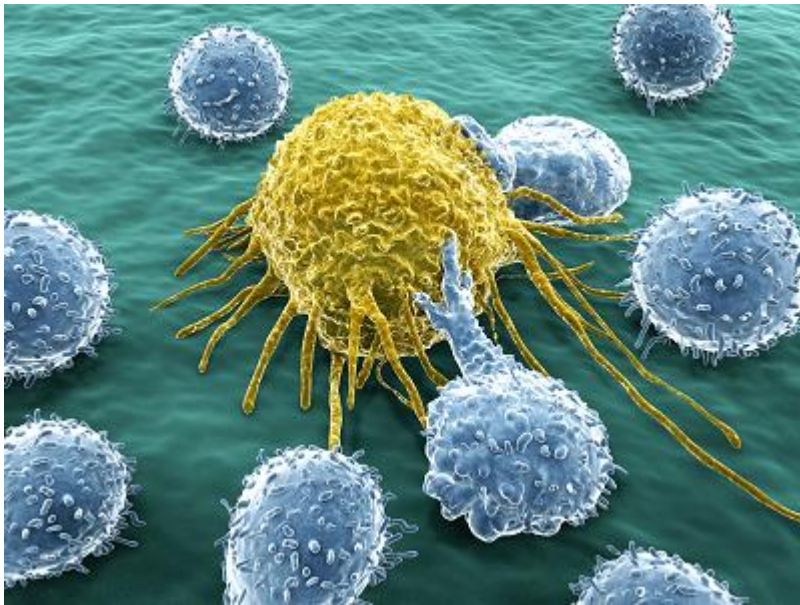




## ایمنی شناس

نوارپون 98 دندانپزشکی شیراز

مبحث : پاسخ ایمنی بعد از تحریک  
آنتی ژنی

جلسه : 9

استاد : دکتر درودچی  
تهیه کنندگان :

1. کیانا زارع

2. ملیکا رضایی

3. محمدجواد عرب

4. آرش آتش فراز

سوال: اگر IgM و IgD هر دو دارای ویژگی اتصال به آنتی ژن از یک اپی توپ هستند چرا هر دو بیان میشوند؟ چرا فقط یک نوع نیست؟

سیگنالی که از طریق IgM به داخل سلول منتقل میشود، شدت و نوع مکانیزم هایی که ایجاد میکند متفاوت است. وقتی سلول آنرژیک میشود، IgD را روی سطح خود حفظ میکند ولی IgM را روی سطح خود down regulate میکند.

آزمایشاتی انجام شده که از سلولهای B موش روی سطح آنها در زمانی که در حال DEVELOPE هستند فقط Ig M تولید کنند و یک موش دیگر فقط IgD تولید کند اینها از نظر نوع پاسخ ها و نوع برخوردشان با پاتوژن ها متفاوت هستند. نتیجه اینست که IgD در سلولهای B نقش تنظیم کننده دارد. یعنی سیگنالهایی که به داخل سلول B فرستاده میشود را کنترل میکند و در حقیقت حالت خفته و نهفته B Cell را در برابر آنتی ژنهای خودی حفظ میکند (یعنی حتما باید یک مکانیزم اضافی علاوه بر B Cell Receptor باشد مثل مکانیزمهای التهابی تا بتواند اکتیو شود. اگر فقط آنتی ژنهای خودی و غلظت کم باشد IgD جلوی این موضوع را میگیرد).

آیا Self reactive B cell ها همان B cell هایی که به آنتی ژنهای خودی بدن پاسخ بیش از حد میدهند، هستند؟  
B cell و T cell ها همگی self reactive هستند با شدت Self reactivity متفاوت نسبت به سلولهای خودی. در طی negative selection چه در مورد سلول b و چه در مورد t شدت سیگنال سرنوشت این سلولها را تعیین میکند. بنابراین تمام B, T cell ها self reactive هستند حتی وقتی که آتوایمنی (Auto immu) در بدن رخ نمیدهد و حتی آموزش آنها در تیموس و مغز استخوان از طریق آنتی ژنهای خودی انجام میگیرد ولی شدت reactivity ها مهم است. اگر خیلی این reactivity بالا باشد مسیرهای کنترلی که در درس ترانس خواهیم خواند دیگر نمیتوانند روی آن عمل کنند ولی اگر ضعیف باشد مثل B cell ها و T cell هایی که در حالت عادی انتخاب میشوند در آن صورت یک سری مکانیسم های کنترلی دیگر در محیط peripheral immunum system که بعد از بلوغ با آنها سروکار داریم وجود دارند و در circulation و lymph nodes و ارگانهای لنفاوی ثانویه مکانیسم هایی داریم که جلوی فعال شدن این سلول های B و T را که autoreactive که مسیر positive and negative selection خود را گذرانده اند و آمده اند در بدن جزء گنجینه ی B cell و T cell شده اند را میگیرند.

سوال: اگر immature B به آنتی ژن خودی بیش از حد پاسخ بدهد یا delete یا receptor editing یا آنرژیک میشود. چرا بعضی ها آنرژیک، بعضی ها editing و برخی کامل delete میشوند؟

به این سوال سوال میلیون دلاری میگن و اگر جوابش رو بدونیم جایزه ی نوبل میگیریم، چیزی که ما میدانیم در مورد T cell شدت سیگنال خیلی مهم است.

سوال: immature B1 B cell ها که در fetal liver تشکیل میشوند فرایند بلوغ آنها کجاست؟ در همان fetal liver. این B1 B cell ها را همه ی عمر داریم و یک قدرت self re..... دارند و با ما میمانند و آنتی بادی هایی که

تولید میکنند بیشتر از نوع IGM و علیه پلی ساکارید ها و گلیکو لیپید ها هستند، بنابراین خاطری ایمنی آنچنانی هم همراهشان نیست.

و B cell و Litrositeactivation<-----T cell activation

و تمایز آنها چطور میشود که B cell و T cell تمایز پیدا میکنند به یک پلاسماسل مولد آنتی بادی یا یک T cell فکتوری از نوع T helper یا T cytotoxin.

در مغز استخوان و تیموس لنفوسیت های B mature naeed و T cell هایی بوجود می آیند که mature و naeed (بکر) هستند، یعنی هنوز با آنتی ژن بیگانه برخورد نکردند. هرچه تا بحال با آنتی ژن برخورد کردند در فاز positive و negative آنها آنتی ژنهای خودی بوده است.

این B و T cell ها مرتباً بین جریان خون و ارگانهای لنفاوی ثانویه مثل lymph node در حرکتند (از خون وارد lymph node یا هر ارگان لنفوییدی ثانویه دیگری میشود و نهایتاً در مناطق مخصوص خودشان جای میگیرند) منطقه ای تحت عنوان B cell area که فولیکول های غدد لنفی هستند و منطقه ای دیگر به نام parafollicular که مرکزی تر و T cell area هست. اگر این سلول های B و T سلول بیگانه ای را ندیدند یک سری سیگنالهای بقا دریافت میکنند که شامل برخورد ضعیف با آنتی ژن های خودی هست به اضافه ی سایتوکاین اینترلوکین ۷ و سیگنال های کوچک دیگر از برخی کموکاین ها و بعد همانطور دست نخورده و بکر از غده ی لنفی خارج میشوند و از طریق خون در بدن گردش میکنند تا وارد یک غده ی لنفی دیگر شوند. گفته میشود که در هر روز هر لنفوسیت حداقل از یک غده ی لنفی عبور میکند. حال فرضاً اگر نزدیک یک غده ی لنفی آسیب و جراحی باشد که خود همراه با ورود عوامل پاتوژن هست یا مثلاً از طریق مخاط تنفس، در آن حالت آن پاتوژن غیر از اینکه در مرحله ی ورودش با عوامل ایمنی ذاتی برخورد میکند که خود خیلی مهم هستند و باعث induction ایمنی اکتسابی میشوند اما خود آنتی ژنهایی که در اثر برخورد با سیستم ایمنی ذاتی ایجاد میشود یا آن آنتی ژنهایی که ویروس یا باکتری در اثر تکثیر ایجاد میکند، یا خود آن پاتوژن به صورت آپوپتوز شده میتواند از طریق لنف به صورت آزاد در لنف راه خود را پیدا کنند و به غده ی لنفی بیایند. در عین حال در مورد T cell اتفاق جور دیگری میفتد و اینگونهست که سلولهای پیش ساز دندریتیک سل ها در بافتهای مختلف وجود دارد و آنتی ژنها را میابند و با زوائد خود آنها را capture میکنند. یعنی دندریتیک سل آنتی ژن را بر میدارد میرد به سمت غده ی لنفی. حال B cell هایی که از خون وارد غده ی لنفی میشوند از طرفی از طریق لنف آنتی ژنها هم وارد غده ی لنفی میشوند و اگر این دو با هم برخورد کنند یکسری تغییرات که مهمترین آنها intence

proliferation هست یعنی شروع میکنند به تکثیر شدید. هزاران کلون از یک کلون و همگی از یک نوع B cell receptor هم برخورد هستند. چطور میشود که این B cell هایی که برخورد اولیه با آنتی ژن را انجام داده اند تبدیل به یک پلاسماسل تمایز یافته که قادر به تولید آنتی بادی و دارای عمر طولانی هستند میشوند. درون غده ی لنفی یک فولیکول را مشاهده میکنیم که primary follicle هست و B cell هایی که از خون آمده اند مستقیم به سمت این

میروند و اگر آنتی ژن به B cell وصل شود یک سری تغییرات رخ میدهد از جمله تکثیر و تغییر دیگر اینست ک آنتی ژن و B cell receptor را به درون خودش میبرد یعنی down regulate میکند و این مجموعه وارد لنفوسیت B میشود و شروع میشود به پردازش آنتی ژن که بلعیده شده و این آنتی ژن پردازش شده بعد میاد در کنار MHC Class2 روی سطح سلول لنفوسیت B پرایم شده قرار میگیرد اتفاق دیگری که می افتد این B Cell شروع می کند به حرکت کردن به سمت کناره ی فالیکل و حتی ممکن است از فالیکل خارج شود جایی که نزدیک میشود به منطقه T cell یعنی منطقه ی پارافولیکولار. به یاد دارید که دندریتیک سل آنتی ژن را می بلعد در محل ورود آنتی ژن و آن را به درون می برد و شروع میکند به پردازش و می آورد کنار MHC Class 1\_2 یا این را present می کند و حرکت می کند به طرف lymphnode وقتی که وارد lymphnode شده می رود در منطقه ی T cell قرار میگیرد پس دندریتیک سل و T cell هردو جایگزین آنها در یک منطقه است و در آن منطقه هست که دندریتیک سل ها آنتی ژن خود را به T cell عرضه می کند. و T cell پرایم می شود. وقتی که prime شد حرکت می کند به سمت B Cell با معیت MHC Class2 آنتی ژن را به T Cell عرضه می کند و در این جا بر خورد B cell و T cell اتفاق می افتد که سیگنال هایی از B cell به T cell داده می شود حالا چرا MHC Class2؟ چون T cell که حرکت کرده به سمت فالیکل هر T cell نیست فقط T cell که دارای CD4 هست. یعنی آنتی ژن را در معیت MHC Class2 شناسایی می کند و به نوع خاصی است به نام T follicular helper که این اتفاق برایش می افتد و حرکت می کند به سمت فالیکل و بقیه t cell ها مسیر و سرنوشت آنها جور دیگری است. پس دسته ای از T cell های پرایم شده حرکت میکنند به سمت فالیکل ، b cell را در آنجا در حوالی فالیکل پیدا می کنند. b cell هم آنتی ژن را در معیت MHC class2 عرضه می کند و حالا اینجاست که برخوردی بین b cell و t cell اتفاق می افتد.

سیگنال هایی از تی سل به بی سل داده می شود که کمک می کند به بی سل که بعضی از این بی سل ها تبدیل بشوند به پلاسماسل که تولید IgM و یک مقدار IgG ممکن است بکند و پلاسماسل هایی که در این مرحله تولید می شوند پلاسماسل هایی با عمر کوتاه هستند که این پلاسماسل های با عمر کوتاه برای ما تولید IgM و مقداری هم IgG می کنند. اما همه بی سل های ما این اتفاق براشون نمی افتد بعضی از بی سل ها به داخل فالیکل برمی گردند. حالا این بی سل که برگشته به عمق فالیکل اتفاقاتی برایش می افتد که این اتفاقات را با نام germinal contraction می شناسیم و علاوه بر این اتفاق دیگری می افتد به نام affinity maturation و تولید Longly Plasmacell ها علاوه بر آن ایزوتایی هم قرار است اتفاق بیفتد. پس چند اتفاق مهم قرار است بعد از بازگشت بی سل به داخل فالیکل رخ دهد چه بی سل هایی؟؟ آنهايي که t cell helper را دریافت کردند و قبل از این که T cell helper را دریافت کند خودش یک بار آنتی ژن را شناسایی کرده بوده حال می آید و برمی گردد به فالیکل و در آنجاست که germinal contraction صورت می گیرد و در

Germinal contraction چند اتفاق می افتد:

1-Affinity b cell receptor یا همان که آنتی بادی که این قرار است بعداً تولید کند افزایش پیدا می کند که ما آن را به عنوان

بلوغ آنتی بادی می شناسیم یا affinity maturation

2- ما در این منطقه تولید پلاسما سل های long life را داریم یعنی این b cell هایی که affinity maturation هم براشون اتفاق افتاده به تبدیل می شوند به پلاسما سل هایی که عمرشون هم طولانیه و بر می گردند به مغز استخوان و برای ما به مدت طولانی آنتی بادی تولید می کنند و همین طور آیزو تایپوچینگ اتفاق می افتد .

آیزو تایپوچینگ یعنی چه ؟ یعنی ما از I G M که داشتیم می رسم به IGG،

IGE یا IGA و علاوه بر آن تولید لنفوسیت های B خاطره ای که اساس واکنش های پایه ی آنتی بادی هستند در این قسمت است تولید مموری B cell ها به T cell ها وابسته است پس T cell response کنترل خیلی از اتفاقات برای B cell و پلاسما سل را هم بر عهده دارد .

یک سری early event و late event داریم . early event ها در حد چند روز اول هستند . 4 روز اول بعد از ورود infection

Eearly event ها رami بینیم و از روز 4 تا روز 7 یا 10 late event هست. Germinal centry درون Primary Fullicle هست. G.C دارای Light zone و dark zone هست.

B cell که همه ی این اتفاقات برایش رخ داده میشود ----» centro blast

Centroblast: سلول درشتی است که میخواهد تقسیم را شروع کند و علاوه بر این گیرنده ی ایمونوگلوبین سطح خود را down regulate میکند و سپس شروع به proliferate میکند . یک سلول میشود دو تا، 4 تا، 8 تا و .... تصاعدی ادامه میابد.

به آن دسته از لنفوسیت های B که به مرکز فولیکول بر میگردند، centroblast گفته میشود.

ویژگی این سلول ها این است که درشت تر میشوند چون قرار است تقسیم را شروع کنند. و دیگر اینکه گیرنده ی ایمونوگلوبین سطحی خود را down regulate می کنند و شروع به تقسیم می کنند. انتظار می رود Antigen receptor های سلول های حاصل از تقسیم با receptor های سلول مادری (centroblast) مشابه باشند اما در واقعیت اینطور نیست.

علت این است که در ناحیه ی variable گیرنده لنفوسیت B، موتاسیون هایی رخ می دهد و باعث تنوع در B cell receptor های سلول های دختری میشود ( برای اینکه affinity گیرنده ی سلول مادری افزایش یابد ).

بنابراین گیرنده ی سلول های دختری با شدت های متفاوتی به آنتی ژن وصل میشود ( همان آنتی ژن اولیه که تمام این مسیر هارا اندازه گیری کرد )

به طوری که برخی از این receptor ها توانایی اتصال به آنتی ژن را ندارند ، برخی با affinity بالا و برخی هم با affinity معمولی به آنتی ژن وصل می شوند. ( شکل اسلاید ۸)

به سلول های دختری حاصل از تقسیم centroblast ها ، Centro cyte گفته می شود.

این سلول ها کوچکتر هستند و تقسیم نمیشوند و ایمونو گلوبین سطحی خود را up regulate می کنند.

این سلول ها به ناحیه ی light zone فولیکول می روند و در مجاورت سلول هایی به نام Follicular dendritic cell قرار میگیرند. ( FDC )

این سلول ها فقط از نظر ظاهری به dendritic cell ها شبیه هستند و نقش Antigen presenting ندارند و آنتی ژن را فقط display میکند ( یعنی به نمایش میگذارند ) و نمایش آنتی ژن را از طریق immune complex انجام می دهد

: Immune complex

پلاسماسل هایی که عمر کوتاهی دارند در داخل غده لنفی می مانند و همان جا آنتی بادی تولید می کنند.

این plasma cell ها برای مدت کوتاهی زنده هستند و IgM و مقداری IgG تولید میکنند. این آنتی بادی ها به آنتی ژن های درون غده لنفی وصل میشود و از اتصال آنها immune complex ایجاد میشود.

نکته: short lived plasma cell ها ، با پلاسماسل هایی که مدت های زیاد در بدن باقی می مانند و آنتی بادی تولید میکنند فرق دارند.

بعد از اینکه Germinal center تشکیل شد. immune complex در داخل Follicle به گیرنده ی سلول های FDC وصل می شوند. به طوری که آنتی بادی از طریق گیرنده ای به نام FC receptor به FDC وصل میشود و آنتی ژن در سطح نمایش داده میشود. Centrocyte ها سعی میکند از طریق B cell receptor های جهش یافته خود این آنتی ژن ها را شناسایی کنند. اگر بتوانند آنتی ژن را شناسایی کنند ، قادرند با T cell ارتباط برقرار کنند.

این T cell ها همان T Follicular helper هایی هستند که در مرحله ی اول به وجود آمدند.

اگر Centro cyte ها با T cell ارتباط برقرار کنند از T cell سیگنال بقا دریافت میکنند و زنده می مانند ولی آن دسته از centrocyte ها که توانایی شناسایی آنتی ژن را ندارند با T cell ارتباط برقرار نمیکنند و در نتیجه سیگنال بقا دریافت نمیکنند و دچار آپوپتوز میشوند و میمیرند.

همانطور که گفته شد اگر لنفوسیت B بتواند آنتی ژن را روی FDC شناسایی کند میتواند با لنفوسیت T ارتباط برقرار کند. وقتی لنفوسیت B آنتی ژن را شناسایی کند، سیگنال هایی در آن القا میشوند که باعث میشود مولکولی با نام Cd 40 روی سطح آن بیان شود. Cd40 مولکولی است که لنفوسیت B به واسطه ی آن به لنفوسیت T وصل میشود.

لنفوسیت T هم مولکولی دارد به نام CD40L (cd40ligand) که از طریق آن به B cell متصل میشود. بعد از اتصال این دو مولکول به یکدیگر، لنفوسیت B از T cell سیگنال بقا دریافت میکند که این سیگنال باعث بیان شدن مولکول های ضد آپوپتوزی مثل Bcl xl میشود.

پس B cell هایی ( centrocyte ) که rcceptor مناسب آنتی ژن را ندارند در اثر آپوپتوز از بین میروند.

\_فرق بین plasma cell و mature B cell : (جدول اسلاید ۵)

\_ centrocyte هایی که کمک T cell را دریافت میکنند مسیر تمایز خود را به سمت memory B cell و یا پلاسماسل هایی با عمر بالا ( long lived plasma cell ) طی میکنند. اگر به پلاسماسل تبدیل شدند وارد خون میشوند و از این طریق به مغز استخوان میروند و اگر به memory B cell تبدیل شوند در circulation میچرخند تا این که دوباره وارد غده لنفی شوند تا اگر آنتی ژن را دیدند با آن برخورد کنند.

\_ affinity maturation : همانطور که گفته شد در germinal center به هنگام تقسیم centroblast ها جهش هایی رخ میدهد که باعث تفاوت و تنوع در B cell receptor ها میشوند.

این موتاسیون توسط آنزیمی به نام Activation Induced deaminase

یا Activation induced cytidine deaminase (AID) انجام شود.

در لنفوسیت B که prime شده ( با آنتی ژن برخورد داشته) از روی ژن B cell receptor رونویسی میشود یعنی در این ناحیه دو رشته DNA از هم باز شوند و در مقابل رشته coding، تولید RNA میشود. و رشته ی non coding به صورت آزاد قرار دارد. در رشته ی non coding، بازهای آلی cytidine در معرض آنزیم AID قرار میگیرند. این آنزیم سایتیدین ها را دآمین می کند و به یوراسیل تبدیل میکند.

در ادامه در تقسیم بعدی یا در مقابل یوراسیل ها، آدنین قرار میگیرد و یا اینکه این یوراسیل ها به صورت نابجا شناسایی میشوند و توسط آنزیم uracil N glycosylase جدا میشوند. بعد از جدا شدن یوراسیل آنزیم APE I endonuclease، این منطقه را کات میکنند و شکاف هایی در DNA ایجاد میکنند.

آنزیم هایی به نام Error prone repair، به صورت تصادفی در این شکاف ها نوکلوتید های مختلف را قرار میدهند. ( به این دلیل به این آنزیم ها error prone گفته میشود که بدون الگو و به صورت کاملاً تصادفی نوکلوتید ها را قرار میدهند.)

\_در این ناحیه کوچک از ژن تعداد زیادی موتاسیون رخ میدهد. این نوع موتاسیون ها در حالت عادی در سلول های جنسی وجود دارند اما در سلول های somatic از طریق مکانیسم های p53 و سایر مکانیسم های کنترلی باعث آپوپتوز میشود اما در لنفوسیت های B برای این ناحیه از ژن مکانیسم های ضد آپوپتوزی تعبیه شده که جلوی مرگ سلول را میگیرد به همین دلیل به این نوع جهش somatic hyper mutation گفته میشود.

در germinal center دو ناحیه ی Dark zone و light zone وجود دارد.

در Centroblast T Dark zone ها در حال تقسیم هستند و centrocyte ها را به وجود می آورند بنابراین به دلیل تراکم بالای سلولی ، این ناحیه زیر میکروسکوپ تیره دیده میشود. در ناحیه light zone تعداد زیادی از centrocyte ها به دلیل عدم توانایی شناسایی آنتی ژن میمیرند و تراکم سلولی کم میشود. (پس Selection در این جا به خاطر آنتی ژن بیگانه است)

نکته: باقی مانده ی Follicle اولیه در زیر میکروسکوپ هم از Dark zone ، و هم از light zone تیره تر دیده میشود.

\_ مولکول CD 40 در دوجا روی B Cell بیان می شود. اولی در ناحیه extrafollicular است یعنی جایی که B cell و T cell اولین بار باهم تماس دارند که B cell و T cell از طریق MHC peptide و T Cell receptor باهم برخورد دادند در اینجا ، این دو سلول از طریق مولکول هایی CD 40 روی لنفوسیت B و Cd40 L روی لنفوسیت T نیز باهم برخورد دارند ( بیان CD40 در این حد موقت است)

لنفوسیت B بعدا در ناحیه Germinal centre پس از دریافت سیگنال های آنتی ژنیک مولکول CD40 را روی سطح خود بیان میکنند.

فرایند کمک T cell به B cell از طریق اتصال Cd40 به Cd40L و همچنین از طریق سایتوکاین هایی که T cell ترشح میکنند انجام می شود. که آغازگر همه اینها ارائه ی آنتی ژن توسط B Cell به T cell است.

نوع سایتوکاین هایی که T cell تولید میکند تعیین میکند که B cell بعدا چه نوع آنتی بادی تولید میکند یعنی تعیین میکند که Class switching یا Isotype switching آن چگونه باشد.

مثلا اگر تی سل ( IL4, IL5, Interleukin 4, Interleukin 5 ) تولید کند ، B cell به پلاسماسل مولد IgE تبدیل میشود. اگر t cell ( IFN 8 ) Interferon gamma تولید کند، b cell به پلاسماسل مولد IgG تبدیل میشود.

اگر IL5 و transforming growth factor betta (TGF-B) و BAFF (B CELL activation factor of TNF family)

راترشح کند، پلاسماسل IgA تولید خواهد کرد.

- بعداز prime شدن لنفوسیت B یعنی بعداز برخورد آن با آنتی ژن درون praimery follicle، لنفوسیت B، اکتیو میشود و به دنبال سیگنالی که B Cell receptor القا میکند عمر لنفوسیت B زیاد میشود و بعد هم proli ferate می شود. ( در مرحله clonal expansion یا proliferation)

بعداز آن B cell، مولکول هایی رایبان میکند که به آنها مولکول های کمک محرک گفته میشود. این مولکول ها-B7 و 1 و B7-2 هستند که کمک میکنند به فعال کردن T cell.

بعداز آن B cell، گیرنده ی بعضی سایتوکاین ها را بیان میکند مثل گیرنده 2-L و 4-L و BAFF.

بعداز آن یکسری گیرنده ی کموکایینی رایبان میکند از جمله CCR\_7 که به سلول کمک میکند به سمت منطقه T cell حرکت کند

(شکل اسلاید ۱۴) لنفوسیت naive b بعداز اتصال به اپی توپ آنتی ژن، مسیر های بعدی را یا به وسیله ی سیگنال های کمکی T cell طی میکنند یا بدون کمک این سیگنال ها. برای اینکه تولید آنتی بادی در هر مسیر را بررسی کنیم اول باید ساختار DNA را بررسی کنیم.

در بالا شکل ساختار DNA مربوط به B cell receptor یا منطقه ی ژنی که قرار است ایمونوگلوبین ها را بسازد، نشان داده شده است.

همانطور که در جلسات قبل گفته شد در حین تکامل B Cell در مغز استخوان VDJ rearrangement انجام میشود که منجر به ایجاد یک ناحیه variable در ژن میشود که این ناحیه نزدیک به ناحیه ای است به نام C $\mu$  و C $\delta$  (دلتا) که باعث تولید یک RNA طویل میشود. این RNA طویل به IgM یا IgM در اثر RNA splicing یا RNA processing تبدیل میشود.

در بالا دست ناحیه C $\mu$  ناحیه ای است به نام S. S $\mu$  به دلیل Switch region است. و در بالا دست C گاما، S گاما و جود دارد و بالا دست C اپسیلون، S اپسیلون و بالادست C آلفا، S آلفا وجود دارد. در بالا دست C دلتا ناحیه S وجود ندارد.

ناحیه Switch قادرند با یکدیگر نو ترکیبی همولوگ داشته باشند. یعنی قادرند به هم وصل شوند و در اثر اتصال آنها یک قسمت از DNA به حالت حلقه دربیاید و کنده شود.

اگر از T cell سیگنال کمکی دریافت نشود، RNA ای که از روی این قسمت از DNA ساخته میشود شامل VDJ، C $\mu$  و C $\delta$  دلتا خواهد بود که IgM و IgD تولید میکند (IgD ترشحی نیست و IgM توسط پلاسما سل ترشح میشود)

اما اگر B cell از T cell سیگنال کمکی دریافت کند ( این سیگنال ها شامل اتصال CD40 و CD40L و همچنین ترشح سایتوکاین است).

سلول را وارد مسیر Class Switching یا تغییر ایزوتایپ B Cell receptor و ایمونوگلوبین میکند.

همانطور که گفتیم اتصال CD40 و CD40L باعث بقای سلول میشود.

سایتوکاین ها باعث میشوند نواحی switch (S) خاصی فعال شوند.

مثلاً: IFN- $\gamma$  باعث فعال شدن S گاما میشود و S گاما و  $\mu$ S بایکدیگر نوترکیبی همولوگ انجام میدهند.

یک قطعه DNA حلقه میشود و از DNA جدا میشود و بعداً این قطعه DNA شامل VDJ میشود که نزدیک ترین ناحیه constant (C) به آن c گاما است. بنابراین RNA که از روی آن ساخته میشود RNA مولد IgG خواهد بود.

اگر سایتوکاین ناحیه S اپسیلون را فعال کند مثل IL5 و IL4 و S اپسیلون و  $\mu$ S باهم نوترکیبی همولوگ انجام میدهند و حلقه ای از DNA کنده میشود و بعداً جدا شدن حلقه DNA، VDJ در مجاورت سی (C) اپسیلون قرار میگیرد و m RNA ساخته شده مولد IgE خواهد بود.

تغییرات class switching در سطح DNA است.

تغییرات class switching در ابعاد DNA رخ میدهد. درواقع سلول لنفوسیت B ای که به پلاسماسل IGE تبدیل میشوند دیگر توانایی تبدیل به IGM یا تولید آنرا ندارند و یا اگر به IGE تبدیل شود دیگر نمیتواند IGG تولید کند زیرا ناحیه ی ژنی مربوط به IGG بالادست C اپسیلون است و در نتیجه از DNA کنده شده .

نکته: T cell ها فقط آنتی ژن های پروتئین را شناسایی میکنند چرا برای باکتریهای این کپسول دار معمولاً تولید واکنش مشکل است ؟ چون آنتی ژن ها روی سطح کپسول پلی ساکاریدی اند و T cell ها توانایی شناسایی آنها را ندارند در نتیجه memory یا خاطره ی خوبی ایجاد نمیشود و ایزوتایپ ایمونوگلوبین که تولید میشود در سطح IGM میماند و دیگر IGG تولید نمیشود ، Affinity maturation نداریم بنابراین برای تولید واکنش دچار مشکل هستیم.

بعضی از گیرنده ها روی سطح B cell ها بسته به قدرت تحریک آنتی ژن های پلی ساکاریدی میتوانند توسط آنها تحریک شوند و مقداری IGM، IGG تولید شود

\* t cell و b cell به درون لیمفو ندول میرود T cell به t cell area و بی سل به b cell area میرود و دلیل آن هم این است که این سلولها گیرنده های کموکایینی خاصی را بیان میکنند که باعث کشیده شدن T cell و B به این مناطق میشوند . برای مثال T cell دارای گیرنده ای است مخصوص دو کموکاین خاص نام این گیرنده-CCR7 و این دو کموکاین خاص (لیگاند) فقط در TCL area وجود دارند. نام این دو بیگانه ccl 19 و ccl 21

\*گیرنده ی 7 ccr علاوه بر tcl ها بر روی دندریتیک سل ها هم قرار دارد (دندریتیک سل هم به tcl area می رود)

\*tcl ها در مجاورت و پس از برخورد با

آنتی ژن ها فعال میشوند و دسته ای از tcl ها بنام T follicular helper به سمت follicular B cell area مهاجرت میکنند .

1\_1(T\_F\_H) دارای گیرنده ی

Cxcr5 دارد

در فولیکول، B cell ها فعال میشوند و گیرنده ی 7-CCR در آنها وجود دارد.

در فولیکول مولکولی بنام CXCR13 وجود دارد که لیگاند CXCR5 است (نتیجه؟؟؟)

TFH و B cell های فعال شده باهم برخورد میکنند(در اثر حرکت

دندریتیک سل ها در این مرحله دارای گیرنده های 1.7.B و 2.7.B هستند و لیگاند این گیرنده مولکول Cd28 است که روی T cell بیان میشود (نتیجه؟؟؟)در اثر برخورد دندریتیک سل ها و سلولهای T cell effector، T ایجاد میشود .

بعضی از این T effector ها از غده ی لنفاوی خارج شده و از طریق خون به بافت میروند.