

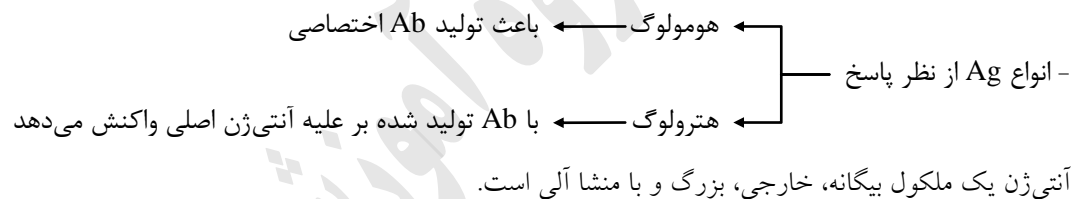


انواع آنتی ژن از نظر ماهیت:

پروتئین، پلی ساکارید، اسید نوکلئیک، لیپید، آلرژن، تولرژن

انواع آنتی ژن از نظر ارتباط گونه‌ای:

- اتو آنتی ژن (Ag فرد برای همان فرد)
- هترو آنتی ژن (Ag فرد از یک گونه به فرد گونه دیگر)
- آلو آنتی ژن (Ag فرد از یک گونه به فرد همان گونه)
- گزنو آنتی ژن (Ag فرد از یک گونه به فرد گونه دیگر که کاملاً متفاوت و دور است)
- هتروفیل آنتی ژن (Ag مشترک در میان گونه‌های مختلف مثل گیاهان، میکروارگانیسم، حیوانات) (آنتی ژن فرسمن)



آنتی ژنیسیته:

توانایی اتصال اختصاصی آنتی ژن به اجزاء تولید شده در ایمنی اکتسابی است. این ظرفیت توسط اپی توپ‌های یک آنتی ژن تعیین می‌شود. قدرت تحریک ندارد.

ایمونوژنیسیته:

توانایی القا پاسخ ایمنی همورال و سلولار اختصاصی است. ایمونوژنیسیته خاصیت ذاتی مواد نیست بلکه به شرایط ایمونوژن، عوامل محیطی و ژنتیکی بستگی دارد. دارای توانایی تحریک است.

آلرژنیسیته:

القاء پاسخ‌های آلرژیک توسط آلرژن را گویند. در مرحله اول برخورد باعث تحریک  $TH_2$  و تولید IgE و حساس شدن ماست سل و بازوفیل می‌شود و بعد از ورود مجدد، موجب دگرانولاسیون سلول حساس شده می‌شود.



آلرگوئید:

چنانچه ملکول آلرژن در محلول فرمالدئید قرار گیرد، آنتی ژنیسیته آن ثابت اما آلرژنیسیته کاهش می یابد.

به این ملکول جدید، آلرگوئید گویند مثل توکسوئید

تولرژنیسیته:

توانائی القا اختصاصی بی پاسخی به آنتی ژن را دارد.

دوز بالا و پایین آنتی ژن باعث تحمل و دوز اپتیمال باعث تحریک می شود. برخورد قبل از بلوغ لنفوسیت با آنتی ژن باعث تحمل به آن می شود.

جایگاه اتصال به اجزای ایمنی

(۱) اپی توپ:

کوچکترین واحد آنتی ژنیک که به پاراتوپ آنتی بادی وصل می شود یا در شیار TCR قرار می گیرد. از ۶-۳ آمینو اسید و ۶-۵ واحد قندی تشکیل شده است. اپی توپ، شاخص آنتی ژنیک هستند. هیدروفیل و دارای جنبش زیاد و مناطق فعال آنتی ژن هستند.

(۲) آگروتوپ:

جایگاهی از آنتی ژن که به حفره MHC متصل می شود و الزاماً مشابه اپی توپ نمی باشد.

نحوه عرضه و شناسایی اپی توپ:

TCR غالباً اپی توپ خطی پپتیدی را شناسایی می کند البته  $T\gamma\delta$  و NKT توسط ملکول  $CD_1$ ، قادر به شناسایی لیپیدها هستند. BCR قادر به شناسایی اپی توپ خطی، فضایی، قندی، پروتئینی، اسید نوکلئیکی، لیپیدی می باشد.

نکته: در APC طی عمل هضم و پردازش، اپی توپ فضایی از بین می رود و عرضه نمی شود. فقط اپی توپ خطی پپتیدی توسط MHC I و MHC II عرضه می شود.

اپی توپ اشتراکی:

در چند آنتی ژن بطور مشابه وجود داشته و موجب واکنش متقاطع می گردند.



اپی توپ خطی یا پیوسته یا ترتیبی :

از کنار هم قرار گرفتن چند اسید آمینه یا مونوساکارید بوجود می‌آیند. نسبت به حرارت، آنزیم و دناتورده شدن مقاوم هستند. غالباً داخلی (خارج از دسترس) هستند. قندها به فراوانی اپی توپ خطی و تکراری دارند.

اپی توپ فضایی یا شکلی یا ساختاری یا غیر پیوسته یا غیر ترتیبی:

به حرارت و آنزیم حساس و در اثر دناتورده شدن از بین می‌روند. در اثر اجتماع چند اسید آمینه در نقاط مختلف زنجیره پروتئینی در ساختمان سوم و چهارم بوجود می‌آیند. قند فاقد اپی توپ فضایی است. با تخریب اپی توپ فضایی عملکرد، ماهیت و ایمنوژنی پروتئین تغییر می‌کند. توسط BCR (نه TCR) شناسایی می‌شوند. اپی توپ فضایی سطحی (در دسترس)، هیدروفیل، جنبش زیاد و ایمنوژنی بیشتری دارد.

ویژگی اپی توپ‌های شناسایی شده توسط BCR

BCR، آنتی ژن محلول، غیر محلول با جنس پروتئین، پلی ساکارید، لیپیدی را شناسایی می‌کند. اپی توپ با ساختار خطی و غیر خطی و اپی توپ دست نخورده (Native) و دناتورده را شناسایی می‌کند.

ویژگی اپی توپ شناسایی شده توسط TCR

لنفوسیت T بواسطه گیرنده TCR، آنتی ژن پروسز شده در کنار MHC را شناسایی می‌کند. این اپی توپ‌ها در هنگام عرضه خطی، پپتیدی، دست نخورده یا دناتورده هستند. TCR به اپی توپ محلول و پلی ساکاریدی و به پپتید آزاد متصل نمی‌شود. بعضی لیپیدها و گلیکولیپیدها در کنار CD<sub>1</sub> توسط T سل شناسایی می‌شوند.

انواع اپی توپ‌ها:

(۱) اپی توپ غالب (Immuno dominant)

بیشترین پاسخ ایمنی را ایجاد می‌کند. در واکنش‌سازی اهمیت دارند.

(۲) اپی توپ ایمنی‌زا (Protective)

در صورت تحریک سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ علیه این اپی توپ‌ها، مصونیت ایجاد می‌شود. مثل ساخت آنتی‌بادی علیه کپسول یا پیلای باکتری‌ها.

(۳) اپی توپ عامل واکنش متقاطع



واکنش متقاطع ناشی از وجود چند اپی‌توپ مشترک در آنتی‌ژن‌های متفاوت است که ممکن است مفید یا مضر باشد. مثلاً در رماتیسم قلبی، آنتی‌بادی علیه استرپتوکوک پیوژن به علت شباهت با سارکوم قلبی باعث بیماری می‌شود. یا شباهت بین آبله گاوی و انسانی، باعث مصونیت متقاطع می‌شود.

#### هاپتن:

ملکول کوچک، ساده، با وزن ملکولی کم (کمتر از هزار دالتون)، دارای آنتی‌ژنیسیته و به تنهایی فاقد ایمنوژنیسیته است. هاپتن دارای اپی‌توپ است. اگر هاپتن به کریر متصل شود، ایمنوژنیسیته پیدا می‌کند و محرک قوی تولید آنتی‌بادی می‌شود. اتصال هاپتن به کریر، اتصال کووالانسی است. کریر، محرک ایمنی سلولار است. هاپتن مثل مواد شیمیایی، پلاستیکی، آرایشی شوینده و کریر مثل اوآلبومین، گاماگلوبولین و آلبومین سرم گاوری (BSA) می‌باشد.

در اثر اتصال هاپتن به کریر، ۳ اپی‌توپ شناسایی می‌شود:

(۱) شاخص هاپنتی: موجب تحریک تولید Ab ماژور می‌شود و بیشترین عوارض مربوط به تولید آنتی هاپتن است.

(۲) کونژوگه هاپتن-کریر: یک شاخص آنتی‌ژنیک جدید است و علیه آن آنتی‌بادی مینور ساخته می‌شود.

(۳) اپی‌توپ غیر قابل تغییر کریر: علیه آن آنتی‌بادی مینور ساخته می‌شود.

هاپتن می‌تواند حساسیت تیپ I، II، III، IV ایجاد کند. هاپتن به تنهایی ایجاد پاسخ نمی‌کند ولی همراه با کریر، پاسخ اولیه ایجاد می‌کند، اگر بار دوم با همان کریر، به عنوان آنتی‌ژن ایمنودومینانت شناخته می‌شود.

#### شرایط ایمنوژنی:

##### (۱) بیگانگی:

اولین و مهمترین شرط جهت ایمنوژنیسیته است. هر چه بیگانگی بیشتر، قدرت تحریک و میزان پاسخ بیشتر است. کاهش بیگانگی، با کاهش پاسخ و واکنش متقاطع همراه است.

هر چه فاصله فیلوژنیک بین دو گونه بیشتر باشد، میزان تفاوت ساختاری آنتی‌ژنیک بیشتر و بیگانگی بیشتر است.

##### (۲) وزن ملکولی:

هر چه وزن ملکولی بیشتر، ایمنوژنی هم افزایش می‌یابد.

بهترین ایمنوژنها، دارای وزن ملکولی صد هزار دالتون‌اند و مواد با وزن ملکولی کمتر از هزار دالتون، هاپتن یا غیر ایمنوژن هستند.

**هر گونه کپی و واگذاری به غیر شرعاً حرام است**



### ۳) بار الکتریکی:

بار الکتریکی به تنهایی، تعیین کننده ایمنوژنیسیته نیست ولی در اتصال آنتی ژن به MHC یا BCR اهمیت دارد. هر چه بار الکتریکی مخالف بیشتر باشد، افینیتی اتصال افزایش می یابد.

### ۴) راه ورود، دوز، کاربرد

دوز اپتیمال، بیشترین پاسخ ایمنی را از طریق بهترین راه تزریق ایجاد می کند.

دوز بسیار بالا یا کم آنتی ژن، تحمل ایجاد می کند.

استفاده از دوزهای تکراری به جای یک دوز منفرد، باعث تقویت پاسخ ایمنی می شود، این عمل تکرار یا بوستر موجب پولیفراسیون کلونال لنفوسیت T و B اختصاصی آنتی ژن می شود.

بهترین راه تزریق Id (Intradermal) است که در تزریق BCG و PPD استفاده می شود. تزریق زیر جلدی (SC) یا Subcutaneous، قویترین پاسخ ایمنی را ایجاد می کند زیرا آنتی ژن توسط سلول لانگرهانس جذب و در غده لنفاوی به T سل عرضه می شود و موجب تحریک ایمنی سلولار و همورال می شود.

تزریق داخل وریدی (IV)، غالباً با تحمل و شوک همراه است و استفاده نمی شود.

و روش خوراکی (Oral)، تجویز آنتی ژن از راه مجاری گوارشی است که بیشتر جهت مطالعه آلرژی به کار می رود. تجویز خوراکی آنتی ژن و سپس تلقیح آن منجر به تولرانس سیستمیک می شود که از این تولرانس در اجتناب از آلرژی به آلرژن های غذایی کاربرد دارد. از روش خوراکی برای واکسن فلج اطفال سابین و تحریک تولید SIgA استفاده می شود. یکی دیگر از روش های تزریق داخل صفاقی (IP) می باشد.

### ۵) هتروژنی و تنوع:

پروتئین ها به علت داشتن ۲۱ اسید آمینه دارای اپی توپ متنوع هستند و قندها به علت مونوساکارید ساده و تکراری، غیر متنوع بوده و ایمنی زایی کمتری دارند. هتروپلیمر از هموپلیمر ایمنی زایی بیشتری دارند. وجود اسید آمینه آروماتیک نیز باعث افزایش ایمنوژنی می شود.

### ۶) تجزیه پذیری

اساس ایمنوژنی یک آنتی ژن، وابسته به پروسز و عرضه آن است. ماکرومولکولی که تجزیه نشود، توسط MHC عرضه نمی شود و ایمنوژنیسیته کمی دارد مثل پلیمر اسید آمینه نوع D که تجزیه پذیر نیست.



ماکروملکول بزرگ و غیر محلول نسبت به ملکول کوچک و محلول ایمنوژن تر است چون به راحتی فاگوسیتوز و پروسز می شود. هر چه انعطاف پذیری، تنوع و تعداد واحدهای سازنده ماکروملکول بیشتر باشد، ایمنوژن تر است.

#### ۷) ثبات ساختمانی:

حفظ حداقل ثبات ساختمانی جهت واکنش با TCR و BCR برای یک ملکول آنتی ژن لازم است. لپید و اسید نوکلئیک از ثبات کمتری برخوردار هستند.

#### ۸) شکل فضایی

اولین فاکتور قابل شناسایی توسط BCR شکل فضایی ماکروملکول است و تغییر در این شکل (دنا توره شدن) باعث عدم شناخت توسط همان BCR اختصاصی اولیه می شود.

#### ادجوانت (یاور)

ترکیباتی که جهت افزایش ایمنوژنی همراه آنتی ژن بکار می روند. ادجوانت با آنتی ژن مخلوط و آنرا به حالت ذرات غیر محلول در می آورند که میزان فاگوسیتوز را افزایش می دهد. ادجوان بدون تغییر در ساختمان فضایی آنتی ژن، نیمه عمر افزایش و سرعت جذب را کاهش می دهد تا آنتی ژن مدت بیشتری در معرض سیستم ایمنی باشد. در صورتیکه آنتی ژن محلول، ایمنوژنیسیته کم باشد یا برای واکنش توکسوئیدی می توان از ادجوانت استفاده کرد.

برای آنتی ژن غیر محلول با ایمنوژنیسیته زیاد یا برای واکنش زنده یا تخفیف حد یافته از ادجوانت استفاده نمی شود.

#### میتوژن:

موادی که میتوز را در سلولها تحریک می کنند. میتوژن بطور غیر اختصاصی عامل تکثیر پلی کلونال لنفوسیت T و B هستند. فیتوهماگلو تینین (PHA) و کونکاناوالین، میتوژن T سل و قابل استفاده در LTT هستند. دوز بالای LPS، میتوژن B سل است و PWM، میتوژن پلی کلونال T و B سل است.

میتوژن توسط BCR و TCR شناسایی نمی شود و قویتر از آنتی ژن پروتئینی است.



## سوپر آنتی ژن:

ابر آنتی ژن پروتئینی باکتریال یا ویروس هستند به ناحیه  $CDR_4$  از زنجیره  $V\beta$  در ملکلول TCR متصل و موجب تحریک T می شود و از طرف دیگر هم به زنجیره  $\alpha$  از MHC II متصل هستند.

سوپر آنتی ژن در میزان کم و درون بدون پروسز و در ماهیت طبیعی محرک لئوسیت ها هستند. وزن ملکولی آنها بین ۲۷-۲۲ کیلودالتون است اما آنتی ژن کلاسیک وزن متغیرتری دارند. میل پیوندی اتصال آنتی ژن کلاسیک بیشتر از سوپر آنتی ژن است اما سوپر آنتی ژن ۲۰-۵٪ لئوسیت T خون محیطی را تحریک می کند. عوارض مهم سوپر آنتی ژن به TNF و  $IL_2$  مربوط است که منجر به توکسیسیتی سیستمیک می شود. سوپر آنتی ژن علاوه بر فعال شدن لئوسیت ها، موجب تکامل، بلوغ لئوسیت در تیموس و القا گزینش منفی تیموسیت های دارای TCR  $V\beta$  می شود.

پاسخ به سوپر آنتی ژن، خود محدود شونده است و اغلب T سل ها بدون تمایز به خاطره شدن، آپوپتوز می شوند یعنی باعث مصونیت از ایجاد خاطره سلولار نمی شوند.

سوپر آنتی ژن برونزاد، پروتئین محلول مترشحه توسط باکتری مثل اگزوتوکسین ها می باشند.

سوپر آنتی ژن درونزاد، پروتئین های دیواره سلولی بوده که بوسیله ویروس های معینی در سلول آلوده پستانداران کد می شوند.

## سلول های سیستم ایمنی اکتسابی

### ۱- لئوسیت ها:

دو ویژگی اختصاصی بودن و خاطره ایمنی اکتسابی بواسطه لئوسیت ها است. دارای گیرنده اختصاصی با میل پیوندی زیاد برای آنتی ژن هستند و سلول های دیگر، این گیرنده های اختصاصی را ندارند.

- لئوسیت B: در B.M تولید و تکامل می یابند. شامل B فولیکولی، B مارژینال زون،  $B_1$  هستند.

- لئوسیت T از B.M منشا و در تیموس بلوغ می یابند شامل TH، CTL، Treg و  $T\gamma\delta$  هستند. از طریق نوترکیبی سوماتیک در DNA، تنوع فراوان در گیرنده اختصاصی آنها حاصل می شود.

### انواع لئوسیت بر اساس سابقه مواجهه با آنتی ژن:

- لئوسیت مبتدی: T و B بالغ که از ارگان لئواری زایا مهاجرت نموده ولی هنوز با آنتی ژن برخورد نکرده اند. در مرحله G. از چرخه سلولی هستند. به لئوسیت فعال شده، لئوپلاست گویند.



- لنفوسیت اجرایی:

لنفوسیت مبتدی پس از برخورد به آنتی ژن فعال شده، تبدیل به لنفوپلاست و بعضی از آنها لنفوسیت اجرایی می شوند یعنی قادرند عامل بیگانه را از طریق حذف نمایند.

TH، CTL و B سل تولید کننده آنتی بادی، سلول اجرایی هستند. بیان CD25 و MHC II از دیگر نشانه های سلول اجرایی T و B است. سلول B ترشح کننده آنتی بادی با داشتن شبکه آندوپلاسمی خشن و گلژی واضح به نام پلاسموسیت خوانده می شود.

- لنفوسیت خاطره:

این سلول ها، سال ها پس از حذف آنتی ژن بقا یافته و بصورت فعال اما خاموش یا با تکثیر خیلی آهسته هستند. B سل مبتدی IgM و IgD در سطح سلول دارد اما B سل خاطره IgG، IgA، IgE و CD27 دارد. T سل مبتدی و اجرای CD45 RO و T خاطره CD45 RA دارد. T خاطره، نیمه عمر طولانی، آستانه تحریک پایین، پاسخ ثانویه سریع و شدیدتر دارد. T خاطره، ۲ گروه T خاطره مرکزی و T خاطره اجرایی می شود. - T خاطره مرکزی، دارای قدرت تکثیر زیاد و فعالیت کمکی برای B سل است. - T خاطره اجرایی، قادر به مهاجرت به جایگاه عفونت است. CCR7 و سلکتین L- را بروز می دهد و با تبدیل شدن به T سل اجرایی، به حذف عامل بیگانه کمک می کند.

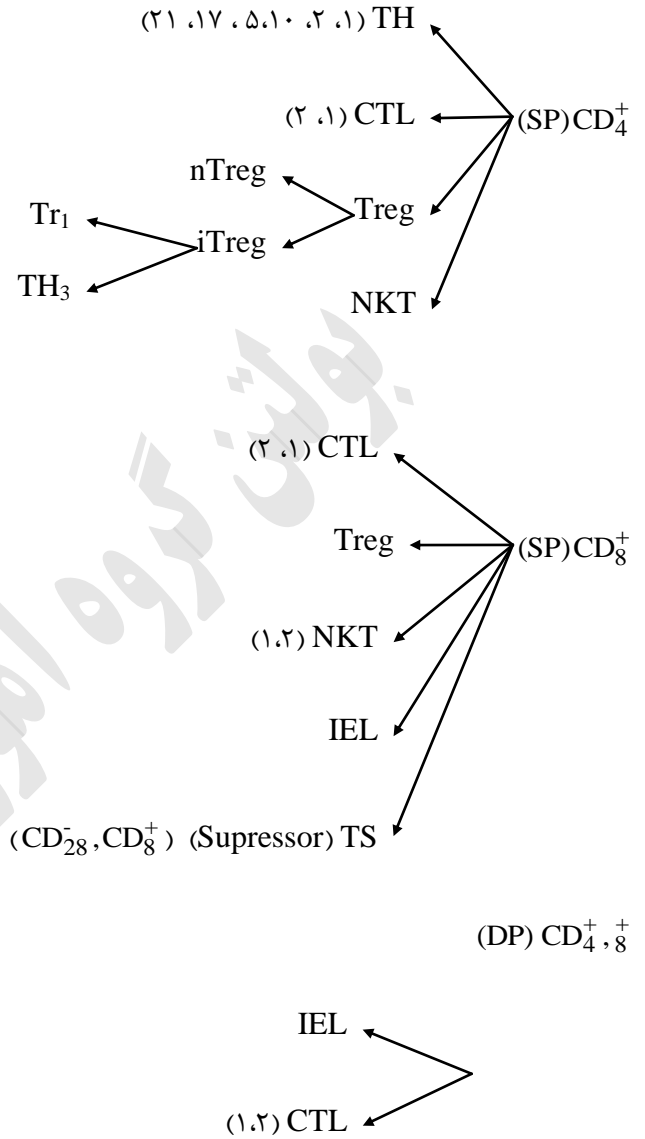
۲) APC

سلول عرضه کننده Ag به لنفوسیت هستند و نقش محوری در القا فعالیت TH در ایمنی اکتسابی دارند.

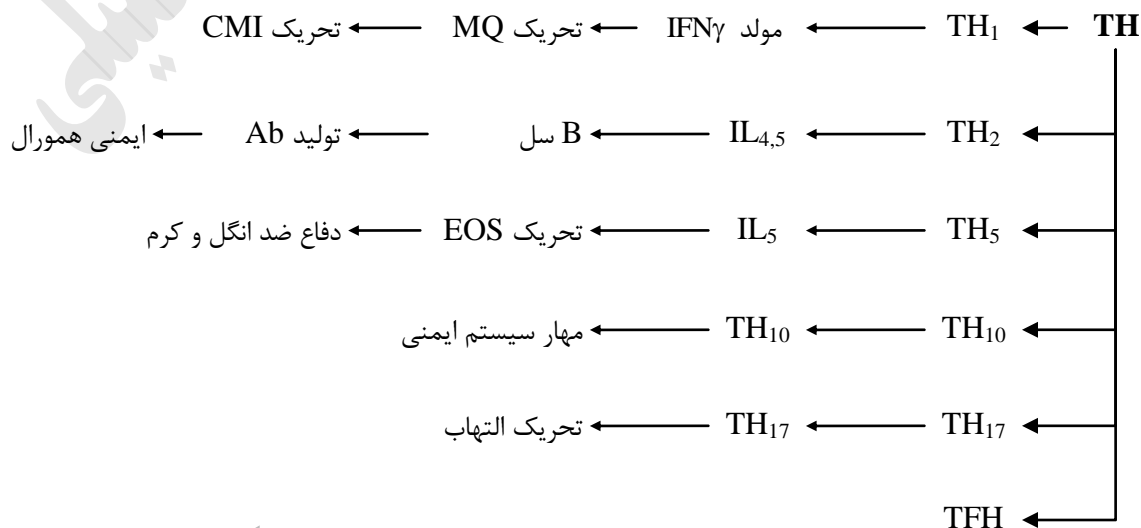
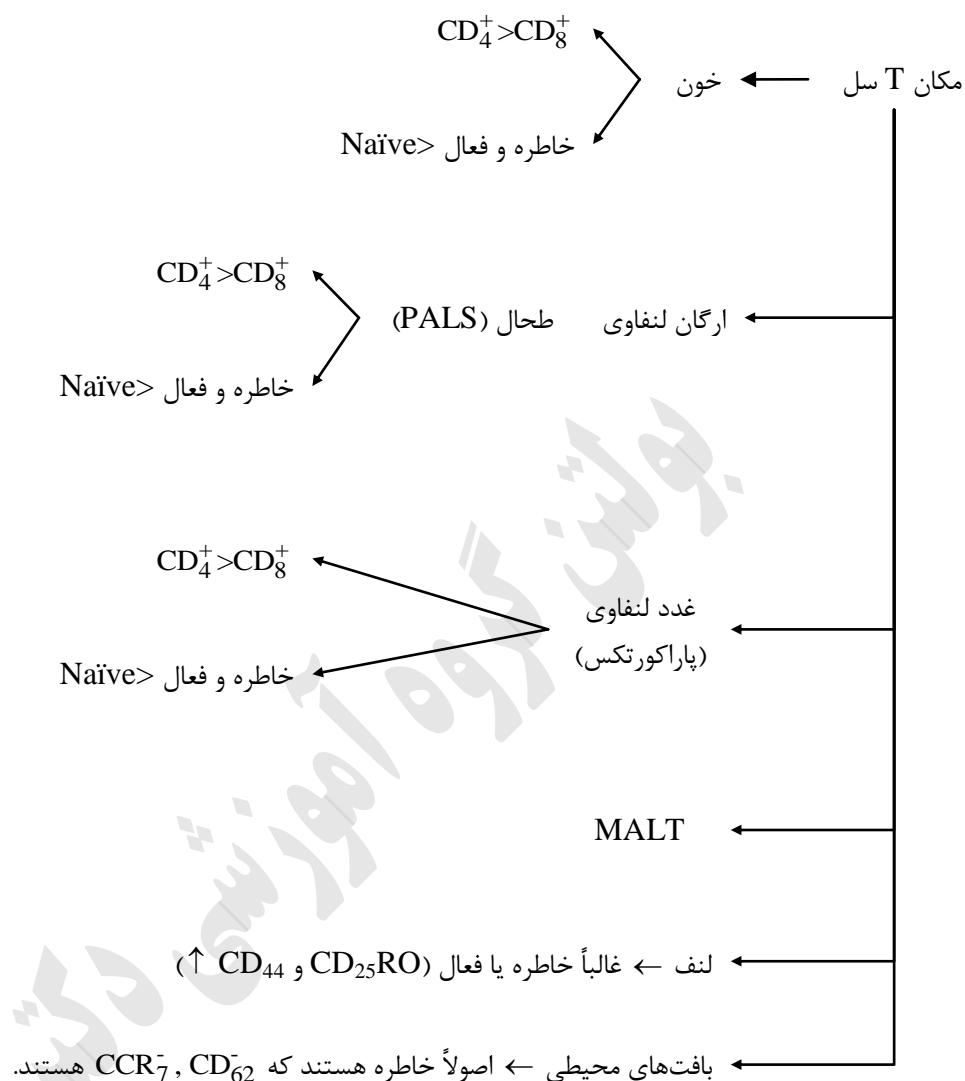




انواع T سل از نظر CD<sub>4</sub> و CD<sub>8</sub>:



بولتن گروه آموزشی دکتر خلیلی



هر گونه کپی و واگذاری به غیر شرعاً حرام است