نمی‌باشند.
- دارای گیرنده‌های سطح سلولی (بر روی سلول‌های هدف) می‌باشند.
- عموماً پروتئینی یا گلیکو پروتئینی هستند و دارای وزن مولکولی بین ۶۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ دالتن می‌باشند.
- مهم‌ترین منبع سلولی (ترشح کننده) آن‌ها، سلول‌های T می‌باشند.
- به طور متداول بوسیله روش ELISA سنجش می‌شوند.
- سایتوکاین‌ها دارای اثرات متعدد و فراوان هستند. پلئوتروپیسم به توانایی یک سایتوکاین برای عمل روی انواع مختلفی سلول اطلاق می‌شود.

تقسیم‌بندی سایتوکاین‌ها

- | | | |
|--|---|--------------|
| <ol style="list-style-type: none"> سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی (مونوکاین‌ها) سایتوکاین‌های ایمنی اکتسابی (لنفوکاین‌ها) سایتوکاین‌های تحریک کننده خونسازی | } | سایتوکاین‌ها |
|--|---|--------------|

۱- **سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی:** از آنجا که این سایتوکاین‌ها اغلب از سلول‌های بیگانه‌خوار تک‌هسته‌ای یا مونونکلر‌ها (مونوسیت - ماکروفاژ) ترشح می‌شوند، مونوکاین نیز نامیده می‌شود. محصولات باکتریایی مانند LPS و محصولات ویروسی مانند RNA دو رشته‌ای، مستقیماً منجر به تحریک ترشح مونوکاین‌ها می‌شوند. این سایتوکاین‌ها عمدتاً، التهابی (Inflammatory) هستند و منجر به بروز تب می‌شوند. کورتیکواستروئیدها با آثار ضد التهابی، مانع ترشح مونوکاین‌ها می‌شوند. مونوکاین‌ها با غلظت و سرعت بیشتری از لنفوکاین‌ها، ترشح می‌شوند. از جمله این سایتوکاین‌ها می‌توان به TNF- α ، IL-1، IL-8، IL-12، IL-10 و IL-15 اشاره کرد.



مدرسایان شریف

فصل ششم

« لنفوسیت T »

نام سلول های T از محل تکامل و بلوغ آن ها یعنی تیموس (Thymus) مشتق شده است. این سلول ها مانند سلول های B دارای گیرنده های آنتی ژنی غشایی هستند. اگر چه گیرنده های متصل شونده به آنتی ژن سلول T، از نظر ساختمانی دارای تفاوت هایی با گیرنده های متصل شونده به آنتی ژن سلول B (ایمونوگلوبولین غشایی) می باشد ولیکن دارای شباهت هایی ساختمانی (بخصوص در ناحیه اتصال به آنتی ژن) نیز با ایمونوگلوبولین ها می باشد. بر خلاف ایمونوگلوبولین های غشایی سلول B، گیرنده سلول T (TCR) توانایی شناسایی و اتصال به آنتی ژن آزاد را ندارد. TCR صرفاً آنتی ژنی را شناسایی می کند که متصل به یک مولکول MHC خودی باشد. در واقع شناسایی آنتی ژن توسط سلول T، وابسته و محدود به MHC (MHC – restricted) می باشد. منشأ لنفوسیت های T از سلول بنیادی لنفوئید (Lymphoid Stem Cell) در مغز استخوان می باشد که خود از سلول بنیادی خون ساز (Hematopoietic Stem Cell) موجود در مغز استخوان، منشأ می گیرند. سلول های بنیادی لنفوئید مغز استخوان، تحت اثر $\gamma - IL$ به لنفوسیت های T نابالغ تبدیل می شوند. لنفوسیت های T نابالغ، متعاقباً مغز استخوان را ترک می کنند و در تیموس، تمایز و تکامل حاصل می کنند.

نکته ۱: طی دوران جنینی، کبد مسؤول تولید لنفوسیت های T می باشد.

لنفوسیت های T در حال بلوغ موجود در تیموس را تیموسیت می نامند. مراحل تکاملی که تیموسیت ها در تیموس طی می کنند، شامل بروز گیرنده اختصاصی آنتی ژن (TCR)، بیان مارکرهای اختصاصی (مانند CD_4 ، CD_8 ، CD_2 ، CD_5) و گزینش مثبت و منفی می باشد. همچنین تیموسیت ها در تیموس، تکثیر می یابند. که این تکثیر تحت اثر سایتوکاین ها و بویژه $\gamma - IL$ می باشد که از سلول های غیر لنفاوی موجود در تیموس، ترشح می شوند. شایان توجه است که تمامی مراحل تولید و تکامل لنفوسیت های T در مغز استخوان و تیموس که هر دو ارگان های لنفاوی اولیه هستند یا بدون حضور آنتی ژن یا در حضور آنتی ژن های خودی صورت می گیرد. علاوه بر مراحل تکاملی ذکر شده، طی مراحل مشخصی از بلوغ سلول T، نوترکیبی (بازآرایی) سوماتیک ژن های TCR نیز صورت می گیرد که همزمان با بروز ژن RAG می باشد. بعد از طی مراحل تکاملی و تمایزی در تیموس، لنفوسیت های T بالغ، تیموس را ترک می کنند و وارد ارگان های لنفاوی ثانویه (مانند طحال، غدد لنفاوی و بافت های لنفاوی مخاطی یا MALT) می شوند. در ارگان های ثانویه، لنفوسیت های T بالغ با آنتی ژن مواجه می شوند و متعاقباً به سلول های T اجرایی (effector) و یا سلول های T خاطره ای (Memory T – Cells) تبدیل می شوند. می توان گفت سلول های T در ارگان های اولیه، مراحل لنفوپوئز و در ارگان های ثانویه، مراحل ایمونوپوئز را طی می کنند.

فرآیند گزینش سلول های T

همانطور که ذکر شد، تیموسیت ها طی مراحل تکاملی و تمایزی در تیموس، فرآیند گزینش مثبت و منفی را طی می کنند که به شرح زیر است: در مرحله ابتدایی، یعنی انتخاب مثبت، TCR سلول های دارای CD_4 و CD_8 یا به عبارتی سلول های مثبت مضاعف (Double positive) با مولکول های MHC بروز یافته روی سلول های اپی تلیال در قشر تیموس (Cortex) میان کنش انجام می دهند این مولکول های MHC در اتصال با پپتیدهای خودی هستند که در تیموس حضور دارند. برای گزینش مثبت سلول های T، لازم است که مولکول های MHC خودی متصل به پپتید آنتی ژنی در تیموس با گیرنده تیموسیت های نارس و Double Positive شناسایی شوند. اگر یک تیموسیت نتواند این میان کنش حیاتی را انجام دهد، بر اثر آپوپتوزیس از بین خواهد رفت. بنابراین طی این مرحله که می توان آنرا آموزش تیموسی (Thymic education) نیز نامید، تیموسیت هایی زنده می مانند که بتوانند پپتید آنتی ژنی خودی را در کنار مولکول های MHC خودی شناسایی کنند. به همین علت تمام لنفوسیت های T بالغ که از تیموس خارج می شوند، به لحاظ شناسایی آنتی ژن، محدود به MHC خودی (Self MHC restricted) هستند. همانطور که اشاره شد، سلول های اپی تلیال قشر تیموس، اصلی ترین و مهم ترین سلول برای انجام گزینش مثبت سلول های T می باشند. شایان ذکر است که با پایان انتخاب مثبت بیان ژن های $1 - RAG$ و $2 - RAG$ نیز پایان می یابد و به همین دلیل ویژگی آنتی ژنی سلول های T باقیمانده، تغییر نمی کند. در مرحله بعد به منظور جلوگیری از خروج سلول های T دارای قدرت واکنش با آنتی ژن های خودی (Autoreactive T – Cells) از تیموس، تیموسیت هایی که در حال مهاجرت به سمت بخش



مدرسان شریف

فصل هفتم

« ایمنی ذاتی »

ایمنی ذاتی عبارت است از مجموعه ساز و کارهای غیراختصاصی که در دفاع اولیه در برابر عوامل مهاجم و بیماری‌زا وارد عمل می‌شوند. ایمنی ذاتی دارای ویژگی‌هایی به شرح زیر است:

(۱) ایمنی ذاتی از بدو تولد تا انتهای زندگی (در هر لحظه از زندگی) وجود دارد و فعال است و می‌تواند به سرعت علیه پاتوژن‌ها تحریک شود، یعنی بر خلاف ایمنی اکتسابی عمدتاً فاقد فاز نهفته (lag Phase) می‌باشد.

(۲) ایمنی ذاتی فاقد اختصاصیت (ویژگی) آنتی‌ژنی است، یعنی در برابر انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها به صورت مشابه وارد عمل می‌شود. به عبارت دقیق‌تر ایمنی ذاتی بر خلاف ایمنی اکتسابی (سلول‌های T و B) فاقد گیرنده‌های اختصاصی برای اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی است. گیرنده‌های ایمنی ذاتی الگوی مولکولی میکروب‌ها را که عمدتاً پلی‌ساکاریدی هستند، به طور غیر اختصاصی شناسایی می‌کنند و به آن‌ها متصل می‌شوند. این الگوهای مولکولی تقریباً در تمام میکروارگانیسم‌ها به شکل مشابهی بیان می‌شوند بنابراین گیرنده‌های ایمنی ذاتی فاقد پلی‌مورفیسم و ویژگی آنتی‌ژنی می‌باشند. از جمله گیرنده‌های ایمنی ذاتی می‌توان به گیرنده مانوز در سطح ماکروفاژها، $CD_{۲۰۵}$ در سطح دندرتیک سل‌ها و سلول‌های B که به مانوز متصل می‌شود، گیرنده‌های پاکساز (Scavenger)، (TLRs) Toll like receptors که به قندها و همینطور به LPS متصل می‌شوند و $CD_{۱۴}$ که به LPS متصل می‌شود، اشاره کرد.

نکته ۱: این گیرنده‌ها همگی در سطح ژرم لاین کد می‌شوند و فاقد بازآرایی و جهش سوماتیک می‌باشند و بر خلاف گیرنده‌های ایمنی اکتسابی (BCR و TCR) فاقد توزیع کلونال هستند، یعنی مثلاً تمام ماکروفاژها دارای گیرنده‌های مشابهی هستند (هر کلون از سلول‌های B یا T دارای یک نوع خاص گیرنده آنتی‌ژنی و اختصاصی برای یک اپی‌توپ خاص می‌باشد).

(۳) ایمنی ذاتی فاقد خاطره می‌باشد یعنی در برخورد‌های مکرر با یک آنتی‌ژن با عیار و شدت یکسان عمل می‌کند. بعبارت دیگر ایمنی ذاتی فاقد سلول‌های خاطره می‌باشد.

(۴) ایمنی ذاتی در انتقال غیر فعال (Passive) ایمنی نقشی ندارد در حالی که اجزاء ایمنی اکتسابی مهمترین نقش را در این رابطه بر عهده دارند.

(۵) ساز و کارها و اجزاء ایمنی ذاتی دارای تنوع اندکی هستند. گیرنده‌های ایمنی ذاتی کمتر از هزار الگوی مولکولی میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند در حالی که گیرنده‌های اختصاصی ایمنی اکتسابی می‌توانند ۱۰^9 اپی‌توپ مختلف را شناسایی کنند. عواملی که در ایمنی اکتسابی منجر به تنوع می‌شوند مانند بازآرایی، جهش سوماتیک به منظور افزایش میل ترکیبی گیرنده‌ها برای آنتی‌ژن‌ها و تعویض کلاس، در ایمنی ذاتی وجود ندارد.

با توجه به ویژگی‌های ذکر شده در مورد ایمنی ذاتی می‌توان نتیجه گرفت که ایمنی ذاتی دارای قدرت اجرایی محدودتری نسبت به ایمنی اختصاصی می‌باشد هر چند که دارای مزیت‌های نسبت به ایمنی اختصاصی نیز می‌باشد به عنوان مثال ایمنی ذاتی بدون وقفه علیه عوامل بیماری‌زا وارد عمل می‌شود در حالی که ایمنی اکتسابی دارای دوره نهفته مشخص قبل از واکنش در برابر عوامل بیماری‌زا می‌باشد (در پاسخ اولیه). همچنین تغییرات آنتی‌ژنیک که میکروارگانیسم‌ها به منظور فرار از سیستم ایمنی بکار می‌برند باعث مصونیت آن‌ها در برابر مکانیسم‌های ایمنی ذاتی نمی‌شود زیرا ایمنی ذاتی و سازوکارهای آن اصولاً بر اساس ویژگی‌های آنتی‌ژنیک عوامل بیماری‌زا عمل نمی‌کنند، در حالی که این تغییرات آنتی‌ژنیک می‌تواند حداقل برای مدتی عوامل بیماری‌زا را در برابر مکانیسم ایمنی اختصاصی مصون کند.

کج مثال ۱: کدام گزینه از ویژگی‌های ایمنی ذاتی نمی‌باشد؟

(۲) فقدان گیرنده‌های آنتی‌ژنی

(۱) پاسخ سریع و بدون تأخیر علیه پاتوژن‌ها

(۴) فقدان توزیع کلونال

(۳) فقدان خاطره ایمنی

پاسخ: گزینه «۲» سلول‌های ایمنی ذاتی اغلب دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌باشند ولیکن این گیرنده‌ها بر خلاف گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T و B فاقد ویژگی آنتی‌ژنی می‌باشند و تنها می‌توانند برخی الگوهای مولکولی خاص مانند توالیهای تکراری اولیگوساکاریدی را در سطح پاتوژن‌ها شناسایی کنند. گزینه‌های ۱، ۳ و ۴ همگی ویژگیهای ایمنی ذاتی هستند.



مدرسان شریف

فصل هشتم

«سیستم کمپلمان»

کمپلمان یک واژه کلی، برای تعیین گروهی از پروتئین‌های پلاسمایی و غشاء سلولی است که دارای یک نقش کلیدی در دفاع میزبان می‌باشند. اجزاء کمپلمان اغلب، β گلوبولین (β_1 و β_2) و از جنس پروتئین یا گلیکوپروتئین و حساس به حرارت هستند. اگر سرم را به مدت ۳۰ دقیقه با حرارت 56°C تیمار کنیم (یا ۱۰ دقیقه در 63°C) این اجزاء تخریب می‌شوند یا به عبارتی سرم دکمپلمانه می‌شود. سرم دکمپلمانه فاقد قدرت لیزکنندگی باکتری‌ها می‌باشد. با توجه به این نکته که تیمار حرارتی فوق منجر به تخریب ایمونوگلوبولین‌های سرم نمی‌شود، می‌توان نتیجه گرفت که اجزاء کمپلمان عمل لیزکنندگی ایمونوگلوبولین‌ها را تسهیل و تکمیل (Complete) می‌کنند و به همین دلیل این اجزاء را مکمل (Complement) یا کمپلمان نامیده‌اند. از آنجا که عمده اجزاء کمپلمان، سرمی هستند و این اجزاء فاقد ویژگی آنتی‌ژنی می‌باشند (اجزاء کمپلمان، آنتی‌ژن‌ها را به طور غیر اختصاصی شناسایی و با آن‌ها اتصال برقرار می‌کنند) می‌توان سیستم کمپلمان را بازوی غیراختصاصی ایمنی همورال دانست. تاکنون بیش از ۳۰ پروتئین محلول سرمی و غشایی از اجزاء سیستم کمپلمان، شناسایی شده‌اند. ۹ جزء اول کمپلمان را به صورت $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9$ نمایش می‌دهند و این پروتئین‌ها اجزاء مسیر کلاسیک کمپلمان می‌باشند. وجه تسمیه این پروتئین‌ها و این مسیر آن است که این پروتئین‌ها پیش از سایر اجزاء سیستم کمپلمان، مورد بررسی قرار گرفتند. در دهه ۱۹۸۰ اجزاء دیگری از این سیستم شناسایی شدند که آن‌ها را اجزاء راه فرعی (آلترناتیو) کمپلمان نامیدند. این اجزاء عبارتند از: C_3b ، فاکتور B، فاکتور D، پروپدین و اجزاء مشترک با مسیر کلاسیک شامل: $C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8$ و C_9 . در دهه گذشته، مسیر سوم به نام راه لکتین به مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو اضافه شده است. طی این مسیر، مرحله فعال شدن C_1 حذف و این مسیر با فعال شدن C_4, C_5 و اجزاء بعدی ادامه می‌یابد. یک پروتئین با ساختار بسیار مشابهی با C_{1q} (اولین جزء مؤثر در فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان) تحت عنوان لکتین متصل شونده به مانوز یا MBL می‌تواند در غیاب C_{1q} ، مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال کند، سپس دو پروتئین دیگر که سرین پروتئاز وابسته به MBL ($MASP_1$ و $MASP_2$) نامیده می‌شوند، در ارتباط با این مسیر شناسایی شدند. این مسیر فعال‌سازی کمپلمان را مسیر لکتین می‌نامند. متعاقباً فعال‌سازی کمپلمان از طریق سه مسیر ذکر شده، شرح داده خواهد شد.

📌 مثال ۱: کدام عبارت در مورد ویژگی‌های سیستم کمپلمان اشتباه است؟

- ۱) حرارت دادن سرم در دمای 56°C به مدت ۳۰ دقیقه باعث تخریب اجرای آن می‌شود
- ۲) اجزای کمپلمان عمدتاً بتاگلوبولین هستند.
- ۳) مقاومت اجزای آن به حرارت در مقایسه با آنتی‌بادی‌ها کمتر می‌باشد
- ۴) سیستم کمپلمان از ویژگی آنتی‌ژنی برخوردار است.

☑ پاسخ: گزینه «۴» سیستم کمپلمان فاقد هرگونه ویژگی آنتی‌ژنی است و اتصال اجزای آن به آنتی‌ژن‌ها کاملاً غیر اختصاصی می‌باشد.

مسیرهای فعال شدن کمپلمان

فعال شدن کمپلمان شامل تخریب پروتئینی پی‌درپی پروتئین‌ها به منظور تولید آنزیم‌هایی با فعالیت تخریب پروتئین می‌باشد. به پروتئین‌هایی که تحت عمل سایر پروتئین‌ها خاصیت تخریب پروتئین پیدا می‌کنند زیموژن گفته می‌شود. پیش از بررسی جداگانه مسیرهای سه‌گانه فعال شدن کمپلمان، ذکر این نکته ضروری است که عملکرد سیستم کمپلمان (در هر سه مسیر) طی سه مرحله انجام می‌شود:

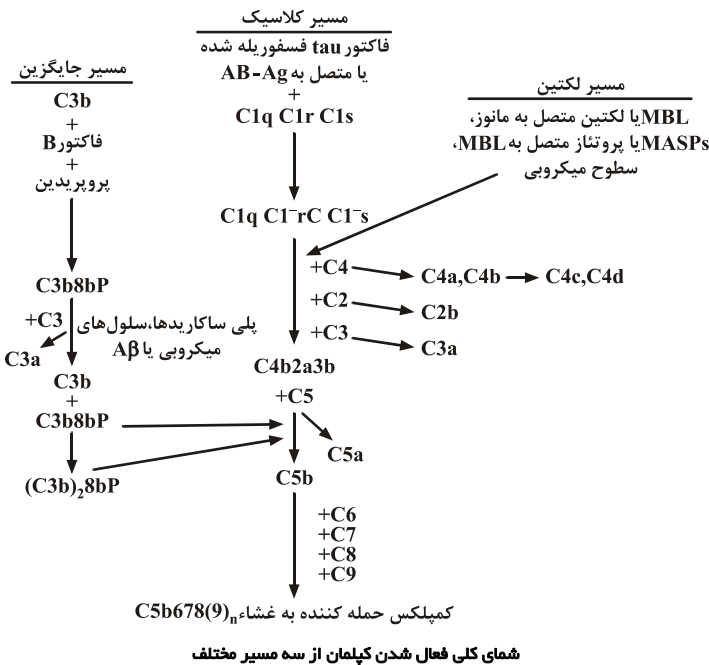
الف) شناسایی (Recognition)

ب) فعال شدن آنزیمی یا تقویت (Amplification)

ج بروز آثار بیولوژیک که شامل سیتولیز (Cytolysis) میکروارگانیسم مهاجم می‌باشد. همانطور که در شکل زیر مشاهده می‌کنید، در هر سه مسیر فعال شدن کمپلمان، دو مرحله اول (شناسایی و تقویت) دارای پروتئین‌ها و آنزیم‌های ویژه‌ای می‌باشند ولیکن هر سه مسیر در نهایت دارای اثر بیولوژیک یکسان (سیتولیز) با پروتئین‌ها و آنزیم‌های مشترکی می‌باشند.

۱) مسیر کلاسیک فعال شدن کمپلمان

فعال شدن مسیر کلاسیک با اتصال C_1 به دومن‌های CH_2 از مولکول IgG و یا CH_3 از مولکول IgM متصل به آنتی‌ژن، آغاز می‌شود پس می‌توان گفت مسیر کلاسیک توسط مجموعه‌های ایمنی (Immune Complexes) فعال می‌شود. مولکول C_1 مجموعه‌ای از ۳ مولکول C_{1q} ، C_{1r} ، C_{1s} می‌باشد. در هر مجموعه C_1 ، یک جزء C_{1q} ، دو جزء C_{1r} و دو جزء C_{1s} وجود دارد. C_{1q} به آنتی‌بادی می‌چسبد و C_{1r} و C_{1s} پروتئاز می‌باشند. C_{1q} خود شامل ۶ زیر واحد است که هر یک از این زیرواحدها از سه زنجیره تشکیل شده‌اند. هر یک از سرهای ۶ زیر واحد C_{1q} می‌توانند با تغییر شکل فضایی بطور غیرکوالانسی به دومن‌های CH_2 از IgG و یا CH_3 از IgM متصل شوند. اجزاء کمپلکس C_1 (C_{1q} ، C_{1r} و C_{1s}) بوسیله یونهای Ca^{2+} به یکدیگر اتصال دارند، از این رو عواملی مانند اتیلن دی‌آمین تتراسیتیک اسید (EDTA) و اتیلن گلیکول تتراسیتیک اسید (EGTA)، سترات یا سایر شلاته کننده‌های کلسیم که به عنوان عوامل ضد انعقاد بکار می‌روند، می‌توانند باعث تجزیه کمپلکس C_1 و غیر فعال سازی مسیر کلاسیک کمپلمان شوند.



شمای کلی فعال شدن کمپلمان از سه مسیر مختلف

اتصال C_{1q} به مجموعه‌های ایمنی باعث بروز یک تغییر شکل فضایی در ساختار مجموعه C_1 و به دنبال آن فعال شدن کاتالیتیک C_{1r} و C_{1s} می‌شود بنابراین می‌توان گفت C_{1r} و C_{1s} ، پروآنزیم (Proenzyme) هستند. شایان ذکر است که ابتدا دو مولکول C_{1r} یکدیگر را فعال می‌کنند (اتوکاتالیز) و سپس باعث شکستن دو مولکول C_{1s} و فعال سازی آن‌ها می‌شوند. طی این فرآیند هم مولکول‌های C_{1r} و هم مولکول‌های C_{1s} به دو قطعه پپتیدی، تجزیه می‌شوند که قطعات کوچکتر دارای فعالیت پروتئاز هستند. محصول فرآیند ذکر شده ایجاد C_3 فعال (C_3) می‌باشد که این جزء می‌تواند با فعالیت پروتئولیتیک خود منجر به شکسته شدن جزء بعدی مسیر کلاسیک کمپلمان یعنی C_4 شود. شکل زیر آرایش فضایی مجموعه C_1 را نشان می‌دهد.

کلمه مثال ۲: تعداد زیر واحدهای C_{1q} ، C_{1r} و C_{1s} به ترتیب در یک مولکول C_1 کدام است؟

- (۱) یک - دو - سه
- (۲) دو - دو - دو
- (۳) یک - دو - دو
- (۴) دو - دو - سه

پاسخ: گزینه «۳» در هر مجموعه C_1 یک جزء C_{1q} دو جزء C_{1r} و دو جزء C_{1s} وجود دارد که به کمک یونهای کلسیم با یکدیگر اتصال دارند.

کلمه مثال ۳: یک جزء C_{1q} از چند زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است؟

- (۱) ۶
- (۲) ۹
- (۳) ۱۸
- (۴) ۲۴

پاسخ: گزینه «۳» هر جزء C_{1q} از شش زیر واحد تشکیل شده است و هر کدام از این زیر واحدها از سه زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده‌اند. بنابراین یک جزء C_{1q} در مجموع از $18 (6 \times 3)$ زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است.

کلمه مثال ۴: کدام گزینه در مورد شروع فعال سازی مسیر کلاسیک کمپلمان صحیح است؟

- (۱) C_{1s} فعال (C_3) باعث تجزیه C_4 شده و بدین ترتیب مسیر کلاسیک فعال می‌شود.
 - (۲) C_{1q} مستقیماً با اتصال به CH_2 از IgG ، فعال شده و جزء C_4 را تجزیه و مسیر کلاسیک را فعال می‌کند.
 - (۳) C_{1s} ابتدا به وسیله C_{1q} فعال شده و سپس باعث فعال سازی C_{1r} و جزء C_4 می‌گردد.
 - (۴) C_{1q} به دنبال اتصال به CH_3 از IgM فعال شده و جزء C_4 را تجزیه و مسیر کلاسیک را فعال می‌کند.
- پاسخ: گزینه «۱» C_{1q} ابتدا به CH_2 از IgG یا CH_3 از IgM اتصال می‌یابد که این اتصال باعث فعال شدن متوالی C_{1r} و C_{1s} می‌شود.



مدرس‌ان شریف

فصل نهم

« ازدیاد حساسیت »

هرگاه پاسخ دفاعی و مکانیسم‌های ایمنی، باعث ایجاد واکنش‌های نامناسب یا زیاده از حدی شوند که به بافت‌های خودی آسیب بزنند و یا منجر به بروز عوارض و ناراحتی شوند، می‌گوییم ازدیاد حساسیت (Hypersensitivity) ایجاد شده است. در واقع ازدیاد حساسیت، شکلی اغراق‌آمیز و بسیار شدید از یک پاسخ ایمنی طبیعی می‌باشد. واکنش‌های ازدیاد حساسیت را می‌توان به ۴ دسته تقسیم کرد که در شکل زیر بطور خلاصه به آن‌ها اشاره شده است.

	نوع ۱	نوع ۲	نوع ۳	نوع ۴		
عملکرد ایمنی	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
آنتی ژن	آنتی ژن محلول	آنتی ژن متصل به سلول یا ماتریکس	آنتی ژن محلول	آنتی ژن محلول	آنتی ژن محلول	آنتی ژن متصل به سلول
مکانیسم عمل	فعال‌سازی ماستوسیت	سلول‌های FcR ⁺	سلول‌های FcR ⁺ کمپلمان	فعال‌سازی ماکروفاژ	فعال‌سازی ائوزینوفیل	سمیت سلول
مثال واکنش ازدیاد حساسیت	آنافیلاکسی عمومی، آسم، رینیت آلرژیک	آلرژی نسبت به برخی داروها (پنی‌سیلین)	بیماری سرم واکنش آرتوس	درماتیت تماسی و واکنش ترپوکولین	آسم مزمن رینیت آلرژیک کرونیک	درماتیت تماسی

ازدیاد حساسیت تیپ I (Hypersensitivity – type I) یا آنافیلاکسی

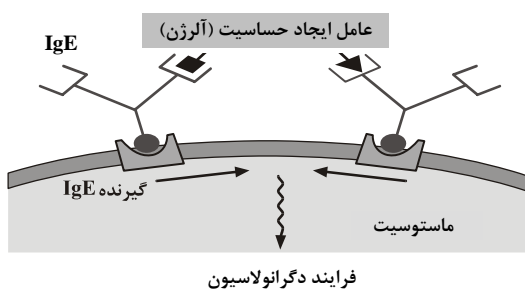
مکانیسم ایجاد این نوع ازدیاد حساسیت را می‌توان در سه مرحله، بررسی کرد:

(۱) مرحله حساس شدن

به دنبال ورود یک ترکیب آلرژن به بدن، سلول‌های B علیه آن به طور اختصاصی IgE تولید می‌کنند (به واسطه ترشح ۴-IL از T_H۲). به دلیل وجود گیرنده Fc از مولکول IgE (FcεRI) بر سطح بازوفیل‌ها و ماستوسیت‌ها که دارای میل ترکیبی زیادی برای ناحیه Fc از مولکول IgE می‌باشد، مولکول‌های IgE که به طور اختصاصی علیه آلرژن تولید شده‌اند، از ناحیه Fc خود به سطح بازوفیل‌ها و ماستوسیت‌ها متصل می‌شوند. این مرحله از واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ I را می‌توان lag phase (فاز تأخیری) ازدیاد حساسیت تیپ I دانست، چرا که به منظور تولید IgE اختصاصی علیه آلرژن، سیستم ایمنی به زمان نیاز دارد.

۲) مرحله اتصال متقاطع (Cross link) و دگرانولاسیون

در این مرحله، حداقل بین دو مولکول IgE که به FcεRI (بر سطح بازوفیل / مستسل) متصل هستند، باید اتصال متقاطع ایجاد شود تا واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ I دنبال شوند. این اتصال متقاطع می‌تواند بوسیله یک آلرژن چند ظرفیتی (مولتی والان)، آنتی‌بادی ضد ایدئوتایپ (آنتی - ایدئوتایپ) یا ضد ایزوتایپ (آنتی - ایزوتایپ)، ترکیبات لکتینی و یا آنتی‌بادی ضد FcεRI ایجاد شود. در بدن به هنگام ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ I، یک آنتی‌ژن (آلرژن) چند ظرفیتی باعث اتصال متقاطع می‌شود و دیگر عوامل ذکر شده فوق، در مدل‌های تجربی بکار می‌روند. به دنبال ایجاد اتصال متقاطع، دگرانولاسیون (تخلیه محتویات گرانولی) بازوفیل یا ماستوسیت تحریک می‌شود.



گرانول‌های ذکر شده، دو نوع می‌باشند: یک دسته از این گرانول‌ها حاوی مواد از پیش ساخته شده (Preformed) مانند هیستامین، هپارین، سروتونین و تربیتاز می‌باشند. این مدیاتورها در مدت زمانی حدود ۵ دقیقه (بعد از ایجاد اتصال متقاطع) از مستسل آزاد می‌شوند. نوع دیگر این گرانول‌ها حاوی مواد تازه تولید شده (Newly generated) مانند لکوترین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان و سایتوکاین‌هایی مانند TNF-α و IL-4 می‌باشند. لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها ۳۰-۵ دقیقه بعد از ایجاد اتصال متقاطع و سایتوکاین‌ها چند ساعت بعد از اتصال متقاطع از مستسل آزاد می‌شوند. تحریک مستقیم مستسل‌ها بوسیله اپیوئیدها، ماده حاجب، ونکوماسین و اجزاء کمپلمان مانند C_{5a} و C_{3a} (آنافیلاتوکسین‌ها) نیز باعث تحریک دگرانولاسیون آن‌ها می‌شود.

کدامیک از ترکیبات زیر جزء مواد از پیش ساخته شده در گرانول‌های بازوفیل‌ها و مستسل‌ها می‌باشد؟

- ۱) لکوترین‌ها ۲) سروتونین ۳) پروستاگلاندین‌ها ۴) ترومبوکسان‌ها

پاسخ: گزینه «۲» سروتونین، هیستامین، هپارین و تربیتاز جزء ترکیبات از پیش ساخته شده (Preformed) گرانول‌های بازوفیل‌ها و مستسل‌ها می‌باشند.

کدامیک از موارد زیر می‌تواند بطور مستقیم و مستقل از IgE باعث دگرانولاسیون ماستوسیت‌ها شود؟

- ۱) آلرژن ۲) آلرژن چند ظرفیتی ۳) آنتی ایدئوتایپ ۴) C_{5a}

پاسخ: گزینه «۴» آلرژن‌ها و آنتی‌بادی‌های ضد ایدئوتایپ به واسطه برقراری اتصال متقاطع (cross linkage) بین IgE‌های موجود بر سطح ماستوسیت‌ها عمل می‌کنند و منجر به تحریک دگرانولاسیون آنها می‌شوند ولیکن آنافیلاتوکسین‌ها (مانند C_{5a}) ترکیبات اپیوئید، ماده حاجب و ونکوماسین می‌توانند با تحریک مستقیم ماستوسیت‌ها باعث تحریک دگرانولاسیون این سلول‌ها شوند.

۳) مرحله اجرایی یا بروز عوارض حساسیت

در این مرحله عوارض و نشانه‌های بالینی ازدیاد حساسیت تیپ I (بر اثر ترشح شدن مدیاتورهای بازوفیل‌ها و مستسل‌ها) بروز می‌یابند. ازدیاد حساسیت تیپ I برحسب نوع مدیاتورهای ترشح شده و نوع سلول‌های مؤثر دارای دو مرحله می‌باشد. مرحله زودرس (Immediate) و مرحله تأخیری (Late) یا دیررس - مرحله زودرس ازدیاد حساسیت تیپ I: این مرحله حداکثر تا ۳۰-۲۵ دقیقه به اوج خود می‌رسد، همانطور که گفته شد برخی گرانول‌های بازوفیل‌ها و مستسل‌ها حاوی مدیاتورهای پیش ساخته هستند که فوراً ترشح می‌شوند و عمدتاً مسؤول بروز مرحله زودرس ازدیاد حساسیت تیپ I می‌باشند. فرم شدید منتشر این واکنش، آنافیلاکسی نام دارد. همچنین برخی محتویات گرانول‌های حاوی مواد تازه سنتز شده نیز در این مرحله (فوری) ازدیاد حساسیت تیپ I نقش دارند این مدیاتورها عبارتند از:

الف) هیستامین: یک آمین مؤثر بر عروق (وازاکتیو) و منقبض کننده عضلات صاف است. هیستامین بواسطهٔ دکربوکسیلاسیون آمینو اسید هیستیدین ایجاد می‌شود و از طریق پیوندهای یونی بطور محکمی با هپارین موجود در گرانول‌های بازوفیل‌ها و مستسل‌ها، اتصال دارد. برای هیستامین در سطح سلول‌های مختلف ۳ نوع گیرنده (H₁، H₂، H₃) وجود دارد که بر حسب نوع گیرنده، اثر بیولوژیک هیستامین می‌تواند متفاوت باشد. شایان ذکر است، داروی آنتی‌هیستامین که جهت درمان بیماری‌های آلرژیک (بیماری‌های حاصل از واکنش‌های ازدیاد حساسیت تیپ I) بکار می‌رود، بطور انتخابی اتصال هیستامین به گیرنده H₁ را مهار می‌کند و سایمیتدین و رانیتیدین مانع اتصال هیستامین به گیرنده H₂ می‌شوند.

کدامیک از آنتی‌هیستامین و رانیتیدین به ترتیب کدام گیرنده‌های هیستامین را بلوکه می‌کنند؟

- ۱) H₁ و H₃ ۲) H₂ و H₃ ۳) H₁ و H₂ ۴) H₁ و H₃

پاسخ: گزینه «۳» سه نوع گیرنده برای هیستامین بنامهای H₁، H₂ و H₃ وجود دارد که برحسب نوع گیرنده، هیستامین به دنبال اتصال به این گیرنده‌ها آثار بیولوژیک متفاوتی را ایجاد می‌کند. داروهای ضد حساسیت اغلب از طریق مهار اتصال هیستامین به این گیرنده‌ها عمل می‌کنند. آنتی‌هیستامین مانع اتصال هیستامین به گیرنده H₁ می‌شود و رانیتیدین و سایمیتدین گیرنده H₂ را مهار می‌کنند.