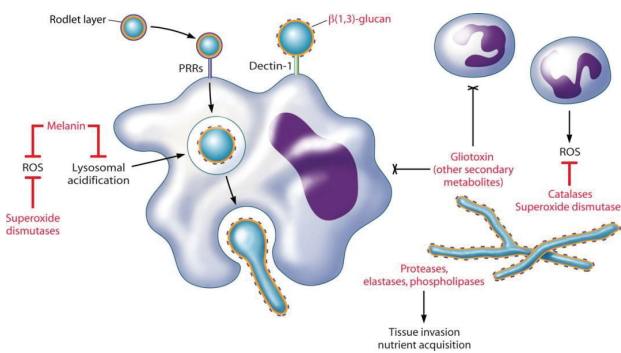
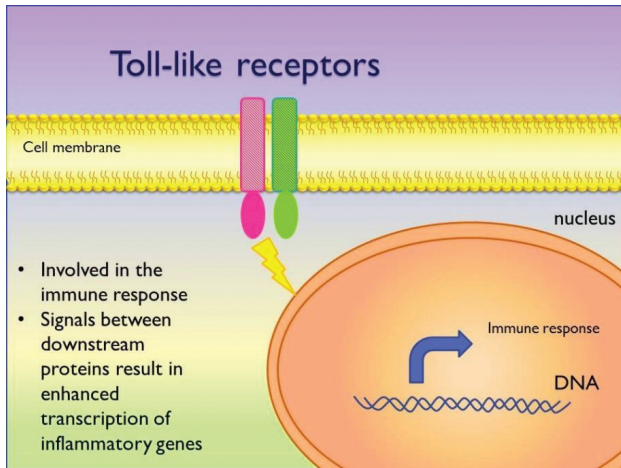


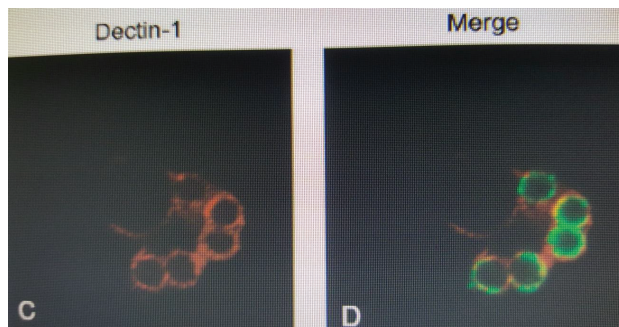
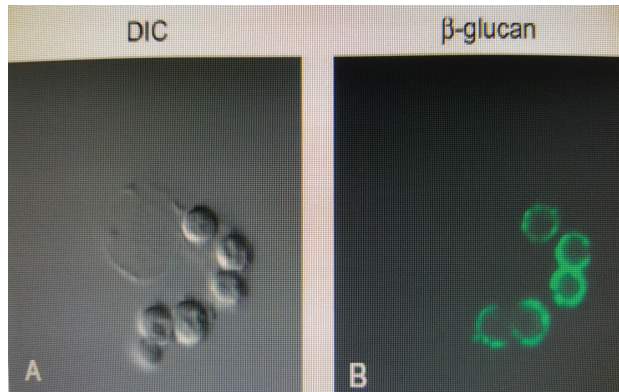
پاسخ سیستم ایمنی در برابر قارچ‌ها

(بخش چهارم)

دکتر محمد قهری، دکترای علوم آزمایشگاهی، PhD قارچ شناسی پزشکی، آزمایشگاه تشخیص طبی رسالت
www.ghahri.ir

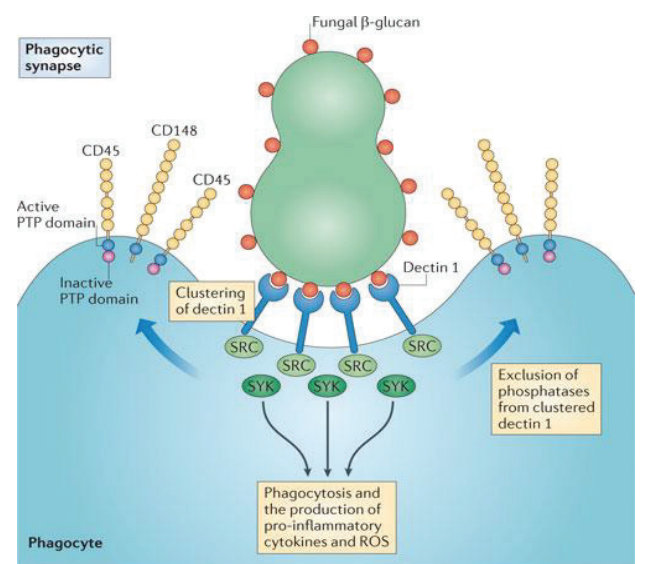


می‌شوند. همانند دکتین-۱، رسپتورهای مانوز قادر هستند که فاگوسیتوز و پاسخ‌های سیگنالینگ (هر دو) را واسطه کنند.



شناسایی غیراپسونیک قارچ‌ها توسط فاگوسیت‌ها

همانطور که قبلاً ذکر گردید، اپسونیزاسیون به‌ویژه با کمک کمپلمان و آنتی‌بادی یک نقش اساسی در تسهیل شناسایی قارچ‌های مهاجم بازی می‌کند. اگرچه حتی در غیاب اپسونیزاسیون، فاگوسیت‌ها قادر به شناسایی لیگاند‌های موجود در سطح اکثر قارچ‌های پاتوژن خواهند بود. (کریپتوکوکوس نئوفرمنس یک استثناء قابل توجه است به دلیل کپسول ضدفاگوسیتیک این مخمر). به دنبال شناسایی سلول میزبان، ۲ نوع پاسخ می‌تواند رخ دهد؛ اولین پاسخ منجر به فاگوسیتوز وابسته به اکتین (اینترنالیزاسیون) سلول قارچی می‌شود. دومین پاسخ منجر به تحریک مسیرها و راه‌های سیگنالینگ فاگوسیتیک می‌شود. اساساً پاسخ ضدقارچی وابسته است به اینکه ارگانیسم پاتوژن کدامیک از رسپتورها را تحریک می‌کند. دیواره‌ی سلولی قارچی غنی از بتاگلوکان‌ها و مانان‌ها می‌باشد. دکتین-۱ نیز تقریباً در تمام جمعیت‌های فاگوسیتی بیان می‌شود و برداشت و جذب قارچ‌ها را با بتاگلوکان‌های نمایان‌شده واسطه می‌کند. اگرچه برای برخی از قارچ‌ها، بتاگلوکان‌ها عمدتاً در قسمت داخلی دیواره‌ی سلولی هستند و توسط مانان‌ها، آلفاگلوکان‌ها و یا کپسول پوشیده شده‌اند و ممکن است برای واکنش دادن با دکتین-۱ قابل دسترس نباشند. دنباله‌ی سیتوپلاسمی دکتین-۱ ایمیونورسپتور تیروزین را فعال می‌کند که برای خواص سیگنالینگ آن اهمیت دارد. (دکتین-۱ رسپتوری برای شناسایی قندهای موجود بر روی دیواره‌ی سلولی قارچ‌ها است. این رسپتور بر روی سلول‌های ایمنی ذاتی به‌ویژه سلول‌های دندریتیک قرار دارد. این رسپتور بعد از اتصال به لیگاند از طریق دومین سیتوپلاسمی انتقال پیام را انجام می‌دهد. در داخل این دومین سیتوپلاسمی، توالی وجود دارد بنام ITAM یا رسپتورهای ایمنی واجد توالی فعال‌شونده با تیروزین، وظیفه‌ی پیام‌رسانی بر عهده‌ی این توالی و اسیدآمینه‌ی تیروزین است). لیگاند اختصاصی برای دکتین-۲ کمتر شناخته شده است، هرچند متصل شدن دکتین-۲ به هائیفی کاندیدا آلبیکنس ثابت شده است. دکتین-۱ که بر روی فاگوسیت‌ها وجود دارد یک رسپتور اختصاصی برای بتاگلوکان‌ها است. بتاگلوکان‌ها پلیمرهای گلوکز هستند که در دیواره سلولی قارچ‌ها یافت می‌شوند.



اثرات متقابل آسپرگیلوس فومیگاتوس با فاگوسیت‌ها

ماکروفاژهای آلونلار کنیدی‌های استنشاق‌شده را فاگوسیت می‌کنند. متورم شدن کنیدی (درون یا خارج ماکروفاژها) موجب آزاد و رها شدن لایه‌ی حفاظتی rodlet می‌شود و ۱ و ۳ بتا گلوکان را برای شناسایی به‌وسیله‌ی دکتین-۱ نمایان (expose) می‌سازد. اثرات متقابل دکتین-۱-بتا (۱ و ۳) گلوکان نخست مسئول فعال شدن پاسخ‌های پیش‌التهابی ماکروفاژها هستند که شامل کشتن کنیدی‌ها می‌شود. نوتروفیل‌ها به هائیفی‌ها متصل شده و دگرانوله می‌شوند و توسط مکانیزم‌های اکسیداتیو و غیراکسیداتیو موجب آسیب هائیفی‌ها می‌گردند. همچنین نوتروفیل‌ها ممکن است باعث تجمع کنیدی‌ها شده و از این طریق مانع ژرمیناسیون آنها شوند. آسیب و اختلال در عملکرد نوتروفیل‌ها یک فاکتور خطر اولیه برای آسپرگیلوزیس مهاجم است. محصولات قارچی که در تصویر فوق با رنگ قرمز نمایش داده شده‌اند ممکن است در پاتوژنیسیته‌ی قارچ در میزبان ایجاد اختلال ایمنی کنند، یعنی موجب طفره رفتن دفاع‌های میزبان می‌شوند.

سرانجام اینکه پاسخ سیتوکاینی و کموکاینی فاگوسیت‌ها به تحریکات قارچی به مقدار زیادی بستگی دارد به اینکه کدامیک از انبوه رسپتورهای ایمنی ذاتی تحریک شده باشند. در شرایط آزمایشگاهی بنظر می‌رسد که TRL2 مهم‌ترین رسپتور شبه تول برای پاسخ‌های سیگنالینگ نسبت به قارچ‌ها باشد هرچند که نقش رسپتورهای TRL4 و TRL9 نیز شرح داده شده است. در شرایط داخل بدن موش‌های فاقد TRL‌های خاص عموماً حساسیت بیشتری نسبت به چالش قارچ‌ها نداشته و یا اینکه این حساسیت نسبتاً کم بوده است که شاید علت این مسئله وجود مواد مختلف و فراوان در سیستم ایمنی باشد (redundancy).

به نظر می‌رسد برخی از قارچ‌ها با استفاده از رسپتور فاگوسیت‌ها قادر به وارد شدن به درون سلول‌ها هستند.

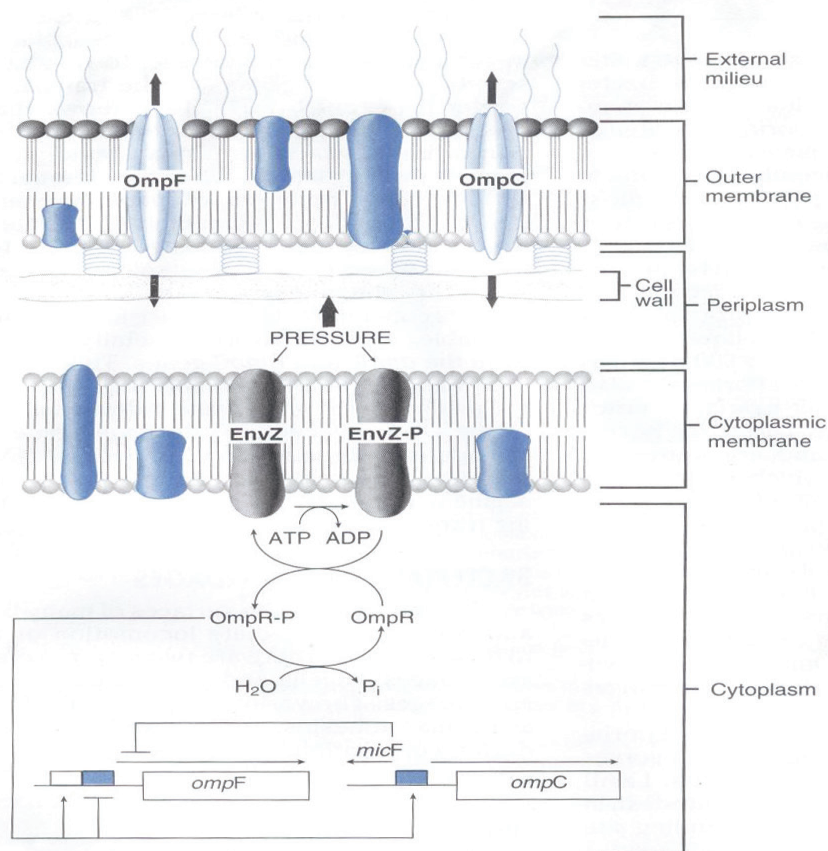
دکتین-۱ در فاگوزوم‌های ماکروفاژ آلونلی حاوی کنیدی‌های آسپرگیلوس فومیگاتوس

(Differential interference contrast and confocal microscopy)

تصاویر میکروسکوپی ماکروفاژهای آلونلار موشی بدنال مواجهه با کنیدی‌های متورم‌شده‌ی آسپرگیلوس فومیگاتوس در شرایط داخل بدن. سلول‌ها با آنتی‌بادی لیبله شده با رنگ سبز بر ضد بتاگلوکان و آنتی‌بادی لیبله شده با رنگ قرمز بر ضد دکتین-۱ انکوبه شده‌اند.

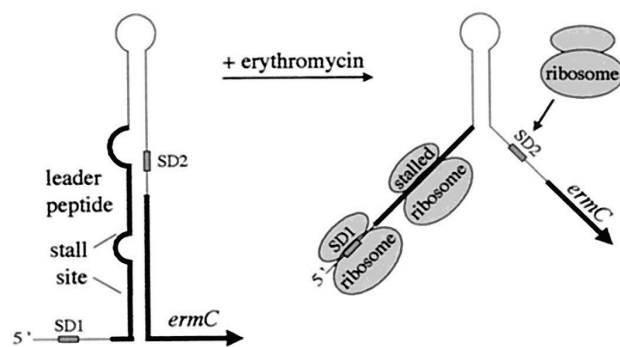
ارتباط اصلی Toll با دفاع‌های ضد میکروبی میزبان در مگس دروزوفیلا هنگامی مشخص شد که دیده شد که مگس‌های دارای نقص در Toll به‌طور غیرطبیعی نسبت به چالش با آسپرگیلوس فومیگاتوس حساس بودند. بعد از این کشف بر اساس مشابتهای توالی در بخش‌های سیتوپلاسمیک، رسپتورهای شبه Toll کشف شدند (TLR).

TLRها بیانگر یک فامیل از پروتئین‌های محافظت شده است که پاسخ‌های سیگنالینگ داخل سلولی را به طرح‌های ملکولی محافظت‌شده‌ی مرتبط با پاتوژن واسطه می‌کنند. عملکرد عمده‌ی TLR به نظر می‌رسد به‌عوض فاگوسیتوز، سیگنالینگ باشد، هرچند که TLR می‌تواند در نهایت با رسپتورهای فاگوسیتیک (شامل رسپتورهای مانوز و دکتین-۱) همکاری نماید. رسپتورهای شبه تول (گیرنده‌های غشائی انتقال پیام) رده‌ای از پروتئین‌ها هستند که نقش کلیدی در ایمنی ذاتی بازی می‌کنند. این رسپتورها کاتولیتیک نیستند، تنها (single) و غشائی هستند و معمولاً در سلول‌های نگهبان همچون ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شوند و ملکول‌های محافظت‌شده‌ی مربوط به میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند.



شکل ۴: تنظیم سنتز پورین‌های OmpF و OmpC در اشریشیا کلی
EnvZ یک پروتئین حسگر اسمولاریته می‌باشد که در غشاء سیتوپلاسمی قرار دارد. در اسمولاریته پائین، **EnvZ** با بکارگیری **ATP**، خودش را فسفریله می‌کند و در نتیجه **EnvZ-P** پروتئین تنظیمی سیتوپلاسمی به نام **OmpR** را فسفریله می‌نماید. **OmpR-P** به سایت تنظیمی با افینیتی بالا در بالادست ژن **OmpF** متصل و سبب بیان آن می‌شود. با افزایش اسمولاریته، میزان فسفریله شدن **EnvZ** و **OmpR** هم افزایش می‌یابد و به دنبال آن **OmpR-P** به سایت تنظیمی با افینیتی پایین‌تر روی کروموزوم در ناحیه بالادست **OmpF** و **OmpC** متصل می‌شود. این سایت‌ها نسخه‌برداری از **OmpF** را متوقف و نسخه‌برداری **OmpC** را افزایش می‌دهند. بعلاوه باند شدن **OmpR-P** نزدیک **OmpC** سبب نسخه‌برداری **micF** در جهت مخالف می‌شود. این قطعه‌ی **mRNA** به **mRNA** **OmpF** موجود، متصل و نسخه‌برداری آن را متوقف می‌کند. (برگرفته شده از **Microbiology, T. Stuart Walker**).

تشکیل شده و ژن‌های مقاومت به اریترومایسین ترجمه نمی‌شوند. در حضور اریترومایسین، ریبوزوم در ناحیه راهنما متوقف شده و با تشکیل نشدن ساختمان کنترل تخفیف‌دهنده، **mRNA** ترجمه می‌شود. توجه داشته باشید که این اثر تخفیف حدت بر روی ترجمه است، نه بر روی نسخه‌برداری (شکل ۳).



شکل ۳: نحوه بروز مقاومت القائی به اریترمایسین

RNA آنتی‌سنس:

باسیل روده‌ای اشریشیا کلی در دو محیط کاملاً متفاوت می‌تواند زندگی کند. هنگامی که این باکتری در مجاری گوارشی با دمای ۳۷ درجه سلسیوس و اسمولاریته خیلی بالا قرار می‌گیرد، ترجیحاً **OmpC** (پورین کوچک‌تر) را می‌سازد. به نظر می‌رسد که **OmpC**، علاوه بر حفظ باکتری از اثرات سمی نمک‌های صفراوی درون بدن، به مواد غذائی اجازه ورود به باکتری را می‌دهد. وقتی که اشریشیا کلی در آبی با دما و اسمولاریته پائین، نبود مواد توکسیک و مواد غذائی، رشد می‌کند، ترجیحاً **OmpF** را می‌سازد.

کلید این بیان متفاوت در میان پورین‌ها، قابلیت حسگر فشار اسمزی به نام **EnvZ** می‌باشد که در غشاء سیتوپلاسمی قرار دارد و سبب تنظیم نسخه‌برداری ژن‌های پورین و ترجمه **mRNA** مربوطه می‌شود. شکل ۴ نشان می‌دهد که فشار اسمزی سبب فسفریله شدن وابسته به **ATP** ی **EnvZ** شده که این فرم در مرحله بعد سبب فسفریله شدن پروتئین سیتوپلاسمی به نام پروتئین **OmpR** می‌گردد. هنگامی که فشار اسمزی محیط خارج کم است، مقدار کمی **OmpR** فسفریله شده (**OmpR-P**) با افینیتی بالا به بالادست **DNA** ژن **OmpF** اتصال می‌یابد تا ژن ترجمه شود. وقتی غلظت محلول‌های محیط خارج زیاد است، فسفریله شدن **EnvZ** و **OmpR** افزایش می‌یابد. حالا چون **OmpR-P** زیاد در دسترس است به سایت‌های بالادست ژن‌های **OmpF** و **OmpC** با افینیتی کم می‌چسبد. این اتصالات سبب توقف نسخه‌برداری ژن **OmpF** و تحریک نسخه‌برداری از ژن **OmpC** می‌شود. به‌علاوه قطعه‌ای از **DNA** متصل به ژن **OmpC**، در جهت مخالف بیان و منجر به تولید **mRNA** از روی ژن **micF** می‌شود. **mRNA** مربوط به آنتی سنس **ompF mRNA** (**micF**) به‌عنوان یک سرکوبگر ترجمه عمل کرده و به قطعه‌ای از **mRNA** مربوط به ژن **OmpF** متصل و مانع از ترجمه آن می‌گردد.

۹-Antisense

ادامه مقاله از صفحه ۵۲

(پاسخ سیستم ایمنی در برابر قارچ‌ها)

Very late Antigen-5 (VLA-5) بهره می‌برند تا هیستوپلازما کپسولاتوم را فاگوسیت کنند. بلاستومایسس درماتیتیدیس از یک پروتئین دیواره سلولی استفاده می‌کند (**BAD1**) برای دسترسی به ماکروفاژها از طریق **CR3** و به راه انداختن یک برنامه‌ی ضدالتهابی که بقاء پاتوژن را برمی‌انگیزد. در جدول زیر لیگاندهای شناخته‌شده‌ی موجود در قارچ‌های پاتوژن که توسط رسپتورهای اختصاصی فاگوسیتیک مورد شناسایی واقع می‌شوند خلاصه شده است.

این مسئله پارازیتیسم داخل سلولی را تسهیل می‌کند و مکانیسم‌های اجرائی که در پاسخ به اپسونین‌ها، مانان‌ها و بتاگلوکان‌ها فعال می‌شدند، در این حالت مورد اجتناب قرار می‌گیرد. ورود هیستوپلازما کپسولاتوم به داخل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها توسط واکنش متقابل بین **HSP60** بر روی سطح سلول قارچی با **CD18** موجود بر سطح سلول فاگوسیتی واسطه می‌شود. در مقابل، سلول دندریتیک اگرچه **CD18** را بیان می‌کند، آنها در عوض از

مثال‌هایی از رسپتورها و لیگاند هائی که در اتصال غیرا پسونیک قارچ‌ها به فاگوسیت‌ها دخالت دارند.

پاتوژن	لیگاند(های) قارچی	رسپتور(های) فاگوسیتی
آسپر جیلوس فومیگاتوس	مانان‌ها، بتاگلوکان‌ها	DC-SIGN, dectin-1
بلاستومایسس درماتیتیدیس	BAD1	CR3, CD14
کاندیدا آلبیکنس	مانان‌ها، بتاگلوکان‌ها	Mannose receptors, dectin-1
کوکسید یوئیدس پوساداسی آی	مانان‌ها، بتاگلوکان‌ها	Mannose receptors, dectin-1
کریپتوکوکوس نئوفرمنس	گلوکورو نوکسیلومانان	TLR2, TLR4, CD14, CD18, FCγRII
هیستوپلازما کپسولاتوم	HSP60	CD18, VLA-5
پنوموسیستیس جیرووسی	مانان‌ها، بتاگلوکان‌ها	Mannose receptors, dectin-1