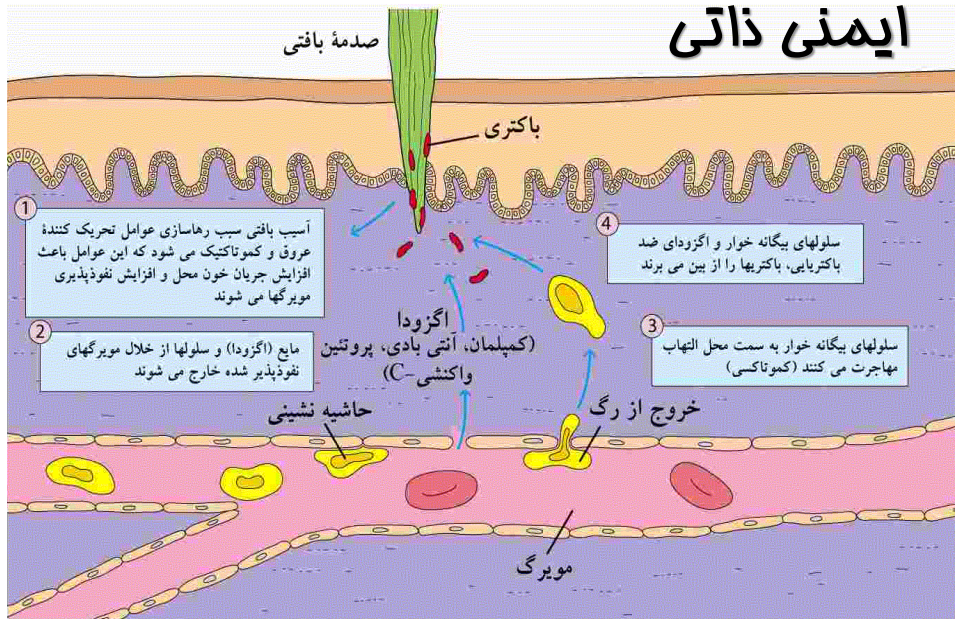


ایمنی ذاتی



• ایمنی ذاتی (سدها، سلولها، ملکولها)

- سدهای ایمنی ذاتی (پوست/مخاط)

- ویژگی های سد پوستی
- ویژگی های سد مخاطی

- سلولهای ایمنی ذاتی

- بیگانه خوارها (نوتروفیل، مونوسیت، ماکروفاژ)
- ترشح کننده مدیاتور (بازوفیل، ماست سل)
- بیگانه خوار بیرونی (اُتوزینوفیل)
- سایر (سلول کشنده طبیعی NK، ...)

- ملکولهای ایمنی ذاتی

- ملکولهای شناسائی کننده (TLR, PAMP)
- مجموعه کمپلمان (کلاسیک، آلترناتیو، لکتینی، تنظیم کننده)
- پروتئینهای فاز حاد

- مکانیسمهای تخریب

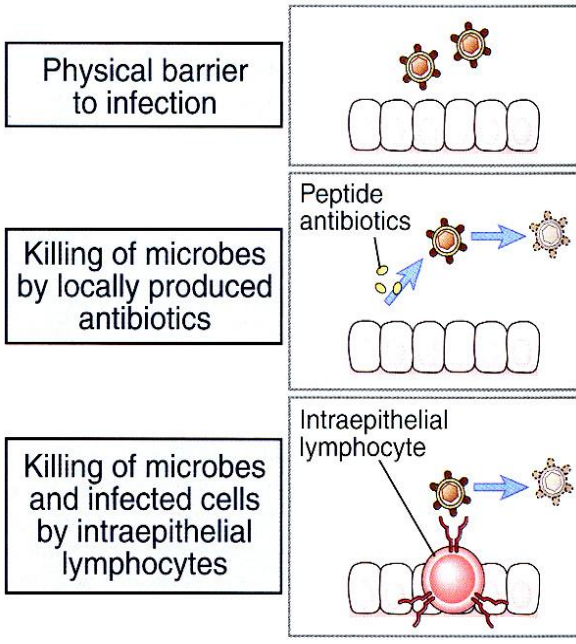
- کشتن توسط سلول (وابسته به اکسیژن، غیروابسته به اکسیژن)
- التهاب

- سایر مکانیسمهای تخریب

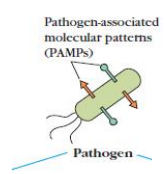
- مهاجرت سلولی

- ملکولهای چسبان
- مراحل خروج از عروق

ایمنی ذاتی



- Epithelial barrier
- Humoral factor
- Cellular factor

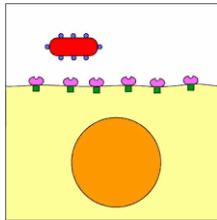
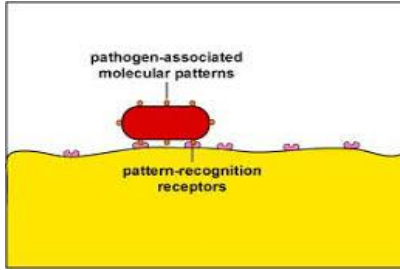


شناسائی در ایمنی ذاتی

شناسائی ترکیباتی که در پستانداران یافت نمیشود و مشترک (و ضروری) برای میکربهاست

دو عنصر اساسی:

- شناسایی
- پاسخ



- الگوهای ملکولی مشابه بین عوامل بیماری‌زا
- Pathogen-associated-molecular patterns-PAMP
- ❖ گیرنده (پذیرنده)های شناسایی کننده الگو
- ❖ Pattern Recognition Receptors-PRR
- ❖ مهمترین آنها TLR (Toll Like Receptor)

- الگوهای ملکولی آسیب سلولی در بدن
- Damage-associated-molecular patterns-DAMP

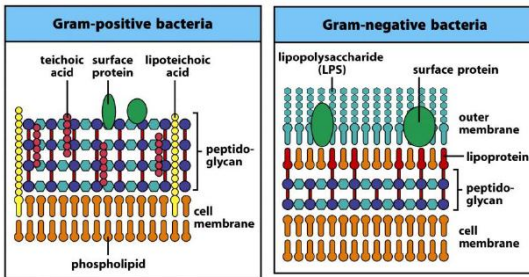
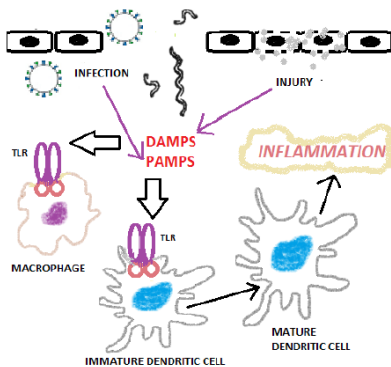


Figure 2-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



جدول ۲-۴ مثال‌هایی از الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا وابسته به سلول‌های آسیب‌دیده

نوع میکروب	الگوهای مولکولی وابسته به میکروب‌های بیماری‌زا (PAMPs)
ویروس	ssRNA
ویروس	dsRNA
باکتری	CPG
پروتئین‌ها	پیلین
باکتری‌ها	فلاژلین
باکتری‌های گرم منفی	LPS دیواره
باکتری‌های گرم منفی	اسمید
	لیپوتایکوتیک

قندها مثل مانان و گلوکان

الگوهای مولکولی وابسته به آسیب (DAMPs)

پروتئین‌های القا شده HSP ها
در استرس
کریستال‌ها
مونوسدیم اورات
پروتئین‌های هسته‌ای HMGB1
CpG = سیتیدین - گوانین دی نوکلئوتید؛ dsRNA = RNA دورشته‌ای؛ HMGB1 = جبهه گروهی شماره ۱ بسیار متحرک؛ HSPs = پروتئین‌های شوک حرارتی؛ LPS = لیپوپلی ساکارید؛ ssRNA = تک‌رشته‌ای.

PRR

- گیرنده‌های اجزاء باکتری مثل
 - پپتیدهای دارای فورمیل متیونیل
 - گیرنده CpG
 - گیرنده‌های مانوز (لکتینی)
 - گیرنده LPS
- گیرنده‌های اپسونین‌ها
 - اجزاء کمپلمان
 - Fc آنتی بادی
 - CRP
- گیرنده‌های رفتگر (scavenger)
 - لیوپروتئین LDL

Toll-like Receptors

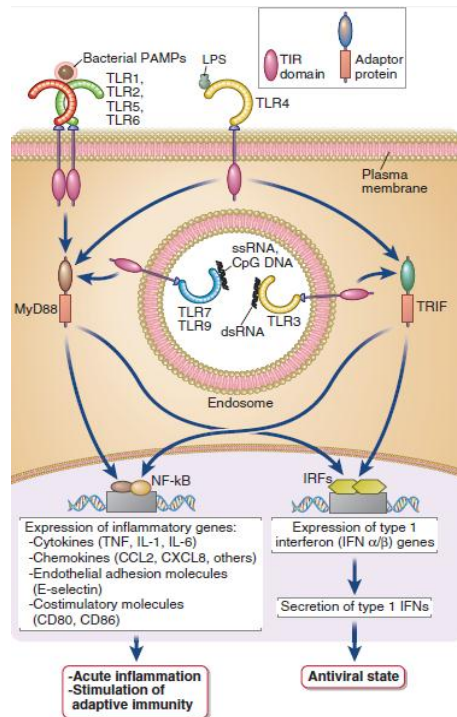
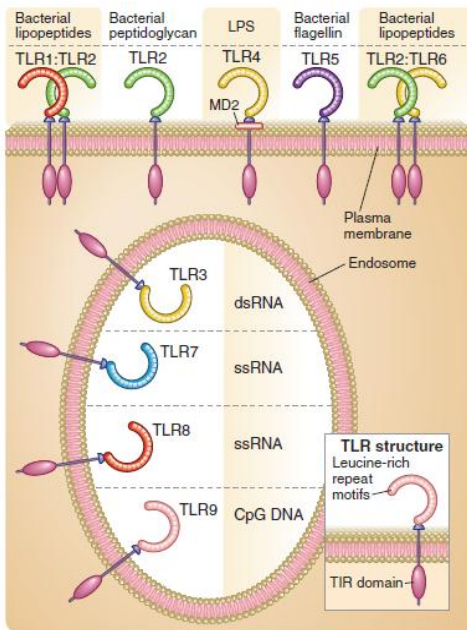
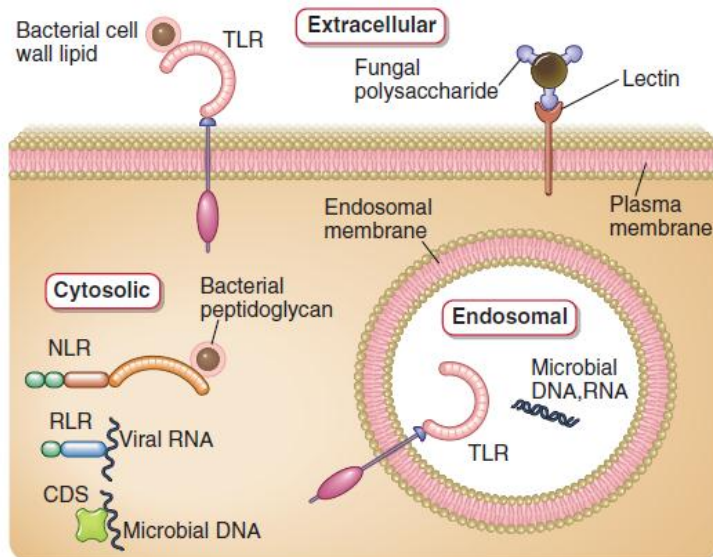
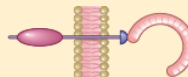

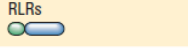



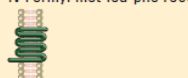


TABLE 5-4 TLRs and their microbial ligands



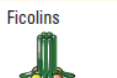
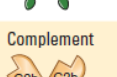
TLRs*	Ligands	Microbes
TLR1	Triacyl lipopeptides	Mycobacteria and Gram-negative bacteria
TLR2	Peptidoglycans GPI-linked proteins Lipoproteins Zymosan Phosphatidylserine	Gram-positive bacteria Trypanosomes Mycobacteria and other bacteria Yeasts and other fungi Schistosomes
TLR3	Double-stranded RNA (dsRNA)	Viruses
TLR4	LPS F-protein Mannans	Gram-negative bacteria Respiratory syncytial virus (RSV) Fungi
TLR5	Flagellin	Bacteria
TLR6	Diacyl lipopolypeptides Zymosan	Mycobacteria and Gram-positive bacteria Yeasts and other fungi
TLR7	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR8	Single-stranded RNA (ssRNA)	Viruses
TLR9	CpG unmethylated dinucleotides Dinucleotides Herpes virus components Hemozoin	Bacterial DNA Some herpesviruses Malaria parasite heme byproduct
TLR10	Unknown	Unknown
TLR11	Unknown Profilin	Uropathogenic bacteria Toxoplasma
TLR12	Unknown	Unknown
TLR13	Unknown	Vesicular stomatitis virus

*All function as homodimers except TLR1, 2, and 6, which form TLR2/1 and TLR2/6 heterodimers. Ligands indicated for TLR2 bind to both; ligands indicated for TLR1 bind to TLR2/1 dimers, and ligands indicated for TLR6 bind to TLR2/6 dimers.



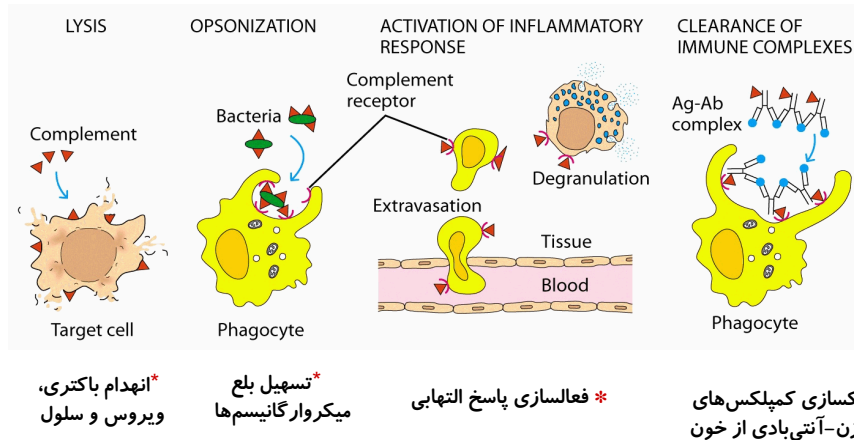
Pattern Recognition Receptors	لیگاندهای PAMP/DAMP	نمونه‌های ویژه	گیرنده‌های سلولی (PRR) جا بگاه
Cell-Associated			
TLRs 	مولکول‌های گوناگون میکروبی مانند LPS باکتریایی و پپتیدوگلیکان‌ها، اسیدهای نوکلئیک و ویروس	TLR از ۱ تا ۹	گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) غشای پلاسمايي از غشاهای انتموزومي دندرتیک‌ها، بیگانه‌خوارها، سلول‌های B، سلول‌های اندوتلیال و بسیاری از دیگر انواع سلولی
NLRs 	پپتیدوگلیکان‌های دیواره سلولی باکتری‌ها کریستال‌های درون سلولی (اورات، سیپایکا) تسخیرات در ATP سیتوپلاسمی و غلظت‌های یونی، آسیب لیزوزومی	NOD 1/2 خانواده NLRP (جسم انتهایی)	گیرنده‌های شبه NOD (NLRs) سیتوپلاسم بیگانه‌خوارها، سلول‌های اپی‌تلیال و دیگر سلول‌ها
RLRs 	RNA ویروسی	MDA-5 و RIG-1	گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) سیتوپلاسم بیگانه‌خوارها و دیگر سلول‌ها
CDSs 	DNA باکتریایی و ویروسی	AIM-2، STING، CDS‌های همراه با	گیرنده‌های DNA سیتوزولی (CDSs) سیتوزول بسیاری از سلول‌ها
CLRs 	کربوهیدرات‌های سطح میکروبی دارای انتهای مانوزی و فروکتوزی گلوکان‌های موجود در دیواره سلول‌های قارچی	گیرنده مانوز دکترین	گیرنده‌های شبه لکتینی نوع C (CLR) غشاهای پلاسمايي بیگانه‌خوارها
Scavenger receptors 	دی‌آسیل گلیسریدهای میکروبی	CD36	گیرنده‌های رفتگر غشاهای پلاسمايي بیگانه‌خوارها
N-Formyl met-leu-phe recept 	پپتیدهای حاوی بنیان‌های فرمیل متیونین در انتهای آمین	FPR و FPR1-1	گیرنده‌های با انتهای آمین حاوی فرمیل متیونین لوسین - فنیل‌آلانین غشاهای پلاسمايي بیگانه‌خوارها

گیرنده‌های محلول

Soluble	لیگاندهای PAMP/DAMP	نمونه‌های ویژه	گیرنده‌های سلولی (PRR) جا بگاه
Pentraxins 	فسفریل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین میکروبی	پروتئین‌های واکنش دهنده با C (CRP)	پنتراکسین‌ها پلاسما
Collectins 	کربوهیدرات‌های دارای مانوز و فروکتوز انتهایی	لکتین اتصال‌ی به مانوز (MBL) پروتئین‌های سئورفکتانت SP-A و SP-D	کالکتین‌ها پلاسما آونول‌ها
Ficolins 	N-استیل کولین گلوکز آمین و اسید لیسیوتاکیوتیک موجود در دیواره باکتری‌های گرم مثبت	فیکولین	فیکولین‌ها پلاسما
Complement 	سطوح میکروبی	پروتئین‌های گوناگون کمپلمان	کمپلمان پلاسما

سیستم کمپلمان چیست؟

- کمپلمان - یا مکمل - عمل آنتی‌بادی را در انهدام میکروارگانیزم‌ها کامل می‌کند
- کمپلمان مجموعه‌ای است از حدود ۳۰ پروتئین متفاوت (محلول و غشایی)



کجا ساخته می‌شوند و چگونه عمل می‌کنند؟

- پروتئین‌های محلول کمپلمان عمدتاً توسط هپاتوسیت‌های کبد ساخته می‌شوند (و نیز منوسیت‌ها و ماکروفاژها)
- ۵٪ وزنی بخش گلوبولینی سرم را تشکیل می‌دهند و عموماً به شکل غیر فعال هستند
- فعال سازی به صورت آبشار انزیمی اتفاق می‌افتد
- برای نشان دادن اجزاء از چند حالت استفاده شده است:
 - حرف C و اعداد ۱-۹ (C1-C9)
 - حروف مختلف و اسامی دیگر...
- - قطعات حاصل از برش با حروف a و b
- کمپلکس‌های فعال انزیمی دارای خط

سیستم کمپلمان از چند مسیر فعال میشود:

○ مسیر کلاسیک (ایمنی اختصاصی)

○ مسیر الترناتیو (ایمنی ذاتی)

○ مسیر لکتینی (ایمنی ذاتی)

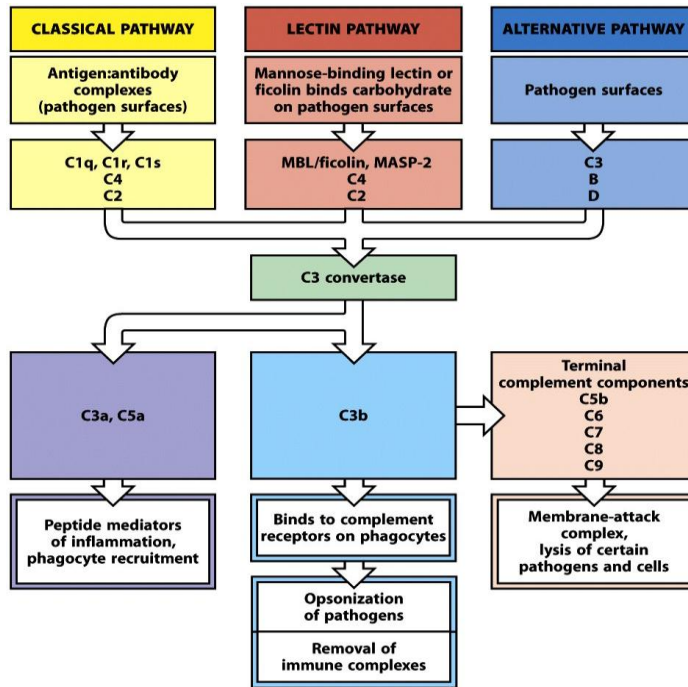
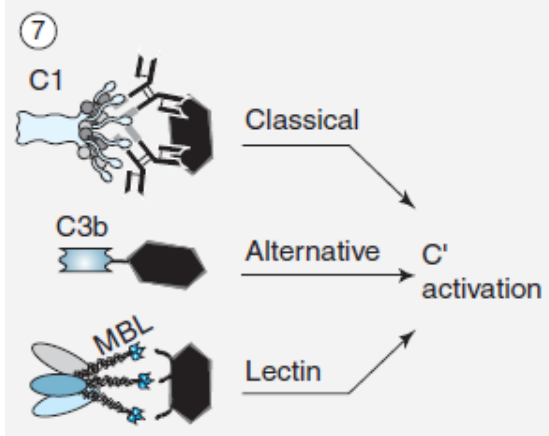
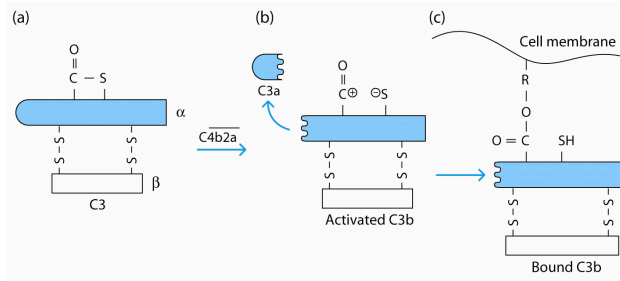


Figure 2-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

مسیر آلترناتیو



- C3 آهسته و خودبخود هیدرولیز می‌شود (پیوند تیواستر ناپایدار) ولی در سطح سلول‌های پستانداران غیر فعال می‌شود و از ادامه مسیر جلوگیری می‌شود. به سطح باکتری متصل شده و فعالتر می‌گردد

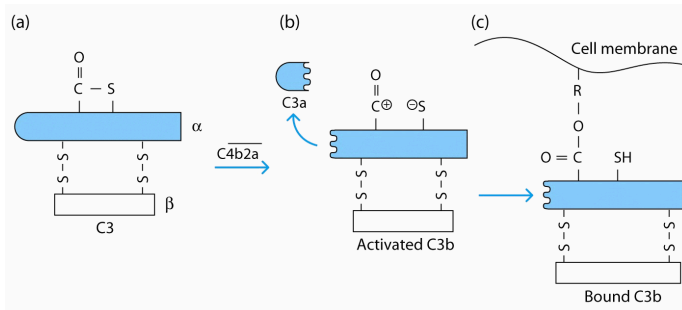


TABLE 13-1 Initiators of the alternative pathway of complement activation

PATHOGENS AND PARTICLES OF MICROBIAL ORIGIN
Many strains of gram-negative bacteria
Lipopolysaccharides from gram-negative bacteria
Many strains of gram-positive bacteria
Teichoic acid from gram-positive cell walls
Fungal and yeast cell walls (zymosan)
Some viruses and virus-infected cells
Some tumor cells (Raji)
Parasites (trypanosomes)
NONPATHOGENS
Human IgG, IgA, and IgE in complexes
Rabbit and guinea pig IgG in complexes
Cobra venom factor
Heterologous erythrocytes (rabbit, mouse, chicken)
Anionic polymers (dextran sulfate)
Pure carbohydrates (agarose, inulin)

SOURCE: Adapted from M. K. Pangburn, 1986, in *Immunobiology of the Complement System*, Academic Press.

- ترکیبات سطح باکتری می توانند باعث شوند که کمپلمان فعال شود (ایمنی ذاتی)،
- عوامل شروع:
 - سطوح باکتری
- اجزاء:
 - C3
 - فاکتور B
 - فاکتور D
 - پروپدین

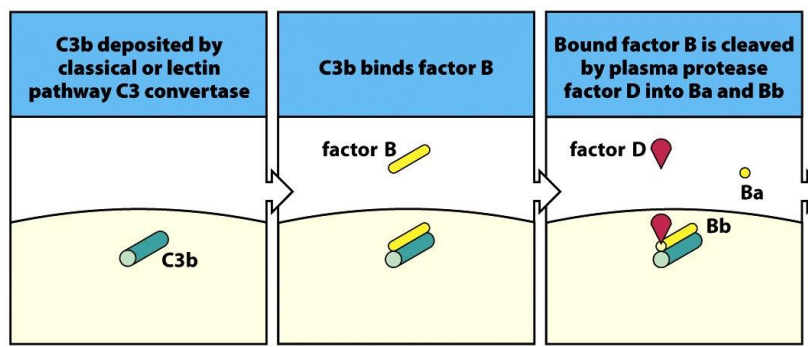
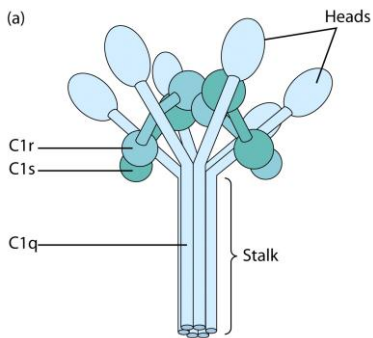
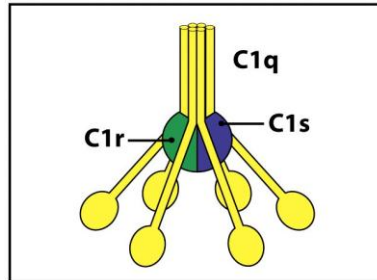


Figure 2-34 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

میدل C3

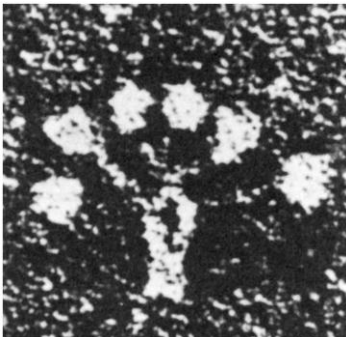
مسیر کلاسیک

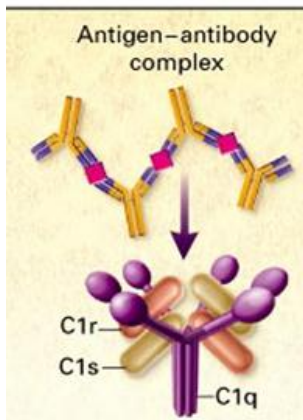


C1 اولین جزء در مسیر کلاسیک

- C1 شامل چند بخش است :
 - C1q (یکی)
 - C1r (دو)
 - C1s (دو)

- C1r و C1s فعالیت انزیمی دارند
- C1q شش بازو دارد که ناحیه سر آنها به CH2 متصل می‌شود (حداقل دو اتصال)
- - شکل آزاد و متصل ملکول متفاوت است





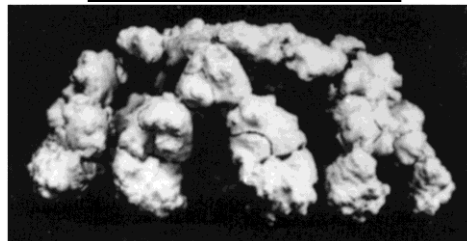
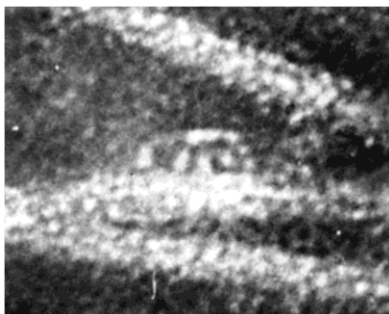
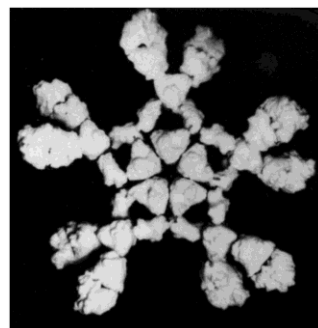
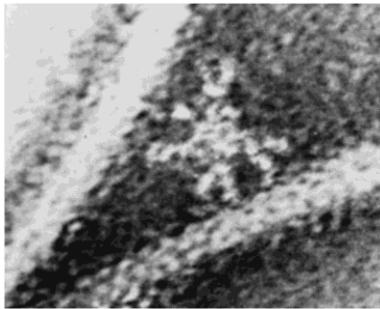
- عوامل شروع:
 - اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن سطحی
 - کمپلکس‌های محلول آنتی‌ژن-آنتی‌بادی

• IgM و IgG متصل به آنتی‌ژن

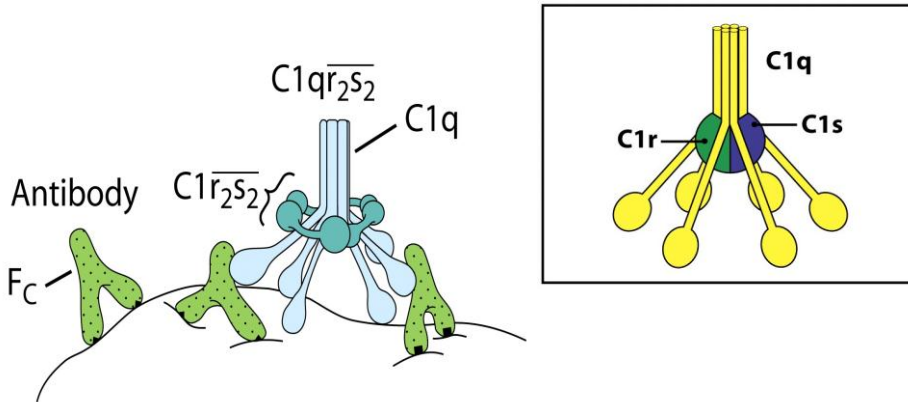
- اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، جایگاهی را در ناحیهٔ FC آشکار می‌کند که C1 به آن متصل می‌شود.
- فعال شدن C1 : شروع عملکرد انزیمی

IgM به دلیل تفاوت ساختمانی فعال‌کنندهٔ

بهتری است



فعال شدن C1q موجب فعال شدن C1r و سپس C1s می‌شود
 C2 و C4 سوپسترای C1s هستند



میدل C3
 C3 convertase
 شکستن تعداد زیادی C3

اجزاء: C3 و C2، C4، C1
 (نامگذاری بر اساس ترتیب کشف است)

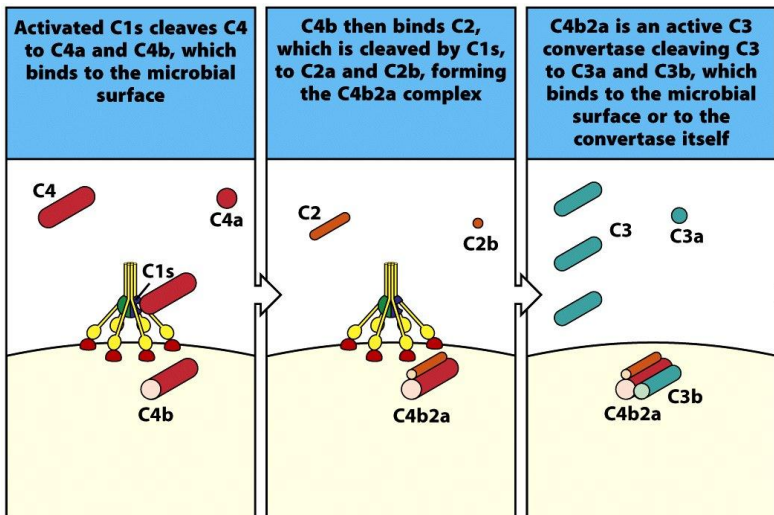
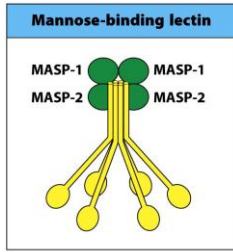
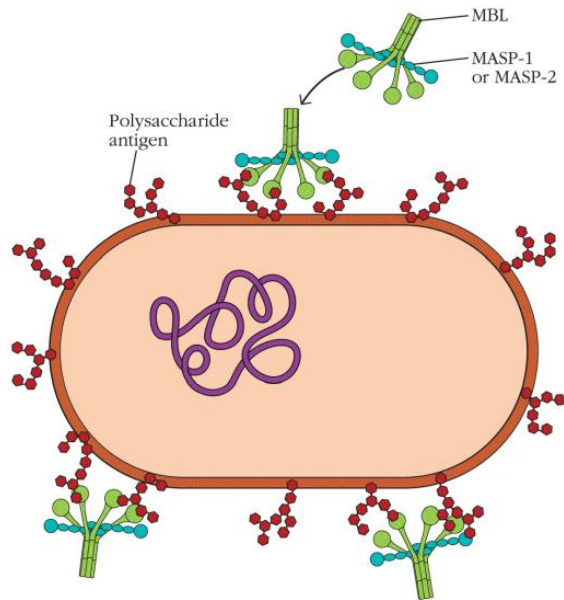


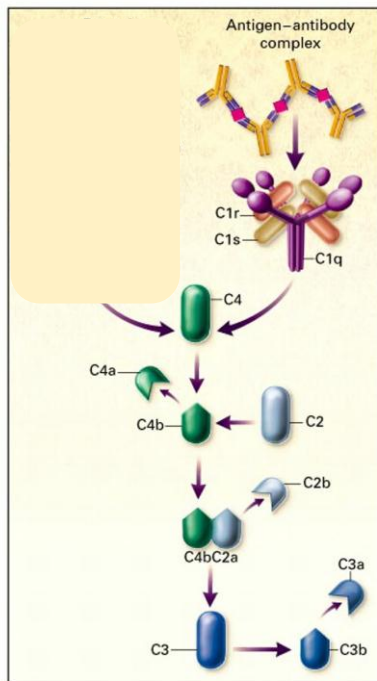
Figure 2-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



مسیر لکتینی



Punt, *Kuby Immunology*, 8e, © 2018 W. H. Freeman and Company



- لکتین‌ها پروتئین‌هایی هستند که می‌توانند به کربوهیدرات وصل شوند
- این مسیر نیاز به آنتی‌بادی ندارد ولی از اجزاء مسیر کلاسیک استفاده می‌کند
- لکتین متصل شونده به مانوز - MBL در سرم موجود است و به مانوز سطح میکروارگانیزم‌ها متصل می‌شود
- سپس با چند عضو (MASP) دیگر متصل شده مجموعه‌ی فعالی را تشکیل می‌دهد که C4 را میشکند

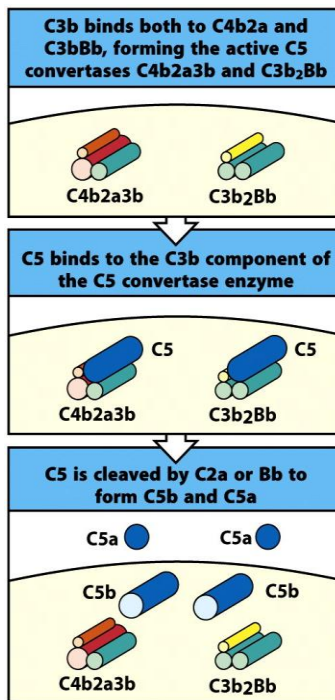
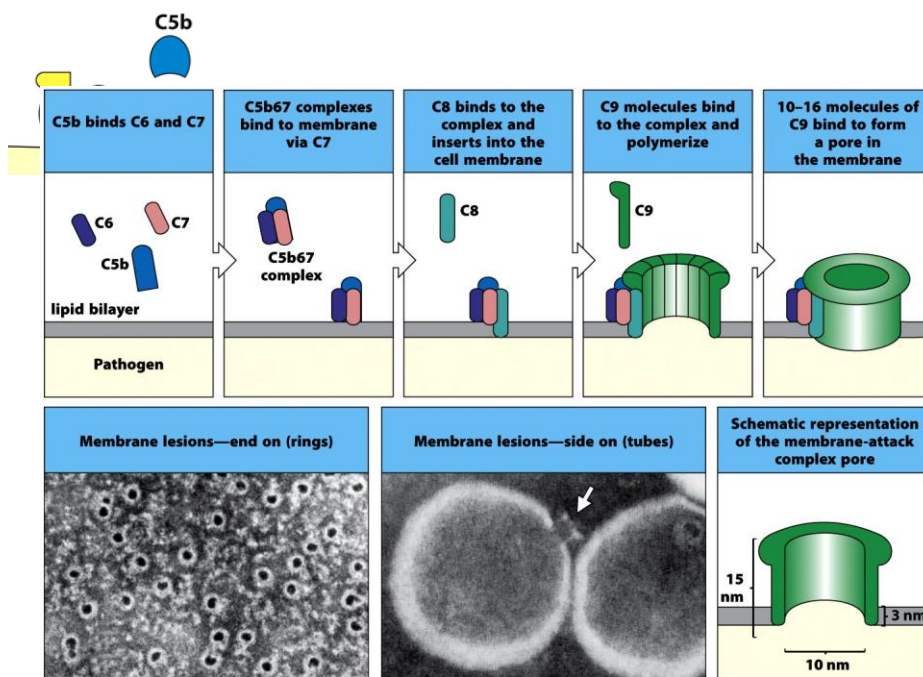
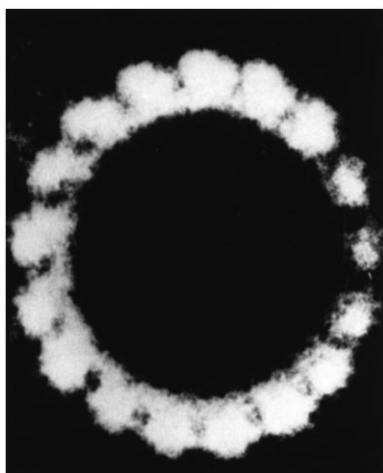


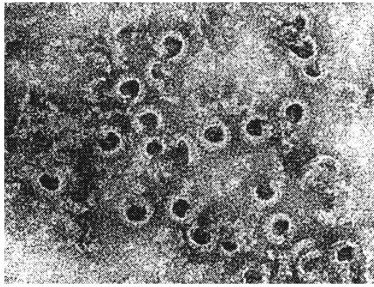
Figure 2-36 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



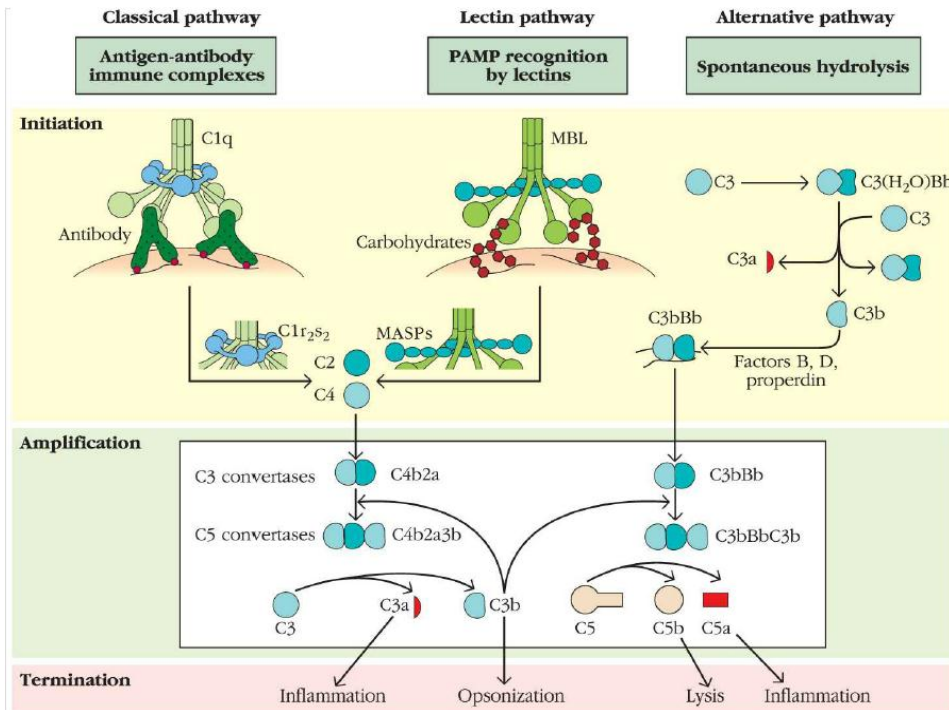
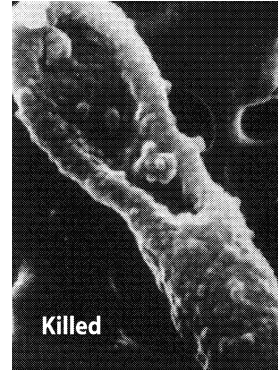
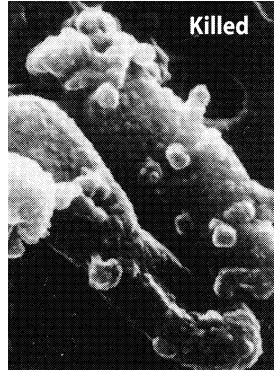
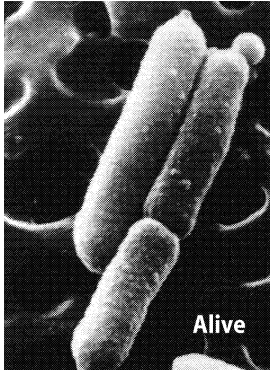
کمپلکس حمله به غشاء (MAC)

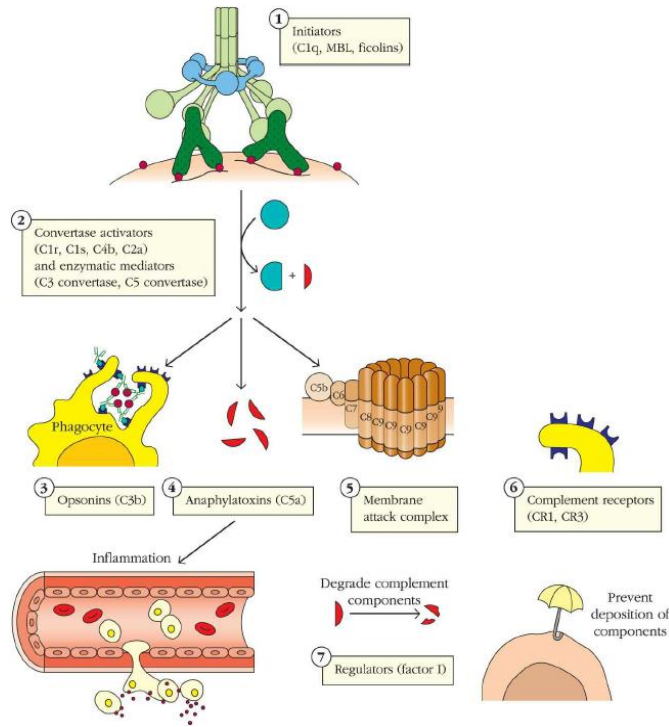


- C5a در محیط آزاد می شود و C5b به C6 متصل می شود و نهایتاً کمپلکس حمله به غشاء را ایجاد می کند
- از اینجا تشکیل کمپلکس حمله به غشاء شروع میشود
- این کمپلکس داخل فسفولیپیدهای غشاء قرار گرفته و کانالی باز می کند که موجب خروج یون ها و تخریب غشاء می شود

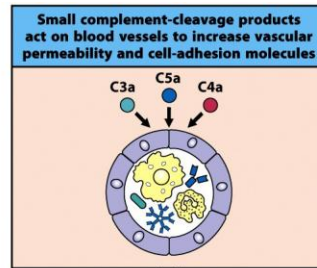


- اتصال C9 به صورت پلیمری (۱۰-۱۷) حفره‌ای به قطر ۷۰-۱۰۰ انگستروم تولید می‌کند که می‌تواند سلول را از بین ببرد





ملکول‌های کوچک آزاد شده



• پاسخ التهابی توسط آنافیلاتوکسین‌ها:

- C3a
- C4a
- C5a

- دارای گیرنده بر روی سلول‌های مختلف
- مثل ماست سل‌ها، عضلات صاف، اندوتلیوم
- کموتاکتیک (C5a)

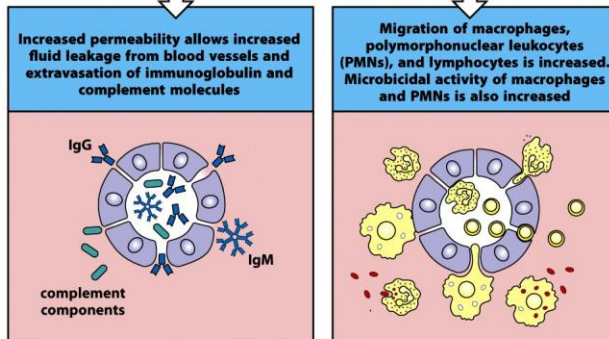
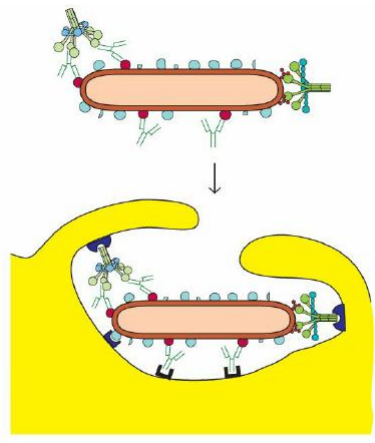
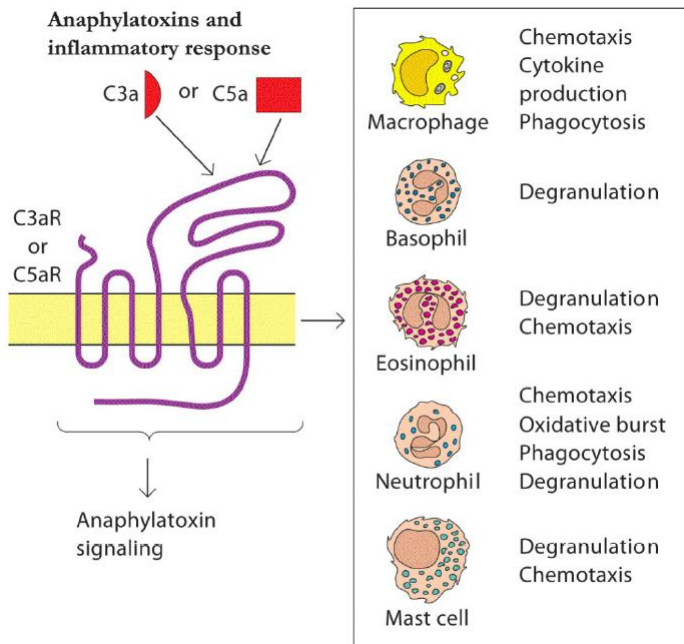
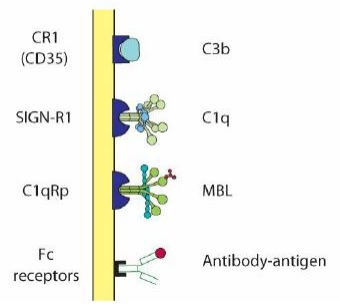
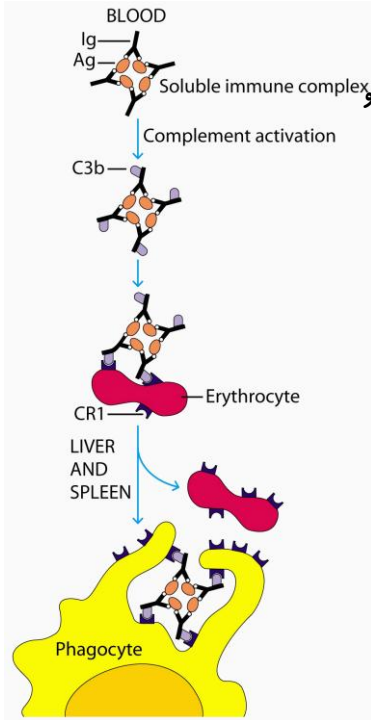


Figure 2-39 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

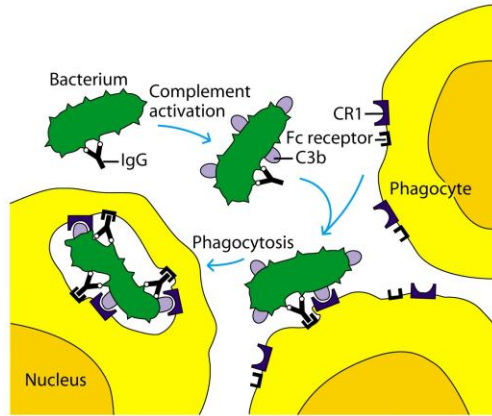


Opsonization





- اپسونین (C3b) دارای گیرنده CR1 روی فاگوسیت‌ها
- محلول کردن کمپلکس‌های ایمنی توسط گلبول‌های قرمز و گیرنده CR1
- فعال کردن پاسخهای ایمنی هومورال (CR2/CD21)



جدول ۸-۱۳. گیرنده‌های قطعات C3			
گیرنده	ساختار	لیگاندها	توزیع سلولی
نوع یک گیرنده کمپلمان (CR1, CD35)	۱۶۰-۲۵۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	C3b > C4b > iC3b	بسیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های B و T، گلبول‌های قرمز، اتوزینوفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک فولیکولی و C4b
(CR2, CD21)	۱۴۵ کیلودالتون با چندین CCPR	C3d, C3dg > iC3b	لنفوسیت‌های سلول B دندریتیک فولیکولی، ایپی‌تلیوم بینی - حلقی دام انداختن آنتی‌ژن‌ها در مراکز زایا، گیرنده برای EBV
نوع سوم گیرنده کمپلمان (CR3, Mac-1, CD11c, CD18)	این‌تگرین، با زنجیره آلفای ۱۶۵ کیلودالتونی و زنجیره بتای ۹۵ کیلودالتونی	iC3b, ICAM-1 هم‌چنین به میکروب‌ها متصل می‌شود	بسیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی طریق (ICAM-1)
نوع چهارم گیرنده کمپلمان (CR4, p150, 95, CD11c, CD18)	این‌تگرین، با زنجیره آلفای ۱۵۰ کیلودالتونی و زنجیره بتای ۹۵ کیلودالتونی	iC3b	بسیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی
اختصارات: CCPR = الگوی تکرار شونده در پروتئین کنترلی کمپلمان؛ EBV = ویروس ایشیتین‌بار؛ FDC = سلول دندریتیک فولیکولی؛ ICAM-1 = مولکول چسبان بین سلولی - یک			

بدن پطور مانع تفریب بافت توسط کمپلمان می‌شود؟

تنظیم سیستم کمپلمان

عمل سیستم کمپلمان غیر اختصاصی است لذا مکانیسم‌های تنظیمی دقیق لازم است
 ناپایدار بودن اجزاء
 پروتئین‌های تنظیمی (محلول و غشائی برای ملکول‌های مراحل مختلف)

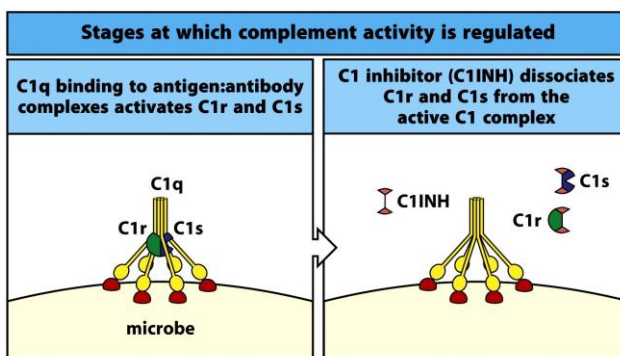
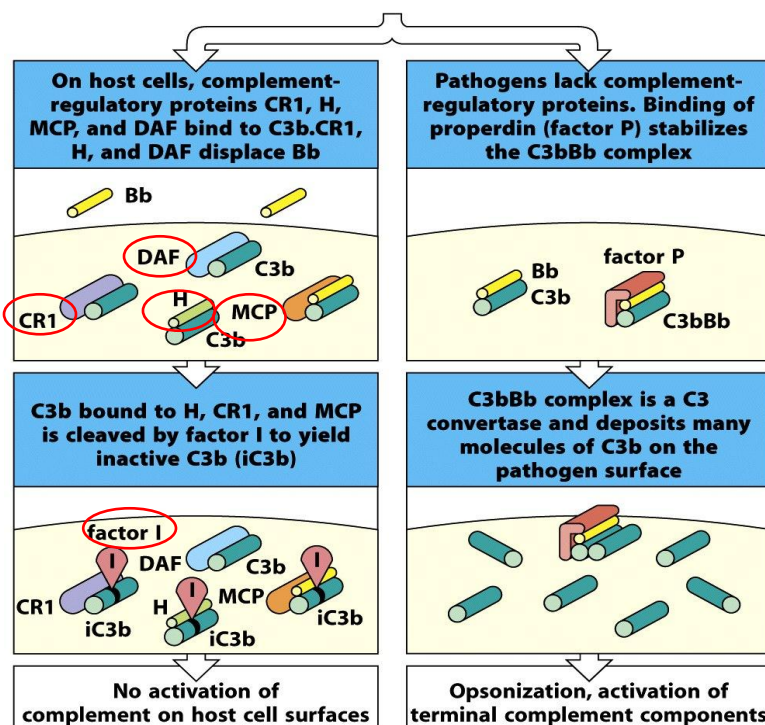


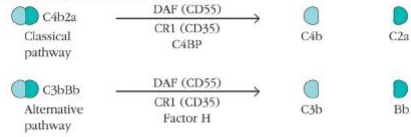
Figure 2-43 part 1 of 4 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008



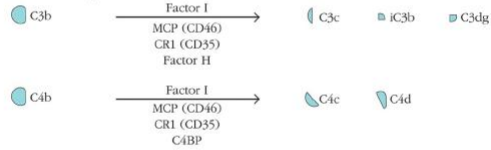
(a) Dissociation of C1 components



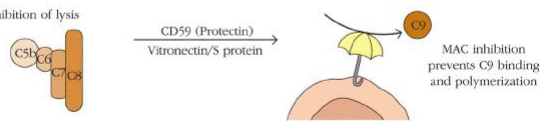
(b) Decay-accelerating activity for C3 convertases



(c) Factor I cofactor activity



(d) Inhibition of lysis



(e) Cleavage of the anaphylatoxins

