

آنتی ژن و ایمونوژن

هر ماده‌ای که بتواند به طور اختصاصی به ملکول آنتی بادی و یا گیرنده سلول T متصل شود آنتی ژن (antigen) نامیده می‌شود. تقریباً همه انواع ملکول‌های بیولوژیک مانند قندها، لیپیدها، هورمون‌ها و ماکرو ملکول‌هایی مانند کمپلکس‌های کربوهیدراتی، فسفولیپیدی، اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها می‌توانند به عنوان آنتی ژن عمل نموده به آنتی بادی وصل شوند. اما تقریباً فقط پپتیدها قدرت اتصال به گیرنده سلول T (T cell receptor, TCR) را دارا هستند.

برخی ملکول‌ها با وجود توانایی در اتصال به آنتی بادی اما ممکن است قدرت تحریک لنفوسیت‌های B و ایجاد پاسخ ایمنی را نداشته باشند از این رو اصطلاح ایمونوژن نیز تعریف می‌گردد. ایمونوژن (immunogen) به ملکول‌هایی گفته می‌شود که می‌توانند سبب تحریک پاسخ ایمنی گردند. بنابراین هر ماده‌ای که بتواند باعث ایجاد پاسخ ایمنی در بدن گردد ایمنی‌زا (immunogenic) است و به خاصیتی از ماده که بواسطه آن پاسخ ایمنی ایجاد می‌گردد نیز ایمونوژنیسیته یا ایمنی‌زایی (immunogenicity) گفته می‌شود. در صورت ورود یک ماده ایمونوژن به بدن و برخورد با لنفوسیت‌ها پاسخ ایمنی القا می‌گردد که به تحریک ایجاد پاسخ ایمنی ایمونیزاسیون (Immunization) گفته می‌شود. ایمونیزاسیون به طور تجربی در مدل‌های آزمایشگاهی و یا در انسان قابل ایجاد است. در واقع در صورت تزریق یا ورود هر ماده ایمونوژن به بدن پاسخ ایمنی می‌تواند ایجاد گردد. حاصل این ایمونیزاسیون می‌تواند فعال شدن لنفوسیت‌های B و تولید آنتی بادی یا فعال شدن سلول‌های T و ایجاد سلول‌های عملکردی (Effector) باشد.

به مجموعه آنتی بادی‌های اختصاصی در خون که در طی ایمونیزاسیون ایجاد می‌شوند آنتی سرم (antisera) و به علمی که این مجموعه آنتی بادی‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهد سرولوژی (Serology) گفته می‌شود.

برخی ملکول‌های شیمیایی کوچک قادر به اتصال به آنتی بادی هستند اما به تنهایی نمی‌توانند سلول‌های B را فعال نمایند یعنی ایمونوژن نیستند. در صورت تزریق این مواد به حیوانات آزمایشگاهی در بدن آنها آنتی بادی تولید نمی‌گردد. اما اگر چنین ملکول‌هایی را قبل از ایمونیزه کردن به ماکرو ملکول‌های پروتئینی متصل نمایند در این صورت آنتی بادی بر علیه آنها تولید خواهد شد. در این سیستم به ملکول کوچک هاپتن (Hapten) و به ماکرو ملکول پروتئینی، حامل (carrier) گفته می‌شود. مجموعه هاپتن - حامل بر خلاف هاپتن آزاد می‌تواند به عنوان یک ایمونوژن عمل نماید.

با توجه به موارد فوق تقریباً بیشتر ملکول‌ها (به تنهایی یا همراه با حامل) قادر به ایجاد پاسخ ایمنی در بدن هستند. اما از میان ملکول‌های مختلف، پروتئین‌ها به نسبت سایرین قادر به ایجاد پاسخ ایمنی قویتری می‌باشند. این امر بدین لحاظ است که پروتئین‌ها قادر هستند که سلول‌های T را فعال نمایند و فعال شدن سلول‌های T در ایجاد خاطره ایمنی ضروری است. سلول‌های T فقط وقتی می‌توانند آنتی ژن را شناسایی کنند که آنتی ژن به صورت پپتیدهای کوچک به ملکول‌هایی تحت عنوان ملکول‌های سازگاری نسبی MHC (Major histocompatibility antigen)، متصل گردد. یعنی پروتئین‌ها به پپتیدهای کوچکی شکسته می‌شوند و در کنار ملکول‌های MHC قرار می‌گیرند و سپس این مجموعه توسط سلول‌های T شناسایی می‌گردد. در مورد مجموعه هاپتن - حامل نیز همان پپتیدهای حامل هستند که توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند و می‌توانند با فعال کردن سلول‌های T و کمک آنها به سلول‌های B سبب تولید آنتی بادی بر علیه هاپتن گردند.

در این حالت لنفوسیت‌های B به هاپتن متصل و مجموعه هاپتن و حامل را وارد خود می‌نمایند. سپس حامل را به قطعات پپتیدی شکسته و در کنار ملکول‌های MHC به سلول‌های T ارائه می‌نمایند. سلول‌های T با شناسایی حامل فعال شده، موجبات فعال شدن سلول B اختصاصی هاپتن را فراهم می‌آورند. بدین ترتیب سه نوع آنتی بادی در این سیستم قابل تولید است. آنتی بادی بر علیه هاپتن، آنتی بادی بر علیه حامل و آنتی بادی بر علیه اپی توپهای جدید حاصل از اتصال حامل و هاپتن. مثلاً دیگر ورود نیکل به

پوست است که در صورت ورود به بدن به پروتئین‌های موجود در آن ناحیه متصل می‌شود و باعث بروز پاسخ ایمنی می‌گردد. باید توجه نمود که این نوع آلرژی به نیکل به دلیل بروز پاسخ بر علیه نیکل نیست بلکه بدلیل ترکیب نیکل و پروتئین‌های پوست است که منجر به بروز اپی توپهای جدیدی میگردد. علت بروز پاسخ ایمنی بر علیه پنی سیلین نیز که در برخی افراد مشاهده می گردد همان اتصال پنی سیلین (هپتن) به پروتئین‌هایی مثل آلبومین (حامل) می باشد.

عوامل مؤثر بر ایمنی زایی

ماهیت شیمیایی ملکول: مواد معدنی (inorganic) قادر به ایجاد پاسخ ایمنی در بدن نیستند و تاکنون تولیدآنتی بادی علیه آنها گزارش نشده است. علت این امر آن است که معمولاً این مواد دارای وزن ملکولی بسیار کم هستند و دیگر آنکه از نظر تکاملی بدلیل آنکه بیشتر خطرات ناشی از مواد ارگانیک (آلی) عفونی می‌باشد لذا تکامل در جهت شناسایی ترکیبات آلی پیشرفته است. از مواد آلی نیز برخی که دارای وزن ملکولی بسیار کوچک باشند قابلیت ایجاد پاسخ ایمنی را ندارند و به عنوان **هپتن** عمل می‌کنند. اما ملکول‌های آلی بزرگ (ماکرو ملکول‌ها) و بخصوص پروتئین‌ها قدرت ایمنی زایی دارند و گفته می‌شود که تقریباً تمام پروتئین‌ها ایمونوژن هستند. پروتئین‌هایی که بطور طبیعی وجود دارند و یا آنهایی که به صورت صناعی ساخته می‌شوند و پپتیدها همگی دارای قدرت ایمنی زایی می‌باشند. در یک پروتئین در صورت وجود اسیدهای آمینه آروماتیک (حلقوی) مانند تیروزین قدرت ایمنی زایی افزایش می یابد. در صورتیکه اگر اکثر اسیدهای آمینه یک ملکول غیر حلقوی باشند قدرت ایمنی زایی ضعیفتر است.

پیچیدگی ساختمانی: ملکول‌هایی که دارای پیچیدگی بیشتری هستند ایمونوژن‌های بهتری هستند. اگر پروتئین از زیر واحدهای مشابه تشکیل شده باشد و یا مثلاً یک رشته پپتیدی از یک نوع اسید آمینه باشد (هموپلی‌مر) آنتی ژن خوبی نیست و ممکن است حتی آنتی بادی علیه آن تولید نگردد. بطور کلی هر چه تنوع در واحدهای تشکیل دهنده ملکول بیشتر باشد ایمنی زایی آن افزایش می‌یابد.

اندازه ملکول: ملکول‌های کوچک مانند اسیدهای آمینه یا منوساکاریدها اصلاً ایمونوژن نیستند مگر آنکه به صورت هپتن در نظر گرفته شوند. گفته می‌شود ملکول‌هایی با وزن ملکولی کمتر از 6 کیلودالتون فاقد قدرت ایمنی زایی می‌باشند اما ملکول‌هایی که وزن ملکولی آنها بیشتر از 10 کیلودالتون است معمولاً قدرت القای پاسخ ایمنی را دارند. ایمونوژن‌های خوب معمولاً وزن ملکولی 100 کیلودالتون به بالا دارند. البته استثنایی در این مورد وجود دارد.

بیگانگی (Foreignness): هنگامی که یک ایمونوژن وارد بدن میزبان می‌گردد هر چه شباهت بیشتری با پروتئین‌های آن میزبان داشته باشد ایمونوژن ضعیفتری است. مثلاً کلاژن ایمونوژن ضعیفی است چرا که در میان گونه‌های مختلف تفاوت ملکولی کمی در آن به چشم می‌خورد. در حالیکه ملکول‌های MHC ایمونوژن‌های قوی هستند چون در گونه‌های مختلف اختلاف نسبتاً زیادی دارند. در این ارتباط مسلماً فاصله فیلوژنیک بین گونه‌ها در شباهت یا تفاوت موجود بین ملکولها تاثیر گذار است.

تا اینجا عوامل ذکر شده مؤثر بر ایمنی زایی ملکول بیشتر مربوط به خواص آن ماده بود لیکن عوامل دیگری نیز وجود دارد که در ایجاد پاسخ ایمنی و شدت آن مؤثر می‌باشند. این عوامل شامل موارد زیر است.

مقدار آنتی ژن ورودی جهت ایجاد پاسخ: هر آنتی ژن دارای یک دوز مناسب و اپتیمم برای ایجاد قویترین پاسخ ایمنی می‌باشد. غلظت بیش از حد کم یا زیاد یک آنتی ژن ممکن است نتواند لنفوسیت‌ها را فعال نماید و لذا پاسخ ایمنی ایجاد نمی‌شود. مسلماً این امر وابسته به نوع آنتی ژن و دفعات ورود آن می‌باشد ممکن است یک آنتی ژن با یک دوز ایمونوژن قوی باشد ولی آنتی ژن دیگر باید به دفعات تزریق گردد. آزمایشات نشان داده است که در مقادیر بسیار کم و بسیار زیاد آنتی ژن پاسخ ایمنی ایجاد نمی‌شود. به عدم ایجاد پاسخ نسبت به آنتی ژن تحمل یا تولرانس (Tolerance) گفته می‌شود. همانطور که ذکر شد تولرانس در مقادیر کم

آنتی ژن (Low dose tolerance) و در مقادیر زیاد آنتی ژن (High dose tolerance) می‌تواند اتفاق افتد. عوامل مختلف در بروز پدیده تولرانس دخالت دارد که بعداً توضیح داده می‌شود.

دفعات ورود آنتی ژن به بدن: هنگامی که یک پروتئین یا مجموعه هاپتن- حامل برای اولین بار چه به صورت تزریقی و چه به صورت طبیعی در اثر عفونتها وارد بدن گردد پاسخ ایمنی اولیه‌ای در بدن ایجاد می‌شود که به آن ایمونیزاسیون اولیه گفته می‌شود. در این حالت گفته می‌شود که فرد Prime شده است. ورود آنتی ژن برای بار دوم پاسخ ایمنی ثانویه را سبب می‌شود. هر بار که آنتی ژن تزریق گردد پاسخ قویتری ایجاد می‌شود. نهایتاً تزریقات مکرر آنتی ژن جهت ایجاد یک پاسخ ایمنی قوی می‌تواند سبب هیپرایمونیزاسیون (Hyperimmunization) گردد.

مسیر ورود آنتی ژن: در صورتیکه آنتی ژن از طریق دهان وارد گردد به لحاظ وجود آنزیم‌های معده قبل از جذب به خون تخریب می‌گردد. به همین دلیل غذا که حاوی بسیاری از آنتی ژن‌ها می‌باشد در حالت طبیعی قدرت ایمنی‌زایی ندارد. ورود آنتی ژن از این مسیر به ندرت موجب پاسخ ایمنی می‌گردد اما ورود آنتی ژن از مسیرهای دیگر (Parenteral) معمولاً می‌تواند سبب پاسخ ایمنی گردد. در مدل‌های تجربی آنتی ژن را به صورت‌های مختلف می‌توان به بدن تزریق نمود. تزریق آنتی ژن به داخل پوست (Intradermal)، زیر پوست (Subcutaneous)، داخل عضله (Intramuscular)، صفاق (Intraperitoneal) و عروق (Intravascular) امکان پذیر است. در تزریقات داخل پوستی، زیر پوستی و داخل عضله معمولاً آنتی ژن جهت ایجاد پاسخ ایمنی به نزدیکترین غده لنفاوی ناحیه می‌رود در حالیکه در تزریقات داخل عروقی و صفاقی آنتی ژن بیشتر در طحال تجمع می‌یابد.

ژنتیک میزبان: ژنتیک میزبان نوع و مقدار پاسخ ایمنی را مشخص می‌نماید. در این رابطه ژن‌های MHC نقش اساسی دارند. همچنین ژن‌های BCR و TCR موجود در فرد موثر است.

همراه نمودن آنتی ژن یا مواد یاور (adjuvants): یاور (آدجوان) شامل موادی هستند که در صورت همراهی با آنتی ژن به طور غیراختصاصی پاسخ ایمنی نسبت به آنتی ژن را افزایش می‌دهند.

یاورها با آنتی ژن پیوند خاصی ایجاد نمی‌کنند اما به شکلهای مختلف باعث افزایش پاسخ ایمنی نسبت به آنتی ژن می‌گردند. نحوه عمل یاورهای مختلف به شرح زیر است:

الف – تبدیل آنتی ژنهای محلول به ذره‌ای تا زودتر توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن گرفته شوند. مانند جذب آنتی ژن به ذرات کلئیدی آلومینیوم هیدروکسید (alum).

ب- طولانی نمودن حضور آنتی ژن از طریق آزاد نمودن تدریجی آن مانند ایجاد امولسیون با استفاده از یاورهای روغنی. در این حالت زمان حضور آنتی ژن از چند روز تا چند هفته افزایش می‌یابد. آدجوان فروند (Freund's Adjuvant) چنین عملی را انجام می‌دهد.

ج- افزایش پیامهای کمک تحریکی مانند حضور باکتری کشته سل در آدجوان کامل فروند که سبب فعال شدن ماکروفاژها و بیان B7 و IL-1 β می‌گردد.

د- تحریک تکثیر لنفوسیت‌ها مانند پلی ریبونوکلئوتیدها و لیپوپلی ساکاریدها که به طور غیر اختصاصی لنفوسیت‌ها را تحریک و باعث افزایش تعداد آنها می‌گردند.

ساختار آنتی‌ژن‌ها

در حالت کلی ماکرومولکولها بسیار بزرگتر از ناحیه اتصال آنتی‌ژن در یک مولکول آنتی‌بادی هستند. از چنین مولکول بزرگی فقط قسمتهایی از آن به آنتی‌بادی یا TCR می‌تواند متصل شود. به این نواحی اپی‌توپ (epitope) یا شاخص آنتی‌ژنی (Antigenic determinant) گفته می‌شود. اپی‌توپها می‌توانند ساختار خطی (Linear) یا فضایی (Conformational) داشته باشند. شاخص‌های خطی یا ممتد شامل ۴-۸ آمینواسید یا قند در ساختار اول مولکولها هستند درحالیکه شاخص‌های فضایی در ساختار دوم، سوم و چهارم مولکول یافت می‌شوند که در اثر تاخوردگی مولکول در کنار هم قرار می‌گیرند و با دنا‌تور کردن مولکول این ساختار از هم گسسته می‌شود. سلولهای T تنها قادر به شناسایی شاخصهای خطی پروتئینها هستند که پس از پردازش مولکول ایجاد می‌شوند. در اینحالت حتی شاخصهای مخفی که در درون مولکول قرار دارند نیز در اثر پردازش ظاهر می‌گردند. این درحالیست که سلولهای B علاوه بر شناسایی اپی‌توپهای خطی سطح مولکول قادر به شناسایی اپی‌توپهای فضایی نیز می‌باشند.

ماکرومولکولها بطور معمول دارای چندین اپی‌توپ هستند که هر کدام از این اپی‌توپها می‌تواند به یک آنتی‌بادی متصل شود. وجود شاخص‌های یکسان متعدد در یک آنتی‌ژن، چندین ظرفیتی (polyvalent) یا چند ظرفیتی (multivalent) نامیده می‌شود. معمولاً اپی‌توپهای متعدد اکثر پروتئین‌های کروی یکسان نیستند و لذا این ملکولها پلی‌والان نیستند در صورتیکه در پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک، اپی‌توپهای یکسانی در فواصل منظم قرار گرفته‌اند که به این ملکولها پلی‌والان گفته می‌شود. این ملکولها می‌توانند باعث تجمع گیرنده آنتی‌ژنی سطح لنفوسیت B گردند و این سلول را فعال نمایند.

آرایش فضایی اپی‌توپهای فضایی مختلف بر روی یک ملکول پروتئینی ممکن است بر اتصال آنتی‌بادیها تأثیر گذارد و هنگامیکه شاخص‌ها از نظر فضایی به خوبی از هم جدا شده باشند دو ملکول آنتی‌بادی مجزا می‌توانند به یک آنتی‌ژن پروتئینی متصل شوند بدون آنکه بر هم تأثیر بگذارند. چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی ندارند (non-overlapping). زمانی که دو شاخص نزدیک هم باشند، اتصال آنتی‌بادی به شاخص اول ممکن است با اتصال آنتی‌بادی به شاخص دوم تداخل فضایی ایجاد کند، چنین شاخص‌هایی با هم همپوشانی دارند (overlapping). شاخص‌های خطی در پروتئین‌های چین خورده طبیعی به شرطی می‌توانند در دسترس آنتی‌بادیها قرار گیرند که در قسمت سطحی آن یا در ناحیه‌ای با ساختار فضایی گسترده واقع شده باشند.

آنتی‌ژن‌های وابسته و مستقل از سلولهای T

بسیاری از آنتی‌ژنهای غیرپروتئینی نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها، تولید آنتی‌بادی را در فقدان کمک سلولهای T تحریک می‌کنند و این آنتی‌ژنها به نام مستقل از تیموس یا مستقل از T (T independent, Ti) نامیده می‌شوند. مهمترین آنتی‌ژنهای Ti شامل پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک هستند که همگی آنها پاسخ‌های آنتی‌بادی اختصاصی در حیوان فاقد سلول T را تحریک می‌کنند. این آنتی‌ژنها نمی‌توانند پردازش شوند و همراه ملکولهای MHC عرضه شوند و در نتیجه نمی‌توانند بوسیله سلولهای TH مورد شناسایی قرار گیرند. بر اساس آزمایشات انجام شده در موش، این آنتی‌ژنها را به دو گروه تقسیم می‌کنند (Ti-1 و Ti-2).

آنتی‌ژنهای Ti-2 که پلی‌والان هستند و از تعداد زیادی اپی‌توپهای یکسان تشکیل شده‌اند. چنین آنتی‌ژنهای چند ظرفیتی باعث بیشترین اتصال متقاطع آنتی‌بادی غشایی بر سطح لنفوسیت‌های B اختصاصی و در نتیجه فعال شدن آنها می‌شوند بدون آنکه نیازی به سلولهای T داشته باشند. پلی‌ساکاریدها و سایر آنتی‌ژنها که در بالا ذکر شد در این گروه قرار می‌گیرند. اهمیت آنتی‌ژنهای Ti در آن است که بیشتر پلی‌ساکاریدهای کپسول باکتریها در این گروه هستند و لذا ایمنی هومورال مکانیزم اصلی مقابله با این عوامل است.

آنتی‌ژنهای Ti-1 که نمونه مشخص آن در موش LPS می‌باشد که بدون نیاز به هر سلول دیگری لنفوسیت‌های B را تحریک می‌نماید. LPS یا اندوتوکسین که جزء اصلی دیواره سلولی بیشتر باکتری‌های گرم منفی می‌باشد در غلظت‌های کم تولید آنتی‌بادی اختصاصی را تحریک می‌نماید اما در غلظت‌های بالا یک فعال کننده پلی‌کلونال سلول B است و رشد و تکثیر سلول‌های B را بدون اتصال به آنتی‌بادی غشایی تحریک می‌کند. مکانیزم این امر از طریق اتصال به گیرنده‌هایی تحت عنوان TLR4 می‌باشد که بعداً توضیح داده می‌شود. قابل ذکر است که LPS در انسان فعال کننده پلی‌کلونال سلول B نیست هر چند در اکثر گونه‌ها فعال کننده قوی ماکروفاژ است. با توجه به توانایی این آنتی‌ژن‌ها در تحریک سلول‌های B به تکثیر، به آنتی‌ژنهای Ti-1 میتوز‌های سلول B نیز گفته می‌شود. میتوز ماده‌ای است باعث القای میتوز در سلول و تکثیر آن می‌گردد.

آنتی‌ژنهای Ti-1 هر دو گروه سلول‌های بالغ و نابالغ B را تحریک می‌کند در حالیکه پلی‌ساکاریدها (Ti-2) فقط سلول‌های بالغ B را تحریک می‌نمایند و به همین خاطر نوزادان بخوبی نمی‌توانند بر علیه پلی‌ساکاریدها آنتی‌بادی بسازند چون بیشتر سلول‌های B آنها نابالغ است. مشاهده شده که بیشتر پاسخ بر علیه Ti-2 بوسیله سلول‌های CD5⁺B انجام می‌گیرد. یقیناً مهمترین فعالیت سلول‌های CD5⁺B تولید آنتی‌بادی علیه پلی‌ساکاریدها است. قابل ذکر است که پاسخ به آنتی‌ژنهای Ti-2 توسط سیتوکاین‌ها و سلول‌های T قابل تقویت است.