

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین‌ها

ایمونوگلوبولین یا آنتی بادهای مولدی هستند که از نظر شیمیایی گلیکوپروتئین می‌باشند. و ۲۵٪ پروتئین‌های پلاسما را تشکیل می‌دهند و اختصاصی همورال هستند. هرگاه سرم خون را با استفاده از دستگاه الکتروفورز مورد تجزیه قرار دهیم پروتئین‌های سرم به چندین جزء مختلف تفکیک می‌شوند که این اجزاء عبارتند از: آلبومین، آلفاگلوبولین، بتاگلوبولین و گاماگلوبولین. قسمت اعظم آنتی بادیها در زمره گاماگلوبولین، و بخش کمتره جزء بتاگلوبولین سرم می‌باشند. در سال ۱۹۶۴ میلادی در یک کمیته بین المللی تقسیم گرفته شده که تمام پروتئین‌های کرم که خاصیت آنتی بادیها را دارند کلمه ایمونوگلوبولین (Immuno Globulin) اطلاق شود که با حرف Ig نشان می‌دهند. آنهایی که بیشتر در منطقه گاما هستند IgA, IgG و کمی که در منطقه بتا هستند IgD و IgM و IgE می‌باشند. این مولکول‌ها در دستگاه گلژی، رتیکیلولاندوپلاسمیک، پلاسما، مایع میان‌بافتی ترشحات داخلی و خارجی و سطح سلول‌ها دیده می‌شوند.

- جدا سازی و الکتروفورز آنتی‌بادی‌ها :

بعد از جداسازی سرم از خون و الکتروفورز آن در PH قلیایی (۸/۲) پنج جزء طبیعی و عمده مشاهده خواهد شد. کندترین جزء آن به سمت آند که مهاجرت می‌کند گاما گلوبولین است. باند گاماگلوبولین به دنبال تحریک ایمونولوژیک با بعضی بیماری‌های اتوایمنی افزایش می‌یابد. فعالیت مرتبط با آنتی بادی نه تنها با جزء گاما گلوبولینی بلکه در ناحیه ای با خاصیت آندی کمی بیشتر نیز وجود دارد. سپس تمام پروتئین‌های کروی با فعالیت آنتی بادی به طور کلی ایمونوگلوبولین نامیده می‌شود.

دسته هتروژنی از مولکول‌های ایمونوگلوبولین با بارهای الکتریکی کمی متفاوت به واسطه قاعده پهن قله‌های (Peak) تشکیل شده در الکتروفورز نمایان می‌شوند.

IgE از نظر حرکت مشابه IgD است اما به علت غلظت کم نشان داده نمی‌شوند.

IgG بیشترین ناهمگونی را از نظر بار نشان می‌دهد اما سایر رده‌ها، قابلیت حرکت محدودتری در مناطق β و گاما دارند.

- ساختمان :

آنتی بادی از دو رشته‌ی سبک (L) و دورشته‌ی سنگین (H) در هر واحد مونومریک ساخته شده‌اند. هر رشته دارای یک

انتهای آمینی (n ترمینال) و یک انتهای کربوکسیلی (C ترمینال) است. این رشته‌ها توسط باندهای دی سولفید به هم متصل می‌شوند.

حدود ۸۴-۹۶٪ آنتی بادی را پروتئین و باقی مانده (۴-۱۶٪) را قند تشکیل می‌دهد پس چون آنتی بادی عمدتاً از جنس پروتئین می‌باشد می‌تواند بعنوان یک ایمونوژن قوی عمل کند؛ زیرا دارای وزن مولکولی بالا، تنوع و قابلیت تجزیه، پروسز و عرضه است.

- کلاس آنتی بادی ها :

انواع ایمونوگلوبولین‌ها را در افراد یک گونه بر اساس اختلاف در ساختار ثابت زنجیره سنگین به ۵ کلاس تقسیم می‌شود.

این ۵ کلاس عبارتند از : IgE, IgD, IgA, IgG, IgM.

زیر کلاس (Sub class) :

به تقسیمات جزئی تر کلاس‌های مختلف آنتی بادی می‌گویند بر اساس تفاوت در ساختمان آنتی ژنیک، حرکت الکتروفورزی، فعالیت بیولوژیک، لولا : IgG, IgA به زیر کلاس‌های IgG₄, IgG₃, IgG₂, IgG₁, IgA₂, IgA₁ تقسیم می‌شوند.

تیپ (Type) :

بر اساس اختلاف در ناحیه ثابت زنجیره سبک، دو تیپ از این زنجیره‌ها به نام تیپ K (کاپا) و تیپ λ (کامبدا) تشکیل می‌شود.

مقایسه ساختمان آنتی بادی غشایی و ترشحی

هر آنتی بادی مونومر از دو رشته سبک و دو رشته سنگین ساخته شده است که توسط پیوندهای دی سولفید به هم متصل شده اند. IgD, IgM به طور غشایی همراه با $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ در سطح لنفوسیت B دیده می شوند.

در تمام زنجیره های سبک و سنگین به واسطه باند های دی سولفید درون زنجیره ای و بین دومن هایی به وجود می آید که حالت گلوبولار به آنتی بادی داده و عامل مقاومت مولکول آنتی بادی هستند. هر یک از زنجیره های سبک و سنگین دارای یک دومن متغیر بوده و بقیه ی دومن ها ثابت می شوند. آنتی بادی ها مولکول هایی دو عملکردی می باشند که به طور اختصاصی و با افینیتی بالا به آنتی ژن متصل می شوند. تنوع، مخصوص ناحیه N ترمینال زنجیره ها بوده و سایر نواحی غالباً یکسان هستند. زنجیره های سبک و سنگین یک مولکول آنتی بادی در ناحیه ثابت کاملاً شبیه هم هستند. البته زنجیره های سبک یا از کلاس K هستند یا از کلاس λ .

آنتی بادی ها به علت اتصال زنجیره های سبک و سنگین با پیوند کووالانسی فاقد ساختمان چهارم می باشند. بعد از اتصال آنتی بادی به آنتی ژن در ساختمان هر دو متغیر شکل فضایی دیده می شود. به طوریکه آنتی بادی از حالت گلوبولار به حالت رشته ای در می آیند و FC آزاد می شود. اگر قند پلاسماوسل به طور آزمایشگاهی کاهش یابد، فقط IgG ترشح می شود، زیرا کمترین قند را دارد. IgG سبک ترین آنتی بادی و IgM هگزامر، سنگین ترین است.

زنجیره سنگین

زنجیره های سنگین در ۵ کلاس آنتی بادی ها متفاوت می باشند. به طوریکه در IgM زنجیره μ در IgG، زنجیره γ ، در IgD زنجیره δ ، در IgA زنجیره α و در IgE زنجیره ϵ وجود دارد ژن زنجیره سنگین روی کروموزوم شماره ۱۴ قرار دارد. زنجیره سنگین در IgE, IgM دارای ۵ دومن و در IgA, IgG, IgD دارای چهار دومن است. هر زنجیره سنگین دارای یک دومن متغیر در ناحیه N ترمینال و یک ناحیه ثابت با چند دومن ($CH1, CH2, CH3, \dots$) در قسمت C ترمینال است.

زنجیره سبک

زنجیره سبک در یک آنتی بادی ، یا زنجیره K است که ژن آن روی کروموزوم شماره ۲ قرار دارد و یا زنجیره λ است که ژن آن روی کروموزوم شماره ۲۲ واقع شده است . هر زنجیر سبک دارای یک دومن ثابت و یک دومن متغیر است. زنجیره ی K دارای وزن ۲۵ کیلو دالتون بوده و ۶۵٪ زنجیره های موجود در ساختمان ایمونوگلوبولین ها است و زنجیره λ ، ۷۰-۵۰ کیلو دالتون بوده و ۳۵٪ زنجیره های ایمونوگلوبولین ها را تشکیل می دهد.

در یک مولکول آنتی بادی به دلیل پدیده محرومیت الیک یک نوع زنجیره سبک در یک سلول باز آرای می شود. یعنی یا K یا λ . به طور کلی در بدن نسبت زنجیره های $\frac{K}{\lambda}$ تقریباً $\frac{65}{35}$ است. در پدیده ویرایش گیرنده غالباً ناحیه متغیر زنجیره سبک مجدداً به واسطه ریکامیناز در B سل نابالغ باز آرای می شود و تخصص آن عوض و از مرحله خود واکنش گری خارج می شود . پروتئین های بنس جونز زنجیره های سبک آنتی بادی هستند که در بیماری مالتیپل میلوما به فراوانی ترشح شده و وارد ادرار می شوند.

آنتی بادی ها مولکول های دو عملکردی هستند و این دو عملکرد به دو قسمت آنتی بادی وابسته است:

۱- Fab (Fragment Antigen Binding) قطعه اتصالی به آنتی ژن

ناحیه Fab ناحیه ای است که در اتصال اختصاصی به اپی توپ آنتی ژن نقش دارد . این ناحیه دارای یک بخش ثابت و یک بخش متغیر است . بخش متغیر Fab محصول دو دومن متغیر VH, VL می باشد. این دو دومن ، پاراتوپ آنتی بادیها را می سازند. پاراتوپ توسط باندهای غیر کووالان به اپی توپ متصل می شود. پاراتوپ توانایی زیادی در شناسایی آنتی ژن ها را دارد ، به طوری که می تواند هم شاخص های شکلی و هم شاخص خطی را شناسایی کند. پاراتوپ به آنتی ژن های محلول و غیر محلول متصل می شود. پاراتوپ آنتی بادی ها ، مولکول های مختلف را شناسایی می کند ؛ از جمله پروتئین ها ، لیپیدها ، پلی ساکاریدها و گلیکولیپید ها . Fab یک مولکول یک ظرفیتی است که توانایی شناسایی آنتی ژن ها را دارد ، اما نمی تواند آن را رسوب دهد. Fab شامل یک زنجیره سبک و قسمتی از زنجیره سنگین در ناحیه N ترمینال است (Fd) .

- ساختار پاراتوپ آنتی بادی :

ناحیه پاراتوپ متغیرترین ناحیه یک آنتی بادی است. در این ناحیه یک سری نواحی بسیار متغیر به نام CDR (Complementarity Determinant Region) وجود دارد. در ناحیه متغیر زنجیره سنگین سه ناحیه و در ناحیه متغیر زنجیره سبک نیز سه ناحیه CDR وجود دارد. به ترتیب از ناحیه N ترمینال به سمت C ترمینال نواحی CDR عبارتند از : $\xrightarrow{\quad} \xrightarrow{\quad} \xrightarrow{\quad}$ CDR₃ CDR₂ CDR₁. متغیرترین و طولانی ترین ناحیه CDR₃ است که بیشترین تماس را با آنتی ژن دارد. نواحی CDR از حدود ۱۵-۱۰ اسید آمینه ساخته شده اند. در بین نواحی CDR نواحی دیگری با تنوع کمتر به نام

FWR(Frame Work Region) وجود دارد که داربستی جهت نگهداری و حفظ CDR ها است. نواحی CDR بیشترین اتصال را به آنتی ژن دارند. هر دومین متغیر از ۳ تا CDR و ۴ تا FWR ساخته شده است. آنزیم TdT عامل تنوع ناحیه N و تنوع بیشتر CDR₃ است. طولانی ترین CDR₃ در زنجیره سنگین آنتی بادی و در زنجیره δ TCR دیده می شود. یک پاراتوپ ۶ عدد CDR و یک آنتی بادی مونومر ۱۲ عدد CDR دارد. CDR₃ دورترین CDR از N ترمینال و

مرز بین ناحیه متغیر و ثابت است. یک شیار TCR نیز ۶ عدد CDR دارد. البته در δ TCR در ۲۰٪ از لنفوسیت‌های T یک CDR₄ اضافه برای اتصال به سوپر آنتی ژن ها نیز دیده می شود.

FC-۲

همودایمری است که از دو رشته ثابت سنگین در ناحیه C ترمینال همه آنتی بادی ها ایجاد شده است. سنگین ترین قطعه در آنتی بادی است و مسئول اعمال بیولوژیک آنتی بادی است. در محلول به صورت کریستال در می آید و قطعه بسیار گلیکوزیله است. در تحریک ADCC, فاگوسیتوز بعد از اتصال به FCR دارای نقش است. آنزیم پپسین و پلاسمین بر ناحیه FC اثر کرده و آنرا تجزیه می کند زنجیره J در sIgA, IgM دومن های انتهایی FC را با پیوند دی سولفید به هم وصل کرده و آنتی بادی پلیمر ایجاد می کند.

وظایف FC :

دومن های ناحیه ثابت FC در فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان نقش دارند . به طوری که CH₂ از IgG و CH₃ از IgM به مولکول C₁q متصل می شوند و کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال می کنند . دومن های این ناحیه از IgG به پروتئین A استاف متصل می شوند. این قسمت از آنتی بادی دارای گیرنده روی سلول های ایمنی است ، به عنوان مثال

FCγR گیرنده برای IgG و FCεR گیرنده برای IgE است. وجود گیرنده برای IgG روی جفت ، موجب عبور IgG از جفت به جنین می شود. قسمت FC در آنتی بادی به آنتی ژن متصل نمی شود .

مکانسیم های عمل آنتی بادی :

آنتی بادی مولکول هایی اختصاصی هستند که بعد از اتصال به آنتی ژن مسیر کمپلمان را تحریک و منجر به سیتولیز می شوند. آنتی بادی با اتصال به آنتی ژن ها آنها را خنثی کرده و از اتصال آنها به سلول های بدن جلوگیری می کنند. آنتی بادی ها بعد از اتصال به سلول هدف و(گیرنده FC) FCR ، محرک کشتن به واسطه آنتی بادی (ADCC) می شوند.

آنتی بادی ها و اعمال بیولوژیک :

از اعمال B سل و آنتی بادی ها می توان به موارد زیر اشاره کرد :

۱- آنتی بادی به عنوان بازوی ایمنی همورال اختصاصی ، با اتصال اختصاصی به میکروب ها و توکسین های

گردشی ، آنها را از اتصال به سلول های بدن منع کرده که به این عمل نوترالیزاسیون می گویند.

۲- آنتی بادی ها به خصوص IgG₁ , IgG₃ به عنوان اپسونین ، می توانند به آنتی ژن متصل و از طرف دیگر

با اتصال به FCγR ، موجب تسهیل فاگوسیتوز می شوند.

۳- نوتروفیل ، مونوسیت ، ماکروفاژ و NK سل با بیان FCγR و ائوزینوفیل با بیان FCεR I به ترتیب به

IgG , IgE متصل و منجر به ADCC و مرگ سلول هدف می شوند.

۴- آنتی بادی ها به خصوص از کلاس IgM , IgE با اتصال به آنتی ژن می توانند مسیر کلاسیک را تحریک

کنند. تحریک کمپلمان منجر به پدیده هایی از جمله سیتولیز ، فاگوسیتوز و التهاب می گردد.

دومن (Domain)

دومن های مولکول آنتی بادی محصول ایجاد باند دی سولفید داخل زنجیره ای بین دو گروه سولفید است. این ناحیه تقریباً ۹۰ اسید آمینه طول داشته و به آنتی بادی حالت گلوبولار می دهد. هر آنتی بادی در ناحیه متغیر Fab، دارای دو دومن متغیر VL، VH است که به آنتی ژن متصل می شوند. بقیه ی دومن های آنتی بادی، دومن های ثابت هستند. IgE, IgM در زنجیره ی سنگین ۵ دومن دارند که یکی متغیر و ۴ تا ثابت است. بقیه در ناحیه متغیر یک دومن و در ناحیه ثابت ۳ دومن دارند. دومن های ثابت بر خلاف ناحیه متغیر، ترکیب اسید آمینه تقریباً متفاوت دارند و در آنتی بادی های هر کلاس دومن های ثابت مشابه هستند. CH₂ از IgG و CH₃ از IgM به C₁q متصل می شوند و CH₂ و CH₃ از IgG به پروتئین A استاف متصل می شوند.

درون هر دومن، زنجیره ی پلی پپتیدی به صورت دو لایه ای می باشد که در جهات مختلف آرایش یافته اند و بین لایه ها، تعداد زیادی زنجیره های جانبی هیدروفوب قرار دارند. یکی از سطح، دارای چهار قطعه و یکی دارای سه قطعه است. دو سطح توسط یک باند دی سولفید به هم متصل هستند. هر یک از دومن های کروی شامل اجتماع بشکه ماندی از هفت تا نه رشته β موازی ناهمسو است. نواحی سه گانه بسیار متغیر (CDR₁, CDR₂, CDR₃) به ترتیب از ناحیه N ترمینال به C ترمینال قرار گرفته و نواحی انعطاف پذیر با تنوع بالا و بیشترین اتصال به آنتی ژن می باشند.

لولا (Hinge)

ناحیه لولا یک ناحیه بسیار مهم در آنتی بادی ها است. در ناحیه لولا شاهد تشکیل باندهای دی سولفید متعدد بین دو رشته سنگین هستیم. البته در IgE, IgM لولا نداریم اما IgD, IgA, IgG دارای لولا می باشند. اساس تشکیل ساب کلاس های آنتی بادی ها، اختلاف در طول لولا و تعداد باندهای دی سولفید در لولا است. لولا جهت چرخش و با ز کردن دو بازوی Fab نیازی به واحدهای پرولین دارد.

لولا یک منطقه حساس به تخریب و آنزیم ها است. سیستم های ناحیه لولا در تشکیل باندهای دی سولفید بین زنجیره ای نقش دارند. پرولین مانع پیچش مولکول و مانع ایجاد فرم کروی می شود. لولا باعث می شود که آنتی بادی

بتواند به دو اپی توپ یکسان که از هم فاصله دارند ، متصل شود . ناحیه لولا به علت باز بودن امتداد آمینواسیدی ، نسبت به پروتئازها حساس است .

تخریب آنتی بادی ها

۱- پاپائین Papain :

پاپائین از بالای باند دی سولفید بر لولا اثر می کند و با شکستن آنتی بادی می تواند دو تا Fab و یک FC تولید کند. این Fab یک ظرفیتی بوده و توانایی رسوب آنتی ژن و فعال کردن کمپلمان را ندارد.

۲- پپسین Pepsin :

پپسین از پایین باند دی سولفید بر لولا اثر می کند و یک قطعه دو ظرفیتی بنام $F(ab)_2$ و قطعات FC شکسته ، ایجاد می کند. $F(ab)_2$ دو ظرفیتی بوده و می تواند موجب رسوب آنتی ژن شود . این قطعه چون فاقد CH_2 است ، نمی تواند کمپلمان را فعال کند .

۳- ۲- مرکاپتواتانول 2ME :

2ME یک آنزیم احیاء کننده است در غلظت پایین می تواند موجب احیای باند های دی سولفید بین زنجیره های آنتی بادی ها شود. در این غلظت IgD, IgE, IgM هیدرولیز و تخریب می شوند ؛ اما IgG در این غلظت سالم می ماند. از تست 2ME جهت افتراق مرحله حاد از مزمن بروسلوز استفاده می کنند.

مراحل تولید آنتی بادی

۱- فاز نهفته Lag Phase :

فاز نهفته فازی است که از زمان ورود ایمونوژن به بدن تا پدیدار شدن آنتی بادی در سرم طول می کشد . در این فاز ایمونوژن مشغول تکثیر و تمایز لنفوسیت های B و T است. طول دوره نهفته بستگی به ژنتیک فرد ، میزان دوز و راه ورود آنتی ژن دارد. این فاز Seroconverison اشاره دارد.

۲- فاز لگاریتمی Log Phase :

طی این فاز غلظت آنتی بادی به صورت لگاریتمی افزایش می یابد.

۳- فاز ثابت Steady Phase :

در این مرحله میزان آنابولیسیم و کاتابولیسیم (تولید و تخریب) آنتی بادهای برابر است ، لذا میزان غلظت آنتی بادی برای مدتی در سرم ثابت می ماند .

۴- فاز کاهش Declining Phase :

در این مرحله میزان تخریب بیشتر از تولید است و پاسخ ایمنی رو به زوال می رود و غلظت آنتی بادی در سرم کم می شود. آنتی بادی تولیدی در این مرحله افینیتی بیشتری دارد .

روند تولید آنتی بادی

تنها آنتی بادی که جنین می سازد IgM است ، اگرچه امروزه برخی اعتقاد دارند قادر به ساخت IgA نیز هست . از ماه سوم به بعد می توان IgG مادر را در جنین سنجش کرد . بیشترین میزان IgG وارده به جنین در ۳ ماهه سوم است که تقریباً IgG جنین و مادر هم غلظت هستند. در یک نوزاد یک ساله IgA آخرین آنتی بادی است که به حد بالغین می رسد (۲۰٪ بالغین) .

IgM نوزاد یک ساله ۷۵٪ و IgG نوزاد یک ساله ۸۰٪ بالغین است . به طور کلی آنتی بادی موجود در نوزاد یک ساله ۶۰٪ بالغین است .

به طور کلی می توان چنین نتیجه گرفت : پاسخ اولیه دارای دوران نهفته بیشتری بوده و غالباً آنتی بادی هایی با افینیتی کمتر تولید می شوند . همه آنتی ژن ها چه از جنس پروتئین ، پلی ساکراید و یا لیپید می توانند پاسخ اولیه را تحریک کنند. پاسخ ثانویه غالباً به واسطه پروتئین ها القا می شود ؛ زیرا پروتئین جزء آنتی ژن های وابسته به T سل بوده که توسط APC به واسطه MHC به TCR از T سل عرضه می شود . بنابراین با همکاری T سل و B سل ، علیه پروتئین ، خاطره به وجود می آید.

پاسخ اولیه ایمنی

در پاسخ اولیه دوره Lag Phase طولانی تر است . در پاسخ طول دوره تقریباً ۲ هفته یا ۱۰-۵ روز است. در پاسخ اولیه سرعت ساخت و غلظت آنتی بادی کم است . در پاسخ اولیه غالباً IgM از آنتی بادی هایی است که دارای

نیمه عمر کوتاهی است و تغییر کلاس ندارد. پاسخ اولیه در غلظت بیشتری از آنتی ژن تحریک می شود. آنتی بادی های ساخته شده در پاسخ اولیه افینیتی کمتری داشته و بیشتر در واکنش متقاطع شرکت دارند.

پاسخ ثانویه

در پاسخ ثانویه: عیار، دوام و تحریک ایمنی بیشتر است. در این پاسخ زمان Lag phase کمتر است، یعنی تقریباً ۱ هفته (۳-۵ روز) طول می کشد. غلظت و سرعت ساخت آنتی بادی در پاسخ ثانویه بیشتر از پاسخ اولیه است. فاز ثابت در پاسخ ثانویه طولانی تر از پاسخ اولیه است. نیمه عمر آنتی بادی های پاسخ ثانویه بیشتر از پاسخ اولیه است. در پاسخ ثانویه غالباً IgG ساخته می شود. افینیتی آنتی بادی در پاسخ ثانویه نسبتاً زیاد است و چون اختصاصی ترند پس به ندرت واکنش متقاطع می دهند. پاسخ ثانویه در غلظت کمتری از آنتی ژن تحریک شده و تعداد سلول های خاطره ای بیشتری تولید می شود. آنتی بادهای ساخته شده در پاسخ ثانویه نسبت به آنتی بادی های ساخته شده در پاسخ اولیه افینیتی بیشتری دارند. این آنتی بادی ها دارای ویژگی تعویض کلاس می باشند، یعنی از IgM به IgG تعویض کلاس صورت می گیرد. شدت افینیتی با میزان آنتی ژن نسبت عکسی دارد. به طوریکه در میزان بالای آنتی ژن اکثر لنفوسیت های B تحریک می شوند. در میزان کم آنتی ژن آن دسته از لنفوسیت های B ای تحریک می شوند که دارای BCR با میل پیوندی بالا جهت آنتی ژن هستند و غالباً این سلول ها تکثیر و تمایز می یابند. در میزان بالای آنتی ژن، هم لنفوسیت های B با BCR دارای میل پیوندی کم و هم لنفوسیت B با BCR میل پیوندی زیاد تحریک می شوند.

ویژگی های پاسخ اولیه و ثانویه

پاسخ اولیه: این پاسخ به واسطه تحریک B سل های دست نخورده شروع می شود و تقریباً دارای زمان نهفته ۱۰-۵ روز می باشد. در پاسخ اولیه سطح کمتری از آنتی بادی به خصوص از کلاس IgM ساخته می شود. طول دوره ساخت آنتی بادی کمتر بوده و در مدت زمان کمتری تیتر آنتی بادی به کمترین میزان خود می رسد. پاسخ ثانویه: به واسطه تحریک B سل های خاطره ای، پاسخ ثانویه به وجود می آید. سرعت ساخت آنتی بادی در طول سنتز در پاسخ ثانویه بیشتر از اولیه است. در این پاسخ غالباً آنتی بادی از کلاس IgG ساخته می شود و تعداد B

سل خاطره ای ایجاد شده بیشتر از پاسخ اولیه است . پاسخ ثانویه در غلظت کمتری از آنتی ژن تحریک شده و آنتی بادی با افینیتی بیشتر تولید می کند .

تعریف افینیتی : افینیتی یا میل پیوندی ، برابر نیروی اتصالی بین یک جایگاه اتصالی آنتی بادی و یک اپی توپ آنتی ژن است. این نیرو با روش دیالیز تعادلی قابل سنجش است . غالباً میل پیوندی یا افینیتی را با ثابت تفکیک یا K_d (dissociation constant) نمایش می دهند . K_d معادل غلظتی از آنتی ژن است که بتواند نیمی از پاراتوپ های آنتی بادی را در محلول آنتی ژن - آنتی بادی اشغال نماید . هر چه K_d کمتر باشد میل پیوندی بیشتر است ، زیرا غلظت کمتری از آنتی ژن برای پرکردن پاراتوپ ها لازم است . افینیتی آنتی بادی علاوه بر مکمل فضایی (که شکل و طرح حفره پاراتوپ است و شکل اپی توپ آنتی ژن را می شناسد) به اتصالات غیر اشتراکی بین پاراتوپ و اپی توپ نیز بستگی دارد.

تعریف اویدیتی : اویدیتی یا میل پیوندی ، بر آیند افینیتی ها است . اویدیتی قدرت واکنش یک آنتی ژن چند ظرفیتی با یک آنتی بادی چند ظرفیتی است و نیروی اویدیتی بسیار قوی تر از نیروی افینیتی است . می توان چنین گفت که قدرت اویدیتی از مجموع افینیتی ها بیشتر است .

شاخص های آنتی ژنیک آنتی بادیها

۱- شاخص های آلوتایپیک

شاخص های آنتی ژنیک آنتی بادیها شامل شاخص های آلوتایپیک ، ایزوتایپیک و ایدیوتایپیک می باشد ؛ که دو شاخص اول در ناحیه ثابت و شاخص ایدیوتایپ در ناحیه متغیر قرار دارد .

شاخص های آلوتایپیک محصول توارث آلل های مختلف مولکول های آنتی بادی است . آلوتیپ ها بیشتر در نواحی ثابت زنجیره سبک و سنگین قرار دارند و بعضی از آلوتیپ ها در نواحی FWR دیده می شوند. تفاوت در آلوتیپ ها آنتی بادی ، در عملکرد آنها اثری ندارد با تزریق آنتی بادی های یک گونه به همان گونه (خرگوش به خرگوش) بر ضد شاخص های آلوتایپیک ، آنتی بادی ساخته می شود . آلوتیپ ها در واقع علائم ژنتیکی خاص در ناحیه ثابت زنجیره H و L هستند که از نظر یک یا دو اسید آمینه با هم تفاوت دارند و بر اساس اصول مندل به ارث می رسند .

۲- شاخص های ایدیوتایپیک

این شاخص‌ها مربوط به ناحیه متغیر آنتی بادی، یعنی حفره پاراتوپ است. این شاخص‌ها به وسیله نواحی CDR دومن‌های VL, VH به وجود می‌آیند. این شاخص‌ها توسط افراد همان گونه به عنوان بیگانه شناخته می‌شوند. به این شاخص‌های اختصاصی در پاراتوپ آنتی بادی هر فرد ایدیو توپ (Idiotope) می‌گویند. قسمت ایدیو توپ مولکول‌های آنتی بادی به عنوان ایمونوژن محسوب شده و علیه آن آنتی ایدیو تایپ ساخته می‌شود. از آنتی ایدیو تایپ، چون ساختمان مشابه اپی توپ دارد به عنوان واکسن استفاده می‌شود.

ایدیو تایپ یک مولکول آنتی بادی به عنوان اتوایمونوژن در بدن همان فرد عمل می‌کند. ایدیو تایپ یک آنتی بادی در واقع تصویر داخلی از آنتی ژن خارجی است. چنانچه تعداد ایدیو تایپ‌های یک آنتی بادی در بدن بیش از حد نرمال شود، بدن بر ضد آنها آنتی ایدیو تایپ ایجاد می‌کند. شکل آنتی ایدیو تایپ شبیه اپی توپ اولیه است، لذا برای واکسیناسیون می‌توان از آنتی ایدیو تایپ استفاده کرد. شاخص‌های ایدیوتایپی و تولید آنتی بادی بر ضد آنها شبکه‌ای از آنتی‌بادی‌ها را در سرم ایجاد می‌کند که به شبکه ایدیوتایپی یرن در تنظیم تولد آنتی‌بادی‌ها معروف است.

شاخص‌های ایزوتایپیک

بر اساس اختلاف در شاخص‌های ایزوتایپیک، آنتی بادی‌ها به کلاس‌هایی تقسیم می‌شوند. شاخص‌های ایزوتایپی غالباً در ناحیه ثابت H و یا L آنتی بادی‌ها با هم متفاوت هستند. هر مولکول آنتی بادی می‌تواند ۲ شاخص ایزوتایپی داشته باشد. یعنی یکی در ناحیه ثابت H و یکی در ناحیه ثابت L. برای تولید آنتی بادی علیه شاخص‌های ایزوتایپیک در ناحیه ثابت آنتی بادی، باید زنجیره را از یک گونه به گونه دیگر تزریق کرد. پس شاخص‌های ایزوتایپیک در واقع اختلاف آنتی بادی‌ها در نواحی ثابت زنجیره سنگین هستند. در پدیده تعویض کلاس شاخص‌های ایزوتایپی عوض می‌شود. در افراد یک گونه کلیه شاخص‌های ایزوتایپی یک کلاس آنتی بادی یکسان است، اما با شاخص‌های ایزوتایپی گونه‌های دیگر متفاوت است. عملکرد آنتی بادی مربوط به شاخص‌های ایزوتایپی آن است.

: IgM

IgM در سرم به صورت مولتی‌مر دیده می‌شود بیشترین فرم آن فرم پنتامریک آن است. و دارای ضریب رسوب ۱۹S است.

البته به ندرت به فرم هگزامر نیز دیده میشود. فرم پنتامر آن ۹۰۰ کیو دالتون خون داشته و از ۵ مونومر ساخته شده است. این ۵ مونومر توسط باند های دی سولفید و زنجیره J به هم متصل میشوند. IgM فاقد لولا است.

IgM در زنجیره سنگین دارای ۵ دومن است که یک دو من متغیر و چهار دومن ثابت دارد.

دومن متغیر VH و دومن های ثابت CH₁, CH₂, CH₃, CH₄ هستند. در فرم ترشحي IgM دارای قطعه ترشحي (SC) است.

IgM ده درصد کل آنتی بادی ها را تشکیل میدهند در خون نیمه عمری معادل ۵ روز دارد غلظت سرمی IgM، $\frac{mg}{ml}$ است.

-وظایف و ویژگی ها :

IgM یک آنتی بادی عمده داخل عروقی می باشد. این آنتی بادی در ماه پنجم جنینی ساخته میشود در صورت عفونت داخل رحمی تیتراژ آنتی بادی افزایش میابد این آنتی بادی چون از جفت عبور نمیکند پس در ناسازگاری خونی بین مادر و جنین نقشی ندارد همچنین این آنتی بادی چون به سطح مست سل و بازوفیل متصل نمیشود در آلرژی نقشی ندارد IgM یک آلوگتینین قوی بوده و غالباً علیه آنتی ژنهایی که واحدهای تکراری دارند ساخته می شوند.

CH₃ در ناحیه ثابت FC به وسیله اتصال به C1q باعث فعال شدن کمپلمان از کلاسیک میشود .

IgM در فرم پنتامر دارای ۵ مونومر و ۱۰ ظرفیت است در اتصال به اپی توپهای کوچک با ظرفیت بالا (۱۰ ظرفیتی) و در اتصال به اپی توپهای بزرگتر غالباً با ظرفیت پایین (۵ ظرفیتی) وارد واکنش میشود

IgM نسبتاً به حرارت مقاوم است اما به 2me (۲- مرگاپتواتانول) حساس میباشد

IgM در غشای B سل در مراحل اولیه تکامل ظاهر میشود و دارای یک دنباله اضافی ۴ اسید آمینه است. قدرت فعال کردن مسیر کلاسیک توسط IgM هگزامر ۳۰ برابر IgM پنتامر است

IgM پنتامر در سطح لنفو سیت B با ضریب vs وجود دارد و به طور نرمال به میزان بسیار ناچیز در خون افراد نرمال و جنین دیده میشود. ولی به علت ممانعت فضایی از هر دو پارا توپ IgM یکی به اپی توپ می چسبد لذا ظرفیت عمل IgM پنتامر ۵ است. یک مولکول IgM پنتامر در تحریک مسیر کلاسیک معادل ۲ تا IgG است. اولین آنتی بادی ساخته شده در پاسخ اولیه و ثانویه است اولین آنتی بادی تولیدی از نظر تکامل زیستی است که در کوسه ماهی

مونومر، در ماهیان استخوانی تترامر و در اکثر مهره داران پنتامر است. بعضی ها معتقدند که فرم هگزامر فاقد زنجیره J است Igm غالباً در مغز استخوان ساخته میشود و به علت وزن مولکولی بالا در صد کمی از آن از خون خارج میشود. (۲۰٪) لذا ۸۰٪ در صد آن انتشار داخل عروقی دارد. Igm در خون بند ناف نوزادان مبتلا به سندروم (Torch) افزایش محسوسی نسبت به نوزادان سالم دارد. دومن های CH_3 و CH_4 با اتصال کووالانسی به هم در پلیمر شدن Igm پنتامر شرکت دارند Igm ساختمانی خرچنگی شکل و مسطح دارد که در اتصال به اپی توپ های تکراری قندی بسیار فعال و برای آن مناسب است بعد از IgA که ۸۰ تا ۹۰ در صد آنتی بادی های ترشح شده به دستگاه گوارش را تشکیل میدهد.

IgA تقریباً ۱۰ الی ۱۲ در صد و سپس Igm ۲ الی ۵ در صد آنتی بادهای ترشحاتی را تشکیل میدهد در نوزادان بر خلاف بالغین Igm بیشتر از IgA است.

پس از تولد، Igm اولین آنتی بادی است که توسط نوزاد علیه آنتی ژن های مختلف تولید می شود و یسکوزیته یا چسبندگی Igm و IgG₃ بیشتر از سایر آنتی بادی است و در گاما پاتی مونوکلونال منجر به سندروم افزایش ویسکوزیته میشوند.

: IgD

IgD بصورت مونومر ساخته می شود این آنتی بادی بصورت مونومر در روند تکامل لنفوسیت های B به عنوان یک مارکر تمایزی نمایان می شود. دارای نیمه عمر معادل ۳ روز می باشد چون فعالیت مشخصی از IgD شناخته نشده است فاقد ارزش تشخیصی است. IgD دارای وزن مولکولی ۱۸۰ کیلو دالتون بوده و ضریب رسوب S ۷ دارد و به سمت ناحیه گاماگلوبولین حرکت می کند فاقد آلوتیپی است. بسیار به تخریب حساس است و دارای مقادیر بسیار اندک در سرم است. گفته می شود IgD سرمی ناشی از کنده شدن آنتی بادهای غشای B سل ها است. IgD بعد از Igm به عنوان گیرنده آنتی ژن بر سطح B سل ظاهر میشود IgD کمتر از ۱٪ کل ایمونوگلوبولین سرمی را تشکیل می دهد نسبت به Igm و IgA و IGD به تجزیه و تخریب حساس تر است. IgD دارای تقریباً ۱۴٪ کربو هیدرات است. بیشترین در صد قند PH اسیدی (حدود ۳) باعث تغییر ماهیت IgD می شود. این آنتی بادی در سرم بصورت مجتمع (اگریگه) در می آید. IgD دارای یک باند دی سولفیدی در ناحیه لولا است و دارای ضریب رسوب ۷S می باشد.

IgE :

IgE : فقط دارای فرم مونومر میباشد و در زنجیره سنگین ۵ دومن دارد وزن مولکولی ۱۸۸ کیلو دالتون داشته و دارای تعداد زیادی واحد های آمینواسید در ۵ دومن زنجیره سنگین است. دارای ضریب رسوب ۸S بوده و تقریباً ۱۲٪ کربوهیدرات دارد. نیمه عمر IgE ۲/۵ روز بوده و غلظت ۰/۰۰۵ میلی گرم در ML دارد اگر چه نیمه عمر و میزان IgE سرمی بسیار کم است اما در سطح غشای بازوفیل ها و مست سلها نیز دیده می شود. نیمه عمر این آنتی بادی بعد از اتصال به بازوفیل و مست سل به چند هفته (۳ هفته تا ۱۲ هفته) افزایش می یابد. IgE نقش عمده در ایجاد آلرژی و حساسیت تیپ یک دارد بنابر این به عنوان آنتی بادی راژین با همو سیتو تروپ شناخته می شود. IgE مثل IgM فاقد لولا است از کل IgE بدن تقریباً نیمی در سرم و نیمی دیگر در سطح سلولهای مویاتور حساسیتی مثل بازوفیل و مست سل وجود دارد. بنابر این حتی با بروز آلرژی به علت اتصال این آنتی بادی به بازوفیل و مست سل ممکن است IgE سرمی افزایش غلظت نشان ندهد. اتصال متقاطع این آنتی بادیها بوسیله آلوزن های مولتی والان در سطح بازوفیل و مست سل موجب گرانوله شدن این سلول ها و ترشح هیستا مین می شود. IgE در تحریک کمپلمان و آگلو تیناسیون نقشی ندارد. اما در حساسیت تیپ I و دفاع ضد انگلی مهمترین نقش را دارد. در عفونت انگلی به خصوص آسکاریس شاهد افزایش ائوزینوفیل و IgE در سرم هستیم IgE همچنین بواسطه IL₉ و IL₁₃ و IL₄ زیاد می شود.

IgA:

IgA به فرمهای مونومر و دایمر و تریممر و دیده میشود دارای زنجیره سنگین α می باشد ضریب رسوب ۷S و وزن مولکولی 160KD دارد.

7-11% کر بو هیدرات داشته و دارای قطعه J و SC در فرم ترشحاتی است. IgA مهم ترین آنتی بادی در ترشحات مخاطی بوده که توسط اینترلوکین پنج و TGFB تعویض کلاس می شود مهم ترین عملکرد آن دفاع مخاطی است در خون عملکرد مهمی ندارد. به میزان کم در اپسو نیز اسیون و فاگو سیتوز و همچنین در ADCC شرکت می دهند.

(ADCC (Antibody – Dependent cell – mediated cytotoxicity)

قطعه SC ، گلیکوپروتئین از خانواده ایمونوگلوبولین ها بوده که با اتصال غالب کووالانسی به دومن CH₂ در IgA عامل مقاومت SIGA می شود. قطعه SC و poly IgR از خانواده ابرایمونوگلوبولین ها بوده و PoLyIgR دارای

۵ دومن است علاوه بر IgA ، IgM نیز می تواند در ترشحات دارای قطعه SC باشد. بین IgA در ترشحات و IgA سرمی تبدلی صورت نمی گیرد لذا منشأ تولید این آنتی بادی ها متفاوت است. صفرا یکی از منابع IgA است. IgA ترشحاتی توسط پلاسموسل های موجود در زیر سلولهای اپی تلیال مخاطات ساخته می شود و طی روند ترانس سیتوزیس از زیر مخاط به واسطه SC به مخاط می رسند SC انسانی فاقد میتوئین بوده ولی مقادیر زیادی گلیسین داشته و تقریباً ۱۱٪ قند دارد و میزان تولید آنتی بادی های پلیمر (IgA, IgM) بستگی به بیان J دارد.

زنجیره اتصال J:

ساخت جزء J توسط پلاسموسل های همزمان با ساخت زنجیره سبک و سنگین انجام می شود و عامل پلیمر کننده مونومرهای آنتی بادی مولتی والان جزء J است که با اتصال کووالانسی دوسیستین ما قبل آخر، زنجیره α را متصل به هم می کند جزء J دارای ۷/۵٪ کربوهیدرات و میزان ساخت SigA, SigM به این زنجیر بستگی دارد IL₂ تولید زنجیره J را کنترل می کند.

فرم ترشحاتی:

IgA ترشحاتی دارای فرم غالب دیمر است که دارای دو جزء Sc و J است فرم ترشحاتی SigA می باشند. از جمله ترشحات خارجی می توان از ترشحات گوارشی، تناسلی، تنفسی، بزاق، شیر و اشک نام برد. IgA در ترشحات غالباً به فرم IgA₂ است.

SigA سنگین تر بوده و دارای ضریب رسوب 11S و وزن مولکولی 385KD می باشد واکسن خوراکی پولیو موجب تقویت تولید SigA می شود. نوع ترشحاتی غالباً به صورت دیمر و به مقدار کمتر به صورت مونومر دیده می شود. ۱۰٪ IgA سرمی؛ IgA₂ است. کمپلمان را از هیچ کدام از مسیرها نمی تواند فعال کند IgA₂ دارای ۲ آلوتیپی است. IgA₂m₁ , IgA₂m₂ مولکول IgA₂m₁ فاقد باندهای دی سولفید بین L, H است.

میزان قند زیر کلاس IgA₂ بیشتر از IgA₁ است ولی قند استیل گالاکتوز آمین به طور استثنایی فقط در زیر کلاس IgD, IgA₁ وجود دارد. پس بر اساس این قند IgA به دو زیر کلاس A₂, A₁ تقسیم می شود. آنزیم IgA₁ پروتئاز به راحتی لولای IgA₁ را تجزیه می کند. در حالیکه IgA₂ مقاوم تر است. در بیماری تب مالت مزمن و راجعه در بیماران

درمان شده علاوه بر IgA, IgG اختصاصی نیز افزایش می یابد .

این قطعه در Sigm, SIgA دیده می شود . این قطعه محصول تجزیه پروتئولیتیک Poly-IgR است و Poly IgR توسط سلول های اپی تلیال مخاطی ساخته می شود . و بعد از اتصال به زنجیره J در IgA پلیمر توسط یک سری آنزیم ها تجزیه و به قطعه SC تبدیل می شود . SC باعث مقاومت IgA به آنزیم ها و حرارت و موجب حفظ مولکولی SIgA در برابر IgA₁ پروتئاز بعضی باکتریها مثل هموفیلی و پنوموکوک می شود . قطعه SC محصول ترشحات سلولهای اپی تلیال بوده و در حفظ ساختمان فضایی مولکول IgA دارای نقش است .

واکسن فلج خوراکی محرک قوی IgA در مخاط است. پدیده ترانس سیتوزیس از زیر مخاط به واسطه poly IgR به مخاط میاید فرم مخاطی مقاومت بیشتری به آنزیمهای IgA protease دارد. از شیر مادر وارد مخاط نوزاد می شود. آخرین آنتی بادی است که در یک نوزاد یک ساله به سطحی نزدیک به بالغین می رسد. دارای آلتایپی و زیر کلاس است. در صورت نقص ساخت IgA افراد با دریافت خون کامل که دارای IgA است تولید آنتی IgA میکند که منجر به حساسیت تیپ III میشود. IgA₁ تقریباً ۹۰ % IgA سرمی است. این زیر کلاس فاقد آلتایپی است و کمپلمان را از مسیر آلترناتیو فعال می کند. به طور تقریبی غلظت $3 \frac{\text{Mg}}{\text{ml}}$ دارد.

نحوه تولید و عبور IgA به مخاط :

پلاسماسل های لامینا پروپر یا که در سراسر مخاط وجود داشته و به تعداد زیادی نیز حضور دارند . همزمان شروع به ساخت زنجیره سنگین و سبک و همچنین زنجیره اتصال J می کنند . زنجیره اتصال J ، با اتصال کووالانسی ، دوسیستئین ماقبل آخر را در دومن CH₃ از دو مولکول به هم متصل می کند . در واقع زنجیره اتصال J ، عامل پلیمر کردن مولکول IgA در درون پلاسموسل است .

سپس IgA به صورت پلیمر از پلاسموسل خارج و به گیرنده ایمونوگلوبولین پلیمر (Poly IgR) متصل می شود. در مرحله بعد IgA همراه Poly IgR به درون وزیکول اندوسیتیک به درون سلول اپی تلیال وارد می شود. در هنگام خروج از سلول اپی تلیال به واسطه آنزیمهای پروتئولیتیک، poly IgR شکسته و قطعه باقی مانده به نام جزء ترشحي در اتصال به IgA باقی می ماند. قطعه SC علاوه بر تسهیل عبور IgA از زیر مخاط به مخاط و مقاومت IgA در برابر پروتئاز باکتریها و سایر آنزیم ها، در حفظ شکل فضایی IgA نقش بازی می کند .

IgG :

IgG ساختمان تیپیک آنتی‌بادی‌ها را داشته و دارای زنجیره سنگین γ است دو رشته سبک (L) و دو رشته سنگین (H) دارد. ضریب رسوب $7S$ داشته و $2/5\%$ کربوهیدرات و 4 دومن در زنجیره γ دارد. شکل شماتیک مونومر IgG-1 بیانگر باندهای دی سولفید درون زنجیره ای ، بین زنجیره ای و منطقه لولا است . از منطقه لولا به سمت C ترمینال ، ناحیه FC می نامند. IgG-1 مونومر دارای دو پاراتوپ و دومن های متغیر در ناحیه N ترمینال زنجیره ها است . CH_2 شامل مانوز و N استیل گلوکز آمین و N استیل D گالاکتوز آمین و اسید سیالیک است . 80% کل ایمونو گلوبولین ها بوده که 12 mg/ml غلظت سرمی است بیشترین نیمه عمر (تقریباً دو هفته) مربوط به IgG است . در غلظت بالا نیمه عمر به $30-35$ روز می‌رسد .

وظایف ویژگی :

IgG چون دارای گیرنده روی جفت است از جفت عبور کرده و موجب ناسازگاری بین مادر و جنین می‌شود. قوی ترین آنتی توکسین است. IgG دارای بیشترین نیمه عمر بین سایر کلاس‌ها است برای همین قدرت ایمنی غیرفعال کاربرد دارد. در پاسخ ثانویه آنتی‌بادی عمدتاً IgG است IgG در پاسخ به آنتی ژن های وابسته و غیر وابسته به تیموس ساخته شده و دارای خاطره و بلوغ افینیتی است . قدرت آگلوتیناسیون IgG کمتر از IgM است . IgG_1 و IgG_3 لذا اپسونین‌های ایمنی اختصاصی هستند و در پدیده ADCC خصوصاً با NK سل دخالت دارند . دومن CH_2 از IgG با اتصال به C_{1q} ، مسیر کلاسیک را فعال می کند . در صورت کاهش نیز IgG مادری نیز تامین می شود . این آنتی بادی تقریباً تا حدود ۲ سال بعد از تولید می‌تواند مصونیت نوزاد را بر عهده گیرد. در بین زیر کلاسها IgG_1 بیشترین غلظت را داشته و کمترین غلظت مربوط به IgG_4 است. زیر کلاس IgG_4 مسیر کلاسیک کمپلمان را نمی‌تواند فعال کند اما مسیر آلترناتو را فعال می‌کند. IgG_1 , IgG_3 غالباً علیه مواد هسته‌ای و پروتئین و IgG_2 غالباً علیه پلی ساکاریدها و کپسول پنوموکوک و IgG_4 علیه فاکتورهای انعقادی ساخته می شود. نیمه عمر IgG_3 از سایر زیر کلاس ها کمتر است . و حدود ۷ روز است . IgG_3 نسبت به بقیه طولانی تری را به وجود می‌آورد و موجب حساس شدن آن به تخریب هم می‌شود. IgG غالباً در ترشحات داخل بیشترین آنتی بادی سرمی است.

آنتی‌بادی‌های اصلی در پاسخ ثانویه به خصوص علیه پلی پپتیدها، IgG است. همه زیر کلاس‌ها از جفت عبور می‌کنند اما IgG₂ کمتر از سایر زیر کلاس‌ها عبور می‌کند. در بیماری Ms و IgG سموضعی ساخته می‌شود. IgG به خصوص IgG₂ در اتصال به CD₃₂ B (FC γ RII B) در مهار تقویت B شرکت می‌کند. وجود IgG روی لنفوسیت‌های B دلیل تعویض کلاس و خاطره شدن لنفوسیت B است. بیشترین شاخص‌های آلوتیپی مربوط به IgG است. و از پروتئین‌های باکتری جهت تخلیص IgG استفاده می‌کنند.

حذف دومن CH₂ از IgG با عدم تحریک مسیر کلاسیک همراه است. آنتی‌بادی ضد گروه‌های فرعی، آنتی‌بادی دونات اشتاین در سیفلیس، و آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن H سالمونلا است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سیفلیس فاکتورنفروتیک از کلاس IgG هستند.

IFN γ در هدایت پاسخ به سمت IgG₁, IgG₃, IgG_{2a} در موش نقش دارد. IgG نسبت به تخریب به واسطه 2me مقاوم است. آنتی‌بادی‌های بلوکان (ناقص) غالباً از کلاس IgG بوده که بواسطه گلیکوزیلاسیون یک پاراتوپ آن از اتصال به اپی‌توپ ناتوان است. لذا برای یافتن این آنتی‌بادی ناقص از آنتی هیومن گلوبولین (AHG) استفاده می‌کنیم که در واقع یک آنتی‌بادی ضد FC آنتی‌بادی‌های ناقص است و منجر به آگلوتیناسیون غیر مستقیم با حساسیت بیشتر از آگلوتیناسیون مستقیم می‌شود. IgG₃ دارای نیمه عمر ۷ روز است و به پروتئین A استاف نمی‌چسبد.

- معرفی چند نوع آنتی‌بادی :

۱- کرایوگلوبولین:

سرم مبتلایان به ماستیپل‌میلوما در دمای پایین به صورت برگشت پذیر رسوب کرده و به این آنتی‌بادی‌ها را کرایوگلوبولین می‌گویند که با افزایش حرارت رسوب از بین می‌رود.

۲- پیروگلوبولین‌ها

آنتی‌بادی‌ها مونوکلونالی هستند که در دمای 56°C به طور غیر قابل برگشت رسوب می‌کنند گاهی بارالکتریکی زنجیره‌های سنگین عامل ایجاد اتصالات هیدروفوب بین این آنتی‌بادی‌ها در مالتیپل میلوها، SLE، ماکروگلوبولینمی غالباً تولید می‌شوند و ویسکوزیته سرم را بالا می‌برند.

۳- آنتی بادی‌ها مونوکلونال

آنتی بادی‌ها مونوکلونال آنتی بادی‌هایی هستند که از یک کلون و به طور اختصاصی بر ضد یک اپی توپ تولید می شوند. آنتی بادی‌ها مونوکلونال محصول یک کلون هستند که این کلون‌ها سلول‌هایی با ژنتیک، تشکیلات ساختمانی و متابولیسم کاملاً مشابه می باشند. این کلون‌ها از نظر ساختمانی مولکولی، در سطح فیزیکی و شیمیایی و تمام جزئیات مشابه هستند. آنتی بادی‌ها مونوکلونال از نظر شاخص‌های آلوتایپ، ایدیوتایپ، ناحیه متغیر، میل ترکیبی و ویژگی برای یک اپی توپ ممکن هستند. آنتی بادی‌ها مونوکلونال ویژگی خیلی زیاد و میل ترکیبی بالا دارند. حرکت الکتروفورزی‌شان محیط است. رسوب ایمونولوژیکی آنتی بادی‌ها مونوکلونال می توانند از کلاسهای متفاوتی باشند اما ویژگی همه آنها یکسان هستند.

۴- آنتی بادی های پلی کلونال

آنتی بادی‌های پلی کلونال از مجموعه‌ای از آنتی بادی‌ها با ویژگی و خصوصیات متفاوت که علیه اپی توپ‌های مختلف یک آنتی ژن هستند. ساخته شده‌اند در این آنتی بادی‌ها بسته به حیوان آزمایشگاهی، میلی ترکیبی به اپی توپ‌های آنتی ژن متفاوت است. در این آنتی بادی‌ها در حیوانات یک گونه بسته به خصوصیات ژنتیکی‌شان مقدار و کلاس آنتی-بادی‌های تولیدی متفاوت است. در این آنتی بادی‌ها حتی در یک حیوان آزمایشگاهی، در دو نوبت خونگیری آنتی بادی‌ها متفاوت هستند و نسبت به سایر آنتی ژن‌ها واکنش متقاطع زیادی دارند این آنتی بادی دارای آلوتایپ‌های متفاوت می-باشند.

نمونه سوالات آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین‌ها

۱. چه نوع آنتی بادی را آنتی بادی مونوکلونال می گویند؟ (ارشد ایمنی ۷۲-۷۱)

(a) آنتی بادی که فقط نوع IgG باشد.

(b) آنتی بادی که فقط بر ضد یک اپی توپ باشد.

(c) آنتی بادی که فقط با پادگن های پروتئینی متصل شود.

(d) آنتی بادی که فقط با پادگن های پلی ساکاریدی متصل شود.

۲. کدام قسمت از مولکول آنتی بادی است که در اتصال با آنتی ژن شرکت می کنند؟ (ارشد ایمنی ۷۱-۷۲)

(a) قسمت FC

(b) VL , VH

(c) قسمت لولا

(d) CL , CH

۳. آنتی بادی های طبیعی گروه های ABO بیشتر از چه نوع می باشند؟

(a) IgG

(b) IgM

(c) IAg

(d) هر سه مورد

۴. کدامیک از توضیحات زیر در مورد ایمونوگلوبولین سطحی سلولها صادق نیست ؟ (ارشد ایمنی ۷۱-۷۲)

(a) ایمونوگلوبولین سطحی روی لنفوسیت B وجود دارد .

(b) ایمونوگلوبولین سطحی روی لنفوسیت B می تواند از کلاس IgD , IgM باشد .

(c) ایمونوگلوبولین سطحی روی لنفوسیت های B که در نقش Receptor برای شناسایی آنتی ژن بکار می

رود .

(d) ایمونوگلوبولین سطحی ماکروفاژ منشأ سرمی دارد .

۵. کدام یک از ایمونوگلوبولین های زیر پنج دومن دارد ؟ (ارشد ۷۱-۷۲)

(a) IgG (c) IgE

(b) IgD (d) IgA

۶. کدام یک از ایمونوگلوبولین های زیر آگلوتینین بهتری هستند ؟ (ارشد ۷۱-۷۲)

(a) IgG

(b) IgA

(c) IgM

(d) IgE

۷. تقسیم بندی ایمونوگلوبولین به کلاسهای مختلف بر اساس کدامیک از ویژگی های زیر می باشد ؟ (ارشد)

(۷۳-۷۴)

(a) وزن مولکولی

(b) مهاجرت در میان الکتروفورتیک

(c) ویژگی های آنتی ژنتیک زنجیره سنگین

(d) ویژگی های آنتی ژنتیک زنجیره سبک

۸. با حذف کدامیک از قسمت ایمونوگلوبولین IgG امکان فعال شدن سیستم کمپلمان توسط این آنتی بادی از

بین می رود ؟ (ارشد ۷۳-۷۴)

(a) VH

(b) CH1

(c) CH2

(d) CH4

۹. ایدیوتایپ Idiotyp چیست ؟ (ارشد ۷۳-۷۴)

(a) سلولی که در موکڑزایا (Germin Center) دورن

(b) اپی تپ هایی دست در ناحیه متغیر زنجیره سبک و سنگین ایمونوگلوبولین ها

(c) یک بیماری خود ایمنی مردان سالمند است .

(d) ژن های مستقر در بازوی کوتاه کروموزوم شش است .

۱۰. درباره مولکول IgA کدامیک از عبارت زیر صحیح است ؟

(a) چهار نوع کلاس ($IgA_1, IgA_2, IgA_3, IgA_4$) وجود دارد.

(b) مقدار آن در سرم ۱۲ ماهگی به حد adult می رسد .

✓ (C) میتواند باعث تولید آنافیلاتوکسی در انسان گردد .

(d) مولکول آن به همراه Secortory Component از پلاسماسل های موجود در مخاط تولید می شود

۱۱. آنتی بادی ساخته شده علیه یک آنتی ژن :

(a) پل کلونال آنتی بادی

(b) مونوکلونال آنتی بادی

(c) آنتی بادی اختصاصی

(d) آنتی بادی غیر اختصاصی

۱۲. شاخص های ژنتیک ایمونوگلوبولین چه نام دارد ؟

(a) ایزوتیپ

✓ (b) آلوتیپ

(b) ایدیوتیپ

(c) اپی توپ

۱۳. ضریب رسوب کدام ایمونوگلوبولین برابر 19S می باشد ؟

(a) IgG

(b) IgA

✓ (c) IgM

(d) IgD

۱۴. همه خصوصیات زیر مربوط به IgA ترشحی می باشد به جز ؟

(a) به میزان زیاد در مخاطات وجود دارد .

(b) در ساختمان خود قطعه ترشحی را دارد.

(c) به صورت دایمر (Dimer) وجود دارد.

✓ (d) کمپلمان را از راه کلاسیک فعال می نماید.

۱۵. کدام یک از جملات در مورد آنتی بادی ها از نوع IgE صحیح است ؟

(a) این آنتی بادی ها ، با کمک زنجیره J به هم متصل می شوند .

(b) از طریق ناحیه Fab به ماستوسیت ها متصل می شود .

✓ (c) به دلیل دارا بودن زنجیره های متفاوت H ، با IgG فرق دارند .

(d) در غلظت های بسیار زیاد در سرم وجود دارند.

۱۶. کدامیک از جملات در مورد زنجیره های سنگین ایمونوگلوبولینی صحیح است ؟

✓ (a) بوسیله آگزون های ثابت ، متغیر ، تنوع دهنده و اتصال دهنده کد گذاری می شوند.

(b) گلیکوزیله نیستند .

(c) در اتصال به آنتی ژن ، اهمیتی ندارند .

(d) بوسیله ی سلول های T عرضه می شوند.

۱۷. کدامیک از جملات زیر در مورد IgA صحیح است ؟

✓ (a) در بزاق و شیه وجود دارد .

(b) در بروز بیماری تب یونجه دخالت دارد .

(c) کمپلمال را از مسیر کلاسیک فعال می سازد.

(d) از جفت عبور می کند.

۱۸. کدامیک از جملات زیر در مورد IgM انسانی صحیح است ؟

(a) از جفت عبور می کند.

(b) متشکل از سر زیر گروه است که با زنجیره J به یکدیگر متصل شده اند .

(c) از سطوح مخاطی محافظت می کند .

✓ (d) بخش عمده آن در گردش خون حضور دارد .

۱۹. کدام آنزیم باعث تجزیه IgG به دو قطعه Fab و یک قطعه FC می شود ؟

(a) پلاسمین

(b) کیموتریپسین

(b) تریپسین

(d) پاپائین ✓

۲۰. بیشتر مقدار ایمونوگلوبولین در سرم طبیعی انسان و کمترین ایمونوگلوبولین کدام است؟

(a) IgM, IgA

(b) IgE, IgA

(c) IgE, IgG ✓

(d) IgM, IgG

۲۱. کدامیک از ایمونوگلوبولین ها فاقد پیوند دی سولفیدی بین زنجیره سبک و سنگین می باشد ؟

(a) IgG₂

(b) IgA₂m₁ ✓

(c) IgA₂M₂

(d) IgG₂

لنفوسیت B

لنفوسیت B جزء سلول های ایمن اختصاصی است که بازوی ایمنی همورال را تشکیل می دهد. این سلول ها در مغز استخوان تولید و تکامل یافته و در ارگان های ثانویه پس از تحریک با آنتی ژن تمایز نهایی می یابند. در انسان در دوره ی جنینی، کبد استخوان مسئول تولید B سل ها هستند. بعد از تولد، B سل بطور کامل در مغز استخوان تولید شده و سلول های B بالغ از مغز استخوان خارج می شوند.

محل تمایز نهایی:

در ارگان های ثانویه مثل غدد لنفاوی، لنفوسیت های B بواسطه دریافت آنتی ژن و سایتوکاین، تمایز نهایی می یابند. یعنی لنفوسیت B دست نخورده با دریافت آنتی ژن به لنفوسیت B خاطره ای و پلاسما سل تبدیل می شود. در مراکز

زایگر، غالباً B سل‌های فعال شده، تعدادی T H و تعداد کل FDC وجود دارد. در این مراکز، تمایز B سل‌ها به سلول‌های خا طره‌ای، تعویض کلاس و جهش سو ما تیک ایجاد می‌شود.

مراحل تمایز لنفوسیت B :

B سل‌ها مثل T سل‌ها از استم سل لنفوئیدی منشأ می‌گیرند. اولین سلول قابل شناسایی این رده Pro B در مغز استخوان می‌باشد. در مواقع اولین سلولی که شروع به بازآرایی می‌کند ProB

است. در این سلول شاهد بازآرایی ژن‌های زنجیره سنگین IgM هستیم. (V H D H J H). از مارکرهای عمده بر سطح ProB می‌توان به CD₉ ، CD₁₀ ، CD₁₉ ، CD₄₅ ، CD₄₃ ، CD₂₀ اشاره کرد. همچنین آنزیم TdT فقط در ProB دیده می‌شود. اولین سلول بیان‌کننده محصولات ایمونوگلوبولین Pre B می‌باشد که دارای زنجیره سنگین M سیتو پلاسمی است. زنجیره سنگین M همراه زنجیره سبک جانشین، بر سطح Pre B ظاهر می‌شود. اغلب مارکرهای ProB در سطح PreB، نیز دیده می‌شوند. B سل نابالغ دارای IgM کامل مونومری غشایی و B سل بالغ دارای IgM و IgD کامل مونومری و غشایی است.

B سل خاطره به دلیل انجام پدیده تعویض کلاس دارای IgG و IgE یا IgA غشایی نیز می‌باشد. پلاسما سل‌ها بسیاری از مارکرهای B سل رسیده و نارس را ندارند، مثلاً پلاسما سل‌ها فاقد آنتی‌بادی غشایی MHC II ، CD₁₉ ، CD₇₉ ندارند.

ویژگی‌ها و وظایف:

B سل از لحاظ فنوتیپی شبیه T سل و Nk سل است. سلولی است گرد با یک هسته درشت و سیتو پلاسم کم که در حالت نرمال در سطح خود MHC I و MHC II دارد. B سل هم در مغز استخوان و هم در ارگان‌های ثانویه تغییر شکل فنوتیپی دارد. آنتی‌ژن، در تغییر شکل (فنوتیپ) B سل نقش دارد. B سل‌های naïve از لحاظ اندازه شبیه B سل‌های خاطره‌اند. B سل، تنها سلولی است که در جدار غشایی خود، آنتی‌بادی دارد (IgM و IgD).

فنوتیپ B سل در طول پاسخ ایمن فرق می‌کند اما ژنوتیپ (تخصص ناحیه پاراتوپ) آن ثابت می‌ماند. لنفوسیت‌های B تقریباً ۱۵-۵٪ از لنفوسیت‌های خون محیطی می‌باشند. بواسطه وجود آنتی‌بادی‌های غشایی و بعضی مارکرهای انتخابی می‌توان لنفوسیت‌های B را شناسایی کرد آنتی‌بادیها در تشکیل پاسخ همورال اختصاصی مهم‌ترین نقش

را دارند. از جمله وظایف آنتی بادیها می توان به خنثی سازی توکسین ها ، اپسونیزاسیون میکروارگانیسم، فعال کردن کمپلمان، انجام ADCC (سایتو توکسی بواسطه آنتی بادی) وایجاد حساسیت تیپ I و II و III اشاره کرد.

عملکرد B سل از شناسایی آنتی ژن و عرضه به T سل :

۱- اگر B سل بدون کمک از T سل، مستقیماً آنتی ژن را شناسایی و تحریک شود، در نهایت آنتی بادی از

کلاس IgM می‌سازد که از مهمترین عملکردهای IgM، تحریک مسیر کلاسیک کمپلمان است.

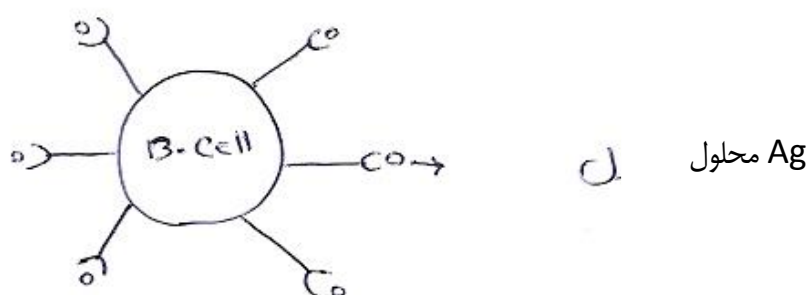
۲- اگر B سل بعد از شناسایی و اندوسیتوز آنتی ژن، آن را به TH عرضه نماید، اتصال مولکول های CD40 و

B₇ از B سل به CD40L و CD28 از T سل به همراه دریافت سایتوکاین از TH منجر به تحریک،

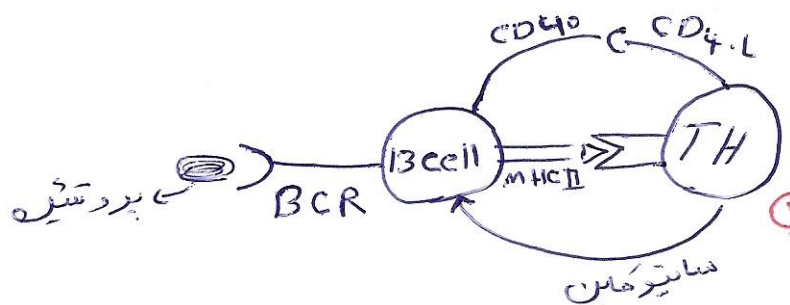
تکثیر، تمایز و تعویض کلاس در B سل می شود که این اعمال منجر به تولید IgG می شوند.

مقایسه انواع تحریک B سل:

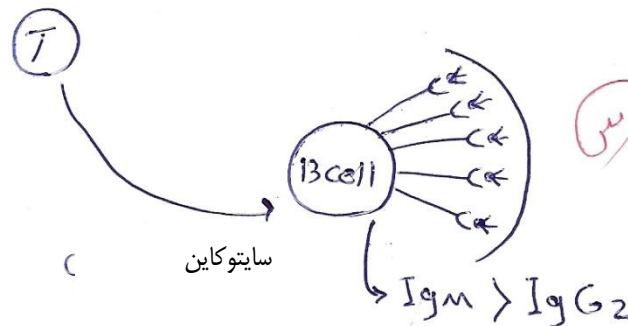
۱- تحریک B سل توسط آنتی ژن محلول که منحرف به انرژی B سل می شود.



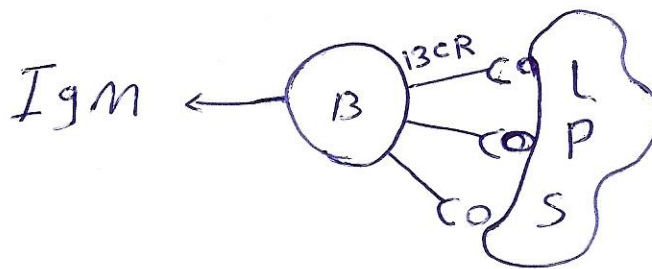
۲- تحریک B سل توسط پروتئین و TH



۳- تحریک B سل توسط Ti-2 (کپسول باکتری با اپی توپ تکراری) با همکاری سایتوکاین T سل که منجر به تولید IgM با افینیتی کم می شود.



۴- تحریک B سل توسط Lps (Ti-1) بدون نیاز به T و سایتوکاین



اثر سایتوکاین ها بر B سل :

$IFN \gamma$: $IFN \gamma$ با اثر بر B سل موجب تعویض کلاس به سمت IgG1 و IgG3 می شود. این آنتی بادیها محرک فعال سازی کمپلمان و ADCC می باشند.

IL4 : IL4 پاسخ را به سمت IgE هدایت می کند. در دفاع بواسطه ADCC بر ضد انگل و دگرانولاسیون بازوفیل و مست سل (حساسیت فوری) نقش دارد.

TGFB : پاسخ را به سمت IgA هدایت می کند. در اپسونیزاسیون و ADCC دخالت کمی دارد. غالباً در تامین ایمنی همورال مخاطی نقش دارد.

مکان B سل:

لنفوسیت های B عمدتاً در فولیکولهای لنفاوی غدد لنفاوی، طحال، MALT (ارگانهای ثانویه) و همچنین در خون (در حال گردش) و در کبد جنین، مغز استخوان و بورسای پرندگان (ارگانهای اولیه) و به تعداد کم در بافتها حضور دارند. در ارگانهای ثانویه، B سل ها در مرکز زایگرفولیکول ثانویه کورتکس هستند. در ارگان اولیه مثل تیموس، بیش از ۹۰٪ سلول ها، T سل هستند و در مغز استخوان بیش از ۸۵٪ سلول ها B سل اند. ۳۰٪ گلبولهای سفید خون محیطی را لنفوسیتها تشکیل می دهند که از این تعداد، ۶۰-۷۰٪ را لنفوسیت های T، ۱۵-۱۰٪ را لنفوسیت های B و ۱۰٪ را سلول های NK تشکیل داده اند.

مراحل تولید تکامل و تمایز B سل:

روند تولید، تکامل، تحریک سیستم ایمنی و پاسخ B سلها، در دو فاز خلاصه می شود:

۱- مرحله لنفوپوئز: مرحله غیر وابسته به آنتی ژن.

در این مرحله بدون نیاز به آنتی ژن، لنفوسیت های B بطور نرمال در ارگان اولیه مغز استخوان شروع به تولید می کنند. در نهایت از رده لنفوئید، لنفوسیت بالغ تولید و این B سل از مغز استخوان خارج می شود.

نکته مهم: داوطلبین محترم توجه فرمایید که با تهیه این جزوات دیگر نیاز به خرید هیچ گونه کتاب مرجع دیگری نخواهید داشت. برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱/۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

۰۱۳/۳۳۳۳۸۰۰۲ (رشت)

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳ (لاهیجان)