

# یاخته‌کشنده طبیعی و ایمنی ذاتی

حسین سلمانی

دبیر زیست‌شناسی منطقه ساوجبلاغ استان البرز

دکتر فریبا رضانی ویشکی

مدرس دانشگاه فرهنگیان، مرکز شهید بهشتی تهران

## مقدمه

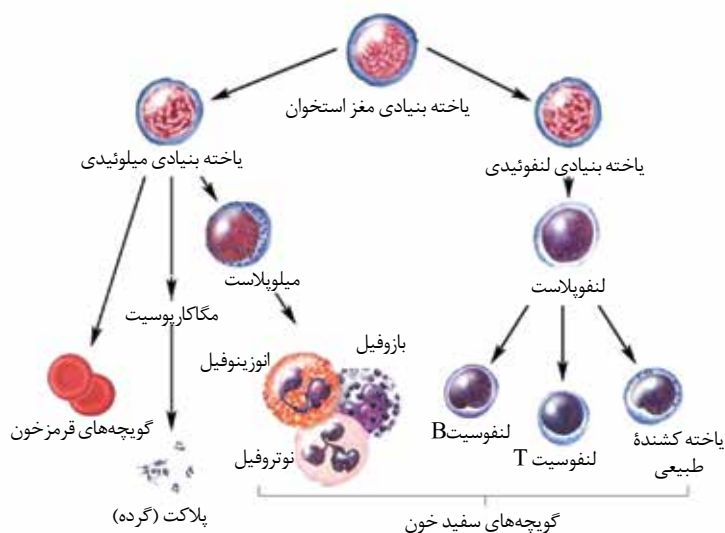
محافظت از بدن در برابر عوامل بیماری‌زا، وظیفه اصلی دستگاه ایمنی است. در افراد سالم، سازوکارهای مختلفی مانند سدهای فیزیکی (پوست و لایه‌های مخاطی)، درشت‌خواره، نوتروفیل‌ها و یاخته‌های کشنده طبیعی<sup>۱</sup>، سیتوکین‌هایی مانند اینترفرون‌ها و فاکتور نکروزدهنده تومور<sup>۲</sup>، بدن را از هجوم میکروب‌ها و عوامل مهاجم حفظ می‌کنند. بیشتر این یاخته‌ها و ترکیبات، قبل از ورود عوامل خارجی و بیماری‌زا، در بدن وجود دارند. در ایمنی ذاتی<sup>۳</sup> نوع و ماهیت آنتی‌ژن سبب تعیین نوع پاسخ نمی‌شود و پس از برخورد دستگاه ایمنی ذاتی با یک عامل خارجی، خاطره‌ای در آن تشکیل می‌شود. به همین علت، این سازوکارهای دفاعی را غیراختصاصی می‌نامند. سدهایی چون آنزیم لیزوزیم موجود در بزاق و اشک، اسید معده، ماده مخاطی، انعکاس‌های عصبی چون سرفه و عطسه که سبب بیرون راندن مواد خارجی می‌شوند و ده‌ها عامل دیگر همگی جزء دستگاه ایمنی ذاتی هستند.

**کلیدواژه‌ها:** یاخته‌کشنده طبیعی، اینترفرون، گرانزیم.

دسته‌ای از  
گیرنده‌های  
سطحی  
یاخته‌های کشنده  
طبیعی به عنوان  
گیرنده‌های فعال  
کننده، سبب آغاز  
فعالیت‌کنندگی  
و دسته‌ای دیگر  
مانع از فعال  
شدن آن‌ها  
می‌شوند

گیرنده‌های آنتی‌ژنی اختصاصی دارند که دستگاه ایمنی را قادر می‌کنند، آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی و به‌طور اختصاصی به آن‌ها پاسخ دهند. همان‌گونه که در شکل ۱، مشاهده می‌شود، در مغز استخوان، نوع دیگری از لنفوسیت‌ها نیز تولید می‌شوند که یاخته‌های کشنده طبیعی نام دارند.

**یاخته‌کشنده طبیعی و انواع گیرنده‌های آن**  
در مهره‌داران، ایمنی اکتسابی به عملکرد تشخیصی لنفوسیت‌ها وابسته است. یاخته‌های بنیادی لنفوئیدی<sup>۵</sup> در مغز استخوان، لنفوسیت‌های B و T نابالغ می‌سازند. این لنفوسیت‌ها پس از بلوغ،



شکل ۱: چگونگی تشکیل بخش یاخته‌ای خون

## MHC نوعی گلیکوپروتئین سطح غشای یاخته‌های مهره‌داران است که فعالیت کشندگی یاخته‌ طبیعی را کنترل می‌کند

توسط ترکیباتی مثل اینترفرون‌های ترشح شده از یاخته‌های آلوده به ویروس و یاخته‌های دارینه‌ای<sup>۸</sup> و نیز سیتوکین‌های ترشح شده از درشت‌خوارها، تحریک می‌شوند و با تلفیق شناسایی تغییرات گلیکوپروتئین‌های سطح یاخته‌های آلوده به ویروس یا سرطانی و تغییرات بیان مولکول‌های MHC<sup>۹</sup>، فعال می‌شوند.

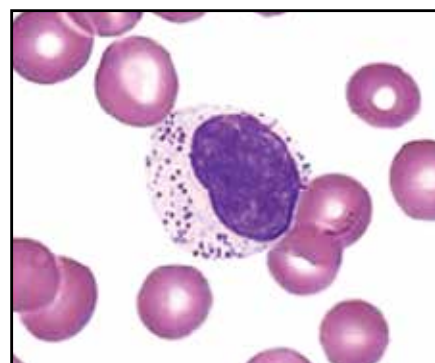
MHC نوعی گلیکوپروتئین سطح غشای یاخته‌های مهره‌داران است که دارای دو کلاس اصلی I و II است. تلفیق تغییرات مولکول‌های MHC کلاس I، با پیام دو نوع گیرنده سطحی یاخته‌ کشنده طبیعی، فعالیت کشندگی این یاخته را کنترل می‌کند.

با اینکه همه یاخته‌ها، توان ترشح اینترفرون‌ها را دارند، اما یاخته‌های دندریتی خاصی به‌عنوان یاخته‌های مولد اینترفرون برای این امر اختصاص یافته‌اند. انواع اینترفرون با اثر بر ایمنی ذاتی و تحریک یاخته‌های کشنده طبیعی، می‌توانند سبب القای حالت مقاومت به تکثیر ذره ویروسی در یاخته شوند. پس از آلوده شدن به ذره ویروسی، اینترفرون‌های آلفا و بتا ترشح می‌شوند و ضمن جلوگیری از گسترش ویروس، باعث افزایش بیان MHC-I روی یاخته‌های غیرآلوده می‌شوند. این امر سبب افزایش مقاومت در یاخته‌های غیرآلوده نسبت به یاخته کشنده طبیعی می‌شود.

در واقع، هنگامی که یاخته‌های بدن به ویروس یا تومور مبتلا می‌شوند، میزان بیان ژن‌های MHC-I

این یاخته‌ها، فاقد شاخص لنفوسیتی B و T هستند و نسبت به آنتی‌ژن‌های بیگانه، عملکرد اختصاصی ندارند و به‌عنوان بخشی از دستگاه ایمنی ذاتی دسته‌بندی می‌شوند. یاخته‌های کشنده طبیعی دارای اندازه بزرگ و میان یاخته متراکم و پرده‌ای هستند (شکل ۲). این یاخته‌ها، فاقد توانایی بیگانه‌خواری‌اند و بدون تحریک آنتی‌ژنی می‌توانند بسیاری از یاخته‌های آلوده به ویروس و سرطانی را تخریب کنند.

مطابق شکل ۳، دسته‌ای از گیرنده‌های سطحی یاخته‌های کشنده طبیعی به‌عنوان گیرنده‌های



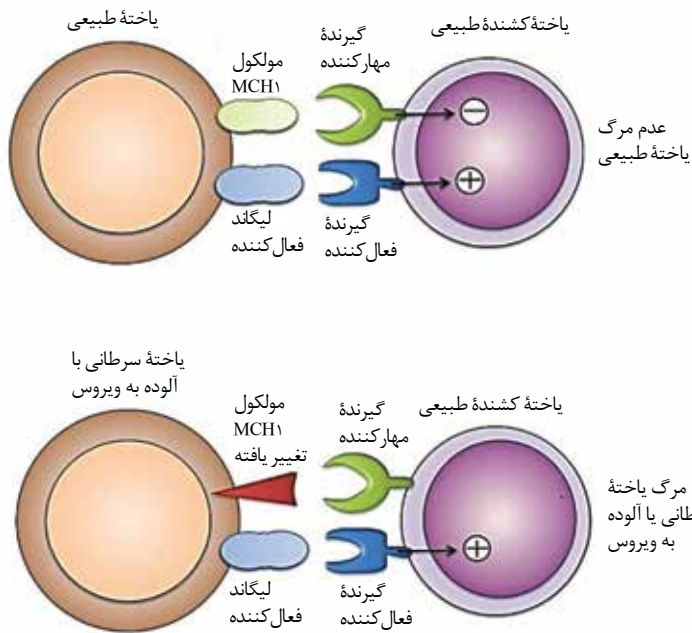
شکل ۲: یک یاخته کشنده طبیعی در بین گویچه‌های قرمز

فعال کننده<sup>۶</sup>، سبب آغاز فعالیت کشندگی و دسته‌ای دیگر مانع از فعال شدن آن‌ها می‌شوند، به‌طوری که از نابودی یاخته‌های طبیعی و سالم میزبان جلوگیری می‌کنند. یاخته‌های کشنده طبیعی،

در واقع  
 هنگامی که  
 یاخته‌های بدن  
 به ویروس یا  
 تومور مبتلا  
 می‌شوند، میزان  
 بیان ژن‌های  
**MHC-I**  
 انسانی در  
 سطح یاخته،  
 کاهش یا تغییر  
 می‌یابد که  
 سبب می‌شود  
 یاخته‌های

کشنده طبیعی  
 علیه یاخته  
 سرطانی  
 یا آلوده به  
 ویروس، وارد  
 واکنش شوند

گرانزیم B، سبب  
 ازهم گسیختگی  
 ساختارهایی  
 مثل غشای  
 میتوکندری و  
 تغییر نفوذ پذیری  
 آن می‌شود

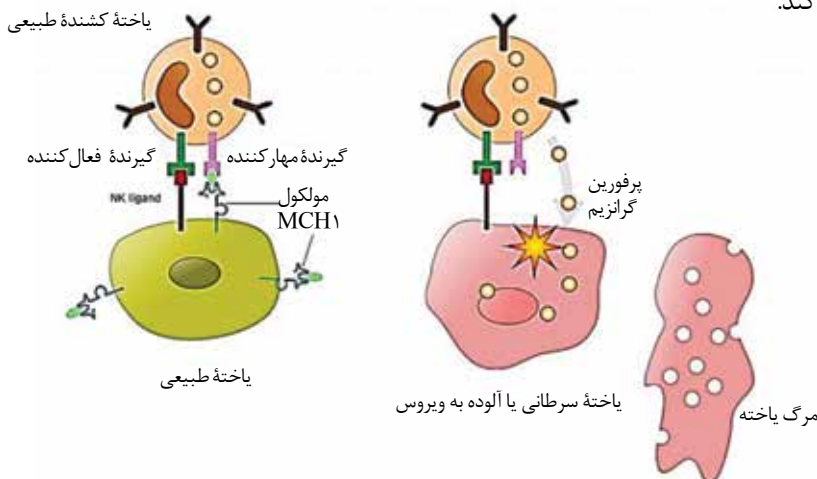


شکل ۳: گیرنده‌های سطحی یاخته کشنده طبیعی

**یاخته کشنده طبیعی و مرگ برنامه‌ریزی شده**

با شروع فعالیت کشندگی، یاخته کشنده طبیعی به یاخته هدف، متصل می‌شود و محتویات ریزکیسه‌های خود که شامل پرفورین و آنزیم‌هایی به نام گرانزیم<sup>۱۱</sup> است را بر سطح غشای یاخته آزاد می‌کند. پرفورین آزاد شده، منافذی را در غشای یاخته ایجاد و سبب تسهیل ورود گرانزیم به میان یاخته می‌شود. گرانزیم A و B، سرین پروتئازهایی هستند که مجموعه‌ای از سیگنال‌ها را درون یاخته هدف آغاز می‌کنند و باعث القای مرگ برنامه‌ریزی شده<sup>۱۲</sup> در یاخته هدف می‌شوند (شکل ۴).

انسانی در سطح یاخته، کاهش یا تغییر می‌یابد و این امر می‌تواند به‌عنوان نشانه‌ای از تغییر سلامت یاخته، یاخته‌های کشنده طبیعی را متوجه آن کند، به طوری که علیه یاخته سرطانی یا آلوده به ویروس، وارد واکنش شوند (شکل ۳). یاخته کشنده طبیعی، همچنین برای ایمنوگلوبولین‌ها، گیرنده دارد که بر اثر اتصال آنتی‌بادی به این گیرنده‌ها فعال می‌شود و با رهاسازی محتویات ریزکیسه‌های حاوی ترکیبات کشنده<sup>۱۰</sup>، سبب مرگ یاخته می‌شوند و نقش اصلی خود را، یعنی جلوگیری از گسترش عوامل عفونی، تا زمانی که ایمنی اختصاصی فعال شود، ایفا می‌کند.



شکل ۴: اثر پرفورین و گرانزیم‌ها در مرگ یاخته



#### پی‌نوشت‌ها

1. Macrophage
2. Natural Killer Cell
3. Tumor Necrosis Factor
4. Innate Immune System
5. Lymphoid Stem Cell
6. Activating Receptor
7. Inhibitory Receptor
8. Dendritic Cells
9. Major Histocompatibility Complex
10. Cytotoxic vesicles
11. Granzyme
12. Programmed Cell Death Or Apoptosis
13. Adaptive Immune System

#### منابع

1. Lieberman, J. Granzyme A activates another way to die. *Immunological Reviews* 2010.
2. Joeckel, L.T. and Bird, P.I. Are all granzymes cytotoxic in vivo? *Biol. Chem.* 2014.
3. Goldberg, A.C. and Rizzo, L. V. MHC structure and function – antigen presentation. *einstein.* 2015.
4. Sharma, M. Merkulova, Y. Raithatha, S. Parkinson, L.G. Shen, Y. Cooper, D. Granville, D.J. Extracellular granzyme K mediates endothelial activation through the cleavage of protease-activated receptor-1. *FEBS J.* 2016.
5. Beatriz, M.A. Guillermo, S. Perez-Amill, L. Castella, M. and Urbano-Ispizua, A. Natural Killer Cells: Angels and Devils for Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017.
6. Gao, X. Mi, Y. Guo, N. Xu, H. Xu, L. Gou, X. Jin, W. Cytokine-Induced Killer Cells As Pharmacological Tools for Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2017.
7. Murphy, K. Travers, P. and Walport, M. *Immuneobiology.* Janeway, s book. 7, Ed.

گرانزیم B، سبب ازهم‌گسیختگی ساختارهایی مثل غشای میتوکندری و تغییر نفوذپذیری آن می‌شود. از سوی دیگر با تحریک ترشح انواع دیگری از پروتئازها، تخریب DNA را القا می‌کند. گرانزیم A، بدون آسیب به ساختارهای غشایی، منجر به مرگ یاخته می‌شود. این آنزیم، اثر خود را از میتوکندری آغاز می‌کند و با نفوذ به درون میتوکندری، میزان تولید پروتئین ویژه‌ای به نام NDUF3 که در اکسیداسیون NADH شرکت دارد را کاهش می‌دهد و اختلال در عملکرد این پروتئین به دلیل اختلال در زنجیره انتقال الکترون تنفس یاخته‌ای، سبب مرگ یاخته می‌شود. گرانزیم A، همچنین پروتئین‌های هسته‌ای از جمله هیستون‌ها، لامیناهای پاکت هسته‌ای و چندین پروتئین دیگر را مورد هدف قرار می‌دهد و باعث آسیب به DNA می‌شود.

غلبه عوامل بیگانه بر سازوکارهای ایمنی ذاتی و ناتوانی این موانع در جلوگیری از نفوذ میکروب‌ها، سبب فعال شدن ساختارهای دفاعی دیگر دستگاه ایمنی در جهت سرکوب میکروب‌ها می‌شود. دستگاه ایمنی اختصاصی (اکتسابی)<sup>۱۳</sup> ضمن همپوشانی با پاسخ ایمنی ذاتی، در مدت زمان بیشتر و با تأثیری طولانی‌تر، کارایی بهتری نسبت به ایمنی ذاتی در جهت از بین بردن عوامل بیماری‌زا دارد. در این سازوکار، پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌ها، بسیار اختصاصی است و در برخورد‌های مکرر با یک آنتی‌ژن، توانایی و دامنه پاسخ نیز افزایش می‌یابد.