

فصل دوم

آنتی

بادی

## آنتی بادی

آنتی بادی گلیکوپروتئین های محلول بوده که می توانند بطور اختصاصی به اپی توپ های آنتی ژن متصل شده و باعث ایجاد پاسخ های ایمنی همورال شوند. آنتی بادی ها تقریباً حدود ۲۵ درصد کل پروتئین های پلاسما را تشکیل می دهند و هر فرد بالغ و ۷۰ کیلو گرمی روزانه حدود ۳ گرم آنتی بادی در بدنش تولید می کند. ساختمان آنتی بادی ها ۸۴ الی ۹۶ درصد آنتی بادی را پروتئین و بقیه را قند تشکیل می دهد.

## ساختمان آنتی بادی

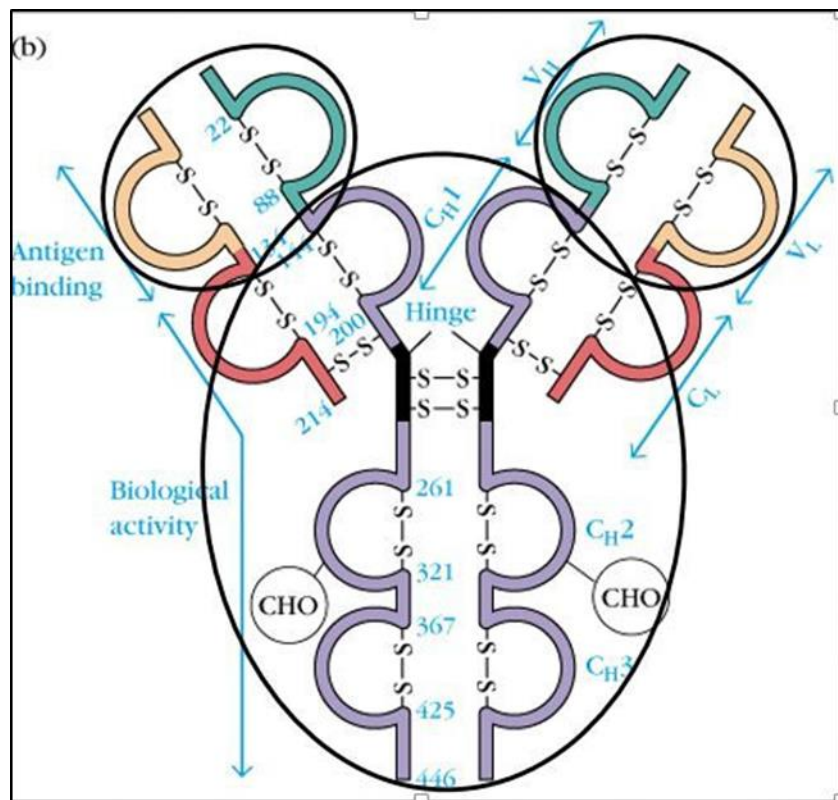
- آنتی بادی ها از چهار زنجیره تشکیل شده اند که دو زنجیره مشابه سبک بوده و دو زنجیره مشابه سنگین است و هر کدام از این زنجیره ها نیز از دومین های خاصی تشکیل شده اند.
- هر کدام از زنجیره ها دارای یک ناحیه N ترمینال و یک ناحیه C ترمینال هستند و همچنین این زنجیره ها توسط باندهای دی سولفیدی و پیوند های غیر کوالانسی به هم متصل هستند. در واقع زنجیره های سبک توسط اتصال دی سولفیدی به زنجیره سنگین متصل است و همچنین زنجیره های سنگین نیز توسط همین پیوند های دی سولفیدی به هم متصل هستند.
- هر کدام از زنجیره های سبک و سنگین آنتی بادی ها از نواحی ثابت و متغییر تشکیل شده اند. مثلاً ساختار زنجیره های سبک از یک دومین متغییر در ناحیه N ترمینال و یک دومین ثابت در ناحیه C ترمینال تشکیل شده است. ولی ساختار زنجیره سنگین از یک دومین متغییر در ناحیه N ترمینال و چند دومین ثابت در ناحیه C ترمینال تشکیل شده است که این دومین های ثابت زنجیره سنگین وظیفه عملکردی را به آنتی بادی می دهند در حالت کلی ناحیه دومین متغییر وظیفه شناسایی آنتی ژن ها را بر عهده دارد ولی ناحیه ثابت زنجیره های سنگین نقش عملکردی آنتی بادی را بر عهده دارند.

- هر کدام از زنجیره های سبک و سنگین از ناحیه متغییر تشکیل شده اند که وظیفه شناسایی آنتی ژن را برعهده دارند که ناحیه V نام دارد و ناحیه متغییر زنجیره سنگین و سبک با هم می تواند یک ناحیه شناسایی کننده آنتی ژن را تشکیل دهند یعنی VH (سنگین) + VL (سبک).
- آنتی بادی ها دو ظرفیتی هستند. یعنی می تواند دو ناحیه شناسایی کننده آنتی ژن را داشته باشند و به دو نوع اپی توپ از یک آنتی ژن متصل شوند.
- ناحیه ثابت زنجیره های سنگین آنتی بادی دارای ۳ الی ۴ دومین بوده که نقش عملکردی داشته ولی زنجیره های سبک فقط یک دومین ثابت دارند که هیچ نقش خاصی را ندارند. همچنین زنجیره های سبک آنتی بادی یا از نوع کاپا هستند یا از نوع لامبدا که ژن زنجیره کاپا روی کروموزم ۲ قرار دارد و ژن زنجیره لامبدا روی کروموزم ۲۲ قرار دارد که حدود دو سوم زنجیره های سبک را کاپا تشکیل می دهد.
- قسمت های ثابت زنجیره های سنگین باعث ایجاد انواع ۵ کلاس مختلف آنتی بادی های IgM و IgG و IgA و ... می شود. مثلا زنجیره سنگین آنتی بادی IgG دارای یک ناحیه متغییر VH و سه دومین ثابت CH1 و CH2 و CH3 هستند.
- دومین های زنجیره سبک در ناحیه N ترمینال، دومین VL و در ناحیه C ترمینال دومین CL است. در حالیکه زنجیره سنگین در ناحیه N ترمینال، دومین VH را داشته و در ناحیه ثابت و C ترمینال دارای دومین های CH1 و CH2 و CH3 است.
- هر آنتی بادی در محل اتصال دومین های CH1 به CH2 در زنجیره سنگین پیوندهای سولفیدی فراوانی به نام ناحیه لولا یا Hinge دارد که این ناحیه وظیفه چرخش و باز کردن دو بازوی fab را به عهده دارد. اختلاف در طول لولا و تعداد باند دی سولفید باعث تفاوت در زیر کلاس ها می شود. دو اسید آمینه پرولین و سیستین در این ناحیه وجود دارد که پرولین در سبب آرایش فضایی می شود و در باز کردن دو بازوی آنتی بادی نقش دارد و باعث آسیب پذیری توسط آنزیم پروتولیتیکی می شود. سیستین هم که در لولا وجود دارد اتصالات

دی سولفیدی بین دو زنجیره را سبب شده و آسیب پذیری این ناحیه توسط آنزیم پروتولیتیکی را سبب می شود.

☑ نکته:

در ناحیه لولا یک پیوند دی سولفیدی بین زنجیره سبک و سنگین و دو پیوند دی سولفیدی بین زنجیره های سنگین وجود دارد همچنین این ناحیه در برخی از ایزوتایپ ها در حد فاصل دومین های CH1 و CH2 قرار داشته و طول آن در ایزوتایپ های مختلف از ۱۰ تا ۶۰ اسید آمینه متفاوت است.



## پاراتوپ (ناحیه متغیر آنتی بادی)

- آنتی بادی ها از ناحیه متغیر خود اقدام به شناسائی آنتی ها می کنند که این ناحیه پاراتوپ نامیده می شود. این نواحی شامل VH و VL بوده که با هم ناحیه متغیر آنتی بادی را تشکیل می دهند. در هر کدام از نواحی های V در پاراتوپ قسمت های بسیار متغیر به نام CDR وجود دارند که این نواحی بیشترین نقش را در اتصال به آنتی ژن بر عهده دارند.
- هر کدام از زنجیره های سنگین و یا سبک یک ناحیه V داشته و هر کدام از این نواحی V سه عدد CDR دارند. پس یک آنتی بادی که از ۴ زنجیره تشکیل شده است دارای ۱۲ عدد نواحی بسیار متغیر یا CDR است این نواحی به ترتیب از N به C ترمینال شامل CDR1 و CDR2 و CDR3 هستند و متغیرترین ناحیه اتصال به آنتی ژن CDR3 است در بین نواحی CDR نواحی به اسم FWR وجود دارد که داربستی برای حفظ و نگهداری CDR است. هر دومین متغیر آنتی بادی از ۳ عدد CDR و ۴ عدد FWR تشکیل شده است که متنوع ترین داربست، FWR 3 است. یک نکته بسیار مهمی که وجود دارند این است که در سوپراآنتی ژن ها CDR 4 در شناسایی نقش عمده خواهد داشت. در اتصال به آنتی ژن علاوه بر CDR ها FWR نیز ممکن است به برخی آنتی ژن ها متصل شود ولی نقش عمده بر عهده CDR بوده و این ها بیشتر نقش محافظت کنندگی را بر عهده دارند.

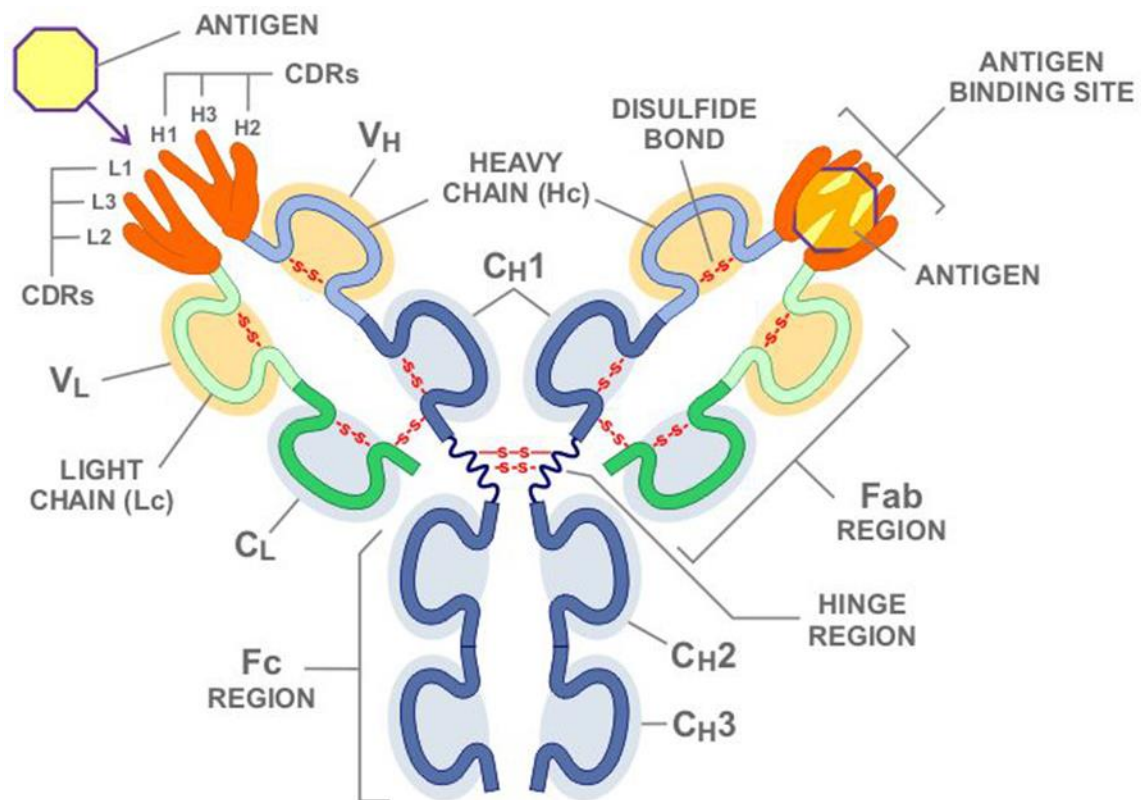
### ☑ نکته

#### دلایل تنوع زیاد در CDR3

(۱) اندونوکلازها سبب برداشت نوکلئوتیدها از توالی ژرم لاین انتهایی قطعات ژنی در حال نو ترکیبی می شوند.

(۲) ممکن است توالی جدید نوکلئوتیدی که در ژرم لاین وجود ندارد در محل اتصال اضافه شود.

۳) اضافه شدن اتفاقی حدود ۲۰ نوکلئوتید کد شده بدون الگو به نام نوکلئوتید های N



### ناحیه FC آنتی بادی

- این ناحیه یک بخش همودایمر از آنتی بادی بوده که بیشتر دومین CH2 زنجیره سنگین را تشکیل داده و سنگین ترین قطعه آنتی بادی است و این ناحیه در عملکرد های متنوع آنتی بادی نقش عمده ای خواهد داشت.

- دومین CH2 که در بیشتر آنتی بادی ها (به جز IgM و IgE) بعنوان FC نام دارد در اعمال مختلف آنتی بادی نقش دارند.

از اعمال مهم FC می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- (۱) در آنتی بادی های IgG1 و IgG3 بعنوان اپسونین عمل می کند و با اتصال به FcR خود باعث فاگوسیتوز می شود.
- (۲) باعث فعال سازی ADCC می شود.
- (۳) با وصل شدن IgG به FcRIIYB باعث مهار تولید آنتی بادی می شود.
- (۴) در ازدیاد حساسیت تیپ های ۱ و ۲ و ۳ نقش دارد.
- (۵) در مصونیت مادری به علت وصل شدن IgG به FcRn نقش دارند.
- (۶) در تحریک مسیر های کلاسیک کمپلمان نقش دارند.

## تخریب آنتی بادی با پروتازها

عوامل تخریبی آنتی بادی ها باعث ایجاد قطعاتی شده که در خصوصیات یک آنتی بادی نقش عمده خواهد داشت.

## پایین

این عامل باعث شکست آنتی بادی از بالای ناحیه لولا می شود که باعث ایجاد دو قطعه Fab و یک قطعه FC می شود. قطعه Fab در واقع شامل یک زنجیره سبک و قسمت N ترمینال زنجیره سنگین است. یعنی قطعه Fab دارای ناحیه VH و CH1 از زنجیره سنگین و ناحیه VL و CL از زنجیره سبک بوده که یک قطعه تک ظرفیتی

است و فقط می تواند یک اپی توپ منفرد از آنتی ژن را شناسایی کند و فقط کمپلکس های محلول را تشکیل داده و چون ناحیه FC ندارد توانایی رسوب آنتی ژن را نداشته و توانایی فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان را نیز ندارد.

### **پسین**

این آنزیم یک عاملی است که آنتی بادی را از ناحیه پایین لولا برش می دهد و یک قطعه Fab2 را تشکیل می دهد. قطعه fab2 در واقع شامل دو fab متصل به هم بوده یعنی دو زنجیره کامل سبک را داشته و دو N ترمینال زنجیره سنگین را دارد و چون دو ظرفیتی است توانایی اتصال به دو اپی توپ را دارد و می تواند آنتی ژن ها را شناسایی و کمپلکس های ایمنی نامحلول را تشکیل دهد و باعث رسوب آنتی ژن شود. ولی چون فاقد CH2 است، توانایی فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان را ندارد. در واقع پسین ها باعث تشکیل یک حالت در N ترمینال شبیه یک آنتی بادی کامل میشوند ولی در قسمت FC باعث نابودی کامل FC و قطعه قطعه شدن آن میشوند به این دلیل است که بعد از تاثیر پسین آنتی بادی توانایی اتصال به دو اپی توپ و رسوب آنتی ژن را دارد ولی توانایی انجام عملکرد های FC نظیر رسوب کمپلمان و اپسونیزاسیون و ... را ندارد.

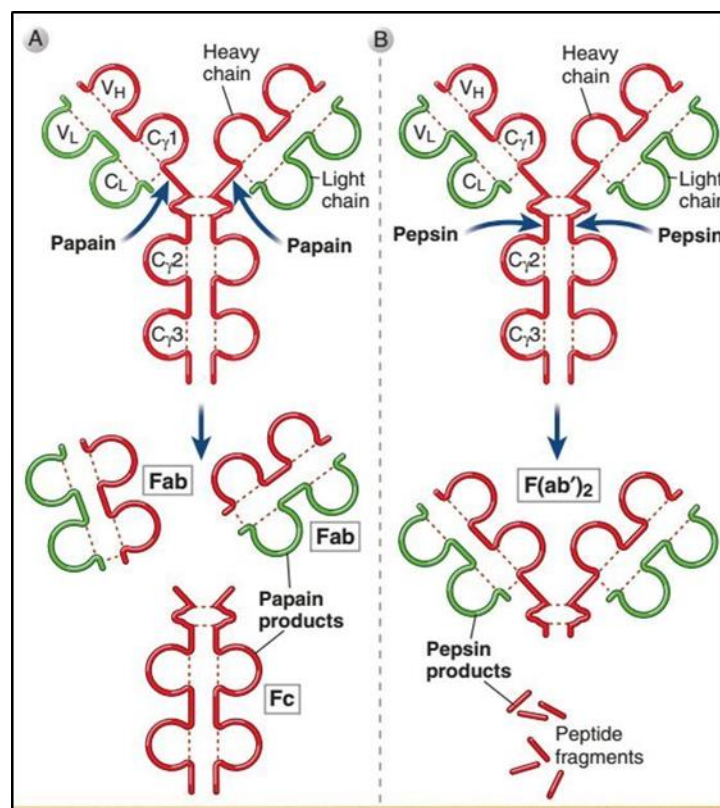
### **پلاسمین**

وقتی پروتازهای به نام پلاسمین بر آنتی بادی تاثیر میگذارند قطعه ای به نام fabc ایجاد میشود . این H آنزیم با شکستن پیوند های پپتیدی بین زنجیره ی انتهایی آمینی و کربوکسیلی ناحیه FC, باعث ایجاد قطعه بزرگ fabc به اندازه fab2 به همراه نیمه آمینی ناحیه FC و قطعه کوچکتری شبیه FC حاصل از هضم پسینی میشود به زبان ساده پلاسمین باعث ایجاد همان قطعات پسین میشود منتها CH2 نیز در این حالت سالم بوده و FC نیز به مقداری وجود داشته و آنتی بادی علاوه بر دوظرفیتی بودن توانایی فعال سازی مسیر کلاسیک را نیز دارد .



## مرکابتوانول 2ME و DTT

این دو عامل باعث جدا سازی پیوند های دی سولفیدی بین زنجیره های سنگین و یا پیوند های دی سولفیدی بین زنجیره سنگین و سبک می شود این عامل برای تخریب IgM کارایی داشته ولی نمی تواند IgG را از بین ببرد. پس از این عامل ها در افتراق مرحله حاد از مزمن تب مالت استفاده می شود.



☑ نکات و تفاوت های مهم در ساختار های آنتی بادی

قطعه Fab

این قطعه به علت تاثیر پاپایین از بالای ناحیه لولا بوده و شامل یک زنجیره سبک و قسمتی از زنجیره سنگین در ناحیه N ترمینال است که توانایی رسوب آنتی ژن و فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان را ندارد. هر قطعه Fab دارای ۶ عدد CDR در ساختار خود است.

### **قطعه Fab'2**

از تاثیر پپسین از پایین باند دی سولفید در ناحیه لولا ایجاد می شود و دو ظرفیتی است و باعث رسوب آنتی ژن می شود. ولی توانایی فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان را ندارد. هر قطعه fab2 دارای ۱۲ عدد CDR در ساختار خود است.

### **قطعه facb**

این قطعه شبیه قطعه (fab)2 بوده و همچنین دارای قسمت N ترمینال FC نیز بوده و CH2 را در بر دارد یعنی:

CH2+ (fab)2

### **قطعه Fv**

شامل دو دومین متغیر آنتی بادی است، یعنی VH و VL .

### **قطعه Fd**

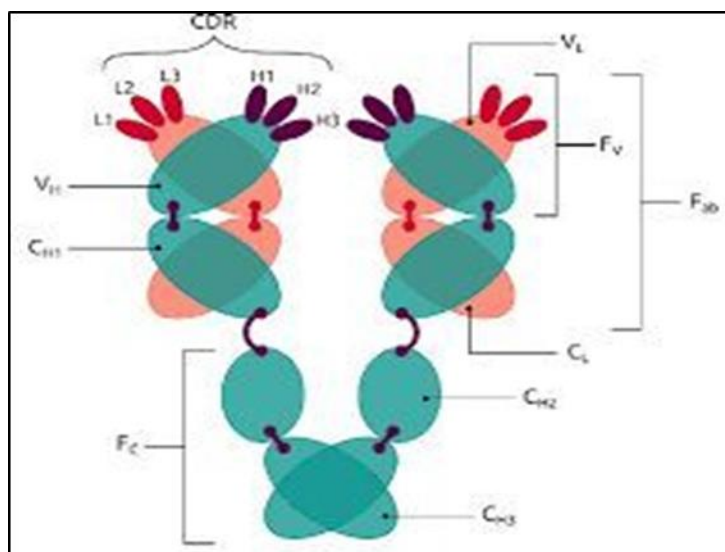
قسمتی از ناحیه N ترمینال زنجیره سنگین آنتی بادی است شامل: VH و CH1.

### **قطعه SCFV**

شامل یک رشته VH و VL بوده و توسط یک پروتئین رابط به هم وصل می شوند و امروزه در درمان های

ایمنی ضد سرطان نقش عمده دارد. در واقع این قطعه کارایی بسیار بالایی از VH و VL به تنهایی داشته و چون

از یک لینکر پروتئین در اتصال VL به VH استفاده می شود پایداری آن زیاد بوده و به حالت دایمر است که خیلی موثرتر از VH و VL به تنهایی است.



## اتصال آنتی بادی به آنتی ژن

در واکنش های آنتی ژن آنتی بادی بسته به نوع پیوند و نوع واکنش عوامل بسیار زیادی تاثیر دارند. پیوند های بین آنتی ژن و آنتی بادی از نوع پیوند های غیر کوالانسی بوده که شامل پیوند های هیدروفوب و پیوند های یونی و پیوند های واندروالس و پیوند های هیدروژنی است. در بین این ها پیوند های هیدروفوب حدود ۵۰ درصد پیوند ها را شامل می شود. پیوند های بین آنتی ژن و آنتی بادی از نوع برگشت پذیر بوده و گرما زا است.

در ایجاد پیوند های بین آنتی ژن و آنتی بادی افینیتی و اویدیتی نقش های زیادی دارند. افینیتی یعنی میل پیوندی و یا نیروی اتصالی که بین یک جایگاه اتصالی آنتی بادی با یک اپی توپ آنتی ژن ایجاد می شود. افینیتی را با kd سنجش می کنند که kd معادل غلظت آنتی ژن است که بتواند نیمی از پارتوهای آنتی بادی را اشغال کند و هر چقدر این ثابت کم باشد، میل پیوندی زیاد است. اویدیتی قدرت میانکش یک آنتی ژن چند ظرفیتی با یک آنتی

بادی چند ظرفیتی است و نیروی آن بسیار زیادتر از افینتی است و در واقع به آن میل پیوندی تام می گویند که برابند تمام افینتی هاست. مثلا IgM پنتامر که ده ظرفیتی است، قدرت میانکش و رسوب آنتی ژن را خیلی بالاتر از IgG دارد که فقط دو ظرفیتی بوده و قدرت اویدیتی بالایی ندارد. چون ظرفیت های آن خیلی کمتر از IgM است و هر چقدر یک آنتی بادی ظرفیت بالایی داشته باشد با قدرت به آنتی ژن ها اتصال یافته و اویدیتی بالایی دارد.

### **پدیده نوترولیزاسیون و اپسونیزاسیون**

همان طور که اشاره شد آنتی بادی ها از قسمت متغییر خود به اپی توپ ها متصل شده و آن ها را شناسایی میکنند ولی بعضی آنتی بادی ها علاوه بر عمل شناسایی در خنثی سازی نیز کارایی دارند مثلا آنتی بادی های IgG و IgA میتوانند به اپی توپ های باکتریایی و یا ویروسی متصل شده و باعث خنثی سازی سموم آن ها شده و یا از اتصال آن ها و انتقال سیگنال آن ها جلوگیری کنند. بر اساس ابوالعباس ۲۰۲۲ مشاهده شده است که آنتی بادی IgM هم میتواند عمل خنثی کنندگی در مقابل توکسین ها و میکروب ها داشته باشد در اپسونیزاسیون هم قسمت FC و هم قسمت متغییر آنتی بادی ها دخیل هستند در واقع در این پدیده آنتی بادی از قسمت متغییر خود به اپی توپ متصل شده و از قسمت ثابت یا FC خود به سلول های بیگانه خوار مثل ماکروفاژ ها متصل شده و باعث بیگانه خواری و هضم آنتی ژن های شناسایی شده میشوند.

### **شاخص های آنتی ژنیک آنتی بادی ها**

شاخص های آنتی ژن که آنتی بادی ها دارند شامل شاخص های ایدیوتایپ و آلوتایپ و ایزوتایپ است.

### **شاخص آلوتایپی**

این شاخص ها شامل تغییرات پلی مورفیک آنتی بادی در افراد یک گونه که به وسیله آنتی بادی افراد همان گونه شناسایی می شود. این شاخص ها محصول توارث آلل های مختلف مولکول های آنتی بادی در یک گونه است و الوتایپ ها در نواحی ثابت زنجیره سنگین و سبک دیده می شود.

بعضی آلوتایپ ها در نواحی FWR دیده می شوند. همچنین زنجیره  $\gamma$  آنتی بادی IgG که آلوتایپ دارد و Km از زنجیره سبک کاپا و زنجیره آلفا از IgA از انواع شاخص های الوتایپی هستند. در حالت کلی در این شاخص ها تفاوت فقط در چند اسید آمینه در نواحی ثابت زنجیره سنگین و سبک در بین افراد یک گونه دیده می شود.

### شاخص ایدیوتایپ

این شاخص مربوط به نواحی متغیر آنتی بادی و نواحی CDR است و در بین افراد یک گونه متفاوت است. این نواحی بعنوان ایمونوژن می توانند باعث تولید آنتی بادی علیه خود شوند. این شاخص ها بعنوان اوتوایمونوژن نیز شناخته می شوند و باعث تولید آنتی بادی از فرد دیگر علیه خودشان شوند.

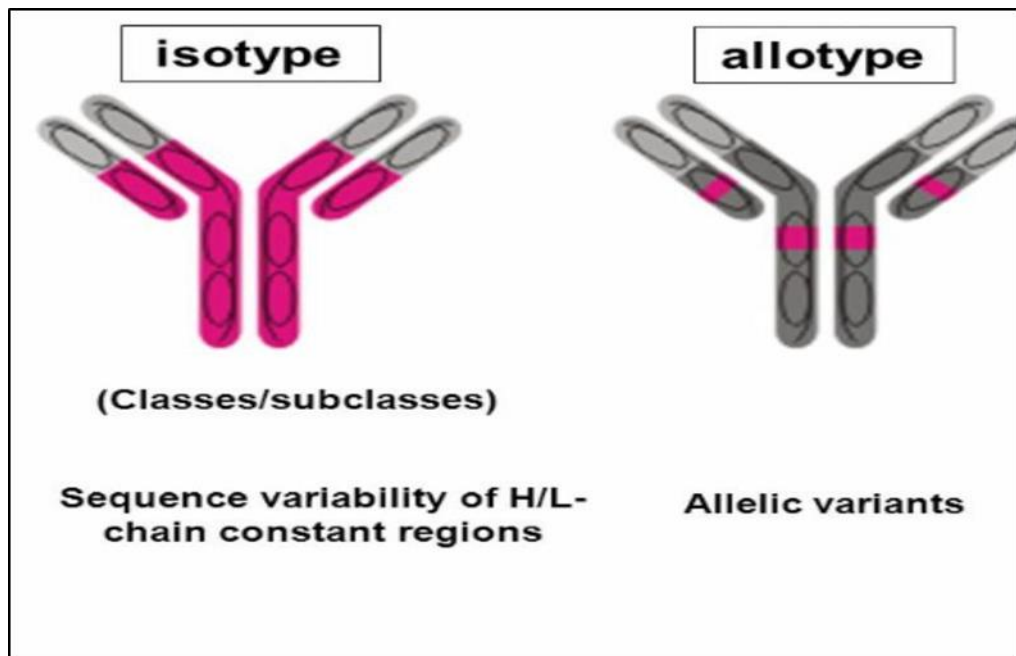
### نکته مهم

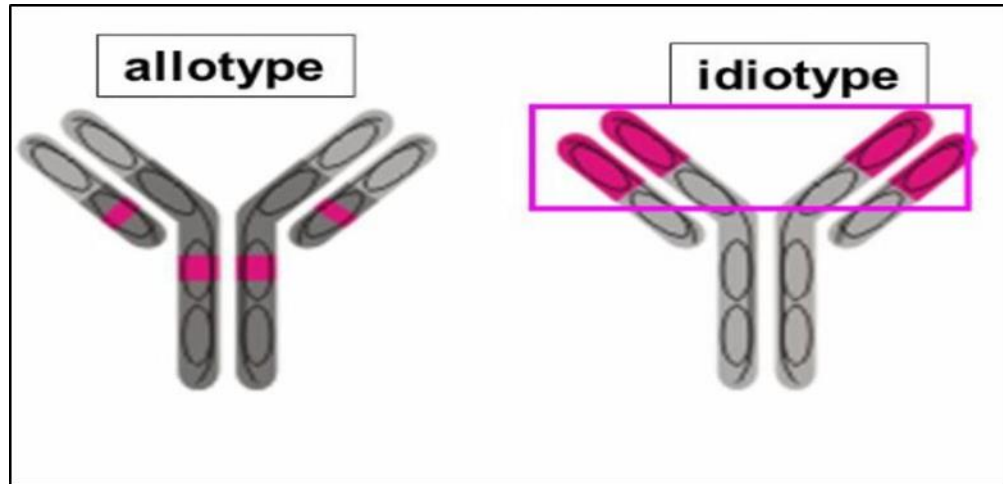


در تنظیم تولید آنتی بادی شبکه یرن که آنتی بادی ضد آنتی بادی شناسایی کننده آنتی ژن در شاخص ایدیوتایپ نقش دارد. در توجیه این شبکه باید گفت وقتی آنتی بادی بیش از حد در مقابل آنتی ژن تولید می شود سیستم شبکه یرن دست به کار شده که آنتی بادی بر علیه آنتی بادی تولید می کند. یعنی آنتی بادی اصلی به عنوان ایمونوژن تلقی شده و بر علیه آن آنتی ایدیوتایپ تولید شده تا تولید آنتی بادی تنظیم شود.

### شاخص ایزوتایپ

این شاخص بر اساس اختلاف در نواحی ثابت زنجیره سنگین وجود دارند و براساس اختلاف در این نواحی آنتی بادی ها به کلاس ها زیر کلاس های مختلفی تقسیم می شوند. شاخص های ایزوتایپ از افراد در یک گونه با گونه دیگر متفاوت است و یک گونه می تواند علیه ناحیه ایزوتایپ گونه دیگر در بدنش آنتی بادی تولید کند . در حالت کلی پدیده تعویض کلاس در این نواحی و شاخص ها انجام می شود و بر اساس این شاخص انواع کلاس های آنتی بادی ایجاد خواهند شد. نکته ای که در این نوع شاخص ها وجود دارد این است که ممکن است تفاوت ها در قسمت ثابت ناحیه سبک نیز وجود داشته باشد ولی چون این قسمت ها بعنوان سودوژن و ژن کاذب هستند شاخص های ایزوتایپی به علت تفاوت ها در نواحی ثابت زنجیره سنگین آنتی بادی به وجود می آیند.





### انواع آنتی بادی ها

آنتی بادی ها بر اساس تفاوت هایی که در ناحیه ثابت زنجیره سنگین خود دارند و براساس شاخص های IgA و IgG و IgM ایزوتایپ خود به انواع کلاس ها تقسیم بندی می شوند. آنتی بادی ها شامل ۵ کلاس هستند که براساس عواملی مثل طول لولا و تفاوت در ساختمان خود می توانند به زیر کلاس های IgE و IgD جزئی نیز تقسیم بندی شوند .....

(ادامه در جزوه جامع موجود می باشد این جزوه بعنوان نمونه منتشر شده است )