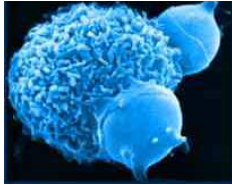
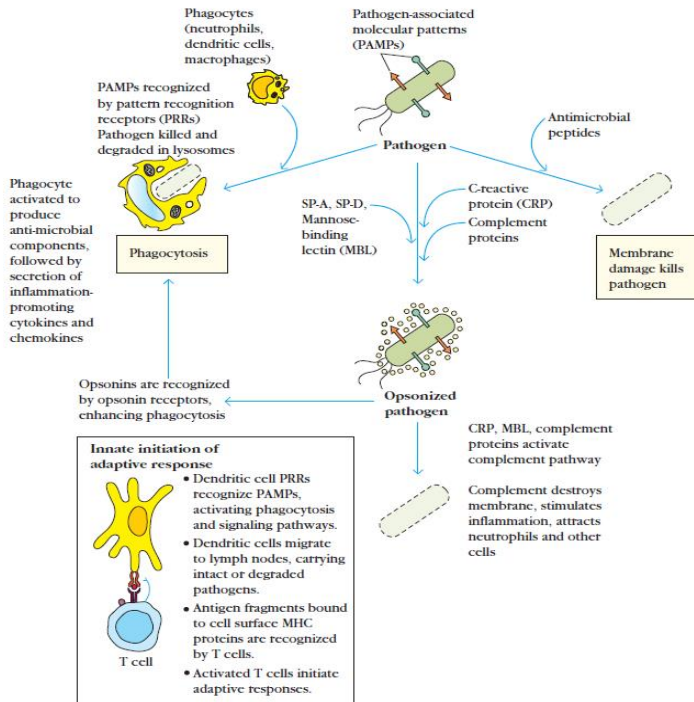


ایمنی ذاتی



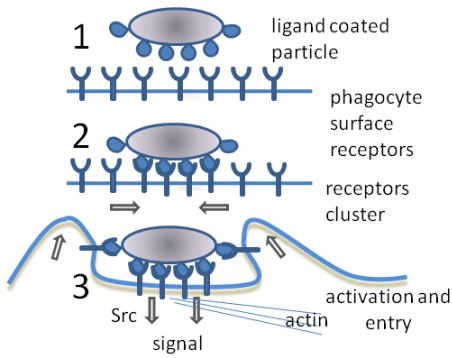
فاگوسیتوز مهاجرت التهاب

1



2

انتقال مواد به داخل سلول



• فاگوسیتوز

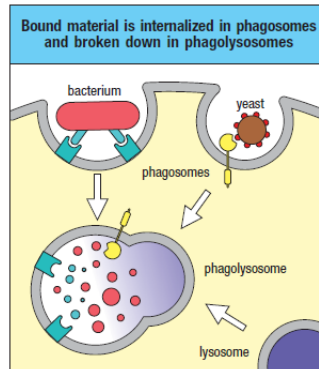
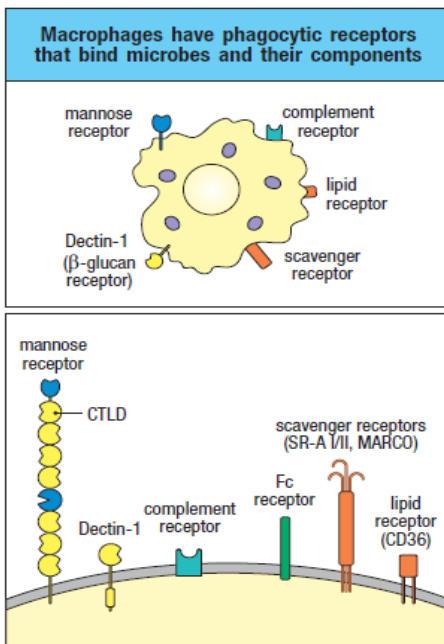
- فرآیندی انتخابی و نیمه اختصاصی توسط وزیکول‌های فاگوزوم در ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها
- وابسته به اسکلت سلولی

• اندوسیتوز

- اندوسیتوز فاز مایع یا پینوسیتوز
- فرآیندی غیرانتخابی و غیر اختصاصی توسط وزیکول‌های فاقد پوشش
- اندوسیتوز با واسطه گیرنده
- فرآیند انتخابی و اختصاصی توسط وزیکول‌های اندوزوم (حاوی پوشش کلاترین)

3

❖ فاگوسیت‌ها شامل نوتروفیل و ماکروفاژ



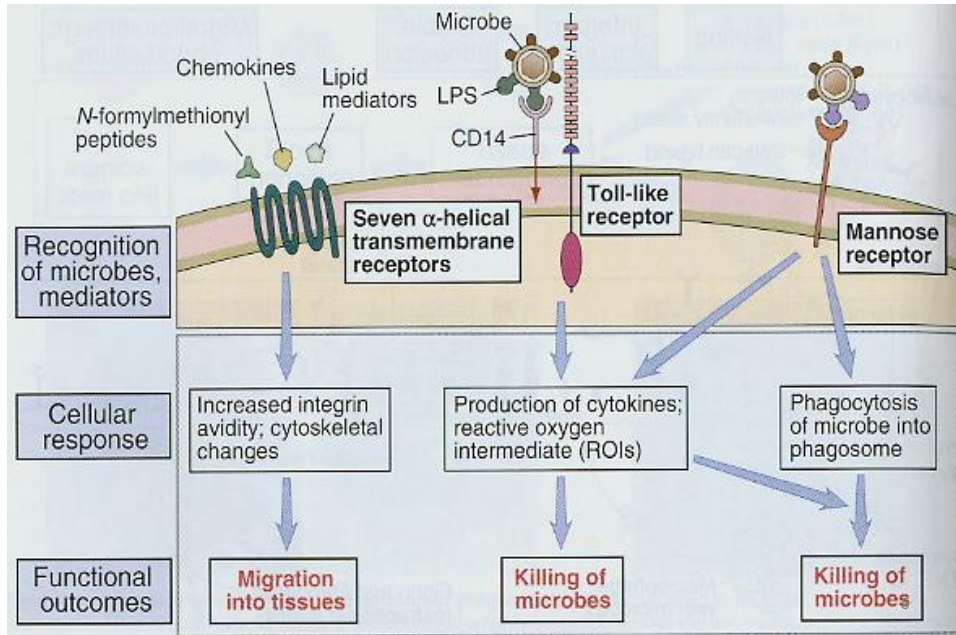
گیرنده‌های لکتینی / رفتگر / سایر

اپسونین:

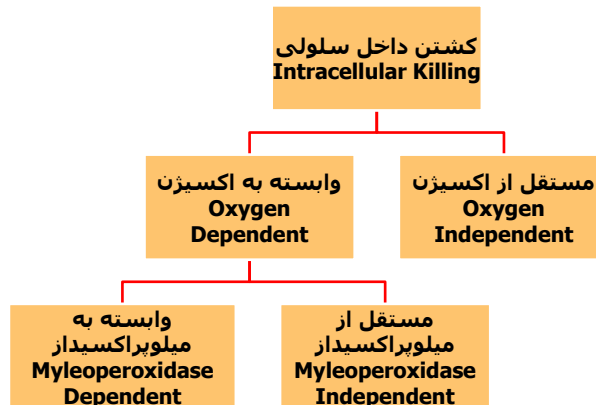
- اجزاء کمپلمان C3b
- آنتی‌بادی IgG

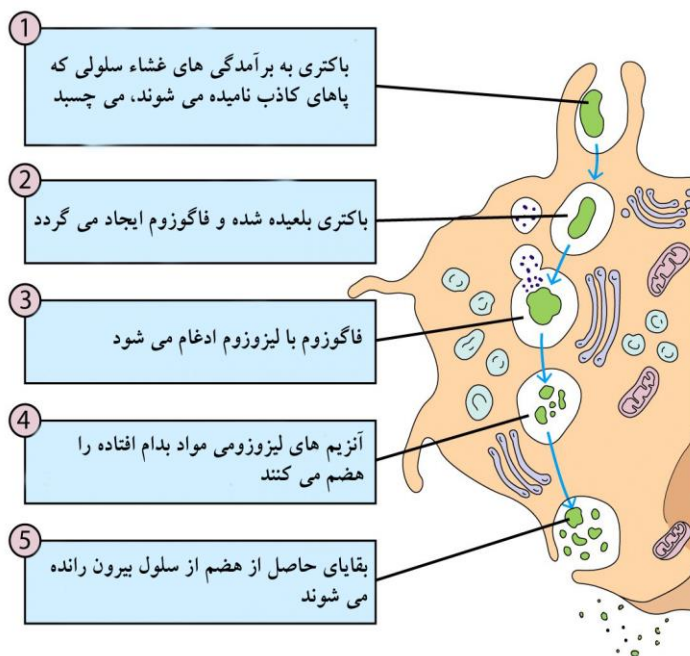
4

شناسائی میکروب ◀ فعال شدن سلول ◀ مسیرهای پیامرسانی ◀ تغییرات اسکلت سلولی



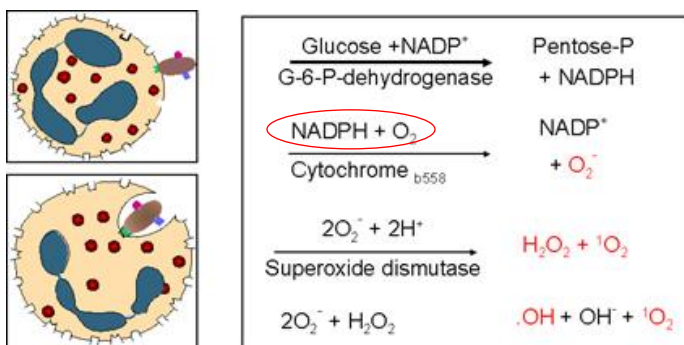
مسیرهای کشتن داخل سلولی
Intracellular Killing Pathways





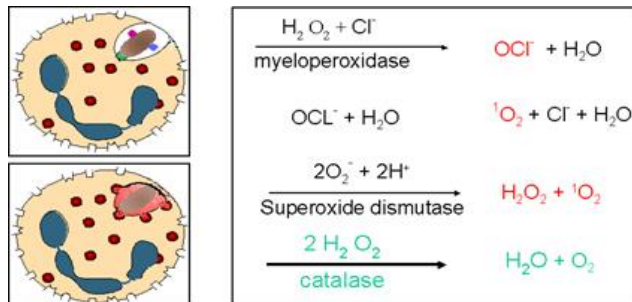
7

- انفجار تنفسی همراه با مصرف اکسیژن موجب تولید ترکیبات میکرب کش (واسطه های فعال اکسیژن) میشود
- مجموعه انزیمی: فاگوسیت اکسیداز یا NADPH اکسیداز (سیتوکروم b558 و چند جزء دیگر)
- آنیون سوپراکسید (O_2^-) را به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و در مرحله بعد به رادیکال های هیدروکسیل تبدیل می شود ($\cdot OH, \cdot OH$)
- Reactive oxygen intermediates (ROI)



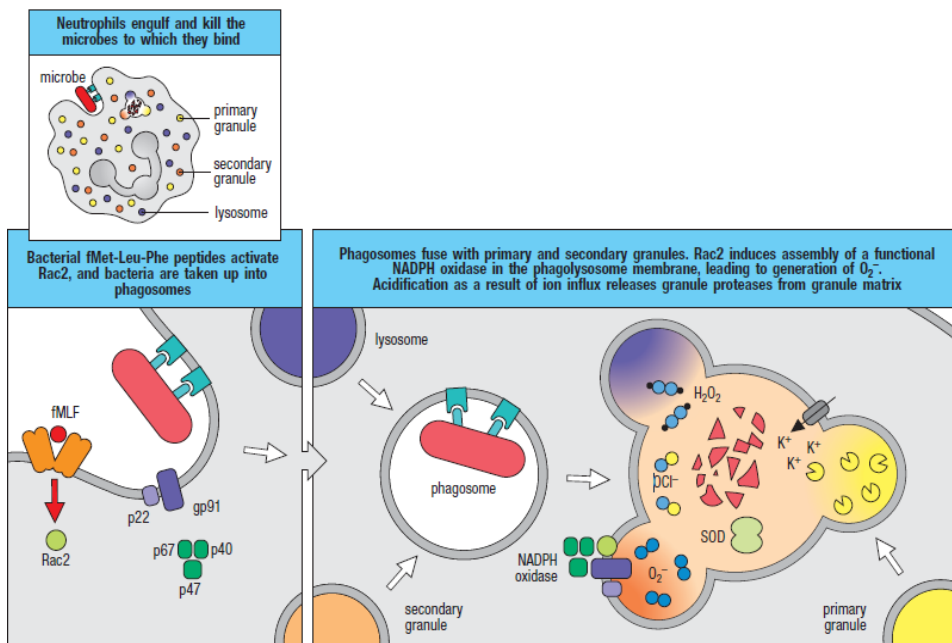
9

- انزیمهای دیگر مثل میلوپراکسیداز ترکیبات قویتری ایجاد میکنند مثل هیپوکلریت و آب اکسیژنه

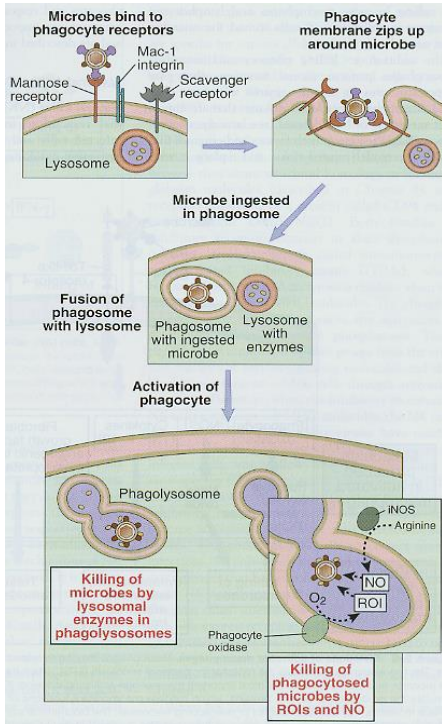


- تست NBT برای بررسی تولید متابولیت های فعال اکسیژن در نوتروفیل

10

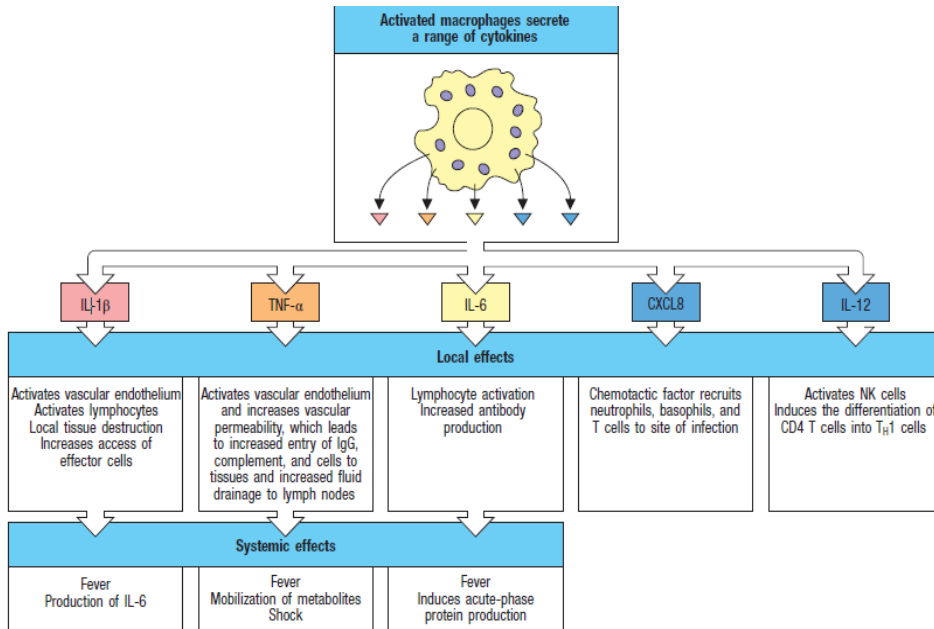


11



ماده میکرب کش دیگر نیتریک
اکساید (NO) توسط آنزیم
inducible NO synthase
(iNOS)

12



15

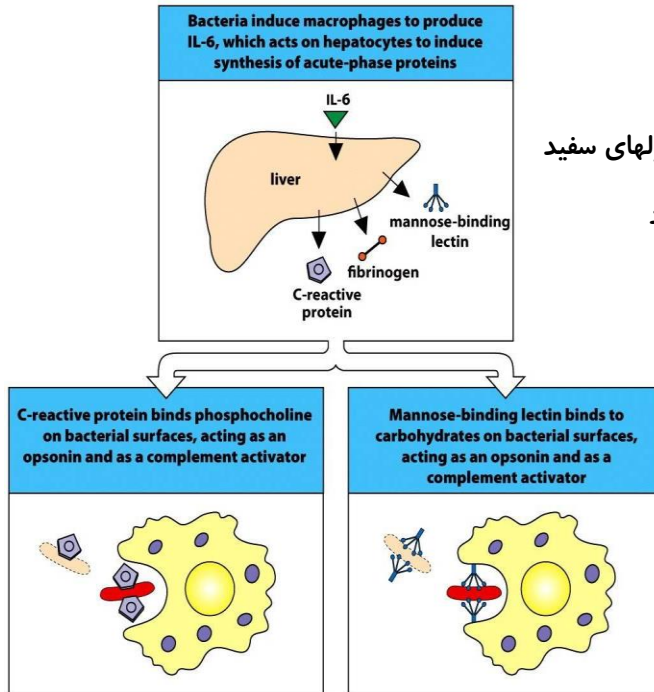
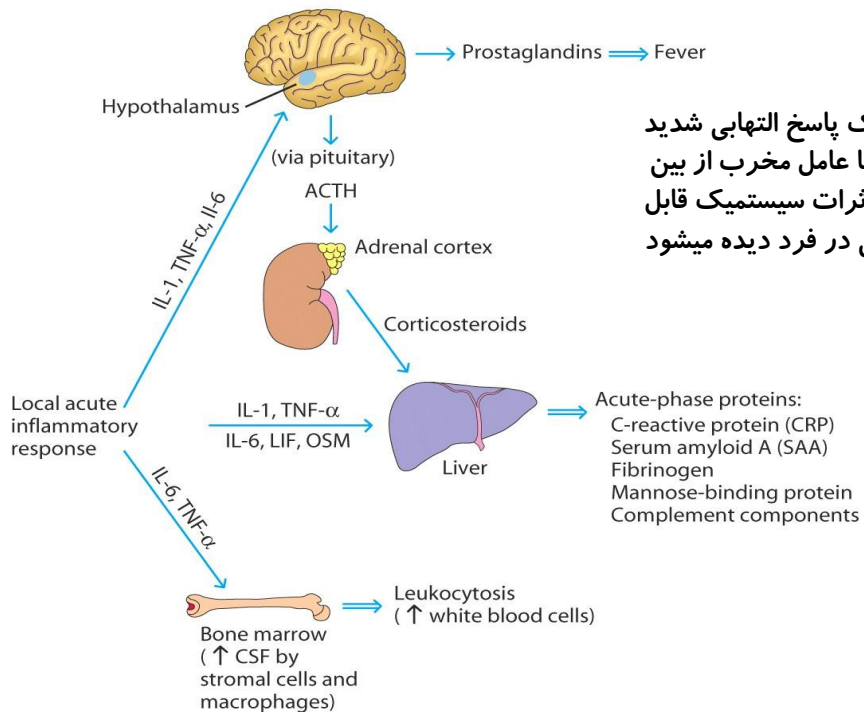


Figure 2.38 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

- پاسخ فاز حاد
- تب
- افزایش تولید گلبولهای سفید خون
- پروتئینهای فاز حاد
- ...

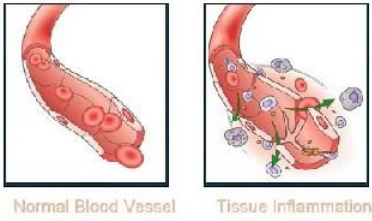
16



اگر یک پاسخ التهابی شدید باشد یا عامل مخرب از بین نرود اثرات سیستمیک قابل توجهی در فرد دیده میشود

17

التهاب



Normal Blood Vessel

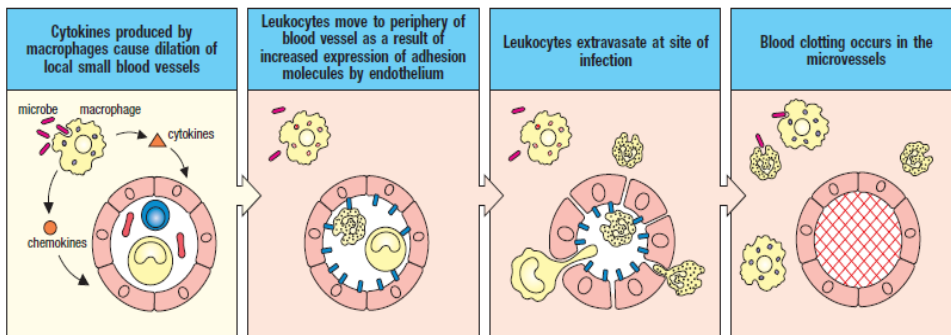
Tissue Inflammation

- سرخی
- تورم
- حرارت
- درد
- از دست دادن فعالیت

● التهاب حاد یک پاسخ دفاعی سریع و اولیه میزبان به عوامل مهاجم است که منجر به تجمع اجزاء پلاسما و لکوسیتها (بویژه نوتروفیل) در محل (بافتهای خارج عروقی) میشود. سیستم عروقی در این پدیده اهمیت و مشارکت زیادی دارد.



18



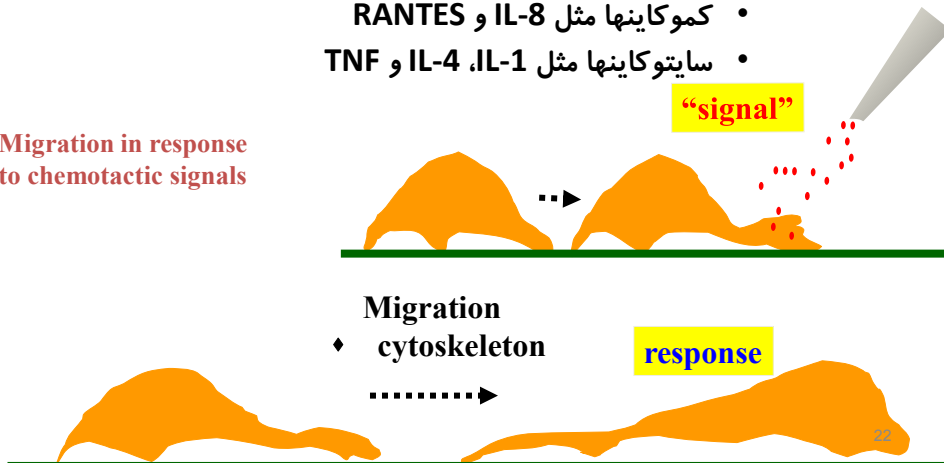
20

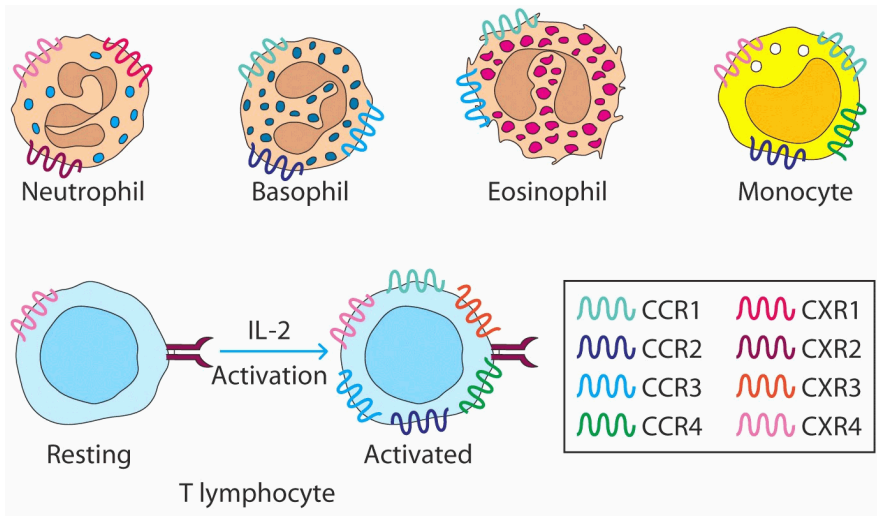


کدام واسطه‌های التهابی موجب مهاجرت لکوسیتها در بدن می‌شوند؟

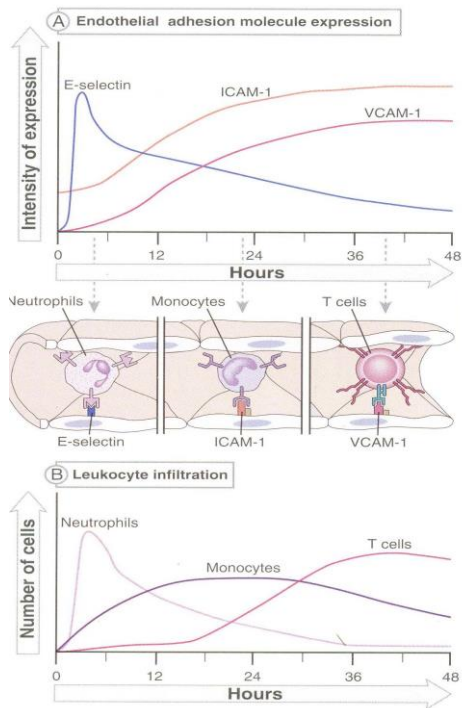
- مواد جاذب شیمیائی
 - اجزاء کمپلمان مثل C5a
 - پپتیدهای فرمیله مثل FMLP
 - واسطه‌های لیپیدی مثل PAF و LTB4
- کموکاینها مثل IL-8 و RANTES
- سایتوکاینها مثل IL-1، IL-4 و TNF

Migration in response to chemotactic signals





23

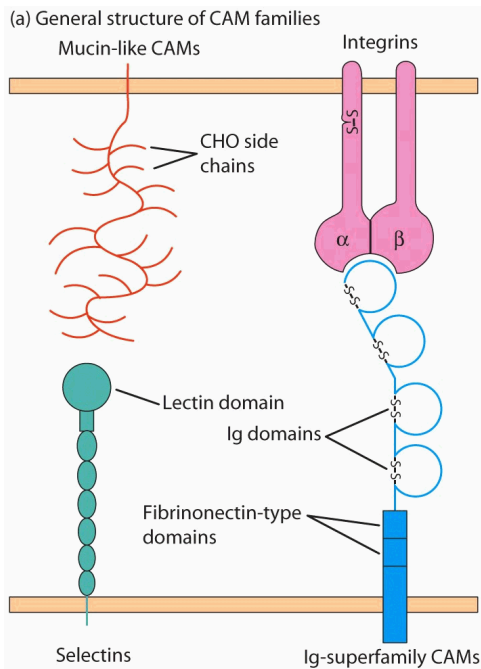


25

ملکول‌های چسبان

- واسطه:
 - چسبیدن سلول به سلول
 - چسبیدن سلول به زمینه
 - (ماتریکس) خارج سلولی
- دارای نقش در:
 - رشد و تمایز سلول
 - ترمیم زخم
 - مهاجرت سلولی مثل تجمع لکوسیتها
 - وظایف ایمنی
 - تهاجم تومور
- اغلب گلیکوپروتئین‌های سطح سلول هستند
- فقط نقش چسباندن ندارند بلکه اغلب ملکول‌های پیام‌رسان هستند
- ممکن است دارای چند عملکرد باشند

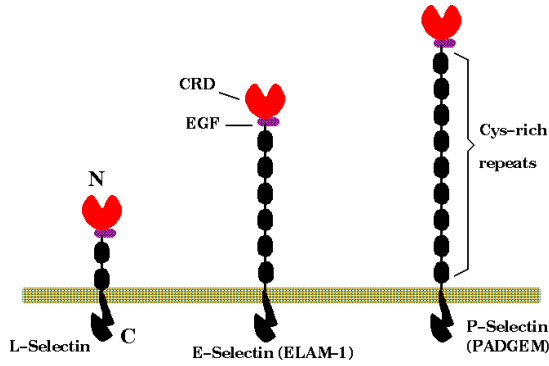
26



- سلکتین‌ها
- ملکولهای چسبان با بخش قندی خاص
- اینتگرین‌ها
- ملکولهای چسبان خانواده ایمنونوگلوبولینی

27

سلکتین‌ها

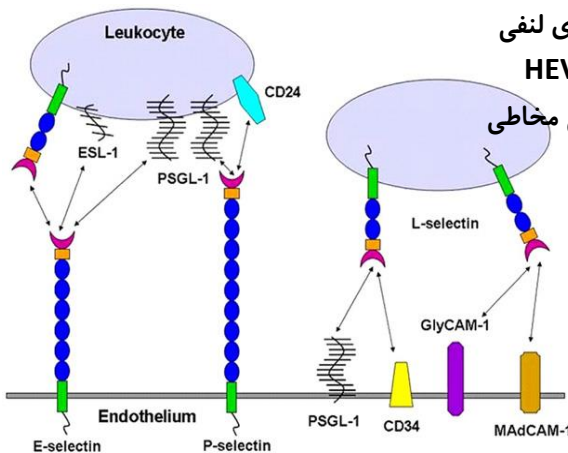


- سلکتین L لکوسیتها بجز برخی زیر جمعیت‌های خاطره‌ای
- سلکتین P ذخیره در گرانولهای پلاکت و اندوتلیال (ویبل-پالاد)
- سلکتین E قابل القاء در اندوتلیال توسط سایتوکاین LPS یا

28

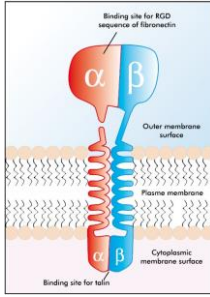
ملکولهای چسبان با بخش قندی خاص

- P-selectin glycoprotein ligand-1 PSGL-1
- لکوسیتها برای خروج از عروق



- GlyCAM-1 در گره‌های لنفی
- CD34 در اندوتلیال از جمله HEV
- MadCam-1 در بافتهای لنفی مخاطی

30



اینتگرین‌ها

- ضروری برای مهاجرت، عملکرد و بقاء سلول
- خانوادهٔ بزرگی از پروتئینهای غشائی هتروداایمر (α و β)
- امکان ترکیبهای مختلف زیرواحد‌ها
- اتصال به ماتریکس خارج سلولی و لیگاندهای سطح سلولی (فیبرینوژن، فیبرونکتین، لامینین، کلاژنها و پروتئینهای خانوادهٔ ایمونوگلوبولینی)
- اکثرا بیش از یک لیگاند
- ویژگی لیگاند تحت تاثیر پس‌زمینه سلول میزبان

32

- تغییر در افینیتی -affinity- یا میل ترکیبی گیرنده‌ها (تغییر شکل فضائی)
- تغییر در اویدیته -avidity- یا میل ترکیبی تام (تجمع یا پراکندگی گیرنده‌های دارای میل ترکیبی کم)

تنظیم اتصال اینتگرین به لیگاند

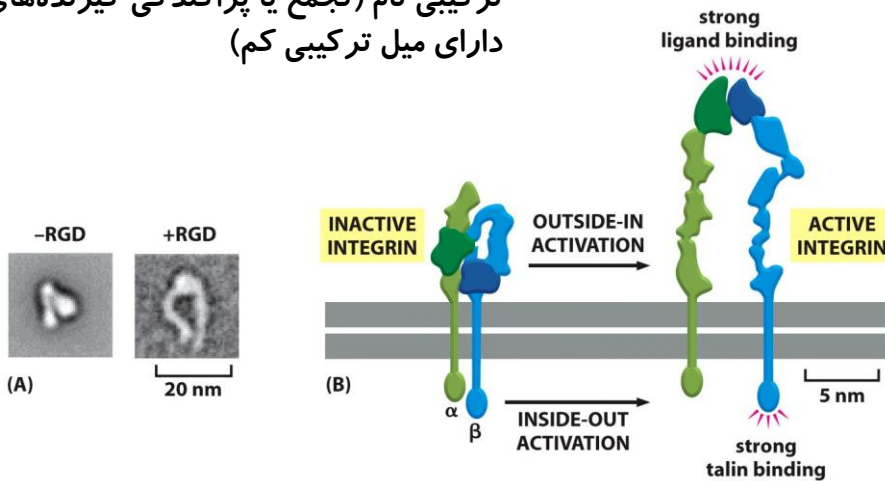


Figure 19-48 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

33

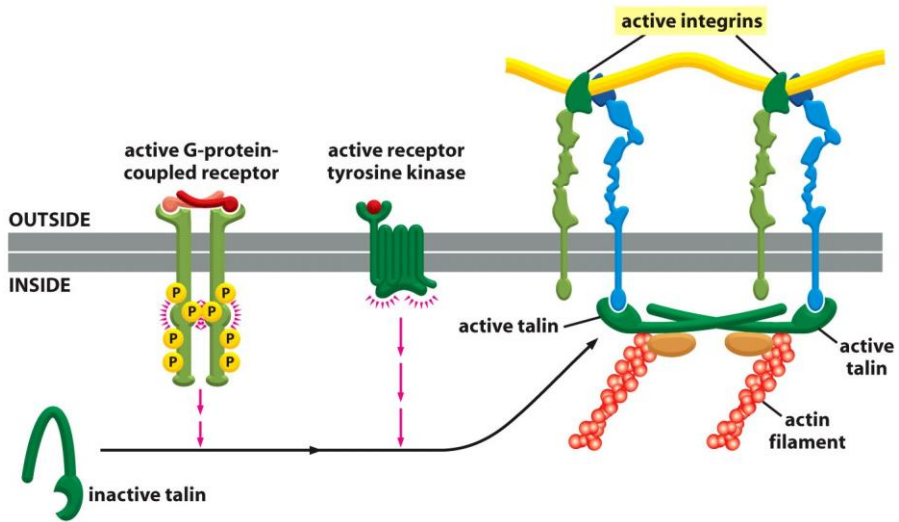
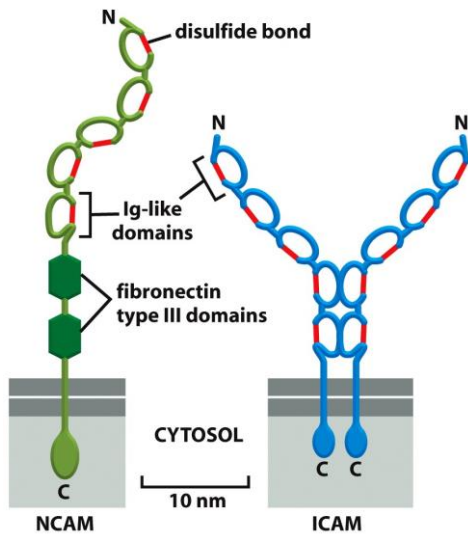


Figure 19-49 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

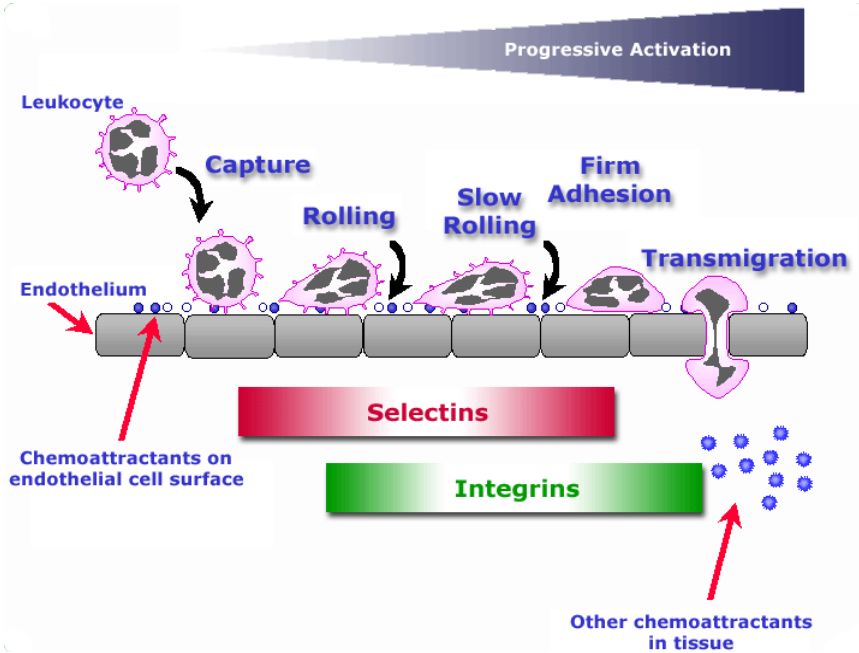


• خانواده بزرگ
ایمونوگلوبولینی

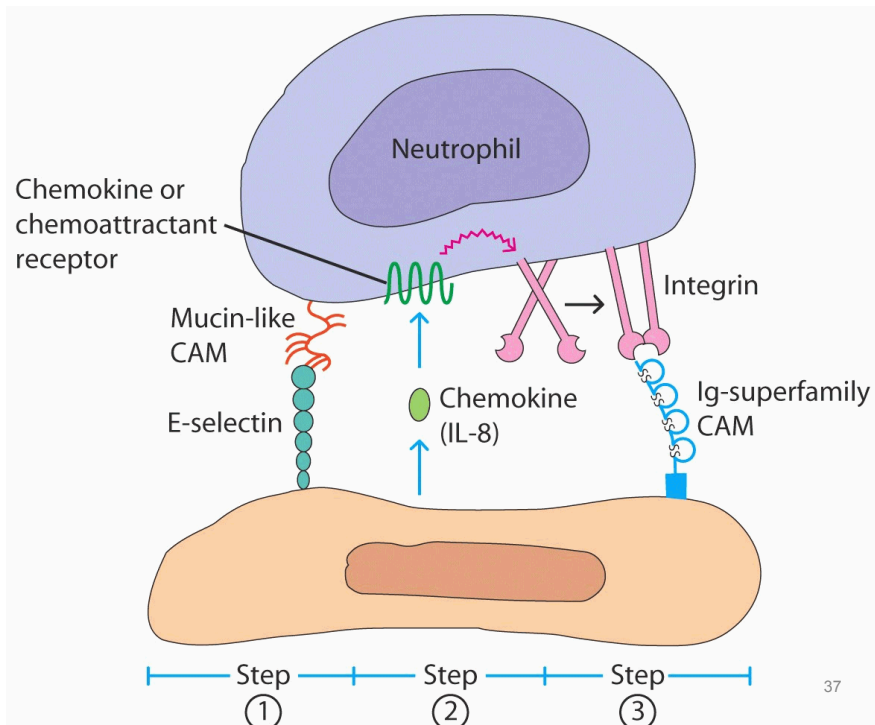
- ICAMs
- VCAMs
- MadCAMs

Figure 19-20 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

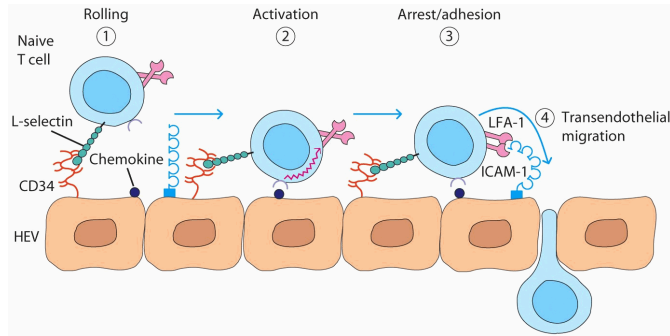
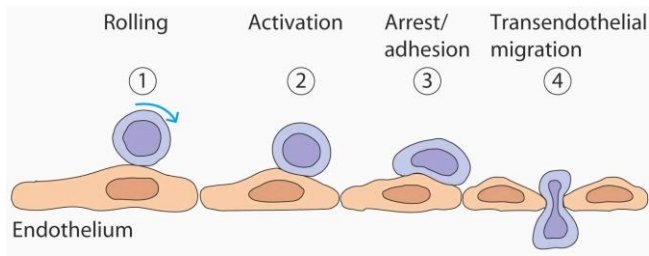
مراحل خروج لکوسیت از خون



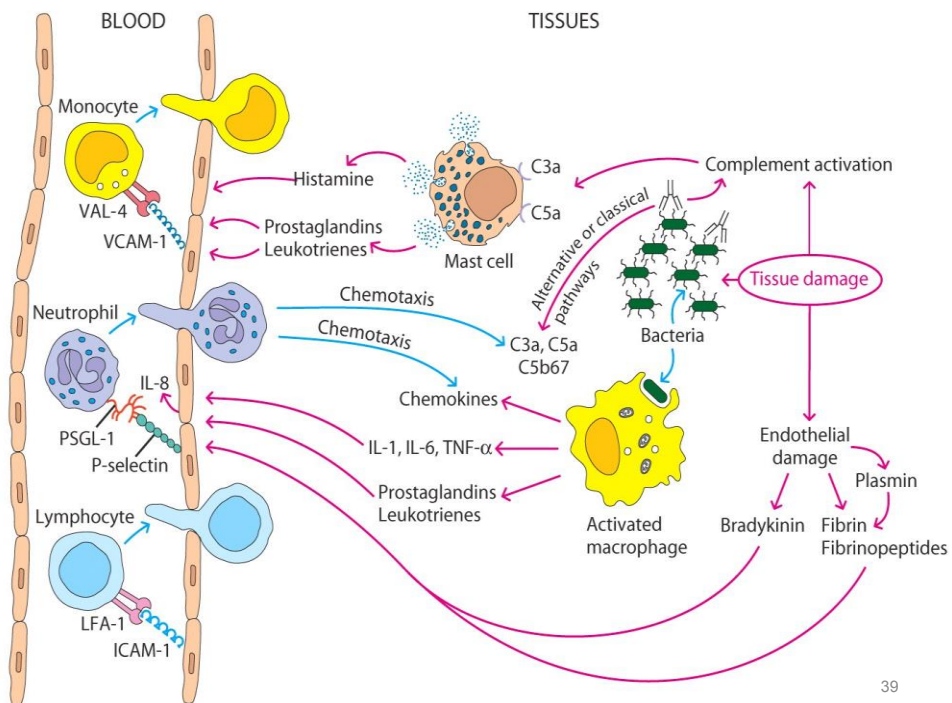
36



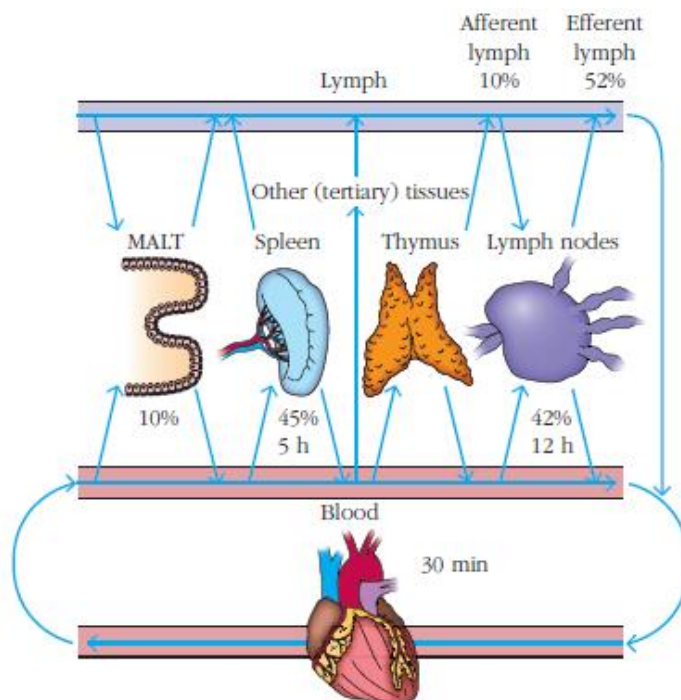
37



38



39



40

بازگردش (چرخه لنفوسیتی) Lymphocyte Recirculation

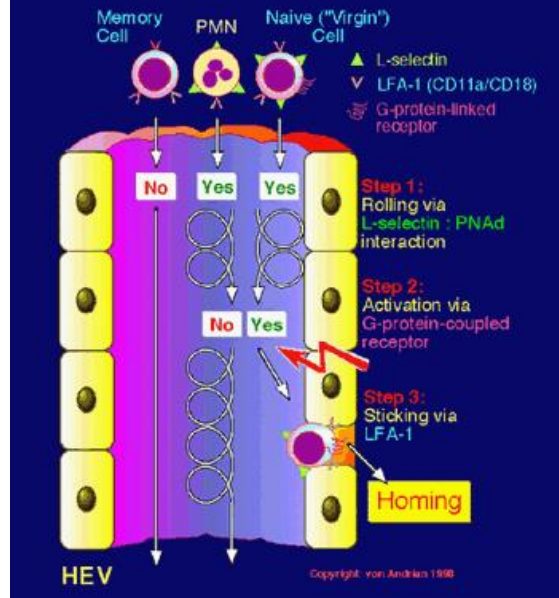
- محل اصلی مواجهه لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن بافت‌های لنفاوی ثانویه است (گره‌های لنفی، طحال)
- تعداد لنفوسیت‌های دارای گیرنده اختصاصی برای یک آنتی‌ژن کم است
- بازگردش لنفوسیت‌ها در بافت‌های لنفاوی امکان برخورد مؤثر با آنتی‌ژن و شروع پاسخ را افزایش می‌دهد

مهاجرت و استقرار لکوسیت‌ها Leukocyte Migration and Localization

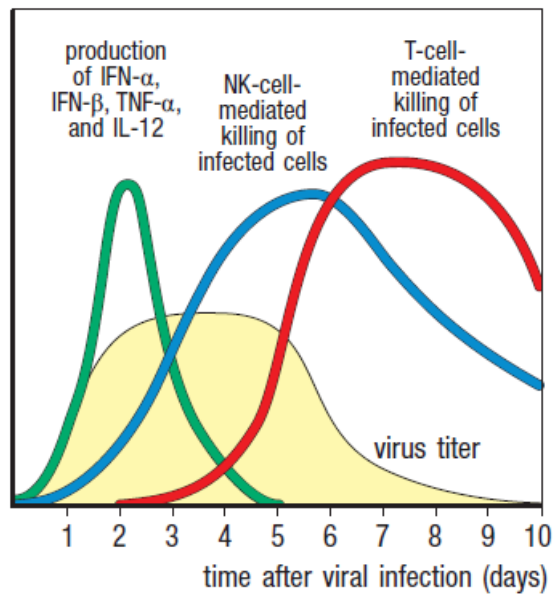
- محل تولید لنفوسیت‌ها در بافت‌های لنفاوی اولیه است
- لنفوسیت‌ها در بافت‌های لنفاوی ثانویه گردش می‌کنند
- سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را گرفته به این بافت‌ها مهاجرت می‌کنند تا با لنفوسیت‌ها واکنش نمایند

44

Three-Step Algorithm of Lymphocyte Homing to Peripheral Lymph Nodes



45



52

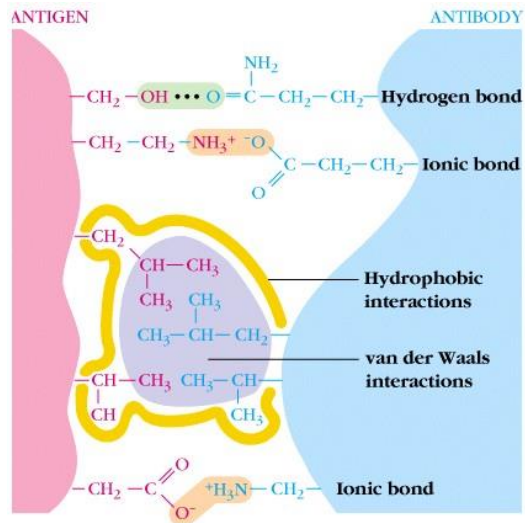
ماهیت واکنش آنتی ژن-آنتی بادی

Ag-Ab Interactions

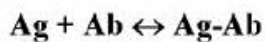
بدون پیوند کووالان نیروهای واندروالس، الکتروستاتیک و واکنشهای هیدروفوب و هیدروژنی

Noncovalent forces	Origin	
Electrostatic forces	Attraction between opposite charges	$-\text{NH}_3^+ \quad \text{OOC}^-$
Hydrogen bonds	Hydrogen shared between electronegative atoms (N,O)	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} - \text{H} \cdots \text{O} = \text{C} \diagdown \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$
Van der Waals forces	Fluctuations in electron clouds around molecules oppositely polarize neighboring atoms	
Hydrophobic forces	Hydrophobic groups interact unfavorably with water and tend to pack together to exclude water molecules. The attraction also involves van der Waals forces	

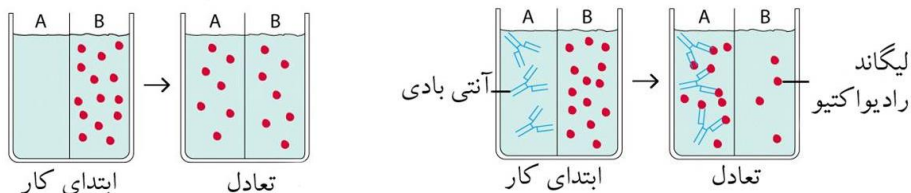
- پیوندها برگشت پذیر هستند
- فاصله کم-مکمل بودن ملکولها
- (اپی توپ/پاراتوپ)
- عواملی که باعث تفکیک ag-ab می شوند
 - pH کم یا زیاد
 - غلظت نمک زیاد
 - عوامل مداخله کننده در پیوندهای هیدروژنی و...

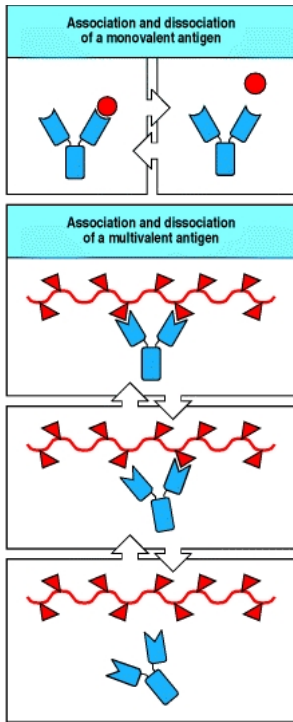


- بین عوامل آزاد و پیوند یافته تعادل وجود دارد
- معادله در مورد Ag تک ظرفیتی با هر جایگاه واکنش در Ab^-

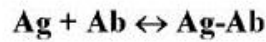


- ثابت تفکیک Kd (10^{-7} تا 10^{-11})





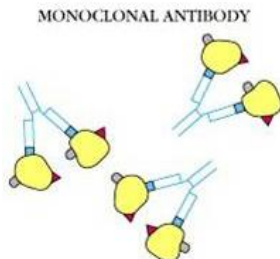
- بین عوامل آزاد و پیوند یافته تعادل وجود دارد
- معادله در مورد Ag تک ظرفیتی با هر جایگاه واکنش در Ab



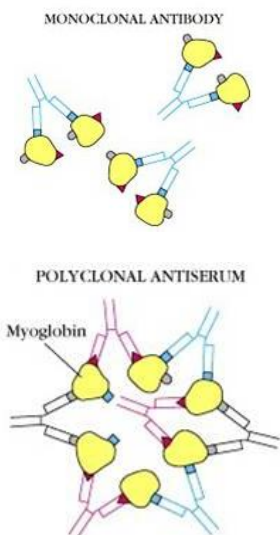
- ثابت تفکیک Kd (10^{-11} تا 10^{-7})

Affinity and Avidity

- **میل ترکیبی یا افینیتی (affinity)** قدرت واکنش بین یک اپی توپ و یک جایگاه اتصال است
- مجموع قدرت پیوندهای غیرکووالان برقرار شده بین جایگاه اتصال آنتی ژن روی آنتی بادی و اپی توپ
- ثابت تفکیک Kd (10^{-11} تا 10^{-7})



Affinity and Avidity



- آنتی‌بادی چند ظرفیتی است
- آنتی‌ژن دارای چند اپی‌توپ است
- قدرت اتصال کلی بین آنتی‌بادی چند ظرفیتی و آنتی‌ژن چند ظرفیتی **میل ترکیبی تام یا اویدینه (avidity) نام دارد (جمع هندسی)**
- IgM: افینیتی کم و اویدینه زیاد

- پرسپیبتاسیون (رسوبگذاری)
- آگلوتیناسیون
- خنثی سازی
-