

Chương 17. Kháng nguyên

Mục lục

Chương 17. Kháng nguyên.....	1
17.1. Giới thiệu.....	2
17.2. Yếu tố quyết định tính kháng nguyên	2
17.2.1. Kích thước phân tử	2
17.2.2. Tính ngoại lai	2
17.2.3. Sự phức tạp của cấu trúc hóa học	3
17.2.4. Tính ổn định.....	4
17.2.5. Các yếu tố khác.....	4
17.3. Tính đặc hiệu của kháng nguyên.....	6
17.3.1. Epitope	6
17.3.2. Tính đặc hiệu loài	7
17.3.3. Tính đặc hiệu về đồng loại.....	7
12.3.4. Tính đặc hiệu tự thân	8
17.3.5. Tính đặc hiệu cơ quan.....	8
17.3.6. Tính đặc hiệu dị ái	8
17.4. Hapten	9
17.5. Siêu kháng nguyên	10

17.1. Giới thiệu

Kháng nguyên là phân tử có thể được thụ thể immunoglobulin của tế bào B hay thụ thể của tế bào T nhận biết khi chúng tạo phức với MHC (phức hợp chính tương thích với mô). Kháng nguyên là chất phản ứng với kháng thể, ngược lại chất sinh miễn dịch (immunogen) là phân tử cảm ứng phản ứng miễn dịch. Trong hầu hết các trường hợp, kháng nguyên là chất sinh miễn dịch và thuật ngữ này có thể được hoán đổi cho nhau khi sử dụng. Kháng nguyên không sinh miễn dịch nhưng có thể tham gia trong phản ứng miễn dịch gọi là hapten. Thuật ngữ tính sinh miễn dịch (immunogenicity) là khả năng kháng nguyên gây ra phản ứng miễn dịch ở dạng phản ứng của tế bào B hay phản ứng của tế bào T, ngược lại tính sinh kháng nguyên (antigenicity) chỉ là khả năng kết hợp một cách chuyên biệt với các sản phẩm của phản ứng trên. Tất cả phân tử sinh miễn dịch thì cũng là phân tử có tính kháng nguyên nhưng ngược lại tất cả phân tử có tính kháng nguyên thì không thể xem là sinh miễn dịch. Vì vậy hapten có thể nói là thiếu tính sinh miễn dịch.

17.2. Yếu tố quyết định tính kháng nguyên

Nhiều yếu tố được xác định là chất sinh miễn dịch. Một số trong số các yếu tố quyết định tính kháng nguyên gồm: (1). Kích thước phân tử, (2). Tính chất ngoại lai, (3). Sự phức tạp của cấu trúc hoá học, (4). Tính bền vững và (5). Các yếu tố khác.

17.2.1. Kích thước phân tử

Nhìn chung, phân tử protein có trọng lượng phân tử lớn thì có tính kháng nguyên cao. Các chất có trọng lượng phân tử khoảng 100.000 Da thì có tính sinh miễn dịch cao, trong khi đó các chất có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 5.000 Da thường không gây miễn dịch. Đặc điểm này được khai thác trong nghiên cứu thực nghiệm bằng cách sử dụng các protein có trọng lượng phân tử lớn như gamma globulin (MW 150.000 Da) của bò để cảm ứng phản ứng miễn dịch. Các chất có trọng lượng phân tử thấp có thể tạo ra tính kháng nguyên bằng cách hấp phụ các hạt mang như bentonite, kaolin và các hạt trợ khác.

17.2.2. Tính ngoại lai

Để sinh miễn dịch, một phân tử phải được nhận biết không phải chính nó, ví dụ chất lạ. Phân tử này được hệ miễn dịch xem là tự thân hoặc không phải tự thân dù cho

phân tử đó có hoặc không phơi nhiễm với hệ miễn dịch trong quá trình phát triển phôi thai.

Tính ngoại lai nói lên khả năng của cơ thể chủ dung nạp kháng nguyên tự thân (self-antigen). Sự dung nạp với kháng nguyên tự thân phát triển bằng cách tiếp xúc với chúng trong các giai đoạn đầu phát triển hệ miễn dịch, cụ thể là trong quá trình phát triển lympho bào.

Nhìn chung khoảng cách tương đối giữa hai loài càng lớn thì tính sinh miễn dịch của một phân tử từ một loài thì càng cao khi được phơi nhiễm với loài khác. Ví dụ albumin huyết thanh bò có tính sinh miễn dịch ở gà nhiều hơn là ở dê.

Mô ghép của người từ một người không có liên quan sẽ bị từ chối trong vòng 2 tuần ngoại trừ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, nhưng mô của loài vượn sẽ bị từ chối trong vòng vài giờ ngay cả khi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Ngược lại mô thận từ cặp sinh đôi giống nhau sẽ dễ dàng được chấp nhận.

17.2.3. Sự phức tạp của cấu trúc hóa học

Protein là chất sinh miễn dịch tiềm năng nhất sau polysaccharide. Nucleic acid và lipid thì không hiệu quả trong việc tạo ra phản ứng miễn dịch tốt, mặc dù chúng có thể hoạt động như là các hapten. Sự phức tạp về cấu trúc của protein góp phần làm cho tính sinh miễn dịch của chính hóa chất đó. Các chuỗi amino acid đơn hay đường đơn có tính sinh miễn dịch kém nhưng nếu các amino acid hay đường khác nhau được kết hợp trong cùng phân tử thì tính sinh miễn dịch được tăng cường đáng kể.

Miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI), phản ứng của các tế bào T đối với thành phần peptide của protein thì phụ thuộc vào làm thế nào mà peptide được nhận biết và phô diễn bởi các tế bào MHC. Hơn nữa cấu trúc protein có vai trò quan trọng trong sinh miễn dịch của chính nó, nhất là trong cảm ứng miễn dịch tế bào.

Các kháng thể chuyên biệt cho lipid thì không dễ dàng được tạo ra; vì vậy chúng không có vai trò chính trong miễn dịch. Tuy nhiên những kháng thể này có vai trò trong đo lường một số phân tử có thành phần cơ bản là lipid và các hợp chất thuốc. Những kháng thể này được tạo ra trước tiên bằng cách xử lý lipid với hapten và sau đó kết hợp với các phân tử mang phù hợp như protein, ví dụ như hemocyanin hay albumin huyết

thanh bào.

17.2.4. Tính ổn định

Các chất không bị phân hủy có tính ổn định cao, ví dụ như một số plastic, kim loại hay chuỗi D-amino acid thì không có khả năng sinh miễn dịch. Điều này là do sự tiếp thu, chế biến và trình diễn bởi các tế bào trình diễn kháng nguyên (APC) luôn luôn cần thiết để thiết lập một phản ứng miễn dịch. Vì vậy các chất rất ổn định như silicon chẳng hạn là những vật liệu không sinh miễn dịch, được sử dụng thành công trong giải phẫu sắp xếp lại cấu trúc cơ thể như nâng ngực bằng kỹ thuật implant.

Mặt khác nếu một chất không bền vững, nó có thể bị bẻ gãy trước khi được APC tiếp thu và vì vậy trở nên có tính sinh miễn dịch. Hơn nữa các phức hợp lớn, không hòa tan thì có khả năng sinh miễn dịch lớn hơn các phức hợp hòa tan có trọng lượng phân tử nhỏ hơn. Điều này bởi vì các phức hợp không hòa tan dễ dàng bị các đại thực bào phát hiện và tiến hành thực bào, phá hủy và trình diễn hơn so với các phức hợp hòa tan.

17.2.5. Các yếu tố khác

Các yếu tố khác đóng vai trò quan trọng của kháng nguyên gồm: (a). Hệ thống sinh học, (b). Liều lượng của kháng nguyên và đường vào của kháng nguyên và (c). Tá được.

(a). Hệ thống sinh học: hệ thống sinh học cũng đóng vai trò quan trọng trong việc xác định hiệu quả miễn dịch của một kháng nguyên. Một số chất có khả năng sinh miễn dịch ở cá thể này nhưng lại không có khả năng sinh miễn dịch ở cá thể khác (ví dụ người có phản ứng và người không có phản ứng). Điều này là do trong thực tế các cá thể có thể thiếu hoặc có các gen đã được biến đổi mã hóa cho các thụ thể đối với kháng nguyên trên các tế bào B và tế bào T hoặc chúng có thể không có các gen phù hợp cần thiết để APC trình diễn kháng nguyên trước tế bào hỗ trợ T (TH).

(b). Liều lượng và đường vào của kháng nguyên: liều lượng của kháng nguyên và đường đi của chúng khi tiếp xúc với hệ miễn dịch cũng ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch của kháng nguyên. Nếu liều kháng nguyên rất thấp sẽ không kích thích được phản ứng miễn dịch, bởi vì có quá ít tế bào lympho được tiếp xúc hoặc là do tình trạng không có phản ứng. Ngược lại nếu liều lượng quá cao dẫn đến thất bại trong việc tạo ra sự dung

nạp.

Đưa lặp lại kháng nguyên vào cơ thể (liều nhắc lại) có thể làm tăng cường hệ miễn dịch của cơ thể chủ đối với một số kháng nguyên. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong sử dụng vaccine khi mà mức miễn dịch ban đầu cần đạt tới. Theo đó liều nhắc lại của vaccine như sars-cov-2, DPT (bạch hầu, ho gà và uốn ván), DT (bạch hầu, uốn ván), ... được đưa ra là nhằm đảm bảo mức độ bảo vệ tốt nhất của kháng thể. Nhìn chung kháng nguyên được đưa vào cơ thể bằng con đường ngoài tuyến dạ dày ruột để sản sinh ra mức kháng thể tốt. Kháng nguyên có thể được đưa vào cơ thể qua đường (i) tĩnh mạch, (ii) dưới da, (iii) trong nội bì, (iv) trong cơ, (v) màng bụng và (vi) niêm mạc. Thông thường kháng nguyên được đưa vào đường dưới da cho kết quả gây ra phản ứng miễn dịch tốt hơn so với đường tĩnh mạch.

(c). Tá dược: tá dược là những chất khi trộn với kháng nguyên và được tiêm vào cơ thể nhằm mục đích làm tăng tính sinh miễn dịch của kháng nguyên. Tá dược làm gia tăng cả sức mạnh và thời gian của phản ứng miễn dịch. Tá dược làm tăng tính sinh miễn dịch của kháng nguyên theo một số cách sau đây:

(i). Tá dược giống như aluminum potassium sulfate và tá dược dầu trong nước Freund's sẽ giúp kéo dài sự bền bỉ của kháng nguyên bằng cách hình thành "kho" chứa tại vị trí tiêm. Aluminum potassium sulfate trầm hiện kháng nguyên và phóng thích từng ít một theo thời gian. Huyền phù dầu trong nước hình thành những giọt nhỏ cùng với kháng nguyên và cũng phóng thích chúng một cách chậm rãi theo thời gian.

(ii). Hơn nữa tá dược Freund's hoàn chỉnh chứa các yếu tố huyền phù, mycobacteria tiêu diệt bằng nhiệt. Các thành phần vi khuẩn hoạt hoá đại thực bào và làm gia tăng sự sản sinh ra IL-1 và từ đó làm tăng mức phân tử màng B7, điều này giúp tăng cường phản ứng miễn dịch. Sự biểu hiện tăng của MHC nhóm II sẽ làm tăng khả năng của APC để trình diễn kháng nguyên cho các tế bào TH. Các phân tử B7 trên APC liên kết với CD28, protein bề mặt tế bào trên các tế bào TH, sẽ làm nổi ra đồng kích thích (costimulation), tăng cường phản ứng miễn dịch của tế bào T.

(iii). Một số chất tá dược như polyribonucleotide tổng hợp và lipopolysaccharide vi khuẩn kích thích sự tăng lên của bạch cầu lympho và dẫn đến hoạt hóa chúng.

17.3. Tính đặc hiệu của kháng nguyên

Tính đặc hiệu của kháng nguyên phụ thuộc vào yếu tố quyết định kháng nguyên hay còn gọi là epitope.

17.3.1. Epitope

Epitope hay yếu tố quyết định kháng nguyên được xác định như vùng có hoạt tính miễn dịch của yếu tố sinh miễn dịch (immunogen), liên kết với thụ thể màng chuyên biệt với kháng nguyên trên các tế bào lympho hay là kháng thể tiết. Sự tương tác giữa các tế bào này của hệ miễn dịch và kháng nguyên diễn ra ở nhiều mức độ khác nhau và sự phức tạp của kháng nguyên được phản ánh qua epitope của chính nó. Có hai kiểu epitope: (a). epitope tế bào B và (b). epitope tế bào T.

(a). Epitope tế bào B: epitope tế bào B là những yếu tố quyết định kháng nguyên được tế bào B nhận biết. Epitope tế bào B có thể kết hợp với thụ thể của chính nó chỉ khi nào phân tử kháng nguyên ở trạng thái tự nhiên của nó. Bề mặt bổ sung của kháng thể và các phần tử kháng nguyên thì tương đối phẳng. Các phân tử nhỏ hơn thường cố định ở vị trí trũng xuống hoặc nằm trong khe rãnh tại vị trí liên kết kháng nguyên của phân tử kháng thể.

Epitope của tế bào B có khoảng sáu hay bảy chức đường hoặc chuỗi amino acid. Epitope của tế bào B có khuynh hướng ưa nước và thường định vị tại vị trí uốn cong của cấu trúc protein. Chúng cũng được tìm thấy trong các vùng của protein, các vùng này có tính cơ động cao hơn.

(b). Epitope của tế bào T: tế bào T nhận biết amino acid ở protein nhưng lại không nhận biết polysaccharide hay kháng nguyên nucleic acid. Điều này lý giải tại sao polysaccharide được xem như là kháng nguyên độc lập với tế bào T và protein được xem như là kháng nguyên phụ thuộc vào tế bào T. Trình tự bậc một của các amino acid trong protein xác định yếu tố quyết định kháng nguyên, được tế bào T nhận biết. Tế bào T không nhận biết các peptide tự do nhưng lại nhận biết phức hợp phân tử MHC và peptide. Vì vậy để phản ứng, tế bào T phải nhận biết cả yếu tố quyết định kháng nguyên và MHC. Chính vì điều này nên có thể nói rằng phản ứng của tế bào T bị MHC giới hạn.

Nhìn chung epitope của tế bào T hay yếu tố quyết định kháng nguyên thường nhỏ

và chỉ dài khoảng 8 - 15 amino acid. Yếu tố quyết định kháng nguyên bị giới hạn bởi các phần này của kháng nguyên mà có thể liên kết với phân tử MHC. Do phân tử MHC chịu sự biến đổi về di truyền, nên có thể có sự khác nhau giữa các cá thể trong phản ứng tế bào T với cùng tác nhân kích thích. Mỗi phân tử MHC có thể liên kết với một số peptide nhưng không phải tất cả. Vì vậy peptide sẽ tạo miễn dịch ở một cá nhân cụ thể nhưng cá nhân đó phải có phân tử MHC có thể liên kết với peptide này.

Quá trình chế biến kháng nguyên do APC thì hoàn toàn cần thiết để tế bào T nhận biết nó. Có hai kiểu khác nhau của quá trình chế biến nhằm chuẩn bị kháng nguyên protein cho trình diễn kháng nguyên gồm:

(i). Chế biến kháng nguyên có nguồn gốc từ bên ngoài: trong quá trình này, vi khuẩn qua thực bào, sẽ bị tiêu diệt và bị phân giải bởi các tế bào thực bào như đại thực bào. Sau đó các mảnh vi khuẩn được chế biến thành thành phần của phân tử MHC nhóm II.

(ii). Chế biến kháng nguyên có nguồn gốc từ bên trong: trong quá trình này, protein của virus tổng hợp trong tế bào được chế biến và sau đó được đưa vào thành phần của phân tử MHC nhóm I.

17.3.2. Tính đặc hiệu loài

Mô của tất cả các cá thể trong cùng một loài sở hữu một số kháng nguyên chuyên biệt cho loài. Tuy nhiên có một vài mức độ phản ứng chéo xảy ra từ các loài có liên quan. Tính chuyên biệt của loài biểu hiện mối quan hệ về mặt di truyền (phát sinh chủng loài). Mối quan hệ này được sử dụng trong trường hợp: (a). Truy tìm mối quan hệ tiến hóa giữa các loài. (b). Xác định loài từ vết máu và tinh dịch, thường được ứng dụng trong pháp y.

17.3.3. Tính đặc hiệu về đồng loại

Tính đặc hiệu về đồng loại (isospecificity) được xác định nhờ sự hiện diện của đồng kháng nguyên (isoantigen) hay các kháng nguyên tương thích với mô.

Đồng kháng nguyên: đồng kháng nguyên (isoantigen) là những kháng nguyên tìm thấy trong một số nhưng không phải tất cả các thành viên của cùng một loài. Một loài có thể được phân nhóm tùy thuộc vào sự hiện diện của các đồng kháng nguyên khác nhau trong các thành viên của loài đó. Các đồng kháng nguyên này do di truyền quyết định.

Kháng nguyên dạng hồng cầu ở người được phân thành các nhóm máu khác nhau, là những ví dụ điển hình nhất về đồng kháng nguyên ở người. Các nhóm máu thì quan trọng trong: (a). Truyền máu và các sản phẩm máu, (b). Gây miễn dịch đồng loại (isoimmunization) trong quá trình mang thai và (c). Cung cấp bằng chứng có giá trị về tranh cãi huyết thống, bổ sung cho kết quả xét nghiệm DNA.

Kháng nguyên tương thích với mô: kháng nguyên tương thích với mô là những yếu tố quyết định của tế bào chuyên biệt cho mỗi cá thể của loài. Những kháng nguyên này có liên quan đến màng tế bào chất của các tế bào thuộc mô. Kháng nguyên bạch cầu leukocyte ở người (HLA) là kháng nguyên thích hợp với mô chính, quyết định sự từ chối mô ghép. Vì vậy việc xác định nhóm HLA thì hoàn toàn cần thiết trước khi tiến hành cấy ghép mô hay cơ quan từ một cá thể này cho cá thể khác.

12.3.4. Tính đặc hiệu tự thân

Kháng nguyên tự thân (self-antigen) thường không có tính kháng nguyên. Tuy nhiên kháng nguyên bị cô lập (tinh thể của mắt- protein và tinh dịch) là ngoại trừ bởi vì chúng không được nhận biết như là những kháng nguyên tự thân. Điều này là bởi vì mô sùng và tinh dịch không bao giờ chạm trán với hệ miễn dịch trong suốt quá trình dung nạp kháng nguyên ngoại thân. Vì vậy các mô này sẽ gây miễn dịch nếu như được phóng thích vào máu một cách ngẫu nhiên hay bằng thực nghiệm.

17.3.5. Tính đặc hiệu cơ quan

Kháng nguyên đặc trưng của cơ quan hay mô được gọi là kháng nguyên chuyên biệt cơ quan. Những kháng nguyên này tìm thấy trong não, thận và mô mắt, ngay cả các loài động vật khác nhau, cùng chia sẻ tính đặc hiệu kháng nguyên. Các kháng nguyên chuyên biệt cho cơ quan như kháng nguyên chuyên biệt cho não, cùng chia sẻ cho não người và cừu là một trường hợp ví dụ. Vaccine kháng bệnh trái rạ được điều chế từ não cừu, vaccine này có thể cảm ứng phản ứng miễn dịch ở một số người khi được tiêm vào, gây tổn thương về các mô thần kinh của người nhận. Điều này có thể dẫn đến những biến chứng liệt thần kinh ở một số cá thể.

17.3.6. Tính đặc hiệu dị ái

Tính đặc hiệu dị ái (heterophile) được xác định nhờ sự hiện diện kháng nguyên dị

ái (heterophile antigen). Kháng nguyên dị ái là kháng nguyên tương tự nhau hay kháng nguyên có mối quan hệ gần, đôi khi hiện diện trong các mô của loài, lớp hay giới sinh học khác nhau.

Kháng thể chống lại kháng nguyên dị ái được tạo ra bởi một loài phản ứng chéo với loài khác. Đặc điểm này được khai thác để phát hiện nhiều bệnh xâm nhiễm. Phản ứng Weil–Felix, thử nghiệm Paul-Bunnell và thử nghiệm ngưng kết lạnh là những ví dụ về thử nghiệm huyết thanh sử dụng kháng nguyên dị ái.

Phản ứng Weil–Felix: là thử nghiệm được sử dụng để chẩn đoán bệnh do rickettsia xâm nhiễm gây ra, theo đó các chủng như OX 19, OX 2 và OX K của loài *Proteus* được sử dụng để phát hiện kháng thể dị ái do các rickettsia tạo ra.

Thử nghiệm Paul–Bunnell: được sử dụng để chẩn đoán bệnh xâm nhiễm do virus Epstein - Barr bằng cách chứng minh kháng thể dị ái ngưng kết với hồng cầu máu cừu.

Thử nghiệm ngưng kết lạnh: chủ yếu được tiến hành để chẩn đoán bệnh viêm phổi không điển hình do vi khuẩn *Mycoplasma pneumoniae* gây ra bằng cách chứng minh kháng thể dị ái.

17.4. Hapten

Hapten là phân tử hữu cơ nhỏ, có tính kháng nguyên nhưng không có tính sinh miễn dịch. Chúng không gây miễn dịch là do chúng không có khả năng hoạt hóa được tế bào hỗ trợ T. Sự thất bại của hapten trong hoạt hóa tế bào hỗ trợ T là do chúng không có khả năng tạo cầu nối với protein MHC. Hapten không thể liên kết bởi vì chúng không phải là protein và chỉ có protein mới có thể trình diện trước các protein MHC. Hơn nữa hapten có hóa trị một nên không thể tự chúng hoạt hóa tế bào B được. Tuy nhiên hapten có thể hoạt hóa tế bào B khi liên kết cộng hóa trị với protein chất mang. Khi gắn kết với phân tử chất mang, chúng hình thành nên hapten sinh miễn dịch - chất mang liên kết. Trong quá trình này, hapten kết hợp với thụ thể IgM trên tế bào B và khi đó hapten này - chính là phức hợp, là protein chất mang. Peptide của protein chất mang hiện diện cùng với protein MHC nhóm II cho tế bào hỗ trợ T.

Tế bào hỗ trợ T được hoạt hóa sau đó tạo ra interleukin, chất này kích thích tế bào B để tạo ra kháng thể cho hapten. Động vật được tiêm chủng với các kháng thể liên kết

như vậy sẽ chuyên biệt cho (a) yếu tố xác định hapten, (b) epitope không bị thay đổi trên chất mang protein và (c) epitope mới được hình thành nhờ sự kết hợp các phần của cả hapten và chất mang. Trong thực tế phân tử mang liên kết với immunoglobulin bề mặt tế bào B thông qua epitope của hapten. Sau đó phân tử mang hapten được chế biến và các mảnh của phân tử mang này được tế bào B và TH trình diễn. Trong cơ thể, sự hình thành liên kết hapten – chất mang là nền tảng cho sự phát triển các phản ứng dị ứng với thuốc như penicillin chẳng hạn.

17.5. Siêu kháng nguyên

Siêu kháng nguyên là một nhóm các phân tử có thể tương tác với APC và bạch cầu lympho T theo cách không đặc hiệu. Siêu kháng nguyên này hoạt động một cách khác biệt nhờ sự tương tác với các phân tử MHC nhóm II của APC và vùng V β của thụ thể tế bào lympho T. Tương tác này dẫn đến làm hoạt hoá một lượng lớn tế bào T (10%) cao hơn so với các kháng nguyên truyền thống (1%), dẫn đến biểu hiện một lượng lớn cytokine và sự điều chỉnh miễn dịch. Ví dụ siêu kháng nguyên nội độc tố của staphylococcus, độc tố gây hội chứng sốc do nhiễm độc (TSST), độc tố gây tróc vảy và một số protein virus.