



کد درس: ۰۷

نام درس: ایمنی شناسی یک
پیش نیاز یا همزمان: ندارد
تعداد واحد: ۲
نوع واحد: نظری

هدف کلی درس درس: در پایان درس دانشجو باید با مفاهیم کلی ایمنولوژی پایه آشنا باشد و بتواند مراحل ایجاد پاسخ ایمنی از هنگام ورود آنتی ژن تا تشکیل سلولهای عملکردی و مقابله با آنتی ژن و عوامل تأثیرگذار را شرح دهد.

شرح درس و رئوس مطالبی: (۳۳ ساعت نظری)

- مقدمه و تاریخچه علم ایمنی شناسی، آنتورنی سیستم ایمنی
- انواع سلولها و بافتهای سیستم ایمنی و نحوه شکل گیری آنها، آناتومی و فعالیت بافتهای لنفاوی مرکزی و محیطی

آنتی ژن و انواع آن، ساختار و خصوصیات بیولوژیک، ایمنی زایی، خصوصیات آنتی ژنهای شناسایی شونده توسط لنفوسیت های B، میتوز و سوپر آنتی ژن
ایمونوگلوبولین ها، ساختمان مولکولی، انواع و عملکرد، چگونگی واکنش با آنتی ژن
بازآرایی ساختمان ژنی گیرنده آنتی ژنی لنفوسیت های B، تنوع و تولید انواع آنتی بادیها
سیستم سازگار نسجی اصلی، ساختار ژنی و مولکولی و نقش آن در ارائه آنتی ژن
پردازش آنتی ژن و نحوه ارائه آن به سلولهای T، مسیرهای داخلی و خارجی، نحوه ارائه آنتی ژنهای غیر پروتئینی

تکمیل، تمایز و بلوغ لنفوسیت های T، B
نحوه شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت های T، B، فعال شدن آنها و چگونگی ایجاد پاسخ ایمنی نسبت به آنتی ژنهای پروتئینی و غیر پروتئینی
مکانیسمهای عملکردی لنفوسیت های T و B در مقابله با آنتی ژن
سیتوکین ها و کشکاین ها و گیرنده های آنها

ایمنی ذاتی، عوامل محلول، سلولهای درگیر، گیرنده های شناسایی کننده الگو و انواع آن
پاسخ التهابی و پی آمدهای سیستمیک و پاتولوژیک آن، نقش سیتوکاینها و سلولهای التهابی، فراخوانی لنفوسیتی

سیستم کمپلمان، اجزا و مسیر های مختلف فعال شدن آن
ایمنی در تراخی مختلف بدن مانند سطوح مخاطی، پوست و مناطق privileged
تولرانس و خود ایمنی، تولرانس در سلولهای B و T، انواع و مکانیسمهای بروز آن، چگونگی بروز خود ایمنی
ازیادحساسیت، طبقه بندی، علل و مکانیزم آسیب، بیماریهای ازیاد حساسیت با واسطه آنتی بادی و سلولهای T

ایمونولوژی ۱

رویا یارائی

منابع درس:

کتاب ایمنولوژی سلولی و مولکولی تألیف ابوالعباس، آخرین چاپ

کتاب ایمنوبیولوژی تألیف جان وی، آخرین چاپ

شیوه ارزشیابی فراگیر، فعالیت های کلاسی و شرکت در بحثهای گروهی، امتحان تشریحی

میث	ایمونولوژی ۱
ایمونو گلوبولین آنتی ژن (مرور)	ساختمان مولکولی، انواع و عملکرد، واکنش با آنتی ژن، انواع آنتی ژن، ساختار و خصوصیات بیولوژیک، ایمنی زایی، میتوزن و سوپر آنتی ژن
بازآرایی	بازآرایی ژنی گیرنده آنتی ژنی لنفوسیت های B، تنوع و تولید انواع آنتی بادیها
مکانیسم ها	ژنتیک گیرنده های لنفوسیت های T و B
فعال شدن	شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت های B، کمپلکس گیرنده آنتی ژنی سلولهای B، فعال شدن و ایجاد پاسخ به آنتی ژنهای پروتئینی و غیر پروتئینی
مراکز زایا	تشکیل مراکز زایا، برهمکنش B و T، تبدیل ایزوتاییپی، هیپرمولتاسیون سوماتیک، بلوغ میل ترکیبی
خاطره	لنفوسیت های خاطره ای B، چگونگی شکل گیری، خصوصیات بیولوژیکی و عملکردی
ذاتی	ایمنی ذاتی، عوامل محلول، سلولهای درگیر، گیرنده های شناسایی کننده الگو و ..
کمپلمان	اجزا و مسیر های مختلف فعال شدن آن
سمینار	مباحث ایمنی ذاتی
تولرانس	تحمل ایمنی و مکانیسم های آن، عوامل تأثیر گذار

میث	ایمونولوژی ۲
ازیادحساسیت	طبقه بندی، علل و مکانیزم آسیب، بیماریهای ازیاد حساسیت با واسطه آنتی بادی و سلولهای T
تولرانس	تحمل ایمنی و مکانیسم های آن، عوامل تأثیر گذار
خود ایمنی	تولرانس و خود ایمنی، تولرانس در سلولهای B، چگونگی بروز خود ایمنی
مهاجرت	ترافیک و مهاجرت لکوسیتها و لنفوسیتها، مولکولهای چسبان، لانه گزینی و باز گردش
التهاب	پاسخ التهابی و پی آمدهای سیستمیک و پاتولوژیک آن، نقش سیتوکاینها و سلولهای التهابی، فراخوانی لنفوسیتی
زیر گروه های B	زیر گروه های لنفوسیت های B، خصوصیات بیولوژیک و نقش آنها در پاسخ ایمنی
NK cell	گیرنده های سلولهای کشنده طبیعی و عملکرد آنها
سن و ایمنی (سمینار)	سیستم ایمنی در دوران نوزادی و سیستم ایمنی در دوران پیری، زیر گروه های B

تقویم آموزشی سال تحصیلی 98-99

نیمسال اول سال تحصیلی 98-99	
انتخاب واحد نیمسال اول	سه شنبه 98/6/12 الی چهارشنبه 98/6/20
شروع کلاسها	شنبه 98/6/23
حذف و اضافه	شنبه 98/7/6 الی سه شنبه 98/7/9
حذف اضطرار	شنبه 98/09/23 الی چهارشنبه 98/09/27
پایان کلاسهای گروههای وزارت علوم	پنجشنبه 98/10/12
پایان کلاسهای گروههای وزارت بهداشت	پنجشنبه 98/10/19
امتحانات گروههای وزارت علوم	شنبه 98/10/21 الی پنجشنبه 98/11/3
امتحانات گروههای وزارت بهداشت	

شیوه ارزشیابی:

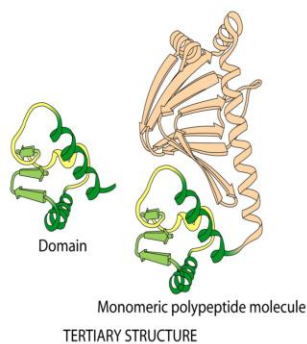
- فعالیت‌های کلاسی و شرکت در بحث‌های گروهی و سمینار ۶ نمره
- امتحان تشریحی ۱۴ نمره (۷ نمره میان ترم)
- تعدیل نمره متناسب با فعالیت‌ها

ایمونولوژی ۲ کارشناسی ارشد

جلسه	تاریخ	مبحث
۱	۹۸/۷/۲	ایمونولوژی آنتی‌ژن (مرور)
۲	۹۸/۷/۹	بازارانی ژنی گیرنده‌ی آنتی‌ژنی لئفوسیت‌های B، تنوع و تولید انواع آنتی‌بادیها
۳	۹۸/۷/۱۶	مکانیسم‌ها ژنتیک گیرنده‌های لئفوسیت‌های B و T
۴	۹۸/۷/۲۳	فعال شدن سلول B شناسایی آنتی‌ژن توسط لئفوسیت‌های B، کمپلکس گیرنده آنتی‌ژنی سلول‌های B، فعال شدن و ایجاد پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیر پروتئینی
۵	۹۸/۷/۳۰	مراکز زایا تشکیل مراکز زایا، برهمکنش B و T، تبدیل ایزوتایپی، هیپرمتاسیون سوماتیک، بلوغ میل ترکیبی
۶	۹۸/۸/۷	خاطره لئفوسیت‌های خاطره ای B، چگونگی شکل گیری، خصوصیات بیولوژیکی و عملکردی
۷	۹۸/۸/۱۴	زیرگروه‌های B زیر گروه‌های لئفوسیت‌های B، خصوصیات بیولوژیک و نقش آنها در پاسخ ایمنی
۸	۹۸/۸/۲۱	کمپلمان اجزا و مسیرهای مختلف فعال شدن آن
۹	۹۸/۸/۲۸	ذاتی ایمنی ذاتی، عوامل محلول، سلول‌های درگیر، گیرنده‌های شناسایی کننده الگو و ..
۱۰	۹۸/۸/۲۸	ترافیک سلولی ترافیک و مهاجرت لئوسیتها و لئفوسیتها، مولکولهای چسبان، لانه گزینی و بازگردش
۱۱	۹۸/۹/۱۲	التهاب پاسخ التهابی و پی آمدهای سیستمیک و پاتولوژیک آن، نقش سیتوکاینها و سلول‌های التهابی، فراخوانی لئفوسیتی
۱۲	۹۸/۹/۱۹	NK cell گیرنده‌های سلول‌های کشنده طبیعی و عملکرد آنها
۱۳	۹۸/۹/۲۶	سن و ایمنی سیستم ایمنی در دوران نوزادی و سیستم ایمنی در دوران بزرگسالی، زیرگروه‌های B
۱۴	۹۸/۱۰/۳	تولرانس تحمل ایمنی و مکانیسم‌های آن، عوامل تأثیرگذار
۱۵	۹۸/۱۰/۱۰	خود ایمنی تولرانس و خود ایمنی، تولرانس در سلول‌های B، چگونگی بروز خود ایمنی
۱۶	۹۸/۱۰/۱۷	(سمینار)
	۹۸/۱۰/۲۴	
		امتحان

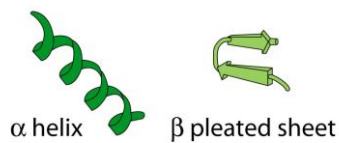
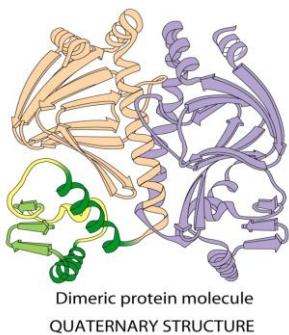
یادآوری نکاتی در مورد آنتیژن

- اپی توپ‌های سلول B، ممکن است شامل اسیدهای آمینه متوالی و یا غیر متوالی باشند

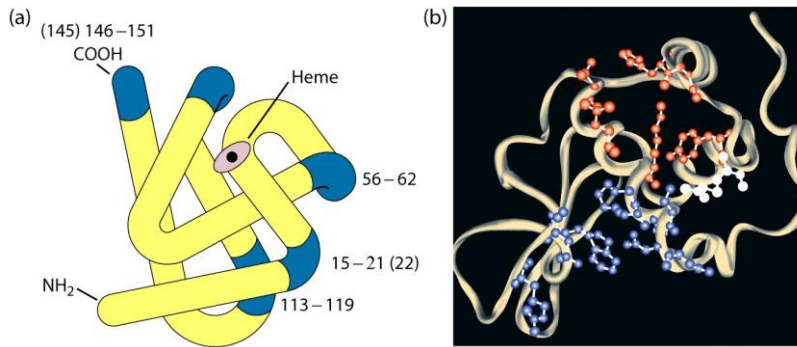


- Lys - Ala - His - Gly - Lys - Lys - Val - Leu

Amino acid sequence
of polypeptide chain
PRIMARY STRUCTURE



SECONDARY STRUCTURE



- آنتی بادی شاخصهای فضائی یا اپی توپ را شناسائی می کند
- اپی توپ های سلول B، اغلب در نواحی آزاد و متحرک قرار دارند
- immunodominant
- حفظ شکل فضائی ملکول بسیار مهم است
- شاخصهای آنتی ژنی ممکن است همپوشان باشند
- واکنش متقاطع یعنی واکنش با آنتی ژنی غیر از آنتی ژن اصلی

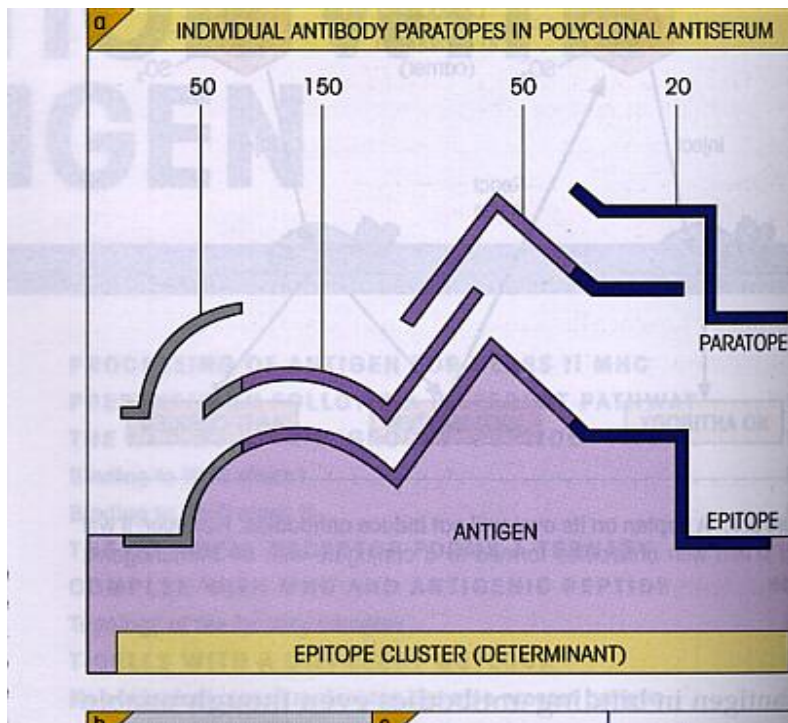


TABLE 3-1

Molecular weight of some common experimental antigens used in immunology

Antigen	Approximate molecular mass (Da)
Bovine gamma globulin (BGG)	150,000
Bovine serum albumin (BSA)	69,000
Flagellin (monomer)	40,000
Hen egg-white lysozyme (HEL)	15,000
Keyhole limpet hemocyanin (KLH)	>2,000,000
Ovalbumin (OVA)	44,000
Sperm whale myoglobin (SWM)	17,000
Tetanus toxoid (TT)	150,000



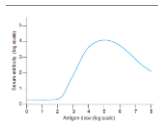
فرم غیر محلول قویتر از فرم محلول است

نوکلئوپروتئین
لیپوپروتئین

گلیکوپروتئین



- چطور ممکن است افزایش آنتی ژن موجب کاهش پاسخ شود؟
- چرا مسیرهای مختلف ورود پاسخهای مختلفی ایجاد میکنند؟



Mode	Description
Oral	By mouth; channeled to MALT
Parenteral*	
Intravenous (i.v.)	Into a blood vessel; channeled to spleen
Intraperitoneal (i.p.)	Into the peritoneal cavity; channeled to spleen
Intramuscular (i.m.)	Into a muscle; channeled to regional lymph node
Intranasal (i.n.)	Into the nose; channeled to MALT
Subcutaneous (s.q.)	Into the fatty hypodermis layer beneath the skin; channeled to regional lymph node
Intradermal (i.d.)	Into the dermis layer of the skin; channeled to SALT

Parenterally: route other than the digestive tract (from the Greek *para*, "beside"; *enteron*, "the intestine")

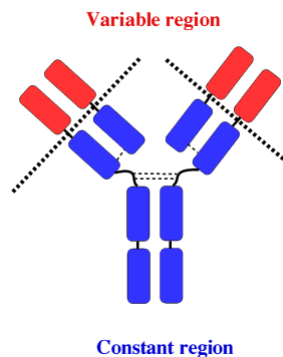
Factor	More Immunogenic	Less Immunogenic
Foreignness	Very different from self	Very similar to self
Molecular complexity: Size Subunit composition Conformation	Large Many Denatured, particulate Intermediate charge	Small Few Native, soluble Highly charged
Charge Processing potential	High	Low
Dose	Intermediate	High or low
Route of entry	Subcutaneous > intraperitoneal > intravenous or gastric	
Host factors (genetics) MHC and other antigen processing molecules	Efficient presentation and peptide binding	Inefficient presentation and peptide binding

یادآوری ساختمان آنتی‌بادی

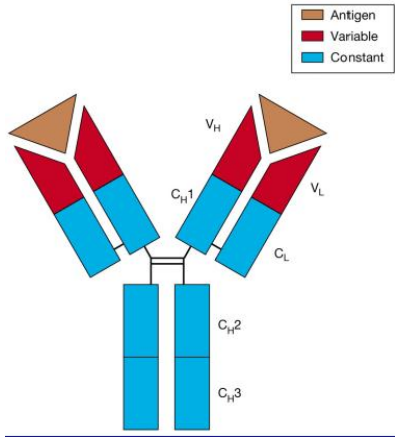
بازآرایی ژنی و ایجاد تنوع در سافتمان ملکول

- سیستم ایمنی باید بتواند آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی کند
- لنفوسیت‌ها آنتی‌ژن‌های بیگانه را به صورت اختصاصی شناسایی می‌کنند
 - برای این کار دارای گیرنده‌های ویژه هستند
- آنتی‌ژن‌های بیگانه بسیار متنوعند بنابراین گیرنده‌های متعددی برای شناسایی اختصاصی لازم است
- در بدن هر فرد میلیون‌ها نوع گیرنده آنتی‌ژنی مختلف یافت می‌شود (۱۰^{۱۱}).
- کل ژنوم هر فرد برای ساختن این تعداد پروتئین متفاوت کافی نیست.

* ملکول آنتی‌بادی نواحی ثابت و متغیر دارد.
* هر بخش از آنتی‌بادی توسط آگزون مجزایی رمزدهی می‌شود



آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: ساختمان IgG



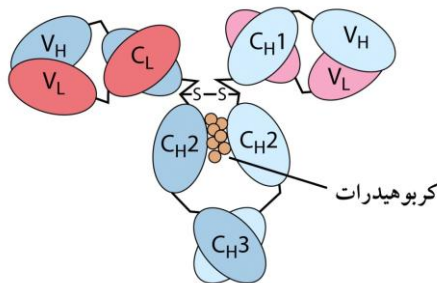
• هر زنجیره سبک به دو قسمت تقسیم میشود:

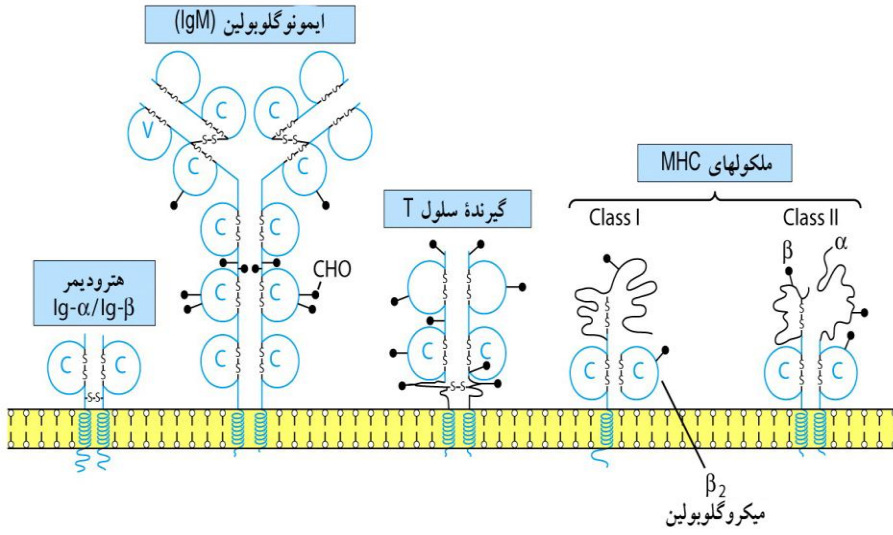
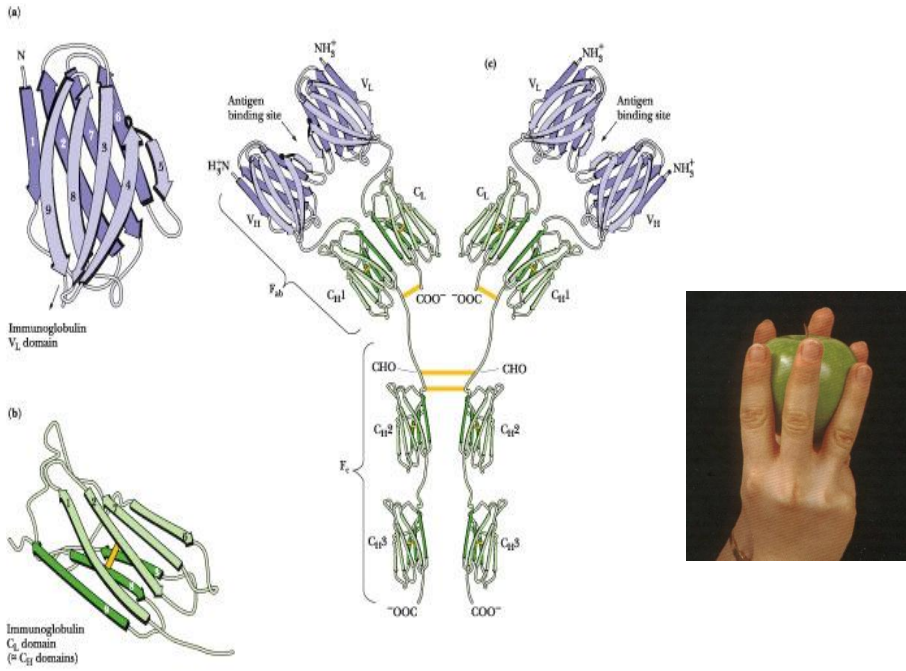
- بخش یا موزه ثابت (۱۱۰ اسید آمینه)
- بخش یا موزه متغیر (۱۱۰ اسید آمینه)

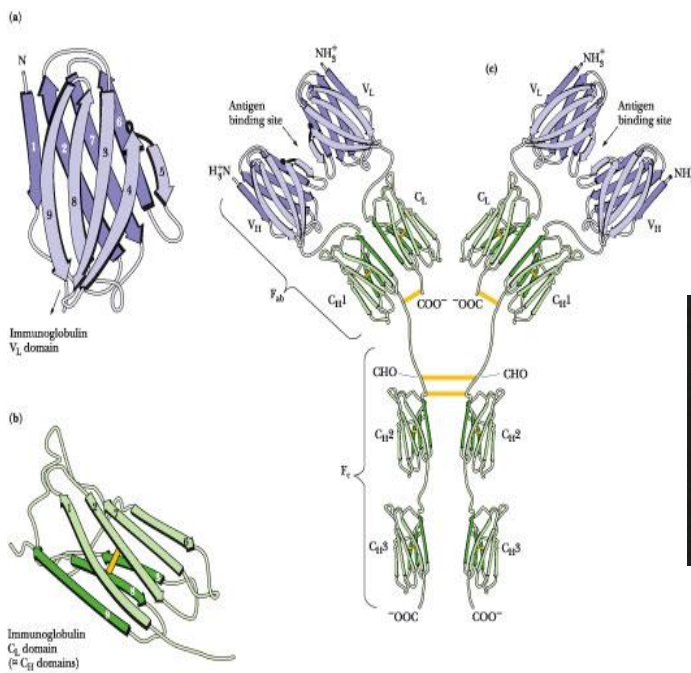
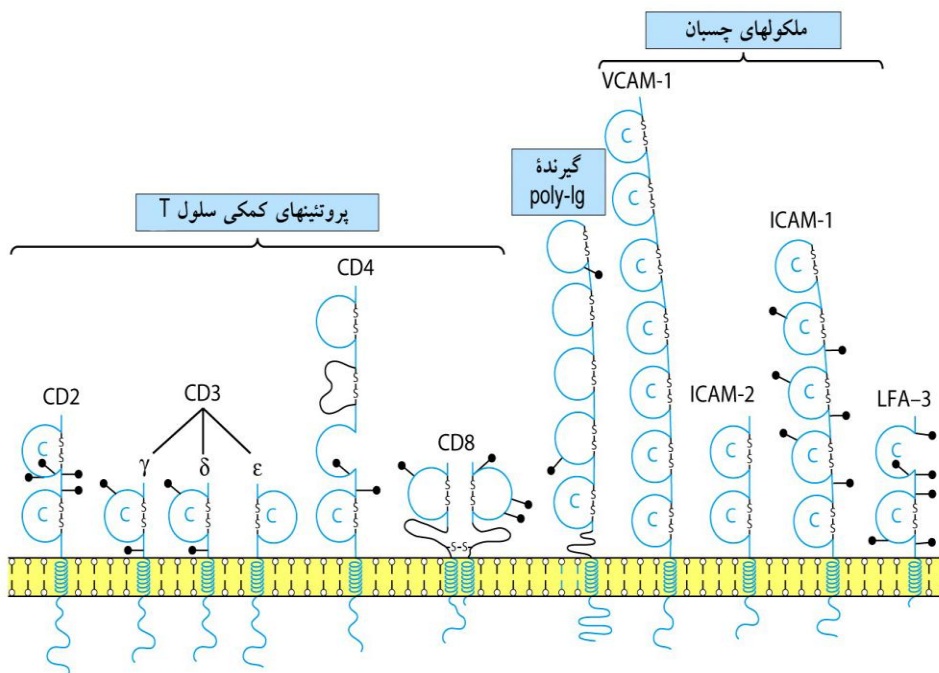
• هر زنجیره سنگین به چهار قسمت تقسیم میشود:

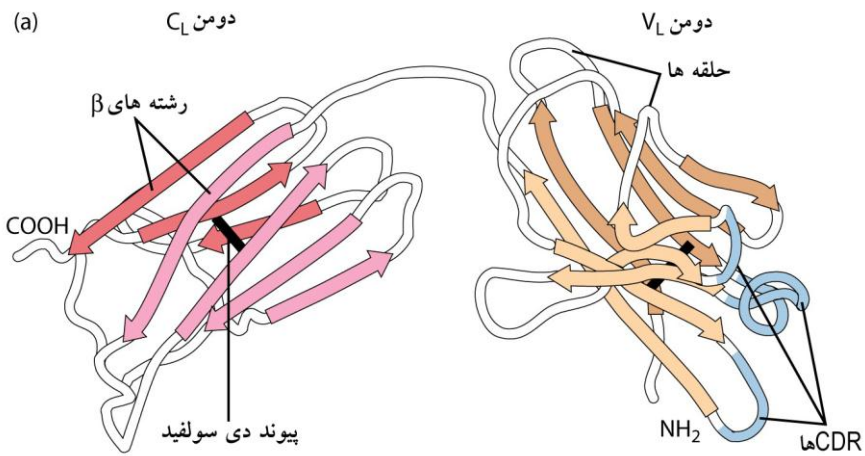
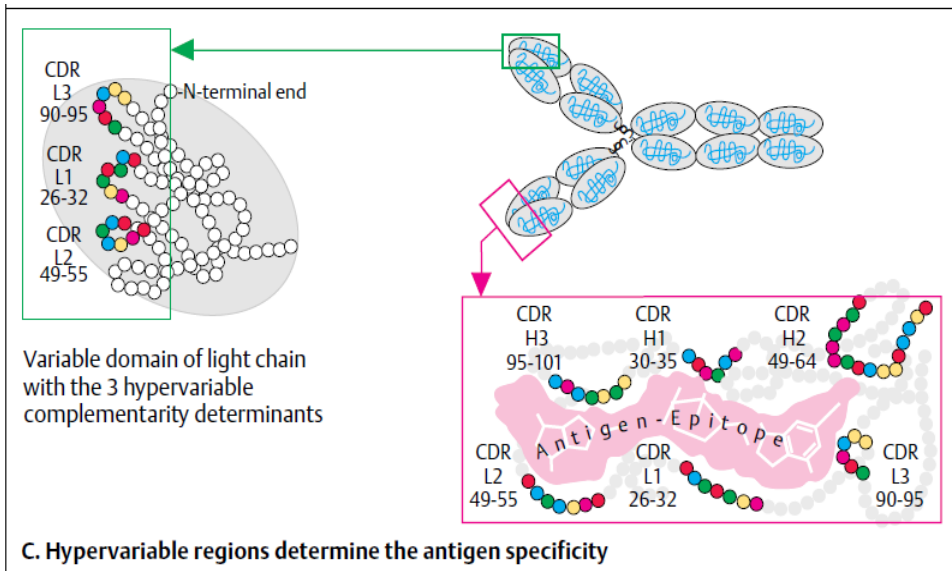
- سه بخش یا موزه ثابت (هر کدام ۱۱۰ اسید آمینه)
- یک بخش یا موزه متغیر (۱۱۰ اسید آمینه)

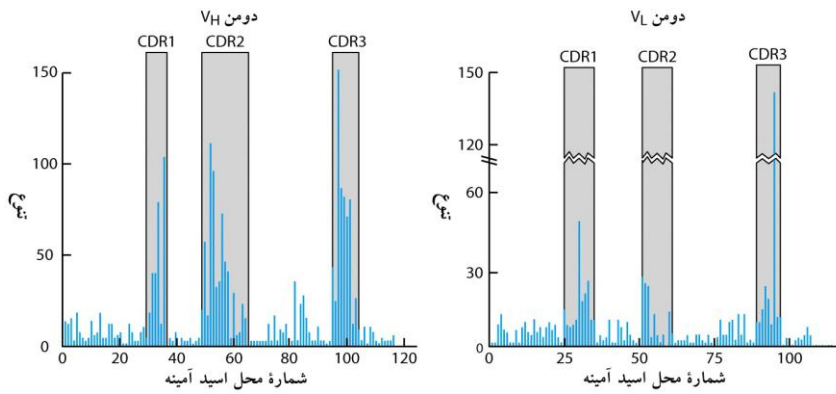
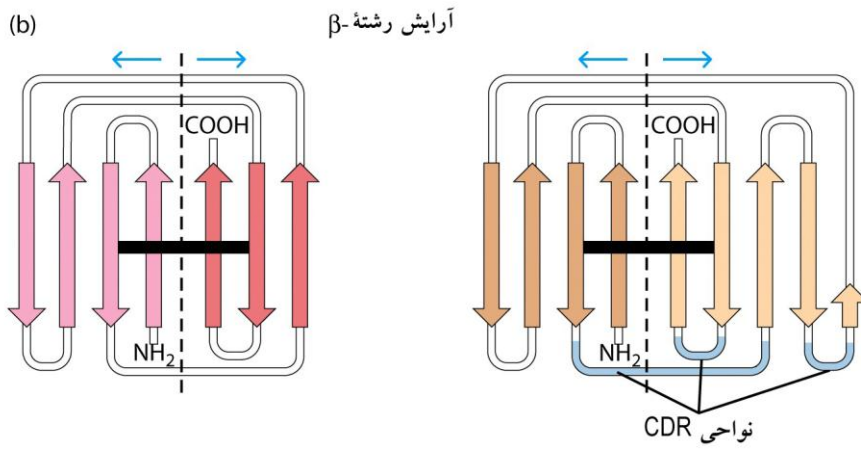
- موزه ها یا بخشهای زنجیره سبک V_L و C_L نام دارند
- موزه ها یا بخشهای زنجیره سنگین C_H1 و C_H2 و C_H3 و V_L نام دارند



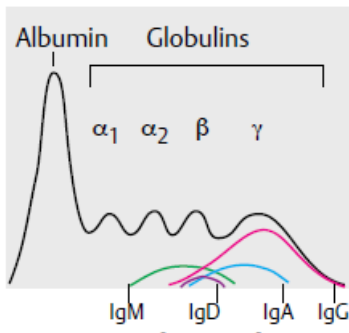
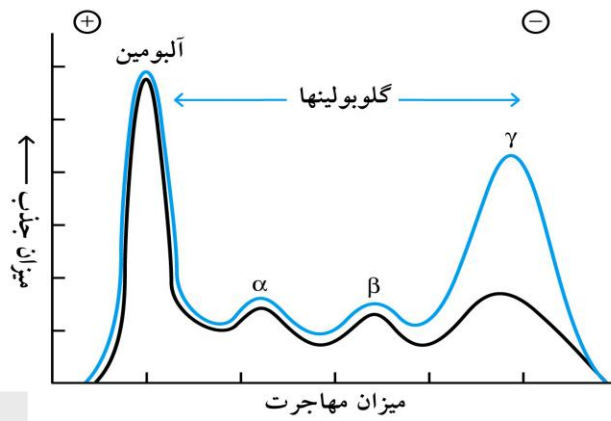
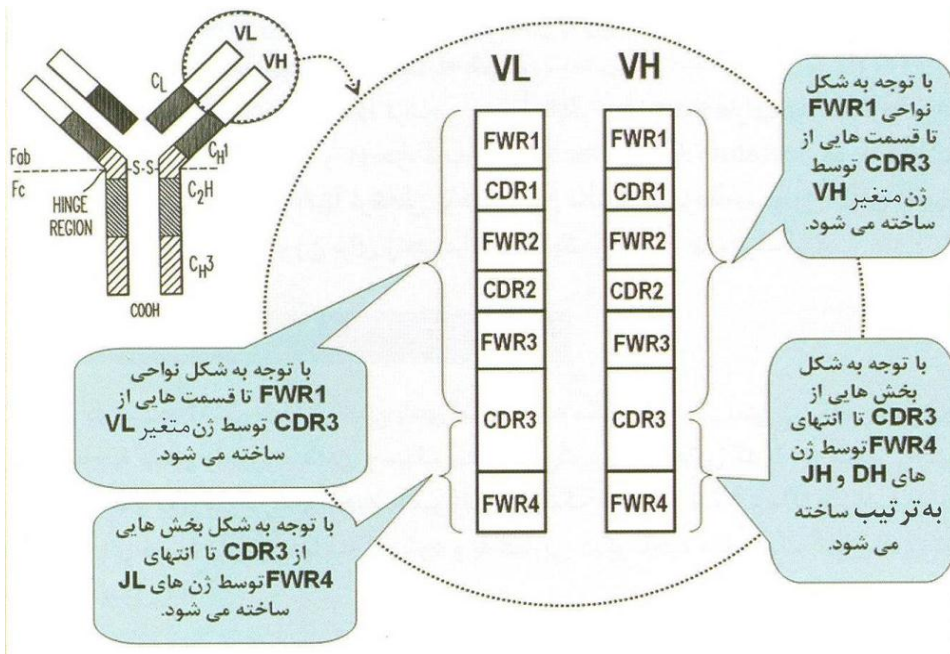


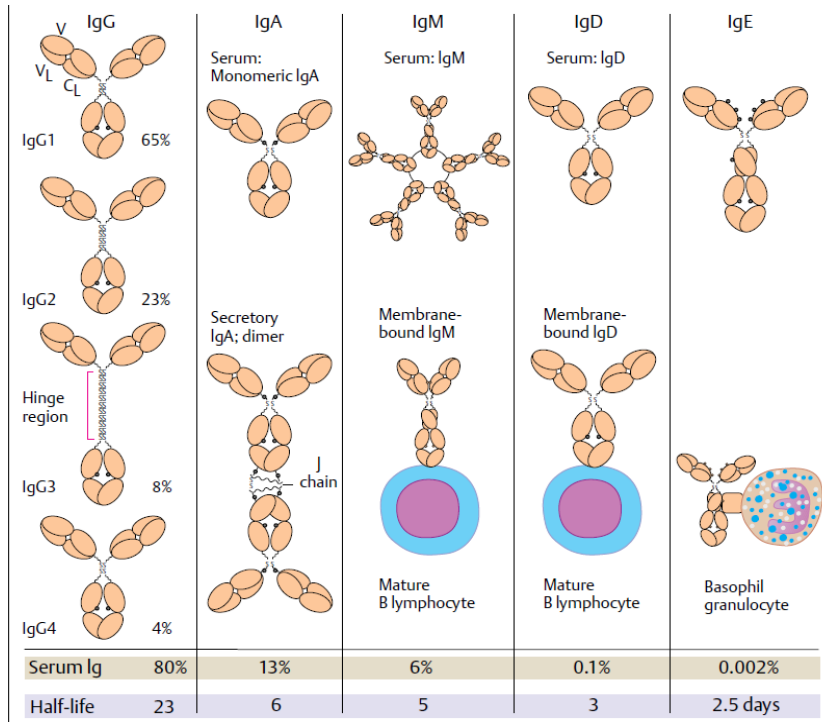






تنوع چطور محاسبه می‌شود؟





نامیه لولا

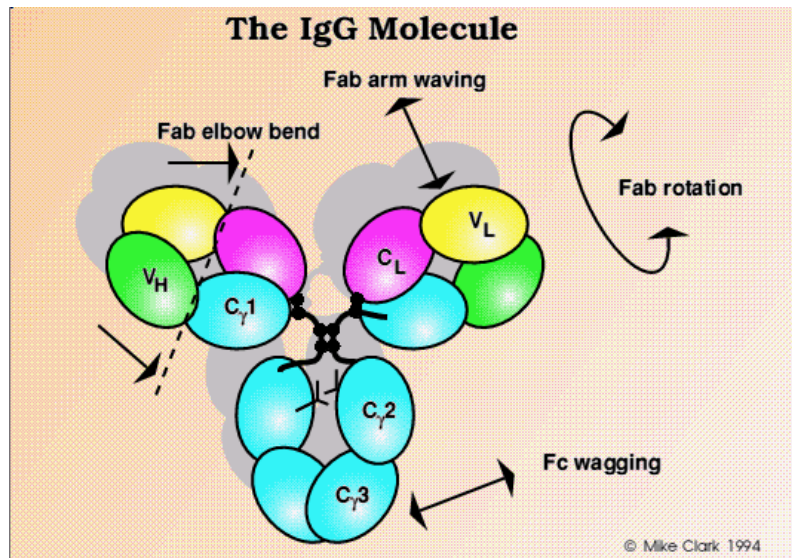
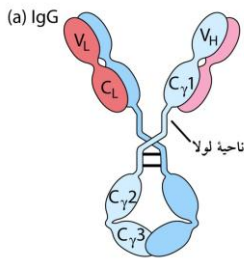


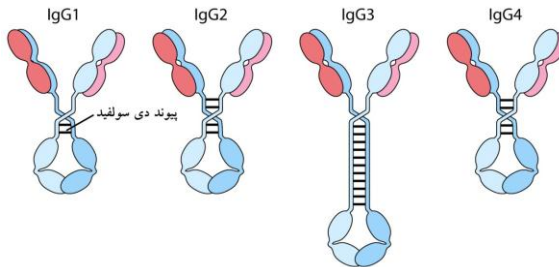
TABLE 3-2 Chain composition of the five immunoglobulin classes

Class*	Heavy chain	Number of C _H Ig domains	Subclasses	Light chain	J chain	Molecular formula
IgG	γ	3	γ1, γ2, γ3, γ4 (human) γ1, γ2a, γ2b, γ3 (mouse)	κ or λ	None	γ ₂ κ ₂ γ ₂ λ ₂
IgM	μ	4	None	κ or λ	Yes	(μ ₂ κ ₂) _n (μ ₂ λ ₂) _n n = 1 or 5
IgA	α	3	α1, α2	κ or λ	Yes	(α ₂ κ ₂) _n (α ₂ λ ₂) _n n = 1, 2, 3, or 4
IgE	ε	4	None	κ or λ	None	ε ₂ κ ₂ ε ₂ λ ₂
IgD	δ	3	None	κ or λ	None	δ ₂ κ ₂ δ ₂ λ ₂

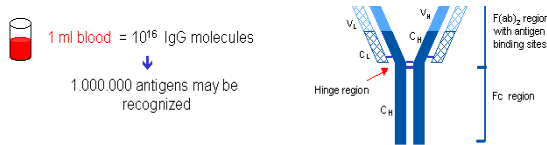


IgG ✓
 (۷۵٪) (۱۳,۵ mg/ml) ✓
 در سرم و مایع میان بافتی ✓
 نیمه عمر در سرم مدود ۲۳ روز ✓
 (بجز IgG3 ۸ روز)

- ✓ حفاظت در خون و بافت
- ✓ عبور از جفت
- ✓ اپسونیزاسیون
- ✓ فعال کردن کمپلمان
- ✓ فنتی سازی سموم و ..



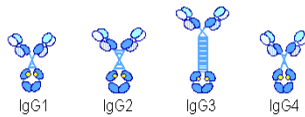
IgG Subclass	Reference Range (mg/dL)
IgG 1	271 - 1010
IgG 2	104 - 570
IgG 3	14 - 133
IgG 4	4 - 71



1 ml blood = 10^{16} IgG molecules
 ↓
 1,000,000 antigens may be recognized

- عبور از جفت: فقط IgG
- زیر گروههای IgG در عبور از جفت: IgG2 ضعیفترین
- IgG2 (علیه پلی ساکاریدها)

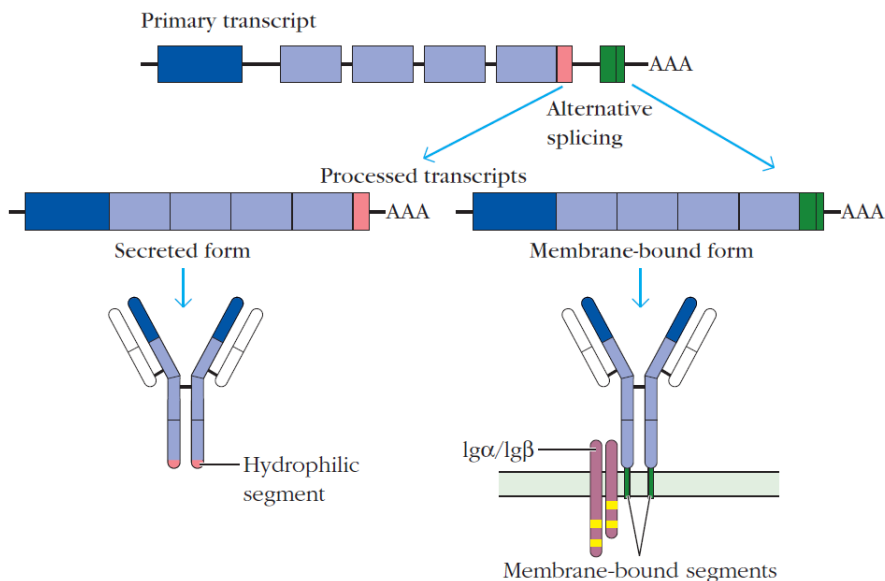
IgG subclasses:



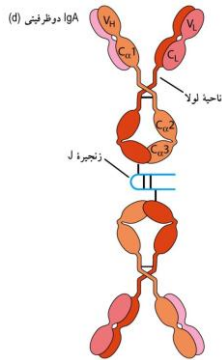
Serum concentration (mg/ml)	8	4	0,8	0,4
Plasma half-life (days)	21-23	20-23	7-8	21-23
Molecular weight (kD)	146	146	170	146

- قویترین آنتی بادی در فعال کردن کمپلمان: IgM
- قدرت زیر گروههای IgG در فعال کردن کمپلمان: IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4
- اولین ایمونوگلوبولین در پاسخ اولیه به عفونت: IgM
- اولین ایمونوگلوبولین در بدن جنین در پاسخ به عفونت: IgM

فرم غشائی و ترشحاتی

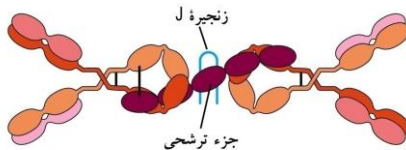


IgA



- ✓ ۱۵٪ (۵/۳ mg/ml)
- ✓ در مایعات و ترشحات بدن
- ✓ منومر در سرم و دایمر در ترشحات
- ✓ حفاظت در برابر عفونتهای تنفسی و گوارشی و ادراری-تناسلی
- ✓ انتقال از طریق شیر
- ✓ بيمرکت کردن ميكروارگانيسمها

ساختمان IgA ترشحي (a)

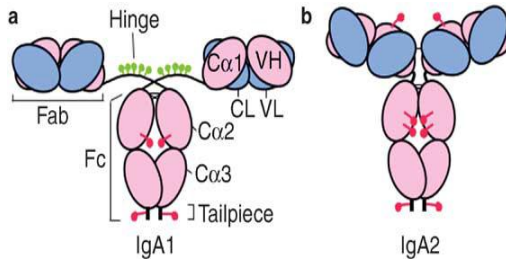


- 👉 جزئیات عبور از مخاط توسط گیرنده؟
- 👉 تفاوت‌های زیرگروه‌های IgA؟

تفاوت‌های ساختمانی و عملکردی زیرگروه‌های
?IGA

IgA2 و IgA1

- تفاوت ساختمانی مهم در طول منطقه لولاست
- منطقه لولای دراز در IgA1

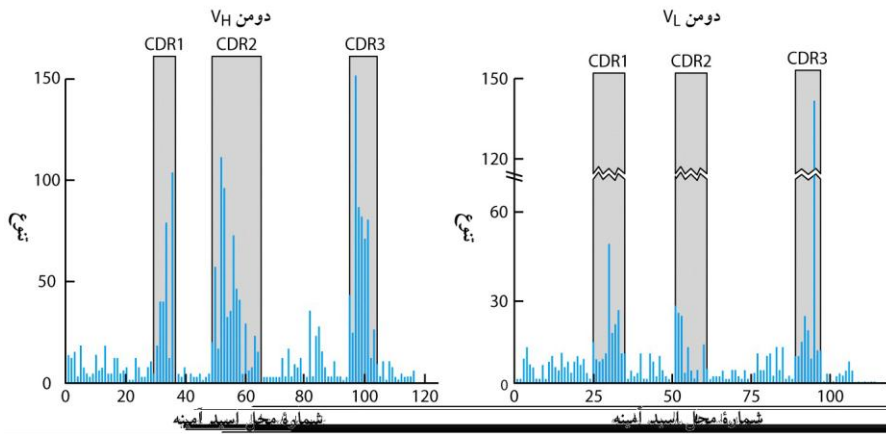


در انسان:

- IgA سرم عمدتاً مونومر و متشکل از حدود ۹۰٪ IgA1 و ۱۰٪ IgA2
- IgA ترشحي (sIgA)، غالب در شیر، آغوز، اشک، بزاق، و ترشحات نسبت IgA1 و IgA2 بسته به محل مخاط متفاوت است:
- از ۸۰ تا ۹۰ درصد IgA1 در ترشحات بینی و دستگاه تناسلی مردان
- ۶۰٪ IgA1 در بزاق
- ۶۰٪ IgA2 در ترشحات کولون و ترشحات دستگاه تناسلی زنان
- * تکمیل مباحث در ارائه دانشجویان

مقایسه زیرگروه‌های IGG در انسان و موش؟

تنوع در بخش متغیر آنتی‌بادی چطور محاسبه می‌شود؟ (نمودار WU-KABAT)



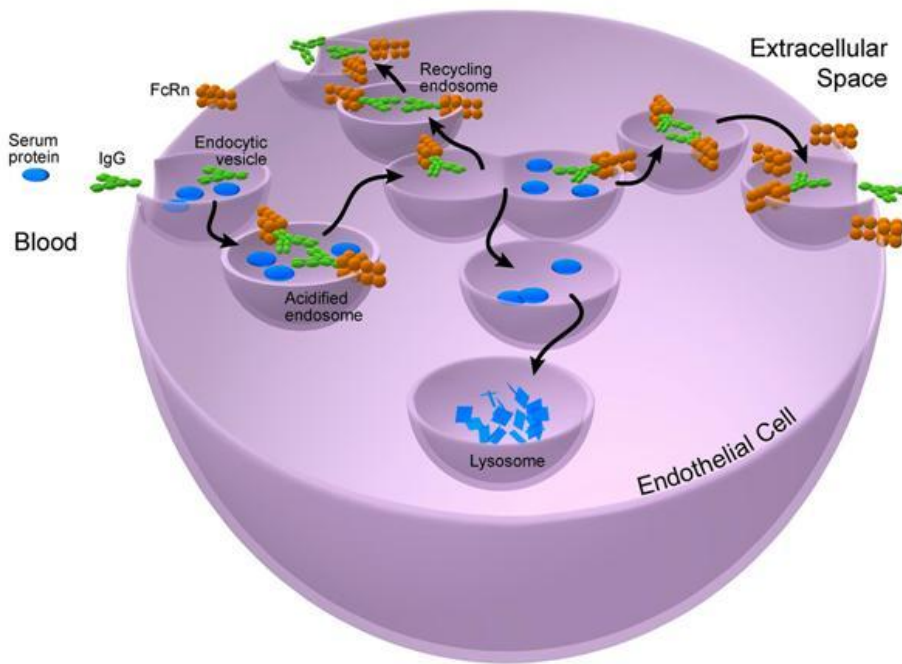
تعداد اسیدهای آمینه متفاوت در یک موقعیت

= تغییرپذیری

تواتر شایع‌ترین اسید آمینه در همان موقعیت

• * تکمیل مباحث در ارائه دانشجویان

گیرنده IGG برای عبور از جفت، اتصال و عملکرد؟

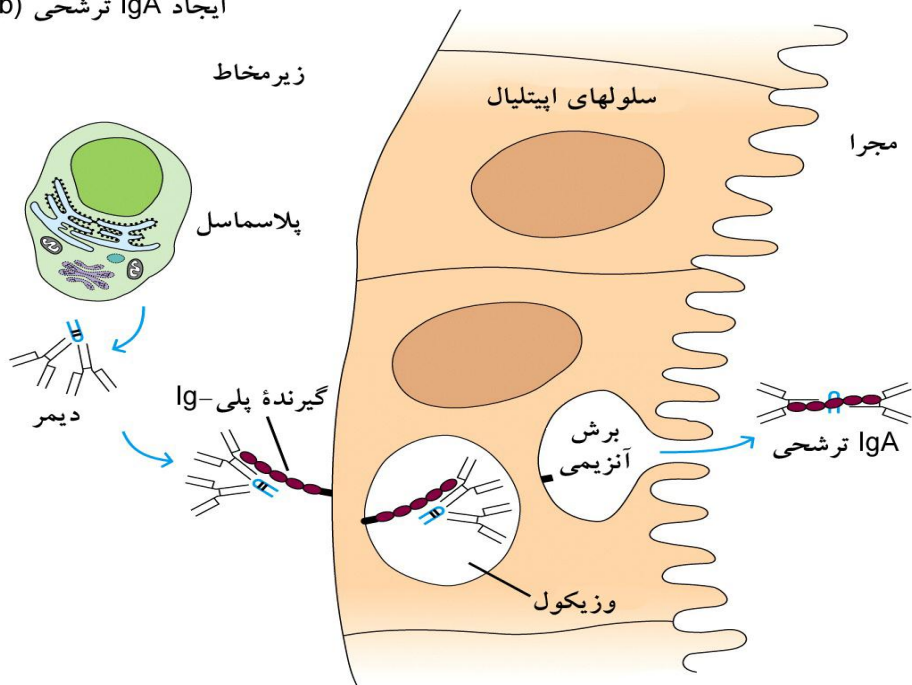


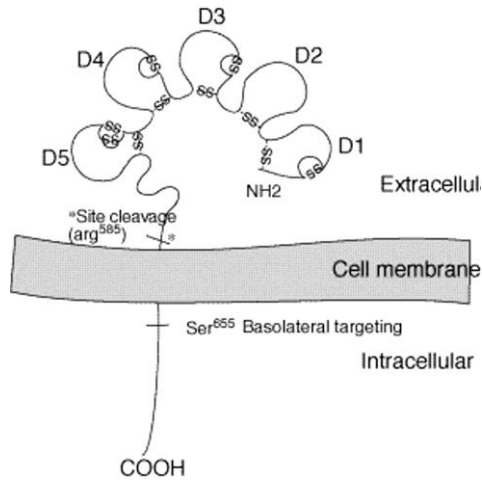
Human IgG receptors													
Name	FcγRI	FcγRIIA	FcγRIIB	FcγRIIC	FcγRIIIA	FcγRIIIB	FcRn	TRIM21	FCRL5				
CD	CD64	CD32A	CD32B	CD32C	CD16A	CD16B	-	-	CD307				
Gene	<i>FCGR1A</i>	<i>FCGR2A</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>FCGR2C</i>	<i>FCGR3A</i>	<i>FCGR3B</i>	<i>FCGRT</i>	<i>TRIM21</i>	<i>FCRL5</i>				
Alleles	h	H ₁₃₁	R ₁₃₁	I ₂₃₂	T ₂₃₂	Q ₁₃	stop ₁₃	V ₁₅₈	F ₁₅₈	NA1, NA2, SH	h	h	h
IgG1	6x10 ⁷	5x10 ⁸	3x10 ⁸	1x10 ⁵	ND	1x10 ⁵	-	2x10 ⁵	1x10 ⁵	2x10 ⁵	8x10 ⁷	5x10 ⁸	1x10 ⁸
IgG2	-	4x10 ⁵	1x10 ⁵	2x10 ⁴	ND	2x10 ⁴	-	7x10 ⁴	3x10 ⁴	-	5x10 ⁷	5x10 ⁸	variable
IgG3	6x10 ⁷	9x10 ⁵	9x10 ⁵	2x10 ⁵	ND	2x10 ⁵	-	1x10 ⁷	8x10 ⁶	1x10 ⁶	3x10 ⁷	2x10 ⁶	1x10 ⁵
IgG4	3x10 ⁷	2x10 ⁵	2x10 ⁵	2x10 ⁵	ND	2x10 ⁵	-	2x10 ⁵	2x10 ⁵	-	2x10 ⁷	5x10 ⁸	1x10 ⁸
Major role	Activation	Activation	Inhibition	Activation	Activation	Decoy; Activation [†]	IgG recycling; transport	Activation; proteasome addressing	Activation; Proliferation; Differentiation				

* تکمیل مباحث در ارائه دانشجویان

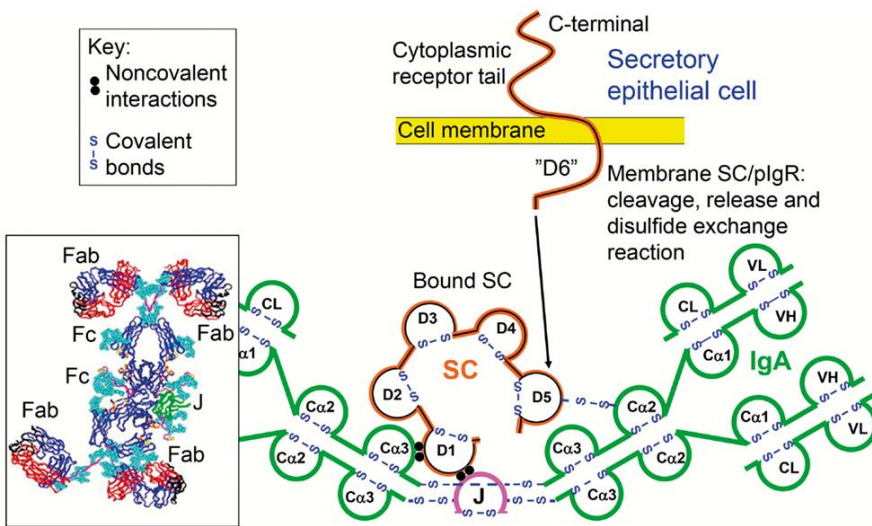
چرا گیرنده‌ای که IGA را از مخاط عبور می‌دهد
POLY IG RECEPTOR نامیده می‌شود و اتصال -
 یا عملکرد - آن چگونه است؟

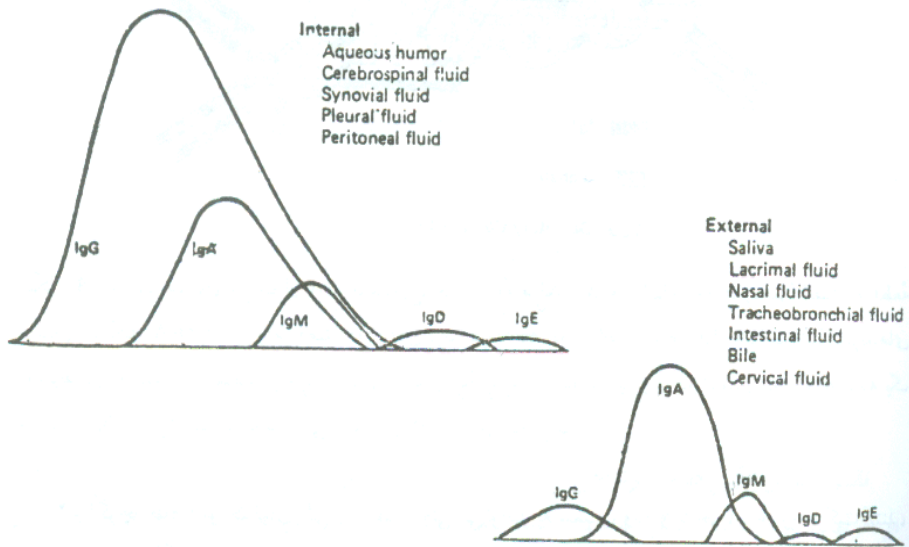
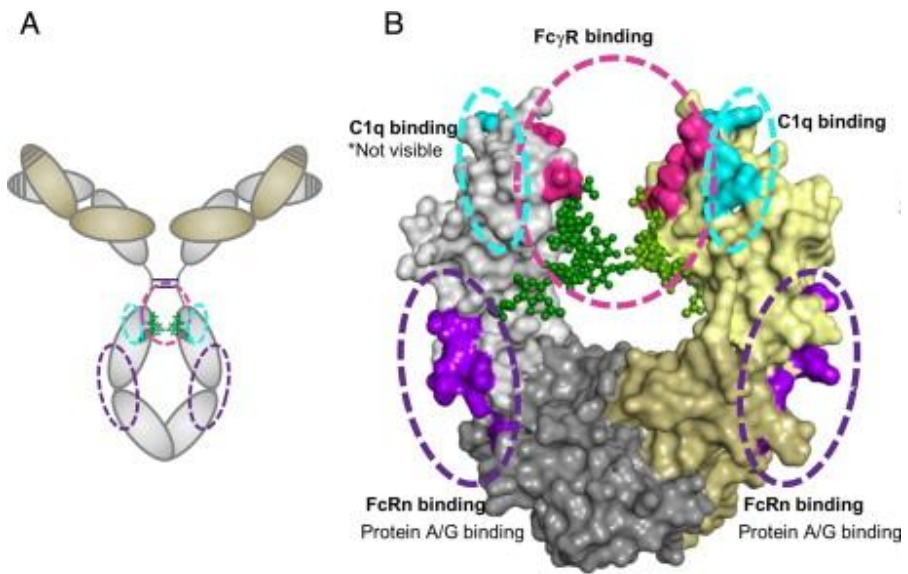
(b) ایجاد ترشحاتی IGA



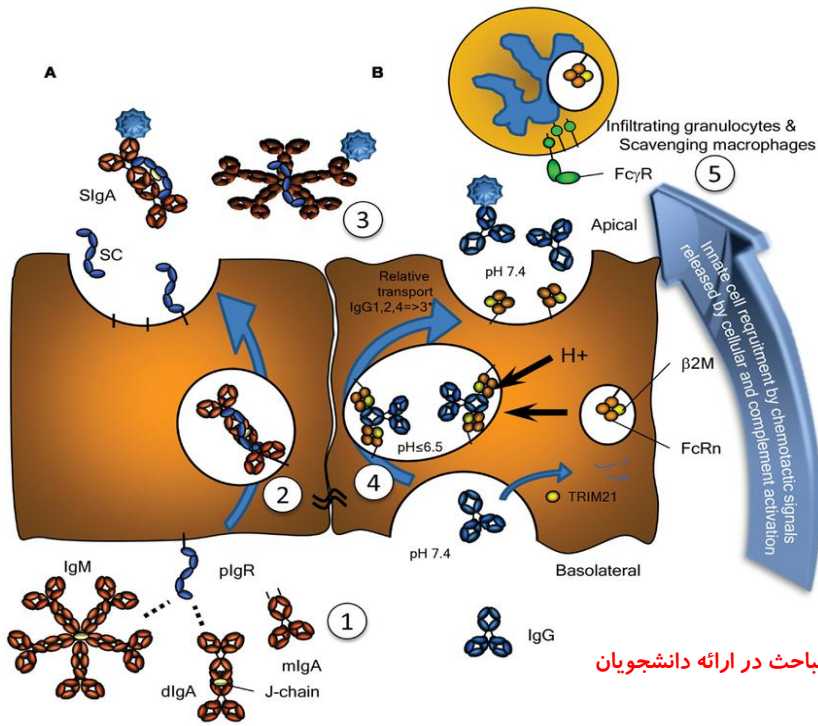


Poly Ig Receptor



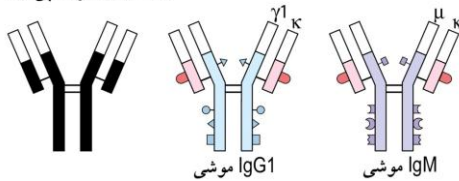


شکل ۸-۳- نسبت ایمونوگلوبولین‌ها در ترشحات داخلی و خارجی بدن.



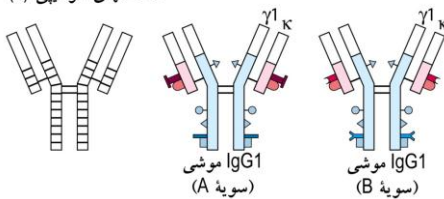
* تکمیل مباحث در ارائه دانشجویان

(a) شاخصهای ایزوتاپی



آیا آنتی‌بادی می‌تواند آنتی‌ژن باشد؟

(b) شاخصهای آلوتاپی



(c) شاخصهای ایدیوتاپی

