
بسم الله الرحمن الرحیم

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ
اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمتَکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ
بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

آناهید گستر خلیلی

AGK

Anahid Gostar Khalili

الگوریتم ایمنی‌شناسی

ویژه گرایش‌های کارشناسی ارشد و دکتری وزارت بهداشت

مؤلفین:

دکتر احمد خلیلی

«رتبه اول دکتری تخصصی ایمنی‌شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس»

مینو بختیاری

دکتر امیررضا صفدریان

فرزاد نصری

عنوان و نام پدیدآور	: AGK الگوریتم ایمنی‌شناسی: ویژه‌ی رشته‌های ایمنی‌شناسی برای تمام گرایش‌های کارشناسی ارشد و دکتری وزارت بهداشت/ مولفین احمد خلیلی ... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	: ۳۸۷ص. : مصور، جدول.
شابک	: 978-622-90183-2-3
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: مولفین احمد خلیلی، مینو بختیاری، امیررضا صفدریان، فرزاد نصری.
موضوع	: ایمنی‌شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی) Immunology -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: خلیلی، احمد، ۱۳۵۴-
رده‌بندی کنگره	: QR۱۸۱
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۷۹۰۷۶
شماره کتابشناسی	: ۹۳۶۱۱۸۶

انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: AGK الگوریتم ایمنی شناسی

مؤلفین: دکتر احمد خلیلی- مینو بختیاری- دکتر امیررضا صفدریان- فرزاد نصری ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول ۱۴۰۲

شمارگان: ۳۰۰۰

چاپ و صحافی: محمد

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه آرایی: بیتا اندوژفر

بهاء:۵۲۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه/ فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب جنب سینما پارس مجتمع تجاری پارس طبقه اول مرکز پخش:

۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶مدیر فروش: ۰۹۱۲۵۵۰۸۵۸۹

طلیعه سخن مؤلف:

با سلام و ارادت

قبل از مطالعه کتاب حاضر، لازم است مطالب زیر مطالعه شود تا نتیجه بهتری حاصل شود.

این کتاب بعد از کتاب AGK بانک سوالات ایمنی‌شناسی (همراه با ویدئو آموزشی و پاسخنامه تشریحی)، به نظر من کامل‌ترین کتاب ایمونولوژی ایران در حوزه فهم ایمونولوژی برای کنکور ارشد و دکتری است.

اولین کتابی است که نکات ابوالعباس ۲۰۲۲ و جنوی ۲۰۲۳ را پوشش می‌دهد.

اولین کتابی است که مطالب آن براساس سوالات ۵ سال ارشد و دکتری ایمونولوژی تالیف شده است.

اولین کتابی است که برای فهم از جدول مقایسه برای اکثر مطالب استفاده کرده است. تمام این جداول ابتکاری و براساس سوالات کنکور است.

اولین کتابی است که به صورت الگوریتم، تمام مباحث ایمونولوژی را طبقه‌بندی کرده است.

اولین کتابی است که در کم‌ترین حجم، کل مباحث لازم برای کنکور را پوشش داده است.

اولین کتابی است که هم برای کنکور کارشناسی ارشد و هم کنکور دکتری برای رشته‌های ایمنی و غیر ایمنی مناسب است.

اولین کتابی است که فصل‌های آن متناسب با عملکرد ایمونولوژی و فهم ایمونولوژی است.

$Ag \leftarrow Ab \leftarrow B \leftarrow$ کمپلمان $\qquad Ag \leftarrow APC \leftarrow MHC \leftarrow T$ سل $\leftarrow$ سایتوکاین

اولین کتابی است که مطالب آن دارای قانون شماره‌گذاری برای مطالعه سریع و یادگیری آسان است به‌خصوص در روزهای قبل آزمون.

اولین کتابی است که خود مولف شکل‌ها و نمودارهای دستنویس را در آن آورده است که منجر به تندخوانی و حافظه بلندمدت شما می‌شود.

اولین کتابی است که گلچین بهترین شکل‌های ایمونولوژی را برای درک بهتر و تست در بردارد.

از خانم مینو بختیاری که جزوه کلاس مرا با تجربه فراوان برای تهیه این کتاب به صورت الگوریتم درآورد تشکر می‌نمایم. از اساتید بزرگم جناب دکتر صفدریان و استاد نصری عزیز هم کمال تشکر را دارم که مرا در تالیف این کتاب یاری نمودند.

این کتاب در کم‌ترین زمان ایمونولوژی را به شما آموزش می‌دهد و در کم‌ترین زمان می‌تواند؛ سطح درک، قدرت تست و حافظه شما را برای کسب رتبه برتر بالا ببرد.

با تشکر

احمد خلیلی

فهرست مطالب

فصل و عنوان **صفحه**

فصل اول: آنتی‌ژن ۷
فصل دوم: آنتی‌بادی‌ها ۱۳
فصل سوم: B Cell ۲۹
فصل چهارم: کمپلمان ۴۸
فصل پنجم: MHC و مسیرهای عرضه ۵۶
فصل ششم: سلول‌های APC ۷۰
فصل هفتم: T Cell و سوپر آنتی‌ژن ۷۶
فصل هشتم: سایتوکاین ۱۱۲
فصل نهم: کموکاین ۱۲۶
فصل دهم: FCR ۱۳۴
فصل یازدهم: مولکول چسبان ۱۳۷
فصل دوازدهم: ایمنی ذاتی ۱۴۳
فصل سیزدهم: ارگان ۱۷۲
فصل چهاردهم: ایمنی موضعی ۱۸۰
فصل پانزدهم: آپوپتوز ۱۹۴
فصل شانزدهم: تولرانس ۱۹۸
فصل هفدهم: اتوایمنی ۲۱۱
فصل هجدهم: ازدیاد حساسیت ۲۲۹
فصل نوزدهم و بیستم: نقص ایمنی و HIV ۲۴۲
فصل بیست و یکم: تومور ۲۶۲
فصل بیست و دوم: پیوند و رد پیوند ۲۷۴
فصل بیست و سوم: سیگنالینگ ۲۸۱
فصل بیست و چهارم: ایمنوژنتیک ۲۹۱
فصل بیست و پنجم: واکسن ۳۰۲
فصل بیست و ششم: ایمونولوژی عفونی ۳۱۱
فصل بیست و هفتم: ایمونوتراپی ۳۲۶
فصل بیست و هشتم: سرولوژی ۳۳۲
فصل بیست و نهم: ایمونوهماتولوژی ۳۶۸
فصل سی‌ام: CD مارکرها ۳۷۳

فصل

۱

آنتی‌ژن

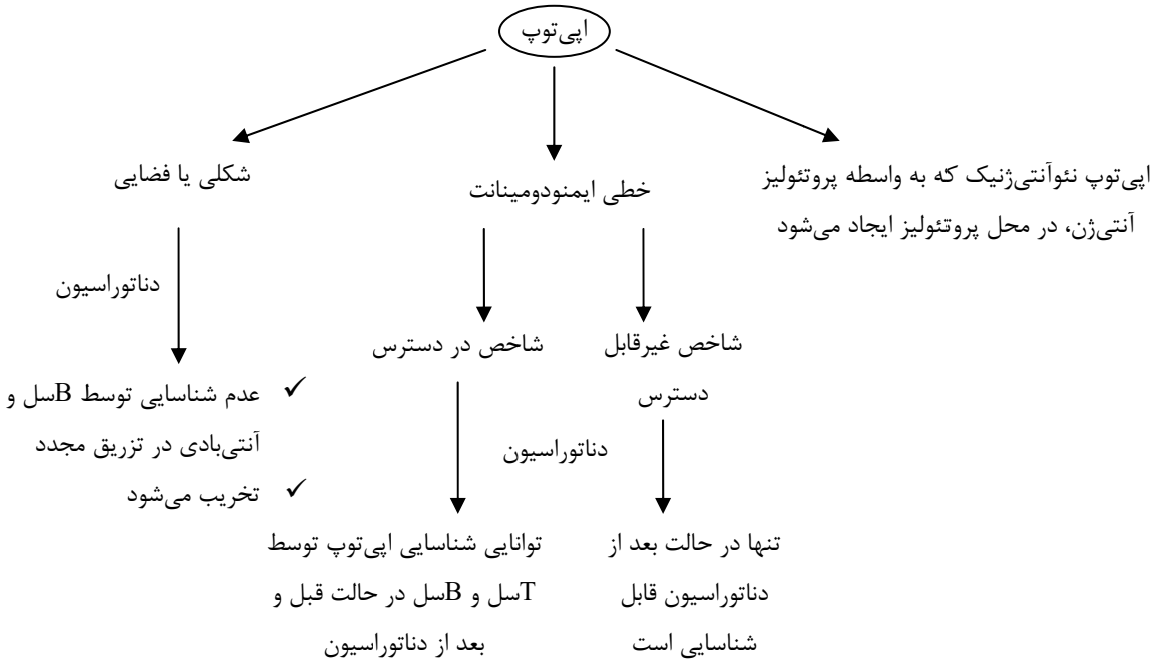
مفهوم
- آنتی‌ژن: مولکولی بزرگ، از جنس آلی، دارای اپی‌توپ مختلف و بیگانگی. ایمونوژن نیست.
- ایمنوژن: آنتی‌ژنی که توانایی تحریک سیستم ایمنی را دارد. (هر آنتی‌ژنی ایمنوژن نیست).

انواع اپی‌توپ‌ها

اپی‌توپ‌های ساختمانی				
نوع	**جنس**	**محل قرارگیری**	**حساسیت به دناتوراسیون**	**توضیحات**
اپی‌توپ خطی یا پیوسته Continous- Linear	چند اسید آمینه یا مونوساکارید	سطح یا درون آنتی‌ژن	مقاومت نسبی به دناتوراسیون	در ساختمان خطی تشکیل می‌شود نه فضایی. اتصال به TCR و BCR
اپی‌توپ شکلی یا فضایی Conformational Discontinous	چند اسید آمینه مجاور یا غیرمجاور در ساختمان فضایی پروتئین	هم در سطح هم درون آنتی‌ژن به‌طور همزمان	حساس به تخریب و دناتوراسیون	تشکیل شکل سه بعدی و شناسایی راحت فقط توسط Bسل

اپی‌توپ‌های محرک سیستم ایمنی		
نوع	**جنس**	**ویژگی منحصر به فرد**
اپی‌توپ غالب یا ایمونودومینانت Immunodominant	غالبا پپتیدی	بیش‌ترین قدرت تحریک سیستم ایمنی را دارند
اپی‌توپ مصونیت‌زا Protective	غالبا پپتیدی	در صورت تحریک سیستم ایمنی سبب مصونیت علیه آن Ag می‌شوند بهترین جز برای تهیه واکسن مثل پروتئین S در کروناویروس
اپی‌توپ داخلی Internal	هیدروفوب	درون مولکول‌اند با دناتوراسیون در دسترس قرار می‌گیرند
اپی‌توپ سطحی External	اصولا ۱۵-۵ اسید آمینه یا ۷-۵ مونوساکارید یا اسید نوکلئیک	شناسایی مستقیم توسط لنفوسیت B و آنتی‌بادی، اصولا هیدروفیل‌اند
اپی‌توپ تکراری Multivalent	یک رشته قندی مشابه و پشت سر هم	پروتئین‌ها فاقد اپی‌توپ تکراری‌اند شناسایی به‌طور متقاطع توسط IgM پنتامر
اپی‌توپ خاموش Immunosilent	-	تحت شرایط خاص ایمنوژن می‌شوند
اپی‌توپ اشتراکی Cross reactive	غالبا قندی‌اند	مشابه در چند آنتی‌ژن هستند حائز اهمیت در تست‌های سرولوژیک و ایمنولوژیک
اپی‌توپ اختصاصی Specific	غالبا پپتیدی‌اند	سبب تولید Ab اختصاصی، ایجاد مصونیت دائم و ریشه‌کنی عامل عفونی‌اند

مکانیسم شناسایی اپی‌توپ‌ها توسط آنتی‌بادی



مقایسه اپی‌توپ خطی و فضایی

اپی‌توپ خطی (پیوسته، سکانسی) Linear	اپی‌توپ فضایی Sequentional	ویژگی
قند و پروتئین خطی و Fold	پروتئین Fold/ چین‌خورده	وجود در
-	+	دناتوره می‌شود
کووالان- محکم	غیرکووالان	پیوند بین زیرواحدها
Tسل و Bسل	Bسل	قابل شناسایی توسط
بله (پپتید خطی)	خیر	عرضه می‌شود
دارتد (مولتی‌والان- پلی‌والان)	ندارند	قندها

مقایسه انواع اپی‌توپ‌ها

ویژگی	اپی‌توپ فضایی	اپی‌توپ قندی	اپی‌توپ خطی پپتیدی
ساختمان	پروتئینی	قند (پلی‌ساکارید)	آمینواسید
دناتوره	می‌شود	نمی‌شود	نمی‌شود
اتصال به TCR	ندارد	ندارد	دارد (آمفی پاتیک)
اتصال به MHC	ندارد	ندارد	دارد
پیوند بین زیرواحدها	شل- غیرکووالان	محکم- گلیکوزیدی	کووالان- CONH
جنبش Mobility	↑	↓	↓
اشکال مولتی والان	ندارد	دارد	ندارد
یک میکروب	دارد	دارد	دارد

فصل

۲

آنتی‌بادی‌ها

تعریف و ویژگی‌های آنتی‌بادی

- گلیکوپروتئینی‌اند. لذا ایمونوژنی بالا دارند و نیمه عمر بالا.
- پروتئین بیش‌تر (۹۶-۸۴ درصد) از قند (۱۴-۲/۵ درصد) دارند.
- فاقد ساختمان چهارم هستند.
- اختصاصی آنتی‌ژن و مقاوم به حرارت‌اند.
- اتصال به هر نوع مولکول با هر جنسی دارند به شرطی که در دسترس باشد.
- توانایی شناسایی اپی‌توپ خطی و فضایی با هر جنس را دارند.
- به‌طور نرمال روی غشا B Cell بیان دارند. تولید نرمال و القایی دارند. حضور در ترشحات داخلی و خارجی، قرارگیری روی لکوسیت‌ها به واسطه FCR.

ویژگی‌های ساختمانی Abها

- دارای چهار زنجیره در فرم مونومر ← H_2L_2 { دو زنجیره سنگین / دو زنجیره سبک }

دارای یک ناحیه ثابت و یک ناحیه متغیر هستند.

- جزئی از ابرخانواده ایمنوگلوبولین‌اند. { CD_4 / CD_8 /TCR / CD_3 /BCR / CD_{79} /ICAM / CD_{28} /MHC / $CTLA_4$ } (دارای دومین ۱۱۰ آمینواسیدی)
- هر دومین شامل ← دو صفحه چین‌دار بتا { هر لایه شامل ۳ تا ۵ رشته پلی‌پپتیدی ناهمسو / بین دو صفحه پیوند دی‌سولفید دارند. }
- ناحیه متغیر دارای مسئولیت { شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن توسط ایدیوتایپ / نوترالیزاسیون (خنثی‌سازی) / IgG قوی‌ترین نوترالیزان است. موتاسیون در Agهای سطحی پاتوژن‌ها مهم‌ترین راه فرار از نوترالیزاسیون است. Fab و Id عامل نوترالیزاسیون است. / همه ایزوتایپ‌های Abها نوترالیزان هستند. }
- ناحیه ثابت { مسئول اعمال بیولوژیک است مثل اتصال به کمپلمان / اپسونیزاسیون (خوشمزه‌سازی) }
- زنجیره J { پلی‌مریزاسیون IgM پنتامر و IgA دایمر. / یک رشته است. اتصال به CH_3 از sIgA / اتصال به انتهای FC از Ab. اتصال به CH_4 از IgM. / جداسازی به وسیله 2ME انجام می‌شود. }

ویژگی‌های ساختمانی Abها – زنجیره SC:
- عامل حفظ و انتقال و پایدارکننده Ab (IgM و IgA) است.
- قطعه ترشحی است.
- حاصل تجزیه polyIgR است.
- ساخت توسط سلول‌های اپی‌تلیال مخاط بافت پوششی

ساختمان Ab به تفکیک

قسمتی از Ab	ویژگی‌های خاص ناحیه مورد نظر
قسمت ثابت زنجیره سنگین (CH)	عدم اتصال به Ag، دارای قدرت اجرایی و بیولوژیک است، ایزوتایپ نام دارد.
قسمت متغیر زنجیره سنگین (VH)	اتصال به آنتی‌ژن، بزرگ‌ترین دومین است. سازنده‌ی SdAb است. ۳ تا CDR دارد.
قسمت ثابت زنجیره سبک (CL)	عدم اتصال به Ag و عدم قدرت اجرایی و بیولوژیک، عدم تعویض کلاس، آلوتایپ دارد.
قسمت متغیر زنجیره سبک (VL)	اتصال به Ag. کوچک‌ترین دومین است. ۳ تا CDR دارد.
FV	شامل VH+VL، اتصال غیرکووالان و اختصاصی به اپی‌توپ، جایگاه بازآرایی و تک ظرفیتی است.
Fd	یک رشته و شامل $VH+CH_1$ است.
FC	همودایمر، دو زنجیره سنگین مشابه، مسئول اعمال بیولوژیک، دارای قدرت اجرایی، عدم اتصال به Ag، دارای قابلیت کریستالیزه شدن. اتصال به C_1q و FCR و پروتئین A استاف دارد. ایزوتایپ
Fab	هترودایمر، شامل یک زنجیره سبک+ یک Fd، قابلیت اتصال به Ag. یک ظرفیتی است. عدم ایجاد آگلوتیناسیون، دارای افینیتی نه اویدیتی است. شبیه TCR است. عدم شبکه
لولا	مرز بین CH_1 و CH_2، حساس به تخریب، غنی از آمینواسید پرولین و سیستئین عامل انعطاف‌پذیری Ab. عدم وجود لولا در IgM و IgE. طولانی در G_3 و D

ویژگی‌های قطعات Ab

ویژگی- وظیفه	توضیحات و نکته‌های مهم
دنباله ITT	دنباله شبیه دم CD_{28} در BCR (MIgG/E) در B خاطره شبیه CD_{28}
اتصال به FcRn	$IgG_{1/2/4} > G_3$ اتصال در pH اسیدی فاگوزوم، اندوزوم و رهایی و افزایش طول عمر در pH خنثی.
ADCC	همکاری سلول‌های ایمنی ذاتی FCR^+ و Ab اختصاصی سلول هدف، NK($CD_{16}a$)، EOS(FCεR)، FCγR :MQ > Neu
شاخص آلوتایپی	تغییرات ژنتیکی موجود در IgG (به خصوص G_3)، IgA به خصوص IgA_2 (m_1 به نام α_2)، زنجیره سبک K(Knv)، IgE(εm)، عدم وجود در IgM، IgD، λ، تولید آنتی‌آلوتایپ در افراد درون یک گونه (آلوآنتی‌ژن).
Abهای غشایی MIg/BCR	MIgD/M: شاخص BN، MIgM (شاخص B نابالغ)، MIgD (مارکر بلوغ Bسل)، فقدان MIgD/M: Bسل خاطره، Ab غشایی با افینیتی بالا به خصوص IgG: شاخص Bسل خاطره، پلاسموسل: MIg کم دارد، سنتروبلاست: MIg^-، سنتروسیت: MIg^+، دم سیتوپلاسمی کوتاه: 3a در MIgD/M. دنباله ITT دارد MIgG/E. MIgE/G دنباله سیتوپلاسمی بلند (۲۰ تا ۳۰ آمینواسید) دارد.
$(Fab)'_2$	دوظرفیتی، آگلوتینان، فقدان CH_2، فقدان تحریک کلاسیک، محصول پپسین، اویدیتی دارد، افینیتی دارد، لولا دارد، همودایمر، شبکه دارد.
FC	همودایمر، H.H، سنگین، آلوتایپی دارد، ایدیوتایپی ندارد. اساس تشکیل کلاس، ایزوتایپ است. عملکرد بیولوژیک دارد، شرکت در فاگوسیتوز و ADCC، اتصال به FCR، کریستالیزه می‌شود، AntiCH همان آنتی‌ایزوتایپ می‌سازد، عبور جفتی دارد، محصول پاپائین- کریستالیزه می‌شود.
Fab	هترودایمر (L+Fd)، اتصال به Ag دارد، آگلوتیناسیون ندارد، عبور جفتی ندارد، یک ظرفیتی است، اویدیتی ندارد، عملکرد ندارد، محصول پاپائین، افینیتی دارد، تعویض کلاس ندارد، شبیه TCR است.
شاخص‌های ناحیه CH شاخص ایزوتایپ (ثابت)	ایزوتایپ، الوتایپ، فاگوسیتوز، ADCC، عملکرد، عبور جفتی، اتصال به J و SC و PolyIgR و FcRn و FcγR، تعویض کلاس.
هر آن‌چه که در موش است	IgG_4 ندارد به جاش IgG_2a و IgG_2b دارد. IgG_2a اپسونین است و تحت اثر IFNγ ساخته می‌شود. بعضی موش‌ها از جمله BL_6 C_{57} به جای IgG_2a دارای IgG_2c اند. Bسل موشی برخلاف Bسل انسانی TLR_4 دارد. B_1 سل موش CD_5 دارد نه انسان. BMZ در موش فقط در طحال و در انسان در طحال و غدد لنفاوی است. ژن‌های MHCI موش پراکنده است (K-DL).

فصل

۳

B Cell

مرفولوژی: یک سلول گرد با هسته بزرگ و سیتوپلاسم کم. غیرقابل افتراق از Tسل است.

محل تولید
- B_1: در ماه پنجم جنینی از سلول بنیادی کبد جنین مشتق می‌شود.
- B_2: شامل BFO و BMZ بعد از تولد از سلول‌های بنیادی مغز استخوان منشا می‌گیرد.

محل قرارگیری بعد از تولد
- B_1 ← در حفرات و صفاق، مخاط (MALT) و خون جنین و نوزاد و بند ناف. ۵٪ Bسل خون بالغین است.
- B_2
  - BFO ← ۹۰٪ از Bسل‌های گردش خون را تشکیل می‌دهد. وارد فولیکول می‌شوند.
  - BMZ ← لانه‌گزینی در مارژینال‌زون طحال و ۲٪ Bسل‌های خونی بالغین

ویژگی Bسل
۱. تنها سلول دارای Ab غشایی (BCR)
۲. دارای قدرت تکثیر و تمایز

وظایف Bسل
۱. APC حرفه‌ای به‌خصوص عرضه Ag به TH_2
۲. تولید Ab و تامین ایمنی هومورال
۳. اندوسیتوز اختصاصی آنتی‌ژن محلول به واسطه رسپتور

Bسل در چه وظایفی شرکت ندارد؟ ← ۱. ADCC، ۲. فاگوسیتوز، ۳. ROI، ۴. تولید NO

مارکرهای B بکر: BCR (IgM/IgD)، CD_{40}، CD_{19}، CD_{21}، CD_{81}، CD_{79}، MHC II

B Naive دارد	BTLA، MIgM/D، CD_{20}، CD_{19}، CD_{21}، CD_{81}، TACI، Leu۱۳، Pax_5، $CXCR_{4,5}$، $CD_{62}L$، CCR_7، B_{220}، CD^{low}_{40}، CD_{22}، CD_{23}، $MHCII^{low}$، $CD_{79a,b}$، $CD_{32}B$، $ABCB_1$
B Naive ندارد	IL-۷R (انسان)، B_7، CD_{10}، CD_{43}، Ckit، CD_5، CD_9، $Blimp_1$، تکثیر، CD_{38}

مارکرهای B فعال: CD_{25}، ICOSL، B_7 (CD_{80}، CD_{86})
CD_{27} از BN تا B خاطره و Bفعال زیاد می‌شود.

مراحل تکامل آغازین Bسل (لنفوپوئز)

$$BMHSC \xrightarrow{\text{مغز استخوان}} LSC \xrightarrow{\text{مغز استخوان}} \text{pro B} \rightarrow \text{Pre B} \rightarrow \text{Bنابالغ} \xrightarrow{\text{طحال}} \text{Bنابالغ} \begin{cases} \nearrow \text{BFO} \\ \searrow \text{BMZ} \end{cases}$$

$$FLHSC \rightarrow \text{کبد جنینی} \rightarrow B_1 \begin{cases} \nearrow \text{حفرات (پریتوئن)} \rightarrow \text{IgM} \\ \searrow \text{مخاط} \rightarrow \text{IgA} \end{cases}$$

مراحل تمایز نهایی و پاسخ Bسل (ایمونوپوئز)

$$\mathbf{BN} + Ag \xrightarrow{TFH} \text{Bفعال} \rightarrow \mathbf{سنتروسیت} \rightarrow \mathbf{سنتروبلاست} \rightarrow \begin{cases} \text{B خاطره} \\ \text{ورود به مغز استخوان} \rightarrow \text{پلاسموسل با عمر بالا} \Leftarrow \text{پلاسموبلاست} \end{cases}$$

مراحل لنفوپوئز Bسل

HSC	Pro B	Large pre B	Small pre B	Immature B	Mature B
۱. سلول بنیادی خون‌ساز ۲. مارکرها: CD_{34}، CD_{43}، Ckit خودنوزایی پلاستی سیتی	۱. اولین سلول رده Bسل ۲. در اتصال به سلول استرومایی ۳. اولین بازآرایی DJ سپس VDJ ۴. تکثیر بالا تحت اثر IL-۷ در موش ۵. تمایز با $E_2A \rightarrow EBF \rightarrow Pax5$ ۶. TdT^+ و RAG^+ ۷. مارکرها: B_{220} ، Ckit، CD_{34}، CD_{43}، CD_{10}، CD_{19}، CD_{20}، CD_{79}، IL-۷R در موش	**بیان pre BCR** ۱. بیان μ سیتوپلاسمی و غشایی ۲. بیان آنزیم Btk برای تکامل و تمایز ۳. بازآرایی زنجیره سبک یا k یا λ (محرومیت الکیک) ۴. توقف بازآرایی زنجیره سنگین ۵. عدم بیان TdT و کاهش RAG ۶. دارای قدرت تکثیر و تمایز ۷. توقف رشد در بیماری بروتون (BTK^-) ۸. مارکرها: CD_{43}^{low}، $Ckit^{low}$، CD_{40}، CD_{25}، B_{220}	**بیان μ سیتوپلاسمی**	۱. بیان IgM مونومر در کنار CD_{79} ۲. عدم تکثیر. انجام ویرایش گیرنده ۳. مهاجرت به طحال برای بلوغ نهایی ۴. قدرت پاسخ به LPS را دارد ۵. CD_{20}^{high} و CD_{19}^{high} ۶. آغاز بیان CD_{23} و CD_{21} ۷. عدم بیان Ckit، CD_{43}، CD_{10} و IgD.	۱. عدم تکثیر نرمال ۲. بیان $CD_{62}L$ و CCR_7 برای خروج از BM یا طحال. ۳. بیان IgD ۴. قدرت پاسخ به هر Ag ۵. APC است ۶. خروج از BM و طحال با S_1P و S_1PR_1 ۷. تکامل کمپلکس BCR. CD_{10}^-

IKaros

$E_2A \rightarrow FOXO1 \rightarrow EBF \rightarrow Pax5$

نکات لنفوپوئز Bسل

- Pre BCR: شامل زنجیره سنگین μ + زنجیره سبک جانشین (λ_5 + V pre B = SLC). دارای CD_{79} برای انتقال سیگنال و فاقد لیگاند است. عامل بقا pre B Cell است.
- Pre BCR اولین چک‌پوئینت در تکامل پیش‌سازهای Bسل را انجام می‌دهد.
- Pre BCR محرک بیان CD_{19}، CD_{79}، BLNK، بقاء Bسل، بیان آنزیم BTK (Bسل تیروزین کیناز)، بازآرایی DHJH، VH است و از تکامل به رده میلوئید، ILC و Tسل جلوگیری می‌کند. زنجیره سبک جانشین (SLC) دارای λ۵ ($CD_{179}b$) و VpreB ($CD_{179}a$) است. این رشته از قسمت λ۵ به دومین CH_1 از μ وصل می‌شود. PreBCR می‌تواند دایمر یا الیگومر بسازد مثل شاخک‌های مورچه.
- ویرایش گیرنده: در صورت بالا بودن افینیتی BCR در B نابالغ با بیان مجدد RAG، بازآرایی مجدد زنجیره سبک رخ می‌دهد. لذا با ایجاد زنجیره سبک جدید، اگر افینیتی کم شد، Bسل نابالغ به Bسل بالغ تبدیل و از مرگ فرار می‌کند، لذا یک نوع توبه است.

Bسل‌های ترنزیشنال (Transitional B cells)

منظور Bسل‌های نابالغی است که از مغز استخوان خارج و وارد محیط (خون) شده‌اند و هنوز به‌طور کامل بالغ نشده‌اند. Bسل‌های ترنزیشنال که با آنتی‌ژن‌های مولتی‌والان خودی میانکنش بدهد دچار آپوپتوز می‌شوند در حالی که عدم میانکنش با خود، زمینه‌ساز تبدیل آن‌ها به Bسل بالغ و بیان میزان بالای IgD غشایی در فولیکول‌های طحال است. Bسل ترنزیشنال T_1 در فولیکول به واسطه BAFFR به BAFF سطح FDC وصل شده و به Bسل ترنزیشنال T_2 همراه با بیان CD_{21} تمایز می‌یابد T_2 می‌تواند به BFO یا به BMZ تمایز یابد. (جنوی ۲۰۲۳)

فصل

۴

کمپلمان

ویژگی‌ها

ویژگی‌ها:

کشف کمپلمان توسط ژول بورده، یکی از مکانیسم‌های اجرایی اصلی ایمنی هومورال ذاتی، حساس به حرارت، تولید نرمال، از هپاتوسیت کبد، حضور در سرم و غشا سلول، در حالت نرمال غیرفعال، زایموژن‌اند، عدم عبور از جفت، فاقد خاطره، اتصال کووالان به میکروب، سرین پروتئاز هستند، عدم تحریک و فعالیت روی سلول‌های خودی، اتصال به سلول‌های آپاپتوتیک، Ab و آنتی‌ژن خارج سلولی، سلول توموری؛ سلول عفونی دارند. عملکرد وابسته به Mg^{2+} دارند و بتاگلوبولین‌اند، غلظت سرمی $۴ \frac{mg}{ml}$ دارند.

منبع تولید کمپلمان:

- مهم‌ترین منبع تولید: هپاتوسیت‌های کبد و سپس ماکروفاژهای کبد و سایر لکوسیت‌ها
- تولید پروپردین از نوتروفیل فعال، ماکروفاژ و بعضی Tسل‌ها
- تولید جز D از بافت چربی
- افزایش کمپلمان در فاز حاد و کاهش آن در فاز مزمن

تحریک کمپلمان از سه مسیر با محرک‌های مختلف انجام می‌شود:

۱. مسیر کلاسیک به واسطه اتصال Ag با CRP و Ab($IgM > IgG_{۳۱۲}$)، کمپلکس ایمنی، پروتئین A استاف، DNA دناتوره، میلین و HSP.

۲. مسیر لکتین که میانبر مسیر کلاسیک است و تحریک آن به واسطه MBL که یک پروتئین فاز حاد است انجام می‌گیرد.

۳. مسیر آلترناتیو (تناوبی، پروپردین): تحریک از دو مسیر انجام می‌شود:

الف) تحریک خود به خودی به واسطه هیدرولیز نرمال $C_۳$ در سرم با آب ($C_۳$ tick over)

ب) تجزیه خود به خودی $C_۳$ توسط آنزیم‌های خونی- بافتی (Spontaneous cleavage)

جزئیات مسیر کلاسیک

اولین مسیر کشف شده، کلاسیک است. با Ab و بی Ab فعال میشود.

$C_۱$ ← کمپلکس آغازین. $C_۱q$ ۶ سر دارد که هر کدام ۳ رشته دارد شامل:

$C_۱q$ ← اپسونین است، اتصال به FC از Ab ($CH_۳$ از IgM و $CH_۲$ از IgG) و اتصال به‌Ag به تنهایی. در حضور یون $Ca^{+۲}$ پایدار می‌شود.

$C_۱qR$ به $C_۱q$، MBL و پروتئین سورفاکتانت A وصل می‌شود. (جنوی ۲۰۲۳)

$\overline{C_۱S}$ ← عامل تجزیه $C_۴$ و $C_۲$ است. جهت عملکرد نیازمند Mg^{2+} است. به همراه $\overline{C_۱r}$ سرین پروتئاز هستند. عملکرد $\overline{C_۱S}$ شبیه $MASP_۲$ است.

$C_4 \leftarrow$ هتروترایمر، دارای پیوند دی‌سولفید درونی، دارای یک پیوند تیوستر در رشته α، هیدرولیز با آب و اتصال کووالان C_4b به Ag.

$C_2 \leftarrow$ مونومر، $\overline{C_2a}$ جزء بزرگ و سرین پروتئاز و C_2b جزء کوچک و کینین.

$C_3 \leftarrow$ غلیظ‌ترین و مهم‌ترین جزء کمپلمان، جزء مسیر مشترک، هترودایمر. رشته α دارای پیوند تیواستر درونی برای اتصال کووالان به Ag و هیدرولیز با آب است، C_3b جزء بزرگ و اپسونین، C_3a جزء کوچک و آنافیلاتوکسین و کموتاکسین است.

اجزاء مشترک و پایانی

$C_5 \leftarrow$ اولین جزء هسته مرکزی MAC، هترودایمر، C_5b مرز فعالیت آنزیمی و غیرآنزیمی کمپلمان است، C_5b جزء بزرگ و سازنده قسمتی از MAC. C_5a جزء کوچک و آنافیلاتوکسین و کموتاکسین.

$C_6 \leftarrow$ مونومر، اتصال به C_5b و گیرنده C_7

$C_7 \leftarrow$ مونومر، لنگر لیپوفیل و پایدارکننده‌ی MAC روی غشا میکروب، عدم تشکیل منفذ، ورود آمفی فیلیک به غشاء

$C_8 \leftarrow$ ترایمر، رشته α و γ عامل ایجاد منفذ و رشته β عامل اتصال به MAC و تشکیل منفذ کوچک ۳nm و ایجاد اولین لیز سلولی

$C_9 \leftarrow$ مونومر، تشکیل پلی‌مرهای آن نیازمند یون Ca^{2+} است. C_9 قطر منفذ $(\alpha-\gamma)C_8$ را گشادتر می‌کند تا ۲۰nm. عملکرد و ساختمان شبیه به پرفورین در NK و CTL دارد.

C_3 کنورتاز کلاسیک: $\overline{C_2a}\,C_4b$

C_5 کنورتاز کلاسیک: $\overline{C_2a}\,C_4b\,C_3b$

مسیر لکتین

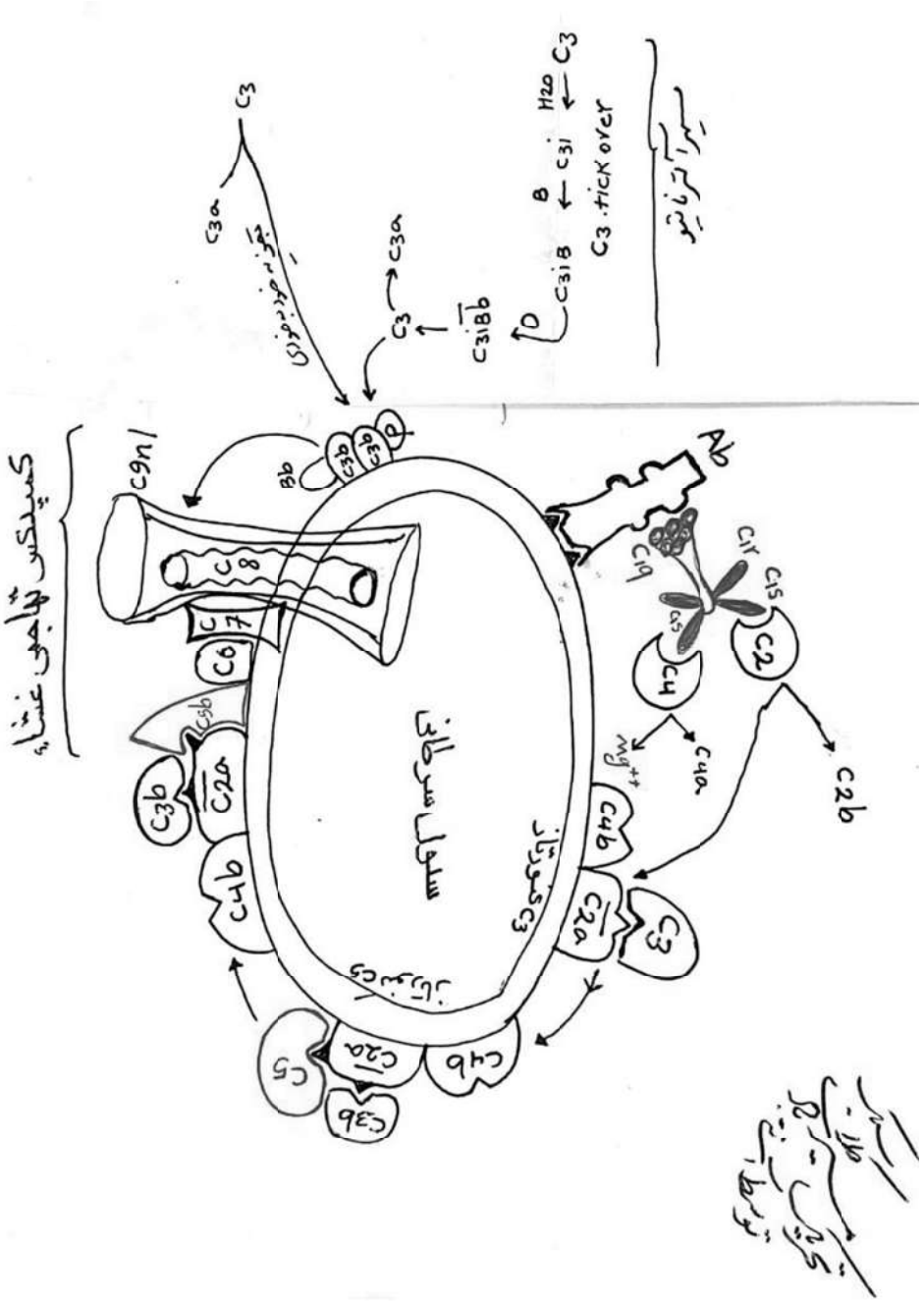
میانبر مسیر کلاسیک است و این امکان را فراهم می‌کند که در غیاب CRP، C_1q و آنتی‌بادی نیز مسیر کلاسیک فعال شود.

محرک‌های مسیر لکتین:
- ۱. لکتین پلاسمایی متصل‌شونده به مانوز (MBL)
- نام دیگرش پروتئین متصل‌شونده به مانوز (MBP) است.
- ۲. فیکولین‌ها (MASP)

MBL:
- ترایمری که به‌صورت دایمر تا هگزامر در هلیکس سه‌تایی دیده می‌شود. PRR سرمی است.
- اپسونین، آگلوتینین و محرک مسیر کلاسیک و لکتین است. دارای انواع MASP است.
- به مانوز و N استیل گلوکزآمین متصل می‌شود.
- MBL همراه سرین پروتئازهای $MASP_1$، $MASP_2$ و $MASP_3$ و دو پروتئین غیرآنزیمی به نام MAP_{19} و MAP_{44} است. MBL همراه MAP_{44} - $MASP_3$ عامل تجزیه فرم پیش‌ساز آنزیم D و تبدیل آن به فرم فعال می‌شود. (جنوی ۲۰۲۳)

فیکولین‌ها:
- آگلوتینین و اپسونین، دارای سه نوع M و L و H هستند. H غلیظ‌ترین است.
- نوع M آن توسط ماکروفاژ فعال در بافت تولید می‌شود.

$\overline{MASP}$:
- شبیه به $\overline{C_1r}$ و $\overline{C_1S}$ سرین پروتئازاند. $\overline{MASP_2}$ شبیه به $\overline{C_1S}$ است.
- $MASP_3$ همراه $MASP_1$ توانایی شکستن C_4 را دارند.
- $MASP_3$ علاوه بر $MASP_1$ با کولکتین‌ها یا فیکولین‌ها نیز تشکیل کمپلکس می‌دهد.



جزئیات مسیر آلترناتیو

- C_3: نقش مهمی در شروع و فعالیت این مسیر دارد (هم C_3i هم C_3b) که عبارت است از:
- ۱. $C_3i = \left[C_3(H_2O)\right]$ محصول هیدرولیز C_3 با آب است در مسیر C_3tikover برای شروع مسیر آلترناتیو.
- ۳. C_3 به واسطه یک‌سری آنزیم شکسته شده و به C_3b و C_3a تبدیل می‌شود که تجزیه خود به خودی نام دارد.
- C_3bهای تولیدی از هر دو مسیر با اتصال به Ag، محرک آلترناتیو است.
- C_3 دارای پیوند دی‌سولفید درونی در رشته‌ی α و دارای پیوند تیواستر در TED است.
- دومین دارای تیواستر در رشته α است تا از میانکنش با آب محفوظ بماند. (جنوی ۲۰۲۳)
- فاکتور B: پروتئین تک‌رشته‌ای، در حضور یون Mg^{2+} به C_3b متصل می‌شود.
- فاکتور B توسط آنزیم D به دو جزء $\overline{Bb}$ و Ba شکسته شده:
- Ba ← ورود به خون و $\overline{Bb}$ ← اتصال به C_3i و تشکیل $C_3i\overline{Bb}$. $\overline{Bb}$ یک سرین پروتئاز است.

فصل

۵

MHC و مسیرهای عرضه

تعریف MHC ← گلیکوپروتئین‌هایی که در سطح سلول‌های سوماتیک و لکوسیت‌ها برای عرضه پپتیدهای خطی به‌کار می‌روند.

ویژگی‌های مشترک MHCها:
۱. دارای پلی‌ژنی بالا ← هر فرد دارای مجموعه‌ای از ژن‌های متعدد MHC با طیف متفاوتی از ویژگی‌های اتصال به پپتید است.
۲. بیان نرمال، غشایی و حتی القایی دارند.
۳. دارای پلی‌مورفیسم بالا ← انواع متعددی از هر ژن به‌طور کامل در جمعیت وجود دارد.
۴. شیار اتصالی به پپتید خطی دارد. اتصال غیرکووالان، انتخابی و غیراختصاصی دارد.
۵. MHC کد ملی غشایی هر فرد هستند که محرک ایمنی سلولی (Tسل) ضدAgهای داخل سلولی‌اند. در ایجاد پاسخ به تومور، آلرژی، تحریک اختصاصی Tسل و حذف عوامل داخل سلولی نقش دارند.
۶. اشباع‌پذیر است که به آهستگی از بین می‌رود.
۷. بیان به‌صورت هم غالب ← عدم وجود قواعد مندلی و بروز هر دو الل‌های پدر و مادر به‌صورت همزمان
۸. عامل گزینش مثبت و منفی تیموسیت‌ها هستند.
۹. MHC.Restiriction یعنی گزینش مثبت Tسل‌ها و محدود شدن لنفوسیت‌های T به MHC
۱۰. عرضه‌ی پپتیدهای AIRE برای گزینش- و تکامل NTreg در تیموس
۱۱. برای فعال شدن یک TCell، باید اول سیناپس تشکیل شود و سپس بیش از ۱۰۰ تا MHC یکسان، پپتید یکسان، توسط یک سلول عرضه شود تا کراس‌لینک TCR اتفاق بیفتد و در مرحله‌ی بعد TCell پلاریزه شود.

MHC restriction: پدیده محدودیت به MHC بیانگر این است که Tسل‌های یک شخص به‌واسطه اتصال به MHCهای خودی گزینش مثبت شده و بقا می‌یابد و توانایی تشخیص MHC بیگانه از خودی را داشته و تحریک می‌شود.

ژن‌های Immune response (IR): همان ژن‌های MHCاند که مولکول‌های MHC را کد می‌کنند و توانایی عرضه پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف را دارند.

MHCI:
- β_2MG ← احتمال کنده شدن و ورود به خون در التهاب حاد و رد پیوند دارد.
- محرک و مهارکننده NK (اصولا مهارکننده) است.
- جفت HLA-G غیرکلاسیک دارد.

تعداد ژن‌های MHCII هر فرد:
- HLA-DP: ۲ ژن A_1 و B_1
- HLA-DQ α: ۲ ژن A_2 و A_1
- HLA-DQ β: ۱ ژن
- HLA-DR β: ۱ یا ۲ ژن β_5 و β_4- DR یا β_3 و β_1-DR

MHC و مسیرهای عرضه

- هاپلوتایپ: مجموع آلل‌های موجود در هر کروموزوم
- فاکتورهای رونویسی محرک بیان MHCII که تحت اثر IFNγ بیان می‌شوند شامل: CIITA، RFX_5 و RFXANK (عدم بیان در CNS)
- CIITA و $NLRC_5$ محرک بیان MHCI و MHCII هستند. (جنوی ۲۰۲۳)
- کم‌تر از ۰/۱ درصد کل MHCIIهای یک سلول محرک T هستند (معادل ۱۰۰ کمپلکس پپتید- MHC از APC)
- نیروهای دخیل در اتصال پپتید خطی به شیار: هیدروژنی، واندروالس و الکترواستاتیک
- واحد قلاب‌شونده (Anchor Residue): در انتهای پپتید خطی است که به پاکت‌های شیار MHC متصل می‌شود.

تبدیل ژنی، (Gene conversion): روندی است که طی آن قسمتی از یک ژن بدون نوترکیبی دوطرفه، جایگزین قسمتی از ژن دیگر می‌شود. این روند نسبت به موتاسیون نقطه‌ای، مکانیسم اثرگذارتری از لحاظ ایجاد تغییرات ژنتیکی، بدون از دست رفتن عملکرد ژن است و در Abها هم دیده می‌شود.

Haplotype inheritance: برخی لکوس‌ها بر روی کروموزوم به اندازه‌ای به هم نزدیک هستند که احتمال وقوع کراسینگ‌اور بین آن‌ها نزدیک به صفر است. بنابراین در هنگام جدایی کروموزوم‌ها در میوز و ورود کروموزوم‌ها به گامت‌ها این ژن‌ها به احتمال زیادی کنار هم خواهند بود. به این دسته ژنی، هاپلوتایپ گفته می‌شود به این نوع توارث، توارث هاپلوتایپ می‌گویند.

بیان مولکول‌های MHC به‌صورت هم غالب (codominant): یعنی در وراثت MHC هم کروموزوم‌های پدری و هم مادری شرکت داشته باشند و بین آن‌ها رابطه‌ی غالب و مغلوب مندلی وجود ندارد. به این ترتیب فرزند نمی‌تواند به پدر و مادر خود عضو بدهد، اما پدر و مادر می‌تواند به فرزند خود پیوند اهدا کند. (پدر مادر بخشنده‌اند).

حرکت تدریجی ژن‌ها یا پیوستگی غیرتعادلی (Linkage disequilberium): گاهی در یک جمعیت بعضی آلل‌ها متعلق به یک هاپلوتایپ بسیار بیش‌تر از حد انتظار با هم دیده می‌شوند. مثلا: DQ_2، DR_{52}، DR_{17}، A_1 بیش‌تر با هم به ارث می‌رسند.

MHC فاقد حذف آللی (انحصار آللی)، بازآرایی سوماتیک و تعویض کلاس است.

HLA-DQ با HLADR دارای پیوستگی غیرترجیحی (غیرتعادلی) هستند لذا سنجش HLADQ در پیوند اعضاء معمول نیست.

مقایسه وظایفی که MHC در آن‌ها شرکت دارد/ ندارد:

وظایفی که دارد...	وظایف یا ویژگی که ندارد...
۱. عرضه Ag به لنفوسیت T (تحریک CMI)	۱. اتصال اختصاصی به پپتید
۲. شرکت در پیوند به‌خصوص رد حاد	۲. عرضه چند پپتید به‌صورت همزمان (۱ ظرفیت)
۳. افزایش نیمه عمر پپتید خطی	۳. ترشح به سرم (به‌جز HLA-G)
۴. گزینش تیموسی: گزینش + و گزینش -	۴. بازآرایی، نوترکیبی
۵. یک عملکرد به‌عنوان ادجوانت و نیازمندی کم‌تر به Ag	۵. تعویض کلاس
۶. تکامل NTreg در تیموس	۶. اتصال به قند
۷. تحریک GVHD	۷. اتصال به لیپید
۸. تحریک GVLE	۸. اتصال به پروتئین فضایی
۹. تحریک شدید تست MLR	۹. اتصال مستقیم به Ag
۱۰. اتصال یک پپتید به چند MHC	۱۰. اتصال کووالان به آنتی‌ژن
۱۱. اتصال یک MHC به چند پپتید	۱۱. محرومیت آللیک

فصل

۶

سلول‌های APC

عرضه‌کننده آنتی‌ژن APC

تعریف
- APCها مسئول اصلی عرضه آنتی‌ژن به TH هستند و دارای مارکرهای $CD_{۴۰}$، $B_۷$ و MHCII و گیرنده‌های آنتی‌ژن می‌باشند. شامل انواع حرفه‌ای و غیرحرفه‌ای بوده که عبارتند از:
- ۱. APC حرفه‌ای: $DC > MQ > BFo$ ← دارای سطح بالاتری از MHCII و کاراتر در عرضه Ag
- ۲. APC غیرحرفه‌ای: سلول‌های اپی‌تلیوم، اندوتلیوم و مزانشیمال ← بیان MHCII و $B_۷$ به‌طور القایی و ضعیف در عرضه Ag

نکته: BMZ می‌تواند به پروتئین پاسخ اندک بدهد و APC ضعیف باشد. Tسل فعال می‌تواند APC شود.

APC	ویژگی
DC نابالغ	غیرفعال، ↓MHCII، ↓$B_۷$، تولرژنیک است، فاگوسیتوز ↑، عرضه ↓، محرک آنرژی و آپوپتوز در TN، محرک تبدیل TN به iTreg، عرضه Ag خودی با دوز کم، گیرنده Ag ↑، $CCR_۷$ ↓، مولد $IL_{۱۰}$، TGFβ، حضور فراوان در بافت‌های محیطی جهت انتقال Ag به غده لنفاوی، نیمه عمر $\downarrow^{MHCp}_{۱۰hr}$، $ICAM_۱^-$ ↓، FCR ↑، گیرنده مانوز $^{\oplus\oplus}$.
DC بالغ	فعال، ↑MHCII، ↑$B_۷$، ایمونوژنیک است. فاگوسیتوز ↓، عرضه ↑، محرک تبدیل TN به TE و TM است. عرضه Ag بیگانه با دوز بالا به TN، گیرنده Ag ↓، ↑$CCR_۷$، مولد سایتوکاین‌های التهابی و تمایزی $TH_۰$، حضور فراوان در نواحی غنی از Tسل، نیمه عمر $\uparrow^{MHCP}_{۱۰۰hr}$، $ICAM_۱$ ↑، FCR^- ↓، گیرنده مانوز $^{\ominus}$. اپی‌تلیال < اندوتلیال < $DC > MQ_۱ > BFO > BMZ$ بالغ قدرت عرضه
لانگرهانس (LC)	بیش‌ترین DC اپیدرم، $CD_{۱۱}b^+$، $CD_{۲۰۷}^+$ (لانگرین)، $CD_۱a^+$، $pu_۱^+$، عرضه Ag به $TCD_۴^+$، انتقال Ag به غده لنفاوی نزدیک، تولید توسط پیش‌سازهای کبد و کیسه زرده، محرک حساسیت فوری و تاخیری. گرانول بیربک دارد، تولید سایتوکاین التهابی.
PDC DC پلاسموسیتوئید	$(BDCA-۲)CD_{۳۰۳}^+$ $(BDCA-۴)CD_{۳۰۴}^+$ $IL_۳R^+(CD_{۱۲۳})$، سطح بالای $TLR_۷$ و $TLR_۹$، $E_{۲/۲}$ دارد، مولد قوی IFNI، تحریک Tسل ضدویروس، انتقال Ag خونی به طحال. منشا LSC (استم‌سل لنفوئیدی) است.
DC کلاسیک $CDC_۱$ DC عرضه متقاطع	$CD_{۱۱}C^+$، $BDCA_۳(CD_{۱۴۱})$، $XCR_۱^+$، منشا MSC است، $BATF_۳^+$، $IRF_۸^+$، مولد $IL_{۱۲}$، محرک تمایز $TH_۱$، عرضه متقاطع برای تحریک $TCD_۸$ بکر.
DC کلاسیک $CDC_۲$	$CD_{۱۱}C^+$، $BDCA_۱^+(CD_۱C)$، $IRF_۴^+$، مولد قوی $IL_{۲۳}$ و $IL_۶$، تولید سایتوکاین التهابی، عرضه Ag به $TCD_۴^+$.

APC	ویژگی
سلول‌های اندوتلیال	ابوالعباس می‌گوید بیان ذاتی MHCII در انسان دارد، ولی با IFNγ بیان MHCII دارد و APC موقت است و غیرحرفه‌ای B_7 ندارد، محرک رد پیوند آلوگرافت است.
اپی‌تلیال تیموس	بیان ذاتی MHCII > I جهت گزینش + و − تیموسیت‌ها، APC غیرحرفه‌ای، عرضه AIRE توسط اپی‌تلیال مدولا برای تمایز N Treg یا گزینش منفی تیموسیت‌ها.
MQ فعال	$MHCII^{+++}$، B_7^+ و APC حرفه‌ای برای TN و سایر Tسل‌ها، فاگوسیتوز ↑، ROI ↑، $iNOS^+$، تولید سایتوکاین التهابی.
MQ_0	$MHCII^{+/-}$ یا اندک، B_7^-، APC حرفه‌ای برای TM و TE چون سیگنال دوم لازم ندارد TE و TM.
BFON	$MHCII^+$ (اما کم)، B_7^-، APC حرفه‌ای برای TM و TE چون این لنفوسیت‌ها سیگنال دوم لازم ندارد. CD_{25}^-، $ICOSL^-$، MIgM/D با افینیتی کم دارد.
BFO فعال	MHCII ↑، B_7 ↑، APC حرفه‌ای برای TN و بقیه Tسل‌ها، افزایش MHCII توسط IL_4 و CD_{40}، اندوسیتوز غلظت کم Ag پروتئینی به خصوص در پاسخ ثانویه، CD_{25}^+، $ICOSL^+$، MIg با افینیتی بالا دارد.
Tسل فعال	MHCII دارد و APC القایی است. bcl_6^+، CD_{69}^+

منشأ مونوسیت و ماکروفاژ

الف) در طی مراحل اولیه تکامل (جنینی)

۱) ارگان خون‌ساز دوران جنینی: کیسه زرده ← سلول بنیادی خون‌ساز —تمایز→ پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی جنین

۲) مغز استخوان —تمایز→ ماکروفاژهای ساکن بافت
- مغز: گلیال (میکروگلی)
- استئوکلاست: MQ استخوان
- هیستوسیت: MQ مغز استخوان یا بافت همبند
- کوپفر: کبد
- آلوئولار: ریه
- سینوزوئیدال: طحال

ب) شرایط پایدار بالغین و همچنین واکنش‌های التهابی

مغز استخوان ← سلول بنیادی خون‌ساز ← پیش‌ساز MO/DC
- ورود به خون ← مونوسیت ← ورود به بافت التهابی تمایز به DC
- پیش‌ساز مشترک DC ورود به خون
  - DC پلاسماسیتوئید ← می‌تواند وارد بافت نیز بشود اما بیش‌تر در خون حضور دارد
  - DC کلاسیک اولیه ← با ورود به بافت به DC کلاسیک عرضه متقاطع و ماژور تبدیل می‌شود.

تکامل DCها چگونه انجام می‌شود؟

تکامل DC
۱. **DCهای کلاسیک** (CDC) در یک مسیر تکاملی از استم‌سل خونساز مغز استخوان (BM-HSC) منشأ می‌گیرند. در این مسیر تکاملی یک پیش‌ساز مشترک برای مونوسیت (MO) و CDC وجود دارد. بعضی از این پیش‌سازها به یک پیش‌ساز مشترک برای CDCها که Pre-CDC نامیده می‌شود تکامل می‌یابند. این مراحل به‌طور کامل در مغز استخوان رخ می‌دهد. Pre-CDC به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند و در آن‌جا به DC بالغ (رسیده) تبدیل می‌شوند.
۲. **PDC:** HSC ← CLP (پیش‌ساز مشترک لنفوسیتی) ← PDC خونی ← PDC بافتی. پیش‌سازهای PDC متفاوت از پیش‌سازهای CDC است.

انواع DC
۱. DC کلاسیک یا معمول (Classical or conventional): شامل DC عرضه متقاطع (CDC_1) و DCهای CDC_2 هستند.
۲. DC پلاسموسیتوئید (PDC)
۳. لانگرهانس سل
۴. MODC (DC مشتق از مونوسیت)

فصل

۷

T Cell و سوپر آنتی‌ژن

لنفوسیت‌های T

مرفولوژی: یک سلول گرد یا هسته بزرگ و سیتوپلاسم اندک است.

۱. TCR با تنوع کم و اختصاصیت کم دارند: Tγδ . MAIT. IEL. NKT

۲. TCR با تنوع بالا و اختصاصیت بالا دارند: TH. CTL. Treg

۳. TCR ندارند ولی لنفوسیت هستند: NK. ILC

۴. مرز ایمنی ذاتی/ اختصاصی‌اند (ILL) . Tγδ . B_1 . BM_z ILC .IEL .MAIT . این سلول‌ها شروع‌کننده‌اند. گیرنده اختصاصی قوی ندارند. خاطره و تکثیر کم دارند. ILC فاقد TCR است. آستانه تحریک کم دارند. ریشه‌کنی کامل ندارند.

۵. CD_8^+ اند: اغلب Tγδ در مخاط، Tسل خسته. CART. بعضی Tسل سرکوبگر / (TS). اغلب CTLها (۹۰ درصد). بعضی از Treg. اغلب Tسل‌های پیر . MAIT ($\downarrow CD_{8\alpha\beta} - \uparrow CD_{8\alpha\alpha}$)

۶. CD_4^+ اند: TH. اغلب NKTها. اغلب Treg. اندکی از MQها. اندکی CTLها (۱۰ درصد). جمعیت غالب TIL (لنفوسیت‌های فراخوانی به تومور). PALs ($\frac{2}{3}$ Tسل CD_4^+ و $\frac{1}{3}$ Tسل CD_8 دارد).

۷. TCRα ثابت (invariant) دارند: $\left.\begin{array}{l} V\alpha 7.2 - J\alpha 33 : MAIT \\ V\alpha 24 - J\alpha 18 \quad : NKT \end{array}\right\}$

۸. مولد سایتوکاین‌های TH_1(IFNγ) و TH_2 (IL−۴ .IL−۱۰ .IL−۱۳) هستند: NKT

وظایف TF (فاکتور رونویس‌ها)

۱. bcL_6: تکامل Bسل‌های فعال مرکز زایگر، تکامل TFH. مهار پلاسموسل شدن. مهار $BLimp_1$.

IL−۶ و IL−۲۱ ← $STAT_3$ ← bcL_6

۲. Tbet . Eemeso ← محرک تمایز CTL (CD_8^+) و exhausted T (CD_8^+)

۳. Tbet ← تکامل TH_1 و CTL دارد و مهارکننده‌ی بیان $Foxp_3$، $GATA_3$ و RoRγt است.

۴. $BLimp_1$ ← تکامل پلاسموسل و تکامل Tسل خاطره، تکامل CTL

تولید و تکامل و پاسخ Tسل

فاکتورهای رونویسی جهت تکامل پیش‌سازهای Tسل. (جنوی ۲۰۲۳)

TCF-۱، $GATA_{۳}$، $bcl_{۱۱}b$، $KLF_{۲}$ (حفظ Tسل بکر)، THPOK (تکامل $TCD_{۴}$)، $Runx_{۳}$ (تکامل $TCD^{+}_{۸}$)، Notch. سیگنالینگ Notch در پروژنیتورهای تیموسی محرک بیان $IL-۷R\alpha$، TCF-۱ و $GATA_{۳}$ است. TCF-۱ و $GATA_{۳}$ محرک بیان $CD_{۳}$ و RAG است. سومین فاکتور رونویسی که در تمایز نهایی به پیش‌ساز Tسل ضروری است و از تمایز به سایر رده‌ها جلوگیری می‌کند $bcl_{۱۱}b$ است. (جنوی ۲۰۲۳)

۱. جایگاه تولید: سلول‌های بنیادی خون‌ساز در مغز استخوان تکامل یافته و یک مرحله تمایز آن‌ها به سلول بنیادی لنفوئیدی در حضور استرومال سل‌ها، فاکتورهای رونویسی و سایتوکاین‌ها در تیموس رخ می‌دهد.

۲. جایگاه تکامل: تکامل اولیه و بدون آنتی‌ژن بیگانه در ارگان اولیه (تیموس) رخ می‌دهد که نتیجه آن تولید T بکر است.

۳. جایگاه پاسخ: پاسخ به آنتی‌ژن بیگانه در ارگان‌های لنفاوی ثانویه غنی از Tcell و به میزان کم‌تر در بافت‌های محیطی انجام می‌شود که در این مکان‌ها شاهد تبدیل T بکر به T افکتور و T خاطره هستیم.

مقایسه کلیه لنفوسیت‌های T و B

				Percentage of Total Lymphocytes[a]		
Class	**Functions**	**Antigen Receptor and Specificity**	**Selected Phenotype Markers**	**Blood**	**Lymph Node**	**Spleen**
B Lymphocytes						
Follicular B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Diverse specificities for many types of molecules	Fc receptors, class II MHC, CD19, CD23	5–20	20–25	40–45
Marginal zone B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Limited specificities for a restricted set of molecules	IgM, CD27	2–3	3–5	7–10
B-1 cells[b]	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Limited specificities for a restricted set of molecules	IgM, CD43, CD20, CD27 but CD70 negative	1–3	Rare	Rare
T Lymphocytes						
$CD4^+$ helper T lymphocytes	B cell activation (humoral immunity) Macrophage activation (cell-mediated immunity) Stimulation of inflammation	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class II MHC complexes	$CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$	35–60[c]	50–60	50–60
$CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes	Killing of cells infected with intracellular microbes, tumor cells	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class I MHC complexes	$CD3^+$, $CD4^-$, $CD8^+$	15–40	15–20	10–15
Regulatory T cells	Suppress function of other T cells and other immune cells (regulation of immune responses, maintenance of self tolerance)	αβ heterodimers Specific for self and some foreign antigens (peptide–class II MHC complexes)	$CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$, $FOXP3^+$ (most common, but other phenotypes as well)	1–2	10	10
Natural killer T (NKT) cells	Suppress or activate innate and adaptive immune responses	αβ heterodimers Limited specificity for glycolipid-CD1 complexes	CD56, CD16 (Fc receptor for IgG), CD3	5–30	Rare	10
γδ T lymphocytes	Helper and cytotoxic functions (innate immunity)	γδ heterodimers Limited specificities for peptide and nonpeptide antigens	$CD3^+$, CD4, and CD8 variable	Rare	Rare	Rare
Mucosa-associated invariant T (MAIT) cells	Helper and cytotoxic functions in the gut	αβ heterodimers Limited specificity for bacterial-derived riboflavin metabolites	$CD3^+$, $CD8^+$ (majority)	5	Rare	Rare

فصل

۹

کموکاین

ویژگی‌های کلی

۱. مولکول‌هایی که اصولا به صورت ترشحی و گاها غشایی مسئول مهاجرت، لانه‌گزینی و التهاب‌اند.
۲. کمک به متااستاز و آنژیوژنز می‌کنند.
۳. با کم‌ترین غلظت بیش‌ترین قدرت اتصال را داشته به کموتاکسی و تحریک سلول کمک می‌کند.
۴. دارای گیرنده از خانواده GPCR که با تحریک آن سبب اعمالی چون دگرانولاسیون، انفجار تنفسی، حرکت اکتین و میوزین می‌شود.
۵. با اتصال به لکوسیت‌ها عامل تغییر شکل فضایی اینتگرین‌ها و افزایش اویدیتی آن‌ها می‌شود. براساس پیوندهای دی سولفید بین سیستئین‌هایشان تقسیم‌بندی می‌شوند.
۶. تولید نرمال و القایی دارند و با اتصال به پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات- گلیکوز آمینوگلیکان روی HEV و اندوتلیوم عامل اتصال لکوسیت به عروق مهاجرت از خون به بافت و محل عفونت می‌شوند.
۷. متنوع‌ترین گیرنده‌های کموکاینی روی Tسل‌ها قرار دارد.
۸. گیرنده کموکاین‌ها، ۷ بار از غشا گذشته (۷tm) و همه اتصال قوی به غشا دارد. همه افینیتی بسیار بسیار بالا به کموکاین دارند. این گیرنده محرک G پروتئین تریمر است. گیرنده دارای دنباله **DRYLAIV** است که به G پروتئین وصل می‌شود. G پروتئین عامل تغییرات اسکلت سلولی، پلی‌مریزاسیون فیلامان‌های اکتین و میوزین جهت افزایش حرکت سلولی است. همچنین میل پیوندی اینتگرین‌ها را برای اتصال به لیگاند خود افزایش می‌دهند.

کموکاین‌های پلی‌پپتیدهای ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی شامل دو حلقه دی‌سولفید درونی هستند با چهار ریشه سیستئین که مسئول تشکیل ساختار سوم آن‌هاست. IL−۱، TNF، IL−۱۷ سایتوکاین‌های التهابی و محرک تولید کموکاین‌ها هستند. اگر کموکاین در دنباله انتهایی خود یک سیستئین داشته باشد به‌نام C کموکاین (γ) اگر دوتا سیستئین داشته باشد (CC کموکاین یا β کموکاین) و اگر CXC باشد یعنی دوتا سیستئین با یک آمینواسید بین آن‌ها (α کموکاین) نام دارند.

کموکاین‌ها، در واقع کموتاکتیک سایتوکاین هستند یعنی مهم‌ترین عامل کموتاکسی می‌باشند. خود کموکاین دارای کلمه L (لیگاند) است مثل CXCL یا CCL. گیرنده دارای R (رسپتور) است مثل CXCR یا CCR.

کموکاین‌ها مولکول‌هایی هستند که اصولاً به‌صورت غشایی و ترشحی مسئول تکامل ارگان لنفاوی، مهاجرت، لانه‌گزینی، التهاب، متاستاز و آنژیوژنز هستند. با کم‌ترین غلظت بیش‌ترین قدرت اتصال را داشته و به کموتاکسی و تحریک سلول کمک می‌کنند. اتصال به **گیرنده هفت بار گذرنده از غشا (GPCR)** دارند. **تحریک G پروتئین** و تحریک دگرانولاسیون، افزایش انفجار تنفسی، انقباض اکتین و میوزین از وظایف کموکاین‌هاست.

براساس پیوندهای دی‌سولفید بین سیستئین‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. با اتصال به لکوسیت‌ها عامل تغییر شکل فضایی اینتگرین‌ها و افزایش اویدیتی آن‌ها می‌شوند. **کموکاین‌ها** تولید نرمال و القایی دارند. پلی‌پپتید با دو حلقه دی‌سولفید درونی هستند. کموکاین‌ها با اتصال به پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات (GAG) روی HEV و اندوتلیوم، روی عروق پایدار شده و در مرحله بعد توسط گیرنده کموکاین شناسایی می‌شوند و بدین‌وسیله مهاجرت از خون به بافت و محل عفونت آغاز می‌شود.

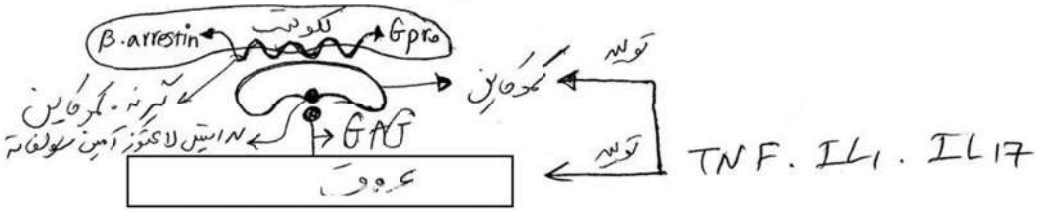
کموکاین

گیرنده کموکاین‌ها، ۷ بار از غشا گذشته (۷tm) و همه اتصال قوی به غشا دارد. همه افینیتی بسیار بسیار بالا به کموکاین دارند. این گیرنده محرک G پروتئین تریمر است. گیرنده دارای دنباله **DRYLAIV** است که به G پروتئین وصل می‌شود.

G پروتئین عامل تغییرات اسکلت سلولی، پلی‌مریزاسیون فیلامان‌های اکتین و میوزین جهت افزایش حرکت سلولی است. همچنین میل پیوندی اینتگرین‌ها را برای اتصال به لیگاند خود افزایش می‌دهند.

علاوه بر گیرنده تحریکی (۷ بار گذرنده از غشا (GPCR))، کموکاین‌ها دارای یک **گیرنده مهاری آتپیکال (ACKR)** هستند که بعد از اتصال به کموکاین، آن‌را به درون سلول هدایت کرده و تجزیه می‌کند. ACKR بدون تحریک G پروتئین، محرک بتا آرستین (β.arrestin) است. $ACKR_1$ یا همان DARC روی RBC و اندوتلیوم (HEV) بیان می‌شود.

اندوتلیوم عروق بیان‌کننده یک قند پیچیده به‌نام گلیکوز آمینوگلیکان است (GAG) که به کموکاین‌های آزاد خونی به‌طور محکم وصل می‌شود. لکوسیت‌ها به‌واسطه گیرنده کموکاین خود به این کموکاین ها به دام افتاده، به عروق فیکس می‌شوند. براساس شیب غلظت به محل التهاب مهاجرت می‌کنند.



انواع کموکاین‌ها:

۱. α کموکاین (CXC) دارای یک اسیدآمینه بین دو سیستئین هستند.

۲. مهم‌ترین جهت فراخوانی نوتروفیل‌ها هستند. ($CXCL_{1-8}$)

۳. گروهی از آن‌ها:
- دارای ELR ← مهم‌ترین عامل فراخوانی نوتروفیل و آنژیوژنز هستند.
- فاقد ELR ← غالبا مهارکننده آنژیوژنز

ELR یک توالی آمینواسیدی شامل: اسید گلوتامیک، لوسین، آرژنین است.

α کموکاین‌ها (CXCR-CXCL)

کموکاین	نام مشابه	گیرنده	منبع	موثر بر	ویژگی	عملکرد
$CXCL_1$	GROα	$CXCR_2$	قابل تولید در اکثر سلول‌های بافت خونساز	نوتروفیل	آنژیوژنز	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_2$	GROβ	$CXCR_2$	اکثر تومورها	نوتروفیل	آنژیوژنز	فراخوانی نوتروفیل و خروج آن از BM
$CXCL_3$	GROγ	$CXCR_2$	—	نوتروفیل	آنژیوژنز	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_4$	PF_4	CXCR3B	پلاکت‌ها	پلاکت	—	اگریگاسیون پلاکت
$CXCL_5$	ENA_{78}	CXCR2>1	قابل القا در اپی‌تلیال روده، ریه، مونوسیت اپی‌تلیال	نوتروفیل	آنژیوژنز	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_6$	GCP_2	CXCR2>1	قابل القا در اپی‌تلیال آدئولار مزوتلیال، اپی‌تلیال و MQ	نوتروفیل	آنژیوژنز	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_7$	NAP_2	$CXCR_{1,2}$	پلاکت فعال	نوتروفیل	—	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_8$	IL-8	$CXCR_{1,2}$ DARK	اکثر سلول‌ها	نوتروفیل	آنژیوژنز	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_9$	Mig	$CXCR_3$	قابل القا در PMN، MQ، Tسل، آستروسیت، میکروگلیا، هپاتوسیت‌ها، فیبروبلاست، کراتنیوسیت‌ها	TH_1 PDC	مهار آنژیوژنز	پاسخ‌های TH_1
$CXCL_{10}$	IP_{10}	$CXCR_3$	قابل القا در اپی‌تلیال، Mo، کراتینوسیت، آستروسیت‌ها، میکروگلیا، مزانشیال سل عضلات صاف، اپی‌تلیال تنفسی و گوارشی	TH_1	مهار آنژیوژنز	پاسخ‌های TH_1
$CXCL_{11}$	I.TAC	$CXCR_3$	مونوسیت/ سلول اپی‌تلیال	TH_1	مهار آنژیوژنز	پاسخ‌های TH_1
$CXCL_{12}$	$SDF_{1\alpha\beta}$	$CXCR_4$ $CXCR_7$	به‌طور ذاتی در سلول‌های استرومال مغز استخوان و اکثر بافت‌ها	—	آنژیوژنز	میلوپوئز، لانه‌گزینی Neu در B.M، لنفوپوئز B مهار HIV-1

فصل

FCR

۱۰

FCRها (FC- Receptor)

FCR گیرنده‌های انتخابی FC از Ab هستند که با پیوند غیرکووالان و انتخابی به FC وصل می‌شود. FCR می‌تواند تحریکی و مهاری باشد. اعمال اجرایی Ab از جمله ADCC، فاگوسیتوز، مهار سلول، تحریک سلول، دگرانولاسیون، پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی به‌واسطه اتصال FC به FCR رخ می‌دهد. عامل تشدید آلودگی HIV است.

۱. FCR عامل ADCC، فاگوسیتوز، پاکسازی ICهای گردشی، مهار سلول و افزایش نیمه عمر Ab است.

۲. CD_{16} (به‌خصوص $CD_{16}a$) عامل قوی ADCC در سلول NK است.

۳. **برای انجام ADCC به** FCR سلول‌های کشنده در ایمنی ذاتی و Ab و سلول هدف (تومور، ویروس، کرم‌ها، عضو پیوندی) نیاز است. ADCC مرگ خارج سلولی به‌واسطه Ab است که این سلول هدف در غشای خود، آنتی‌ژن‌های توموری ویروس عرضه کرده و IgG به این Agهای غشایی وصل شده است. ADCC همکاری ایمنی اختصاصی و ذاتی است.

۴. سلول پوشیده شده توسط Ab علاوه بر این‌که خنثی شده، خوشمزه شده برای فاگوسیتوز، محرک ADCC و مسیر کلاسیک است.

۱۰. رشته γγ به‌صورت همودایمر در کنار رشته α در CD_{16} و CD_{89} و FCεRI هست. رشته‌ی γ در FCγR شبیه زتا (ζ) در CD_3 است و هر رشته یک ITAM دارد. دو تا FcRn به یک IgG وصل می‌شوند.

۱۱. بیش‌ترین افینیتی: FCεRI > FCγRI > FCγRII, III.FCεRII

۱۵. **FCRn** روی سلول‌های ترفوبلاست جفت (انتقال IgG از خون مادر به جنین)، روی مخاط نوزاد (جذب مخاطی IgG شیر) و فاگوسیت‌ها، و روی اندوتلیوم عروق و در فاگوزوم (نجات IgG به خارج فاگوزوم و افزایش نیمه عمر IgG) بیان می‌شود. دارای یک رشته‌ی α بدون شیار است و یک β_2MG شبیه MHCI و CD_1 دارد.

۱۶. FcRn بیان در اپی‌تلیوم مخاط، جفت، فاگوزوم و فاگوسیت، عامل ترانس سیتوز IgG از مخاط به زیر مخاط، از فاگوزوم به خارج و از مادر به جنین است. اتصال FCRn به همه‌ی IgGها انجام می‌شود. اما به IgG_3 کم‌تر، لذا IgG_3 نیمه عمر کم‌تر دارد. FCRn عامل تولید فیوژن پروتئین $CTLA_4$ و TNFR است. FCRn هم نیمه عمر IgG را زیاد می‌کند، هم آن‌را منتقل می‌کند هم به‌عنوان فیوژن پروتئین نیمه عمر $CTLA_4$ و TNFR را برای ایمونوتراپی زیاد می‌کند. FCRn از Turnover اضافی IgG جلوگیری می‌کند و به این وسیله نیمه عمر IgG بالا می‌رود.

۱۷. **FCRn و PolyIgR** دو گیرنده مهم در ترانس سیتوز و انتقال Ab هستند. FCRn در pH اسیدی به IgG (FC) وصل می‌شود.

۱۸. چون IgM و IgD غالبا FCR ندارند، در فاگوسیتوز، ADCC و پاکسازی IC شرکت ندارند.

۱۹. FCRها همه از خانواده SIg (ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها) هستند، به غیر از FCεRII که لکتین است.

فصل

۱۱ مولکول‌های چسبان

مولکول‌های چسبان

تعریف: انواع مولکول‌های چسبان در سطح سلول‌های سیستم ایمنی و غیرایمنی بیان شده و در مراحل مختلف تشکیل سیستم ایمنی در لانه‌گزینی، خونسازی، التهاب و تنظیم سیستم ایمنی شرکت دارند.

وظایف: لانه گزینی لکوسیت‌ها در شرایط نرمال و التهابی

مولکول‌های چسبان در مهاجرت لکوسیت‌ها به محل التهاب، لانه‌گزینی نرمال لکوسیت‌ها، تشکیل ارگان‌های اولیه و ثانویه، متاستاز تومور، مولکول‌های چسبان و کموکاین‌ها نقش برجسته دارند.

- مولکول‌های چسبان شامل سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها، خانواده ابرایمونوگلوبولین‌ها (SIg) و $CD_{۴۴}$ است.
- عامل مهاجرت (Migration) و فراخوانی (ricruitment) و لانه‌گزینی (leukocyte homing) و ایجاد التهاب هستند.
- لنفوسیت‌های بکر و DC فعال (بالغ) غالباً به ارگان‌های ثانویه مهاجرت می‌کنند.
- لنفوسیت‌های خاطره و اجرایی و نتروفیل و مونوسیت به محل التهاب می‌روند.
- T خاطره به ارگان ثانویه، مخاط، پوست و مناطق التهاب می‌روند.
- سلول‌های نگهبان (sentinel) (DC، MQ، مست‌سل) با تولید سایتوکاین، عامل تحریک و ترمیم اندوتلیوم است.
- ویتامین A و هویج محرک بیان مولکول‌های چسبان مخاطی و کموکاین‌های مخاطی‌اند، از جمله: $CCR_{۹}$، $CCL_{۲۵}$، $B_{۷}$، اینتگرین‌ها.

مولکول‌های چسبان

مراحل مهاجرت لکوسیت‌ها از عروق به خارج

۱. غلتیدن لکوسیت‌ها روی اندوتلیوم به‌واسطه سلکتین (Rolling)	۲. افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌ها به‌واسطه کموکاین (Increase in affinity)	۳. اتصال پایدار لکوسیت‌ها به اندوتلیوم به‌واسطه اینتگرین‌ها (Stable phase)	۴. عبور لکوسیت‌ها به‌واسطه اندوتلیوم
۱. افزایش سلکتین‌های P و E در اندوتلیوم عروق به‌واسطه ترشح سایتوکاین از MQهای فعال شده با میکروب. ۲. اتساع عروق و کاهش جریان خون. ۳. اتصال لیگاند سلکتین از لکوسیت به سلکتین سطح اندوتلیال ۴. سلکتین عامل اتصال سست و برگشت‌پذیر لکوسیت‌ها به اندوتلیال هستند.	۱. ترشح کموکاین و اتصال به هپاران سولفات سطح سلول اندوتلیال. ۲. سیگنالینگ گیرنده‌های کموکاین سبب افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌های لکوسیتی برای لیگاند و تجمع غشایی اینتگرین‌ها می‌شود.	۱. همزمان با فعال شدن اینتگرین‌ها سایتوکاین‌ها (IL-۱ و TNF) سبب افزایش بیان لیگاند اینتگرینی می‌شوند. ۲. اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم به‌عنوان نتیجه نهایی مطرح است. کموکاین و $LFA_{۱}$ عامل اتصال محکم و برگشت‌ناپذیر هستند.	۱. اکثرا فرآیند مهاجرت به‌صورت Pracellular از بین مرزهای دو سلول رخ می‌دهد. ۲. این مهاجرت وابسته به مولکول $CD_{۳۱}$ است که اتصال هموتایپیک برقرار می‌کند. ۳. این فرآیند نیازمند یک گسستگی گذرا و برگشت‌پذیر در پروتئین‌های اتصالات چسبندگی دارد. که توسط کینازها دم سیتوپلاسمی VE-Cadherion فسفوریله می‌شود. ۴. گاهی مهاجرت از درون سلول Transcellular migration مشاهده شده است. ۵. اتصال $CD_{۳۱}$ به خودش و آنزیم‌های MMP (ماتریکس متالوپروتئیناز) عامل دیاپدز (کمبود از بین دو سلول) هستند.

۱) سلکتین‌ها (Selectin)

سلکتین‌ها مولکول‌های چسبان متصل‌شونده به قندهای غشایی هستند که در اتصال شل و برگشت‌پذیر (Rolling) لکوسیت‌ها نقش دارند. لکوسیت‌ها به‌واسطه این مولکول‌های چسبان با افینیتی کم به اندوتلیوم به‌صورت گذرا می‌چسبند. دومین‌های خارج سلولی سلکتین‌ها مشابه لکتین نوع C هستند و به قند متصل می‌شوند و عملکرد وابسته به کلسیم دارند.

نکته: سلکتین‌ها: عامل اتصال شل هستند. مراحل تترینگ (Tetering) و سپس رولینگ (Rolling) روی اندوتلیوم دارند و عبارتند از:

- $CD_{۶۲}L$: بیان در لکوسیت‌های بکر، Neu، TCM، BN، اتصال به ($GLYCAM_۱$، $MadCAM_۱$، $CD_{۳۴}$)
- عروق $CD_{۶۲}L$ ندارد.
- $CD_{۶۲}P$: بیان در گرانول وایبل پالاد در سیتوزول پلاکت فعال و اندوتلیوم فعال جهت اتصال به $PSGL_۱$.
- $CD_{۶۲}E$: بیان در روی اندوتلیوم فعال، اتصال به $CLA_۱$های Tسل پوستی و T خاطره و اجرائی و MO، Neu Ab ضدسلکتین یا لیگاند سلکتین از مرحله Rolling و از ورود TN، BN و DC به غده لنفاوی جلوگیری می‌کند.

۲) اینتگرین‌ها

پروتئین‌های غشایی جهت اتصال محکم و شبیه کموکاین‌ها هستند. هترودایمر بوده (۱۵ نوع زنجیره α و ۷ نوع زنجیره β با اتصال غیرکووالان هستند). سرهای کروی خارج سلولی هر دو زنجیره در اتصال به لیگاند است. دومین سیتوپلاسمی با اجزای اسکلت سلولی (وینکولین، تالین، اکتین، اکتینین α، تروپومیوزین) میانکنش می‌دهد. پیام خارج سلولی را به داخل هدایت می‌کند و سیگنال‌رسانی می‌کند (inside out singaling) کموکاین‌ها عامل تغییر شکل فضایی و افزایش قدرت اتصال اینتگرین‌ها هستند.

اینتگرین‌ها: اتصال به ECM (ماتریکس خارج سلولی) با افینیتی بالا دارند. هترودایمر با اتصال غیرکووالان‌اند.

رشته‌ی β در هر خانواده ثابت است مثل $CD_{۲۹}$ در $\beta_۱$ اینتگرین‌ها و $CD_{۱۸}$ در $\beta_۲$ اینتگرین‌ها، رشته‌ی α در هر خانواده فرق دارد مثل $CD_{۴۹}$ و $CD_{۱۱}$.

۳) SIg (ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها): $ICAM_۱$، $ICAM_۲$ و $ICAM_۳$

۴) $CD_{۴۴}$

انواع مولکول‌های چسبان

خانواده	مولکول			توزیع	لیگاند	سلول بیان‌کننده لیگاند
سلکتین‌ها. (عامل اتصال شل و برگشت‌پذیر) Rolling	L- سلکتین ($CD_{۶۲}L$)			نوتروفیل، مونوسیت، TN، Tخاطره مرکزی، BN	سیالوموسن‌ها: $CD_{۳۴}$، $GlyCAM_۱$، $MadCAM_۱$	$CD_{۳۴}$ و $GlyCAM_۱$ در HEV و $MadCAM_۱$ در مخاط بیان می‌شود.
	E- سلکتین ($CD_{۶۲}E$)			اندوتلیوم فعال شده با و TNF، IL-۱، هیستامین، ترومبین و LPS	قند سیالیله: $CLA_۱$	Tسل خاطره پوستی
	P- سلکتین ($CD_{۶۲}P$)			گرانول ترشحی پلاکت گرانول و ایبل پالاد ترشحی. سلول اندوتلیال تحریک شده	سیالیل لوئیس X: $PSGL_۱$	نوتروفیل، مونوسیت Tسل خاطره و اجرایی
$\beta_۱$ اینتگرین‌ها (عامل اتصال محکم به ماتریکس خارج سلولی)	$\beta_۱\alpha_۱$	$VLA_۱$	$CD_{۴۹}a$ $CD_{۲۹}$	لنفوسیت‌ها		
	$\beta_۱\alpha_۲$	$VLA_۲$	$CD_{۴۹}b$ $CD_{۲۹}$	لنفوسیت‌ها	کلاژن	ماتریکس خارج سلولی
	$\beta_۱\alpha_۳$	$VLA_۳$	$CD_{۴۹}c$ $CD_{۲۹}$	لنفوسیت‌ها	کلاژن	ماتریکس خارج سلولی
	$\beta_۱\alpha_۴$	$VLA_۴$	$CD_{۴۹}d$ $CD_{۲۹}$	لنفوسیت و مونوسیت	$VCAM_۱$ و فیبرونکتین	اندوتلیوم و ماتریکس خارج سلولی
$\beta_۲$ اینتگرین‌ها (عامل چسبندگی لکوسیت به اندوتلیوم و و سایر سلول‌های ایمنی)	$CD_{۱۱}a$ $CD_{۱۸}$ ($LFA_۱$) ($\beta_۲\alpha_۱$)			لنفوسیت نوتروفیل	$ICAM_۱$ $ICAM_۲$ $ICAM_۳$	APCها
	$CD_{۱۱}b$ $CD_{۱۸}$ ($CR_۳$ یا $MAC_۱$) ($\beta_۲\alpha_۲$)			مونوسیت‌ها NK	$ICAM_۱$، $iC_۳b$ فیبرینوژن	PMN MN
	$CD_{۱۱}c$ $CD_{۱۸}$ ($CR_۴$) ($\beta_۲\alpha_۳$)			مونوسیت، PMN NK	$iC_۳b$ فیبرینوژن	PMN MN

فصل

۱۲

ایمنی ذاتی

اجزا سیستم ایمنی در یک نگاه

- **سدهای فیزیکی و شیمیایی، مثل پوست، مخاط و عرق:** لایه ضخیم اولیه در مهار ورود میکروب‌ها و کشتن آن‌ها.

۱. ایمنی ذاتی، خاطره ⊖ ↓↓، گیرنده اختصاصی ⊖، تنوع ↓، تحریک سریع، دفاع اصلی ضدقند، پاسخ اولیه می‌دهد.

- سلول‌ها
  - **پلی‌مرفونوکلئور (PMN)**
    - **۱. نوتروفیل (Neu):** اولین سلول فاز حاد، ضدباکتری و قارچ است.
    - **۲. ائوزینوفیل (EOS):** اولین سلول ضدکرم‌هاست.
    - **۳. بازوفیل (Baso):** شبیه مست‌سل است، در مهار کرم و تحریک آلرژی نقش دارد.
  - **مونونوکلئر (MN)** ← MO (مونوسیت خون) ← MQ (ماکروفاژ بافت) ← اپی‌تلیوئید ← ژانت (اپی‌تلوئید و ژانت، ماکروفاژهای التهابی‌اند).
  - **سلول‌های شبه لنفوئیدی:** (ILC)
    - $NK + ILC_1$ ← تحریک ایمنی سلولی.
    - ILC_2 ← شبیه TH_2 ← محرک آلرژی.
    - ILC_3 ← شبیه TH_{17} ← مهار قارچ و باکتری.
  - **دندرتیک سل (DC)** حرفه‌ای‌ترین عرضه‌کننده‌ی Ag به Tسل هستند.
    - DC پلاسموسیتوئید (PDC)
    - DCهای معمول (کلاسیک)
      - (DC_2)
      - (DC_1) DC عرضه متقاطع
  - **مست‌سل (ماستوسیت)** تحریک آلرژی، مهار کرم‌ها
    - مست‌سل مخاطی
    - مست‌سل همبندی
- **ایمنی محلول:** کمپلمان و پروتئین‌های فاز حاد که در خون هستند.

۲. ایمنی شبیه ذاتی (ILL): لنفوسیت‌های شبه ذاتی‌اند و شامل: B_1، NKT و $T\gamma\delta$ و MAIT هستند.

- دفاع اولیه، تنوع ↓، مرز ایمنی ذاتی و اختصاصی هستند.

۳. ایمنی اختصاصی، خاطره ↑، تنوع ↑، گیرنده اختصاصی دارد، تحریک تأخیری، اکتسابی است.

- **لنفوسیت B:** مولد Ab ضد Agهای خارج سلولی‌اند.
  - B_1: B جنینی‌اند.
  - BFO: B فولیکولار هستند.
  - BMZ: B مارژینال زون طحال
- Bسل تنظیمی: مهار التهاب، مهار تولید Ab
- **لنفوسیت T:** مهارکننده آنتی‌ژن‌های داخل سلولی‌اند و بازوی ایمنی سلولی (CMI) نام دارند.
- **گرانولوم:** اجتماع T و MQ و DC در بافت است و همکاری ایمنی ذاتی و اختصاصی است.
- **لنفوسیت T تنظیمی (Treg):** مهار التهاب، مهار اتوایمنی، تنظیم سیستم ایمنی، حفظ تولرانس

مهم‌ترین تفاوت ایمنی ذاتی و تطبیقی (اختصاصی) در زمان بروز پاسخ، خاطره، تولید، سلول اجرایی و priming است.

سه مکانیسم اصلی ایمنی ذاتی برای مقابله با عفونت‌ها
۱. القای التهاب
۲. القای دفاع ضدویروسی
۳. تحریک ایمنی آداپتیو

مقایسه ویژگی‌های ایمنی ذاتی

ویژگی‌هایی که دارد	۱. گیرنده ثابت، پاسخ عمده به قسمت قندی (پروتئوگلیکان و LPS) ۲. آستانه تحریک پایین، بنابراین سریع پاسخ می‌دهد. ۳. End cell (عدم تکثیر و تمایز) ۴. پخش در کل بدن: مخاط/ بافت (MQ و DC)/ ارگان ثانویه (MQ و DC)- ترشحات (لیزوزویم) لنف و خون (Com) ۵. کشتن سریع: ROI، NO، دفنسین و لیزوزیم ۶. مهم‌ترین منبع تولید سایتوکاین التهابی (IL-۱ و IL-۶ و TNF) ۷. تحریک Tسل‌های التهابی از جمله TH_{17}، گیرنده‌های غشایی- سرمی- سیتوزولی- گیرنده ضدقند جهت پاسخ سریع به قسمت قندی ۸. دارای خاطره اندک که مربوط به گروهی از NKسل‌هاست
ویژگی‌هایی که ندارد	۱. تنوع ندارد و عدم نیاز به بازآرایی ۲. اختصاصیت (ضدمیکروب‌هاست) ۳. به‌علت تولید زیاد و عدم نیاز به گسترش کلونال، پاسخ در زمان کم‌تری ایجاد می‌شود. ۴. تعویض کلاس، جهت سوماتیک بلوغ افینیتی و گزینش RAG^- / TDT^- / VDJ^- ۵. نیاز به مرکز زایگر ۶. اصولا به‌طور مستقیم در اتوایمنی‌ها شرکت ندارند. ۷. مصونیت دائم ۸. ایمنی غیرفعال ۹. دوران القایی و Priming

انواع پاسخ (ایمنی)
۱. ایمنی فعال (active Immunity): پاسخ سیستم ایمنی خود شخص به واکسن (اکتسابی) یا پاسخ سیستم ایمنی خود شخص به پاتوژن (طبیعی) می‌باشد که منجر به تولید خاطره و مصونیت دائم می‌شود. چون سیستم ایمنی خود شخص پاسخ می‌دهد، اختصاصی است.
۲. ایمنی غیرفعال (Passive immunity): دریافت IgG و IgA از شیر مادر (طبیعی) یا دریافت IVIG برای درمان (اکتسابی) که در هر دو حالت مصونیت موقت می‌دهد و خاطره ایجاد نمی‌شود. سیستم ایمنی خود شخص پاسخ نمی‌دهد. ایمنی گذرا می‌دهد. مثل CART.

✓ ایمنی فعال و غیرفعال هر دو مصونیت اختصاصی و بهبودی ایجاد می‌کنند. اما مصونیت غیرفعال (passive) گذرا است و خاطره ندارد.
Regulation (homeostasis) contraction تنظیم و مهار معنی دارد.

تعداد لکوسیت‌ها و سلول‌های خونی

	بازوفیل	>	EOS	>	MO	>	لنفوسیت	>	نوتروفیل	=	WBC
	۴۰		۲۰۰		۳۰۰		۲۵۰۰		۴۴۰۰		mm^3 ۷۴۰۰
	< ٪۱		٪۱-۴		٪۲-۸		٪۲۰-۴۰		٪۴۰-۶۰		۴۵۰۰-۱۱۰۰۰

انواع پاسخ ایمنی
۱. پاسخ نوع I ایمنی سلولی: DTH، مهار عوامل داخل سلولی، مهار تومور، ایمنی نوع یک شامل اجزای زیر است:
ILC_1، NK، TH_1، IL-۲، IFNγ، MQ_1، Ag_1، $PAMP_1$
۲. پاسخ نوع II ایمنی هومورال: مهار کرم، تحریک آلرژی، شامل اجزای زیر می‌باشد:
ILC_2، MQ_2، TH_2، IL-۴، IL-۱۳، $PAMP_2$، Ag_2
۳. پاسخ نوع III التهاب: مهار قارچ، مهار باسیل کپسول‌دار خارج سلولی، التهاب حاد، چرک، مهار عوامل خارج سلولی، شامل موارد:
ILC_3، TH_{17}، LTi، Neu، $CXCL_8$، IL-۱۷، IL-۲۱، GRo

سدهای اپی‌تلیال (فیزیکی)
۱. پوست: هرچه کثیف‌تر، پر فلورتر، مقاوم‌تر، و آلرژی کم‌تر و عفونت کم‌تر.
۲. مخاط: هرچه کثیف‌تر، IgA بیش‌تر، تولرانس بیش‌تر، Treg بیش‌تر.

فصل ۱۴

ایمنی موضعی

ویژگی‌های ایمنی ناحیه‌ای

ناحیه	ویژگی‌های خاص	ساختارهای آناتومیک خاص	سلول‌ها یا مولکول‌های تخصصی؛ عملکردها
سیستم معدی-روده‌ای	تحمل به آنتی‌ژن‌های غذایی تحمل به فلور میکروبی کومنسال اما پاسخ‌دهنده به پاتوژن‌های نادر سطح مقطع وسیع	لوزه‌ها پلاک‌های پیر فولیکول‌های لامینا پروپریا	سلول‌های اپی‌تلیال روده: ترشح موکوس سلول‌های M: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های داخل لومن سلول‌های پانت (Paneth): تولید دیفنسین IgA ترشحی و IgM: خنثی‌سازی میکروب‌ها در لومن زیرگروه‌های سلول دندرتیک: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لومن، نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لامینا پروپریا، القای تحمل سلول T، فعال شدن سلول‌های T مجری، القای تعویض کلاس IgA در سلول‌های B، ایجاد فنوتیپ‌های لانه‌گزینی روده‌ای در سلول‌های B و T
سیستم تنفسی	برخورد با مخلوطی از پاتوژن‌های موجود در هوا و میکروب‌ها و ذرات بی‌ضرر	لوزه‌ها آدنوئیدها	سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی مژه‌دار: تولید موکوس و دفنسین و حرکت موکوس با میکروب‌ها و ذرات به دام افتاده به سمت خارج راه‌های هوایی IgA ترشحی، IgM و IgG: خنثی‌سازی میکروب‌ها بیرون از سد اپی‌تلیال
سیستم ایمنی جلدی	سطح مقطع وسیع	سد اپی‌تلیال سنگ‌فرشی منطبق کراتینیزه	کراتینوسیت‌ها: تولید کراتین، ترشح سایتوکاین و دفنسین لانگرهانس: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های اپیدرم زیرگروه‌هایی سلول‌های دندرتیک: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های درم و القای تحمل سلول T؛ فعال‌سازی سلول T مجری و ایجاد فنوتیپ لانه‌گزینی پوست در سلول‌های T

تعداد لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف انسانی

بافت‌های مختلف	تعداد لنفوسیت‌ها
غده لنفاوی	۱۹۰×۱۰^{۹}
طحال	۷۰×۱۰^{۹}
روده	۵۰×۱۰^{۹}
مغز استخوان	۵۰×۱۰^{۹}
ریه	۳۰×۱۰^{۹}
پوست	۲۰×۱۰^{۹}
خون	۱۰×۱۰^{۹}
کبد	۱۰×۱۰^{۹}

تعداد لنفوسیت: کبد= خون < پوست < ریه < مغز استخوان=روده < طحال < غده لنفاوی

ایمنی موضعی

- ایمنی در سیستم معدی- روده‌ای
  - یک سد فیزیکی در برابر محیط خارجی
  - زیر اپی‌تلیوم ← بافت همبندی سست در روده ← لامینا پروپریا
    - لامینا پروپریا شامل
      - عروق خونی
      - عروق لنفاوی
      - بافت لنفاوی مرتبط با مخاط (بافت لنفاوی مخاطی)
      - نسبت Tسل‌های تنظیمی $Foxp_3$ نسبت به Tسل‌های CD_4^+، در آستر مخاط (LP) دو برابر است و بیش‌تر از سایر بافت‌ها است.
- انواع سلول‌های اپی‌تلیال عبارتند از:
  - سلول‌های اپی‌تلیال
    - پاسخ به عوامل بیماری‌زا، دارای انواع TLR و AMPاند.
    - عمل به میکروب‌های کومنسال
    - نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌ها و انتقال به سیستم ایمنی اکتسابی
  - سلول‌های جامی ترشح‌کننده مخاط (گابلت)
    - منبع اصلی و دائمی تولید موکوس
    - قرار گرفته در بالای پرزهای روده
    - انتقال Ag به زیرمخاط و گرفتن SIgA جاذب ترشح‌کننده سایتوکاین
  - سلول‌های M
    - دارای GP_2 و دکتین برای گرفتن میکروب‌ها هستند.
    - فاگوسیتوز و اندوسیتوز دارد در حالت نرمال MHCII ندارد.
    - برداشت‌کننده آنتی‌ژن و انتقال به زیرمخاط بدون عرضه Ag
    - در ناحیه تخصص یافته گنبدی شکل (dome) قرار دارند.
    - عامل انتقال سالمونلا تیفی، HIV و یرسینیا به زیرمخاط‌اند.
    - میکروفولد سل نام دارد و گلیکوکالیکس نازک دارد.
    - در FAE قرار دارد و روزنه دارد./ بالای پلاک پیر و LIF است.
  - سلول‌های پانت (Panethe)
    - مهم‌ترین ترشح‌کننده پپتیدهای ضد باکتریایی (AMP) هستند.
    - در انتهای کریپت‌های روده کوچک قرار دارند.
    - مولد α دفنسین و تریپسین (جهت هضم دفنسین) است.
  - Tuft cell (اپی‌تلیال تخصص یافته)
    - تولید میزان زیادی از IL-۲۵
    - تحریک تولید IL-۱۳ از ILC_2
    - به‌وسیله IL-۱۳ تحریک‌کننده گابلت‌سل‌ها جهت ترشح موکوس
    - محرک رشد و تمایز HSC در روده هستند.

- سلول‌های اپی‌تلیال دارای اتوفاژی بالا و NLR فراوان هستند.
- اتوفاژی توسط NOD_1 و NOD_2 تشدید می‌شود.
- جهش در NOD_2، $ATG_{16}L_1$ و $IRGM_1$ مستعدکننده کرون است (این جهش‌ها در پانت‌سل رخ می‌دهد).
- سلول‌های اپی‌تلیال دارای انواع TLR هستند.

- موسین
  - چندین نوع پروتئین شدیدا گلیکوزیله هستند. ایجاد یک سد فیزیکی چسبناک در مخاط می‌کنند.
  - ممانعت از تماس میکروب‌ها با سلول‌های مجرای گوارش هستند.
  - عملکرد به‌عنوان تله (Decoy) دارند.
  - پوشاندن سطح راسی سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش شامل: MUC۱، MUC۳AlB، MUC۱۲,۱۳، MUC۱۷
  - ترکیب با گلیکولیپیدهای گوناگون ← ایجاد یک لایه ماکرومولکولی متراکم بر سطح سلول‌ها به نام گلیکوکالیکس ← ممانعت از تماس میکروب‌ها، یک سد فیزیکی هستند.

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی
آناهیـد گستـر خـلیـلی

نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	سبزوار (آقای شریفان)	۰۹۱۰۱۷۱۱۸۷۲
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	شاهرود (آقای سلمانی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱
ارومیه (آقای آرمیون)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹
اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
اصفهان (آقای کیانی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	فسا (خانم شعبانی)	۰۹۱۹۳۷۱۳۷۴۲
اهواز (آقای دکتر رضازاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹
ایلام (آقای دکتر بوچانی)	۰۹۱۹۰۹۸۰۳۱۸	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷
بروجرد (آقای احمدی‌صدر)	۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶	کرمان (خانم ضمانتی‌یار)	۰۹۱۳۱۹۸۱۲۷۰
بم (خانم سرحدی‌نژاد)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۹	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
بیرجند (آقای دکتر بهروان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	کوهدشت (خانم یاریان)	۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰
تبریز (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	گرگان (آقای شاه‌علی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷
جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
جیرفت (خانم دکتر محمدی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰	مشهد (خانم دکتر شجاعی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۴
خرم‌آباد (خانم میر)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
رشت (خانم تنها)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳	نیشابور (آقای موسوی)	۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸
رفسنجان (آقای یوسفی)	۰۹۱۹۶۸۲۹۲۸۰	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴
زاهدان (آقای مهمان‌دوست)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵	همدان (آقای سوری)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵
زنجان (خانم دکتر هوشیار)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	یاسوج (آقای مرتضوی)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۴
ساری (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	یزد (خانم آزاد)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳