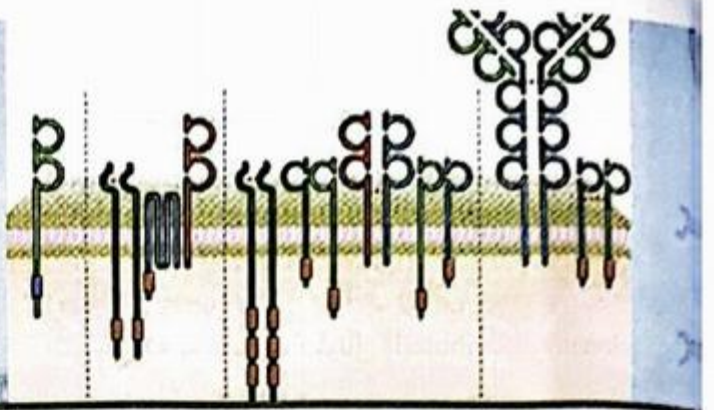


فهرست

| | |
|--|-----------|
| فصل ۱ - خصوصیات و مروری بر پاسخ‌های ایمنی | ۹ |
| فصل ۲ - سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی | ۲۵ |
| فصل ۳ - گردش لکوسیتی و مهاجرت به بافت‌ها | ۶۶ |
| فصل ۴ - ایمنی ذاتی | ۹۳ |
| فصل ۵ - آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها | ۱۵۶ |
| فصل ۶ - عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T و عملکرد مولکول‌های کمپلکس سازگاری | نسجی اصلی |
| فصل ۷ - پذیرنده‌های ایمنی و انتقال سیگنال | ۲۲۹ |
| فصل ۸ - تکامل لنفوسیتی و بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن | ۲۸۰ |
| فصل ۹ - فعال‌شدن لنفوسیت‌های T | ۳۲۳ |
| فصل ۱۰ - تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD4^+$ | ۳۴۷ |
| فصل ۱۱ - تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD8^+$ | ۳۷۴ |
| فصل ۱۲ - فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی | ۳۸۷ |
| فصل ۱۳ - مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هورمونی | ۴۲۴ |
| فصل ۱۴ - ایمنی تخصص یافته در سدهای نپی‌نلیال و بافت‌های مصون از پاسخ‌های ایمنی | ۴۶۰ |
| فصل ۱۵ - تحمل ایمنولوژیک خودایمنی | ۴۹۷ |
| فصل ۱۶ - ایمنی در برابر میکروب‌ها | ۵۳۷ |
| فصل ۱۷ - ایمنولوژی پیوند | ۵۷۳ |
| فصل ۱۸ - ایمنی در برابر تومورها | ۶۱۰ |
| فصل ۱۹ - اختلالات از دست دادن حساسیت | ۶۴۳ |
| فصل ۲۰ - آلرژی | ۶۷۴ |
| فصل ۲۱ - نقایص ایمنی اولیه و اکتسابی | ۷۰۵ |
| واژه‌نامه | ۷۵۱ |
| پیوست I - ویژگی‌های اصلی مولکول‌های CD | ۸۰۶ |
| پیوست II - سایتوکاین‌ها | ۸۱۳ |
| پیوست III - تکنیک‌های آزمایشگاهی رایج در ایمنولوژی | ۸۱۷ |
| واژه‌یاب | ۸۴۱ |

فصل

۷



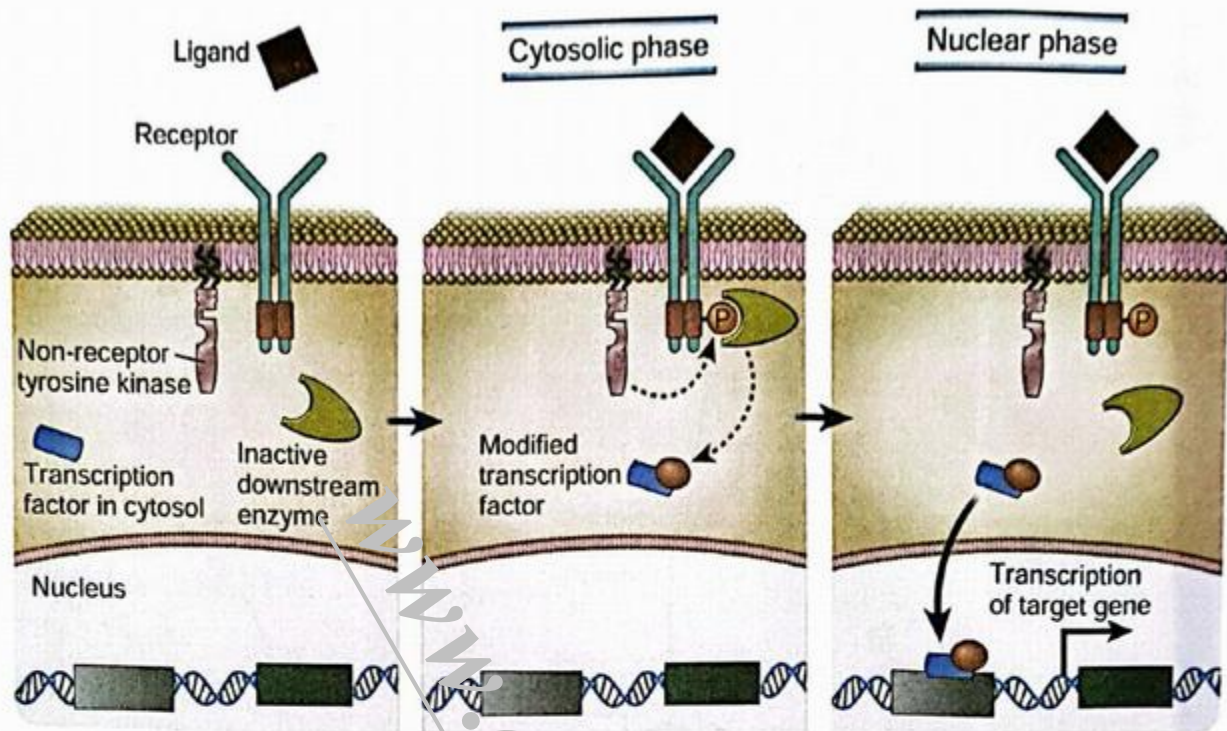
پذیرنده‌های ایمنی و

انتقال سیگنال

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| ۲۵۷ | T | ۲۳۰ | مروری بر انتقال سیگنال |
| ۲۵۸ | تغییرات تلریک در حین فعال شدن سلول‌های T | ۲۳۴ | پروتئین‌ها و آداپتورهای سیگنال‌رسان |
| ۲۵۸ | کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت B | ۲۳۶ | چند زیرواحدی |
| ۲۵۸ | ساخت پذیرنده آنتی‌ژنی سلول B | ۲۳۶ | جداسازی فاز پروتئین‌های سیگنالینگ |
| ۲۶۰ | انتقال سیگنال‌رسانی از طریق پذیرنده سلول B | ۲۳۶ | خانواده پذیرنده ایمنی |
| ۲۶۰ | نفس پذیرنده کمپلمان CR2/CD21 به عنوان کمک | ۲۳۶ | ویژگی‌های عمومی سیگنال‌رسانی در پذیرنده‌های |
| ۲۶۲ | پذیرنده سلول‌های B | ۲۳۸ | آنتی‌ژن |
| ۲۶۳ | مسیرهای سیگنال‌رسانی در پائین‌دست پذیرنده سلول | ۲۴۰ | کمپلکس پذیرنده سلول T و سیگنال‌رسانی سلول |
| ۲۶۳ | B | ۲۴۰ | T |
| ۲۶۴ | تضعیف سیگنال‌رسانی پذیرنده ایمنی | ۲۴۰ | پذیرنده آنتی‌ژنی سلول T |
| ۲۶۵ | پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK، سلول‌های B، و سلول‌های T | ۲۴۲ | نقش کمک پذیرنده‌های CD8 و CD4 در فعال شدن سلول T |
| ۲۶۵ | تجزیه پروتئین‌های سیگنال‌رسان وابسته به یوبیکوئیتین | ۲۴۲ | فعال شدن تیروزین کینازها و یک لیپید کیناز در طی فعال شدن سلول T |
| ۲۶۶ | پذیرنده‌های سایتوکاینی و انتقال سیگنال | ۲۴۵ | فراخوانی و تغییر پروتئین‌های آداپتور |
| ۲۶۷ | انواع پذیرنده‌های سایتوکاینی | ۲۴۷ | تشکیل سیناپس ایمونولوژیک |
| ۲۷۲ | سیگنال‌رسانی به وسیله JAK و STATها | ۲۴۹ | مسیرهای انتقال سیگنال MAP کیناز در لنفوسیت‌های T |
| ۲۷۳ | مسیرهای فعال شدن NF- κ B | ۲۵۰ | مسیرهای انتقال سیگنال با واسطه کلسیم و PKC در لنفوسیت‌های T |
| ۲۷۶ | سیگنال‌رسانی TGF- β | ۲۵۲ | فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری، که بیان ژن سلول T را تنظیم می‌کنند |
| ۲۷۷ | خلاصه | ۲۵۴ | تعدیل سیگنال‌رسانی سلول T از طریق پروتئین تیروزین فسفاتازها |

این ایده که سلول‌ها دارای پذیرنده‌های سطحی اختصاصی می‌باشند که می‌توانند توسط لیگاندهای خارجی تحریک شوند، توسط یکی از بنیان‌گذاران ایمونولوژی نوین ارائه شده

در PKC و - کلسیم
تنظیم می‌کنند
تعدیل سیگنال‌رسانی سلول T از طریق پروتئین تیروزین فسفاتازها
پذیرنده‌های کمک تحریکی در سیگنال‌رسانی سلول‌های

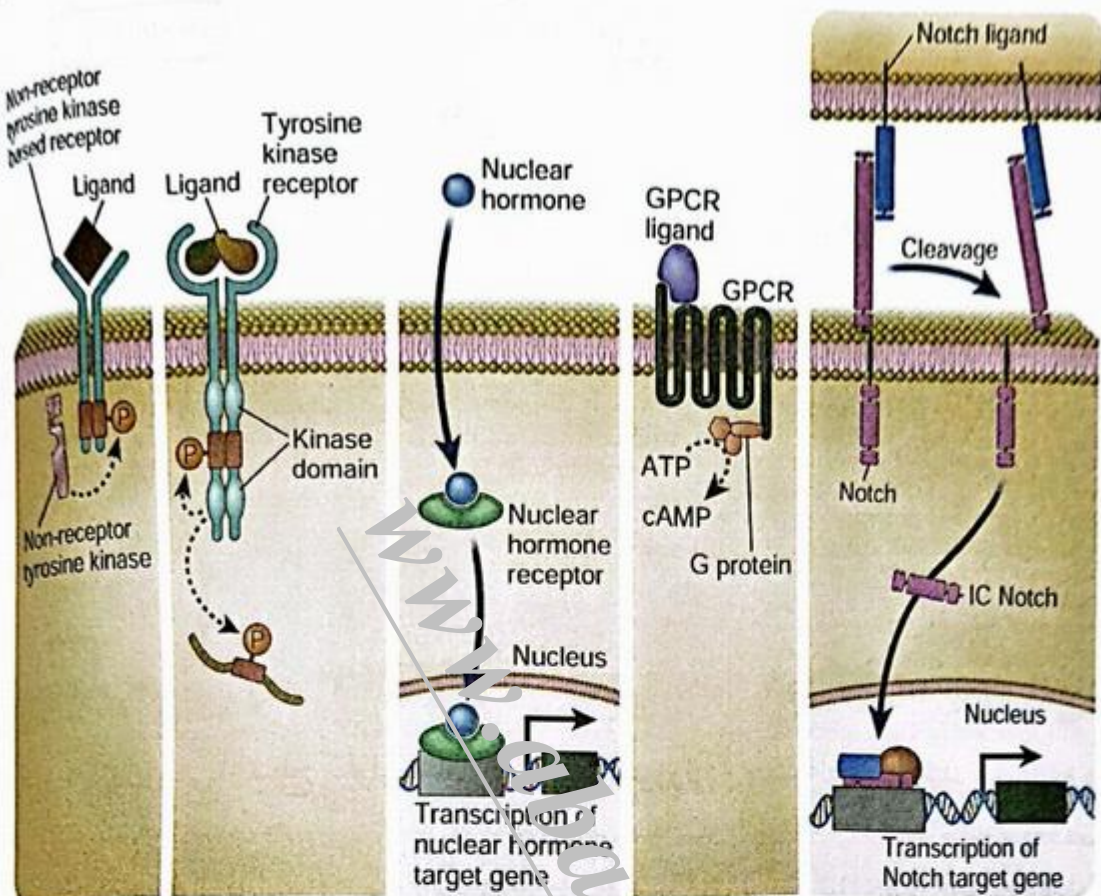


شکل ۷-۱. سیگنال‌رسانی از سطح سلولی شامل فازهای سیتوزولی و هسته‌ای می‌باشد. یک پذیرنده عمومی (generic) که یک تیروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای را پس از اتصال به لیگاند فعال می‌نماید نشان داده شده است. در فاز سیگنال‌رسانی سیتوزولی، کیناز غیر پذیرنده‌ای یک واحد تیروزین کلیدی را روی دم سیتوپلاسمی پذیرنده فسفرینه می‌نماید که در نتیجه آن دم پذیرنده حاوی فسفوتیروزین، قادر به فراخوانی یک آنزیم پائین دست است که این آنزیم در زمانی که فراخوانی می‌شود، فعال می‌گردد. در فاز سیتوزولی، این آنزیم پائین دست فعال، به صورت پس از ترجمه (post-translationally) یک فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی مستقر در سیتوپلاسم را تغییر می‌دهد. در این مثال ساده شده، در فاز سیتوزولی تنها یک رویداد آنزیمی وجود دارد، اما بسیاری از مسیرهای انتقال سیگنال واقعی مراحل متعددی را دربر می‌گیرند. در فاز هسته‌ای، این فاکتور نسخه‌برداری تغییر یافته وارد هسته می‌شود و به منطقه خاصی از پروموتور یا در برخی نواحی تنظیمی دیگر از ژن هدف متصل شده و لذا نسخه‌برداری را تسهیل می‌نمایند.

تیروزین خاصی را فسفریله می‌کنند و در نتیجه این آنزیم‌ها پروتئین تیروزین کینازها نامیده می‌شوند. سایر پروتئین کینازها که در مسیرهای سیگنال‌رسانی مجزایی دخیل می‌باشند، سرین / ترئونین کینازها می‌باشند که واحدهای سرین یا ترئونین را فسفریله می‌نمایند. برخی از آنزیم‌های فعال شده در پایین دست پذیرنده‌های سیگنال‌رسان، سوبستراهای لیپیدی را فسفریله می‌کنند، که به عنوان لیپید کینازها شناخته می‌شوند. برای هر کدام از وقایع فسفوریلاسیون، یک فسفاتاز اختصاصی هم وجود دارد که آنزیمی است که قادر به برداشت واحد فسفات بوده و موجب تنظیم سیگنال‌رسانی می‌شود. این فسفاتازها معمولاً نقش‌های مهارتی و مهمی در انتقال سیگنال ایفا می‌نمایند. فسفوریلاسیون پروتئین‌ها تنها تغییر پس از ترجمه

نوعی باعث ایجاد یک تغییر ساختمانی در قسمت سیتوزولی پذیرنده می‌شوند که برهم‌کنش‌ها با سایر مولکول‌های سیگنال‌رسان را القاء می‌نماید.

یک اتفاق اولیه مشترک در انتقال سیگنال اضافه شدن آنزیماتیک یک واحد فسفات بر روی زنجیره جانبی آمینواسید در پروتئین سیتوزولی پذیرنده یا در پروتئین‌های دیگر که در سیگنال‌رسانی دخالت دارند، می‌باشد. برخی اوقات یک ریشه فسفات به یک لیپید در قسمت داخلی غشای پلاسمایی اضافه می‌گردد. آنزیم‌هایی که گروه‌های فسفات را به زنجیره‌های جانبی اسید آمینه اضافه می‌نمایند پروتئین کینازها نامیده می‌شوند. تعداد زیادی از وقایع آغاز در سیگنال‌رسانی لنفوسیت وابسته به پروتئین کینازها می‌باشند که واحدهای

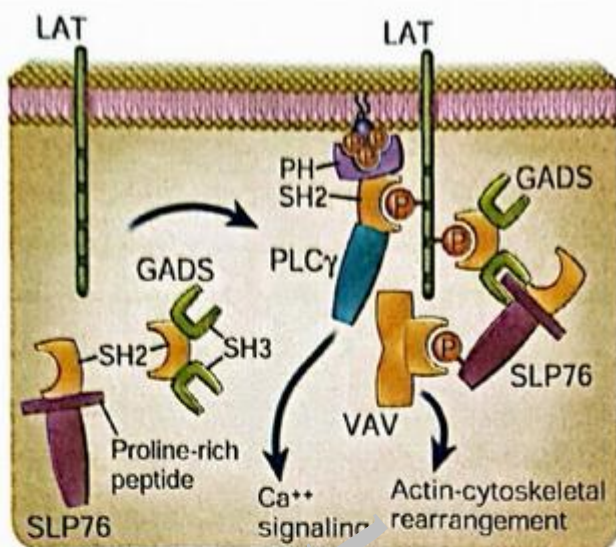


شکل ۲-۷. گروه‌های اصلی از پذیرنده‌های سیگنال‌رسان در سیستم ایمنی. در این شکل این موارد به تصویر کشیده شده است: یک پذیرنده که از تیروزین کیناز غیر پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرنده که از تیروزین کیناز پذیرنده‌ای استفاده می‌نماید، یک پذیرنده که به لیگاند مربوط به خود متصل می‌شود و می‌تواند نسخه‌برداری را تحت تأثیر قرار دهد، یک پذیرنده‌ی هفت بار عبور کننده از عرض غشاء شده با پروتئین‌های G (GPCR) و ناچ (Notch). یک لیگاند راروی یک سلول متفاوت شناسایی می‌نماید و سپس این پذیرنده بریده و یک قطعه داخل سلولی (IC Notch) تولید می‌شود و این قطعه می‌تواند وارد هسته شود و نسخه‌برداری ژن‌های هدف خاصی را تحت تأثیر قرار داد. ATP نیز ترانسفاز، cAMP حلقوی.

پیشبرد انتقال سیگنال نمی‌باشد. تعداد زیادی تغییرات دیگر نیز می‌تواند وقایع انتقال سیگنال را تسهیل نماید. یک نوع از تغییرات که بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد، افزوده شدن مولکول‌های یوبی‌کوئیتین به صورت کووالان به پروتئین هدف می‌باشد که یا پروتئین‌ها را جهت تخریب آماده می‌کنند یا باعث پیش‌برد انتقال سیگنال در تعداد زیادی از سلول‌ها از جمله در لنفوسیت‌ها می‌شوند. تعداد زیادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان پروتئینی مهم، از طریق اضافه‌شدن لپیدها دچار تغییر می‌شوند. این تغییر به جایگیری این پروتئین‌ها در یک ناحیه خاصی از غشاء پلاسمایی به منظور برهمکنش کارآمد این مولکول‌ها با سایر مولکول‌های انتقال سیگنال که آنها نیز این میکرو دومین

پذیرنده‌های سلولی بر اساس مکانیسم‌های سیگنال‌رسانی مورد استفاده و مسیرهای بیوشیمیایی داخل سلولی که فعال می‌نمایند، در چندین دسته قرار می‌گیرند (شکل ۲-۷):

- برخی پذیرنده‌ها از تیروزین کینازهای غیر پذیرنده‌ای



شکل ۴-۷. آداپتورهای منتخب که در فعال شدن لنفوسیت مشارکت می‌نمایند. در قسمت سمت چپ، LAT، یک پروتئین غشایی اینتگرال که به عنوان یک آداپتور عمل می‌نماید و دو آداپتور سیتوزولی GADS و SLP76 در یک سلول T غیرفعال نشان داده شده‌اند. در قسمت سمت راست، پس از فعال شدن سلول T، تیروزین LAT فسفریله شده و PLC γ (که به طور همزمان به فسفولیپید غشایی فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات یا PIP $_3$ متصل می‌شود) و آداپتور GADS فراخوانده می‌شود. هر دوی این مولکول فرا خوانده شده دارای دومین‌های SH2 می‌باشند. یک توالی غنی از اسید آمینه پرولین در SLP76 با یک دومین SH3 در GADS همراه می‌شود و SLP76 دارای تیروزین فسفریله، VAV را فرا می‌خواند. LAT, Linker for activation of T cells; PH, pleckstrin homology; PLC γ , phospholipase C γ ; SH, SRC homology

پلاسمایی می‌باشد.

پروتئین‌های آداپتور به عنوان مراکز hubs مولکولی عمل می‌نمایند که به صورت فیزیکی به آنزیم‌های مختلفی متصل هستند و پیوستگی کمپلکس‌هایی از مولکول‌های سیگنال‌رسان را افزایش می‌دهند. آداپتورها ممکن است به شکل پروتئین‌های غشایی اینتگرال مانند LAT (شکل ۴-۷) باشند یا ممکن است پروتئین‌های سیتوزولی همچون BLNK، SLP76 و GADS باشند. یک آداپتور شاخص حاوی تعدادی دومین اختصاصی همچون دومین‌های درگیر با SH2 و SH3 (انواع بسیاری از دومین‌های چندواحدی وجود دارند که در این جا به آنها اشاره

از نظر ایمنونولوژی اهمیت دارد از تیروزین کینازهای غیر پذیرنده‌ای با عنوان کینازهای خانواده SRC می‌باشد. c-SRC حاوی چندین دومین متفاوت می‌باشد. ۲ عدد از آنها دومین‌های مشابه SRC نوع ۲ (SRC homology 2) (SH2) (2) و دومین‌های مشابه SRC نوع ۳ (SRC homology 3) (SH3) نام دارند که اتصال به سایر پروتئین‌های سیگنال‌رسان را میانجی‌گری می‌کنند. c-SRC همچنین حاوی یک دومین تیروزین کینازی کاتالیتیک و یک دومین لیپیدی اضافی در قسمت N-ترمینال خود است که اضافه شدن کووالانسی مولکول میریستیک اسید به پروتئین را تسهیل می‌نماید. میریستات به قرارگیری کینازهای خانواده SRC در غشاء پلاسمایی کمک می‌نماید.

دومین‌های SH2 حدوداً متشکل از ۱۰۰ اسید آمینه می‌باشند که در یک ساختار فضایی ویژه‌ای پیچ خورده‌اند و به پپتیدهای حاوی فسفو تیروزین در پروتئین‌های متنوعی متصل می‌شوند. در سیگنال‌رسانی پذیرنده آنتی‌ژن، کینازهای خانواده SRC، واحدهای تیروزین موجود در موتیف‌های خاصی از دم‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های موجود در مجموعه پذیرنده را فسفریله می‌نمایند (بعداً شرح داده می‌شود). سپس این موتیف‌های فسفو تیروزین موجود در کمپلکس پذیرنده آنتی‌ژنی، به عنوان محل اتصال برای دومین‌های SH2 موجود در تیروزین کینازهای خانواده SVK به نام‌های SYK و ZAP70 بکار گرفته می‌شوند. شکل ۳-۷. به کارگیری SYK یا ZAP70 در کنار پذیرنده آنتی‌ژنی از طریق برهم‌کنش اختصاصی دومین I2 فسفو تیروزین، یک مرحله کلیدی در القای فعال شدن لنفوسیت‌ها با واسطه آنتی‌ژن می‌باشد. دومین‌های SH3 نیز حدود ۱۰۰ اسید آمینه طول دارند و این دومین‌ها واسطه برهم‌کنش‌های پروتئین-پروتئین از طریق اتصال به نواحی غنی از پرولین اما بدون فسفریله شدن، در پروتئین‌های خاصی می‌باشند. نوع دیگری از دومین چندواحدی، دومین شبه پلکسترین (pleckstrin homology (PH) domain) نامیده می‌شود که می‌تواند فسفولیپیدهای خاصی را شناسایی نماید. دومین‌های PH در تعدادی از مولکول‌های سیگنال‌رسان از جمله تیروزین کیناز BTK خانواده TEC، فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات (PIP3) را شناسایی می‌نمایند. PIP3 یک بخش لیپیدی (lipid moiety) در قسمت داخلی غشاء