

فهرست

فصل ۱	مقدمه‌ای بر سیستم ایمنی	۹
فصل ۲	ایمنی ذاتی	۳۱
فصل ۳	عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T و عملکرد مولکول‌های کمپلکس اصلی سازگار بافتی	۶۳
فصل ۴	شناسایی آنتی‌ژن در سیستم ایمنی اکتسابی	۸۹
فصل ۵	ایمنی با واسطه سلول T	۱۱۵
فصل ۶	مکانیسم‌های اجرایی ایمنی با واسطه سلول T	۱۴۵
فصل ۷	پاسخ‌های ایمنی هومورال	۱۶۵
فصل ۸	مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال	۱۸۵
فصل ۹	تحمل ایمنی و خودایمنی	۱۹۱
فصل ۱۰	پاسخ‌های ایمنی در برابر تومور و پیوند	۲۳۱
فصل ۱۱	ازدیاد حساسیت	۲۵۷
فصل ۱۲	بیماری‌های نقص ایمنی	۲۷۹
ضمیمه I	واژه نامه	۲۹۷
ضمیمه II	سایتوکاین‌ها	۳۶۷
ضمیمه III	ویژگی‌های اصلی منتخبی از مولکول‌های CD	۳۷۱
ضمیمه IV	موارد بالینی	۳۸۱
	پاسخ به سوالات مروری	۴۰۱
	نمایه	۴۱۹

شناسایی آنتی ژن در سیستم ایمنی اکتسابی

ساختار گیرنده‌های آنتی ژنی لنفوسیت و ایجاد گنجینه ایمنی

فهرست

تولید تنوع Ig و TCR
بلوغ و گزینش لنفوسیت‌های B
مراحل ابتدایی در بلوغ سلول B
نقش کمپلکس Pre-BCR در بلوغ سلول B
مراحل انتهایی بلوغ سلول B
گزینش سلول‌های B بالغ
زیرمجموعه‌های سلول‌های B بالغ
تنوع و گزینش لنفوسیت‌های T
مراحل ابتدایی در بلوغ سلول T
گزینش سلول‌های T بالغ
خلاصه

گیرنده‌های آنتی ژنی لنفوسیت‌ها
آنتی‌بادی‌ها
اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی ژن‌ها
آنتی‌بادی‌های مونوکلونال
گیرنده‌های سلول T برای آنتی ژن‌ها
شناسایی آنتی ژن توسط گیرنده سلول T
تکامل لنفوسیت‌های B و T
تکامل لنفوسیتی
تولید گیرنده‌های آنتی ژنی متنوع
ژن‌های گیرنده آنتی ژنی به ارث رسیده
نوترکیبی سوماتیک و بیان ژن‌های گیرنده آنتی ژنی
مکانیسم‌های نوترکیبی J(D)V

T (TCR) در لنفوسیت‌های T. عملکرد اصلی گیرنده‌های سلولی در سیستم ایمنی، مانند سیستم‌های بیولوژیک دیگر، برای تشخیص محرک بیرونی و به راه اندازی پاسخ‌هایی در سلول‌های بیان کننده این گیرنده‌ها می‌باشد. همچنین گیرنده آنتی ژنی سلول B با اتصال به آنتی ژن‌های پروتئینی و درونی سازی آن‌ها منجر به پردازش و عرضه شان می‌گردند (فصل ۷). در فصل ۱، ما این مفهوم را تعریف کردیم که برای شناسایی طیف وسیعی از آنتی ژن‌های مختلف، گیرنده‌های آنتی ژنی لنفوسیت‌ها باید قادر به اتصال و تمایز بین بسیاری از ساختارهای شیمیایی که اغلب شباهت زیادی به یکدیگر

گیرنده‌های آنتی ژنی نقش حیاتی در تکامل و عملکردهای سیستم ایمنی اکتسابی ایفا می‌کنند. در طی بلوغ لنفوسیت، گیرنده‌های آنتی ژن گزینش سلول‌های B و T را به منظور حفظ اختصاصیت مفید و حذف خود واکنش‌گری مضر هدایت می‌کنند. در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، لنفوسیت‌های نابالغ، آنتی ژن‌ها را برای شروع پاسخ‌ها و سلول‌های T اجرایی و آنتی‌بادی‌ها، آنتی ژن‌ها را برای از بین بردن میکروب‌ها و تومورها شناسایی می‌کنند.

لنفوسیت‌های B و T گیرنده‌های مختلفی را بیان می‌کنند که آنتی ژن‌ها را شناسایی می‌کنند: آنتی‌بادی‌های متصل به غشا در سلول‌های B (BCR) و گیرنده‌های سلول

گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها

گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B و T ویژگی‌های مختلفی دارند که برای عملکردهایشان در سیستم ایمنی مهم هستند (شکل ۱-۴). اگرچه هر دو نوع گیرنده‌ها شباهت‌های بسیاری از نظر شرایط ساختاری مکانیسم‌های سیگنالینگ با یکدیگر دارند اما تفاوت‌های بنیادی مربوط به انواع ساختارهای آنتی‌ژنی که سلول‌های B و سلول‌های T شناسایی می‌کنند، وجود دارد آنتی‌بادی‌های متصل به غشا، که به عنوان

گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B عمل می‌کنند می‌توانند بسیاری از انواع ساختارهای شیمیایی شناسایی کنند، در حالی که بیشتر گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T تنها قادر به شناسایی پپتیدهای متصل به مولکول‌های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) می‌باشند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت

B و آنتی‌بادی‌هایی که سلول‌های B ترشح می‌کنند می‌توانند شکل (یا ساختار فضایی) ماکرو مولکول‌ها شامل پروتئین‌ها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها و اسیدها نوکلئیک و همچنین ساختارهای شیمیایی کوچکتر و ساده‌تر را شناسایی کنند. هنگامی که سلول‌های فعال می‌شوند، آنتی‌بادی‌هایی را با همان ویژگی‌ها

عنوان گیرنده ترشح می‌کنند. این توانایی آنتی‌بادی‌ها در شناسایی ساختارهای انواع مختلف مولکول‌ها در محیط طبیعی آنها، سیستم ایمنی هومورال را قادر می‌سازد به میکروب‌ها و سموم متصل شود و آن‌ها را از بدن بردارد. در مقابل، گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T

پپتیدهایی را شناسایی می‌کنند که از آنتی‌ژن‌های پروتئینی درون سلولی مشتق شده‌اند و بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) به صورت متصل به مولکول‌های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) عرضه شده‌باشند. این ویژگی تضمین می‌کند که سلول‌های T هرگز با آنتی‌ژن‌های آزاد یا محلول برهمکنش نمی‌کنند و فقط سلول‌های آلوده یا سلول‌های توموری را که حاوی آنتی‌ژن‌های داخل سلولی هستند

و یا سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های پروتئینی خارج سلولی را برداشته‌اند به عنوان عامل بیگانه شناسایی می‌کنند.

دارند، باشند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی به صورت کلونال توزیع شده‌اند، به این معنی که هر کلون لنفوسیت، اختصاصی یک آنتی‌ژن مشخص بوده و دارای یک گیرنده منحصر به فرد است که از گیرنده‌های تمام کلون‌های دیگر متفاوت است (خاطر نشان می‌شود که یک کلون از یک سلول والد و اخلاف آن تشکیل شده است). تعداد کلی کلون‌های لنفوسیتی مجزا بسیار زیاد بوده این مجموعه کامل، گنجینه ایمنی را تشکیل می‌دهد. اگرچه هر کلون لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T، آنتی‌ژن مختلفی را شناسایی می‌کند، اما گیرنده‌های آنتی‌ژنی سیگنال‌های بیوشیمیایی را می‌فرستند که اساساً در تمام لنفوسیت‌ها یکسان بوده و مربوط به اختصاصیت نمی‌شود. این خصوصیات شناسایی لنفوسیت‌ها و گیرنده‌های آنتی‌ژنی پرسش‌های زیر را ایجاد می‌کند:

- چگونه گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها آنتی‌ژن‌ها را بسیار متنوعی را شناسایی کرده و سیگنال‌های فعال‌سازی تحریکی را به سلول‌ها انتقال می‌دهند؟

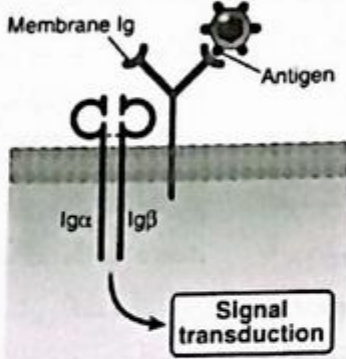
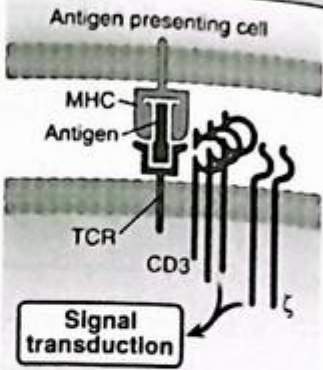

- خصوصیات شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B و سلول‌های T چه تفاوت‌هایی دارند؟

- چگونه تنوع وسیع ساختارهای گیرنده در گنجینه لنفوسیت تولید می‌شود؟

تنوع شناسایی آنتی‌ژن، وجود پروتئین‌های گیرنده آنتی‌ژنی با تفاوت‌های زیاد ساختاری را ایجاد می‌کند، بیشتر از مقداری که بتواند در تنوع مزرونی (ژرم لاین) کد شود. بنابراین، مکانیسم‌های اختصاصی برای ایجاد این تنوع باید وجود داشته باشند.

در این فصل، ما ساختار گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B و T و اینکه چگونه این گیرنده‌ها آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، را توضیح می‌دهیم.

ما هم چنین در مورد چگونگی ایجاد تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی در طول روند تکامل لنفوسیتی، در نتیجه افزایش گنجینه لنفوسیت‌های بالغ بحث می‌کنیم. روند فعالسازی لنفوسیت القا شده با آنتی‌ژن در فصل بعد توضیح داده شده است.

Feature or function	Antibody (Immunoglobulin)	T cell receptor (TCR)
Membrane form		
Secreted form	 <p>Effector functions: neutralization, complement fixation, phagocyte binding</p> <p>Secreted antibody</p>	
Types of antigens recognized	<p>Macromolecules (proteins, polysaccharides, lipids, nucleic acids), small chemicals</p> <p>Conformational and linear epitopes</p>	<p>Mainly peptides displayed by MHC molecules on APCs</p> <p>Linear epitopes</p>
Diversity	Each clone has a unique specificity; potential for 10^{11} distinct specificities	Each clone has a unique specificity; potential for $\sim 10^{16}$ distinct specificities
Antigen recognition is mediated by:	Variable (V) regions of heavy and light chains of membrane Ig	Variable (V) regions of α and β chains of the TCR
Antigen binding site	Made up of three CDRs in V_H and three CDRs in V_L	Made up of three CDRs in V_α and three CDRs in V_β
Affinity of antigen binding	K_d 10^{-7} - 10^{-11} M; average affinity of Igs increases during immune responses to protein antigens	K_d 10^{-5} - 10^{-7} M; No change during immune responses
Signaling functions are mediated by:	Proteins (Ig α and Ig β) associated with membrane Ig	Proteins (CD3 and ζ) associated with the TCR
Effector functions are mediated by:	Constant (C) regions of secreted Ig	TCR does not perform effector functions
Changes in constant regions	Heavy chain class switching and change from membrane to secretory Ig	None

شکل ۱-۴. خصوصیات آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T (TCRها). آنتی‌بادی‌ها (یا همان ایمونوگلوبولین‌ها) ممکن است به عنوان گیرنده‌های غشایی یا پروتئین‌های ترشحی بیان شوند. درحالی‌که TCRها تنها به عنوان گیرنده‌های غشایی عمل می‌کنند. هنگامی که ایمونوگلوبولین (Ig) یا مولکول‌های TCR آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، سیگنال‌ها توسط پروتئین‌های مرتبط با گیرنده‌های آنتی‌ژنی به لنفوسیت‌ها فرستاده می‌شود. گیرنده‌های آنتی‌ژنی و پروتئین‌های سیگنالینگ متصل به آنها، کمپلکس گیرنده سلول B (BCR) و TCR را تشکیل می‌دهند. توجه داشته باشید که در شکل، یک گیرنده آنتی‌ژنی، چند آنتی‌ژن را شناسایی کرده، اما به طور معمول سیگنالینگ توسط BCRها نیازمند به اتصال دو یا بیش از دو گیرنده به مولکول‌های آنتی‌ژن مجاور دارد. ویژگی‌های مهم این مولکول‌های شناسایی کننده آنتی‌ژن بصورت خلاصه آمده است. برخی از این ویژگی‌ها بعداً در این فصل شرح داده خواهد شد. تعداد کلی گیرنده‌های احتمالی با جایگاه اتصال منحصر به فرد بسیار وسیع است اما تنها 10^9 - 10^7 کلون با ویژگی‌های مشخص در بزرگسالان وجود دارد. APCها، سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن؛ Ig، ایمونوگلوبولین؛ MHC، کمپلکس اصلی سازگاری بافتی.