

فصل سوم: آنتی ژن

اهداف این فصل: دانشجویان پس از

مطالعه این فصل باید بتوانند:

1- آنتی ژن، ایمولوژن، اپی تپ و هاپتن را توضیح دهد.

2- مشخصات یا خواص ایمونوژنیستیه را بنویسد.

3- انواع آنتی ژنها را از نظر ماهیت ساختمانی نام ببرد.

4- غالبیت ایمنی زایی را بنویسد.

5- تعدادی از هاپتن ها را نام ببرد.

فصل سوم: آنتی ژن

آنتی ژن معمولاً به ماده‌های اطلاق می‌شود که بیگانه بوده و در بدن علیه آن پاسخ ایمنی بوجود آید. واضح است که هر ماده بیگانه‌ای قادر به ایجاد پاسخ ایمنی نیست. لذا در این رابطه دو اصطلاح آنتی ژن و ایمونوژن تعریف می‌شود. ایمونوژن ماده‌ای است که بتواند باعث تحریک سیستم ایمنی شده، ایجاد پاسخ نموده و با پاسخ بوجود آمده بطور اختصاصی واکنش دهد. در صورتیکه آنتی ژن ماده ای است که بطور اختصاصی با پاسخ ایمنی ایجاد شده واکنش می‌دهد، هر چند خود قادر بوجود آوردن پاسخ نباشد. لذا برای تفکیک این دو مفهوم می‌توان از اصطلاح ایمنی زایی استفاده نمود. ایمنی زایی یک خاصیت ذاتی نیست، و برای اینکه ماده ای بتواند ایمنی را باشد، باید شرایطی داشته باشد که به آن شرایط ایمونوژنیسیته گویند.

مطالعه بر روی ماهیت و مشخصات آنتی ژنها در اواخر قرن نوزدهم توسط میکرب شناسان شروع شد. این محققان که مشغول مطالعه واکنش‌های سیستم ایمنی در مقابل میکروارگانیسم‌ها بودند، چنین تصور می‌کردند که تنها وظیفه این سیستم، مقابله و دفاع در برابر میکروارگانیسم‌ها و انگل‌های پاتوژن است که با ورود به بدن سلامتی میزبان را به خطر انداخته و در مواردی به مرگ منجر می‌شوند. با این تعریف ساده و محدود تا مدت‌ها واژه ایمونوژن فقط به میکروارگانیسم‌ها و انگل‌ها اطلاق می‌شد. تحقیقات بعدی نشان داد که اگر مولکول‌هایی از باکتری‌ها جدا نموده و به حیوان آزمایشگاهی تزریق نمایند، اینگونه

مولکولها در نقش ایمونوژن موجب تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ ایمنی در بدن میزبان می‌شوند. همچنین موادی که از میکروارگانیسم‌ها و انگل‌ها مشتق نشده‌اند مثل سم مار، بعضی داروها و یا رنگها می‌توانند موجب بروز پاسخ ایمنی شوند. با این تاریخچه، می‌توان گفت که اعمال و وظایف سیستم ایمنی منحصر و محدود به پاسخ و دفاع در مقابل میکروارگانیسم‌ها و انگل‌های پاتوژن نیست، و ایمونوژن طیف وسیعی از مولکولها نظیر مواد شیمیایی، خوراکی، و آلرژنها با خاصیت ایمونوژنیسته را شامل می‌شود.

ویژگی‌های یک ماده ایمونوژن:

1- بیگانگی: حیوانات معمولاً علیه آنتی ژن‌های خودی عکس العمل نشان نمی‌دهند. بطور مثال، چنانچه آلبومین سرم خرگوش را به خرگوش دیگری تزریق نمایند، خرگوش گیرنده، هیچ پاسخی علیه آن ایجاد نمی‌کند. در صورتیکه تزریق سرم خرگوش به خوکچه هندی باعث تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ علیه آن خواهد شد. بدین معنی که لنفوسیت‌های هر فرد در حالت سلامت توسط مولکولهایی که اجزای ساختمانی بدن همان فرد را تشکیل می‌دهند و یا شباهت کامل با آن دارند تحریک نشده و لذا پاسخی علیه آنها ایجاد نمی‌کنند. بنابراین یکی از مشخصات و یا خصوصیات لازم برای ایمونوژن بودن یک ماده، بیگانه بودن آن ماده برای سیستم ایمنی بدن است. یکی از فرضیه‌هایی که علت مهار این سلولها و تحمل ایجاد شده نسبت به آنتی ژن‌های خودی را توضیح می‌دهد به این صورت است که سلول‌های مزبور در زمانیکه از نظر تکاملی نارس

بوده اند، در معرض آنتی ژن‌های خودی قرار گرفته و در نتیجه نسبت به آنها دچار تولرانس شده اند. ایمنی زایی یک مولکول نه تنها به بیگانگی آن رابطه دارد، بلکه با درجه بیگانگی نیز نسبت مستقیم دارد. هرچه اختلاف بین آنتی ژن بیگانه و آنتی ژن‌های خودی میزبان بیشتر باشد، پاسخ ایمنی ایجاد شده شدیدتر خواهد بود. بنابراین، چنانچه آلبومین سرم خرگوش را به حیوانی با فیلورنی بالاتر مثل بز و یا اسب تزریق کنند، پاسخ ایمنی ایجاد شده بمراتب بیشتر از زمانی است که به خوکچه هندی تزریق شده بود. در بدن مولکولهایی نیز وجود دارد که در حالت طبیعی از دید سیستم ایمنی مخفی بوده، لذا بعنوان خودی تلقی نمی‌شوند. آنتی ژن‌های عدسی چشم و اسپرمتوزوئیدها، از این نوع بوده و چنانچه در اثر آسیب بافتی در معرض سیستم ایمنی قرار گیرند، بعنوان بیگانه تلقی شده و علیه آن پاسخ ایمنی بوجود می‌آید.

2- اندازه مولکولی: معمولاً مولکول‌های بزرگ در مقایسه با مولکول‌های کوچک، آنتی ژن‌های بهتری هستند. هموسیانین، مولکول بسیار بزرگ از خون بی مهرگان با وزن مولکولی 6700 کیلودالتون، آنتی ژن قوی محسوب می‌شود. آلبومین سایر پستانداران با وزن مولکولی 60 کیلودالتون نیز آنتی ژن خوبی است ولی ممکن است باعث ایجاد تحمل (تولرانس) شود. هر چند نمی‌توان وزن مولکولی دقیقی برای مرز ایمونوژن بودن تعیین کرد ولی ماده باید از حداقل وزن مولکولی برخوردار باشد. حداقل وزن مولکولی لازم 1000 دالتون است بطوریکه مواد با وزن مولکولی کمتر از آن مثل پنی سیلین، آسپیرین و پروژسترون

ایمونوژن نیستند. مواد با وزن مولکولی بین 1000 تا 6000 دالتون مثل آنسولین و هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک حالت بینابینی داشته و مواد با وزن بالاتر از 6000 دالتون مثل آلبومین و توکسین کزاز بطور کلی ایمونوژن می‌باشند.

3- پیچیدگی ساختمان شیمیایی: سومین مشخصه لازم برای ایمونوژن بودن یک ماده، درجه پیچیدگی ساختمان شیمیایی است. اکثر ایمونوژنها، مواد آلی هستند که منشاء آنها میکروارگانیزم ها، انگل ها، حیوانات و گیاهان می‌باشد. مواد مصنوعی نیز در شرایط مناسب می‌توانند باعث بروز پاسخ‌های ایمنی شوند. در همه موارد هر چه درجه پیچیدگی شیمیایی بیشتر باشد، آن ماده ایمونوژن بهتری خواهد بود. نشاسته و سایر پلی ساکاریدهای ساده تکرار شونده، آنتی ژن‌های ضعیفی هستند، در حالیکه لیپوپلی ساکاریدهای پیچیده باکتریها، آنتی ژن‌های خوبی محسوب می‌شوند. بطور مثال پلی مری از اسیدآمینه لیزین با وزن مولکولی 30 کیلودالتون، ایمونوژن خوبی نخواهد بود، ولی چنانچه تعدادی از اسیدآمینه لیزین با اسیدآمینه دیگری تعویض شود، ماکرومولکول جدید بوجود آمده، از ایمونوژنیسته بهتری برخوردار خواهد بود. اگر رشته پلی پپتیدی از چند اسید آمینه غیرتکراری مثل لیزین، آلانین، آرژنین تشکیل شده باشد، این پلی مر جدید نسبت به دو پلی مر قبلی ایمونوژن بهتری خواهد بود. به همین ترتیب اگر یک پلی مر از واحدهای غیرتکراری اسیدآمینه‌های خطی با حضور اسیدآمینه‌های حلقوی مثل تیروزین و هیستیدین تشکیل شده باشد، در مقایسه با پلی مرهای قبلی از لحاظ ایمونولوژیک قوی تر خواهد بود. بدلیل مشابه، پروتئین‌های پیچیده

مانند پروتئین‌های سرم در مقایسه با پلی مرهای بزرگ تکرار شونده مانند چربی ها، کربوهیدراتها و اسیدهای نوکلئیک، آنتی ژن‌های بهتری خواهند بود. در بین مواد آلی، پروتئینها بیشتر از سایر مواد آلی قدرت تحریک سیستم ایمنی را داشته و واکنش قوی و بادوامی را در دو بازی ایمنی هومورال و سلولی بوجود می‌آورند. اگر توکسین باکتریها و قارچها از لحاظ شیمیایی ساختمان پروتئینی داشته و براحتی توسط سیستم ایمنی شناسایی و علیه آن آنتی بادی اختصاصی بوجود می‌آید. از مواد کربوهیدراتی، مونوساکاریدها و دی ساکاریدها فاقد قدرت ایمونوژنیسیته بوده در حالیکه پلی ساکاریدها قادر به تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ ایمنی اختصاصی می‌باشند. کپسول بسیاری از باکتریها از پلی ساکاریدها، تشکیل یافته و آنتی بادی تولیدی علیه آن سهم زیادی در دفاع و پاکسازی بدن از عفونت دارد.

4- استعداد ژنتیکی میزبان: آنتی ژن‌های پلی ساکاریدی برای انسان و موش ایمنی زاست ولی برای خرگوش فاقد قدرت فوق می‌باشد. چنانچه پلی - ال لیزین به خوکچه هندی نژاد 2 تزریق شود براحتی باعث تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ می‌شود، در حالیکه نژاد 13 حیوان فاقد توانایی فوق می‌باشد. این خاصیت در جمعیتی از موش‌های غیرهمزاد نیز مشاهده شده است. بطوریکه تعدادی از این موشها بخوبی به گلبول‌های قرمز گوسفند پاسخ می‌دهند، ولی عده ای دیگر از آنها پاسخ ضعیفی ایجاد می‌کنند. در این رابطه یکی از محققان بنام Biozzi با پرورش انتخابی توانست دو گونه از موش‌های با قدرت پاسخ دهی

بالا¹ و کم² ایجاد کند. تفاوت این دوگونه مربوط به نحوه عمل ماکروفاژها می‌باشد. ماکروفاژهای متعلق به موش‌های گونه با قدرت پاسخ دهی زیاد، از فعالیت لیزوزمی کمتری برخوردار بوده و در نتیجه در مقایسه با ماکروفاژهای متعلق به موش‌های گونه با قدرت پاسخ دهی کم به تعداد بیشتری از آنتی ژن‌ها اجازه تداوم و در نتیجه تحریک سیستم ایمنی را می‌دهند.

همچنین ماکروفاژهای متعلق به موش گونه با پاسخ دهی کم، توانایی بیشتری در انهدام ارگانیزم‌های داخل سلولی نظیر سالمونلا تیفوئوریوم، مایکوباکتریوم بویس، و لیشرمانیا دنووانی دارند. لوکوس ژنی مسئول ایجاد مقاومت یا حساسیت نسبت به این میکروارگانیزم‌ها بر روی کروموزوم شماره 1 موش قرار دارند.

5- راه ورود آنتی ژن: پاسخ میزبان به یک آنتی ژن به مقدار و راه ورود آنتی ژن نیز بستگی دارد. بدین معنی که ممکن است تزریق داخل وریدی مقدار معینی آنتی ژن باعث پاسخ نشود، ولی چنانچه همراه با ادجوانت و از طریق زیرجلدی تزریق شود تولید و ترشح آنتی بادی را باعث می‌شود. ورود آنتی ژن از طریق درون جلدی یا زیرجلدی بهترین نحوه مواجهه برای بروز پاسخ قلمداد می‌شود. ورود آنتی ژن از طریق وریدی یا خوراکی عموماً می‌تواند به تولرانس منجر شود. مقدار آنتی ژن نیز در میزان ایجاد پاسخ موثر است، بطور کلی با افزایش مقدار آنتی ژن، میزان پاسخ ایمنی نیز افزایش می‌یابد. لیکن ممکن است چنانچه مقدار

1 - High Res Ponder

2 - Low Responder

آنتی ژن از حد مشخصی تجاوز کند، نه تنها باعث افزایش پاسخ نشود، بلکه باعث بروز پدیده تولرانس ایمنولوژیک شود.

اپی تپ¹ یا شاخص آنتی ژنیک²: گاهی افراد تمام پیکره باکتری، ویروس و یا هر میکروارگانیسم دیگری را بعنوان آنتی ژن می‌شناسند. در حالیکه ناحیه اتصال آنتی ژنی در آنتی بادیها (پاراتپ) یا گیرنده‌های سطحی لنفوسیت‌های B، مکمل یک ارگانیسم کامل نیست، بلکه اغلب مکمل یک شاخص منحصر بفرد آنتی ژنیک با اندازه و مولکول مشخصی است. بنابراین هرگاه آنتی بادی‌هایی که علیه یک مولکول ایمونوژن سم کزاز تولید شد را مورد بررسی قرار دهیم متوجه می‌شویم که علیه توکسین فوق، آنتی بادی‌های مختلف در بدن تولید شده که هر کدام به یک قسمت خاصی از مولکول سم کزاز متصل می‌شوند. قطعات خاصی که در طول زنجیره مولکول یک ایمونوژن توسط گیرنده‌های سطحی لنفوسیت‌های T, B شناسایی می‌شود، اپی تپ و یا شاخص آنتی ژنیک می‌نامند. اندازه یک اپی تپ که با پاراتوپ متصل می‌شود، حدود 5-7 اسید آمینه و یا تقریباً برابر 7×12×35 انگستروم است.

در زنجیره پلی پپتیدی پروتئین‌ها، بعضی از اپی تپ‌ها از یک ردیف اسیدآمینه مختلف، منظم، مرتب و متصل بوجود آمده‌اند. چنانچه ساختمان اولیه و سه بعدی اپی تپ بعلاوه هم خوردن نظم و ترتیب اسیدآمینه‌ها، تغییر کند، آنتی بادی اختصاصی تولیدی قادر به شناسایی و اتصال به اپی تپ تغییر

1 - Epitope

2 - Anti genic determinant

ساختمان یافته نمی‌باشند. به اینگونه اپی‌تپ‌ها، که در پروتئین‌های رشت‌های مثل کلاژن، الاستین، کراتین و پروتئین‌های کروی مثل هموگلوبین، میوگلوبین، اگزوتوکسین و آنزیم‌ها وجود دارد، اپی‌تپ‌های پیوسته می‌گویند. عبارتی شاخص‌های آنتی‌ژنیک یک مولکول را برمبنای اینکه از ردیف اسیدهای آمینه (ساختمان اول) تشکیل شده و یا بواسطه شکل فضایی خاص مولکول ایجاد شده باشد، به شاخص‌های ترتیبی یا پیوسته و شاخص‌های شکلی (ناپیوسته) طبقه‌بندی می‌کنند. زنجیره مولکولی در پروتئین بصورت یک رشته و الیاف طویل مستقیم نبوده بلکه به صورت کلاف نخ پیچ و تاب خورده است. یعنی اینکه اپی‌تپ‌های ناپیوسته از تجمع و کنار هم قرار گرفتن چندین اسید آمینه که در نقاط مختلف زنجیره مولکولی قرار دارند بوجود می‌آید. آلبومین سرم انسان یکی از مولکولهایی است که دارای هر نوع اپی‌تپ پیوسته و ناپیوسته می‌باشد. مطلب را بدین صورت نیز می‌توان بیان نمود که اپی‌تپ ناپیوسته از اسیدآمینه‌هایی تشکیل یافته که از نظر ردیف (ساختمان اولیه پروتئین) از یکدیگر فاصله داشته ولی بدلیل شکل فضایی پروتئین (ساختمان سوم) در کنار یکدیگر قرار گرفته اند. آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن ممکن است علیه شاخص شکلی و یا ترتیبی تولید شود. در اغلب پروتئین‌های کروی و اسیدهای نوکلئیک طبیعی، شاخص‌های آنتی‌ژنیک از نوع شکلی و در اغلب پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌های رشت‌های و اسیدهای نوکلئیک تک رشت‌های شاخص‌ها از نوع ترتیبی می‌باشند. بطور کلی تعداد و تنوع اپی‌تپ‌ها در یک آنتی‌ژن، عامل قدرت و توانایی در ایجاد پاسخ ایمنی می‌باشند.

هر چه تعداد اپی تپ‌های یک ایمونوژن زیادت‌تر و تنوع و گوناگونی آن بیشتر باشد، شدت و یا دامنه یک واکنش ایمنی در مقابل آن زیادت‌تر خواهد بود. مولکول‌های بزرگ معمولاً از تعداد اپی تپ بیشتری برخوردار بوده لذا قدرت ایمنی زایی بیشتری دارند. یک ایمونوژن ممکن است هم دارای اپی تپ‌های اختصاصی خود و هم دارای اپی تپ‌های مشترک با ایمونوژن دیگر باشد.

با توجه به اینکه همه شاخص‌های آنتی ژنیک یک مولکول آشکار و قابل دسترسی نمی‌باشند، بنابراین برخی از این اپی تپ‌ها از ایمنی زایی بیشتری برخوردار بوده و بعضی در حالت نهفتگی بسر می‌برند. بدین ترتیب شاخص‌های آنتی ژنیک را به شاخص‌های فعال و پنهان طبقه بندی نموده و به مجموع آن دو، ظرفیت کلی می‌گویند. لذا، یک فرد ممکن است نسبت به برخی شاخص‌ها دچار تولرانس شده و در مقابل بعضی شاخص‌ها پاسخ ایمنی ایجاد کند که به این حالت غالبیت ایمنی زایی¹ در شاخص‌های آنتی ژنیک می‌گویند.

هاپتن‌ها: دو عامل ایمنی زایی و آنتی ژنیسته تعیین کننده چگونگی ایجاد یک

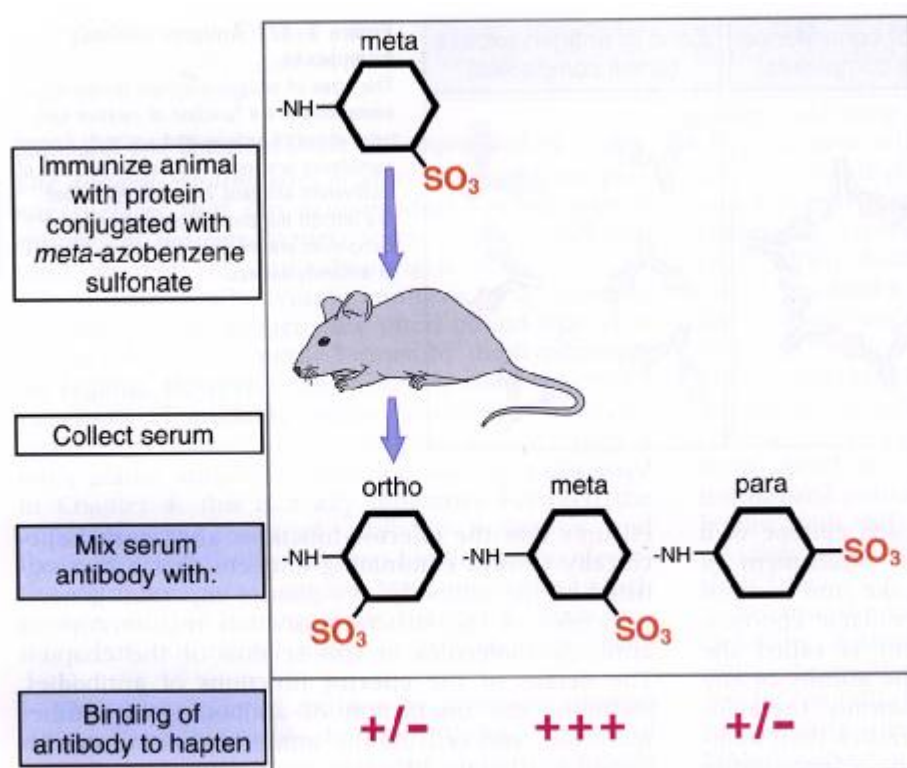
پاسخ ایمنی هستند. ایمنی زایی، توانایی یک ماده در برانگیختن پاسخ ایمنی است، در حالیکه آنتی ژنیسته توانایی یک ماده برای شناخته شدن توسط یکی از فراورده‌های پاسخ ایمنی یعنی آنتی بادی‌ها و یا لنفوسیت‌ها است. هر ماده ایمونوژن، حتماً آنتی ژن هم هست، ولی عکس آن الزامی نمی‌باشد. بدین ترتیب یک مولکول کوچک، نظیر دارو، ممکن است به تنهایی ایمونوژن نباشد ولی

1 - Immunodominancy

بتواند با اتصال شیمیایی به یک پروتئین، خاصیت ایمنی زایی را بدست آورد. در این حالت، آنتی بادیها می توانند علیه ترکیبی که بطور طبیعی ایمنی زا نیست تولید شوند. چنانچه یک مولکول کوچک آلی بوسیله پیوند شیمیایی به یک مولکول بزرگ پروتئینی متصل شود، کمپلکس جدید ایجاد شده می تواند بصورت یک ایمونوژن عمل نماید. چنانچه این کمپلکس جدید به حیوان تزریق شود، باعث تولید آنتی بادی در بدن حیوان می شود. تعدادی از آنتی بادی های تولیدی علیه اپی توپ های تغییر شکل نیافته پروتئین اولیه (حاصل) بوده و تعدادی نیز علیه اپی توپ های جدیدی که پس از اتصال مولکول کوچک به پروتئین حاصل تشکیل شده اند تولید می شوند.

مولکول های کوچک که پس از اتصال به مولکول های دیگر بصورت اپی توپ عمل می کنند، هاپتن نامیده می شوند. هاپتن، از ریشه لاتین و به معنای چنگ زدن، بستن و محکم کردن می باشد. مولکول های بزرگ که معمولاً پروتئینی نیز هستند و هاپتن به آنها متصل می شود را در اصطلاح حامل (Carrier) می نامند. با بکار بردن هاپتن هایی با ساختمان شیمیایی معلوم، می توان واکنش بین اپی توپ و پارا توپ را با جزئیات بیشتری مطالعه نمود. بطور مثال می توان توانایی آنتی بادی های تولیدی علیه یک هاپتن را برای اتصال به مولکول های مشابه آن هاپتن مورد آزمایش قرار داد. بنابراین هاپتن به موادی اطلاق می شود که بخودی خود قادر به ایجاد پاسخ نیست. ولی اگر به عللی علیه آن پاسخ ایمنی (همورال یا سلولی) ایجاد شود، با پاسخ بوجود آمده (مثلاً آنتی بادی) واکنش می دهد.

اغلب هاپتن ها، مولکول های شیمیایی کوچکی هستند که از نظر اندازه از ایمونوژن اصلی کوچکتر می باشند. برخی از هاپتن ها نظیر دی نیترو فنیل یا پنی سیلین زمانیکه به پروتئین حامل اتصال یابند، بخش غالب (ایمونودومینانت) اپی تپ را تشکیل می دهند. هرگونه تغییر در شکل، اندازه و یا بار الکتریکی یک هاپتن، توانایی آن را برای اتصال به آنتی بادی اختصاص ضد هاپتن اصلی تغییر شکل نیافته، کاهش می دهد. حتی تغییرات شیمیایی بسیار جزئی مانند تفاوت بین ایزومرهای فضایی، معمولاً باعث تغییر قابل ملاحظه های در شکل هاپتن شده و لذا روی قدرت ترکیب آنتی بادی با هاپتن مؤثر خواهند بود (شکل 1-3).



شکل 1-3. واکنش و دقت اختصاصی بودن آنتی بادی (منبع شماره 4).

فصل سوم: آنتی ژن

سوالات:

- 1- ویژگی یا خصوصیات ایمونوژنیسیسته کدامند؟
- 2- رابطه درجه بیگانگی و قدرت ایمونوژنیسیسته چگونه توجیه می شود؟
- 4- از بین - پلی ساکاریدها، پروتئین ها، سلول ها، کدامیک از قدرت ایمونوژنیسیسته بیشتری برخوردارند؟
- 4- در آنتی ژن های پلی ساکاریدی، پروتئین های رشته ای و اسیدهای نوکلئیک تک رشته ای، شاخص های آنتی ژنیک (اپی تپ ها) از چه نوع هستند؟
- 5- در پروتئین های کروی و اسیدهای نوکلئیک طبیعی، اپی تپ ها از چه نوعی هستند؟
- 6- اپی تپ ها، چه تأثیری در قدرت و توانایی پاسخ ایمنی یک ایمونوژن دارند؟
- 7- هاپتن ها، چه موقعی خاصیت ایمونوژنیسیسته پیدا می کنند؟