

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

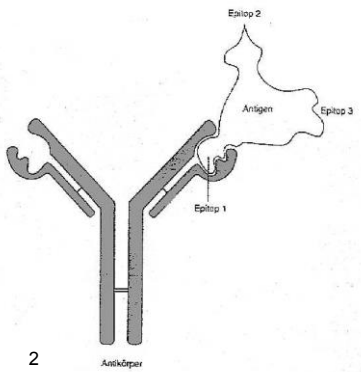
آنتی ژن

- ✓ تعاریف و اصطلاحات
- ✓ هاپتن - کاریر
- ✓ انواع اپی توپها
- ✓ عوامل مؤثر بر ایمونوژنیسیته
- ✓ آنتی ژنهای وابسته به تیموس و مستقل از تیموس

1

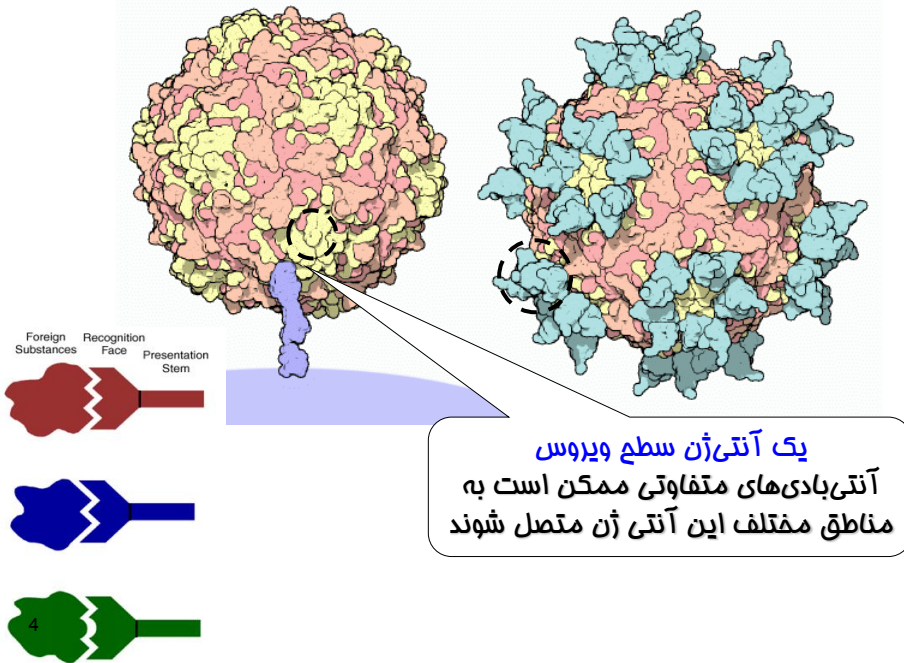
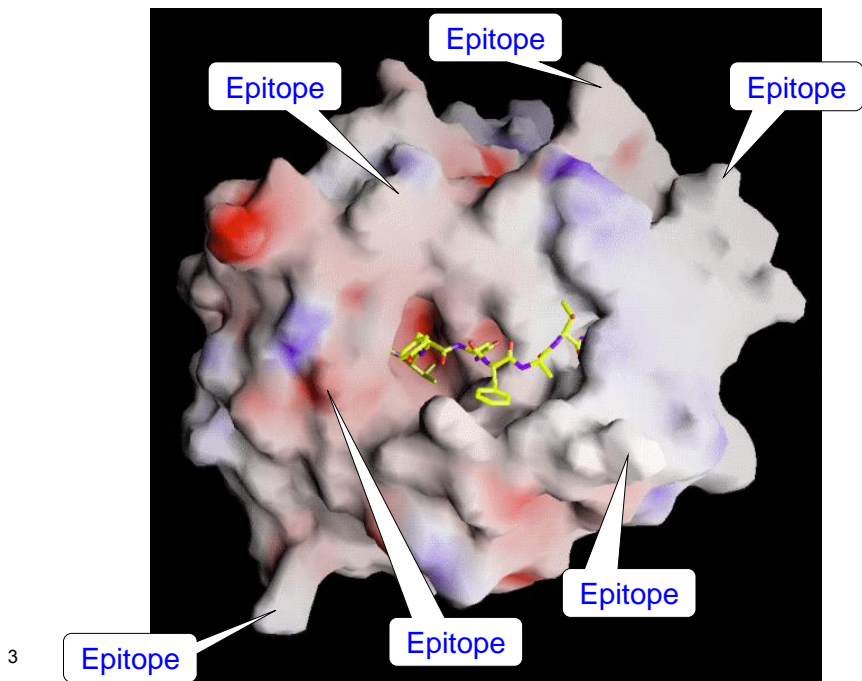
Antigen: Antibody Generator.

- آنتی ژن: ملکولهایی که به گیرنده لئوسیت متصل می شوند (توسط سیستم ایمنی اختصاصی شناسائی می شوند)
- ◀ ایمونوژن (ایمنی زا): ملکولهایی که پاسخ ایمنی اختصاصی به راه می اندازند (immunogen)

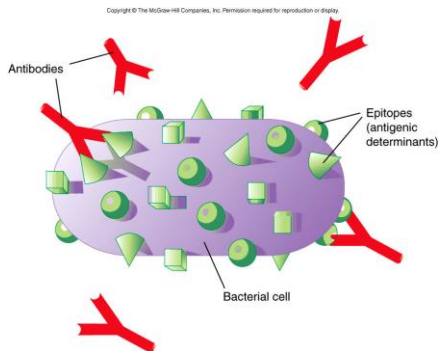


2

- ✓ اپی توپ یا شاخص آنتی ژنی: بخشی از ملکول که به گیرنده متصل میشود (بین ۵ تا ۲۰ اسید آمینه)
- ✓ آنتی بادی شاخصهای آنتی ژنی یا اپی توپ را شناسائی می کند



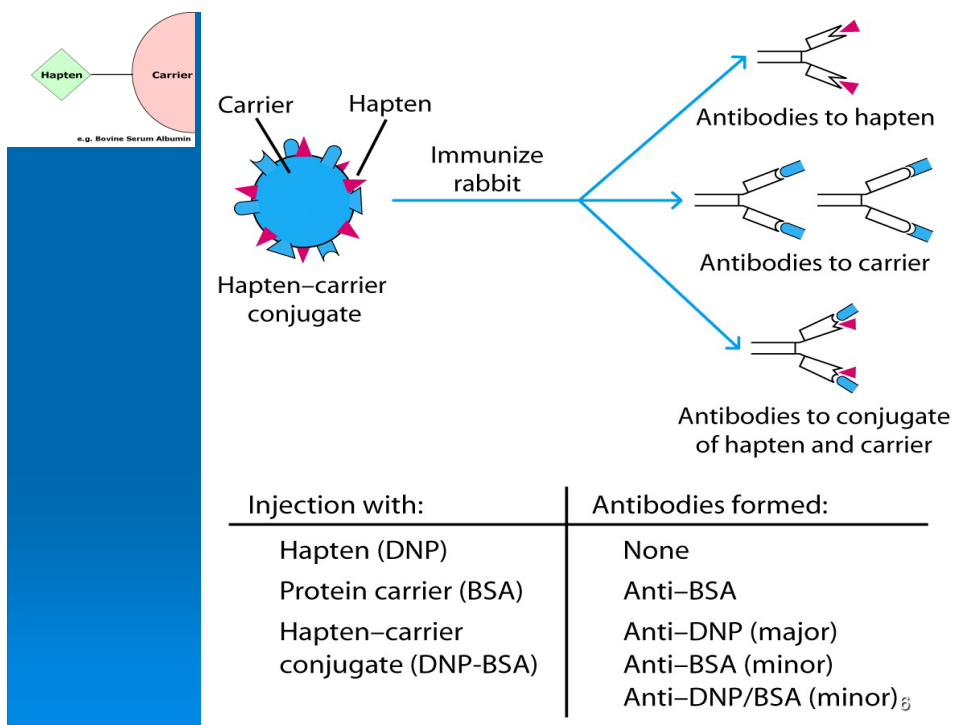
ایمونوژن (ایمنی‌زا): ملکول‌هایی که پاسخ ایمنی اختصاصی به راه می‌اندازند



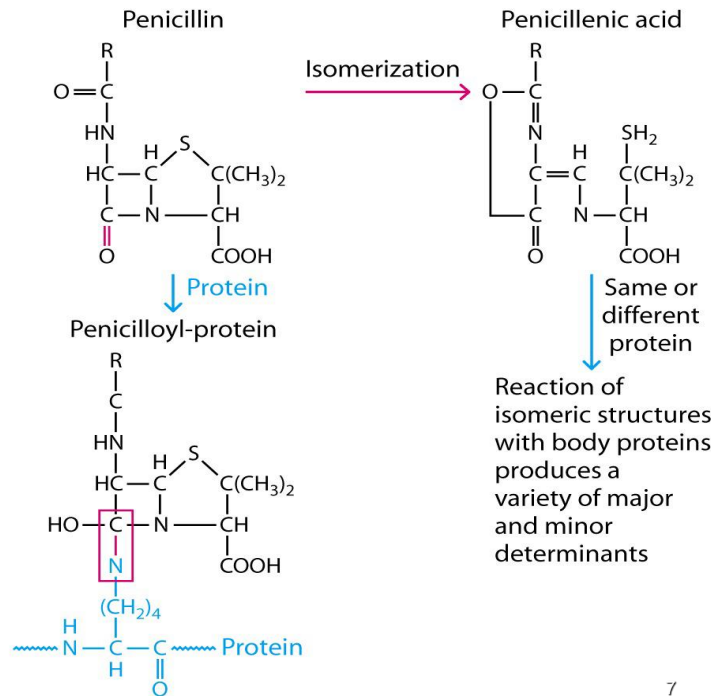
هپتن: ملکول‌های کوچکی که در صورت اتصال به ملکولهای بزرگ (حامل یا کاریر) پاسخ ایمنی اختصاصی به راه می‌اندازند

آنتی ژن یا ایمونوژن؟

5



- > Penicillin G (MW of 372)
- > Albumin (MW of 66,000)



7

- Lys - Ala - His - Gly - Lys - Lys - Val - Leu

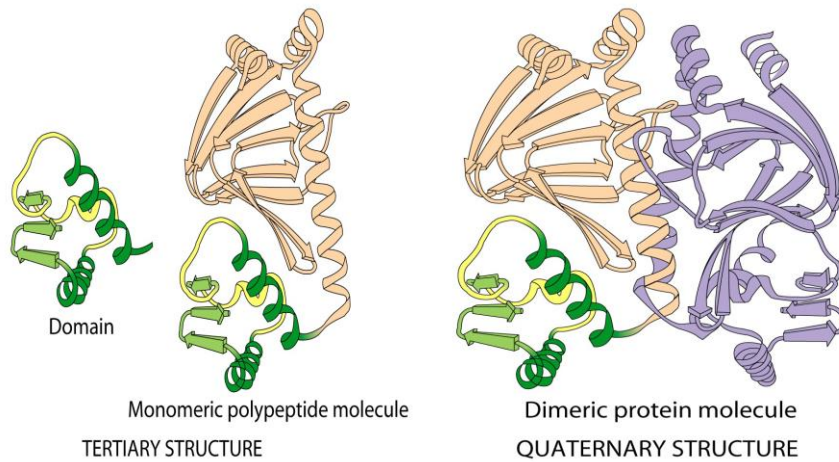
Amino acid sequence
of polypeptide chain
PRIMARY STRUCTURE

✓ اپی توپ‌های سلول B، ممکن
است شامل اسیدهای آمینه
متوالی و یا غیر متوالی باشند.

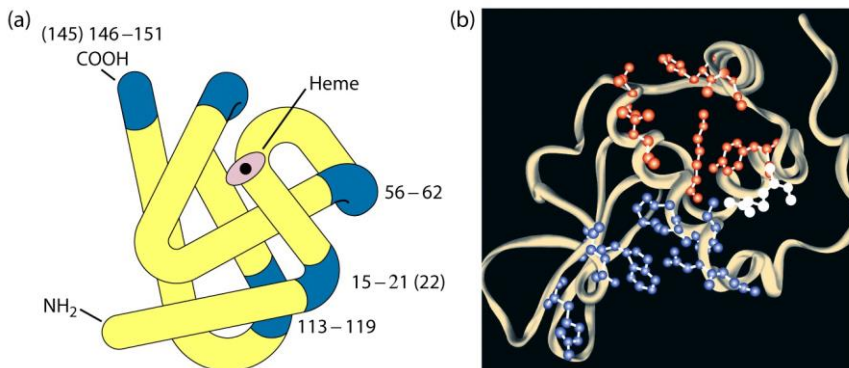


SECONDARY STRUCTURE

8



9



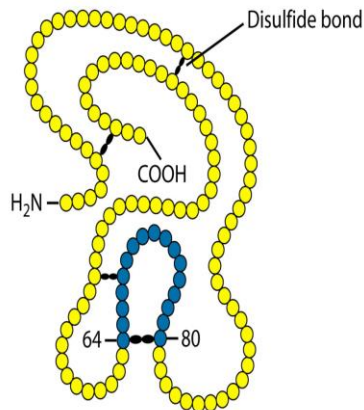
- آنتی بادی شاخص‌های فضائی یا اپی توپ را شناسائی می‌کند
- اپی توپ‌های سلول B، اغلب در نواحی آزاد و متحرک قرار دارند
- حفظ شکل فضائی ملکول بسیار مهم است

10

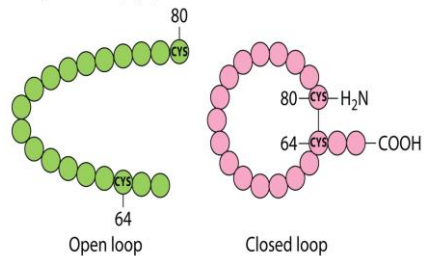
تفاوت مهم آنتی‌ژن‌های سلول B و سلول T

- سلول آپتیدهای آنتی‌ژنی پردازش شده را شناسایی می‌کند (شکل فضائی اهمیت ندارد)

(a) Hen egg-white lysosome




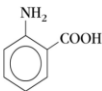
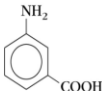

(b) Synthetic loop peptides



11

تفاوت‌های ساختمانی جزئی توسط آنتی‌بادی قابل تشخیص است

TABLE 3-6 Reactivity of antisera with various haptens

Antiserum against	REACTIVITY WITH			
				
	Aminobenzene (aniline)	<i>o</i> -Aminobenzoic acid	<i>m</i> -Aminobenzoic acid	<i>p</i> -Aminobenzoic acid
Aminobenzene	+	0	0	0
<i>o</i> -Aminobenzoic acid	0	+	0	0
<i>m</i> -Aminobenzoic acid	0	0	+	0
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	0	0	0	+

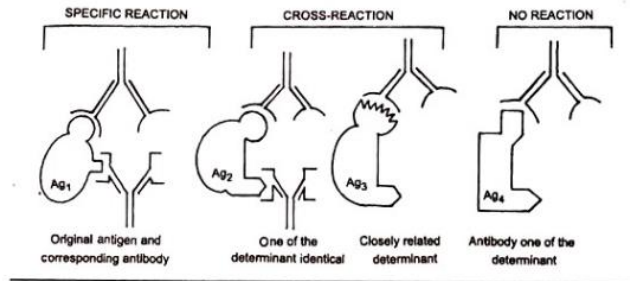
KEY: 0 = no reactivity; + = strong reactivity

SOURCE: Based on K. Landsteiner, 1962, *The Specificity of Serologic Reactions*, Dover Press. Modified by J. Klein, 1982, *Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination*, John Wiley.

✓ کاربرد در ساختن آنتی‌بادی مورد نیاز در شناسایی مواد

12

➤ واکنش متقاطع یعنی واکنش با آنتی ژنی غیر از آنتی ژن اصلی



14

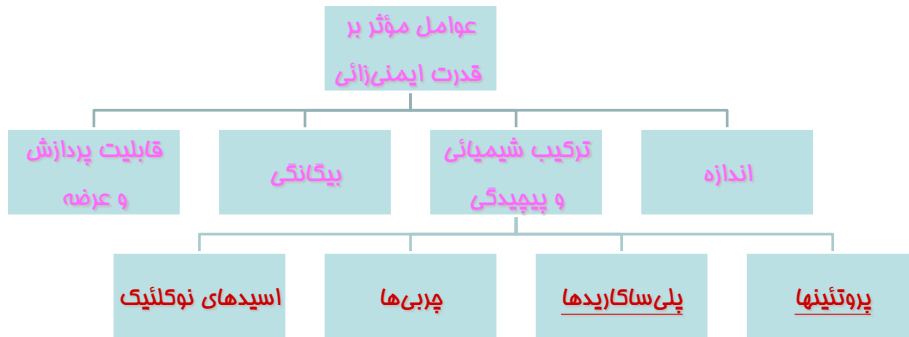
TABLE 3-1

Molecular weight of some common experimental antigens used in immunology

Antigen	Approximate molecular mass (Da)
Bovine gamma globulin (BGG)	150,000
Bovine serum albumin (BSA)	69,000
Flagellin (monomer)	40,000
Hen egg-white lysozyme (HEL)	15,000
Keyhole limpet hemocyanin (KLH)	>2,000,000
Ovalbumin (OVA)	44,000
Sperm whale myoglobin (SWM)	17,000
Tetanus toxoid (TT)	150,000

16

عوامل مؤثر بر ایمنوژنیسیته



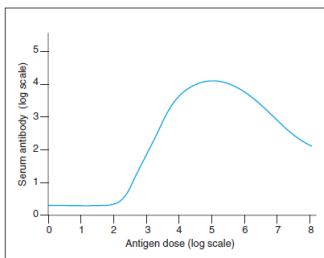
فرم غیر مملول قویتر از فرم مملول است

نوکلئوپروتئین ✓

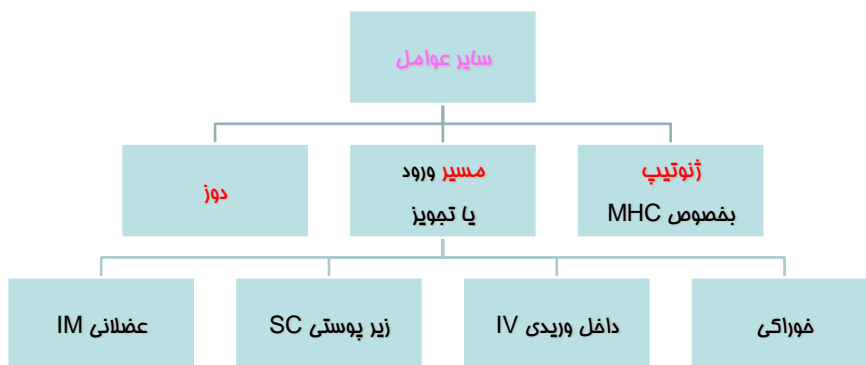
لیپوپروتئین ✓

گلیکوپروتئین ✓

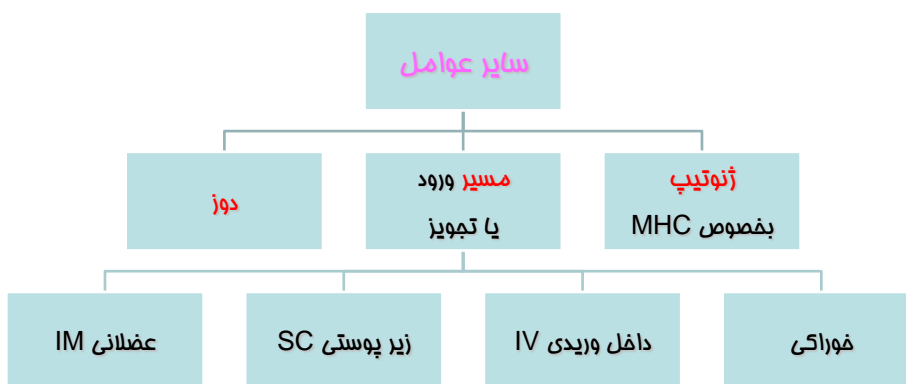
17



عوامل مؤثر بر ایمنوژنیسیته



18



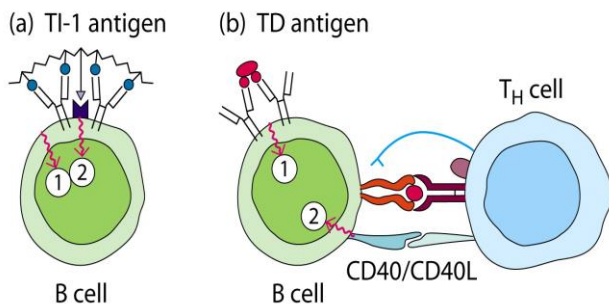
✓ یاور - همیار - اجوانت (adjuvant)

- پایدار کردن آنتی ژن برای مدتی طولانی
 - افزایش انتقال پیام‌های کمک‌تحریکی
 - تحریک غیر اختصاصی تکثیر لنفوسیت‌ها
 -
- ✓ دفعات تجویز

19

آنتی‌ژن‌های وابسته به تیموس آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس

➤ پاسخ هومورال به آنتی‌ژن‌های غیر وابسته به T با آنتی‌ژن‌های وابسته به T تفاوت‌هایی دارد :



• ضعیف‌تر

- سلول‌های خاخره‌ای ایجاد نمی‌شود
- غالب‌ترین آنتی‌بادی ترشح‌شده IgM می‌باشد

20

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین antibody - immunoglobulin

کلیات

ساختمان IgG و حوزه ایمونوگلوبولینی

جایگاه اتصال آنتی ژن

سایر انواع ایمونوگلوبولین ها

(IgE - IgD - IgM - IgA - IgG)

ایزوتیپ، ایدیوتیپ، آلو تیپ

آنتی بادی مونوکلونال

پاسخ اولیه و ثانویه آنتی بادی

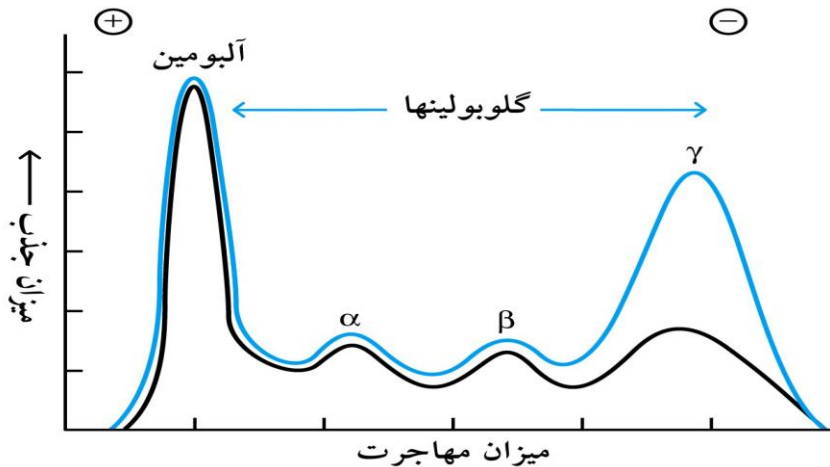
21

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: کلیات

- توسط لنفوسیت های B (پلازما سل) ساخته می شوند
- آنتی بادی ها اختصاصی آنتی ژن هستند
- در سرم و ترشحات بدن یافت می شوند
- (به سرم حاوی آنتی بادی آنتی سرم گفته می شود)
- بر حسب ساختمان و عمل به چند دسته تقسیم میشوند

22

کلیکوپروتئین - در بخش گلوبولینی سرم (میلوماها)



23

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: کلیات

• پنج نوع یا کلاس اصلی آنتی بادی شامل:

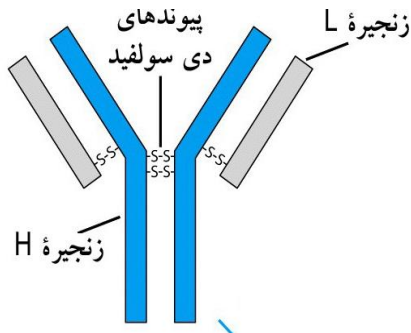
- ایمونوگلوبولین G یا IgG
- ایمونوگلوبولین A یا IgA
- ایمونوگلوبولین M یا IgM
- ایمونوگلوبولین D یا IgD
- ایمونوگلوبولین E یا IgE

• سافتمان اصلی شبیه Y است

• IgG مدل فوبی برای سایر آنتی بادهاست

24

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: ساختمان IgG

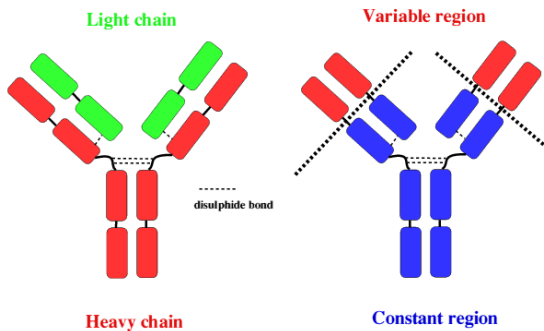


25

- بیش از همه در گردش خون وجود دارد
- وزن ملکولی کلی ۱۵۰۰۰۰ دالتون و مرکب از چهار زنجیره پلی پپتیدی
- دو زنجیره سبک هر کدام ۲۲۰ اسیدامینه
- دو زنجیره سنگین هر کدام ۴۴۰ اسیدامینه

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: ساختمان IgG

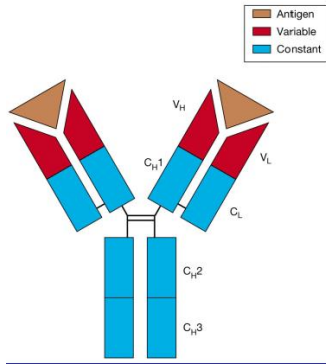
Basic structure of an Antibody



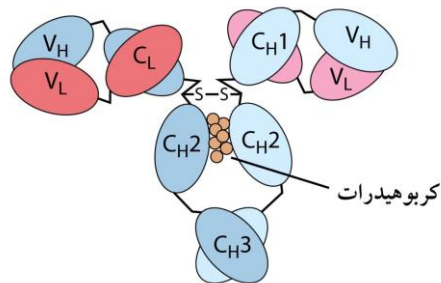
- هر زنجیره سبک به دو قسمت تقسیم میشود:
 - بخش یا حوزه ثابت (۱۱۰ اسیدامینه)
 - بخش یا حوزه متغیر (۱۱۰ اسیدامینه)

- هر زنجیره سنگین به چهار قسمت تقسیم میشود:
 - سه بخش یا حوزه ثابت (هر کدام ۱۱۰ اسیدامینه)
 - یک بخش یا حوزه متغیر (۱۱۰ اسیدامینه)

26

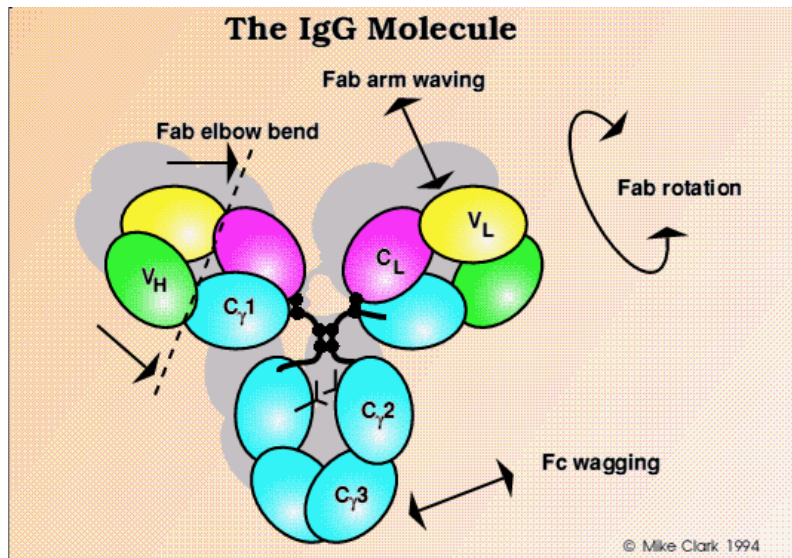


- حوزه ها یا بخشهای زنجیره سبک CL و VL نام دارند
- حوزه ها یا بخشهای زنجیره سنگین CH1 و CH2 و CH3 و VH نام دارند

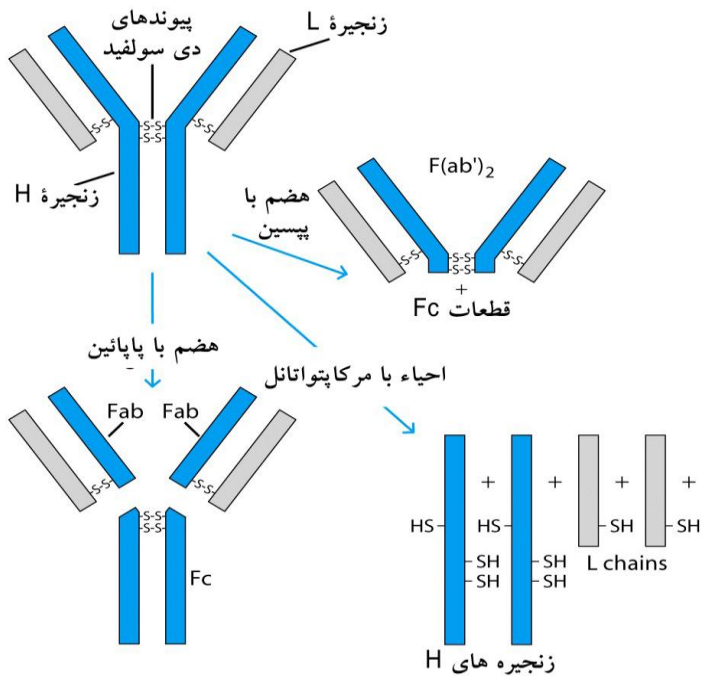


27

نامیه لولا

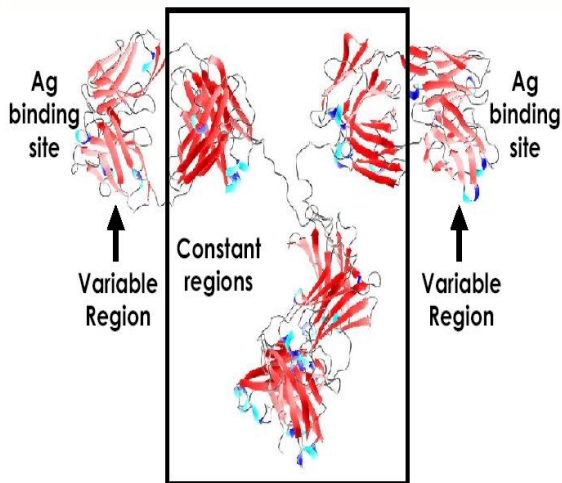


28

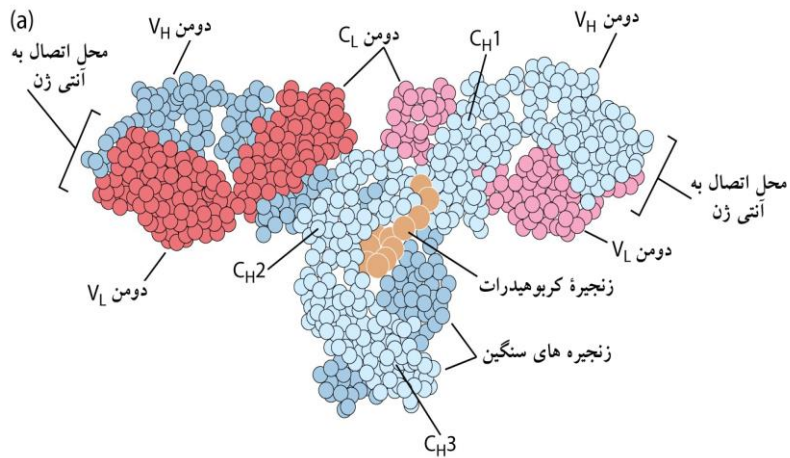


29

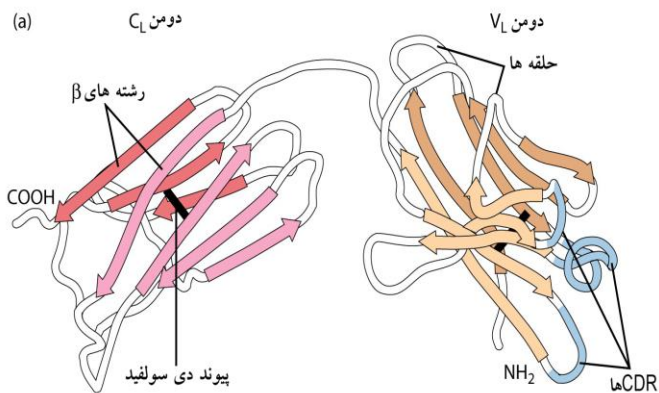
- نواحی متغیر (Fab) در اتصال به آنتی ژن دخالت دارند
- نواحی ثابت (Fc) در سایر وظایف آنتی بادی اهمیت دارند



30



31



⑩ حدود ۱۱۰ اسید آمینه

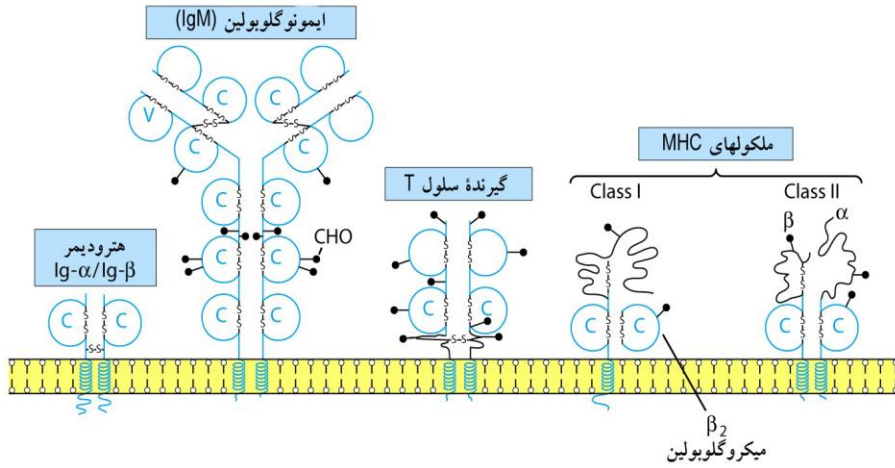
⑩ کروی یا گلوبولار

⑩ پیوند دی سولفید داخلی

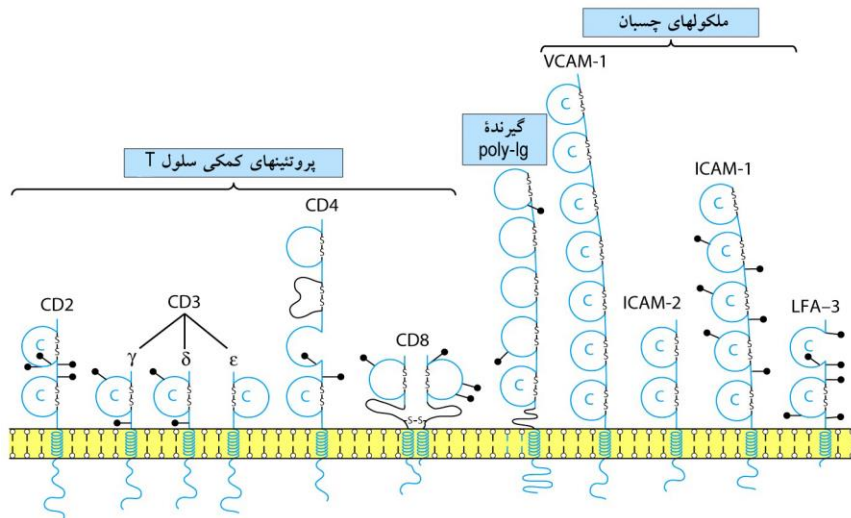
⑩ صفحات بتا مقابل هم

32

خانواده بزرگ ایمونوگلوبولینی Immunoglobulin Superfamily

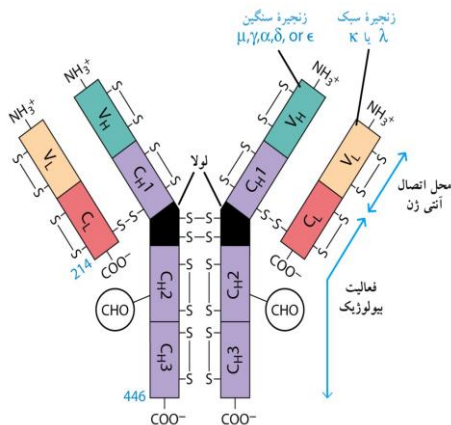


33



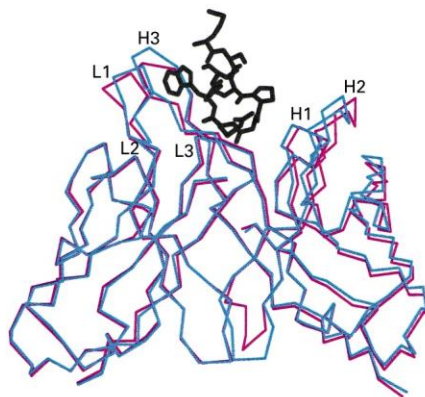
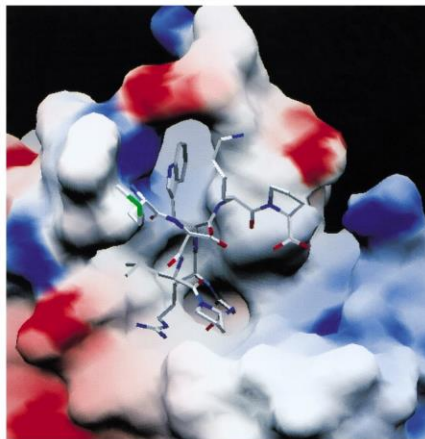
34

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: جایگاه اتصال آنتی ژن

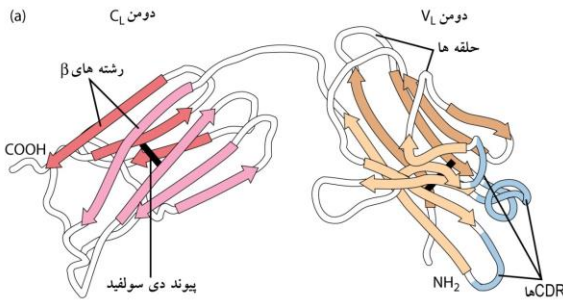


35

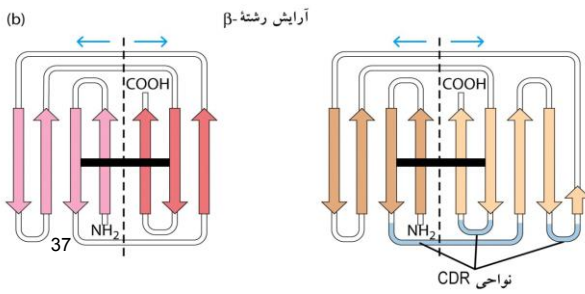
- اختصاصی بودن برای آنتی ژن بر اساس اسیدامینه های **نواحی متغیر** تعیین میشود
- توالی این اسیدامینه ها در **هنگام بلوغ** سلول B مشخص میگردد
- طی این پروسه که **بازآرایی ژنتیکی** نام دارد بیش از یک بیلیون جایگاه اتصال آنتی ژن مختلف میتواند ساخته شود



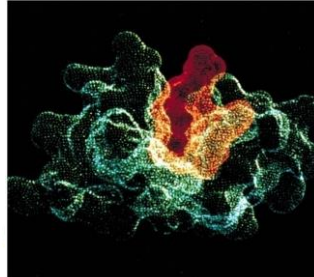
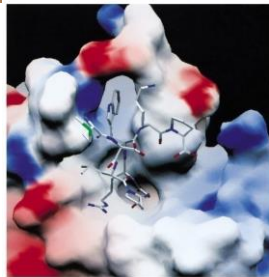
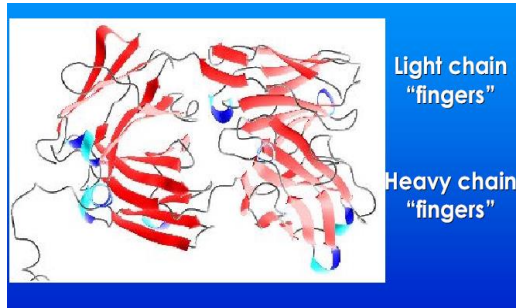
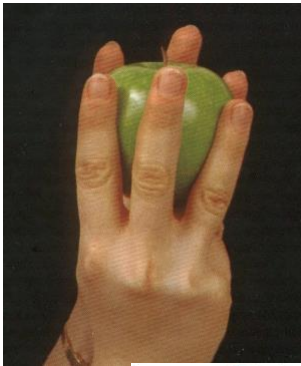
36



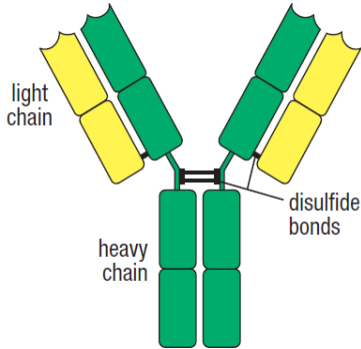
- مناطق داربستی
- framework
- مناطق بسیار متغیر
- Hypervariable



Coplementary detmrining regions



آنتی‌بادی یا ایمونوگلوبولین: انواع ایمونوگلوبولین‌ها



• دو نوع زنجیره سبک (بر اساس بخش یا دومن ثابت):

– زنجیره لامبدا (λ)

– زنجیره کاپا (κ)

39

آنتی‌بادی یا ایمونوگلوبولین: انواع ایمونوگلوبولین‌ها

• پنج نوع زنجیره سنگین:

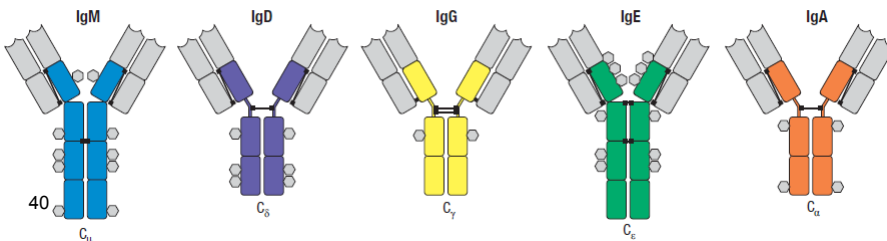
– زنجیره گاما (γ) – IgG

– زنجیره آلفا (α) – IgA

– زنجیره مو (μ) – IgM

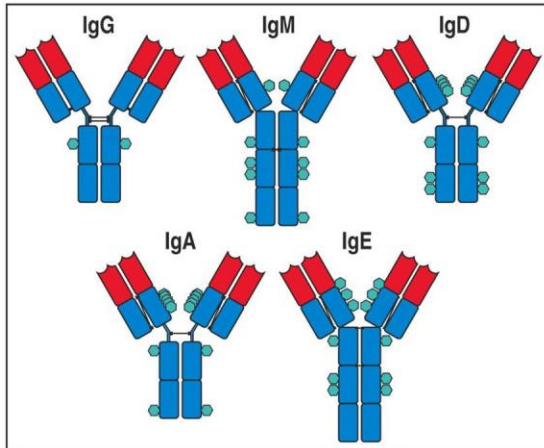
– زنجیره دلتا (δ) – IgD

– زنجیره اپسیلون (ϵ) – IgE



40

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: انواع ایمونوگلوبولینها

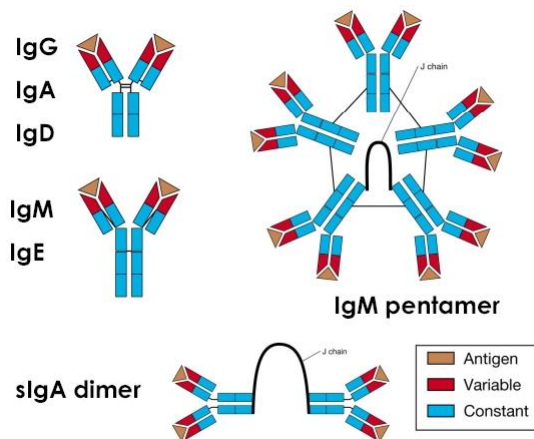


- هر زنجیره سبک دارای یک قسمت متغیر و یک قسمت ثابت است
- هر زنجیره سنگین دارای یک قسمت متغیر و ۳-۴ قسمت ثابت است

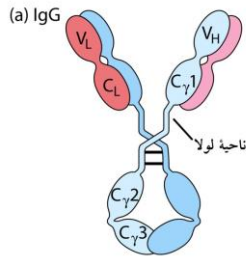
41

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: انواع ایمونوگلوبولینها

- پنج نوع ایمونوگلوبولین بر اساس نوع زنجیره سنگین مشخص میشوند
- وظیفه هر کلاس ایمونوگلوبولین در پاسخ ایمنی تا حدی متفاوت است

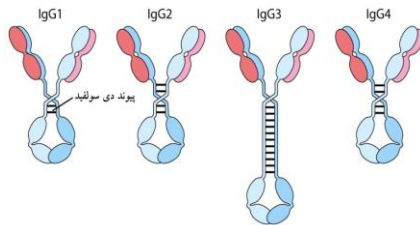


42



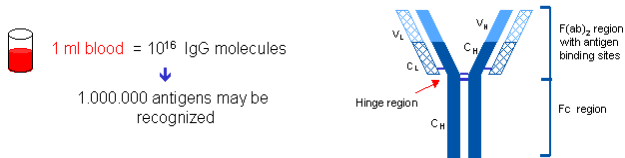
IgG

- ✓ ۷۵٪ (۱۳.۵ mg/ml)
- ✓ در سرم و مایع میان بافتی
- ✓ نیمه عمر در سرم حدود ۲۳ روز (بجز IgG3 ۸ روز)



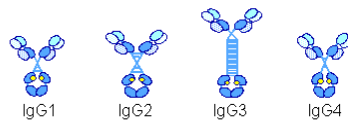
- ✓ حفاظت در خون و بافت
- ✓ عبور از جفت
- ✓ اپسونیزاسیون
- ✓ فعال کردن کمپلمان
- ✓ فنتی سازی سموم و ..

43



- عبور از جفت: فقط IgG
- زیر گروههای IgG در عبور از جفت: IgG2 ضعیفترین
- IgG2 (علیه پلی ساکاریدها)

IgG subclasses:



Serum concentration (mg/ml)	8	4	0,8	0,4
Plasma half-life (days)	21-23	20-23	7-8	21-23
Molecular weight (kD)	146	146	170	146

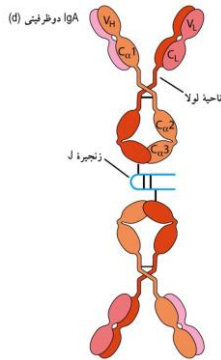
- قدرت زیر گروههای IgG در فعال کردن کمپلمان:

■ IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4

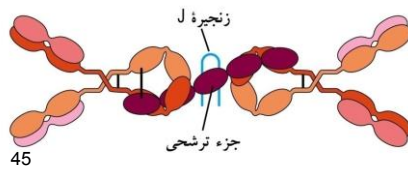
44

IgA

- ✓ ۱۵٪ (۳.۵ mg/ml)
- ✓ در مایعات و ترشحات بدن
- ✓ منومر در سرم و دایمر در ترشحات
- ✓ دارای دو زیرگروه IgA1 و IgA2
- ✓ حفاظت در برابر عفونتهای تنفسی و گوارشی و ادراری-تناسلی
- ✓ انتقال از طریق شیر
- ✓ بیحرکت کردن میکروارگانیسمها

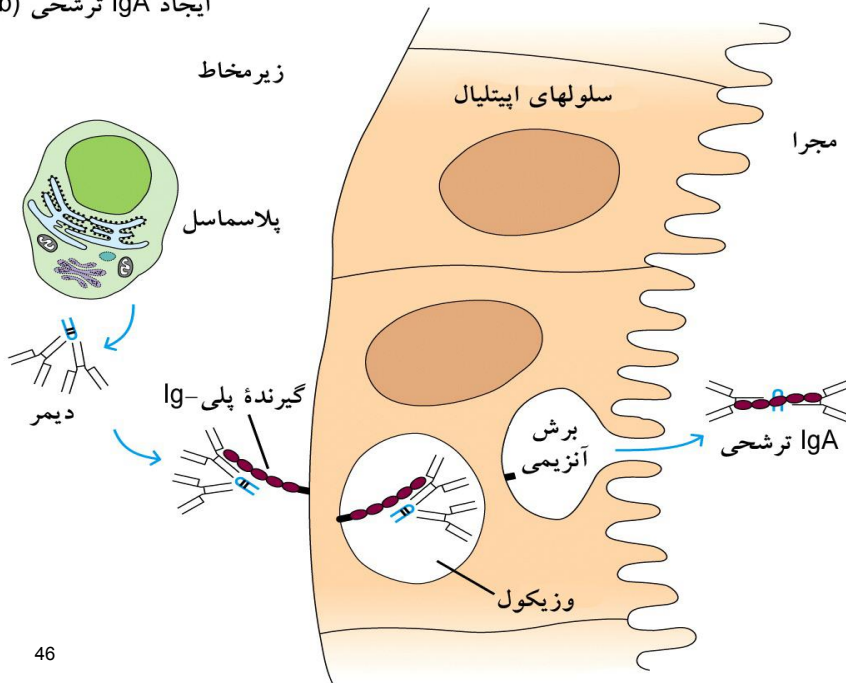


ساختمان IgA ترشحي (a)

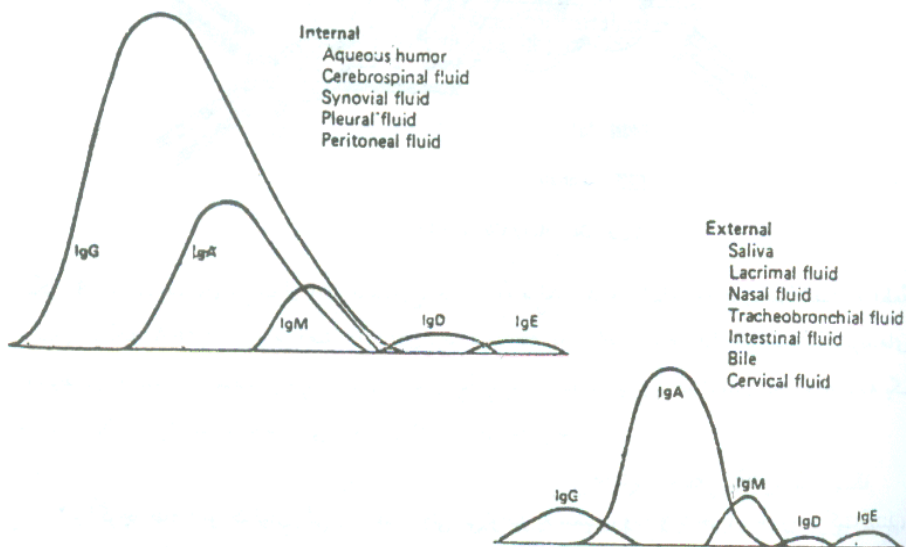


45

ایجاد IgA ترشحي (b)

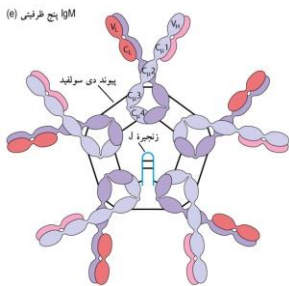


46



شکل ۸-۳- نسبت ایمونوگلوبولین‌ها در ترشحات داخلی و خارجی بدن.

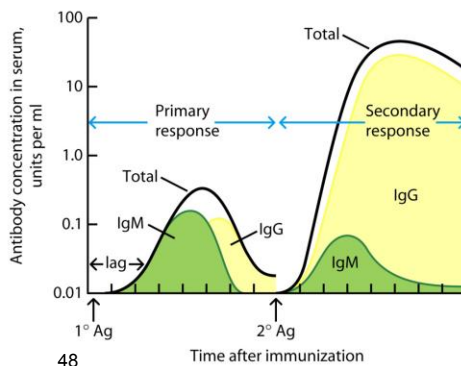
47



پنج ظرفیت (e) IgM

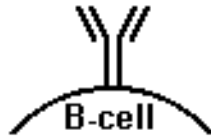
IgM

- ✓ ۱۰٪ (۱.۵ mg/ml)
- ✓ در سرم داخل عروقی
- ✓ نیمه عمر در سرم محدود (۵ روز)

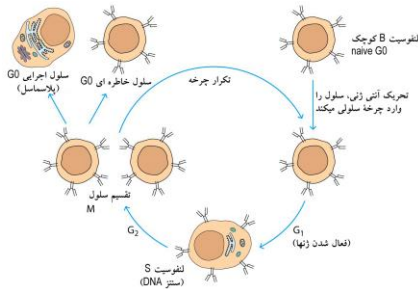


48

- ✓ اولین ایمونوگلوبولین
- ✓ فعال کننده بسیار قوی کمپلمان
- ✓ اگلوتین کننده قوی



IgD



✓ ۰.۲٪

✓ در سرم بسیار کم

✓ نیمه عمر در سرم

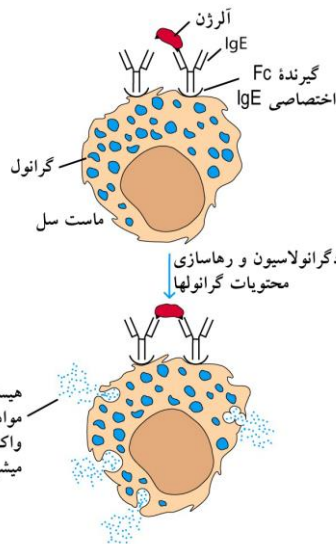
محدود ۴ روز

✓ تمایز لنفوسیت B

✓ لنفوسیت B بالغ

✓ قبل از فعال شدن

49



IgE

✓ ۰.۰۰۰۴٪

✓ در سرم بسیار کم

✓ نیمه عمر در سرم حدود ۲-۳

روز

✓ واکنش های آلرژیک

✓ عفونتهای انگلی (کرمها و ..)

50

آنتی بادی یا ایمونوگلوبولین: انواع ایمونوگلوبولینها

عملکرد مهم	خصوصیات اصلی	جایگاه اتصال	کلاس - ایزوتیپ
عبور از جفت-کمپلمان	آنتی بادی اصلی در خون	۲	IgG
منومر در خون-دایمر در ترشحات	آنتی بادی اصلی ترشحات	۲ و ۴	IgA
قویترین فعال کننده کمپلمان	اولین آنتی بادی در پاسخ	۱۰	IgM
سطح سلول B	غیر ترشحي	۲	IgD
اتصال به گیرنده ماست سل	واکنشهای آلرژیک	۲	IgE

51

TABLE 4-2 Properties and biological activities* of classes and subclasses of human serum immunoglobulins

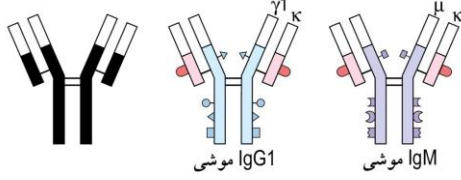
Property/Activity	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM [‡]	IgE	IgD
Molecular weight [†]	150,000	150,000	150,000	150,000	150,000–600,000	150,000–600,000	900,000	190,000	150,000
Heavy-chain component	γ1	γ2	γ3	γ4	α1	α2	μ	ε	δ
Normal serum level (mg/ml)	9	3	1	0.5	3.0	0.5	1.5	0.0003	0.03
In vivo serum half life (days)	23	23	8	23	6	6	5	2.5	3
Activates classical complement pathway	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Crosses placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Present on membrane of mature B cells	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Binds to Fc receptors of phagocytes	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Mucosal transport	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induces mast-cell degranulation	-	-	-	-	-	-	-	+	-

*Activity levels indicated as follows: +++ = high; ++ = moderate; +/- = minimal; - = none; ? = questionable.

[†]IgG, IgE, and IgD always exist as monomers; IgA can exist as a monomer, dimer, trimer, or tetramer. Membrane-bound IgM is a monomer, but secreted IgM in serum is a pentamer.

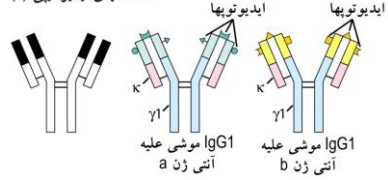
[‡]IgM is the first isotype produced by the neonate and during a primary immune response.

(a) شاخصهای ایزوتاییبی

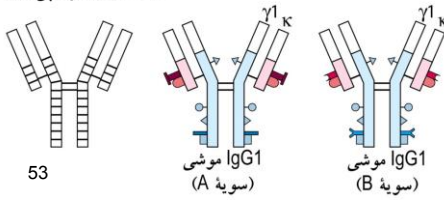


سه اصطلاح

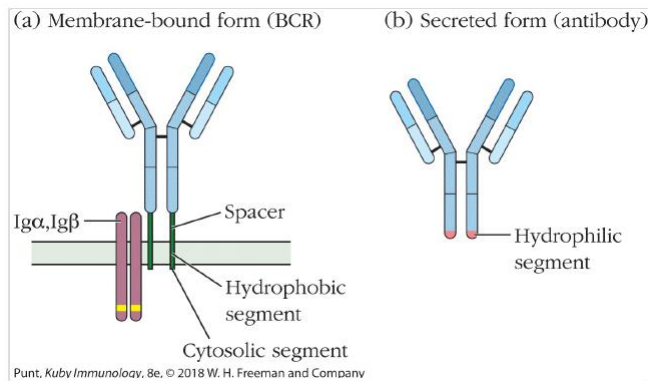
(c) شاخصهای ایدیوتاییبی

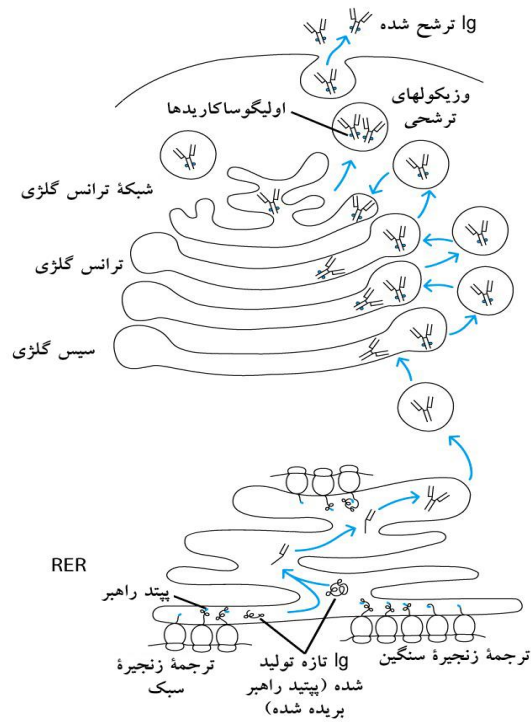


(b) شاخصهای آلوتاییبی



آنتی بادی روی سطح سلول است یا رها در محیط؟





57

گیرنده‌های بخش Fc آنتی‌بادی

نامگذاری

- FcγR ➤ FcγRI, II, III
- FcεR ➤ FcεRI, II
- FcαR ➤ FcαR
- FcμR ➤ FcμR
- FcδR ➤ FcδR

58

گیرنده‌های بخش Fc آنتی‌بادی

کاربرد

- ✓ FcγRI فاگوسیت‌ها – اتصال بهتر به IgG1 و IgG3
- ✓ FcγRII نوع A ترجیحا کمپلکس Ag-Ab
- نوع B مهار فعالیت در سلول B
- ✓ FcγRIII نوع A در سلول‌های NK – ADCC
- نوع B در نوتروفیل‌ها
- ✓ FcεRI ماست سل و بازوفیل – آلرژی
- ✓ FcεRII میل ترکیبی کم در سلول B تنظیمی

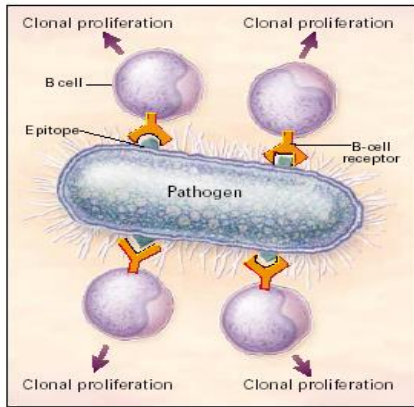
59

FcR	Isotypes they bind	Cells that express them	Function
FcγRI (CD64)	IgG2a in mice, IgG1 and IgG3 in humans High-affinity receptor	Dendritic cells, monocytes, macrophages, granulocytes, B lymphocytes	Phagocytosis Cell activation
FcγRII (CD32)	IgG	Dendritic cells, monocytes, macrophages, granulocytes, B lymphocytes, some immature lymphocytes	Inhibitory receptor Traps antigen-antibody complexes in germinal center Abrogates B-cell activation
FcγRIII (CD16)	IgG1, IgG2a, and IgG2b in mouse; IgG1 in human Humans generate two versions: FcγRIIIA (CD16a) and FcγRIIIB (CD16b)	Dendritic cells, monocytes, macrophages, granulocytes, B lymphocytes Only FcR expressed by NK cells	ADCC Cell activation
FcγRIV (in mouse, with some similarity to human FcγRIIIA and/or human FcεRI)	IgG2a and IgG2b in mice; IgG1 in humans Intermediate affinity receptor, although exhibits higher affinity for human IgG1 than FcγRIIIA.	Monocytes, macrophages, granulocytes Not on lymphocytes	ADCC Cell activation
FcεRI	IgE	Eosinophils, basophils, mast cells	Degranulation of granulocytes, including eosinophils, basophils, mast cells
FcεRII (CD23)	IgE (low affinity)	B lymphocytes	Regulation of B-cell production of IgE Transport of IgE-antigen complexes to B-cell follicles
FcαRI (CD89)	IgA	Dendritic cells, monocytes, macrophages, granulocytes, some liver cells	Phagocytosis Cell activation ADCC
pIgR	IgA and IgM	Multiple epithelial cells	Transport of antibody from blood to the lumens of GI, respiratory, and reproductive tracts (transcytosis)
FcRn (neonatal FcR)	IgG	Epithelial cells (including intestinal epithelium) Endothelial cells of mature animals	Transport of antibodies from milk to blood (transcytosis) Transport of antibody-pathogen complexes from gut to mucosal immune tissue Phagocytosis Maintenance of levels of serum IgG and albumin

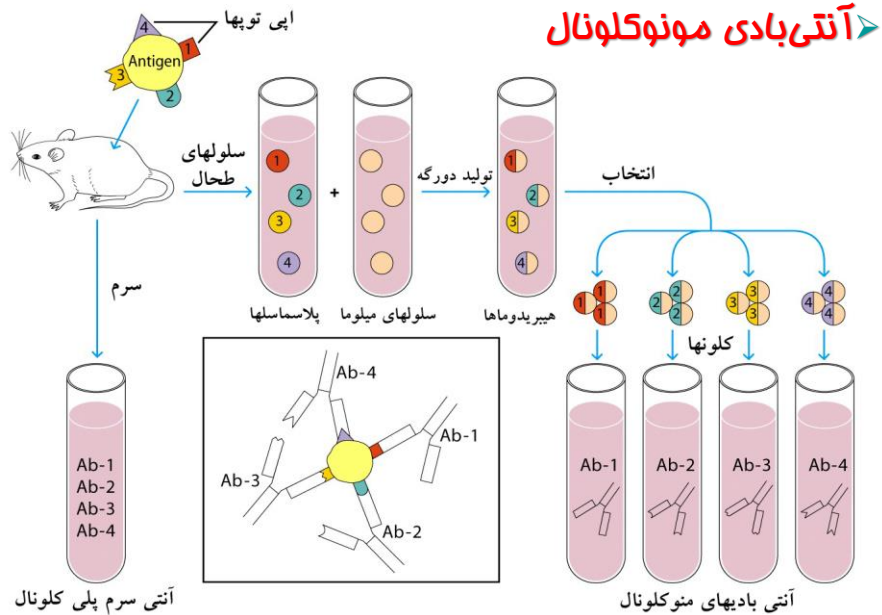
60

آنتی بادی مونوکلونال پلی کلونال

- ✓ سرم: پلی کلونال
- ✓ آنتی بادی مونوکلونال: مصارف تشخیصی و درمانی و تحقیقاتی



61



62