

منظره سلولی منتز آنتی کرها

دکتر احمد مسعود *

شده تسهیل یافته است. از طرف دیگر استفاده از ایمونوفلئورسانس و یا اوتورادیوگرافی بعد از نشاندار کردن بامواد رادیوایزوتوپ مثل ید ۱۲۵ و یاداخل نمودن کربن ۱۴ در ترکیب اسیدهای آمینه تشکیل دهنده ایمونوگلوبولینها و بالاخره کاربری میکروسکوپ الکترونیك بعد از استفاده از مواد مئ Ferritine - پروکسیداز یاسیتوکرم تحقیق را در این زمینه راحت تر نموده است.

اصولاً سه نوع سلول درواکنشهای ایمنی دخالت مینمایند:

- ۱- سلولهای دستگاه رتیکولو آندوتلیال ۲- لنفوسیتها،
- ۳- پلاسموسیتها
- ۱- سلولهای دستگاه رتیکولو آندوتلیال و شاخه بازآورنده

بمحض اینکه آنتی ژن وارد بدن شد بوسیله برخی سلولها مثل سلولهای چندهسته ای، منوسیتها، سلولهای جدارعروقی، ماکروفاژها، هیستوسیتها جذب میشود. بسیاری از این سلولها فقط بطور ساده تغییراتی در آنتی ژن ایجاد مینمایند.

دخول در سلول یا آندوسیتوز بوسیله فاگوسیتوز، پینوسیتوز و یا میکرو پینوسیتوز انجام میگردد، بین سلولهای فوق که به سیستم Reticulo-his tiocytaires یا S.R.H تعلق دارند، ماکروفاژها نقش ویژه ای را ایفا میکنند. این سلولها آنتی کر نمی سازند و بنظر هم نمیرسد که پیشقراولان یا « Precurseurs » های پلاسموسیتها باشند. ولی دلایل متعدد نشان میدهند که نقش بزرگی را در ایمنی ایفا مینمایند، از جمله میتوان گفت ماده ای که بوسیله سلولهای فوق خورده میشود قدرت ایمنی بخشی بیشتری از همان ماده که در جریان خون باقی میماند خواهد داشت، وسایلی که آندوسیتوز

از زمانیکه آنتی ژن وارد بدن میشود تا وقتیکه پاسخ ایمونولوژیکی بصورت آنتی کرهای هومورال (humorale) و یا سلولی ظاهر میشود واکنشهای بسیار پیچیده ای در سیستم لنفاوی بدن انجام میگردد. بجهت تجزیه واکنشهای فوق « Medawar » مراحل مختلفی را پیشنهاد نموده که مجموعاً از یک شاخه بازآورنده - یک واکنش در مرکز لنفاوی - و بالاخره یک شاخه بازبرنده تشکیل یافته است. چنانچه بخواهیم مطالعه خود را در سطح سلولی انجام دهیم میبایست از اصطکاک آنتی ژن با سلول شروع و به ارتباط بین سلولها، تغییر یافتن و تقسیم شدن سلولی و بالاخره سنتز پروتئینیک ختم کنیم.

هر آنتی کر ملکول ایمونوگلوبولینی است که قادر به اتصال اختصاصی با آنتی ژن مربوطه میباشد - انرژی این پیوند خصوصیت آنتی کر را مشخص میسازد - در آزمایشاتی که ذکر خواهد شد سعی شده که منشاء و خصوصیت آنتی کر مشخص بشود، این خصوصیت در ساختمان اولیه یعنی سکانس « Sequence » اسیدهای آمینه تشکیل دهنده قسمت متغیر زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلوبولین نهفته است، با این حال خیلی زود متوجه پیچیدگی مسئله با یادآوری این نکته خواهیم شد که برای یک شاخص آنتی ژنیک با ساختمانی بسیار ساده مثل دینیترو فنیل اکتالیزین - Dinitro phenylocatolysine، بدن آنتی کرهای متعددی با میل ترکیبی متفاوت خواهد ساخت.

شکل ظاهری سلولهای صلاحیتدار در ایمنی

مطالعه سلولهایی که درواکنشهای ایمنی دخالت مینمایند بعلا استفاده از آنتی ژنهای خالص و از نظر ساختمان شیمیائی مشخص

* گروه میکروشناسی و ایمونولوژی - دانشگاه تهران

۲- لئفوسیت‌های بزرگ « Pyroninophile » . با هسته‌ای روشن ، کروماتین پراکنده و نوکلئولهای بسیار آشکار ، سیتوپلاسمشان بشدت بازوفیل بوده پر است از ریبوزوم‌هایی که بشکل « Rosettes » قرار گرفته‌اند ، سلولهای فوق عاری از دستگاه رتیکولواندوپلاسمیک منظم میباشند .

۳- لئفوسیت‌هایی که بین دودسته قرار دارند عبارتند از لئفوسیت‌های متوسط ، لئفوبلاست‌ها و غیره

سلولهای فوق دائم در میتوز هستند . « Govans » با کمک نشانه‌های رادیوایزوتوپ مشخص نمود که این سلولها دائم از لئفوسیت‌ها به سلولهای بزرگ « Pyroninophile » و برعکس تبدیل میشوند .

۳- پلاسموسیت‌ها

سلولهای فوق یا سلولهای تولید کننده آنتی کراسمان مخصوصی دارند ، هسته آنها بیضوی است که از مرکز بطرف جدار داخلی سلول تمایل دارد و محتوی ۶ تا ۸ دانه کروماتین بوده ، شبکه‌ارگاستوپلاسمیک آنها بسیار تکامل یافته ، دارای پلی‌ریبوزوم های متعدد بوده که در طول دستگاه رتیکولواندوپلاسمیک قرار دارند و بالاخره جسم گلژی « Golgi » آنها بسیار تکوین یافته و حاوی میتوکندریهای بزرگ است . کار این سلولها سنتر، ترشح و خارج نمودن آنتی کرهاست . مراحل مختلفی از تکوین سلولهای فوق را میتوان مشاهده نمود که از پلاسموسیت‌های کوچک شروع و به پلاسموسیت‌های بزرگ ختم میشوند . مطالعه جایگزینی داخل سلولی آنتی کرها میتواند با استفاده از پراکسیدازنزد حیوانات بوسیله میکروسکپ الکترونیک انجام گیرد (Leduc) . نتایج این مطالعات نشان داده که آنتی کرها ابتدا در فضای خارجی هسته سلولی و سپس در طول رتیکولواندوپلاسم و بالاخره در کیسه‌های ترشحی بشکل دانه‌هایی مشاهده میشوند .

مطالعه دینامیک تولید آنتی کر

با بهره برداری از روشهای جدید میتوان نقش هر کدام از سلولها را در تولید آنتی کر مشخص ساخت . از میان روشهای فوق چهار روش زیر جالبتر هستند:

۱- روش میکروگوت « microgoutte » با استفاده از این روش مبادرت به جدا نمودن يك سلول نموده و پس از آن آنتی کرهای آزاد شده در محیط را اندازه میگیرند . با همین روش توانسته‌اند اثربك و ویروس را خنثی کنند با اینکه فقط يك باکتری را آگلوتینه نمایند . (Nossal-Lederberg 1958)

۲- روش ایمونوفلوئورسانس - « Coons » با استفاده از همین روش بطریق « ساندویچ » مطالعات خود را بر روی يك آنتی ژن خالص شده انجام داد ولی بعداً « Pernis » با بهم پیوندی

را افزایش میدهند مثل پلیمریزاسیون آنتی ژن ، آگرگاسیون آنتی ژن بوسیله حرارت (Agregation) ، پرسپیتاسیون آنتی ژن بوسیله مواد مختلف مثل آلن « Alun » . استفاده از آدجوانها « Adjuvants » ، تولید آنتی کر را نیز افزایش میدهد . بعلاوه دریافت پاسخ اولیه « Reponse primaire » بصورت « in-vitro » جز با حضور ماکروفاژ انجام پذیر نیست .

جایگزینی آنتی ژن در غده لنفاوی در دو قسمت انجام میگردد :

۱- منطقه مرکزی یا Medulaire

۲- منطقه غشائی یا Corticale

هر نوع آنتی ژن با هر نوع مشخصات و هر نوع قدرت ایمنی - بخشی چند دقیقه بعد از تزریق در داخل ماکروفاژهایی که در سینوس مرکزی « Sinus medulaire » قرار دارند جای میگردد . این موضوع با تحقیقاتی که بر روی بخشهای مختلف سلولی از جمله لیزوزوم « Lysosomes » ماکروفاژها انجام گرفته بحوبی مشخص شده است . مع الوصف نقش این ماکروفاژهای بخش مرکزی غده لنفاوی هنوز بطور مطمئن در ایمنی بخشی معین نشده است .

از طرف دیگر بخش کوچکی از آنتی ژن بر روی ماکروفاژهای دندرتیک « dendritique » فولیکولهای غشائی ثابت میشود . ساختمان مولکولی - بارالکترواستاتیک آنتی ژن « opsonisation » خصوصاً بوسیله حضور مقدار کمی آنتی کر ثابت شده بر روی سطح سلولی ، نقش مشخص کننده ای را در این نوع جایگزینی ایفا مینماید . در این مرحله که آنتی ژن بر روی سطح ماکروفاژ باقی میماند پیوندهای تشریحی « Anatomiques » بسیار قوی بین ماکروفاژ لئفوسیتها و پلاسموسیتها بوجود خواهد آمد و تشکیل جزائر « ilots » لئفوتیدی یا جزائر پلاسموسیتی را خواهد داد که بدان اصطلاحاً « Cluster » میگویند (Thiery) . تشکیل جزائر فوق در ایمنی بخشی خواه اولیه و خواه ثانویه « Immu- nisation Primaire et secondaire » تأثیر زیادی دارد .

۲- لئفوسیت‌ها

در اصطلاح ماکروفاژها ، لئفوسیت‌های مختلفی را میتوان مشاهده نمود :

۱- لئفوسیت‌های کوچک ، سلولهای متحرکی هستند که در جریان خون گردش میکنند ، تمییزات زیادی ننموده ولی هسته‌ای با کروماتین غلیظ داشته ، سیتوپلاسم آنها کم بوده و ارگانیت « organites » های موجود در داخل سیتوپلاسم آنها نیز زیاد نیست . این سلولها قادر به انجام میکروپینوسیتوز بوده ولی قدرت فاگوسیتوز ندارند .

روش فوق وروش « autoradiographie » با استفاده از اسید های نوکلئیک نشاندار از یک طرف و اسیدهای آمینه نشاندار از طرف دیگر نقش اسیدهای فوق را در سنتز آنتی کر هام مشخص ساخت.

۳- روش پلاک یا پلاژ همولیز، که عبارت از مشاهده سلولهای است که در حضور کمپلمان قادر به همولیز گلبولهای قرمز در محیط لیز هستند (Jerne - Ingraham, Bossard ۱۹۶۳)، روش فوق به روش مستقیم معروف است که قادر به نشان دادن همولیزین ۱۹S با IgM میباشد.

در این مورد ۳ تا ۶ مولکول همولیزین ۱۹S کافی است تا در حضور کمپلمان همولیز را مشاهده نمایم و حال آنکه برای مشاهده چنین پدیده ای با آنتی کر ۷S حدود ۶۰۰۰ مولکول لازم است اما با تغییر مختصری در تکنیک فوق که بر روش غیر مستقیم معروف شده میتوان آنتی کرهای ۷S را مشاهده نمود و آن عبارتست از اضافه نمودن آنتی کر آنتی ایمنو گلوبولین ۷S به محیط که علاوه بر نشان دادن آنتی کر ۷S اثر آنرا نیز افزایش میدهد. (Dresser ۱۹۶۵).

۴- روش Immunocytoadherence - یا روش Rosettes که عبارتست از مطالعه سلولهای که قادر به آگلوتینه کردن گلبولهای قرمز خون در محیط مایع بدور خود هستند. (Biozzi - Zaalberg ۱۹۶۴)

آزمایشهای In-vivo

با استفاده از روشهایی که در پیش یاد آور شدیم ابتدا به مطالعه سلولهای لنفوئیدی حیواناتی که بوسیله گلوبولهای قرمز گوسفند بصورت « in-vivo » ایمن شده اند میپردازیم و بدین وسیله به نکات جالبی برخورد مینمائیم.

۱- سلولهایی که بوسیله روشهای پلاک همولیز و روزت تشخیص داده اند بسیار هتروژن هستند در این میان لنفوسیتهای کوچک، متوسط حتی پلاسما سیت نیز دیده میشوند.

۲- در تقسیم و افزایش سلولی ابتدا یک مرحله لاتانس « Latence » دیده میشود که متعاقباً منجر به افزایش شدید سلولها شده مثلاً در مدت ۷ تا ۹ ساعت تعداد سلولها دو برابر میشوند سپس این افزایش سلولها به حد ماکزیم میرسد و بالاخره بر حسب آنتی ژن دیر یا زود کاهش مییابد. منحنی پلاکهای ۷S حداقل ۲۴ ساعت تأخیر نسبت به پلاکهای ۱۹S نشان میدهد و بعلاوه پائین آمدن آن نیز کندتر است.

۳- مقدار آنتی کر ۱۹S و ۷S که در داخل پلاسمای حیوانات اندازه گرفته میشود افزایش شدیدی را نشان میدهد و بهمان نسبت تعداد پلاکهای همولیز و روزتها زیاد میشوند، اما از پنجمین روز منحنی مربوط به مقدار آنتی کر و سلولهای تشکیل دهنده پلاک همولیز از هم دیگر جدا میشوند بدین معنی که منحنی سلولهای تشکیل دهنده آنتی کر آهسته تر از منحنی سلولهای تشکیل

دهنده پلاک همولیز پائین میآید.

۴- مختصات ماکزیم و در بعضی شرایط شیب منحنی پلاک همولیز تابع مقدار آنتی ژنی است که برای ایمن نمودن بکار میرود بعد از دومین تزریق آنتی ژن زمان Latence کاهش مییابد ولی شیب منحنی همان شیب قبلی است و ماکزیم گاهی خیلی بالاتر قرار میگیرد و سلولهای مربوط به آنتی کر ۷S نسبت به سلولهای تشکیل دهنده آنتی کر ۱۹S ارجحیت دارند.

(پاسخ ثانوی یا secondaire یا Reponse Anamnestique)

۵- توزیع محلهای دریافت پلاک همولیز و روزت در اعضاء لنفاوی بستگی به راه ورود آنتی ژن در بدن دارد. بعد از تزریق داخل وریدی پاسخ مربوطه بوسیله سلولهای طحالی و بعد از تزریق زیر جلدی یا داخل عضلانی پاسخ مربوطه بوسیله سلولهای غدد لنفاوی منطقه ای جستجو میشود. با این حال حدود ششمین روز ایمنی تعدادی روزت با استفاده از سلولهای جریان خون میتوان بدست آورد که بعد از چندی میتوان روزت را بوسیله سلولهای غدد لنفاوی و سلولهای مایع پری توان ایجاد کرد. (Biozzi)

۶- در حیوانات طبیعی قبل از تزریق آنتی ژن - سلولهایی وجود دارند که تشکیل پلاک همولیز (بتعداد حدود ۵/۱۰۰۰ در ۱۰۰۰)

و روزت (بتعداد حدود ۳/۱۰۰۰ در ۱۰۰۰) را میدهند. تعداد این سلولها در نوزادان کم بوده ولی در حیوانات Germ - Free

(یعنی در حیواناتی که از اصطکاک آنتی ژنیک دورنگه داشته شده اند) که اعضاء لنفاوی آنها رشد زیادی نکرده است تناسب روزت و

یا پلاک همولیز بر ۱۰۰۰ سلول همان مقداری است که گفته شد اما تعداد مطلق آن خیلی کمتر است. وقتی منحنی بدست آمده را

با منحنی اصلی مقایسه کنیم تعداد سلولهایی که بوسیله آنتی ژن در

افزایش ستون سلولی برانگیخته شده اند مشخص میشود (antigen sensitive cells) و این تعداد کمتر از تعداد

پلاک همولیز و یا روزت های طبیعی است. در حال حاضر هیچ

وسیلای وجود ندارد تا دخالت antigen sensitive cells را در آنها بدانیم. با این حال تجربیات فوق نشان میدهد که سنتز

آنتی کرهایی که بعد از ورود یک آنتی ژن صورت میگیرد همیشه مرادف با افزایش تعداد سلولهای تولیدکننده این آنتی کرها

میباشد. بعلاوه روشهای موجود تا آن اندازه حساس نیستند که بتوان تغییرات حاصل در هر سلول را از نظر تعداد آنتی کر

مشاهده کرد.

آزمایشهای In-vitro

برای تشخیص بهتر مکانیسم افزایش سلولی در جریان

پاسخ اولیه و ثانویه مبادرت به تولید ناقص و باکامل آن در یک سیستم کشت سلولهای لنفوئیدی در لوله آزمایش مینمائیم. نتایج اولیه

در این راه بوسیله R. Dutton بدست آمده افزودن آنتی ژن که

این پدیده ممانعت بوسیله آنتی کر یک موضوع Feed-bak ساده در حد یک سلول همانطور که باروشهای پلاک همولیز و روزت آنها را نشان داده اند نیست. آنتی کرهای γS تحت شرایطی خواه *in-vitro* و خواه *in-vivo* تعداد سلولهای تولیدکننده γS را کاهش میدهند. در مورد نقش آنتی کرهای γS بسیار بحث شده و مشاهده گردید که نقش آن بر حسب آنتی ژن مصرف شده تفاوت مینماید. Jerne بدان نقش تحریک کننده میدهد ولی Moller آنرا ممانعت کننده مینامد. ظهور آنتی کر در جریان خون بهنگام ایمنی بخشی کاهش تعداد سلولهای تشکیل دهنده پلاک همولیز و روزت را بیان مینماید. نتایج حاصل در جریان پاسخ اولیه بصورت *in-vitro* نشان میدهد که افزایش سلولی تا زمانی که آنتی ژن بصورت آزاد و مؤثر وجود دارد باقی میماند و جلوگیری آن بوسیله آنتی کر، نشان دهنده از میان رفتن آنتی کر است.

بنابر این میتوان گفت که یک رقابت در سطح آنتی ژن بین سلولهای هدف یا سلولهای حساس به آنتی ژن و آنتی کر ساخته شده وجود دارد و بنابراین میل ترکیبی آنتی کرها در جریان ایمنی افزایش مییابد و غلظت آنتی ژن بهمان اندازه که تشکیل آنتی کرهای اولیه بالامیرود کاهش پیدا میکند (Jerne, Eison, Siskind) و بدین صورت فقط سلولهای حساس به تحریک شدن بوسیله غلظت کم آنتی ژن افزایش مییابند. مسئله بصورت دیگری قابل بیان است و آن اینکه سلولهای فوق در سطح خود پذیرنده-هائی دارند که میل ترکیبی آنها با آنتی ژن، مشابه آنتی کرهائی است که بعداً بوسیله سلولهای نوزاد از همان ستون سلولی ایجاد میشوند و بدین ترتیب هترورژن بودن آنتی کرهائی که بعداً تزریق یک آنتی ژن ساخته شده اند، هترورژن بودن سلولهای تحریک شده بوسیله همین آنتی ژن را روشن میکنند.

بعلاوه ایمن نمودن با مقادیر ضعیف آنتی ژن باعث ایجاد آنتی کر-هائی با میل ترکیبی بالامیشود و حال آنکه بعد از صرف مقادیر بالائی از آنتی ژن غلظت آنتی کرهای حاصل بسیار بالا بوده ولی از میل ترکیبی ضعیفی برخوردارند.

منظره ژنتیکی و ملکولی سنتز آنتی کرها

« یک سلول فقط یک نوع آنتی کر میسازد »

در مورد موضوع فوق مدتها بصورت گوناگون اظهار نظر میشده است ولی با اصلاح روشهای مطالعه در حال حاضر بااطمینان بیشتری در این مورد صحبت میشود.

Nossal با استفاده از روش *microgoutte* نشان داد حیوانی که با آنتی ژنهای متعدد ایمن شده است مخلوطی از آنتی-کرهای متعدد میسازد ولی ۹۸٪ سلولهای جدا شده تولید

حیوان بدان وسیله ایمن شده است بیک سویه سلول طحالی اجباراً تولید *ARN* و *ADN* (اسید ریبونوکلئیک و اسید دنا کسی - ریبونوکلئیک) مینماید که اسیدهای فوق بوسیله پیشتر اولان یا « Precurseurs » های نشاندار اندازه گرفته میشوند. هر عملی که این سنتز را از میان ببرد مثل اشعه x با مقدار ۱۵۰۰۰ Rads، افزودن آنتی متابولیت یا آنتی بیوتیک و غیره افزایش سلولی را نیز حذف مینماید. وارد کردن یک اسید آمینه نشاندار در محیط کشت منجر به دریافت آنتی کر نشاندار در محیط محلول روئی خواهد شد. خصوصیت آنتی ژنیک این ایمنی بخشی در این پاسخ ثانوی درست مانند موردی است که بوسیله سیستم هاپتن کاریر (Hapten - Carrier) مورد مطالعه قرار میگردد مثلاً اگر حیوانی بوسیله دی نیترو فنیل - آلبومین گاوی ایمن شده باشد دریافت پاسخ ثانوی بصورت *in-vitro* منوط به استفاده همین ماده فوق است. چنانچه هاپتن دی نیترو فنیل بر روی پروتئین دیگری پیوند خورده مورد استفاده قرار گیرد پاسخی بر علیه آلبومین گاوی دریافت نخواهد شد برعکس آنتی کر ساخته شده فقط مخصوص هاپتن بوده و میتواند با گروپمان دی نیترو فنیل که بر روی هر پروتئین دیگر ثابت شده باشد رسوب بدهد.

R. Dotton در سال ۱۹۶۷ توانست پاسخ اولیه کاملی را بصورت *in-vitro* بکمک سلولهای طحالی طبیعی موش که در حضور گلبول قرمز گوسفند کشت داده شده بودند بدست بیاورد، مصنوعیت هر روز با شمارش سلولهای طحالی که قادر به تشکیل پلاک همولیز با گلبول قرمز گوسفند در محیط ژلوز میباشند اندازه گرفته شدند (P.F.C یا Plaque forming cells) زمان لاتانس و قسمت پائین رونده منحنی افزایش پلاک همولیز در حالت *in-vitro* و *in-vivo* مشابه هم بودند ولی منحنی حاصل از مطالعه *in-vivo* در چهارمین روز نقطه اوج خود را نشان میدهد. این حالت در روش *in-vitro* بعد از چهارمین روز بوقوع میپیوندد. مطالعه این روش دلایل متعددی بر له نظریه افزایش *clonale* سلول-های تولید کننده آنتی کر ارائه میدهد. بوسیله همین آزمایش است که نشان داده اند دو آنتی ژن بدون واکنش متقاطع، دو گروه سلولهای جدا از هم را تحریک میکنند.

نقش مصرف پاسیو آنتی کر در جلوگیری از ایجاد آنتی کر

J. Uhr در سال ۱۹۶۱ با استفاده از فازتتا ۱۷۴-X و مصون نمودن موش، نشان داد که مصرف غیر فعال آنتی کر γS در جریان ایمنی بخشی جلوی ساخت و تولید آنتی کر γS را میگیرد. نتایج فوق امکان درک اینکه چگونه آنتی کرهای γS جای آنتی کرهای γS را تدریجاً در جریان پاسخ اولیه بوسیله آنتی ژنهای متعدد میگیرند روشن ساخت.

(Good) ، در پستانداران نقش دقیق تیموس (Miller) و تشکیلات لنفوئیدی مجرای گوارشی (Cooper) ، در کنترل سلولهای فوق بخوبی مشخص نشده و احتمالاً بستگی به طبیعت ماده ایمنی-بخش دارد .

برای بعضی از آنتی ژنها حضور مقارن سلولهای با منشأ تیموس یا حداقل تابع تیموس و سلولهای با منشأ مدولر برای ایمن نمودن ضرورت دارد (Miller) . تعداد سلولهای پیشقراول هر بار که يك ماده ایمنو نوپرسور (Immunodepressur) یا اشعه X استفاده میشود ، همگام تجدید حیات ساختمان لنفاوی افزایش مییابد و در غیاب تیموس این تجدید حیات تأخیر دارد و یا انجام نمیگیرد .

این دلایل تجربی امکان میدهند که سلولهای پیشقراول را جزء لنفوسیت های گردش کننده در جریان خون بدانیم (Cowans) و از اینکه بوسیله آنتی ژنها تحریک میشود نمیتوان گفت که در سطح آنها پذیرنده هائی قرار گرفته که از جنس آنتی کر است .

واکنش بینابینی ماکروفاژ و سلول پیشقراول

نقش ماکروفاژها در القاء پاسخ اولیه بخاطر منظره ظاهری جزائر لنفوئیدی تخمین زده شد ، این موضوع بوسیله آزمایشات in-vivo توسط Mitchison ، Galliy ، Feldman ، Askonas از یکطرف و آزمایشات in-vitro توسط Fishman و Talmage از طرف دیگر مورد تأیید قرار گرفت . با این حال طبیعت این واکنش بینابینی و نقش اصلی ماکروفاژ بطور وضوح مشخص نشده است . Unanue و Humphrey ضمن مطالعه مصنوعیت موشها با هموسیانین های مختلف مشاهده نمودند که قسمتی از ماده فوق در تمام دوره ایمنی بر سطح ماکروفاژ ثابت میماند بنابراین نقش اساسی ماکروفاژها معرفی آنتی ژن تحت شکلی که بتواند بر روی سلولهای پیشقراول ثابت شده و باعث تحریک آنها بشود خواهد بود مع الوصف نقش فوق فقط برای بعضی از آنتی ژنها انجام پذیر بوده بعلاوه ممکن است ماکروفاژ با تحویل ملکول تحریک کننده و یا ملکول depressoire که احتمالاً يك اسید نوکلئیک خواهد بود باعث تحریک سلولهای لنفوئیدی که آنتی ژن را بر سطح خود ثابت نموده اند بشود (Bona, Friedman, Alder, Fishman) . بنابراین بر مبنای این نظریه خصوصیت این واکنش بینابینی بستگی مستقیم به خود تحریک نخواهد داشت بلکه مربوط به اتصال بین ماکروفاژ و لنفوسیت خواهد بود و فقط لنفوسیت هائی که بر روی سطح خود پذیرنده اختصاصی نسبت به آنتی ژن حاضر بر روی جدار خارجی ماکروفاژ را دارند تحریک خواهند شد .

آنتی کرهائی با يك خصوصیت مینمایند . مطالعه سینتیک پاسخ اولیه نشان میدهد بین دو آنتی ژن که هیچگونه واکنش متقاطع سرو لوژیک چه در حالت in-vivo (Jerne) و چه در حالت in-vitro (Dutton) ندارند هیچگونه رقابتی دیده نمی شود . مشاهده روزت در حیوانات ایمن شده با دو نوع گلبول قرمز نشان میدهد که بسیاری از روزتهای مختلط از سلولهای تشکیل یافته اند که بطور غیر فعال آنتی کر سیتوفیل را دور خود ثابت نموده اند . « Biozzi » و همکارانش با استفاده از روش ایمنو فلوئورسانس در عدد لنفاوی ۱۵۶۹ حیوان که با دو نوع آنتی ژنی که هیچگونه واکنش متقاطع نداشتند (مثلاً دی نیتروفنیل پلی لیزین ، و سرم آلبومین گاو) حتی يك سلول که دو نوع آنتی کر با خصوصیت های مختلف ایجاد کند پیدا ننمودند . علاوه بر دلایل فوق تجربیات دیگری نیز انجام شده که هموژن بودن ایمنو-گلوبولین های ساخته شده بوسیله يك سلول را نشان میدهد از آن جمله با استفاده از ایمنو فلوئورسانس بکمک دو آنتی سرم اختصاصی نشان داده اند که زنجیرهای کاپا (K) و لاندا (λ) بهیچوجه در يك سلول ساخته نمیشوند (Berneji ۱۹۶۴) و یا اینکه نشانهای آلوتیپیک زنجیره های سنگین مثل Aα₁ Aα₂ (Cebra ۱۹۶۶) و یا زنجیره های سبک مثل B₄ و B₅ (Perins ۱۹۶۵) هیچگاه بوسیله يك سلول در خرگوش هتروزیگوت ساخته نمیشوند . موضوع دیگری که بوسیله Sell و Gell در سال ۱۹۶۷ مورد مطالعه قرار گرفت این بود که آنتی سرمهای ضد آلوتیپ B₄ و B₅ هیچگاه بر روی يك سلول ثابت نمیشوند . همه سلولهای يك کلن سلولی همان آنتی کری رامی سازند که ساول مادرمی سازد . تأیید این موضوع مربوط به تعریفی است که از کلمه clone-cellulaire صورت میگیرد . ولی موضوع فوق تا کنون مورد تحقیق عمیقی قرار نگرفته است .

سلولهای پیش قراول (Cellules Precurseurs)

سلول پیشقراول سلول لنفوئیدی است که پس از تحریک با يك آنتی ژن تولید يك کلن سلولی بکند و سلولهای اخیر تولید آنتی کر مخصوص آنتی ژن فوق را بنمایند . خصوصیات متعددی امکان میدهند که بین این سلولها و سلولهای که طبیعتاً قبل از تحریک آنتی ژنیک تولید آنتی کر مینمایند تمایز قایل بشویم (بوسیله پلاک همولیز یا روزت طبیعی) .

تشکیل پلاک همولیز بوسیله سلولهای دسته اخیر بهیچوجه با تزریق آنتی کر یا برداشتن تیموس کاهش نمی یابد . سلولهای پیشقراول احتمالاً ناشی از يك سلول سوش هستند (Souche) که ممکن است در داخل کبد جنینی و یا مغز استخوان باشند (Ford) در پرندگان تکامل آنها بوسیله Bourse-fabricius کنترل میشود

سنتز آنتی کر بوسیله پلاسموسیت

سنتز ایمونو گلوبولین در پلاسموسیتها بسیار شدید و سریع بوده بطوریکه در هر ثانیه حدود ۲۰۰۰ ملکول آنتی کر بوسیله سلولهای فوق ساخته میشود. این رقم ۸٪ سنتز پروتئینیکی پلاسموسیت را تشکیل میدهد و بمقیده Sharffer و UHR قسمت متغیر و ثابت ایمونو گلوبولین بوسیله يك ARN پیام آور کد (code) میشود زنجیره سنگین در سطح پلی ریپوزومهای ۱۸ تا ۴۰ واحد بمقدار ۴۰۰۰ در هر ثانیه ساخته میشوند زنجیره سبک

بر روی پلی ریپوزومهای ۶ تا ۷ واحد با مقدار بیشتر ساخته میشوند بطوریکه ۱۰۶ زنجیره سبک آزاد بانیمه عمر کوتاه در سلول وجود دارند. اتصال زنجیره ها بوسیله پلهای دی سولفور انجام گرفته و اشکال (H-L) (Sharffer) یا L-L و H-H (Askonas) را ایجاد مینمایند و بدین ترتیب مخلوطی از حدود ۱۰۷ ملکول آنتی کر در داخل سلول ایجاد میشود. قسمت پلی ساکاریدی هر آنتی کر در مدت ۸ دقیقه بدان می چسبد و بدین صورت ملکول کامل ایمونو گلوبولین وارد جریانات ترشحی میشود.

References

- 1- Antibodies, Gold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology No 32. 1958
- 2- Antibodies, British Medical Bulletin 1963 19 3
- 3- Cellular commitments to Immune responses Stone M.S. in Annual Review of Microbiology 1967, 21, 18-204
- 4- Dutton R.W. in vitro studies of immunological responses of lymphoid celles. in Adv. In Immunology 1967, 6, 254.
- 5- Gamma globulins - Structure and control of biosynthesis Nobel symposium no 3-J. Killander ed. Almquist and Wiksell Stockholm 1967.
- 6- Germinal centers in immune responses .H. Cottier ed. Springer Berlin 1966.
- 7- Immunity cancer and chemotherapy Basic Relationship on the cellular Level. E. Mihich ed Academic Press, New York London 1967.
- 8- Molecular and cellular Basis of antibody formation J. Sterzl and al-ed publishing house of the Czechoslovak Academy of Science Prague and academic Press. New York, London 1965.
- 9- Nossal G.J.V. - Mechanismes of antibody production in Annual Review of Medecin 1967, 18, 81
- 10- Regulation of the antibody response. B. Cinader ed. Charles C. Thomas Springfield III 1968.
- 11- The immune response and its Suppression. Antibiotica et Chemotherapia vol 15. E Sorkin ed S. Korger Basel New York 1969.