

אימונולוגיה – הרצאה 1

אתר הקורס CLICKIT 3

אימונולוגיה – מערכת החיסון כמערכת הגנה נגד פתוגנים – וירוסים, חיידקים, פרזיטים (תולעים, אמבות, מלריה, שושנת יריחו) שמרים, בנוסף הגנה כנגד רעלנים – חומרים המופרשים על ידי הפתוגנים.

חיסון – התרופה היחידה שמצליחה לחסל מחלה. כל תרופה אחרת מאפשרת חזרה של המחלה ושל התופעות (לדוגמה פוליו, אבעבועות שחורות). חיסון יכול להיות הרעלן עצמו (טוקסין) אשר עבר מודיפיקציה מסוימת בשיטות ביו טכנולוגיות. העוצמה של מערכת החיסון היא בייחודיות שלה להכיל תאי "זיכרון", זיהוי של אנטיגן – כל חומר שיכולה להיווצר נגדו תגובה חיסונית (סוכר, שומן, חומר אנאורגאני...). Antigen=Ag.

Immunogen – חומר אשר גורם להפעלת מערכת החיסון. איידס היא המחלה שדרכה ניתן ללמוד על היקף הפעילות של מערכת החיסון – חולי איידס, אשר תוקף את תאי ה-T-helper, מתים לרוב ממחלות מאד "קלות" ומסרטן. האיידס חודר לתאי ה-T-דרך מולקולת cd4. מחלות אוטואימוניות הן מחלות בהן מערכות הבקרה של מע' החיסון לא מתפקדות כראוי ובעצם מזהות מרכיבי גוף כפתוגניים. פתוגנים חודרים לגוף דרך:

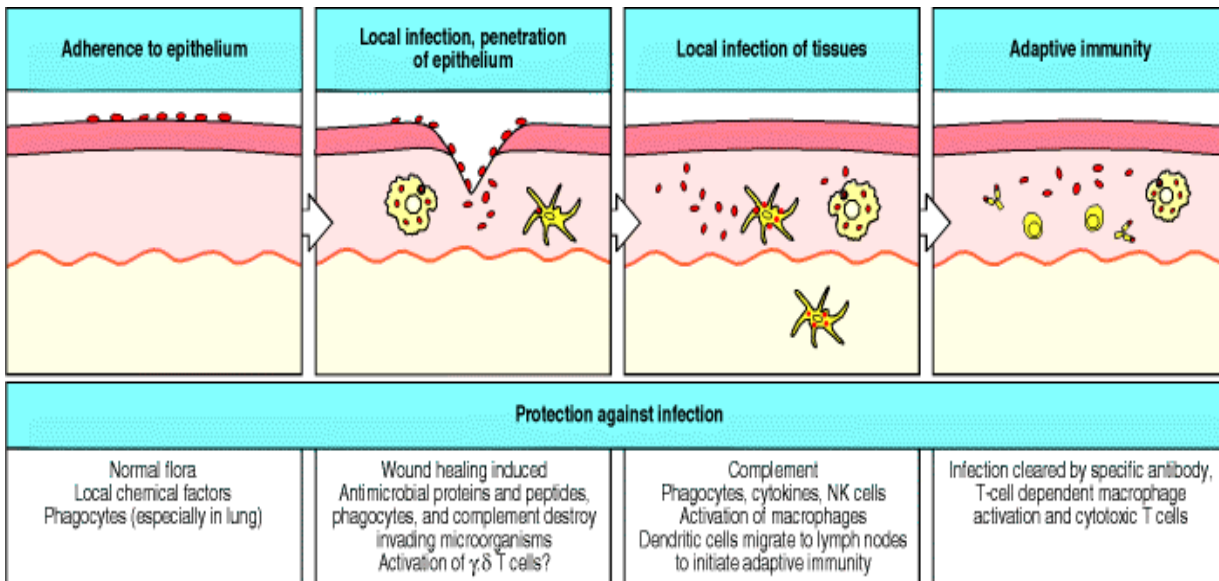
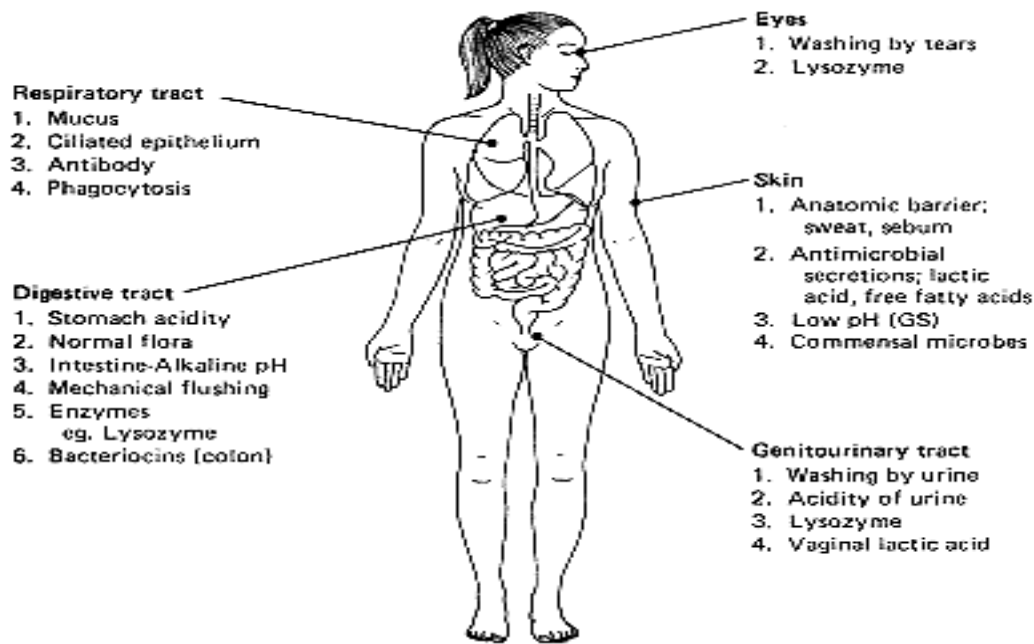
1. אף
2. פה
3. עיניים
4. מערכת העיכול
5. מערכת השתן/רבייה.
6. עור – פצעים, חתכים.
7. עקיצות של יתושים/חרקים.

מערכת החיסון צריכה לכסות את כלל הגוף מפני שכמו שראינו פתוגנים יכולים לחדור לגוף מכל היקף הגוף. המערכת חייבת להגיב מספיק מהר על מנת למנוע את השפעת הפתוגן. אומנם לא כל פתוגן יכול לחדור דרך כל אחת מדרכי החדירה המצוינות, ויכול להיות שיש זמן הבשלה עד להשפעתו, אך עדין מערכת החיסון צריכה לחסות את כלל הגוף. מח העצמות – מקור לתאי המערכת. טחול – מאחסן תאי מערכת החיסון ומאפשר זיהוי פתוגנים, התרבות תאי המערכת ויציאה לאתר הפגוע.

תימוס – ממוקם מעל הלב. איבר שבו תאי המערכת (T) מבשילים. בלוטות לימפה – מרושתות על ידי צינורות לימפה המנקזים מכל איבר בגוף חומרים החודרים לגוף, שם מערכת החיסון מופעלת, התרבות תאי המערכת ונדידה לאזור המותקף.

:NON SPECIFIC HOST DEFENSES

1. העור – pH חומצי – מניעה פיזית מחדירת פתוגנים, על ידי קיום סביבת גידול לא טובה.
2. מערכת הנשימה – הפרשת ריר (MUCOS) חומר צמיגי המקשה פיזית, משמש כמו אטם, לעיתים מכיל חומרים נוגדי פתוגנים. ריסים על גבי מערכת הנשימה, על ידי תנועה מכאנית, דחיפה של פתוגנים החוצה(אף לדוגמא). ANTIBODIES – באזור מערכת הנשימה מיוצר כ-1 גרם ביום – זה המון. בנוסף יש ייצור תאים פגוציטים המבצעים פגוציטוזיס למניעת חדירת פתוגנים.
3. המשך
בשקף



קיימות 2 רמות תגובה של מערכת החיסון :

1. מערכת החיסון הטבעית - Innate Immune – לא ספציפית ומנקה כ-90% מהפתוגנים הפולשים, ללא ספציפיות. במשך 4 השעות הראשונות – זיהוי כללי מאד. עיקר הפעילות היא על ידי תאים פגוציטים. זיהוי על פי מרכיבים כלליים האופייניים לפתוגנים בכליות ומכונים Pamp – pathogen molecular pattern כמו למשל מנוז (סוכר), dsRNA, דנא עשיר ב-C G LPS, ליפופוליסכריד. מרכיבי המערכת הם פגוציטים – מכילים סדרת רצפטורים כללים המזהים את ה-PAMP ולאחר הזיהוי פגוציטוזה לתוך פגוזום, ואז הכנסת סדרת אנזימים לפירוק הפתוגן, או אל-חמצן להרג הפתוגן. קיימים כמו כן בקטריוציידים ובקטריוסטטים. בתוך הפגוזום יש pH מאד נמוך, ייצור תרכובות רעילות לפתוגן, סנתזה של חלבונים לפירוק ותחרות על מרכיבים חשובים (ברזל לדוגמא).

מאקרופאג' – MQ או MC לאחר הבליעה של הפתוגן יש ייצור של חומרים קטנים בשם ציטוקינים – Cytokines – הדומים בפעילותם להורמונים – מיוצרים באזור אחד ומשפיעים על איזור אחר – חלבונים בסדר גודל של 25 קילודלטון, ציטוקינים אילו פועלים על תאים אחרים ומפעילים את מערכת החיסון, גיוס של משאבים נוספים ממערכת החיסון למניעת התפשטות הפתוגן. אנו עדים לאקטיבציה של המערכת. קיימים 3 ציטוקינים (IL1;L6;TNF-a) המופרשים על ידי MC וגורמים ל-Inflammation (דלקת) – תופעות של חום, אודם, הצטברות נוזלים. האודם נגרם כתוצאה מהזרמת דם מוגברת לאזור, הצטברות הנוזלים נגרמת מהחדרת נוזלים מכלי הדם אל הרקמות – משפיע על כלל הגוף חוסר באנרגיה לאיברים חיוניים, פירוק שומן כמקור אנרגיה ועוד הרבה מאד תגובות חריפות מאד. אם התגובות הן זמניות, רק על מנת להתמודד עם הפתוגן אז זה פועל למען הגוף, אך תופעה סיסטמית תפגע בגוף נזק בלתי הפיך. כמנגנון הגנה להתפשטות ה-Inflammation אפיניות הציטוקינים לרצפטורים על גבי התאים נמוכה, ולכן צריך ריכוז גבוה שלהם על מנת להפעיל את התגובה, כלומר במרחק גדול מהאתר הפגוע כמעט ולא תהיה השפעה.

קיימת מערכת הנקראת מערכת המשלים – Complement מערכת של 22 חלבונים – הפועלת כמערכת מיידית שתוביל לאינפלמציה, כמו המסלול הקודם. מערכת זו אינה מדויקת, אך גם כן פועלת על זיהוי PAMP. חלבונים אילו גורמים ל3 דברים: אינפלמציה, כימוטקסיס, ציפוי הפתוגן בחלבון אשר גורם לזיהוי וודאי על ידי MC במקרה של אי זיהוי מוקדם או מוטציה כלשהי, דבר נוסף שהם מבצעים הוא ייצור מערך חלבוני המחורר את הפתוגן ועל ידי כך הרג הפתוגן.

2. Adaptive Acquired - מערכת ספציפית, נרכשת. טיפול בחומר/פתוגן ספציפי על ידי לימפוציטים, נכנסת לפעילות כ-96 שעות מחדירת הפתוגן.

כימוטקסיס – Chemotaxis – תהליך שבו תאים (כל תאי מערכת החיסון. באופן מיידי פגוציטים הנמצאים בדם ומגויסים לאזור המודלק להרס מיידי של הפתוגן), מגיעים, על פי זיהוי ספציפי של רצפטורים, לאזור הנגוע בדלקת לתחילת התגובה של המערכת. קיימים 3 מסלולי הפעלה של מערכת המשלים:

1. antibodies – Ab – נוגדנים. קיימים 10^{11} נוגדים כאילו המיוצרים על ידי לימפוציטים מסוג B, כלומר שייכות למערכת החיסון הספציפית. נוגדנים אילו מצויים במערכת הדם והלימפה על סמך פלישה שהייתה בעבר, ופלישה נוספת תוביל להצמדות של הנוגדנים לאנטיגן והפעלת מערכת המשלים. (לדוגמא: לכל חיידק יש מספר גדול של אנטיגנים, ולכן מספר זהה של נוגדנים). יש פה שילוב של המערכת הטבעית (מערכת המשלים) והמערכת הנרכשת (נוגדנים). המנגנון הפעלה מורכב מאד ויילמד במעבדה. זהו מסלול הפעלה קלאסי.

2. מרכיבים המיוצרים על ידי מאקרופגים או על ידי הכבד מזהים את האנטיגן ונקשרים לחלבוני המערכת ומפעילים אותה. מרכיבים אילו מיוצרים כל הזמן, ובזמן דלקת מיוצרים בצורה מוגברת לתגובה חזקה יותר.

3. הפטוגונים עצמם מפעילים באופן ישיר את המערכת.

מרכיבי מערכת החיסון הטבעית לא יודעים להבחין בין הגוף עצמו לפתוגן. לכן יש תגובה בצורת דומינו. תפקיד 1: חלבון אחד הגורם להפעלה של חלבון שני וכן הלאה. הפעלה של מערכת המשלים מובילה לאינפלמציה, על כל תגובותיה, בנוסף יש כימוטקסיס לאזור ההדבקה שבו הופעלה מערכת המשלים. תפקיד שני: עזרה לפגוציט וזה (מקרופאגיים), חלבוני המשלים נקשרים לפתוגן מצפים אותו ולפגוציטים יש רצפטור שמזהה את חלבון המשלים, ולכן מתאפשרת בליעה. תהליך זה נקרא אופסוניזציה – opsonization החומר שגורם לציפוי ולתגובה נקרא אופסונין - כל חומר שמצפה פתוגן או אנטיגן ומקשר ביניהם למאקרופאג או פגוציט, ומאפשר בליעה יותר טובה.

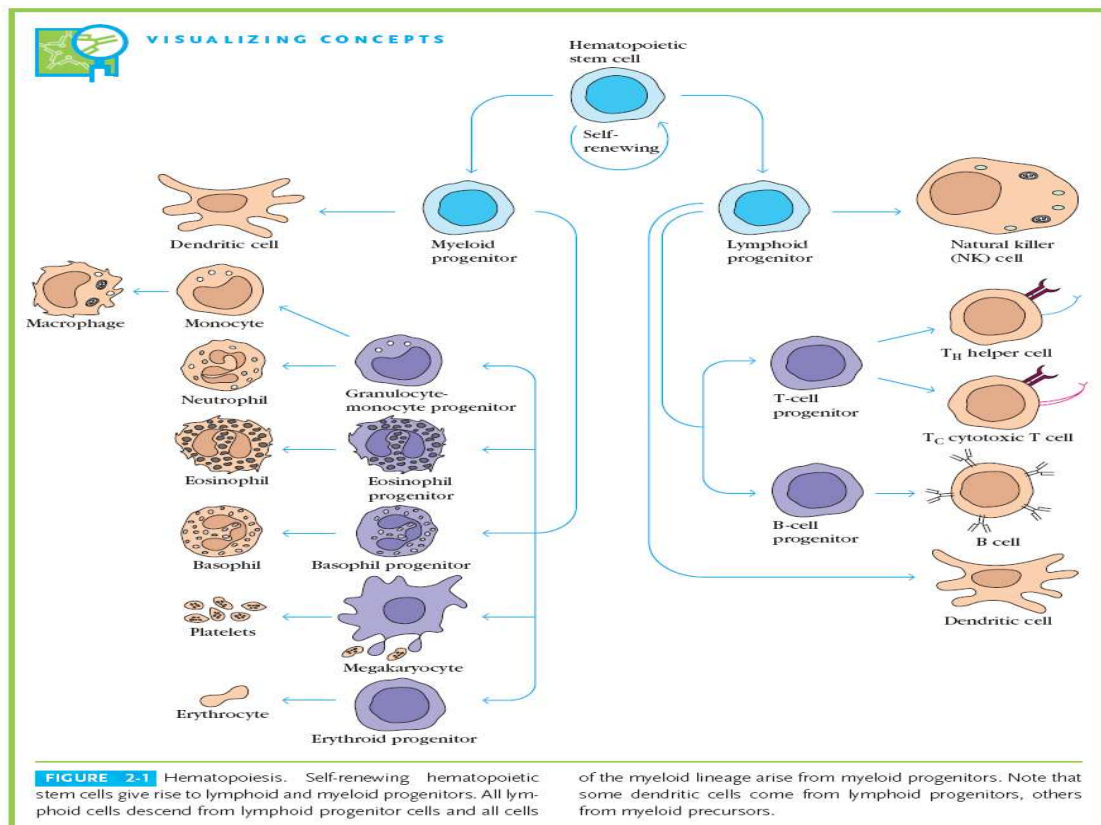
תפקיד שלישי של מערכת משלים, הוא ייצור מרכיבים הגורמים לחורים בפתוגן, ותחילת תהליך מוות שלו.

תאים נוספים של מערכת החיסון הטבעית הם תאים פגוציטים הנמצאים בדם ונקראים גרנולוציטים – Granulocytes שייכים לתאי הדם הלבנים. בעלי יכולת פגוציטוזה, דומים למקרופאגיים בפעילותם, מהירים מאד בתגובתם. בעלי יכולת זיהוי למספר רצפטורים, כולל אלו של המשלים. הם אינם מייצרים ציטוקינים, אך הם יעילים מאד. לוקחים חלק בתהליך הכמוטקסיס. כל הפתוגנים שדברנו עליהם עד עכשיו הם כאלו אשר נמצאים ברקמות, ולא בתוך תאי הגוף. חדירה של וירוסים, פרוזיטים או קבלת תאים סרטניים היא בעיה גדולה מאד. קיימים במערכת NK – natural killer cells תאים בעלי יכולת הרס, ללא זיכרון או הפעלה, אינם צריכים לעבור דיפרנציאציה – הם מזהים באופן כללי סימני היכר של תאים סרטניים ווירוסים ופועלים אך ורק עליהם. הם שייכים למערכת החיסון הטבעית.

ציטוקין נוסף השייך למערכת החיסון הטבעית נקרא אינטרפרון אלפא וביתא. $IFN\alpha/\beta$.

ציטוקינים אלו מונעים יצירת דני"א של הווירוס. לכל תא בגוף יש את היכולת לייצר, בכמות

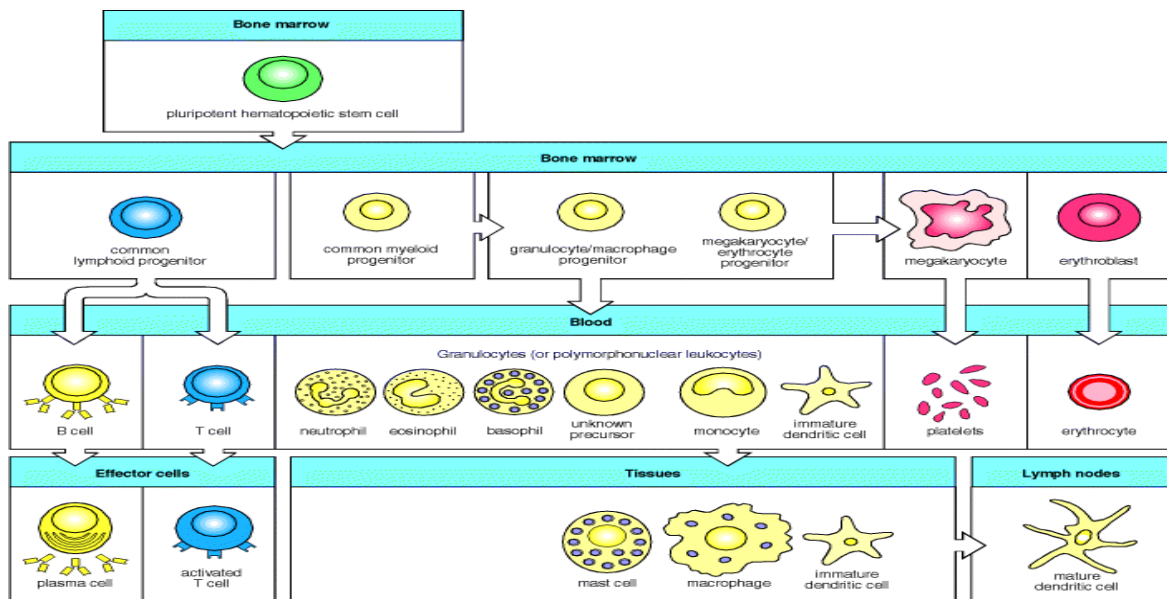
קטנה, אותם ובכך להאט את התגובה. הציטוקינים מופרשים גם אל מחוץ התא ובכך "לעזור" לתאים שכנים. בדגש על טווח זמן קצר, ולא כתגובה מרכזית של מערכת החיסון. מערכת החיסון הנרכשת מבוססת על לימפוציטים אשר צריכים לעבור תהליך הבשלה, אשר נושאים רצפטור ספציפי לפתוגן ספציפי. מפני שיש תהליכי תחרות בין הלימפוציטים לפתוגנים יש צורך בהתרבות ודפרנציאציה. תהליך הרכישה הוא תהליך גנטי מורכב וייחודי. לימפוציטים מסוג T – קיימים שני סוגים : CD4 - תא Thelper שגורם לייצור ציטוקינים רבים שביבו ומהווה גורם חשוב מאד במערכת. CD8 – תאים אשר הורגים תאים אחרים – סרטן או וירוס – כמנגנון ספציפי יותר לעומת תאי ה-NK.



כל התאים של מערכת החיסון שייכים למערכת ההמאטופואטיק. כל התאים מגיעים ממח העצמות וקיימים תאי גזע – שיכולים לייצר כמעט כל תא – שמהווים מקור לשני סוגי תאים :
 1. שורה מיאלואידית – תאי הדם האדומים, גרנולוציטים, מונוציטים ומאקרופגים. כל התאים מסיימים את תהליך ההבשלה במח העצמות. הגראנולוציטים מהווים 70% מתאי הדם הלבנים, הם מתחלקים ל-3 סוגים שונים : ניוטרופיל – פגוציט אולטימטיבי שדברנו עליו – מכיל את כל הרצפטורים שדברנו עליהם, יכולת בליעה גבוהה מאד, תא יעיל זריז ומהיר אך בעל משך חיים קצר יחסית(מספר ימים). הגרעין שלהם הוא רב-אוניתי (PMN). מהווים כ-70% מתאי הדם הלבנים. תא נוסף הוא איאוזינופיל – בעלי כושר פגוציטוזה, נמצאים ברקמות באזורי אלרגיה ואינפלמציה. פועלים כנגד פרוזיטים תולעתיים. בעלי סט אנזימים בסיסיים שיכולים להרוג את התולעים, אך במקביל עלולים

לפגוע ברקמה עצמה. מהווים עד 5% מתאי הדם הלבנים. תא נוסף – באזופיל - אין לו יכולת פגוציטוזה. 0.5% מתאי הדם הלבנים. בעלי יכולות פרמצבטיות. גורמים לאינפלמציה קשה. ההבדלים בשמות נובעים מסוג הצביעה שניתן לצבוע אותם (חומצי, בסיסי, נטרלי). תפקיד חשוב של המקרופאגים הוא להיות – antigen presenting cells – APC – הם מציגים את הפתוגן לתאי ה-T helper מפני שאלו לא מסוגלים להקשר בעצמם. תאי APC נוספים הם – DC – Dendritic cells תפקידם היחיד הוא לדגום אנטיגנים ולהציגם לתאי T. בלעדיהם אין תגובה של תאי T מפני שהם יעילים הרבה יותר מהמקרופאגים. סוג תאים נוסף השייך לשורה זו הוא Mast cell – תאים אשר מצפים את אזורי המוקוזה שלנו, ונמצאים מתחת לדרמיס והם התאים שמפעילים את מנגנוני האלרגיה. הם מייצרים סדרת חומרים פרמצבטיים ומפעילים על ידי כך תגובה אלרגית.

2. שורה לימפואידית – תאי B תאי T ו-NK (חלק מה-NK לפחות). תאי T אינם מבשילים במח העצמות, אלא בתימוס. שם הם עוברים את התהליך הגנטי הספציפי לו, שבסופו יש לו רצפטור אחד ויחיד. תאי ה-B עושים את התהליך זה במח העצמות. תהליכי ההבשלה הם אקראיים ולכן עלול להתקבל תא שיפעל כנגד הגוף, או שאינו מסוגל לזהות אנטיגן בכלל. קיים תהליך סלקציה לתאים אילו בתהליך מורכב ומסובך. מח העצם והתימוס נקראים איברים לימפואידים ראשוניים.



Cell type	Cells/mm ³	%
Red blood cells	5.0×10^6	
Platelets	2.5×10^5	
Leukocytes	7.3×10^3	
Neutrophil		50–70
Lymphocyte		20–40
Monocyte		1–6
Eosinophil		1–3
Basophil		<1

12.11.2006

הרצאה 3

הלימפוציטים . כל לימפוציט עובר תהליך גנטי אקראי כך שכל תא ותא רוכש רצפטור לאנטיגן יש שם גם תהליך סילוק למניעת מחלות אוטואימוניות. מח עצם – תאי B . בתימוס – תאי T. באיברים לימפואידים אילו יש ספקטרום ענק של אנטיגנים עצמיים או שדומים להם , אם יש זיהוי שלהם יש סיגנל לתא להתחסל – אפופטוזיס. כל מה שמחוץ לאיבר הלימפואידי הראשוני זה פריפריה ושם הם מוכנים כבר לתפקד לגלות לזהות ולחסל אנטיגנים (עצמיים או זרים). 90% מתאי ה-T שמגיעים ממח העצם לתימוס לא יוצאים משם (לחלקם אין רצפטור וחלקם מזהים אנטיגן עצמי) שם הם רוכשים את היכולת להקשר ל- APC . לכן לא ניתן להשתיל רקמה זרה כי יש לה רצפטורים ל- APC שונים. צריך גנטיקה זהה.

בפריפריה יש איברים לימפואידים שניוניים – בלוטות למפה, טחול. גם לימפוציטים T, B ייפגשו אנטיגן, עוברים אקטיבציה מתרבים ונוצרים clones יש דיפרנציאציה, ונהפכים לתאים אפקטוריים. תאי B מייצרים ומפרישים נוגדנים. תאי T מייצרים טווח ענק של ציטוקינים שמפעילים את המערכת החיסונית, ומפרישים ציטוקסיין. צינורות הלימפה מרכזים אליהם שטח רחב, הם דוגמים כל מה שנכנס לגוף, הם מכילים נוזלים מהרקמה (כלי דם) תאי T ייפגשו APC , אנטיגן. תאי B ייפגשו אנטיגן, כולם יעברו אקטיבציה, ואחד תלוי בשני: B- T_h . Afferent – צינור שנכנס לבלוטת הלימפה. Efferent – צינור היוצא מבלוטת הלימפה. תאים אפקטוריים מגיעים לאזור הזיהום על ידי הכוונה, תאי אנדותל משנים רצפטורים, פותחים מרווח בכלי הדם ומאפשרים הגעה לאזור המטרה. אם החיידק הגיע לכלי הדם, זה חמור יותר ואז אנחנו צריכים בקרה על הדם. הטחול למעשה מרכז אליו את הדם.

הטחול SPLEEN הוא גם איבר שניוני- בלוטת לימפה שמרכזת אליה את הדם. גם שם יש זיהוי, פרוליפרציה, ומשם מגיע הדם לאזור בו הוא צריך לבצע את התפקיד האפקטורי שלו. בלוטיות לימפה - יותר רקמות לימפה מאשר בלוטה, אין קפסולה. יש מספר סוגים של בלוטיות לימפה.

Gut associated lymphoid Tissue GALT הם מנקזים לתוכם אנטיגנים ויש אינטראקציה עם כל מה שחודר ממערכת העיכול, משם יציאה ל LUMEN חלל מערכת העיכול לשם יוצאים נוגדנים ותאי T.

Muscular associated lymphoid Tissue MALT ראות, מערכת נשימה, וגינאלי, שם יש רקמות לימפואידיות שניוניות.

Skin associated lymphoid Tissue SALT בלוטות מתחת לעור.

החלק האפקטורי של מערכת החיסון הנרכשת

ייצור הנוגדנים כידוע לנו מבוצע על ידי תאי B. נוגדנים הם מולקולות חלבוניות, בעלי כושר זיהוי ספציפי לאנטיגן אחד בלבד. כאשר האנטיגן נקשר לנוגדן = רצפטור על פני תא B, התא עובר דיפרנציאציה (והתבררות), גדל והופך להיות תא plasma cell – תא effector. משמש כבית חרושת לנוגדנים. תא הפלסמה יוצא מהלימפה לדם ולמח העצמות – כל הזמן יש לנו בדם (וברקמות) ריכוז גבוה של הנוגדנים – חלקם בעלי אורך חיים ארוך יותר וחלקם קצר יותר. בנוסף נוצר תא זיכרון, אשר ממשיך להסתובב במערכת, בעל אפיונות, לאנטיגן, גבוהה יותר משל תאי B ולכן התהליך יהיה יעיל יותר וקצר יותר לעומת תהליך מול חשיפה ראשונית. תאי B ונוגדנים מסוגלים בעצם לטפל באנטיגנים המצויים מחוץ לתא. פה אנו מחלקים את המערכת הנרכשת לשתי תת-מערכות: 1. Humoral – עובדת באמצעות תאי B ונוגדנים. 2. Cell mediated – עובדת באמצעות תאי T_c , אשר חלק גם עוזרים לתאי B במערכת הראשונה, תאי NK ומאקרופגים. תפקוד הנוגדן כנגד אנטיגן:

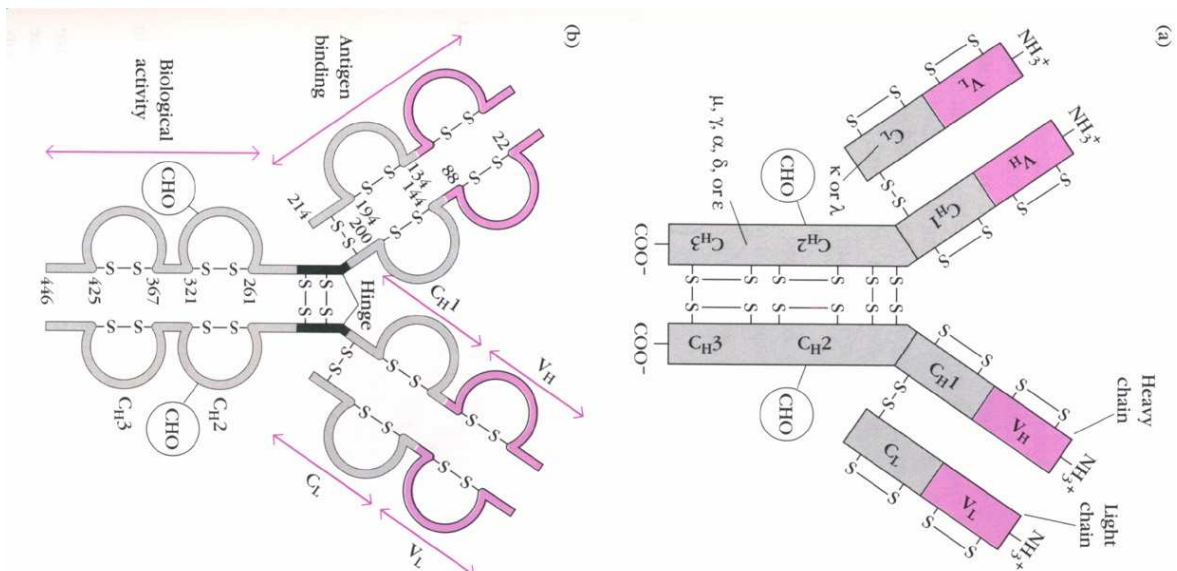
1. חסימה פיזית של הפרשת טוקסינים.
2. קשירה פיזית המונעת כניסה לתאים.
3. יצירת צברי פתוגנים. באמצעות שתי זרועות הנוגדן וקבלת "תוצר" בלתי מסיס. תהליך השקע – precipitation.
4. קישור נוגדן-אנטיגן מפעילה את מערכת המשלים. (אינפלמציה, כימוטקסיס).
5. נוגדנים משמשים כאופסונינים – קישור בין האנטיגן לפגוציט – opsonization.

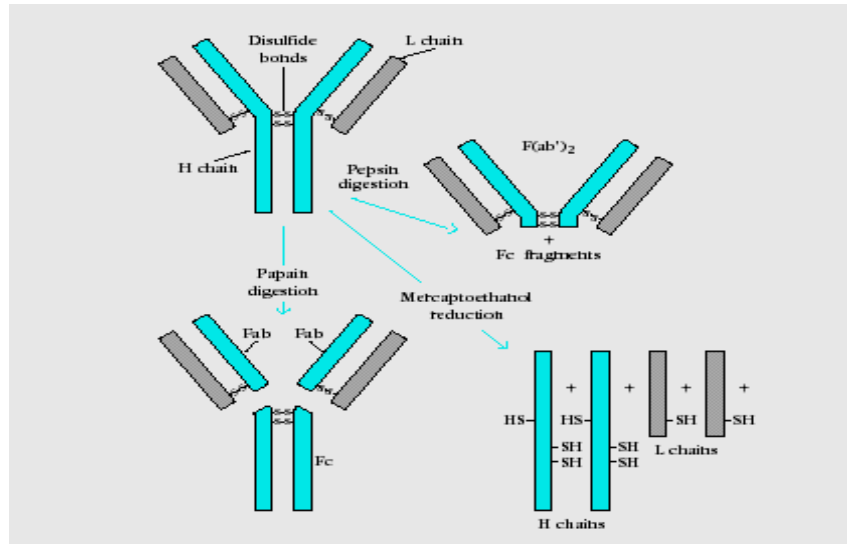
אמינוגלובולינים – IG

חלבונים בדם – $\alpha \beta \gamma$. האמינוגלובולינים הם ממשפחת γ .

מבנה ה-IG:

Ag binding site – 2 אתרים מסוג זה לכל נוגדן, ספציפיים לכל נוגדן. שתי הזרועות יושבות על מקטע זהה ודומה בין כל הנוגדנים. תפקידו לקשר את הנוגדן למאקרופאג ולהפעלת מערכת המשלים. יש שני הטרודימרים לכל נוגדן – כל דימר מורכב משרשרת קלה (L) ומשררת כבדה (H) הקישור בין הדימרים והשרשראות מבוצע על ידי קשרי S-S. באמצעות פעילות אנזימתית פרוטיאוליטית ניתן לנתח את מבנה ה-IG.





פירוק על ידי פפאין – התקבל מקטע FC – מפעיל את המשלים וקושר לMC או NK. פירוק על ידי פפסין (פירוק מתחת ל-S-S) התקבלה פרקציה אחת שיכולה לקשור אנטיגן וליצור קומפלקס ולהשקיע אותו – השם של מקטע זה הוא $F(ab)_2$. לאחר הבנת מבנה הנוגדן, עבדו על ריצוף החומצות אמינו של כל שרשרת. בקצה ה-N טרמינלי יש 110 חומצות אמיניות השונות בין נוגדן לנוגדן (100% שונות בין נוגדנים). לכן איזור זה נקרא variable region – V_L . האזור שבקצה ה-C טרמינלי דומה מאד בין נוגדנים שונים ושמו constant C_L – region. בתוך שרשרת ה-110 אמינו יש קשרי S-S ואינטראקציה, כלומר יש קיום מבנים חלבוניים כמו שמוכר לנו (שניוני שלישוני) – מתקבל מבנה ספציפי המורכב מ-110 ח.א. ונקרא domain. פענוח של השרשרת הכבדה, מראה אותו מבנה רק הרבה יותר גדול. קצה ה-N טרמינלי שונה לחלוטין בין נוגדנים, ולאחריו רצף ח.א. ארוך הזהה בין נוגדנים, ובנוי מ-domains החוזרים על עצמם. לכל אחד מה-domain יש את אותם קשרי S-S ואותה התקפלות. שורש הנוגדן (החלק השחור בציור) הוא ריכוז של חומצה אמינית טריפטופן, וקבוע לכל הנוגדנים. מתקבל נוגדן סימטרי לחלוטין.

אזור היפר וריאבילי hyper variable

ע"י השוואת רצפים וריאבילים של נוגדנים שונים, ראו שיש אזורים שחוזרים על עצמם יותר מאחרים. אזורים שחוזרים על עצמם בתדירות הכי נמוכה נקראים היפר וריאבילים, כלומר הם רצף חומצות אמינו מאד ספציפיים. קיימים אזורים כאלו גם ב V_H וגם ב V_L . בכל שרשרת שלושה אזורים כאלו. הם ממש אלה שמכתיבים את הייחודיות של הנוגדן ובאים ממש במגע עם האנטיגן. אזור משלים או Complimentary Determining Region CDR האזור משלים לאנטיגן כמו מפתח ומנעול. $CDR 1-3 V_L$ $CDR 1-3 V_H$. ניתן להשתמש בנוגדנים לצורך רפואי. ניתן לפרק את הנוגדנים לפי רצוננו ובכך לסמן אזורים מזוהמים מבלי לעורר את המערכת החיסונית. ניתן להחדיר נוגדן של חיה לבני אדם אבל למעשה לקחת רק את ה CDR של החיה ולהכניס אותה לנוגדן אנושי.

נוגדנים :

- חסימה (מונע מטוקסינים להשתחרר, מונע חדירה לתאים, שינוי של מולקולות – אנזימים).
 - לפחות 2 AGB – אתרי קישור לאנטיגן – הופכים את האנטיגן לבלתי מסיס ומונע יכולת התרבות, יצירת קומפלקס נוגדן-2 אנטיגנים על ידי מספר נוגדנים כאשר קיימים מספר אתרי זיהוי שונים (epitope מול antigenic epitope על הנוגדן).
 - מתווכים להפעלת מערכת המשלים – תגובה אינפלמטורית, כימוטקסיס, המערכת בעצמה כהרג ופירוק אנטיגנים.
 - אופסונינים – מולקולה שמתווכת או מצפה אנטיגן והיא מקשרת לפגועיט דרך רצפטורים ספציפיים.
- קיימת ספציפיות גדולה מאד וואריביליות גדולה מאד בקבוצת הנוגדנים. השונות באה לידי ביטוי בזרועות הנוגדנים – אזור של 110 ח. אמינו בקצה ה-N טרמינלי. Antigen binding site. המופיע גם בשרשרת הקלה וגם בשרשרת הכבדה. קיימים גם נוגדנים המורכבים מיותר מ-2 זרועות. קיים חלק קבוע, אשר זהה או דומה בין כל הנוגדנים – constant region – לשרשרת הכבדה יש מספר אזורים המשתתפים בקישור לרצפטור של המאקרופאג או למערכת המשלים. כל איזור מוגדר על ידי מבנה שניוני חלבוני ומאופיין בקשרי s-s. הקישור בין השרשראות גם כן בקשרי s-s. בתוך האזור הואריאבילי יש שלושה אזורים – CDR – בתוך ה-110 ח.אמינו. אזורים אילו מאד ייחודיים ומגבירים את רמת הספציפיות.
- המבנה המתואר למעלה הוא כללי מאד, קיימות 5 קבוצות נוגדנים. השונה בין כל קבוצה הוא בהרכב ומספר החזרות של השרשרת הכבדה-הקבועה. הקבוצות האלו הן :

1. $IgM - \mu$ 2. $IgD - \delta$ 3. $IgG - \gamma$ 4. $IgE - \epsilon$ 5. $IgA - \alpha$

- ההבדלים – מספר האזורים (הקבועים) – כאלו בעלי 3 או 4, הרכב האזורים, מספר המולקולות שמרכיבות את הנוגדן הסופי – מבנה בסיסי של מולקולה אחת או מבנים בצורת דימרים או פנתה-מרים (הבדל בגודל), שוני בתפקוד או בפעילויות השונות שמסוגלים לבצע – פנתה-מרים מסוגלים לשקע טוב יותר, לא כולם מסוגלים להפעיל את המשלים, לא כולם מתפקדים כאופסונינים (קישור לפגועיטים). מיקום הקבוצות בגוף משתנה – דם, מוקוזה – כמובן שזה קשור לתפקיד הקבוצה.
- הקבוצה הראשונה שנוצרת היא IgM – פנתה-מרים. מופיע על פני תאי B נאיביים. נוצרים על ידי קשרי s-s בין המולקולות השונות (קישור באזורים הקבועים). קיימים 4 אזורים באזור הקבוע. הקבוצה נוספת שמופיעה בשלבים מוקדמים היא IgD. מורכב מ-3 אזורים באזור הקבוע.

תפקידה אינו ברור לחלוטין. קבוצה שלישית היא IgG – בעל מבנה קלאסי – 3 אזורים constant region נמצא בדם וברקמות בכמויות הכי גדולות וממלא את כל התפקידים שדברנו עליהם. הקבוצה הרביעית היא IgE – מופיעה באלרגיות, 4 אזורים ב-Constant Region. האחרון להופיע הוא ה-IgA מופיע בכמויות אדירות – מ"ג ביום – מופיע במוקוזה (מה שמסביר את הכמויות). לכל קבוצה קיימות תתי-קבוצות, בעלי מבנה מאד דומה ותפקוד דומה אך עדיין קיים שוני. לתתי-הקבוצות קוראים Isotypes. השרשראות הקלות – כל קבוצה של נוגדנים מכילה אותן, קיימים שני סוגים של שרשראות: Kappa ו-Lambda. זיווג בין שרשרת כבדה לקלה יכול להתבצע בשני המקרים – כלומר ניתן לראות את שני הסוגים בכל 5 הקבוצות של הנוגדנים (שרשראות כבדות). כל תא B מייצר רק סוג 1 של נוגדן – שרשרת קלה וכבדה. הפענוח הגנטי של הנוגדנים הראה כי בניגוד לכל התאים בגוף, הנושאים את כלל ה-D.N.A, בתאי B תוך כדי התהליך של דיפרנציאציה מתקיים סידור חדש של החומר הגנטי, כך שסדרות שונות של גנים, מתקרבות לסדרות אחרות ליצירת צירופים גדולים מאד. בתהליך ההבשלה של תא B התא "בוחר" באופן אקראי גנים מקבוצות שונות של גנים, וכך מתקבלת השונות הגדולה של הנוגדנים – כך מכמות קטנה, יחסית, של גנים מתקבלים תוצרים שונים. הגנים של השרשרת הכבדה נמצאים על כרומוזום אחד (קבוצות גנים J, D, V), הגנים ל-Kappa נמצאים על כרומוזום אחד (קבוצות גנים J, V) אחר והגנים ל-Lambda על כרומוזום אחר (כמה קבוצות גנים – יותר מורכב). בכל כרומוזום יש יצירת שונות עצומה בין כל סוג שרשרת, ובנוסף השונות מוגדלת על ידי זה שכל שרשרת מגיעה מכרומוזום אחר. התהליך הנ"ל מתרחש במח העצמות, ובמקרה שהתוצר לא חיוני, הוא מפורק – למעשה רק תא אחד לתשעה תאים ישרוד. בסוף התהליך בתאי B קיים פחות חומר גנטי, כתוצאה מהרה-אורגניזציה וחיתוך שמתרחש – rearrangement. ללא תהליך זה הגנים לא יבואו לידי ביטוי. התהליך מתרחש, כמו שאמרנו בשלב ההבשלה במח העצם. בשרשרת Kappa – 23 גנים של V מסוגלים להקשר ל-5 סוגי J, קישור בין גן אחד לגן אחד נוסף בלבד, וסילוק של כל שאר הגנים בין ה-Constant region ל-Variable region – מתקבל כרומוזום חדש, קצר יותר. רק במצב זה מתאפשרת טרנסקריפציה, אשר תתחיל מהגן V לכיוון הגן J, כולל גנים ל-Constant region ומתקבל primer RNA. לפני כל גן של V יש פרמוטר, ובאזור הקרוב לגן של C_R יש אזור אינהנסור, ורק כאשר הם קרובים מתאפשר התעתוק. בכרומוזום ליצירת השרשרת הכבדה מתרחשים אותם תהליכים, רק בשני שלבים. יש מקבצים של J, D, V, לאחריהם אינטרונים גדולים מאד (לפני ה-V יש leader sequence), ואז גנים לשרשראות הכבדות. רקומבינציה מתרחשת בשני שלבים: חיבור בין גן מ-D לגן מ-J על ידי אנזימים ייחודיים לתאי B. במקטע החדש צריך להתחבר למקטע נוסף מקבוצת גנים V, המכיל גם את הפרומוטר, ומתאפשר תעתוק, הכולל גם את המידע לשרשרת הכבדה (ולכל האזורים החוזרים על עצמם בשרשרת עצמה).

בתאי B יש 3 אנזימים ייחודיים הפעילים אך ורק בהם: RAg-1 RAg-2 הם מסוגלים לבצע את החיתוך הייחודי במקטעי הד.נ.א – לילדי הבועה המפורסמים אין אותם. האנזים השלישי הוא TdT – פעיל רק בתאי T ו-B. תפקידו לחבר את המקטעים החתוכים.

ליד כל גן של J.D.V יש רצפים מיוחדים הניתנים לזיהוי על ידי האנזימים, בנוסף הרצפים האלו הם ייחודיים אחד לשני, והם היחידים שמסוגלים להתחבר אחד לשני – קוראים להם RSS- recombination signaling sequences. רצפים אלו צמודים לכל אחד ואחד מהגנים שיכולים להיות מעורבים ב-rearrangement. (בספר KUBY רצף אחד בצבע כחול ורצף שני בצבע אדום). כתוצאה מפעילות RAg-1 RAg-2 נוצר סלסול של הד.נ.א והצמדות הרצפים.

החיתוך של ה-RSS הוא מאד מדויק, אבל בתהליך החיבור מתקיימות תנודות מסוימות – שגיאה מכוונת בחיתוך. החסרה של בסיסים, ושינוי של כל הרצף (reading frame). כתוצאה ממנגנון זה, המשנה את כל הרצף של הבסיסים באזורי החיבור, לא יתקבל אותו variable region בשני תאים אשר "בחרו" באותם גנים.

אזורי ה-CDR, הם האזורים הכי וארייבליים בשרשרת, וCDR3 במיוחד מקבלים ספציפיות נוספת מהחיתוכים באזור גנים D.

מוטציות סומאטיות – בתהליך הפוליפרציה מתרחשות מוטציות סומאטיות, באזור הואריאבילי. מוטציות בתדירות גבוהה מאד, בכל מחזור ומחזור של התא ה-Variable region משתנה טיפטיפה – מוסיף לשונות בין הנוגדנים.

איך יש התאמה בין השרשרת הקלה לכבדה אם יש זוג כרומוזומים ליצירת כל שרשרת? (כבדה LAMBDA, KAPPA) התשובה לכך היא תהליך ה-allelic exclusion. לכל שרשרת יש שני כרומוזומים – בכרומוזום הראשון שמתבצע ייצור חלבון אפקטיבי = רה-ארגון של הגנים, יש פקודת הפסקה לכרומוזום השני – התהליך עדין לא ברור. תא B בוגר מכיל כרומוזום אחד שעבר רה-ארגון וכרומוזום שלם, ובנוסף שאר הד.נ.א התאי. במקרה שיש כשלון בשימוש באחד הכרומוזומים, התא ינסה שוב על כרומוזום אחר – יש מועד ב' – במקרה כזה התא הבוגר יחסר עוד מקטעי ד.נ.א.

תהליך רה-ארגון. מתרחש במח העצמות, תהליך גנטי, כחלק מהבשלת תאי B. גנים עוברים סידור מחדש על ידי פעילות אנזימתית. התוצאה של חיבור זה היא בחירה אקראית של גנים בין קלסטרים שונים – קיימים 3 קלסטרים שונים: J V D. רק לאחר הצמדה פיזית, ללא תלות בסוג השרשרת, הד.נ.א יכול לבוא לידי ביטוי. תהליך זה מהווה סיגנל לתא, למעבר לתהליך התבגרות פרוגרסיבי. במהלך התהליך יש עיכוב של הכרומוזומים ההומולוגים, ומונע רה-ארגון במקביל. כל התהליך מבוקר מאד. תחילתו בייצור שרשרת כבדה, רק בתום שלב זה יש ייצור של שרשרת קלה (יש עדיפות ל-KAPPA, ורק במקרה של תקלה יש ייצור של LAMBDA).

הסבר לגבי השונות הגדולה בין נוגדנים ($10^{10} * 1$) מופיע בעמוד 118-120, בספר KUBY – בגדול זה מושפע ממספר הגנים השונה ליצירת כל שרשרת, junctional flexibility, הוספת נוקליאוטידים, מוטציות סומאטיות – מחוץ למח העצמות. תא B תמים, בעל נוגדן כרצפטור על הממבראנה שלו, BCR - B cell receptor, במהלך תהליכי ההתבגרות – אקטיבציה, דיפרנציאציה, פרוליפרציה – מופיעות הרבה מאד מוטציות נקודתיות. CDR1 CDR2 הם האזורים הרגישים יותר למוטציות ויעברו מוטציה בקלות. בחינה של הגרף בעמוד 121 מביאה אותנו למסקנה כי האנטיגן עצמו הוא זה הגורם למוטציות והגברת הספציפיקציה של הנוגדן, והגברת האפניות שלו לאנטיגן.

עד כה דברנו על האזור הוואריאבילי. האזור הקבוע גם כן יכול להראות שונות בין קבוצות נוגדנים. ניתן לראות תאי B בוגרים המחליפים את האזור הקבוע, וייצור של אזור מקבוצה אחרת. תהליך זה נקרא class switching. לאחר שתא B מבצע החלפה מסוג כזה, האפיון של התא כולו ישתנה לפי התכונות של האזור הקבוע החדש (השתייכות למשפחת נוגדנים חדשה) בשרשרת הכבדה. על גבי הכרומוזום לשרשרת הכבדה, יש אתר המרכז גנים לאזור הקבוע – $\mu \delta \gamma$. כל ה-IgG נמצאים במורד הזרם לגנים של האזור הוואריאבילי.

הנוגדנים הראשונים שמיוצרים הם נוגדי IgM – בעלי אפניות הנמוכה ביותר מבין כל הנוגדנים. בפעם הבא שתאי זיכרון הנושאים מידע ספציפי, (חשיפה שניונית) ייפגשו עם אנטיגן יתרחש class switching וקבלת משפחות נוגדנים אחרות – רה-ארגון ברמת הד.נ.א. בתהליך הטרנסקריפציה יש אפשרות ליצירת לופים אשר ייגרמו להוצאת מקטעי ד.נ.א. שלמים, כלומר הוצאת גנים לשרשרת ספציפית אחת וקבלת שרשרת כבדה חדשה, עם אזור קבוע חדש – אחרי האזור שמגדיר את IgM באים הרצפים להגדרת שאר סוגי השרשראות. תהליך זה מבוקר על ידי ציטוקינים, המיוצרים על ידי T_h . בתהליך זה אין שינוי של האזור הוואריאבילי, אלא יש שינוי רק של האזור הקבוע. תהליך זה בלתי הפיך לגבי גנים שהוצאו במהלכו. נדון כעת בהבדלים בין קבוצות הנוגדנים:

1. IgM – פנתה-מר – 5 יחידות, בעלי 4 תת יחידות. 5% מהאימונוגלובולינים בדם.

המונו-מרים מחוברים על ידי קשרי s-s, באזור הקבוע, ועוד קשר J chain. אפניות – יכולת לקשור בין שני מרכיבים שונים = עוצמת הקישור בין האנטיגן לאזור הוואריאבילי. כאשר יש 5 אזורים כמו בנוגדן זה, מתקבלת סביבה המגבירה את העוצמה אחד של השני על ידי אינטראקציה סינרגיסטית – קשרי מימן, הידרופוביות,

- ון דר ואלס, קשר יוני. תופעת הסינרגיזם נקראת Avidity = עצמת קישור חזקה יותר. תכונה נוספת של נוגדן היא הפעלת המשלים – הפעלה על ידי האזור הקבוע ובמקרה זה הוא מאד יעיל מפני שיש 5 יחידות המסוגלות להקשר. באופן לא יעיל יש לו יכולת לעבור מחוץ למוקוזה, לתוך חלל המוקוזה (קיבה, נשימה, שתן).
2. IgG – קיימים 4 איזו-טייפים – 80% מהאימונוגלובולינים בגוף. אפיניות גבוהה יותר. מפעיל מערכת משלים, משמש כאופסונין – נקשר לרצפטורים על פני תאים שונים – רצפטור בשם $Fc\gamma R$ – מאקרופגים, נויטרופילים, פגוציטים, NK – פעילות הכוונה והפעלה. הקישור למשלים יכול להתרחש רק לאחר היקשרות לאנטיגן, כדי למנוע פעילות אינפלמטורית מתמדת. מסוגל לעבור את השליה (לתאי האפיתל על השליה יש את אותם רצפטורים). דרך רצפטור זה מבוצעת ההיקשרות, ועובר למערכת הדם של העובר – בדרך זו העובר מקבל חיסון "אימה" רחב יותר מאשר נוגדני ה-IgG הקיימים בו. היום ידוע כי לתאי אפיתל במערכת העיכול יש את רצפטור זה, ובצורה כזו גם בתור בוגרים IgG מסוגל להיכנס ולצאת – לזיהוי של אנטיגנים, לחזור ולהגיע לבלוטות הלימפה ולהפעיל את התגובה של מערכת החיסון. תאי אפיתל בבלוטות החלב מכילים גם כן רצפטור זה – חלב אם כמקור עשיר לנוגדנים עבור תינוקות.
3. IgA – כמות קטנה מאד בסרום, אך נמצא בכמויות גדולות במוקוזה. מופיע כמונו-מר או די-מר (קישור על ידי J). באמצעות ה-J מתאפשר מעבר ה-IgA אל המוקוזה. J נקשר אל החלק הבאזלי (דרך רצפטור) של תאי האפיתל שמצפים את חללי המוקוזה, מוכנס לתוכם עובר מודיפיקציה (הוספת חלק מהרצפטור) ומופרש אל המוקוזה. החלק שהוסף (secretory chain) משמש להגנה כנגד פעילות פרוטיאוליטית ותנאי סביבה חומצית. לא מקשר לפגוציטים, אבל עוצר ומשקיע פתוגנים בחללי הלומן/מוקוזה, וכך מתקיים סילוק פיזי של הפתוגן על ידי תנועה פריסטאלטית.
4. IgE – אורך חיים ארוך מאד. יכול להקשר דרך רצפטור $Fc\epsilon R$ לתאי mast, באזופיל ואיאוזופיל – ללא נוכחות אנטיגן, מה שמאפשר אורך חיים ארוך, במקרה של כניסת אלרגן לגוף יש תגובה מהירה מאד.

היום נדבר על תאי T – פרק 9 .

המערכת החיסונית הנרכשת תלויה בשני תאי לימפוציטים : B- יצרני נוגדנים כנגד כל סוג אנטיגן מחוץ לתא, T- קבוצה יותר מורכבת מתאי B. הם מתחלקים לשתי קבוצות ויש להם יותר תפקידים, כולל תת קבוצות. הקבוצות הן :

1. T_h – הפרשת ציטוקינים המעורבים בכל מנגנון הקיים במערכת החיסון. Growth factor, הבשלה של תאים, דיפרנציאציה, כימוטקסיס, פקטורים טוקסיים. לתאים אילו יש סמן ייחודי CD_4 .
 2. T_c – ציטוטוקסיים. תפקידם להרוג תאים נגועים (סרטן, פרזיט, וירוס, חיידק). הם killer cells, לא כמו ה-NK. תפקידם לזהות שינוי על גבי ממבראנות התאים הנגועים ולהרוג אותם. בעלי מרקר CD_8 .
- קיימת ספציפיות גדולה, כל תא ייחודי לאנטיגן אחד. הואריאבליות של תאים אילו היא כמו של נוגדנים. הזיהוי מבוצע על ידי רצפטור TCR-T cell receptor. כשבאו לחקור את תאי T הניחו כי המנגנון זהה לתאי B – הנחה מוטעת ובנוסף תאי T פועלים בספציפיות לאנטיגן על ממבראנה, ולכן קשה להפיק את תאי ה-T. על מנת לגדל תאי T בתרבית זה דבר מאד מסובך, מפני שהם לא מתחלקים ללא סיבה, יש צורך באנטיגן ובהצגתו על ידי APC – antigen presenting cell, פענוח המבנה הביוכימי והמנגנונים של תאי T רק לאחר שהיה אפשרי לפענח את התנאים לגידול תאי T בתרבית. לבסוף נמצא כי קיים דמיון בהתאמה לרצפטורים ולמנגנונים בין תאי T ל-B. הזיהוי הוא של פפטיד קטן (8-22 ח.אמינו), פפטיד זה הוא פפטיד אשר עבר מודפקציה על ידי APC, הרצפטור של תא T יכול לזהות את הפפטיד רק כאשר הוא נמצא על פני מולקולת MHC. מולקולה זו נמצאת בכל תא בגוף (תעודת זהות של כל תא), רק אם האנטיגן יושב בתוכה, אז תא T יכול לזהות אותו, בניגוד לנוגדן שיכול לזהות כל סוג של חומר בעודו חופשי ומאושר בפלסמה – אין צורך בצורת תצוגה מסוימת על ידי APC. מולקולות ה-MHC דוגמות חלבונים מהתא ומציגות אותם אל מחוץ לתא, ובמקביל תאי T מסתובבים להם חופשיים, ללא הפרשת ציטוקינים או כל פעילות אחרת, במקרה של זיהוי יש אקטיבציה, פוליפרציה ודפרנציאציה. לא כל MHC יכול להציג לכל תא T, חייב להיות MHC עצמי – זו אחת הסיבות שהשתלות לא עובדות, מפני שחייבת להיות התאמה מלאה מבחינה MHC לתאי T. כושר זיהוי של MHC עצמי נרכש בתימוס – שם מוכתב הידע וההבשלה של תאי ה-T. התהליכים של הבשלה והתבגרות של תאי T דומים לתאי B. מתרחשים שני תהליכים : היכולת לזיהוי MHC היא הכרח, ובמקרה שמתקבל TCR דפוק הוא לא ימשיך בהתפתחות וימות, במקרה שקיימת יכולת זיהוי התא ימשיך לעוד בקרה, שלב שני – בקרה שלילית – אם הוא כן מזהה את ה-MHC אך עם אנטיגן עצמי, הוא ייפסל גם כן וימות, כלומר צריך גם יכולת לזהות MHC וגם יכולת לזהות אנטיגן זר ולא עצמי.
- ה-TCR שייך לקבוצת Immunoglobulins Super Family – הטרודימר המעוגן בתוך הממבראנה בחלק טראנסממבראנלי, וקטע מאד קצר ציטופלסמתי. לכל אחת משתי השרשראות

קיימים שני אזורים – אזור וריאבילי ואזור קבוע (קרוב ל-C טרמינלי). אין כאן אזורים קבועים שונים, כמו בנוגדנים, לכל הרצפטורים יש אותו הרכב לאזור הקבוע – שרשרת הנקראת אתה. למעשה יש שני סוגים: 1. מורכב משרשרת אלפא וביתא (90% מהרצפטורים בגוף) 2. שרשרת גמא ודלתא (10% מהרצפטורים בעיקר במוקוזה).

מבחינה גנטית יש וריאביליות עצומה כמו שאנחנו מכירים מתאי B (נוגדנים). האזורים הוריאביליים הם אילו אשר מסוגלים ואחראים לזיהוי הפפטיד על גבי ה-MHC. הגנים המקודדים לרצפטור יושבים על 3 כרומוזומים – 4 שרשראות. על כרומוזום אחד יש גנים לשתי שרשראות שונות – אלפא ודלתא. (בתוך קטע לקידוד אלפא קיים הקטע לקידוד דלתא), שרשרת ביתא על כרומוזום אחר ושרשרת גמא על כרומוזום שלישי. כמו שצינו מקודם, תא T יכול לבטא או אלפא וביתא או גמא ודלתא.

עמוד 206 - נתחיל מהפחות מסובך: שרשרת ביתא – דומה לשרשרת הכבדה – יש 3 מקטעים שונים שצירופים שונים שלהם ירכיב את החלק הוריאבילי של השרשרת. גם פה אנו מזהים רצף תחל (leader sequence), אזור V של גנים, אזור J ואזור D. בקביעת האזור המשתנה יש שני תהליכי רה-ארגון. קודם J-D ואחר כך DJ-V.

שרשרת אלפא – יש לה רק V ו-J כמו השרשראות הקלות. V עובר רה-ארגון ל-J, כל הגנים לדלתא נזרקים, וכך מתקבל אלפא או דלתא.

Rag 1/2 הם הגנים האחראיים לחיתוך במקומות הנכונים, כמו בתאי B בדיוק. מדוע בתאי T אין הפעלה גם של כרומוזומים כמו בתאי B? כנראה יש תהליך בקרה המונע את נגישות הכרומוזומים (השתקה של הכרומוזומים של תאי B ולהיפך). Rss – רצף מזהה על ידי האנזימים שמבצעים חיתוך, צמודים לכל אזור גנים. גם פה, כמו בתאי B, יש הוספת נוקליאוטידים להגדלת השונות בין הרצפטורים השונים של תאי T. בתאי B יש מוטציות סומאטיות המגבירות את האפיניות ואת הספציפיות לעומת תאי T. בתאי T לא מתקיימות מוטציות סומאטיות, ואז תהיה בעיה של אנטיגן עצמי, ותהיה סכנה לתאי הגוף (מחלות אוטואימוניות).

תאי T יוצאים מהתימוס, צריכים הצגת אנטיגן על פני MHC. הם מסוגלים לזהות אנטיגן רק אם הוא עבר עיבוד והפך להיות חלבון קצר, אשר נדגם על ידי מולקולות בכל תא ותא בגוף, המוצג כלפי חוץ התא – דוגמות גם חלבונים עצמיים, כחלק ממחלות אוטואימוניות. כל תא בגוף מכיל מולקולות MHC המציגות את הפפטידים (חלבונים ויראליים, תאים סרטניים, פרוזיטים, חיידקים), תאי T להם רצפטור ספציפיים, הזורמים חופשי במחזור הדם והלימפה, סורקים את התאים עמם הם נפגשים ונקשרים במקרה של זיהוי. אם יש "זיהוי" על ידי תאי ה-T, מוביל לקישור הנובע מאפיניות גבוהה. DC הם תאי APC אולטימוטיבים, הם בעלי יכולת פגוציטוזה ואנדוציטוזה, מכילים הרבה מאד MHC על הממבראנה, בעלי יכולת ליטית ומנגנונים נוספים של פירוק חלבונים (על מנת שיתאפשר להציג פפטידים קצרים על פני הממבראנה). תאי APC נוספים הם תאי B, התלויים בתאי T_H – תאי T ספציפי הנקשר אל הנוגדן (רצפטור) עם הליגנד, ותחילת הפרשת ציטוקינים להגברת עוצמת התגובה, תאים משלימים אחד לשני. תאי APC נוסף הוא MQ. תאים המפרישים ציטוקינים בעצמם, פגוציטוזה פחות ספציפית, אך החשיבות היא היכולת לעצור את הגידול של החיידק (בקטריוסטטי), להציג על גבי ה-APC פפטידים זיהוי על ידי T_H ולאחר הפרשת ציטוקינים מתאי T_H שיפעול של המאקרופגים לבקטריוצידים.

MHC – קיימות שתי קבוצות, בכלל הגוף. (20-70 אללים לכל קבוצת חלבונים – פולימורפים). יש שונות חד משמעית בין פרטים באוכלוסייה לגבי הרכב ה-MHC על פני הממבראנות של התאים. דמיון יהיה בין אחים, דמיון רב יותר בין תאומים (עד זהות מלאה בתאומים זהים). לכן יש בעיות בהשתלות, MHC השונה מה-MHC של הגוף יוביל להפעלת מערכת החיסון ולהרס של הרקמות, זהו סיגנל אנטיגני חריף מאד.

שתי הקבוצות הן:

- MHC 1 – יש 3 חלבונים שונים קלאסיים.

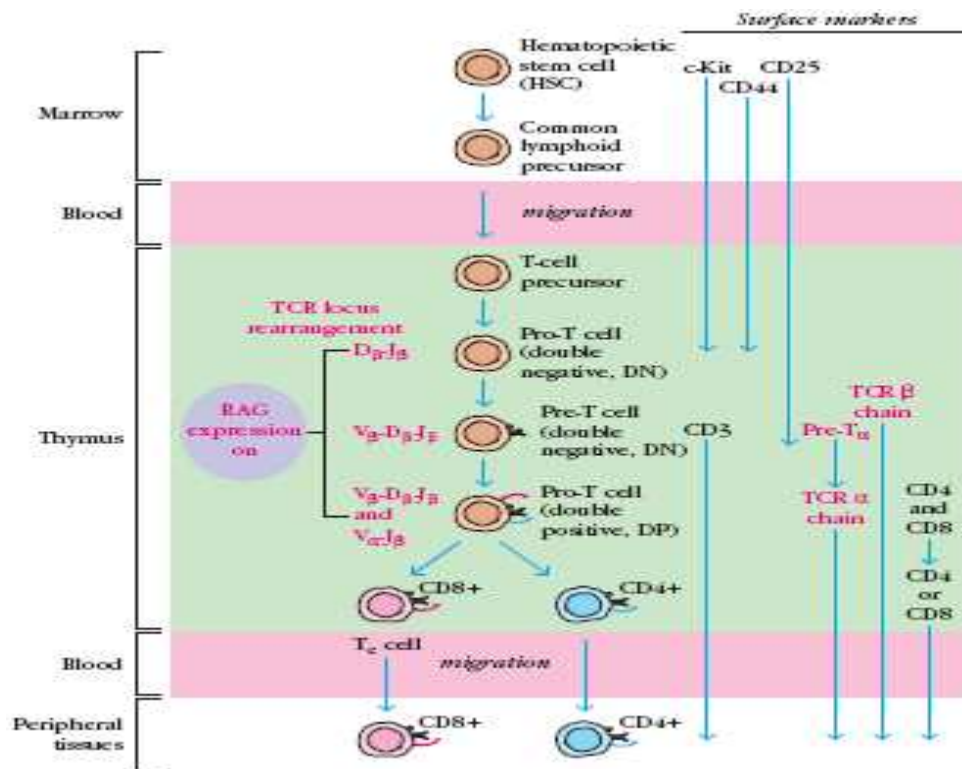
- MHC 2 – גם כן 3 חלבונים.

הגנים ל-6 החלבונים נמצאים בתאחיזה על אותו כרומוזום (לכל חלבון יש 70 אללים באוכלוסייה), ולכן סך הכל על שני הכרומוזומים יש 12 חלבונים פוטנציאליים, השונים זה מזה ובכך יש יכולת התמודדות עם מוטציות המתרחשות על גבי הפתוגן.

MHC 1 – נמצאים על פני כל התאים בגוף, לעומתם לתאים מסוימים יש גם תאי MHC 2, והם רק ה-APC שדברנו עליהם. תאי T ציטוטקסיים (CD8) יזהו MHC 1, תאי T עזר (CD4) יזהו MHC 2. רק זיהוי ועיבוד של אנטיגנים יוביל להפעלת תאי T עזר, שחרור ציטוקינים והפעלת מערכת החיסון. בצמוד לכל TCR יש קומפלקס חלבוני בשם CD3 שתפקידם להמשיך את העברת הסיגנל, לאחר זיהוי MHC עם פפטיד.

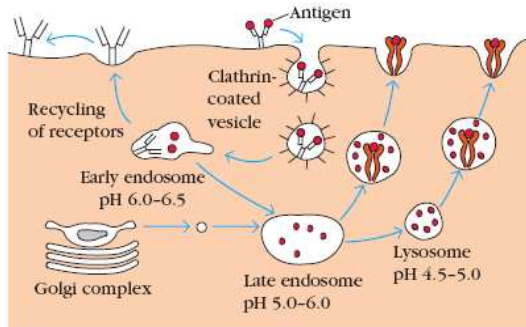
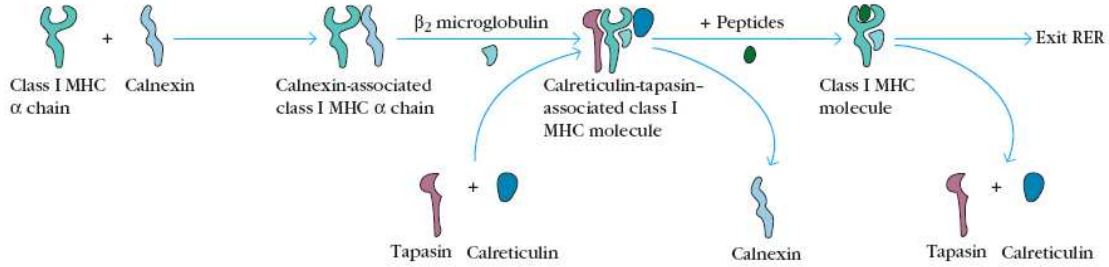
תהליך ההבשלה:

תאי ה-T יוצאים ממח העצמות ללא שום סמן, ועוברים אל התימוס. שם מתרחשת ההבשלה, ולאחר תהליכי ארגון מחדש יוצא תא T בעל רצפטור ספציפי לאנטיגן זר (ולא עצמי).



שלב של סלקציה חיובית מתחיל, ורק תאים בעלי יכולת זיהוי של MHC (נקרא MHC restriction) ימשיכו תהליכי התבגרות, כל השאר יפורקו. בשלב הבא ישנה סלקציה שלילית, תאים אשר יזהו פפטידים עצמיים (התימוס מכיל חתך רחב של פפטידים/אנטיגנים עצמיים) יקבלו סיגנל לעבור אפופטוזיס.

MHC I – מבוטא בכל התאים המגורענים בגוף, חוץ מתאי זרע על מנת למנוע דחייה על ידי הביצית, מעט מאוד בתאי כבד ותאי עצב.



MHC II – גם כן מסוננת ב-RER. יש אבטחת איכות שרק פפטידים מבחון (אקסוגנים) יוכלו להקשר ולהיות מוצגים כלפי חוץ לתאים ספציפיים (מאקרופגים, DC, תאי B – דרך הנוגדן). נוגדן על גבי תא B, קושר אנטיגן ובאנדוציטוזה מוכנס אל תוך התא, ליצירת

אנדוזום. בהמשך יש הצמדות וקישור לליזוזום ופירוק – על ידי אנזימים, סביבה חומצית (מהווה גורם בקטריוסטי). ה-APC עשירים באנזימים מיוחדים שלא פעילים באחרים, להשגת חיתוך איכותי ומהיר

יותר. ה-MHC II צריך להגיע אל הליזוזום על מנת

לדגום, מה-ER. בדרך הוא עלול לדגום

חלבונים/פפטידים אחרים. כדי למנוע את זה יש

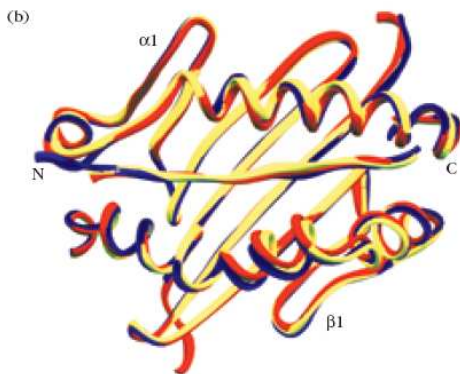
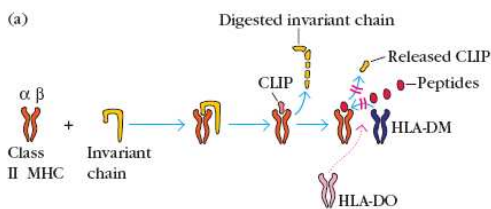
חסימה על ידי מולקולה ספציפית בשם invariant

chain או Ii (זהה לכל התת-מבנים השונים). מבנים גדולים יוצאים מה-ER אל הליזוזום ועוברים איחוי.

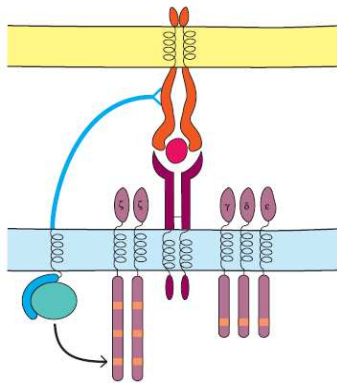
ה-Ii עובר פירוק ב-pH חומצי, ורק חלק קטן ממנו נשאר (בשם clip). החלק שנשאר מוצא החוצה על ידי Dm (מולקולה דומה ל-MHC המסוננת על פי

גן מהאזור הגנטי של MHC), והעמסת הפפטידים מבוצעת על ידי Do, שהיא גם כן מולקולה דומה ל-

MHC.



הצד של תא ה-T:



רצפטור עם שרשרת α - β , המעביר סיגנל לתוך התא, להפעלתו. קיים קומפלקס CD3 הצמוד לרצפטור. 6 מולקולות שונות הזוהות בכל תאי ה-T. לכל מולקולה יש חלק ציטופלסמתי שמכיל סדרה של רצפים אשר מסוגלים לעבור פוספורילציה שהוא תחילתו של תהליך סיגנלינג – רצפים אליו נקראים ITAM. הסיגנל בעצם מועבר בעצם על ידי CD3 ולא על ידי הרצפטור. לעיתים יש שפעול נוסף על ידי הזרוע CD4/8, הנקשרת לאזור הקבוע של ה-MHC.

ה-CD4/8 coreceptor גורם להפעלת פוספו-קיאזא הגורם לפוספורילציה של השיירים הממבראנליים של קומפלקס CD3, שינוי מבני של הממבראנה, המוביל להתקרבות של הקומפלקסים השונים, פוספורילציות נוספות שבסופן יש כניסת פקטורי תעתוק אל הגרעין ואקטיבציה של התא, כלומר ייצור מוגבר של שתי מולקולות: ציטוקין IL-2 (פקטור הגדילה של תאי T), רצפטור IL-2R לקישור אל פקטור הגדילה. כתוצאה מכך יש חלוקה מוגברת של תאי T ספציפי. Th מייצרים הרבה יותר ציטוקינים מאשר רצפטורים, וכך הם בעצם מהווים עזרה לתאי Tc. גם תאי Tc מייצרים ציטוקינים אבל מעט מאד. תאי T צריכים סיגנל נוסף המתקבל מתאים דנדריטים, שבלעדיו הם לא יהיו אפקטיביים (מצב משותק או מצב של anergy). סיגנל זה הוא costimulator, והמנגנון מובא באיור:

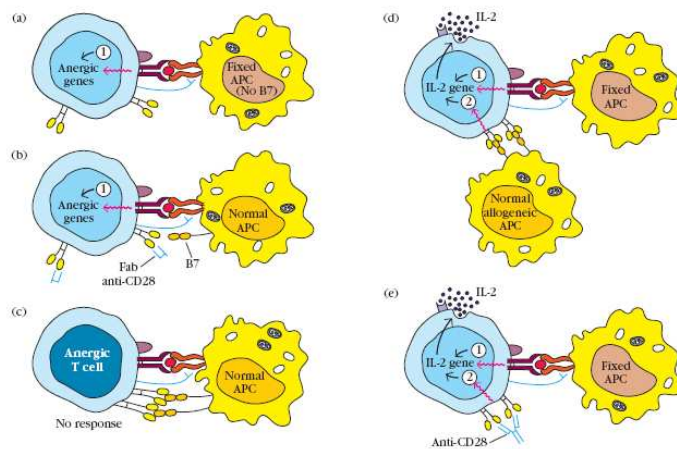


FIGURE 10-15 Experimental demonstration of clonal anergy versus clonal expansion. (a,b) Only signal 1 is generated when resting T_H cells are incubated with glutaraldehyde-fixed antigen-presenting cells (APCs) or with normal APCs in the presence of the Fab portion of anti-CD28. (c) The resulting anergic T cells cannot respond to normal APCs. (d,e) In the presence of normal allogeneic APCs or anti-CD28, both of which produce the co-stimulatory signal 2, T cells are activated by fixed APCs.

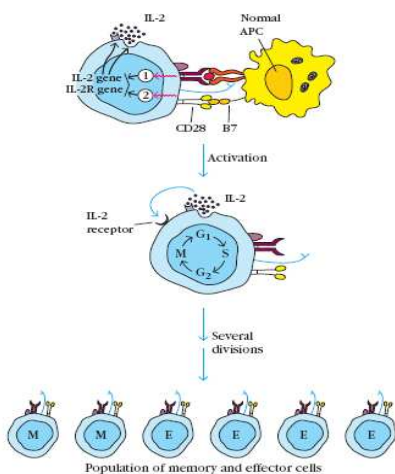
תאי B ו-MC יבטאו costimulator רק לאחר קישור לאנטיגן, ולא לפני DC מבטא כל הזמן, ולכן הם ה-APC האולטימטיביים.

3.1.2007

הנוגדנים בתאי B מזהים כל אנטיגן – חלבון, שומן, פחמימה, חומר סינתטי. תאי T מזהים אך ורק חלבונים ויותר נכון פפטידים המרכיבים חלבון. על מנת ליצור חיסון לפתוגן שעטוף בסוכרים, אנו צריכים לעורר תגובה גם של תאי T על מנת להפריש ציטוקינים ושפעול של כל מערכת החיסון, ניתן לעשות זאת על ידי קישור של פתוגן מומת או מוחלש אל חלבונים הניתנים לזיהוי על ידי תאי T ותאי B. אקטיבציה של תאי T:

תאי T צריכים לקבל שני סיגנלים, אם חסר אחד הסיגנלים התא יעבור למצב anergy, והוא לא יבוטא או אפילו יעבור אפופטוזיס. הסיגנל הראשון הוא של CD4 ו-TCR בנוסף אליו על מנת שהאקטיבציה תמומש יש צורך בקו-סטימולטור B7. הוא נמצא על גבי ה-APC ולרוב על DC. במצב שיש את שני הסיגנלים התא יעבור אקטיבציה מלאה יתחלק מהר מאוד (עד 5 פעמים ביום), יבטא מספיק IL-2 ורצפטור מתאים, אשר מסוגל לזהות אנטיגן זר ולפעול כנגדו. הצורך החזק בשני סיגנלים מהווה בקרה ובנוסף מנגנון לסילוק תאי T המגיבים כנגד אנטיגנים עצמיים – סלקציה נוספת. יש הרבה תאים שיכולים להציג על גבי MHC2 חלבונים, ולכן במקרה של זיהוי של החלבונים על ידי תאי ה-T שמוצגים ולא על ידי APC התא ייכנס למצב anergy.

MC יהפוך להיות APC כאשר הוא נקשר לפתוגן על ידי אופסונינים, רצפטורים, PAMP אשר



מתחילים אקטיבציה חלקית שלו (ביטוי MHC2 ללא ייצור קו-סטימולטור B7, לא בקטריוצידי או מייצר ציטוקינים), ואקטיבציה מלאה על ידי ציטוקינים. כלומר שיטת העבודה היא שמאקרופאג יציג חלבון על MHC לתא T אשר ייצר ציטוקין ספציפי לשפעול של המאקרופאג.

תאי זיכרון לא צריכים סיגנלים חזקים כל כך ויכולים לדחוף לאקטיבציה במהירות גדולה יותר.

B7 היא המולקולה אשר גורמת גם להפסקת הפעילות של תאי T.

יש זיהוי שלה על גבי תאי T שעברו כבר אקטיבציה, על ידי

מולקולת CTLA4, וגורם להפסקת הפעילות של תאי T, ואף להרג התא. עיכוב והפסקת הפעילות –

מתרחש כיומיים שלושה לאחר השפעול. אם עדין יש אנטיגן בגוף תאי T נאיביים יופעלו והתגובה תמשך.

השוואה של תאי APC שונים:

	Dendritic cell	Macrophage		B Lymphocyte	
Antigen uptake	Endocytosis Phagocytosis (by Langerhans cells)	Phagocytosis	Phagocytosis	Receptor-mediated endocytosis	Receptor-mediated endocytosis
Class II MHC expression	Constitutive (+++)	Inducible (-)	Inducible (++)	Constitutive (++)	Constitutive (+++)
Co-stimulatory activity	Constitutive B7 (+++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)
T-cell activation	Naive T cells Effector T cells Memory T cells	(-)	Effector T cells Memory T cells	Effector T cells Memory T cells	Naive T cells Effector T cells Memory T cells

FIGURE 10-18 Differences in the properties of professional antigen-presenting cells affect their ability to present antigen and induce T-cell activation. Note that activation of effector and memory T cells does not require the co-stimulatory B7 molecule.

ציטוקינים

מחולקים לתת-קבוצות על פי התפקיד שלהם.

קבוצה ראשונה – ציטוקינים המאטופואטיים – מיוצרים באופן קבוע.

קבוצה שנייה היא קבוצה שמבצעת אקטיבציה של תאים, אחראיים באופן ספציפי להפעלת תא. מיוצרים רק כאשר יש סיגנל אשר מפעיל את מערכת החיסון. משפחה גדולה מאד.

קבוצה שלישית – פקטורי גדילה. יש כאילו שאחראים לפרוליפרציה של תאים.

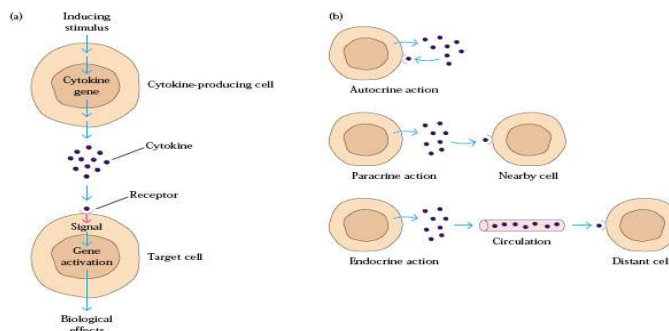
קבוצה רביעית – chemokines – קבוצה גדולה מאד שתפקידם לגרום לכימוטקסיס של תאים ממקום למקום. מופעלים בדרך כלל מאקטיבציה (הנדידה מכוונת לאתר מטרה מסוים), כמו שאר הציטוקינים פועלים רק על תאים עם רצפטורים מתאימים. לקבוצה זו יש תפקיד חשוב מאד בתהליך אינפלמציה – כמות גדולה שלהם יכול להוביל לאינפלמציה מקומית (נזק גדול במחלות אוטואימוניות).

קבוצה חמישית – קבוצה מורכבת, ציטוקינים שאחראים על הגנה בפני וירוסים (אינטרפרון α β לדוגמא). יש ציטוקינים שמסוגלים להוביל לאפופטוזיס.

ציטוקינים מזכירים הורמונים באופן פעילותם, אך שוני גדול הוא באתר הסינתזה שלהם. זמן מחצית החיים של ציטוקינים קצר יותר, כמו כן mRNA שלהם בעל אורך חיים קצר יותר.

ציטוקינים פועלים במספר דרכים:

1. התא שמפריש אותם הוא התא שמגיב אליהם.
2. התא שמייצר אותם משפיע על תאים אחרים.
3. בניגוד להורמונים (אנדוקרינים), קצרי חיים ופועלים על התאים בסביבה בה הם מופרשים.



בשנות ה-70 גילו כי יש שתי אוכלוסיות של Th: סוג 1 וסוג 2. ההבדל ביניהם הוא הרפרטואר של ציטוקינים המופרשים, ובכך הזרוע האימונית שעליה הם משפיעים. חלקם הגדול של הציטוקינים משותף לשניהם, אך סוג 1 מייצר: IL2, IFN γ , TNF β . וסוג 2: IL4, IL5, IL10, IL13. סוג 1 שולט בתגובה החיסונית התאית (cell-mediated) וגורם לאינפלמציה, הוא הכרחי וחשוב לתאי CD8, פעילות מאקרופגים (פועלים נגד פתוגנים, והפיכה מבקטריו-סטטי לבקטריו-צידי), NK, APC (ביטוי יותר MHC2), הרג תאי מטרה על ידי Tc. TNF β גורם לאינפלמציה מאד קשה, גורם לאפופטוזיס חריף, מפעיל MC להפרשת ציטוקינים, מעורב במטבוליזם של שומנים וקרישה. ציטוקינים של סוג 2 מעורבים בהבשלה והתבגרות של תאי B, איאוזינופילים, הפעלה של תאי must. כלומר מפעיל את הזרוע ההומוראלית. IL4 מעורב ב-class switching.

Interleukin 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, endothelial cells, epithelial cells	Vasculature (inflammation); hypothalamus (fever); liver (induction of acute phase proteins)
Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)	Macrophages	Vasculature (inflammation); liver (induction of acute phase proteins); loss of muscle, body fat (cachexia); induction of death in many cell types; neutrophil activation
Interleukin 12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells; influences adaptive immunity (promotes T μ 1 subset)
Interleukin 6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells	Liver (induces acute phase proteins); influences adaptive immunity (proliferation and antibody secretion of B cell lineage)
Interferon α (IFN- α) (This is a family of molecules)	Macrophages	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
Interferon β (IFN- β)	Fibroblasts	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
SOME CYTOKINES OF ADAPTIVE IMMUNITY		
Interleukin 2 (IL-2)	T cells	T-cell proliferation; can promote AICD. NK cell activation and proliferation; B-cell proliferation
Interleukin 4 (IL-4)	T μ 2 cells; mast cells	Promotes T μ 2 differentiation; isotype switch to IgE
Interleukin 5 (IL-5)	T μ 2 cells	Eosinophil activation and generation
Interleukin 25 (IL-25)	Unknown	Induces secretion of T μ 2 cytokine profile
Transforming growth factor β (TGF- β)	T cells, macrophages, other cell types	Inhibits T-cell proliferation and effector functions; inhibits B-cell proliferation; promotes isotype switch to IgE; inhibits macrophages
Interferon γ (IFN- γ)	T μ 1 cells; CD8 ⁺ cells; NK cells	Activates macrophages; increases expression MHC class I and class II molecules; increases antigen presentation

תאי T_{H0} – תא תמים לפני שהפך להיות מסוג 1 או 2, והוא מנותב לכל סוג על פי תנאים מסוימים: אם יש נוכחות חיידק נרצה סוג 2 לייצור נוגדנים, אך אם יש וירוס היינו רוצים סוג 1 כנגדו. אם מתקבלת "החלטה" לא נכונה, חיידק הנבלע על ידי מאקרופאג, והוא לא מסוגל להרוג אותו עד שיהפוך להיות בקטריו-צידי, כלומר צריך ציטוקינים של סוג 1 להפעלת המאקרופאג, אך אם סוג 2 מופעל במקום התגובה לא תתאים ויהיה נזק גדול מאוד (שחפת כרונית או צרעת כרונית לדוגמא מופיעות אצל אנשים שיש להם בעיה בהפעלת הסוג הנכון).

7.1.2007

הרצאה 12

ציטוקין GM-CSF – פקטור של הימופוטואזה - לא ספציפי לתא T סוג 1, אלא מופיע גם בסוג 2.

IL-2	+	-	
IFN- γ	++	-	אחראים על MC – שיפעול והגברת אקטיבציה,
TNF- β	++	-	וכמו כן אחראים על ייצור מוגבר שלהם.
GM-CSF	++	+	
IL-3	++	++	ציטוקין IL3 – מיוצר על ידי שתי האוכלוסיות,
IL-4	-	++	גם משתתף בהימופוטואזה של תאים.
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	++	-

תאים נוספים המשתתפים בתגובת המתווכת על ידי תאים.

תגובה חיסונית על ידי תאים כנגד תאים. הגדרה לא מדויקת, אבל...

תאי CD8, NK, MC, נטורופילים, איאוזינופילים – מסוגלים להרוג תאים פגועים.

1. תאי CD8 – יכולים להיות תאים נאיביים, תאים אפקטוריים לאחר אקטיבציה או יכולים להיות תאי

זיכרון (אשר יכולים לעבור לתא אפקטורי). תא אפקטורי הוא תא שעבר אקטיבציה, לאחר מכן

דיפרנציאציה ומעתה הוא תא עם יכולות שונות שלא היו לא קוד (הפיכתו לציטוטוקסי). האקטיבציה

שלהם דורשים MHC1 המציג אנטיגן, שסונתז ועבר processing בתוך התא, רק אז באמצעות TCR

והקו-רצפטור CD8, בנוכחות adhesion molecules (CD2, LFA3) על תאי T ואחרים על תאים

אחרים), מוגברת האפניות בין תא ה-T וה-MHC ומתקבל סיגנל לשפעול תא T ולהרג התא הפגוע.

האקטיבציה של תאים נאיביים (תהליך פריימינג), שונה מאקטיבציה של תאי זיכרון. תאים נאיביים

חייבים לקבל שני סיגנלים: אנטיגן וקו-סטימולטור. אך יש בעיה שאין נוכחות של קו-סטימולטור (הם

לא APC אמיתיים), בנוסף צריך מקור של IL2, שהמקור שלו הוא תאי Th, כלומר במקביל

לאקטיבציה של תא ציטוטוקסי צריך הפעלה של תא Th. היום ידוע כי DC מסוגלים להציג אנטיגנים

שחודרים מבחוץ גם על-class 1 וגם על-class 2, מונח הנקרא cross presentation, ובכך מתקבל

הסיגנל הנדרש. מהרס של תאים (סרטניים או מודבקים בוירוס) מופרשים חומרים הגורמים ל-DC

להיות יעילים יותר לפעילות במסלול

class 1 (שהוא לא הקלאסי עבורם)

ובכך ניתן פתרון לחוסר בקו-

סטימולטור. במצב זה התקבל תא

ציטוטוקסי פעיל ואפקטיבי (CTL).

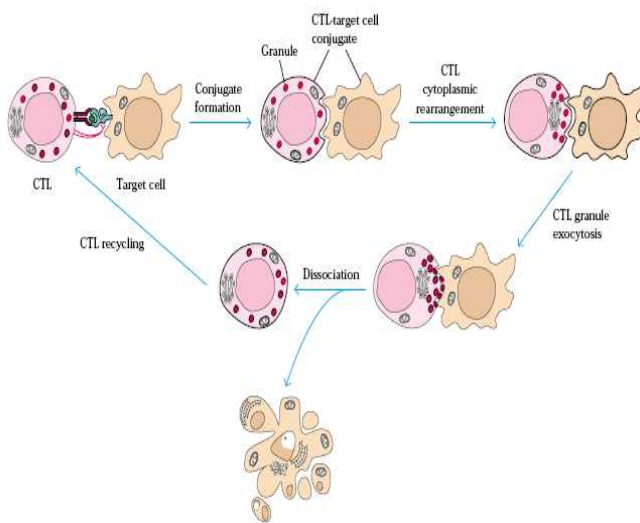
כאשר יש מפגש עם תא המטרה, התא

הפגוע, מתרחש תהליך של תנועת

גראנולות לכיוון תא המטרה (בתוך

תא ה-T), מתרחש תהליך אקוזיטוזה

(תלוי ביוני קלציום – דרישה



לאנרגיה) ופריקת הגראנולות אל תוך התא הפגוע ותחילת תהליך הדומה לאפופטוזיס – חיתוך דנא בין

השאר, דבר המונע השתלבות של הדנא מחדש בתא אחר. התהליך נמשך כ-4 שעות בלבד. תהליך ההרג

מדויק ומוכוון תר מטרה אחד בלבד, בתום התהליך תא T יכול להמשיך לפעול על תאים פגועים אחרים.

תאי ה-T גורמים לתהליך האפופטוזיס על ידי שחרור של ליגנד FASL אשר נקשר ל-FAS ובעצם זהו

הסיגנל עבור התא לעבור מוות עצמי. תאי T הם בעלי משך חיים קצר, לעומת תאי T זיכרון אשר חיים

לאורך משך זמן ארוך הרבה יותר, ולא צריכים סיגנל 2 לאקטיבציה, ובנוסף מגיבים מאד מהר.

3. תאי NK – שייכים למערכת החיסון הטבעית, אין להם רצפטור ספציפי, הם לא יוצרים תאי זיכרון. עד היום לא ברור מה הם מזהים. הם תאים אשר מסתובבים בגוף, בעלי הרבה מאד גראנולות, ופועלים כמו תאי T ציטוטוקסיים (אנזימים, FASL, פרופורנינים). ידוע כי הם- NK מקבלים סיגנלים לאקטיבציה ודיכוי (דומיננטי יותר מסיגנל לאקטיבציה – צריך להיות יותר מסיגנל אקטיבציה אחד), ומסוגלים להקשר ל-MHC בכמויות קטנות. בעלי סדרת רצפטורים ל-MHC ששונים. מנגנון נוסף לפעילותם הוא ADCC – antibody dependent cell cytotoxicity. זיהוי של תא המטרה באמצעות נוגדן. מנגנון זה זהה גם ל-MC, איאוזינופילים, ניטרופילים – לכל אלו יש FcR, כאשר קישור לנוגדן יגרום להפעלתם וקבלת תאים אפקטוריים, כל עוד לא היה סיגנל עיכוב כלשהו. NK יותר מדויקים וספציפיים מאשר שאר התאים. חוסר הספציפיות מתבטאת בהפרשת חומרים לסביבת תא המטרה, וכך יש גם פגיעה בתאים שכנים, ותגובת אינפלמציה רחבה יותר. NK פחות יעילים מאשר תאי T, הם בעלי ציטוטוקסיות נמוכה יותר – כשר בוחנים פרמטר זה במבחנה, מדובר על 6-8 שעות להרג התא, לעומת 4 שעות בלבד.

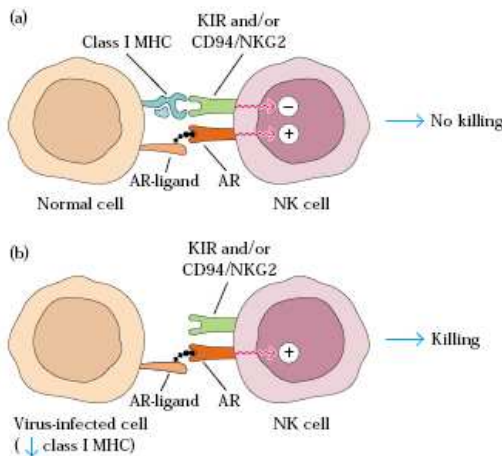


FIGURE 14-14 Opposing-signals model of how cytotoxic activity of NK cells is restricted to altered self-cells. An activation receptor (AR) on NK cells interacts with its ligand on normal and altered self-cells, inducing an activation signal that results in killing. However, engagement of inhibitory NK cell receptors such as KIR and CD94/NKG2 by class I MHC molecules delivers an inhibitory signal that counteracts the activation signal. Expression of class I molecules on normal cells thus prevents their destruction by NK cells. Because class I expression is often decreased on altered self-cells, the killing signal predominates, leading to their destruction.

21.01.2007

הרצאה 13

אקטיבציה של תאי B – פרק 11.

תאי T	תאי B
מזוהה פפטידים בלבד	מזוהה כל חומר
צריך APC	לא צריך APC
צריך processing	אין צורך ב-processing
אין חשיבות גבוהה למבנה מרחבי	יש חשיבות גבוהה למבנה מרחבי

Hapten - החלק הקטן ביותר שנקשר לנוגדן. הוא יכול להיות קשור למולקולה גדולה יותר, אשר נושאת בעצמה מספר Haptens נוספים.

אנו מחלקים אנטיגנים המזוהים על ידי תאי B ל-3 קבוצות :

1. T_D – רוב האנטיגנים. בשביל שתהיה תגובה של נוגדנים כנגדם, חייבת להתרחש הפעלת תאי T. כלומר אנטיגנים שלפחות קטע אחד הוא חלבוני (processing והצגתו לתאי T).
 ה-Hapten חייב להיות קשור למולקולה חלבונית או מכילה מקטע חלבוני. ללא הפעלת תאי T לא תהיה הפרשת ציטוקינים, וגם אם תא B יכול לזהות את האנטיגן, לא תתרחש אקטיבציה מפני שאין ציטוקינים. תא B נקשר אל האנטיגן, אנדוציטוזה אל תוך התא, חיתוך של החלבון והצגתו לסביבה = תאי T_{H2} אשר עוברים אקטיבציה (אם אלו תאים נאיביים אז מתרחש כל המסלול כולל שני הסיגנלים החשובים), הפרשת IL4, IL5 ומתקבלים תאי B אפקטוריים המפרישים כמויות אדירות של נוגדנים. הופעת הציטוקינים גורמת ל-class switching, ומעבר מ-IgM ל-IgG ו-IgA, כלומר קבלת נוגדנים שניוניים – טווח פעילות רחב יותר (מעיים, ריאות...).
2. T_{I1} – מפעילים תאי B ללא תלות בתאי T. מסוגלים להפעיל תאי B באופן ישיר. הם מיטוגנים, כלומר גורמים למיטוזה רחבת היקף. מולקולות LPS מפעילות תאי B, יוצרות סיגנל מספיק חזק לתא, ללא צורך בנוכחות ציטוקינים בריכוז גבוה. ה-LPS מפעיל גם MC (הפרשת ציטוקינים) ו-APC. מפני שמדובר על פוליסכריד, הוא מסוגל להקשר למספר נוגדנים על תא B, ומתקבל cross-linking, ומתקבל סיגנל עוד יותר חזק, שגורם לתא B לעבור אקטיבציה פוליפרציה ודפרנציאציה ללא צורך בציטוקינים. הקישור של הפוליסכריד הוא לקו-רצפטור ולא לרצפטור עצמו (CD3). במצב זה מתקבלים הרבה נוגדיני פולי-קלונלים. הנוגדנים לא עוברים class-switching, כלומר הם IgM, אין תהליך של זכרון כי אין תהליך רגיל של דפרנציאציה, יש עקיפה של השלב התלוי בציטוקינים, אשר לוקחים חלק ביצירת תאי הזיכרון. כמו גם בתהליך ה-class-switching.
3. T_{I2} – גם כן מפעילים תאי B ללא תלות בתאי T. בדרך כלל פולימרים, במבנה החוזר על עצמו. גם כן פועל ב-cross-linking. אך תהליך ספציפי לנוגדן עצמו (ולא לקו-רצפטור).

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

Cross-reaction – דמיון חלקי בין 2 אנטיגנים, כך שאותו נוגדן יזהה גם אנטיגן אחר קצת שונה (באפיניות נמוכה).

ץהליך האקטיבציה של תאי B :

תא B פוגש תא Td, וזה הסיגנל הראשון לעבור אקטיבציה. הקטע החלבוני של האנטיגן עובר processing ומוצג על ידי MHC סוג 2 לתאי T אשר וברים אקטיבציה בעצמם (הם נמצאים בצמוד לתאי B) ומתחילים לבטא CD40-ligand הנקשר לתא B CD40 ומתחיל ייצור רצפטורים לציטוקינים. שני סיגנלים מתא B נאיבי, ושני סיגנלים מתא T. ללא סיגנלים אלו אין אקטיבציה של התאים. תהליך זה מתרחש בבלוטות הלימפה, כי שם יש את הסיכוי הגבוה ביותר למפגש של תאי B ו-T. מתקבלים germinal centers, כלומר תאי פלסמה מתחילים לצאת מהבלוטה, חלקם מגיע למח העצם וגורם לייצור מוגבר של נוגדנים המופרשים בחזרה. תאי B הנמצאים בבלוטות לימפה, יעברו דיפרנציאציה ו-class switching ל-IgA (ציטוקין TGF- β גורם למעבר זה), IgE (ציטוקין IL-4), IgG (ציטוקין IFN- γ) הגורם גם להפעלת MC והמשלים (כאופסונין) – קיים סינרגיזם בין מרכיבי המערכת.