

KHÁNG NGUYÊN

Kháng nguyên (antigen) là những chất có khả năng kích thích sinh ra một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Các đặc điểm phân tử của kháng nguyên và ảnh hưởng của những đặc điểm này lên sự hoạt hoá miễn dịch có tầm quan trọng đặc biệt trong việc hiểu biết về các đáp ứng miễn dịch. Một số cấu trúc phân tử của kháng nguyên được các tế bào lympho B nhận diện, một số khác lại được tế bào lympho T nhận diện. Sự khác nhau căn bản trong việc nhận diện bởi tế bào lympho B hay tế bào lympho T đối với kháng nguyên sẽ quyết định sự phát triển của các kiểu hình miễn dịch.

1. Khái niệm

1.1. Kháng nguyên

Kháng nguyên là những phân tử lạ hoặc vật lạ, thường là các protein, khi xâm nhập vào cơ thể chủ thì có khả năng kích thích cơ thể chủ sinh ra các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại chúng.

Sự phân biệt “lạ-quen” là mấu chốt quyết định để cơ thể có sinh ra đáp ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên hay không. Một vật hay một phân tử có được coi là lạ thì cơ thể mới có đáp ứng miễn dịch chống lại nó. Các tình huống mà hệ thống miễn dịch coi một vật là kháng nguyên bao gồm:

- Những vật có nguồn gốc di truyền khác với của cơ thể túc chủ nên chúng có cấu trúc khác với các cấu trúc mà cơ thể túc chủ có. Sự nhận biết những gì là của chính bản thân mình xuất hiện rất sớm trong quá trình phát triển bào thai, ngay khi các tế bào lympho chưa chín được tiếp xúc với các thành phần của bản thân cơ thể. Bất kỳ một phân tử nào không được hệ thống miễn dịch tiếp xúc và nhận biết trong giai đoạn này mà giai đoạn sau đó mới được tiếp xúc thì sẽ bị coi như không phải là của bản thân cơ thể đó - hay nói cách khác là lạ. Vì thế nếu đem các vật chất từ cơ thể có khác biệt di truyền (từ sinh vật khác loài, hoặc từ các cơ thể khác gen cùng loài) thì những vật này sẽ có cấu trúc khác với của cơ thể nên sẽ bị coi là lạ.
- Các protein hoặc tế bào của bản thân cơ thể túc chủ bị thay đổi cấu trúc nên từ chỗ không lạ trở thành lạ. Ví dụ như một số tế bào ung thư có kháng nguyên ung thư là các cấu trúc bất thường so với tế bào lành; một số tế bào nhiễm virus làm biến đổi cấu trúc protein mà nó tổng hợp ra; một số thuốc gắn vào các protein của cơ thể làm biến đổi protein ấy đi và do đó nó trở thành protein lạ.
- Hệ thống miễn dịch bị rối loạn mất khả năng nhận dạng ra các cấu trúc của chính bản thân cơ thể mình và cảm nhận lầm là lạ - mặc dù các cấu trúc ấy vẫn hoàn toàn bình thường. Trường hợp nhận nhầm này là nguyên nhân của một số bệnh tự miễn.
- Một số yếu tố của bản thân như một số tế bào của nhân cầu hay của tinh hoàn. Bình thường chúng nằm ở những vị trí đặc ưu cách biệt với hệ thống miễn dịch của cơ thể. Một khi nhân cầu hay tinh hoàn bị chấn thương thì các thành phần của các cơ quan này được giải phóng ra khỏi vị trí đặc ưu, nên được tiếp xúc với hệ thống miễn dịch. Chúng

sẽ bị coi là lạ vì hệ thống miễn dịch chưa tiếp xúc với chúng bao giờ và sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch chống lại chúng. Đây là nguyên nhân của các trường hợp teo nhãn cầu hay tình hoàn lạnh sau khi chấn thương đụng dập bên đối diện mà không phẫu thuật cắt bỏ bên chấn thương kịp thời.

1.2. Tính sinh miễn dịch và tính kháng nguyên

Tính sinh miễn dịch và tính kháng nguyên là hai phạm trù liên quan đến nhau nhưng khác hẳn nhau.

Tính sinh miễn dịch (immunogenicity) là khả năng kích thích sinh ra đáp ứng miễn dịch dịch thể hoặc đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đặc hiệu với kháng nguyên:

Kháng nguyên + Tế bào lympho B → Đáp ứng miễn dịch dịch thể

Kháng nguyên + Tế bào lympho T → Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào

Với ý nghĩa này chúng ta có thể gọi các kháng nguyên dưới một tên khác chính xác hơn là chất sinh miễn dịch (immunogen).

Tính kháng nguyên (antigenicity) là khả năng kết hợp một cách đặc hiệu của kháng nguyên với các sản phẩm cuối cùng của các đáp ứng trên (tức là với kháng thể trong đáp ứng miễn dịch dịch thể hoặc các thụ thể của tế bào lympho T dành cho kháng nguyên trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào).

Mặc dù tất cả các phân tử có tính sinh miễn dịch thì đều có tính kháng nguyên. Nhưng ngược lại không phải bất kỳ một phân tử nào có tính kháng nguyên thì cũng đều có tính sinh miễn dịch. Một số phân tử được gọi là hapten có tính kháng nguyên nhưng bản thân chúng không có khả năng kích thích sinh ra một đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Nói một cách khác, các hapten có tính kháng nguyên nhưng không có tính sinh miễn dịch. Khi hapten được gắn với một protein thích hợp nào đó thì phức hợp hapten-protein này lại trở nên có tính sinh miễn dịch, và đáp ứng miễn dịch do phức hợp này kích thích sinh ra chủ yếu là chống lại và mang tính đặc hiệu với phân tử hapten; phân tử protein gắn với hapten như vậy được gọi là protein tải (carrier protein). Như vậy phức hợp hapten-protein tải là chất sinh miễn dịch hoàn chỉnh với hai yêu cầu cần và đủ là tính kháng nguyên (do hapten cung cấp) và tính sinh miễn dịch (do protein tải cung cấp). Rất nhiều chất quan trọng về phương diện miễn dịch học bao gồm thuốc, các hormone peptide và các hormone steroid có thể hoạt động như các hapten.

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch

Tính sinh miễn dịch không phải là tính chất nội sinh của kháng nguyên, vì thực tế những phân tử ấy khi ở cơ thể mà nó được sinh ra trong điều kiện bình thường thì không phải là chất sinh miễn dịch. Tuy nhiên khi đưa vào cơ thể khác nó mới có thể kích thích sinh ra đáp ứng miễn dịch. Như vậy việc sinh ra đáp ứng miễn dịch hay không sẽ phụ thuộc vào cả bản chất của kháng nguyên lẫn đặc điểm của cơ thể tức chủ mà kháng nguyên được đưa vào.

2.1. Những tính chất của bản thân kháng nguyên

Có bốn đặc điểm của chất sinh miễn dịch góp phần quyết định tính sinh miễn dịch của nó đó là tính lạ, kích thước phân tử, thành phần và tính không thuần nhất về phương diện hoá học, và khả năng giáng hoá để có thể được xử lý và trình diện cùng với một phân tử MHC trên màng tế bào trình diện kháng nguyên.

2.1.1. Tính lạ

Để kích thích cơ thể sinh ra một đáp ứng miễn dịch thì phân tử kích thích này phải được nhận biết như là một phân tử không phải của bản thân cơ thể đó hay nói cách khác là lạ. Khi

một kháng nguyên xâm nhập vào một cơ thể thì mức độ sinh miễn dịch của chúng phụ thuộc vào mức độ lạ. Nhìn chung khoảng cách tiến hoá càng xa giữa hai loài thì sự khác biệt về di truyền và sự khác biệt về kháng nguyên giữa hai cơ thể sẽ càng lớn - hay nói cách khác là càng lạ. Ví dụ albumin huyết thanh bò sẽ kích thích sinh đáp ứng miễn dịch ở gà mạnh hơn là ở một loài gần với loài bò như dê. Tuy vậy, cũng có một số ngoại lệ của qui luật này: một số đại phân tử như collagen và cytochrome C có cấu trúc thay đổi theo tiến hoá nhưng lại có tính sinh miễn dịch yếu giữa các loài với nhau.

2.1.2. Kích thước phân tử

Có một mối quan hệ giữa kích thước của các đại phân tử và tính sinh miễn dịch của chúng. Các kháng nguyên có tính sinh miễn dịch tốt thường phải có trọng lượng phân tử lớn hơn 100.000 dalton (Da). Nhìn chung những phân tử có trọng lượng phân tử thấp hơn cỡ 500 đến 10.000 Da có tính sinh miễn dịch yếu. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, một số phân tử có trọng lượng phân tử thấp hơn 1.000 Da (ví dụ như glucagon) cũng có tính sinh miễn dịch. Kích thước phân tử có ý nghĩa quan trọng trong những trường hợp sử dụng các thuốc có bản chất là protein. Ví dụ, trên lâm sàng thường dùng dung dịch tiêm truyền là đạm thuỷ phân chứa các acid amine hoặc các peptide nhỏ làm nguyên liệu cho cơ thể chứ không phải là các hỗn hợp protein kích thước lớn. Với các thuốc thì người ta cố gắng tạo các protein có kích thước tối thiểu chứa các vị trí hoạt động (active site), cung cấp hoạt tính điều trị để bảo đảm cho thuốc có kích thước nhỏ dễ hấp thu phân bố trong cơ thể đồng thời ít gây ra đáp ứng miễn dịch chống lại thuốc là nguyên nhân dẫn đến các phản ứng dị ứng thuốc.

2.1.3. Thành phần hoá học và tính không thuần nhất

Chỉ kích thước và tính lạ chưa đủ để xác định tính sinh miễn dịch, mà cần phải có các tính chất khác. Ví dụ các homopolymer tổng hợp (tức là những polymer gồm có chỉ một loại acid amine hoặc oxa) không có tính sinh miễn dịch dù cho kích thước của chúng có lớn như thế nào. Việc tổng hợp các copolymer tạo thành từ các acid amine khác nhau đã làm sáng tỏ vai trò của cấu trúc hoá học đối với tính sinh miễn dịch. Các copolymer có hai hay nhiều loại acid amine và có kích thước đủ lớn thì có tính sinh miễn dịch cao. Nếu bổ sung thêm các loại acid amine thơm như tyrosine hoặc phenylalanine thì tính sinh miễn dịch của các polymer tổng hợp này tăng lên rõ rệt. Ví dụ một copolymer tổng hợp gồm acid glutamic và lysine muốn có tính sinh miễn dịch thì cần phải có trọng lượng phân tử là 30.000 đến 40.000 Da. Nếu bổ sung tyrosine vào copolymer này thì trọng lượng phân tử chỉ cần từ 10.000 đến 20.000 Da cũng đủ để có tính sinh miễn dịch. Nếu bổ sung cả tyrosine và phenylalanine thì chỉ cần trọng lượng phân tử 4.000 Da là đã có tính sinh miễn dịch. Cả 4 mức độ cấu trúc protein bậc 1, bậc 2, bậc 3 và bậc 4 đều có ảnh hưởng đến tính phức tạp trong cấu trúc của một protein và vì vậy cũng ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch.

2.1.4. Khả năng giáng hoá

Sự hình thành đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đều đòi hỏi sự tương tác của tế bào lympho T với các quyết định kháng nguyên được xử lý và trình diện cùng phân tử MHC trên bề mặt tế bào (xem phần trình diện kháng nguyên). Với tế bào lympho T_H thì kháng nguyên phải được trình diện cùng với các phân tử MHC lớp II trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên; còn với tế bào lympho T_C thì kháng nguyên phải được trình diện cùng với các phân tử MHC lớp I trên bề mặt các tế bào của bản thân đã bị thay đổi. Vì vậy, các đại phân tử nếu không được chế biến, xử lý để rồi có thể được trình diện cùng các phân tử MHC thì sẽ có tính sinh miễn dịch thấp. Có thể chứng minh điều này với các polymer tổng hợp của các acid amine D. Các acid amine D là các chất đồng phân lập thể của các acid amine L. Các enzyme của đại thực bào chỉ có thể phân cắt các protein chứa các acid amine L mà không có tác dụng trên các đồng phân lập thể của chúng là các acid amine D. Vì vậy, các polymer của các acid amine D sẽ không được xử lý bởi đại thực bào, do đó các peptide cấu tạo

bởi acid amine D có tính sinh miễn dịch rất thấp - vì tế bào lympho T_H của cơ thể không nhận diện được các quyết định kháng nguyên có cấu tạo từ các acid amine D.

Nhìn chung các phân tử không hoà tan có tính sinh miễn dịch lớn hơn các phân tử nhỏ và hoà tan vì chúng dễ bị các đại thực bào nuốt và xử lý. Tạo liên kết hoá học chéo giữa các phân tử, gây ngưng tập bằng nhiệt và gắn vào các khuôn không hoà tan là những cách thường được dùng để làm tăng tính không hoà tan của các đại phân tử, và do vậy tạo thuận lợi cho đại thực bào nuốt chúng và làm tăng tính sinh miễn dịch của chúng.

2.2. Những tính chất của hệ thống sinh học

Ngay cả khi đã có đủ điều kiện để có tính sinh miễn dịch như tính lạ, kích thước phân tử, tính phức tạp về cấu trúc, khả năng giáng hoá của đại phân tử thì tính sinh miễn dịch vẫn còn phụ thuộc vào các tính chất của hệ thống sinh học mà kháng nguyên xâm nhập. Các tính chất này bao gồm kiểu hình di truyền của túc chủ, liều và đường vào của kháng nguyên, có hay không sử dụng các tá chất miễn dịch.

2.2.1. Kiểu hình của túc chủ

Cấu trúc di truyền của túc chủ có ảnh hưởng lớn đến khả năng sinh đáp ứng miễn dịch của túc chủ cũng như cường độ của đáp ứng ấy. Hugh McDevitt đã chứng minh rằng hai dòng chuột nhất thuần chủng khác nhau hình thành đáp ứng miễn dịch rất khác nhau với cùng một kháng nguyên polypeptide tổng hợp. Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên một dòng sinh ra kháng thể với nồng độ cao, trong khi dòng kia sinh ra kháng thể với nồng độ thấp. Nếu cho lai chéo hai dòng với nhau thì các con lai ở thế hệ F1 có đáp ứng với kháng nguyên này ở mức độ trung bình. Bằng phương pháp phân tích lai chéo ngược người ta đã định vị được gen kiểm soát tính đáp ứng miễn dịch ở một vùng nằm trong phức hợp gen hoà hợp mô chủ yếu (phức hợp MHC). Nhiều thực nghiệm cũng đã chứng minh sự liên quan giữa việc kiểm soát di truyền của tính sinh miễn dịch với các gen nằm trong phức hợp MHC. Người ta đã chỉ ra rằng các protein là sản phẩm của các gen này (tức là các phân tử MHC) tham gia vào quá trình trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T và đóng vai trò trung tâm trong việc quyết định mức độ của đáp ứng miễn dịch với một kháng nguyên (xem phần Trình diện kháng nguyên). Đáp ứng của một túc chủ với một kháng nguyên còn phụ thuộc vào các gen mã hoá các thụ thể của tế bào lympho B và tế bào lympho T dành cho kháng nguyên, và vào các gen mã hoá các protein khác nhau tham gia vào các cơ chế đáp ứng miễn dịch. Sự thay đổi di truyền của bất kỳ gen nào trong số các gen này đều sẽ làm ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch của túc chủ đối với một phân tử kháng nguyên biết trước.

2.2.2. Liều lượng kháng nguyên và đường vào của kháng nguyên

Đối với bất kỳ một kháng nguyên thực nghiệm nào cũng cần phải có sự kết hợp giữa liều lượng tối ưu, lối vào của kháng nguyên và qui trình gây miễn cảm thì mới tạo nên được một đáp ứng miễn dịch có cường độ cao nhất. Hiện tượng không đáp ứng miễn dịch khi tiếp xúc với kháng nguyên được gọi là dung nạp miễn dịch (xem bài Dung nạp miễn dịch và Bệnh tự miễn). Liều kháng nguyên thấp thì không thể tạo nên được đáp ứng miễn dịch do chúng không đủ để hoạt hoá các tế bào lympho hoặc do chúng gây ra một tình trạng không đáp ứng (dung nạp liều thấp). Ngược lại một liều quá lớn kháng nguyên cũng không kích thích được đáp ứng miễn dịch vì chúng cũng làm cho các tế bào lympho rơi vào trạng thái không đáp ứng (dung nạp liều cao). Thực nghiệm sau đây trên chuột nhất với kháng nguyên polysaccharide vỏ phế cầu tinh chế đã cho thấy tầm quan trọng của liều lượng: với liều 0,5 mg kháng nguyên không kích thích sinh đáp ứng miễn dịch được, trong khi đó với liều 1.000 lần thấp hơn (5×10^{-4} mg) lại sinh ra được đáp ứng tạo kháng thể với cường độ cao.

Nếu đưa kháng nguyên vào cơ thể chỉ một lần thì thường chỉ kích thích sinh ra được đáp ứng miễn dịch với cường độ thấp. Trái lại, nếu đưa cùng một kháng nguyên vào một cơ thể nhưng lặp lại nhiều lần trong vòng thời gian vài tuần thì lại gây được đáp ứng miễn dịch với

cường độ cao. Khi đưa nhắc lại kháng nguyên vào cơ thể như vậy sẽ có tác dụng kích thích làm cho các tế bào lympho T và B đặc hiệu với kháng nguyên tăng sinh mạnh hơn thành các clon tế bào. Có thể đưa các kháng nguyên thực nghiệm vào cơ thể súc chủ bằng các đường tiêu hoá, đường tĩnh mạch, tiêm trong da, tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm phúc mạc. Lối vào của kháng nguyên sẽ quyết định cơ quan miễn dịch nào và quần thể tế bào nào sẽ tiếp xúc với chúng để tham gia vào sự hình thành đáp ứng miễn dịch. Kháng nguyên vào theo đường tĩnh mạch trước tiên sẽ được chuyển đến lách, kháng nguyên tiêm dưới da sẽ về hạch lympho. Sự khác biệt của các quần thể lympho cư trú trong các cơ quan này sẽ tạo nên sự khác nhau về chất lượng của đáp ứng miễn dịch.

2.2.3. Sử dụng tá chất

Tá chất (adjuvant, bắt nguồn từ từ *adjuvare* trong Tiếng La Tinh có nghĩa là hỗ trợ hoặc giúp đỡ) là những chất khi được trộn với kháng nguyên và tiêm cùng với chúng sẽ làm tăng tính sinh miễn dịch của kháng nguyên. Người ta thường sử dụng tá chất để làm tăng đáp ứng miễn dịch khi kháng nguyên có tính sinh miễn dịch thấp hoặc khi chỉ có được một lượng nhỏ kháng nguyên. Ví dụ, đáp ứng tạo kháng thể ở chuột chống lại albumin huyết thanh bò sẽ tăng lên 5 lần hoặc hơn nữa nếu trộn albumin huyết thanh bò với tá chất. Cho đến nay chúng ta chưa biết rõ bằng cơ chế nào mà tá chất làm tăng đáp ứng miễn dịch. Có một số cơ chế được giả thiết như sau (bảng 4.1).

Bảng 4.1: Cơ chế tác động theo suy luận của các tá chất thường dùng

Tá chất	Cơ chế tác động (suy luận, chưa chắc chắn)			
	Kéo dài thời gian có mặt của kháng nguyên	Tăng tín hiệu đồng kích thích	Tạo u hạt	Kích thích không đặc hiệu tế bào lympho
Tá chất Freund không hoà chỉnh	+	+	+	-
Tá chất Freund hoà chỉnh	+	++	++	-
Sulphat kali nhôm (alum)	+	?	+	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	?	+	-
<i>Bordetella pertussis</i>	-	?	-	+
Lipopolysaccharide (LPS) của vi khuẩn	-	+	-	+
Polynucleotide tổng hợp (poly IC/poly AU)	-	?	-	+

Một số tá chất có tác dụng kéo dài sự tồn tại của kháng nguyên trong cơ thể súc chủ gây miễn dịch. Ví dụ khi trộn kháng nguyên với sulphat kali nhôm (còn gọi là alum) thì muối này sẽ gây tủa protein kháng nguyên. Khi tiêm tủa này thì các kháng nguyên sẽ được giải phóng chậm hơn từ nơi tiêm vào cơ thể súc chủ, vì vậy thời gian tiếp xúc với kháng nguyên chỉ là vài ngày nếu không có tá chất sẽ tăng lên vài tuần nếu được trộn với tá chất. Sự tăng kích thước của tủa cũng làm tăng hiệu quả của tá chất bởi vì các đại phân tử dễ được đại thực bào nuốt hơn. Các tá chất nước trong dầu của Freund gồm có kháng nguyên trong dung dịch nước, dầu khoáng và một chất nhũ hoá như monooleate manid. Tá chất này đã phân tán dầu thành các giọt nhỏ bao quanh kháng nguyên vì vậy kháng nguyên được giải phóng rất chậm từ nơi tiêm vào cơ thể. Tá chất Freund hoàn chỉnh (complete Freund's adjuvant) có thêm xác vi khuẩn *Mycobacterium* đã bị giết bằng nhiệt hoà trong nhũ tương nước trong dầu có hiệu lực cao hơn loại tá chất Freund không hoàn chỉnh (incomplete Freund's adjuvant) bởi vì các thành phần muramyl dipeptide của vách tế bào *Mycobacterium* sẽ hoạt hoá đại thực bào làm tăng hoạt

động thực bào, tăng biểu lộ các phân tử MHC lớp II và các phân tử B7 trên màng tế bào, đồng thời tăng tiết các cytokine như IL-1. Phân tử B7 và các cytokine do đại thực bào tiết ra là đồng kích thích tố kích thích hoạt hoá các tế bào lympho T_H (xem bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào). Cả hoạt động trình diện kháng nguyên và các tín hiệu đồng kích thích tế bào lympho T_H đều tăng lên khi có tá chất. Các tá chất khác như các polyribonucleotide tổng hợp và các lipopolysaccharide vi khuẩn kích thích đáp ứng tăng sinh không đặc hiệu của tế bào lympho vì vậy làm tăng cường khả năng chọn lựa clon tế bào lympho do kháng nguyên kích thích (xem bài Đại cương về Miễn dịch học). Một số tá chất kích thích phản ứng viêm tại chỗ và mạn tính do vậy thu hút các tế bào làm nhiệm vụ thực bào và lympho đến nơi có kháng nguyên. Sự thâm nhiễm các tế bào này tại nơi tiêm tá chất thường dẫn đến hình thành các u hạt. Cả alum lẫn các tá chất Freund đều có thể gây nên các u hạt. Sự tăng số lượng đại thực bào tại u hạt và các đại thực bào ở đây đều là đại thực bào hoạt hoá nên cũng làm tăng quá trình hoạt hoá các tế bào lympho T_H .

3. Quyết định kháng nguyên

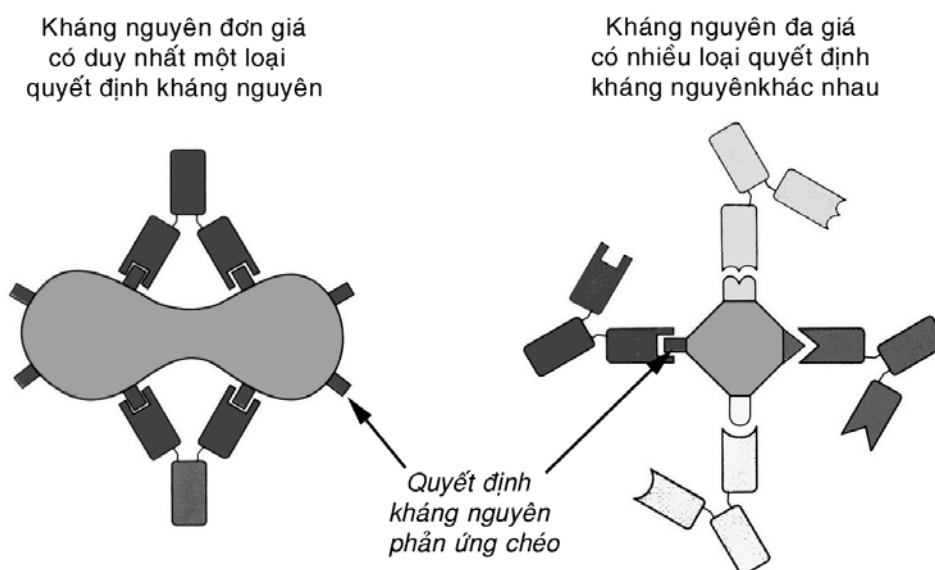
Các tế bào miễn dịch không phản ứng với hoặc không nhận diện toàn bộ phân tử kháng nguyên mà chúng chỉ nhận diện những vị trí nhất định trên phân tử kháng nguyên. Những vị trí đó được gọi là các quyết định kháng nguyên hay epitope. Đây là những vùng hoạt động về phương diện miễn dịch của một kháng nguyên. Chính quyết định kháng nguyên (chứ không phải cả phân tử kháng nguyên) tương tác với các thụ thể dành cho kháng nguyên ở trên bề mặt tế bào lympho để hoạt hoá chúng làm khởi động các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Một khi đáp ứng miễn dịch đặc hiệu được tạo ra thì các sản phẩm của các đáp ứng ấy phản ứng với kháng nguyên bằng cách tìm và gắn vào các quyết định kháng nguyên.

Một phân tử kháng nguyên có thể có nhiều quyết định kháng nguyên giống hoặc khác nhau. Cơ thể chủ có khả năng sinh ra từng loại đáp ứng miễn dịch riêng cho từng loại quyết định kháng nguyên với sản phẩm của đáp ứng miễn dịch (là kháng thể hoặc các tế bào lympho có thụ thể dành cho kháng nguyên) có cấu trúc không gian ba chiều bổ cứu với cấu trúc không gian ba chiều của quyết định kháng nguyên để có thể lắp khít vào với quyết định kháng nguyên theo kiểu “nồi nào vung ấy” hay “chìa nào khoá ấy”. Chính vì yêu cầu và khả năng tương tác khít vào với nhau như vậy của sản phẩm mà đáp ứng miễn dịch tạo ra chống lại kháng nguyên với kháng nguyên nên đáp ứng miễn dịch loại này được gọi là đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Kháng nguyên có chỉ một loại quyết định kháng nguyên (có thể là nhiều quyết định kháng nguyên nhưng chúng giống hệt nhau) thì được gọi là kháng nguyên đơn giá. Kháng nguyên có từ hai loại quyết định kháng nguyên khác nhau trở lên thì gọi là kháng nguyên đa giá. Giữa các phân tử kháng nguyên khác nhau có thể có một số quyết định kháng nguyên giống nhau được gọi là quyết định kháng nguyên phản ứng chéo (hình 4.1).

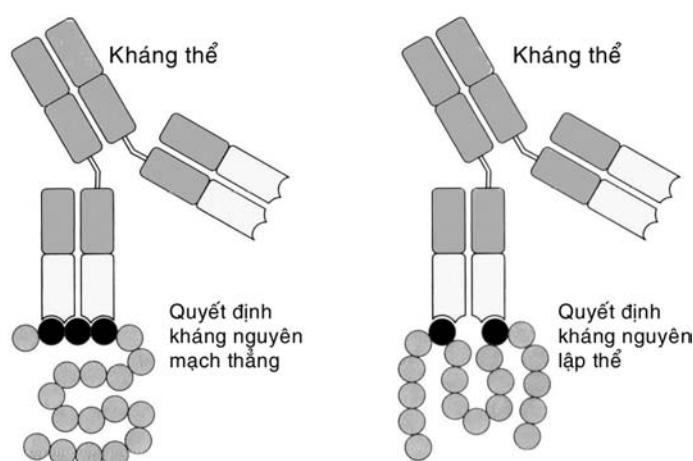
Trong số các quyết định kháng nguyên trên cùng một phân tử kháng nguyên sẽ có quyết định kháng nguyên kích thích sinh miễn dịch mạnh và có quyết định kháng nguyên kích thích sinh miễn dịch yếu. Quyết định kháng nguyên kích thích sinh miễn dịch mạnh được gọi là quyết định kháng nguyên trội.

Các kháng nguyên đều là những dạng vật chất hữu hình có cấu trúc không gian ba chiều. Khi kháng nguyên còn ở trạng thái nguyên vẹn sẽ có một số quyết định kháng nguyên lộ ra trên bề mặt kháng nguyên. Các quyết định kháng nguyên này được gọi là quyết định kháng nguyên lộ diện. Trong quá trình kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể, một số kháng nguyên sẽ bị phá huỷ thành các mảnh kháng nguyên. Điều này làm xuất hiện thêm các quyết định kháng nguyên vốn ẩn ở bên trong nay mới lộ ra cho các tế bào và phân tử miễn dịch nhận diện. Các quyết định kháng nguyên ấy được gọi là quyết định kháng nguyên ẩn diện.



Hình 4.1: Các loại kháng nguyên và quyết định kháng nguyên. Một phân tử kháng nguyên có thể có một hay nhiều quyết định kháng nguyên giống hoặc khác nhau. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu cho từng loại quyết định kháng nguyên. Quyết định kháng nguyên giống nhau giữa hai kháng nguyên gây ra phản ứng chéo giữa đáp ứng miễn dịch chống kháng nguyên này với kháng nguyên kia.

Sự tương tác giữa tế bào lympho và một kháng nguyên phức tạp có thể xảy ra ở các mức độ cấu trúc không gian ba chiều khác nhau của kháng nguyên. Trong trường hợp kháng nguyên là protein thì cấu trúc của quyết định kháng nguyên có thể là cấu trúc bậc nhất (mạch thẳng), bậc hai, bậc ba và cũng có thể là cấu trúc bậc bốn (lập thể). Trong trường hợp kháng nguyên là polysaccharide, các nhánh chuỗi bên thông qua cầu glycosid sẽ tạo ra cấu trúc không gian ba chiều của quyết định kháng nguyên. Các quyết định kháng nguyên được tạo thành từ các acid amine đứng liền nhau trong cấu trúc bậc nhất thì được gọi là quyết định kháng nguyên mạch thẳng. Các quyết định kháng nguyên được tạo bởi các acid amine nằm cách xa nhau trong chuỗi polypeptide mạch thẳng, nhưng do cấu trúc cuộn gấp của phân tử protein mà các acid amine ấy đứng cạnh nhau tạo nên quyết định kháng nguyên thì được gọi là quyết định kháng nguyên lập thể.



Hình 4.2: Các loại quyết định kháng nguyên. Các quyết định kháng nguyên có thể được tạo thành từ các acid amine liền nhau trong chuỗi polypeptide (mạch thẳng) hoặc do cấu trúc không gian ba chiều nên chúng đứng gần nhau (lập thể).

Có sự khác nhau căn bản trong quá trình các tế bào lympho T và tế bào lympho B nhận dạng kháng nguyên. Cả hai loại tế bào này đều sử dụng các thụ thể dành cho kháng nguyên để nhận diện các quyết định kháng nguyên có ở mỗi kháng nguyên. Các tế bào lympho B nhận diện các kháng nguyên hoà tan ở dạng cấu trúc nguyên thủy không qua quá trình xử lý kháng

nguyên. Như vậy các quyết định kháng nguyên mà tế bào lympho B nhận diện phải là các quyết định kháng nguyên lộ diện. Về cấu trúc thì chúng có thể là các quyết định kháng nguyên mạch thẳng cũng có thể là các quyết định kháng nguyên lập thể. Ngược lại, các tế bào lympho T không nhận diện các quyết định kháng nguyên trên bề mặt kháng nguyên nguyên thủy mà nhận diện các quyết định kháng nguyên có bản chất là các mảnh peptide của kháng nguyên đã được xử lý và gắn vào các phân tử MHC trên bề mặt của các tế bào trình diện kháng nguyên (xem phần trình diện kháng nguyên). Vì là các peptide đã qua xử lý nên quyết định kháng nguyên mà tế bào lympho T nhận diện chỉ là các quyết định kháng nguyên mạch thẳng nằm trong đoạn peptide đã qua xử lý ấy. Các quyết định kháng nguyên này có thể nằm lộ diện trên bề mặt phân tử kháng nguyên ở cấu trúc không gian nguyên thủy hoặc nằm ẩn diện bên trong phân tử kháng nguyên khi kháng nguyên bị xử lý phân cắt thành các mảnh nhỏ chúng mới lộ ra.

4. Số phận của kháng nguyên

Như đã trình bày ở mục 1, các kháng nguyên là những thành phần mà hệ thống miễn dịch coi là “lạ”. Các kháng nguyên có thể có nguồn gốc từ bên ngoài (kháng nguyên ngoại lai) thâm nhập vào cơ thể hoặc xuất hiện ngay bên trong các tế bào của cơ thể (kháng nguyên nội tại). Để cho các tế bào lympho T có thể nhận diện được kháng nguyên thì các kháng nguyên (dù là ngoại lai hay nội tại) đều phải được xử lý phân cắt thành các mảnh nhỏ chứa các quyết định kháng nguyên. Các mảnh peptide kháng nguyên sau đó được gắn vào các phân tử MHC, là các phân tử có chức năng trình diện các peptide kháng nguyên ra bề mặt tế bào cho các tế bào lympho T đến nhận diện để khởi động các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu sau khi được tạo ra sẽ tấn công loại bỏ kháng nguyên. Nếu đáp ứng miễn dịch không được tạo ra hoặc tạo ra không đủ mạnh thì kháng nguyên sẽ tồn tại trong cơ thể tức chủ. Trong trường hợp kháng nguyên là các vi sinh vật xâm nhập, chúng có thể nhân lên và gây bệnh.

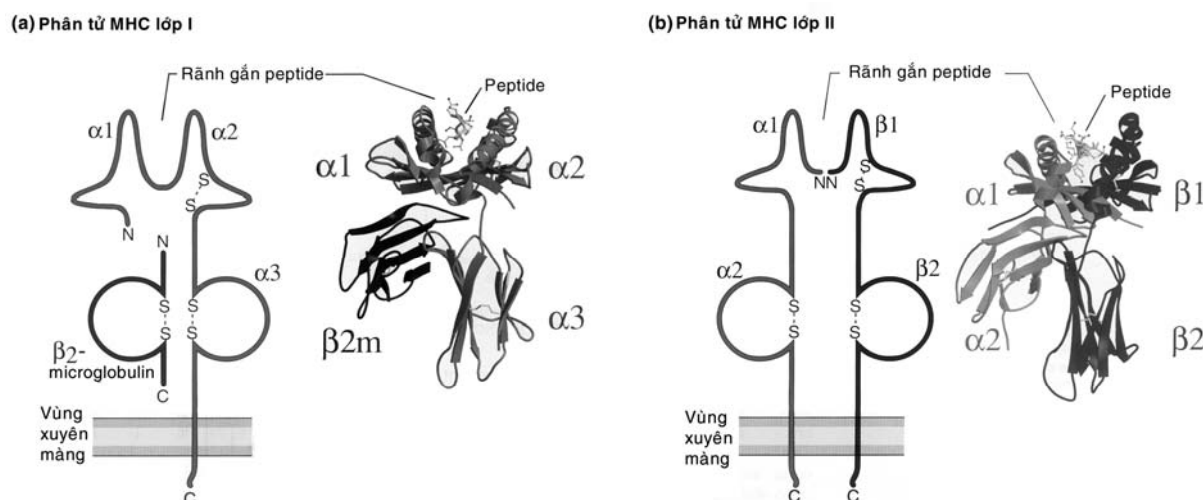
Có sự khác nhau căn bản về cách thức bắt giữ, xử lý và trình diện các kháng nguyên có nguồn gốc ngoại lai hay kháng nguyên nội tại. Các kháng nguyên ngoại lai được các tế bào trình diện kháng nguyên thu nạp vào trong các bọt rồi xử lý thành các mảnh peptide, sau đó các peptide này sẽ được các phân tử MHC lớp II trình diện ra bề mặt tế bào để cho tế bào lympho TCD4⁺ nhận diện. Ngược lại, các kháng nguyên nội tại xuất hiện ở trong bào tương của các tế bào có nhân sẽ được xử lý thành các mảnh peptide và sau đó được các phân tử MHC lớp I trình diện ra bề mặt tế bào để cho tế bào lympho TCD8⁺ nhận diện. Hai hình thức xử lý kháng nguyên như vậy được thực hiện nhờ các bào quan và các protein khác nhau. Các bào quan và protein này được thiết kế để tiếp nhận tất cả các protein có nguồn gốc bất kỳ từ môi trường bên ngoài hay bên trong tế bào. Sự phân luồng thành hai hình thức xử lý kháng nguyên như vậy cũng là để đảm bảo rằng các loại tế bào lympho T khác nhau sẽ nhận diện các kháng nguyên từ các khu vực khác nhau để khởi động các đáp ứng miễn dịch khác nhau sao cho hiệu quả nhất để loại bỏ kháng nguyên.

4.1. Phân tử MHC

Có hai loại phân tử MHC (MHC molecule) được gọi là phân tử MHC lớp I và phân tử MHC lớp II. Đây là các protein trên màng tế bào được mã hoá bởi các gen nằm trong phức hợp gen hoà hợp mô chủ yếu (major histocompatibility complex – viết tắt là MHC) trên nhiễm sắc thể số 6. Để tránh nhầm lẫn giữa một bên là phức hợp gen và một bên là phân tử protein, chúng ta thống nhất thuật ngữ “**phức hợp MHC**” ám chỉ phức hợp gen trong locus MHC còn “**phân tử MHC**” là chỉ các phân tử protein do các gen của phức hợp MHC mã hoá.

Mặc dù thành phần chi tiết của các phân tử MHC lớp I khác với phân tử MHC lớp II nhưng về cấu trúc tổng thể thì chúng rất giống nhau. Ở đầu N tận của mỗi phân tử MHC đều có chứa một rãnh gắn peptide (peptide-binding cleft), nơi peptide kháng nguyên được gắn vào đó để trình diện cho các tế bào lympho.

Mỗi phân tử MHC lớp I có một chuỗi α gắn không đồng hoá trị vào một phân tử β_2 -microglobulin. Phân tử β_2 -microglobulin được mã hoá bởi một gen nằm ngoài phức hợp MHC. Các domain $\alpha 1$ và $\alpha 2$ ở đầu N tận của chuỗi α của phân tử MHC lớp I tạo nên một rãnh gắn peptide có kích thước đủ lớn để có thể tiếp nhận các peptide có kích thước từ 8 đến 11 acid amine. Đáy của rãnh gắn kháng nguyên là vùng gắn peptide để trình diện cho các tế bào lympho T còn thành bên và mép trên của rãnh là những vùng tiếp xúc với thụ thể của tế bào lympho T. Domain $\alpha 3$ thì chứa vị trí kết hợp của phân tử CD8, một đồng thụ thể của tế bào lympho T.



Hình 4.3: Cấu trúc phân tử MHC lớp I và MHC lớp II

Mỗi phân tử MHC lớp II gồm có 2 chuỗi là các chuỗi α và chuỗi β . Những vùng ở đầu N tận của hai chuỗi này (tức là các domain $\alpha 1$ và $\beta 1$) tạo nên rãnh gắn peptide có kích thước đủ để tiếp nhận các peptide có kích thước từ 10 đến 30 acid amine. Domain $\beta 2$ thì chứa vị trí kết hợp của phân tử đồng thụ thể của tế bào lympho T là CD4.

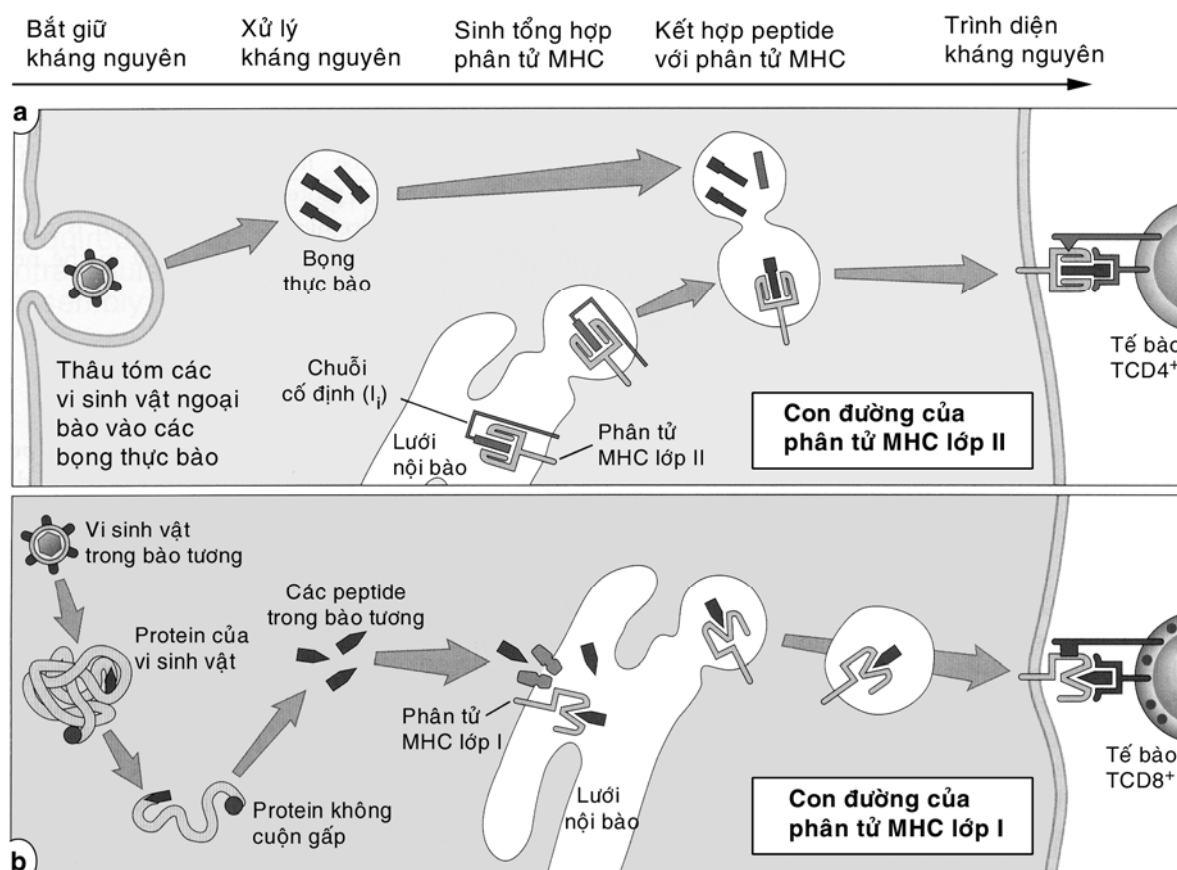
Các phân tử MHC lớp I có ở trên tất cả các tế bào có nhân của cơ thể còn các phân tử MHC lớp II thì chủ yếu chỉ có trên các tế bào trình diện kháng nguyên như các tế bào có tua, các đại thực bào và các tế bào lympho B.

4.2. Bắt giữ, xử lý và trình diện kháng nguyên ngoại lai

Các kháng nguyên ngoại lai xâm nhập vào cơ thể sẽ bị bắt giữ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp và sau đó được tập trung vào các cơ quan lympho ngoại vi. Tại đây chúng sẽ bị các tế bào trình diện kháng nguyên xử lý thành các peptide kháng nguyên. Các peptide kháng nguyên sau đó được gắn vào các phân tử MHC lớp II rồi được đưa ra trình diện ở bề mặt tế bào cho các tế bào lympho TCD4⁺ đến nhận diện để khởi động các đáp ứng miễn dịch.

Các vi sinh vật thâm nhập vào cơ thể chủ yếu qua da (do tiếp xúc hay vết thương), qua đường tiêu hoá (do nuốt vào), và qua đường hô hấp (do hít vào). Một số vi sinh vật có thể do các côn trùng tiêm vào cơ thể rồi vào vòng tuần hoàn khi chúng đốt hoặc cắn. Toàn bộ các mặt giáp ranh giữa cơ thể và môi trường bên ngoài được che phủ bởi hệ thống các biểu

mô liên tục có chức năng như một hàng rào sinh lý bảo vệ chống lại nhiễm trùng. Các biểu mô có chứa một quần thể các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp thuộc dòng các tế bào có tua. Các tế bào này bọc lộ các thụ thể trên bề mặt để giúp chúng có khả năng bám vào các vi sinh vật. Các tế bào có tua bắt giữ các kháng nguyên của vi sinh vật xâm nhập qua biểu mô bằng các hình thức như thực bào (phagocytosis) (xem bài Đáp ứng miễn dịch tự nhiên) đối với một số kháng nguyên hữu hình và ẩm bào (pinocytosis) đối với các kháng nguyên hòa tan. Sau khi bắt giữ được kháng nguyên, các tế bào có tua sẽ thoát ra khỏi biểu mô để di chuyển vào các mạch lympho tới các hạch lympho khu vực tiếp nhận dịch lympho từ khu vực biểu mô đó. Các kháng nguyên hòa tan ở trong dịch lympho được thu nạp bởi các tế bào có tua cư trú trong các hạch lympho, các kháng nguyên trong máu thì về cơ bản cũng được thu nạp theo cách tương tự bởi các tế bào có tua của lách.



Hình 4.4: Hai con đường xử lý kháng nguyên ngoại lai và kháng nguyên nội tại. (a) Bắt giữ, xử lý các kháng nguyên ngoại lai và trình diện các peptide của chúng bằng con đường của phân tử MHC lớp II; (b) Xử lý các kháng nguyên nội tại và trình diện các peptide của chúng bằng con đường của phân tử MHC lớp I.

Kháng nguyên ở trong tế bào sẽ được xử lý thành các mảnh peptide nhỏ chứa các quyết định kháng nguyên để giới thiệu cho các tế bào lympho nhằm tạo ra các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với từng quyết định kháng nguyên. Các kháng nguyên ngoại lai được các tế bào trình diện kháng nguyên thu nạp vào trong các bong rồi xử lý thành các peptide, sau đó các peptide này sẽ được gắn vào các phân tử MHC lớp II để trình diện ra bề mặt tế bào cho tế bào lympho TCD4⁺ nhận diện (hình 4.4-a). Đây là quá trình nhận diện kép trong đó tế bào lympho TCD4⁺ sử dụng thụ thể dành cho kháng nguyên để nhận diện mảnh peptide quyết định kháng nguyên, và sử dụng phân tử CD4 để nhận diện phân tử MHC lớp II trên các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp. Chỉ khi cả hai thành tố trên nhận diện ra các yếu tố tương ứng thì quá trình hoạt hoá tế bào lympho T mới xảy ra.

Các tế bào lympho T “trình nữ” thường xuyên tái tuần hoàn qua các hạch lympho. Ước tính mỗi tế bào lympho T “trình nữ” sẽ ghé qua các hạch lympho ít nhất là một lần trong một ngày. Tại đây chúng sẽ gặp gỡ các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp phơi bày các quyết định kháng nguyên của các kháng nguyên mà chúng đã thu tóm và xử lý. Nếu tế bào lympho T “trình nữ” gặp được quyết định kháng nguyên đặc hiệu với thụ thể của mình thì tương tác sẽ xảy ra và tế bào lympho T đó được hoạt hoá và không còn là tế bào “trình nữ” nữa. Quá trình này diễn ra rất hiệu quả và ước tính nếu có vi sinh vật thâm nhập vào bất kỳ vị trí nào trong cơ thể thì chỉ sau 12 đến 18 tiếng là các tế bào lympho T đã có đáp ứng với các kháng nguyên của các vi sinh vật này trong các hạch lympho tiếp nhận dịch bạch huyết từ khu vực mà vi sinh vật đó xâm nhập.

4.3. Xử lý và trình diện kháng nguyên nội tại

Kháng nguyên nội tại là các kháng nguyên xuất hiện trong bào tương của các tế bào, do chính tế bào của cơ thể tạo ra. Đây là các kháng nguyên virus hoặc kháng nguyên ung thư được sinh ra ngay trong bào tương do các gen mã hoá các kháng nguyên này là gen ung thư hoặc gen của virus đã được cài cắm vào bộ gen của tế bào, bất tế bào tổng hợp ra protein của virus. Vì thế, dù là do chính tế bào tạo ra nhưng đây vẫn là các protein lạ đối với cơ thể. Đối ngược với các kháng nguyên ngoại lai, các kháng nguyên nội tại sẽ được xử lý thành các peptide và sau đó được gắn vào các phân tử MHC lớp I để trình diện ra bề mặt tế bào cho các tế bào lympho TCD8⁺ nhận diện (hình 4.4-b). Đây là quá trình nhận diện kép trong đó tế bào lympho TCD8⁺ sử dụng thụ thể dành cho kháng nguyên để nhận diện mảnh peptide quyết định kháng nguyên, và sử dụng phân tử CD8 để nhận diện phân tử MHC lớp I trên các tế bào có nhân của cơ thể bị ung thư hay nhiễm virus làm xuất hiện các kháng nguyên nội tại. Chỉ khi cả hai thành tố trên nhận diện ra các yếu tố tương ứng thì quá trình hoạt hoá tế bào lympho TCD8⁺ mới xảy ra. Quá trình này sẽ dẫn đến khởi động đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào kiểu gây độc bởi tế bào T gây độc CD8⁺ (xem bài Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào).

4.4. Ý nghĩa của việc trình diện kháng nguyên bên cạnh các phân tử MHC

Hệ thống xử lý và trình diện kháng nguyên được phân luồng và vận hành một cách chính xác như trên có vai trò quan trọng trong việc kích thích các đáp ứng miễn dịch. Con đường xử lý kháng nguyên ngoại lai và trình diện quyết định kháng nguyên của chúng bởi phân tử MHC lớp II diễn ra chỉ ở các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp; còn con đường xử lý kháng nguyên nội tại và trình diện các quyết định kháng nguyên của chúng bởi phân tử MHC lớp I thì có thể diễn ra ở tất cả các tế bào có nhân. Việc tồn tại hai con đường như vậy là để cho hệ thống miễn dịch có thể chống trả một cách hiệu quả nhất đối với các vi sinh vật ngoại bào và các vi sinh vật nội bào.

Các vi sinh vật ngoại bào bị bắt giữ bởi các tế bào trình diện kháng nguyên, sau đó được trình diện bởi các phân tử MHC lớp II. Chỉ có các tế bào trình diện kháng nguyên chuyên nghiệp mới có khả năng nhập nội bào các kháng nguyên ngoại lai, nên chỉ các tế bào này mới bộc lộ các phân tử MHC lớp II. Do tính đặc hiệu của phân tử CD4 với phân tử MHC lớp II nên các peptide được trình diện bởi phân tử MHC lớp II sẽ được nhận diện bởi các tế bào lympho TCD4⁺ là các tế bào có chức năng như những tế bào lympho T hỗ trợ. Các tế bào lympho T hỗ trợ này sẽ hỗ trợ các tế bào lympho B tạo ra kháng thể, hỗ trợ các đại thực bào nuốt và phá huỷ vi sinh vật. Như vậy việc phân luồng trình diện kháng nguyên ngoại lai cho phân tử MHC lớp II đã định hướng hoạt hoá hai cơ chế hữu hiệu nhất để loại bỏ các vi sinh vật ngoại bào và các vi sinh vật đã bị các tế bào thực bào ăn vào. Tuy nhiên, cả hai cơ chế trên đều không có tác dụng đối với các vi sinh vật nội bào như virus nhiễm vào và nhân lên bên trong bào tương của các tế bào của chủ. Hơn thế nữa, tất cả các tế bào có nhân đều có thể bị nhiễm với một số virus hoặc chuyển thành tế bào ung thư. Như vậy tất cả các tế bào có nhân đều cần có cơ chế xử lý các kháng nguyên nội tại xuất hiện ở

trong bào tương, và do vậy tất cả các tế bào có nhân đều cần có phân tử MHC lớp I. Các peptide gắn với các phân tử MHC lớp I được nhận diện bởi các tế bào lympho TCD8⁺ là các tế bào sẽ biệt hoá thành các lympho T gây độc. Tế bào lympho T gây độc sẽ giết chết tế bào bị nhiễm virus và tế bào ung thư. Như vậy, đáp ứng miễn dịch bảo vệ được tối ưu hoá bằng cách liên kết các đặc điểm của việc trình diện kháng nguyên và nhận diện kháng nguyên bởi các tế bào lympho T.

5. Một số loại kháng nguyên

5.1. Kháng nguyên nhóm máu

Sự hiểu biết về kháng nguyên nhóm máu là rất cần thiết vì truyền máu là một phương pháp điều trị được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng. Trước đây, khi chưa có những hiểu biết đầy đủ về kháng nguyên nhóm máu, rất nhiều trường hợp truyền máu đã dẫn đến những tai biến nguy hiểm cho người nhận máu, mặc dù những người này lần đầu tiên được truyền máu. Ngày nay, chúng ta hiểu rằng nguyên nhân của các tai biến đó là do sự có mặt của kháng thể trong cơ thể nhận chống lại các kháng nguyên có tính sinh miễn dịch cao trên hồng cầu của người cho.

Trên bề mặt hồng cầu người có nhiều loại kháng nguyên khác nhau; các kháng nguyên này được sắp xếp thành các hệ kháng nguyên, chúng do các locus gen khác nhau kiểm soát và tồn tại độc lập với nhau trên cùng một tế bào hồng cầu. Hệ thống nhóm máu là một hoặc nhiều locus quy định cấu trúc của một số kháng nguyên nhất định trên bề mặt các tế bào hồng cầu. Như vậy, mỗi hệ thống nhóm máu có ít nhất là hai kiểu hình (phenotype) tương đương với ít nhất là hai nhóm máu. Cho đến nay, người ta đã xác định được 20 hệ thống nhóm máu khác nhau, với khoảng trên 200 kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu người. Một số hệ thống nhóm máu quan trọng gồm có hệ ABO, hệ Rh, hệ Lewis, hệ MNS, hệ P, hệ Kell, hệ Duffy, hệ Kidd. Trong số đó, hệ ABO và hệ Rh có tầm quan trọng hơn cả.

5.1.1. Hệ ABO

Hệ nhóm máu ABO bao gồm 4 nhóm máu khác nhau là các nhóm A, nhóm B, nhóm AB và nhóm O. Ký hiệu nhóm máu biểu thị kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu: cơ thể nhóm máu A có kháng nguyên A trên bề mặt hồng cầu, cơ thể nhóm máu B có kháng nguyên B, cơ thể nhóm máu AB có cả hai kháng nguyên A và B, và cơ thể nhóm máu O không có kháng nguyên A lẫn B trên bề mặt hồng cầu.



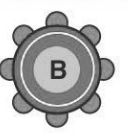




Ban đầu, người ta cho rằng các kháng nguyên thuộc hệ ABO do một locus với 3 allele A, B và O kiểm soát, trong đó A và B trội hơn O. Bảng 4.2 trình bày các kiểu gen (genotype) và kiểu hình (phenotype) cùng với kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu và kháng thể trong huyết thanh ở các cơ thể có nhóm máu ABO khác nhau:

Bảng 4.2: Kiểu gen và kiểu hình trong nhóm máu ABO

Kiểu gen (genotype)	Kiểu hình (phenotype)	Kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu	Kháng thể trong huyết thanh
A/A, A/O	A	A	Chống B
B/B, B/O	B	B	Chống A
A/B	AB	A và B	Không có kháng thể chống A cũng như kháng thể chống B
O/O	O	Không	Có cả kháng thể chống A và kháng thể chống B

Dùng các protease cắt dần các acid amine trong cấu trúc kháng nguyên, người ta thấy tính đặc hiệu của kháng nguyên không thay đổi, nhưng khi dùng các enzyme để cắt các gốc -oza (phần đường) ra khỏi phần polysaccharide trong cấu trúc kháng nguyên thì tính đặc hiệu của kháng nguyên bị thay đổi. Do đó có thể kết luận rằng tính đặc hiệu của kháng nguyên hồng cầu hệ ABO được quyết định bởi sự có mặt của một số gốc -oza trong phần polysaccharide.

Ngày nay, người ta thấy tất cả các kháng nguyên này đều có chung một “lõi” sphingolipid polysaccharide. Nếu lõi này được gắn thêm gốc fucose (nhờ sự xúc tác của enzyme fucosyl transferase) thì tạo thành chất H, chất này có trên bề mặt hồng cầu của hầu hết các cơ thể, và đóng vai trò là chất nền để tạo nên kháng nguyên A và kháng nguyên B. Nếu tại vị trí galactosa cuối cùng của chất H có gắn thêm gốc n-acetyl galactosamin (nhờ sự xúc tác của enzyme n-acetyl galactosamin transferase) thì tạo thành kháng nguyên A, còn nếu cũng tại vị trí galactose cuối cùng đó có gắn thêm một gốc galactose nữa (với sự xúc tác của enzyme galactosyl transferase) thì tạo thành kháng nguyên B. Hình 4.5 mô tả sự khác nhau về cấu trúc giữa chất H với kháng nguyên A và kháng nguyên B.

Hồng cầu từ người nhóm máu				
				
	Có các gốc đường			
Huyết thanh người thuộc nhóm máu	R-GlcNAc-Gal Fuc Chất H	R-GlcNAc-Gal-GalNAc Fuc Kháng nguyên A	R-GlcNAc-Gal-Gal Fuc Kháng nguyên B	R-GlcNAc-Gal-GalNAc Fuc R-GlcNAc-Gal-Gal Fuc
 Có cả kháng thể kháng A và kháng B	Không ngưng kết	Ngưng kết	Ngưng kết	Ngưng kết
 Kháng thể kháng B	Không ngưng kết	Không ngưng kết	Ngưng kết	Ngưng kết
 Kháng thể kháng A	Không ngưng kết	Ngưng kết	Không ngưng kết	Ngưng kết
AB Không có kháng thể kháng A và kháng B	Không ngưng kết	Không ngưng kết	Không ngưng kết	Không ngưng kết

Hình 4.5: Nhóm máu ABO. Trong mỗi cơ thể nếu đã có kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu thì không có kháng thể tương ứng trong huyết thanh. Khi các kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu gặp kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh sẽ gây ra ngưng kết hồng cầu là nguyên nhân gây ra tai biến truyền máu cũng là nguyên lý để định nhóm máu bằng phương pháp huyết thanh.

Với việc phát hiện ra bản chất các kháng nguyên nhóm máu hệ ABO, có thể hiểu về chúng như sau: sự hình thành các kháng nguyên nhóm máu hệ ABO có sự tham gia của hai hệ thống gen, hệ thống gen ABO và hệ thống gen Hh. Các hệ thống này di truyền một cách độc lập với nhau, và sản phẩm trực tiếp của chúng là các enzyme xúc tác việc gắn một gốc -oza lên chất

nên: enzyme fucosyl transferase là sản phẩm trực tiếp của gen H, enzyme n-acetyl galactosamin transferase là sản phẩm trực tiếp của gen A, và enzyme galactosyl transferase là sản phẩm trực tiếp của gen B. Người có nhóm máu A có cả gen A lẫn gen H, do đó trên bề mặt hồng cầu có chất H, đồng thời do có enzyme n-acetyl galactosamin transferase (là sản phẩm của gen A) nên có khả năng chuyển chất H thành kháng nguyên A, vì thế những người này có kháng nguyên A trên bề mặt hồng cầu. Tương tự như vậy, người nhóm máu B có cả chất H và kháng nguyên B trên bề mặt hồng cầu, và người nhóm máu AB có cả chất H lẫn kháng nguyên A và kháng nguyên B trên bề mặt hồng cầu. Tuy nhiên, với những người nhóm máu O theo cách xác định nhóm máu ABO truyền thống (phản ứng ngưng kết hồng cầu sử dụng kháng huyết thanh mẫu chống A và chống B), vấn đề trở nên phức tạp hơn. Đại đa số những người nhóm máu O có gen H (kiểu gen HH hoặc Hh), và do đó có chất H trên bề mặt hồng cầu, song vì họ không có gen A và/hoặc gen B nên không có kháng nguyên A và/hoặc B trên bề mặt hồng cầu, từ đó khi làm xét nghiệm nhóm máu được ghi nhận là nhóm O. Còn lại một số ít người không có gen H (kiểu gen hh) nên không có chất H trên bề mặt hồng cầu. Vì không có chất H nên cũng không thể có kháng nguyên A và/hoặc B trên bề mặt hồng cầu. Do đó khi làm phản ứng xác định nhóm máu, họ cũng được ghi nhận là nhóm O. Vì không có chất H trên bề mặt hồng cầu nên trong huyết thanh những người này có kháng thể chống chất H. Do vậy khi truyền máu của người nhóm máu O mà bề mặt hồng cầu có chất H cho người nhóm máu O không có chất H vẫn xảy ra tai biến truyền nhiễm nhóm máu. Nhóm máu đặc biệt này có tên gọi là nhóm O Bombay để ghi nhớ sự cố truyền máu xảy ra ở thành phố này dẫn đến những hiểu biết về nhóm máu O có chất H và không có chất H.

Điều thú vị là tại sao trong huyết thanh của người bình thường lại có kháng thể chống kháng nguyên A, chống kháng B, và chống chất H mặc dù người ta chưa hề được truyền máu bao giờ? Các kháng thể chống các kháng nguyên hồng cầu hệ ABO là kháng thể tự nhiên. Các kháng thể này xuất hiện không phải để chống lại hồng cầu lạ do được truyền máu mà đây là các kháng thể chống lại một loại vi khuẩn đường ruột đã nhiễm tự nhiên vào ruột của tất cả mọi người mà loại vi khuẩn này có các quyết định kháng nguyên giống với các quyết định kháng nguyên A và B của nhóm máu ABO. Mặc dù loại vi khuẩn đường ruột này có đủ cả các loại quyết định kháng nguyên A lẫn B nhưng nếu cơ thể người nào đã có các quyết định kháng nguyên A và/hoặc B rồi thì theo qui luật không phản ứng với kháng nguyên của cơ thể sẽ không sinh ra các kháng thể chống kháng nguyên của vi khuẩn nếu kháng nguyên đó giống kháng nguyên đã có trên hồng cầu của chính bản thân mình. Hậu quả là cơ thể nhóm máu A có kháng thể chống kháng nguyên B, cơ thể có nhóm máu B có kháng thể chống kháng nguyên A, cơ thể nhóm máu AB không có kháng thể chống A cũng như không có kháng thể chống B, còn cơ thể nhóm máu O có cả hai loại kháng thể chống A và chống B. Tương tự như vậy, người nhóm máu O Bombay không có chất H trên hồng cầu nên có thể có kháng thể chống H. Đây chính là nguyên nhân của tai biến trong truyền máu O thực thụ có chất H cho người nhóm máu O Bombay không có chất H. Các kháng thể chống A và B chủ yếu thuộc lớp IgM, có khả năng gây phản ứng ngưng kết rất cao. Trên lâm sàng, nhóm máu hệ ABO được xác định bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu với các kháng thể kháng A và kháng B. Đây là kết quả của các kháng thể chống kháng nguyên của vi khuẩn đường ruột đã phản ứng chéo với kháng nguyên A và B trên tế bào hồng cầu gây ra hiện tượng ngưng kết hồng cầu.

5.1.2. Hệ Rh

Landsteiner và Wiener (1930) đã nhận thấy như sau: nếu lấy hồng cầu khỉ Rhesus gây miễn dịch cho thỏ, thì huyết thanh thỏ không những có khả năng gây ngưng kết hồng cầu khỉ mà còn có thể gây ngưng kết hồng cầu của một số người. Ban đầu, những người có hồng cầu bị ngưng kết bởi huyết thanh thỏ như mô tả ở trên được xếp vào nhóm Rh⁺, và những người có hồng cầu không bị ngưng kết được xếp vào nhóm Rh⁻, hình thành một hệ thống nhóm máu gọi là hệ thống nhóm máu Rh. Trong hệ thống nhóm máu Rh có nhiều kháng nguyên, phần lớn trong số chúng có tính phản ứng chéo và có tính sinh miễn dịch yếu, trừ kháng nguyên D có

tính sinh miễn dịch mạnh. Khi trên bề mặt hồng cầu của một cơ thể có kháng nguyên D thì cơ thể đó được gọi là Rh^+ mà không cần để ý đến các kháng nguyên còn lại.

Kháng thể kháng Rh không xuất hiện tự nhiên trong huyết thanh, mà chúng chỉ được hình thành ở cơ thể Rh^- khi cơ thể Rh^- mẫn cảm với hồng cầu có kháng nguyên Rh^+ , chẳng hạn trong trường hợp truyền máu của người Rh^+ cho người Rh^- hoặc trường hợp người mẹ Rh^- mang thai Rh^+ . Việc xác định nhóm máu hệ Rh rất phức tạp do tính phản ứng chéo của kháng nguyên, do kháng nguyên yếu và do huyết thanh không gây ngưng kết mạnh như đối với hệ ABO. Trong thực tế, để phát hiện các kháng nguyên trên hồng cầu trong hệ Rh hoặc phát hiện kháng thể kháng Rh trong huyết thanh, người ta thường làm phản ứng Coombs trực tiếp hoặc gián tiếp. Chẳng hạn, để phát hiện kháng thể kháng Rh trong một mẫu huyết thanh, trước tiên người ta trộn huyết thanh đó với một hỗn dịch hồng cầu có kháng nguyên Rh, sau đó rửa hồng cầu rồi cho thêm huyết thanh thử kháng globulin người; nếu xảy ra hiện tượng ngưng kết hồng cầu thì có thể kết luận rằng trong mẫu huyết thanh được xét nghiệm có mặt kháng thể kháng Rh. Vấn đề này sẽ được bàn kỹ hơn trong bài Các phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể.

5.2. Các kháng nguyên của virus và vi khuẩn

5.2.1. Các kháng nguyên của virus

Các virus ở động vật gồm acid nucleic (hoặc DNA hoặc RNA) được bao quanh bởi một lớp vỏ protein gọi là capsid. Capsid bao gồm các tiểu đơn vị protein được gọi là các capsomer. Trong các virus đơn giản các capsomer bao gồm một protein đơn lẻ. Trong các virus phức tạp hơn có thể có nhiều protein capsomer. Một capsid cùng với acid nucleic đi kèm với nó thì được gọi là một nucleocapsid. Một nucleocapsid có thể có cấu tạo đối xứng xoắn hoặc đa diện. Một số virus động vật “trần trụi” không có vỏ, nhưng nhiều loại virus có thêm một lớp vỏ lipoprotein. Virus thu nhận vỏ này bằng cách làm thay đổi màng plasma của tế bào chủ khi chúng rời tế bào trong một quá trình được gọi là “nảy chồi”. Các hạt virus hoàn chỉnh được gọi là virion. Protein, một thành phần chính của các virus động vật, chỉ là một thành phần của capsid và một thành phần chủ yếu của lớp vỏ (đôi khi dưới dạng glycoprotein). Các protein kết hợp một cách chặt chẽ với acid nucleic của virus như các protein bên trong của nucleocapsid. Phần lớn những protein và glycoprotein này là những chất sinh miễn dịch và được nhận biết bởi hệ thống miễn dịch sẽ kích thích sinh ra đáp ứng miễn dịch dịch thể hoặc đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (xem bài Miễn dịch trong nhiễm vi sinh vật).

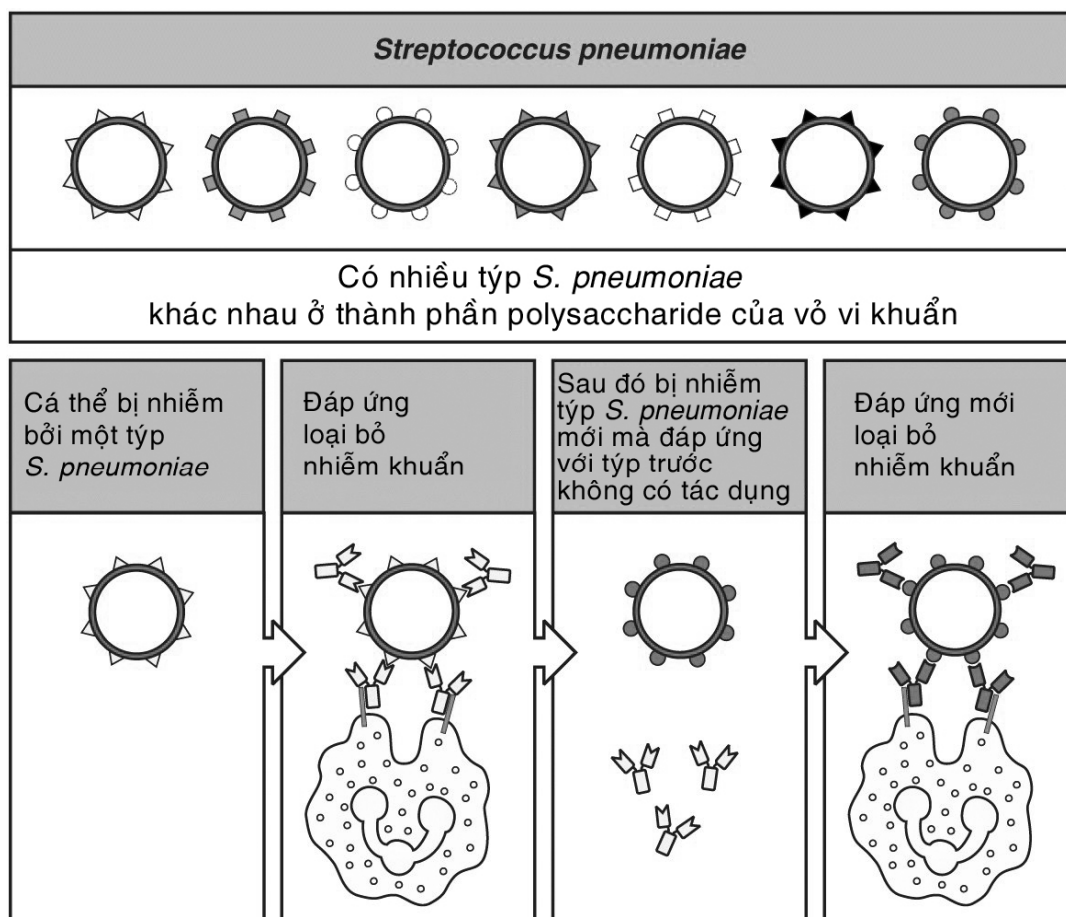
5.2.2. Các kháng nguyên của vi khuẩn

Vi khuẩn là những vi sinh vật một tế bào gồm có bào tương được bao bọc bởi màng chứa RNA, DNA và các enzyme. Tế bào vi khuẩn được bao quanh bởi một vách tế bào và trong một số trường hợp được bọc kín bởi một nang. Có các thành phần khác nhau chồi ra từ tế bào vi khuẩn như các lông roi, các tua, hay các pili. Mặc dù vi khuẩn có thể tiết ra các sản phẩm hoà tan có tính sinh miễn dịch, nhưng chất sinh miễn dịch chủ yếu của vi khuẩn là các quyết định kháng nguyên trên bề mặt của chúng.

Vách tế bào của các vi khuẩn gram dương có chứa nhiều peptidoglycan, một mạng lưới polysaccharide liên kết chéo bởi các chuỗi peptide ngắn. Có các protein, polysaccharide khác nhau và các acid teichoic cài cắm bên trong vách của vi khuẩn gram dương. Sự khác nhau về cấu trúc trong thành phần vách đã tạo ra các quyết định kháng nguyên duy nhất được nhận biết bởi kháng thể. Các *Streptococci* gram dương có thể được phân thành nhóm dựa trên sự khác nhau về kháng nguyên, về các carbohydrate của vách tế bào vi khuẩn.

Các vi khuẩn gram âm có một lớp peptidoglycan mỏng được bao phủ bởi một màng bên ngoài chứa phospholipid, protein, lipopolysaccharide và lipoprotein. Lipopolysaccharide (LPS) là một thành phần kháng nguyên chủ yếu của vách vi khuẩn gram âm. Các chuỗi

polysaccharide bên của LPS chứa các trisaccharide thẳng lặp lại hoặc các pentasaccharide hoặc tetrasaccharide phân nhánh. Một chuỗi có thể có đến 40 đơn vị lặp lại. LPS của vách tế bào vi khuẩn gram âm trình diện với hệ thống miễn dịch bằng các quyết định kháng nguyên có thể tiếp cận được và đa hoá trị trên bề mặt vi khuẩn. Các quyết định kháng nguyên này được gọi là kháng nguyên O. Sự khác nhau về cấu trúc kháng nguyên O của các chuỗi bên polysaccharide sẽ sinh ra các kháng thể đặc hiệu được dùng để phân loại vi khuẩn gram âm.



Hình 4.6: Các typ *S. pneumoniae* khác nhau bởi thành phần polysaccharide của vỏ vi khuẩn. Sự khác nhau này làm cho đáp ứng miễn dịch chống một typ này không có tác dụng đối với typ khác. Dựa vào sự khác nhau này người ta phân loại chúng thành các typ huyết thanh khác nhau.

Nang vi khuẩn là một lớp polysaccharide hoặc polypeptide lỏng lẻo nằm ngoài vách tế bào. Sự tồn tại của nang thường gắn với độc lực vì nó có ảnh hưởng đến hiện tượng thực bào. Phần lớn các nang có chứa các nhóm đường lặp lại gồm 2 đến 3 oza và có trọng lượng phân tử khoảng 14.000 Da. Khả năng tiếp cận của nang cũng như cấu trúc quyết định kháng nguyên lặp lại của nó cho phép chúng sinh ra các đáp ứng tạo kháng thể mạnh mẽ. Trong trường hợp của các *Pneumococcus* khoảng 4×10^6 phân tử kháng thể có thể kết hợp với các quyết định kháng nguyên nang biểu hiện trên 1 tế bào. Sự kết hợp của kháng thể với các quyết định kháng nguyên nang đã được sử dụng để định typ huyết thanh của vi khuẩn. Sự khác nhau của các gốc đường trong polysaccharide nang và khả năng kết hợp của chúng đã cho phép phân biệt được 80 typ huyết thanh của các *Pneumococcus*.

6. Siêu kháng nguyên

Một nhóm đặc biệt các kháng nguyên của vi khuẩn có khả năng kích thích phân bào hoạt hoá đa clon đối với các tế bào lympho được gọi là các “siêu kháng nguyên” (superantigen). Người ta gọi chúng là các siêu kháng nguyên vì chúng có khả năng hoạt hoá tất cả các tế bào T bằng cách nối kết không đặc hiệu thụ thể của tế bào T vào với phân tử hoà hợp mô của tế bào trình diện kháng nguyên. Các ví dụ của siêu kháng nguyên là các độc tố ruột của *Staphylococcus* (*Staphylococcus enterotoxin* – viết tắt là SE) và độc tố gây ra hội chứng sốc do nhiễm độc tố của vi khuẩn gram dương *S. aureus*. Các độc tố này có tác dụng hoạt hoá một lượng lớn các tế bào T_H . Người ta dự đoán rằng cứ 5 tế bào T_H thì sẽ có 1 tế bào được hoạt hoá bởi độc tố ruột của *S. aureus*. Điều này dẫn đến giải phóng một lượng lớn bất thường các cytokine mà tế bào T_H chế tiết dẫn đến sốc và tử vong thường gặp trong hội chứng sốc do nội độc tố *S. aureus*.

Tóm tắt

- Kháng nguyên là những chất lạ khi nhập vào cơ thể chủ thì có khả năng kích thích cơ thể chủ sinh ra các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống lại chúng. Hai thuộc tính căn bản của kháng nguyên là tính sinh miễn dịch và tính kháng nguyên. Tính sinh miễn dịch là khả năng kích thích cơ thể sinh ra đáp ứng miễn dịch (dịch thể hoặc tế bào) còn tính kháng nguyên là khả năng kết hợp đặc hiệu với sản phẩm của đáp ứng miễn dịch ấy là các phân tử kháng thể hoặc các thụ thể của tế bào lympho T dành cho kháng nguyên.
- Tất cả các chất có tính sinh miễn dịch thì đều có tính kháng nguyên, tuy nhiên các chất được gọi là hapten có tính kháng nguyên nhưng chưa có tính sinh miễn dịch. Muốn có được tính sinh miễn dịch thì hapten phải kết hợp với một protein của cơ thể là protein tải để phức hợp kháng nguyên-protein tải trở thành một chất sinh miễn dịch hoàn chỉnh có đầy đủ cả hai thuộc tính.
- Tính sinh miễn dịch sẽ phụ thuộc vào cả bản chất của kháng nguyên lẫn đặc điểm của cơ thể chủ mà kháng nguyên được đưa vào. Đối với kháng nguyên đó là tính lạ, kích thước phân tử, thành phần hoá học và tính không thuần nhất, khả năng giáng hoá của kháng nguyên. Với cơ thể chủ đó là kiểu hình di truyền, liều lượng và đường vào của kháng nguyên, có hay không sử dụng các tá chất miễn dịch.
- Các tế bào miễn dịch không phản ứng với hoặc không nhận diện toàn bộ phân tử kháng nguyên mà chúng chỉ nhận diện những vị trí nhất định trên phân tử kháng nguyên. Những vị trí đó được gọi là các quyết định kháng nguyên. Một phân tử kháng nguyên có thể có nhiều quyết định kháng nguyên giống hoặc khác nhau. Cơ thể chủ có khả năng sinh ra từng loại đáp ứng miễn dịch đặc hiệu riêng cho từng loại quyết định kháng nguyên. Các quyết định kháng nguyên giống nhau giữa các phân tử kháng nguyên khác nhau gây ra phản ứng chéo của đáp ứng miễn dịch chống kháng nguyên này với kháng nguyên kia.
- Có sự khác nhau giữa các quyết định kháng nguyên được tế bào lympho T nhận diện và quyết định kháng nguyên được tế bào lympho B nhận diện. Tế bào lympho B nhận diện các quyết định kháng nguyên lộ diện ra bên ngoài phân tử kháng nguyên ở cấu hình không gian nguyên thủy. Tế bào lympho T nhận diện các đoạn peptide của kháng nguyên đã qua xử lý, các peptide ấy được trình diện trên bề mặt tế bào bởi các phân tử MHC được mã hoá bởi các gen của phức hợp MHC trên nhiễm sắc thể số 6.
- Có hai loại phân tử MHC được gọi là MHC lớp I và MHC lớp II. Phân tử MHC lớp I có ở tất cả các tế bào có nhân còn phân tử MHC lớp II chủ yếu có ở các tế bào trình diện

kháng nguyên chuyên nghiệp. Mỗi phân tử MHC có một rãnh gắn peptide để tiếp nhận một quyết định kháng nguyên đã qua xử lý rồi đem ra trình diện ở bề mặt tế bào cho tế bào lympho T nhận diện.

- Có hai con đường xử lý kháng nguyên dành cho các kháng nguyên ngoại lai hay kháng nguyên nội tại. Các kháng nguyên ngoại lai được xử lý rồi gắn vào và trình diện bởi phân tử MHC lớp II cho tế bào lympho TCD4⁺ nhận diện; các kháng nguyên nội tại được xử lý rồi gắn vào và trình diện bởi phân tử MHC lớp I cho tế bào lympho TCD8⁺ nhận diện. Việc phân luồng thành như vậy để định hướng các kiểu đáp ứng miễn dịch khác nhau sao cho hiệu quả nhất để loại bỏ các vi sinh vật ngoại bào hay nội bào.
- Các kháng nguyên nhóm máu là các kháng nguyên có trên bề mặt các tế bào hồng cầu. Các kháng nguyên nhóm máu ABO có chung nhau chất nền được gọi là chất H. Các kháng nguyên A và B chỉ khác chất H bởi một gốc carbohydrate gắn vào là đã tạo ra tính đặc hiệu khác hẳn nhau đến nỗi gây ra các tai biến chết người trong truyền nhầm nhóm máu.
- Các kháng nguyên của virus có đặc điểm là rất dễ biến đổi nhằm né tránh đáp ứng miễn dịch chống virus. Sự biến đổi các kháng nguyên của virus diễn ra theo hai cơ chế là cải biến kháng nguyên và thay mới kháng nguyên. Sau khi biến đổi kháng nguyên làm xuất hiện chủng virus mới là nguyên nhân gây ra các đại dịch cũng như trở ngại cho việc phát triển vaccine.
- Các kháng nguyên của vi khuẩn nằm trên các vị trí khác nhau của tế bào vi khuẩn. Các vi khuẩn thuộc cùng loài cũng có các kháng nguyên khác nhau tạo nên các tít huyết thanh khác nhau và đáp ứng miễn dịch với tít huyết thanh này có thể không có tác dụng với tít huyết thanh khác.
- Một nhóm đặc biệt các kháng nguyên của vi khuẩn có khả năng hoạt hoá đa clon đối với các tế bào lympho và được gọi là các siêu kháng nguyên. Siêu kháng nguyên có tác dụng hoạt hoá một lượng lớn các tế bào lympho T_H làm giải phóng một lượng lớn bất thường các cytokine dẫn đến sốc và tử vong thường gặp trong hội chứng sốc do nội độc tố *S. aureus*.