دکتر حمیدرضا رضائی

ساختمان ایمونو گلبولین ها

دراین مقاله حتی‌المقدور سعی میشود که ساختمان شیمیائی و فعالیت ایمونو گلبولینها تجزیه وتحلیل گردد و ازشرح جزئیات روشهای شیمیائی وفیزیکی که برای کاوش آنها بکار رفته خودداری مینمائیم .

ایمونو گلبولینها

امروزه کاملاً معلوم شده که فعالیت پادتنی درسه گروه ازپروتئینهای سرم مشاهده‌میشود که آنهارا ایمونو گلبولین میخوانند . این سه گروه عبارتند از :

(برای آشنائی بیشترخوانندگان ارجمند نامها واصطلاحات قدیم و جدید برای این دسته از پروتئینها ذکر میگردد .)

	اصطلاحات جدید	اصطلاحات قدیم
۱ ـ	IgG, γG	6.6γ , γss , γ7S , γ2
۲ ـ	IgA, γA	6.6sγ , β2A , γ1A
۳ ـ	IgM, γM	19sγ , β2M , γ1M

این سه گروه پروتئین بوسیله دستگاه ایمونو الکتروفورز کاملاً قابل تمیز و تشخیص میباشند (علاوه بر فعالیت آنتی‌کوری در سه گروه از پروتئینهای فوق الذکر اخیراً دسته دیگری پروتئین بنام γE در سرم اشخاص مبتلا به Atopic allergy یافته اند که معتقدند خاصیت آنتی‌کوری Reaginic یا Skin Sensitizing antibody دراین قسمت موجوداست) البته لازم بتوضیح است که‌کلمه ایمونو گلبولینها علاوه بر سه گروه فوق به γL گلبولین نیز اطلاق میشود(1).

دراینجا خواص هریك از گروههای فوق‌الذکر بطور مختصر ذکرمیگردد .

الف ـ γG (IgG) این قسمت ازپروتئین‌سرم تقریباً ۷۵ تا۹۵درصد مقدار گلبولین کل سرم را تشکیل میدهد .

وزن مولکولی γG تقریباً ۱۶۹۰۰۰ میباشد ودرتجزیه الکتروفورزی درناحیه α تا β ممکن است یافت شود . ضریب ته نشینی (Sedimentation coefficient) ایـن قسمت از گلبولین 7S است ومقدار قند موجود در این پروتئین تقریباً ۲/۵ گرم درصد است (2) .

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

زمان نیمه عمر (Half Life) G ۲ ۲۳ روز است ولی البته باید درنظر داشت که این‌مدت بستگی بمقدار ۲G موجود در سرم خون دارد مثلاً دراشخاص Hypogammaglobuinemic (که مقدار ۲G فوق‌العاده جزئی است) ویا در افرادیکه بیشتر گلبولین خونشان از ۲A و ۲M تشکیل یافته (Half Life) G ۲ به سی روز میرسد . درانسان سالم هر روز در حدود ۲ گرم ۲G ساخته و یا ازبین میرود (3) فعالیت پادتنی در ۲G (برعکس ۲M) معمولا پس ازمدت معینی ظاهر میشود و دوام آن طولانی است (4) .

ب ـ ۲ M (IgM) این دسته از پروتئینهای سرم تقریباً ۷ درصد مقدار کل گلبولین موجود درسرم را شامل است وزن مولکولی‌آن ۰۰۰ر۰۰۰ر۱ و ضریب ته نشینی‌آن S ۱۹ است . هرچند ضریب ته نشینی‌قسمت جزئی‌ازاین دسته پروتئین به S ۲۹ و S ۳۸ میرسد(5). مقدار قند موجود در ۲M تقریباً ۱۰ درصد وزن آن است ودر تجزیه الکتروفورزی این پروتئین معمولا درناحیه بین ۲ و β یافت میشود . زمان نیمه عمرآن درحدود ۵ روز است و در انسان هرروز ۰/۷ـ۰/۲ گرم ازاین پروتئین ساخته و یا ازبین میرود . معمولا خاصیت آنتی‌کوری در ۲M قبل از بوجودآمدن ۲G پدید میآید ولی این خاصیت نسبتاً زودگذر است بعلاوه آنتی‌کور ۲M فقط قادر است با آنتی ژنهای غیرمحلول (particulate) ترکیب شده وبهیچوجه نمیتواند آنتی‌ژنهای محلول را خنثی‌نماید (6) .

فعالیتهای فیزیولوژیکی این دسته ازگلبولینها عبارتست از : (7و8)

۱ـ بعضی‌آنتی‌کورهای آگلوتینین سرد در ۲M یافت شده است .

۲ـ آنتی‌کور ضدآنتی‌ژن O سالمونلا (Salmonella) ۲M میباشد .

۳ـ فاکتور مخصوص روماتوئید ۲M است (Rheumatoid Factor) .

۴ـ بعضی فاکتورها مانند فاکتور ضد تیروگلبولین پاره‌آنتی‌کورهای گروه خونی و پادتن مخصوص واکنش واسرمن درقسمتهای IgG و IGM یافت میشوند .

ج ـ ۲A (IgA) حدوداً ۲۲ در صد مقدارکل گلبولین سرم را تشکیل میدهد . این قسمت از پروتئین‌سرم بوسیله سولفات روی وهمچنین‌دستگاه الکتروفورز ازسایر پروتئینهای سرم جدا میشود . درتجزیه بوسیله اولترا سانتریفوژ ۲A دارای ضریب ته نشینی مختلف از قبیل 7S ، 9S ، 11S و13S میباشند ولی‌قسمت‌عمده ۲A ضریب ته‌نشینی برابر با 7S دارد. مقدار قند این پروتئین سرم درحدود ۱۰ـ۷ درصد وزن‌آنست و درتجزیه الکتروفورزی در ناحیه β و ۲ مشاهده میگردد محققین گزارش داده‌اندکه فعالیت پادتنی ۲A بیشتر دربراق، اشك چشم، اغوز(Colostrum) و درترشحات روده وبینی است . اگر این گزارشات صحت داشته باشد باید این نوع پروتئین را دافع قسمتهای روباز بدن و در حقیقت مدافع مکانهای ورود باکتریها نامید (9) .

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

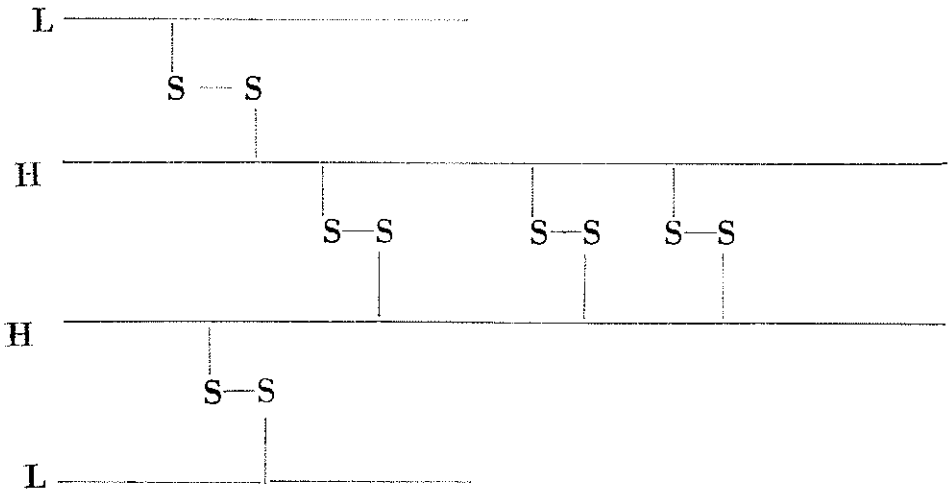
تجزیه شیمیائی ایمونوگلبولین ها

معمولا ایمونوگلبولین ها بیش از یك زنجیره پپتیدی Peptide chain دارند و مسلم است که واحدهای اولیه این پروتئینها بوسیله ترکیب اسیدهای‌آمینه زنجیره‌های کناری بهم متصل میباشند . رابطه‌های دی سولفید (Disulfide bonds) سیستین (Cystine) شاید تنها باندکووالانس (Covalent bond) باشدکه زنجیره پروتئینها را بهم وصل‌کرده است. واضح است که این رابطه‌های دی سولفید بوسیله احیا نمودن قابل تجزامیباشند ونتیجةً از روی‌وزن‌مولکولی‌اجسام‌حاصله‌ازاحیاء نمودن‌پروتئین میتوان به تعداد زنجیره‌های پپتیدی (Peptide chain) موجود درآن مولکول پی‌بردمثلااگر γG به وزن ملکولی ۱۵۰/۰۰۰ با Mercaptoethanol در حضور 6M اوره تجزیه گردد اجسامی تولید میشود کـه وزن مولکولی آنهادرحدود ۵۰٫۰۰۰ میباشد دراین عمل در حدود ۱۵ رابط دی سولفیدازهم گسسته میگردد. تقلیل وزن مولکولی‌از ۱۵۰٫۰۰۰ به ۵۰٫۰۰۰ حاکی ازاین است‌که در مولکول γG گلبولین درحدود ۳زنجیره پپتیدی وجود داشته است. بهرحال براثراین عمل یعنی احیا کردن دو واحد اصلی ایجاد میگرددکه میتوان آنها را بآسانی‌بوسیله ـ(CMC) Carboxy Methyl Cellulos کروماتوگرافی ازهم جـدا نمود ولی متأسفانه واحدهـای پروتئینی فوق‌الذکر براثروجود اوره کاملا خواص‌فیزیولژیکی خود را ازدست میدهند. حال اگر زنجیره پپتیدی مولکول γG گلبولین را با Mercaptoethanol در غیاب اوره احیاء نمایند تقریباً۵رابط شیمیائی‌دی سولفید (درهرمولکول گلبولین) ازهم جدا میگردد وجسم ثانوی تمام خواص بیولوژیکی جسم اولیه را دارا خواهد بود ولی البته در این عمل وزن مولکولی جسم ثانوی نسبت به وزن مولکولی جسم اصلی تغییری ننموده است ودر صورتیکه جسم حاصله رادر محیط اسید استیك یك نرمال دیالیزکنند و سپس محلول دیالیزشده را در ستون (*) Sephadex گروماتوگرافی نمایند دونوع جسم باوزن مولکولی مختلف حاصل میشودکه آنهارا A وB میخوانند (10) دونوع جسم دیگر را محققین دیگری براثراحیاء نمودن زیادپروتئین مستقیماً بدست آوردنـد و بترتیب بنامهای H (Heavy) و L (Light) خواندند. سپس معلوم گردیدکه A همان Bو H همان L میباشد (11). پپتیدهای H وLکه بترتیب ۷۴و۲۶ درصد وزن γG راتشکیل میدهد درمحلول‌آبکی خنثی‌کاملا حل‌شده وبیشتر خواص‌حیاتی پروتئین اولیه رادارامیباشند. وزن مولکولی‌زنجیره‌های H هریك ۵۲۰۰۰ و زنجیره‌های L هریك ۲۰٫۰۰۰میباشد. بعلاوه بنظر نمیرسدکه هیچیك از این زنجیره‌های پپتیدی از پپتیدهای کوچکتری تشکیل یافته باشندکه بوسیله رابط دی‌سولفید بهم متصل هستند زیرابراثراحیا نمودن‌کامل این‌پپتیدها دروزن مولکولی جسم وجنبش الکتروفورزی آن تغییری حاصل نمیگردد . از آزمایشات متعدد در این زمینه بـاین نتیجه رسیدند کـه

(*) Sephadex عبارت‌ازمواد شیمیائی‌است‌که معمولاً برای جدا نمودن اجسام ازروی وزن مولکولی آنها بکارمیرود .

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

مولکول γG گلبولین ازدوزنجیره H و دوزنجیره L تشکیل یافته است و ۵ رابط شیمیائی دی‌سولفید دوزنجیره H و L رابهم متصل کرده است. دورابط دی‌سولفید زنجیره‌های H و L رابهم ربط داده و سه رابط دی‌سولفید دوزنجیره H را بیکدیگر متصل نموده است (شکل ذیل تا اندازه طرزقرارگرفتن زنجیره‌های L و H و نیز رابطهای شیمیائی دی‌سولفید را نشان میدهد) (10)



باید درنظر داشت که ترکیب اسیدهای آمینه هریك از دو زنجیره H و L مختلف و متفاوت است در صورتیکه جمع اسیدهای آمینه دو زنجیره H ودوزنجیره L مساوی با اسیدهای امینه مولکول γG گلبولین اولیه است. قند موجود در مولکول گلبولین پس از تجزیه در قسمت زنجیره H یافت میشود و حرکت الکترو فورزی این زنجیره با حرکت الکتروفورزی مولکول γG اولیه مطابقت مینماید درحالیکه زنجیره L جنبش‌الکتروفورزی متفاوت دارد (12).

مطالعات دقیق‌تر با Strach Gell Electrophoresis ثابت نمودکه زنجیره (B) از ده ترکیب مختلف تشکیل یافته‌که آنهارا بنامهای B1.....B10 میخوانند بعلاوه دو گروه آنتی‌ژنی مختلف بنامهای Type I و Type II در زنجیره L یافتند. این‌معلومات باکشفیات بعدی یعنی وجود دو نوع پروتئین Bence Jones بادو گروه آنتی ژنی مختلف و الگوی پپتیدی متفاوت مطابقت مینماید (13).

تجزیه ایمونوگلبولین‌ها بوسیله دیاستاز

درسال ۱۹۵۸ Porter (14) اولین شخصی بودکه توانست با موفقیت بوسیله پاپائین فعال شده توسط سیستئین Cysteine گلبولین خرگوش رابه سه گروه تجزیه وآنهارا بوسیله

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

گروماتوگرافی‌ازهم جدا سازدکه امروزه‌آنها رابنامهای تکه I و II و III پورتر Porter میخوانند . وزن مولکولی هر یك از تکه‌های I و II در حدود ۵۰٫۰۰۰ وتکه III وزن مولکولی برابر با ۸۰٫۰۰۰ داشت بعلاوه در تکه‌های Iو II خاصیت پادتنی وجود داشت بدینموال که هریك‌ازتکه‌ها گرچه بتنهائی نمیتوانستندباآنتی‌ژن‌مخصوص پرسی‌پتاسیون تولید کنند ولی‌قادربودند ازترکیب آنتی‌ژن باپادتن تجزیه نشده جلوگیری نمایند. پورترازاین آزمایش‌نتیجه گرفت‌که هریك ازتکه‌های Iو II فقط حامل یك محل ترکیبی- Combining) (site بودند. درتکه III پورتر هیچگونه خاصیت پادتنی‌موجود نبود ولی قادر بودکمپلمان (Complement) را در راکسیون‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی فیکسه نماید.

شکستنG۲گلبولین خرگوش‌بوسیله پپسین نیزدرسال ۱۹۵۹ توسط Nisonoff(15) انجام شد ودرنتیجه این‌عمل فقط یك تکه پروتئین باوزن مولکولی۱۰۰٫۰۰۰ بدست‌آمد و وظاهراً قسمت III پورتر براثرپپسین نابود شده بود. تکه Nisonoff 5S با وزن مولکولی ۱۰۰٫۰۰۰ وضریب ته نشینی5S قادر بود با آنتی‌ژن مخصوص خود پرسیپیته کندکه خود حاکی ازاین بودکه این‌قسمت حامل هردومحل ترکیبی‌آنتی‌کور (Combining site) بود. تکه Nisonoff 5S براثر ترکیب با سیستئین (Cysteine) به دو نیمه مساوی‌که ضریب ته نشینی‌هریك 3S بودتقسیم گردیدکه هریك ازاین‌دوقسمت‌کاملا شبیه به‌گروه‌های Iو II پورتر بودند بعدها Nisonoff و همکارانش ثابت نمودند کـه یك رابط دی سولفـیدی تکه‌هـای Iو II رابهم وصل نموده است.

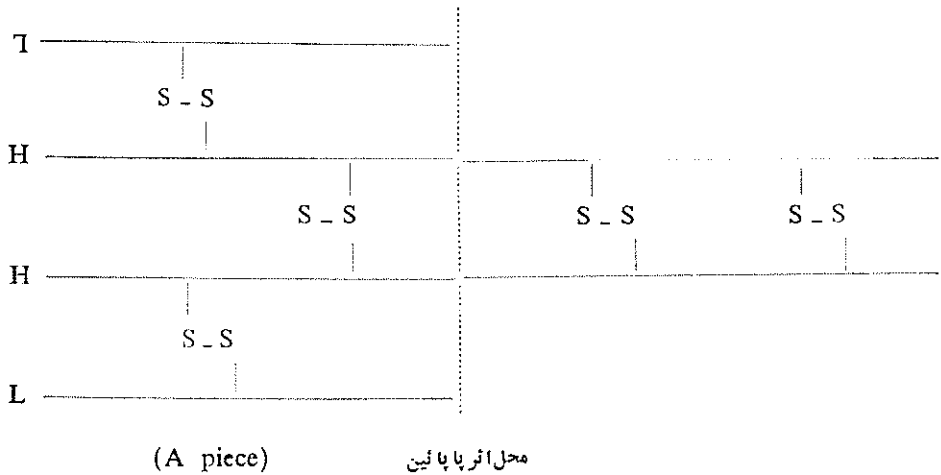
گلبولین انسان و موش بعدهابوسیله‌آنزیم تجزیه شدکه نتیجه آن کاملاً شبیه‌به‌تجزیه گلبولین خرگوش میباشد (16) براثر تجزیه G ۲گلبولین بوسیله پاپائین و سیستئین یك تکه بنام F و تکه دیگری باسم s (Slow) که حرکت الکتروفورزی آن آهسته بود بدست آمدکه این تکه براثر تجزیه بوسیله‌گروماتوگرافی به قسمت‌های A و C تقسیم گردیـد . A و C هریك فقط دارای یك محـل ترکیبی آنتی‌کوری بودند و در حقیقت تکه‌های A و C درگلبولین انسان باتکه‌های I و II گلبولین خرگوش و تکه F یا B انسان باتکه III پورتریکی است. پس ازمطالعات وکاوشهای فوق‌محققین‌جهت مطالعه بیشتر ساختمان‌مولکول G لازم دانستند تکه‌هائیکه براثر دیاستاز بدست آمده (تکه‌های Porter , Nosoneff) بـا زنجیره‌های‌پپتیدی(Peptide) که‌براثراحیاکردن‌شیمیائی‌ملکولG۲حاصل‌شده‌بود مقایسه و وجه مشترك آنها را مورد مداقه قرار دهند . بدین منظورآنتی‌کور مخصوص تکه‌های Iو III پورتر دربزتهیه شد و برای راکسیون سرولوژی در مقابل زنجیره‌های پپتیدی قرارگرفت. .(17)

مشاهده گردیدکه پپتید H باهردوآنتی‌کورها واکنش ایجاد نمود درصورتیکه‌زنجیره B فقط باآنتی‌کورتکه I و یا II ترکیب میشد ولی بهیچوجه باآنتی‌کورتکهIII راکسیون‌ـ

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

ایجاد نمیکرد. این آزمایش نشان دادکه قسمتی اززنجیره H درحین تجزیه دیاستازی با پاپائین ازقسمت دیگری ازآن زنجیره قطع و جدا شده است و قسمتی ازآن درتکه I و سهم دیگری از آن درتکه III پورتر جایگزین شده بود (زیرا هم با پادتن I وهم با آنتی‌کسور III واکنش ایجاد نمود) . بعبارت دیگر تکه I پورتر شامل زنجیره پپتیدی L وقسمتی از H بود ولی تکه III فقط قسمتی از H را دارا میبود .

درحقیقت محل واکنش‌اثرپاپائین‌همانطوریکه درشکل ذیل‌نشان داده شده تقریباً وسط زنجیره های پپتیدی H میباشد و نتیجتاً تکه III پورتر فقط از زنجیره‌های H متشکل‌است .



این تحقیقات ثابت نمود که تکه‌های I و II پورتر که دارای فعالیت آنتی‌کوریست بوسیله یك رابطه دی‌سولفیدی بهم مربوط میباشند و هریك شامل زنجیره کامل L و قسمتی از H هستند این قسمت بعدها بوسیله دانشمندان کاملا جدا و بنام تکه‌A (A piece) خوانده شد . ذیلاً اصطلاحاتی که توسط سازمان بهداشت جهانی جهت تکه‌های آنزیمی و شیمیائی پیشنهاد شده ذکر میگردد .

اصطلاحات کنونی که‌استعمال میشود	اصطلاحات پیشنهادشده سازمان بهداشت‌جهانی	
A,C, S (I, II)	Fab fragment	(antigen binding)
B, F (III)	Fc fragment	(csystallizable)
A piece	Fd fragment	

هما نطورکه مولکول γG گلبولین قابل تجزیه به مولکولهای‌کوچك میباشندهما نطور هم مولکول‌های کوچك حاصلـه میتوانند با هم ترکیب شده و به مولکول γ گلبولین اولیه مبدل گردند . البته مولکول γ گلبولین‌که ازترکیب مولکولهای‌کوچك بدست میآید بوسیله

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

رابطه شیمیائی کووالانس بهم متصل نبوده و بآسانی حتی در H اسید قابل تجزیه میباشند.

جالب اینجا است که نصف مولکول γG بامشخصات معینی قادر است با نصف مولکول γG دیگر که اختصاصات متفاوت نسبت به اولی دارد ترکیب شده و مولکول γG دورگه Hybrid تولید نماید که دریك طرف آن یکنوع فعالیت و درطرف ثانوی نوع‌دیگری‌فعالیت ترکیبی خواهد داشت . مثلا هرطرف مولکول γG دورگه میتواند باآنتی‌ژن مخصوص‌بخود ترکیب شوند (18) .

تشابه ساختمانی γG و γM و γG

آزمایشی نظیر آزمایشهای فوق‌الذکر که درمورد γG انجام شده بود درباره γM و γAحقایق ذیل را فاش‌کرد .

۱ - پس از احیاکردن و تجزیه نمودن γM و γN واحدهای حاصله اصولا شبیه به واحدهای γG گلبولین میباشند بدین منوال که براثر تجزیه آنها پپتیدهای H و L تولید میشوند .

۲ - گرچه زنجیره‌های L (B) هرسه گلبولین‌ها درتجزیه الکتروفورزی‌کاملامشابه یکدیگر هستند ولی زنجیره‌های H این ایمونوگلبولینها هم ازنظر تجزیه الکتروفورزی و هم ازجهت خاصیت آنتی‌ژنی بودن‌کاملا متمایز ومشخص میباشند .

۳- آنتی‌ژنهای‌ارثی Inv درهرسه ایمونوگلبولینهاوجود دارد درصورتیکه‌فاکتورهای Gm فقط در زنجیره γG موجود است.

خواص‌تکه Fc (تکه III پورتر)

بعضی خواص فیزیولوژیکی پادتن کامل فقط درتکه Fc یافت میشود و درتکه Fab وجود ندارد مثلا تکه Fc میتواندکمپلمان Complement را در راکسیون آنتی‌ژن - آنتی‌کورفیکسه نماید . ذیلا پاره دیگر ازخواص تکه Fc بطوراختصار ذکر میگردد و لازم است خاطر نشان شودکه خواص ذیل درتکه‌های I و II وجود ندارد.

۱ - کمپلمان رافیکسه مینماید .

۲ - ازجفت بآسانی قابل عبور است.

۳ - از ترکیب فاکتورروماتوئید با γG جلوگیری مینماید (Rheumatoid Factor)

۴ - قابل‌کریستالیزه شدن‌میباشد .

خواص‌آنتی‌ژنی ایمونوگلبولینها

مطالعات ایمونوالکتروفوزی و gel diffusion آشکار نمود که تمام ایمونوگلبولینها دارای خواص آنتی‌ژنی مشترك میباشند بنابراین پادتن ضد γG گلبولین میتواند با γA و γM راکسیون ایجاد نماید و یا پادتن γM قادر است با γG و γA ترکیب شود . علاوه بر-

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

آنتی‌ژن‌های مشترك این سه پروتئین دارای آنتی‌ژنهای اختصاصی میباشند . همانطورکه‌قبلا ذکر شد پراثر تجزیه گلبولین‌ها بوسیله پاپائین دوتکه آنتی‌ژنی مشخص حاصل میشودکه آنها را F و S مینامند .

آنتی‌ژنهای مشترك‌ایمونوگلبولینها بایکدیگروباپروتئین‌میولیم(Myeloma protein) و بنزجونز درتکه S وآنتی ژنهای اختصاصی‌هریك از این پروتئینها درتکه F قرار دارد . بعبارت دیگرآنتی‌ژنهای مشترك که‌درتکه S قرارگرفته‌درزنجیره B و آنتی‌ژنهای‌اختصاصی که درتکه F موجود است‌درزنجیره‌های A یافت‌میشود. باین‌علت‌برای تهیه پادتن‌اختصاصی هریك از ایمونوگلبولین‌ها کافیست‌که پادتن مولکول کامل را برای جذب پادتن مشترك‌در مقابل زنجیره B قراردهند .

گروه آنتی ژنهای مشترك موجود در زنجیره B درانسان دو نوع میباشد و آنها را انوع I و II میخوانند . بهمین علت است‌که ازنظر آنتی‌ژنی دونوع مختلف پروتئین بنز جونز وجود دارد .

References

1 - Eisen , H. N. , and Pearce, J. H. Ann. Rev . Microbiol . , 16 , 101 - 26 (1962)

2 - Fudenberg, H·H. , Ann. Rev . Microbiol ,19 , 301 - 31(1965)

3 - Cohen , S. , and Porter, R . R . , advan. Immunol. , 4, 287 - 349 (1964) Individual References

1 - Webb, T., Rose, B., and Behon,A.H. (1958). Cand J. Biochem. Physiol. 36: 1167.

2 - Rosevear, J. W. , and Smith , E.L, (1961) . J. Biol , Chem . , 236 : 425

3 - Cohen, S., (1963) Brit. Med. Bull. 19 : 202

4 - Eisen, H.N., and Siskind, G.W. (1964) Biochemstry. 3: 996

5- Muller - Eberhard H.J., and Kunkel , H.G. (1959) , Clin. Chim. Acta. 4: 252

6 - Uhr, J.W., (1964). Science. 145: 457

7 - Porter, R.R. The Plasma proteins. New York: Academic Press, Vol. IP. 279, 1960

8 - Fahey , J. L., and Goodman , H. C. (1960) . J. Chin . Invest . 39 : 1259

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]

9 - Tomase, T. B., Jr., and Zigelbaum, S., (1963). J. Clin. Invest. 42: 1552

10 - Fleischman, J. B., Porter, R.R., and Press, E. M. (1963). Biochem. J. 82: 220

11 - Edelman, G.M., and Benacerraf, B., (1962) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., 48: 1035

12 - Porter, R. R., In Basic Problems in Neoplastic Disease. Columbia Univ. Press. New York, Page 177, (1962).

13 - Cohen, S., and Porter, R.R. (1964). Biochem. J. 90: 278

14- Porter, R.R. (1950). Biochem. J. 73 : 119.

15 - Nisonoff, A., Wissler, F.C., Lipman, L.N., and Woernley, D. L. (1960). Arch. Biochem. Biophys. 89 : 230.

16 - Edelman, G.M., Hermans, J.F., Hermans, M. T., and Kunkel, (1960) J. Exp. Med. 112: 203

17 - Fleischman, J.B., Pain, R.H., and Porter, R. R. (1962). Arch. Biochem., Supp. I : 174.

18 - Nisonoff, A., andy, W.F., (1962) Nature 194: 355.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-24]