مجله ایمنی زیستی
دوره ۱۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۰
ISSN ۲۷۱۶-۹۸۰۴ الکترونیکی، ISSN ۲۷۱۷-۰۶۳۲ چاپی

مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها

نوع مقاله: مروری 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6

سینا سلیمانی

استادیار، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران
s.soleimani@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۰۹، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۱۸
صفحه ۹۰-۶۹

چکیده

بسیاری از واکسن‌ها از جمله واکسن‌های کشته و واکسن‌های نسل جدید (نوترکیب و ژنی) به‌دلیل اثرات ایمنی‌زایی پایین آنتی‌ژن‌های موردنظر، نیاز به ترکیباتی تحت عنوان ادجوان دارند تا ضمن افزایش آنتی‌ژنیسیته واکسن و تثبیت اثرگذاری آن، تحریک مناسب سیستم ایمنی انجام شده تا منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی شود. ترکیبات زیادی به این منظور از سال‌ها قبل در واکسن‌ها استفاده می‌شوند که قدیمی‌ترین آنها، نمک‌های آلوم هستند که در بسیاری از واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. عوارض جانبی بسیاری از ترکیبات سنتتیک که به‌عنوان ادجوان استفاده می‌شوند، باعث شد تا مطالعات جدید به سمت طراحی و معرفی ترکیباتی سوق داده شود که فاقد این اثرات جانبی بوده و بتوانند القای پاسخ‌های ایمنی را افزایش دهند. این ترکیبات تحت عنوان ادجوان‌های زیستی (بیوادجوان‌ها) شناخته می‌شوند که به‌دلیل اینکه از پپتیدهای میزبانی هستند فاقد اثرات جانبی بوده و نتایج خوبی به همراه دارند. در این مقاله در پی مرور کلی بر ادجوان‌ها، مکانیسم عملکرد آنها و همچنین انواع ادجوان‌های موجود در صنعت واکسن‌سازی دنیا، انواع ادجوان‌های زیستی، ساختمان و اثرات آنها مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: ایمنی، پروتئین، فناوری‌های نوین، واکسن، ادجوان.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

مقدمه

با وجود این‌که سال‌های زیادی از طراحی واکسن‌ها می‌گذرد اما هم‌چنان تلاش برای ساخت واکسن‌های مؤثرتر و بی‌خطرتر ادامه دارد. در این رابطه روش‌های زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از این روش‌ها این است که برای افزایش کارایی واکسن‌ها باید از ترکیباتی استفاده کرد که سبب بالا بردن پیام‌های حفاظتی سامانه ایمنی و تحریک هرچه بیش‌تر آن شود. این ترکیبات تحت عنوان ادجوان، میزان آنتی‌ژنسیته آنتی‌ژن موردنظر در واکسن یا به عبارت دیگر اثربخشی واکسن را به‌طور موفقیت‌آمیزی بالا می‌برند. ادجوان در سال ۱۹۲۰ میلادی از مشاهدات Ramon و همکاران شکل گرفت. آنها متوجه شدند در اسب‌هایی که یک آبسه در محل تزریق توکسوئید دیفتری در آنها شکل گرفته بود، تیترهای آنتی‌بادی اختصاصی تری ایجاد شد. پس از سالها مشخص شد که آبسه ایجاد شده به‌وسیله تزریق مواد نامرتبط با توکسوئید دیفتری، پاسخ ایمنی را در مقابل توکسوئید افزایش می‌دهد (Roman et al. 1926).

ادجوان‌ها با فعال‌سازی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (antigen presenting cells; APCs) و افزایش تحویل آنتی‌ژن به آنها سبب هدایت آنها به سمت مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی (major histocompatibility complex; MHC) و تولید بیشتر سایتوکاین‌ها، بالا بردن پیام‌های حفاظتی سامانه ایمنی و برانگیخته شدن هرچه بیشتر و افزایش پاسخ‌های ایمنی می‌شوند (Awate et al. 2013).

طراحی و توسعه ادجوان‌ها برپایه بی‌خطر بودن و قدرت اثربخشی آن‌ها، آگاهی داشتن از مسیرهای عملکردی، نوع سلول‌های فعال‌شونده از سامانه ایمنی ذاتی و اکتسابی و توان ایجاد خاطره ایمنی قوی استوار است. یکی از مهم‌ترین عملکردهای ادجوان‌ها شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیکی و تحویل آن به سلول‌های T است (Hesse et al. 2014; Johnson et al. 2000). در سال ۱۹۳۶ Freund یک امولسیون از آب و روغن معدنی شامل مایکوباکتریوم کشته را که یکی از قوی‌ترین ادجوان‌های شناخته‌شده تحت عنوان ادجوان کامل فروند (Freund's complete adjuvant; FCA) است، تهیه کرد (Stuart Harris et al. 1969; Freund et al. 1937).

علی‌رغم اینکه این ادجوان یک ادجوان استاندارد طلایی است ولی باعث واکنش‌های موضعی حادی می‌شود که برای انسان سمی است. امولسیون روغن در آب بدون اضافه کردن مایکوباکتریوم

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

به‌عنوان ادجوان ناقص فروند (Freund's in complete adjuvant; FIA) شناخته شده است که سمیت کمتری داشته و در فرمولاسیون واکسن‌های انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Ribi et al. 1984).

در سال ۱۹۵۰ جانسون و همکاران دریافتند که لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتری‌های گرم منفی فعالیت ادجوانی نشان می‌دهند و نیز لیپوپلی‌ساکاریدهای سم‌زدایی‌شده یا ترکیبات مرتبط از قبیل لیپد A هم دارای این فعالیت هستند (Johnson et al. 1950). در سال ۱۹۷۴ Ellouz و همکاران، di peptide muramyl (MDP) را به‌عنوان یک ترکیب مایکوباکتریایی با فعالیت ادجوانی تشخیص دادند (Ellouz et al. 1974).

در مورد واکسن‌هایی مثل واکسن آنفلوانزا و واکسن کرونا ایمنی‌زایی ضعیف، یک مانع بزرگ در ایجاد پاسخ سریع به یک ویروس در حال ظهور است، به‌طوری‌که دزهای بالاتری از آنتی‌ژن در هر سری واکسیناسیون موردنیاز است، لذا استفاده از یک ادجوان مناسب در این قبیل واکسن‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است (Liang et al. 2020). با گذشت بیش از ۹۰ سال از استفاده نمک‌های آلوم به‌عنوان افزاینده توان ایمنی‌زایی واکسن‌های غیرفعال، همچنان تلاش برای ساخت ادجوان‌های مؤثرتر با تکیه بر فناوری‌های نوین ادامه دارد.

ادجوان‌ها در واکسن

در روند آغاز پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و القای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، استفاده از ادجوان‌هایی که سبب افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن می‌شوند بدون آن‌که اثرات جانبی برای میزبان دربر داشته باشند، یک ایدهٔ نوین برای ارتقا سطح توانمندی واکسن‌های غیرفعال و نسل جدید واکسن‌ها است. بنابراین در ارایه اثربخشی مطلوب برای جمعیت هدف، انتخاب ادجوان همانند انتخاب آنتی‌ژن در فرمولاسیون واکسن بسیار مهم است (Lima et al. 2004; Petrovsky et al. 2004). توسعه ابزار تحلیلی جدید این امکان را فراهم می کند که درک عمیق تری از سازوکارهای ادجوان‌ها در القاء پاسخ ایمنی قوی داشته باشیم. بنابراین ادجوان‌های جدید با این رویکرد طراحی می‌شوند که خود یک القاکننده پاسخ ایمنی باشند و ایمنی را در مسیر تحریک هر دو نوع ایمنی سلولی و ایمنی هومورال پیش برند (Weiner et al. 1997; Soleimani et al. 2015).

به‌طور کلی مشخص شده است که چندین ترکیب سنتتیک و طبیعی فعالیت ادجوانی دارند. اگرچه تعداد مشخصی از ترکیبات به‌طور مشخصی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

قدرتمندتر از آلوم هستند، سمیت مهمترین مشکل جهت معرفی بسیاری از این ادجوان‌ها برای استفاده در انسان هستند. توسعه ادجوان‌ها برپایه دو عامل مهم بی‌خطر بودن و قدرت اثربخشی آن است. در این رابطه علم بر اینکه مسیرهای عملکردی آنها و اینکه چه سلول‌هایی شروع‌کننده و پیش‌برنده فعالیت ادجوان هستند و اینکه می‌توانند ایجاد خاطره‌ای قوی کنند، برای طراحی و ساخت ادجوان لازم است (Lima et al. 2004).

مکانیسم عمل ادجوان‌ها

ادجوان‌های جدید که به‌تازگی طراحی شده‌اند علاوه‌بر بالابردن میزان آنتی‌ژنسیته آنتی‌ژن‌های موردنظر در واکسن‌ها و مدت زمان عرضه آنتی‌ژن برای در دسترس بودن آنتی‌ژن‌ها، شناسایی بهتر آنتی‌ژن‌ها توسط سیستم ایمنی و تحریک بهتر سیستم ایمنی آن خود یک القاکننده سیستم هستند و می‌توانند نواقص سیستم واکسنی را جبران کنند (Mohan et al. 2013; Aiyer et al. 2013).

مکانیسم عمل ادجوان‌ها به‌خوبی مشخص نیست. در حال حاضر این‌طور فرض می‌شود که محلول‌های آنتی‌ژنی که توسط ادجوان رسوب داده می‌شوند، در محل تزریق ایجاد تورم (granulom) می‌کنند، این ضایعه به‌طور عمده متشکل از ماکروفاژها است. از این محل ذخیره آنتی‌ژن به‌آرامی آزاد می‌شود و به‌طور ثانویه منجر به واکنش التهابی موضعی در محل تزریق می‌شود. به‌علاوه ادجوان می‌تواند از طریق اتصال به آنتی‌ژن و تحریک و تکثیر لنفوسیت‌های T و فعالیت ماکروفاژها و تشدید فعالیت فاگوسیتی این سلول‌ها، موجب تشدید و تقویت خاصیت ایمنی‌زایی آنتی‌ژن شود (Petrovsky et al. 2004).

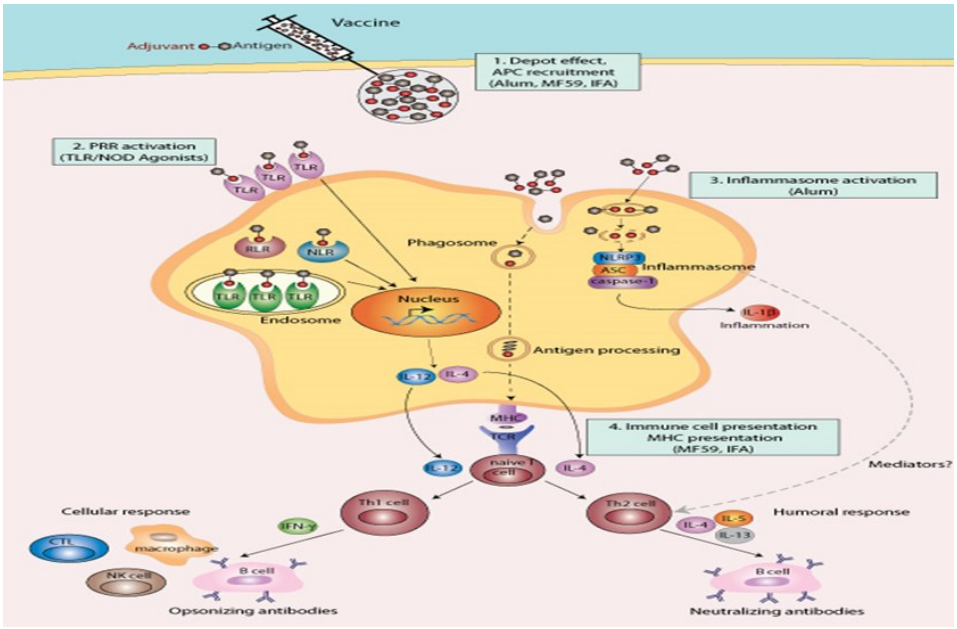
ادجوان‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلفی عمل می‌کنند (شکل ۱). ادجوان‌هایی مثل آلوم و امولسیون‌هایی مثل MF59® به‌عنوان سیستم‌های عرضه عمل می‌کنند به‌گونه‌ای که با ایجاد محل‌هایی، آنتی‌ژن‌ها را در محل تزریق به دام می‌اندازند و به‌منظور تداوم تحریک سیستم ایمنی باعث می‌شوند که عرضه آنتی‌ژن به آهستگی انجام شود. این ادجوان‌ها حضور آنتی‌ژن را در محل تزریق تحریک کرده و به‌کارگیری و فعالیت سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند (Awate et al. 2013).

ادجوان‌های ریزذره مثل آلوم، توانایی اتصال آنتی‌ژن‌ها را، به ذرات چند مولکولی دارند تا جذب به‌وسیله سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تحریک شود. بعضی از ادجوان‌ها توانایی عرضه آنتی‌ژن به‌وسیله کمپلکس سازگاری بافتی را

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

دارنـد. دیگـر ادجوان‌هـا بـه‌طور اساسـی دارای لیگاندهایی برای گیرنده‌های تشخیص الگو هستند که به‌وسیله القای ایمنـی ذاتـی، بـه‌طور عمـده بـا هدف قرار دادن سلول‌های عرضه‌کننده آنتـی‌ژن و در نتیجه اثر روی پاسخ‌های ایمنـی اکتسـابی وارد عمـل می‌شـوند. اعضـای خـانواده گیرنـده‌های تشخیص الگو هدف‌های بالقوه ادجوان‌ها هسـتند. این دسـته شـامل TLRs، NLRs، RLRs و CLRs هستند (Awate et al. 2013).



شکل ۱- مکانیسم عمل ادجوان‌ها در برانگیختن پاسخ ایمنی اکتسابی به آنتی‌ژن‌های واکسن (Aiyer et al. 2013).

انواع ادجوان‌ها

ادجوان‌ها بر اساس منشأ، سـازوکار عملکـردی، و خصوصیات فیزیکوشیمیایی به گروه‌های متفـاوتی تقسیم‌بندی می‌شوند:

۱- ادجوان‌های نمک معـدنی: معمـول‌تریـن نـوع ادجوان با ایجاد پاسخ‌های Th2 قوی هستند ماننـد نمک آلوم.

۲- ساپونین (saponin): یک گلیکوپروتئین طبیعی است که به‌طور قابل ملاحظه‌ای میزان آنتی‌ژنیسیته واکسن را افزایش می‌دهد.

۳- ادجوان‌های امولسـیون روغنـی ماننـد ادجـوان نـاقص فرونـد و ام اف ۵۹ (MF59) کـه بـر پایـه نامحلول بودن مواد آلی در مـواد غیرآلـی طراحـی می‌شوند و پاسخ‌های کمپلکس سازگاری بـافتی را القا می‌کنند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

۴- لیپوزوم‌ها و آرکئوزوم‌ها: لیپوزوم‌ها وزیکول‌هایی مرکب از کلسترول و فسفولیپید هستند که هم به‌عنوان ادجوان و هم به‌عنوان سامانه‌های تحویلی آنتی‌ژن‌ها و ادجوان‌ها در نظر گرفته می‌شوند و ایمنی هومورال را تحریک می‌کنند. آرکئوزوم‌ها وزیکول‌هایی هستند که از لیپیدهای قطبی آرکی (آرکی باکتر) تهیه شده و آنتی‌ژن موردنظر را به سمت هدف خاصی هدایت می‌کنند.

۵- ذره شبه‌ویروس (virus like particle; VLP): اغلب برای آن دسته از بیماری‌های ویروسی به کار می‌رود که به‌طور سریع و مکرر در بدن گسترش پیدا می‌کنند تا بتواند هر چه سریع‌تر آنتی‌ژن‌های سطحی آنها را بیان کند. مانند ایدز، آنفلوانزا و کرونا. حامل های ویروسی بسیار موثر و مفید هستند اما اثرات جانبی شدیدی دارند مثل ایجاد پاسخ ایمنی و جهش‌زایی که کاربرد آن‌ها محدود می‌شود.

۶- پروتئین‌های عامل: برای آن دسته که خود عامل بیماری به‌تنهایی نتواند سامانه ایمنی را تحریک کند.

۷- توکسین‌ها: برای آن دسته از عوامل میکروبی استفاده می‌شود که بیماری‌های اپی‌تلیالی ایجاد می‌کنند.

۸- پروتئین‌های ناقل: ناقل‌های پروتئینی با اتصال به آنتی‌ژن‌ها ایمنی‌زایی آن‌ها را تقویت می‌کنند.

۹- مشتقات کمپلمان: اجزا سیستم کمپلمان پستانداران مانند C3d ادجوان‌های موثری برای تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی هستند که با اتصال به آنتی‌ژن‌های بیگانه آن‌ها را برای گیرنده‌های آنتی‌بادی و سلول‌های ایمنی علامت‌دار می‌کنند.

۱۰- ریزذرات یا نانوپارتیکل‌ها: با اتصال آنتی‌ژن به ریزذرات پلیمری میزان جذب آنتی‌ژن توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن افزایش می‌یابد. نانوذرات غیرارگانیک، نانوطلاها و نانولوله‌های کربنی سمیّت کمی دارند و خواص متفاوتی را دارا هستند که آن‌ها را برای انتقال سلولی مناسب می سازد. این خواص شامل، سازگاری زیستی خوب، قابلیت عامل‌دار کردن آنها، در دسترس بودن و توانایی رساندن به مولکول هدف است. نانولوله های کربنی یکی از انواع نانوحامل‌ها هستند که قادرند مولکول‌های زیستی شامل پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و دیگر مولکول‌های کوچک که با اتصال کوالانسی و یا غیرکووالانسی به سطحشان متصل می‌شوند را به داخل سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های مختلف منتقل کنند.

یکی از امتیازات کلیدی نانولوله‌های کربنی در

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

حوزه مهندسی زیست پزشکی (biomedical) توانایی آن‌ها برای عبور از انواع مختلف غشاهای سلولی به‌صورت غیرفعال است که به دنبال مکانیسم جابجایی که مکانیسم سوزنی نامیده می‌شود، انجام می‌شود و نیز استفاده از آن‌ها به‌عنوان حامل برای مولکول‌های گوناگون جهت تشخیص و درمان است. ایده اساسی برای استفاده از نانولوله‌های کربنی در رساندن واکسن به‌صورت اتصال یک آنتی‌ژن بدون از دست دادن ساختار فضایی آن به نانولوله است، بنابراین یک پاسخ آنتی‌بادی با اختصاصیت مناسب را ایجاد می‌کند. نکته مهم این است که همراهی نانولوله با آنتی‌ژن ایمنی‌زایی ذاتی ندارد و پاسخ ایمنی برای آنتی‌ژن ایجاد می‌شود.

۱۱- کمپلکس‌های محرک ایمنی (immune stimulating complexes; ISCOMs) محتوی ساپونین، لیپیدها، کلسترول و آنتی‌ژن هستند و با برهمکنش آبگریز بین سه ترکیب اول، کنار هم نگه داشته می‌شوند. آنتی‌ژن‌های آب‌دوست درون این کمپلکس جای می‌گیرند. این ترکیبات تنظیم‌کننده‌های سامانه ایمنی هستند.

۱۲- ادجوان‌های باکتریایی: پپتیدوگلیکان دیواره سلولی یا لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌های گرم منفی با وجود این‌که ایمنوژن نیستند، پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های همراه را افزایش می‌دهند. فعالیت این ادجوان از مسیر فعال‌سازی گیرنده‌های TLRs تأثیر می‌پذیرد.

۱۳- ادجوان‌های ژنتیکی مانند الیگونوکلئوئیدها که بر پایه موتیف‌های CPG غیرمتیله طراحی می شوند.

۱۴- ترکیبات کاتیونیک: حامل‌های کاتیونی، لیپیدها و پلیمرها هم از دسته ترکیباتی هستند که به‌عنوان ادجوان مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما این ترکیبات می‌توانند برای سلول سمّی باشند و احتیاج به تغییراتی جهت کاهش سمیّت دارند.

۱۵-ادجوان‌های ایمونولوژیک: با همراهی آنتی‌ژن با ادجوان‌های ایمنی پاسخ‌های ایمنی بهتری ایجاد می‌شود زیرا ادجوان‌های ایمنی به‌عنوان عامل تحریک‌کننده ایمنی عمل می‌کنند و ایمنی‌زایی آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند. لذا بهینه شدن ایمنی‌زایی واکسن‌های نسل جدید که مزیت‌های مهمی نسبت به واکسن‌های زنده و غیرفعال متداول دارند، نیازمند استفاده از ادجوان‌های زیستی است. این ترکیبات تنظیم‌کننده سامانه ایمنی شامل کمپلکس‌های محرک ایمنی، توالی‌های نوکلئوتیدی که قابلیت آنتی‌ژنی نیز دارند و پروتئین‌های محرک سامانه ایمنی مانند سایتوکاین‌ها هستند. سایتوکاین‌ها شامل

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها به‌ویژه IL-12 و پروتئین‌های محرک سامانه ایمنی مانند هموکینین هستند. این پروتئین‌ها، القاکننده و تنظیم‌کننده ایمنی سلولی و ایمنی هومورال هستند. این گروه جدیدترین ادجوان‌های مورد مطالعه بوده و خود یک القاکننده و تنظیم‌کننده ایمنی سلولی و ایمنی هومورال هستند.

۱۶- ادجوان‌های بیولوژیکی (ادجوان‌های زیستی): این پروتئین‌ها، پروتئین‌های موجود در بدن میزبان هستند که برای محافظت بدن علیه برخی از عوامل بیماریزا تحت عنوان پپتیدهای دفاع میزبانی وارد عمل می‌شوند. شاخص این دسته از پپتیدها، پروتئین‌های Mx است که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند (Kodihalli et al. 1997; Lima et al. 2004; Wang et al. 2011).

ادجوان‌های زیستی

ادجوان‌های زیستی ادجوان‌هایی هستند که چندین مسیر انتقال پیام داخلی را فعال می‌کنند و بررسی توان تحریک و القا سامانه ایمنی توسط آن‌ها، پایه تحقیقات نوین در زمینه پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی و ارتقا سطح سلامت عمومی است. با توجه به اینکه استفاده از یک ادجوان مناسب برای افزایش کارآمدی بسیاری از واکسن‌ها از جمله واکسن‌های کشته و واکسن‌های دی.ان.ای اجتناب‌ناپذیر است و به‌دلیل عوارض جانبی متعدد ایجادشده با ادجوان‌های سنتتیک و شیمیایی، امروزه تلاش برای معرفی ادجوان‌های زیستی و همچنین استفاده از این ادجوان‌ها به‌ویژه در واکسن‌های غیرفعال و واکسن‌های نسل جدید گسترش یافته است و مطالعات زیادی در این زمینه در حال انجام است. در سال‌های اخیر ادجوان‌های زیستی مختلفی مورد مطالعه قرار گرفتند که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند (Caplan et al. 2002, Chen et al. 2012, Haller et al. 2007, Kobiyama et al. 2013).

ابرخانواده دینامین‌ها (dinamines)

امروزه استفاده از پپتید های دفاع میزبانی (host dedfence peptids; HDP) به‌عنوان ادجوان‌های زیستی مورد مطالعه قرار گرفته است. این ادجوان‌ها به‌ویژه برای استفاده در واکسن‌های دی.ان.ای مورد بررسی قرار گرفته اند. از جمله این پپتیدها دینامین‌ها هستند. دینامین‌ها شامل کلاس پروتئین‌های G یا GTPaseها (هیدرولازهایی که گوانوزین تری فسفات (GTP) را به گوانوزین دی فسفات (GDP) و فسفات کاتالیز می‌کنند)، هستند که عملکردهای ضروری در فرآیندهای سلولی متکی به بازسازی غشاء

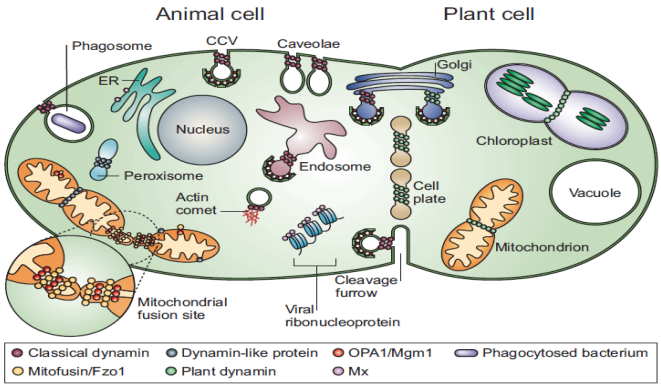
[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

دارند (Praefcke et al. 2004). علاوه‌بر دینامین‌های طبقه‌بندی‌شده تعدادی از پروتئین‌های وابسته به دینامین از قبیل پروتئین‌های Mx (Haller et al. 2007)، خانواده GBP/atlastin (Prakash et al. 2000)، پروتئین‌های شبه‌دینامین باکتریایی (bacterial dinamin like proteins; BDLPs) (Low et al. 2006) و EHD ATPasها به این خانواده اختصاص داده شده است (شکل ۲) (Daumke et al. 2007; Praefcke et al. 2004; Bourne et al. 1991; Schweins et al. 1994).

علاوه‌بر یک دامنه GTPase (G) بزرگ در ناحیه N انتهایی شامل حدود ۳۰۰ اسید آمینه، این اعضا به‌طور معمول دو دامنه اضافی دارند: دامنه میانی (MD) و دامنه GTPase effector (GED) که برای الیگومریزاسیون و تحریک فعالیت GTPase حداقل در بسیاری از اعضا از قبیل دینامین‌ها و پروتئین‌های Mx ضروری است (Kochs et al. 2002; Ramachandran et al. 2007). دیگر اعضای ابرخانواده همچنین دارای دامنه های اضافه دیگری به‌صورت انفرادی برای اعمال سلولی اختصاصی شان هستند (Praefcke et al. 2004).

اولین دستاورد از عملکرد دینامین به مطالعه‌ای که حدود ۴۰ سال پیش بر روی *Drosophila melanogaster* انجام شد، برمی‌گردد که در اثر موتاسیون‌هایی در یک ژن ساده، یک فلجی حساس به حرارت به‌صورت فنوتیپی را نشان داد که از آن موقع به بعد Shibire نام گرفت (Grigliatti et al. 1973). در مطالعه‌ای دیگر، در حدود ۲۰ سال پیش، دینامین از مغز گوساله به‌عنوان یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول (MAP) جداسازی، تخلیص شد و نام‌گذاری شد. بعدها همین گروه از پژوهشگران ثابت کردند که دینامین فعالیت GTPase تحریک‌شونده به‌وسیله میکروتوبول دارد (Shpetner et al. 1992).



شکل ۲- اعضای ابرخانواده دینامین و جایابی داخل سلولی آنها (Praefcke et al. 2004).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

بلافاصله پس از تخلیص دینامین مغز گوساله، دینامین مغز موش (Rat) کد شده به‌وسیله cDNA جداسازی شد (Obar et al. 1990). آنالیزهای بعدی نشان داد که این cDNA دارای ۸۱ درصد تشابه توالی با Shibire است که یک نقش عملکردی سراسری برای دینامین‌های مغز نشان داد (Chen et al. 2012; Van der Bliek et al. 1991). در اواسط دهه ۱۹۹۰ هنگامی که چندین ژن رمزشده برای دینامین جداسازی شدند، مشخص شد که دینامین اختصاصی نورون نیست و ایزوفرم های مختلفی دارد که در بافت‌های دیگر هم توزیع شده‌اند (Urrutia et al. 1997). همچنین مطالعات روی عملکرد دینامین‌ها نشان داد که دینامین‌ها نه‌تنها در آندوسیتوز وابسته به کلاترین (CME) نقش ایفا می‌کنند، بلکه همچنین در بسیاری از حوادث بدشکل‌شدن غشایی از قبیل جوانه‌زدن کاوئولی، فاگوسیتوز و شکل‌گیری Podosome و نیز در بازآرایی اکتین و سیتوکینز دخیل هستند (Gold et al. 1999; Ochoa et al. 2000; Orth et a. 2003; Van Dam et al. 2002). در سال‌های اخیر، به‌دلیل ساختار این پپتید ها و همچنین عملکردشان، استفاده از آنها به‌عنوان ادجوان‌های زیستی به‌شدت مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعات نشان می‌دهند که این پپتیدها بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی قابلیت القای پاسخ‌های ایمنی واکسن‌ها و تثبیت این پاسخ‌ها را دارند (Pulendran et al. 2021).

پروتئین‌های Mx

پروتئین‌های Mx از دسته پپتیدهای دفاع میزبانی واسطه‌های کلیدی پاسخ ضدویروسی ذاتی القاشده به‌وسیله اینترفرون در مهره‌داران هستند (Haller et al. 2007). زمان این کشف به مطالعات ژنتیکی روی مقاومت ارثی موش‌ها به ویروس‌های آنفلوانزا به حدود ۴۰ سال پیش برمی‌گردد (Roman et al. 1926).

پروتئین‌های Mx در سلول‌های تیمار شده با اینترفرون ۱ و یا سلول‌های آلوده‌شده به ویروس به مقدار زیاد تجمع یافته و متراکم می‌شوند. بیان این پروتئین مقاومت زیاد نسبت به ویروس‌های آنفلوانزا را القاء می‌کند. اگرچه مکانسیم دقیق مقاومت القاشده توسط پروتئین Mx هنوز مشخص نیست (Kochs et al. 2002, Soleimani et al. 2015).

خاصیت ضدویروسی پروتئین‌های Mx متفاوت است و تحت تأثیر جایابی داخل سلولی پروتئین‌های انفرادی قرار می‌گیرد. به‌علاوه چندین گزارش از تقابل مستقیم پروتئین‌های Mx و اهداف مختلف ویروسی وجود دارد. پروتئین‌های

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

Mx در هسته تجمع پیدا می‌کنند که محل نسخه برداری و تکثیر ارتومیکسوویروس‌ها (Orthomyxoviruses) است. در این محل این پروتئین‌ها به‌طور اولیه از نسخه‌برداری ویروس آنفلوانزا احتمالا از طریق تقابل Mx1 موشی و زیرواحد PB2 پلیمراز ویروس آنفلوانزا جلوگیری می‌کنند (Stranden et al. 1993). بر اساس مطالعات انجام شده برای مطالعه تأثیرات پروتئین‌های Mx به‌عنوان ادجوان به‌ویژه برای استفاده در واکسن‌های دی.ان.ای، مشخص شد که پروتئین‌های Mx توانایی القای سیستم ایمنی همراه با واکسن‌های دی.ان.ای را دارند (Soleimani et al 2017; Soleimani et al. 2015; Soleimani et al. 2015)

پروتئین‌های متصل به گوانیلات (GBPs)

پروتئین‌های متصل به گوانیلات یک گروهی از پروتئین‌های ضدویروسی هستند که به‌وسیله اینترفرون‌ها القاء می‌شوند. برخلاف پروتئین‌های Mx، GBPs اغلب در پاسخ ایمنی ناشی از اینترفرون گاما برانگیخته می‌شوند و طیف ضدویروسی و اثرگذاری متفاوتی نسبت به پروتئین‌های Mx دارند (Praefcke et al. 2004). تاکنون ۷ نوع GBP در انسان یافت شده است. GBP1 و GBP2 در اصل در عصاره فیبروبلاست‌های انسان که در معرض اینترفرون‌ها قرار گرفته بود، تشخیص داده شد که بیشتر به وسیله اینترفرون گاما بروز می‌یابد (Vestal et al. 2010).

در فعالیت ضدویروسی، GBP1 انسانی باعث مقاومت به VSV و ویروس آنسفالومیوکاردیت (EMCV) می‌شود، اگرچه اثر بازدارندگی ویروس‌های هدف توسط GBP1 نسبت به MxA انسانی بسیار ضعیف‌تر است (Anderson et al. 1999; Praefcke et al. 2004). در مجموع GBP1 همچنین یک عملکرد آنتی پرولیفراتیو (anti prolifrative) در سلول‌های اپی‌تلیال دارد (Guenzi et al. 2001). با مطالعات ساختمانی GBP1 انسانی، اطلاعات ارزشمندی درباره ابرخانواده دینامین به‌دست آمده است اما به علت وابستگی دور نسبت به دینامین‌ها و پروتئین‌های Mx، برای توضیح مکانیسم عملکردی دینامین و MxA کافی نیستند. امروزه استفاده از این پپتیدها به‌دلیل اثرات ضدویروسی آنها در واکسن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است (Reed et al. 2020).

پروتئین‌های شبه دینامین باکتریایی

اگر چه اعضای خانواده دینامین فقط در یوکاریوت‌های چند سلولی حضور دارند، مشخص

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

شده است که بسیاری از باکتری‌ها نیز دارای ژن‌های فرضی هستند که پروتئین‌هایی به نام پروتئین‌های شبه‌دینامین (DLPs) رمز می‌کنند که شامل دومین‌های G، MD و GED هستند (Van der Bleik. 1999).

مطالعات نشان داده‌اند که BDLP در اطراف لیپوزوم‌ها در حضور GMP-PNP الیگومریزه شده و فعالیت GTP-آزی مشابه اعضای ابرخانواده دینامین دارد. به نظر می‌رسد که جایابی سلولی BDLP به‌طور عمده در سطح سلول بوده و BDLP به تشکیل الگوهای نشان‌گذاری‌شده گرایش دارد. باید به این نکته نیز توجه داشت که BDLP دارای یک شکل مونومریک در غیاب نوکلئوتید در محلول است و اتصال به GDP می‌تواند باعث پیشرفت هومودیمریزاسیون آن شود. در هر دو ساختمان بدون نوکلئوتید و متصل به GDP، مولکول‌های BDLP در کریستال از طریق دومین‌های G تشکیل دیمر می‌دهند و دومین G ناحیه N انتهایی ساختمان کروی دارد (Low et al. 2006).

پروتئین‌های EHD

این پروتئین‌های یوکاریوتی در آندوسیتوز وابسته به کلاترین نقش دارند (Shao et al. 2002) و از آندوزوم‌ها بازیافت می‌شوند (Caplan et al. 2002).

EHDs دارای ۴ عضو (EHD1-4) در پستانداران و یک عضو در *Caenorhabditis elegans*، *D. melanogaster* (*درزوفیلا ملانوگاستر*) و بسیاری از انگل‌های یوکاریوتی است. EHD2 موشی (mEHD2) میل اتصال پایینی به نوکلئوتیدها دارد و قادر به تشکیل PIP2 یا لیپوزوم‌های PS در خارج از بدن و تشکیل ساختمان‌های حلقه‌ای شکل اطراف توبول‌های لیپید است. همچنین یک فعالیت ۸ برابری تحریک هیدرولیز ATP در حضور Folch اشباع (چربی‌های به‌دست آمده از مغز گاو) یا لیپوزوم‌های PS دارد. ساختمان کریستالی mEHD2 متصل به یک AMP-PNP در سال ۲۰۰۷ مشخص شد (Daumke et al. 2007).

mHD2 دارای یک دامنه N انتهایی متصل به نوکلئوتید است که به‌دنبال یک دامنه کروی و یک دامنه C انتهایی EH در ارتباط با موتیف‌های NPF (Asn-Prophe) در پروتئین‌های مرتبط با آندوسیتوز قرار دارد. یک الیگومر mEHD2 شامل ۲۰ دیمر بدون دامنه‌های EH می‌تواند ساخته شود (Daumke et al. 2007). این پروتئین‌ها نیز کاندید استفاده به‌عنوان ادجوان زیستی در واکسن‌ها هستند (Liang et al. 2020).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

هموکینین‌ها

هموکینین (HK-1) از خانواده پروتئینی تاچی کینین است و از ژن *TAC4* رمزدهی می‌شود. این پروتئین در بافت‌های عصبی، طحال، دستگاه تنفسی و مجرای تنفسی فوقانی پستانداران و پرندگان رونویسی و بیان می‌شود (Song et al. 2012). بیشتر مطالعات بر نقش آن در تنظیم سامانه ایمنی تاکید دارند و به‌عنوان یک فاکتور رشد و یا القاکننده فاکتور رشد در تکثیر و تمایز سلول‌های B اولیه معرفی می‌شود. این پروتئین هم‌چنین در تکامل سلول‌های T نیز نقش دارد (Chen et al. 2012; Grassin-Delyle et al. 2011; Song et al. 2012; Wang et al. 2010; Zhang et al. 2003). مطالعات نشان داده است HK-1 دارای گیرنده‌های مختلف بر روی سلول‌های متفاوت است و گیرنده‌های آن در ریه‌های انسان به میزان زیادی وجود دارد (Wang et al. 2010; Zhang Y et al. 2003).

پروتئین HK-1 روی گیرنده‌های سطح سلول‌های B (BCR) اثر می‌گذارد و نقش کلیدی در فعال کردن این سلول‌ها دارد (Lupfer et al. 2013). پروتئین HK-1 سلول‌های B را به سلول‌های فولیکولار و سلول‌های مرکز زایا (germinal center) تمایز می‌دهد به همین دلیل در تولید سلول‌های B خاطره که عمر طولانی داشته و پایدارند، اهمیت زیادی دارد. این پروتئین به‌عنوان یک کوفاکتور برای سلول‌های B خاطره عمل کرده و سبب تکثیر و تمایزآن‌ها و تولید آنتی‌بادی می‌شود (Grassin-Delyle et al. 2011; Wang et al. 2010). HK-1 دارای یک موتیف اسیدآمینه‌ای کاملا حفظ شده است که در ناحیه انتهای کربنه آن قرار دارد. عملکرد خاص این پروتئین در تنظیم سامانه ایمنی را به توالی Arg-Ser-Thr-Arg-Gln-Phe-Tyr-Gly-Leu-Met نسبت می‌دهند (Song et al. 2012).

در مطالعه Chen و همکاران از HK-1 به‌عنوان ادجوان برای ارزیابی پاسخ‌های ایمنی علیه ویروس هپاتیت B استفاده شده است. نتایج این بررسی بیانگر این است که این پروتئین موجب افزایش قابل ملاحظه ایمنی هومورال و ایمنی سلولی شده و میزان IgG تولیدشده علیه آنتی‌ژن اصلی به مراتب بیش‌تر از واکسیناسیون بدون ادجوان است (Chen et al. 2012). اثر HK-1 برای افزایش پاسخ‌های ایمنی علیه دی.ان.ای واکسن هپاتیت B بررسی و نشان داده شده است که این سایتوکاین توان القا هر دوی پاسخ‌های هومورال و سلولی علیه این ویروس را دارد (Testa et al. 2012). سایتوکاین HK-1 فعالیت‌های خود را از

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

چندین مسیر انتقال پیام داخلی مانند تحریک لیپوپلی‌ساکارید، پیوند متقاطع BCR و افزایش سطح لیگاند CD40 پیش می‌برد (Grassin-Delyle et al. 2011). این مسیرها سبب تکثیر و پایداری سلول‌های B می‌شوند. افزایش پاسخ‌های ایمنی با استفاده از ادجوان‌های زیستی به‌دلیل ایجاد پیام‌های کمک تحریکی برای هدایت لنفوسیت‌ها به سمت پاسخ ایمنی و ترشح فاکتورهای محرک مانند اینترلوکین است که بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها تأثیر می‌گذارد. افزایش ترشح IL-21 یکی دیگر از مسیرهای انتقال پیام داخلی پروتئین HK-1 است که سبب تکثیر لنفوسیت‌های T فولیکولاری می‌شود (Chen et al. 2012). این سلول‌ها نوعی CD4+T هستند که ایمنی هومورال را در واکنش علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی فعال می کنند. در ارائه یک ادجوان زیستی باید علاوه‌بر سازوکار عملکردی، به محل اثر و میزان اثرات جانبی آن نیز توجه کرد. سایتوکاین HK-1 اغلب در بافت‌های غیرعصبی مانند بافت‌های تنفسی و بافت‌های عروقی خونی بیان می‌شود و هم‌خوانی محل اثر آن با ویروس‌هایی مثل ویروس آنفلوانزا می‌تواند به افزایش سطح ایمنی و محافظت در برابر ویروس منجر شود (Chen et al. 2012; Song et al. 2012).

در یک پژوهش اثر HK-1 بر ایجاد پاسخ‌های ایمنی القاشده علیه ویروس آنفلوانزا بررسی شد. داده‌های این پژوهش بیانگر این هستند که HK-1 به‌عنوان یک اجوان مولکولی پاسخ‌های ایمنی هومورال و خاطره قوی در ایمن‌سازی علیه آنفلوانزا القا می‌کند. این سایتوکاین به میزان زیاد در شش‌ها بیان می‌شود و چون برای میزبان بیگانه نیست هیچ‌گونه واکنش التهابی ایجاد نمی‌کند و مانند بسیاری از ادجوان‌های غیرزیستی سبب بروز واکنش‌های التهابی ناخواسته موضعی، حساسیت و واکنش‌های شدید سیستمیک، شوک آنافیلاکسی، سمیت شیمیایی برای بافت‌های بدن و واکنش‌های متقاطع با آنتی‌ژن‌های بافتی میزبان نمی‌شود (Sadeghi et al. 2014).

ادجوان‌های ایمونولوژیک

بهینه شدن ایمنی‌زایی واکسن‌های نسل جدید که مزیت‌های مهمی نسبت به واکسن‌های زنده و غیرفعال متداول دارند، نیازمند استفاده از ادجوان‌های ایمونولوژیک است. تکوین یک واکسن موثر در مقابل بیماری‌های عفونی نیاز به یک آنتی‌ژن مناسب یا یک محرک ایمنی دارد که قادر باشد پاسخ ایمنی را در مقابل عوامل خارجی و خطرزا افزایش دهد و میزبان را برای مقابله با

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

عفونت آماده کند. پیشرفت در زمینه تولید واکسن‌های موثر و سالم با کاهش دوز آنتی‌ژن و ادجوان‌های ایمونولوژیک نیازمند طراحی هوشمندانه سیستم‌های حامل آنتی‌ژن و ادجوان است. یک چالش اصلی برای این نوع از درمان‌ها یافتن یک سیستم حامل مناسب برای مولکول‌های تحریک‌کننده ایمنی است که بتوانند پاسخ ایمنی در مقابل عفونت‌ها را افزایش دهند (Rashid et al. 2013). توسعه ابزارهای تحلیلی جدید این امکان را فراهم می‌کند که درک عمیق‌تری از سازوکارهای ادجوان‌ها در القا پاسخ ایمنی قوی داشته باشیم. بنابراین ادجوان‌های جدید با این رویکرد طراحی می‌شوند که خود یک القاکننده پاسخ ایمنی باشند و ایمنی را در مسیر تحریک هر دو نوع ایمنی سلولی و ایمنی هومورال پیش ببرند (Soleimani et al. 2015).

هدف از استفاده از ادجوان‌های ایمونولوژیک، افزایش دادن، سرعت بخشیدن و طولانی کردن پاسخ ایمنی اختصاصی به سمت پاسخ مطلوب به آنتی‌ژن واکسن است. مزیت‌های استفاده از ادجوان‌های ایمنی شامل افزایش دادن ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌ها، تغییر طبیعت پاسخ ایمنی، کاهش مقدار آنتی‌ژن مورد نیاز برای ایمنی‌زایی موفق و کاهش دفعات تقویتی و بهبود پاسخ ایمنی در واکسن‌ها است. ادجوان‌های ایمنی یا سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند، یا حامل هستند و برخی هر دو خاصیت را دارا هستند. بیش از یک ادجوان ایمنی می‌تواند در محصول نهایی واکسن و به‌صورت ترکیبات مختلف حضور داشته باشد. می‌توان تغییراتی را در واکسن‌های از قبل ساخته شده اعمال کرد تا پاسخ ایمنی را افزایش دهد یا سلامتی آن را بهبود بخشد. به‌عنوان مثال، در موارد و شرایط خاص مثل واکسن‌های آنفلوانزای پاندمیک وارد کردن یک ادجوان ایمنی می‌تواند سبب کاهش مقدار آنتی‌ژن مورد استفاده شود که این تغییرات شامل اضافه کردن یک یا چند نوع ادجوان ایمنی (جدید یا مرسوم) افزایش مقدار ادجوان‌های ایمنی یا کاهش یا برداشت یک یا چند نوع ادجوان ایمنی (بدون جایگزینی)، جایگزینی یک یا چند نوع ادجوان ایمنی است. فناوری‌هایی که از ادجوان‌های ایمنی به‌منظور افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌ها استفاده می‌کنند به‌عنوان یکی از ده تکنولوژی برتر که بر روی سلامت جهانی تأثیر مهمی دارند شناخته شده اند. در سال‌های اخیر اهمیت عملکرد و پاسخ‌های ایمنی ذاتی به علت کشف گیرنده‌های شناساگر الگو، بیش از پیش معلوم و مورد توجه قرار گرفته است. گیرنده‌های شناساگر الگو در غشای سیتوپلاسمی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

و یا آندوزومی اکثر سلول‌ها و به‌ویژه سلول‌های سیستم ایمنی از جمله لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندرتیک وجود داشته و قادرند الگوهای مولکولی وابسته به عوامل بیماریزا و یا الگوهای مولکولی وابسته به آسیب های بافتی را شناسایی کنند. به‌دنبال میانکنش لیگاند-گیرنده مسیرهای انتقال پیام‌رسانی درون سلولی فعال شده که منجر به ترشح سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و دیگر میانجی‌های التهاب‌زا و تحریک و تکوین پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی می‌شود که ترشح آنتی‌بادی‌ها، سایتوکاین‌ها و در نهایت ایمنی خاطره‌ای را به دنبال خواهد داشت. انواع مختلفی از گیرنده‌های شناساگر الگو قادرند با انواعی از لیگاندهای اختصاصی واکنش داده و منجر به پاسخ‌های ایمونولوژیک شوند. از میان آن‌ها، گیرنده‌های شبه تول (toll like) قادرند طیف گسترده‌ای از ساختارهای مولکولی میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها را شناسائی کرده و نقش موثری را در آغاز پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تکوین پاسخ‌های ایمنی اکتسابی القا کنند (Weiner et al. 1997, Testa et al. 2012).

این ترکیبات تنظیم‌کننده سامانه ایمنی شامل کمپلکس‌های محرک ایمنی، توالی‌های نوکلئوتیدی که قابلیت آنتی‌ژنی نیز دارند و پروتئین‌های محرک سامانه ایمنی مانند سایتوکاین‌ها هستند. سایتوکاین‌ها فاکتورهای تحریک‌کننده کلون لنفوسیت ماکروفاژ هستند که به‌طور مستقیم ایمنی را از مسیرهای Th1 و Th2 یا تحریک ایمنی ذاتی پیش می‌برند. این پروتئین‌ها، القاکننده و تنظیم‌کننده ایمنی سلولی و ایمنی هومورال هستند و سه نقش عمده شامل تکثیر و تمایز سلول‌های B، تغییر ایزوتایپی و بلوغ و تمایل آنتی‌بادی‌ها را در پاسخ ایمنی ایفا می‌کنند. فعالیت این پروتئین‌های تنظیم‌کننده سامانه ایمنی از مسیر فعال‌سازی TLR تأثیر می‌پذیرد. خانواده پروتئینی TLR نخستین بار در درزوفیلا کشف شده و تاکنون هویت تعدادی از آنها تعیین شده است. برآورد شده پستانداران ۱۳ تا ۱۵ نوع TLR دارند که در سطح غشا داخل سلولی DCها (dendritic cells)، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها بیان می‌شوند و لیگاندهای لیپیدی و یا اسیدهای نوکلئیک را از ناحیه حفظ شده آنها شناسایی می‌کنند. پیام‌رسانی TLR، برای فعال‌سازی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی ضروری است. پیام‌های TLR توان و ظرفیت عرضه آنتی‌ژن در DCها را افزایش داده و آبشارهای چند پیامی را فعال می‌کنند (Rashid et al. 2018).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

TLRها به‌طور اختصاصی بر روی DCهـا عمـل کرده و با افزایش تحویل آنتی‌ژن به APCها سبب هـدایت آن بـه سـمت مولکول‌هـای MHCI و MHCII و تولیـد بیشـتر اینترفـرون‌هـا و سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند. اینترفـرون نـوع I القاکننـده ایمنـی بـا تحریـک DC و مشـارکت آنتی‌ژن‌های MHC است که DCها را قادر به فعال کـردن سـلول‌های B مـی‌کنـد (Kobiyama et al 2013; Rashid et al. 2018). در مطالعـه Khan و همکاران در سـال ۲۰۱۴ از IL-23 و IL-12 بـرای افزایش پاسخ‌های ایمنی علیه آنفلوانزا استفاده شده اسـت. ایـن اینترلـوکین‌هـا سـبب افـزایش میـزان آنتی‌بادی‌های دستگاه تنفسی علیه ویروس آنفلوانزا و بـه‌دنبال آن کـاهش ویـروس در ایـن ناحیـه می‌شوند. استفاده از آن‌ها به‌طور قابل تـوجهی بـه کم شدن مقدار واکسن موردنیاز برای محافظت در برابـر بیمـاری منجـر شـده اسـت (Khan et al. 2014).

نتیجه‌گیری

یکی از مهمترین دغدغـه هـای پژوهشـگران در صـنعت واکسن‌سـازی در دنیـا، میـزان اثرگـذاری واکسن‌ها است. این موضوع به خصوص در مـورد واکسن‌های کشته و واکسن‌های نسل جدید به‌ویژه واکسـن‌های ژنـی، بـه‌دلیل اینکـه امکـان تکثیـر میکروارگانیسم زنده در این واکسن‌ها وجود ندارد و آنتی‌ژنیسیته پایینی دارنـد، دو چنـدان می‌شـود. بنابراین، طراحی راهکارهایی برای افزایش میـزان اثرگذاری این واکسن‌ها بسیار حایز اهمیت اسـت. یکـی از مهمتـرین ایـن راهکارهـا اسـتفاده از ادجوان‌ها است که بتوانند باعـث افـزایش کـارایی واکسن‌ها و همچنین ماندگاری اثرگذاری واکسن‌ها شوند.

در روند آغاز پاسخ‌های ایمنی اکتسـابی و القـاء آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، اسـتفاده از عـواملی کـه سبب افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن می‌شـوند، بـدون آنکه اثرات جانبی برای میزبان دربر داشته باشـند، یـک ایـده نـوین بـرای ارتقـا سـطح توانمنـدی واکسن‌های غیرفعال و نسل جدید واکسن‌ها است. این عوامل تحت عنوان ادجوان نقش قابل توجهی در افزایش کارایی واکسن برای مقابله بـا بیمـاری مـوردنظر دارد. مکانیسـم عمـل ادجوان‌هـا بسـیار متنوع است و از راهکارهای مختلفـی بـرای بـروز اثراتشـان اسـتفاده می‌کننـد. بـه‌عنوان مثـال ادجوان‌هـایی مثـل آلـوم و امولسـیون هـای مثـل MF59® به‌عنوان سیستم‌های عرضه عمل می‌کنند به گونه‌ای که با ایجاد محل‌هایی، آنتی‌ژن‌ها را در محل تزریق به دام مـی‌اندازنـد و بـه‌منظور تـداوم

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

تحریک سیستم ایمنی باعث می‌شوند که عرضه آنتی‌ژن به آهستگی انجام شود. در حال حاضر گروه‌های مختلفی از ادجوان‌ها شناخته شده‌اند و در واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ادجوان‌ها شامل انواع ادجوان‌های سنتی و ادجوان‌های جدید مولکولی هستند.

با توجه به اینکه استفاده از یک ادجوان مناسب برای افزایش کارآمدی بسیاری از واکسن‌ها از جمله واکسن‌های کشته و واکسن‌های دی.ان.ای اجتناب‌ناپذیر است و به‌دلیل عوارض جانبی متعدد ایجادشده با ادجوان‌های سنتتیک و شیمیایی، امروزه تلاش برای معرفی ادجوان‌های زیستی و همچنین استفاده از این ادجوان‌ها به‌ویژه در واکسن‌های غیرفعال و واکسن‌های نسل جدید گسترش یافته و مطالعات زیادی در این زمینه در حال انجام است. انواع مختلفی از ادجوان‌های زیستی در حال حاضر توسط پژوهشگران مختلف مورد مطالعه قرار گرفتند. از این ادجوان‌ها می‌توان به ادجوان‌هایی مثل، دینامین‌ها، پروتئین‌های Mx، پروتئین‌های متصل به گوانیلات، پروتئین‌های شبه دینامین باکتریایی، پروتئین‌های EHD، هموکینین‌ها و ادجوان‌های ایمونولوژیک اشاره کرد.

مطالعات متعدد در این زمینه نشان می‌دهند که ادجوان‌های زیستی به‌ویژه پپتیدهای دفاع میزبانی اثرات ادجوانی مناسبی دارند و به‌ویژه می‌توانند در واکسن‌های ژنی یا دی.ان.اِ واکسن‌ها مورد استفاده قرار گیرند. از بین این پپتیدهای دفاع میزبانی پروتئین‌های Mx و همچنین هموکینین‌ها نتایج بسیار مطلوبی در این زمینه دارند که در مطالعاتی این نتایج مورد تایید قرار گرفته است. نکته مهم در استفاده از این پپتیدهای دفاع میزبانی به‌عنوان ادجوان این است که این ترکیبات علاوه‌بر ارائه خواص ادجوانی، با تحریک سیستم ایمنی ذاتی و اینترفرون‌ها خاصیت ضدویروسی دارند و می‌توانند به‌طور ویژه علیه بسیاری از ویروس‌ها وارد عمل شوند. از دیگر ادجوان‌های زیستی که در مطالعات متعدد، نتایج مناسب به همراه داشتند می‌توان از ادجوان‌های ایمونولوژیک نام برد. این ادجوان‌ها علاوه‌بر اینکه نقش حامل را در ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های گیرنده ایمنی دارند، می‌توانند محرک سیستم ایمنی بوده و باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی هم شوند که این موضوع می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

فهرست منابع References

Harini P AAKH, Kumar GP, Neeta Sh. 2013. an overview of immunologic adjuvants - a Review. J Vaccines. 4

Anderson SL, Carton JM, Lou J, Xing L, Rubin BY. 1999. Interferon-induced guanylate binding protein-1 (GBP-1) mediates an antiviral effect against vesicular stomatitis virus and encephalomyocarditis virus." Virology Journal. 256: 8-14

Awate S BL, Mutwiri G. 2013. Mechanisms of action of adjuvants. Front Immunol. 16: 114

Bourne HRSD, Sanders DA, McCormick F. 1991. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. Nature. 349: 117-27

Caplan SNN, Naslavsky N, Hartnell LM, Lodge R, Polishchuk RS, Donaldson JG, Bonifacino JS. 2002. A tubular EHD1-containing compartment involved in the recycling of major histocompatibility complex class I molecules to the plasma membrane. EMBO J. 21: 2557-67

Chen XZW, Gao W, Zou Q, Feng C, Liu H, Zhou Ch, Zhang Y, Wang B. 2012. Hemokinin-1 as an adjuvant molecule enhancing humoral and memory responses to HBsAg DNA vaccination. Viral immunology 25: 289-96

Daumke OLR, Lundmark R, Vallis Y, Martens S, Butler PJG, McMahon HT. 2007. Architectural and mechanistic insights into an EHD ATPase involved in membrane remodeling. Nature. 449: 923-27

Ellouz FAA, Ciobaru R, Lederer E. 1974. Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptido glycan derivates. Biochem. Biophys. Res. Commun. 59: 1317–25.

Freund J CJ, Hosmer EP. 1937. Sensitization and antibody for- mation after injection of tubercle bacili and parafin oil. Proc. Soc. Exp. Biol. Medical. 37: 509–13.

Gold ESUD, Underhill DM, Morrissette NS, Guo J, McNiven MA, Aderem A. 1999. Dynamin is required for phagocytosis in macrophages. J Exp Med. 190: 1849-56.

Grassin-Delyle S BA, Vallat L, Naline E, Marx S, Decocq J, Debré P, Bernard OA, Advenier Ch, Devillier Ph, Merle-Béral H. 2011. Expression and proliferative effect of hemokinin-1 in human B-cells. Peptides. 32: 1027-34.

Grigliatti TAHL, Hall L, Rosenbluth R, Suzuki DT. 1973. Temperature-sensitive mutations in Drosophila melanogaster. XIV. A selection of immobile adults. Mol Gen Genet. 120: 107-14.

Guenzi ETK, Töpolt K, Cornali E, Lubeseder-Martellato C, Jörg A, Matzen K, Zietz Ch, Kremmer E, Nappi F, Schwemmle M, Hohenadl Ch, Barillari G, Tschachler E, Monini P, Ensoli B, Stürzl M. 2001. The helical domain of GBP-1 mediates the inhibition of endothelial cell proliferation by inflammatory cytokines. EMBO J. 20: 5568-77.

Haller OSS, Stertz S, Kochs G. 2007. The Mx GTPase family of interferon-induced antiviral proteins. Microbes Infect. 9: 1636-43.

Hessel AS-DH, Coulibaly S, Portsmouth D, Kreil TR, Crowe BA, Schwendinger MG, Pilz A, Barrett PN, Falkner FG, Schäfer B 2014. MVA vectors expressing conserved influenza proteins protect mice against lethal challenge with H5N1, H9N2 and H7N1 viruses. PloS One. 9: e88340.

Johnson PACM, Daly J, Nicolson C, Robertson J, Mills KH. 2000. Plasmid DNA encoding influenza virus haemagglutinin induces Th1 cells and protection against respiratory infection despite its limited ability to generate antibody responses. Journal of General Virology. 81: 1737-45.

Khan THC, High KP, Roberts PC. 2014. Membrane-bound IL-12 and IL-23 serve as potent mucosal adjuvants when co-presented on whole inactivated influenza vaccines. Virology Journal. 11: 78

Kobiyama K, Jounai N, Aoshi T, Tozuka M, Takeshita F, Coban C, Ishii KJ. 2013. Innate immune signaling by, and genetic adjuvants for DNA vaccination. Vaccines (Basel). 1: 278-292.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

Kochs G JC, Janzen Ch, Hohenberg H, Haller O. 2002. Antivirally active MxA protein sequesters La Crosse virus nucleocapsid protein into perinuclear complexes. Proc Natl Acad Sci USA. 99: 3153-8.

Kodihalli SHJ, Robinson HL, Webster RG. 1997. Cross-protection among lethal H5N2 influenza viruses induced by DNA vaccine to the hemagglutinin. Journal of virology. 71: 3391-6.

Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, Sun H, Yang Y, Zhang W, Shi L, Zeng H, Sun B. 2020. Adjuvants for Coronavirus Vaccines. 11.

Lindenamn J. 1962. Resistance of mice to mouse-adapted influenza A virus. Virology journal. 16: 203-4.

Lima KM dSS, Rodrigues Jr JM, Silva CL. 2004. Vaccine adjuvant: it makes the difference. Vaccine. 22: 2374-9

Low HHLJ. 2006. A bacterial dynamin-like protein. Nature. 444: 766-9.

Lupfer CKT. 2013. The expanding role of NLRs in antiviral immunity. Immunological reviews. 255: 13-24.

Mohan TPVP, Nageswara Rao D. 2013. Novel adjuvants & delivery vehicles for vaccines development: A road ahead. Indian J Med Res. 138: 779-95.

Obar RACC, Collins CA, Hammarback JA, Shpetner HS, Vallee RB. 1990. Molecular cloning of the microtubule-associated mechanochemical enzyme dynamin reveals homology with a new family of GTPbinding proteins. Nature. 347: 256-61.

Ochoa GCSV, Slepnev VI, Neff L, Ringstad N, Takei K, Daniell L, Kim W, Cao H, McNiven M, Baron R, De Camilli P. 2000. A functional link between dynamin and the actin cytoskeleton at podosomes. J Cell Biol. 150: 377-89.

Orth JDMM. 2003. Dynamin at the actin-membrane interface. Curr Opin Cell Biol. 15: 31-9.

Petrovsky NAJ. 2004. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. Immunology and Cell Biology. 82: 488–96.

Praefcke GJMH. 2004. The dynamin superfamily: universal membrane tubulation and fission molecules? Nat Rev Mol Cell Biol. 5: 133-47.

Prakash B RL, Renault L, Praefcke GJ, Herrmann C, Wittinghofer A. 2000. Triphosphate structure of guanylate-binding protein 1 and implications for nucleotide binding and GTPase mechanism. EMBO J. 19: 4555-64.

Pulendran B, Arunachalam SP, O'Hagan DT. 2021. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. Nature Reviews Drug Discovery. 20: 454-75.

Ramachandran R, Surka M, Chappie JS, Fowler DM, Foss TR, Song BD, Schmid SL. 2007. The dynamin middle domain is critical for tetramerization and higher-order self-assembly. EMBO J. 26: 559-66.

Rashid S. Shahsavandi S. 2018. Immunologic adjuvants: An overview of Toll-like receptors mechanism of action in triggering the immune responses. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 61: 1061-70.

Reed SG, Tomai M, Gale MJ. 2020. New horizons in adjuvants for vaccine development. Current opinion in immunology. 65: 97-101.

Ramon G. 1926. Procedes pour accroïtre la production des antitoxins. Ann. Inst. Pasteur. 40: 1-10.

Ribi E. 1984. Beneficial modification of the endotoxin molecule. J. Biol. Response Mod. 3: 1-9.

Sadeghi K. Shahasavandi S, Ebrahimi MM, Mahravani H, Fazel H. 2014. Hemokinin-1 molecular adjuvant: an approach to enhance the efficacy of influenza vaccine. Arak Med Uni J. 17: 62-69.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

Schweins TWA. 1994. GTP-binding proteins. Structures, interactions and relationships. Curr Biol. 4: 547-50.

Shpetner HS, Vallee RB. 1992. Dynamin is a GTPase stimulated to high levels of activity by microtubules. Nature. 355: 733-35.

Soleimani S, Shahsavandi S, Maddadgar O. 2017. Improvement influenza HA2 DNA vaccine cellular and humoral immune responses with Mx bio adjuvant. Biologicals. 46: 6-10.

Soleimani S, Shahsavandi S, Madadgar O, Mahravani H, Lotfi M. 2015. Introducing and evaluation of Mx bio adjuvant for enhancing immune responses against influenza virus. Tehran University Medical Journal. 73: 192- 201.

Soleimani S, Madadgar O, Mahravani, H, Lotfi M. 2015. In silico analysis of HA2/Mx chimera peptide for developing an adjuvanted vaccine to induce immune responses against influenza viruses. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 5: 629-36.

Song HYW ,Zeng Q, Jia H, Lin L, Liu X, Mu L, Wang R. 2012. Hemokinins modulate endothelium function and promote angiogenesis through neurokinin-1 receptor. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 44: 1410-21.

Stranden AM, Staeheli P, Pavlovic J. 1993. Function of the mouse Mx1 protein is inhibited by overexpression of the PB2 protein of influenza virus. Virology. 197: 642-51.

Stuart Harris CH .1969. Adjuvant influenza vaccines. Bull. WHO 41: 617–21

Testa JS SV, Hafner J, Nickens Z, Kamal S, Sinnathamby G, Philip R. 2012. MHC class I-presented T cell epitopes identified by immunoproteomics analysis are targets for a cross reactive influenza-specific T cell response. PloS One. 7: e48484.

Urrutia RHJ, Henley JR, Cook T, McNiven MA. 1997. The dynamins: redundant or distinct functions for an expanding family of related GTPases? Proc Natl Acad Sci USA. 9484-97.

Van Dam EMSW. 2002. Dynamin-dependent transferrin receptor recycling by endosome-derived clathrin-coated vesicles. Mol Biol Cell. 13: 169- 82.

Van der Bleik AM. 1999. Functional diversity in the dynamin family. Trends Cell Biol. 9: 96-102.

Van der Bliek AMME. 1991. Dynamin-like protein encoded by the Drosophila shibire gene associated with vesicular traffic. Nature. 351: 411-4.

Vestal DJJJ. 2010. The guanylate-binding proteins: emerging insights into the biochemical properties and functions of this family of large interferon-induced guanosine triphosphatase. J Interferon Cytokine Res. 31: 89—97.

Wang WLQ, Zhang J, Wu H, Yin Y, Ge Q, Yu Zhang. 2010. Hemokinin-1 activates the MAPK pathway and enhances B cell proliferation and antibody production. The Journal of Immunology. 184: 3590-7.

Wang WSM. 2011. Selection of adjuvants for enhanced vaccine potency. World Journal of Vaccines. 1: 33.

Weiner GJH-ML, Wooldridge JE, Dahle CE, Krieg AM. 1997. Immunostimulatory oligodeoxynucletides containing the CpG motif are effective as immune adjuvants in tumor antigen immunizatio. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 7:10833-94.

Zhang YPC. 2003. T-cell developmental blockage by tachykinin antagonists and the role of hemokinin 1 in T lymphopoiesis. Blood. 102: 2165-72.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]

Study of Bio-Adjuvant Roles in Increasing the Potential for Induction of Immune Responses Induced by Vaccines

Sina Soleimani
Assistant professor, Razi Vaccine & Serum Research Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREO), Karaj, Iran.

s.soleimani@rvsri.ac.ir

Abstract

Many vaccines, including killed (inactivated) vaccines and new generation vaccines (recombinant and gene vaccine) due to the low immunogenic effects of the desired antigens, require compounds called adjuvants to increase antibodies, vaccine antigenicity, stabilization of its effectiveness, and appropriate stimulation of the immune system to lead to immune responses. Many compounds have been used for this purpose in vaccines for many years, the oldest of which is alum salts, which are used in many vaccines. However, the side effects of many of the synthetic compounds used as adjuvants have led new studies to design and introduce compounds that lack these side effects and can increase the induction of immune responses. These compounds are called biological adjuvants (bio adjuvants) which, because they are host peptides, have no side effects and have good results. In this article, while reviewing adjuvants, their mechanism of action, as well as the types of adjuvants in the world vaccine industry, the types of bio adjuvants, their structure, and effects are discussed.

Keywords: Immunity, Peptide, Advanced Technologies, Vaccine, Adjuvant.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6]