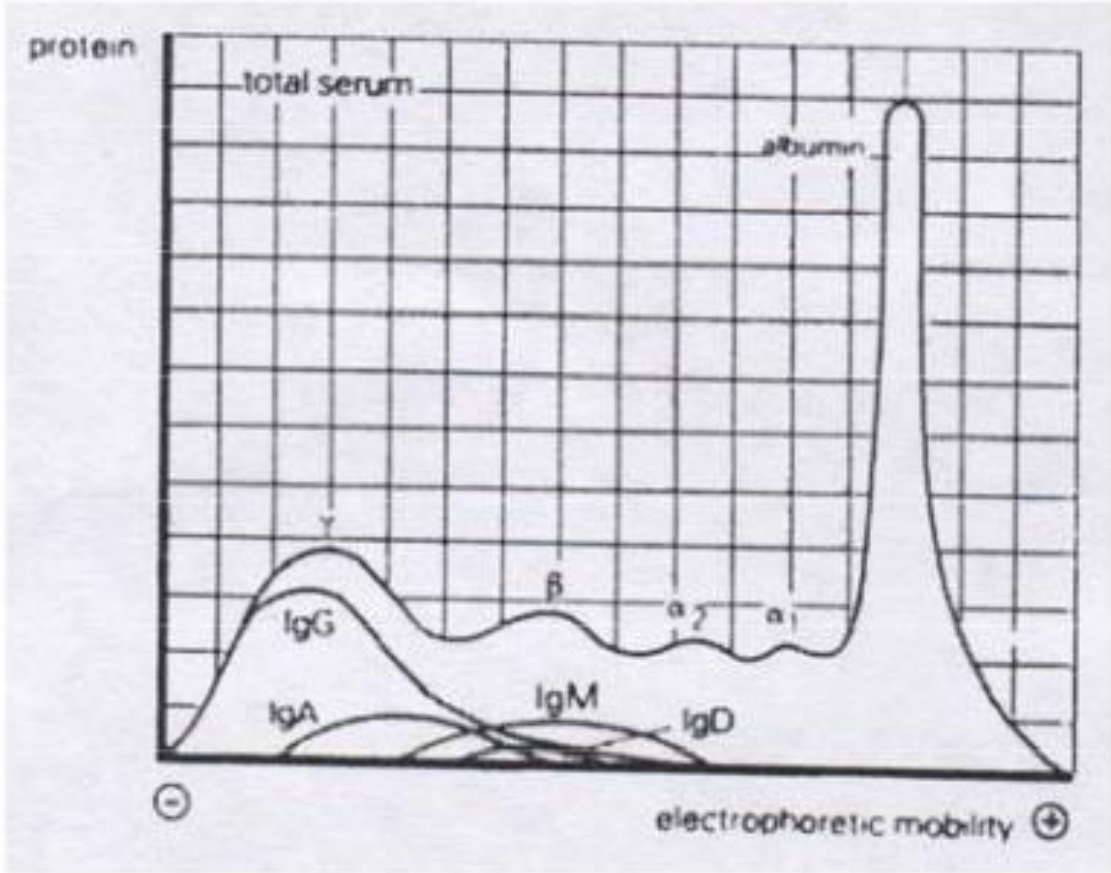
بسم الله الرحمن الرحیم

ایمونولوژی

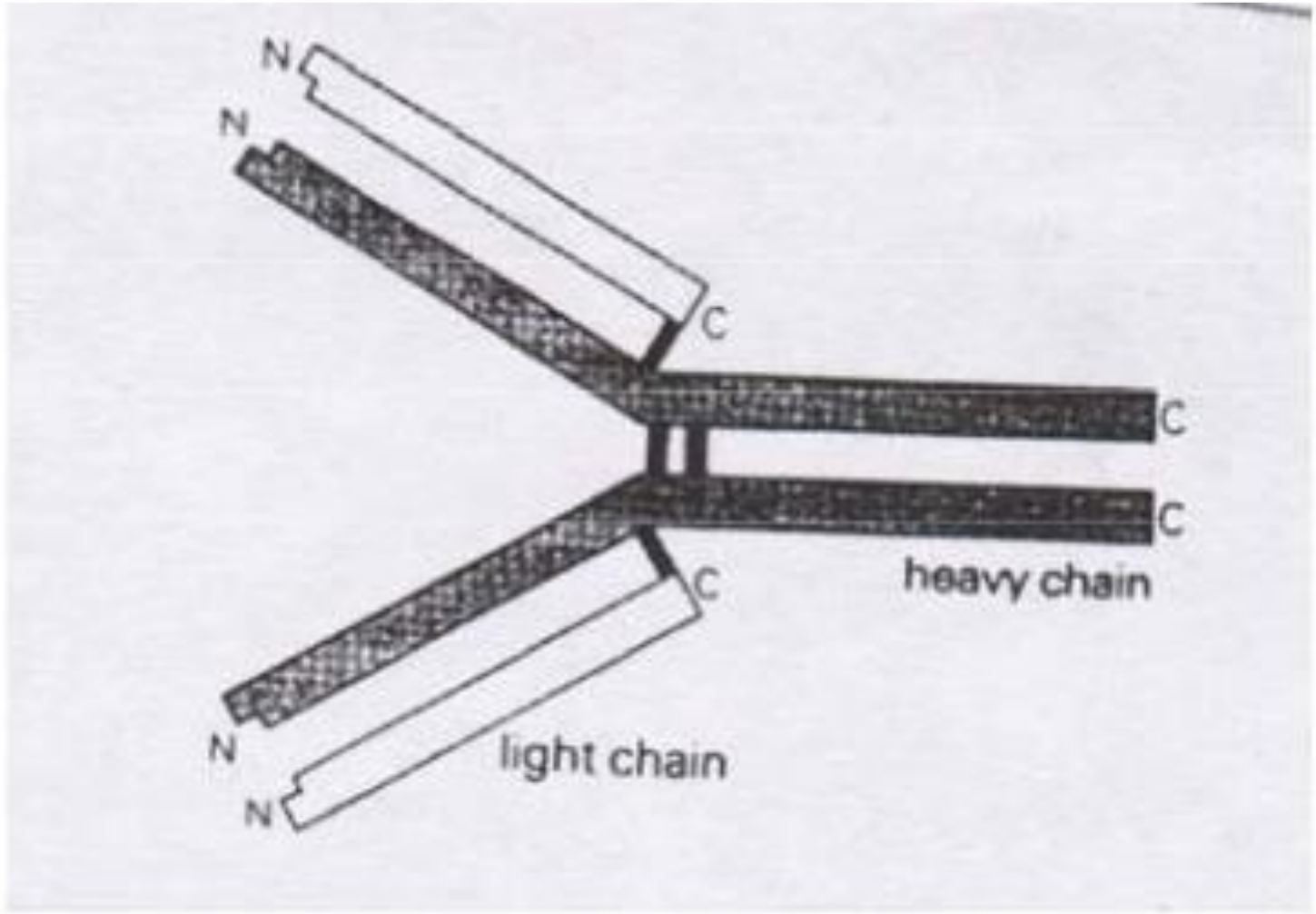
آنتی بادی –آنتی کر- ایمونوگلبولین- پادتن

پروتئینهائی که می توانند بطور اختصاصی به آنتی ژن متصل شوند، آنتی بادی(به انگلیسی)، آنتی کر(به فرانسه) یـا پـادتن (بـه فارسی) می خوانند. این دسته پروتئینها که دارای فعالیت آنتی بادی هستند بنام ایمونوگلبولین (Immunoglobulin=Ig) نیـز نامیده می شوند، زیرا نقش مهمی در ایمنی بدن دارند و جزء پروتئین هـای کـروی یـا گلبـولین هـا هـستند. از آنجـائی کـه اکثـر ایمونوگلبولینهای سرم در هنگام الکتروفورز در منطقهٔ گاما قرار می گیرنـد، بنـابراین در قـدیم بـه ایمونوگلبولینهـا،« گامـاگلبولین» می گفتند که این نام هنوز هم گاهی بکار می رود (شکل ۱-۲). ایمونوگلبولینها در حقیقت گلیکوپروتئینهائی هستند که از ۸۲ تا ۹۶ درصد پلی پپتید و بر حسب نوع ایمونوگلبولین بین ۴ تا ۱۸ درصد قند تشکیل یافته انـد. ایمونوگلبولینهـا در سـرم خـون و مایعـات بافتی تمام پستانداران یافت می شوند و حدود بیست درصد پروتئینهای پلاسما را در انسان شامل می شوند.



شکل ۱-۲: منحنی الکتروفورز سرم طبیعی انسان

ایمونوگلبولینها متنوع هستند ولی واحد ساختمانی (Subunit) در تمام آنها یکسان و شبیه حروف (T و Y) از دو زنجیرهٔ یکسان پلی پپتیدی بلند یا سنگین (Heavy (H) chain) و دو زنجیرهٔ یکسان پلی پپتیدی کوتاه یا سبک (Light (L) chain) درست شده اند (شکل ۲-۲). ایمونوگلبولینها براساس ساختمان اولیه ردیف اسیدهای آمینه زنجیرهٔ سنگین و همچنین اختلافات سرولوژیک آنها، به پنج دسته یا کلاس (Class) یا آیزوتیپ (Isotype) تقسیم می شوند. برهمین اساس ایمونوگلبولینها را IgG، IgA، IgM، IgD و IgE و زنجیرهٔ سنگین آنها را بترتیب گاما (γ) ، آلفا (α)، میو (μ)، دلتا (δ) و اپسیلون(ε) نامگذاری کرده اند. زنجیرهٔ گامای انسان دارای چهار زیرکلاس γ_1، γ_2، γ_3 و γ_4 و زنجیرهٔ آلفا دارای دو زیرکلاس α_1و α_2 می باشند. زنجیره های سبک تمام ایمونوگلبولینها نیز بر همین اساس به دو نوع کاپا (κ) و لامبدا (λ) تقسیم شده اند. باید دانست که زنجیره های سبک در هر مولکول ایمونوگلبولین همگی از یک نوع کاپا یا لامبدا می باشند. در سرم یک انسان سالم ۶۵ درصد زنجیره های سبک از نوع کاپا و ۳۵ درصد آن از نوع لامبدا می باشد.



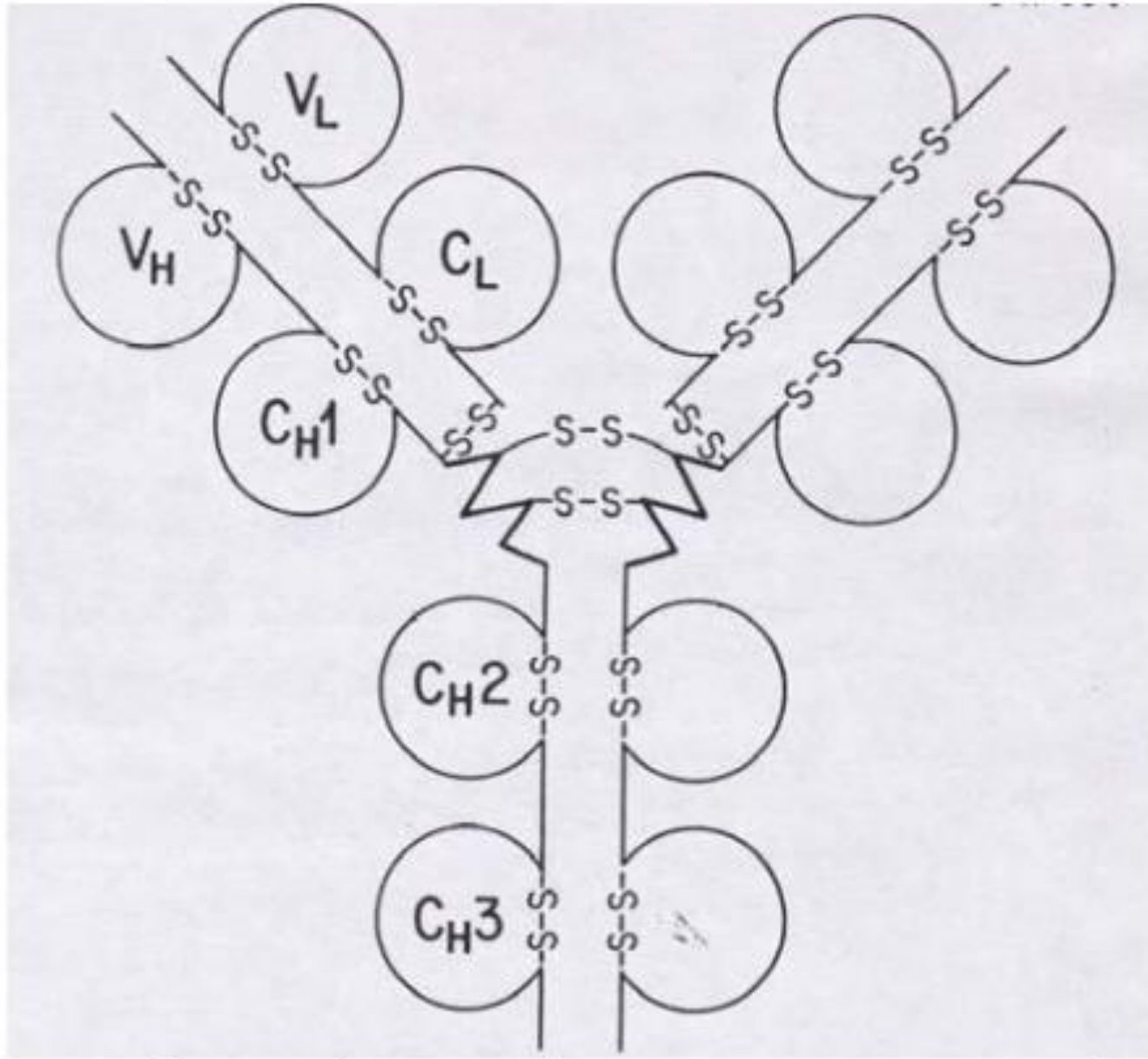
شکل ۲-۲: واحد ساختمانی ایمونوگلبولین

ساختمان اولیه ایمونوگلبولینها (Primary Structure of Immunoglobulins)

زنجیره های پلی پپتیدی سنگین و سبک مولکولهای ایمونوگلبولین بصورت حلقه هائی در مناطقی بنام حوزه(Domain)بر روی خود بطورفشرده و کروی مانند (Golbular) چین خورده اند بطوری که این حوزه ها بوسیله قطعات کوتاه اسیدهای آمینه از یکدیگر مجزا شده اند.یکطرف این زنجیره ها که به عامل آمین (NH^{+}_{3}) اسید آمینه ختم می شوند بنام ازت انتهائی (N-Terminal) و طرف دیگر که به عامل کربوکسیل(COO^{-}) منتهی میشوند بنام کربن انتهائی (C-Terminal) نامگذاری شده است. زنجیره های سنگین و سبک مولکول ایمونوگلبولین بوسیله پیوندهای اشتراکی(Covalence) دارای دو عامل سولفیدی(Interchain S-S bonds) و همچنین پیوندهای غیراشتراکی به یکدیگرمحکم متصل میباشند. پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی (Intrachain) بعلاوه تشکیل حلقه های پپتیدی (Loop) در هر حوزه (Domain) مولکول ایمونوگلبولین را میدهند.حوزه های پپتیدی زنجیره های سنگین وسبک که درناحیه ازت انتهائی واقع شده اند و در ارتباط و یا تماس مستقیم با آنتی ژن هستند،مناطق متغیر(Variable regions) یا V نامگذاری شده اند. علت این نام اینست که مناطقی از اسیدهای آمینه این حوزه ها درمولکول ایمونوگلبولین ثابت نیستند و برای هرآنتی ژن متغیر میباشند.این مناطق بسیارکوچک پپتیدی دراین حوزه را که اسیدهای آمینه آن ثابت نیستنددراصطلاح مناطق بسیارمتغیر((Hypervariable regions(HV) یا مناطق مکمل (Complementarity determining region (CDR) می گویند.

بوسیله روش کریستالوگرافی یا اشعه ایکس نشان داده اند که این مناطق بسیار متغیر در تماس مستقیم با انتـی ژن هـستند.از آنجائی که هر واحد ساختمانی (Subunit) مولکولهای ایمونوگلبولین از دو زنجیرهٔ سنگین و دو زنجیرهٔ سبک درست شده اسـت، بنابراین هر واحد دارای دو حوزهٔ متغیر در زنجیره های سنگین (V_H) و دو حوزهٔ متغیر در زنجیره های سبک (V_L) که هر جفـت V_Hو V_L روبروی هم قرار دارند (شکل شماره ۳-۲) . از طرف دیگر ، اسیدهای آمینه سایر حوزه های مولکولهای ایمونوگلبـولین کمتر متغیر و نسبتاً ثابت هستند و به همین دلیل آنها را مناطق ثابت (Constant regions) یا C می گویند. تعداد حوزه هـای این مناطق در زنجیره سنگین هر واحـد سـاختمانی مولکولهـای IgG، IgA و IgD سـه جفـت ودر مولکولهـای IgM و IgE چهارجفت که هر حوزه را بصورت CH_1، CH_2، CH_3 و CH_4 نشان می دهند. حوزه های ثابت(C) در زنجیره های سبک کاپا و لامبدای هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین یک جفت می باشد که هر کدام را بصورت C_L نشان می دهند. در هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین حوزه ثابت C_{H1} در مقابل C_L قرار دارد ولی بقیه حوزه های زنجیرهٔ سنگین، قرینهٔ یکدیگر قرار گرفته اند. محلـی را که ناحیه متغیر(V) به ناحیه ثابت(C) متصل میشود منطقهٔ کلید(Switch region) میگویند.هر حلقه پلی پپتیدی (Loop) زنجیره های سنگین و یا سبک از ۶۰ تا ۷۰ اسید آمینه و هر حوزه (Domain) از حدود ۱۱۰ اسید آمینه تشکیل شده است.

تشابه ساختمانی بین مولکولهای ایمونوگلبولین وهمچنین گیرنده های آنتی ژن در سطح T-cells، کلاس۱و ۲ آنتی ژنهـای اصلی سازگاری نسجی(MHC) وهمچنین بسیاری ازمولکولهای چسبنده وگیرنده های سطحی سـلولهای سیـستم ایمنـی وجـود دارد. ساختمان این مولکولها، همگی از به هم پیوستن اسیدهای آمینه بصورت حلقه هایی مانند ایمونوگلبولین تشکیل شـده اسـت . بنابراین این دسته پروتئینها را بنام خانوادهٔ ابر ژن ایمونوگلبولین (Ig-Supergene family) نامگذاری کرده اند.



شکل ۳-۲: ساختمان مولکولی ردیف اسیدهای آمینه ایمونوگلبولین

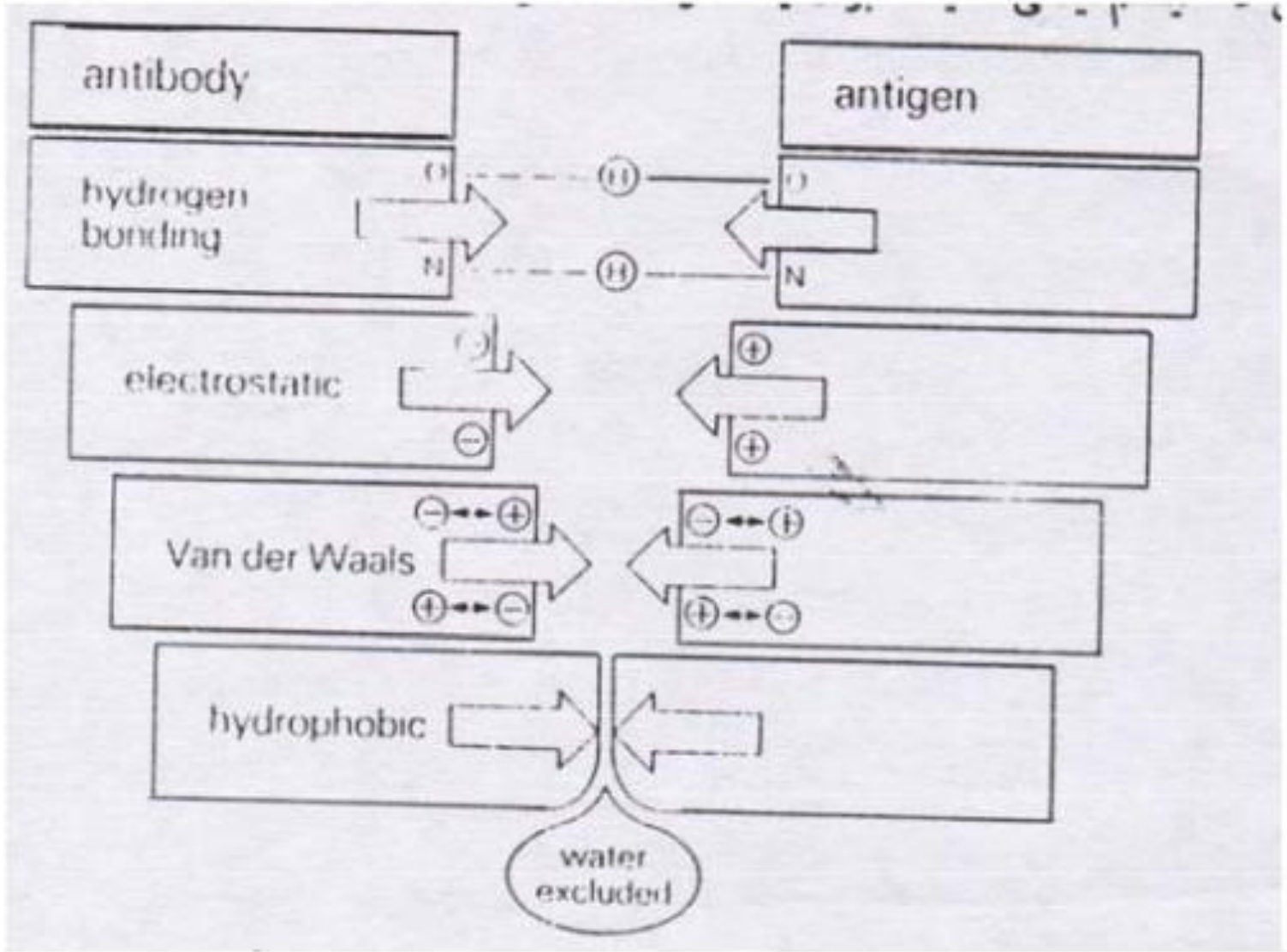
حوزه های متغیر زنجیره های سنگین و سبک مولکول آنتی بادی، روبروی یکدیگر حفره یا شکافی (Pocket) را درست می کنند که قالبی برای یک اپی توپ آنتی ژن است. گنجایش این حفره به اندازه یک اولیگوساکارید ۶ تا ۷ قندی و یا پپتیدی از ۴ تا ۷ اسید آمینه می باشد. مناطق بسیار متغیر یا مکمل (CDR) در زنجیرهٔ سنگین و سبک بنحوی روبروی یکدیگر قرار دارند که کاملاً در تماس مستقیم با آنتی ژن هستند و یک اپی توپ را در بر می گیرند. بعلاوه شکل فضائی کروی مانند (Globular) مولکول ایمونوگلبولین و چین خوردگیهای فشرده حوزه ها در بوجود آمدن این حفره کمک می کنند. از آنجائی که هر واحد ساختمانی مولکول آنتی بادی از دو زنجیرهٔ سنگین و دو زنجیرهٔ سبک تشکیل شده، بنابراین تعداد این حفره ها (Antigen-combining sites) در هر واحد ساختمانی ایمونوگلبولین ، دو تا می باشد که هر دو یکسان و برای یک اپی توپ معین اختصاصی (Specific) است. به این حفره ها در اصطلاح پاراتوپ (Paratope) نیز می گویندو مانند قفلی برای کلید آنتی ژن اختصاصی می باشند.چین خوردگیها وفشردگی زنجیره های پلی پپتیدی مولکول آنتی بادی در فاصله بین دو حوزه کمتر است و بهمین علت حد فاصل بین حوزه ها حساسیت بیشتری نسبت به آنزیمهای هضم کننده دارند.

قدرت اتصال پاراتوپ به اپی توپ (Affinity)

قدرت اتصال یک پاراتوپ به اپی توپ آنتی ژن را در اصطلاح افینیتی Affinity (بمعنی وابستگی و کشش) و قدرت اتصال بین مولکولهای آنتی کر و آنتی ژن را در یک مجموعه ایمنی اصطلاحاً اویدیتی Avidity می گویند. قدرت اتصال Affinity به دو عامل زیر بستگی دارد:

۱- مکمل فضائی (Geometric complementarity): این عامل بستگی به شکل فضائی حفره پاراتوپ دارد که به آن فرضیهٔ قفل و کلید (lock and key) هم می گویند. بعبارت دیگر این حفره را می توان بمانند لباسی که سیستم ایمنی، خیاط، برای یک فرد، که آنتی ژن باشد، دوخته است، تشبیه کرد.

۲- اتصالات غیراشتراکی(Noncovalent interactions) : این اتصالات بین مولکول آنتی ژن و اسیدهای آمینه منطقهٔ پاراتوپ آنتی بادی، که در تماس مستقیم با آنتی ژن هستند برقرار است و شامل پیوندهای هیدروژنی، پیوندهای یونی بین گروههای مثبت ومنفی، نیروی الکتریکی واندروالس(Vander Waals) و پیوندهای هیدروفوبی (Hydrophobic) می باشند(شکل ۴-۲).



شکل ٤-٢: اتصالات غیر اشتراکی بین آنتی کر و آنتی ژن

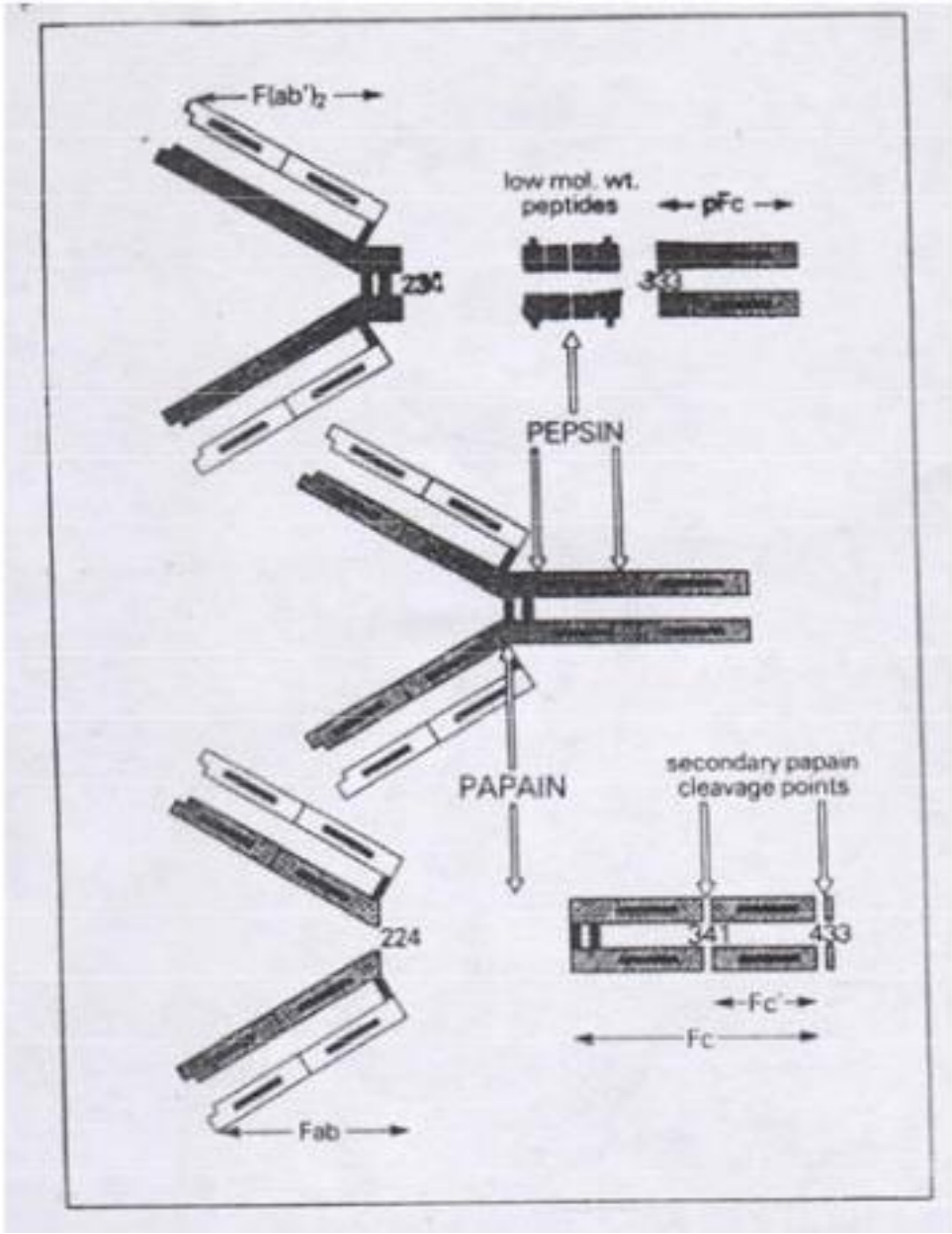
فاصله بین حوزه های CH_1 و CH_2 زنجیره سنگین مولکولهای IgG، IgA و IgD بجز IgM و IgE ، ناحیه ایست که منطقه لولا(Hinge Region) نامیده می شود. این منطقه دارای اسیدهای آمینه سیستئین (Cysteine) است که در تشکیل پیوندهای دوسولفیدی بین دو زنجیره سنگین شرکت دارند. همچنین دارای اسیدهای آمینه پرولین(Proline) می باشد که مانع تابیدن مولکول و ساختار کروی پروتئین در منطقهٔ لولا می شود. منطقه لولا در هر کلاس و زیر کلاس ایمونوگلبولین، از نظر تعداد اسیدهای آمینه، متفاوت است و قدرت مانور مولکول آنتی بادی، هنگام اتصال به آنتی ژن، مربوط به این ناحیه می باشد. این منطقه نسبت به آنزیمهای هضمی مانند پاپائین و پپسین بسیار حساس است.

در انتهای زنجیرهٔ سنگین میو، آلفا و دلتا، یک قطعهٔ پپتیدی اضافی (Tail) باحدود ۱۸ اسید آمینه وجود دارد که این قطعه در زنجیره های گاما و اپسیلون وجود ندارد.

تأثیر آنزیمها بر مولکول ایمونوگلبولین

اولین و بیشترین اطلاعاتی که درباره ساختمان ایمونوگلبولینها داریم از روی مطالعه بر روی مولکول IgG حاصل شده است. اولین بار پورتر(Porter) درسال۱۹۵۹ مولکول IgG را بوسیله آنزیم گیاهی پاپائین (Papain) در مجاورت سیستئین از ناحیهٔ لولا به سه قسمت تقسیم نمود. بنظر میرسد که سیستئین علاوه بر فعال کردن پاپائین، بعضی پیوندهای دوگانه سولفیدی را بین دو زنجیرهٔ سنگین شکسته و احیاء می کند. این محقق یک قسمت مولکول آنتی بادی که خاصیت اتصال بـه آنتـی ژن را دارد و از دو قطعهٔ قرینهٔ یکدیگر تشکیل میشود قطعهٔ متصل شونده به آنتی ژن (Fragment of antigen binding) یا Fab نامیـد و قسمت دیگر که به آسانی به صورت کریـستال درمیآیـد قطعـهٔ کریـستالیزه شـونده(Fragment of crystallizable)یـاFc نامگذاری کرد.هر قطعهFab شامل یک زنجیره سبک و نیمی از زنجیرهٔ سنگین بنام(Fragment of difficult) Fd میباشد که بوسیله پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بهم متصلند و می تواند به یک اپی توپ آنتی ژن متـصل شـود. قطعـه Fc نیمـی دیگـر از زنجیرهٔ سنگین و شامل دو قطعهٔ پلی پپتیدی است که بوسیله پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بهم متصلند. خواص بیولـوژیکی مولکـول آنتی بادی مربوط به قطعه Fc آن می باشد.

پورتر همچنین مولکول IgG را تحت تأثیر آنزیم پپسین (Pepsin) قرار داد. این آنزیم در قسمت پائینتری از تأثیر آنزیم پاپائین در منطقهٔ لولا روی زنجیرهٔ سنگین اثر کرده و آنرا می شکند. در این حالت طول زنجیرهٔ Fd کمی بزرگتر است و دو قطعهٔ Fab بوسیله پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بهم متصلند و آنرا بصورت $F(ab')_2$ نشان می دهند. در نتیجه تاثیر پپسین بر روی مولکول IgG، دو قطعهٔ پلی پپتیدی مولکول Fc دیگر بهم متصل نیستند و بصورت قطعات کوچک پپتیدی و مجزا جدا می شوند (شکل ۵-۲). مولکولهای $F(ab')_2$ دارای ضریب رسوب برابر ۵S و بعلاوه می توانند واکنشهای سرولوژی مانند آگلوتی ناسیون را انجام دهند ولی مولکولهای Fab اگر چه به آنتی ژن متصل می شوند ولی قادر به انجام این واکنشها نیستند، زیرا که فقط یک ظرفیت دارند و نمی توانند بین مولکولهای آنتی ژن ارتباط و شبکه برقرار نمایند.



شکل ۵-۲ : تاثیر آنزیمهای پاپائین و پپسین روی مولکول IgG1 .

خواص بیولوژیکی قطعهٔ Fc مولکول های ایمونوگلبولین

۱- فعال کردن کمپلمان از راه کلاسیک(Activation Classical Complement pathway): اولین جزء کمپلمان در سیستم کلاسیک C_{1q} دارای شش گیرنده برای حوزه C_{H2} ناحیه Fc مولکول IgG است. برای فعال شدن اولین جزء کمپلمان، کمپلکس آنتی بادی با آنتی ژن و یا پلیمرآنتی بادی لازم است،زیرا که مولکول IgG بتنهائی و بصورت منومر قادر به این کار نمی باشد(جدول شماره ۱-۲).

از بین پنج کلاس ایمونوگلبولین فقط IgM، IgG_1، IgG_2 و IgG_3 بجز IgG_4 قادرند که از راه کلاسیک پروتئینهای سیستم کمپلمان را فعال نمایند.اگر چه این خاصیت در از بین بردن میکروارگانیسم ها و بعضی از اعمال بیولوژیکی به نفع میزبان است ولی در مواردی که کمپلمان زیادی فعال شود، ایجاد صدمات بافتی تیپ دو و سه ازدیاد حساسیت میکند.

۲- عبور از پلاسنتا یا جفت : از بین پنج کلاس ایمونوگلبولین فقط IgG قادر است از پلاسنتا عبور کند و وارد خون جنین شود. این خاصیت IgG در انتقال ایمنی از مادر به نوزاد بسیار مهم است. از طرف دیگر، در مواردی می تواند به جنین نیز صدمه بزند. مانند ناسازگاری گروه خونی سیستم Rh که سبب بروز بیماری اریتروبلاستوز جنینی می گردد.

۳- اتصال به گیرنده های Fc در سطح سلولها:خاصیت اتصال ناحیه Fc ایمونوگلبولینها به سطح سلولها، در بعضی از موارد به نفع میزبان است مانند عمل اوپسونیزاسیون در بیگانه خوارها توسط IgG و در موارد دیگر بضرر میزبان است، مانند اتصال IgE به سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل در بیماریهای آلرژی آتوپیک که سبب ترشح هیستامین می شود.

جدول ۱-۲: خصوصیات عمده بیولوژیکی ایمونوگلبولینها

Properties of human immunoglobulins

Immunoglobulin	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA	IgD	IgE
Complement fixation	++	+	+++	-	+++	-	-	-
Placental transfer	+	±	+	+	-	-	-	-
Reactivity with Staphylococcal protein A	+	+	-	+	-	-	-	-

ایمونوگلبولین « جی » Immunoglobulin (Ig) G

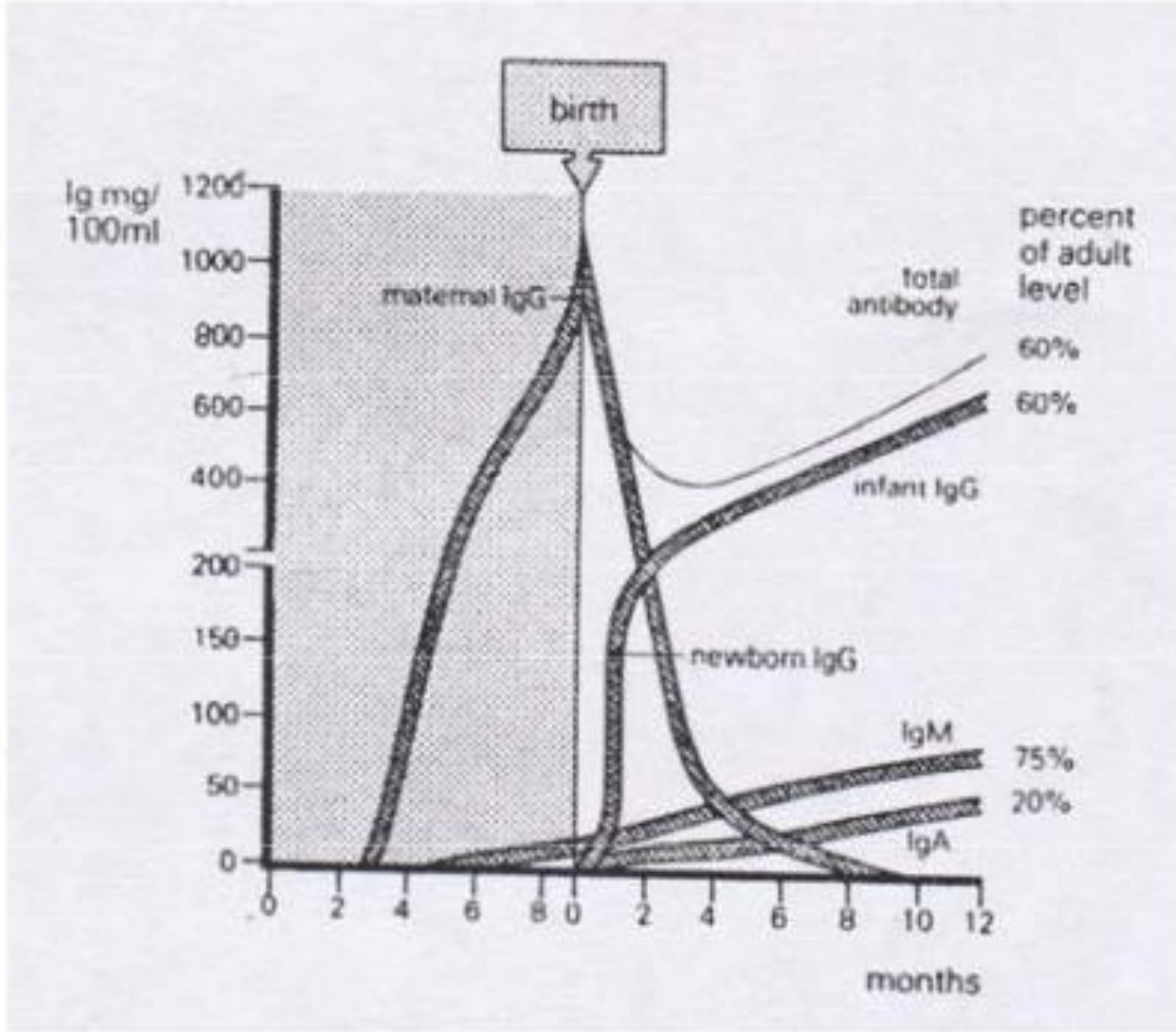
بیشترین مقدار ایمونوگلبولین بدن IgG می باشد و حدود ۵۰ تا ۷۵ درصد کل ایمونوگلبولینها را تشکیل می دهد. مقدار طبیعی IgG در یک شخص بالغ حدود ۱۲۵۰ میلی گرم در هر یک صد میلی لیتر سرم است. وزن مولکولی IgG حدود ۱۵۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب (Sedimentation coefficient) یا واحد سودبرگ (Svedberg unit) آن حدود ۷S است. ساختمان مولکولی این ایمونوگلبولین از دو زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا و دو زنجیرهٔ سنگین گاما درست شده است. براساس تفاوتهائی که در زنجیرهٔ سنگین IgG دیده شده است، در انسان به چهار زیر کلاس IgG_1، IgG_2، IgG_3 و IgG_4 تقسیم شده است که زنجیرهٔ سنگین آنها را بترتیب γ_1، γ_2، γ_3 و γ_4 می گویند .

خصوصیات بیولوژیکی ایمونوگلبولین ها در جدول شماره (۱-۲) نشان داده شده است. به نظر میرسد که درصد مقدار هر یک از زیرکلاسهای IgG در افراد مختلف اندکی متفاوت است و سنتز هر کدام تحت کنترل ساختمان ژنتیکی فرد می باشد. مقدار درصد زیرکلاسهای IgG نسبت به کل آن به قرار زیر است:

IgG_1	۶۰-۷۰ درصد
IgG_2	۱۴-۲۸ درصد
IgG_3	۴-۸ درصد
IgG_4	۰/۷ -۴ درصد

نیمه عمر IgG_1، IgG_2 و IgG_4 حدود ۲۱ تا ۲۳ روز و IgG_3 حدود ۷ تا ۹ روز در افراد سالم می باشد. در بیماران مبتلا به کاهش یا نقص گاماگلبولین، نیمه عمر IgG افزایش یافته و به حدود ۳۵ تا ۴۰ روز و برعکس در بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل کاهش می یابد و به حدود ۱۸ روز تنزل می یابد، بنابراین نیمه عمر IgG با مقدار آن در خون، نسبت عکس دارد.

تولید IgG برضد یک آنتی ژن، معمولاً از هر چهار زیرکلاس IgG به نسبت طبیعی آنها میباشد ولی گاهی در موارد پاتولوژیک یکی از زیرکلاسها زیادتر سنتز می شود. بطور مثال آنتی بادی بر علیه فاکتورهای انعقادی که بطور ناگهانی ممکن است در سرم پیدا شود بیشتر از زیرکلاس IgG_4 ، آنتی بادی بر ضد هسته بیشتر از زیرکلاس IgG_1 و IgG_3 و آنتی بادی بر ضد بعضی از قندها مانند دکستران IgG_2 می باشد. نوزادان پس از تولد، اولین آنتی بادی که بطور طبیعی در سرمشان می باشد، IgG مادری (Maternal) است که از پلاسنتا عبور کرده و مقدارش برابر IgG مادر میباشد. مقدار این آنتی بادی بسرعت کاهش می یابد چون نیمه عمر آن حدود ۲۳ روز است، ولی پس از آن بتدریج سیستم ایمنی نوزاد شروع به ساختن آنتی بادی خواهد کرد. در شکل (۶-۲) تغییرات مقادیر مختلف ایمونوگلبولینها را از قبل از تولد تا دوران کودکی نشان می دهد. از بین زیرکلاسهای این ایمونوگلبولین، IgG_4 قدرت فعال کردن کمپلمان را ندارد ولی IgG_3 از همه زیرکلاسها پرقدرت تر و بتدریج IgG_1 و IgG_2 ضعیفتر می شوند.



شکل ٦-٢: مقادیر ایمونوگلبولین های سرم جنین و نوزاد

آنتی بادی IgG علاوه بر سرم در ترشحات داخلی بدن مانند مایع نخاعی، مایع داخل حفره چشم، مایع آمنیوتیک، مایع سینوویال، مایع جنب و مایع صفاق نیز بیشترین است. مقدار آنتی بادی IgG در دوره نقاهت بیماریها، بیماریهای مزمن، التهابات، بیماریهای کبدی و همچنین در واکنشهای ایمنی بدن بعد از IgM در سرم مقدارش بالا می رود. افزایش IgG اختصاصی علیه یک آنتی ژن بدون وجود IgM، دلالت بر مصونیت قبلی می باشد. به عنوان نمونه اگر مادر بارداری با بیمار سرخجه ای تماس داشته باشد و در مدت یک هفته آزمایش سرخجه نماید، وجود IgG ضد سرخجه در سرم این مادر، دلالت بر مصونیت قبلی بر علیه این ویروس است و جای نگرانی نیست.

کاهش مقدار IgG توتال و زیر کلاسهای آن به طور ژنتیکی یا اکتسابی، سبب بروز عفونتهای مکرر چرکی و ویروسی می شود.

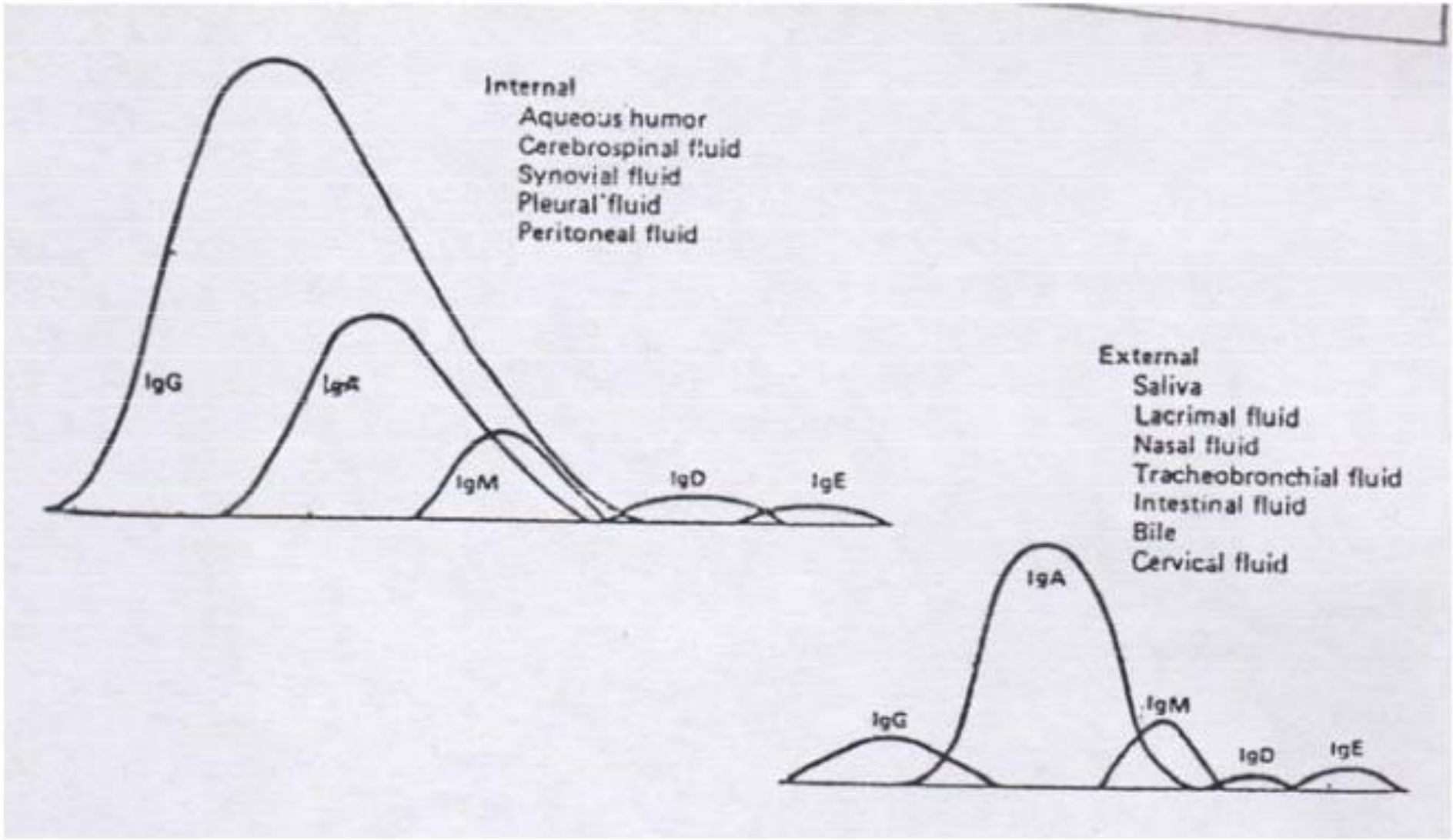
کاهش IgG و سایر کلاسهای ایمونوگلبولین درسرم، ممکن است به دلیل نقص در سنتز یک یا چند کلاس ایمونوگلبولین صورت گیرد، یا به دلیل از دست رفتن پروتئینهای خون باشد.

ایمونوگلبولین « آ » Immunoglobulin (Ig) A

مولکولهای IgA بصورت منومر در سرم به وزن مولکولی حدود ۱۶۰۰۰۰ دالتون می باشد. ساختمان مولکولی آن از دو زنجیرهٔ سنگین آلفا و دو زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. پلیمرهای IgA در ترشحات خارجی بدن میباشند و بمقدار بیشتری از دو و کمتری از سه وچهار مولکول تشکیل شده اند.حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را IgA تشکیل میدهد و بعد از IgG بیشترین مقدار را در سرم شامل می شود. اگر چه بیشترین ایمونوگلبولین سرم و ترشحات داخلی بدن IgG است ولی بیشترین ایمونوگلبولینی که در شبانه روز تولید می شود، IgA می باشد. مقدار این ایمونوگلبولین در افراد بالغ در هر یکصد میلی متر سرم حدود ۲۵۰ میلی گرم و نیمه عمر آن شش تا هفت روز می باشد.

براساس ساختمان زنجیرهٔ سنگین آلفا ، دو زیرکلاس IgA_1 و IgA_2 در انسان یافت شده است. زیر کلاس IgA_2 براساس نشانه های ژنتیکی به دو دسته $IgA_2m(1)$ و $IgA_2m(2)$ تقسیم می شود. یکی از تفاوتهای اساسی مولکول $IgA_2m(1)$ با سایر کلاسهای ایمونوگلبولین در اینست که این مولکول پیوند دوگانهٔ سولفیدی بین زنجیرهٔ سنگین و سبک ندارد و بجای آن، پیوند دوگانهٔ سولفیدی بین دو زنجیرهٔ سبک دارد. بنابراین زنجیره های سبک و سنگین فقط توسط اتصالات غیراشتراکی در این مولکول به یکدیگر متصلند.

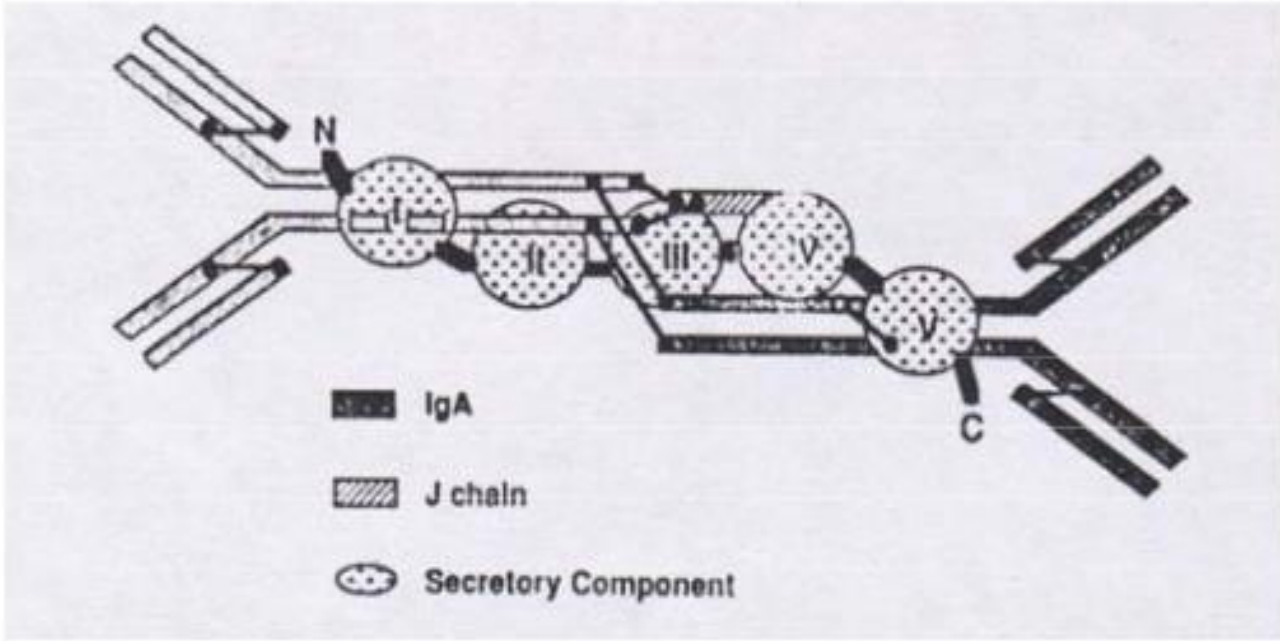
IgA ترشحی (Secretory (S) IgA) : همانطوری که IgG بیشترین مقدار ایمونوگلبولین سرم و ترشحات داخلی بدن را تشکیل می دهد، SIgA بالاترین مقدار، در ترشحات خارجی بدن می باشد. در شکل (۷-۲) نسبت مقدار کلاسهای مختلف ایمونوگلبولین؛ در ترشحات داخلی و خارجی بدن مقایسه شده اند. مقدار ایمونوگلبولین SIgA در مایعات اشک، بینی، بزاق، نای، برونشها، کلستروم، شیر،عرق بدن، روده کوچک، صفرا، ادرار، ترشحات واژن و پروستات بیشتر از سایر کلاسها می باشد. بنظر می رسد نقش اساسی وجود مقدار زیاد SIgA در ترشحات خارجی بدن بخاطر ممانعت از هجوم میکرواورگانیسمها و عوامل خارجی به داخل بدن از طریق مخاط می باشد که به آن « دفع ایمنی» (Immune exclusion) می گویند.



شکل ۷-۲: نسبت ایمونوگلبولین ها در ترشحات داخلی و خارجی بدن.

ساختمان مولکولی IgA ترشحی : بیشتر SIgA در ترشحات خارجی بدن از دو مولکول منومر Dimer IgA درست شده که دارای دو قطعه گلیکوپپتیدی اضافی بنام زنجیره اتصال J-Chain)Joining) و قطعه ترشحی (Secretory component=SC) می باشد. زنجیره های سنگین یک مولکول SIgA همگی آلفا و زنجیره های سبک آنها تماماً کاپا یا لامبدا می باشند. زنجیرهٔ اتصال در این مولکول اگر چه کاملاً مانند IgM نیست ولی شبیه به آن است. زنجیره اتصال

و قطعه ترشحی بوسیلهٔ پیوندهای اشتراکی دوگانهٔ سولفیدی و غیراشتراکی به مولکول متصل شده اند. قطعه ترشحی مانند فنری اطراف منطقهٔ Fc در مولکول SIgA را بشکل استوانه دور زده و آن را در بر می گیرد. وزن مولکولی SIgA دایمر، ۳۹۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن ۱۱S می باشد (شکل ۸-۲).



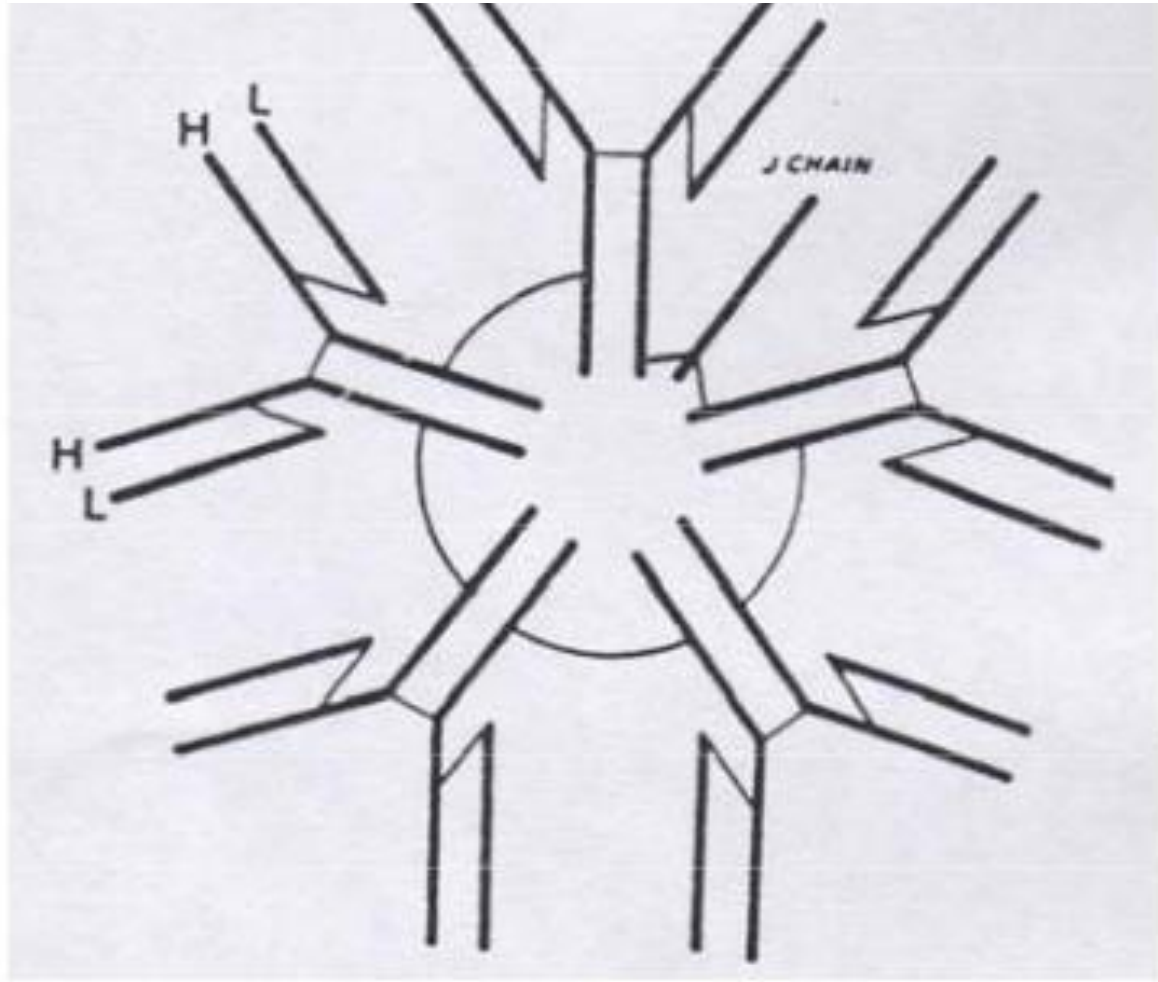
شکل ۸-۲: ساختمان مولکول IgA ترشحی.دو مولکول منومر IgA به همراه زنجیرهٔ اتصال و قطعهٔ ترشحی، تشکیل IgA ترشحی را می دهند. دو انتهای کربوکسیل زنجیره های آلفای دو مولکول IgA بوسیلهٔ پیوندهای دوسولفیدی به دو انتهای زنجیرهٔ آلفا، به یک مولکول IgA متصل است. قطعهٔ ترشحی از ۵ حوزه (Domain) تشکیل شده است.

نقش بیولوژیکی قطعه ترشحی : شواهد موجود نشان می دهد که کار قطعه ترشحی حفاظت مولکولهـای پلـی مـر IgA از تاثیر آنزیمهای هضم کننده در ترشحات خارجی بدن مانند دستگاه گوارش و آنزیمهای مترشحه از باکتریهای مستقر در مخاط بدن می باشد. کار دیگر قطعه ترشحی، حفاظت و تثبیت ساختمان مولکولی زیر کلاس $SIgA_2m(1)$ در ترشحات خـارجی بـدن مـی باشد، زیرا که این ایمونوگلبولین فاقد پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بین زنجیرهٔ سنگین و سبک است و بدون قطعه ترشـحی براحتـی توسط آنزیمهای هضم کننده تجزیه میشود.

تحقیقات نشان داده است که بعضی از باکتریهای بیماریزا در سطح مخاط، آنزیمی بنام «پروتئاز A» را ترشح می کنند که بطور اختصاصی بر روی پیوندهای ناحیه لولای مولکول IgA_1 اثر کرده و آن را تجزیه می کند. این پیوندها در مولکول IgA_2 وجود ندارد و در نتیجه بنظر می رسد که این آنزیم بر روی این مولکول اثر نداشته باشد. از نمونه باکتریهایی که این آنزیم را ترشح می کنند میکروب عامل سوزاک (Neisseria gonorrhoeae) ، استرپتوکوک سانگویس (S.sanguis) عامل پوسیدگی دندانها، میکروبهای عامل ذات الریه (Strp.pneumoniae، Haemophilus influenzae) و میکروب عامل منژیت (N.meningitidis) را می توان نام برد. احتمالاً علت هجوم این میکروبها به مخاط بدن علی رغم وجود آنتی بادی SIgA، در سطح مخاط، وجود همین آنزیم باشد. بعلاوه وجود نسبت کمتر IgA_1 به IgA_2 در ترشحات در مقایسه با سرم، ممکن است بدلیل وجود همین میکروبها در ترشحات باشد که مقداری از IgA_1 را تجزیه میکنند.

ایمونوگلبولین « ام » Immunoglobulin (Ig) M

مولکول IgM بزرگترین ایمونوگلبولین بدن است که وزن مولکولی آن حدود ۹۷۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن۱۹S می باشد.حدود ده درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را IgM تشکیل می دهد. این ایمونوگلبولین، دارای نامهای ۱۹S گاماگلبولین و گاماماکروگلبولین می باشد. هر مولکول IgM متشکل از ۵ واحد ساختمانی منومر کاملاً شبیه بهم می باشد که هر کدام به وزن مولکولی حدود ۱۸۰۰۰۰ دالتون است. بنابراین هر مولکول IgM از ده زنجیرهٔ سنگین بنام میو (μ) و ده زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا تشکیل شده است. این پنج واحد ساختمانی باهم حلقه ای را بوجود می آورند که بوسیلهٔ پیوندهای دوگانهٔ سولفیدی بین زنجیره های سنگین بهم متصلند و تشکیل یک واحد پنج تائی (Pentamer) را می دهند. مولکول IgM بعلاوه دارای یک زنجیرهٔ پلی پپتیدی اضافی بنام زنجیرهٔ اتصال (Joining chain) یا (J-chain) می باشد (شکل ۹-۲).



شکل ۹-۲: ساختمان مولکول IgM .

اخیراً نوعی IgM در انسان و موش کشف شده که توسط B-cell سنتز می شود و از ۶ واحد ساختمانی تشکیل یافته و آنرا هگزامر Hexamer IgM نامگذاری نموده اند. ظاهراً این نوع IgM فاقد زنجیرهٔ اتصال (J-chain) می باشد و قدرت آن در فعال کردن پروتئینهای راه کلاسیک سیستم کمپلمان، ۲۰ برابر IgM پنتامر می باشد.

مولکول پنتامر IgM نسبت به مواد احیاء کننده مانند ۲- مرکاپتواتانل(2-ME) از IgG حساسیت بیشتری دارد و در غلظت معینی از این ماده تجزیه شده و قدرت تشکیل کمپلکس با آنتی ژن را از دست می دهد. از این خاصیت برای جداسازی IgM از IgG در آزمایشات سرولوژی استفاده می شود مانند آزمایش 2ME-Wright برای تشخیص بیماری تب مالت مزمن. مولکولهای IgM در ترشحات علاوه بر زنجیرهٔ اتصال دارای قطعه ترشحی نیز می باشد که مانند SIgA ترشحی تولید می شود.

مقدار طبیعی IgM در یک شخص بالغ حدود یکصد میلی گرم در هر یکصد میلی لیتر سرم و نیمه عمر آن حدود پنج روز می باشد. زنجیرهٔ اتصال (J-chain) فقط در مولکولهای پنتامر IgM و پلیمر IgA، وجود دارد. وزن مولکولی این گلیکوپروتئین حدود ۱۵۰۰۰ دالتون و توسط پلاسموسیتهائی که IgM یا IgA پلیمر را درست می کنند ساخته شده و قبل از خارج شدن مولکول از سلول به آن متصل می شود. زنجیرهٔ اتصال بوسیلهٔ پیوندهای اشتراکی دوگانهٔ سولفیدی، و همچنین غیر اشتراکی به ناحیه Fc مولکول IgM متصل است. بنظر می رسد زنجیرهٔ اتصال، پلیمریزاسیون مولکول را تسهیل کرده و ساختمان مولکولی ایمونوگلبولین را تثبیت می کند. اگر چه ظاهراً زنجیرهٔ اتصال برای پلیمر شدن IgA و IgM لازم است ولی ایمونوگلبولینهای پلیمر در بعضی آبزیان و IgM هگزامر در انسان فاقد زنجیرهٔ اتصال است.

اولین آنتی بادی که برعلیه هر آنتی ژن در بدن ساخته میشود IgM است، بنابراین اندازه گیری IgM در بیماریها اهمیت بسیار دارد، زیرا افزایش و یا ظهور IgM اختصاصی در سرم دلالت بر یک بیماری تازه می کند.

ایمونوگلبولین IgM از جفت یا پلاسنتا عبور نمی کند و بطور طبیعی معمولاً پنج روز پس از تولد در سرم نوزاد قابل اندازه گیری می باشد. مقدار IgM خون بند ناف نوزادانی که با عفونتهای مادرزادی متولد می شوند افزایش قابل ملاحظه ای در مقایسه با خون نوزادان طبیعی دارد. مقدار طبیعی IgM خون بند ناف نوزاد طبیعی در حدود ۱۶ میلی گرم در هر صد میلی لیتر سرم است که بین ۱۳ تا ۲۲ میلی گرم نوسان دارد. اگر مقدار IgM خون بند ناف نوزادی از این مقادیر بیشتر باشد، باید احتمال وجود یک عفونت داخل رحمی نوزاد را مطرح کرد. عفونتهائی که از مادر به جنین منتقل می شوند بنام سندرم تورچ (Torch Syndrome) خوانده می شوند. کلمه تورچ از حروف اول کلمات زیر درست شده است : توکسوپلاسما (Toxoplasma)، سرخجه (Rubella)، ویروس سیتومگال (Cytomegalovirus) ، هرپس (Herpes) و سایر (Others) عفونتهای ویروسی و همچنین سیفیلیس و لیستریا. اگر در سرم نوزاد فقط IgG برضد یکی از عفونتهای بالا دیده شود، نوزاد سالم است و این آنتی بادی IgG مادری است که از پلاسنتا عبور کرده است ولی در صورتی که علاوه بر IgG ، آنتی بادی IgM و یا IgA نیز بر ضد عفونت دیده شود نوزاد مبتلا می باشد. ایمونوگلبولین IgM و IgA از جفت عبور نمی کنند و جنین در صورت تماس با آنتی ژن، می تواند این دو ایمونوگلبولین را تولید کند.

ایمونوگلبولین « دی » Immunoglobulin (Ig) D

اولین بار در سال ۱۹۶۵ ایمونوگلبولین کلاس IgD توسط Rowe and Fahey از سرم مبتلا به میلوما کشف شد. مقدار این ایمونوگلبولین در سرم بسیار کم و حدود ۰/۲ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را تشکیل می دهد. جدا کردن و مطالعه ساختمان مولکولی IgD از سرم طبیعی بسیار مشکل است زیرا اولاً- مقدار طبیعی آن در سرم بسیار کم است. ثانیاً این گلیکوپروتئین نسبت به آنزیم پلاسمین که هنگام انعقاد خون بوجود می آید بسیار حساس است، ثالثاً مولکولهای این ایمونوگلبولین هنگام جداسازی و خالص کردن، بهم چسبیده و بصورت متراکم (Aggregation) در می آیند، رابعاً IgD مانند IgE نسبت به حرارت، اسید و مواد احیاء کننده در مقایسه با سایر کلاسهای ایمونوگلبولین بسیار حساستر است.

مولکولهای IgD بصورت منومر از دو زنجیرهٔ سنگین دلتا و دو زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. وزن مولکولی آن حدود ۲۰۰۰۰۰–۱۷۰۰۰۰ دالتون و ضریب رسوب آن ۸S–۷ می باشد . مقدار طبیعی IgD در سرم افراد بالغ متفاوت است:

حدود ۷۰ درصد 20-50 µ g IgD/ml حدود ۱۵ درصد کمتر از 3µ g IgD/ml و حدود ۱۵ درصد 100-400 µ g IgD/ml یا بیشتر دارند. تاکنون علت این تفاوت در مقدار IgD سرم افراد طبیعی و اهمیت بیولوژیکی آن شناخته نشده است. نیمه عمر IgD حدود سه روز در سرم است. مولکولهای IgD بصورت کمپلکس با آنتی ژن و یا بصورت متراکم قادر به فعال کردن سیستم کمپلمان از طریق کلاسیک نمی باشند.در سطح سلولهای لمفوسیت B بالغ مولکولهای IgD و منومر IgM (7S IgM) بعنوان گیرنده آنتی ژن می باشند.

ایمونوگلبولین « ئی » Immunoglobulin (Ig) E

تاریخچه:

پس از کشف پادزهر دیفتری و کزاز توسط فون بهرینگ(Von Behring)و کیتاساتو (Kitasato) در سال ۱۸۹۰ در موسسه کخ برلین و نجات مبتلایان به این بیماریها از مرگ حتمی، در سال ۱۹۰۲ پورتیه (portier) و ریشه (Richet) برای تهیه پادزهر بر ضد سم شقایق دریائی (Sea Anemone)، مقدار بسیار جزئی از سم این گیاه را بدفعات متعدد به سگ تزریق نمودند. این محققین متوجه شدند نه تنها درحیوان مصونیت بر ضد سم ایجاد نمی شود بلکه وضعیتی در حیوان بوجود می آید که ممکن است سبب مرگ حیوان شود. این محققین این حالت را آنتی فیلاکسی (Antiphylaxis) یا آنافیلاکسی(Anaphylaxis) بمعنی ضد مصونیت نامگذاری نمودند. سپس در سال ۱۹۰۶ فون پیر که (Von pirquet) اصطلاح آلرژی را بجای اصطلاح افزایش حساسیت (Hypersensitivity) بکار برد و آنرا حالتی که عکس العمل بدن تغیر یافته است (A state of change reactivity) معنی نمود.

در سال ۱۹۲۱ کوستنر (Kustner) که به ماهی حساسیت داشت، مقدار جزئی از سرمش را به زیر پوست همکارش پروزنیتز (Prausnitz) که به ماهی حساسیت نداشت تزریق نمود و پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت در محل تزریق سرم، عصاره ماهی را تزریق کرد. این دانشمندان متوجه شدند که در محل تزریق در پوست ایجاد تورم (Wheal) و قرمزی (Flare) می شود. این مشاهده اساس آزمایشی بنام P.K. skin test شد که برای تشخیص حساسیت یک فرد به آلرژنها، تا مدتها انجام میشد(امروزه این آزمون بدلیل احتمال انتقال بعضی ازبیماریها ممنوع است).این تست پوستی برای اولین بار نشان داد، در سرم افراد آلرژیک ماده ای می باشد که اصطلاحاً آنرا رآژین (Reagin) نامیدند و این ماده قادر است بطوراختصاصی حساسیت رابه افراد سالم منتقل نماید. در سال ۱۹۲۳ دو نفر از محققین بنامهای کوکا (Coca) و کوکه (Cooke)به افرادی که زمینهٔ ارثی بیماریهای آلرژی راداشتنداصطلاح آلرژی آتوپیک(Atopic Allergy) را اطلاق نمودند.

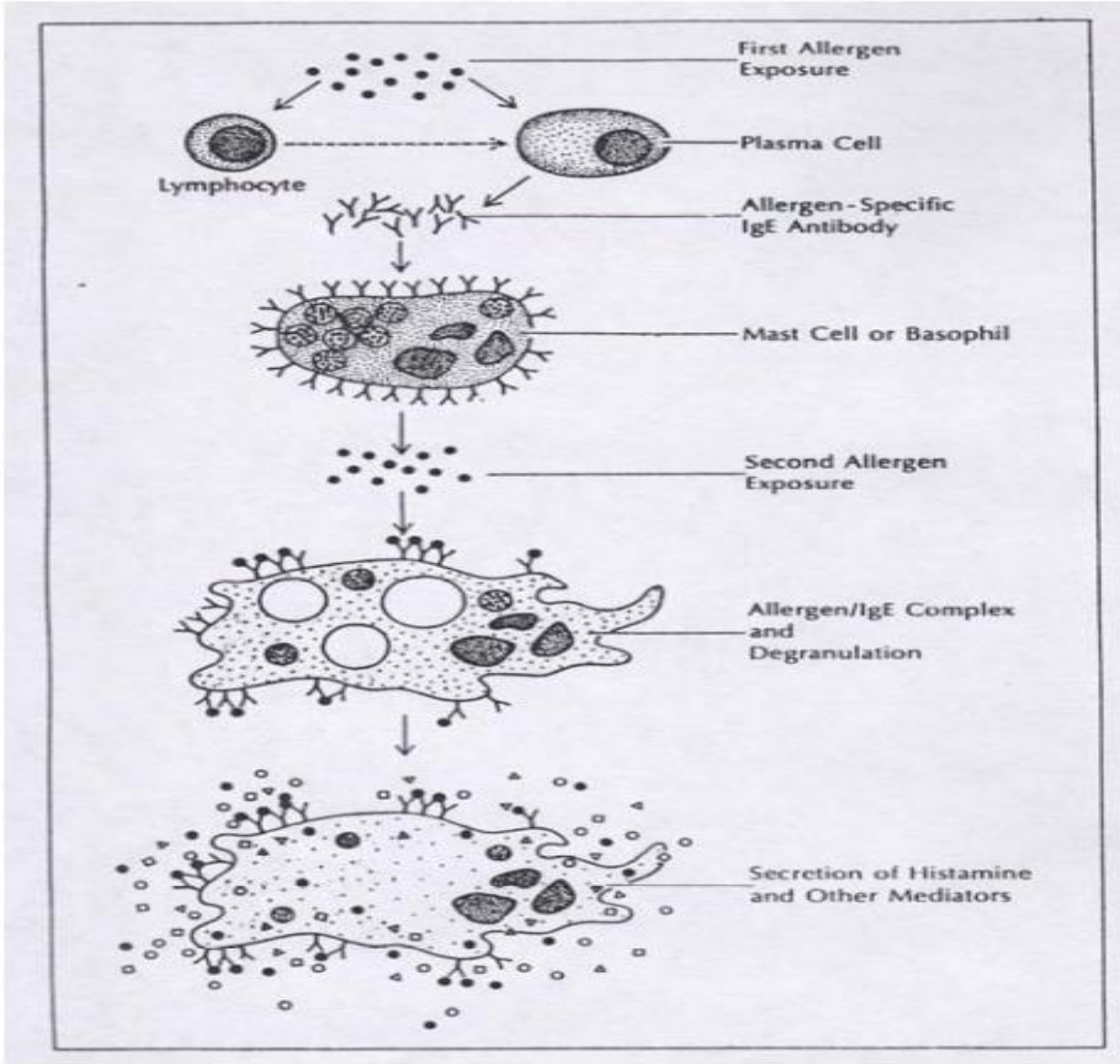
اولین بار در سال ۱۹۶۱ موتا (Mota) در موش صحرائی (Rat) نشان داد که رآژین در حقیقت چیزی جز یک نوع ایمونوگلبولین نیست و این آنتی بادی قادر است به سلولهای زیر پوست متصل شود (Tissue-Fixing antibody) و تظاهرات آلرژی را بوجود آورد. البته این محقق متوجه نگردید که این ایمونوگلبولین یک کلاس جدید است که تا آنروز هنوز کشف نشده بود.

در سال ۱۹۶۶ ایشی زاکا (K.Ishizaka) و همسرش که ژاپنی الاصل می باشند و در آمریکا به تحقیق مشغول بودند موفق شدند که ثابت کنند ایمونوگلبولینی که عامل اصلی بروز بیماریهای آلرژی فوری و واکنشهای خطرناک آنافیلاکسی است، IgA و سایر ایمونوگلبولینهائی که تا آنروز کشف شده بودند، نمی باشد و در واقع یک کلاس جدید از آنتی بادی است. از آنجائی که این ایمونوگلبولین قادر است به سطح سلولهای ماستوسیت (Mast cell) در زیر پوست متصل شده و ایجاد قرمزی (Erythema) نماید این محققین این آنتی بادی رآژین را « گاما گلبولین E » نامگذاری نمودند. از طرف دیگر در همان سالها در سوئد دو نفر از پژوهشگران بنامهای بنیخ (Bennich) و جوهانسون (Johansson) مستقلاً گزارش نمودند که در سرم بیمار مبتلا به میلوما (Myeloma) ایمونوگلبولینی را کشف کرده اند که با ایمونوگلبولینهای شناخته شده تا آنروز متفاوت است . نام این ایمونوگلبولین را IgND گذاشتند که در حقیقت ND نام بیمار بود.

تحقیقات بعدی نشان داد که گاما گلبولین E و IgND یکی می باشند و در سال ۱۹۶۸ سازمان بهداشت جهانی رسما وجود این آنتی بادی را تائید نمود و نام IgE را برای آن انتخاب کرد. در سالهای بعد بنیخ موفق شد تا ساختمان و ردیف اسیدهای آمینه IgE را مشخص نماید. تاکنون IgE نه فقط در انسان بلکه در سایر گونه های حیوانات نیز کشف شده است. خواص بیولوژیکی و فیزیکوشیمیایی IgE در تمام این گونه ها تقریباً یکسان می باشد.

لازم به تذکر است که آنتی بادی رآژین در بیماریهای آلرژی تیپ یک ازدیادحساسیت ازکلاس IgE و یا گاهی IgG_4 می باشد و به آن رآژین آتوپیک (Atopic reaginic antibody) نیز میگویند، درصورتیکه آنتی بادی رآژین دربیماری سیفیلیس(Syphilitic reaginic antibody) و سایر بیماریهای کلاژنی،ازکلاس IgM ویا گاهی IgG و IgA می باشد.

کمترین مقدار ایمونوگلبولین بدن مربوط به IgE می باشد که حدود ۰/۰۰۴ درصد کل ایمونوگلبولینهای سرم را تشکیل می دهد. وزن مولکولی این ایمونوگلبولین ۱۹۰۰۰۰ دالتون، ضریب رسوب آن برابر ۸S و بصورت منومر در سرم و ترشحات بدن دیده میشود. نیمه عمر IgE در سرم حدود ۲/۵ روز و در سطح سلولهای ماست سل و بازوفیل ۲ تا ۳ هفته ولی تا ۱۲ هفته در سطح این سلولها باقی مانده و شخص حساس است. ساختمان مولکولی آن از دو زنجیرهٔ سنگین اپسیلون و دو زنجیرهٔ سبک کاپا یا لامبدا درست شده است. مولکولهای IgE و همچنین IgD بر عکس سایر کلاسهای ایمونوگلبولین نسبت به حرارت ۵۶ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ دقیقه، رقت معینی از اسیدها و مواد احیاء کننده مانند ۲- مرکاپتواتانول (2-Mercaptoethanol) حساس هستند و خواص بیولوژیکی خود را بطور غیر قابل برگشت(Irreversible) از دست می دهند. در سطح سلولهای بازوفیل و ماست سل (Mast cell) گیرنده های اختصاصی با قدرت اتصال زیاد (High Affinity) برای ناحیه Fc مولکول IgE بنام FcεRII وجود دارند که پس از تشکیل کمپلکس این آنتی بادی با آلرژن در سطح آنها، گرانولهای حاوی هیستامین و سایر مواد وازواکتیو (Vasoactive amine) از این سلولها به خارج ترشح می شوند و تظاهرات آلرژی را بوجود می آورند. به همین دلیل IgE را آنتی بادی هموسیتوتروپیک (Homocytotropic) نیز می گویند (شکل ۱۰-۲) .



شکل۱۰-۲ : مکانیسم واکنش ازدیاد حساسیت فوری درنتیجه IgE

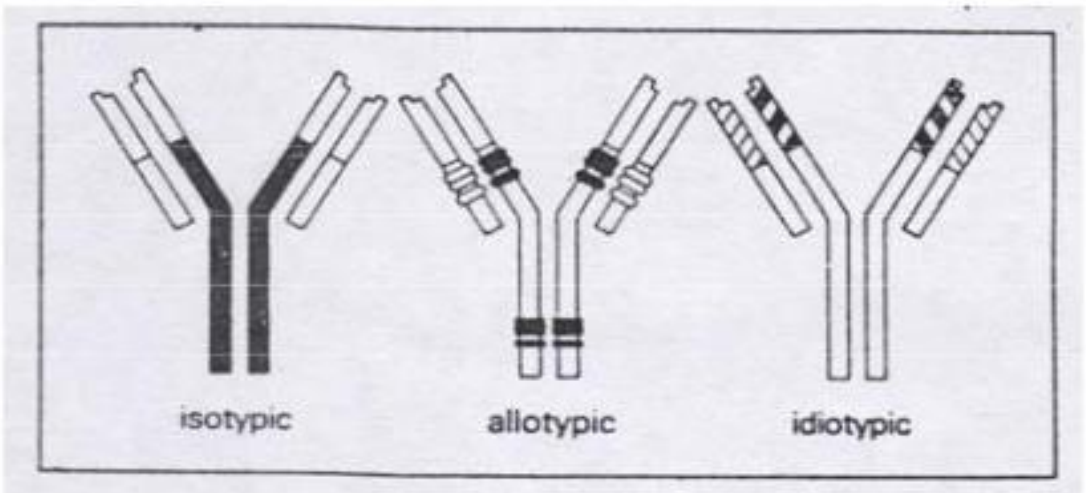
آنتی بادی IgE و اهمیت آن در بیماریهای مختلف

مقدار IgE سرم را معمولا بصورت واحد بین المللی (International Units=IU)بیان میکنند و هر واحد بین المللی برابر با ۲/۳ نانوگرم (ng) از مولکولهای IgE می باشد. این ایمونوگلبولین از پلاسنتا عبور نمیکند و بنابر این نوزادان معمولاً فاقد IgE می باشند ولی بتدریج در سرم آنها پیدا شده و مقدارش بالا می رود، بطوری که مقدار طبیعی IgE در سن سه سالگی حدود ۳۲ واحد بین المللی در یک سانتیمتر مکعب سرم می رسد. مقدار طبیعی IgE افراد بالغ بسیار جزئی و بطور نسبی حدود۹۰ واحد بین المللی در یک سانتیمتر مکعب سرم میباشد،که البته این مقدار بین ۲۹ تا ۸۰۰ واحد بین المللی متغیر است. اندازه گیری IgE با روشهای معمولی مانند ایمونوالکتروفورز و رادیال ایمونودیفوژن که معمولاIgG، IgM و IgA را شناسائی واندازه گیری مینمایند امکان پذیر نمی باشد. بنابراین با روش حساستری بنام Radioimmunosorbent (RIST)test مقدار توتال IgE و با روش Radioallergosorbent(RAST) test مقدار IgE اختصاصی و همچنین نوع آلرژنی که شخص به آن حساسیت دارد، اندازه گیری و مشخص می شود. در این روشها مواد رادیواکتیو مثلI^{125} را برای نشاندار کردن آنتی بادی ضد IgE بکار می برند.

در سالهای اخیر روش دیگری توسعه یافته که بجای مواد رادیوآکتیو از آنزیم برای نشاندارکردن ایمونوگلبولین استفاده میشود. این روش Enzyme linked immuosorbent assay(ELISA) نامیده میشود و بجای دستگاه گاماکانتر در روشهای قبلی از اسپکتروفتومتر استفاده میشود. مقدار IgE معمولا در بیماریهای آلرژی آتوپیک (Atopic allergy) مانند آسم، تب یونجه (Hay fever) یا آبریزش آلرژیک بینی (Allergic rhinitis) ، اگزما، کهیر (Urticaria) ، وعکس العملهای آنافیلاکسی نسبت به مواد غذائی ، داروها و غیره افزایش مییابد. اولین بار ابوبکر محمد بن زکریای رازی، طبیب بزرگ ایرانی در قرن چهارم ه. ق ، در یکی از مقالات خود، علت زکامهای بهاری را پراکنده شدن عطر گلهای سرخ در هوا و بوئیدن آن دانسته و عوارض ناشی از آن را توصیف نموده است. این بیماری نهصد سال پس از رازی، بنام تب یونجه، در طبقه بندی بیماریهای آلرژیک قرار داده شد.

شاخص ها یا نشانه های آنتی ژنیک در مولکولهای ایمونوگلبولین
(Antigenic Markers on Immunoglobulin)

ایمونوگلبولینها مولکولهای گلیکوپروتئینی هستند که می توانند بصورت آنتی ژن عمل نمایند. بنابراین اگر ایمونوگلبولینهای یک گونه به گونهٔ دیگری تزریق شوند، مثلا گاماگلبولین حیوان به انسان یا تزریق بهمان گونه ولی از نظر ژنتیکی متفاوت، مانند تزریق گاماگلبولین انسان به انسان، منجر به ایجاد آنتی بادی بر ضد شاخصهای آنتی ژنیک روی ایمونوگلبولین خواهد شد. نشانه های آنتی ژنیک بر روی مولکولهای ایمونوگلبولین سه نوع می باشند(شکل ۱۱-۲).



شکل ۱۱-۲: انواع شاخص های آنتی ژنیک ایمونوگلبولین

۱- شاخص های ایزوتیپیک (Isotypic determinants) : این شاخصها شامل توالی اسیدهای آمینه نواحی ثابت زنجیره های سبک و سنگین ایمونوگلبولین ها هستند که در هر کلاس و زیرکلاس و در هر گونه از جانداران منحصر بفرد است. این شاخص ها موجب شناسائی و متمایز شدن زنجیره های سنگین گاما، آلفا، میو،دلتا و اپسیلون و همچنین زنجیره های سبک کاپا و لامبدا و زیرکلاسهای (Subclass) زنجیرهٔ سنگین و زیر نوعهای (Subtype) زنجیره سبک در گونه های مختلف جانداران از یکدیگر میشوند. این شاخصها را، شاخصهای تکامل زیستی(Phylogenic) نیز میگویند. بطور مثال اگر زنجیرهٔ گامای انسان را به خرگوشی تزریق کنیم، حیوان ایجاد آنتی بادی بر علیه زنجیرهٔ گامای انسان میکند که فقط با این زنجیرهٔ پروتئینی واکنش نشان می دهد. بنابراین برای تهیه آنتی بادی بر علیه شاخص های ایزوتیپیک یک زنجیرهٔ ایمونوگلبولین، باید از یک گونه دیگر بعنوان میزبان استفاده کرد. کاربرد آزمایشگاهی آنتی بادی برعلیه شاخص های ایزوتیپیک ایمونوگلبولینهای انسان، شناسائی و اندازه گیری مقادیر مختلف کلاسهای ایمونوگلبولین با روشهای ایمونوالکتروفورز، رادیال ایمونودیفیوژن، الیزا، نفلومتری ، رادیوایمونواسی و غیره می باشد. ضایعات بافتی که در نتیجه تولید آنتی بادی علیه این نشانه ها در انسان ممکن است ایجاد شود، پس از سروتراپی با سرم هترولوگ مانند سرم اسب می باشد. بطور مثال در نتیجهٔ تزریق سرم ضد سم مار اسبی به انسان، سیستم ایمنی بدن بر علیه شاخصهای ایزوتیپ گاماگلبولین اسب، عکس العمل نشان داده و ایجاد بیماری سرمی (Serum sickness) می شود.

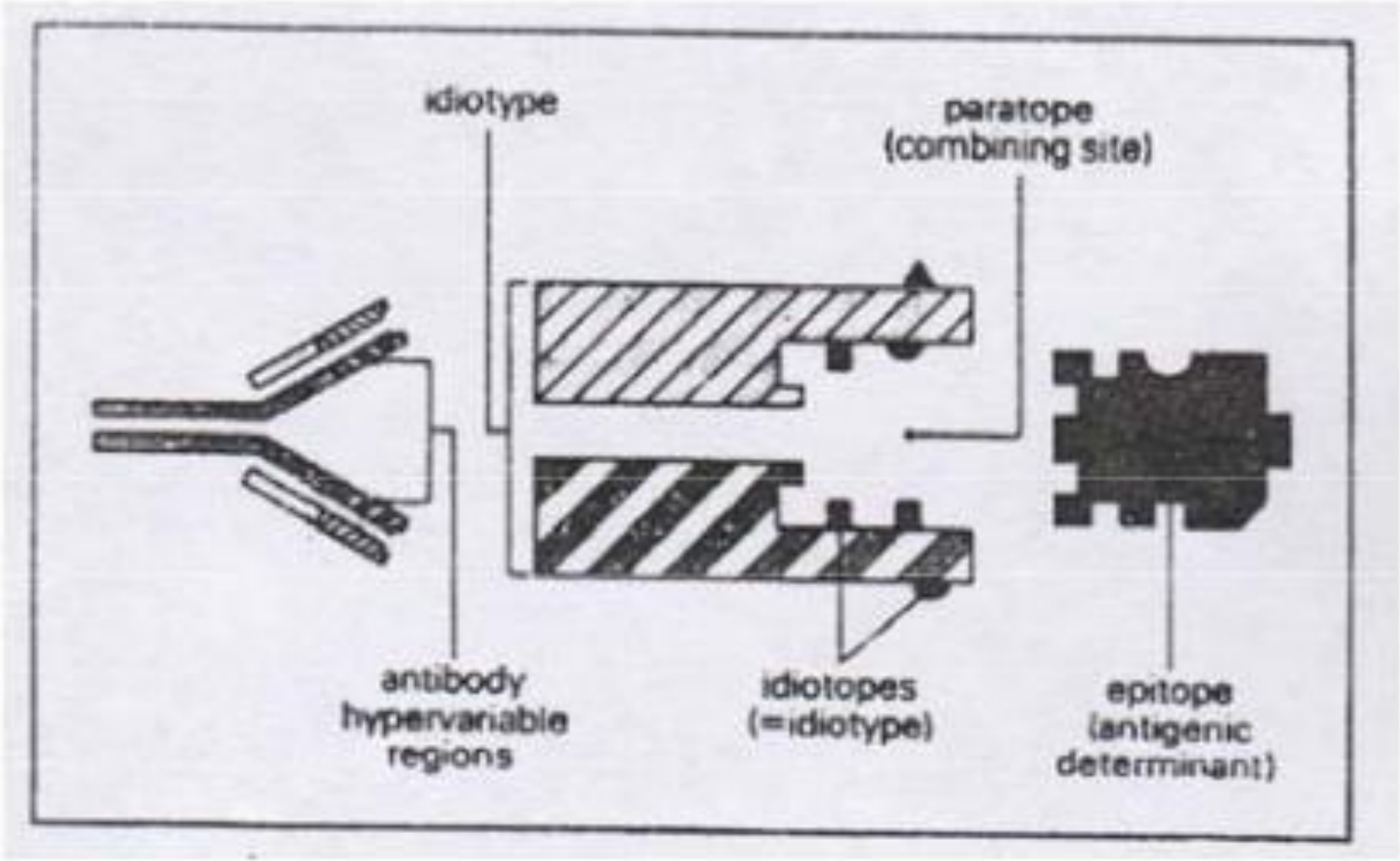
۲- شاخص های آلوتیپیک (Allotypic determinants): نشانه های آلوتیپیک مولکولهای ایمونوگلبولین در حقیقت شاخص های ژنتیکی (Genetic markers) می باشند. کلمه آلوتیپ ریشه یونانی دارد که آلو (Allo) بـه معنـی « دیگـری» (other) و تیپ (Type) از ریشه Typos به معنی «نوع» گرفته شده است. این شاخص ها در منطقه ثابـت (C) بعـضی از زنجیره های سنگین و سبک ایمونوگلبولینها قرار دارندو در حقیقت شامل تفـاوتی اسـت کـه در اسـید آمینـه یـک یـا چنـد محـل (Locus) از زنجیره های سنگین و یا سبک مـشاهده مـی شـود و تـابع و تحـت کنتـرل قـوانین ژنتیکـی منـدل (Mendel) میباشند. تاکنون نشانه های آلوتیپیک ایمونوگلبولینهای انسانی فقط بر روی زنجیره های سنگین گاما (γ_3 و γ_2 و γ_1)،آلفا (α_2) ، اپسیلون و زنجیرهٔ سبک کاپا کشف شده و بترتیب Gm، Am، Em و Inv یا Km نامگذاری شده اند.

آنتی – آلوتیپ آنتی بادی در انسان به صورتهای زیر تولید میشود:

۱) در طول دوران حاملگی ، مادران ممکن است در صورت تفاوت با آلوتیپهای ایمونوگلبولین شوهر از طریق ایمونوگلبولین جنین حساس شده و آنتی بادی علیه آلوتیپهای ایمونوگلبولین شوهر و جنین درست کنند.

۲) پس از انتقال خون کامل یا تزریق گاما گلبولین همولوگ در چند نوبت به انسان ممکن است شخص گیرنده بر علیه شاخص های آلوتیپی ایمونوگلبولینهای دریافتی حساس شده و برعلیه آنها تولید آنتی آلوتیپ آنتی بادی نماید.

۳- شاخصهای ایدیوتیپیک(Idiotypic determinants) : حفره پاراتوپ ، خصوصاً در مناطق بسیار متغیر یا CDR در هر مولکول آنتی بادی، برعلیه یک اپی توپ معین، شکل سه بعدی (Thri-dimentional) خاصی دارد که آنها را شاخصهای ایدیوتایپ میگویند(شکل ۱۲-۲). توالی اسیدهای آمینه در مناطق CDR در هر کلون (Clone) یا دسته یکجور آنتی بادی بر علیه یک اپی توپ معین، منحصر بفرد می باشد و به آن ایدیوتایپ اختصاصی(Private idiotype) می گویند. سیستم ایمنی هر فرد نیز علیه شاخصهای ایدیوتایپ خود واکنش داده و با تولید آنتی-ایدیوتایپ، سنتز آنتی بادی را تحت کنترل و تنظیم می کند.



شکل ۱۲-۲: شاخص های آنتی ژنی ایدیوتایپ ایمونوگلبولین