

آنتی ژن

- هر مولکول و یا ترکیبی که بتواند سیستم ایمنی را فعال کند ایمونوژن و این فرآیند ایمونوژن‌سیتی نام دارد
- آنتی ژن‌سیت‌ه توانایی واکنش یک آنتی ژن با محصول نهایی فرآیندهای ایمونوژنی (مانند آنتی بادی) است
- بهتر است که به آنتی ژن ایمونوژن گفته شود
- هاپتن مولکولی با وزن مولکولی کم است که قادر به تحریک سیستم ایمنی میباشد مانند پنی سیلین
- برخی ایمونوژن ها قادرند به طور مستقیم و فقط سلول B را تحریک کنند که در این صورت سلول خاخره ای تولید نخواهد شد و پاسخ ضعیفتری تولید میکند. به این آنتی ژن ها TI گفته میشود

ویژگیهای آنتی ژن

- **بیگانه بودن:** کلیه لئفوسیتها در مراحل رشد نسبت به آنتی ژنهای خودی تحمل پیدا میکنند
- **اندازه و وزن مولکولی:** هرچه وزن بالاتر ایمونوژنی بیشتر
- **ماهیت شیمیایی:** پروتئین، کربوهیدرات، لیپید، اسید نوکلئیک. در مورد پروتئینها ساختارهای فضایی متفاوت از لحاظ ایمونوژنی با هم متفاوتند. لیپیدها توسط CD1 عرضه میشوند. لوکوترینها قادر به تحریک تولید آنتی بادی علیه خود هستند
- **هتروپلیمر بودن:** پروتئینهای سنتتیک که فقط از یک اسید آمینه تشکیل شده اند ایمونوژن نیستند
- **فاصله فیلوژنیک:** هرچه دو موجود زنده از هم دورتر باشند شدت ایمونوژن بودن آن مولکول هم بالاتر است

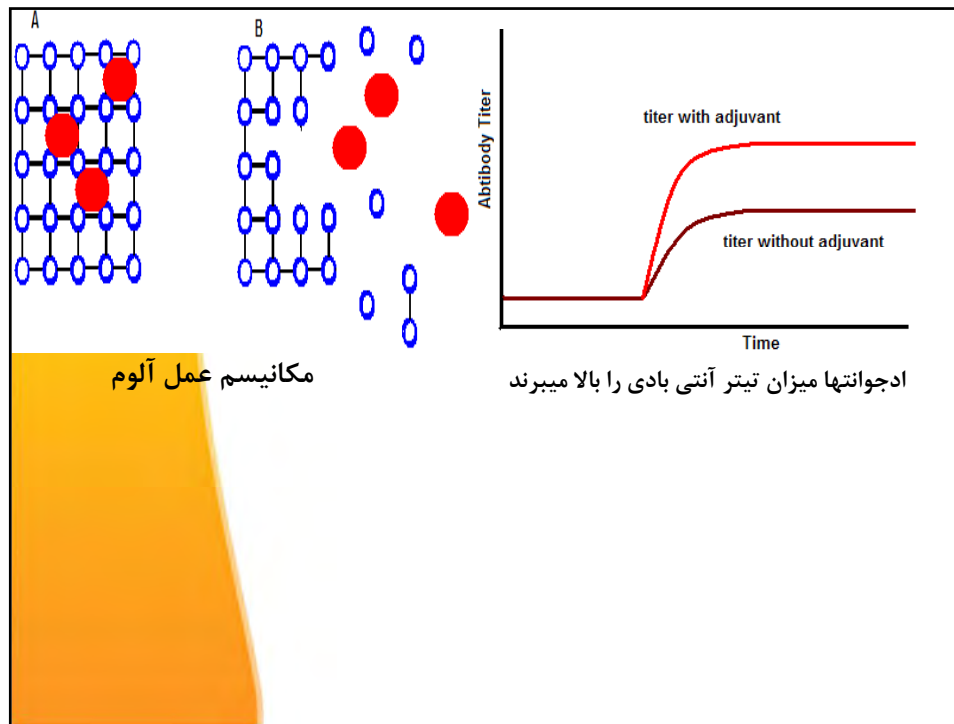
سایر عوامل موثر بر ایمونوژن

- **دوز ایمونوژن:** بسته به نوع ترکیب منحنی دوز-پاسخ متفاوت است و معمولاً استفاده از یادآور توصیه میشود
- **راه استفاده:** تزریق داخل ورید ترکیب را مستقیماً به طحال میبرد و نوع زیر پوستی به غدد لنفاوی که بسته به جمعیت سلولهای ایمنی در این مناطق پاسخ متفاوت خواهد بود
- **استفاده از ادجوانت:** پاسخ ایمنی معمولاً افزایش می یابد

ادجوانت (Adjuvant)

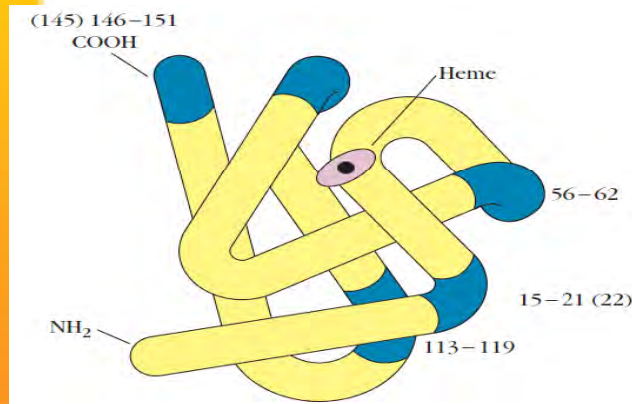
- از کلمه لاتین **adjuvare** به معنای کمک دادن مشتق شده
- **ادجوانت کامل فروند:** مایکوباکتریوم کشته شده با گرما شامل مورامیل دی پپتید که قادر است ماکروفاژها را فعال نماید
- **ادجوانت ناقص فروند:** امولسیون آب در روغن از Mineral oil، مانید مونوولئات که با در برگرفتن آنتی ژن آن را به آهستگی آزاد میکند
- **نمک آلومینیوم (آلوم):** با آهسته رها سازی آنتی ژن عمل میکند
- **سایر ادجوانتها:** لیپوزومها، توکسوئیدها و مشتقات دیواره سلولی باکتریها
- تزریق دو ادجوانت فروند و آلوم به مقدار زیاد **گرانولوما** (توده ای از ماکروفاژهای فعال شده) ایجاد مینماید





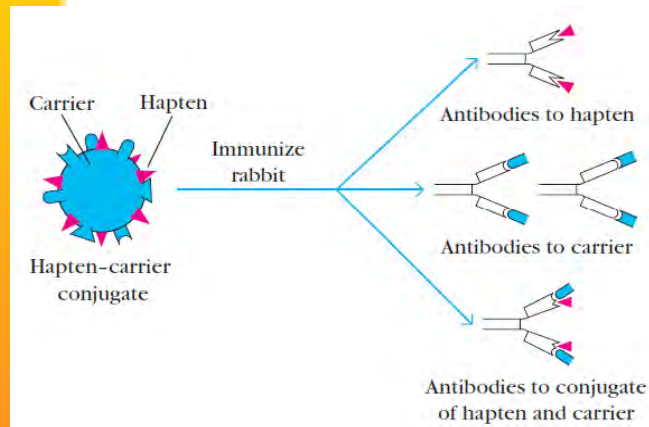
اپی توپ

- بخشی از ساختار یک آنتی ژن که توسط سلول B یا T شناخته میشود
- سلولهای B معمولا به ایمونوژنهای محلول و معمولا هم به بخش سطحی آن جواب میدهند در حالی که سلول T به اپی توپ عرضه شده توسط APC پاسخ میدهند

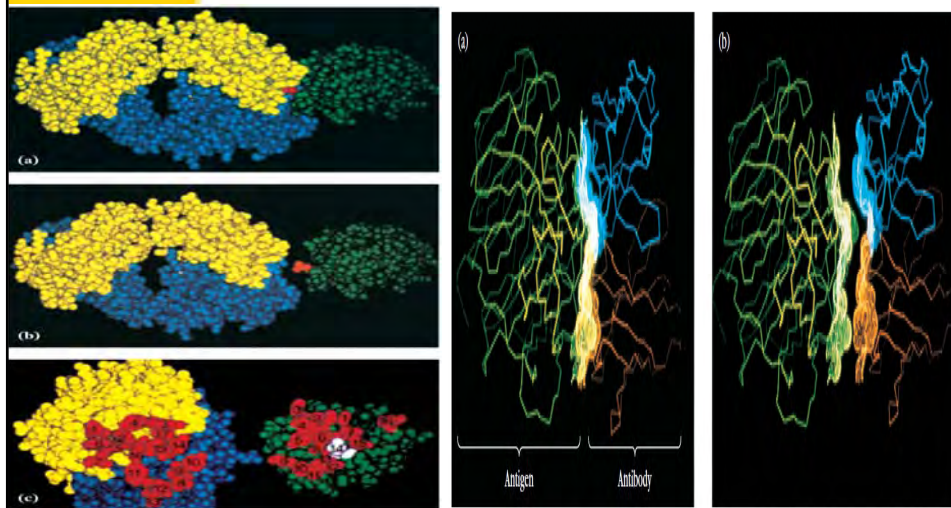


هاپتنها به تنهایی ایمونوژن نیستند

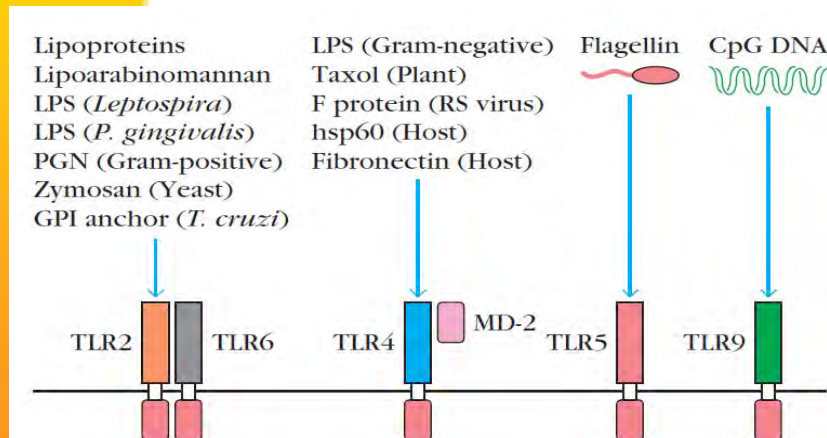
مطالعات کارل لاندستاینر در دهه ۱۹۲۰ بر روی دی نیترو فنول



تغییر شکل فضایی لازمه واکنش آنتی ژن و آنتی بادی



برخلاف سلولهای سیستم ایمنی اکتسابی که به طور اختصاصی علیه بخش معینی از آنتی ژن پاسخ میدهند سلولهای ایمنی ذاتی علیه مولکولهای معین مانند لیپوپلی ساکاریدها به طور عمومی پاسخ میدهند. به این رسپتورها Pattern Recognition Receptor گفته میشود.



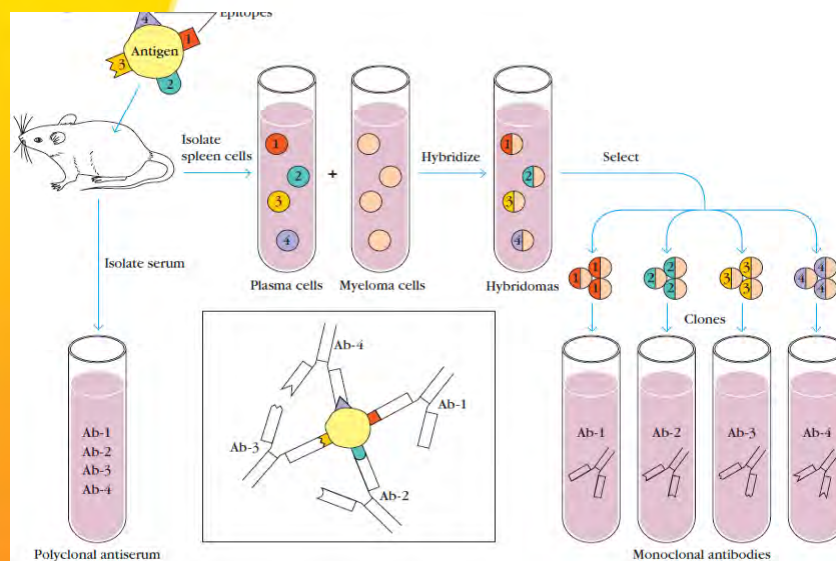
آنتی بادی

- گلیکوپروتئینهایی که توسط پلازما سلهای تمایز یافته از سلول B و در پاسخ به یک آنتی ژن تولید میشوند
- **آنتی بادی پلی کلونال:** در حالت عادی سرم خون مخلوطی از آنتی بادهای تولید شده علیه اپی توپهای مختلف یک آنتی ژن و یا آنتی ژنهای مختلف است
- **آنتی بادی مونو کلونال:** اگر فقط و فقط و به طور اختصاصی یکی از رده های سلولی مولد آنتی بادی جدا و تکثیر شود به آنتی بادی تولیدی توسط این سلول مونوکلونال گفته میشود

عملکردهای اصلی آنتی بادی

- اپسونیزاسیون: اتصال نوتروفیل و ماکروفاژ با واسطه آنتی بادی متصل شده به میکروارگانیسم جهت حذف آنها
- ADCC: حذف سلولهای توموری و آلوده به ویروس توسط سلول NK و از طریق آپوپتوز
- فعال سازی کمپلمان: راه اندازی مسیر کلاسیک
- Passive Immunity: ترانس سیتوزیس آنتی بادیهایی مانند IgA، IgM و تا حدودی IgG منجر به محافظت جنین و نوزاد میگردد.

تولید آنتی بادی مونوکلونال (تکنولوژی هیبریدوما)



کاربردهای مونوکلونال آنتی بادی

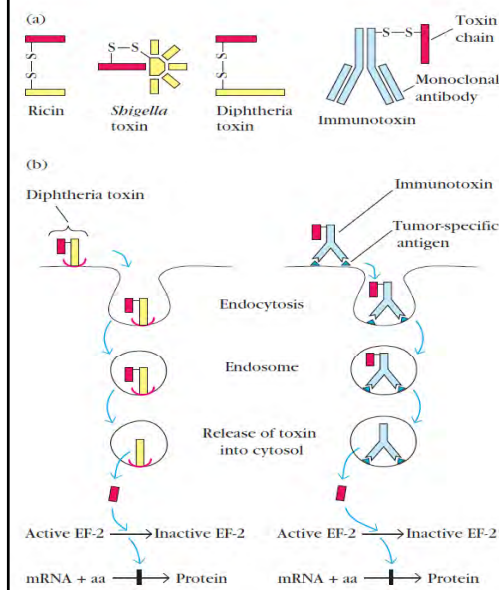
• اهداف تشخیصی

- کیت تشخیص حضور HCG در ادرار
- تعیین نوع و کلاس MHC در مطالعات پیوند بافت
- تشخیص پاتوژنها
- تشخیص محل قرارگیری آنتی ژنهای سلول سرطانی

• Immaging

- استفاده از آنتی بادی اختصاصی بافت که یک نشانگر فلورسنت یا رادیوایزوتوپ به آن وصل شده است

کاربردهای مونوکلونال آنتی بادی



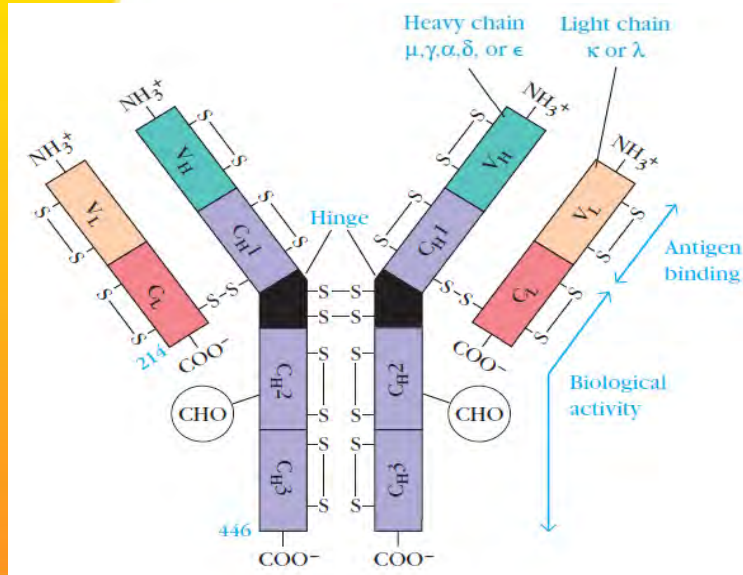
• اهداف درمانی

- ایمونوتوکسینها
- رساندن دارو شیمی درمانی به محل اختصاصی
- تجمع ماده ای که سپس توسط تابش پرتو بتوان سلول توموری را حذف نمود
- حذف سلول سرطانی با کمک به شناسایی آن توسط سلول ایمنی

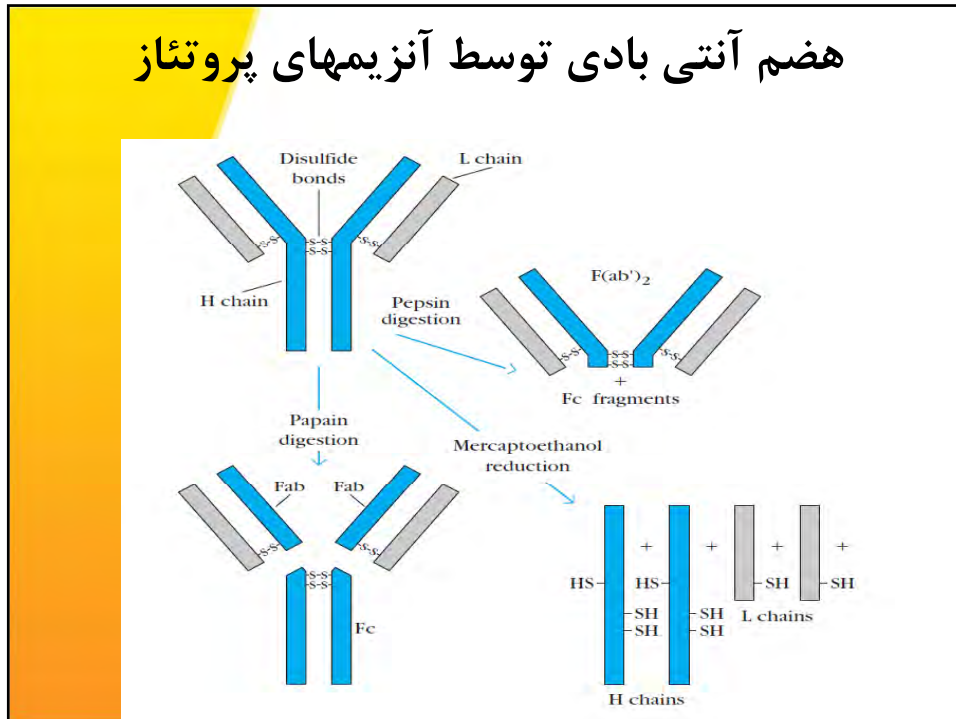
Question

- What is Abzyme?
- Are there any application?

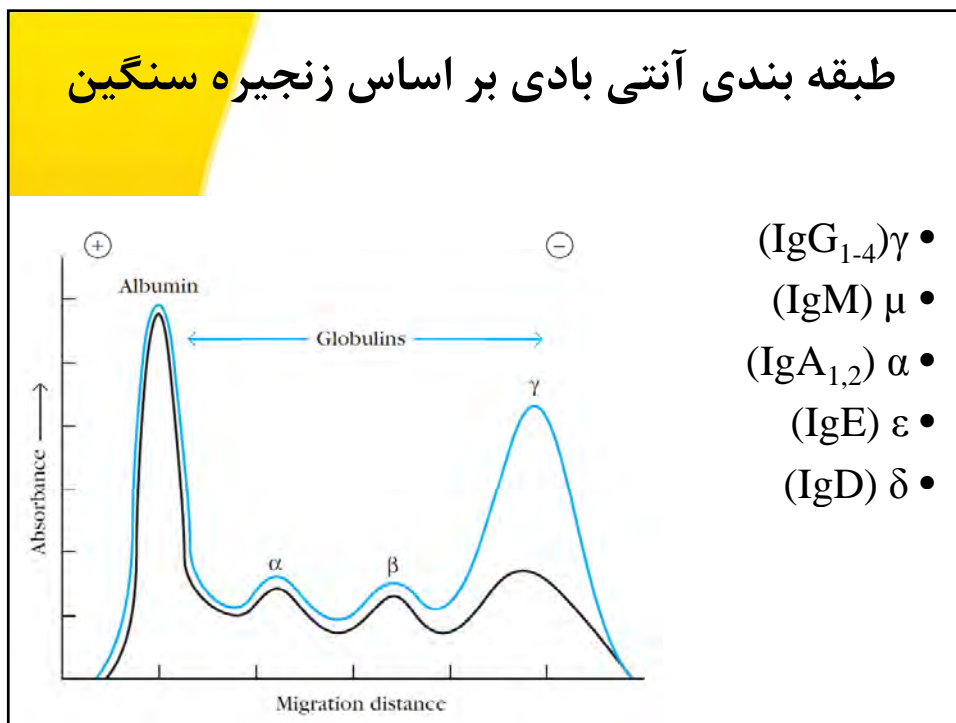
ساختار آنتی بادی



هضم آنتی بادی توسط آنزیمهای پروتئاز

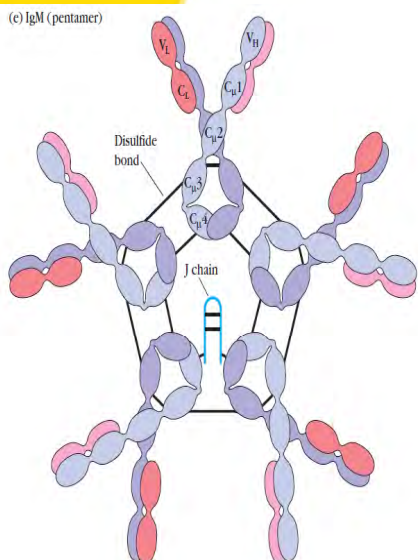


طبقه بندی آنتی بادی بر اساس زنجیره سنگین



IgM

(c) IgM (pentamer)



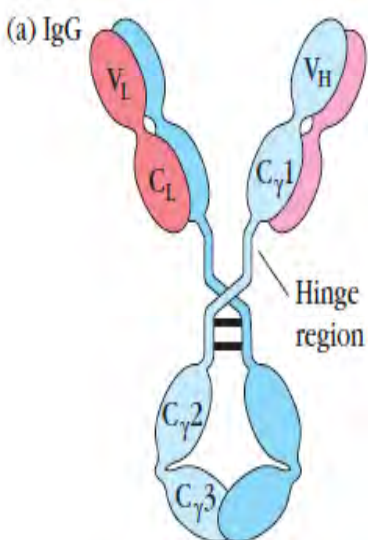
Disulfide bond

J chain

- اولین آنتی بادی که در فاز سریع پاسخ ایمنی تولید میشود
- به صورت پنتامر و با کمک زنجیره L در خون حضور دارد
- از قویترین فعال کننده های سیستم کمپلمان است
- چون پاسخ نابالغ است نسبت به آنتی ژن نسبتا غیر اختصاصی است

IgG

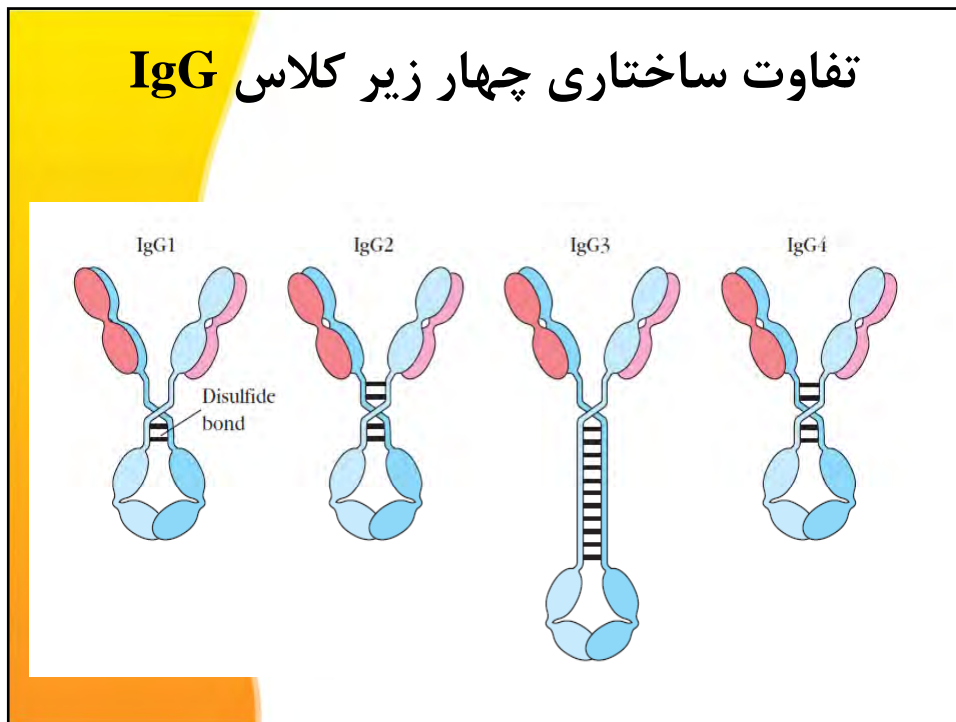
(a) IgG



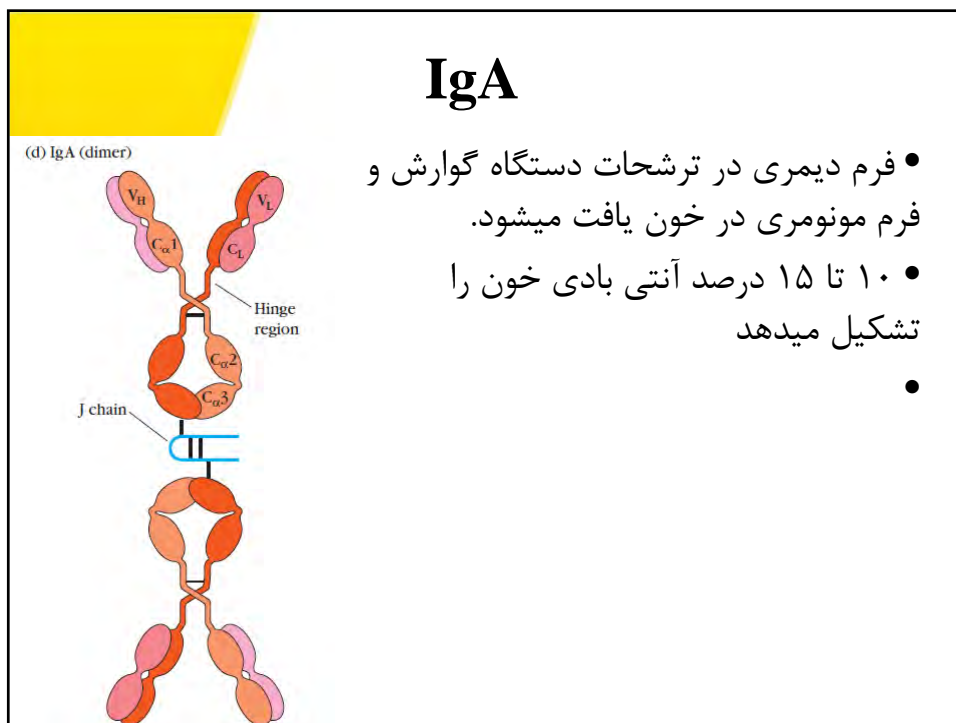
Hinge region

- عمده ترین و فراوانترین آنتی بادی در خون (بالای ۸۰ درصد)
- پاسخ ثانویه که دقیق تر و اختصاصی تر است از این نوع است
- قادر به فعالسازی کمپلمان است
- $IgG_{1,3,4}$ قادر به عبور از جفت هستند

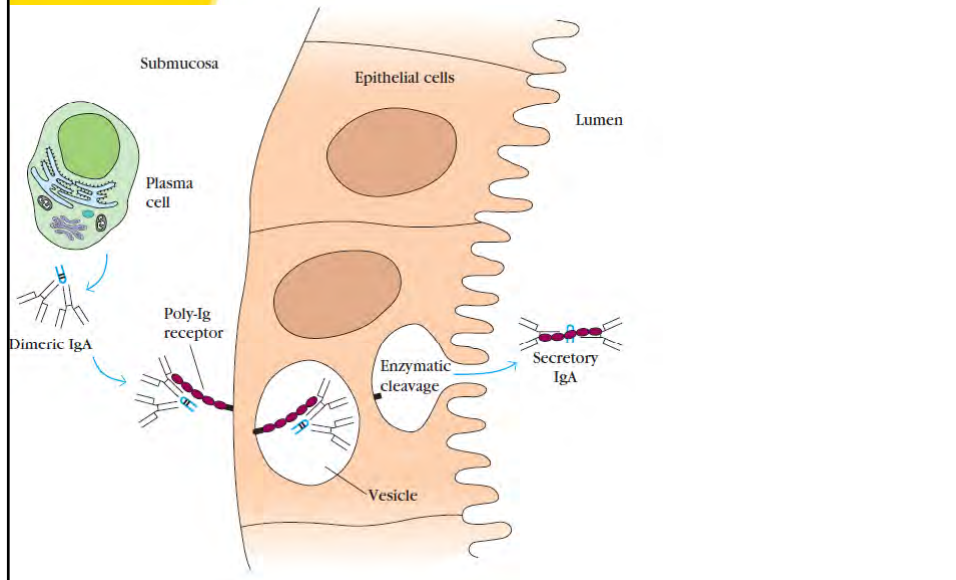
تفاوت ساختاری چهار زیر کلاس IgG



IgA

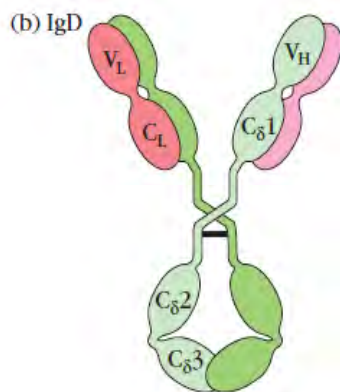


مکانیسم ترشح IgA دایمر

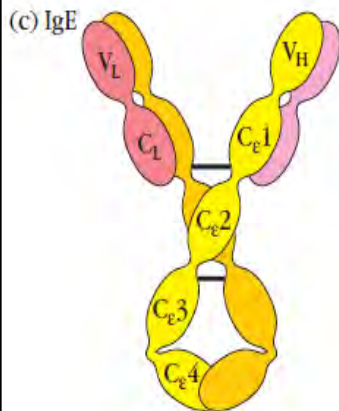


IgD

- کمترین مقدار را در سرم دارد (۰/۲ درصد)
- به همراه IgM در سطح سلول B یافت میشود

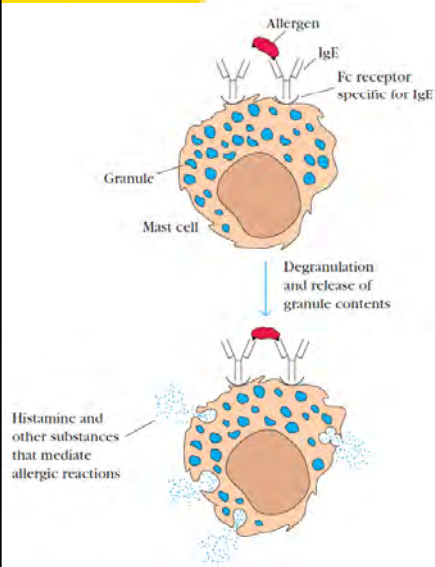


IgE



- نقش اصلی این آنتی بادی شرکت در واکنش‌های حساسیتی به واسطه ماست سل و بازوفیل است
- در عفونت‌های انگلی هم مقدار آن بالا می‌رود
- پس از اولین برخورد با آلرژن میزان تولید آن زیاد شده و در دومین برخورد شوک آنافیلاکسی می‌دهد

فعال شدن ماست سلها



- واکنش حساسیتی در دو مرحله ایجاد می‌شود
- رهاسازی سریع گرانولهای سرشار از هیستامین و سایر ترکیبات آلرژیک
- تولید و رهاسازی پروستاگلاندینها و شروع فاز تاخیری حساسیت

• ایزوتوپ: تفاوت در زنجیره سنگین یا سبک آنتی بادی

(a) Isotypic determinants

Mouse IgG1 Mouse IgM

• آلتوپ: تفاوت در بخش ثابت زنجیره سبک

(b) Allotypic determinants

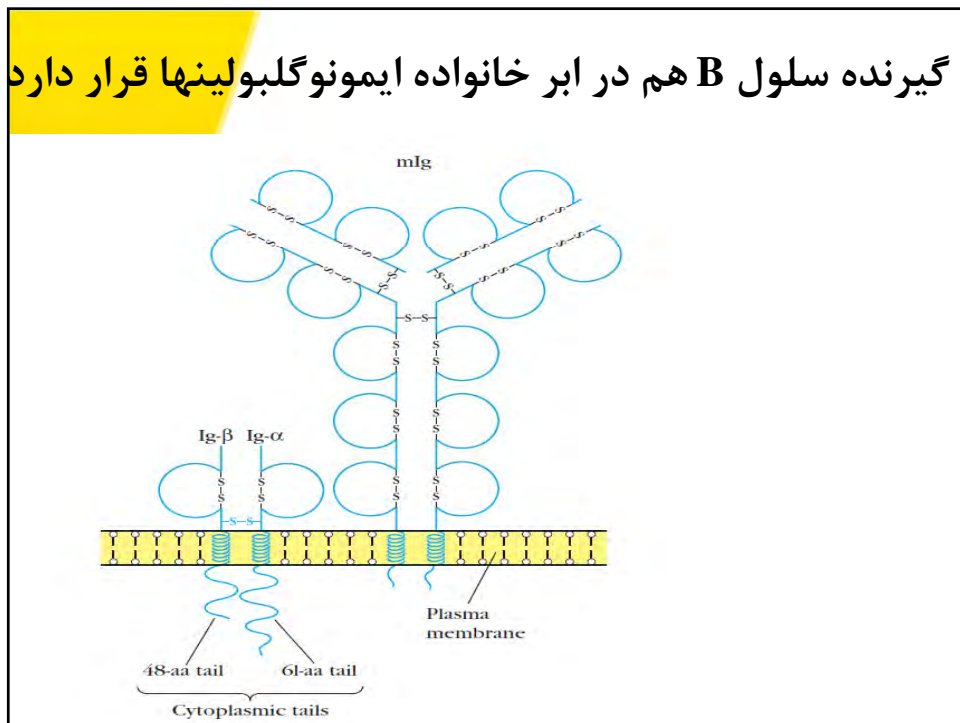
Mouse IgG1 (strain A) Mouse IgG1 (strain B)

• ایدیوتوپ: تفاوت در ناحیه CDR که مربوط به آنتی ژنهای مختلف است

(c) Idiotypic determinants

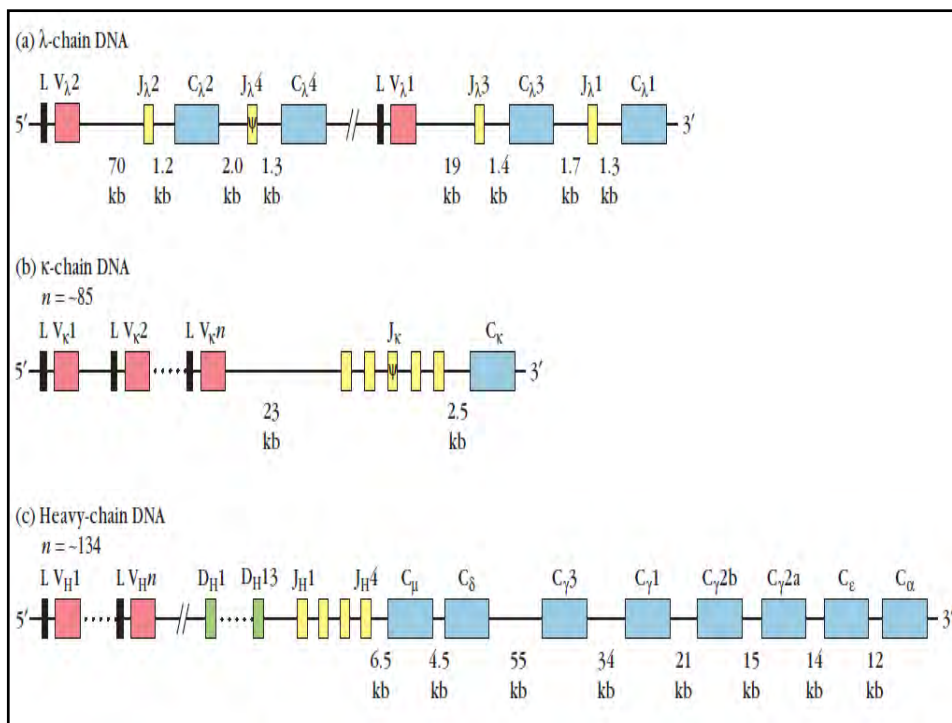
Idiotopes Idiotopes

Mouse IgG1 against antigen a Mouse IgG1 against antigen b



سوال؟

چگونه سلولهای مولد آنتی بادی در برابر انواع متنوع آنتی ژنها تنوع از خود ایجاد مینمایند



Gene	CHROMOSOME	
	Human	Mouse
λ Light chain	22	16
κ Light chain	2	6
Heavy chain	14	12

Multiple germ-line segments	Heavy chain	LIGHT CHAINS	
		κ	λ
ESTIMATED NUMBER OF SEGMENTS IN HUMANS*			
V	51	40	30
D	27	0	0
J	6	5	4
Combinatorial V-D-J and V-J joining (possible number of combinations)	$51 \times 27 \times 6 = 8262$	$40 \times 5 = 200$	$30 \times 4 = 120$
Possible combinatorial associations of heavy and light chains†	$8262 \times (200 \times 120) = 2.64 \times 10^6$		







