

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْ نِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَانْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بکشی بر مادرهای رحمت را و بکستران کنج های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه ی این عمل نادرست، موجب رواج بی اعتمادی در جامعه و بروز پی آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می گردد.



الگوریتم ایمنی شناسی

ویژه گرایش های کارشناسی ارشد و دکتری وزارت بهداشت

مؤلفین:

دکتر احمد خلیلی

«رتبه اول دکتری تخصصی ایمنی شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس»

مینو بختیاری

دکتر امیررضا صفدریان

فرزاد نصری

عنوان و نام پدیدآور

AGK الگوریتم ایمنی شناسی: ویژه‌ی رشته‌های ایمنی شناسی برای تمام گرایش‌های کارشناسی ارشد و دکتری وزارت بهداشت/ مؤلفین احمد خلیلی ... [و دیگران].

مشخصات نشر

تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۲.

مشخصات ظاهری

: ۳۸۷ص. : مصور، جدول.

شابک

: 978-622-90183-2-3

وضعیت فهرست نویسی

: فیبا

یادداشت

: مؤلفین احمد خلیلی، مینو بختیاری، امیررضا صفدریان، فرزاد نصری.

موضوع

: ایمنی شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی)

Immunology -- Study and teaching (Higher)

شناسه افزوده

: خلیلی، احمد، ۱۳۵۴-

رده‌بندی کنگره

: QR۱۸۱

رده‌بندی دیویی

: ۶۱۶/۰۷۹۰۷۶

شماره کتابشناسی

: ۹۳۶۱۱۸۶



انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: AGK الگوریتم ایمنی شناسی

مؤلفین: دکتر احمد خلیلی - مینو بختیاری - دکتر امیررضا صفدریان - فرزاد نصری

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۲

شمارگان: ۳۰۰۰

چاپ و صحافی: محمد

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: بیتا اندوژفر

بهاء: ۴۲۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه/ فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب . جنب سینما پارس . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مدیر فروش: ۰۹۱۲۵۵۰۸۵۸۹

مرکز پخش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶

طلیعه سخن مؤلف:

باسلام و ارادت

قبل از مطالعه کتاب حاضر، لازم است مطالب زیر مطالعه شود تا نتیجه بهتری حاصل شود.

این کتاب بعد از کتاب AGK بانک سوالات ایمنی‌شناسی (همراه با ویدئو آموزشی و پاسخنامه تشریحی)، به نظر من کامل‌ترین کتاب ایمنولوژی ایران در حوزه فهم ایمنولوژی برای کنکور ارشد و دکتری است.

اولین کتابی است که نکات ابوالعباس ۲۰۲۲ و جنوی ۲۰۲۳ را پوشش می‌دهد.

اولین کتابی است که مطالب آن براساس سوالات ۵ سال ارشد و دکتری ایمنولوژی تالیف شده است.

اولین کتابی است که برای فهم از جدول مقایسه برای اکثر مطالب استفاده کرده است. تمام این جداول ابتکاری و براساس سوالات کنکور است.

اولین کتابی است که به صورت الگوریتم، تمام مباحث ایمنولوژی را طبقه‌بندی کرده است.

اولین کتابی است که در کم‌ترین حجم، کل مباحث لازم برای کنکور را پوشش داده است.

اولین کتابی است که هم برای کنکور کارشناسی ارشد و هم کنکور دکتری برای رشته‌های ایمنی و غیر ایمنی مناسب است.

اولین کتابی است که فصل‌های آن متناسب با عملکرد ایمنولوژی و فهم ایمنولوژی است.

$Ag \leftarrow Ab \leftarrow B \leftarrow$ کمپلمان $Ag \leftarrow APC \leftarrow MHC \leftarrow T$ سل $\leftarrow$ سایتوکاین

اولین کتابی است که مطالب آن دارای قانون شماره‌گذاری برای مطالعه سریع و یادگیری آسان است به‌خصوص در روزهای قبل آزمون.

اولین کتابی است که خود مؤلف شکل‌ها و نمودارهای دستنویس را در آن آورده است که منجر به تندخوانی و حافظه بلندمدت شما می‌شود.

اولین کتابی است که گلچین بهترین شکل‌های ایمنولوژی را برای درک بهتر و تست در بردارد.

از خانم مینو بختیاری که جزوه کلاس مرا با تجربه فراوان برای تهیه این کتاب به صورت الگوریتم درآورد تشکر می‌نمایم. از اساتید بزرگم جناب دکتر صفدریان و استاد نصری عزیز هم کمال تشکر را دارم که مرا در تالیف این کتاب یاری نمودند.

این کتاب در کم‌ترین زمان ایمنولوژی را به شما آموزش می‌دهد و در کم‌ترین زمان می‌تواند؛ سطح درک، قدرت تست و حافظه شما را برای کسب رتبه برتر بالا ببرد.

با تشکر

احمد خلیلی

فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان

فصل اول: آنتی ژن.....	۷
فصل دوم: آنتی بادی ها.....	۱۳
فصل سوم: B Cell.....	۲۹
فصل چهارم: کمپلمان.....	۴۸
فصل پنجم: MHC و مسیرهای عرضه.....	۵۶
فصل ششم: سلول های APC.....	۷۰
فصل هفتم: T Cell و سوپر آنتی ژن.....	۷۶
فصل هشتم: سایتوکاین.....	۱۱۲
فصل نهم: کموکاین.....	۱۲۶
فصل دهم: FCR.....	۱۳۴
فصل یازدهم: مولکول چسبان.....	۱۳۷
فصل دوازدهم: ایمنی ذاتی.....	۱۴۳
فصل سیزدهم: ارگان.....	۱۷۲
فصل چهاردهم: ایمنی موضعی.....	۱۸۰
فصل پانزدهم: آپوپتوز.....	۱۹۴
فصل شانزدهم: تولرانس.....	۱۹۸
فصل هفدهم: اتوایمنی.....	۲۱۱
فصل هجدهم: ازدیاد حساسیت.....	۲۲۹
فصل نوزدهم و بیستم: نقص ایمنی و HIV.....	۲۴۲
فصل بیست و یکم: تومور.....	۲۶۲
فصل بیست و دوم: پیوند و رد پیوند.....	۲۷۴
فصل بیست و سوم: سیگنالینگ.....	۲۸۱
فصل بیست و چهارم: ایمونوژنتیک.....	۲۹۱
فصل بیست و پنجم: واکسن.....	۳۰۲
فصل بیست و ششم: ایمونولوژی عفونی.....	۳۱۱
فصل بیست و هفتم: ایمونوتراپی.....	۳۲۶
فصل بیست و هشتم: سرولوژی.....	۳۳۲
فصل بیست و نهم: ایمونوهاستولوژی.....	۳۶۸
فصل سی ام: CD مارکرها.....	۳۷۳

آنتی ژن

مفهوم } آنتی ژن: مولکولی بزرگ، از جنس آلی، دارای اپی توپ مختلف و بیگانگی. ایمونوژن نیست.
ایمونوژن: آنتی ژنی که توانایی تحریک سیستم ایمنی را دارد. (هر آنتی ژنی ایمونوژن نیست).

انواع اپی توپ ها

اپی توپ های ساختمانی				
نوع	جنس	محل قرارگیری	حساسیت به دناتوراسیون	توضیحات
اپی توپ خطی یا پیوسته Continous- Linear	چند اسید آمینه یا مونوساکارید	سطح یا درون آنتی ژن	مقاومت نسبی به دناتوراسیون	در ساختمان خطی تشکیل می شود نه فضایی. اتصال به BCR و TCR
اپی توپ شکلی یا فضایی Conformational Discontinuous	چند اسید آمینه مجاور یا غیرمجاور در ساختمان فضایی پروتئین	هم در سطح هم درون آنتی ژن به طور همزمان	حساس به تخریب و دناتوراسیون	تشکیل شکل سه بعدی و شناسایی راحت فقط توسط سل B
اپی توپ های محرک سیستم ایمنی				
نوع	جنس	ویژگی منحصر به فرد		
اپی توپ غالب یا ایمونودومینانت Immunodominant	غالبا پپتیدی	بیشترین قدرت تحریک سیستم ایمنی را دارند		
اپی توپ مصونیت زا Protective	غالبا پپتیدی	در صورت تحریک سیستم ایمنی سبب مصونیت علیه آن Ag می شوند بهترین جز برای تهیه واکسن مثل پروتئین S در کروناویروس		
اپی توپ داخلی Internal	هیدروفوب	درون مولکول اند با دناتوراسیون در دسترس قرار می گیرند		
اپی توپ سطحی External	اصولا ۵-۱۵ اسید آمینه یا ۷-۵ مونوساکارید یا اسید نوکلئیک	شناسایی مستقیم توسط لنفوسیت B و آنتی بادی، اصولا هیدروفیل اند		
اپی توپ تکراری Multivalent	یک رشته قندی مشابه و پشت سر هم	پروتئین ها فاقد اپی توپ تکراری اند شناسایی به طور متقاطع توسط IgM پنتامر		
اپی توپ خاموش Immunosilent	-	تحت شرایط خاص ایمونوژن می شوند		
اپی توپ اشتراکی Cross reactive	غالبا قندی اند	مشابه در چند آنتی ژن هستند حائز اهمیت در تست های سرولوژیک و ایمنولوژیک		
اپی توپ اختصاصی Specific	غالبا پپتیدی اند	سبب تولید Ab اختصاصی، ایجاد مصونیت دائم و ریشه کنی عامل عفونی اند		

آنتی‌بادی‌ها

- گلیکوپروتئینی‌اند. لذا ایمونوژنی بالا دارند و نیمه عمر بالا.
 - پروتئین بیش‌تر (۹۶-۸۴ درصد) از قند (۱۴-۲/۵ درصد) دارند.
 - فاقد ساختمان چهارم هستند.
 - اختصاصی آنتی‌ژن و مقاوم به حرارت‌اند.
 - اتصال به هر نوع مولکول با هر جنسی دارند به شرطی که در دسترس باشد.
 - توانایی شناسایی اپی‌توپ خطی و فضایی با هر جنس را دارند.
 - به‌طور نرمال روی غشا B Cell بیان دارند. تولید نرمال و القایی دارند. حضور در ترشحات داخلی و خارجی، قرارگیری روی لکوسیت‌ها به واسطه FCR.
- تعریف و ویژگی‌های آنتی‌بادی
- دارای چهار زنجیره در فرم مونومر $H_2L_2 \Leftarrow$
 - دو زنجیره سنگین
 - دو زنجیره سبک
 - دارای یک ناحیه ثابت و یک ناحیه متغیر هستند.
 - جزئی از ابرخانواده ایموگلوبولین‌اند. $\left. \begin{array}{l} /ICAM / CD_{79} / BCR / CD_3 / TCR / CD_8 / CD_4 \\ CTLA_4 / MHC / CD_{28} \end{array} \right\}$ (دارای دومین ۱۱^۰ آمینواسیدی)
 - هر دومین شامل $\Leftarrow$ دو صفحه چین‌دار بتا $\left. \begin{array}{l} \text{هر لایه شامل ۳ تا ۵ رشته پلی‌پپتیدی ناهمسو} \\ \text{بین دو صفحه پیوند دی‌سولفید دارند.} \end{array} \right\}$
 - شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن توسط ایدیوتایپ
نوترالیزاسیون (خنثی‌سازی)
 - ناحیه متغیر دارای مسئولیت $\left. \begin{array}{l} \text{IgG قوی‌ترین نوترالیزان است. موتاسیون در Ag های سطحی پاتوژن‌ها} \\ \text{مهم‌ترین راه فرار از نوترالیزاسیون است. Fab و Id عامل نوترالیزاسیون است.} \\ \text{همه ایزوتایپ‌های Ab ها نوترالیزان هستند.} \end{array} \right\}$ ویژگی‌های ساختمانی Ab ها
 - مسئول اعمال بیولوژیک است مثل اتصال به کمپلمان
ناحیه ثابت $\left. \begin{array}{l} \text{ایسونیزاسیون (خوشمزه‌سازی)} \end{array} \right\}$
 - پلی‌مریزاسیون IgM پنتامر و IgA دایمر.
یک رشته است. اتصال به CH_3 از sIgA
اتصال به انتهای FC از Ab. اتصال به CH_4 از IgM.
جداسازی به وسیله 2ME انجام می‌شود.
- زنجیره J

فصل دوم

ویژگی‌های ساختمانی Abها - زنجیره SC

عامل حفظ و انتقال و پایدارکننده Ab (IgA و IgM) است.

قطعه ترشچی است.

حاصل تجزیه polyIgR است.

ساخت توسط سلول‌های اپی‌تلیال مخاط بافت پوششی

ساختمان Ab به تفکیک

قسمتی از Ab	ویژگی‌های خاص ناحیه مورد نظر
قسمت ثابت زنجیره سنگین (CH)	عدم اتصال به Ag، دارای قدرت اجرایی و بیولوژیک است، ایزوتایپ نام دارد.
قسمت متغیر زنجیره سنگین (VH)	اتصال به آنتی‌ژن، بزرگ‌ترین دومین است. سازنده SdAb است. ۳ تا CDR دارد.
قسمت ثابت زنجیره سبک (CL)	عدم اتصال به Ag و عدم قدرت اجرایی و بیولوژیک، عدم تعویض کلاس، آلتایپ دارد.
قسمت متغیر زنجیره سبک (VL)	اتصال به Ag. کوچک‌ترین دومین است. ۳ تا CDR دارد.
FV	شامل VH+VL، اتصال غیر کووالان و اختصاصی به اپی‌توپ، جایگاه بازآرایی و تک ظرفیتی است.
Fd	یک رشته و شامل VH+CH ₁ است.
FC	همودایمر، دو زنجیره سنگین مشابه، مسئول اعمال بیولوژیک، دارای قدرت اجرایی، عدم اتصال به Ag، دارای قابلیت کریستالیزه شدن. اتصال به C _{1q} و FCR و پروتئین A استاف دارد. ایزوتایپ
Fab	هترودایمر، شامل یک زنجیره سبک+ یک Fd، قابلیت اتصال به Ag. یک ظرفیتی است. عدم ایجاد آگلوتیناسیون، دارای افینیتی نه اویدیتی است. شبیه TCR است. عدم شبکه
لولا	مرز بین CH ₁ و CH ₂ ، حساس به تخریب، غنی از آمینواسید پرولین و سیستئین عامل انعطاف‌پذیری Ab. عدم وجود لولا در IgM و IgE. طولانی در G و D

ویژگی‌های قطعات Ab

ویژگی - وظیفه	توضیحات و نکته‌های مهم
دنباله ITT	دنباله شبیه دم CD ₂₈ در (MlgG/E) BCR در B خاطره شبیه CD ₂₈
اتصال به FcRn	G ₃ > Igg _{1/2/4} اتصال در pH اسیدی فاگوزوم، اندوزوم و رهایی و افزایش طول عمر در pH خنثی.
ADCC	همکاری سلول‌های ایمنی ذاتی و FCR ⁺ و Ab اختصاصی سلول هدف، (CD ₁₆)NK، (FCεR)EOS، Neu > MQ: FCγR
شاخص آلتایپی	تغییرات ژنتیکی موجود در IgG (به خصوص G ₃)، IgA (به خصوص A ₁)، IgM (به نام α ₃)، زنجیره سبک (K _{nv})، IggE (εm)، عدم وجود در IggD، IggM، IggD، λ، تولید آنتی‌آلتایپ در افراد درون یک گونه (آلوانتی‌ژن).
Abهای غشایی Mlg/BCR	MlgD/M: شاخص BN، MlgM (شاخص B نابالغ)، MlgD (مارکر بلوغ B سل)، فقدان MlgD/M: B سل خاطره، Ab غشایی با افینیتی بالا به خصوص Igg. شاخص B سل خاطره، پلاسموسل: Mlg کم دارد، سنتروبلاست: Mlg ⁻ ، سنتروسیت: Mlg ⁺ ، دم سیتوپلاسمی کوتاه: 3a در MlgD/M. دنباله ITT دارد MlgG/E. MlgE/G. دنباله سیتوپلاسمی بلند (۲۰ تا ۳۰ آمینواسید) دارد.
(Fab) ₂	دو ظرفیتی، آگلوتینان، فقدان CH ₂ ، فقدان تحریک کلاسیک، محصول پپسین، اویدیتی دارد، افینیتی دارد، لولا دارد، همودایمر، شبکه دارد.
FC	همودایمر، H.H، سنگین، آلتایپی دارد، ایدیوتایپی ندارد. اساس تشکیل کلاس، ایزوتایپ است. عملکرد بیولوژیک دارد، شرکت در فاگوسیتوز و ADCC، اتصال به FCR، کریستالیزه می‌شود، همان آنتی‌ایزوتایپ می‌سازد، عبور جفتی دارد، محصول پاپائین - کریستالیزه می‌شود.
Fab	هترودایمر (L+Fd)، اتصال به Ag دارد، آگلوتیناسیون ندارد، عبور جفتی ندارد، یک ظرفیتی است، اویدیتی ندارد، عملکرد ندارد، محصول پاپائین، افینیتی دارد، تعویض کلاس ندارد، شبیه TCR است.
شاخص‌های ناحیه CH شاخص ایزوتایپ (ثابت)	ایزوتایپ، الوتایپ، فاگوسیتوز، ADCC، عملکرد، عبور جفتی، اتصال به J و SC و PolyIgR و FcRn و FcγR، تعویض کلاس.
هر آن‌چه که در موش است	Igg ₁ ندارد به جاش Igg _{2a} و Igg _{2b} دارد. Igg _{2a} اپسونین است و تحت اثر IFN _γ ساخته می‌شود. بعضی موش‌ها از جمله C ₅₇ BL/6 به جای Igg _{2a} دارای Igg _{2c} اند. B سل موشی برخلاف B سل انسانی TLR ₄ دارد. B سل موش CD ₄ دارد نه انسان. BMZ در موش فقط در طحال و در انسان در طحال و غدد لنفاوی است. ژن‌های MHC I موش پراکنده است (K-DL).

مرفولوژی: یک سلول گرد با هسته بزرگ و سیتوپلاسم کم. غیرقابل افتراق از T سل است.

محل تولید $\left. \begin{array}{l} B_1: \text{در ماه پنجم جنینی از سلول بنیادی کبد جنین مشتق می شود.} \\ B_2: \text{شامل BFO و BMZ بعد از تولد از سلول های بنیادی مغز استخوان منشا می گیرد.} \end{array} \right\}$

محل قرارگیری بعد از تولد $\left. \begin{array}{l} B_1 \leftarrow \text{در حفرات و صفاق، مخاط (MALT) و خون جنین و نوزاد و بند ناف. ۵٪ B سل خون بالغین است.} \\ B_2 \leftarrow \left. \begin{array}{l} BFO \leftarrow ۹۰\% \text{ از B سل های گردش خون را تشکیل می دهد. وارد فولیکول می شوند.} \\ BMZ \leftarrow \text{لانه گزینی در مارژینال زون طحال و ۲٪ B سل های خونی بالغین} \end{array} \right\}$

ویژگی B سل $\left. \begin{array}{l} ۱. \text{تنها سلول دارای Ab غشایی (BCR)} \\ ۲. \text{دارای قدرت تکثیر و تمایز} \end{array} \right\}$

وظایف B سل $\left. \begin{array}{l} ۱. \text{APC حرفه ای به خصوص عرضه Ag به } TH_1 \\ ۲. \text{تولید Ab و تامین ایمنی همورال} \\ ۳. \text{اندوسیتوز اختصاصی آنتی ژن محلول به واسطه رسپتور} \end{array} \right\}$

B سل در چه وظایفی شرکت ندارد؟ $\leftarrow$ ۱. ADCC، ۲. فاگوسیتوز، ۳. ROI، ۴. تولید NO

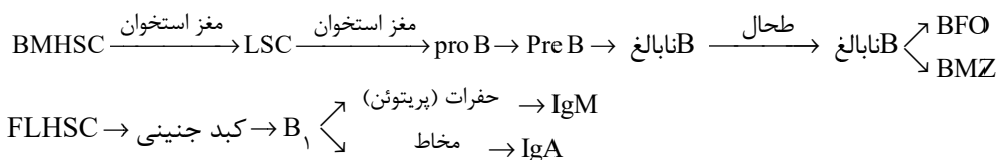
مارکرهای B بکر: BCR (IgM/IgD)، CD_{40} ، CD_{19} ، CD_{21} ، CD_{81} ، CD_{79} ، MHC II

BTLA، CD_{20} ، CD_{19} ، CD_{21} ، CD_{81} ، TACI، Leu_{13} ، Pax_{5} ، $CXCR_{4}$ ، CD_{62L}	B Naive دارد
CD_{79} ، B_{220} ، CD_{40}^{low} ، CD_{22} ، CD_{23} ، $MHCII^{low}$ ، $CD_{79a,b}$ ، CD_{32} ، $ABCB_1$	
$IL-1R$ (انسان)، B_7 ، CD_{10} ، CD_{43} ، $Ckit$ ، CD_9 ، CD_8 ، $Blimp_1$ ، تکثیر، CD_{38}	B Naive ندارد

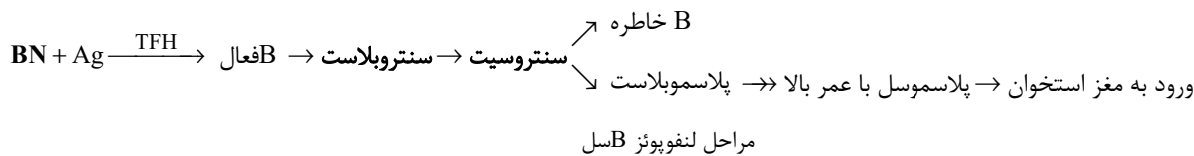
مارکرهای B فعال: CD_{25} ، ICOSL، B_7 ، (CD_{86}, CD_{80})

CD_{27} از BN تا B خاطره و B فعال زیاد می شود.

مراحل تکامل آغازین B سل (لنفوپوئز)



مراحل تمایز نهایی و پاسخ B سل (ایمونوپوئز)



HSC	Pro B	Large pre B		Small pre B	Immature B	Mature B
		بیان pre BCR	بیان μ سیتوپلاسمی			
۱. سلول بنیادی خون‌ساز ۲. مارکرها: $CD_{۳۳}$ ، $CD_{۳۴}$ ، Ckit خودنوزایی پلاستی سیتی	۱. اولین سلول رده B سل ۲. در اتصال به سلول استرومایی ۳. اولین بازآرایی DJ سپس VDJ ۴. تکثیر بالا تحت اثر IL-7 در موش ۵. تمایز $E_{\alpha}A \rightarrow EBF \rightarrow Pax5$ ۶. RAG^{+} و TdT^{+} ۷. مارکرها: $B_{۲۲۰}$ ، Ckit، $CD_{۱۰}$ ، $CD_{۴۳}$ ، $CD_{۳۴}$ ، $CD_{۷۹}$ ، $CD_{۲۰}$ ، $CD_{۱۹}$ IL-7R در موش	۱. بیان μ سیتوپلاسمی و غشایی ۲. بیان آنزیم Btk برای تکامل و تمایز ۳. بازآرایی زنجیره سبک یا k یا λ (محرومیت الکیک) ۴. توقف بازآرایی زنجیره سنگین ۵. عدم بیان TdT و کاهش RAG ۶. دارای قدرت تکثیر و تمایز ۷. توقف رشد در بیماری بروتون (BTK^{-}) ۸. مارکرها: $CD_{۲۵}$ ، $CD_{۴۰}$ ، $Ckit^{low}$ ، $CD_{۴۳}^{low}$ ، $B_{۲۲۰}$		۱. بیان IgM مونومر در کنار $CD_{۷۹}$ ۲. عدم تکثیر. انجام ویرایش گیرنده ۳. مهاجرت به طحال برای بلوغ نهایی ۴. قدرت پاسخ به LPS را دارد ۵. $CD_{۱۹}^{high}$ و $CD_{۲۰}^{high}$ ۶. آغاز بیان $CD_{۲۳}$ و $CD_{۲۱}$ ۷. عدم بیان Ckit، IgD و $CD_{۱۰}$ ، $CD_{۴۳}$	۱. عدم تکثیر نرمال ۲. بیان $CD_{۶۲L}$ و $CCR_{۷}$ برای خروج از BM یا طحال. ۳. بیان IgD ۴. قدرت پاسخ به هر Ag ۵. APC است ۶. خروج از BM و طحال با $S_{1PR_{1}}$ و S_{1P} ۷. تکامل کمپلکس BCR $CD_{۱۰}^{-}$	
IKaros						
$E_{\alpha}A \rightarrow FOXO_{1} \rightarrow EBF \rightarrow Pax5$						

- Pre BCR: شامل زنجیره سنگین μ + زنجیره سبک جانشین ($V_{preB} + \lambda_5$). دارای CD_{79} برای انتقال سیگنال و فاقد لیگاند است. عامل بقا Pre B Cell است.
 - Pre BCR اولین چک پوینت در تکامل پیش سازهای B سل را انجام می دهد.
 - Pre BCR محرک بیان $CD_{19}, CD_{79}, BLNK$, بقاء B سل, بیان آنزیم BTK (B سل تیروزین کیناز), بازآرایی $DHJH, VH$ است و از تکامل به رده میلوئید, ILC و T سل جلوگیری می کند. زنجیره سبک جانشین (SLC) دارای λ_5 ($CD_{19}b$) و V_{preB} ($CD_{19}a$) است. این رشته از قسمت λ_5 به دومین CH_1 از μ وصل می شود. PreBCR می تواند دایمر یا الیگومر بسازد مثل شاخک های مورچه.
 - ویرایش گیرنده: در صورت بالا بودن افینیتی BCR در B نابالغ با بیان مجدد RAG, بازآرایی مجدد زنجیره سبک رخ می دهد. لذا با ایجاد زنجیره سبک جدید, اگر افینیتی کم شد, B سل نابالغ به B سل بالغ تبدیل و از مرگ فرار می کند, لذا یک نوع توبه است.
- نکات لنفوپوئز B سل

B سل های ترنزشنال (Transitional B cells)

منظور B سل های نابالغی است که از مغز استخوان خارج و وارد محیط (خون) شده اند و هنوز به طور کامل بالغ نشده اند. B سل های ترنزشنال که با آنتی ژن های مولتی والان خودی میانکنش بدهد دچار آپوپتوز می شوند در حالی که عدم میانکنش با خود, زمینه ساز تبدیل آن ها به B سل بالغ و بیان میزان بالای IgD غشایی در فولیکول های طحال است. B سل ترنزشنال T_1 در فولیکول به واسطه BAFFR به BAFF سطح FDC وصل شده و به B سل ترنزشنال T_2 همراه با بیان CD_{21} تمایز می یابد T_2 می تواند به BFO یا به BMZ تمایز یابد. (جنوی ۲۰۲۳)

ویژگی‌ها

کشف کمپلمان توسط ژول بورده، یکی از مکانیسم‌های اجرایی اصلی ایمنی همورال ذاتی، حساس به حرارت، تولید نرمال، از هپاتوسیت کبد، حضور در سرم و غشا سلول، در حالت نرمال غیرفعال، زایموژن‌اند، عدم عبور از جفت، فاقد خاطره، اتصال کووالان به میکروب، سرین پروتئاز هستند، عدم تحریک و فعالیت روی سلول‌های خودی، اتصال به سلول‌های آپاپتوتیک، Ab و آنتی‌ژن خارج سلولی، سلول توموری؛ سلول عفونی دارند. عملکرد وابسته به Mg^{2+} دارند و بتاگلوبولین‌اند، غلظت سرمی 4 mg/ml دارند.

- منبع تولید کمپلمان
- مهم‌ترین منبع تولید: هپاتوسیت‌های کبد و سپس ماکروفاژهای کبد و سایر لکوسیت‌ها
 - تولید پروپدین از نوتروفیل فعال، ماکروفاژ و بعضی T سل‌ها
 - تولید جز D از بافت چربی
 - افزایش کمپلمان در فاز حاد و کاهش آن در فاز مزمن

۱. مسیر کلاسیک به واسطه اتصال Ag با CRP و $Ab_{(IgM > IgG_{312})}$ ، کمپلکس ایمنی، پروتئین A استاف، DNA دنا توره، میلین و HSP.
۲. مسیر لکتین که میانبر مسیر کلاسیک است و تحریک آن به واسطه MBL که یک پروتئین فاز حاد است انجام می‌گیرد.
- تحریک کمپلمان از سه مسیر با محرک‌های مختلف انجام می‌شود:
۳. مسیر آلترناتیو (تناوبی، پروپدین):
- (الف) تحریک خود به خودی به واسطه هیدرولیز نرمال C_3 در سرم با آب (C_3 tick over)
 - (ب) تجزیه خود به خودی C_3 توسط آنزیم‌های خونی - بافتی (Spontaneous cleavage)

جزئیات مسیر کلاسیک

اولین مسیر کشف شده، کلاسیک است. با Ab و بی Ab فعال می‌شود.

- $C_1q \leftarrow$ اپسونین است، اتصال به FC از Ab از CH_2 از IgM و CH_3 از IgG و اتصال به Ag به تنهایی. در حضور یون Ca^{+2} پایدار می‌شود.
- $C_1 \leftarrow$ کمپلکس آغازین. C_1q ۶ سر دارد که هر کدام ۳ C_1qr به C_1q ، MBL و پروتئین سورفاکتانت A وصل می‌شود. (جنوی ۲۰۲۳)
- رشته دارد شامل:
- $\overline{C_1s} \leftarrow$ عامل تجزیه C_3 و C_4 است. جهت عملکرد نیازمند Mg^{+2} است. به همراه $\overline{C_1r}$ سرین پروتئاز هستند. عملکرد $\overline{C_1s}$ شبیه $MA SP_3$ است.

MHC و مسیرهای عرضه

تعریف MHC ← گلیکوپروتئین‌هایی که در سطح سلول‌های سوماتیک و لکوسیت‌ها برای عرضه پپتیدهای خطی به کار می‌روند.

۱. دارای پلی‌ژنی بالا ← هر فرد دارای مجموعه‌ای از ژن‌های متعدد MHC با طیف متفاوتی از ویژگی‌های اتصال به پپتید است.
۲. بیان نرمال، غشایی و حتی القایی دارند.
۳. دارای پلی‌مورفیسم بالا ← انواع متعددی از هر ژن به‌طور کامل در جمعیت وجود دارد.
۴. شیار اتصال به پپتید خطی دارد. اتصال غیرکووالان، انتخابی و غیراختصاصی دارد.
۵. MHC کد ملی غشایی هر فرد هستند که محرک ایمنی سلولی (T سل) ضد Ag های داخل سلولی‌اند. در ایجاد پاسخ به تومور، آلرژی، تحریک اختصاصی T سل و حذف عوامل داخل سلولی نقش دارند.
۶. اشباع‌پذیر است که به آهستگی از بین می‌رود.
۷. بیان به‌صورت هم غالب ← عدم وجود قواعد مندلی و بروز هر دو ال‌های پدر و مادر به‌صورت همزمان.
۸. عامل گزینش مثبت و منفی تیموسیت‌ها هستند.
۹. MHC Restriction یعنی گزینش مثبت T سل‌ها و محدود شدن لنفوسیت‌های T به MHC
۱۰. عرضه‌ی پپتیدهای AIRE برای گزینش - و تکامل NTreg در تیموس
۱۱. برای فعال شدن یک TCell، باید اول سیناپس تشکیل شود و سپس بیش از ۱۰۰ تا MHC یکسان، پپتید یکسان، توسط یک سلول عرضه شود تا کراس‌لینک TCR اتفاق بیفتد و در مرحله‌ی بعد TCell پلاریزه شود.

ویژگی‌های مشترک MHC ها

MHC restriction: پدیده محدودیت به MHC بیانگر این است که T سل‌های یک شخص به‌واسطه اتصال به MHC های خودی گزینش مثبت

شده و بقا می‌یابد و توانایی تشخیص MHC بیگانه از خودی را داشته و تحریک می‌شود.

ژن‌های Immune response (IR): همان ژن‌های MHC اند که مولکول‌های MHC را کد می‌کنند و توانایی عرضه پپتیدهای مشتق شده از

آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف را دارند.

$\beta_2\text{MG}$ ← احتمال کننده شدن و ورود به خون در التهاب حاد و رد پیوند دارد.

 $\left. \begin{array}{l} \text{محرک و مهارکننده NK (اصولا مهارکننده) است.} \\ \text{جفت HLA-G غیر کلاسیک دارد.} \end{array} \right\} \text{MHCI}$

$\left. \begin{array}{l} \text{HLA-DP: ۲ ژن } A_1 \text{ و } B_1 \\ \text{HLA-DQ } \alpha: ۲ \text{ ژن } A_2 \text{ و } A_3 \\ \text{HLA-DQ } \beta: ۱ \text{ ژن} \\ \text{HLA-DR } \beta: ۱ \text{ یا } ۲ \text{ ژن } \beta_1 \text{ و } \beta_2 \text{ یا } \beta_3 \text{ و } \beta_4 \text{ یا } \beta_5 \text{ و } \beta_6 \text{ یا } \beta_7 \end{array} \right\} \text{تعداد ژن‌های MHCII هر فرد}$

سلول‌های APC

عرضه‌کننده آنتی‌ژن APC

تعریف APCها مسئول اصلی عرضه آنتی‌ژن به TH هستند و دارای مارکرهای CD_{45} ، B_{220} و MHCII و گیرنده‌های آنتی‌ژن می‌باشند. شامل انواع حرفه‌ای و غیرحرفه‌ای بوده که عبارتند از:

۱. APC حرفه‌ای: $DC > MQ > B_{220}$ ← دارای سطح بالاتری از MHCII و کاراثر در عرضه Ag

۲. APC غیرحرفه‌ای: سلول‌های ایپی‌تلیوم، اندوتلیوم و مزانشیمال ← بیان MHCII و B_{220} به‌طور القایی و ضعیف در عرضه Ag

نکته: BMZ می‌تواند به پروتئین پاسخ اندک بدهد و APC ضعیف باشد. T سل فعال می‌تواند APC شود.

ویژگی	APC
غیرفعال، $MHCII \downarrow$ ، $B_{220} \downarrow$ ، تولرژنیک است، فاگوسیتوز $\uparrow$ ، عرضه $\downarrow$ ، محرک آنرژ و آپوپتوز در TN، محرک تبدیل TN به iTreg، عرضه Ag خودی با دوز کم، گیرنده Ag $\uparrow$ ، $CCR_{27} \downarrow$ ، مولد IL_{10} ، $TGF\beta$ ، حضور فراوان در بافت‌های محیطی جهت انتقال Ag به غده لنفاوی، نیمه عمر $MHCp_{10hr} \downarrow$ ، $ICAM_{1}^{-}$ ، $FCR \uparrow$ ، گیرنده مانوز $\oplus \oplus$.	DC نابالغ
فعال، $MHCII \uparrow$ ، $B_{220} \uparrow$ ، ایمونوژنیک است، فاگوسیتوز $\downarrow$ ، عرضه $\uparrow$ ، محرک تبدیل TN به TE و TM است. عرضه Ag بیگانه با دوز بالا به TN، گیرنده Ag $\downarrow$ ، $CCR_{27} \uparrow$ ، مولد سایتوکاین‌های التهابی و تمایزی TH_{1} ، حضور فراوان در نواحی غنی از T سل، نیمه عمر $MHCP_{10hr} \uparrow$ ، $ICAM_{1} \uparrow$ ، FCR^{-} ، گیرنده مانوز $\ominus$. ایپی‌تلیال $>$ اندوتلیال $>$ BMZ $>$ BFO $>$ MQ $>$ DC بالغ قدرت عرضه	DC بالغ
بیش‌ترین DC اپیدرم، CD_{11b}^{+} ، CD_{27}^{+} (لانگرین)، CD_{45}^{+} ، pu_{1}^{+} ، عرضه Ag به TCD_{4}^{+} ، انتقال Ag به غده لنفاوی نزدیک، تولید توسط پیش‌سازهای کبد و کیسه زرده، محرک حساسیت فوری و تاخیری. گرانول بی‌ریک دارد، تولید سایتوکاین التهابی.	لانگرهانس (LC)
$(BDCA - 4)CD_{304}^{+}$ ، $(BDCA - 2)CD_{303}^{+}$ ، $(CD_{11c})IL_{2}R^{+}$ ، سطح بالای TLR_{27} و TLR_{4} دارد، مولد قوی IFN γ ، تحریک T سل ضد ویروس، انتقال Ag خونی به طحال. منشا LSC (استم سل لنفوئیدی) است.	PDC DC پلاسموسیتوئید
DC کلاسیک CD_{11c}^{+} ، $BDCA_{3}^{+}$ ، CD_{11c}^{+} ، XCR_{1}^{+} ، منشا MSC است، $BATF_{3}^{+}$ ، IRF_{8}^{+} ، مولد IL_{12} ، محرک تمایز TH_{1} ، عرضه متقاطع برای تحریک TCD_{8} بکر.	DC عرضه متقاطع
DC کلاسیک CD_{11c}^{+} ، $BDCA_{1}^{+}$ ، CD_{11c}^{+} ، IRF_{4}^{+} ، مولد قوی IL_{23} و IL_{6} ، تولید سایتوکاین التهابی، عرضه Ag به TCD_{4}^{+} .	DC کلاسیک

T Cell و سوپر آنتی ژن

لنفوسیت های T

- مرفولوژی: یک سلول گرد یا هسته بزرگ و سیتوپلاسم اندک است.
۱. TCR با تنوع کم و اختصاصیت کم دارند: MAIT, IEL, NKT, $\gamma\delta$ T.
۲. TCR با تنوع بالا و اختصاصیت بالا دارند: TH, CTL, Treg.
۳. TCR ندارند ولی لنفوسیت هستند: NK, ILC.
۴. مرز ایمنی ذاتی / اختصاصی اند (ILL). $\gamma\delta$ T, B_1 , ILC BM_Z, MAIT, IEL. این سلول ها شروع کننده اند. گیرنده اختصاصی قوی ندارند. خاطره و تکثیر کم دارند. ILC فاقد TCR است. آستانه تحریک کم دارند. ریشه کنی کامل ندارند.
۵. CD_8^+ اند: اغلب $\gamma\delta$ T در مخاط، T سل خسته، CART، بعضی T سل سرکوبگر (TS)، اغلب CTL ها (۹۰ درصد)، بعضی از Treg، اغلب T سل های پیر، MAIT ($CD_{\alpha\alpha} - \uparrow$ / $CD_{\alpha\beta} - \downarrow$).
۶. CD_4^+ اند: TH، اغلب NKT ها، اغلب Treg، اندکی از MQ ها، اندکی CTL ها (۱۰ درصد)، جمعیت غالب TIL (لنفوسیت های فراخوانی به تومور)، PALs ($\frac{2}{3}$ T سل CD_4^+ و $\frac{1}{3}$ T سل CD_8 دارد).
۷. $TCR\alpha$ ثابت (invariant) دارند: $\left. \begin{array}{l} V\alpha 7.2 - J\alpha 33 : MAIT \\ V\alpha 24 - J\alpha 18 : NKT \end{array} \right\}$
۸. مولد سایتوکاین های TH_1 ($IFN\gamma$) و TH_2 ($IL-4$, $IL-10$, $IL-13$) هستند: NKT

وظایف TF (فاکتور رونویس ها)

۱. bcL : تکامل B سل های فعال مرکز زایگر، تکامل TFH، مهار پلاسموسل شدن، مهار $BLimp_1$.
۲. $IL-6$ و $IL-21$ ← $STAT_3$ ← bcL
۳. $Tbet$ ، $Eomeso$ ← محرک تمایز CTL (CD_8^+) و exhausted T (CD_8^+)
۴. $Tbet$ ← تکامل TH_1 و CTL دارد و مهار کننده ی بیان $Foxp_3$ ، $GATA_3$ و $RoR\gamma t$ است.
۵. $BLimp_1$ ← تکامل پلاسموسل و تکامل T سل خاطره، تکامل CTL

T Cell و سوپر آنتی ژن

تولید و تکامل و پاسخ T سل

فاکتورهای رونویسی جهت تکامل پیش سازهای T سل. (جنوی ۲۰۲۳)

پروژنیوتورهای تیموسی محرک بیان $\gamma R\alpha - IL$ ، TCF-1 و $GATA_3$ است. TCF-1 و $GATA_3$ محرک بیان CD_3 و RAG است. سومین فاکتور رونویسی که در تمایز نهایی به پیش ساز T سل ضروری است و از تمایز به سایر رده‌ها جلوگیری می‌کند $bcl_{11}b$ است. (جنوی ۲۰۲۳)

۱. جایگاه تولید: سلول‌های بنیادی خون ساز در مغز استخوان تکامل یافته و یک مرحله تمایز آن‌ها به سلول بنیادی لنفوتییدی در حضور استرومال سل‌ها، فاکتورهای رونویسی و سایتوکاین‌ها در تیموس رخ می‌دهد.

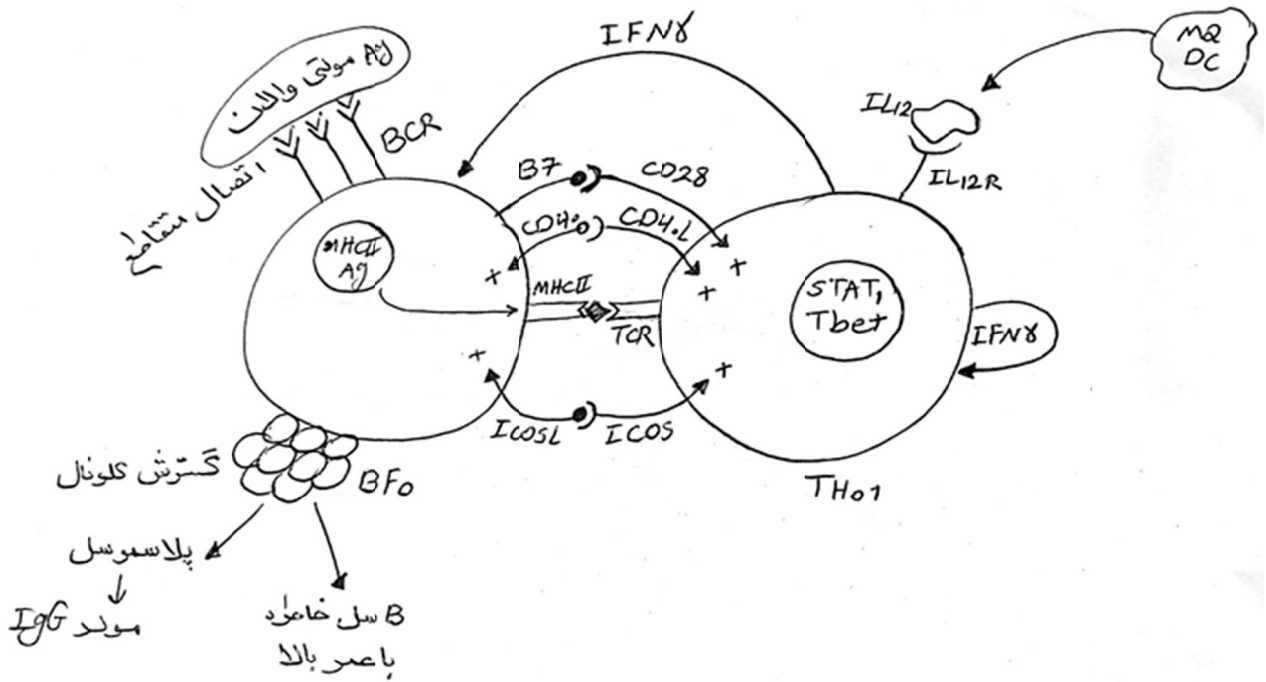
۲. جایگاه تکامل: تکامل اولیه و بدون آنتی ژن بیگانه در ارگان اولیه (تیموس) رخ می‌دهد که نتیجه آن تولید T بکر است.

۳. جایگاه پاسخ: پاسخ به آنتی ژن بیگانه در ارگان‌های لنفاوی ثانویه غنی از T cell و به میزان کم‌تر در بافت‌های محیطی انجام می‌شود که در این مکان‌ها شاهد تبدیل T بکر به T افکتور و T خاطره هستیم.

مقایسه کلیه لنفوسیت‌های T و B

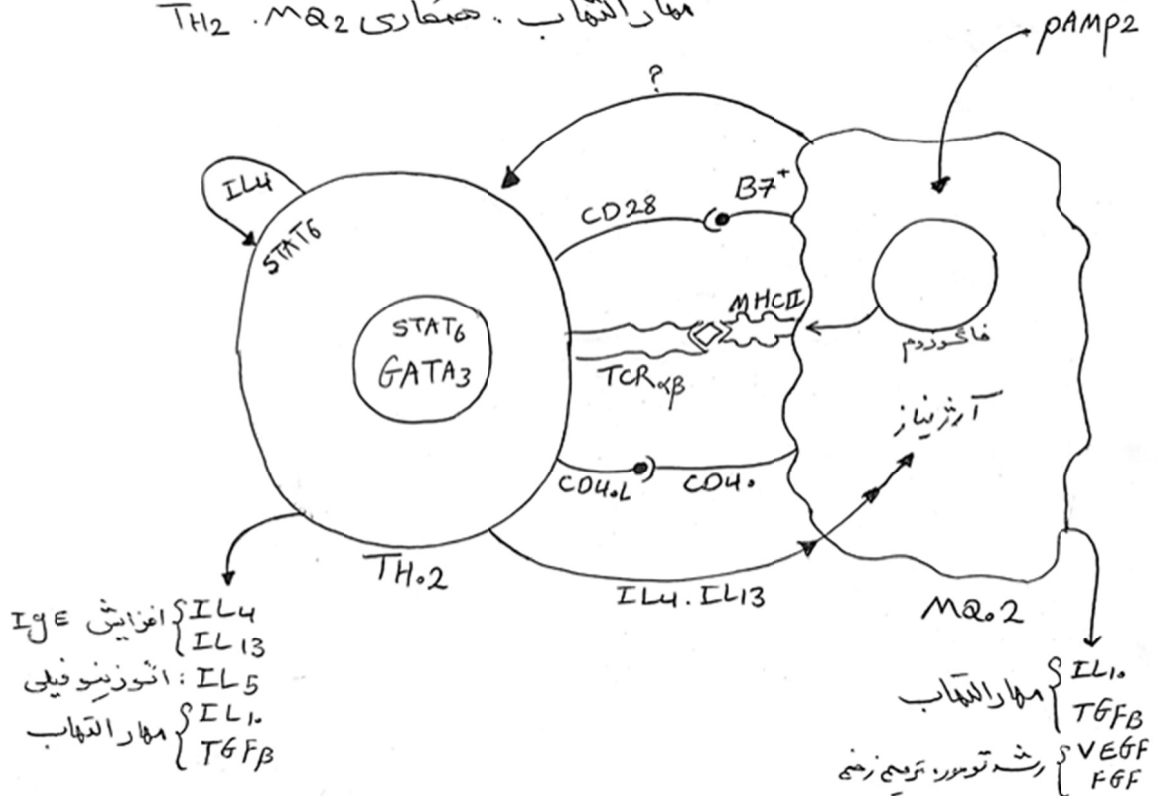
				Percentage of Total Lymphocytes ^a		
Class	Functions	Antigen Receptor and Specificity	Selected Phenotype Markers	Blood	Lymph Node	Spleen
B Lymphocytes						
Follicular B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Diverse specificities for many types of molecules	Fc receptors, class II MHC, CD19, CD23	5–20	20–25	40–45
Marginal zone B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Limited specificities for a restricted set of molecules	IgM, CD27	2–3	3–5	7–10
B-1 cells ^b	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Limited specificities for a restricted set of molecules	IgM, CD43, CD20, CD27 but CD70 negative	1–3	Rare	Rare
T Lymphocytes						
CD4 ⁺ helper T lymphocytes	B cell activation (humoral immunity) Macrophage activation (cell-mediated immunity) Stimulation of inflammation	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class II MHC complexes	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 [–]	35–60 ^c	50–60	50–60
CD8 ⁺ cytotoxic T lymphocytes	Killing of cells infected with intracellular microbes, tumor cells	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class I MHC complexes	CD3 ⁺ , CD4 [–] , CD8 ⁺	15–40	15–20	10–15
Regulatory T cells	Suppress function of other T cells and other immune cells (regulation of immune responses, maintenance of self tolerance)	αβ heterodimers Specific for self and some foreign antigens (peptide–class II MHC complexes)	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD25 ⁺ , FOXP3 ⁺ (most common, but other phenotypes as well)	1–2	10	10
Natural killer T (NKT) cells	Suppress or activate innate and adaptive immune responses	αβ heterodimers Limited specificity for glycolipid-CD1 complexes	CD56, CD16 (Fc receptor for IgG), CD3	5–30	Rare	10
γδ T lymphocytes	Helper and cytotoxic functions (innate immunity)	γδ heterodimers Limited specificities for peptide and nonpeptide antigens	CD3 ⁺ , CD4, and CD8 variable	Rare	Rare	Rare
Mucosa-associated invariant T (MAIT) cells	Helper and cytotoxic functions in the gut	αβ heterodimers Limited specificity for bacterial-derived riboflavin metabolites	CD3 ⁺ , CD8 ⁺ (majority)	5	Rare	Rare

T Cell و سوپر آنتی ژن

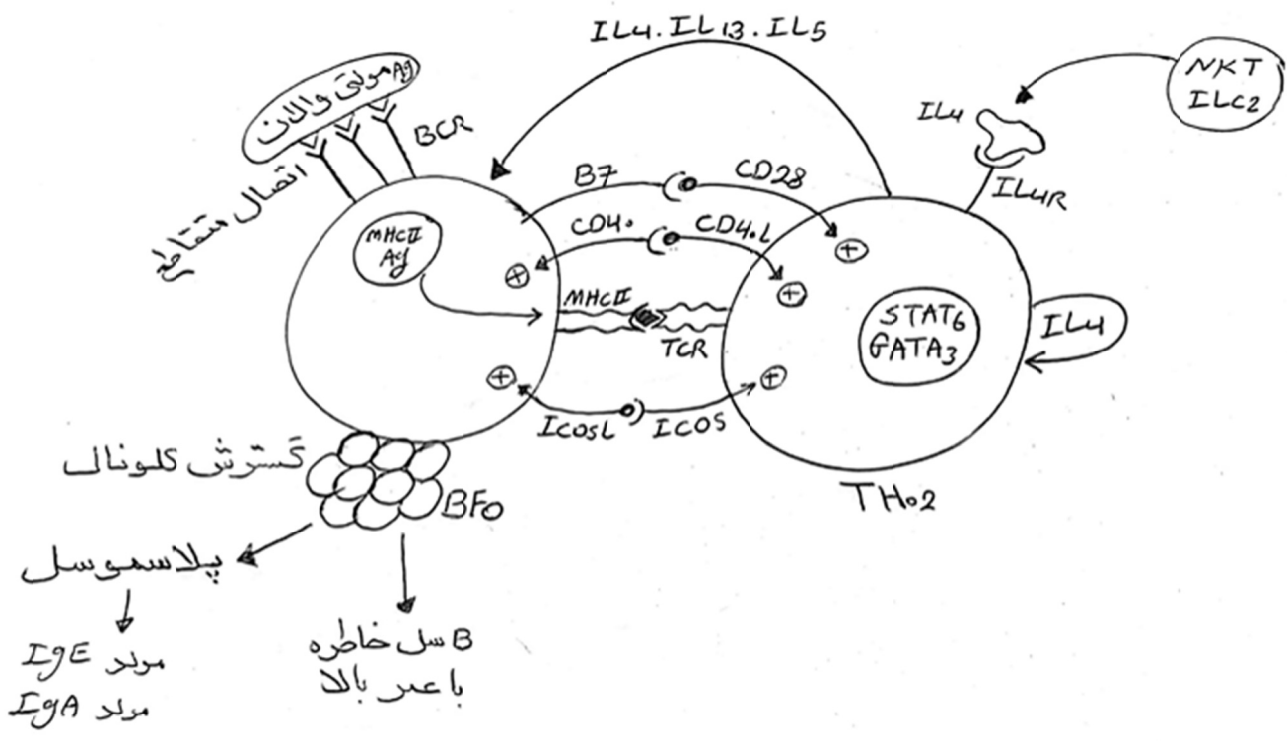


همکاری TH₁ , B_{Fo} در تولید IgG.

مهار التهاب . همکاری MQ₂ . TH₂



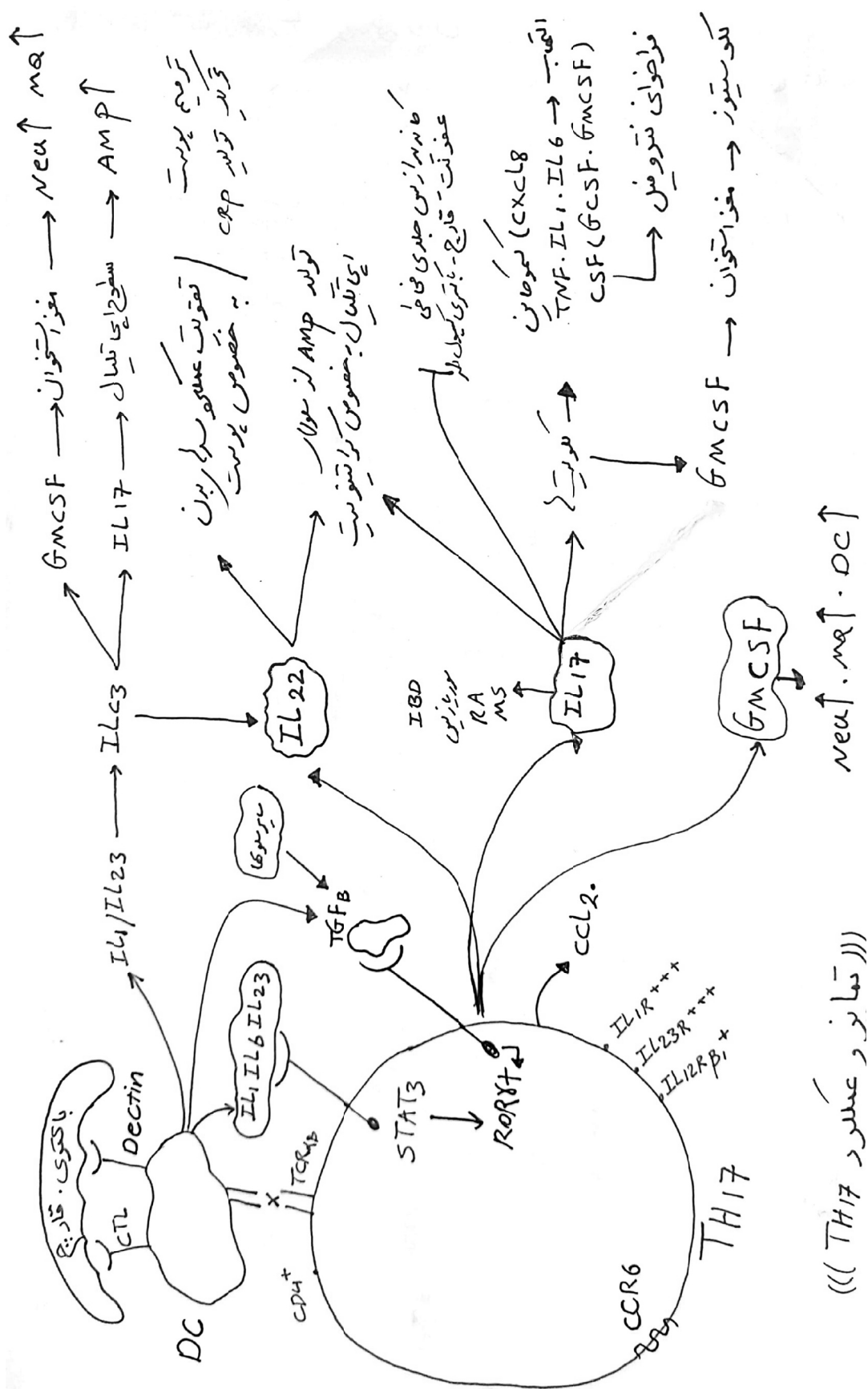
MQ₂ محصول عملکرد و حضور TH₂ است. این MQ₂ با همکاری TH₂ و Treg در حفظ تولرانس، مهار التهاب و تشکیل گرانولوم ضد تخم شistosوما نقش دارد. IL-4 و IL-13 از TH₂ محرک تمایز MQ₂ است. این ماکروفاژ در ترمیم و فیبروز نقش دارد.



همکاری TH2 و BFO در تولید IgE، IgA.

Bfo آنتیژن‌های انگلی-آلرژن را به TH₂ عرضه می‌کند. TH₂ با دادن سایتوکاین به bfo محرک گسترش کلونال و تولید IgE و IgA است. TH₂ قوی‌ترین محرک BFO در تولید Ab است.

T Cell و سوپر آنتی ژن



سایتوکاین

- ویژگی سایتوکاین‌ها
- پروتئین یا گلیکوپروتئین‌های محلول که دارای وزن مولکولی پایین هستند.
 - منبع تولید غالباً لکوسیت‌ها و سلول‌های غیرایمنی مثل کبد، اندوتلیوم و کراتینوسیت می‌باشد.
 - نیمه عمر کوتاه دارند و دارای غلظت کم و اثرات موضعی می‌باشند.
 - افینیتی بسیار بالا بین سایتوکاین و گیرنده آن وجود دارد.
 - فاقد عملکرد اختصاصی و ذخیره گرانولی هستند.
 - نحوه اثرگذاری آن‌ها به واسطه گیرنده‌های انتخابی یا نیمه اختصاصی روی بافت و لکوسیت‌ها است.
 - پس از اتصال به گیرنده خود در تنظیم افزایشی و کاهشی ایمنی ذاتی و اختصاصی فعالیت می‌کنند.
 - اپسونین نمی‌باشند.
 - دارای اثرات تحریکی، مهاری، ترمیمی، التهابی، ضدالتهابی، تکثیری، مهار تکثیر، تنظیمی و همچنین تحریک یا مهار خون‌سازی هستند.
۱. اثر اندوکراین: به واسطه غلظت بالای برخی سایتوکاین‌ها، شاهد اثرات سیستمیک اندوکراین آن‌ها خواهیم بود.
مثل: IL-۶، IL-۱، TNF که غالباً محرک التهاب و تب‌زا هستند.
۲. اثر اتوکراین: در این حالت یک سلول با تولید سایتوکاین فعالیت‌های خود را تقویت می‌نماید. مثل: IL-۲ جهت تکثیر TH_1 و IL-۴ برای تمایز TH_2 ، $IFN\gamma$ برای تمایز TH_1 .
۳. اثر پاراکراین: اغلب سلول‌ها با ریختن سایتوکاین خود روی سلول‌های همجوار آن‌ها را از اوضاع خود و محیط آگاه می‌سازند. مثل: تولید $IFN\gamma$ توسط TH_1 برای تحریک MQ و Mo در سیناپس ایمونولوژیک.
۴. اثر سینرژیستی: در این حالت اثرات ترکیبی دو سایتوکاین معمولاً بیش‌تر از اثرات افزایشی سایتوکاین‌ها به تنهایی است.
۵. اثر آنتاگونیستی: سایتوکاین‌هایی که آثار متضاد بر عملکرد سلول‌ها داشته باشند. مثل: اثر متضاد $IL-10$ و $IFN\gamma$ روی TH_1 .
۶. اثر پلئوتروپیک: اثر متفاوت یک سایتوکاین روی سلول‌های مختلف، مثل: IL-۴ که Bcell و MQ و Tcell را شامل می‌شود.
۷. اثر ریداندنسی: (هم‌اثری) اثر مشترک چند سایتوکاین روی یک سلول مثل Bcell که با IL-۲، IL-۴ و IL-۶ را تکثیر می‌شود یا اثر TNF، IL-۱ و IL-۶ در ایجاد تب و تولید CRP.
- گیرنده‌های مشترک سایتوکاین‌ها
- $IL-4R\alpha$ و $IL-13R$
 - $IL-12R\beta_1$ دارای زیرواحد P_4 مشترک $IL-23R$ ، $IL-12R$
 - gp_{130} $IL-6R$ ، $IL-11R$ ، $IL-27R$
 - βC یا CD_{131} $GMCSFR$ ، $IL-5R$
 - CD_{132} یا γC $IL-2R$ ، $IL-4R$ ، $IL-7R$ ، $IL-9R$ ، $IL-15R$ ، $IL-21R$ ، TSLP

سایتوکاین

خانواده‌های رسپتور سایتوکاینی و مسیر سیگنالینگ آن‌ها

خانواده رسپتور سایتوکاینی	رسپتورهای سایتوکاینی نوع II	خانواده TNF رسپتور	خانواده IL-۱ رسپتور	خانواده IL-۱۷ رسپتور	رسپتورهای ۷ بار گذرنده از غشا جفت‌شونده با G- Protein
مسیر سیگنالینگ	STAT ← JAK	TRADD ↓ TRAF	MyD _{۸۸} ↓ IRAK ↓ TRAF _۶ ↓ NFκB	SEFER ↓ ACT _۱ ↓ TRIF	به G-Protein دارای زیرواحد عملکرد است.
مثال‌ها	IL-۳, IL-۴, IL-۷, IL-۲, IL-۵, IL-۶, IL-۹, IL-۱۱, IL-۱۲, IL-۱۳, IL-۱۵, GM-CSF, G-CSF	IFNα,β, IFNγ, IFNλ, IL-۱۰, IL-۲۰, IL-۲۴, IL-۲۶	TNFα,β, LT, CD _{۴۰} , FasL, BAFF, April, OX _{۴۰} , GITR, فاکتور رشد نورون	IL-۱۷A, IL-۱۷B, IL-۱۷C, IL-۱۷D, IL-۱۷E, (IL-۲۵), IL-۱۷F	گیرنده کموکاین‌ها C _۵ aR, C _۳ aR, اپیوئید (اندروفین انکفالین) LTB _۴ R, S _۱ PR _۱ , EBI _۲

نکته: TGFβ پس از اتصال به گیرنده خود سیگنالینگ خود را از طریق SMAD آغاز می‌کند.

نام مشابه	گیرنده	انتقال سیگنال	مولدین	وظایف و ویژگی‌ها
IL-۱ کاتابولین کوهماتوپوئیتین LAF فاکتور محرک لکوسیت	IL-۱RI و II یا CD _{۱۲۱} a و b (هترودایمر) IL-۱RII تله است و سیگنال ندارد	MyD _{۸۸} ↓ IRAK ↓ TRAF _۶ ↓ NFKβ ↓ التهاب	MO و MQ NK و DC B-Cell PMN فیبروبلاست اپی‌تلیال سلول عصبی کراتینوسیت تولید از سلول‌های ایمنی و غیرایمنی	✓ افزایش تولید پروتئین فاز حاد (CRP, MBL) ↑ ✓ محرک التهاب هپاتوسیتی ✓ افزایش نفوذپذیری عروق و بروز مولکول‌های چسبان ✓ تحریک لکوسیت و اندوتلیوم ✓ به‌عنوان نوروترانسمیتر محرک CNS است. ✓ با اثر بر هیپوتالاموس موجب تب می‌شود (محرک تولید پروستاگلاندین). ✓ توسط یک مسیر غیرکلاسیک ترشح می‌شود. ✓ IL-۱α و IL-۱β هر دو فاقد سکانس سیگنال هیدروفوبیک برای ترشح از ER هستند. ✓ IL-۱β - فاقد توالی رهبر به منظور ترشح می‌باشد و خروج آن در پیروپتوزیس به‌واسطه‌ی منافذی است که توسط گاسدرمین ایجاد شده است. ✓ از طریق بلاک کردن IL-۱ یا اینفلامازوم می‌توان برای درمان بیماران مبتلا به التهاب مزمن و بیماری‌های فیبروزی ریه استفاده کرد. ✓ تولید بیش از حد IL-۱ منجر به حملات تب راجعه و التهاب لوکالیزه به‌صورت شایع در پوست، مفاصل و حفره شکمی می‌شود که به نام «سندرم‌های خودالتهاب» نامیده می‌شوند. ✓ عامل تمایز TH _{۱۷} است و توسط TNF تولید IL-۱ زیاد می‌شود (تولید آبخاری).

۱. مولکول‌هایی که اصولاً به صورت ترش‌حی و گاهی غشایی مسئول مهاجرت، لانه‌گزینی و التهاب‌اند.
۲. کمک به متاستاز و آنژیوژنز می‌کنند.
۳. با کم‌ترین غلظت بیش‌ترین قدرت اتصال را داشته به کمو تاکسی و تحریک سلول کمک می‌کند.
۴. دارای گیرنده از خانواده GPCR که با تحریک آن سبب اعمالی چون دگرانولاسیون، انفجار تنفسی، حرکت اکتین و میوزین می‌شود.
۵. با اتصال به لکوسیت‌ها عامل تغییر شکل فضایی اینتگرین‌ها و افزایش اویدیتی آن‌ها می‌شود. براساس پیوندهای دی سولفید بین سیستمین‌هایشان تقسیم‌بندی می‌شوند.
۶. تولید نرمال و القایی دارند و با اتصال به پروتئوگلیکان‌های هیپاران سولفات- گلیکوز آمینوگلیکان روی HEV و اندوتلیوم عامل اتصال لکوسیت به عروق مهاجرت از خون به بافت و محل عفونت می‌شوند.
۷. متنوع‌ترین گیرنده‌های کموکاینی روی T سل‌ها قرار دارد.
۸. گیرنده کموکاین‌ها، ۷ بار از غشا گذشته (۷tm) و همه اتصال قوی به غشا دارد. همه افینیتی بسیار بالا به کموکاین دارند. این گیرنده محرک G پروتئین تریممر است. گیرنده دارای دنباله **DRYLAIV** است که به G پروتئین وصل می‌شود. G پروتئین عامل تغییرات اسکلت سلولی، پلی‌مریزاسیون فیلامان‌های اکتین و میوزین جهت افزایش حرکت سلولی است. همچنین میل پیوندی اینتگرین‌ها را برای اتصال به لیگاند خود افزایش می‌دهند.

کموکاین‌های پلی‌پپتیدهای ۸ تا ۱۰ کیلودالتونی شامل دو حلقه دی‌سولفید درونی هستند با چهار ریشه سیستمین که مسئول تشکیل ساختار سوم آن‌هاست. IL-۱، TNF، IL-۱۷، سایتوکاین‌های التهابی و محرک تولید کموکاین‌ها هستند. اگر کموکاین در دنباله انتهایی خود یک سیستمین داشته باشد به نام C کموکاین (۷) اگر دوتا سیستمین داشته باشد (CC کموکاین یا β کموکاین) و اگر CXC باشد یعنی دوتا سیستمین با یک آمینواسید بین آن‌ها (α کموکاین) نام دارند.

کموکاین‌ها، در واقع کمو تاکتیک سایتوکاین هستند یعنی مهم‌ترین عامل کمو تاکسی می‌باشند. خود کموکاین دارای کلمه L (لیگاند) است مثل CXCL یا CCL. گیرنده دارای R (رِسپتور) است مثل CXCR یا CCR.

کموکاین‌ها مولکول‌هایی هستند که اصولاً به صورت غشایی و ترش‌حی مسئول تکامل ارگان لنفاوی، مهاجرت، لانه‌گزینی، التهاب، متاستاز و آنژیوژنز هستند. با کم‌ترین غلظت بیش‌ترین قدرت اتصال را داشته و به کمو تاکسی و تحریک سلول کمک می‌کنند. اتصال به **گیرنده هفت بار گذرنده از غشا (GPCR)** دارند. **تحریک G پروتئین** و تحریک دگرانولاسیون، افزایش انفجار تنفسی، انقباض اکتین و میوزین از وظایف کموکاین‌هاست.

براساس پیوندهای دی‌سولفید بین سیستمین‌ها تقسیم‌بندی می‌شوند. با اتصال به لکوسیت‌ها عامل تغییر شکل فضایی اینتگرین‌ها و افزایش اویدیتی آن‌ها می‌شوند. **کموکاین‌ها** تولید نرمال و القایی دارند. پلی‌پپتید با دو حلقه دی‌سولفید درونی هستند. کموکاین‌ها با اتصال به پروتئوگلیکان‌های هیپاران سولفات (GAG) روی HEV و اندوتلیوم، روی عروق پایدار شده و در مرحله بعد توسط گیرنده کموکاین شناسایی می‌شوند و بدین‌وسیله مهاجرت از خون به بافت و محل عفونت آغاز می‌شود.

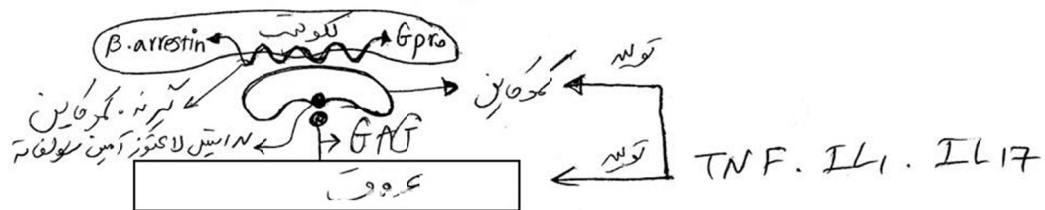
کموکاین

گیرنده کموکاین‌ها، ۷ بار از غشا گذشته (Vtm) و همه اتصال قوی به غشا دارد. همه افینیتی بسیار بسیار بالا به کموکاین دارند. این گیرنده محرک G پروتئین تریمر است. گیرنده دارای دنباله DRYLAIV است که به G پروتئین وصل می‌شود.

G پروتئین عامل تغییرات اسکلت سلولی، پلی‌مریزاسیون فیلامان‌های اکترین و میوزین جهت افزایش حرکت سلولی است. همچنین میل پیوندی اینتگرین‌ها را برای اتصال به لیگاند خود افزایش می‌دهند.

علاوه بر گیرنده تحریکی (۷ بار گذشته از غشا (GPCR))، کموکاین‌ها دارای یک گیرنده مهارتی آپیکال (ACKR) هستند که بعد از اتصال به کموکاین، آن‌را به درون سلول هدایت کرده و تجزیه می‌کند. ACKR بدون تحریک G پروتئین، محرک بتا آرسستین (β -arrestin) است. ACKR یا همان DARC روی RBC و اندوتلیوم (HEV) بیان می‌شود.

اندوتلیوم عروق بیان‌کننده یک قند پیچیده به نام گلیکوز آمینوگلیکان است (GAG) که به کموکاین‌های آزاد خونی به طور محکم وصل می‌شود. لکوسیت‌ها به واسطه گیرنده کموکاین خود به این کموکاین‌ها به دام افتاده، به عروق فیکس می‌شوند. براساس شیب غلظت به محل التهاب مهاجرت می‌کنند.



۱. α کموکاین (CXC) دارای یک اسید آمینه بین دو سیستمین هستند.
۲. مهم‌ترین جهت فراخوانی نوتروفیل‌ها هستند. ($CXCL_{1-8}$)
۳. گروهی از آن‌ها { دارای ELR ← مهم‌ترین عامل فراخوانی نوتروفیل و آنژیوزن هستند. / فاقد ELR ← غالباً مهارکننده آنژیوزن }
- ELR یک توالی آمینواسیدی شامل: اسید گلوتامیک، لوسین، آرژنین است.

انواع کموکاین‌ها

α کموکاین‌ها (CXCR-CXCL)

کموکاین	نام مشابه	گیرنده	منبع	موثر بر	ویژگی	عملکرد
$CXCL_1$	GR α	$CXCR_2$	قابل تولید در اکثر سلول‌های بافت خونساز	نوتروفیل	آنژیوزن	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_2$	GR β	$CXCR_2$	اکثر تومورها	نوتروفیل	آنژیوزن	فراخوانی نوتروفیل و خروج آن از BM
$CXCL_3$	GR γ	$CXCR_2$	—	نوتروفیل	آنژیوزن	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_4$	PF $_{\epsilon}$	$CXCR_3B$	پلاکت‌ها	پلاکت	—	اگرگاسیون پلاکت
$CXCL_5$	ENA $_{78}$	$CXCR_{2>1}$	قابل القا در اپی‌تلیال روده، ریه، مونوسیت اپی‌تلیال	نوتروفیل	آنژیوزن	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_6$	GCP $_2$	$CXCR_{2>1}$	قابل القا در اپی‌تلیال آدنولار مزوتلیال، اپی‌تلیال و MQ	نوتروفیل	آنژیوزن	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_7$	NAP $_2$	$CXCR_{1,2}$	پلاکت فعال	نوتروفیل	—	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_8$	IL-8	$CXCR_{1,2}$ DARK	اکثر سلول‌ها	نوتروفیل	آنژیوزن	فراخوانی نوتروفیل
$CXCL_9$	Mig	$CXCR_3$	قابل القا در T.MQ, PMN، سل، آستروسیت، میکروگلیا، هپاتوسیت‌ها، فیبروبلاست، کراتینوسیت‌ها	TH $_1$ PDC	مهار آنژیوزن	پاسخ‌های TH $_1$
$CXCL_{10}$	IP $_{10}$	$CXCR_3$	قابل القا در اپی‌تلیال، Mo، کراتینوسیت، آستروسیت‌ها، میکروگلیا، مزانشیال سل عضلات صاف، اپی‌تلیال تنفسی و گوارشی	TH $_1$	مهار آنژیوزن	پاسخ‌های TH $_1$
$CXCL_{11}$	I.TAC	$CXCR_3$	مونوسیت/ سلول اپی‌تلیال	TH $_1$	مهار آنژیوزن	پاسخ‌های TH $_1$
$CXCL_{12}$	SDF $_{1\alpha\beta}$	$CXCR_4$ $CXCR_7$	به طور ذاتی در سلول‌های استرومال مغز استخوان و اکثر بافت‌ها	—	آنژیوزن	میلوپوئز، لانه‌گزینی Neu در B.M، لنفوپوئز B مهار HIV-1

FCR ها (FC- Receptor)

FCR گیرنده‌های انتخابی FC از Ab هستند که با پیوند غیر کووالان و انتخابی به FC وصل می‌شود. FCR می‌تواند تحریکی و مهاری باشد. اعمال اجرایی Ab از جمله ADCC، فاگوسیتوز، مهار سلول، تحریک سلول، دگرانولاسیون، پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی به‌واسطه اتصال FC به FCR رخ می‌دهد. عامل تشدید آلودگی HIV است.

۱. FCR عامل ADCC، فاگوسیتوز، پاکسازی ICهای گردشی، مهار سلول و افزایش نیمه عمر Ab است.

۲. CD_{16} (به‌خصوص CD_{16a}) عامل قوی ADCC در سلول NK است.

۳. برای انجام ADCC به FCR سلول‌های کشنده در ایمنی ذاتی و Ab و سلول هدف (تومور، ویروس، کرم‌ها، عضو پیوندی) نیاز است. ADCC مرگ خارج سلولی به‌واسطه Ab است که این سلول هدف در غشای خود، آنتی‌ژن‌های توموری ویروس عرضه کرده و IgG به این Agهای غشایی وصل شده است. ADCC همکاری ایمنی اختصاصی و ذاتی است.

۴. سلول پوشیده شده توسط Ab علاوه بر این که خنثی شده، خوشمزه شده برای فاگوسیتوز، محرک ADCC و مسیر کلاسیک است.

۱۰. رشته $\gamma\gamma$ به‌صورت همودایمر در کنار رشته α در CD_{16} و CD_{89} و FcERI هست. رشته‌ی γ در Fc γ R شبیه زتا (ζ) در CD_3 است و هر رشته یک ITAM دارد. دو تا FcRn به یک IgG وصل می‌شوند.

۱۱. بیش‌ترین افینیتی: FcERI > Fc γ RI > Fc γ RII, III, FcERI

۱۵. FcRn روی سلول‌های ترنوبلاست جفت (انتقال IgG از خون مادر به جنین)، روی مخاط نوزاد (جذب مخاطی IgG شیر) و فاگوسیت‌ها، و روی اندوتلیوم عروق و در فاگوزوم (نجات IgG به خارج فاگوزوم و افزایش نیمه عمر IgG) بیان می‌شود. دارای یک رشته‌ی α بدون شیار است و یک β_2 MG شبیه MHC I و CD_{16} دارد.

۱۶. FcRn بیان در اپی‌تلیوم مخاط، جفت، فاگوزوم و فاگوسیت، عامل ترانس سیتوز IgG از مخاط به زیر مخاط، از فاگوزوم به خارج و از مادر به جنین است. اتصال FcRn به همه‌ی IgG‌ها انجام می‌شود. اما به γ_3 کم‌تر، لذا γ_3 IgG نیمه عمر کم‌تر دارد. FcRn عامل تولید فیوژن پروتئین γ و CTLA و TNFR است. FcRn هم نیمه عمر IgG را زیاد می‌کند، هم آن را منتقل می‌کند هم به‌عنوان فیوژن پروتئین نیمه عمر γ و CTLA و TNFR را برای ایمونوتراپی زیاد می‌کند. FcRn از Turnover اضافی IgG جلوگیری می‌کند و به این وسیله نیمه عمر IgG بالا می‌رود.

۱۷. FcRn و PolyIgR دو گیرنده مهم در ترانس سیتوز و انتقال Ab هستند. FcRn در pH اسیدی به IgG (FC) وصل می‌شود.

۱۸. چون IgM و IgD غالباً FCR ندارند، در فاگوسیتوز، ADCC و پاکسازی IC شرکت ندارند.

۱۹. FcRها همه از خانواده SIg (ابر خانواده ایمونوگلوبولین‌ها) هستند، به غیر از FcERI که لکتین است.

ایمنی ذاتی

- سدهای فیزیکی و شیمیایی، مثل پوست، مخاط و عرق: لایه ضخیم اولیه در مهار ورود میکروب‌ها و کشتن آن‌ها.	
- پلی‌مرفونوکلتور (PMN)	۱. نوتروفیل (Neu): اولین سلول فاز حاد، ضدباکتری و قارچ است.
	۲. ائوزینوفیل (EOS): اولین سلول ضدکرم‌هاست.
	۳. بازوفیل (Baso): شبیه مست‌سل است، در مهار کرم و تحریک آلرژی نقش دارد.
- مونونوکلتور (MN)	← MO (مونوسیت خون) ← MQ (ماکروفاژ بافت) ← اپی‌تلیوئید ← ژانت (اپی‌تلیوئید و ژانت، ماکروفاژهای التهابی‌اند).
- سلول‌ها	۱. ایمنی ذاتی، خاطره
	↓ Θ، گیرنده اختصاصی
	Θ، تنوع ↓، تحریک
	سریع، دفاع اصلی ضدقند، پاسخ اولیه می‌دهد.
- سلول‌های شبه لنفوئیدی: (ILC)	۱. NK + ILC _۱ ← تحریک ایمنی سلولی.
	۲. ILC _۲ ← شبیه TH _۲ ← محرک آلرژی.
	۳. ILC _۳ ← شبیه TH _{۱۷} ← مهار قارچ و باکتری.
- دندرتیک سل (DC) حرفه‌ای‌ترین	عرضه‌کننده Ag به T سل هستند.
	DC (کلاسیک)
	DC پلاسموسیتوئید (PDC)
- مست‌سل (ماستوسیت)	مست‌سل مخاطی
	مست‌سل همبندی
	تحریک آلرژی، مهار کرم‌ها
- ایمنی محلول: کمپلمان و پروتئین‌های فاز حاد که در خون هستند.	
۲. ایمنی شبه ذاتی (ILL): لنفوسیت‌های شبه ذاتی‌اند و شامل: B _۱ ، Tγδ و NKT و MAIT هستند.	
- دفاع اولیه، تنوع ↓، مرز ایمنی ذاتی و اختصاصی هستند.	
۳. ایمنی اختصاصی، خاطره ↑،	- لنفوسیت B: مولد Ab ضد Agهای خارج سلولی‌اند.
	B سل تنظیمی: مهار التهاب، مهار تولید Ab
	B سل مارژینال زون طحال
تنوع ↑، گیرنده اختصاصی دارد، تحریک تأخیری، اکتسابی است.	- لنفوسیت T: مهارکننده آنتی‌ژن‌های داخل سلولی‌اند و بازوی ایمنی سلولی (CMI) نام دارند.
	- گرانولوم: اجتماع T و MQ و DC در بافت است و همکاری ایمنی ذاتی و اختصاصی است.
	- لنفوسیت T تنظیمی (Treg): مهار التهاب، مهار اتوایمنی، تنظیم سیستم ایمنی، حفظ تولرانس

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی آناهید گستر خلیلی

شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی
۰۹۱۰۱۷۱۱۸۷۲	سبزوار (آقای شریفان)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	اراک (آقای حسینی)
۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱	شاهرود (آقای سلمانی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹	شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	ارومیه (آقای آرمیون)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲	شیراز (آقای فروردین / خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)
۰۹۱۹۳۷۱۳۷۴۲	فسا (خانم شعبانی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	اصفهان (آقای کیانی)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	اهواز (آقای دکتر رضازاده)
۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷۱	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۰۹۸۰۳۱۸	ایلام (آقای دکتر بوچانی)
۰۹۱۳۱۹۸۱۲۷۰	کرمان (خانم ضمانتی‌یار)	۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶	بروجرد (آقای احمدی‌صدر)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۹	بم (خانم سرحدی‌نژاد)
۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰	کوهدشت (خانم یاریان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	بیرجند (آقای دکتر بهروان)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷	گرگان (آقای شاه‌علی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	تبریز (خانم عاصمی‌زاده)
۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	جهرم (آقای یاعلی جهرمی)
۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۴	مشهد (خانم دکتر شجاعی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰	جیرفت (خانم دکتر محمدی)
۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	خرم‌آباد (خانم میر)
۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸	نیشابور (آقای موسوی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳	رشت (خانم تنها)
۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۶۸۲۹۲۸۰	رفسنجان (آقای یوسفی)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵	همدان (آقای سوری)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵	زاهدان (آقای مهمان‌دوست)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۴	یاسوج (آقای مرتضوی)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	زنجان (خانم دکتر هوشیار)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳	یزد (خانم آزاد)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	ساری (آقای دکتر اکبری)