

## סיכומים באימונולוגיה בסיסית חלק א'

מערכת החיסון היא בעצם מערכת המשקפת שינויים במצב הפיסיולוגי של הגוף, לדוגמה לחץ, מאמץ גופני, שינויים הורמונאליים וכו'. הדוגמה הקלאסית היא שבמצב הריון במשך 9 חודשים העובר הוא כמו שתל ברחם האם שאיננו נידחה לעומת זאת אם לאחר הלידה ניקח תאים מהעובר ונשים אותם ברחם האם הם ידחו. גם מצבים קליניים אחרים כמו למשל כשל כיליתי נובעים מבעיות של תפקוד לקוי המתבטא בחוסר או בעודף פעילות של המערכת החיסונית. מחלות כלי דם ומחלות לב מתחילות בתהליך המביא את מערכת החיסון להגיב נגד רקמות כלי הדם וכך מקבלים את המחלות כמו הסתיידות עורקים וכו'.

כשאנו מנסים להגדיר את מה שאנו רוצים שמערכת החיסון תעשה אנו מתייחסים להגנה מפני פולשים, הבחנה בין עצמי לזר וגם הגנה מפני העצמי במקרים כמו סרטן. מדרישות אלו אנו לומדים כי תפקיד המערכת החיסונית הוא לשמור על שלמות האורגניזם ואת זה המערכת מבצעת על ידי מספר תת מערכות הפועלות במספר תחומים. מערכת החיסון מתחלקת לשני ענפים מרכזיים האחד זה מערכת קיימת Innate והשני זה מערכת נרכשת Acquired.

המערכת הקיימת מספקת לגוף את ההגנה מעצם העובדה שהיא קיימת, כלומר אין שום תהליך של למידה במערכת זו או במילים אחרות תאי המערכת יודעים לבצע את עבודתם מהרגע בו הם נוצרים. לעומת זאת במערכת הנרכשת התאים עוברים תהליך למידה כתנאי לפעולתם, בתהליך הלמידה מוטבע המידע בתא וזאת כיוון שההטבעה היא ברמת ה-DNA, כלומר ה-DNA של תאים אלו עובר שינוי והופך לשונה מזה של שאר תאי הגוף וגם במערכת זו יש שוני ב-DNA בין התאים. התאים של המערכת הנרכשת יכולים לזהות את המרכיבים הזרים על ידי רצפטורים מיוחדים שהם לומדים לבטא בשלב ההתמיינות.

כשנשווה את המערכת הקיימת למערכת הנרכשת אנו נתייחס למספר דברים, הראשון הוא זמן התגובה שבמערכת הקיימת הוא שניות עד דקות ואילו במערכת הנרכשת הוא כמה ימים. גורם השוואה נוסף הוא הספציפיות כך שהמערכת הקיימת היא לא ספציפית כלל או בעלת ספציפיות נמוכה ואילו המערכת הנרכשת היא בעלת ספציפיות גבוהה מאוד. דבר נוסף הוא שהמערכת הקיימת היא ללא זיכרון כלומר כל פעם שאותו גורם יחדור למערכת היא תגים באופן זהה, לעומת זאת המערכת הנרכשת כוללת זיכרון וזה מקנה לה יכולת פעולה טובה יותר, יעילה יותר ומהירה יותר אם אותו גורם מתקיף שוב. פעולתה של המערכת הקיימת חיונית לפעילות מערכת החיסון כיוון שהפעולה ויכולת בקרת הפעולה וכמו כן גם סיום הפעולה החיסונית תלויים בה במידה רבה.

### המערכת הקיימת

המערכת הקיימת כוללת גורמים אשר אינם עוברים תהליך לימוד ואותם אנו מחלקים לשתי קבוצות עיקריות. הראשונה היא לא ספציפית והיא איננה מגלה שום גמישות כאן אנו מונים גורמים פסיקאליים כמו עור, שיער, שעווה שמופרשת, גורמים כימיקלים כמו PH, אנזימים, חומצות שומן וכו'. קבוצה שנייה היא של גורמים לא ספציפיים אך בעלי גמישות כמו טמפרטורות הגוף שהיא בדרך כלל  $37^{\circ}$  טמפרטורה זו היא הטמפרטורה האופטימאלית לגידול חיידקים אך נמוכה מהטמפרטורה האופטימאלית לחיסון שהיא  $38^{\circ}$  ומעלה. במחלה טמפרטורת הגוף עולה ובעקבות זאת קצב התרבות החיידקים יורד וקצב פעילות המערכת החיסונית עולה. מלבד טמפרטורת הגוף גם הפרשות כמו דמעות ותהליכים של פריסטלטיקה (כיווץ במערכת העיכול).

מרכיב נוסף בקבוצה זו הוא התאים הפגוציטים. תהליך הפגוציטוזה הוא תהליך אקטיבי הדורש השקעה של אנרגיה ואינו אקראי. כלומר, התהליך מכוון על ידי רצפטורים הנמצאים על ממברנת תאים אלו, רצפטורים אלו הם מזהים שיירים סוכרים הנמצאים על קבוצות רבות של חיידקים. אותם שיירים סוכרים משותפים לרוב סוגי החיידקים ומכאן שהספציפיות של הפגוציטים נמוכה מאד והיא מבדילה רק בין חיידקים לתאי גוף ללא הבדלה בין סוגי החיידקים.

החיידקים עצמם גם מגנים על עצמם על ידי יצירת כפסולה המונעת מהפגוציטים לקשור את הרצפטור. וכאן נכנסת לפעולה המערכת הנרכשת שמפעילה את הפגוציטוזה על ידי תוצרים שנוצרים לשם כך.

הפגוציטים הללו משחררים הורמונים של מערכת החיסון הנקראים ציטוקינים שלהם פעילות של התמינות וגיוס של תאים מהמערכת הנרכשת. דבר זה מתרחש כאשר המערכת הקיימת אינה מצליחה להשתלט על הפתוגן (הפולש).

### המערכת הנרכשת

התאים במערכת זו הם התאים הלבנים (לימפוציטים) תאים אלו מתחלקים לשתי קבוצות לימפוציטים T ולימפוציטים B הם אלו העוברים תהליך למידה נגד המרכיב הזר ותוך כדי כך הם מבטאים רצפטור ייחודי. לימפוציט אחד שונה מהשני בספציפיות הרצפטור מכאן במערכת הנרכשת תא אחד שווה ספציפיות אחד ובמלים אחרות כל תא יודע לזהות רק פולש אחד. וכשנכנס פולש רק אלו אם הרצפטור המתאים יגיבו.

אנטיגן או אימונוגן זה חומר או מרכיב הגורם לתגובה חיסונית. ישנם אנטיגנים ברמות שונות ומסוגים שונים. אם אנטיגן הוא חלבון זר המתקפל בתוכו ורק האתרים החיצוניים שלו מזוהים על ידי המערכת, המערכת תפעל רק אם האתר הוא אפיטופ Epitope שזה האתר הקטן ביותר על האנטיגן המזוהה על ידי הלימפוציט, שאר רצף חומצות האמינו על החלבון נקרא נשא Carrier. לנשא יש תפקיד חשוב בגירוי אך הזיהוי מתבצע רק באפיטופ.

כתוצאה מהגירוי נוצרים נוגדנים Antibodies והם ספציפיים לאפיטופים. הנוגדן נוצר רק בתגובה לגירוי ודרגת הספציפיות שלו נקבעת רק על ידי התאמה המרחבית בינו לבין האפיטופ. ככל שהתאמה טובה יותר הספציפיות גדולה יותר אך יכול להיות שנוגדים נגד אפיטופ אחד יקשרו לאפיטופ דומה לדבר זה קוראים תגובת צלוב Cross Reaction. בזכות אפקט זה ניתן לחסן בני אדם במרכיבים פוטוגניים של בעלי חיים אחרים. כך שתגובת הצלוב תקנה הגנה לבני האדם אם יתקלו באותם פולשים.

הנוגדנים הם תוצרים של לימפוציטים מסוג B שזה ייעודם העיקרי. תא הלימפוציט B מזהה את האנטיגן באמצעות רצפטור שהוא בעצם נוגדן ממבראנלי וכך הוא מתחיל את הפרשת הנוגדנים. לימפוציטים מסוג B יכולים לקשור אנטיגן חופשי בצורת השלמה כלומר במצב בו הוא מסתובב בדם. לעומתם, לימפוציטים מסוג T שגם להם רצפטור ספציפי לאנטיגן ולכן הם לא יכולים לקשור אנטיגן חופשי אך הם קולטים רק אנטיגן המוצג להם על ידי מולקולת MHC. תאי ה-T בניגוד לתאי ה-B אינם יכולים להפריש את הרצפטורים ותפקידם הוא התגובה התאית והבקרה על הפוליפרציה (שגשוג וחלוקה) והדיפרנציאציה (התמינות) והרג של תאים (תאים סרטניים, גנועים, שתלים וכו').

כל לימפוציט מבטא רצפטור ספציפי לאנטיגן וכיוון שקיימים אין סוף אנטיגנים צריכה להיות יכולת להגיב נגד כולם. לדבר זה אם כך צריך אין סוף תאים. זהו פרדוקס שעדיין לא נמצא לו הסבר. אנו יודעים שלכל אנטיגן יש שבת Clone שזה קבוצה של תאים שלהם יש בדיוק את אותו רצפטור. יש לנו שבטים של תאי B ושל תאי T ומספר התאים בכל קבוצה אינו ידוע. לא ניתן להוכיח כי לכל אחד מהאנטיגנים יש תאים לזיהוי. אבל אם נזרק לכולנו אנטיגן מסוים נפתח כולנו תגובה חיסונית דומה נגדו.

כאשר בעל חיים נחשף לאנטיגן ואנו בודקים בו את רמת הנוגדנים ביחס לזמן אנו רואים כי בחשיפה הראשונה לאנטיגן הזה יש פאזה של ארבע ימים עד ללמידה. בפאזה זו אין נוגדנים ולאחריה יש עליה עד להגעה לשיא ואז דעיכה במספר הנוגדנים. הדעיכה היא בעקבות זמן החיים של החלבון. אם לאחר תקופה מסוימת נחשף את בעל החיים לאותו אנטיגן בפעם השנייה נקבל פעילות מהירה בהרבה של המערכת החיסונית. הדבר יתבטא בקיצור תקופת ההמתנה מארבע ימים למספר שעות שבהם יהיה יצור מהיר בהרבה של נוגדנים בכמות גדולה יותר מהמקסימום של הפעם הראשונה. בנוסף אורך חייהם של הנוגדנים יהיה ארוך יותר. לתגובה מסוג זה אנו קוראים תגובה שניונית, בעוד שתגובה ראשונית היא בחשיפה הראשונה לאנטיגן.

הבדל נוסף בין התגובה הראשונית והשניונית הוא בסוג הנוגדן. בתגובה הראשונית יש נוגדנים מסוג IgM (אימונו גלובולין-Ig) ובתגובה השנייה הנוגדנים הם מסוג IgG השינוי זה מתרחש תוך כדי הלמידה וההכרה של האנטיגן והוא תוך כדי שינוי ב-DNA ואין אפשרות חזרה ליצור IgM. נוגדני ה-IgG

מתחילים להופיע כבר בסוף התגובה הראשונית ולהם זמן מחצית חיים ארוך יותר מל-IgM ולכן הם יציבים יותר ומחזיקים זמן רב יותר.

קיים חיסון אקטיבי שהוא החדרת אנטיגן אל הגוף ואז הגוף מכין מרכיבים להתמודד איתו. אך קיים גם חיסון פסיבי שהוא העברה של מרכיבים מסיסים מבעל חיים אחד שיצר אותם לבעל חיים אחר בתקווה שהם יתנו שם הגנה. דוגמה לכך היא החדרת חיידקים לעכבר מה שיגרום לו לחלות ולפתח הגנה נגד חיידק זה. אם נזריק לעכבר חיידקים מוחלשים או מתים גם יתפתחו אצלו מנגנוני הגנה נגד הפתוגן האלים. אם ניקח עכבר שכבר יש לו נוגדנים למחלה מסוימת ונוציא לו סרום הדם ונעביר אותו לעכבר לא מחוסן הוא יקבל את הנוגדנים מהעכבר המחוסן וישרוד בהתקפה של הפתוגן האלים כאילו עבר חיסון אקטיבי.

החיסון הפסיבי הוא קצר טווח כיוון שאין זיכרון והחלבונים מתפרקים תוך זמן מסוים. עד לפני זמן לא רב התבצע חיסון בחיסון פסיבי נגד הפטיטיס B. אך כיום קיימים כבר חיסונים מהונדסים היעילים בהרבה. העברת נוגדנים בצורה של חיסון פסיבי משמשת כיום בטיפול באנשים שהוכשו על ידי נחשים עקרים או מזיקים שונים. לאנשים אלו מזריקים קוקטיל נוגדנים למספר רב של סוגי ארס וכך הם מקבלים טיפול מהיר. נוגדנים אלו מיוצרים על ידי סוסים שלהם מזריקים את ארס הנחשים בצורה מבוקרת. האדם שאילו מזריקים נוגדני הסוס יוצר נוגדנים נגד נוגדני הסוס כך שבמידה והוא מוכש פעם נוספת הגוף ימנע מנוגדני הסוס לעבוד ולכן צריך להשתמש בקוקטיל מבעל חיים אחר כמו כבשים עיזים פרות וכו'.

### התאים במערכת החיסון

התאים במערכת החיסון הם תאי הדם הלבנים. מקור כל תאי הדם האדומים הטסיות ותאי הדם הלבנים הוא במח העצם. כשמסתכלים על התאים הלבנים אנו מוצאים מספר סוגים בניהם יש את הלימפוציטים T - ו גם תאים של המערכת הקיימת כמו נוטרופילים, איאוזינופילים, באזופילים ותאי מסט. המשותף לארבעת סוגי תאים אלו הוא שיש להם ציטופלסמה מגורגרת המכילה הרבה מאד גרנולות, המורכבות מאנזימים ו - PH נמוך (יתכן גם גבוה). כל משפחת תאים זו נקראת גרנולוציטים. במשפחה זו יש דבר נוסף משותף והוא שהגרעין הוא לא עגול אלא משונן כלומר, מחולק לאונות ולכן שם נרדף לקבוצת תאים זו פולימורפינוקליארים.

משפחה אחרת של תאים היא משפחת המונוציטים שלהם גרעין גדול בצורת כליה ואינם מכילים גרנולות כמו בגרנולוציטים. אחד הצורות המוכרות ביותר של משפחת המונוציטים הוא המקרופאג.

התאים של מערכת החיסון מאופיינים בזה שאינם קבועים במקום מסוים כלומר הם נודדים. תאים אלו נוצרים באיבר אחד ומשם הם נעים לאיבר אחר בו הם מתמיינים ואז הם יכולים לפעול בכל מקום אחר בגוף. אברי היצירה וההתמיינות מוגדים כאברים חיסוניים ראשוניים בעוד שהאברים בהם מתבצעת פעילות התאים הם אברים חיסוניים שניוניים.

אם נסתכל על פיזור אברים אלו אז בבוגר איבר היצירה הבלעדי של התאים החיסוניים הוא מח העצמות הנמצא בעיקר בגפיים ובעצמות החזה, בעוד שבעובר היצירה של כל סוגי תאי הדם מתחילה כבר בשק החלמון ולאחר מכן היא עוברת לכבד העוברי והטחול העוברי. עם הלידה היצירה של תאי הדם הופכת להיות באופן בלעדי של מח העצמות אך הפוטנציאל להמוטופוגה (יצור תאי דם) נשאר בטחול ובכבד ובמידה ונוצרת פגיעה במח העצמות והוא אינו יכול ליצור את התאים אז הכבד והטחול מתחילים ליצור אותם. היצירה של התאים במח העצמות היא בקצב הולך וגדל עם הגדילה עד שלב הבגרות שמימנו מתחילה דעיכה בקצב היצירה ושטח הרקמה היוצרת הולך וקטן עכב חדירה של תאי שומן למח העצם.

לימפוציטים מסוג B מתמיינים במח העצמות כמו כן גם התאים של המערכת הקיימת. לעומתם לימפוציטים מסוג T הנוצרים במח העצם נודדים לתימוס שהוא בלוטה מעל ללב ומשמש כאיבר התמיינות לתאים אלו. נדידה זו היא לא אקראית אלא מכוונת על ידי רצפטורים. תאים בשלים לימפוציטים ותאים של המערכת הקיימת יוצאים מאברי ההתמיינות ועוברים לאברים חיסוניים שניוניים שנמצאים בגוף והם בלוטות הלימפה, קשרי הלימפה והטחול.

מיקום בלוטות הלימפה הוא לא אקראי הן נמצאות בצמתים של כלי דם ראשיים ובאזורים הקרובים לפתחים. בלוטות הלימפה גם מנקזות תהליכים מאזורים מסוימים כמו למשל בית השחי. במצב של סרטן שד נודדים התאים הסרטניים לבלוטות הלימפה ונעצרים שם לזמן מה. בלוטות הלימפה נמצאות על יד הפתחים כמו הפה ולאורך המעייים כיוון שאזורים אלו רגישים להתפתחות זיהומים.

כל תאי הדם כולל הטסיות נוצרים ממקור של תא אחד בלבד שהוא תא הגזע Stem Cell. במח העצם יש שני סוגי תהליכים האחד הוא חלוקה (פרוליפרציה) והתמיינות. רוב התאים המתחלקים אינם תאים ממוינים כיוון שתאים ממוינים מאבדים את כושר החלוקה שלהם. תהליך היצירה במח העצמות מושפע משלוש גורמים עקרים אחד הגורמים הוא Stress לחץ מאמץ גופני ומחלה. גורם שני הוא גורמים מסיסים כמו הורמונים (ציטוקינים), Colony Stimulating Factor (CSF), Inter Leukin (IL) שמופרשים ומשפיעים על ההתמיינות. גורמים אלו יכולים להיות מתאים הנמצאים במח העצם או מתאים ממקור של תאים פריפריים. הגורם השלישי הוא אינטראקציות בין תאים כמו רצפטורים וליגנד העברת סיגנלים וכו'.

יש שני מסלולים עיקריים של יצירה האחד הוא המסלול Myeloid Stem Cell והשני הוא המסלול הלימפואידי. במסלול המיולידי יש את כל התאים במערכת הקיימת, התאים האדומים (אריתרוציטים) והטסיות (Thrombocytes). במסלול הלימפואידי מקבלים בסוף לימפוציטים מסוג B ומסוג T שהולכים בהתמיינות שהיא תהליך חד כיווני ואין חזרה אחורה באף שלב.

תא הגזע הוא Pluripotent וחשוב שחלק מתאים אלו יישארו פלורופוטנטים כדי שימשיכו להתחלק ולגרום להתפתחות תאים נוספים.

לפני ה-CSF יש אותיות G-1 M כך ש-G זה עבור גרנולוציט ו-M זה עבור מונוציט. כך ש-G-CSF מזרז יצור גרנולוציטים, M-CSF מזרז יצור מונוציטים ו-GM-CSF מזרז את שניהם. שינויים בצריכת החמצן ובלחצו גורמים לשינוי ב-PH בדם, שינויים אלו מזעריים אך מורגשים על ידי קולטנים בכליה בתאים ג'קסטגלומרולרים שהם אלו החשים בשינוי ומפרישים הורמון אריתרופואטין (EPO) הורמון זה הורמון הגדילה וההתמיינות של כדוריות הדם האדומות.

לא רק גורמי גדילה מעודדים יצירת תאים גם אינטראקציות בין תאים שונים והשפעות סביבתיות ואפילו במיקרו סביבה דוחפים למסלול ההתמיינות כזה או אחר. הדבר בא לידי ביטוי באיים איים במח העצם שבכל אי יש יצירה של תאים שונים. במח העצם ישנם תאים נוספים שאינם קשורים לתאי הדם והם תאי סטרומה, תאים פיברובלסטיים ותאים דנדריטים המסייעים בבניה של המיקרו סביבה ומיצרים את התנאים המביאים להתמיינות כמו הפרשת גורמי גדילה וביטוי מולקולות הגורמות לאינטראקציות בין תאיות.

תא הסטרומה מבטא את המולקולות החיוניות בהתמיינות הממבראנה שלו. אותו תא או תא סמוך אליו מפריש הורמון גדילה. כך תאים בלתי ממוינים באים במגע עם תא הסטרומה ונוצר מעגל ראשון של תאים שלהם גם גורם גדילה וגם מגע עם הרצפטור להתמיינות על הסטרומה. תאים אלו עדיין מתחלקים וכיוון שאין להם מקום על יד הסטרומה נוצר מעגל שני. מעגל זה רחוק יותר מגורמי הגדילה ולכן התמיינותו שונה. כך נוצר גרדיינט של התמיינות סביב תא הסטרומה.

במצבים של השתלת מח עצמות אנו משתילים את התאים הפלורופוטנטים שהם יוצרים את שאר התאים הנחוצים לצורך יצירה והתמיינות של תאי הדם השונים. תאי הלימפוציטים צריכים לעבור עוד שלב של למידה לאחר מכן והם אינם מאבדים את יכולת ההתחלקות שלהם אך התחלקות זו נהיית מותנית בגירוי של אנטיגן.

## מבנה בלוטות הלימפה

המבנה הבסיסי של בלוטות הלימפה כולל רקמת בלוטה המוקפת ברקמת חיבור אל הבלוטה נכנס עורק מתפצל לנימים המתווספים לווריד. התאים הלבנים עוזבים את כלי הדם ועוברים מבעד לדופן הנימים

לתוך רקמת הבלוטתה. שם הם שוהים לזמן מה ולאחר מכן עוזבים אותה לצינור הלימפה המחובר לצינור הדם. התאים הלבנים נמצאים בדם כדי לעבור ממקום למקום כאשר הלימפוציטים נמצאים ברובם בבלוטת הלימפה.

בלוטות הלימפה יש מבנה בלוטי רגיל של קליפה (קורטקס) ואזור של ליבה (מדולה) והמבנה כולו עטוף ברקמת חיבור. ההבדל הבסיס בין בלוטת לימפה לקשר לימפה הוא הקפסולה שזו רקמת החיבור. באזור הקורטקס אנו מוצאים מבנים או צברים של תאים הנקראים זקיפים ראשוניים ובתוכם יושבים לימפוציטים מסוג B ומסביב לזקיף יש אזור המכיל לימפוציטים מסוג T. לימפוציטים מסוג B שעברו גירוי של אנטיגן מרכיבים מבנה שניוני בתוך הזקיף מבנה זה נקרא Germinal Center (מוקד גדילה). באזור זה התאים שעברו שפעול עוברים חלוקה והתרבות. התאים שנוצרים הם תאי פלזמה הנוודים לליבה ושם הם מפרישים נוגדנים.

### מבנה הנוגדן

בעבר ידעו על קיומם של נוגדנים ורצו למצוא דרך ללמוד על המבנה שלהם. לצורך זאת היה צריך להפיק אותם בכמויות מספקות. את הנוגדנים משיגים מהדם. כדי להפיק את הנוגדנים לוקחים את הדם מסרקוזים אותו ומקבלים למטה כדוריות דם אדומות מעליהם תאי דם לבנים ובסוף נוזל שקוף שהוא הפלזמה (להבדיל מסרום בפלזמה קיימים גורמי קרישה בעוד שבסרום לא). את הפלזמה מריצים בג'ל בו יש תנועה לכיוון האנודה על פי מקטעים. כך שהמקטע שמגיע קרוב ביותר לאנודה הוא האלבומין. אחריו יש עוד ארבע פיקים שלהם מבנה גלובוליני מבנים אלו כונו  $\alpha 1$  הקרוב ביותר לאלבומין  $\alpha 2$  אחריו ולאחריהם  $\beta - 1$   $\gamma$  כדי לבדוק באיזה פיק נמצאים הנוגדנים צריך לבצע ניסויים שונים ולאחר ניסויים אלו התברר כי רוב הנוגדנים נמצאים ב-  $\gamma$  ולכן הנוגדנים גם נקראים  $\gamma$  גלובולינים.

מבנה הנוגדן הוא בצורת Y יש לו קצה N טרמינלי וקצה C טרמינלי. הקצה ה- N טרמינלי הוא הקצה שבאמצעותו הנוגדן קושר את האנטיגן ואילו הקצה ה- C טרמינלי הוא הקצה שבאמצעותו הנוגדן מתווך פעולות ביולוגיות אחרות כמו פגוציטוזה, משלים (Complement) ופעולות ציטוטוקסיות.

הנוגדן בנוי משתי שרשראות בעלות משקל מולקולארי גבוה והן זהות לחלוטין ושתי שרשראות בעלי משקל מולקולארי נמוך יותר שגם הן זהות לחלוטין. כל השרשראות מחוברות אחת לשנייה באמצעות קשרים די-סולפידיים. לכל מולקולת נוגדן כזו יש שני אתרי קישור זהים לחלוטין והמבנה המרחבי של אתרי הקישור הללו נקבע על ידי השרשרת הקלה והשרשרת הכבדה יחד. המבנה המרחבי של אתר הקישור נקרא אידיוטיפ.

על הנוגדן ניתן להפעיל אנזימים פרוטאוליטיים כדי לבדוק מה תפקיד כל חלק. אחד האנזימים הוא פפסין החותך מתחת לקשר הדי-סולפידי בין השרשראות הכבדות ומקבלים שני חלקים. חלק אחד המכיל את שני אתרי הקישור לאנטיגן נקרא  $f(ab)^2$  כך ש-  $f(ab)$  זה Fraction Antibody Binding קטע זה שומר על כל הפונקציות הפעילות של אותו נוגדן. החלק השני הוא החלק האחורי והוא אינו שומר על כל הפונקציות הביולוגיות. לעומת זאת אם נשתמש באנזים פפאין אשר חותך מעל הגשר הדי-סולפידי נקבל שתי יחידות  $f(ab)$  שכל אחת מהן יכולה להתקשר לאנטיגן ומלבדה נקבל גם מולקולת FC (Fraction Crystallizing) שהוא החלק האחורי השלם שכולל את כל הפעולות הביולוגיות האחרות.

לחלקים  $f(ab)^2 - 1$  יש חשיבות רבה כיוון ש-  $f(ab)$  קושר רק גורם אחד ו-  $f(ab)^2$  קושר שני גורמים ויכול ליצור אגרגציה.

השרשראות הכבדות בנויות מארבע עד חמש Domains בעוד שהקלות מורכבות משני Domains. ה- Domain בקצה ה- N טרמינאלי, כלומר באתר הקושר הוא Variable Domain שאר ה- Domains הם ללא תפקיד קישור לאנטיגן ונקראים Constant Domains (קבועים). באזור הצוואר של הנוגדן המורכב רק משרשראות כבדות קיים אזור ללא Domains והוא אזור הצייר Hinge. לאזור זה חשיבות רבה במתן גמישות לנוגדן. קיימים נוגדנים בהם אזור הצייר מורחב ולעומתם קיימים נוגדנים בהם אין בכלל אזור זה.

ההבדלים בין סוגים שונים של שרשראות כבדות מוגדרים כהבדלים איזוטיפים. כלומר, שרשרת  $\mu$  ושרשרת  $\gamma$  הם שני איזוטיפים שונים. אנו מגדירים חמישה איזוטיפים שונים של שרשראות כבדות כלומר בנוסף ל-  $\mu - 1$  יש גם  $\alpha, \epsilon - 1$  סוג הנוגדן נקבע על פי סוג השרשרת הכבדה. בנוסף לשרשרת הכבדה קיימים שני סוגים של שרשראות קלות  $\kappa$  או  $\lambda$  כל אחד מהסוגים השונים של השרשראות הללו יכולה לבוא עם כל אחד מהשרשראות הכבדות. כלומר, שרשרת גדולה  $\mu$  יכולה להיות עם  $\kappa$  או עם  $\lambda$ . כך שבמולקולה אחת שתי השרשראות הקלות זהות ושתי השרשראות הכבדות זהות.

ל-  $IgM$  יש שתי צורות הופעה. האחת, היא הצורה הממבראנלית שבה הנוגדן מבוטא על ממבראנה של ללימפוציט B. הצורה הזאת היא צורה של מונומר. ונוסחתו היא:  $\mu_2\kappa_2$  או  $\mu_2\lambda_2$ . צורה שנייה היא הצורה המופרשת שהיא פנטאמר כלומר, 5 יחידות של נוגדן שכולם מחוברות אחת לשנייה באמצעות שרשרת חלבון נוספת הנקראת J Chain. לנוגדן כזה יש 10 אתרי קישור פוטנציאליים אך בגלל הפרעה מרחבית אין מצב בו קיים קישור ל- 10 אתרים. הן הצורה המופרשת והן הצורה הממבראנלית מגיעות מאותו תא. ב-  $IgM$  השרשרת הכבדה מכילה 4 אזורים Domains, קבועים ו- 1 משתנה. והשרשרת הקלה מכילה 2 אזורים קבועים ואזור משתנה.

בנוגדן  $IgG$  המופיע אך ורק בצורתו המונומרית ונוסחתו היא  $\gamma_2\kappa_2$  או  $\gamma_2\lambda_2$ . לנוגדן זה שני אתרי קישור בלבד וזמן מחצית החיים שלו הוא פי 3 מ-  $IgM$ . ל-  $IgG$  יש תת קבוצות שנבדלות אחת מהשנייה בסוג השרשרת הכבדה. תת יחידות אלו מקודדות מגנים שונים ונקראות  $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ . כך שמתקבלים 4 איזוטיפים של  $IgG$ . בנוגדני ה-  $IgG$  השרשרת הכבדה מכילה אזור משתנה 1 ו- 3 קבועים. והקלה מכילה אזור קבוע ואזור משתנה.

נוגדן מסוג  $IgA$  מכיל שרשרת כבדה מסוג  $\alpha$  ומופיע בשתי צורות הצורה האחת היא הצורה המופרשת לנוזלי הגוף, Intravascular. זוהי צורתו המונומרית. הצורה השנייה היא הצורה בה הוא מופרש אלל מחוץ לגוף לדוגמה: לחלל המעי היא צורת הדימר שזה שני מונומרים הקשורים אחד לשני באמצעות שרשרת J. שרשרת J שונה מאשר בחלבון  $IgM$  נוסף לזאת קיים מקטע חלבוני נוסף בשם Secretory Component חלבון זה אינו מתאי B. מקורו בטרנספורט מתוך הגוף אל מחוצה אליו. במעי הדבר נעשה במעבר מהצד הפנימי (Serose) לצד החיצוני (Mucosel) לימפוציטים מסוג B נמצאים בצד הפנימי ומייצרים את ה-  $IgA$  בצורתו הדימרית אשר נקשר לרצפטור המתבטא בתאי אפיתל ונקרא Poly Ig Receptor. ה-  $IgA$  נכנס לתוך התא לטרנספורט ולהכנסה זו קוראים Internalization. בתוך התא עובר הנוגדן בתוך שלפוחית לציידו השני שם מתבצעת ההפרשה החוצה. בצד החיצוני קיימים אנזימים שחותכים את הרצפטור כך שחלק ממנו נשאר קשור ל-  $IgA$ . חלק זה הוא ה- Secretory Component לחלק זה חשיבות רבה בהגנה בפני פירוק הנוגדן על ידי אנזימים אחרים.

לדבר זה קוראים מעבר אקטיבי דרך שכבת תאים. גם  $IgG$  עובר במעבר אקטיבי מהאם אל העובר דרך השיליה. וזאת על ידי רצפטורים בשיליה. תינוקות נולדים כשרמת הנוגדנים בדמם זהה לזו של האם (רק לגבי  $IgG$ ) כך התינוקות מוגנים בימיהם הראשונים בחיסון פסיבי נוגדנים אלו ידעכו עם הזמן אבל אז התינוק יוכל ליצור בעצמו מספיק נוגדנים. בעגלים הדבר שונה הם נולדים ללא נוגדנים בכלל בגופם ולכן יש חשיבות רבה מאד למעבר של חלב האם הראשון לעגל כיוון שהוא מכיל כמות גדולה מאד של אמינו-גלובולינים והפיזיולוגיה של העגל מסוגלת לקלוט אותם ולהעבירם לדם. ל-  $IgA$  יש שני איזוטיפים של שרשרת כבדה  $\alpha_1$  ו-  $\alpha_2$ . השרשרת הכבדה מכילה 3 אזורים קבועים ו- 1 משתנה וכמו תמיד השרשרת הקלה מכילה אזור קבוע ואזור משתנה.

הנוגדן  $IgE$  מופיע רק בצורתו המונומרית. בצורתו המסיסה הוא קצר חיים אך במצב הקשור לתא אורך חייו ארוך מאד. השרשרת הגדולה שלו מכילה 4 אזורים קבועים ואזור משתנה 1. הנוגדן  $IgD$  מופיע גם הוא כמונומר ושרשרתו הכבדה יש 3 אזורים קבועים ואזור משתנה 1.

הנוגדן מסוג  $IgM$  הוא נוגדן המאפיין תגובה ראשונית. ומבחינת המבנה והארגון של הגנים האמינו-גלובולינים הוא הנוגדן שמתבטא ראשון. נוגדן מסוג זה משמש בצורתו המונומרית כרצפטור לאנטיגן על פני תאי B צעירים ונאיביים (לפני המפגש עם האנטיגן). תפקיד עיקרי של נוגדן זה הוא הפעלה של מערכת המשלים והוא עושה זאת ביעילות רבה מאד.

הנוגדן מסוג IgG מאפיין את התגובה השניונית. הוא מצוי בנוזל הדם ומשמש כרצפטור על פני תאי B זיכרון בלבד. כיוון שלימפוציטים מסוג B שעוברים התמיינות לאחר מפגש עם אנטיגן עוברים שינוי ב-DNA מופסקת יצירת ה-IgM ונוצר IgG. תא הזיכרון יכול לעשות שינוי גם ל-IgA וגם ל-IgE שהם כולם בצורה ממבראנלית ומופיעים אך ורק על תאי B זיכרון.

IgG לא מפעיל את מערכת המשלים אך יכול לתווך פעילות פגוציטונית. וזאת על ידי התקשרות האנטיגן למולקולה אשר קושרת את המטרה ויכולה להגביר את הפעילות הפגוציטונית ושמה של מולקולה זו נקרא Opsonin. כשמולקולת IgG נקשרת לאנטיגן יש שינוי מרחבי באזור ה-FC שינוי זה מזוהה על ידי פגוציטים, וגורם לפגוציטוזה. הזיהוי מתבצע על ידי FC רצפטור (אין FC $\mu$  רצפטור ו-FC $\alpha$  רצפטור). ה-FC רצפטורים מבוטאים על פני תאים רבים בגוף וישנם תאים עליהם יש רצפטורים ברגישות שונה.

ה-IgA מבוטא על תאי זיכרון בצורה ממבראנלית בתאי אפיתל ומופרש אל המעי בכדי לנטרל את הצמדות החיידקים לדופן האפיתל. נוגדן מסוג IgE הוא נגד פרוזיטים והוא מעורב גם בתהליכי אלרגיה. כיוון שבעבר עיקר התמותה הייתה ממחלות פרוזיטיות כשנפטרו לאחר שהתגלה ה-IgE והוא נתן תשובות למחלות אלו. ה-IgE בצורתו הממבראנלית מתבטא רק בתאי זיכרון. והתאים שיכולים לקשור אותו הם תאי מסט ובזופילים. קישור זה הוא ביעילות רבה מאד וגורם לדהגרנולציה שזה שחרור תכונת הגרנולות על הפרזיט. הגרנולות מכילות ברובן מי חמצן וגורמים נוספים כמו היסטמינים לפגיעה בפרזיט.

ה-IgG צריך להקשר קודם לאנטיגן ואז הוא מזוהה על ידי ה-FC רצפטור. לעומת זאת ב-IgE הדבר שונה. תא המסט מזוהה את ה-IgE על ידי FcE רצפטור הקושר את ה-IgE עוד לפני הקישור לאנטיגן. מצב זה יכול להמשך זמן רב מאד ובעל זמן מחצית חיים של 6 חודשים. כאשר נקשר ה-IgE לפרזיט חל בו שינוי מרחבי השולח סיגנל דרך הרצפטור אל תוך התא מה שגורם לדהגרנולציה בתגובה מהירה ביותר. ה-IgE לא יכול להיווצר בחשיפה ראשונה לאנטיגן ומכאן הוא תהליך שניוני ועל תא מסט אחד יכולים להיקשר מספר נוגדני IgE שלכל אחד מהם יש ספציפיות לאנטיגן אחר.

הנוגדן מסוג IgD מופיע גם הוא בצורה ממבראנלית בלבד על פני תאי B בוגרים ונאיביים. תאים אלו מבטאים גם IgM וגם IgD אשר לשניהם בדיוק את אותה ספציפיות.

ה-IgG's השונים שונים אחד מהשני בעיקר במיקום הקשרים הדי-סולפידיים בין 4 הסוגים. גם ב-IgA ההבדל בין שני הסוגים הוא במוטציה נקודתית המשנה את מיקום קשרי ה-SS. תאי B יכולים להופיע ב-3 קבוצות עיקריות צעיר, בוגר נאיבי, ובוגר אחרי המפגש עם האנטיגן כלומר, תא זיכרון (קיים גם תא פלזמה עליו לא נדבר בשלב זה). IgM ו-IgD מבוטאים על תאי B בוגרים. אך ל-IgD לא נמצא עד היום תפקיד ייחודי אך הוא מסמן שלב התפתחותי מצעיר לבוגר. כל מולקולות ה-IgD השונות הן בעלות תפקיד פחות או יותר זהה.

לנוגדנים יש וירביליות גדולה (מידת שוני) ואנו לא יכולים לקבל דבר מלבד תערוכת הטרוגנית של נוגדנים. כך היה הדבר עד שהתגלה המיאלומה שהוא סוג של סרטן בלימפוציטים מסוג B הגורם להם להפרשת נוגדנים בקצב מוגבר מסוג אחד בלבד. אצל חולים בסרטן זה סרום הדם עשיר ביותר בנוגדנים וממנו אפשר להפיקם בצורה מספיק נקייה. לחולים בסרטן זה התאים מיצרים בדרך כלל עודף רב של שרשראות קלות שממנו יש להפטר וזאת על ידי הפרשתו בצורת דימרים המוגדרים כ-Bence Jones Protein והם מופרשים בשתן. דבר נוסף הוא שבאוכלוסיה רגילה סוג השרשראות הקלות הוא ביחס של שני  $\kappa$  ל- $\lambda$  במיאלומה היחס הוא של מאה שרשראות  $\kappa$  לשרשרת  $\lambda$  או להיפך כלומר 100 שרשראות  $\lambda$  ל-שרשרת  $\kappa$  אחת.

ב-1975 הומצאה דרך חדשה להפקת נוגדים מונוקלונלים. והיא על ידי לקיחת תאי פלזמה והפיכתם לסרטניים. כך מתקבלים תאים בעלי אורך חיים רב המתחלקים במהירות ומפרישים כמויות גדולות של נוגדנים חד שבטיים. בשיטה זו אנו לוקחים תא המייצר נוגדנים נגד אנטיגן מסוים ולאחר הפיכת תא זה לסרטני על ידי איחוי עם תא סרטני שאינו יוצר נוגדנים אנו מקבלים את התא המסוגל לייצר נוגדנים בכמויות גדולות. הנוגדנים החד שבטיים הם בעלי חשיבות גדולה מאד הן במדע והן ברפואה.

את השרשרת הקלה והשרשרת הכבדה כבר הגדרנו כמורכבות מ – Domains את האזור המשתנה נסמן ב –  $V$  כשבשרשרת הכבדה זה יהיה  $V_H$  ובשרשרת הקלה  $V_L$ . את החלקים הקבועים נסמן ב –  $C$  ש –  $C_{HI}$  הוא האזור הקבוע הקרוב ביותר לאזור המשתנה וכך במספור עולה ככל שמתרחקים ממנו, זאת בשרשרת הכבדה. לעומת זאת בשרשרת הקלה האזור הקבוע יסומן ב –  $C_L$ . כל אזור כזה הוא של בערך 110 חומצות אמינו (כלומר 330 נוקליאוטידים). כל האזורים הקבועים והמשתנים הם בעלי הומולוגיה גבוהה אחד לשני בערך 60% עד 70%, ומכאן ההנחה שמדובר בגן יחיד שהכפיל את עצמו ועבר מספר שינויים.

השרשראות הכבדות מתחלקות לשתי קבוצות האחת  $\alpha, \gamma, \delta - 1$  שבהם יש 4 Domains  $\epsilon - 1, \mu - 1$  שלהם יש 5 Domains. בקבוצה של 5 האזורים אין ציר. בשרשראות הכבדות האזור המשתנה יכול להיות עם האזורים הקבועים של כל השרשראות האחרות כלומר,  $\mu, \epsilon, \gamma, \delta - 1$ . ואילו בשרשרת הקלה  $V_\gamma$  הולך רק עם  $C_\gamma - 1$  הולך רק עם  $\kappa$ . בין האזורים המשתנים של השרשראות מאותו הסוג יש אזורים בעלי הומולוגיות גבוהה מאד ומצד שני יש אזורים בהם מידת השוני גבוהה מאד. לאזורים בהם ההומולוגיה גבוהה קוראים Framework Sequences כלומר, מסגרת. לעומתם האזורים בעלי מידת שוני גבוהה נקראים Hyper-variable Sequences או CDR (Complementary Determining Region).

בין השרשראות הכבדות של אותה קבוצה לדוגמה  $\gamma_1 - 1, \gamma_2$  יש בחלק הקבוע הומולוגיה של 60% עד 70% בעוד שבין שרשראות  $\gamma_1$  החלק הקבוע זהה לחלוטין. אם נבדוק את הוירביליות של חומצות האמינו ברצף של החלק המשתנה נקבל כי גם שם יש אזורים שבהם יש שוני גדול ואזורים שבהם יש קטעים הומולוגיים, לפי הסדר הבא: FR1 HV1 FR2 HV2 FR3 HV3 FR4 – Constant Domains.

תפקיד אזורי השלד (מסגרת) הוא לקפל את האזור המשתנה כך שאזורי ה – CDR יתקרבו אחד לשני ויחשפו כלפי חוץ כך נוצר האתר הפעיל.

בשיטה של יצירת הנוגדנים המונוקלונליים אנו יכולים לבודד גם את ה – DNA של תאי ה – B. בהרצה בג'ל ושימוש בגלאי ספציפי לאזור של האמונו-גלובולינים באחד מה Domains – הקבועים אנו מקבלים מקטע בגודל מסוים הוזהה לכל אחד מתאי הגוף אך ב – DNA של לימפוציטים מסוג B אנו רואים כי המיקום משתנה כלומר שאותו גלאי זיהה מקטע בגודל שונה ומכאן ההוכחה שה – DNA בתאי B משתנה. ומיקום השינוי שונה בין תאי ה – B השונים. השינוי לא חייב להיות בתוך הגן אך הוא נמצא באזור שעליו פועל אנזים הרסטרקצייה וכך מתקבלים גדלים באורכים שונים ועל פיהם נתן לבנות מודלים שונים.

אנו נתמקד בשרשראות  $\kappa$ . המודל הראשון הוא Multiple Genes בו כל שרשרת מכילה  $V$  אחר מ – 1 עד  $n$   $C - 1$  זהה. כל זוג כזה דורש 660 נוקליאוטידים כלומר צריך  $660n$  בסיסים לקבלת מגוון של  $n$  אנטיגנים. במודל זה נעשה שינוי מסוים בו הוצא  $C$  כמכנה משותף ואז מדובר בגן  $C - 1$   $n$  גנים של  $V$ . כך צריך  $330n$  ועוד 330 נוקליאוטידים לקבל אותה כמות מגוון, דבר זה חוסך 50% מהגנום.

המודל השני הוא Somatic Mutation בו מדובר רק על זוג VC אחד בו מתרחשת מוטציה מכוונת באופן רנדומאלי ב – Domain המשתנה לפי מודל זה נחוצים רק 660 בסיסים. מודל שלישי הוא חיבור של שני המודלים הקודמים ונקרא Somatic Recombination על פיו האזור המשתנה מורכב מ – 2 יחידות שהן  $v$  ו –  $J$  וחיבור שלהן ביחד נותן את ה – Domain. באדם ובעכבר יש 5 אזורי J שונים ומספר אזורי  $v$  והחיבור בניהם הוא אקראי.

כאשר ניקח את  $n = 3$  אז לפי המודל הראשון קיימות רק 3 שרשראות אפשריות ואילו על פי המודל השלישי קיימות 15 שרשראות. ומכאן שהמודל ה – 3 נותן מידת שוני גדולה בהרבה.

נסכם את הגורמים הפעילים לתועלת מערכת החיסון כדי לבנות את הרפרטואר של מערכת זו. הגורם הראשון זה ריבוי גנים השני הוא הקומבינטוריקה כלומר, כל מיני גן יכול להתחבר עם כל מיני גן אחר וכל קבוצה כזו יכולה להתחבר עם שרשרת גדולה אחרת. וגורם שלישי הוא חיבורי ריקומבינציה שאינם מדויקים כלומר, המערכת המחברת גורמת במכוון לכך שבנקודת החיבור יש הוספה או החסרה של



נוקליאוטידים באופן אקראי וכך נתרם עוד אלמנט למידת השוני. שלושת גורמים אלו בונים את הרפרטואר הראשוני של תאי B הנאיביים.

בנית הרפרטואר השניוני היא לאחר מפגש עם האנטיגן והיא תהליך של מוטציות סומאטיות אקראיות המכוונות לאזור המשתנה.

מבנה הלוקוס של האמינו-גלובולין מורכב מחידות יחידות הנקראות מיני גנים. שהן אינם גנים שלמים הן דומים לאקסונים המצויים בגנים אחרים אך שלא כמו האקסונים כאן יש מקטעים רבים יותר מאשר אקסונים בגן רגיל. לדוגמה: בלוקוסים של  $\kappa$  יש 40 מיני גנים של  $v$  בנוסף ל-5 מיני גנים של  $J$  ומיני גן אחד של  $C$ . לפני כל אחד מהמיני גנים של  $v$  יש לידר המכיל את קודון ההתחלה אך קודון הסיום מצוי רק בסוף המיני גן  $C$ . הלוקוס של  $\lambda$  מכיל 29 מיני גנים של  $v$ , מספר מיני גנים של  $J$  וכמה מיני גנים של  $C$ .

בשרשרת הכבדה מופיע אלמנט נוסף מלבד המיני גנים של  $v, J, C$  יש גם מיני גנים של  $D$  (Diversity) והאזור המשתנה מכיל גם את המיני גנים של  $v, J, D$ . המיני גנים של  $v$  תורמים ביצירת ה-1-3 Framework וביצירת CDR1, CDR2 וחלק מ-CDR3, המיני גנים של  $J$  לעומת זאת יוצרים את ה-4 Framework ואת שארית CDR3. בחיבור בין  $v$  ל- $J$  יש טעויות מכוונות וכיוון שזה אזור CDR3 יש השפעה בצורה משמעותית על הספציפיות של הנוגדן.

הגנים המקודדים לאימונו-גלובולינים מסודרים 3 קבוצות אחיזה בגנום. כאשר אנו בודקים את רצף חומצות האמינו בנוגדן אנו רואים כי באזור הויראבילי יש אזורים בהם מידת השונות היא גובהה ואזורים בהם מידת השונות נמוכה. ניתן גם לראות כי באזור הקבוע בשרשראות מאותו סוג יש מידת זהות אך יש שוני באזור זה בין שרשראות מסוגים שונים. באזור הויראבילי קיים סידור מרחבי אשר גורם להבלטת אזורים בהם מידת השוני גדולה וכך נוצר אתר הקישור לאנטיגן. בשרשרת הכבדה הדבר דומה.

אם ניקח DNA של תא גוף ושל תא B ונריץ אותם זה מול זה ונשתמש באותו גלאי נוכל למצוא כי בתאי B יש תזוזה של המקטעים גם של אזור הויראבילי וגם של האזור הקבוע. מכאן ניתן לראות בבירור כי מתרחש שינוי ב DNA של תא B וגורם לו להיות שונה מה-DNA של כל תא גוף לפחות באזור של יצירת הנוגדנים.

יש לנו 5 מיני גנים  $J$  שונים ומספר בלתי ידוע של מיני גנים  $v$  בשרשרת הקטנה. ניתן לבצע ריקומבינציה בין  $v$  ל- $J$  וזה מגדיל את הרפרטואר הבסיסי הקיים. החיבור בין  $v$  ל- $J$  אינו מדויק. המערכת עצמה באופן מכוון גורמת לאי הדיקו בחיבור וזאת על ידי הוספה או החסרה אקראית את נוקליאוטידים במקום החיבור. תופעה זו מגדילה את מידת השוני בעוד 2 סדרי גודל.

הרפרטואר הראשוני של לימפוציטים מסוג B הוא הרפרטואר שלהם לפני המפגש עם האנטיגן והוא נקבע בהתבסס על 3 גורמים. האחד ריבוי גנים השני האפקט הקומבינאטורי והשלישי החיבורים הלא מדויקים.

בלוקוס של שרשרת  $\kappa$  יש כ-40 מיני גנים  $v$  ו-5 מיני גנים  $J$ . ואחריהם עותק אחד של  $C$ . בלוקוס של  $\lambda$  יש 29 מיני גנים של  $v$  ומספר מיני גנים של  $J$  ואחריהם דומיין אחד של  $C$ . בשרשרת הכבדה יש 6 מיני גנים של  $J$  51 מיני גנים  $v$  ו-27 מיני גנים של  $D$ . כל שבמקרה זה צריכים 2 ריקומבינציות.

הקצה ה-3' של  $v$  מתחבר עם הקצה ה-5' של  $J$  כך שאזורים אלו חייבים להיות בנויים בצורה מאד שמורה עם רצפים קבועים הנקראים (Recombination Signal Sequence) RSS. בקצה ה-3' של כל  $v$  מסוג  $\lambda$  יש רצף של 7 נוקליאוטידים השמור בין כולם. אחריו יש רצף של 23 נוקליאוטידים אקראיים ואחריהם עוד 9 נוקליאוטידים שמורים. רצפים אלו נקראים הפטמר (7) ספייסר (23) וננומר (9). בקצה ה-5' של  $J$  מסוג  $\lambda$  יש גם הפטמר וננומר שמורים קומפלמנטרים לאלו שיש ב- $v$  אך הספייסר בניהם הוא של 12 בסיסים בלבד. החוק של הריקומבינציה הוא קישור בין רצף בו יש 23 נוקליאוטידים בספייסר לבין רצף עם 12 נוקליאוטידים בספייסר.

החיבור מתבצע על ידי פתיחה של ה-DNA בשלב הראשון ויצירת המבנה הפתוח. בשלב הבא יש מערכת של אנזימים המקרבת את v ל-J ומקבלים בניהם מבנה של Loop. בשלב הבא יש חיתוך של שני הגדילים גם בצד v וגם בצד J. ה-Loop נסגר על עצמו ויוצר DNA מעגלי אשר נשאר בתוך תא ה-B אך לא משפיע. בשלב הבא שתי הקצוות המקודדים של v ו-J מתחברים לבניית ה-vJ. קיימים מקרים בהם הכיוונית של v הפוכה ואז מתרחשת ריקומבינציה בהיפוך ולא בחיתוך כלומר ה-DNA שבין המיני-גנים הללו אינו מוצא אלא מועבר למקום אחר בלוקוס.

בתא שבו יש שברים בשני הגדילים של ה-DNA מתחיל להתבצע תהליך עיכול שלהם דבר הגורם לתא לעבור אפופטוזיס. כדי למנוע זאת המערכת יוצרת Hair Pin על ידי סגירת הנוקליאוטידים שבקצוות. לאחר מכן המערכת חותכת באופן אקראי גדיל אחד במקום אקראי כלשהו במרחק של 4-8 נוקליאוטידים כתוצאה מכך הגדיל נפתח ומקבלים קצה דביק. (אם היינו משלימים סיב זה היינו מקבלים פלינדרום). החיבור לא יכול להיות מדויק כי הקצוות הדביקים אקראיים לכן הקצוות מנסות להתאים עצמן בצורה הטובה ביותר לאחר מכן מורדים הנוקליאוטידים שאינם מתאימים ונוספים במקומם נוקליאוטידים להשלמת הרצף. הנוקליאוטידים שנוספים נקראים P nucleotides (P מהפלינדרום ההיפותטי שהיה יכול להיווצר).

בשרשרת הכבדה קיים גם אלמנט D וגם בו חלים אותם חוקים של ריקומבינציה אלא שכאן ה-RSS של v ו-J הם בעלי 23 בסיסים בספיסר כך נמנעת הריקומבינציה בין v ל-J. למיני גן D יש בשני הצדדים RSS עם 12 בסיסים בספיסר וכך הוא יכול ליצור ריקומבינציה גם עם v וגם עם J.

הלוקוס של השרשרת הקלה בנוי כך שריקומבינציה בין v ל-J אינה מונעת אפשרות של ריקומבינציה שנייה על אותו לוקוס כך ש-Up Stream v מגיב עם Down Stream J ואז מאבדים את ה-vJ הראשון שנוצר. דבר זה לא יכול להתרחש בשרשרת הכבדה בגלל שלאחר 2 הריקומבינציות הרגילות לא נשארים מיני-גנים D חופשיים.

החיבור בשרשרת הכבדה מתחיל בין J ל-D. ורק אחר כך ל-v. בשרשרת הכבדה נכנס אלמנט נוסף שנקרא TDT (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase) ה-TDT לוקח את הקצוות הדביקים ומוסיף להם נוקליאוטידים בצורה אקראית ללא צורך בתבנית. לאחר מכן מחפשים את האזור התואם ביותר ואז מתבצע החיתוך של הנוקליאוטידים הלא חופפים והשלמה של הרצפים לקבלת קטע סגור. הנוקליאוטידים המוספים על ידי ה-TDT נקראים N שמקורו ב-Non Coding.

כתוצאה מהוספת נוקליאוטידים ניתן לקבל קודוני עצירה או הסתה של מסגרת הקריאה וגרימת נזק לכל הגן. כלומר יצירת חלבון אחר לגמרי או עצירת החלבון בשלב לא גמור. מבחינה סטטיסטית 2/3 מהריקומבינציות הן אינן פרודוקטיביות כיוון שהן גורמות לשינוי מסגרת הקריאה. כך הדבר בשרשרת הקלה בשרשרת הכבדה מספר הריקומבינציות הפרודוקטיביות קטן יותר כיוון שיש 2 ריקומבינציות. כדי לתקן את הסיכויים הללו בשרשרת הכבדה אז המיני גן D יכול להיקרא בשלושת מסגרות הקריאה דבר זה בעל משמעות רבה כיוון שמיני גן D מקודד לחלק הנמצא ב-CDR.

הריקומבינציה הזו מתבצעת על ידי קומפלקס של מספר אנזימים (ידועים לפחות 4) שניים מהם RAG1 ו-RAG2 (Recombination Activity Gene) בתוך הקומפלקס קיים גם ה-TDT וליגאזות ספציפיות ללימפוציטים. כשיש חסר גנטי של אחד מהמרכיבים הללו (להוציא את ה-TDT) נפגע התהליך של הריקומבינציה ובהעדר הריקומבינציות אין לימפוציטים.

פוטנציאלית אילו התא היה רוצה הוא היה יכול להכין 2 שרשראות כבדות ו-4 קלות כלומר ליצור 8 רצפטורים שונים על אותו תא. אך בכל זאת התא מבטא רצפטור אחד בלבד כלומר שרשרת קלה אחת ושרשרת כבדה אחת הדבר נקרא Allelic Exclusion. תופעה זו גורמת לכך שאלל אחד מדכא או מונע ריקומבינציה באלל שני. הריקומבינציות מתחילות בשני האללים בו זמנית בשרשרת הכבדה וזה שמצליח ראשון ליצור את החלבון גורם לכיבוי הריקומבינציה באלל השני. וכך נמנעת יצירת שרשרת כבדה נוספת. בשרשרת הקלה הריקומבינציה מתחילה קודם ב-k ואחר כך ב-l כך שבאדם יש 2/3 שרשראות

$\lambda$  ו- $1/3$ . התא בודק את הריקומבינציה באחד האללים ומשנסיימה ונתנה חלבון נוצר שיתוק של האללים האחרים ולכן יש ספציפיות אחת.

### המעבר מ-DNA גנומי לנוגדן

תהליכי הריקומבינציה הם קריטיים להתפתחות הלימפוציטים בכלל. תהליך הריקומבינציה נעשה בשלבים ברמת העיקרון זה תהליך מאורגן ומכוון בעל סדר והתקדמות כאשר ההתפתחות מוכתבת על ידי הצלחה של תהליכי הריקומבינציה. במידה ויש ריקומבינציה לא מוצלחת התא מנסה לתקן זאת ואם אין באפשרותו התא מת.

הריקומבינציה מתחילה בשרשרת כבדה בין היחידות D ל-J לאחר שיש הצלחה בריקומבינציה זו מתבצעת הריקומבינציה בין v לבין DJ. תא שהריקומבינציה הזו פרודוקטיבית מסנתז RNA ראשוני (Primary Transcript) המכיל את האקסונים והאינטרונים. לאחר מכן הוא עובר Splicing רגיל כך ש-vDJ הוא אקסון רגיל ואז מתקבל ה-mRNA. התא שהצלחה לעשות שרשרת כבדה כזו עושה Allelic Exclusion הוא מונע ריקומבינציה של האלל השני, וממשיך בתהליך ההתפתחות עד לשלב בו צריך לעשות שרשרת קלה. בשלב זה מתבצעת ריקומבינציה בין J ל-v אז מקבלים vJ שהוא אקסון ושוב מתקבל RNA ראשוני ממנו נוצר mRNA וגם כאן קיים Allelic Exclusion.

לפעמים השרשרת הכבדה והשרשרת הקלה הן לא מסוג מתאים ואז התא מנסה ליצור שרשרת קלה חדשה. לא רק ההתאמה יכולה להוות בעיה, קיימת גם בעיה שהיא בעיית הספציפיות למעלה מ-60% מהרצפטורים הם בעלי ספציפיות עצמית ולא צריך אותם. במצב זה התא שוב מנסה לתקן ואם אין הצלחה התא מת.

לאחר המיני-גן האחרון של J נמצאים בשרשרת הכבדה המיני גנים שמקודדים לאזורים לקבועים מיני גנים אלו מסודרים ברצף אחד אחרי השני לפי סדר הופעתם לדוגמה:  $C_{\gamma 1}$  ציר  $C_{\gamma 2}$ ,  $C_{\gamma 3}$  ו- $SC$ . הגנים בנויים כך של IgM יש את האפשרות להיות מסוננת ראשון וזאת כיוון שהוא הכי קרוב לאזור הויראבילי. ליצירת IgG למשל צריך להביא את המיני גן של G ממקומו לאזור של תחילת המקטעים של האזור הקבוע כלומר, לפני האזור ליצירת  $\mu$ . תא צעיר ונאיבי יוצר את הרצפטור מסוג  $\mu$  כיוון שהוא הקרוב ביותר ל-vDJ.

נשאלת השאלה כיצד יתכן שתא בוגר נאיבי יבטא גם IgM וגם IgD דבר המנוגד לעיקרון Allelic Exclusion התשובה לכך היא שהם בעלי אותה ספציפיות כלומר אותו vDJ מחובר גם לשרשרת  $\delta$  וגם לשרשרת  $\mu$  באותו התא הדבר מתאפשר כיוון שהגנים לשרשראות אלו מאד קרובים בגנום ונוצר שיחבור אלטרנטיבי בשתי צורות המאפשר קבלת IgM ו-IgD. עד היום לא נמצא תפקיד ביולוגי משמעותי ל-IgD אך ביטויו הוא התפתחותי ומתרחש רק בתאים בוגרים נאיביים.

לתא יש רצפטור במבנה של נוגדן וכאן יש צורך להסביר את ההבדל בין המבנה הממבראנלי לצורה המופרשת של הנוגדן. גם כאן התשובה היא ברמת השיחבור אנו רואים שבקצה ה-3' של החלק הקבוע יש תוספת קטנה של מספר חומצות אמינו הידרופיליות. במורד הזרם, כלומר Down Stream, אליו יש עוד אזור שמסנתז לחומצות אמינו הידרופוביות כאשר השיחבור מכיל את מעקובת החומצות ההידרופוביות נקבל נוגדן ממבראנלי וכאשר השיחבור יגרום לכך שהנוגדן יכיל את מעקובת החומצות ההידרופיליות אז יהיה נוגדן מופרש. התא מפריש את הנוגדן אך ורק לאחר גירוי שיצור שיפעול ומכאן הבקרה מכוונת על ידי מערכת תוך תאית המופעלת על ידי גירוי. דבר זה נכון לכל האיזוטיפים של השרשראות.

תהליך שינוי האיזוטיפ הוא תהליך המותנה במפגש עם אנטיגן ומתן גירוי נכון. כשהתא מקבל את הגירוי הנכון הוא עובר תהליכי שינוי ברמת ה-DNA שגורמת לשינוי מהאיזוטיפ IgM לאיזוטיפ אחר. תהליך השינוי מתבצע על ידי אזורי ריקומבינציה המתקרבים אחד לשני ואז נוצר חיתוך וחיבור מחדש. אין חשיבות במקרה זה אם החיבור הוא מדויק או לא אך במציאות הוא מדויק. המערכת עושה Isotope Switch ושינוי שרשרת אחת לא מפריע ליצור שינוי בריקומבינציה לסוג אחר המצוי Down Stream.

התהליך השני מתרחש במפגש עם אנטיגן זה השראה של מוטציות סומאטיות כאן מדובר על תהליך של יצירת מוטציות אקראיות באופן מכוון באזורי ה- CDR וזאת בכדי לשפר את הספציפיות לאנטיגן. המוטציות הסומאטיות הללו תורמות לבניית הרפרטואר השניוני. המבנה המרחבי של התא הקישור נקרא אידיטיפ המורכב מ- 2 השרשראות. אלוטיפ זה ההבדלים הנובעים מפולימורפיזם של גנים באוכלוסיה כלומר גם לגן של  $\gamma_1$  הוא בעל שוני של חומצה אמינית 1 בין פרט אחד לשני.

## מערכת המשלים

הנוגדנים מעצם העובדה שהם נמצאים בנוזלי הגוף (הומורוס) הם חלק מהמערכת ההורמונאלית. הם פועלים ויוצרים אשדות Cascade. למערכת המשלים יש 4 פעילויות עיקריות. הראשונה היא הרג Lysis של תאי מטרה. שהם החיידקים וזאת על ידי יצירת חורים בממברנת התאים. המטרה השנייה היא כמוטקסיס Chemotaxis שזה פקטורים הגורמים לנדידה של תאים לפי מפל ריכוזים. מטרה שלישית היא פגוציטוזה שזה פקטורים שיוצאים ממערכת המשלים שהם אופסונינים ומגבירים את תהליך הפגוציטוזה על ידי סימון תא המטרה כמיועד לפגוציטוזה. המטרה הרביעית של מערכת המשלים היא ויסות של תהליך דלקת המהווה תנאי מפתח לקיומה של תגובה חיסונית. כשיש הרס או פגיעה של רקמה בגוף הגורמת להיווצרות מרכיבים דלקתיים מתפתח תהליך דלקתי שלו 4 מאפיינים האחד אדמוניות השני נפיחות השלישי כאב והרביעי חום.

ברקמת מטרה יש עורקיק המביא דם לרקמה ומתפצל לקפילרות אשר מהן מועברים לרקמה חומרים בדיפוזיה. משם הדם ממשיך בורידים וחוזר למערכת הדם. בתהליך דלקתי יש שיפעול של תאי האנדותרל הגורם להרחבה של הקפילרות וכתוצאה מכך עליה בלחץ הדם לקפילרה מה שגורם להופעת אדמוניות. התרחבות הקפילרות מעלה את יציאת המקרו מולקולות והנוזלים אל תוך הרקמה דבר הגורם לנפיחות וכאב עקב הלחץ שנוצר. החום הינו כתוצאה מכמות הדם הגדולה המועברת באזור.

המרכיבים של מערכת המשלים הם אלו שגורמים לערעור תאי האנדותרל ובכך מתאפשרת זרימת הדם המוגברת. כשיש גורם דלקתי נוצרים חלבונים במערכת המשלים שאחד מהם הוא C'5a הוא מתפורר ברקמה לפי מפל ריכוזים. תאי האנדותרל בקפילרה מבטאים מולקולות אשר מוכרות לפגוציטים וגורמות להם להיצמד לתאי האנדותרל באזור הנגוע. הפגוציטים מתגלגלים על תאי האנדותרל ותוך כדי כך הם "מדברים" אחד עם השני על ידי רצפטורים שונים עד שהפגוציט שולח רגל החוצה ויוצא לרקמה מהקפילרה, דבר זה נקרא Diapedesis. כאשר הפגוציט מגיע לרקמה הוא נע לכיוון המקום הדלקתי בתנועת כמוטקסיס.

למסלול ההפעלה של המשלים יש 3 מסלולים אפשריים להפעלת המערכת. המסלול הראשון הוא המסלול הקלאסי הוא מתחיל באינטראקציה בין האנטיגן לנוגדן כך שהקומפלקס שנוצר מהווה את הטריגר. המסלול השני הוא המסלול הלקטיני כאן מדברים על חלבונים כדוגמת MBP ו/או CRP שהם חלבונים הנוצרים בכבד ולהם זיקה חזקה מאד לתוצרים חיידיקים, כך הם יכולים להפעיל את מערכת המשלים ללא קומפלקס אנטיגן נוגדן. המסלול השלישי הוא המסלול האלטרנטיבי גם בו עוקפים את הצורך באנטיגן נוגדן. \*ראה שקף\*

לשם הפעלת המסלול הקלאסי יש רצף אירועים המביא בסופו של דבר למסלול טרמינלי. במסלול זה הקומפלקס C'1 עובר שיפעול על ידי כך שהוא קושר 2 נוגדנים של IgG או מולקולה אחת של IgM לאחר ההפעלה נחתך ה- C'1 על ידי C'4 ל- C'4a ול- C'4b, ה- C'4b נקשר ל- C'2 ונחתך לקבלת C'2b ו- C'4b2a. ה- C'4b2a נקשר ל- C'3 Convertase שמפרק אותו ל- C'3a ול- C'3b. ה- C'3b הוא האופסונין העיקרי של מערכת המשלים.

תפקיד אחר של ה- C'3b הוא להתחבר לקומפלקס של C'3 Convertase ומקבלים C'4b2a3b שנקרא גם C'5 Convertase המפרק C'5 למרכיביו C'5a ו- C'5b. ה- C'5b מתחיל את בניית הקומפלקס הליטי, זאת על ידי קשירת המולקולות C'6 ו- C'7 הנדבק לממברנה ואז מתחבר אליו C'8 ואליו מתפלמר C'9. כתוצאה מכך נוצר פתח בתוך התא המאפשר שפיכה של תוכן התא החוצה.

הסינתזה של C'3b היא בעלת מסלול הגברה מסלול זה מתחיל במולקולה ש C'3b הקושרת פקטור B וכתוצאה מכך מתקבל קומפלקס המהווה סובסטרט לפקטור D החותך את הקומפלקס ביחידה ה - B ל - Ba ול - Bb מה שנשאר זה הקומפלקס C'3bBb. מולקולה זו נקשרת לפרופרדין אשר נותנת לה יציבות ונוצר קומפלקס C'3bBbP. מולקולה זו גם היא C'3 Convertase המפרקת C'3 ל - C'3a ול - C'3b.

במסלול הלקטין ציינו שהפקטורים NBP ו - CRP יכולים להפעיל את מערכת המשלים ללא הקומפלקס אנטיגן נוגדן. הפעלה זו מהירה יותר כיוון שלוקח זמן ליצור נוגדנים. הפקטורים הללו מוגדרים גם כ - Acute Phase Protein. חלבונים אלו עולים ברמתם בתהליכים דלקתיים ומשמשים מדד לתהליכים דלקתיים שאין אפשרות לראותם כמו דלקות פנימיות ותהליכים אוטואימוניים.

לגבי המסלול האלטרנטיבי מדברים על המולקולה C'3 אך הכוונה כאן היא למצב הלא יציב שלה כלומר C'3\* מצב זה הוא קצר חיים (כמה מיקרו שניות). במצב זה המולקולה דומה ל - C'3b דבר המאפשר לה לפעול כמותה וליצור C'3 Convertase.

אנחנו מדברים על מערכת מאד הרסנית אשר גורמת לבעיות גם בתאי שתל כיוון שהם שונים מתאי הגוף המקוריים. המרכיבים של המערכת יכולים לנוע בגוף ולפגוע בתאים אחרים הרחוקים מהמקום בו הם נוצרים. כתוצאה מכך מופעלים מנגנוני הגברה בעלי פקטורים שמעודדים דלקת ולכן המערכת הרסנית לא רק לתאי המטרה אלא גם לתאי הגוף.

למערכת זו יש בקרה במספר רמות דבר ראשון זמן מחצית החיים של הפקטורים במערכת זו הוא קצר מאד וזאת בכדי להבטיח פעולה במקום היווצרותם ולא נדידה לאזור אחר. בנוסף קיימים מעכבים שמעכבים את החומרים האלו מרגע היווצרותם וכך מואטת פעולתם עם הזמן.

### קביעת רמת הנוגדנים

הנוגדנים הם בעלי חשיבות רבה ומהווים אינדיקטור למצב החיסוני שלנו. ולכן הם בעלי חשיבות רבה מאד בהכנת אסטרטגיה חיסונית כלומר מתי לתת חיסון כדי לקבל אפקט מכסימלי. כדי לקבוע את רמת הנוגדנים פותחו מספר שיטות השיטות המוקדמות היו מבוססות על שיקוע כלומר יצירת קומפלקס של אנטיגן נוגדן כך שהקומפלקס הגדול ישקע. שיטה זו נקרא אימונו-קומפלקס. על מנת להשתמש בשיטה זו צריך היה לדעת מה הכוחות הפועלים בין האנטיגן לנוגדן כלומר ההתאמה המרחבית קשרי מימן קשרים אלקטרוסטטיים קשרי ונדר ולס וכו'. ככל שהזיקה גבוהה יותר יש לנו נטייה לפרוק הקומפלקס. כאשר אנו רוצים לראות מתי מקבלים ריאקציה שיקוע אז קיימים 3 מצבים אפשריים. אחד עודף של נוגדנים השני עודף של אנטיגן והשלישי הוא איזון מכסימלי הנותן את הקומפלקסים הגדולים אשר שוקעים. בשיטה זו ניתן לקבוע את הרמה היחסית של הנוגדנים אך לא את כמותם.

כיום מקובלת שיטת האלייזה ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay. כאשר לוקחים נוגדנים IgG מאדם נגד וירוס X ומזריקים אותם לעז העז תיצור נוגדנים נגד נוגדני האדם. כלומר, Goat Anti Human IgG. בשלב הבא לוקחים מהעז את הנוגדנים ואליהם מחברים בריאקציה כימית כל מיני מולקולות אשר יאפשרו לנו לזהותם כגון פראוקסידאז המפרק פארוקסידים.

באלייזה אנו מכניסים לצלחות את הוירוס X לאחר מכן מוסיפים את נוגדנים מהדוגמה הנבדקת ושוטפים את העודף אם קיימים נוגדנים נגד הוירוס X אז הם יתקשרו אליו לאחר מכן אנו מוסיפים את הנוגדנים מהעז והם נקשרים ל - FC של הנוגדנים שנקשרו ל X - במידה והם קיימים. לאחר מכן שוטפים את העודף ועל הצלחת נשארים לנו מגדלים בני 3 קומות של אנטיגן נוגדן אנושי ונוגדן העז. מכיוון שעל נוגדן העז יש אנזים פראוקסידאז שהוספנו אז נוסף מי חמצן אשר יגיבו עם אנזים זה ונקבל ריאקציה צבע על פיה ניתן לדעת האם יש נוגדנים ומה כמותם. ניתן להשיג פעילות גבוהה יותר אם הסימון הוא לחומר רדיו אקטיבי ולא בעזרת אנזים ואז מודדים את כמות הקרינה. לשיטה זו קוראים Radio Immuno Assay. או בקיצור RIA.

ניתן לקשור למולקולות הנוגדן גם מולקולות צבע פלורוסנטיות בעלות זריחה באורך גל מסוים וכך ניתן לראות זריחה של תאים. דבר זה נותן לנו טכניקת מעקב יעילה מאד אחרי התפתחות, נדידה ותמותה של תאים. בשיטה ראשונה הנקראת אימונו היסטוכימיה או לוקחים נוגדנים מונוקלונליים המזהים מולקולות נוגדן אחרת שהיא מזהה מרכיב בתא. לכל נוגדנים המתחברים לסוג נוגדן זה הם בעלי אותו הצבע. כך ניתן לבדוק מספר מרכיבים בו זמנית על ידי כך שכל אחד מסומן בצבע שונה. בשיטה זו חייבים לוודא שאותו נוגדן לא יתפוס 2 נוגדנים שונים ובכך יגרום לתוצאות מעוותות.

באותו אופן ניתן בשיטה שנייה להשתמש בנוגדנים המסומנים בשיטה פלואורסנטית למעקב בעזרת מכשיר פאקס FACS (Fluorescent Activate Cell Sorter) מכשיר זה מסוגל להפריד בין תאים על ידי עוצמת הפלואורסנציה והצבע. המכשיר שואב את התאים מהדוגמה אחד אחד ובודק את מידת הפלואורסנציה ומעבד את הנתונים ונותן גרף שעוצמת הפלואורסנציה על ציר X ומספר התאים על ציר Y (כשמדובר בצבע אחד). ככל שיש יותר תאים נקבל פיק יותר חיובי. כיוון שלכל אובייקט יש פלואורסנציה מסוימת חשוב לדאוג לאפס את המכשיר.

כאשר בודקים במכשיר פאקס 2 גורמים או נקבל את התוצאה במפה טופוגרפית כאשר ציר אחד מראה את עוצמת הפלואורסנציה לחומר אחד הציר השני מראה את העוצמה לגבי מרכיב שני וצפיפות הקווים מראה את כמות התאים. בעזרת השוואה כזו אפשר לזהות 4 סוגי תאים בתערובת. 1 בעל שני המרכיבים 1 בלי אף אחד מהמרכיבים 1 עם מרכיב א' בלבד ו- 1 עם מרכיב ב' בלבד. אם האחרים אליהם נקשרים הנוגדנים משתנים עם ההתפתחות וכולל לדעת באיזה שלב התפתחותי נמצא כל תא כמה תאים יש בשלב זה ונוכל להשוות זאת כדי לקבל מדד עם הכמות תקינה.

ההתקדמות של התפתחות תאי B מורכבת על ידי תהליך הריקומבינציה וניתן לחלקה לשלבים שונים. שלב ה- Early Pro B הם תאים צעירים בשלב הראשון של הריקומבינציה, שלב ה- Late Pro B הם תאים בשלב הבא בו פועל האנזים TdT, השלב הבא הוא Pre B שבו מתחילה הריקומבינציה בשרשרת הקלה לאחר שבוטא הנוגדן והגיע לממבראנה התא הגיע לשלב ה- Immature. לאחר שלב זה יוצאים התאים ממח העצם. כאשר נבדוק במכשיר פאקס לימפוציטים B בעזרת נוגדנים המזהים את המולקולה B220 הנמצאת בכל שלבי ההתפתחות ונוגדנים למולקולה CD43 המתבטאת בשלב התפתחות. אוכלוסיית תאי ה- B מתחלקת ל- 3 קבוצות הפרו B מבטאים גם את ה- B220 וגם את ה- CD43. ה- Pre B מבטאת רק את ה- B220 וה- Immature מבטאת את ה- B220 ברמה גבוהה מאד.

כאשר נבדוק תאי B ממח העצם תקין נקבל את שלושת האוכלוסיות. כאשר נסתכל באורגניזם שהוא RAG Knockout כלומר שהחלבון RAG הנחוץ לריקומבינציה ולמעבר ל- Pre B - Pro B או נראה כי אין תאים במצב Pre B ואין תאים במצב Immature. כאשר נסתכל על ביטוי ה- IgM במח העצמות נקבל תופעה דומה. כך שבנורמאלי יהיו תאים המבטאים IgM וב- RAG Knockout אין.

כשניקח עכבר שהוא RAG Knockout ונכליא אותו עם עכבר שהוא נורמאלי נקבל עכבר שאין באפשרותו לבצע ריקומבינציה אך יש לו שרשרת כבדה. דבר זה מאפשר לו מעבר מ- Pro B ל- Pre B אך לא ל- Immature וזאת כיון שאין שרשרת קלה. כאשר ניקח עכבר RAG Knockout ונחדיר לו את הגן לשרשרת קלה אך לא לשרשרת כבדה לא נקבל שינוי כיוון שיש חשיבות לסדר הופעת השרשראות ושרשרת כבדה צריכה להופיע קודם. הדבר נכון לא רק במח העצם אלא גם בטחול (Spleen).

תא B צעיר הנמצא במח העצם שהיא סביבה סטרילית הוא בעל רצפטורים על הממבראנה כאשר הוא קולט אנטיגן בסביבה זו משמע שהאנטיגן עצמי, תא כזה צריך לעבור תהליך מסוים המונע ממנו להגיע לפריפריה. לתהליך זה קוראים סבילות חיסונית.

הרצפטור לאנטיגן של ללימפוציט B או תא בוגר נאיבי הוא מסוג IgM ממבראנלי. הוא בנוי משתי שרשראות כבדות ושתי שרשראות קלות, ומעוגן לממבראנה. רצפטור זה אינו יכול לעביר את הסיגנל ולכן יש בצמוד לרצפטור קומפלקס הטרודימרי של המולקולות  $I\alpha$  -  $I\beta$  שהם אלו המעבירים את האות מהרצפטור לתוך התא. העברת האות היא על ידי רצף של אירועים המתרחשים לאחר הקישור של אנטיגן לרצפטור תהליכים אלו הם של פוספורילציה ודה-פוספורילציה, שבסופן נוצרות 2 מולקולות האחת היא אינוזיטול 3 פוספאט  $I\beta 3$  אשר מביאה לעליה בריכוז יוני הסידן התוך תאי ומולקולה והשנייה

היא DAG דיאצילגליצרול, המשפעת את הפרוטאין קינאז C. ביחד הדבר מביא לסינתזה של חומצות גרעין וחלבונים הגורמים לתא להגיע לשיפוע או לסבילות החיסונית.

אותו תהליך מתרחש גם בתאי B צעירים בשלב ה- Immature וגם בתאי B בוגרים. מלבד הרצפטור ישנם מולקולות נוספות של קו-רצפטור אשר מווסתות את עוצמת האות הנכנס לתא במולקולות אלה קיימת המולקולה CD19 ו- CD45. אשר כל אחת מהן פועלת להורדת סף הגירוי. לעומתם המולקולה CD22 מעלה את סף הגירוי כך נוצר מאזן של סיגנלים חיובים ושליילים.

כדי לבדוק את הסבילות החיסונית או צריכים לבנות מערכת בה יש תא עם ספציפיות מסוימת ולשים מולו תא רגיל. התאים צריכים להיות בעלי רצפטור לאנטיגן X וגם את האנטיגן X עצמו. במערכת בה יש  $10^{11}$  -  $10^{12}$  צירופים שונים או לא יכולים לזהות תא על ידי הספציפיות שלו. אם נזריק למספר אנשים את החלבון HEL (HGN Egg white Lysosime) אז נפתח חיסון אליו. או נדע שיש תאים בגוף עם הספציפיות הזו אך לא ניתן יהיה לראותם כי מספרם הוא מתחת למינימום הדיטקציה האפשרית. אם ניקח את החלבון הזה (HEL) ונקשור אליו חומר פלורוסנטי ונשים אותם בתערובת תאים הכוללת בתוכן תאים עם ספציפיות ל-HEL ונצבע אותם גם בעזרת נוגדנים הספציפיים ל- B220 כך נוכל להפריד את תאי ה- B אך לא יהיה באפשרותנו לאתר את התאים עם הספציפיות ל- HEL אך נוכל לדעת כי קיימים תאים כאלו כיוון שאם נזריק HEL לאותו אורגניזם הוא יכין נוגדנים נגדו.

כך היה הדבר עד שהחלו לבנות מערכות בהם השתמשו בעכברים טרנסגנים כלומר, שלגנום הרגיל הוחדר גן נוסף המופיע בכל התאים בעכבר ומועבר בתורשה. עכברים כאלה נוצרים על ידי בידוד הגן בו או מעוניינים והוספתו עם פרומוטור לתוך ביצית מופרית של עכבר. ה- DNA שהוזרק משתלב בגנום התא שאליו הוא הוזרק ותא ביצית זה מוחדר לרחם של נקבה הרה. כאשר הגורים נולדים או מפיקים DNA ובודקים אם הוא מכיל את ה- DNA שהוספנו. את אותו עכבר שקיבל את הגן המוסף או מגדלים ובודקים אם הגן מועבר בתורשה כלומר מופיע בגונאדות (תאי מין).

בנו שני סוגים של עכברים טרנסגנים האחד מבטא את HEL על ממברנת התאים כלומר בתור חלבון ממברנלי mHEL Tg ועכבר שני המבטא את ה- HEL בתור חלבון מסים sHEL Tg. בעכברים אלו ה- HEL הוא אנטיגן עצמי. לעכבר רגיל או נזריק HEL על מנת לקבל נוגדנים ממנו ניקח את תאי הפלזמה אשר מהם נכין Anti HEL Hybridoma שנוכל לקחת את ה- DNA שלה שיקודד את השרשראות הכבדות והקלות, ומיהם נפיק את הנוגדנים

הגן שלנו הוא (Ig-Tg) Immunoglobulin Trans Gene אותו נחבר לפרומוטור של אימונו-גלובולין מה שיגרום לו להתבטא רק בתאי B. בעכבר זה הלימפוציטים עוברים תהליכי ריקומבינציה ובסופו של דבר נוצר חלבון סופי. בעקבות התופעה של Allelic Exclusion נוצר רק הרצפטור הטרנס גני ונמנעת יצירת הרצפטורים האחרים וכך מתקבל עכבר מונוקלונלי שבו כל תאי ה- B הם בעלי אותו רצפטור ומזהים HEL. מודל זה עושה לנו אמפליפיקציה של הגן כך מתקבלים כל התאים בעלי אותה ספציפיות.

לאחר קבלת העכבר הטרנס-גני הזה או נפגיש אותו עם האנטיגן ונבדוק מה יקרה בקישור של ה- HEL המהווה אנטיגן עצמי כיוון שאותו עכבר גם מיצר אותו. באמצעות מודל זה הצליחו להראות כי ישנם מספר מנגנונים העוזרים לסבילות החיסונית של לימפוציט B. כשמדברים על סבילות חיסונית בתאי B המתרחשת באזורי חיסון ראשוניים כלומר במח העצמות ותאי ה- B המדוברים הם תאי B צעירים או מדובר על סבילות חיסונית מרכזית.

המנגנון הראשון של סבילות חיסונית מרכזית הוא Clonal Deletion והוא אומר שתאים שמבטאים ספציפיות עצמית הם מתים במח העצם ואינם יוצאים אל הפריפריה. או רואים כי בהכלאה של Anti HEL IgTg-1 mHEL Tg או מקבלים דאבל טרנס-גן וניתן לראות שיש מעט תאי B אך אין תאי B שקושרים HEL. כלומר, כאשר ה- HEL היה נוכח על הממבראנה הוא גרם להשמדת התאים וזוהי הוכחה חד משמעית ל- Clonal Deletion. שמבצעים הכלאה בין Anti HEL IgTg ל- sHEL Tg או רואים כי תאי B שקושרים קצת HEL אך מספרם קטן יותר והקשירה היא במידה נמוכה יותר כלומר, בתאים אלו מבוטאים פחות רצפטורים על הממבראנה. לתופעה זו קוראים Clonal Anergy שהיא המנגנון השני של הסבילות החיסונית. ומנגנון זה התאים משותקים ואינם יכולים להגיב לגירוי של HEL. יתכן שבחלבונים

אחרים החלבון הממבראנלי יגרום לשיתוק והחלבון המסיס יגרום לסילוק (בהפוך למקרה של ה - HEL). המצב של השיתוק יכול להיות הפיך אך המצב הוא קצר חיים ובמידה ואינו חוזר התאים מתים תוך 5 עד 10 יום.

המנגנון השלישי הוא מנגנון של ריקומבינציה שניונית Secondary Rearrangement כלומר, מתרחשת ריקומבינציה שנייה היוצרת ספציפיות חדשה. הספציפיות החדשה תהיה שונה מקודמתה ובמידה ולא תהיה עצמית התאים יצאו לפריפריה ולקבל תאי B שלא קושרים HEL.

בגופנו יש תאי B שיצאו ממח העצם והגיעו לפריפריה ובאיזה שהוא שלב הגוף מתחיל ליצר חלבון שמהוה אנטיגן שלהם. כדי לטפל בבעיה זו קיימת מערכת סבילות חיסונית פריפרית של גירוי שאינו מושלם. בתאי B בוגרים המצויים בפריפריה מובאים לידי שיפעול על ידי לימפוציטים מסוג T או לא כלומר T Dependent בה לימפוציטים מסוג B קושר אנטיגן חופשי ונוצר רצף של אירועים המהווה את הגירוי הראשוני אך גירוי זה אינו מספיק לתגובה החיסונית והתא מכניס את האנטיגן בתוכו שם הוא עובר עיבוד ומבטא מקטעים מהאנטיגן על הממבראנה של תא ה - B ביחד עם מולקולה הנקראת MHC מולקולה זו משמשת להצגת האנטיגן ללימפוציט T.

כאשר לימפוציט T מזהה את האנטיגן (לימפוציט T מסייע) נוצרת בניהם אינטראקציה בה התאים "מדברים" אחד עם השני על ידי רצפטורים וליגנדים והפרשה של כל מיני גורמים מסיסים הנקראים ציטוקינים. חלק מהאינטראקציות הללו נעשות על ידי מולקולה הנקראת CD40 שאותה מבטא לימפוציט B. מולקולה זו מגיבה עם ליגנד CD40L שאותו מבטא הלימפוציט T לאחר שעבר גירוי. הקישור בין CD40 לליגנד שלו מהווה סיגנל שני לתאי ה - B והוא חיוני על מנת להביא את תאי ה - B לשיפעול כלומר תא ה - B ישופעל רק לאחר סיגנל אחד וסיגנל שניים. שיפעול זה מתרחש בבלוטת הלימפה ותא מגורה כזה הופך לתא מתמייך כלומר תא פלזמה, ומייצר נוגדנים בהתחלה IgM. אבל אחר כך משתנה האיזוטיפ בעקבות הפרשת ציטוקינים.

העדר או חסר של סיגנל 2 גורם לתאי B להיכנס למצב של שיתוק שזה תופעה של הסבילות החיסונית הפריפרית. הקבוצה השנייה של תאי B בפריפריה היא T Independent שהם בדרך כלל חיידקים ונגדם לא פועלים תאי T. קבוצה זו גם מתחלקת לשנים 1 אנטיגנים המשפעלים לימפוציטים B לא על בסיס ספציפיות לדוגמה LPS (Lipo Polysaccharide) מנגנון הפעולה של השפעול אינו ברור לחלוטין ההנחה היא שהאנטיגן נקשר בו זמנית לרצפטור וגם אל מולקולה מיטוגנית נוספת (מתהליכי מיטוזה) וכך מופעל תא ה - B. הקבוצה 2 של אנטיגנים היא קבוצה של מולקולות כמו דפנות חיידקים בעלי חזרות רבות וההנחה היא שהפעולה נובעת עקב קישור רצפטורים רבים אל ממבראנת התא הנותן גירוי מאד חזק המביא תאים לשיפעול. כאן נקבל נוגדנים מסוג IgM כיוון שהשפעול אינו תלוי בתאי T ולכן גם אין מוטציות סומאטיות ותאי זיכרון.

התא המתמייך נשאר תא פלזמה ומייצר נוגדנים כל הזמן שהאנטיגן קיים וברגע שהוא נעלם מופסקת יצירת הנוגדנים. קיימים מספר מנגנונים להפסקת הפעולה החיסונית אך אנו נדבר רק על אחד מהם שעל פיו האנטיגן שאליו קשורים הנוגדנים משמש כטריגר להפסקת התגובה כל עוד יש קישור לאנטיגן דרך הרצפטור יש תגובה אך כשלאותו אנטיגן קשור נוגדן אחר הנקשר לתא ה - B דרך ה - FC רצפטור אז התא מקבל 2 סיגנלים וזה מסמן לו שיש מספיק נוגדנים ולהפסיק ליצרם.

### לימפוציט מסוג T

רוב התהליכים ליצירת לימפוציט B מתרחשים גם ביצירת לימפוציט מסוג T. לימפוציט T נוצר במח העצם של הבוגר הם יוצאים משם בשלב פרו T ומגיעים לבלוטת התימוס. הנדידה לבלוטה זו אינה אקראית אלא מכוונת על ידי רצפטורים. בתימוס הם עוברים ריקומבינציות בגנום וזאת על מנת לבטא את הרצפטור האקטיבי שלהם ולעבור תהליך התמיינות. אוכלוסיית הלימפוציטים מסוג T מתחלקת לשתי קבוצות עיקריות: האחת תאי T מסייעים (T-helper או בקיצור Th) והשנייה הם תאי T ציטוטוקסיים (Tc או בקיצור Tc).



לימפוציטים T מזהים אנטיגן באמצעות רצפטור ספציפי המתבטא על פני התאים הללו. והרצפטור הוא הטרודימר שזה שני שרשראות חלבוניות שונות אחת מהשנייה בעלות שתי צירופים אפשריים. שרשרת אחת  $\alpha$  - 1  $\beta$  ושנייה  $\gamma$  - 1  $\delta$  מבחינה יחסית הרוב המוחלט של תאי ה-T הם מסוג  $\alpha\beta$  (90%) ורק מעטים הם  $\gamma\delta$  (5%). כל אחד מהשרשראות הללו בנויה משני אזורים Domains האחד קבוע והשני ויראבילי. רצפטור זה מעוגן לממבראנה בעזרת מספר חומצות אמינו ואינו יכול להעביר את הסיגנל בעצמו. לצורך כך קיים קומפלקס של מספר מולקולות הקרוי CD3, המורכב מ-5 שרשראות חלבונים ומעבירה את הגירוי לתוך התא.

הרצפטור לאנטיגן בנוי כפי שצוין קודם מדומיינים ויראבילים וקבועים. הדומיין הויראבילי נוצר באופן דומה למה שמתרחש בלימפוציטים מסוג B כלומר גם כאן מדברים על מנגנון J, D, v אך המבנה של הלוקוס הוא יותר מורכב ומסובך. שרשרת  $\beta$  נוצרת ממקבץ גנים המצוי על כרומוזום 7 ושרשרת  $\delta$  המקבץ הוא על כרומוזום 14. הגנים לשרשרת  $\alpha$  מצויים גם כן על כרומוזום 14 אך מכילים רק מיני-גנים של  $v - 1$ . J. הגנים לשרשרת  $\gamma$  הם על כרומוזום 7 והם מכילים רק מיני-גנים של  $v - 1$ . מבחינת הקומבינציות תאי T פועלים בצורה דומה לתאי B וקיימת בהם התופעה של Allelic Exclusion.

בקומפלקס של הרצפטור והמולקולה אשר מעבירה את הסיגנל קיימת מולקולה נוספת שהיא CD4 או CD8 (בשתי המקרים בתאים בוגרים בלבד) למולקולה זו יש תפקיד בהתקשרות למולקולת MHC. הלימפוציטים מסוג T אינם יכולים להכיר אנטיגן חופשי אלא רק אנטיגן המוצג על מולקולת MHC. לתופעה זו חשיבות רבה מאד בהבחנה בין אנטיגנים עצמיים לחיצוניים ותהליך הזיהוי נלמד בתימוס. בתהליך הלימוד לימפוציט מסוג T לומד לזהות רק אנטיגן המוצג לו באמצעות מולקולת MHC ולזהו קוראים MHC Restriction. רצפטור שעל תא ה-T מסוגל לזהות את האנטיגן רק כשהוא על מולקולת MHC וזאת עקב כך שהוא מזהה את המבנה המרחבי של שניהם יחד.

המולקולה MHC (Major Histocompatibility Complex) היא מולקולה פולי-גנית ומאד פולימורפית ולכן הויראביליות שלה עצומה, ולא ניתן למצוא שני אנשים עם אותו MHC דבר זה גורם לבעיה בהשתלות. קיימות שתי סוגי מולקולות של MHC. הסוג הראשון הוא MHC Class I (MHC I) אשר מבטאת על כל תאי הגוף והצגת אנטיגן דרכה גורמת להפעלת תהליך הרג של התא המציג כלומר אפופטוזיס (התאבדות). הסוג השני הוא MHC Class II (MHC II) והוא משמש להצגת אנטיגנים ממקור חיצוני והם נמצאים על תאים של מערכת החיסון והצגת אנטיגן דרכם גורמת להפעלת סיוע של המערכת החיסונית ורגולציה.

התימוס היא בלוטה שנמצאת מעל הלב ומאד פעילה עד גיל הבגרות ומאז היא מתחילה להתנוון אך ההתנוונות היא לא מידית אלא מתרחשת עם הזמן וכתוצאה ממנה התאים הופכים להתאים אוגרי שומן. כאשר מסתכלים על בלוטת התימוס בה קיימת קליפה העשויה מרקמת חיבור ומתחתיה יש את אזור הקורטקס הצפוף שבתוכו יש ליבה, (Medulla) מדולה. לימפוציטים מסוג T המגיעים ממח העצמות נכנסים לקורטקס ושם הם עוברים את תהליכים הריקומבינציה. במדולה הם עוברים סלקציה כך שלמעלה מ-90% מהם מתים ואינם ממשיכים בהתפתחות.

באזור המעבר מהקורטקס למדולה יש תאים מקרופאגים רבים ותאים דנדריטים ולהם יש תפקיד בהתמיינות תאי ה-T ובסילוק של רוב התאים המתים. המולקולות CD4 ו/או CD8 הם מולקולות שנקשרות ל-MHC כך ש-CD4 נקשר ל-MHC II ואילו CD8 נקשר ל-MHC I מולקולות ה-MHC משני הסוגים תמיד מכילות עליהן פפטיד ואין מצב שמולקולות אלו יהיו ריקות. תאי ה-T שנכנסים לתימוס נמצאים בשלב הפריקורסור ואינם מבטאים רצפטור. תוך כדי היווצרות הרצפטור בשלבי התפתחות התא מבטא גם מולקולה של CD4 וגם מולקולה של CD8. (בעת הכניסה לתימוס איננו מכיל אף אחת משתי מולקולות אלו).

לאחר יצירת שתי המולקולות התא נמצא בנקודת צומת קריטית בהתפתחות. תאי האפיתל בתימוס מבטאים גם MHC I וגם MHC II ואז תאי ה-T נבחנים ביכולת לקשור MHC במידה ומתקבל סיגנל חיובי הם ממשיכים בהתפתחות אם הם לא ממשיכים להיקשר לשני המקרים אז ההתפתחות מופסקת. סלקציה זו נקראת סלקציה חיובית וכיוון שהתא מציג גם CD4 וגם CD8 הסיכוי לעבור את הסלקציה גדול יותר.

התאים שעברו את שלב הסלקציה החיובית נבדקים בהתאם לאפיניות הקישור. תאים בעלי אפיניות גבוהה מידי הם בעלי פוטנציאל אוטואימוני ולכן חייבים לסלקם. כלומר, כאן קיימת סלקציה שלילית. בשלב זה גם נבדק המיון וההפרדה כך שמי שקשר MHC I יפסיק לבטא CD4 ויישאר רק עם CD8 ואילו אלו שזיהו MHC II יצרו CD4 ויפסיקו ליצר CD8. כתוצאה מסלקציות אלו אנו מקבלים תאי T בעלי טווח של זיקה צר אך מחויב לקיום התאים באורגניזם. גם בתאי T כמו בתאי B אנו רואים כי תהליכי הריקומבינציה הם קריטיים ניתן לראות זאת באמצעות תמונת FACS של תאים בתימוס. כאשר אנו לוקחים תאים מעכבר שהוא RAG Knockout ונצבע את ה- CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> ונשווה מול תאים של עכבר נורמאלי אנו נראה כי בעכבר הנורמאלי קיימים השלבים של CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> משם מעבר ל- CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> ולאחר המתמיינות נקבל תאים בשתי הקבוצות הבאות CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> או CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>. ואילו בעכבר שהוא RAG Knockout ניראה כמעט ואך ורק תאים שהם CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup>.

הסיגנל שמשופעל באינטראקציה בין ה- T Cell Receptor ו- MHC עם הפפטיד בשיתוף הקומפלקס CD3 גורם לרצף אירועים (Cascade) אשדות, בו מעורבת המולקולה IP3 (Inositol 3 Phosphate) שגורם לעליה ברמות יוני הסידן בתוך התא והמולקולה DAG (Diacylglycerol) אשר ביחד עם ה- IP3 גורמים לסיתוזה של חומצות גרעין וחלבונים בשפעול של התא. כאשר תאים צעירים מקבלים את הגירוי נגרמת להם סבילות חיסונית בעוד שבתאים בוגרים יגרם שיפעול דבר זה לתאי B.

הסבילות החיסונית בתאי T מחולקת למרכזית ומשנית (פריפרית). המרכזית היא בתאי T צעירים בתימוס והתהליך הוא Clonal Deletion אשר מתרחש בסלקציה השלילית, (נגד הקשירה באפיניות הגבוהה) בניגוד לתאי B עד היום אין הוכחה לקיום של מנגנון הריקומבינציה השנייה בתאי T מתפתחים. המנגנון הפריפרי מתייחס לתאי T בוגרים והתהליך העיקרי בו הוא שיתוק, Anergy, והוא כאשר יש סיגנל ראשון ולא שני. השיתוק בתאי T הוא תהליך הפיך כיוון שהם מאריכי חיים יותר מתאי B. ואת זאת ניתן להוכיח בטיפולים שונים In Vitro.

המולקולות CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> משתתפות אף הן בצורה פעילה בקישור ל- MHC עם האנטיגן כך שהן נקשרות באתר שונה על פני המולקולה מחזקות את הקשר בין התאים ומאפשרות דו שיח בניהן. לאחר יצירת האינטראקציה בין התא שמציג את האנטיגן ללימפוציט T מועבר סיגנל 2 על ידי מולקולה שנקראת B7 שמתבטאת על התא שמציג אנטיגן ונקשרת למולקולה CD28 המצויה על הלימפוציט T כתוצאה מכך נוצר הסיגנל השני והעברת האות.

המולקולה B7 נוצרת בעקבות תהליך דלקתי בצורה כזו תא T שמקבל סיגנל 1 – סיגנל 2 יהיה פעיל ברקמה דלקתית. במידה ויש סיגנל ראשון ברקמה לא דלקתית לא תוצג מולקולת B7 ותתקבל סבילות חיסונית. לימפוציט B המגיע מרקמה דלקתית מציג אנטיגן ומולקולה B7 הוא מגיע לבלוטת הלימפה ומחפש תא T המסוגל לדבר איתו. תא ה- T נותן לתא ה- B את המולקולה CD40L לשם יצירת האות השני בתא ה- B ואז תא ה- B משחרר את המולקולה B7 לקבלת האות השני בתא ה- T. דו שיח זה בין התאים גורם להפרשת ציטוקינים.

קיימות מולקולות נוספות המסייעות לקישור בין התאים לדוגמא: בלימפוציטים מסוג T מתבטאת מולקולה הנקראת LFA-1 שהליגנד שלה הוא ICAM 1 והקישור בניהן מהווה אינטראקציה ראשונית בין ה- TCR (T Cell Receptor) לבין MHC המולקולות האלו בעצם מקרבות את התאים אחד לשני וכתוצאה מכך נבדקת ההתאמה בניהם. במידה ואין התאמה התאים הם ייפרדו. תאי ה- T מסוג CD8 הם תאים שמטרתם היא להרוג כיום ידוע על מספר צורות הריגה. אחד מהם היא על ידי המולקולה Fas הנקשרת לרצפטור שלה וגורמת לתא לבצע אפופטוזיס. מנגנון הרג נוסף הוא על ידי הפרשה של מולקולות ראקטיביות כמו פרופורין הגורמות למוות תא המטרה על ידי חירור המבראנה שלו.

אחד המרכיבים שקובעים האם תהיה סבילות או פעילות חיסונית הם תאים של המערכת הקיימת כל התאים של המערכת הקיימת נוצרים במח העצמות ויוצאים משם בשלב ההתמיינות וביציאתם הם מאבדים את יכולתם להתחלק. אנו מדברים על 3 קבוצות עיקריות של תאים היוצאים ממח העצם. האחד היא הלימפוציטים B ו- T השנייה היא המונוציטים ובה יש את המקרופאגים והדנדריטים. קבוצה שלישית היא הגרנולוציטים או הפולימורפונוקליארים (PMN) וזאת כיוון שהגרעין שלהם מחולק לאונות בקבוצה זו יש נטרופילים איזונופילים בזופילים ותאי Mast.

## מונוציטים

המונוציט הוא אותו תא לבן היוצא ממה העצמות אל הדם הפריפרי שם הוא נמצא במעבר אל הרקמה אשר בה הוא יישאר זמן רב. אנו מוצאים מונוציטים ברקמות שונות בגוף שבכל רקמה יש להם שם שונה אך הפעילות המרכזית שלהם זהה והיא פאגוציטוזה. למונוציטים יש גרעין גדול בצורה כלייתית בכבד הם נקראים תאי קופפר Kupffer בבלוטת הלימפה והטחול תאים אלו נקראים מקרופאגים וכך גם ברקמות סרוטיות (בעלות רירית) כמו במעי. במערכת העצבים תאים אלו נקראים Microglial ובכליה ובגלומרולוס הם נקראים Masamgial Macrophage.

מקרופאגים המצויים בעור מהווים את הבסיס להישארות הקעקועים. כאשר מוזרק חומר צבע לרקמה הוא נבלע על ידי המקרופאגים אך הם אינם מסוגלים לפורקן ולכן נשארים איתו באותו מקום עד שהם מתים ואז מגיעים תאים חדשים שבולעים שוב את אותו צבע בלי לעכלו.

האינטראקציה בין פגוציט למיקרוב או חיידק נמוכה ומתבססת על הזיהוי אך כאשר משלבים אופסונינים או נוגדנים תהליך הפגוציטוזה נעשה יעיל בהרבה וכאשר שניהם מוספים גם יחד יעילותו עולה אף יותר. כאשר נבלע האנטיגן בתוך המקרופאג בתוך שלפוחית הנקראת פגוזום הוא נע ומתאחה עם הליזוזום שם יש אנזימים פרוטאוליטיים וחומרים מחמצנים כתוצאה מהחיבור נוצר אברון חדש בשם פגוליוזום ושם מתבצע העיכול של האנטיגן לפרגמנטים. ואפיטופים שונים של האנטיגן יכולים להיות מוצגים על מולקולות MHC.

המקרופאג הוא שחקן עיקרי היושב בצומת של התהליך החיסוני כאשר הוא מגיב לאנטיגן הוא מפריש ציטוקינים המשפיעים לימפוציטים T ורוכש בעצמו פעילות אנטי מיקרוביאלית הן בפגוציטוזה והן בהרג חיצוני. בנוסף רוכש המקרופאג גם פעילות אנטי-טומוראלית כלומר, הוא יכול לפגוע גם בתאי גידול. המקרופאג מפריש גם פקטורים שמעודדים שיקום של רקמה לאחר דלקת תאים אלו הם בעלי FC רצפטור וגם קומפלימנט רצפטור ובנוסף הם גם מבטאים את שני הסוגים של מולקולות MHC.

## גרנוציטים

הנויטרופיל הוא תא אשר את רוב חייו (עד 3 ימים) הוא מבלה בדם, ולכן נדירותו בדם היא הגבוהה ביותר, (60% מהתאים הלבנים). תאים אלו פעילים בתהליכי דלקת חריפה המלווה בזיהום חיידקי ועיקר פעולתם היא פגוציטוזה אך יש להם גם את היכולת של הצגת אנטיגן, יש להם רצפטור לאופסונינים FC $\gamma$  רצפטור וגם קומפלימנט רצפטור. בנוסף הם מבטאים גם את שני סוגי ה-MHC. הציטופלזמה שלהם היא מגורגרת והגרעין משונן לאונות רבות. מאגר גדול של תאים כאלו בשלבים מתקדמים (כמעט סופיים) של ההתמיינות מצויים במה העצמות ומוכנים לצאת לדם תוך פרק זמן קצר. ולכן הנוכחות הרבה של נויטרופילים בדם היא אינדיקציה לדלקת. בתאים מסוג זה מידת שינון הגרעין היא מאפיין התמיינות כלומר ככל שהתא ממוין יותר הגרעין שלו משונן יותר.

האוזינופיל הוא תא בעל גרעין משונן וציטופלזמה מגורגרת בעלת גרנולות גסות וגדולות תאים אלו מהווים בין 2% – 5% מתאי הדם הלבנים ומצויים בעיקר ברקמות סמוך לריריות והם פועלים נגד פרזיטים חוץ תאיים כמו פרזיטים ותולעים וזאת על ידי הפרשה שהיא תוצאה של דה-גרנולציה ושחרור תכולת הגרנולות בקרבת הפולש. הגרנולות מכילות חומרים הפוגעים בתאים ללא סלקטיביות כך נוצרת גם פגיעה בגוף עצמו. האוזינופילים חשובים בבקרה של תגובות רגישות יתר מסוג אחד שנוצרות עקב שחרור של היסטמין. והאוזינופילים מפרישים אנזים המפרק אותו ונקרא היסטמינאז. תאים אלו מכילים גם ה-FC $\gamma$  רצפטור וקומפלימנט רצפטור ומבטאים את שני סוגי ה-MHC.

באוזופילים ותאי פטם (תאי מאסט) הם בעלי מסלולי התמיינות נפרדים אך בעבר חשבו שהם בעלי מסלול משותף השכיחות של תאים אלו בדם נמוכה מאחוז והם יושבים בעיקר ברקמות ומשתתפים בתהליכי רגישות יתר ואלרגיה. הם מבטאים FC $\epsilon$  רצפטור (ל-IgE) והם יושבים ברקמה כך שעל הרצפטור שלהם כבר קשור נוגדן מסוג IgE שמחכה לתפוס את האנטיגן שלו. כאשר האנטיגן נתפס מתרחש שיפועל ודה-גרנולציה כתוצאה מכך תאים מפרישים היסטמינים הגורמים להרחבת כלי הדם ומעודדים דלקת. שני תאים אלו מבטאים גם קומפלימנט רצפטור.

בנוסף לכל התאים הללו קיימת קבוצה נוספת של תאים שהיא תאי הרג, Killer Cells/ Natural Killer Cells (K/NK) גם מקור תאים אלו הוא ממח העצמות והם עוברים שיפעול על ידי ציטוקינים ממשפחת האינטרפריינים שמיוצרים על ידי או בעקבות הדבקה ויראלית תאי הרג אלו חשים בשינויים בממבראנות של תאים והורגים תאים שהממבראנות שלהם עברו שינוי מסוים. תאים אלו מסוגלים להרוג את כל סוגי התאים גם אם הם לא מבטאים MHC I (יש וירוסים שמונעים יצירת מולקולה זו). גם תאים של Tumor שבהם חלו שינויים המהווים מטרה לתאי NK, עדיין לא ידוע איך מתרחש הזיהוי. בנוסף לזאת לתאים אלו יש יכולת להרוג תאים במנגנון נוסף והוא על ידי שילוב של נוגדנים.

התאים הללו פועלים כך שתא המטרה המבטא אנטיגן על הממבראנה אליו נקשרת מולקולה IgG שהיא ספציפית והקצה ה-FC שלה קשור ל- K/NK Cell לתהליך זה קוראים ADCC שזה Antibody Dependent Cell Cytotoxicity וההרג נעשה על ידי הפרשת גרנולות המכילות בתוכן פרופורין. במצב זה אין זיכרון בניגוד לפעולת נוגדנים רגילה ולכן פעולת K/NK מהירה יותר.

ט.ל.ח.

# סיכומים באימונולוגיה בסיסית חלק ב'

## MHC

ה – Major Histocompatibility Complex, או בקיצור MHC, היא מולקולה אשר מציגה אנטיגן עבור תאי T. קיימים שני סוגים של מולקולה זו MHC Class I (MHC I) ו- MHC Class II (MHC II) כך ש- MHC I מצוי בכל תאי הגוף. בין אדם לאדם קיים שוני במולקולות ה- MHC ותוצאה מכך נוצרת דחייה בהשתלות.

כשניקח תאים ממערכת החיסון של שני אנשים שונים כך שהתאים שאנו לוקחים הם מקרופאגים או דנדריטים או תאי B (גם תאי T אך במידה מועטה) נקבל הומונולוגיה רבה מאד. אך השוני שיהיה יתבטא במולקולות של ה- MHC. מתברר שיש הבדל עקרוני בין הדרך בה תאי T רואים את האנטיגן לעומת תאי B בעוד שתאי B יכולים ליצור תאי פלזמה שמפיקים נוגדנים ללא צורך בהצגה תא ה- T דורש שהאנטיגן יוצג לו ואינו יכול להיקשר אליו ללא המולקולה המציגה שהיא ה- MHC. התאים הבולעניים בולעים את האנטיגן ומציגים אותו או חלקים ממנו על הממבראנה התאים הדנדריטים יכולים להציג את האנטיגן גם על MHC I וגם על MHC II.

השאלה למה צריך מערכת כזו? התשובה לכך מורכבת משתי סיבות עיקריות הראשונה שההפעלה היא על תאים בסביבה הקרובה כלומר אם יש זיהום בצד שמאל אנו לא רוצים תגובה חזקה בצד ימין. התא שמציג את האנטיגן יכול לשוחח עם תאי T המצוי קרוב ובשלב המתקדם יותר תאי B משוחח עם תאי ה- T ולא המקרופאג או התא הדנדריטי. התוצאה של המגע הזה הוא כפול מצד אחד עוברים סיגנלים לתוך התאים ומצד שני מופעלים פקטורים הנקראים ציטוקינים המאפשרים הפעלה מבוקרת של שני התאים. הסיבה השנייה היא שהמולקולה MHC היא בררנית ומתוך אלפי פפטידים פוטנציאליים המצויים על גבי מיקרום היא בוררת בודדים ואותם היא מציגה. ובכך קטן הסיכוי למחלה אוטואימונית. תאי ה- T הם אלו שמפעילים את תאי B שיוצרים את הנוגדנים. סיבה שלישית היא זיכרון שזה היכולת לתעד מספר מצומצם של פרטים מוגדרים וה- MHC מקנה את היכולת לקיום זיכרון חיסוני כיוון שקיימת ספציפיות מורכבת.

אם נזריק לעכבר חלבון זר וניתן לו מספר ימים ואז נוציא לו את בלוטות הלימפה המנקזות את אזור ההזרקה ומהן מוציאים את תאי ה- T כולל אלו המזוהים את האנטיגן ונוסיף להן במבחנה את האנטיגן לא יתקבל דבר. אך כשנוסיף מקרופאגים הם יבלעו את האנטיגן יציגו אותו על MHC ואז תאי ה- T יעברו חלוקות מהירות ויתחילו בפעילות החיסונית.

בגופינו יש שתי קבוצות של תאי T והם CD4 ו- CD8. תאי ה- CD4 זהים זה לזה וכשהם מתבגרים הם מתחלקים לתאי T Helper מסוג אחד (Th1) שיוצרים דלקת וסוג שני הם תאי T Helper מסוג 2 (Th2) המווסתים את עוצמת הפעולה. תאים אלו נבדלים אחד מהשני בסוגי הציטוקינים שהם מפרישים. והם מסוגלים לזהות אנטיגן רק על MHC II. לעומת זאת MHC I מפעיל את הסוג השני של תאי T שהוא ה- CD8 שהם תאי הרג.

כאשר מיקרובים וחלקיהם נבלעים על ידי תאים דנדריטים ומקרופאגים הם הורגים חלק מהם ומציגים חלקים בעזרת MHC II, ל- CD4. שמפעילים דלקת ויצירת נוגדנים. כאשר המיקרוב שלנו וירוס המשלב את החומר הגנטי שלו בשלנו ואז הוירוס הופך לחלק מהתא כתוצאה מכך מערכת הנוגדנים ותאי ה- CD4 לא עוזרים והפיתרון היחיד הוא להרוג את התא הנגוע בוירוס (קיימים וירוסים שיכולים להפוך את התא לתא סרטני). לכן יש לנו את ה- MHC I על תאים אלו ומסמן לתאי ה- CD8 להרגם.

התא CD4 (Th1) הוא החשוב ביותר הוא מפריש את הציטוקין אינטרלוקין 2 (IL2) שהוא חשוב לתאי ה- CD8 וגם לתאים הרגולאטורים CD4 (Th2) ולכן כל תגובה חיסונית תתחיל מ- Th1 ותתקדם ל- Th2. ואם הפולש הוא אינטרזהצולארי ומייצר חלבונים בתוך תא המטרה אז תופעל מערכת ה- CD8 להשמדת התא. גם כאשר האנטיגן הוא וירוס ההתקפה מתחילה בתאים דנדריטים המצליחים להרוג מספר וירוסים ולהציג אותם ב- MHC II וכאשר הם לא מצליחים להרוג והוירוס נכנס לתוך התא ומתחיל לייצר

חלבונים המוצגים כאנטיגן על ידי MHC I. כך שב - MHC II מוצגים מרכיבים הנמצאים על מעטפת הוירוס בעוד שב-MHC I מוצגים חלבונים המסונתזים בתוך ה- ER (הרטיקולום האנדופלזמתי) של התא המודבק. MHC I הוא מורכב מיחידות  $\alpha 1$  ו-  $\alpha 2$  שיוצרות את התעלה שאליה נקשר האנטיגן המוצג, היחידה  $\alpha 3$  שמכיל את החלק הטראנס-ממבראנלי שדרכו יעברו אותות לאחר אקטיבציה של מולקולה זו והיחידה  $\beta 2$  הוא מיקרוגלובולין המיצב את המולקולה. בין אדם לאדם ההבדלים הם באזורי  $\alpha 1$  ו-  $\alpha 2$  לאדם ברפרטואר יש 3 תוצרי גן שהוא מקבל מכל הורה. כלומר, שישה אתרי קישור שונים לאדם. כאשר לפרט מסוים אין את ה-  $\beta 2$  מיקרוגלובולין אז אין אפשרות ליצור MHC I ונוצר כשל חיסוני. חוץ מזה ליחידה זו אין חשיבות נוספת.

כאשר וירוס חודר לתא דרך רצפטור הוא מתחיל לעבור רפליקציה מספר וירוסים מתים והולכים להיות מבוטאים ב- MHC II אך אלו ששורדים מתחילים להשתמש בריבזום של התא וליצור חלבונים. המערכת של ה- MHC I נמצאת על ה- ER שם מסונתזים חלבוני הוירוס. ה- MHC I מוכן מראש כיוון שאם היה צריך להכין אותו במיוחד לאחר חדירת הוירוס לא היה מספיק זמן להתגבר על ההתקפה הויראלית. אך המבנה של ה- MHC I מיוצב על ידי קלנקסין שזו מולקולה תומכת וללא יחידה ה-  $\beta 2$  מיקרוגלובולין. גם היחידה של הקלנקסין מעוגנת לממבראנה.

כאשר הוירוס מסנתז את החלבון על ה- ER הפרוטאזום שהוא מערכת הפרוק החלבוני מפרק אותו (משערים שהזיהוי נעשה על ידי היוביקויטין והפרוטאזום הוא זה שמבצע את החיתוך). החתיכות עוברות טרנספורט הנקרא TAP המורכב משני תת יחידות TAP1 ו- TAP2 והוא מלביש את החלבונים על ה- MHC הריק ודוחף את היחידה  $\beta 2$  מיקרוגלובולין אל תוך המבנה של ה- MHC I ונותן לו עיצוב כך שאין צורך במולקולת הקלנקסין והיא מתנתקת. לאחר מכן מוצא ה- MHC I עם האנטיגן אל הממבראנה של התא כמו שיוצאים חלבונים טראנס-ממבראנליים מה- ER בעזרת וסיקולות.

הפרוטאזום שחותך את האנטיגן חותך אותו למקטעים שונים ורק לבודדים מהם יש מוטיב קישור ל- MHC בנוסף גודל ה- Grove (החריץ) של ה- MHC חייב להיות מתאים לפפטיד שיחובר אליו. כאשר ניקח מולקולות MHC הקושרות אנטיגן ונתפוס אותם בקולונה ואז נשתמש בבופר שינתק את הקשר בין האנטיגן ל- MHC נקבל את רצפי הפפטידים הנקשרים ולהם נעשה בדיקת רצף. אפשרות נוספת להפרדה היא על ידי קולונה בה יש חרוזים ונוגדנים נגד מולקולה אחת של MHC. ואז מעמיסים על הקולונה את כל המולקולות ה- MHC עם האנטיגן הנוגדנים הקשורים חזק לחרוזים על ידי פרוטאין A נקשרים ל- MHC בקשר חזק בעוד שהקשר בין ה- MHC והפפטיד חלש ואז משתמשים בבופר לשחרור הפפטידים ונשארת קולונה בה יש נוגדנים ו- MHC ובכלי יש את הפפטידים שהגיעו מסוג אחד של MHC. לאחר מכן מה שנשאר זה למצוא מחנה משותף בין הפפטידים.

מתברר שמולקולה אחת של MHC יכולה להציג אורך מסוים של פפטידים בין 8 עד 10 חומצות אמינו. אורך זה תלוי במקסימום באורך החריץ שיכול להכיל עד 10 חומצות אמינו ובעובדה שפחות מ- 8 חומצות אמינו לא יועברו למערכת. אנו רואים שבגן מסוים יש נקודה אחת או שתיים ברורות שבהן מרוכות האפיניות של אחד מהפפטידים ב- MHC. בפפטיד מסוים אנו רואים שבעמדה 5 יש טירוזין או פנולאלנין ובעמדה 8 יש לאוצין. בסוג אחר אנו רואים פפטידים ארוכים יותר שבעמדה 2 יש טירוזין ובעמדה 9 יש ואלין, לאוצין או איזו-לאוצין. כלומר, מתוך אלפי המוטיבים הקיימים האורגניזם יכול להציג מקסימום 6 אופציות שונות על מולקולות MHC.

בכדי להוכיח את נכונות הדבר ניקח חומצה אמינית אינרטיית לדוגמה אלנין (שאינו לה מטען) ונסנתז את הפפטידים כך שבכל פעם נחליף חומצה אמינית אחרת באלנין. את התוצרים נריץ בקולונה המכילה את ה- MHC ונבדוק את מידת ההיקשרות בהשוואה לפפטיד הנטיבי. גם אם נחליף את כל חומצות האמינו בפפטיד לאלנין מלבד שני אלו הנחוצות לקישור יקשר הפפטיד ל- MHC. המסקנה: שה- MHC בורר פפטידים להצגה על פי גודל הפפטיד ועל פי מוטיב הקשירה. ניתן לבצע הוכחה נוספת לכך על ידי קריסטלוגרפיה.

ה- MHC II מוצג ומציג אנטיגנים ל- CD4 הוא מצוי על תאים דנדריטים, מקרופאגים ותאי B. הוא מורכב משרשרת  $\alpha$  הבנויה משתי תת יחידות  $\alpha 1$  ו-  $\alpha 2$  כך ש-  $\alpha 2$  היא טראנס-ממבראנלית. ושרשרת  $\beta$

המכילה גם היא שתי תת יחידות  $\beta 1$  ו-  $\beta 2$  כך ש-  $\beta 2$  היא טראנס-ממבראנלית, היחידות  $\alpha 1$  ו-  $\beta 1$  יוצרים את החריץ.

החלבונים הויראליים נמצאים בוסיקולות חומציות בתא שם בעקבות הסביבה החומצית מתפרק האנטיגן והופך לקנדידט ל- MHC II או שהוא מגיע לגרעין יוצר שם חלבונים ומגיע ל- MHC I. אנטיגן נבלע על ידי הוסיקולה ומעוכל שם. הוסיקולה מצויה בציטופלזמה ואילו ה- MHC II נמצא על ה- ER. כדי שלא יכנסו חלבונים אחרים לחריץ של ה- MHC II מסונזות מולקולה נוספת הנקראת Invariant Chain ובקצה שלה יש אלמנט הנקרא קליפ (Clip) והוא מונע מחלבון לא רצוי להגיע לחריץ של ה- MHC II. ה- Invariant Chain רגיש ל- PH חומצי וכך כשה- MHC II נע החוצה ופוגש וסיקולה המכילה את האנטיגן והיא בעלת הסביבה החומצית מוסרת השרשרת ונכנס הפפטיד. במידה ולא נתקלים בוסיקולה ממוחזרת המערכת.

כמו ב- MHC I יש גם ב- MHC II מוטיבים ברורים לקישור והם חומצה אמינית אספרטט או גלוטמט ו- 5 חומצות אמינו משם יש חומצת אמינו אליפטית. ב- MHC II החריץ פתוח מצדדיו וכך הוא יכול לקשור פפטידים באורכים שונים עד כ- 50 או 60 חומצות אמינו. מה שאומר שהרסטריקציה במקרה זה היא לאזורי הקישור בלבד ולא לאורך הפפטיד כמו ב- MHC I. מכאן ניתן לראות כי מערכת החיסון הרבה יותר קפדנית לגבי MHC I מאשר כלפי MHC II וזאת כיוון שמערכת ה- MHC I גורמת להרג התא. ולכן צריכה להיות יותר מבוקרת.

אנו יודעים שתאי T עוזרים ליצור נוגדנים נגד פפטידים המוצגים ב- MHC ולא הייתה שרשרת פתוחה ב- MHC II לא היה ניתן ליצור נוגדני IgG עבור שום דבר חוץ מחלבון.

### המבנה הגנטי של MHC

מערכת ה- MHC כוללת רפרטואר פוטנציאלי של מעל 40,000 ואריאנטים ולכן יש תהליך של סלקציה גנטית של פרטים שיכולים להציג אנטיגנים וריאליים, חיידקים ומרכיבים סרטניים אך פחות מרכיבים עצמיים. כדי שלמערכת תהיה אבולוציה הגיונית וסלקציה דינאמית צריך שהרפרטואר יהיה גדול וטוב. ידועים 3 מרכיבים בסיסיים שגורמים למערכת ויראבילית. הראשון הוא מערכת פולי-גנית כלומר שלכל פרט מאיתנו יש יותר מגן אחד שתורם להרכבת ה- MHC. ב- MHC I יש 3 גנים A, B, C וב- MHC II יש גם 3 גנים DQ, DP, DR. (DM הוא בעל תפקיד אחר).

התכונה השנייה היא שבכל אחד מאיתנו הגנים מבוטאים בצורה קו-דומיננטית כלומר, שהגן מהאב והאם מבוטאים יחדיו ובאותה מידה. כשמסתכלים על כל גן בנפרד מתברר כי בכל גן יש גם וריאנטים שונים ופולימורפיזם של הגן. וזוהי התכונה השלישית. בגן A יש 59 אפשרויות ב- B יש 111 וב- C יש 37 ואילו ב- MHC II המערכת מורכבת אף יותר. כך שבסופו של דבר מתקבלים למעלה מ- 100,000 ואריאנטים שונים.

דבר זה חשוב לנו שאנו מדברים על השתלת אברים כיוון שמשתילים איבר כלשהו נוצרת דחייה כך שהדחייה המרבית היא בעקבות התאים הדנדריטים בשתל. וזאת כיוון ששאר התאים מבטאים MHC I במידה קטנה כך שהדחייה לא משמעותית ואילו הדנדריטים מבטאים הרבה מולקולות MHC ולכן מהווים את הבעיה העיקרית. בהשתלת מח עצם הדבר מורכב עוד יותר כיוון שבנוסף לדנדריטים קיימים גם פריקורסורים של MHC גורמים לדחייה. קיימים שני סוגים של דחייה האחת בה הגוף דוחה את השתל בעוד שבשנייה השתל חזק יותר ודוחה את הגוף לתהליך זה קוראים VGH. כאשר עושים השתלות חשוב שהתואם רקמות הגדול ביותר יהיה ב- MHC II ולא ב- MHC I כיוון ש- MHC II מפעיל תאים שהם CD4 והם מתווכים על התאים הציטוטוקסים.

ה- MHC II מכיל בחריץ חלק משרשרת  $\alpha$  וחלק משרשרת  $\beta$  ולכן יש צורך בפולימורפיזם בשתי השרשראות. כך שהשוני העיקרי הוא ב-  $\beta 1$  אך גם קיים שוני ב-  $\alpha 1$ . קיימות מוטציות ביחידות קישור אלו אשר יכולות לגרום להורדה של הקישור לוירוסים אך העלאת הקישור לאנטיגנים עצמיים. תופעה זו התגלתה בחולי סכרת. כאשר מבצעים השתלה בין שני אחים אז הסיכוי לתואם רקמות מושלם הוא 1/8

ל – MHC I ו – 1/8 ל – MHC II כך שהסיכוי הכללי הוא 1/64. בהרבה מהמקרים עוברים בתאחיזה יותר מגן אחד ואז הסיכוי לקבלת התאמה גדול בהרבה בנוסף ניתן להסתפק בהתאמה חלקית של 2 מתוך 3 גנים וכתוצאה מכך הסיכוי להתאמה עולה לכ – 1/4.

בדיקות התאמה ניתן לבצע במספר שיטות האחת היא קביעה סרולוגית ובה משתמשים בנוגדנים ספציפיים מסחריים למציאת הגנים המצויים בתא הנבדק. וכך יודעים אלו גנים יש לכל אחד מהצדדים בתא. שיטה נוספת היא PCR בה לוקחים את הגן ובודקים עם פריימרים אם הם מגבירים את הגן או לא. שיטה שלישית בה ניתן להשתמש לוידוי סופי בה לוקחים לויקוציטים מהתורם ומהמקבל מקרינים אחד מהם ומערבבים אותם. במידה ויש זהות התרבית תהיה שקטה ולא תהיה תגובה. במידה ולא תתבצע תגובה חיסונית בתרבית. ניסוי זה עושים בשני הכיוונים פעם אחת מקרינים את דגימת התורם ופעם את דגימת המקבל. וזאת על מנת לבדוק מי מהם חזק יותר. לשיטה זו קוראים ( Mixed Lymphocyte Reaction ) (MLR) והיא בודקת גם מוטציות שיכולות להיות בגנים. אך לא ניתן לדעת בה עד כמה השינוי במידה ויש שינוי.

### ציטוקינים Cytokines

תאים משוחחים בניהם בשני אופנים האחד הוא על ידי מולקולות קו-סימולטוריות או ציטוקינים כלומר, על ידי פקטורים הנקשרים לרצפטורים וגורמים להעברת אותות. בדרך כלל השיחה בין התאים מתחילה במפגש רצפטורים המביא לסיגנל שגורם ליצירת ציטוקינים. הם נקלטים על ידי התא שהפריש אותם (פעילות אוטוקרינית) או על ידי התא השני (פעילות פאראקרינית). כאשר ציטוקינים מפעילים תא הזהה לתא שהפריש אותם אך לא אותו תא הדבר עדיין הוא פאראקריני ולא אוטוקריני על אף שהתא זהה לחלוטין לתא המפריש. באופן עקרוני שני האפקטים האלו יכולים להיות חיוביים או שליליים כך שאפקט חיובי מביא לפעילות חיובית קטבולית ו אפקט שלילי גורם לעיכוב תהליכים (יותר מתאים לרגולציה של הורמונים).

הורמונים פועלים על תאים על ידי הצמדות לרצפטור והפעלת אותות או שהם חודרים לתוך התא ומבפנים מפעילים מערכות מסוימות. לעומתם ציטוקינים לא מסוגלים לחדור לתוך התא ומפעילים רצפטורים בלבד. הציטוקינים מעבירים סיגנלים בשתי מערכות מרכזיות האחת היא המסלול הקלאסי והוא מסלול הסטטים (STAT) במסלול זה ציטוקין נצמד לרצפטור שלו או לשתי רצפטורים ויוצר דימר וכתוצאה מכך עובר סיגנל שמביא לאקטיבציה של חלבון ציטופלזמטי על ידי זירחון. חלבון זה משפיע אחר וכך נוצרת שרשרת של פעולות של זירחון והסרת זרחנים כך שהאחרון בשרשרת נודד לתוך גרעין התא נצמד לפרומוטור ובאופן ישיר מפעיל גנים המביאים לסינתזה של חלבונים. מסלול זה משותף לציטוקינים רבים. והוא כולל מספר שלבים עם צמתים בנקודות שונות.

המנגנון השני שונה במידה מסוימת ממנגנון זה והוא קלאסי להפעלת התאים דנדריטים ומקרופאגים על ידי מיקרובים. מסלול זה נקרא NF- $\kappa$ B במסלול זה הציטוקין נצמד לרצפטור וגורם לדימריזציה של שני רצפטורים שבעקבותיה פוספורילציה של חלבונים שהם קינאזות המשפיעות אחת את השנייה כך שהאחרונה פועלת על קומפלקס המורכב משני תת יחידות ומפרק את תת היחידה המעכבת שהיא I $\kappa$ B והיחידה השנייה NF- $\kappa$ B נכנסת לגרעין ומפעילה פרומוטורים. במסלול זה כל המרכיבים מסונתזים מראש ולכן הוא מהיר יותר מהמסלול של STAT. כלומר ציטוקין שפועל 48 שעות לאחר גירוי התא יפעל במערכת ה – STAT בעוד שציטוקין הפועל תוך מספר שעות יפעל דרך המערכת של NF- $\kappa$ B.

בדרך כלל תגובה חיסונית של תאי T מתחילה מאינטרלוקין 2 (IL2) והתגובה מבוקרת ומווסתת על ידי ציטוקינים רגולטורים כמו IL4. כלומר, ה – IL2 פועל דרך מערכת של NF- $\kappa$ B בעוד שה – IL4 פועל דרך ה – STAT.

הורמונים וציטוקינים הדומים בתכונותיהם אך קיימים הבדלים עיקריים באופן פעולתם הורמונים נוצרים מבלוטה מוגדרת ופועלים רחוק ממנה ובמקומות שונים לדוגמה: אינסולין המופרש בבלבל ופועל ברקמות השונות של הגוף. לעומת זאת ציטוקין שמופרש באזור מסוים יפעל בו ורק בו ולזמן מאד קצר. וזאת כיוון שצריך לבצע שינויים מהירים במערכת החיסונית. בנוסף ציטוקינים גם מופרשים בדרך כלל על ידי תאים



של המערכת החיסונית. קיימים ציטוקינים המתפקדים כהורמונים אך אין הורמונים המתפקדים כציטוקינים. דוגמה טובה לכך היא הציטוקין  $TGF-\beta$  המשמש כפקטור גדילה ומקנה יכולת להגדלת פצעים וזאת בנוסף לפעילותו במערכת החיסון.

מערכת החיסון היא בעלת בקרה על פעילות טובה של המערכת וכדי להגדיר את הבקרה צריך להגדיר מספר מונחים. המונח הראשון הוא פלאוטרופיזם Pleotropism וזה שציטוקין אחד מסוגל להתחבר לרצפטורים זהים בתאים שונים ולגרום לפעילות שונה בכל תא. דוגמה לכך היא IL4, הפועל על תאי B וגורם ליצירת IgE (הפעיל באלרגיות) וכאשר IL4 נקשר לתאי T הם עוברים התמיינות והופכים ל-Th2 שהם רגולאטורים. בנוסף ה-IL4 יכול להתחבר למקרופאג ולעכב את פעולתו.

מונח שני הוא Redundancy (פעילות פיזוי) כלומר, שציטוקינים שונים פועלים על רצפטורים שונים באותו תא וגורמים לתופעה זהה וכך שחסרון של אחד מהציטוקינים מפוצה על ידי ציטוקין אחר. דוגמה לכך היא IL2, IL4, IL5 גורמים לפרוליפרציה Proliferation של תאי B.

מונח נוסף הוא סינרגיזם Synergy שאומר שסכום הפעולות של שתי המרכיבים ביחד חזק מהפעילות של כל אחד לחוד. כלומר, הדרך הפשוטה ביותר להסביר זאת היא שאחד ועוד אחד נותן ארבע. דוגמה לכך בתהליך דלקתי פועלים  $IFN-\gamma$  ו-TNF ביחד להגברת ביטוי של MHC.

המונח הבא הוא המצב ההפוך הנקרא Antagonism בו אחד פועל בעד והשני נגד על אותו תא כך נוצר איזון בתא. דוגמה לכך היא  $IFN-\gamma$  המשפעל מקרופאגים וה-IL4 שמעכב אותם.

המונח האחרון הוא הרצפטורים לציטוקינים וישנם 5 קבוצות מוכרות של רצפטורים. הקבוצה הראשונה נקראת Type I והיא הגדולה ביותר מבחינת כמות הציטוקינים בקבוצה זו קיים מוטיב של טריפטופן סרין חומצה אמינית כלשהי טריפטופן וסרין. בקבוצה זו לציטוקינים שונים קיימת שרשרת משותפת והסיגנלים עוברים דרך אחת השרשראות לדוגמה רצפטור ל-IL2 מכיל 3 שרשראות  $\alpha, \beta, \gamma$  והוא מעביר את הסיגנל דרך שרשרת ה- $\beta$  ל-IL4 מסוגל להיקשר לשרשרת  $\gamma$  של הרצפטור ל-IL2 ובכך למנוע ממנו להפעיל את הרצפטור וליצור עיכוב תחרותי.

הקבוצה השנייה של רצפטורים היא Type II והיא מתאימה בעיקר לאינטרפרינים, IL10. הקבוצה השלישית היא לציטוקינים ממשפחת ה-TNF (Tumor Necrosis Factor) ובה קיים גם נתיב המוות (אפופטוזיס). הקבוצה הרביעית היא רצפטורים של אימונוגלובולינים אליה נקשרים MCSF, IL1, Stem cell Factor – שחשובים להתמיינות התאים במח העצם. והקבוצה החמישית היא רצפטורים לכימוקינים, הרצפטורים בקבוצה זו חוצים 7 פעמים את הממבראנה ואחראים על משיכת תאים לתאי המטרה.

את הפונקציות שמבטאים הציטוקינים ניתן לחלק ל-3. הפונקציה הראשונה היא Innate Immunity שזה התגובה הלא מתווכת על ידי תאי T ותאי B כלומר הזרוע הבלתי ספציפית של מערכת החיסון. המערכת השנייה היא ניהול הזרוע הספציפית של מערכת החיסון והפונקציה השלישית היא המערכת של המטופואזה והתמיינות תאים במח העצם.

### מערכת ה- Innate Immunity

הזרוע הבלתי ספציפית של מערכת החיסון בה המנווט העיקרי הוא התא הדנדריטי או המקרופאג. כאשר מיקרוב נצמד לרצפטור בתאים אלו יש ספציפיות מסוימת ואין בליעה של כל דבר שמגיע רק אם יש מיקרוב שמתקרב לתאים אז מופעל תהליך הבליעה. המיקרוב נקשר לרצפטור והרצפטורים האלו הם משפחה המכילה 9 רצפטורים שונים בשם TOLL Receptors, (שהתגלתה בדרוזופילה). סוג שני של רצפטורים הוא ה-CD14 ויש גם מולקולות הנקראות Scavenger Molecules. המיקרובים שחוזרים לגוף מפעילים בדרך כלל אחד מתוך 3 מולקולות אלו. על כל תא דנדריטי ומקרופאג יש את כל הרצפטורים הללו והם אינם מופעלים עבור אנטיגנים עצמיים. כאשר נקשר מיקרוב אל אחד מהם יש מעבר של סיגנלים במסלול NF- $\kappa$ B שבסוף מסלול מהיר זה יוצר התא הרבה ציטוקינים פרו-דלקתיים.

תא דנדריטי לאחר אקטיבציה כזו חי כ - 24 שעות בעוד שמקרופאג חי זמן רב יותר ומכין ציטוקינים אנטי-דלקתיים כמו IL10 ו- TGF- $\beta$  והוא מעביר את הפעילות בתאי T רגולאטורים. הסיכוי שהתא הדנדריטי ייפגש עם תא T אותו הוא מפעיל הוא אפסי. על מנת שתהיה אינטראקציה בין תאי ה- T לתאים שמפעילים אותם צריכה להיות תקשורת ציטוקינית בניהם. הזרוע הלא ספציפית של המערכת החיסונית היא הפעילה העיקרית ב - 5 הימים הראשונים להידבקות.

### TNF – Tumor Necrosis Factor

קיימים 2 סוגים של TNF והם  $\alpha$  - 1,  $\beta$  - 2 והם TNF - 1 הוא הומוטרימר במשקל של 51 KDa הוא התגלה מתוך כך שלציטוקין זה יש יכולת פעילות שמחסלת תאים סרטניים וזאת כאשר הוא נצמד לרצפטור 1 שלו. דבר המפעיל את נתיב המוות המתוכנן. עיקר הפעילות של ה- TNF היא לא פעילות אנטי-סרטנית אלא כציטוקין פרו-דלקתי, המפעיל תהליך דלקתי במספר אופנים, הוא מעלה את רמת הביטוי של מולקולות הדבקה על גבי האנדותרל ובכך לויקוציטים יכולים להידבק לכלי הדם וזה השלב הראשון במעברם לתוך הרקמה.

בנוסף מפעיל ה- TNF את ה- MMP's (Matrix Metallo Proteasot) אנזים זה מפרק את ה- ECM (המטריקס החוץ תאי) מחוץ לתאי האנדותרל ובכך מאפשר את יציאת הלויקוציט לתוך הרקמה.

הרצפטור השני של TNF כלומר רצפטור 2 הוא זה שקשור לפעילות הדלקתית ופועל במנגנון של NF- $\kappa$ B בעוד שרצפטור 1 של מסלול המוות המתוכנן פועל במסלול של אנזימים פרוטאוליטיים שבניהם Caspase 8 החותך את ה DNA ויוצר פרגמנטים דבר הגורם לתא למות.

מתברר שקיים שותף בהפעלת המסלול של המוות המתוכנן והוא מבצע את התהליך ביעילות רבה יותר חומר זה הוא FAS-L (ליגנד) הנקשר לרצפטור FAS. גם במקרה זה מסלול האפופטוזיס בתוך התא פועל באותה הצורה. והרצפטור בשתי המקרים הוא מאותה משפחה.

כשיש הפרשות רבות של TNF יש השפעה על פעילות הלב וחום הגוף, כתוצאה מכך נחסמים כלי דם ונוצר שוק מאוד חריף שנקרא שוק ספטי, ולמחלה שגורמת לזה קוראים ספטיס. עקב תופעה זו אדם יכול לאבד את חייו. תופעה זו יכולה גם להתרחש מכשל ניתוחי או זיהום חזק, במידה ואדם מבריא ממחלה זו ההבראה היא לחלוטין. הפעלת ה- TNF ברמות גבוהות גורמת גם לאקטיבציה של אנזים החותך את החלק החוץ תאי של הרצפטור ל- TNF. כתוצאה מכך פעילות ה- TNF יורדת כיוון יש קישור לרצפטורים שאינם גורמים לפעילות וזאת בגלל שהם לא קשורים לתא אלה מצויים ב- ECM. תופעה זו נתנה את הרעיון לייצוב המצב של השוק הספטי וזאת אל ידי הכנת רצפטור מסיס שיתפוס את עודף ה- TNF.

כשנכנס מיקרוב התא הדנדריטי עובר אקטיבציה ונוודד לבלוטת הלימפה. הוא מפעיל תאי T בתולים והם נעים חזרה לאתר הדלקתי שם הם מגייסים מקרופאגים לעזור להם על ידי אקטיבציה של מונוציטים והפיכתם למקרופאגים. לאחר האקטיבציה הם מפרישים ציטוקינים. תא שעבר אקטיבציה להתמיינות אינו מסוגל לחזור למצבו הראשוני. ושתיגמר הדלקת התאים יצאו מהרקמה או ימותו בה. כשהתא הדנדריטי מגיע לבלוטת הלימפה הוא מת שם ואז יש תאים דנדריטים פוניקולארים שהם לא תאים דנדריטים רגילים והם מגישים את האנטיגן לתאי ה- B ללא מולקולה מתווכת. כתוצאה מכך נוצרים תאי B שמגיבים עם תאי T ונוצרים תאי זיכרון ונוגדנים שמגיעים לאתר הדלקתי בלי שתאי B יצאו מבלוטת הלימפה (חלק מתאי ה- B יוצאים מבלוטת הלימפה ומגיעים לאזור הדלקתי).

ה- TNF $\alpha$  מבצע שיטור במצב הרגיל ושטף במצב של הכנסת לויקוציטים לאתר הדבקה. בנוסף ה- TNF מעלה את ריכוז הרדיקאלים החופשיים שלהם יכולת להרוג מיקרובים אך הם גם פוגעים בתאים שלנו. המפריש העיקרי של ה- TNF הוא המקרופאג.

## IL1

המקרופאגים מפרישים גם את הציטוקין IL1 המצוי בשני איזו-פורמים שונים. לאחד קוראים  $IL1\alpha$  ולשני קוראים  $IL1\beta$  ושניהם פועלים על אותו רצפטור. ה-  $IL1\beta$  לא מסוגל לעבור אל מחוץ לממבראנה ללא תגובה עם האנזים  $IL1\beta$  Converting Enzyme (ICE) כך שהיחידה הקטנה הנוצרת מהריאקציה היא ה-  $IL1\beta$  המופרש. האנזים ICE הוא ממשפחת הכספאזות.

ה-  $IL1\alpha$  פעיל גם ללא חיתוך אך הוא לא מופרש חלקית והוא נשאר אחוז בממבראנה של המקרופאג (קיים חלק קטן מסיס). ציטוקין זה מבוטא בתאים סרטניים רבים וקיים רצפטור אליו בתאי T וכאשר הם תוקפים את התא הסרטני הם נקשרים דרך רצפטור זה. ה-  $IL1\beta$  גורם ליצור כימוקינים והפעלת NFT's אבל בריכוזים גבוהים יש לו תפקיד של הורמון.

מערכת המשלים היא המערכת המרכזית והחשובה באימונולוגיה ובלעדיה לא תתרחש שום פעילות חיסונית. אך לוקח זמן של 4 עד 5 ימים ליצור הנוגדנים. בימים הללו חייבת להיות מופעלת מערכת המשלים כיוון שאחרת לא היה ניתן לקיים חיים. כמובן, שבאותו שלב פועלת הזרוע של המסלול האלטרנטיבי שזה המסלול העיקרי לפעולת המשלים על ידי מיקרובים ללא שימוש בנוגדנים ו-  $IL1$ . כאשר  $IL1\beta$  נודד לכבד הוא פועל על תאי קופפר וגורם להם להפריש חומר שנקרא Manos Binding Lactin (MBL) והוא מתפזר בגוף ומפעיל את מערכת המשלים במסלול האלטרנטיבי וזאת בעזרת העובדה שהמנוז נוצר באתר הדלקתי על ידי החיידקים פעולה זו לא מותנית בנוגדנים והיא חשובה ויעילה במיוחד ומגינה עלינו עד הכנת הנוגדנים זמן שיכול לקחת עד מספר שבועות.

הציטוקין IL1 הוא אגרסיבי ועודף פעילות שלו גורמת לנזקים. בגוף יש תאים שונים שבהם מצוי הפפטיד שנקרא IL1BP והוא מופרש כל הזמן מאותם תאים. וכך יש בקרה על כמות ה-  $IL1$  הנוצרת בעודף. בתהליכים דלקתיים חריפים רמת היצור של ה-  $IL1BP$  עולה ובמידה וגן ליצירת מולקולה זו לא פעיל מתקבלות דלקות פרקים חריפות הנוצרות באופן ספונטאני. מנגנון רגולציה נוסף הוא על ידי רצפטור מדומה ל-  $IL1\beta$  הנקרא  $IL1$  Receptor Antagonist והוא יושב על תאי B ואינו מעביר אותו חשמליים.

## כימוקינים

הכימוקינים הם משפחה גדולה שלכולם מבנה ורצף דומה הם בעלי משקל של 8-12 קילו דלטון, הם כולם פוליפפטידים והם כולם מעורבים בשתי פונקציות: האחת היא משיכת לויקוציטים לאתר המטרה (לא חייב להיות תהליך דלקתי כלומר הם משמשות גם במשיכת התאים לבלוטת הלימפה). הפונקציה השנייה היא אקטיבציה של מולקולות הדבקה. קימות 4 קבוצות של כימוקינים: האחת כוללת ציסטאין אחד ושמה C, השנייה כוללת שני ציסטאינים רצופים ושמה CC, השלישית היא של שני ציסטאינים ובניהם חומצה אמינית כל שהיא ושמה CXC וקבוצה רביעית בה בין שני הציסטאינים יש שלוש חומצות אמינו כל שהם ולכן שמה CX3C.

הקבוצה הנחקרת ביותר היא ה- CC, בקבוצה זו יש כ- 10 רצפטורים המסומנים כ-  $CCR1$  עד  $CCR10$ . כל הרצפטורים בסדרה זו חוצים את הממבראנה 7 פעמים והם מעבירים סיגנלים כאשר ניקשר אליהם כימוקין. לפחות רצפטור אחד או שניים מקבוצה זו משמש לכניסת נגיף האיידס לתאים וזו הסיבה שקבוצה זו נחקרת כל כך. רוב הכימוקינים מיוצרים על ידי מגוון תאים בעיקר מונוציטים ותאי T שעברו אקטיבציה וכתוצאה מכך יש להם תפקיד מרכזי במשיכת תאים לאתר הדלקתי ובאקטיבציה של מולקולות הדבקה.

את המחקר בכימוקינים מבצעים על ידי מבחן של היכולת של הכימוקין למשוך תאים שלהם יש את הרצפטור אליו. מבחן זה נעשה על ידי תא Boidem בו יש ממבראנה אשר מצד אחד יש כימוקין ובצד השני יש תאים (מקרופאגים) המצויים במרחק מדוד, לאחר זמן מה מודדים את תזוזת התאים לכיוון הכימוקינים. התאים שנעים לכימוקין נדבקים לממבראנה ואז ניתן לקחת אותה ולצבוע אותה. למבחן מסוג זה קוראים מבחן כימוטקסיס.

מתברר כי ישנם מספר מקומות בעולם (בעיקר בדנמרק) שבהם יש אחוז גדול מש אנשים שעמידים בפני איידס, באנשים אלו מתברר שיש מוטציה טבעית ברצפטור שלא מאפשרת לוירוס האיידס להיכנס לתאים. ההשאה היא שלפני כ- 600 שנה היה באזורים אלו וירוס דמוי איידס שביצע סלקציה של האוכלוסייה.

לקבוצה של CXC יש 6 רצפטורים המסומנים ב- CXCR1 עד CXCR6, בין רצפטורים אלו המפורסמים הם הרצפטורים ל- IP10, MIG ו- ITAC, שלושת כימוקינים אלו נקשרים לרצפטור CXCP3 והוא מצוי במיוחד על תאי T-Helper1 (Th1). הכימוקין IP10 יודע למשוך לאתר הדלקתי את התאים שמפעילים את הדלקת.

במשפחה של ה- CX3C יש רק כימוקין אחד ששמו הוא Fractalkine, הפונקציה הביולוגית של כימוקין זה מתחילה בתהליכים אוטואימוניים, דחיית שתלים וכו'. כימוקין זה מהווה הוכחה לכך שמולקולות ההדבקה והכימוקינים הם בעלי בסיס אבולוציוני משותף בכך שבהתחלה הוא נוצר באנדותרל ומשמש כמולקולת הדבקה ולאחר מכן הוא נחתך ופועל ככימוקין. מהמשפחה של C מוכר ה- Lymphotactin המושך תאי T נאיביים לבלוטת הלימפה.

## IL12 ו- IL18

כשגוף חודר מיקרוב תוך שעות נוצר הציטוקין TNF ולאחריו נוצרים כימוקינים שמשפרים את ההדבקה לאנדותרל ואז יש גם סיוע של IL1. מספר שעות לאחר מכן מיוצרים הציטוקינים IL12 ו- IL18 המפעילים את תאי T לכיוון של התגובה הספציפית. הציטוקינים הללו פועלים בצורה סנרגיסטית אך מתקשרים לרצפטורים שונים. הם מהווים את חולית הקשר בין Innate Immunity לזרוע הספציפית של מערכת החיסון, ציטוקינים אלו גורמים לתאי T להתמייין לכיוון Th1 מתאי Th0. לפני ההתמיינות הלימפוציטית T יכול ליצור את כל הציטוקינים אך כשהוא מתמייין הוא עובר פרוליפירציה שגורמת לו להפוך ל- Th1 ולהפריש TNF- $\alpha$  שהוא גורם דלקתי, IFN- $\gamma$  החיוני להעלאת מולקולות של MHC על פני התאים וגם הפרשה רבה של IL2. תאים אלו הם היחידים שיוצרים יותר IL2 ממה שהם צריכים ולכן הם מהווים אבן פינה במערכת החיסונית. הציטוקינים הללו משפעלים גם את הזרוע הלא ספציפית של תאי NK (תאי הרג) בכדי לתת גיבוי למערכת.

ה- IL12 הוא ציטוקין בעל שתי שרשראות P40 ו- P35 אשר ביחד הן נקראות P70. ה- P35 נוצר לבד ברמה בסיסית מסוימת על ידי תאים שונים בגוף והוא מתקשר לרצפטור שלו ומהווה מעכב תחרותי לציטוקין הפעיל כלומר ל- P70 כיוון שהוא לא מעביר סיגנלים במצב של שרשרת אחת. כשיש תהליך דלקתי מתחילות להיווצר שתי השרשראות של הציטוקין השלם כך שריכוזו גדול יותר משל ה- P35 והוא מצליח להעביר אותות.

ה- IL18 דומה ל- IL1 $\beta$  בצורתו וככל הנראה יש להם מוצא אבולוציוני משותף. לשני ציטוקינים אלו יש מנגנוני רגולציה דומים. המעקב התחרותי של IL18 הוא IL18BP המתחיל להופיע בעודף פעילות של IL18 ומעכב את פעולתו, מנגנון שני הוא על ידי Decoy Receptor אשר קושר את הציטוקין אך לא מעביר אותות.

## IL2

הציטוקין IL2 מיוצר על ידי תאי T מסוג CD4 ורצפטורים לציטוקין זה נמצאים גם על התאי T. ציטוקין זה מקנה לתאי T שליטה וניתוב של הפעילות החיסונית, ציטוקין זה הוא גם בעל חשיבות רבה בדחייה של שתלים ולכן צריך לעכבו על מנת למנוע דחייה. כשתא מגיב עם אנטיגן הוא רואה אותו באופן ספציפי, עם מעבר הסיגנלים מופרש IL2 שלו יש רצפטורים על תאים לא ספציפיים לאנטיגן, כאן נוצרת בעיה של ספציפיות וכדי לפתור אותה צריך להבין את מבנה הרצפטור של ה- IL2.

הרצפטור של IL2 הוא תלת שרשרתי המורכב משרשראות  $\alpha$ ,  $\beta$  ו-  $\gamma$ . תאים נייחים שלא עברו אקטיבציה על ידי אנטיגן מבטאים רק 2 מתוך שלושת השרשראות כלומר את שרשרת  $\beta$  ושרשרת  $\gamma$  אך לא את  $\alpha$ .

הסיגנל של IL2 מועבר לתא דרך שרשרת  $\beta$  בלבד, כך שפוטנציאלית התא יכול לקבל סיגנלים ולהיות מופעל. תאים שהם ספציפיים לאנטיגן יבטאו גם שרשרת  $\alpha$  וכתוצאה מכך האפיניות שלהם לאנטיגן תעלה בצורה דרמטית, כך נשמרת הספציפיות. השרשרת השלישית, כלומר שרשרת  $\alpha$  עולה כתוצאה מאינטראקציה עם ה-T cell Receptor ולכן נוצרת רק בתאים ספציפיים.

בכדי לרסן את תגובת ה-IL2 יש מספר מנגנונים: הראשון הוא בעזרת השרשרת  $\gamma$  ברצפטור של IL2 שרשרת זו משוטפת גם ל-IL4, שרשרת זו לא מעבירה אותות לתא אך ש-IL4 ניקשר אליה IL2 לא יכול להיקשר, כלומר מתקבל עיכוב תחרותי. ה-IL4 מיוצר על ידי תאי Th2 שמופעלים על ידי הריכוז הגבוה של IL2 כיוון שהם לא מייצרים אותו בשביל עצמם. המנגנון השני של הרגולציה הוא סיגנל העזר הקו-סטימולטורי. הסיגנל המרכזי הוא בין B7 מהתאים השונים וה-CD28 בתאי ה-T, ובמידה ואין את הסיגנל הזה תהיה השבתה של המערכת. כאשר ה-CD28 הופך ל-CTLA-4, מולקולה דומה שאינה מעבירה סיגנלים, באקטיבציה ביתר של התא אז יש מעבר סיגנלים ראשון בין הרצפטורים אך אין את סיגנל העזר ומתקבל מצב של Anergy. התא יכול להישאר במצב זה זמן מה שבסופו הוא ימות אלא עם זה הוא יעבור אקטיבציה על ידי הרבה IL2. כיום מנסים להשתמש ב-CTLA-4 המסוננת בהנדסה גנטית כנגד מחלות אוטואימוניות.

### IL15

הציטוקין IL15 מיוצר על ידי תאים של ה-Innate Immunity וההבדל העקרוני בינו לבין IL2 הוא ש-IL2 לא רק מעורב בהפעלה אלה גם בנטרול של מערכת החיסון ואילו ה-IL15 הוא פחות רגולטיבי. במידה ונבצע Knockout ל-IL2 המערכת יכולה לפעול על IL15 אך פחות יעיל ובמספר הבדלים. ה-IL2 לא יתפוס את מקום ה-IL15 אך ה-IL15 יתפוס את מקומו של IL2.

### IFN-g

ציטוקין זה שייך למשפחה המכילה 3 ציטוקינים שבניהם אין דמיון ברצף אך יש דמיון בתפקוד, חברי המשפחה הם ה-IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  ו-IFN- $\gamma$ , כולם מעלים את רמת ה-MHC על התאים שמציגים אנטיגן. ה-IFN- $\gamma$  מופרש על ידי תאי Th1 ומעלה את רמת ה-MHC II בתאי B, במקרופאגים ובתאים דנדריטים, והתגובה החיסונית לא יכולה להתקיים בלעדיו. ה-IFN- $\gamma$  מופרש גם מתאים לא ספציפיים ובכך מגביר את התגובה הספציפית. בנוסף ה-IFN- $\gamma$  גורם לתאי B לעבור IgG Switch. הרצפטור לציטוקין זה הוא מסוג Type II Receptor והוא נימצא על תאים דנדריטים ותאי B. הרצפטור הוא מסוג Type II כיוון שה-IFN- $\gamma$  הוא Type II בעוד ש-IFN- $\alpha$  ו-IFN- $\beta$  הם מסוג Type I.

### IL10

תאי ה-Thr הם תאי בקרה הם מפרישים את ציטוקין אנטי דלקתי שהוא IL10, ציטוקין זה מבצע להם סלקציה חיובית כך שתאי ה-Thr עוברים סלקציה על ידי IL2 ו-IL10. בהתחלה ה-IL10 מופרש מתאים דנדריטים וה-IL2 מופרש מתאי Th1 וכך יותר תאים הופכים מ-Th0 ל-Thr במקום ל-Th1. הציטוקין IL10 יכול לשמש לסריקה לטובת Thr, כלומר אם נסים בצלחת תאים ונוסיף IL10 אז היה דיכוי של כל התאים מלבד אלו שמיצרים IL10.

### TGF- $\beta$

ה-TGF- $\beta$  הוא ציטוקין מאוד סופרסורי בעזרתו ובעזרת IL2 ניתן לסרוק את תאי Th3 אשר מפרישים כמעט ורק TGF- $\beta$ . תאים אלו נמצאים בעיקר בבלוטות הלימפה של מערכת העיכול והם מגנים עלינו מפני אלרגיות למזון.

## אינטראקציות בין תאים – מולקולות קו-סטימולטוריות

האינטראקציות החשובות של תאים במערכת החיסון הם האינטראקציות בין תאי B ותאי T. אלמנט אחד לשיחה בין התאים הוא הציטוקינים אלמנט נוסף הוא מולקולות המצויות על פני התאים כמו B7, CD28 וכו'.

המולקולה CD40L המצויה על פני תאי T נקשרת לרצפטור CD40, ממשפחת ה-TNF, המצוי על תאי B, תאים דנדריטים ומקרופאגים. כשיוצרים עכבר Knockout ל-CD40L שעל תאי T נפגמת כצפוי פעולת תאי T אך לא רק, גם פעולת תאי B נפגעת בצורה דרסטית. מניסוי זה רואים כי תאי T חשובים לתאי B ותאי B חשובים לתאי T. העזרה של תאי T לתאי B היא ביצירת זיכרון חיסוני 1 – Isotype Switch. כשלקחו את אותם עכברים והזריקו להם נוגדנים, הנקשרים ל-CD40 ומפעילים אותו, ראו כי יש שיקום מלא של תאי B ותאי T. המסקנה של הניסוי הזה היא שבאינטראקציה של התאים מופעלים סיגנלים שגורמים להפעלת התאים. ליתר דיוק הוא גורם לכיטוי של B7 על תאי B הנקשר ל-CD28 בתאי T וגורם ליצירת IL2.

אותו מנגנון בדיוק קיים בתאים דנדריטים, אך בתאים אלו יש חשיבות עליונה לסיגנלים כיוון שהתא הדנדריטי הנייח, ללא מפגש עם מיקרוב, מציג אנטיגנים עצמיים אך ללא הצגת CD40 כך נמשכים לתאים אלו תאים שמזהים אנטיגנים עצמיים ובכך הם מושמדים או עוברים למצב של Anergy. רק כשיש מיקרוב מוצגת המולקולה CD40, בנוסף למולקולה זו צריכים ציטוקינים שהם: IL4, IL13, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL5 ו-IL6.

### T-Independent

תאי B יכולים ליצור הרבה IgM ללא הפעלה של מערכת תאי T, תגובה זו היא לא ספציפית ואין לה זיכרון חיסוני. האנטיגנים שגורמים לתגובה זו הם: ליפופוליסכרידים, Levan, Dextrin, Fiscal, פולי די-אמינו אסיד ועוד. לחומרים אלו קוראים מיטוגנים של תאי B והם מפעילים אותם ללא תלות בתאי T.

מסתבר שהחידקים מנסים להילחם בנו ואחד הכלים שלהם הוא הפרשת ציטוקינים רגולטורים (בנון בעיקר לוירוסים המפרישים IL10) או שהם נכנסים לתוך המקרופאג וגורמים לו ליצור ציטוקינים מדכאים לתאי T. כתוצאה מכך מתקבלות מחלות כרוניות קשות. כנגד זה הגוף מעלה את פעילות המערכת הלא ספציפית.

### T-Dependent

תאי T מגיבים רק כנגד חלבונים כיוון שהם – MHC מסוגל להציג רק פפטידים, כתוצאה מכך תאי B לא יכולים ליצור נוגדנים או זיכרון כלפי גורמים שהם לא פפטידים, אך ידוע כי תאי B מסוגלים ליצור נוגדנים וזיכרון כנגד כל אנטיגן ולא רק חלבון. כדי להסביר את התופעה נשתמש בניסוי מיצלסון.

המערכת של ניסוי זה כללה שני אלמנטים האחד הוא אנטיגן חזק אבל לא חלבון כך שתאי T לא מגיבים אליו, אנטיגן זה ניקרא הפטן Hapten. הפטן טוב כולל יחידה שהיא לא חלבון והיא חוזרת על עצמה. האלמנט השני הוא נשא Carrier שזה חלבון אימיונוגן טוב של תאי T. כל Carrier יכול לגרות תאי B אך אף הפטן לא יכול להפעיל תאי T.

הניסוי רוצה להוכיח שתגובה שמתווכחת על ידי תאי T נגד האנטיגן הלא חלבוני יכולה להתרחש רק עם האנטיגן הוא חלק גדול ממולקולה חלבונית שמזוהה על ידי תאי T. הנשא מוצג על מולקולת MHC ואליו מחובר הפטן, תאי ה-T נקשרים לנשא ותאי ה-B מזהים את הפטן. בגלל הקרבה שנוצרת בין התאים הם יכולים לתקשר בניהם ומתקבלת אקטיבציה הנקראת Bistontart Activation. לתופעה זו יש השלכות מרחיקות לכת ברפואה כיוון שיש תרופות רבות (משככי כאבים ואנטיביוטיקות) בהם אחד האלמנטים הוא לא חלבוני ובעל חזרות רבות ולכן הוא יכול להיות הפטן המתחבר לחלבוני הסרום שמשמשים כנשא ואז יש פעילות חיסונית של תאי B כנגד התרופה.

בניסוי נילקה הפטן אחד שהוא ה - DNP ושני נשאים האחד BSA (חלבון מסוס) והשני OA (חלבון מביצה) הוא הזריק לעכבר מסוים את ה - DNP-BSA ולשני את ה - OA. מעכברים אלו לקח את תאי B ותאי T והזריק אותם לעכברים אחרים, לעכבר שאליו הוזרקו רק תאים מהעכבר שהוא DNP-BSA הייתה תגובה נוגדנים נגד ה - DNP כשהא הוכנס עם BSA אך כשהוא הוכנס עם OA לא הייתה תגובה כיוון שהנשא הזה לא היה מוכר. לעכבר נוסף הוזרקו התאים משני עכברי המקור (DNP-BSA - OA) ואז הייתה תגובה חיסונית של תאי B כנגד DNP עם הנשא OA כיוון שתאי T הכירו את ה - OA ותאי B את ה - DNP. מכאן שניתן ליצור נוגדנים נגד אנטיגנים לא חלבוניים וגם שלתאי B ולתאי T יש תאי זיכרון.

## מערכת ה - MHC I

בכדי להסביר איך מערכת זו עובדת יש תחילה להסביר את האינטרפרונים, האינטרפרון הוא ציטוקין המעלה את רמת ה - MHC על גבי תאים מציגי אנטיגן וכך מכוונת הזרוע הספציפית של מערכת החיסון. ה -  $IFN-\alpha$  ו -  $IFN-\beta$  מופרשים מתאים שעברו הדבקה ויראלית, במיוחד פיברובלסטים. לרצפטורים של אותם אינטרפרונים קוראים Type I Receptors והם מצויים על מרבית תאי הגוף, רצפטורים אלו נקראים כך כיוון ש -  $IFN-\alpha$  ו -  $IFN-\beta$  הם Type I IFN. אינטרפרונים אלו מעלים מולקולות של MHC וכך הם גורמים להכוונת הזרוע הספציפית לצורך השמדת התא על ידי תאי T שהם CD8, ציטוקינים אלו גם מקטינים את יכולת הרפליקציה (שיכפול) של החומר הגנטי בתא ובכך יש להם גם פעילות אנטי סרטנית.

עד לפני כ - 10 שנים שיערו כי תאי CD8 הורגים תאי מטרה בעזרת שני אנזימים פרוטאוליטיים שמחוררים את הממבראנה של תא המטרה והם: Perforin - 1 - Gz, וכך הם הורסים את התא (הם גורמים לנקרוזיס). מודל זה השתנה ב - 1992 כאשר יצרו עכבר Knockout ל - Perforin - 1 - עכבר Knockout ל - Gz והכליאו אותם כך שבצאצאים התקבל עכבר Double Knockout ובכול זאת הייתה בו השמדת תאים על ידי CD8. כך הגיעו למסקנה שהרג באמצעות האנזימים קיים אך לא העיקרי.

בהמשך המחקר התגלה כי יש עליה ברמת יוני הקלציום ( $Ca^{++}$ ) בתאים לפני השמדתם, יוני הסידן חשובים מאוד לפעילות של אנזימים שונים בתאים, כדי לבדוק את ההשפעה של העלייה הכניסו לתאים חומרים לוכדי יוני קלציום ואז ראו שהתאים לא מושמדים על ידי CD8. מכאן שהתאים המושמדים הם בעצם מתאבדים, תא ה - CD8 מפעיל את נטיב הכספאזות בתא המטרה והוא זה שמביא להרס ה - DNA ולאחריו להרס התא באפופטוזיס.

המערכת הזו מופעלת על ידי המולקולה FAS המצויה על תא המטרה והליגנד שלה FASL נימצא על ה - CD8 או מופרש ממנו. כאשר FASL ניקשר ל - FAS אז מופעל נטיב של אנזימים פרוטאוליטיים שהכספאז הפעיל החשוב ביותר הוא Caspase8.

המפעיל הראשון של התא הציטוטוקסי הוא רק תא דנדריטי, בתא הדנדריטי יש גם CD40 המפעיל תאי T נאיביים וגם יש לו MHC II בעזרתו הוא מפעיל תאי CD4 העוזרים לתא הציטוטוקסי לעבור אקטיבציה. רק לאחר אקטיבציה בבלוטת הלימפה עוזב תא ה - CD8 את הבלוטה ויוצא לחפש את התאים המדובקים.

לוירוסים שונים יש את היכולת להתגבר על מערכת זו, וירוסים אלו משבשים את הסיגנלים בתא ומונעים ממנו להציג MHC I, גם תאים סרטניים שונים מסוגלים לעשות זאת ולהימנע מהרג על ידי ה - CD8. כנגד מיקרובים אלו הגוף פיתח מנגנון נוסף והוא מערכת ה - NK, תאי ה - NK מפרישים הרבה  $IFN-\gamma$  שעוזר להפעלת תאי Th1. תאי ה - NK מעוכבים על ידי תאים המציגים הרבה MHC I אך כאשר יש וירוס הגורם להורדת כמות מולקולות ה - MHC I מופעל תא ה - NK על תא המטרה ומשמיד אותו. כפי שאמרנו כודם שיש הרבה MHC מוצג תאי ה - NK מעוכבים אבל אז פועלת טוב המערכת החיסונית הספציפית.

קיים גם רצפטור נוסף שהוא הרצפטור Kar שהוא בעצם קבוצת רצפטורים שמבצעים אקטיבציה ורמתם עולה בהדבקה ויראלית ו/או בטרנספורמציה סרטנית. קבוצה זו של רצפטורים שייכת למערכת

היוביקוויטונית Ubiquitous (כללי). כשרצפטור זה מופעל מופעלים תאי ה- NK וכך נמנעת השמדת תאי גוף בריאים שאינם מציגים הרבה – MHC. תאי ה- NK הורגים על ידי המולקולות Perforin ו- 1 Grenzzyme בלבד ללא השימוש ב- 1 FASL – 1 FAS כמו תאי CD8. לתאי T מסוג CD8 ולתאי NK יש בסיס אבולוציוני משותף ואותו ניתן לראות כיוון שיש סוג של תאי ביניים שהם NK T Cells.

### מחלות הנגרמות מאימונו-קומפלקסים

מערכת המשלים חשובה מאוד כיוון שהיא מהווה את עיקר הפעילות גם בזרוע הספציפית וגם בלא ספציפית. אך למערכת זו יש נקודת חולשה מרכזית והיא יצירת תצמידי אנטיגן נוגדן קטנים מידי שלא מזוהים על ידי המערכת וכתוצאה מכך הם שוקעים ברקמות. האינטראקציה של אנטיגן נוגדן היא בשיווי משקל וקיימת תחרות של נוגדנים ואנטיגנים. אם יש אנטיגן חזק הוא יוצר טיטר נוגדנים חזק נגדו אז נוצרים תצמידים גדולים כיוון שעל כל אנטיגן היו כמה נוגדנים במצב זה היה ניקוי מהיר מהגוף ללא צורך במערכת המשלים.

המצב ההפוך הוא אנטיגן שהוא אימונוגן חלש ואז הוא נישאר בגוף זמן רב כי מעט נוגדנים נקשרים אליו והתצמידים קטנים, תצמידים אלו שוקעים בכי דם וכלי הולכה כמו כליות ויוצרים חסימות. במצבים כאלו יש הפעלה חלקית של מערכת המשלים והמרכיבים C3a – 1 C5a באים לעזרת הבזופילים וכך מופרשים אמינים שהם ההיסטמינים והם יוצרים תהליך דלקתי באזור.

תמיד קיים ריכוז קטן של אימונו-קומפלקסים אך בעקבות שיווי המשקל חלקם מורחקים ומפורקים. מנגנון הפירוק הוא על ידי אריטרואיטים שלהם יש רצפטורים לאימונו-קומפלקסים ואז הם מובילים אותם לכבד שם הם משתחררים על ידי Factor I. אך מערכת ניקוי זו לא תמיד מספיקה למנוע שקיעה.

מחלות שנגרמות מאימונו-קומפלקסים יכולות להיות משני כיוונים האחד הוא שגורם מזהם בעל אימונוגניות נמוכה השווה זמן רב בגוף גורם בנוסף לנזק של האימונו-קומפלקס, גם נזק כגורם מחלה מיקרובילי ובכך מוחרפת המחלה. דוגמאות לכך הם מחלת הצרעת Leprosy הגורמת עקב שקיעת הקומפלקסים לחסימת כלי דם ונמקים, מלריה והפטיטיס B הויראלי בו יש שקיעה בכבד. הכיוון השני הוא אימונו-גלובולינים עצמיים כלומר קומפלקסים של מרכיבים עצמיים, קומפלקסים מסוגים אלו יכולים לגרום להרס הכבד.

### סבילות חיסונית

סוג ראשון של בקרה וסבילות חיסונית נלמד בחלק הראשון של הקורס הסוג השני הוא סלקציה שלילית לתאי B במח העצם, סלקציה זו לא מושלמת ואם היא חריפה מידי אז הרפרטואר האימוני היה קטן. מטרתה של סלקציה זו היא בעצם לבצע העשרה של התגובה נגד האנטיגן החיצוני לעומת העצמי. אותם תאים מגיעים לבלוטות הלימפה ושם הם עוברים תהליכים נוספים המונעים מהם להגיב לאנטיגנים עצמיים. למיקרוב יש גורמים רבים הדומים לעצמי והסלקציה בהצגת הדטרמיננטות בוחרים את אלו מהם שאינם עצמיים וכך מתקבלת הגנה טובה נגד הזר.

במחלות אוטואימוניות מופיעים פקטורים רבים ולכן לא ניתן לחזות אם אדם חולה או יחלה במחלה כזו, אך ניתן לתת תחזית שלילית שבה אומרים שלמחלה הזו אין יכולת להציג MHC לאנטיגן עצמי מסוים אז הוא לא יחלה במחלה אוטואימונית לאנטיגן עצמי זה.

הסוג השלישי החשוב יותר משני הקודמים הוא קיום מנגנון ספציפי המדכא תאים אוטו-אימוניים. למנגנון זה קוראים סופרסורי ובו אותם תאי T רגולאטורים שנוצרים יוצרים את הסבילות החיסונית. התאים הדנדריטים הם אלו שמפעילים את תאי ה- T הבתולים, כאשר יש מיקרוב מופעלים סיגנלים מהתאים הדנדריטים שגורמים להצגת MHC עם מולקולות עזר, תאים אלו נודדים לבלוטת הלימפה ושם הם מפעילים תאי T בתולים. מולקולות העזר מספקות את הסיגנל השני, אך שאין מיקרוב הם לא מצגיגים וה- MHC מציג אנטיגן עצמי והחוסר הזה מונע סיגנל שני ובכך נמנעת האקטיבציה.



ל – DNA מיקרובי יש רמת מתילציה גבוהה יותר מל – DNA של אדם ולכן יש את Toll רצפטור היודע לזהות DNA מיקרוביאלי והוא אחד הרצפטורים הנחוצים לאקטיבציה.

חלק מהתאים הפועלים נגד אנטיגנים עצמיים עוברים Deletion כאשר אין מעבר של הסיגנל השני באקטיבציה, פעולת ה – Deletion היא פעולת השמדת התאים והיא תלויה ב – FAS וב – FASR, כאשר מכינים עכבר Knockout עבור גורמים אלו אז הוא לא משמיד תאים הפועלים נגד אנטיגנים עצמיים, לעכברים כאלו קוראים LTR.

אפשרות נוספת לסבילות החיסונית היא Anergy שבו התאים קטנים ומצטמקים ולא מתרבים, תאים אלו יכולים לחזור להיות פעילים על ידי הוספה של הרבה IL2, חלק מתאים אלו הופכים לתאים רגולאטורים ומדכאים את חבריהם שעוברים אקטיבציה.

קיימים שני מנגנונים פוטנציאליים לקריסת המנגנון של סבילות חיסונית, האחת היא מיקרוב בעל זהות למרכיב עצמי למשל EBV שהוא וירוס בעל מקטע המתאים למערכת העצבים המרכזית, בעכבות כך תופעל נגדו המערכת החיסונית ובגלל הזהות יתקבל מצב שהמערכת החיסונית תפעל נגד עצמה. לזה קוראים שבירת טולרנס Breakdown Of T Cell Tolerance או Epitope Mimicry. האופציה השנייה היא שהוירוס לא יכול אף חלק הדומה לאנטיגן עצמי אך ידע לגרום לדלקת באזור מסוים כך שגייעו לשם תאים דנדריטים אך שם היו רק אנטיגנים עצמיים והם יציגו אותם ויפעילו את המערכת החיסונית נגדם. בחלק ממחלות אלו ניתן לתפל בתרופות אך הגוף מפתח חסינות גם נגדם.

יש שתי שיטות להסתכל על מערכות אוטואימוניות: האחת היא הסתכלות על מיקום אנטיגן המטרה ואם הוא ספציפי לאזור מסוים או לאיבר מסוים אז זה Organ Specific Disease. במחלות מסוג זה יש ספציפיות לאיבר מסוים. שיטה שנייה להסתכלות היא שיש אנטיגני מטרה רבים למשל המחלה SLE (זאבת אדמונית או לופוס), במחלה זו נוצרים נוגדנים כנגד 150 אנטיגנים עצמיים היוצרים אמינו קומפלקסים, מחלה זו היא רב מערכתית.

שיטה נוספת לחלק מחלות אוטואימונית היא לפי התאים שגורמים למחלה כלומר על ידי תאי T היוצרים נזק באתר מטרה או תאי T ציטוטוקסים ההורגים תאים אחרים. דרך שלישית לחלוקה היא על ידי נוגדנים כך שקבוצה ראשונה היא שהנוגדן מנטרל נוגדן לאנטיגן חיצוני ובכך יורדת הפעילות בבלוטת התריס. קבוצה שנייה בחלוקה זו היא שנוגדנים נקשרים לרצפטורים ואז או בולמים או גורמים להולכת סיגנלים בתא, דוגמה לכך היא מחלת הגרייבס בה מופעלים רצפטורים בעכבות היקשרות נוגדן. אם יש מחלה כזו הבלוטה מתדלדלת כיוון שפעילות היתר גורמת לצריכת כל חומרי הגלם. קבוצה שלישית בחלוקה זו היא על ידי ADCC כלומר Antibody Dependent Cell Cytotoxy בה יש תאים עליהם יש אנטיגן עצמי ונוגדנים נקשרים אליו וגורמים לגוף להשמיד אותו על ידי מערכת המשלים, תאי NK או תאי LGL (Large Granular Lymphocyte) שזה מנגנון אנטי חידקי במקורו. קבוצה רביעית בחלוקה זו היא נוגדנים היוצרים אימונו קומפלקסים, תופעה זו קיימת גם במחלת הלופוס שם יש שקיעה של קומפלקסים בכבד ובכך נגרם לו נזק.

כוח יצר מבחן שטען שניתן להוכיח שחידק הוא גורם מחלה אם ניתן לבודד אותו מחולה להזריק אותו לבריאה ובכך להפוך אותו לחולה וממנו לבודד את החידק ולעברו אלאה. כך ניתן לבצע גם במערכות אוטואימוניות כלומר ניתן לבודד תאי T ונוגדנים כל אחד לחוד ונעבירים לחייה בריאה ואז אם החיה הבריאה תחלה סימן שהנוגדנים הם הגורם למחלה.

## מחלות

Multiple Sclerosis – תרשת נפוצה – מחלה זו היא מחלה אוטואימונית שבה חולים 0.1% מהאוכלוסייה בעולם המערבי, למחלה יש 3 טיפוסים באדם הראשון היא המחלה האקוטית בה הסוף בא מהר או להבראה מוחלטת או למוות, ל – 10% מהחולים יש התפתחות של מחלה העולה ויורדת תופעה הנקראת Chronic Relapse במצב זה חומרת המחלה עולה בכל חזרה שלה. במחלה זו המקרופאגים אוכלים את מעטפת המיולין וכך נוצרת הפגיעה.

Immuno-complex Disease – מחלות אלו נוצרות על ידי אנטיגן חלש מחלות נפוצות מסוג זה הם המלריה, הפטיטיס B, לופוס ועוד. הנוגדנים במחלות אלו נקשרים לגורמים רבים ובניהם ל – DNA מתאים שעברו אפופטוזיס כיוון שנוגדנים לא יכולים להיכנס לתאים.

Hipo Thyroiditis – זו מחלה בבלוטות התריס היא נגרמת על ידי תאי T ובה נגרם דילול של הבלטה. במחלה זו ניתן לטפל באופן מוחלט.

Hyper Thyroiditis – מחלה זו ידועה גם כ – Graves Disease והיא נגרמת על ידי נוגדנים המתקשרים לרצפטור TSH מחלה זו הפוכה ל – Hipo Thyroiditis ובה יש הפעלה של הבלוטה כך שבהתחלה מקבלים פעילות יתר וזה גומר את המשאבים שלה והיא מתחילה להתדלדל.

ט.ל.ח