انتشارات، شمارهٔ ۴۴۴

ایمونوگلوبولین‌ها

ساختمان و عملکرد

تألیف:

رولد نزلین

ترجمه:

دکتر غلامرضا هاشمی تبار

با همکاری:

دکتر مسعود رجبیون ـ دکتر مریم ملکی

www.ketab.ir

Nezlin, Roald
نزلین، روالد
ایمونوگلوبولین‌ها ساختمان و عملکرد / تألیف رولد نزلین؛ ترجمه غلامرضا هاشمی‌تبار، با همکاری مسعود رجبیون، مریم ملکی. ــ مشهد: دانشگاه فردوسی مشهد، ۱۳۸۴.
۳۲۰ ص.: مصور، جدول، نمودار. ــ (انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد؛ ۴۴۴)
ISBN 964-368-109-0
فهرست‌نویسی بر اساس اطلاعات فیپا.
عنوان اصلی: The immunoglobulins: structure and function.
کتابنامه.
۱. پادتنها. الف. هاشمی‌تبار، غلامرضا، ۱۳۳۳ - ، مترجم. ب. رجبیون، مسعود، ۱۳۵۶ - ، مترجم. ج. ملکی، مریم، ۱۳۵۶ - ، مترجم. د. دانشگاه فردوسی مشهد. هـ. عنوان.
۹ الف ۴ ن / ۷ / QR ۱۸۶ ۱۳۸۴
۶۱۶/۰۷۹۸
کتابخانه ملی ایران
۸۴-۳۷۱۱۳ م

www.ketab.ir

انتشارات، شمارهٔ ۴۴۴

ایمونوگلوبولین‌ها

(ساختمان و عملکرد)

تألیف

روالد نزلین

ترجمه

دکتر غلامرضا هاشمی‌تبار

با همکاری

دکتر مسعود رجبیون ـ دکتر مریم ملکی

ویراستار علمی

دکتر فرهنگ حداد

وزیری، ۳۲۰ صفحه، ۱۰۰۰ نسخه، چاپ اول، زمستان ۱۳۸۴
امور فنّی و چاپ: مؤسسهٔ چاپ و انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد

بها: ۲۳۰۰۰ ریال

فهرست

مقدمه مترجمان ۱۱

بخش اول: جنبه‌های ساختمانی

فصل اول: ویژگیهای عمومی مولکولهای ایمونوگلوبولین ۱۵
۱. کلاسهای ایمونوگلوبولین ۱۶
۲. ناهمگونی ایمونوگلوبولین‌ها ۲۳
۳. تشخیص و جداسازی ایمونوگلوبولین‌ها ۲۴
۴. قطعات شیمیایی و پروتئولیتیک ایمونوگلوبولین‌ها ۲۶
۵. زنجیره‌های پپتیدی ایمونوگلوبولین ۳۱
۶. زنجیره‌های پپتیدی اضافی ۴۴
۷. چین‌های ایمونوگلوبولین (حوزه) ۵۲
۸. قسمت Fab ۵۸
۹. قسمت Fc ۶۰
۱۰. مولکولهای ایمونوگلوبولین ۶۰
۱۱. ترکیبات کربوهیدراتی ایمونوگلوبولین‌ها ۷۱

فصل دوم: ایمونوگلوبولین‌های انسانی و حیوانی ۹۵
الف) مهره‌داران پست ۹۵
۱. ماهیها ۹۵
۲. دوزیستان ۱۰۰
۳. خزندگان ۱۰۱
ب) پرندگان ۱۰۲
۱. جوجه‌ها ۱۰۲

www.ketab.ir

۲. اردکها ۱۰۴
ج) پستانداران ۱۰۴
۱. حیوانات آزمایشگاهی ۱۰۵
۲. حیوانات مزرعه ۱۱۴
۳. حیوانات خانگی ۱۱۷
د) ایمونوگلوبولین‌های انسانی ۱۱۸
۱. ملاحظات عمومی ۱۱۸
۲. آلوتیپ‌های انسانی ۱۲۰
۳. ژنهای ایمونوگلوبولین انسانی ۱۲۱
ه) منشأ گوناگونی آنتی‌بادی در موشها و انسانها ۱۲۴
۱. نوترکیبی V(D)J ۱۲۵
۲. هیپرموتاسیون سوماتیک ۱۲۷
۳. تبدیل کلاس ۱۲۸
و) جنبه‌های تکاملی ۱۲۹
۱. حوزه‌های نوع ایمونوگلوبولین در پروکاریوتها و بی‌مهرگان ۱۳۰
۲. تکامل حوزه‌های ایمونوگلوبولین ۱۳۵

فصل سوم: طراحی مولکولهای آنتی‌بادی ۱۴۷
۱ ـ مشکلات ایمونوتراپی سرم ۱۴۷
۲ ـ مولکولهای آنتی‌بادی با ماهیت دوگانه و انسانی کردن آنها ۱۴۹
۳ـ کوچکترین قطعه آنتی‌بادی(Fv) ۱۵۱
۴ـ تولید آنتی‌بادیهای مونوکلونال انسانی به‌وسیله نمایش فاژی و فناوری انتقال ژن ۱۵۴
۵ ـ طراحی (مهندسی) ایمونوگلوبولین‌ها با خصوصیات جدید ۱۵۹
۶ ـ پلیمریزاسیون مولکولهای IgG و قطعات آنها ۱۶۳
۷ ـ آنتی بادیهای واجد دو شاخص آنتی‌ژنی متفاوت ۱۶۷
منابع ۱۷۰

www.ketab.ir

بخش دوم: جنبه‌های عملی

فصل چهارم: جایگاه اتصال آنتی‌ژن ۱۷۹
۱ ـ مشخصات عمومی ۱۷۹
۲ ـ تغییرات ساختاری وابسته به اتصال آنتی ژن ۱۹۹
۳ ـ کمپلکس حوزه V_H زنجیره سنگین آنتی بادیهای شترسانان (شتری) با آنتی ژن ۲۰۳
۴ ـ واکنش اتوآنتی بادی (فاکتور روماتوئید) با Fcγ ۲۰۴
۵ ـ جنبه‌های ساختمانی ویژگی آنتی بادی ۲۰۵
۶ ـ الگوسازی جایگاههای اتصال آنتی بادی ۲۱۸
۷ ـ جنبه‌های ساختاری فعالیت کاتالیتیک آنتی‌بادی ۲۲۵
منابع ۲۳۳

فصل پنجم: مولکولهای شناسایی‌کننده آنتی‌ژن (غیر از آنتی‌بادیها) ۲۴۳
۱ ـ گیرنده آنتی‌ژنی سلول T ۲۴۳
۲ ـ پروتئینهای MHC ۲۴۶
۳ ـ کمپلکس گیرنده‌های سلول T و پپتید ـ MHC ۲۵۰
۴ ـ مولکولهای CD1 ..... ۲۵۳
۵ ـ گیرنده‌های ممانعت کننده سلول کشنده طبیعی ۲۵۴
۶ ـ مقایسه اتصال آنتی‌ژن به وسیله مولکولهای شناسایی کننده آنتی‌ژن متفاوت ۲۵۶
منابع ۲۵۸

فصل ششم: اثرات متقابل خارج از محل اتصال آنتی‌ژن ۲۶۱
۱ ـ جایگاههای اتصال گیرنده Fc ۲۶۳
الف: جایگاههای اتصال برای گیرنده‌های Fc درگیر در پاسخهای کارگزار ۲۶۵
۱ ـ گیرنده‌های Fcγ ۲۶۵
۲ ـ گیرنده Fcε ۲۶۷
۳ ـ گیرنده Fcα ۲۶۸

www.ketab.ir

۴ ـ گیرنده‌های Fcα و Fcδ ۲۶۹
ب: جایگاههای اتصال‌گیرنده‌های Fc در ترانس سیتوز ۲۷۰
۱ ـ گیرنده Fc جنینی (FcRn) ۲۷۰
۲ ـ گیرنده ایمونوگلوبولین‌های پلیمریک (PIgR) ۲۷۳
۳ ـ جایگاههای اتصال کمپلمان ۲۷۴
۴ ـ واکنش پروتئینها با بخش Fc ۲۷۹
۵ ـ پروتئینهای واکنش دهنده با قسمت Fab ۲۸۲
۶ ـ لکتین‌ها ۲۸۴
۷ ـ محافظهای مولکولی ۲۸۶
۸ ـ پروتئینهای باکتریایی متصل‌شده به ایمونوگلوبولین ۲۸۷
منابع ۲۹۳

فصل هفتم: حرکات قطعه‌ای مولکولهای ایمونوگلوبولین ۳۰۱
۱ـ دیدگاهای کلی ۳۰۱
۲ ـ جنبه‌های عملی انعطاف پذیری قطعه‌ای ۳۰۶
منابع ۳۰۸
ضمیمه رنگی ۳۱۰

www.ketab.ir

پیشگفتار

ایمونولوژی مدرن از اکتشافات انقلابی که صدسال پیش، در دهه آخر قرن ۱۹ رخ داد، شکل گرفته است. در سال ۱۸۹۰ امیل بهرینگ وکیتاساتو دریافتند که سرم گرفته شده از خرگوشهایی که قبلاً توکسین‌های باکتریایی به آنها تزریق شده بود می‌تواند همان توکسین‌ها را خنثی کند. علاوه بر این، دریافتند که تزریق این سرم به سایر حیوانات باعث ایمنی طولانی مدت نسبت به این توکسینها می‌شود و بنابراین می‌تواند به عنوان یک عامل درمانی به کار رود. این یافته‌ها نشان داد که مواد موجود در خون می‌توانند منجر به پاسخ ایمنی به توکسینها شوند.

پس از مدتی، پال نشان داد که سرم گرفته شده از خرگوشهایی که توکسینهای گیاهی به آنها تزریق شده بود نیز دارای فعالیت خنثی سازی توکسین است. فعالیت خنثی کنندگی سرم ضدتوکسین توسط ارلیش به گروه مشخصی از ماکرومولکولها نسبت داده شد. ارلیش فرض کرد که سلولها دارای گیرنده‌هایی در سطح خود هستند که نسبت به آنتی ژنهای خاصی تمایل دارند وگیرنده‌ها با جدا شدن از سطح سلول می‌توانند توکسینها را خنثی کنند. اختصاصی بودن بالای ضدتوکسینها توسط ارلیش به مکمل بودن ساختاری، بین گروههای شیمیایی ضدتوکسینها و توکسینها نسبت داده شد. او بر پایه مفاهیم شیمیایی، روشی کمی برای شناسایی ضدتوکسینها و توکسینها به عنوان واکنش دهنده‌های شیمیایی ارائه کرد. تمام این مطالعات اولیه و نظریات بدیع منجربه پیدایش نظمی جدید به نام ایمنی شیمی شد.

طی دهه‌های بعد این نظریات به اثبات رسیده وگسترش یافتند. کارل، مایکل و دیگر ایمونوشیمیست‌ها نشان دادند که نه تنها توکسینهای گیاهان و باکتریها، بلکه پلی ساکاریدها و تعداد بی‌شماری از مواد شیمیایی (هاپتن‌ها) نیز می‌توانند منجر به پاسخ‌های ایمنی خاصی شوند. در دهه ۱۹۳۰، ماکرومولکولهای ویژه آنتی ژن موجود در سرم به عنوان کلاس مشخصی از پروتئین‌های سرم توصیف شدند ونام آنتی بادی بر آنها نهاده شد. کابات در جریان کار خود در آزمایشگاهی

www.ketab.ir

Arne Tiselius و Theodor swedberg نشان داد که فعالیت آنتی بادی آنتی سرم خرگوش ناشی از گاماگلوبین‌های 7S است. این یافته با قرار دادن آنتی سرم در معرض آنتی ژن که کاهش معنی‌دار گاماگلوبین‌های 7S را به دنبال داشت، حاصل شده بود. این آزمایشات کلاسیک کاربات آغاز مطالعه آنتی‌بادیها در مقیاس مولکولی بود.

در سال ۵۹-۱۹۵۸ با مطالعات پورتر و ادلمن نقطه عطفی در ایمونولوژی به وقوع پیوست. پورتر روشی ساده برای پروتئولیز ایمونوگلوبین G خرگوش با استفاده از پاپایین ابداع کرد و موفق به جداسازی دو قطعه پروتئولیتیک بزرگ شد. اولی، قطعه Fab، که می‌تواند با آنتی ژن درگیر شود و دارای یک جایگاه اتصال به آنتی ژن است. دیگری قطعه Fc با قابلیت متبلور شدن، نمی‌تواند با آنتی‌ژن ترکیب شود اما دارای فعالیتهای بیولوژیکی مهم دیگری است. به طور همزمان ادلمن مولکول IgG1 انسانی را با کاهش اتصالات دی سولفیدی بین زنجیره‌ای به اجزای تشکیل دهنده آن ـ زنجیره‌های بزرگ (سنگین) و کوچک(سبک) ـ تجزیه کرد. در سال ۱۹۶۹ پورتر مدل ساختاری معروف خود را عرضه کرد که براساس آن هر مولکول IgG متشکل از چهار زنجیره پلی پپتیدی (دو زنجیر سنگین مشابه و دو زنجیر سبک مشابه) است که با پیوندهای دی سولفیدی به هم اتصال یافته‌اند.

به علت رشد سریع ایمونولوژی مولکولی در دهه ۶۰ و ۷۰، ویژگی‌های اصلی ساختمان ایمونوگلوبین‌ها و نحوه تولید آنها و همچنین مکانیسمهای ژنتیکی تنوع عظیم آنتی‌بادی‌ها توضیح داده شد.

طی دهه‌های ۸۰ و ۹۰ انباشتگی اطلاعات در مورد ایمونوگلوبین‌ها با سرعت فزاینده‌ای افزایش یافت. اطلاعات دقیق ساختاری در مورد چگونگی واکنش جایگاه اتصال آنتی‌بادی با آنتی ژن با استفاده از مطالعات پرتونگاری X-ray حاصل شده که باعث پیشرفته تر شدن مدل جایگاه اتصال آنتی‌بادی شده است. تلاشهای زیادی برای افزایش شناخت مکانیسم‌های ژنتیکی تشکیل دهنده آنتی‌بادی صورت گرفته که تولید مولکولهای آنتی بادی جدید را در محیط آزمایشگاه تسهیل کرده است. در حقیقت برخی از این آنتی بادیهای جدید به طور مؤثر در بیوتکنولوژی و پزشکی به کار رفته‌اند.

دستاوردهای ایمونولوژی مولکولی هم چنان به صورت مقالات اصلی و بازنگری‌ها منتشر می‌شوند. این کتاب یکی از این منابع است که مفاهیم جدید در رابطه با ساختمان و عملکرد ایمونوگلوبین‌ها را مورد مطالعه قرار می‌دهد. ویژگی‌های ساختمانی و عملکردی کلاسهای اصلی ایمونوگلوبین‌های انسانی و حیوانی به تفصیل بررسی شده‌اند. محل قرارگیری و ساختمان جایگاههای

www.ketab.ir

اتصال مختلف مولکولهای ایمونوگلوبین، خصوصاً جایگاه اتصال آنتی‌ژن، با استناد به جدیدترین یافته‌های پرتونگاری X-ray مورد بررسی قرارگرفته‌اند. بر یافته‌های جدید وکاربرد عملی آنها تأکید ویژه‌ای شده است. در هر بخش لیستی از مقالات جدید ارائه شده است حتی با پیشرفتهای عظیم در زمینه شناخت ساختمان و عملکرد ایمونوگلوبین‌ها در قرن گذشته، هنوز معماهای بسیاری در رابطه با مولکولهای ایمونوگلوبین حل نشده باقی مانده است که آینده‌ای (محکی) هیجان انگیز فراروی ما قرار می‌دهد.

رولد نزلین

www.ketab.ir

مقدمه مترجمان

بنام خداوند دانا و کردگار توانا

سپاس خدای را که توفیق ترجمه کتاب حاضر را نصیب بنده و همکاران نمود. بدون شک یکی از وظایف و رسالتهای مهم دانشگاهها ارتقای سطح دانش و فرهنگ جامعه و آشنایی مراکز علمی و صنعتی کشور با علوم روز می‌باشد. به همین منظور بر آن شدیم که با ترجمه کتاب حاضر بخش کوچکی از دین و وظیفه سنگین خود را نسبت به جامعه علمی و کشور ادا نماییم.

پیشرفتهای به دست آمده در زمینه بیولوژی مولکولی نقش چشمگیری را در پیشرفت ایمونولوژی در سالهای اخیر داشته است که بدون آگاهی از این علم درک مکانیسمهای پیچیده دفاعی بدن امکان‌پذیر نمی‌باشد. ورود آنتی‌ژن به بدن سبب بکار افتادن سیستم دفاعی می‌شود و متعاقب آن واکنشهای مختلف تولید می‌گردند که یکی از آنها ترشح مواد پروتئینی بنام آنتی بادی می‌باشد. این پروتئینهارا که دارای فعالیت پادتنی و حرکت الکتروفورتیک ضعیف هستند بنام ایمونوگلوبولین می‌گویند. چون اکثر ایمونوگلوبولین‌های سرم در دستگاه الکتروفورز در منطقه گاما قرار دارند بنابراین این پروتئینها راگاماگلوبولین نیز می‌خوانند. ایمونوگلوبین‌ها در سرم خون و مایعات بافتی تمام پستانداران وجود دارند و تقریباً ۲۰٪ پروتئینهای سرم را در انسان تشکیل می‌دهند. چون آنتی‌بادیها دو کار عمده انجام می‌دهند (اتصال به آنتی ژن و اعمال بیولوژیکی با اتصال به کمپلمان و سلولهای مختلف)، بنابراین ارلیش اولین بار اصطلاح ambeceptor (آمبوسپتور) را برای آنتی بادی بیان نمود که آمبور به معنی دو و رسپتور به معنی گیرنده است. ایمونوگلوبولین‌ها عبارت از گلیکوپروتئینهایی هستند که از ۹۶ - ۸۲٪ پلی پپتید و ۱۸-۴٪ قند تشکیل شده‌اند. این پروتئینها متنوع، ولی اساس ساختمانی زیر رده تمام آنها یکسان و از دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین ساخته شده است. در ترجمه این کتاب تلاش شده که با درک صحیح مطالب و امانت در ترجمه

www.ketab.ir

مفاهیم علمی، برای واژه‌ها و اصطلاحات علمی تا حدامکان از معادلهای فارسی استفاده شود.

در خاتمه لازم می‌دانم که از جناب آقای دکتر مسعود رجبیون و سرکار خانم دکتر مریم ملکی و نیز فرزند عزیزم آقای بهنام هاشمی تبار که در ترجمه این کتاب بنده را یاری نمودند، تشکر و قدردانی نمایم. از جناب آقای دکتر فرهنگ حداد به خاطر قبول ویراستاری علمی و نیز از انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد بخاطر همکاری صمیمانه در چاپ این کتاب سپاسگزارم.

دکتر غلامرضا هاشمی تبار

استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد

www.ketab.ir