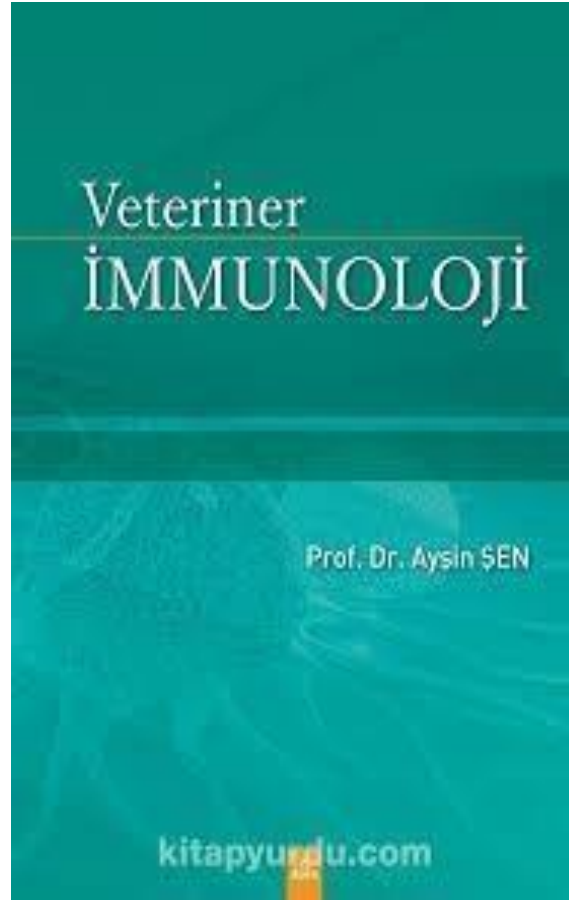


İMMUNOLOJİ

Kaynak Kitap

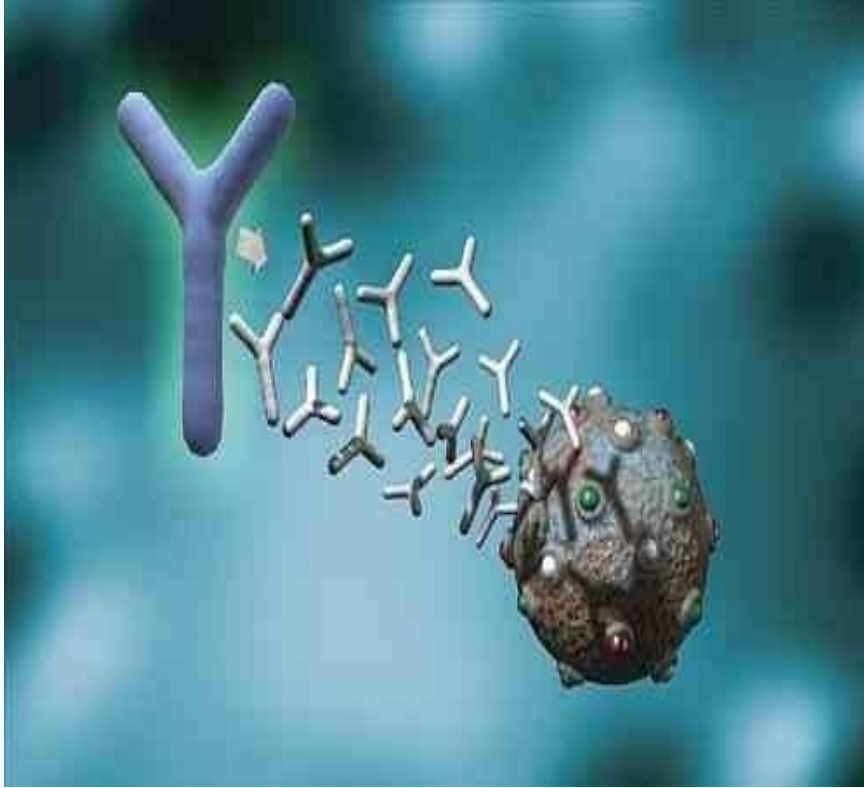


ANTİKOR-İMMUNGLOBULİNLER

Antikor

- Humoral bağışıklığın iki temel unsurundan biridir
- Kanda ve vücut sıvılarında serbest olarak, B hücre yüzeyinde “ B hücre antijen reseptörü-BCR” olarak bulunur
- Her antikor molekülü sadece bir antijen molekülü ile birleşir (anahtar- kilit) ”spesifite”

Antikor-İmmunglobulin



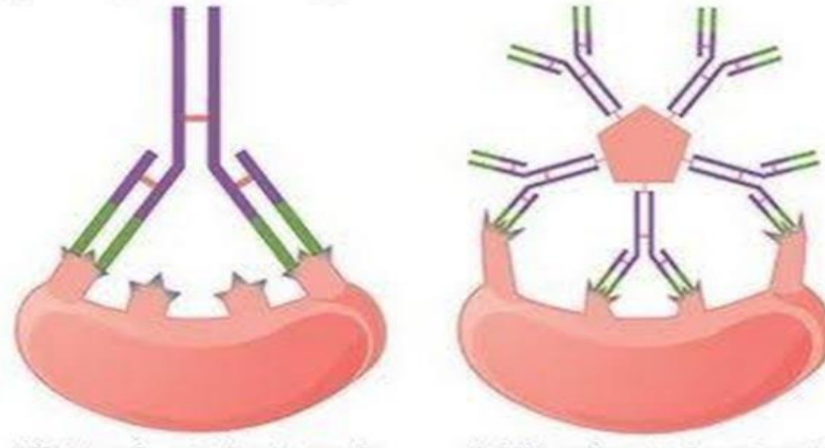
- Serum proteinleri:
elektroforezis
albumin, alfa globulin,
beta globulin ve
gamma globulin
- Antikorlar serumun
gamma globulin
fraksiyonunda yer alır
- Gamaglobulin-
immunglobulin-antikor

B lenfosit Antijen Reseptörü (BCR)

Hücreye bağlı bulunan antikolar "B lenfosit antijen reseptörü(BCR) olarak bilinirler. Çünkü B lenfositlere spesifite özelliği sağlayan antijen reseptörlerinin yapısı antikor(immunglobulin)dur.Diğer bir ifadeyle B lenfositler antijenleri yüzeylerinde taşıdıkları immunglobulinlerin yapısındaki antijen reseptörleri ile tanır ve uyarım alırlar.

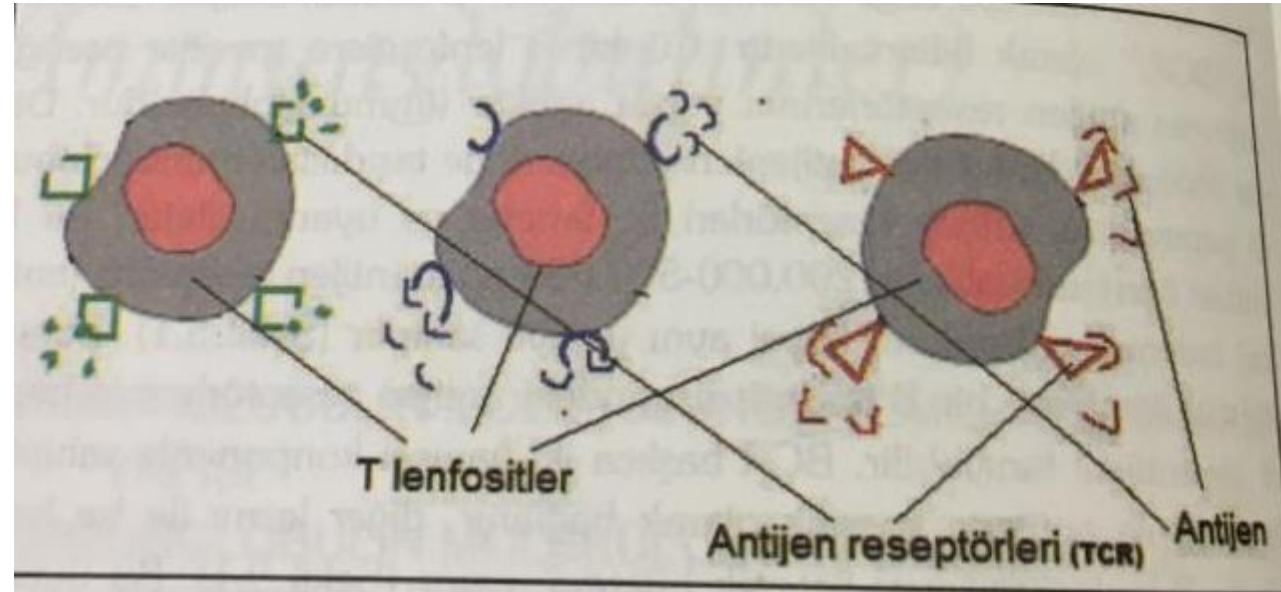
BCR başlıca iki yapısal komponente sahiptir. Bir kısmı ile antijene spesifik olarak bağlanır, diğer kısmıyla ise bağlı olduğu B lenfosite sinyal ileterek hücreyi uyarır.

(a) Affinity versus avidity



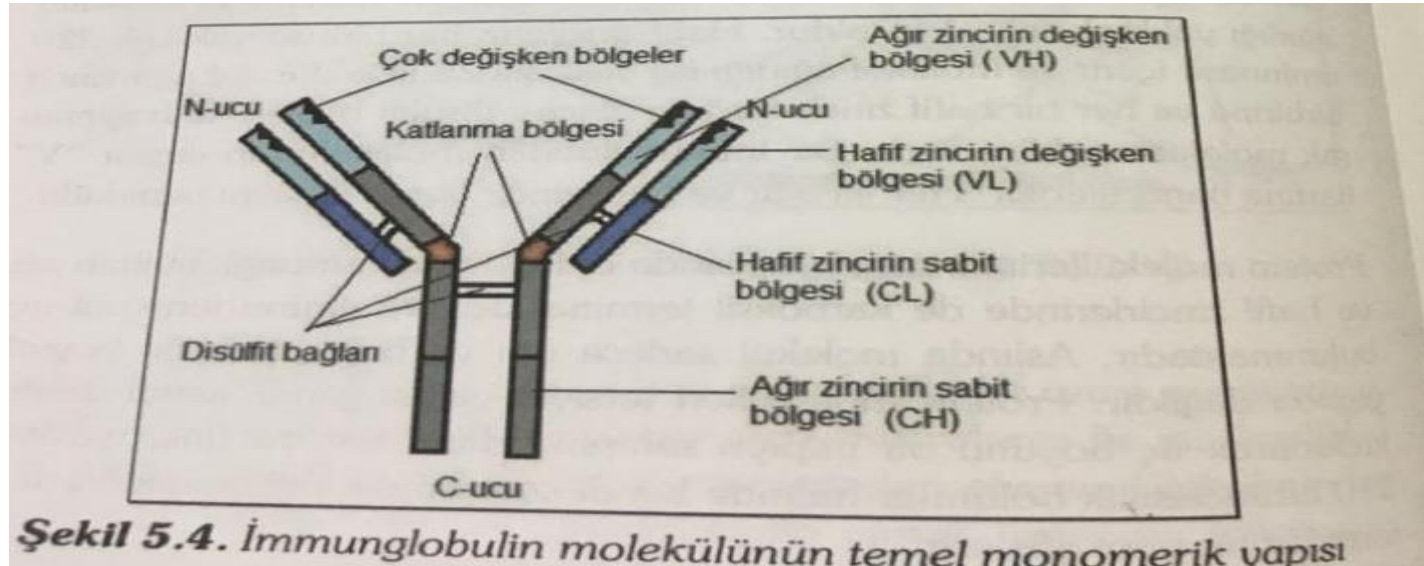
Not:

- T lenfosit antijen reseptörü "TCR": B lenfositler üzerinde bulunan antijen reseptörlerine benzer yapıda bulunurlar. Yapıları BCR ile birebir aynı olmamasına rağmen immunglobulin molekülüne çok benzerdir. Bu nedenle "immunglobulin süperfamiliyası" olarak adlandırılır



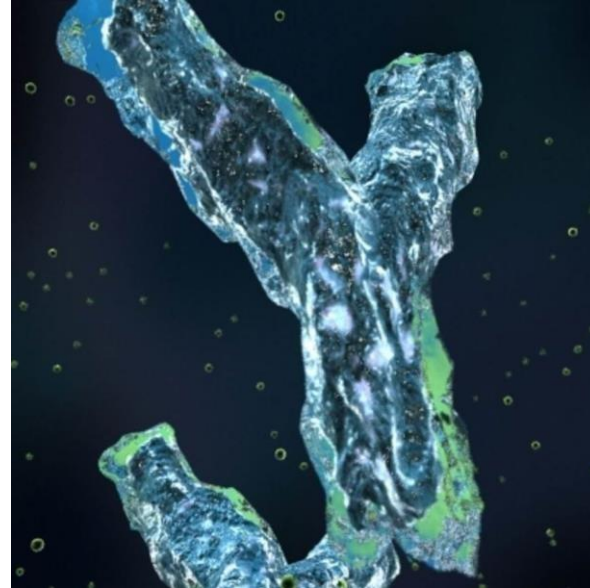
Antikor Temel Yapı

- Bir immunoglobulin molekülü iki ağır iki hafif zincir olmak üzere dört peptid zincirinden oluşmuş glikoprotein yapılı moleküllerdir.
- Bir immunoglobulinin temel yapısı **MONOMERİK YAPI** olarak isimlendirilir.



Antikor-ilmek bölgeleri

- Her bir ağır zincirde genelde üç bölgede burulma tarzındaki katlanma olayı meydana gelir ve sonuçta ilmek bölgeleri adı verilen yapılar ortaya çıkar



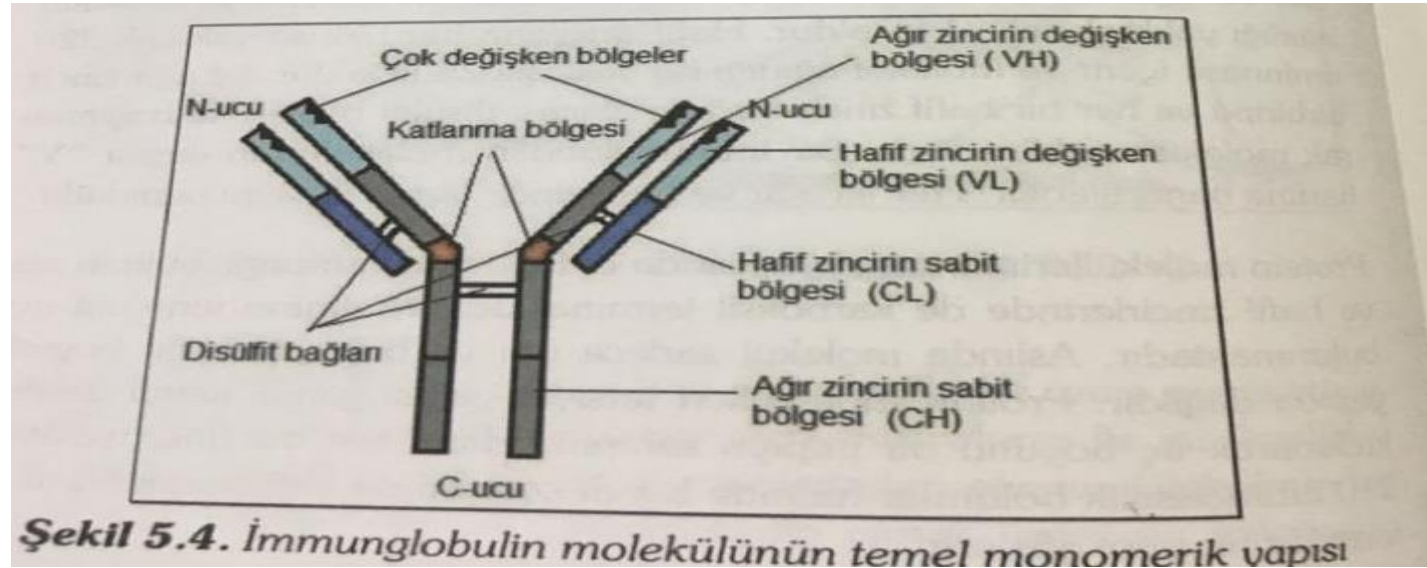
TANIMLAR

Bir immunglobulin molekülündeki ilmek bölgelerinin belli kısımlarındaki aminoasitler kolaylıkla ve sıklıkla yer değiştirip farklı bir yapıya dönüşebilirken, bir kısmında bu değişiklikler fazla sık olmaz. İşte bu değişim gösteren bölgelere **değişken(V) bölgeler** adı verilir. Değişim göstermeyen bölgelere de **Sabit(C)bölgeler** denir.

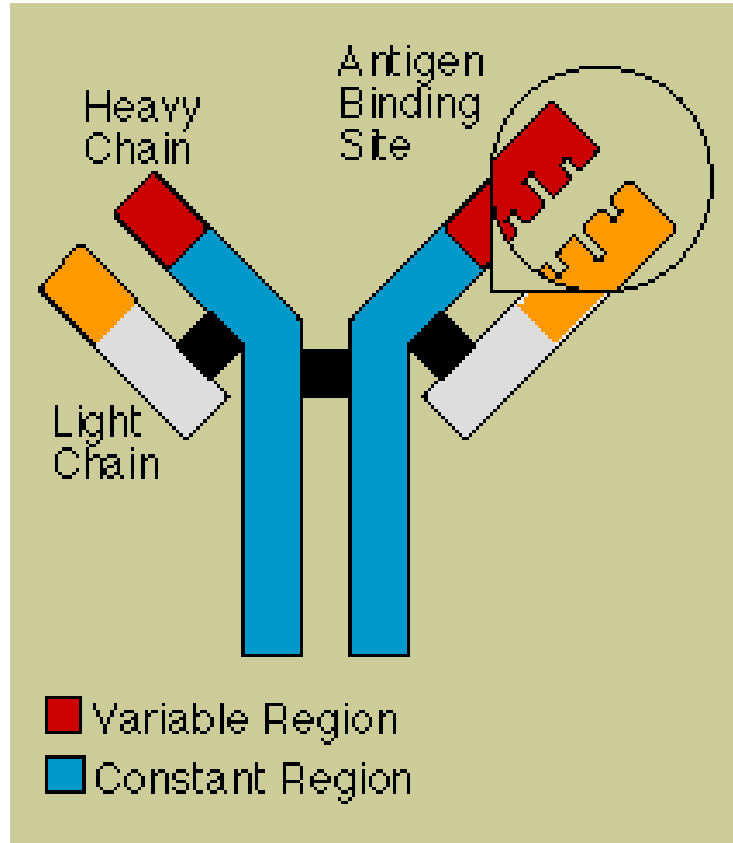
İlmeğin bölgeleri buldukları zincire ve konumlarına göre farklı isimler alır. Örneğin; ağır zincirde toplam dört ilmek bölgesi bulunur ve bu zincirin amino terminal ucundan ilk ilmek bölgesi ise "**ağır zincirin değişken bölgesi(VH)**" olarak isimlendirilir. Devamında karboksil uca doğru yer alan üç ilmek bölgesi ise **ağır zincirin sabit bölgesi (CH1, CH2, CH3)** olarak tanımlanır. Hafif zincirdeyse toplam iki adet ilmek bölgesi bulunur. **Hafif zincirin değişken bölgesi (VL)** olarak bilinir. İkinci ilmek ise **hafif zincirin sabit bölgesi(CL)** dir.

Çok değişken bölgeler

Ağır ve hafif zincirlerin değişken bölgelerindeki polipeptid zincirlerin belirli noktalarında yer alan kısa bölgeler daha fazla değişim gösterebilme özelliğindedir. Bu bölgelere “**çok değişken bölgeler(paratop)**” denir.

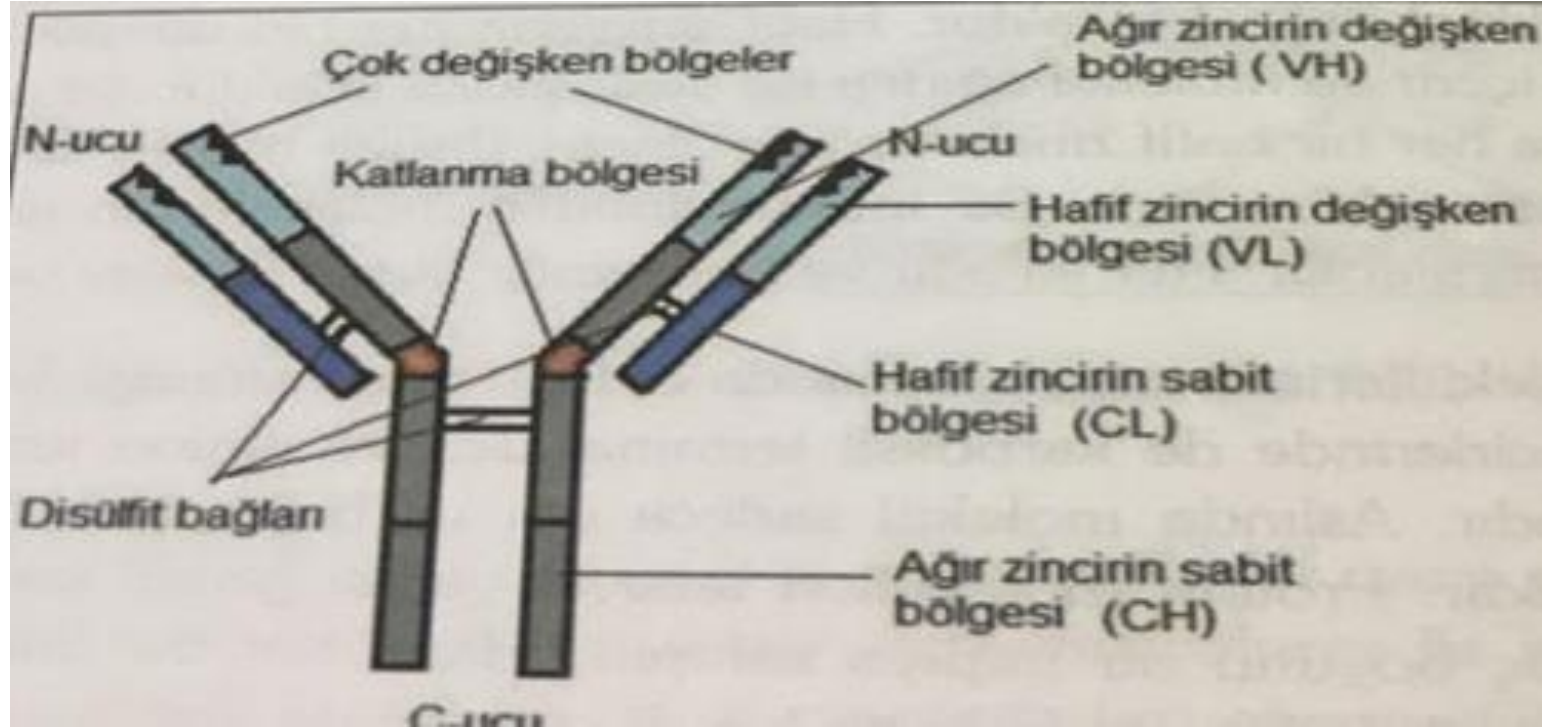


Antikor-Temel yapı

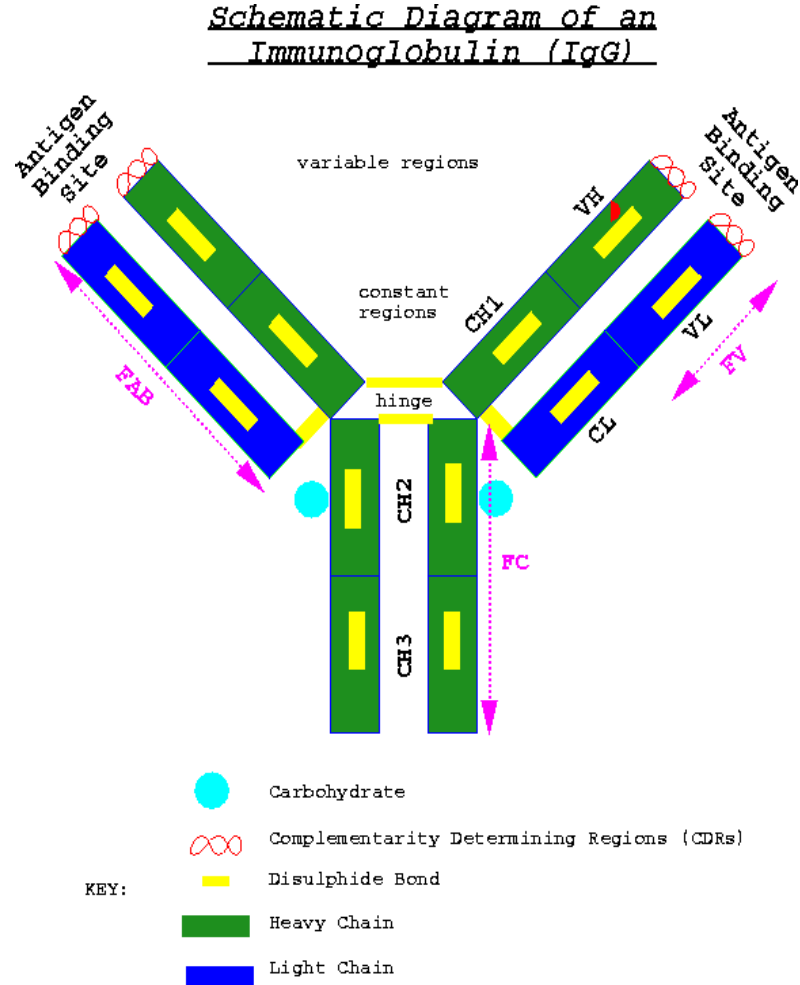


- Monomerik yapı
- Ağır zincir: 450-500 amino asit (50-60 kDa)
- Hafif zincir: 220 aminoasit (25 kDa)
- Sabit bölge
- Değişken bölge
- Çok değişken bölge
- S-S (disülfid) bağları

Antikor



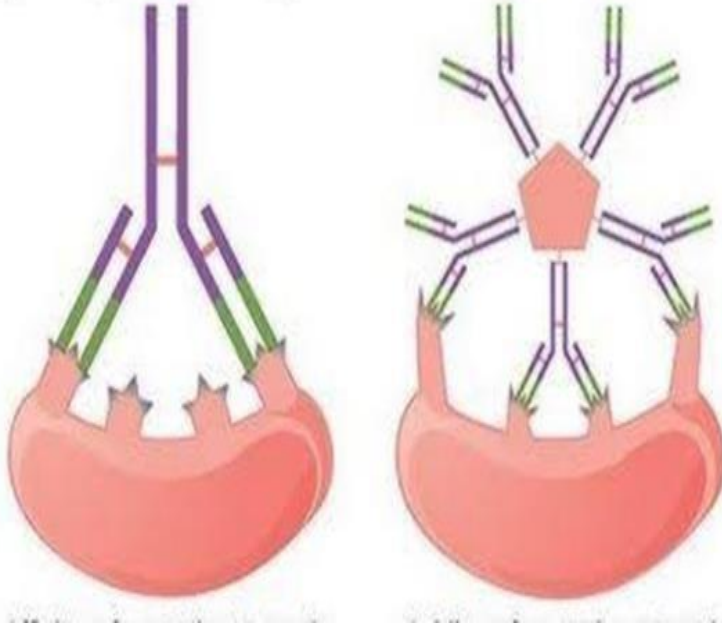
Antikor-ilmek bölgeleri



- 110 amino asitlik bölgelerdir
- Ağır ve hafif zincirler üzerindeki sabit ve değişken bölümleri tanımlar
- S-S (disülfit) bağları
- VH(variable-heavy): Ağır zincirin değişken kısmı
- CH(constant-heavy): Ağır zincirin sabit kısmı(CH1-CH2-CH3)
- VL(variable-light): Hafif zincirin değişken kısmı
- CL(constant-light): Hafif zincirin sabit kısmı
- Sabit bölge
- Değişken bölge
- Çok değişken bölge

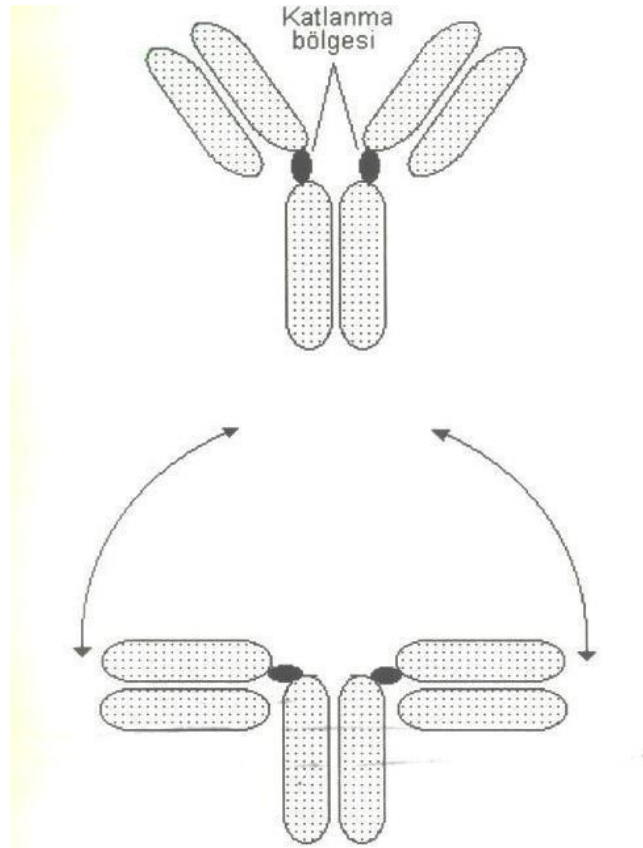
Antikor

(a) Affinity versus avidity



- CH1-CH2 arasında katlanma bölgesi bulunur
- Katlanma bölgesi sistein ve prolinden zengindir
- S-S (disülfid) bağları
- Fab:antijen bağlanma bölgeleri
- Fc: hücreye bağlanma bölgesi

Antikor

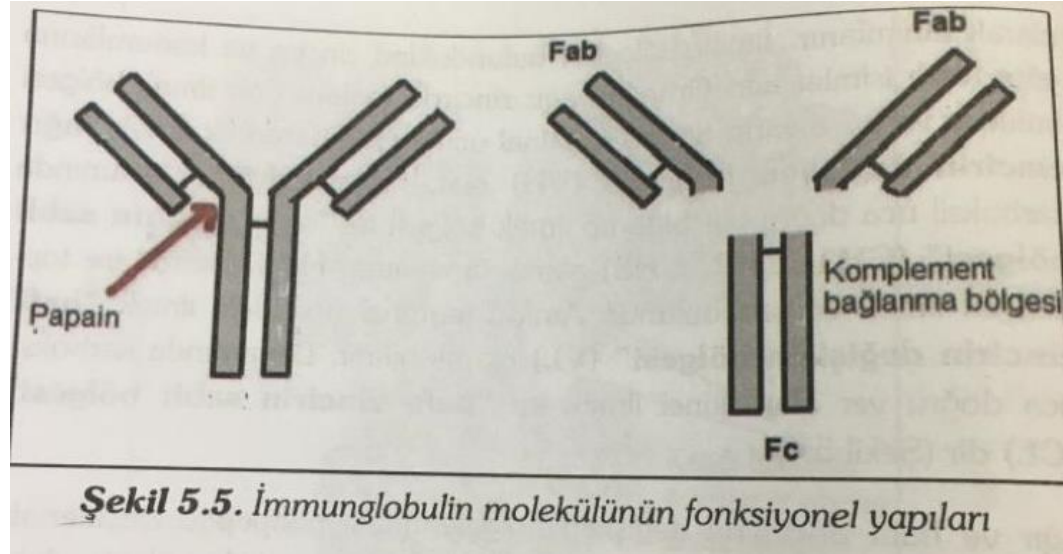


- Katlanma bölgesi sistein ve prolinden zengindir
- Antikor molekülüne esneklik kazandırır

Antikor-Fonksiyonel yapı

Papain ve pepsin gibi enzimlerle muamele edilince molekül farklı parçalara ayrılır. Toplam 3 parçaya ayrılır. İkişi birbiriyle benzer yapıdadır.

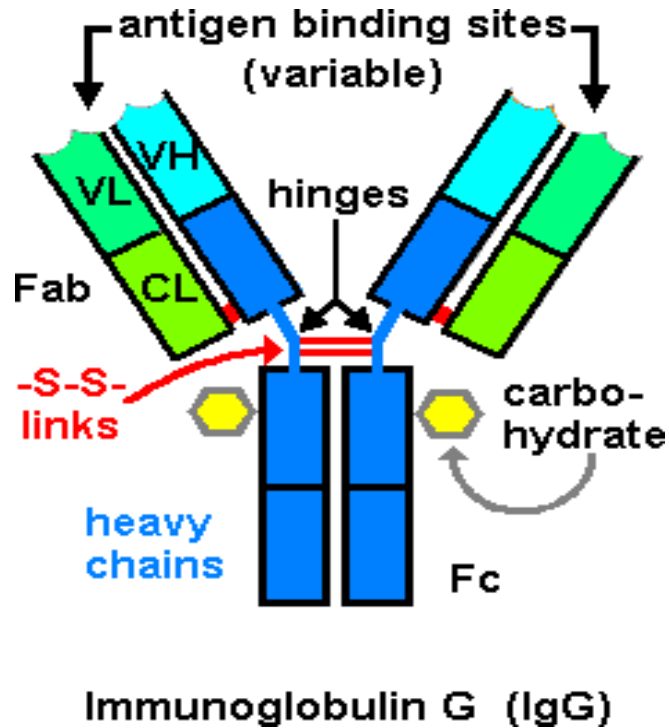
- Fab: antikor bağlanma bölgesi
- Fc: hücreye bağlanma bölgesi
- Komplement bağlanma bölgesi



Antikor -Ağır zincir tipleri

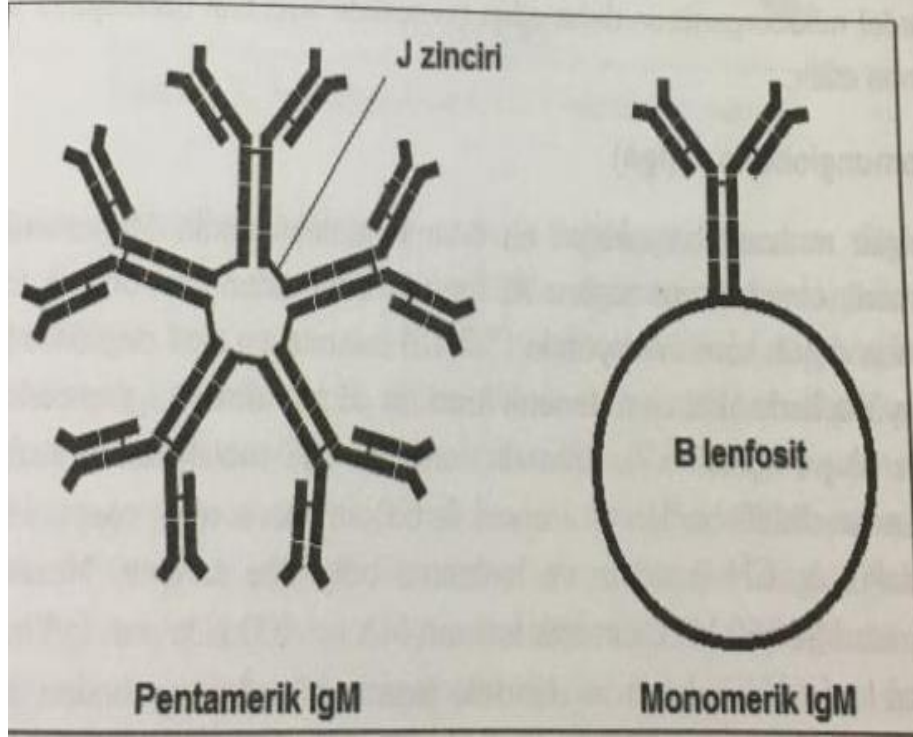
- Ağır zincir tipleri=İmmunglobulin sınıfları
- İmmunglobulinlerin ağır zincirin sabit bölgesindeki amino asit dizilimi belirler
- Ağır zincirin yapısı ayrıca türe spesifikliğı belirler
- 5 farklı ağır zincir tipi (Ig sınıfı) vardır
 - gama-IgG
 - alfa-IgA
 - delta-IgD
 - mü-IgM
 - epsilon-IgE

İmmunglobulin G (gama)



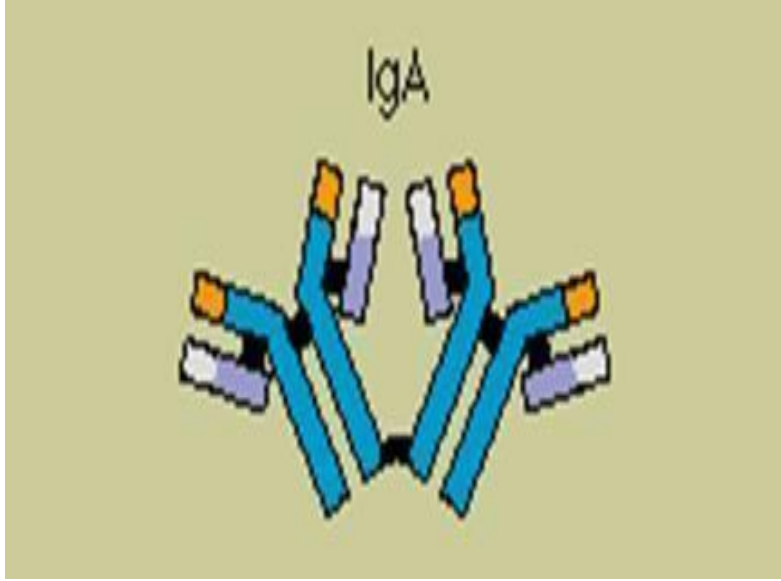
- Kanda en yüksek konsantrasyondadır (%70-80),
- Tipik monomer yapısındadır,
- MA: 160-180 kDa
- En küçük yapılı Ig molekülüdür ve kan damarlarından kolay geçer
- Dalak, ly ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir
- Aglutinasyon, opsonizasyon, toksin nötralizasyon
- Kanda, vucut sıvılarında ve mukozal yüzeylerde aktiftir

İmmunglobulin M



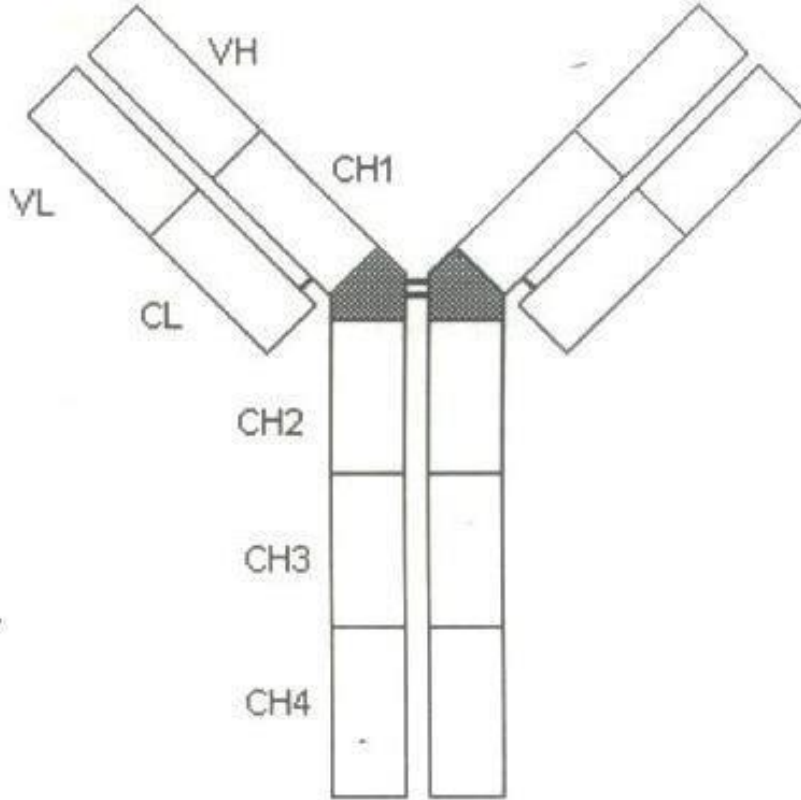
- Monomerik ve pentamerik yapıdadır
- Kanda %5-15 oranındadır
- Monomerik- B hücre yüzey reseptörü (180 kDa)
- Pentamerik- kan dolaşımında serbest form (900-950 kDa)
- J zinciri-sisteinden zengindir
- Dalak, ly ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir
- Aglutinasyon, opsonizasyon, toksin nötralizasyon(X5)
- Kan damarlarından kolay geçmez
- Kanda aktiftir
- Primer immun yanıtta yüksek konsantrasyondadır

İmmunglobulin A



- Dimerik ve monomerik yapı
- Kanda düşük konsantrasyondadır (%5-15)
- Mukozal yüzeylerde dimerik yapıda (400 kDa) bulunur
- Kanda monomerik (160 Kda) yapıdadır
- Mukozal yüzey, lenfnodülleri ve deri plazma hücreleri tarafından üretilir
- Dimerik form-J zinciri
- Dimerik form-salgısal parça
- Salgısal parça-enzimatik parçalanmaya direnç
- Kanda monomerik form: inaktif
- Mukozalarda dimerik form: immun dışlama, toksin nötralizasyon-**MUKOZAL BAĞIŞIKLIK**

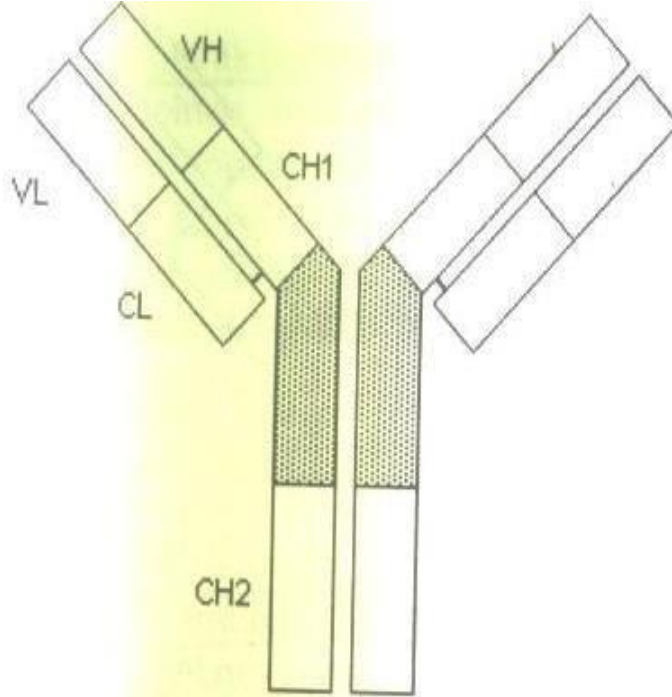
İmmunglobulin E



Şekil 5.15 İmmunglobulin E (IgE) molekülü.

- Kanda en düşük konsantrasyondadır(%0.005)
- 4 CH ilmeğine sahiptir
- MA 190 kDa
- Vucut yüzeyindeki lenfoid dokularda plazma hücreleri tarafından sentezlenir
- Görevi: paraziter reaksiyonlar ve allerjik reaksiyonlar
- Mast hücreleri vebazofillere bağlanır (sitofilik-sitotropik)
- Serbest formunun immunolojik aktivitesi düşüktür

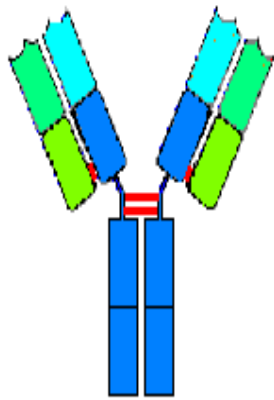
İmmunglobulin D



Şekil 5.16 İmmunglobulin D (IgD) molekülü. Molekülde CH2 bölgesi yoktur. Bunun yerine uzun bir katlanma bölgesi bulunur.

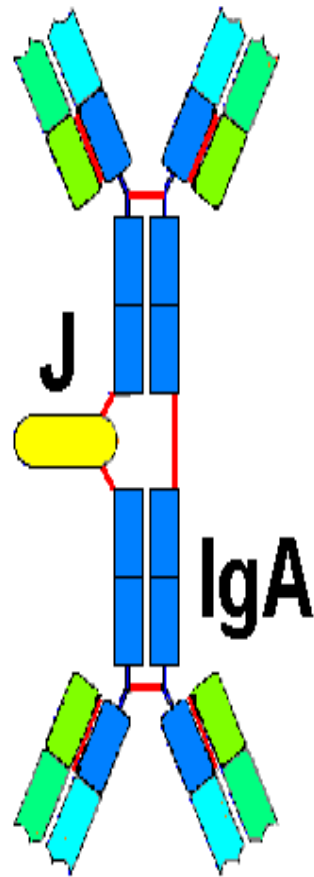
- B hücre antijen reseptörüdür
- MA170 kDa
- Ağır zincirde iki ilmek bölgesi bulunur
- İnsan, maymun, rat ve farelerde bulunur
- Kanda spontan bulunur ve inaktiftir

Immunoglobulin classes: IgG, IgA & IgM

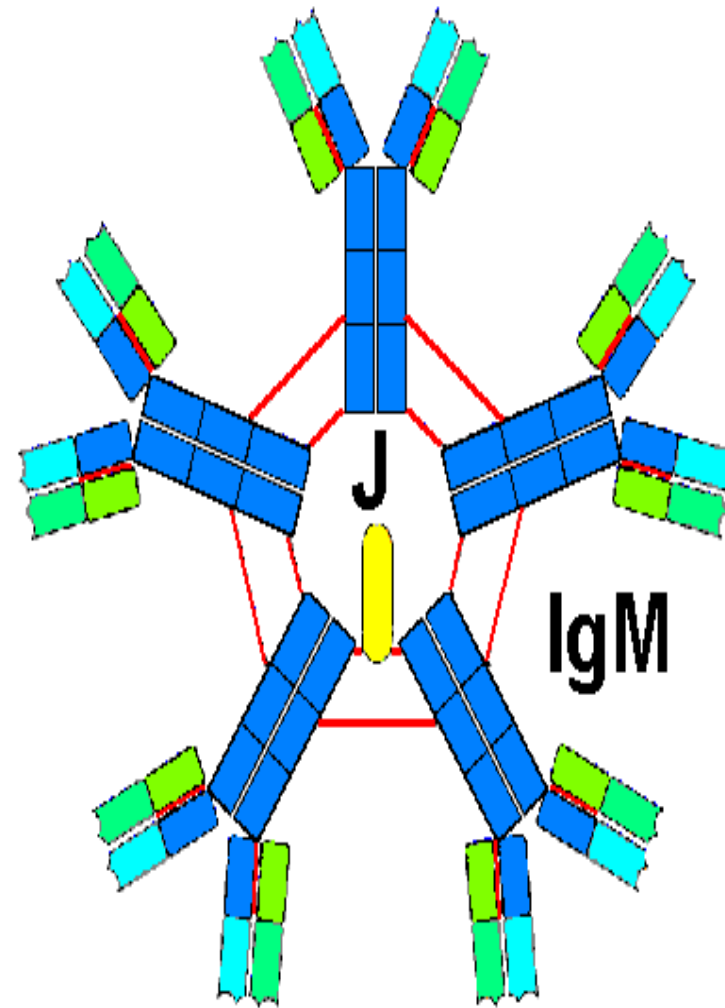


IgG

red - disulphide links
green - light chains
blue - heavy chains



IgA



IgM

KOMPLEMENTSYSTEMI

KOMPLEMENT SİSTEMİ

- Komplement sistemi konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan plazma proteinlerinden oluşur.

- Komplement sistemi, serumda aralarında hepatosit, makrofaj ve bağırsak epitel hücrelerinde bulunduğu çok çeşitli hücreler tarafından üretilen 20'nin üzerinde proteinden oluşmaktadır.
- Komplement nonspesifik bağışıklık elemanlarından biridir. Çünkü etlen ayırt etmeksizin çeşitli mikroorganizmalara bağlanarak onları lize edebilen moleküllerdir.

Serumda inaktif formda bulunan komplementin aktivasyonu için bazı koşulların yerine gelmesi gereklidir. Bu koşullardan biri antijen antikor reaksiyonudur. Antijen spesifik antikor molekülü ile reaksiyona girdiğinde antikorun Fc bölgesindeki “komplement bağlanma bölgesi” açığa çıkar ve bu bölgeye serumdaki komplement bağlanır.

Komplementi aktive eden aktive eden faktörlerden diğeryse bazı mikroorganizmaların yüzeyine direk olarak bağlanabilme özelliğidir.

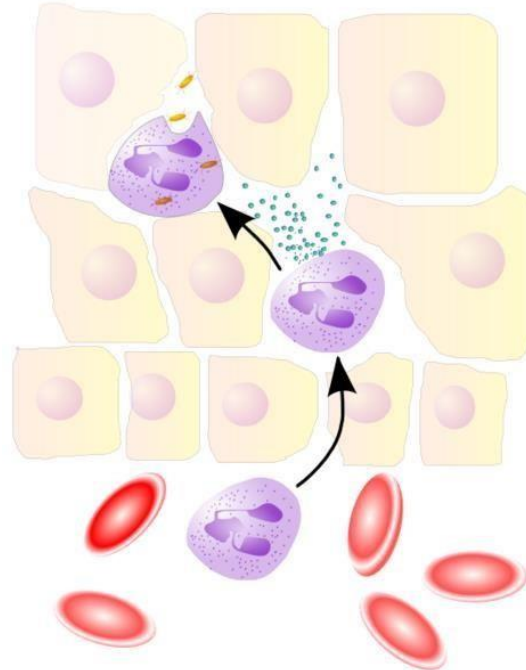
Komplement reaksiyonlarının son basamağı “terminal yol” olarak bilinir. Bu son aşamada “membran atak kompleksi” adı verilen bir son ürün oluşur. Bu kompleks hedef molekülü/hücreyi lize etme fonksiyonuna sahiptir.

KOMPLEMENT SİSTEMİNİN FONKSİYONLARI

- **1- Opsonizasyon:** Komplementin C3b parçası bir opsonindir. Bu parça mikroorganizmaların yüzeyine bağlanır ve böylece C3b reseptörü taşıyan makrofajlara bağlanarak m.o'ların daha kolay fagosite olmasını sağlar.
- **2- Kemotaktik Etki:** Komplement sisteminin ara ürünü olan C5a ve C3a kemotaktik etkilidir. Özellikle eozinofil ve nötrofillerin reaksiyon bölgesine göç etmelerinde oldukça etkindirler.

KOMPLEMENT SİSTEMİNİN FONKSİYONLARI

3- Yangı Uyarımı: C3a, C4a ve C5a parçaları lokal yangı uyarımında önemli rol alırlar. Özellikle damar geçirgenliğini arttırarak ve düz kas kontraksiyonlarına sebep olarak yangı hücrelerini bölgeye çekerler. Böylece lokal yangı uyarımı başlar



SİTOKİNLER

SİTOKİNLER

- İmmun sistem hücreleri tarafından salgılanan ve hücrelerin özelliklerini veya fonksiyonlarını etkileyen küçük proteinlerdir.

Kökenlerine göre Sitokinler

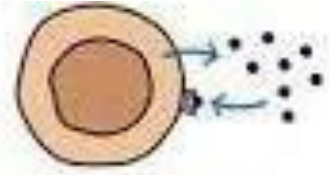
- Makrofajlar → monokin
- Lenfositler → lenfokin
- Lökositler → interlökin

Monokin: Mononükleer fagositer hücreler tarafından sentezlenen sitokinler.

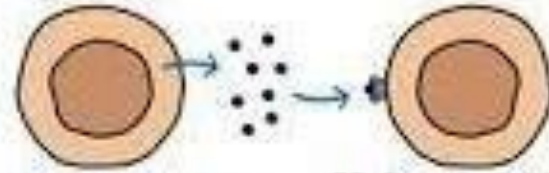
Lenfokinler: Aktif lenfositler tarafından sentezlenen sitokinler

İnterleukinler: Lökositler arasında mediatör olarak etkili olan sitokinler

Sitokinlerin Etki Tarzları



Otokrin etki



Parakrin etki

Yakındaki hücre



Endokrin etki

Uzaktaki hücre

SİTOKİNLERİN FONKSİYONLARI

- **1-Doğal bağışıklıkta görev alan sitokinler:** Bu gruptakiler marofaj aktivasyonu, dendritik hücre aktivasyonu, NK hücre aktivasyonu gibi fonksiyonlara sahiptir. Örneğin: TNF α , IL1, IL10 IL12 verilebilir.
- **2-Spesifik bağışıklıkta görev alan sitokinler:** Bu grup ise B lenfosit aktivasyonu ve farklılaşması, antikor sentezi, isotip değişimi, affinite maturasyonu gibi spesifik bağışıklık reaksiyonlarında görev alırlar. Örneğin; IL2, IL4, IL5, TGF β

3- Hematopoetik uyarımda görev alan sitokinler: Bazı sitokinler immun sistem hücrelerinin kemik iliğinde oluşmalarından, olgunlaşmalarından sorumludur. Örneğin; IL3, IL7, IL9, IL11