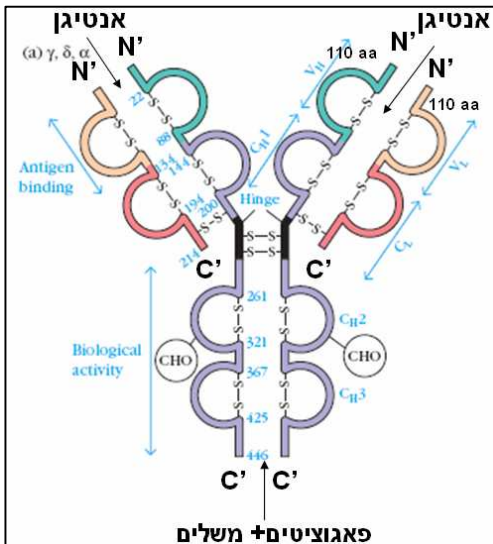


מונחון אימונולוגיה

- פתוגן- יצור הגורם למחלה
- חיסון- תרופה יחידה שמחסלת פתוגן
- אנטיגן- חומר שמערכת החיסונית יודעת לפעול נגדו (נקשר לנוגדן)
- אימונוגלובולין- חלק מהדם (serum) שאחראי לפעילות נגד פתוגנים

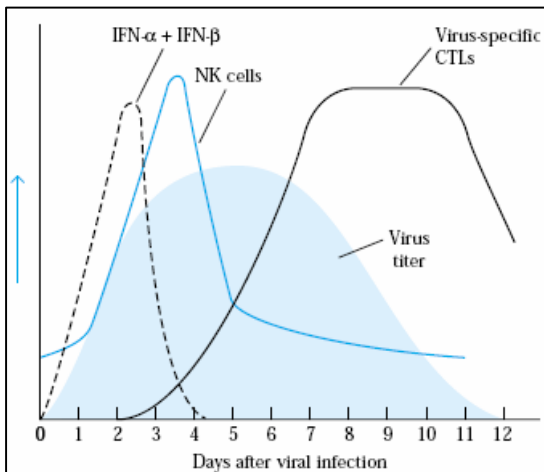


- נוגדנים **antibodies** – המולקולות הפעילות של האימונוגלובין. גורמים לחסימת טוקסינים
- BLOCKING, שיקוע PRECIPITATION, הפעלת המשלים (חלבון חשוב מאד C3b) COMPLEMENT
- אופסונינים OPSONISATION. בנויים משני הטרודימרים זהים, שתי שרשראות קלות ושתי כבדות.
- לימפוציטים- (תאי B ו T)
- מח עצמות- מיצר תאי מערכת חיסון
- טחול- מאחסן תאי מערכת חיסון
- **Innate immunity system**- מערכת חיסונים מורשת
- **Acquired/adaptive Immunity system**- מערכת

חיסונית נרכשת

- **Naive**- תא נאיבי שטרם עבר שפעול
- **תא אפקטורי**- תא שעבר שפעול- אקטיבציה וכתוצאה מכך דיפרנציאציה וכעת יש לו תופעות שלא היו קודם. CD4 ייצר ציטוקינים CD8 יהיה ציטוטוקסי. כעת התא "זוכר" את הפתוגן ולכן אפיני יותר אליו.
- **פאגוציטים**- שייך למערכת החיסון הטבעית (מורשת)- מזהה פתוגנים בגלל רנ"א דו סלילי (ווירוסים), ליפופוליסכריד **LPS** (חיידקים) ו- Pamp (פתוגנים כלליים) ובלוע אותם (תא דם לבן)
- **Pathogen Molecular Pattern – Pamp**
- **Macrophage**- מקרופאג, מבצע פאגוציטוזה לפתוגן.
- **ציטוקינים**- מופרשים מתאי T ומפאגוציטים- חלקיקים קטנים שמועברים לרקמות אחרות ומשפעלות עוד גורמי חיסון.
- **TNF-α**- סוג של ציטוקין
- **מערכת משלימה**- 22 חלבונים- שייך למערכת המורשת, גורם לאינפלמציה, כמוטקסיס לכיוון חומר כמוטקטי, קישור לפאגוציט (אופסונין), השמדת פתוגן על ידי חירור הדופן.

- מופעל ב 3 דרכים: ע"י נוגדנים, ע"י חומרים ממקורפאגים והכבד שקושרים פוליסוכרים (מנוז) שעל פתוגנים לחלבון מהמשלים, וע"י הפעלה ישירה של הפתוגנים עצמם.
- **אופסונין**- חומר שעוטף את הפתוגן ומגביר את הפאגוציטוזה. (משלים, נוגדנים)
- **גרנולוציטים**- סוג של תאי דם לבנים שעושים פאגוציטוזה 60-70% מתאי בדם הלבנים. ישנם 3 סוגים:
- **Eosinophil**- נצבע בצבע חומצי 5%- פחות יעיל, הורג תולעים, פעיל בתגובה לאלרגיה
- **Basophil** – נצבע בצבע בסיסי 0.5%- אין כושר פאגוציטוזה, מיצר חומרים שגורמים לאלרגיה.
- נוטרופיל **Neutrophil** - נצבע בצבע נטרלי-, 50% פאגוציטים יעילים, אורך חיים קצר
- **NK cells** - Natural killer cells- נמצאים כל הזמן בגוף ולא עושים פוליפרציה, מזהים תאים סרטניים ותאים נגועים בוירוס, נצמדים לתא והורגים אותו תוך 6-8 שעות. בתא



נגוע בוירוס, הוירוס מונע ביטוי של MHC-1. יש ל MK רצפטור לזיהוי 1MHC שמונע את ההרג, מזהה MHC E, סמן לכך שיש עוד הרבה MHC ריקים. יש ל NK גרנולוציטים עם גרנזימים ופרפורין, ציטוקינים של FAS-L.

- אינטרפרון **IFN α/β** - Interferon- ציטקין שמונע יצירת דנ"א ווירוס, פועל גם על תאים סמוכים.
- **T_H** - מזהים פתוגן על ידי קישור **Cd4** ו **TCR**- T cell receptor לפתוגן עצמו שמציג מולקולה קטנה של 8-

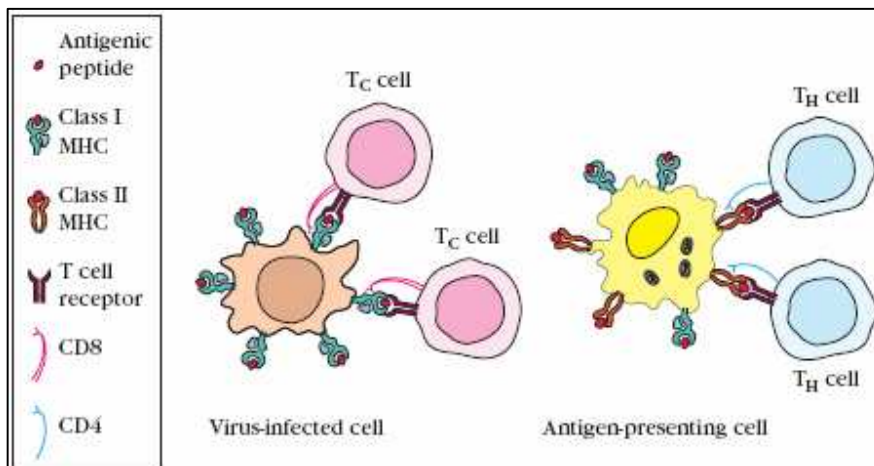
ה (Antigen)-APC

22 n. אמינו **Antigenic peptide** שעברה שינוי על ידי

Presenting Cell ומוצג על ידי ה

MHC 2 –(Major Histocompatibility Complex) . ולאחר מכן משחררים

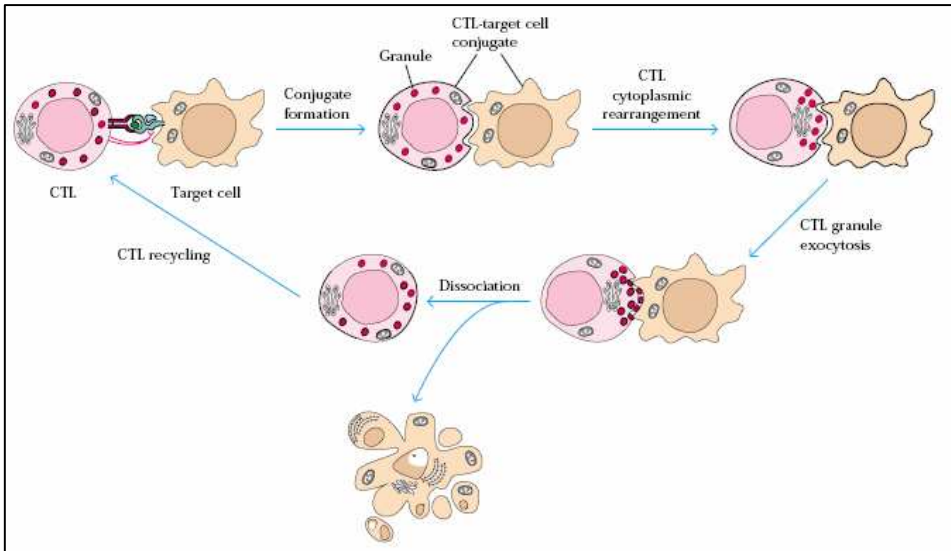
ציטוקינים שמפעילים את מערכת המשלים, את תאי ה B ופאגוציטים. דרוש MHC עצמי ואנטיגן זר. לכן השתלות לפעמים לא עובדות.



- **T_c**- תאי T בעלי פעילות ציטוטוקסית, מזהים **MHC1**, קישור על ידי **Cd8**, נקרא גם **CTL- Cytotoxic T Lymphocyte**, בכליות תאי T נוצרים במח העצם ומבשילים בתימוס. לא צריך קוטימולטור, יש לו Adhesion חזק. בעת קישור לאנטיגן ה Cytoskeleton זז לכיוון תא המטרה, מתאחה ומעביר את הגרנולות עם האנזימים שיגרמו לאפופטוזיס. הרג מדויק ללא אינפלמציה, תוך כמה דקות. התא יכול להמשיך

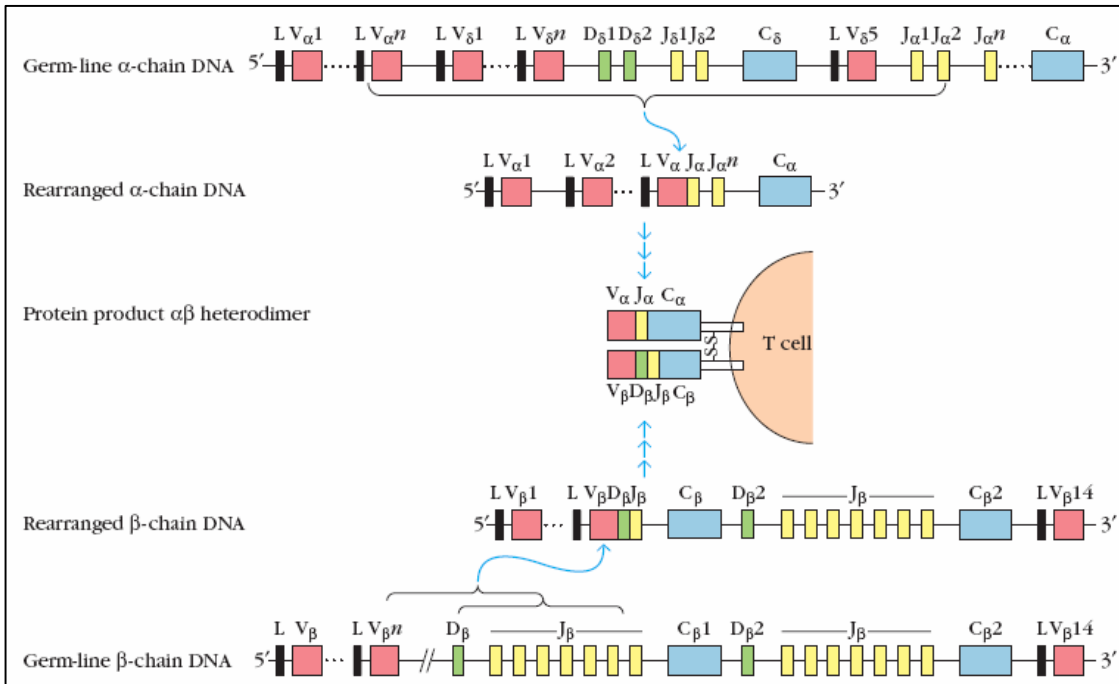
ולסרוק תאים

אחרים.



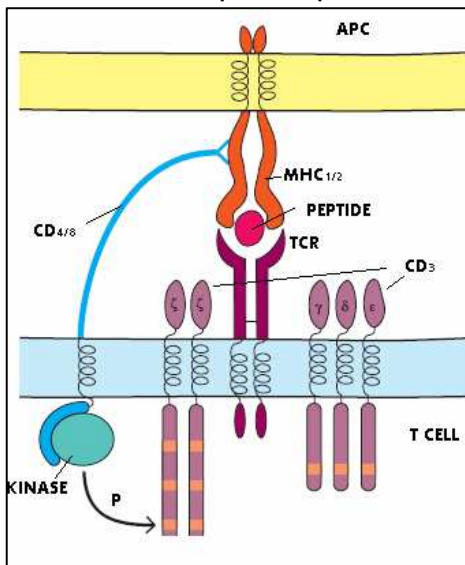
- **Granzymes**- אנזימים בגרנולות של ה CTL שמפרקים DNA של התא ושל הוירוס שחדר לתא. תוך 4 שעות התא מת.
- **Perforin**- עושה חורים בממברנה של תא המטרה כך שהגרנזימים יכנסו. תלוי בכמות Ca, דורש אנרגיה.
- **FAS**- רצפטור על כל תא בגוף שבעת קישור ל FAS L (ligand) התא יעבור אפופטוזיס. על ה CTL יש FASL.

- **T cell receptor -TCR** -רצפטורים על תאי T שעוזרים להקשרות לאנטיגן ה cd4/8 לא מספיקים. שייך למשפחת ה - Immunoglobulins super family הטרודימר המעוגן בממברנה, וקטע קצר ציטופלסמטי. יש אזור וריאבילי ואזור קבוע. האזור הקבוע לא שונה בין TCR (בכולם זה שרשרת אתה). החלק הווריבילי מורכב משרשרת α ו β או γ ו δ . יש סידור מחדש שוב ל VJ----VJC.



- **CD3** -סמוך לקומפלקס TCR ישנו קומפלקס CD3 שמעביר סגנל לתוך תא ה T שנגמר בפוליפריציה ודיפרנציאציה של תאי T. CD3 בנוי מ 6 מולקולות שונות, תמיד נראה אותו דבר.

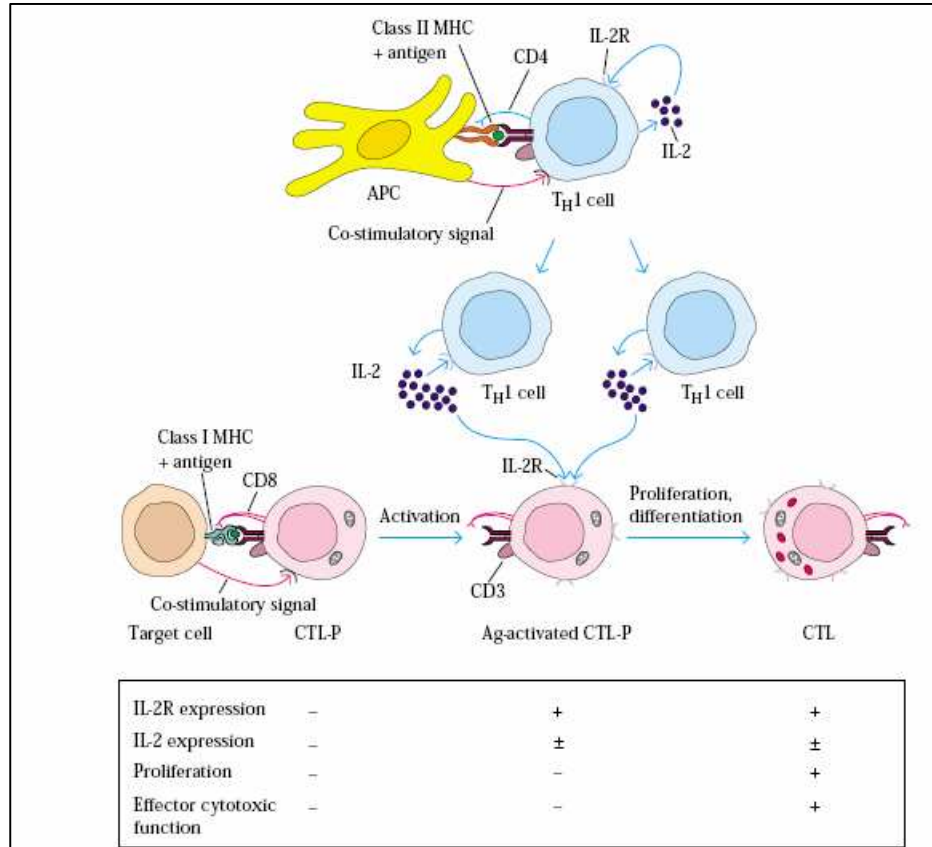
- **ITAM ואקטיבציה תא T** -Immuno-transfer activation molecules -המקטע התוך



- פלזמטי של ה CD3 שעובר פוספורילציה ומעביר סיגנל. בעת קישור תא T ל MHC עם פפטיד מתאים, הקומפלקס כולו עובר דחיסה. CD3, TCR, CD4/8, ואז הקינאז בחלק האנדופלזמטי של ה CD4/8 עושה פוספורילציה שבסופה נכנסים פקטורי תעתוק לגרעין ליצור ציטוקין IL-2. שהוא Growth factor של תאי T.
- **Costimulator** -תאי T נאיבים צריכים עוד סיגנל אחד שמסופק על ידי APC, קיים רק על APC מקצועיים: DC (תמיד), B, MQ, (אחרי אקטיבציה). B-7 הוא

קוסטימולטור עיקרי שנמצא על ה APC ונקשר ל CD-28 כל תא ה T. אם אין את שתי הסגלים, התא יעבור אפופטוזיס.

○ **-Anergy** תהליך שיתוק ולעיתים מוות של תא T, אם אין לו את שתי הסגלים. עוד דרך



לסלק תאי T שזיהו אנטיגנים עצמיים שאין להם קוסטימולטור. בעיקר בקרה על CD4.

○ **-CTLAH** גורם להפסקת תהליך התרבות תאי T, דומה ל CD-28, מזזה B-7, מתבטא לאחר 48 שעות, נקשר ל B-7 ונותן סיגנל להפסקה, יתכן שיגרום לאפופטוזיס. כל עוד יש אנטיגן יש גלים של הפעלה ודיכוי של התרבות תאי T. התנפחות בלוטת לימפה יכולה להגרם עקב בעיות בתהליך הפסקת האנפלמציה.

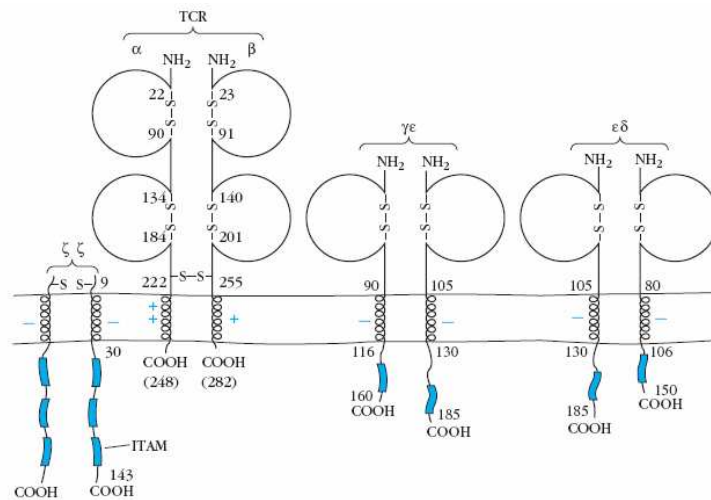


FIGURE 9-9 Schematic diagram of the TCR-CD3 complex, which constitutes the T-cell antigen-binding receptor. The CD3 complex consists of the $\zeta\zeta$ homodimer (alternately, a $\zeta\eta$ heterodimer) plus $\gamma\epsilon$ and $\delta\epsilon$ heterodimers. The external domains of the γ , δ , and ϵ chains of CD3 are similar to the immunoglobulin fold, which facilitates their interaction with the T-cell receptor and each other. Ionic interactions

also may occur between the oppositely charged transmembrane regions in the TCR and CD3 chains. The long cytoplasmic tails of the CD3 chains contain a common sequence, the immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM), which functions in signal transduction.

○ תא שמיצי פתוגן או חלק ממנו למערכת החיסון, **APC- Antigen presenting cell**

○ יכול להיות מאקרופאג, DC תאי B

○ כל תאי **DC- Dendric cells** תאי APC אולטימטיביים, שייכים לשורה ההמולואידית. כל

○ תפקידם זה לדגום אנטיגנים ולהציגם לתאי T.

○ **Mast cells** גם כן מהשורה ההמולואידית, פעילים באלרגיות, מצפים את אזור

○ המוקזה ומתחת לעור (דרמיס), מיצר היסטימין.

○ תאי **B** נוצרים ומבשילים במח העצם. בזיהוי פתוגן עוברים פוליפרציה ודיפרציאציה

○ לתאי זכרון ותאי פלזמה שהם בתי חרושת לנוגדנים. לכל תא B יש נוגדן אחד בלבד

○ שנקשר על ידי החלק הוריאבילי של הנוגדן לאנטיגן. הנוגדן הטעון עובר אנדוציטוזה,

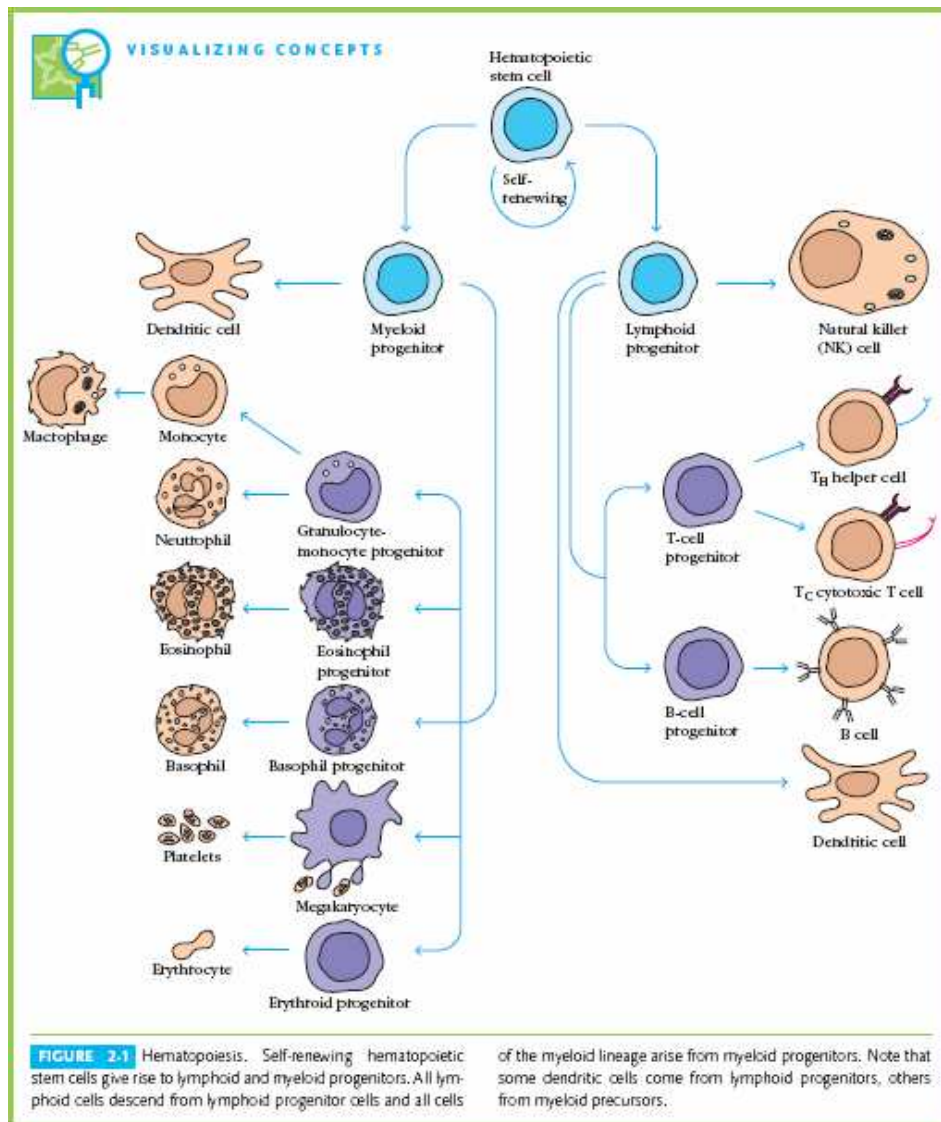
○ האנדוזום נודד לציטופלזמה, עובר איחוי עם ליזוזים מפרק שומנים, סוכרים וחלבונים על

○ ידי חומצי PH 3. תא R יכיר רק את החלבונים מביניהם.

○ **B cell receptor- BCR** - הנוגדן הוא למעשה רצפטור ממברנלי של תאי B. בעל

○ אפיניות גבוהה לרעלנים, צריך מהר לזהות אותם, וגם תגובה פחות חמורה מ תאי T.

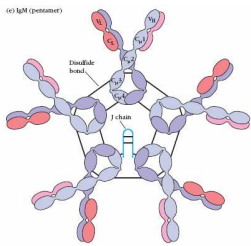
- **HMC- Homatopoietic stem cell** - תאי גזע של המערכת החיסונית, נמצאים במח העצם, מהם ניתן ליצר את כל מרכיבי המערכת. מיצר שורה של תאים לימפואידים ומילואידים.



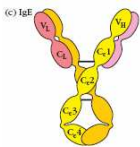
- **Afferent** - צינור כניסה לבלוטת לימפה
- **Efferent** - צינור יציאה מבלוטת הלימפה
- **בלוטיות לימפה** - רקמות לימפה מ3 סוגים
- **GALT** - Gut associated lymphoid Tissue מעיים
- **MALT** - mucosal associated lymphoid Tissue ריאות, נשימה, וגינלי
- **SALT** - skin associated lymphoid Tissue עור

ניתן לחלק את מע' החיסון הנרכשת ל 2:

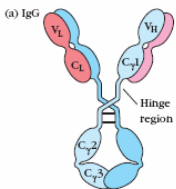
- **Humoral** - חיצוני, מטופל על ידי תאי B, תאי T_H , ונוגדנים, בד"כ, חיידקים, רעלנים.
- **Cell mediated** - מטופל על ידי T_C , MC, NK, בדרך כלל וירוסים, סרטן.
- **CDR- Complementary Determining region** – איזור היפר וריאבילי באזור הוריאבילי של הנוגדן. יש 3 כאלה בכל שרשרת (כבדה וקלה)
- **Antigenic epitope** - אזור שמזוהה על ידי נוגדן אחד. במקרים שיש מספר אזורים שונים באנטיגן מורכב.



- **IgM** - 5% נוגדן גדול, פנתמר, 4 אזורים קבועים – ללא Hinge region, primary antibody, הגנה ראשונית, כללי מאד, יכול לעבור ללומן, לחלל הקיבה, חלל הנשימה ע"י ה J-chain. עם avidity גבוה- יכולת כל הקומפלקס לקשור אנטיגנים גבוה מסך האפיניות של כל תת יחידה. יחסים סנרגטיים.



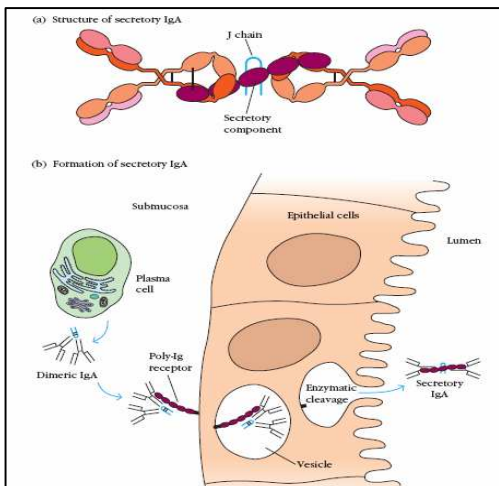
- **IgD** - תפקידו לא ידוע. 3 אזורים קבועים.
- **IgE** - קשור לתאי Mast, basophils, Eosophils על ידי רצפטור FCεR גם בלי אנטיגן, כך זוכה לאורך חים ארוך והפעלה מהירה של אותם תאים עליהם הוא יושב. 4 אזורים קבועים – ללא Hinge region.



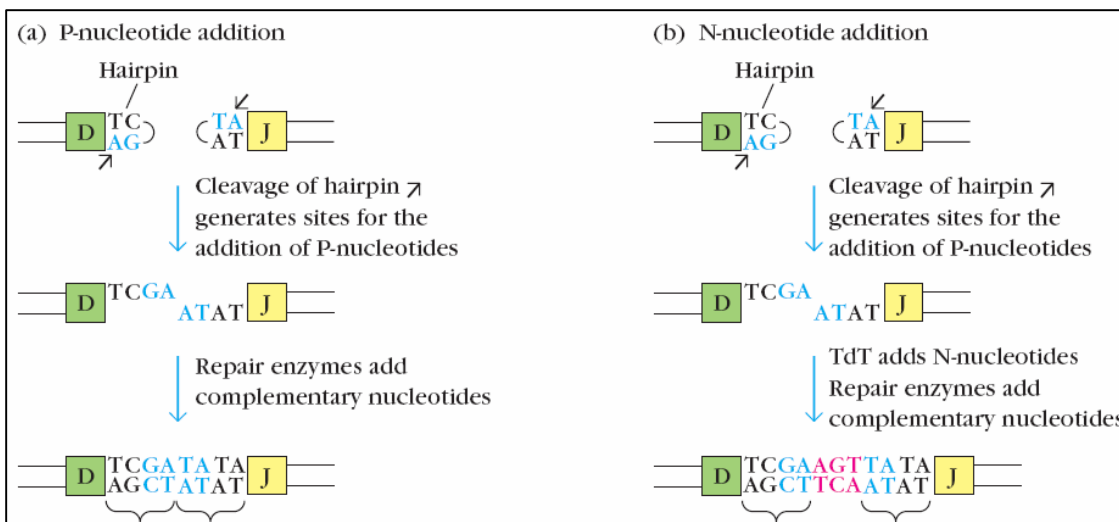
- **IgG** - 80% - מועבר בשליה לתינוק וגם בחלב אם. נקשרים לרצפטורים FCγR שנמצאים על תאי פאגוציטים, מאקרופאגים, NK, Neutro שהורגים את המטרה. גם במערכת העיכול יש את הרצפטור, ל 3 אזורים קבועים. כן הוא יכול לעבור הלוך ושוב ולדגום אנטיגן ולהציגו במערכת הלימפה.

- **IgA** - נמצא בכמויות גדולות במוקוזה ומעט מאד בדם (סרום). מצוי ב 2 צורות, מונומר ודימר מחובר ב J chain. יכול לעבור למוקוזה ומוגן מחומצות ומאנזימים על ידי רצפטור

Poly Ig ויוצר למעשה Secretory IgA. 3 אזורים קבועים.



- **Class switching** - תהליך בו הזנב / קצה C טרמינלי מתחלף. זה מתרחש בתאי B בוגרים בפריפריה, רק בשרשרת הכבדה. הגנים בדנ"א עושים LOOP שמוציא גן אחד או יותר של C ומחבר את הבא אחריו ויוצר זנב חדש.
- **שרשרת כבדה -VDJ-----VDJ----DJ**
- **שרשרת קלה -VJ-----VJ**
- **Rearrangement -R-Ag1,2** - גנים לאנזימים שחותכים דנ"א עושים
- **TdT** - גנים לאנזימים שמחברים בחזרה את הדנ"א, ייחודיים ל T,B
- **RSS - Recombination signaling sequences** - נמצא אחרי V ולפני D כך שהם ידעו להתחבר אחד לשני. שם זה האזור ה CDR.
- **מוטציות סומטיות** - גם אם נוצרו שתי תאי B עם אותו נוגדן בדיוק יש תהליכי מוטציות בתהליך הפוליפרציה.
- **Allelic exclusion** - הכרומוזום עם הסידור המוצלח ביותר משתיק את הכרומטידה אחות. ובמקרה של השרשרת הקלה משתיק גם את הכרומוזום השני, או K או λ.
- **Junctional flexibility** - גם אם השרשרת הקלה בנויה מאותם שני גנים IV, J, הנוגדן עדין יכול להיות שונה מכיוון שאופן החיבור ביניהם יכול להיות שונה.
- **P nucleotide edition** - רק בשרשרת הכבדה, הוספת נוקלאוטידים לאחר עזיבת Rag 1,2
- **N nucleotide edition** - שייך לשתי השרשראות, יש הוספה של נוקלאוטידים שלא היו



שם בכלל.

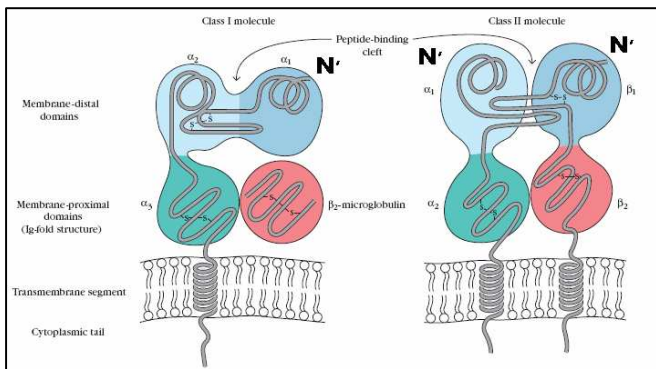
- **פפאין** – אנזים פרוטיאוליטי – מתקבלות 3 פרקציות. Fab fragments. Fc fragments
- **פפסין** – מתקבל $F(ab')_2$.
- **Mayeloma cell**
- **שרשראות lambda ו-kappa** – שני סוגים של שרשראות קלות ב-Ig. 60% ו-40% בהתאמה. ללמדה יש 4 תת קבוצות אצל בני אדם.
- **שרשראות μ δ γ ϵ α** – isotypes. קובעות את סוג ה-Ig.
- **CDR** – complementary determining region
- **Hyper-variable region** – האזור הנקשר אל האפיטופ.
- **Hinge region** – אזור החסר בהומולוגיה בין השרשראות הכבדות, על ידי הופעת חזרות רבות של פרולין מתקבלת פלקסביליות באזור. זה האזור המעוכל על ידי פפאין ופפסין.
- **Opsonization** – FcR על גבי MC ונטורופילים נקשרים אל הנוגדן וכך מתאפשרת פאגוציטוזה מוגברת.
- **ADCC** – antibody dependent cell-mediated cytotoxicity – נוגדן IgG המשמש כמתווך בין תא נגוע אל ה-NK דרך FcR.
- **Transcytosis** – מעבר של IgA ו-IgM אל רקמות אחרות דרך רקמות אפתליאליות (מוקוזה, עובר, בלוטות חלב, מערכת העיכול).
- **Antigenic determinants** – Isotype, Allotype, Idiotype.
- **טחול** – מסנן אנטיגנים מהדם, מסנן תאי דם אדומים ישנים ודפוקים, מנוקז אל בלוטות הלימפה
- **Adjuvants** – חומר הגורם לשחרור איטי של האנטיגן בחיסון.
- **Affinity maturation** – קובע את עוצמת האפיניות בין נוגדן לאנטיגן, מושפע ממוטציות סומאטיות וממספר החשיפות של הנוגדן לאנטיגן.
- **סדר הופעת Ig** – A<---E<---G<---D<---M
- **הבשלת תאי T** - הבשלה בתימוס שם הם מסוננים לחוסר זיהוי אנטיגן עצמי, רוכשים TCR, מזהים רק פפטידים שעברו עיבוד והוצאו על ידי shuttle החוצה ל-MHC עצמי. יש סלקציה חיובית, מי שהצליח להקשר ל MHC בתימוס- DC תאי אפיטל ממשיך בתהליך.
- **סלקציה שלילית- MHC restriction** - באותם תאי T יש הצגה של אנטיגנים עצמיים על ה MHC, אם תא ה T מזהה אותו ונקשר התא יעבור אפופטוזיס.

○ **תנאים לאפופטוזיס** - אפיניות גבוהה מדי על ידי adhesion molecules לא משנה לאיזה תא, כי הסריקה צריכה להיות מהירה. ואפיניות לאנטיגן עצמי, לא משנה באיזה חוזק.

○ **בחירת CD4 CD8** - בתימוס תאי T מבטאים גם CD4, CD8 אם ה TCR מזהה MHC1, התא יפוך ל CD8, אם ל MHC2 אז יפוך ל CD4. השני יפסיק להתבטא.

○ **Adhesion molecules** - מולקולות שמעכבות את תאי ה T כדי שיסרקו את התאים ל MHC עם פפטיד מתאים. קשר חלש לסריקה מהירה.

○ **MHC** - אוסף חלבונים, נמצא על כל תא, דביק, מאות אללים באוכלוסיה, לכל אדם MHC

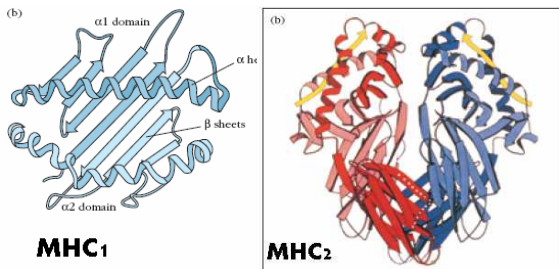


מסוג אחד, ויש שונות באוכלוסיה. רק לתאומים זהים יש אותו MHC. הגנים על אותו כרומוזום. בהשתלה הכי חשוב זה זהות ב MHC 2. ישנם איברים עם מעט MHC כמו הכבד. שייך למשפחת Immunoglobulin super family

○ **MHC** - בבני אדם בנוי מ 3 חלבונים C,B,A

ב MHC 1, ו 3 חלבונים מ MHC 2 Dr,Dq,Dp יש אלל מכל אחד סהכ 12 חלבונים פוטנציאליים בתא. יש קודומיננטיות הין האללים, כולם מתבטאים. MHC 1 נמצא בכל תא, MHC 2 מצוי בחלקם-APC. MHC 1 ידגמו חלבונים אנדוגניים- וירוס, סרטן. MHC 2 ידגמו תאים אקסוגנים.

○ **β2 microglobulin** - תת יחידה זהה לכל MHC 1, מופרד משאר תת יחידות α ב MHC1. MHC 2 הוא הטרודימיר, 2 שרשראות α,β. הקצה ה N' שונה בין כל

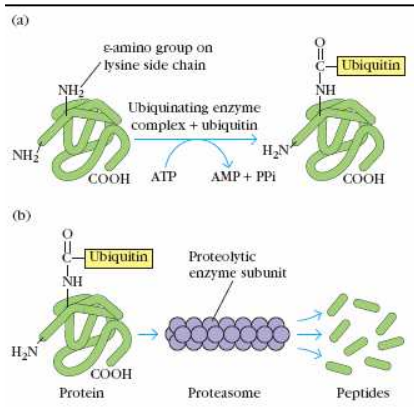


האללים. שם מוח הפפטיד ב cleft או groove. ב MHC1 הפפטיד נקשר בשני צידיו על ידי aa הדרופובי בצד אחד ו aa עם מטען שלילי (בסיסי) בצד שני. ה TCR יזהה את האמצע. ב MHC 2 השקע פתוח

משני צידיו לכן הפפטיד יכול להיות גדול יותר. צריך עוגן של 3-4 aa הדרופוביות לאורך הפפטיד.

○ **Class 3** - בכרומוזום יש גנים לחלבונים שונים במערכת החיסון- ציטוקינים, TNF α,β. גורמי אינפלמציה.

○ **Proteosome** - אנזים גלילי שמפרק חלבונים.

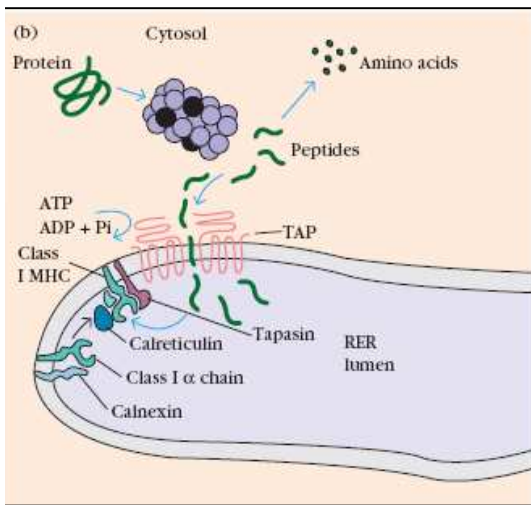


○ **Ubiquitine** - מסמן איזה חלבון צריך לעבור דגדדציה.

○ בתא נגוע וירוס נוצרים פרוטאזומים מיוחדים שמפרקים את הוירוס במיוחד שיתאים ל MHC1.

○ **סנטזת MHC1** - מסונטז ב RER. פפטידים עוברים דרך TAP

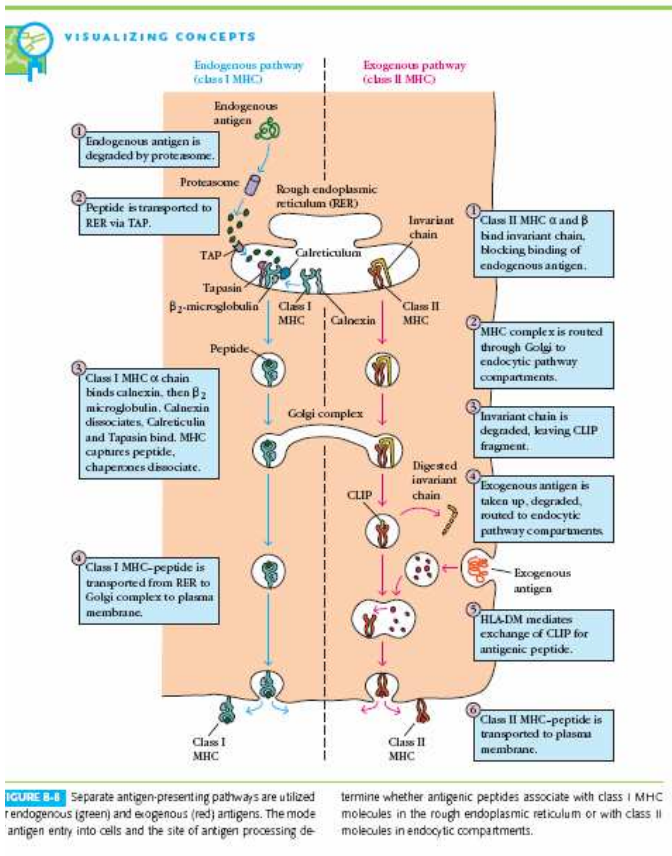
○ מהציטופלזמה לתוך ה RER. בתוך ה RER ה MHC לא יציב, הוא זקוק לשפרונים calnexin, בתוך ה RER נקשר ל MHC ה



β2microglobulin ופפטיד ורק אז הוא יציב. משם דרך ה גולג'י הוא ישלח לממברנה. הוירוסים נאבקים בכך על ידי קשירת β2, TAP ומניעת ביטוי MHC1. תאים שמציגים פתאום פחות מדי MHC1 גם מפורקים מחשש להדבקות וירוס. בתאי B הנוגדנים יודעים להתהפך לתוך התא וכך לפרק את הפפטיד בתוכם ולהציג אותו לתאי T. כנל ב DC MQ.

○ **סנטזת MHC2** - גם היא מיוצרת ב RER, אך מכיוון

שהיא מיועדת להצגת אנטיגנים עבור המערכת הומורלית



(Thelper) אז אסור שהיא תדגום אנטיגנים

תוך תאיים. ב RER נוצרים שרשראות α, β

עם קשר לא קוולנטי ביניהם אבל יש גם

Invariant chain "Ii" שחוסם את ה cleft.

או את השקע ביניהם. בד"כ מצוי בשלשות.

מאגר שלהם נודד לליזוזים מה RER

ומתאחה איתו, ושם ה "Ii" מתפרק ב PH

מתאים. נותר ממנו **clip** קטן בשקע של ה

MHC2.

○ **Dm, Do** - גנים באתר הגנטי של ה MHC

"MHC like" שעושים בקרה על העמסת

הפפטיד ל groove. Dm מתחרה עם ה clip

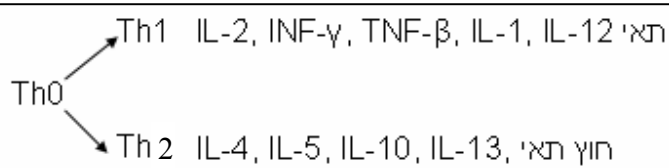
ומוציא אותו. Do מונע ממנו להוציא את ה

clip, כל עוד הוא לא ירד, לא ניתן להעמיס

פפטיד הומורלי.

FIGURE 8-8 Separate antigen-presenting pathways are utilized for endogenous (green) and exogenous (red) antigens. The mode antigen entry into cells and the site of antigen processing determine whether antigenic peptides associate with class I MHC molecules in the rough endoplasmic reticulum or with class II molecules in endocytic compartments.

- **חיסון לוירוס-** הדבקה בוירוס מוחלש, פירוק וירוס לחלבונים. מחסנים עכברים עם פפטידים שונים מהוירוס ומדביקים אותם, מוצאים פפטיד דומיננטי. נבדוק תגובה או קישור של תאי T לאותה דטרמיננטה. אפשר להגביר תגובה על ידי שימוש בטטרמר של MHC2 טעון איתם ניתן לדוג תאי T ספציפיים ולסמן את התגובה בפלורסצנציה.
- **אקטיבציה ראשונה של תא T-** כל תא T נאיבי עובר אקטיבציה על ידי DC. הבעיה היא ש DC דוגם אנטיגנים חוץ תאיים. תא T CD-8 מזהה MHC1 שמציג פפטידים תוך תאיים, כך סרטן מתחמק מהמערכת החיסונית. בניגוד למסלול הקלאסי, יש אפשרות ל DC להעביר פפטיד חיצוני מסלול של MHC1 ולא 2.
- **Cross presentation-** תופעה בה יש סיגנל להפעלת CD4 ו CD8 בו זמנית על ידי DC שיודע להציג אנטיגנים בשתי המסלולים.
- **ציטוקינים-** קבוצת פאקטורים גדולה, מיוצר לא רק על ידי מערכת החיסון. מפעילים תאים אחרים דרך רצפטורים ספציפיים. גליקופורטאינים משקלם קטן מ 50000 דלתון. כל ציטוקין הוא פלוריפוטנטי אך יש לו תפקיד אחד עקרי. זמן מחצית חיים קצר, יציבות mRNA לא טובה.
- **ציטוקינים המופואטים-** אחראים על יצור תאי הדם במח העצמות, תמיד עובדים.
- **ציטוקינים אקטיבטורים-** להפעלת תא או מערכת בתא, מיוצר רק כשמערכת החיסונית בפעולה.
- **ציטוקיני Growth factor-** אחראים על גידול תאים, פוליפרציה של מערכת החיסון. לאל קשר לפתוגן IL-2 הוא מהסוג הזה. Inter leukine 2
- **Chemokines כמוקינים-** אחראים לנדידת תאים ממקום למקום על ידי כמוטקסיס. כל תא יכול לשנות את הרצפטורים על פניו לפי המצב שלו.
- **ציטוקינים נגד וירוסים-** אחראים על הגנה בפני וירוסים ופתוגנים $INF\alpha/\beta$.
- **ציטוקינים שגורמים לאפופטוזיס**
- **Autocrine action-** פעילות נגד התא שיצר את הציטוקין
- **Paracrine action-** פעילות על תא אחר קרוב.
- **Endocrine action-** פעילות על תא אחר רחוק. על ידי מחזור הדם.



- **Th₀** - תא T ראשוני נאיבי, יכול להפוך ל Th2/1 (אחד מונע את השני) לפי כמה

השפעות:

הציטוקינים עצמם, למשל בפגישה עם IL-4 ה Th0 יהפוך ל Th2 ו INF γ דוחף ל Th1 (חשוב MQ שהופך לבקטריוצידי). IL-4 מיוצר בתאי MAST, בזופילים ואוזינופילים בכמות קטנה. INF- γ מיוצר מתאי NK (כל הזמן- מע' טבעית).

Dose effect - כמות קטנה של אנטיגן יכול לדחוף ל Th2 שרגיש לטוקסינים (הומורלי). כמות גדולה של אנטיגן תדחוף ל Th1.

ה APC שמציג- מכיוון שהם בעצמם מייצרים ציטוקינים DC MQ ידחפו ל Th1 B ידחוף ל Th2.

- **TNF- β** - Tumor necrosis factor - שולט על התגובה החיסונית האינפלמטורית, חשוב ל MQ, CD-8 דוחף לאפופטוזיס בתאים נגועים.

גורם לחום, קרישת דם. תוך תאי

- **IL-4,5** - מעורבים בפוליפרציה, אקטיבציה ודיפרציאציה של תאי B, IL-5 הפעלת אוזינופילים. חוץ תאי, פועל נגד תולעים במעיים וגם באלרגיות. IL-4 גורם ל class switching ל IgE. ישב על ידי ה FC על תאי MAST עד לפגישה עם אלרגן. דחיפה ל Th2. ותגובה אלרגית לאלרגן.

- **IL-13** - הפעלת אוזינופילים ותאי MAST. חוץ תאי

- **ציטוקין IL-2** - כפי שנאמר הוא פאקטור גדילה של תאי T. לא קיימים רצפטורים שלו במצב מנוחה. תא ה T מיצר את הציטוקינים ואת הרצפטורים וגורם לעצמו להתחלק. תאי CD-8 מייצרים רצפטורים ל IL-2 שכן הם צריכים לקלוט את הציטוקין שנשלך על ידי ה CD-4. תאי זכרון צריכים פחות IL2 מכיוון שהם יותר רגישים ויש להם אורך חיים ארוך יותר. הציטוקינים לא ספציפיים, הם מפעילים המון מערכות.

- **ציטוקין GM-CSF Granulocyte Monocte Colony Stimulating Factor** - פקטור של ההמופואזה (יצור) של גרנולוציטים ומונוציטים. מופיע בעיקר ב Th1 שם צריך חידוש של MQ.

Cytokine/function	T _H 1	T _H 2
CYTOKINE SECRETION		
IL-2	+	-
IFN- γ	++	-
TNF- β	++	-
GM-CSF	++	+
IL-3	++	++
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-10	-	++
IL-13	-	++
FUNCTIONS		
Help for total antibody production	+	++
Help for IgE production	-	++
Help for IgG2a production	++	+
Eosinophil and mast-cell production	-	++
Macrophage activation	++	-
Delayed-type hypersensitivity	++	-
T _C -cell activation	++	-

- **IL-10** - ציטוקין בקרה בין Th1/2 משפיע על יצור ציטוקינים אחרים שדוחפים למסלול כזה או אחר.
- **IL-3** – מיוצר על ידי Th1 Th2 באותה מידה, משתתף בהמופואזה (יצור) של תאים, גם תאי B.
- **CD4CD25** - תאי Th עם רצפטור CD-25 עם אפיניות גבוהה ללא פגישת אנטיגן. יוצא מהטימוס עם רצפטור ל IL-2. הם למעשה **Treg** הם מדכאים תאי T אחרים למניעת מחלות אוטואימוניות, מתחרים על IL-2 כנראה או שהם אולי הורסים APC. אך הם גם מונעים תגובה כנגד סרטן. לא ניתן לגדלם בתרבית, בהקרנות על בלוטת לימפה ניתן להרוג אותם וכך לרפא סרטן.
- **Treg3** - סוג מסוים של Treg שדומה ל Th2 שמייצר ציטוקין TGF-β. מדכא התרבות של תאי T במיוחד במערכת העיכול שם יש המון פתוגנים שחלקם חיוניים.
- **Redundancy** - ציטוקינים שפועלים בדיוק באותו אופן
- **Synergism** - ציטוקינים שיחדיו פועלים יותר טוב מאשר כל אחד לחוד.
- **Antagonism** - ציטוקינים שמדכאים אחד את השני.
- **LFA3** - רצפטור בתאי T עם CD-2 שנדבקים ל **VCAM-1** ו **LFA-1** בתאים אחרים כך עוזרים ל **Adhesion** של תאי CD-8 לתאי המטרה.

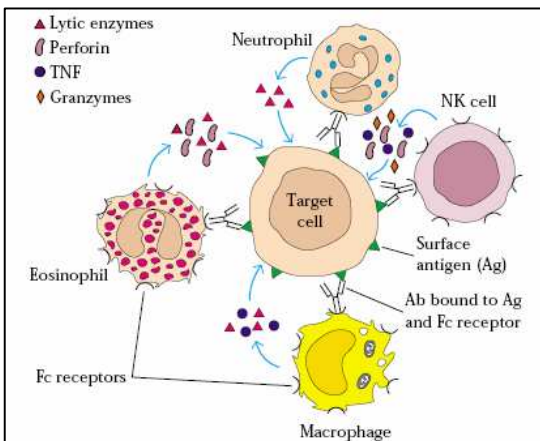
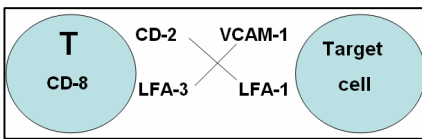


FIGURE 14-15 Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Nonspecific cytotoxic cells are directed to specific target cells by binding to the Fc region of antibody bound to surface antigens on the target cells. Various substances (e.g., lytic enzymes, TNF, perforin, granzymes) secreted by the nonspecific cytotoxic cells then mediate target-cell destruction.

-Antibody Dependent cell cytotoxicity -ADCC

מנגנון הרג. התא הפקטורי מזהה תא מטרה באמצעות נוגדן. ל NK, ניוטרופילים, אאוזנופילים וMQ יש רצפטור ל FC של נוגדן טעון.

- ב NK- אם אין מנגנון דיכוי כלשהו יש תהליך הרג. הפעלת FAS (רצפטור שמפעיל אפופטוזיס) Granzymes, perforin.
- ניוטרופילים, אאוזנופילים וMQ פחות ספציפיים, מפרישים אנזימים פרוטאוליטיים, סופר אוקסידנטיים שיפגעו גם בתאים שכנים.

הרצפטין hertseptin - תרופה, נוגדן שמזהה רצפטור שאופייני לסרטן שד, מגיב ל Growth factor, חוסם רצפטורי גדילה,

גורם באופן אקטיבי על ידי ADCC להרג התאים.

Antibody humanizing - תהליך בו לוקחים נוגדן אנושי עם CDR זר כדי שמערכת החיסון לא תזהה אותו כזר.

שארית הנקרזיס עשירה ב TLR או toll like receptors שגורמים לעוד הפעלה. מופרשים ציטוקינים של הפעלה מה MQ, TNF- α חום וכו'... כך מתחיל תהליך אוטואימוני. נזק של וירוס יגרום לאקטיבציה של תאי T, APC מקצועיים ישברו טולרנס של תאים עצמיים (לזמן קצר או ארוך) ויש מחלה אוטואימונית.

-B cell activation

T	B
מזהה פפטידים	מזהה כל דבר
דורש APC	לא דורש APC
Processing של הפפטיד	האנטיגן לא צריך לעבור שום תהליך
מבנה מרחבי פחות חשוב, יותר רצף ח. אמינו לעוגן ב MHC	מבנה מרחבי חשוב CDR ספציפי

Hapten הפטן - החלק באפיטופ שנקשר לנוגדן.

תאי B מזחים 3 קבוצות אנטיגנים

T dep. Antigen - להפעלת נוגדן חייבים ציטוקינים של Th כלומר חייבים פפטיד אחד לפחות באנטיגן. ההפטן לא חייב להיות חלבון.

Carrier - חלק חלבוני שנושא את ההפטן.

תאי B מזחים על ידי הנוגדן את ההפטן. יש אנדוציטוזה, יש פרוססינג (B הוא APC מקצועי) ומציג את הפפטיד לתא T או ל APC אחרים. תא T יעבור אקטיבציה, פרוליפריה. (נאיבי- 2 סיגנלים ואקטיבי רק אחד (לא צריך קוסטימולטור)). תא T יצור ציטוקינים IL-4, IL-5 ע"י Th2. ותא B יעבור פוליפציה ודיפרנציאציה לתאי פלזמה שייצרו נוגדנים חופשיים שמזהים את ההפטן. תהליך זה מחויב באנטיגנים מסוג זה. (תלוי T). יש זיכרון אימונולוגי, יש התייעלות ו class swithing.

1 indp. Antigen type - בדופן חיידקים גרהם שלילי יש LPS. מיטוגנים יכולים להפעיל תאי B ללא צורך בתאי T גורמים למיטוזה של תאי B. הפעלה פוליקלונלית לכל מני סוגי תאי B. הסיגנל שלהם מספיק חזק כדי לדחוף את תא B להפעלה ללא ציטוקינים. LPS מסוג 1 נקשר גם ל TLR במקרופגים ו DC דבר שגורם לאינפלמציה. מכיוון ש LPS הוא פוליסכריד, הוא בבת

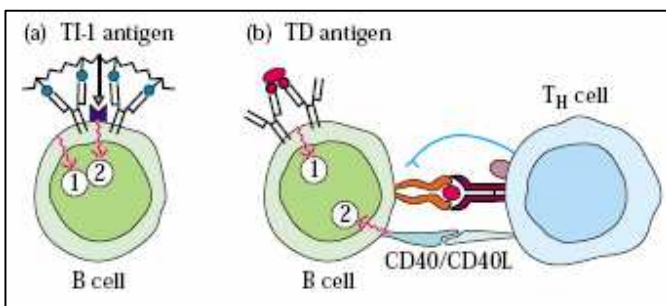
אחת נקשר לכמה רצפטורים על תא B ויש cross linkage והפעלה ללא ציטוקינים. אין קישור ל CDR אלה לקורצפטור כמו CD₃. לכן כל מני סוגים של תאי B מופעלים. זה polyclonal activation. הם לא עוברים class switching אין זכרון/מוטציות... הם הופכים לתאי פלזמה אך אין ציטוקינים. בבת אחת יש חור של תאי B כי הם מופעלים אך ללא זכרון אז הם מתפצלים על כמות מסויימת ומתים.

2 Antigen type -indp. לא חלבונים, בד"כ פולימרים של סוכים, גם פה יש cross linkage אך הקישור הוא כן ל CDR, כלומר יש קישור ספציפי לאנטיגן הזה. סוגי הדם A, B הם פוליסוכרים שמעוררים תגובת IgM. נוגדן זה קיים באופן טבעי ולא עובר מחסום שליה. אם האם היא RH⁻ והתינוק RH⁺ האם תיצור IgG כגדם, ואז בהריון השני האם תדחה את התינוק. יתכן class switching נגד סוג הדם של התינוק כלומר IgM יהפוך ל IgG. כנגד סוכרים לא רצויים, ניתן להוסיף carrier מבחוך, ואז תאי B (נוגדנים) יזהו את ההפטן. **Cross reaction** - יש מקרים בהם יש דמיון בין הפטנים של אנטיגנים שונים, אותו נוגדן יזהה שני אנטיגנים דומים. (באפיניות שונה). זה יסביר את החיידקים שקיימים במע' העיכול והמוקודה ולא מפעילים מע' חיסון, הם דומים לקבוצות דם.

Property	TD antigens	TI ANTIGENS	
		Type 1	Type 2
Chemical nature	Soluble protein	Bacterial cell-wall components (e.g., LPS)	Polymeric protein antigens; capsular polysaccharides
Humoral response			
Isotype switching	Yes	No	Limited
Affinity maturation	Yes	No	No
Immunologic memory	Yes	No	No
Polyclonal activation	No	Yes (high doses)	No

הפעלת תאי B

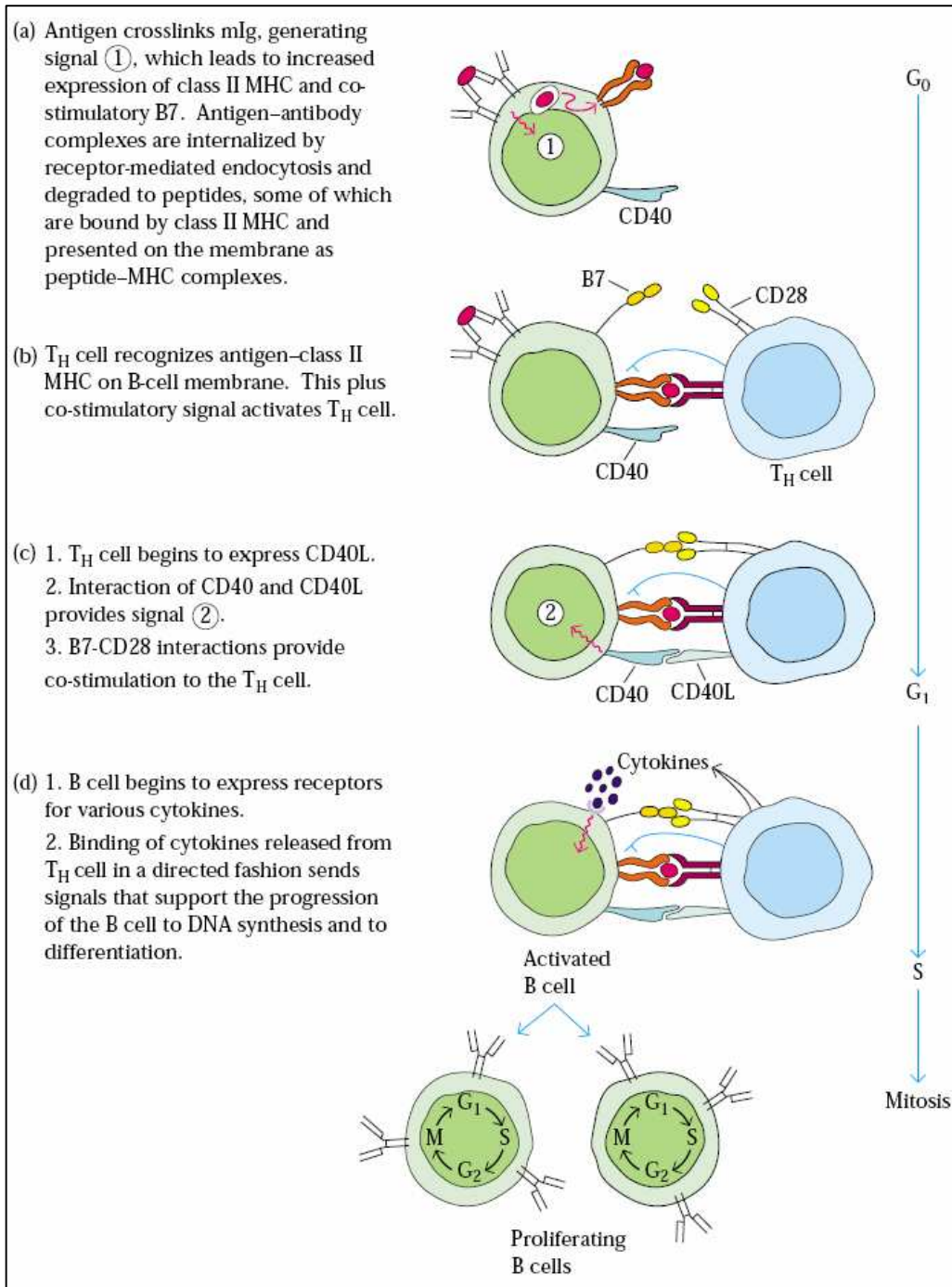
תאי B, כמו תאי T צריכים 2 סיגנלים, קישור נוגדן אנטיגן ופגישה עם תאי T. תאי T יעבור אקטיבציה ויבטא CD40Ligand שנקשר ל CD40 על פני תאי B. לאחר מכן תאי T יבטאו



ציטוקין IL-2 ותאי B יבטאו רצפטור לציטוקינים. זה קורה בלימפה ונוצרים Germinal centers שם יתרבו תאי B. תאי פלזמה יושבים במח העצם ומייצרים נוגדנים. תאי B שנמצאים בלימפה שמנקזת מוקודה

יופעלו ויעשו class switching ל IgA על ידי ציטוקין TGF- β . ציטוקין IL-4 יעבור class switching ל IgE. γ -INF גורם ל class switching ל-IgG מסוים שמפעיל קומפלימנט ו MQ. הקומפלימנט עושה גם אופסוניזציה ל MQ.

○ היום כשמכינים חיסון, מוצאים אימונוגן על פתוגן, כאשר מבודדים אותו סביבתו משתנה, קשרים יוניים, מטען, ון דר וולס, שמורידים את האפיניות של הנוגדן לאנטיגן זה.



מערכת המשלים

מערכת המשלים בנויה מכ 30 חלבונים בדם, הם במצב לא פעיל- זימוגן/ פרואנזים. אופסיניזציה- פינוי קומפלקס נוגדן אנטיגן, מטווח תהליכים של דלקות, הפעלת משלים. הפעלה קלאסית על ידי נוגדן-אנטיגן. הפעלה על ידי lectin binding manose אלטרנטיבי- על ידי הפתוגן עצמו.

קלאסי

חלבון C1q נקשר ל FC- קומפלקס נוגדן אנטיגן, C1r מצטרף וגם C1s. C1r הופך את C1s לפעיל. ה FC משנה את צורתו המרחבית שמאפשר קישור ל C1q. ב IgG צריך 2 נוגדנים על אנטיגן כדי ש C1q יקשר. ב IgM מספיק אחד. כש C1s הופך לפעיל הור מפרק חלבונים משלים אחרים C2, C4, ל 2 תתי יחידות כמו פרוטאזום. היחידה הקטנה מתווכת תהליכים דלקטיים והתת יחידה הגדולה יוצרת קומפלקס עם יחידות נוספות ומתפקדת גם היא כאנזים פרוטאז. סימון לפעיל זה קו מעל הקומפלקס. C4b2a עובד על C3, C3 convertase, שמייצר כ 200 C3b, C3 מתפרק ל C3a, C3b יתווך תהליכים דלקטיים. C3b בעצמו אופסונין, חובר לקומפלקס C4b2a ונהפך ל C5 קונברטז. C5 גם מתפרק ל 2 תתי יחידות. קטנה לדלקות וגדולה שמתחברת ל C6 ממנו מתחיל יצור הקומפלקס לתקיפת הממברנה. שניהם אפינים ל C7 אליהם מצטרף C8, הקומפלקסים חושפים אתרים הדרופוביים שחודרים את הממברנה, בשלב זה נוצר חור קטן בממברנה. כעת המון C9 נכנסים ויוצרים חור ענק MAQ. Membrane attack complex.

בקרה

1. בתא עצמי יש מעכבים MCP 1DAF שמעכבים את פעולת המשלים.
2. אם אין הפעלה החלבונים של המשלים מתפרקים בזמן קצר. כך שהם פועלים באופן נקודתי.
3. המון שלבים בתהליך, יש הרבה נקודות בקרה ואפשרות הגברה טובה.
4. חומצה סיאלית מנטרלת C3b שלא קים במקרואורניזמים, לכן המשלים יפעל עליהם ולא על תא עצמי בו יש חומצה כזו.

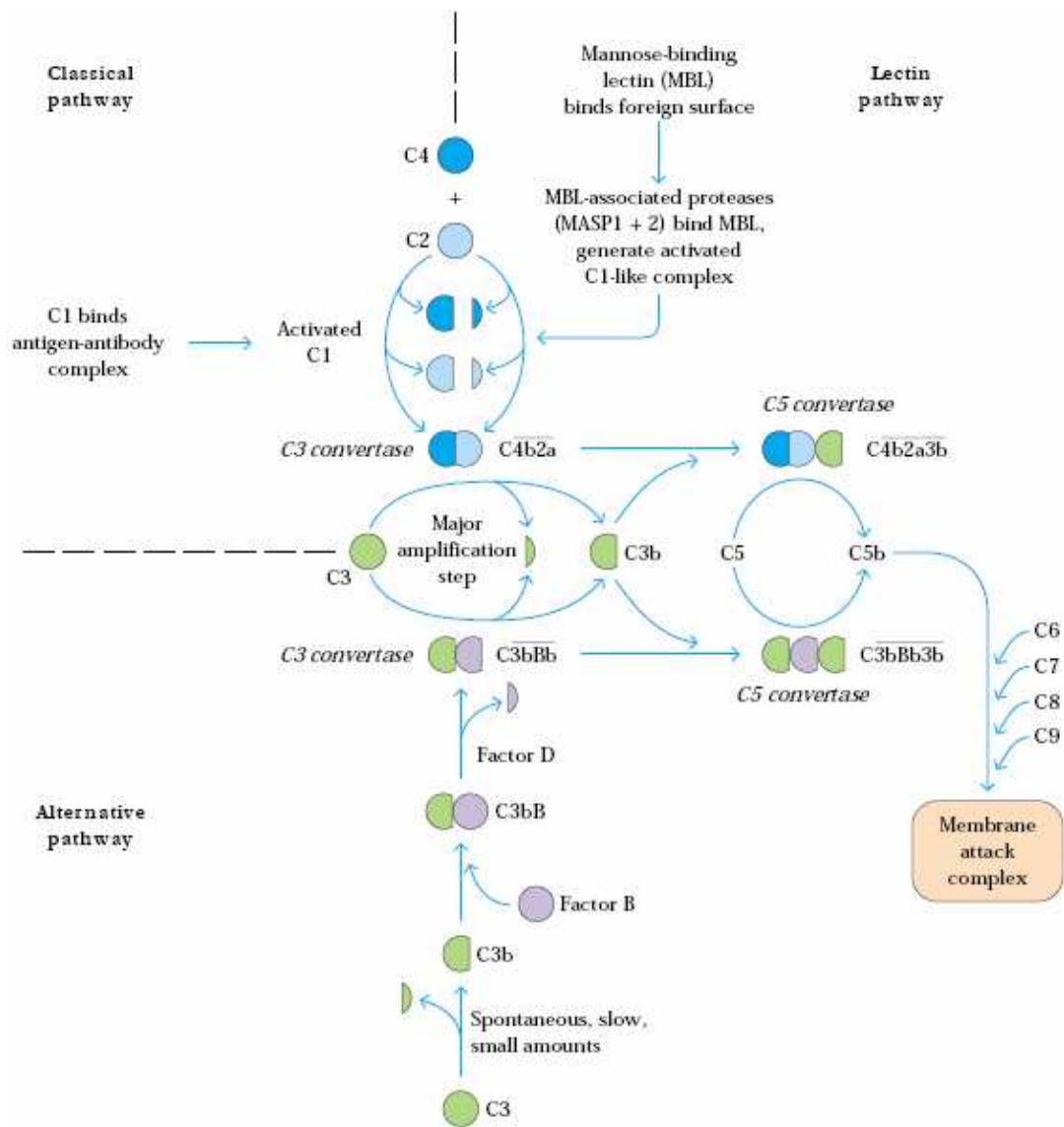
MBL

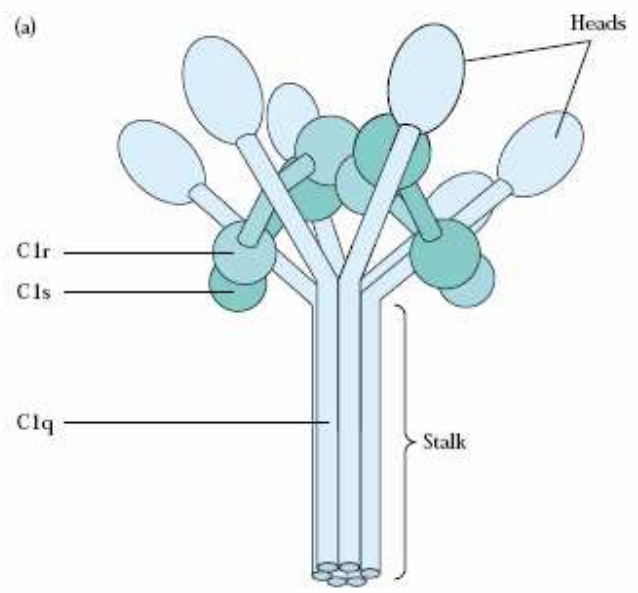
יש לקטין שדומה ל C1 שנקשר למנוז+ פוקוז על דופן פתוגנים, צריך צפיפות מנוז בצורה מאד מיוחדת. אחרי הקישור נקשר סרין פרוטאזות MASP1,2 כמו C14 C15 מגיעים ל C3 קונברטז וההמשך זהה. מסלול פחות ספציפי.

אלטרנטיבי

כש C3b פוגש סוג פתוגן המסלול ממשיך, יש תמיד C3b שעובר אינאקטיבציה בשניות. C3 עובר פרוק באופן ספונטי, C3b עם פקטור B יחד עם פקטור D יוצרים C3 קוברטז.

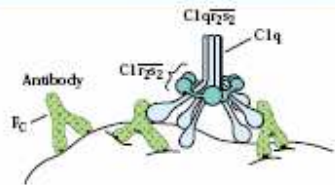
חומצה סיאלית מנטרלת C3b שלא קים במקרואורגניזמים, לכן המשלים יפעל רק עליהם ולא על תא עצמי



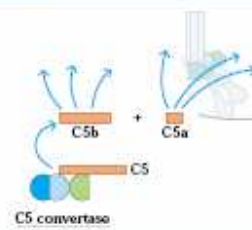


VISUALIZING CONCEPTS

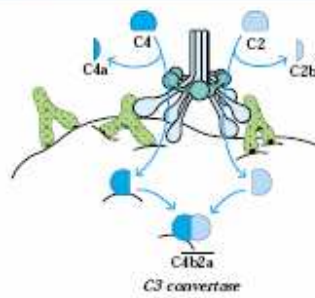
1 C1q binds antigen-bound antibody. C1r activates autocatalytically and activates the second C1r; both activate C1s



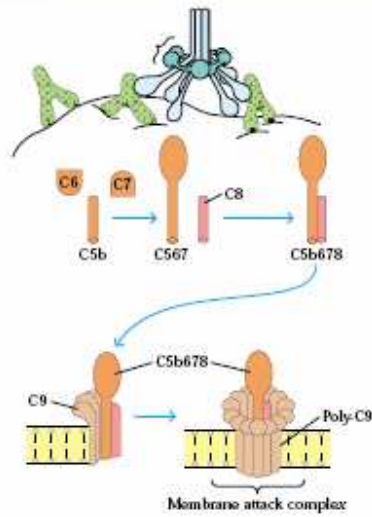
4 The C3b component of C5 convertase binds C5, permitting C4b2a to cleave C5



2 C1s cleaves C4 and C2. Cleaving C4 exposes the binding site for C2. C4 binds the surface near C1 and C2 binds C4, forming C3 convertase



5 C5b binds C6, initiating the formation of the membrane-attack complex



3 C3 convertase hydrolyzes many C3 molecules. Some combine with C3 convertase to form C5 convertase

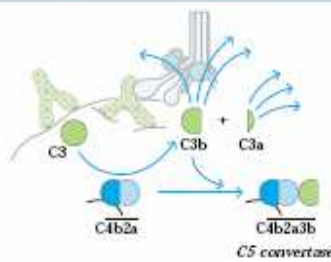
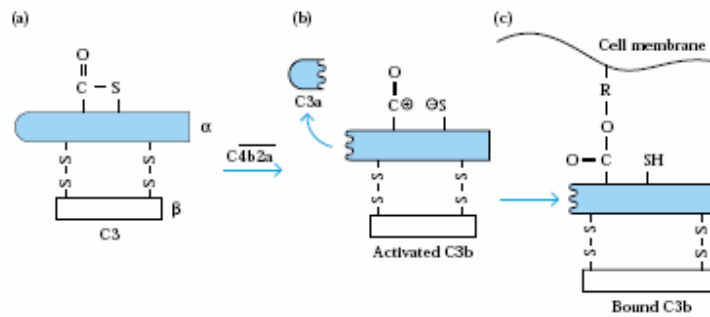


FIGURE 13-5 Schematic diagram of intermediates in the classical pathway of complement activation. The completed membrane-

attack complex (MAC, bottom right) forms a large pore in the membrane.





VISUALIZING CONCEPTS

- 1 C3 hydrolyzes spontaneously, C3b fragment attaches to foreign surface
- 2 Factor B binds C3a, exposes site acted on by Factor D. Cleavage generates C3bBb, which has C3 convertase activity
- 3 Binding of properdin stabilizes convertase
- 4 Convertase generates C3b; some binds to C3 convertase activating C5 convertase. C5b binds to antigenic surface

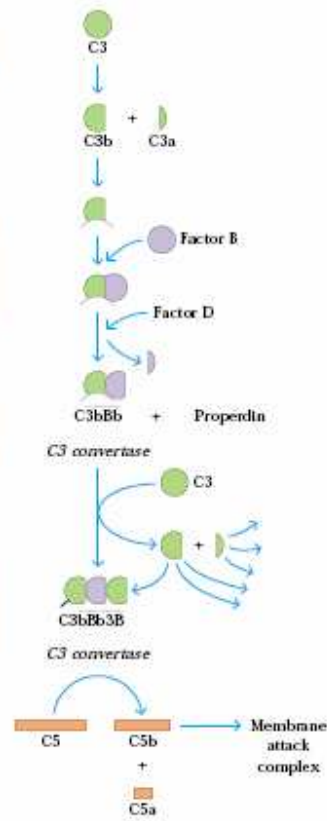


FIGURE 13-7 Schematic diagram of intermediates in the formation of bound C5b by the alternative pathway of complement activation. The C3bBb3B complex is stabilized by binding of prop-

eridin. Conversion of bound C5b to the membrane-attack complex occurs by the same sequence of reactions as in the classical pathway (see Figure 13-5).

TABLE 13-2 Proteins that regulate the complement system

Protein	Type of protein	Pathway affected	Immunologic function
C1 inhibitor (C1Inh)	Soluble	Classical	Serine protease inhibitor: causes C1r ₂ s ₂ to dissociate from C1q
C4b-binding protein (C4bBP)*	Soluble	Classical and lectin	Blocks formation of C3 convertase by binding C4b; cofactor for cleavage of C4b by factor I
Factor H*	Soluble	Alternative	Blocks formation of C3 convertase by binding C3b; cofactor for cleavage of C3b by factor I
Complement-receptor type 1 (CR1)* Membrane-cofactor protein (MCP)*	Membrane bound	Classical, alternative, and lectin	Block formation of C3 convertase by binding C4b or C3b; cofactor for factor I-catalyzed cleavage of C4b or C3b C3bBb
Decay-accelerating factor (DAE or CD55)*			
Factor-I	Soluble	Classical, alternative, and lectin	Serine protease: cleaves C4b or C3b using C4bBP, CR1, factor H, DAE, or MCP as cofactor
S protein	Soluble	Terminal	Binds soluble C5b67 and prevents its insertion into cell membrane
Homologous restriction factor (HRF) Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL or CD59)*	Membrane bound	Terminal	Bind to C5b678 on autologous cells, blocking binding of C9
Anaphylatoxin inactivator			
	Soluble	Effector	Inactivates anaphylatoxin activity of C3a, C4a, and C5a by carboxypeptidase N removal of C-terminal Arg

*An RCA (regulator of complement activation) protein. In humans, all RCA proteins are encoded on chromosome 1 and contain short consensus repeats.