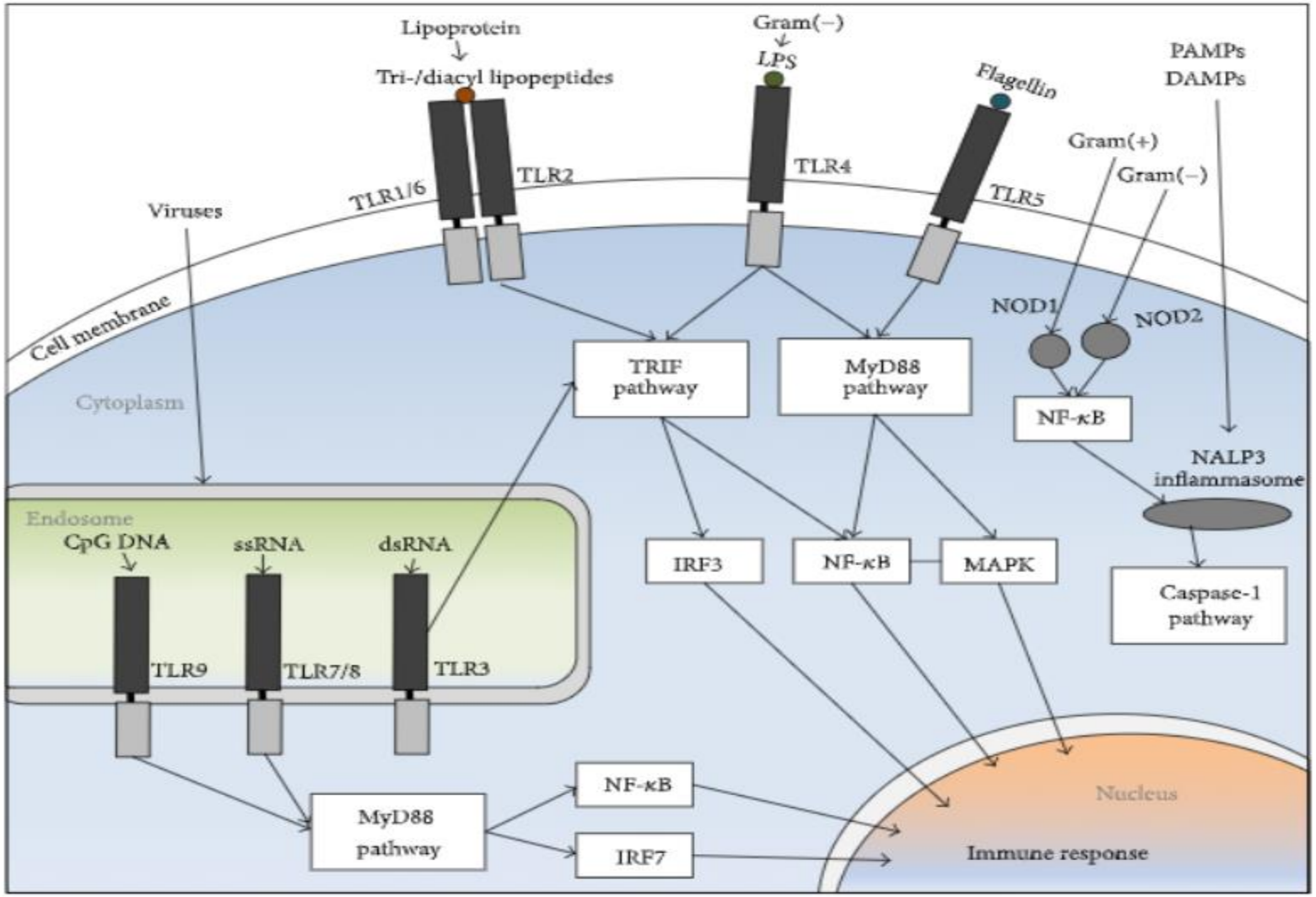
رسپتورهای موجود در سیستم ایمنی ذاتی



به رسپتورهایی که در سطح سلول های سیستم ایمنی ذاتی هستند و عامل پاتوژن را می شناسند

Pattern recognition receptors (PRRs)

به آن هایی که در سطح عوامل پاتوژن هستند

Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)

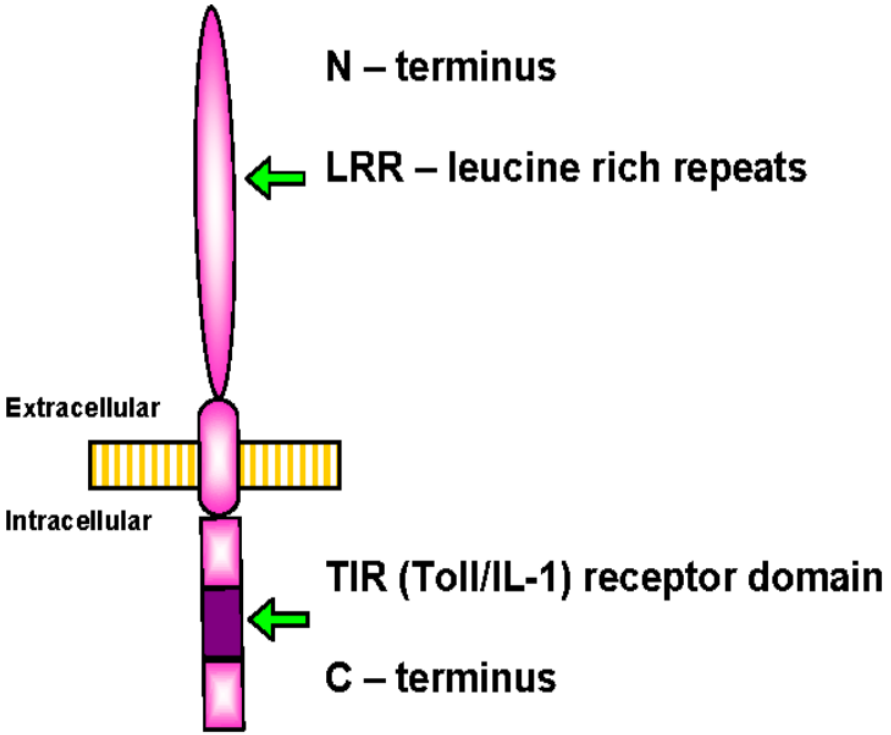
1. Toll-like receptors (TLRs)
2. Mannose-binding receptors (MBRs)
3. Scavenger receptors
4. N-Formyl-Met-Leu-Phe
5. NOD-like receptors (NLRs)
6. Soluble Pattern Recognition Receptors

● (TLR) Toll-Like Receptors

این رسپتور ها ابتدا در مگس سرکه کشف شدند و مشخص شد که این ساختمان ها در تحمل مگس سرکه نقش فوق العاده اساسی دارند. بعد ها مشخص شد این ساختمان ها علاوه بر مگس سرکه در انسان هم وجود دارد. این رسپتورها می توانند در سطح سلول های مختلف سیستم ایمنی بیان شوند ولی بیان آن ها در حالت عادی کم است. البته این رسپتور ها قابل القا هستند و در صورت ایجاد التهاب، پیام تحریکی به سلول ها فرستاده شده و میزان این رسپتور ها در سطح سلول افزایش می یابد.

نکته): روز به روز بر تعداد این فاکتورها افزوده می شود. تاکنون حدود ۱۳ نوع TLR شناسایی شده است. عملکرد بعضی از این ها مثل TLR-۱۲ و TLR-۱۳خیلی مشخص نیست ولی عملکرد آن ها تا TLR-۱۰ تقریبا مشخص شده است.

TLR ها در سطح سلول های ماکروفاژ و دندریتیک بیان می شوند؛ بنابراین می توانند بین خودی و غیر خودی تمایز قایل شوند. TLR ها می توانند به طیف وسیعی از PAMP ها یا پاتوژن ها متصل شوند؛ پس این ها توانایی اتصال به بیشتر اسیدهای نوکلوییک باکتریایی و ویروسی، پروتئین ها، چربی ها و پلی ساکاریدها را دارند. (در واقع پلی ساکارید هایی که در سطح عوامل پاتوژن بیان می شوند)


N – terminus
LRR – leucine rich repeats
Extracellular
Intracellular
TIR (Toll/IL-1) receptor domain
C – terminus

TLRs = سطح سول = خارج سول

TLR1 $\xrightarrow{\text{اتصال}}$ نزی آسیل pro میکروفاژ TLR2 → PG و LPS و TA و Porins و HA ویروسی

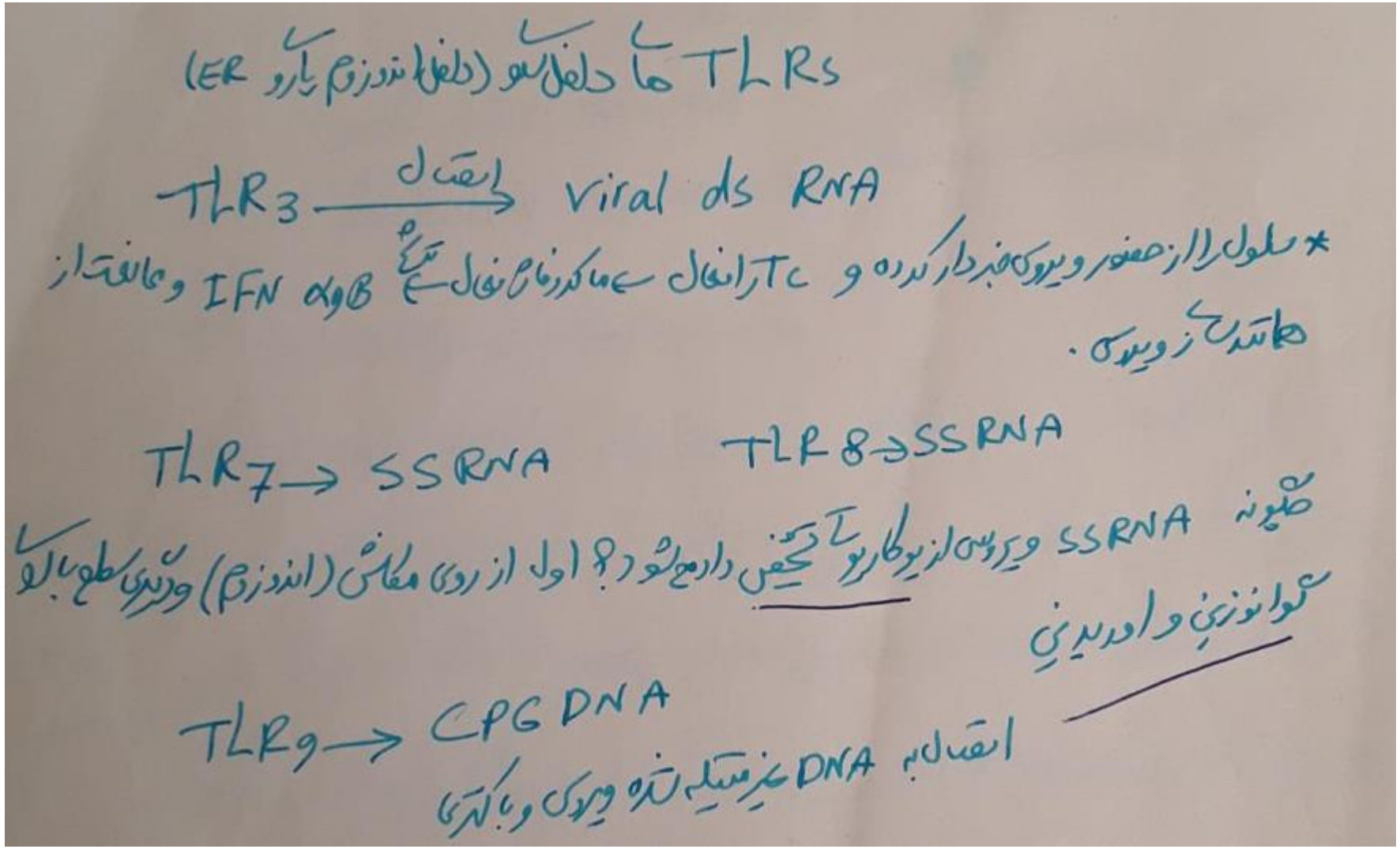
TLR 1,2,6 → LPS TLR5 → flagellin

TLR 2,6 → لیپوتایکوئیک اسید و لیپوپپتیدها

TLR 4: انولپ ویروسی و فتولیپیدهای انگلی و مانوز تارچی

TLR 2,4 : HSP

اگرچه در حالت طبیعی در داخل سول هستند اما در حالت استرس و وقتی سول آسیب می‌بیند (خارج شده) و از جایگاه خارج سلولی شان سیگنال دهی از طریق TLR2,4 را فعال می‌کنند.



TLRs های داخل سلولی (داخل اندوزوم یا روی ER)

TLR3 $\xrightarrow{\text{اتصال}}$ viral ds RNA

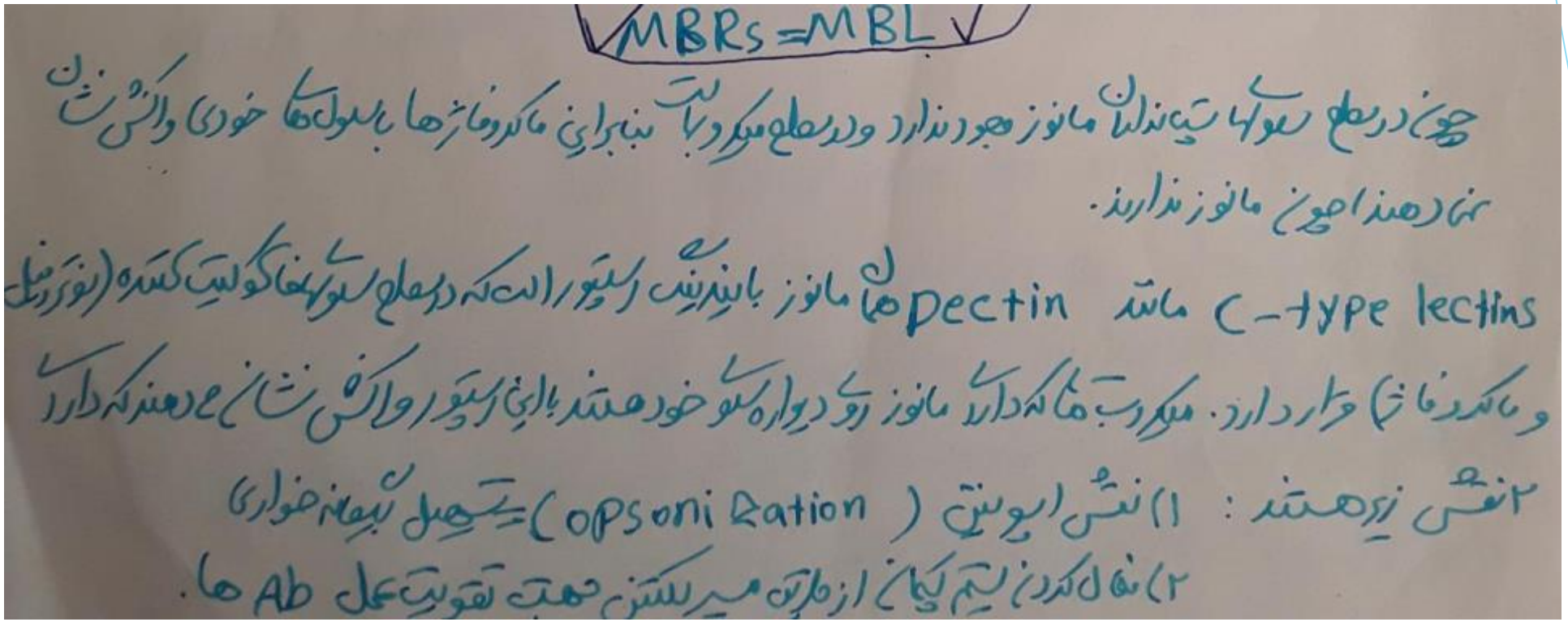
* سلول را از حضور ویروس خبردار کرده و Tc را فعال ← ماکروفاژ فعال ← ترشح IFN α و β و ممانعت از همانندسازی ویروس.

TLR7 → SSRNA TLR8 → SSRNA

چگونه SSRNA ویروسی از یوکاریوتی تشخیص داده می‌شود؟ اول از روی مکانش (اندوزوم) و دیگری سطح بالای گوانوزین و اوریدین

TLR9 → CPG DNA

اتصال به DNA غیرمتیله شده ویروسی و باکتری



MBRs = MBL

چون در سطح سلول‌های پستانداران مانوز وجود ندارد و در سطح میکروب‌ها است بنابراین ماکروفاژها با سلول‌های خودی واکنش نشان نمی‌دهند چون مانوز ندارند.

C-type lectins مانند pectin همان مانوز باینده‌ینگ رسپتور است که در سطح سلول‌های فاگوسیت کننده (نوتروفیل و ماکروفاژ) قرار دارد. میکروب‌ها که دارای مانوز روی دیواره سلول خود هستند با این رسپتور واکنش نشان می‌دهند که دارای ۲ نقش زیر هستند: ۱) نقش اپسونین (opsonization) = تسهیل بیگانه‌خواری

۲) فعال کردن سیستم کمپان از طریق مسیر لکتین جهت تقویت عمل Ab ها.

Nucleotide-binding and oligomerization domain

Nod-Like-Receptors ●

رسپتورهایی که ۲-۳ سال است روی آن ها تاکید می شود و بیشتر شناسایی شده اند. این رسپتورها بیشتر در سطح ممبران فاگوسیت و در سیتوپلاسم وجود دارند؛ به همین خاطر نقش آن ها بیشتر در شناسایی عوامل پاتوژنی است که وارد سلول می شود (اینتراسلولار) این رسپتورها به پپتیدوگلیکان باکتری متصل می شوند. ۲ تا از گیرنده های مشهور از این دسته Nod۱ و Nod۲ هستند. این ها می توانند پپتیدوگلیکان باکتری ها را که بیشتر در داخل سلول اند شناسایی کنند.

این رسپتور ها به محض شناسایی آنتی ژن، بر خلاف Scavenger receptor ها، یک پیام التهابی به داخل سلول داده و باعث ساخته شدن سایتوکاین های مختلف مانند IL-۱، IL-۶، IL-۸ و TNF∝ می شوند. بنابراین می توان گفت Nod رسپتور ها در مکانیسم های التهابی نقش اساسی دارند و همان طور که اشاره شد بیشتر در سطح سلول های فاگوسیت و اپی تلیال بیان می شوند.

scavenger receptors

در سطح سوای بیگانه خوار (غشای پلاتمای فاکوکیت کننده‌ها) وجود دارد مثل CD14 ، CD36 ، CD68

CD14 + TLR4 → LPS CD36 + CD68 ⇒ گرآسیل گلیسرول میکرونا

«N-formyl met-leu-phe receptors»

گیرنده‌ها مذکور شامل FPR (روی سطح نوتروفیل) و FPRL1 (سطح ماکروفاژ) بیان می‌شو
و پیشتیدها را شناسایی می‌کنند که حاوی ریشه N-فرمیل متیونین هستند از آنجا که تمام pro ها باکتریایی و تعداد کمی ا
pro ها سیستم‌ها (غلط آنها که در متیوکندری هستند می‌شوند) بوسیله N-فرمیل متیونین آغاز می‌شوند، FPR و
FPRL1 را مکان شناسایی این لیگاندها باکتریایی را جهت تسهیل بیگانه خواری فراهم می‌کنند.

Soluble Recognition Moleculs

محلول در پلاسما هستند که به m.o ها متصل شده (قبل از اتصال به بیگانه خوارها) و آنها را به سطح سلول‌های بیگانه خوار هدایت می‌کنند. این مولکول‌ها شامل:

1. pentraxins → یک opsonin است. مثال شاخص CRP است که با فسفوریل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین میکروب‌ها واکنش [illegible] و اتصال به اینها زمینه را برای بیگانه خواری تسهیل می‌کند (اپسوتیزاسیون).

CRP از کبد تحت تاثیر سایتوکین‌ها 1L و 6L ترشح می‌شود و جزء Acute phase proteins بوده که در حالت طبیعی به مقدار کم ترشح و بعد از عفونت و بدنبال تحت تاثیر سایتوکین‌ها بر کبد [illegible] میزان ترشح آن ۱۰۰۰ برابر می‌شود.

2. Ficolins : واکنش با سه استیل گلوکز آمین و لیپوتیکوئیک اسید در دیواره g^+ ها

3. LBP (LPS Binding protein) :

بصورت محلول در پلاسما هستند. متصل به باکتری می‌شوند و باکتری را به سطح سلول بیگانه‌خوار آورده و پس

LBP دوباره جدا و به خون برمی‌گردد.

4. Collectins → Surfactin A, B

در ریه‌ها که خاصیت چسبندگی دارند و با بدنه میکروبها و آتش و باعث اپوتراسیون (تهمل بیگانه‌خواری می‌شوند)